

肝硬化患者发生骨质疏松的相关因素分析及模型构建

何理想¹, 郑长涛², 朱琪^{2*}

(1. 福建医科大学附属泉州第一医院感染性疾病科, 福建 泉州 362046; 2. 厦门大学附属福州第二医院消化内科, 福建 福州 350007)

摘要: [目的] 探讨肝硬化患者发生骨质疏松(OP)的影响因素,并构建相关危险因素模型。[方法] 对符合相关指南诊断标准的肝硬化患者应用 Discovery Wi 骨密度仪检测其骨密度,筛选出发生 OP 的患者。通过 Logistic 回归分析统计方法对性别、年龄、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、碱性磷酸酶(ALP)、血钙(Ca)等相关因素进行分析,构建 Logistic 回归模型。[结果] 肝硬化患者共计 75 例纳入研究,发生 OP 的占 46.7%(35 例),未发生 OP 的占 53.3%(40 例)。单因素分析结果显示,OP 组患者的年龄、IL-1、IL-6、ALP 水平均高于未发生 OP 组,OP 组患者的血 Ca 水平低于未发生 OP 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素回归分析结果显示,性别为女性及较高的 IL-1 水平为肝硬化患者发生 OP 的危险因素,较高的血 Ca 水平则为保护因素。影响因素 Logistic 回归模型为 $P = e^s / (1 + e^s)$, $s = -9.048 + 3.184X_1 + 0.194X_2 - 3.959X_3$, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $P = 0.904 > 0.05$,表明该回归方程的拟合度好。通过受试者工作特征(ROC)曲线评价并确定诊断临界点,ROC 曲线下面积为 0.984(95%置信区间为 0.96~1.00, $P < 0.05$);计算约登指数获取最佳截断值,当截断值为 0.411 时该点的灵敏度为 97.1%,特异度为 92.5%,即为最佳临界值。[结论] 肝硬化患者发生 OP 的机制可能与年龄、性别、IL-1、IL-6、ALP 及血 Ca 水平有关,其中性别、IL-1 水平和血 Ca 水平是本组研究患者的主要相关因素。该模型可为预测肝硬化患者是否发生 OP 提供参考性指导。

关键词: 肝硬化;骨质疏松;相关因素分析;Logistic 回归模型

中图分类号:R512.62

文献标志码:A

文章编号:0438-0479(2025)05-0868-07

Related factors analysis and model construction of osteoporosis in patients with cirrhosis

HE Lixiang¹, ZHENG Changtao², ZHU Qi^{2*}

(1. Department of Infectious Diseases, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362046, China;
2. Department of Gastroenterology, Fuzhou Second Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350007, China)

Abstract: [Objective] The incidence of osteoporosis (OP) in cirrhosis patients is increasing year by year, especially in the decompensated stage, which increases the risk of fractures and may develop into disability or even threaten life, seriously affecting the survival quality and prognosis of patients. Moreover, due to its stealthy onset, OP has no obvious clinical manifestations in the early stage and is easily overlooked. Therefore, it is worthwhile to explore abnormalities of bone density and bone metabolism in cirrhosis patients in order to provide early intervention and improve their survival quality. By analyzing bone density, bone metabolism-related factors, and biochemical indicators separately in cirrhosis patients, this study aims to explore the correlation between OP in cirrhosis patients and various factors (bone metabolism-related factors and biochemical indicators, as well as the influencing factors of OP in cirrhosis patients), and construct a risk factor model to provide a stronger theoretical basis for early intervention in patients with

收稿日期:2024-03-31 录用日期:2024-12-20

基金项目:福州市卫生计生科研创新团队培养项目(2018-s-wt5)

* 通信作者: zhuqi8979@163.com

引文格式:何理想,郑长涛,朱琪. 肝硬化患者发生骨质疏松的相关因素分析及模型构建[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2025, 64(5):868-874.

