

肝硬化患者骨密度的改变

付 蕾, 周 力, 陈晓琴

背景资料
慢性肝病可引起骨质疏松, 最终可导致骨折的发生率升高。肝病骨质疏松是全身性的, 但测定部位的敏感度及骨密度与肝功能的相关性仍不清楚。

付蕾, 周力, 陈晓琴, 贵阳医学院附属医院消化内科 贵阳市 550004
作者贡献分布: 本研究资料收集整理、数据分析及本文写作由付蕾完成; 周力与陈晓琴对文章的知识性内容批判性审阅和指导。
通讯作者: 付蕾, 住院医师, 550000, 贵州省贵阳市, 贵阳医学院附属医院消化内科。fulei790318@tom.com
电话: 0851-6672077
收稿日期: 2009-05-15 修回日期: 2009-09-14
接受日期: 2009-09-15 在线出版日期: 2009-09-28

Changes in bone mineral density in patients with liver cirrhosis

Lei Fu, Li Zhou, Xiao-Qin Chen

Lei Fu, Li Zhou, Xiao-Qin Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Correspondence to: Lei Fu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. fulei790318@tom.com
Received: 2009-05-15 Revised: 2009-09-14
Accepted: 2009-09-15 Published online: 2009-09-28

Abstract

AIM: To observe changes in bone mineral density (BMD) of the femur and lumbar spine in patients with liver cirrhosis and analyze factors potentially correlated with such changes.

METHODS: Sixty liver cirrhosis patients, of which 22 had Child-Pugh A liver function, 18 had Child-Pugh B, and 20 had Child-Pugh C, and 42 healthy volunteers were included in the study. The BMD of the femur and lumbar spine as well as serum calcium (Ca^{2+}), inorganic phosphate (P^{3+}) and cholinesterase (CHE) were simultaneously measured in both groups. Other parameters such as age, body mass index (BMI) and liver function were also recorded.

RESULTS: The BMD of the femur and lumbar spine was significantly lower in liver cirrhosis patients than in normal controls ($P < 0.05$ and 0.01 , respectively). The BMD of the lumbar spine was significantly lower in patients with Child-Pugh A liver function than in normal controls

and patients with Child-Pugh C liver function (0.851 ± 0.207 vs 1.070 ± 0.222 and 1.036 ± 0.192 , respectively; both $P < 0.05$). A linear correlation was noted between the BMD of the femur and lumbar spine and BMI ($r = 2.3$ and 2.418 , respectively; both $P < 0.05$) as well as between lumbar BMD and CHE ($r = 2.734$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The change in the BMD of the lumbar spine was more significant than that in the BMD of the femur in patients with liver cirrhosis. CHE may predict, to some extent, the change in lumbar BMD.

Key Words: Liver cirrhosis; Bone mineral density; Serum calcium; Cholinesterase

Fu L, Zhou L, Chen XQ. Changes in bone mineral density in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(27): 2850-2853

摘要

目的: 探讨肝硬化患者腰椎、股骨骨密度的改变以及肝功能、血钙、血磷、体质量指数(BMI)等相关因素的关系。

方法: 102名受试者分为两大组: 肝硬化组60例, 其中Child-Pugh A级22例, B级18例, C级20例; 正常对照组42例, 两组均同步检测其腰椎、股骨骨密度 Ca^{2+} 、 P^{3+} 及胆碱酯酶。另外收集肝硬化患者的年龄、BMI以及肝功能等指标。

结果: 肝硬化组腰椎、股骨骨密度均较对照组明显降低($P < 0.05$ 或 0.01)。Child C腰椎骨密度较对照组、Child A级差异明显, 统计学有显著性差异(0.851 ± 0.207 vs 1.070 ± 0.222 , 1.036 ± 0.192 , 均 $P < 0.05$)。肝硬化患者的腰椎、股骨骨密度均与BMI有直线相关性($r = 2.3$, 2.418 , 均 $P < 0.05$), 同时腰椎骨密度还与胆碱酯酶有直线相关性($r = 2.734$, $P < 0.05$)。

结论: 慢性肝硬化患者腰椎骨密度的改变比股骨明显; 胆碱酯酶反应了肝脏的储备能力与肝脏损害的程度, 一定程度上可预测肝硬化腰椎骨密度是否改变。

同行评议者
黄晓东, 副主任医师, 武汉市中心医院消化内科

关键词: 肝硬化; 骨密度; 血钙; 胆碱酯酶

付蕾, 周力, 陈晓琴. 肝硬化患者骨密度的改变. 世界华人消化杂志 2009; 17(27): 2850-2853
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2850.asp>

0 引言

慢性肝病所引起的骨代谢异常被称为肝性骨病. 肝硬化可导致骨密度减少及骨质疏松, 骨密度(bone mineral density, BMD)检查是判断骨质疏松的主要诊断依据. 目前许多文献都探讨了肝硬化时尺骨、桡骨BMD的改变, 而对腰椎及股骨BMD改变的相关文献非常少. 因此本文主要探讨肝硬化时, 腰椎及股骨BMD的改变.

