

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251135

肝性骨病对肝移植术预后的影响

王依泊¹, 赵昱博¹, 马艳波², 孙雨晴²

1 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001

2 山西医科大学第一医院肝胆外科及肝脏移植中心, 太原 030001

通信作者: 马艳波, 15534706968@163.com (ORCID: 0009-0000-9110-2261)

摘要: 肝性骨病是慢性肝病患者常见的并发症,其发生受多种危险因素影响,并已成为影响肝移植术预后的重要因素之一。本文通过分析肝移植围手术期各类因素对骨健康和骨代谢状态的影响,强调在这一时期对患者进行全面骨健康评估和实施必要干预措施的重要性,旨在降低术后并发症的发生风险并改善患者的长期预后。通过深入探讨肝性骨病与肝移植术预后的关系,有助于揭示影响手术效果的关键因素,为术后管理策略的优化提供理论依据。此外,该研究领域的进一步发展将为肝移植患者的治疗提供新思路,有望改善患者的生活质量和长期生存率。

关键词: 肝移植; 肝性骨病; 骨代谢; 预后

基金项目: 山西省卫生健康委四个一批引导性科技专项(2022XM55); 山西省自然科学基金青年项目(202203021212043)

Influence of hepatic osteodystrophy on the prognosis of liver transplantation

WANG Yibo¹, ZHAO Yubo¹, MA Yanbo², SUN Yuqing²

1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Center, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: MA Yanbo, 15534706968@163.com (ORCID: 0009-0000-9110-2261)

Abstract: Hepatic osteodystrophy is a common complication in patients with chronic liver disease and is influenced by various risk factors, and it has become one of the important influencing factors for the prognosis of liver transplantation. By analyzing the influencing factors for bone health and bone metabolism during the perioperative period of liver transplantation, this article emphasizes the importance of a comprehensive assessment of bone health and necessary interventions at this stage, with an aim to reduce the risk of postoperative complications and improve the long-term prognosis of patients. A deeper exploration of the association between hepatic osteodystrophy and the prognosis of liver transplantation can help to reveal the key influencing factors for postoperative outcomes, thus providing a theoretical basis for optimizing postoperative management strategies. Furthermore, advances in this research field will offer new insights into the treatment of patients receiving liver transplantation, and it is expected to further improve quality of life and long-term survival rate.

Key words: Liver Transplantation; Hepatic Osteodystrophy; Bone Metabolism; Prognosis

Research funding: Health Commission of Shanxi Province's Four Pilot Technology Projects (2022XM55); Shanxi Provincial Natural Science Foundation of Youth Project (202203021212043)

肝移植手术通过替换功能衰竭或病变的肝脏以恢复患者的正常肝功能,已成为治疗终末期肝病的主要手段之一。然而,如何优化肝移植术预后,提高患者生存率,并探索个体化的治疗方法,仍是当前研究的重难点^[1]。肝性骨病包括骨软化症和骨质疏松症,是慢性肝病患者的常见并

发症,严重影响骨健康甚至导致骨折^[2]。肝移植术后的骨病风险增加,可能导致骨折风险升高,从而影响患者生活质量及术后长期预后。因此,理解和管理肝性骨病对改善肝移植术后至关重要,有助于为肝移植手术后并发症的预测和提高患者生存质量提供新的方向。

1 肝移植患者肝性骨病的流行病学

1.1 术前肝性骨病的流行情况 肝性骨病是在多种致病因素作用下,成骨细胞与破骨细胞功能失衡,骨稳态遭到破坏,导致骨量减少和骨质疏松加重,严重时可引发脆性骨折。慢性肝病合并肝性骨病的发生率为12%~55%,其中骨质疏松症最为常见,其发生率与肝病严重程度呈正相关,尤其在肝硬化、胆汁淤积性肝病患者中更为显著^[3]。此外,相关研究表明,器官移植患者因长期使用免疫抑制剂及原发疾病影响,发生骨代谢紊乱的风险显著增加,其骨质疏松的发生率为普通人群的5.14倍,骨折风险高达5.76倍^[4],反映出器官移植对骨骼健康的深远影响和潜在威胁。因此,在肝移植术前进行骨健康评估尤为重要。