Citation: HE L X, ZHENG C T, ZHU Q. Related factors analysis and model construction of osteoporosis in patients with cirrhosis [J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2025, 64(5):868-874. (in Chinese)



abnormal cirrhosis indicators. [Methods] Bone density of cirrhosis patients was measured by Discovery Wi bone density meter according to the relevant guideline diagnostic criteria. OP patients were selected from the screened patients. Using Logistic regression analysis, related factors such as gender, age, interleukin-1 (IL-1), IL-6, alkaline phosphatase (ALP), blood calcium (Ca) were analyzed to determine the correlations between the occurrence of OP in cirrhosis patients and the above bone metabolism-related factors or biochemical indicators, and finally a Logistic regression model was constructed. The model was validated by verifying the degree of fitting and calculating the Youden index, thereby obtaining the optimal cut-off value of the regression equation. [Results] A total of 75 patients with cirrhosis were included, with 46.7% (35 patients) developing OP and 53.3% (40 patients) not developing OP. Univariate analysis showed that age, IL-1, IL-6, and ALP levels in the OP group were higher than those in the non-OP group, while blood Ca levels were lower in the OP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis further showed that female gender and higher IL-1 level were risk factors for OP in cirrhosis patients, while higher blood Ca levels were protective factors. The Logistic regression model for influencing factors was: $P = e^s / (1 + e^s)$, $s = -9.048 + 3.184X_1 + 0.194X_2 - 3.959X_3$. The Hosmer-Lemeshow goodness of fit test yielded $P = 0.904 > 0.05$, indicating a good model fit. The critical point of diagnosis was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve evaluation; the area under ROC curve was 0.984 (95% confidence interval: 0.96 - 1.00, $P < 0.05$). The optimum cut-off value was obtained by calculating the Youden index. When the cut-off value was 0.411, the sensitivity of this point was 97.1%, and the specificity was 92.5%, which was the best critical value. [Conclusion] The mechanism of OP occurring in cirrhosis patients may be related to age, gender, IL-1, IL-6, ALP, and blood Ca levels, among which gender, IL-1 level, and blood Ca level are the main relevant factors. Male gender, low IL-1 levels, and high blood Ca levels are protective factors against OP occurring in cirrhosis patients. The regression model shows good predictive performance, and may provide valuable reference guidance for predicting the occurrence of OP in cirrhosis patients.

Keywords: cirrhosis; osteoporosis; related factor analysis; Logistic regression model

肝硬化是目前全球主要的健康问题之一,在全球最常见死因中排在第 11 位^[1-2]。骨质疏松(OP)作为肝硬化的并发症之一,其发病率呈现逐年上升的趋势,且由于其发病隐蔽,早期无明显的临床表现,很容易被忽视,如果不进行及时正确的治疗,病情可能会加重,发生骨折的风险也会逐渐增大,可能发展成残疾甚至危及生命,严重影响患者的生存质量和预后效果^[1,3-4]。然而,目前对于肝硬化患者发生 OP 的影响因素方面的研究相对较少。已有研究显示,在某些骨密度不符合 OP 诊断标准的患者中,仍存在 OP 相关脆性骨折,这提示骨密度并非是 OP 骨折风险的唯一预测指标^[1]。同时考虑到在 OP 发生初期骨密度的敏感性不高,而碱性磷酸酶(ALP)、血 Ca 以及白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 水平等指标是常见的用来反映体内骨代谢状态的相关因子及生化指标^[5-8],故本研究将通过横断面研究临床观察肝硬化患者,通过对该类患者的性别、年龄、IL-1、IL-6、ALP、血 Ca 水平和骨密度检测结果的相关分析,分析其发生 OP 的相关危险因素,并构建合理的模型来预测发生的概率,以期为临床上对相关指标异常的肝硬化患者进行提早干预提供更多的理论依据,提高对 OP 高危人群的临床识别能力,从而改善该类患者的生存质量,同时在一定程度上减轻患者的经济压力。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料

本研究病例来源于 2021 年 5 月至 2022 年 5 月期间就诊于厦门大学附属福州第二医院消化内科的肝硬化患者共 75 例,年龄(55.20±11.80)岁。临床严格随访均符合《肝硬化诊治指南》(2019 年版)中肝硬化诊断标准^[1](表 1)。排除项:患有严重感染、心脑血管疾病、糖尿病、肾脏疾病、肺部疾病、血液系统疾病、甲状腺疾病以及肿瘤等的患者,或长期使用糖皮质激素、甲状腺激素或其类似物、氟化物等对骨骼代谢有影响的患者,或日常口服钙片及维生素 D 的患者。本研究经福州市第二医院医学伦理委员会批准(审批号 2021014)。