1 材料和方法

1.1 材料 选自2006-2008年在我院住院的男性肝硬化患者60例, 年龄45-66(平均年龄54.7)岁, 体质量指数(body mass index, BMI)17.26-26.06 kg/cm². 其中肝炎后肝硬化28例, 酒精性肝硬化18例, 原发性胆汁性肝硬化1例, 混合性肝硬化12例, 隐源性肝硬化1例. 60例患者Child-Pugh分级分别为: A级22例, B级18例, C级20例. 根据实用消化病学肝硬化诊断要点^[1], 进行综合判断. 骨质疏松诊断采用1994年世界卫生组织定义骨质疏松(osteoporosis, OP)为BMD较成年人骨量峰值减低2.5个标准差以上^[2]. 对照组: 42例, 均为男性, 年龄47-65(平均年龄55.2)岁, BMI 18.13-28.25 kg/cm². 除外肝、肾、血液及内分泌系统疾病等患者, 均为健康体检者. 其中, 长期饮酒的健康体检者也被排除. 对照组年龄、BMI与肝硬化组无统计学差异.

1.2 方法 肝硬化组每位患者均行肝功能检查. 肝硬化组与对照组均同步检测腰椎、股骨BMD、血Ca²⁺、P³⁺、胆碱酯酶测定. 采用通用电气公司lunar双能量X线吸收BMD测量仪检测受试者腰椎、股骨BMD. 生化指标测定采用贝克曼CX-7全自动生化分析仪.

统计学处理 试验数据以mean±SD表示. 计量资料采用 t 检验; 两因素分析采用直线相关分析法. 统计学处理应用SPSS11.5统计软件分析. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 BMD、血钙、胆碱酯酶的变化 肝硬化组腰椎BMD、股骨BMD均较对照组明显降低. Child C腰椎BMD较对照组、Child A级差异明显, 统

计学有显著性差异(0.851 ± 0.207 vs 1.070 ± 0.022 , 1.036 ± 0.192 , 均 $P<0.05$). 肝硬化组Child C级与Child B级、Child A级股骨BMD与对照组相比虽然有明显下降, 但差异无显著统计学意义($P>0.05$). 肝硬化患者的血钙浓度较对照组均有明显下降, 其中Child C级较对照组; Child B级与对照组比较差异明显, 有统计学意义(1.933 ± 0.183 , 2.078 ± 0.131 vs 2.18 ± 0.173 , 均 $P<0.05$). Child A级、Child B级、Child C级肝硬化患者的胆碱酯酶逐渐下降. Child A级、Child B级、Child C级较对照组有明显降低, 统计学有显著性差异(3506.957 ± 943.429 , 2093.687 ± 959.802 , 1594.033 ± 873.392 vs 5481.820 ± 488.223 均 $P<0.001$, 表1).

2.2 各项指标与腰椎BMD的相关性 肝硬化患者的腰椎BMD与患者年龄、BMI、血Ca²⁺、血P³⁺、肝功能各项指标进行直线相关分析. 结果只有BMI及胆碱酯酶与腰椎BMD呈直线相关($r=2.3, 2.734$, 均 $P<0.05$, 表2).

2.3 各项指标与股骨BMD的相关性 肝硬化患者的股骨BMD与患者年龄、BMI、血Ca²⁺、血P³⁺、肝功能各项指标进行直线相关分析. 结果只有BMI与股骨BMD呈直线相关($r=2.418$, $P<0.05$, 表3).

3 讨论

本研究显示, 肝硬化患者有低血钙状态, 并且与肝功能Child-Pugh级别逐渐增加而降低明显, 表明肝脏病变程度越重, 血钙浓度越低. 可能与下列因素有关: (1)低蛋白血症: 肝硬化时由于肝脏合成蛋白能力下降, 而导致低蛋白血症. 血清钙在体内以离子钙、蛋白结合钙及少量弥散钙3种形式存在, 以蛋白结合钙为主. 一般在体内70%-85%蛋白结合钙与血清白蛋白相结合. 肝硬化时血清白蛋白减少, 蛋白结合钙与蛋白结合减少^[3], 再加上由于肝硬化导致的钙的吸收减少, 故而血清总钙浓度下降. (2)正常情况下, 维生素D₃首先经肝脏在25位上羟化形成25-OHD₃, 随后经肾脏在1位上羟化形成1, 25-(OH)₂D₃. 由于肝硬化是弥漫性肝实质性的损害, 维生素D在肝脏进行的25位上的羟化作用受损. 25-OHD₃合成减少, 导致肾脏合成具有活性1, 25-(OH)₂D₃减少, 肠道黏膜对钙的吸收减少, 最后导致低钙血症. (3)肝硬化门脉高压与低钙血症关系: 肝硬化门脉高压时, 胃肠道淤血, 钙吸收减少. (4)胆汁分泌减少: 肝硬化时, 由于肝细胞受损, 分泌胆

研发前沿
尽管慢性肝病会引起骨质疏松已得到广泛认可, 但腰椎与股骨骨密度变化最敏感的部位仍不清楚. 是目前该领域研究难点.