1.2 术后骨质疏松的高发风险 肝移植对骨骼的影响分为两个阶段:(1)终末期慢性肝病本身会导致患者骨密度降低,且此类影响因素在肝移植术后短期内难以完全逆转;(2)移植相关的因素也对骨质健康产生不利影响,例如移植术后长期使用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)^[5]和抗排异药物^[6],会显著增加骨质流失的风险。肝移植术后早期,患者常因活动水平相对较低、营养需求增加和钙磷代谢不平衡等因素,进一步加剧骨量流失,易导致骨折等并发症^[7]。研究表明,在肝移植后的最初3个月内,骨密度会有所下降,但通常可在2年内逐渐恢复至移植前水平;大多数骨折发生在移植后2年内,这与同期的骨密度下降趋势相一致^[8]。

1.3 影响骨健康的高危因素 慢性肝病患者在肝移植术前常受多种高危因素影响,导致骨健康受损,进而影响术后预后。其中,胆汁淤积性肝病的骨病发生率最高,可达20%~45%^[9],其机制主要与胆汁酸潴留会损害肝功能并干扰钙代谢稳态有关。此外,病毒性肝炎可抑制维生素D合成,非酒精脂肪性肝病(NAFLD)通过胰岛素抵抗及肠道菌群紊乱影响骨形成,而原发性肝癌则因营养消耗和治疗副作用对骨髓和骨细胞产生抑制作用,进一步加剧骨代谢紊乱^[10-12]。以上因素均可诱发慢性低度炎症,促使破骨细胞活性增强,加速骨吸收,是术前潜在的骨质疏松的重要诱因。此外,肝硬化和肝癌患者的肝性骨病发生率与肝损伤的严重程度(Child-Pugh分级)呈正相关^[13]。Kang等^[14]研究表明,年龄、性别、吸烟和饮酒等因素也是慢性肝病合并肝性骨病的潜在危险因素,其中高龄、男性患者的骨质疏松风险尤为显著。身体质量指数(body mass index, BMI)作为反映营养和代谢状态的重要指标,也被广泛认为是影响骨健康的关键因素^[15]。Reincke等^[16]的研究进一步证实,低BMI是骨密度下降的唯一独立预测因子,提示维持适当体质量对于稳定慢性肝病患者的骨代谢

具有重要临床意义。识别和管理上述高危因素,对于预防骨质疏松和改善骨健康具有重要意义。

2 肝病及肝移植对骨代谢的影响机制

2.1 术前慢性肝病对骨代谢的直接影响

2.1.1 维生素D代谢障碍 在维生素D的代谢与活化中,肝脏发挥关键作用。维生素D₃需经肝脏和肾脏依次转化为25-(OH)D₃和1,25(OH)₂D₃,以促进胃肠道对钙、磷的吸收^[17]。慢性肝病可通过影响维生素D吸收与活化,进而影响钙的吸收和骨密度。肝功能受损会阻碍维生素D活化,导致钙缺乏及骨质疏松。门静脉高压引起的胃肠道淤血及胆汁淤积性肝病引发的胆汁排泄障碍,会削弱脂溶性维生素D的吸收,加重低钙状态^[7]。严重低钙还可能诱发继发性甲状旁腺功能亢进,进一步降低骨密度^[18]。此外,维生素D代谢障碍还可能影响肝移植术后的免疫调节,其通过抑制T细胞过度激活、促进调节性T细胞生成,有助于减轻移植抗宿主反应^[19]。因此,术后科学补充维生素D不仅有助于改善骨健康,还可能在一定程度上降低免疫排斥的风险。鉴于患者间存在显著的个体差异,制定个体化、精准的维生素D补充策略尤为关键。

2.1.2 骨吸收增加 在慢性肝病患者中,体内骨吸收因子水平的持续升高可显著加速骨质流失。长期慢性炎症反应导致IL-1、IL-6、IL-17及TNF- α 等高代表性促骨吸收因子水平上升,继而激活破骨细胞并抑制骨基质形成,最终导致持续性骨质丢失^[20]。此外, TNF- α 还可通过直接抑制成骨细胞分化并诱导其凋亡,进一步削弱骨形成能力。研究表明,肝硬化患者血清中TNF- α 可溶性受体p55水平显著升高,且与骨密度健康呈负相关关系^[21]。因此,应在肝移植术前评估肝硬化患者的骨代谢状态,并通过综合干预策略如控制慢性炎症、营养干预和抗炎治疗,以减轻炎症负担、降低骨吸收活性,从而改善骨骼健康和长期生活质量。