1.2 研究方法

1.2.1 骨密度评估

骨密度检测使用美国豪洛捷(HOLOGIC)公司的 Discovery Wi 骨密度仪,由专人检测。检测时被检测者需脱下含金属元素的衣服及首饰、手表等物品;被检测者采用仰卧位,用腰椎检查垫抬起被检测者的下肢,并选择 L1~L4 正位及股骨颈进行检测。结果以 g/cm^2 为计量单位。骨密度检测结果通常依据年龄或绝经状态用 T-值或 Z-值来判断。根据《原发性骨质疏

表 1 肝硬化诊断标准
Tab. 1 Diagnostic criteria for cirrhosis

诊断标准	代偿期肝硬化(满足以下 4 条之一)	失代偿期肝硬化(同时满足以下 2 条)
第 1 条	肝脏病理检查与肝硬化组织学相一致	具备肝硬化的诊断依据
第 2 条	内镜显示除非肝硬化门脉高压以外的食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张	发生腹水、胃食管静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等与门静脉高压有关的并发症及/或肝功能下降
第 3 条	B 超、肝硬度或 CT 等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压特征:如脾大、门静脉直径 ≥ 1.3 cm, 肝硬度值测定符合肝硬化诊断界值	
第 4 条	无组织学、内镜或影像学检查者,以下检查指标异常提示存在肝硬化(需符合 4 条中 2 条):1) 无其他原因可以解释的血小板水平 $< 100 \times 10^9 L^{-1}$;2) 排除营养不良或肾病等其他因素后,血清白蛋白质量浓度 < 35 g/L;3) 国际标准化比值 > 1.3 或血浆凝血酶原时间延长(停用溶栓或抗凝药 7 d 以上);4) 天冬氨酸氨基转移酶/血小板比率指数(APRI)成人评分 > 2	

松症诊疗指南(2022)》中双能 X 射线吸收检测法(DEXA)的评估结果对骨密度进行分类^[9](表 2)。

表 2 根据 DEXA 检测结果对骨密度进行分类的标准
Tab. 2 Criteria for classifying bone density according to DEXA test results

分类	T-值
正常	> -1.0
低骨量	$-2.5 \sim -1.0$
骨质疏松	< -2.5
严重骨质疏松	$< -2.5 + \text{脆性骨折}$

注: $T\text{-值} = (\text{实测值} - \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度}) / \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差}$ 。

1.2.2 记录临床资料

记录患者的年龄、性别、IL-1、IL-6、ALP、血 Ca 水平及骨密度检测结果。其中 IL-1、IL-6 表达情况使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,单位为 pg/mL;血 Ca 和 ALP 水平分别用偶氮砷Ⅲ法、对硝基苯磷酸盐(NPP)底物-单磷酸腺苷(AMP)缓冲液法测定,单位分别为 mmol/L 和 U/L。

1.2.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对所得数据进行统计分析。设置年龄、性别、IL-1、IL-6、ALP 及血 Ca 水平为自变量,所有数据均先进行正态性检验,根据正态性检验结果进行 t -检验、卡方检验或秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

同时将差异有统计学意义的因素纳入二分类 Logistic 回归分析探讨肝硬化患者发生 OP 的预测因素,建立 Logistic 回归模型: $P = e^s / (1 + e^s)$, $s = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m$, 其中 P 为肝硬化患者发生骨质疏松的概率, a 为常量, β_m 为回归系数, X_m 为危险因素。最后将所构建的 Logistic 回归模型分别进行 Omnibus 检验和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验判断该回归模型是否具有统计学意义及拟合度,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价该模型,并找出预测的最佳临界点。

2 结果与分析

2.1 患者基本特征

75 例肝硬化患者,其中男性占 61.3%(46 例),女性占 38.7%(29 例),年龄(55.20 \pm 11.80)岁。其中 OP 组占 46.7%(35 例),未发生 OP 组占 53.3%(40 例)。患者的其他生化因子特征指标检测结果见表 3。

表 3 75 例肝硬化患者特征指标情况
Tab. 3 Characteristic index status of 75 patients with cirrhosis

特征指标	中位数	四分位数间距
IL-1 水平/(pg \cdot mL ⁻¹)	19.50	31.00
IL-6 水平/(pg \cdot mL ⁻¹)	11.90	24.70
ALP 水平/(U \cdot L ⁻¹)	95.00	43.00
血 Ca 水平/(mmol \cdot L ⁻¹)	2.29	0.12