应用要点
本研究结果提示在临床工作中,对于胆碱酯酶过低的患者,要注意预防骨折的发生。

表 1 对照组和肝硬化组BMI、BMD、Ca²⁺、P³⁺及CHE指标的检测结果

分组	n	BMD(g/cm ²)		Ca ²⁺ (mmol/L)	P ³⁺ (mmol/L)	CHE(IU/L)
		腰椎	股骨			
肝硬化组						
Child A级	22	1.036 ± 0.192	0.939 ± 0.183	2.123 ± 0.381	1.011 ± 0.173	3506.957 ± 943.429 ^b
Child B级	18	0.997 ± 0.224	0.921 ± 0.178	2.078 ± 0.131 ^a	1.153 ± 0.262	2093.687 ± 959.802 ^b
Child C级	20	0.851 ± 0.207 ^{ac}	0.854 ± 0.211	1.933 ± 0.183 ^a	1.010 ± 0.397	1594.033 ± 873.392 ^b
对照组	42	1.070 ± 0.220	0.932 ± 0.174	2.180 ± 0.173	1.181 ± 0.080	5481.820 ± 498.223

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组; ^cP<0.05 vs Child A级。

表 2 各项指标与腰椎BMD的相关性

分组	相关系数	P值
年龄	-0.047	>0.05
BMI	2.300	<0.05
Ca ²⁺	1.305	>0.05
P	1.075	>0.05
ALT	0.346	>0.05
AST	0.488	>0.05
ALT/AST	0.415	>0.05
TBIL	-0.470	>0.05
DBIL	-0.410	>0.05
IBIL	-0.632	>0.05
白蛋白	0.651	>0.05
球蛋白	0.208	>0.05
A/G	0.529	>0.05
碱性磷酸酶	0.641	>0.05
γ-谷氨酰转肽酶	0.134	>0.05
胆碱酯酶	2.734	<0.05

表 3 各项指标与股骨BMD的相关性

分组	相关系数	P值
年龄	-1.838	>0.05
BMI	2.418	<0.05
Ca ²⁺	0.585	>0.05
P	0.586	>0.05
ALT	0.102	>0.05
AST	0.114	>0.05
ALT/AST	0.404	>0.05
TBIL	0.241	>0.05
DBIL	0.190	>0.05
IBIL	0.366	>0.05
白蛋白	-0.705	>0.05
球蛋白	-0.046	>0.05
A/G	0.196	>0.05
碱性磷酸酶	0.565	>0.05
γ-谷氨酰转肽酶	0.032	>0.05
胆碱酯酶	0.536	>0.05

汁减少,肠道内胆盐也随之减少,影响了维生素D的吸收。

本组资料显示,肝硬化患者胆碱酯酶活性下降与患者BMD呈直线相关。胆碱酯酶是由肝脏合成的,肝细胞损害后,此酶合成减少。胆碱酯酶是肝硬化发展过程中,反映肝脏储备功能较敏感的指标,与肝病的严重程度平行,可判别肝脏损害的程度。本组资料显示肝硬化组腰椎BMD与胆碱酯酶呈直线相关,且腰椎BMD与肝功能分级有关,随Child-Pugh分级逐渐降低。因此胆碱酯酶可预测肝硬化损害程度,还可以预测肝硬化患者腰椎BMD是否改变。

在其他OP的相关文献中,资料表明BMD与BMI呈正相关^[4-7]。本研究中,我们发现肝硬化患者的BMD异常与BMI直线相关。随着BMI减少,BMD呈下降趋势。与任芸芸 *et al*认为当BMI<30 kg/cm²时,随着BMI增加,BMD呈上升趋势,当超

过30 kg/cm²后反而下降^[6]相一致。由于腹水对体质量改变的影响,此次研究没有能验证肝硬化患者的BMD在排除掉腹水对体质量的影响后,与患者的实际BMI呈正相关。所以BMI虽然可预测肝硬化BMD的情况,但前提需排出腹水对BMI的影响。