2.1.3 高胆红素血症 慢性肝病患者因肝功能下降及长期氧化应激,导致体内胆红素的转化与排泄受阻,易发生高胆红素血症,甚至出现显性黄疸^[9]。研究表明,高胆红素血症不仅会降低成骨细胞的存活率,还会抑制其增殖、分化和矿化功能,进而削弱骨形成能力,促进肝性骨病的发生发展^[22]。此外,高胆红素还可通过调节核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)/核因子 κ B受体活化因子(RANK)/骨保护素(OPG)系统,上调RANKL的表达,诱导破骨细胞生成并加速骨吸收^[23]。

2.2 术后免疫抑制剂使用对骨健康的影响

2.2.1 GC的作用 肝移植术后患者需长期使用GC,其可直接间接导致骨质疏松^[5],且作用机制复杂。GC可直接抑制成骨细胞功能,减少骨合成;同时,通过促进

IL-1 和 IL-6 的合成与释放,增强破骨细胞的活性,并抑制成骨细胞的分化;此外,GC 还可抑制内源性雌激素和睾酮的分泌,降低肠道对钙的吸收,进一步引起骨质流失及骨密度下降^[24]。研究表明,GC 还可诱导骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,导致骨髓中脂肪积聚,从而增加骨折风险^[25]。尽管长期应用 GC 在肝移植术后患者的管理中难以避免,但通过加用抗炎治疗或调节骨髓微环境的药物,可能有助于降低骨折发生风险,进而改善患者的术后生活质量和长期预后。

2.2.2 选择性免疫抑制剂的作用 选择性免疫抑制剂通过抑制细胞增殖和免疫应答,从而降低机体排异反应,但免疫抑制剂可能影响钙、磷代谢,加剧术后骨质疏松的发生风险^[26]。例如,长期使用环孢素 A、他克莫司等免疫抑制剂,可通过影响 RANKL/RANK/OPG 系统通路,破坏成骨细胞与破骨细胞之间的平衡,引起钙、磷代谢异常,导致骨代谢紊乱,影响患者整体预后^[27]。在临床管理中,应综合评估患者术前的骨健康状况,术后定期监测骨密度及相关代谢指标,以便及早干预,改善患者预后。

2.3 其他影响因素 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是促进骨形成的关键因子,主要由肝脏合成。在慢性肝病中,IGF-1 的合成受限,导致成骨细胞活性下降,骨生成过程减缓,从而增加了骨质疏松症的发生风险^[28]。性激素在维持骨密度中也发挥关键作用,肝功能衰退会导致性腺功能减退,当睾酮和雌激素水平显著下降时,破骨细胞的活性增强,成骨细胞寿命下降,骨吸收增加^[29]。此外,高脂饮食引起的肥胖与氧化应激水平呈正相关,大量自由基的产生会影响成骨细胞与破骨细胞的活性,与骨质疏松症的发生密切相关^[30]。

肝病患者在肝移植术前与术后骨代谢异常的主要机制见图 1,其涉及多种因素协同作用,最终导致骨质疏松及骨折风险增加。

3 肝性骨病对肝移植术预后的影响

3.1 慢性疼痛和行动受限 肝性骨病引起的骨折和骨质疏松会显著增加术后患者的慢性疼痛,对其生活质量和康复进程产生深远影响。持续存在的慢性疼痛不仅会延缓患者的术后恢复,还会加重其心理负担和情绪障碍^[31]。长期的慢性疼痛和活动受限还会降低患者的身体功能储备,使其难以参与有效的康复训练,进一步加剧肌肉萎缩和骨质流失,形成恶性循环。此外,因慢性疼痛和功能受损,患者的护理需求大幅增加^[32]。因此,肝性骨病对术后恢复的负面影响显著,严重阻碍患者达到理想的功能恢复水平。

3.2 肝性骨病的慢性炎症 慢性炎症对肝移植术后患者的肝功能稳定具有潜在干扰作用,尤其显著影响免疫抑制剂的治疗效果^[5]。术后因肝性骨病引发的慢性炎症反应,可导致患者的免疫系统长期处于激活状态,这种炎症反应不仅增加了术后免疫负担,还可能影响免疫抑制剂的代谢和作用机制,从而降低其治疗效果。炎症状态下的免疫系统波动会使药物的作用变得不稳定,减弱免疫抑制效果,进而影响移植肝脏的功能恢复^[33]。因此,在肝性骨病患者中,控制慢性炎症的发生和发展对于改善术后免疫功能和促进肝功能恢复至关重要。