2.2 单因素分析

将入组的 75 例肝硬化患者依据是否发生 OP 分为两组,并将两组患者各项监测指标进行统计学分析,由

表 4 可知:OP 组中年龄、血清 IL-1、IL-6、ALP 水平均高于非 OP 组,而血 Ca 水平低于非 OP 组,性别方面同样存在差异,且这些差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 肝硬化患者发生 OP 影响因素的单因素分析
Tab. 4 Univariate analysis of the influencing factors of OP in patients with cirrhosis

相关因素	OP($n=35$)	非 OP($n=40$)	$t/\chi^2/Z$ -值	P
年龄/岁	58.46±9.76	52.35±12.77	2.34	0.022*
性别			12.59	<0.001*
男性	14(40.0%)	32(80.0%)		
女性	21(60.0%)	8(20.0%)		
IL-1 水平/(pg·mL ⁻¹)	40.20(54.60)	10.80(11.50)	6.05	<0.001*
IL-6 水平/(pg·mL ⁻¹)	24.80(63.40)	6.80(9.70)	4.01	<0.001*
ALP 水平/(U·L ⁻¹)	118.00(50.00)	87.50(41.00)	3.78	<0.001*
血 Ca 水平/(mmol·L ⁻¹)	2.24(0.15)	2.32(0.14)	4.11	<0.001*

注:性别用人数(所占百分比)表示,特征指标水平用中位数(四分位数间距)表示,*表示 $P < 0.05$,差异有统计学意义; t 表示 t -检验, χ^2 表示卡方检验, Z 表示秩和检验(下同)。

2.3 多因素分析

对单因素分析有统计学意义的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示性别、IL-1 水平、血 Ca 水平 3 个变量可用于回归模型的拟合(表 5)。

模型,便可计算出肝硬化患者发生 OP 的预测值。

2.5 Logistic 回归模型的效能检验

将构建的 Logistic 回归模型分别进行 Omnibus 检验和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验。如表 6 所示:Omnibus 检验是对该模型的全局检验,结果显示本次拟合的模型总体是有意义的($P < 0.05$);在 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验中 $P = 0.904 > 0.05$,表明该回归模型的拟合度好。

表 5 肝硬化患者发生 OP 影响因素的多因素分析
Tab. 5 Multifactorial analysis of the influencing factors of OP in patients with cirrhosis

变量	回归系数	χ^2	P	比值比	95%置信区间
年龄	-0.005	0.009	0.924	0.996	0.91~1.09
性别	3.184	5.198	0.023*	24.136	1.56~372.68
IL-1 水平	0.194	8.726	0.003*	1.214	1.07~1.38
IL-6 水平	0.011	1.233	0.267	1.011	0.99~1.03
ALP 水平	0.025	8.878	0.349	1.025	0.97~1.08
血 Ca 水平	-3.959	5.699	0.017*	0.019	0.01~0.492
常量	-9.048				

表 6 构建的 Logistic 回归模型效能检验

Tab. 6 Effectiveness test of the constructed Logistic regression model

检验方式	χ^2	自由度	P
Omnibus 检验	78.67	6	<0.001
Hosmer-Lemeshow 检验	2.79	7	0.904

2.4 Logistic 回归模型构建

将上述多因素回归分析中有统计学意义的变量一同纳入模型,进行 Logistic 回归模型的构建,模型表达式: $P = e^s / (1 + e^s)$, $s = -9.048 + 3.184X_1 + 0.194X_2 - 3.959X_3$,其中 X_1 为性别, X_2 为血清 IL-1 水平, X_3 为血 Ca 水平。将患者的有关数据再次代入该

2.6 ROC 曲线分析

根据上述回归方程得到本研究中 75 例肝硬化患者发生 OP 的概率预测值并绘制 ROC 曲线(图 1)。ROC 曲线下面积为 0.984,(95%置信区间为 0.96~1.00, $P < 0.05$),计算约登指数获取最佳截断值。当截断值取 0.411 时该点的灵敏度为 97.1%,特异度为 92.5%,即为最佳临界值。

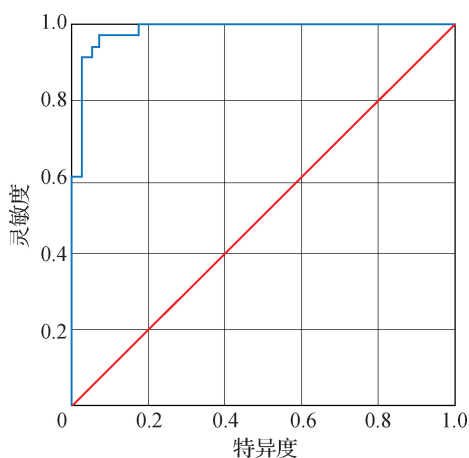


图1 模型预测肝硬化患者发生OP的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of the model predicting OP in patients with cirrhosis