本研究显示肝硬化患者的腰椎和股骨BMD相比较,腰椎更容易发生OP。我们认为这可能与腰椎含有大量松质骨,代谢快有关。这与OP的机制中,慢性钙缺乏主要侵犯椎体一致。这个结果与陈琳 *et al*研究有所不同。在她们的研究中指出乙型肝炎后肝硬化患者股骨颈、Ward三角最为明显,OP的好发部位依次为股骨近端、腰椎、前臂^[8]。他们并没有在文中提出所收集的肝硬化患者的Child-Pugh分级、胆碱酯酶等肝功能的具体情况,因而,我们考虑可能是由于我们与他们研究的患者肝硬化病因及肝损程度不同而导

致结果不一样. 我们研究的患者除乙型肝炎后肝硬化外, 还有酒精性肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、隐源性肝硬化、混合性肝硬化. 而陈琳 *et al* 的研究对象都为乙型肝炎后肝硬化. 在我们的研究中发现, 虽然不同病因的肝病对血钙及BMD的影响是有区别的, 但是影响结果并无明显的统计学差异, 这可能与我们的例数较少有关. 关于不同病因的肝病BMD的研究, 我们计划在后续的研究中, 通过增加例数来进行进一步研究. 同时, 因为陈琳 *et al* 没有在文献中提到他们研究的患者具体的肝功能分级及胆碱酯酶等肝功能情况, 所以, 这可能也是导致我们研究结果不一致的原因. 另外, 我们的研究发现肝功能Child C级比Child B级、Child A级的BMD改变更明显, 更容易发生OP及骨量减少. 提示肝硬化的病变参与了OP的发生. 动态观察BMD可提示肝硬化损害所致骨病的程度, 也可预测肝硬化的病情进展.

OP是肝硬化的常见并发症. 肝硬化中腰椎的OP比股骨更加明显. 胆碱酯酶、 Ca^{2+} 、BMI对肝硬化患者的BMD改变呈正相关. 胆碱酯酶反应了肝脏的储备能力, 反应了肝脏损害的程度, 在一定程度上可预测肝硬化腰椎BMD是否改变. BMI虽然也可预测肝硬化BMD的情况, 但前提需排除腹水对BMI的影响. 动态观察BMD可提示肝硬化损害所致骨病的程度, 也可预测肝硬化的病情进展.

4 参考文献

- 1 于皆平, 沈志详, 罗和生. 实用消化病学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2007: 751
- 2 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129
- 3 安纪红, 王勇. 肝硬化患者血清钙、磷、甲状旁腺素及骨密度指标的变化与Child-Pugh分级的关系. *传染病信息* 2007; 20: 107-128
- 4 李兰, 周侗, 邵康. 体重质量指数与557例绝经后妇女骨密度变化的关系研究. *中国骨质疏松杂志* 2004; 10: 493-494
- 5 Wang MC, Bachrach LK, Van Loan M, Hudes M, Flegal KM, Crawford PB. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone* 2005; 37: 474-481
- 6 任芸芸, 张玉华, 常才. 绝经后骨丢失的初步探讨及体重指数对骨密度的影响. *中国医学影像技* 1999; 15: 723-724
- 7 Barrea G, Bunout D, Gattas V, de la Maza MP, Leiva L, Hirsch S. A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition* 2004; 20: 769-771
- 8 陈琳, 陈友华, 黄云花. 肝硬化患者骨密度测定的临床意义. *江苏医药杂志* 2002; 28: 474
- 9 余小虎. 肝硬化性骨质疏松研究进展. *国外医学·消化疾病分册* 2003; 23: 111-113
- 10 王义国, 刘倩, 王文奇, 陈自平, 闫明先. 乙型肝炎肝硬化骨代谢异常的临床研究. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 33-36
- 11 赵军, 伍庆. 阻塞性黄疸患者骨密度的改变. *四川省卫生管理干部学院学报* 1999; 18: 62
- 12 吴冀川, 李蓬秋, 张学军. 酗酒与骨质疏松18例分析. *中国实用内科杂志* 2001; 21: 552
- 13 Szalay F, Folhoffer A, Horvath A, Csak T, Speer G, Nagy Z, Lakatos P, Horvath C, Habior A, Tornai I, Lakatos PL. Serum leptin, soluble leptin receptor, free leptin index and bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 923-928
- 14 陈自平, 刘倩, 王文奇, 闫明先. 乙肝后肝硬化患者血清IL-1 β 、TNF- α 变化和骨质改变的关系. *临床肝胆病杂志* 2000; 16: 216-218
- 15 张小晋, 宋丽清. 慢性肝病骨代谢的临床研究初步探讨. *中华消化杂志* 1996; 16: 55-56
- 16 陈晓琴, 周力, 姜琼, 吕锐. 测定血清胆碱酯酶活力在肝硬化疗效及预后观察中的意义. *贵州医药* 2001; 25: 102-103

同行评价

本文研究内容较重要, 为肝硬化病情预测提供了充足的有意义的信息, 有一定的意义.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (科学编辑: 李军亮 2009-09-28)