3.3 术后并发症的风险 骨折等肝性骨病对肝移植患者术后并发症的影响是多方面的,不仅限于骨骼系统,还涉及全身健康状况和术后复杂的生理功能。在肝移植患者中,骨折的发生不仅显著延缓术后恢复进程,还增加了诸如感染、再手术等并发症的发生风险^[4],进而对肝移植后的肝功能稳定产生不利影响。术后骨折引起的慢性疼痛及伴随感染等因素会导致全身慢性炎症反应,加重机体的代谢负担,使得原本因免疫抑制治疗而处于易感染状态的患者面临更高的感染风险。此外,术后骨折常导致患者长期卧床,这种静态状态进一步增加了如肺部感染、深静脉血栓形成等并发症的发生率^[34]。

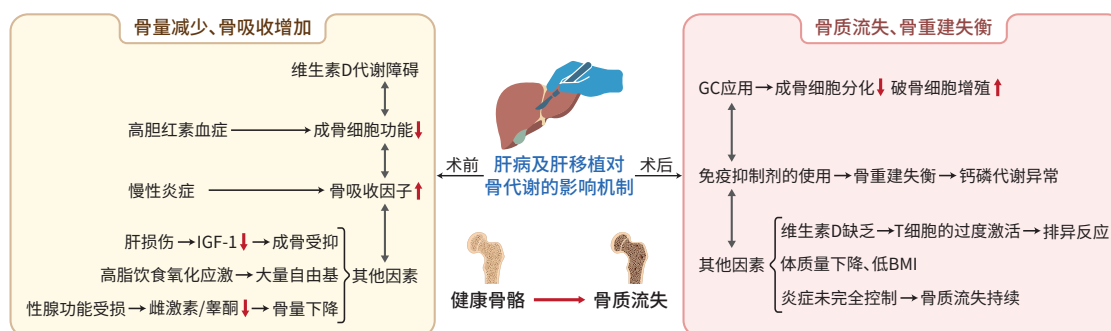


图 1 肝病患者在肝移植术前与术后骨代谢异常的主要机制

Figure 1 Main mechanism of abnormal bone metabolism in patients with liver disease before and after liver transplantation

4 肝性骨病的预防与管理策略

4.1 肝性骨病的评估方法

4.1.1 术前筛查 目前,双能X线吸收法(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)是国际广泛应用的骨密度评估方法,其诊断依据为T值(与正常成年人骨量峰值的标准差差距)。根据诊断标准,当T值低于正常参考范围2.5个标准差或更低时,可确诊为骨质疏松症,这也是评估骨密度的金标准。此外,定量CT(quantitative computed tomography, QCT)也可用于评估骨密度,患者骨密度 $<80 \text{ mg/cm}^3$ 时,可被认为是骨质疏松症。与DXA相比,QCT测量的骨密度更敏感^[35],尤其适用于存在腹水或无法配合体位要求的患者。在肝移植术前评估中,建议所有候选者于术前3~6个月内完成基础骨密度检测,以便早期识别高危人群并及时干预。若患者术前等待时间较长或合并骨折高风险因素(如绝经后、低BMI和既往骨折史等),则应每6~12个月复查1次骨密度,动态评估骨代谢状况并指导后续治疗方案的调整^[36]。

4.1.2 术前风险分层管理 目前,我国主要采用世界卫生组织推荐的FRAX工具进行骨折风险评估,该工具主要用于计算40岁以上人群在未来10年内发生髋部骨折或其他主要部位骨质疏松性骨折的概率^[37]。FRAX算法涵盖了大量变量,并在构建和实施过程中经过了严格的科学验证,因此被广泛认为具有较高的权威性。基于该评估结果,护理人员可以根据患者的风险等级进行个性化的健康教育,并针对可控的危险因素及时干预,从而有效降低骨折发生风险,改善患者的骨骼健康状况。

4.1.3 术后骨健康评估 肝移植术后患者因长期使用免疫抑制剂、营养状态变化及骨代谢紊乱等因素,骨健康管理尤为关键。建议所有患者在术后3个月内进行1次基础骨密度评估,首选方法为DXA,若术前已有骨质疏松,可考虑辅以QCT以提高检测灵敏度。术后第1年内,建议每6~12个月复查1次DXA,特别是合并骨折高风险因素者;骨密度稳定者可每2~3年复查1次^[36]。对于术中或术后早期骨代谢异常者,应动态监测血清钙、磷、25(OH)D、甲状旁腺激素等指标,全面评估骨代谢状态,同时结合营养支持、药物干预进行综合管理,以预防骨量丢失和骨折发生,最终提升患者长期生活质量。

