

双能 X 线吸收法对慢性乙型病毒性肝炎患者的骨密度评价

陈凤娟 陈铿

【摘要】 目的 比较慢性乙型病毒性肝炎（乙肝）患者和健康对照者之间骨密度的差异。**方法** 采用双能 X 线吸收法，测定 80 例慢性乙肝患者和 40 名健康对照者的腰椎后前位（L1 ~ L4）和总髋骨的骨密度值，同时采集研究对象的年龄、性别、肝肾功能、血清 25-羟基维生素 D 等指标进行比较，并采用有序多分类 Logistic 回归分析影响骨密度下降的因素。**结果** 慢性乙肝患者的腰椎骨密度值低于健康对照组（ $P < 0.05$ ）。单因素分析发现年龄增大、女性、血清 ALT 和 AST 水平升高、血清 25-羟基维生素 D 水平下降、合并慢性乙肝等均增加骨质密度降低的风险。多因素 Logistic 回归分析发现年龄增大（ $OR = 1.401$, 95% CI 1.179 ~ 1.665），女性（ $OR = 1.438$, 95% CI 1.202 ~ 1.719），合并慢性乙肝（ $OR = 1.389$, 95% CI 1.202 ~ 1.684）等均增加骨质密度降低的风险。**结论** 慢性乙肝患者骨密度值较同性别、同年龄阶段的健康对照组降低，慢性 HBV 感染是骨密度水平下降的独立危险因素。

【关键词】 双能 X 线吸收法；慢性乙型病毒性肝炎；骨密度；25-羟基维生素 D

Evaluation of bone mineral density in patients with chronic hepatitis B by dual energy X-ray absorptiometry Chen Fengjuan, Chen Keng. Department of Hepatic Disease, Guangzhou No. 8 People's Hospital, Guangzhou 510060, China

Corresponding author, Chen Fengjuan, E-mail: gz8hcfj@126.com

【Abstract】 Objective To compare the bone mineral density (BMD) between chronic hepatitis B patients and healthy controls. **Methods** The BMD of the lumbar spine L1-L4 and total hip from 80 chronic hepatitis B patients and 40 healthy counterparts was assessed by dual energy X-ray absorptiometry. Other parameters including age, gender, liver and kidney function and serum level of 25-hydroxy-vitamin D were obtained. The risk factors of decreased BMD were identified by ordinal Logistic regression analysis. **Results** In the chronic hepatitis B patients, the BMD of lumbar spine was significantly lower than that in healthy controls ($P < 0.05$). Univariate logistic regression analysis demonstrated that aging, female gender, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), declined serum level of 25-hydroxy-vitamin D level and chronic hepatitis B complication were the risk factors of lower BMD. Multivariate logistic regression analysis revealed that aging ($OR = 1.401$, 95% CI 1.179-1.665), female gender ($OR = 1.438$, 95% CI 1.202-1.719), chronic hepatitis B complication ($OR = 1.389$, 95% CI 1.202-1.684) increased the risk of BMD reduction. **Conclusions** The BMD of chronic hepatitis B patients is lower compared with their healthy counterparts of the same gender and age. Chronic hepatitis B virus infection is an independent risk factor of decreased BMD.

【Key words】 Dual energy X-ray absorptiometry; Chronic hepatitis B; Bone density; 25-hydroxy-vitamin D

骨质密度下降使骨的机械强度明显降低，增加骨折风险。多种慢性肝病可引起骨代谢异常，导致肝性骨病发生，以骨质疏松多见^[1]。我国慢性乙型肝炎病毒（HBV）感染流行严重。有报道慢性

乙型病毒性肝炎（乙肝）患者体内维生素 D 水平较健康对照者低^[2-3]。然而关于慢性乙肝患者骨质密度水平的研究却鲜有文献报道。在本研究中，我们采用双能 X 线吸收法评估慢性乙肝患者的骨质

密度值,与健康对照者进行比较,分析慢性 HBV 感染对患者骨质代谢的影响,为慢性乙肝患者骨质疏松的预防和治疗提供临床依据。

对象与方法

一、研究对象

80 例患者均系 2014 年 12 月至 2015 年 7 月在广州市第八人民医院门诊就诊或住院的慢乙肝患者;诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》中关于慢性乙肝的定义,未接受过核苷类或核苷酸类药物抗病毒治疗。同时选取年龄,性别相匹配的 40 名健康志愿者作为健康对照组。排除肝硬化、肝癌、重叠其他病毒性肝炎或自身免疫性疾病,胆汁性肝病,肝吸虫病及酒精性肝病;慢性肾病、甲状旁腺功能亢进症,甲状腺功能亢进症,高泌乳素血症,闭经(年轻女性),卵巢切除术,风湿性关节炎,强直性脊柱炎, Paget's 骨病,吸收不良综合征,癌症,非创伤性骨折;排除类固醇治疗,抗癫痫药,氟化物治疗,利尿剂和雌激素治疗等慢性用药史。本研究符合人体试验伦理学标准,并获得广州市第八人民医院伦理委员会批准。