3 讨论与结论

近年来,OP患病率正逐渐增加,据估计全球超过2亿人患病^[10-12].在临床中,OP导致的脆性骨折往往会引起一系列并发症,延长住院时间并增加死亡率,严重影响了患者的生活质量,使患者活动能力受限,同时也给患者造成较大的经济压力^[13-14].脆性骨折成为肝硬化患者生活质量下降的主要原因之一,而对于晚期肝病,肝功能的限制导致脆性骨折更难以治疗^[15].因此探索简单、准确且有效的预测发生OP的回归模型从而应用于肝硬化患者的长期随访中显得尤为重要.本研究中共纳入肝硬化患者75例,发生OP的占46.7%,未发生OP的占53.3%.肝硬化患者发生OP的机制可能与年龄、性别、IL-1、IL-6、ALP及血Ca水平有关,其中性别、IL-1水平和血Ca水平是本研究患者的主要相关因素,性别为男性、低水平IL-1及高水平血Ca为肝硬化患者发生OP的保护因素.该模型拟合度良好,可为预测肝硬化患者是否发生OP提供指导性参考.

骨重塑的过程主要由成骨细胞(OB)和破骨细胞(OC)共同参与,此过程是由几种循环激素和局部骨生成因子共同调控的^[16].Grossmann等^[17]的研究表明高达90%的肝硬化男性血清睾酮水平出现下降,一些男性肝硬化患者伴有促性腺激素分泌异常及性腺生成障碍;缺乏睾酮和雌激素可使OC的寿命延长,而使OB的寿命缩短,骨吸收能力增强,骨重塑功能减弱.本研究发现性别为女性是肝硬化患者发生OP的危险因素,这可能与随着肝硬化病情发展,体内雌性激素

灭活降低,雄激素向雌激素转变速度加快相关,而过量的雌激素对下丘脑—垂体—睾丸激素轴的调控作用使睾酮水平下降,骨骼生成速度降低^[18].这提示女性肝硬化患者可能更容易并发OP,在临床中需要提高警惕.

与绝经状态相同,高龄也是众所周知的发生OP的风险因素.已有研究指出,在正常状态下,人体的骨质水平约在40岁时达到高峰^[19],40岁后便进入骨量丢失期,骨质水平总体呈现先增加后逐渐减少的趋势.本研究中,OP组肝硬化患者的年龄高于未发生OP组,这与上述研究结果相符;但年龄并非肝硬化患者发生OP的独立危险因素,这可能与本研究样本量少有关,后期可进一步扩大样本量再分析验证.

已有研究显示,核因子κB受体活化因子配体(RANKL)、RANK和骨保护素(OPG)可以联合作用于OC使其活化,从而增加骨质吸收^[20].Mosca等^[21]认为连接肝脏和骨骼的潜在致病介质包括低水平的维生素D、纤维连接蛋白、RANK/RANKL/OPG系统、IL-1及IL-6等,这些因素都可能在慢性肝病的骨丢失发病机制中发挥重要作用.其中IL-1、IL-6是最典型的骨吸收因子,许多研究已经证明两者在肝硬化患者中水平均有升高,且升高程度与肝损害的严重程度有直接关系^[22-23].IL-1是一种具有强烈促进骨吸收的前炎症因子,其主要来源于单核巨噬细胞和骨髓基质细胞,该因子可以增加RANKL的分泌,促进OC形成;同时也可直接作用于OC,加强OC的活性并抑制成熟OC的凋亡^[24].IL-1还能通过促进基质金属蛋白酶(MMPs)和其他降解物质的释放,活化OC,减少骨形成,增加骨吸收,进而导致骨密度降低^[25].可见IL-1在OP演变中具有重要作用.本研究发现OP组的血清IL-1水平高于未发生OP组,且高水平的IL-1是肝硬化患者发生OP的独立危险因素,这与之前研究结果相符.同时有相关研究表明,IL-6通过调节OC和OB发育和功能实现对骨代谢的调节作用,它可直接作用于OB抑制其活性,刺激RANKL分泌,从而加强骨吸收,导致骨丢失增多而诱发OP,因此IL-6升高可作为机体OC功能活跃的标志,与OP的发生相关^[26].本研究结果表明,发生OP的肝硬化患者有着较高的IL-6水平,这可能与IL-6水平在肝脏发生损伤后上调导致急性时相的反应和肝脏再生相关^[27-28].