4.2 药物治疗

4.2.1 钙和维生素D补充 补充钙与维生素D是维持骨代谢稳态的基础干预措施,广泛用于骨质疏松的预防与治疗。成人每日钙摄入量推荐量为800~1200 mg,应根据个体营养状况、骨密度和代谢指标动态调整^[38]。慢性肝病患者因肝功能受损,25-羟化过程受阻,导致活性维生素D合成减少,从而影响钙的吸收。对于肝性骨病患

者,建议优先通过每日15~30 min日照促进皮肤合成维生素D;若血清25(OH)D水平持续偏低,可补充活性维生素D制剂,如骨化三醇,推荐剂量为每日800 U。目前建议治疗应持续至少1年,并定期监测血钙、磷及维生素D水平,以指导治疗^[35]。需注意的是,肝移植术前患者可能合并肾功能损害,术后亦可能因使用免疫抑制剂引起肾功能波动。由于骨化三醇主要在肾脏中进一步活化并具有较强的钙磷代谢调节作用,肝肾功能异常患者使用该药时需谨慎,避免出现高钙血症或肾钙化风险^[39]。针对此类患者,应采用个体化给药方案,严格控制剂量并定期检测电解质水平及肾功能指标。

4.2.2 抗骨质疏松药物 双膦酸盐类药物(如阿仑膦酸钠、唑来膦酸)是治疗失代偿肝硬化继发性骨质疏松的首选药物,疗程建议12个月以上。由于其主要经肾脏排泄,肝移植前后肾功能不全的患者需谨慎使用,肌酐清除率 $<35 \text{ mL/min}$ 时应避免。对于伴肾功能减退者,降钙素可作为替代选择,其具有良好耐受性并能促进成骨细胞活性,兼具镇痛作用^[40]。甲状旁腺素类似物(如特立帕肽)适用于骨折高风险患者,但需评估肾功能^[41]。绝经后女性可选用选择性雌激素受体调节剂(如雷洛昔芬)来改善骨密度,但此类药物存在血栓风险,应在术后恢复期慎用,特别是伴凝血功能障碍或门静脉高压者^[23]。综上,肝移植患者的抗骨质疏松药物治疗应充分结合肝肾功能、骨折风险和免疫方案,实施个体化用药并动态随访调整,以兼顾疗效与安全性。

4.2.3 免疫抑制剂的合理使用 免疫抑制剂是肝移植术后防止排异反应的基石,但其对骨代谢的不良影响需引起重视。常用药物如环孢素A和他克莫司,虽可有效抑制T细胞活性、维持移植物功能,但同时可能通过促进破骨细胞活化、抑制成骨细胞分化、干扰钙磷代谢等途径,加剧骨量丢失和增加骨折风险。此外,GC的联合应用会进一步协同加重骨质疏松进程,特别是在术后早期和高剂量应用阶段,且研究表明早期撤除激素治疗可显著减少激素相关并发症^[42]。在确保免疫抑制疗效的基础上,对于长期使用环孢素A或他克莫司的患者,应联合应用骨保护治疗措施,例如应用双膦酸盐类药物或选择性雌激素受体调节剂。具体药物的选择应考虑患者的性别、绝经状态、肾功能及凝血风险等因素,实行个体化决策。

4.3 其他 在肝性骨病的治疗中,术前应积极控制原发肝病,改善肝功能以优化机体内环境。适度运动可促进钙吸收、抑制骨吸收,还可以通过促进雌激素分泌和减少内脏脂肪含量,降低围绝经期女性发生骨质疏松的风险^[43]。推荐进行慢跑、游泳和太极等有氧运动,强调个体化和长期坚持^[35]。生活方式干预如戒烟、限酒及营养

优化也至关重要,术后应保证充足的蛋白质摄入,结合富含钙与维生素D的食物,改善骨矿化所需的营养基础^[44]。对于术后骨折患者,早期功能锻炼与辅助装置的合理使用可降低压疮与血栓等并发症的发生风险^[45],并应制订个性化康复计划以提升恢复效果。

5 展望

早期识别与干预肝性骨病,对优化肝移植术前评估、减少术后并发症及改善预后具有重要意义。未来研究应聚焦于筛选更具特异性的骨质疏松生物标志物,如 β -I型胶原交联羧基端肽^[46],以提升评估工具的精准性;同时,需深入探索适用于肝移植患者的抗骨质疏松药物,重点关注药物相互作用与不良反应,优化治疗安全性。在肝移植患者中,免疫抑制剂对骨代谢的影响亟需深入研究,以减轻其对骨骼的不利作用。目前相关研究尚处于初步阶段,存在样本量不足、地域与人群差异以及跨学科协作复杂等问题,这些因素导致了研究分析的偏倚与机制探讨的不足。因此,未来研究应结合患者个体特征与代谢状态,制定精准的骨健康管理策略,并借助影像学和生物标志物实现骨代谢风险的早期识别与干预。此外,开展多中心、多学科的前瞻性研究对于优化治疗方案、提升肝移植患者的长期预后与生活质量具有重要意义。

6 总结

肝脏在维持机体代谢、排泄、凝血和免疫等多重生理功能中发挥核心作用。肝移植作为终末期肝病患者的有效治疗手段,可显著改善患者的生存预后,但术后骨代谢异常问题日益突出,肝性骨病已成为影响患者长期生活质量的重要并发症。本文系统回顾了肝性骨病的发病机制、危险因素及常用干预措施,强调术前骨健康评估与术后规范管理对降低骨折风险、延缓骨量丢失的关键作用。未来研究应进一步探索特异性生物标志物在早期诊断与疗效监测中的应用价值,结合代谢组学与转录组学技术,加深分子层面的理解;同时应推动多中心、大样本和分层细化的前瞻性研究,以提升研究结果的临床可转化性与实践指导价值;并可构建人工智能辅助的骨代谢风险预测模型,实现术后动态监测与个体化干预。通过多学科协作与综合管理,有望优化肝移植全程骨健康管理,以期提升患者的远期生活质量与整体预后。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王依泊负责设计论文框架,文献分析,论文撰写;赵昱博负责文献筛选,论文修改;马艳波负责指导写作思路;孙雨晴进行学术内容审核。

参考文献:

- [1] TSOCHATZIS E, COILLY A, NADALIN S, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to non-alcoholic steatohepatitis and liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2019, 103(1): 45-56. DOI: 10.1097/TP.0000000000002433.
- [2] Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guideline for the diagnosis and management of hypophosphatemic rickets/osteomalacia[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2022, 15(2): 107-125. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2022.02.001.
中华医学会内分泌学分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(2): 107-125. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2022.02.001.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
- [4] YU TM, LIN CL, CHANG SN, et al. Osteoporosis and fractures after solid organ transplantation: A nationwide population-based cohort study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(7): 888-895. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.02.017.
- [5] ANASTASILAKIS AD, TSOURDI E, MAKRAS P, et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society[J]. *Bone*, 2019, 127: 401-418. DOI: 10.1016/j.bone.2019.07.006.
- [6] QIN RR, QIN JW, LI XF, et al. Influence of immunosuppressive drugs on natural killer cells in therapeutic drug exposure in liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(6): 835-853. DOI: 10.21037/hbsn-22-438.
- [7] GUPTA A, SINHA PK, CHOUDHARY A. Hepatic osteodystrophy after liver transplant: A study on changes in bone mineral density post LT[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13: S20-S21. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.10.055.
- [8] ZAVATTA G, VITALE G, MORELLI MC, et al. High bone fracture risk in a large modern cohort of liver transplant recipients[J]. *Intern Emerg Med*, 2025, 20(1): 139-150. DOI: 10.1007/s11739-024-03767-5.
- [9] PUGLIESE N, ARCARI I, AGHEMO A, et al. Osteosarcopenia in autoimmune cholestatic liver diseases: Causes, management, and challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(14): 1430-1443. DOI: 10.3748/wjg.v28.i14.1430.
- [10] DANFORD CJ, TRIVEDI HD, BONDER A. Bone health in patients with liver diseases[J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(2): 212-222. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.01.004.
- [11] THOMSON M, SCOTT A, TROST S, et al. Low screening rates and high prevalence of osteoporosis in cirrhosis: A real-world retrospective analysis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(4): 535-546. DOI: 10.1111/apt.17823.
- [12] LACIN S, YALCIN S, KARAKAS Y, et al. Prognostic significance of serum insulin-like growth factor-1 in hepatocellular cancer patients: A validation study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020, 7: 143-153. DOI: 10.2147/JHC.S258930.
- [13] FU SW. Clinical study of bone metabolic and biochemical indexes and osteoporosis in patients with liver cirrhosis or liver cancer[J]. *Chin J Osteoporos*, 2013, 19(11): 1177-1179. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2013.11.015.
付士武. 肝硬化、肝癌患者骨代谢生化指标与骨质疏松的临床研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(11): 1177-1179. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2013.11.015.
- [14] KANG J, GOPAKUMAR H, PULI SR. Prevalence of osteoporosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2023, 15(1): e33721. DOI: 10.7759/cureus.33721.
- [15] HANDZLIK-ORLIK G, HOLECKI M, WILCZYŃSKI K, et al. Osteoporosis in liver disease: Pathogenesis and management[J]. *Therapeutic Advances Endocrinology*, 2016, 7(3): 128-135. DOI: 10.1177/204201881-6641351.
- [16] REINCKE M, SEUFERT J, LAUBNER K, et al. Reduced bone mineral density is associated to post-TIPS survival of female patients with decompensated cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(10): 1705-1714. DOI: 10.1016/j.dld.2024.04.009.