血清骨碱性磷酸酶(bALP)由OB分泌,在骨矿化过程中有重要的作用,可在一定程度上反映OB的活性或功能,当骨骼中钙盐沉积不足时,其水平便会升高.bALP是总ALP中的重要组成部分,随着bALP

的增加,总 ALP 值也随之增加,因此血清中总 ALP 在一定程度上可以反映出体内骨形成的状态^[29]. Valenti 等^[30]研究显示 OP 与 ALP 水平相关,且已有研究观察到肝硬化患者表现出较高水平的 ALP^[31-32]. 本研究结果表明,在肝硬化患者中 OP 组患者有着高水平血清 ALP,与上述研究结论相符,但未观察到年龄为肝硬化患者发生 OP 的独立危险因素. 骨生长和代谢也受血 Ca 等微量元素的调节,微量元素的缺乏和过量都可能是发生 OP 等的危险因素^[33-34]. 相关研究表明,肝硬化患者发生 OP 可能与血 Ca 及 25-羟维生素 D 水平下降等密切相关^[31]. 在本研究中得到相似结论,高水平的血 Ca 为肝硬化患者发生 OP 的保护因素. 因此建议骨质疏松高危人群每天膳食中钙和维生素 D 摄入量分别为 1 200 mg 和 800 IU(国际单位). 同时也可通过双膦酸盐进行干预,因为双膦酸盐可减少骨吸收^[35-37],有效增加骨密度.

目前对于肝硬化合并 OP 的患者,预防其骨量下降的主要方法大多集中在基于普通人群推断的 OP 相关危险因素控制上. 相关研究建议所有肝病者戒烟戒酒,进行常规负重运动和均衡饮食^[38]. 目前对于骨折高风险者建议首选口服双膦酸盐(如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等);对于口服不耐受者可选择唑来膦酸或地舒单抗;对于极高骨折风险者,初始用药可选择特立帕肽、唑来膦酸、地舒单抗、罗莫佐单抗或续贯治疗. 降钙素与钙、维生素 D 联合用药可提高肝硬化病人骨密度,但需注意降钙素连续使用时间一般不超过 3 个月^[9]. 由于晚期肝病者经常营养不良,食欲不振,应规定均衡饮食,肝硬化中营养不良和食欲减退的患者可能需要补充营养以达到这些目标.

综上所述,OP 所表现出来的腰背酸痛、肢体酸痛是无特异性的,很容易被患者忽视,而一旦出现椎体变形等情况,已错过治疗的最佳时间,使患者预后不良. 因此在肝硬化患者的治疗中,首先要积极治疗肝脏原发病,保护肝功能,同时也需要警惕 OP 的发生,建议对诊断为肝硬化的患者进行骨代谢相关因子的筛查. 早期识别有助于改善不良预后,提高该类患者的生存质量,使其从及时的诊断、有效的危险因素调整和 OP 治疗中获益.

参考文献:

[1] 徐小元,丁惠国,李文刚,等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.
[2] COLLABORATORS G H B. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990 - 2019: a systematic analysis

for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology,2022,7(9):796-829.
[3] JEONG H M, KIM D J. Bone diseases in patients with chronic liver disease [J]. International Journal of Molecular Sciences,2019,20(17):4270.
[4] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells,2020,9(4):E875.
[5] HU W W, ZHANG Z, HE J W, et al. Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy Shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women [J]. International Journal of Endocrinology,2013,2013:513925.
[6] GAO C, QIAO J, LI S S, et al. The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women in a suburban district in China[J]. Osteoporosis International, 2017,28(1):211-218.
[7] LI M, LI Y, DENG W M, et al. Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender[J]. PLoS One,2014,9(8):e103841.
[8] LI M, LÜ F, ZHANG Z, et al. Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density [J]. Osteoporosis International,2016,27(5):1907-1916.
[9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
[10] KANIS J A, BURLET N, COOPER C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporosis International, 2008,19(4):399-428.
[11] REGINSTER J Y, BURLET N. Osteoporosis: a still increasing prevalence[J]. Bone,2006,38(2):S4-S9.
[12] BORGSTRÖM F, SOBOCKI P, STRÖM O, et al. The societal burden of osteoporosis in Sweden [J]. Bone, 2007,40(6):1602-1609.
[13] NIKOLAOU V S, EFSTATHOPOULOS N, KONTAKIS G, et al. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time[J]. Injury,2009,40(6):663-668.
[14] VON RÜDEN C, AUGAT P. Failure of fracture fixation in osteoporotic bone[J]. Injury,2016,47(Sup2):S3-S10.
[15] SCHMIDT T, SCHWINGE D, ROLVIEN T, et al. Th17 cell frequency is associated with low bone mass in primary sclerosing cholangitis[J]. Journal of Hepatology, 2019, 70(5):941-953.