- [17] KOLA S, KOLA I, GJOKA K, et al. Correlation of vitamin D with osteoporosis[J]. *Med Clin Res*, 2022, 7(10): 1-4. DOI: 10.33140/MCR.07.10.01.
- [18] SUN JY, ZHANG HH, ZHANG Y, et al. Impact of serum calcium levels on total body bone mineral density: A mendelian randomization study in five age strata[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 2726-2733. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.012.
- [19] LIU MB, YAO XC, ZHU ZX. Associations between serum calcium, 25 (OH)D level and bone mineral density in older adults[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 458. DOI: 10.1186/s13018-019-1517-y.
- [20] CHEN YJ, YU JJ, SHI L, et al. Systemic inflammation markers associated with bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 297-309. DOI: 10.2147/jir.s385220.
- [21] SHUKLA V, FATIM J, SIDDIQUI Z, et al. Study of correlation of bone mineral density with severity of liver cirrhosis[J]. *J Assoc Physicians Ind*, 2023, 71(6): 30-32. DOI: 10.5005/japi-11001-0257.
- [22] RUIZ-GASPÀ S, GUAÑABENS N, JURADO S, et al. Bilirubin and bile acids in osteocytes and bone tissue. Potential role in the cholestatic-induced osteoporosis[J]. *Liver Int*, 2020, 40(11): 2767-2775. DOI: 10.1111/liv.14630.
- [23] GUAÑABENS N, PARÉS A. Osteoporosis in chronic liver disease[J]. *Liver Int*, 2018, 38(5): 776-785. DOI: 10.1111/liv.13730.
- [24] HUANG D. Research progress on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2020, 13(11): 180-181. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.11.109. 黄东. 糖皮质激素诱导骨质疏松症防治研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(11): 180-181. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.11.109.
- [25] YANG YJ, ZHU Z, WANG DT, et al. Tanshinol alleviates impaired bone formation by inhibiting adipogenesis via KLF15/PPAR γ 2 signaling in GIO rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(4): 633-641. DOI: 10.1038/aps.2017.134.
- [26] YANAGAWA S, TAHARA H, TANAKA Y, et al. Analysis of risk factors affecting incidence of osteoporosis and fragility fractures in liver transplant recipients[J]. *Ann Transplant*, 2021, 26: 925475. DOI: 10.12659/aot.925475.
- [27] QU LY, LI JJ. Research progress on the impacts of selective immunosuppressants on bone metabolism[J]. *China Med Pharm*, 2022, 12(11): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.11.015. 曲立阳, 李建军. 选择性免疫抑制剂对骨代谢影响的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(11): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.11.015.
- [28] FENG J, MENG ZQ. Insulin growth factor-1 promotes the proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 891. DOI: 10.3892/etm.2021.10323.
- [29] GARCÍA-ALFARO P, GARCÍA S, RODRIGUEZ I, et al. Association of endogenous hormones and bone mineral density in postmenopausal women[J]. *J Midlife Health*, 2023, 14(3): 196-204. DOI: 10.4103/jmh.jmh_115_23.
- [30] WANG RC, GAN L, WANG YY, et al. Effect of lyophilized bovine colostrums and compound preparation on prevention and antioxidation of retinoic acid induced osteoporosis in mice[J]. *J Anhui Agric Sci*, 2021, 49(10): 157-160. DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2021.10.042. 王荣昌, 甘露, 王玉莹, 等. 牛初乳冻干粉和复合制剂对维甲酸所致小鼠骨质疏松症的预防和抗氧化作用[J]. *安徽农业科学*, 2021, 49(10): 157-160. DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2021.10.042.
- [31] MAVILIA MG, BHARDWAJ R, WAKEFIELD D, et al. Chronic liver disease patients have worse outcomes and increased postoperative complications after orthopedic fractures[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(9): e371-e375. DOI: 10.1097/mcg.0000000000001166.
- [32] LIM WH, NG CH, OW ZGW, et al. A systematic review and meta-analysis on the incidence of osteoporosis and fractures after liver transplant[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(6): 1032-1043. DOI: 10.1111/tri.13863.