- [16] FISCHER V, HAFFNER-LUNTZER M. Interaction between bone and immune cells: implications for postmenopausal osteoporosis[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2022, 123:14-21.
- [17] GROSSMANN M, HOERMANN R, GANI L, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease[J]. *Clinical Endocrinology*, 2012, 77(2):323-328.
- [18] SINCLAIR M, GROSSMANN M, GOW P J, et al. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 30(2):244-251.
- [19] 王军. 老年性骨质疏松的危险因素、发病机制及防治[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(18):1869-1871.
- [20] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond [J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5:511.
- [21] MOSCA A, FINTINI D, SCORLETTI E, et al. Relationship between non-alcoholic steatohepatitis, PNPLA3 I148M genotype and bone mineral density in adolescents [J]. *Liver International*, 2018, 38(12):2301-2308.
- [22] LUPOLI R, DI MINNO A, SPADARELLA G, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies [J]. *Clinical Endocrinology*, 2016, 84(1):30-38.
- [23] 孙永良, 张立煌, 方海林, 等. 病毒性肝炎患者 IL-1、IL-6 和 TNF α 活性的检测[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1994, 14(3):187-189.
- [24] 韩一凡, 徐小元. 乙型肝炎患者骨质疏松的发生机制及临床防治[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(7):1615-1618.
- [25] GILBERT L, HE X F, FARMER P, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2 α A) is inhibited by tumor necrosis factor- α [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(4):2695-2701.
- [26] REDONDO-CEREZO E, CASADO-CABALLERO F, MARTIN-RODRIGUEZ J L, et al. Bone mineral density and bone turnover in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and sustained virological response to antiviral therapy with peginterferon- α and ribavirin [J]. *Osteoporosis International*, 2014, 25(6):1709-1715.
- [27] DING Y, ZHAO L, MEI H, et al. Alterations of biliary biochemical constituents and cytokines in infantile hepatitis syndrome[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, 12(43):7038-7041.
- [28] NAKCHBANDI I A. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(28):9427-9438.
- [29] 江雅平, 周佳, 焦莉莉, 等. 骨代谢生化指标对肝炎后肝硬化并发骨质疏松的预测价值[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(4):326-333.
- [30] VALENTI L, VARENNA M, FRACANZANI A L, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis[J]. *Osteoporosis International*, 2009, 20(4):549-555.
- [31] GONZÁLEZ-CALVIN J L, MUNDI J L, CASADO-CABALLERO F J, et al. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94(12):4844-4850.
- [32] DÍEZ-RUIZ A, GARCÍA-SAURA P L, GARCÍA-RUIZ P, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and cytokines in alcohol-induced cirrhosis[J]. *Alcohol and Alcoholism*, 2010, 45(5):427-430.
- [33] WANG L, YU H T, YANG G H, et al. Correlation between bone mineral density and serum trace element contents of elderly males in Beijing urban area [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(10):19250-19257.
- [34] WANG N, XIE D X, WU J, et al. Selenium and bone health: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10):e036612.
- [35] Office of the Surgeon G. Reports of the Surgeon General [M]//Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville: Office of the Surgeon General (US), 2004.
- [36] DANFORD C J, TRIVEDI H D, BONDER A. Bone health in patients with liver diseases [J]. *Journal of Clinical Densitometry*, 2020, 23(2):212-222.
- [37] SANDERSON J, MARTYN-ST JAMES M, STEVENS J, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Bone*, 2016, 89:52-58.
- [38] DANFORD C J, TRIVEDI H D, PAPAMICHAEL K, et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(31):3513-3520.

(责任编辑:徐婷婷)