- [33] HULDÉN E, CASTEDAL M, KARLSSON MK, et al. Osteoporosis in cirrhotics before and after liver transplantation: Relation with malnutrition and inflammatory status[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(3): 354-361. DOI: 10.1080/00365521.2020.1735507.
- [34] ZHUO JF, LYU HJ, YI HM, et al. Standard operation procedure of nursing care for enhanced recovery after liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(1): 121-125. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.020. 卓金凤, 吕海金, 易慧敏, 等. 肝移植术后加速康复护理的标准化操作流程[J]. *器官移植*, 2020, 11(1): 121-125. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.01.020.
- [35] Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022) [J]. *Chin Gen Pract*, 2023, 26(14): 1671-1691. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121. 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. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121.
- [36] CHOUDHARY NS, SARAF N, SAIGAL S, et al. Long-term management of the adult liver transplantation recipients[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11(2): 239-253. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.06.010.
- [37] KANIS JA, JOHNELL O, ODEN A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(4): 385-397. DOI: 10.1007/s00198-007-0543-5.
- [38] GROVER I, SINGH N, GUNJAN D, et al. Vitamin D status & bone health in patients with liver cirrhosis[J]. *Indian J Med Res*, 2023, 158(3): 284-291. DOI: 10.4103/ijmr.ijmr_1144_20.
- [39] DIAZ-TOCADOS JM, RODRIGUEZ-ORTIZ ME, HERENCIA C, et al. Comparative effects of calcitriol and calcimimetic on bone health in renal insufficiency[J]. *FASEB J*, 2024, 38(11): e23726. DOI: 10.1096/fj.202302704R.
- [40] SANTOS LAA, ROMEIRO FG. Diagnosis and management of cirrhosis-related osteoporosis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1423462. DOI: 10.1155/2016/1423462.
- [41] WU HJ, XUE Y, ZHANG Y, et al. PTH1-34 promotes osteoblast formation through Beclin1-dependent autophagic activation[J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(4): 572-582. DOI: 10.1007/s00774-021-01212-7.
- [42] YANG Y, DENG YN. Application of immunosuppressants after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(2): 263-266. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.005. 杨扬, 邓宜南. 肝细胞癌肝移植术后免疫抑制剂的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 263-266. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.005.
- [43] YE ZZ, YI JF, PAN JX. Relationship between exercise and bone strength, body composition, sex hormones in postmenopausal women [J]. *Acta Anat Sin*, 2021, 52(3): 473-478. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2021.03.022. 叶萋萋, 易剑锋, 潘建西. 运动与绝经后女性骨强度、体成分及性激素的关系[J]. *解剖学报*, 2021, 52(3): 473-478. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2021.03.022.
- [44] XIAO HJ, HAN T. Prevention and treatment of malnutrition, sarcopenia, and osteoporosis in patients with liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.006. 肖慧娟, 韩涛. 肝硬化患者营养不良、肌肉减少症及骨质疏松的防治[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.006.
- [45] AKIMOTO S, TAHARA H, KUMAR DL, et al. Predictive factors analysis of osteoporosis and fragility fractures after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(Supplement 7): S80. DOI: 10.1097/01.tp.0000542665.04394.4c.
- [46] PARVEEN B, PARVEEN A, VOHORA D. Biomarkers of osteoporosis: An update[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(7): 895-912. DOI: 10.2174/1871530319666190204165207.

收稿日期: 2025-03-20; 录用日期: 2025-05-08

本文编辑: 刘晓红

引证本文: WANG YB, ZHAO YB, MA YB, et al. Influence of hepatic osteodystrophy on the prognosis of liver transplantation [J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2429-2434. 王依泊, 赵昱博, 马艳波, 等. 肝性骨病对肝移植术预后的影响 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2429-2434.