二、临床及实验室数据

通过问卷收集研究对象年龄、性别、民族、用药史、吸烟、饮酒、患病史、月经史和婚孕史等数据。记录身高,体质量。谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素、白蛋白等在全自动生化分析仪上测

定;血清 25-羟基维生素 D 采用电化学发光法检测。

三、骨质密度检测

所有入组病例及健康对照均接受问卷调查并完成骨扫描(好乐杰, Discover A 型号骨密度监测仪),检查部位包括腰椎后前位(L1~L4),总髌骨(股骨颈、转子间区、Ward's 三角区)。根据世界卫生组织标准,任一检测部位骨质密度值低于白人女性平均峰值骨密度的 1~2.5 个标准差判定为骨质减少,低于白人女性平均峰值骨密度超过 2.5 个标准差判定为骨质疏松。

四、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组均数比较应用独立样本 t 检验,分类资料组间比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 Pearson 相关系数,并采用有序多分类 Logistic 回归分析影响骨质密度下降的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、慢性乙肝患者和健康对照者基本临床资料比较

本研究共纳入 80 例慢性乙肝患者和 40 名健康对照者,2 组患者基本信息见表 1。慢性乙肝组 ALT、AST 水平较健康对照组高,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。

表 1 慢性乙肝组与健康对照组基本信息比较

特 征	慢性乙肝组 (80 例)	健康对照组 (40 名)	χ^2/t 值	P 值
性别 (男性,例)	57	28	0.02	0.89
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	37.7 \pm 10.5	38.0 \pm 12.4	-0.14	0.89
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.0 \pm 3.5	23.7 \pm 3.0	0.46	0.64
吸烟 (例)	23	13	0.18	0.67
ALT (IU/L)	79.3 \pm 35.2	34.4 \pm 13.9	7.76	< 0.01
AST (IU/L)	51.0 \pm 31.0	22.0 \pm 8.7	5.79	< 0.01
总胆红素 (mg/dl)	19.8 \pm 4.9	18.6 \pm 4.83	1.22	0.22
血清白蛋白 (g/L)	45.4 \pm 9.9	48.9 \pm 13.7	-1.60	0.11
血清 25-羟基维生素 D (ng/ml)	30.94 \pm 19.05	35.92 \pm 14.26	-1.46	0.15
血清肌酐 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	58 \pm 13.17	55.7 \pm 10.9	0.95	0.33

二、慢性乙肝组与健康对照组骨质密度值的比较

所有研究对象均测定后前位腰椎骨密度、总髌骨密度,经相关分析显示,两个测定值密切相关,

其相关系数为 0.894 ($P < 0.001$)。健康对照组腰椎骨密度值 (0.889 ± 0.106) 高于慢性乙肝组的腰椎骨密度值 (0.840 ± 0.120),2 组比较差异有统计学意义(两均数差值 0.033,95% CI 为 0.004

~0.093, $P < 0.05$)。而对于总髌骨密度值,两者比较差异无统计学意义(0.809 ± 0.140 vs. 0.759 ± 0.132, $P = 0.058$)。

所有研究对象根据骨质密度测定结果判断为:正常、骨质减少和骨质疏松。病例组骨质正常、减少和骨质疏松的病例分别占 23.8% (19/80), 60% (48/80), 13% (13/80)。对照组骨质正常、减少和骨质疏松的病例分别占 45% (18/40), 47.5% (19/40), 7.5% (3/40), 2 组分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.18$, $P = 0.045$)。

表 2 骨质密度不同程度降低影响因素的单因素和有序多分类 Logistic 回归分析

指 标	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
性别	1.313 (1.153-1.496)	0.021	1.401 (1.179-1.665)	0.015
年龄	1.286 (1.192-1.387)	0.033	1.438 (1.202-1.719)	0.013
BMI	0.988 (0.863-1.130)	0.938	1.014 (0.889-1.157)	0.832
吸烟	1.207 (0.474-3.074)	0.569	1.124 (0.429-2.945)	0.693
ALT	1.303 (1.143-1.484)	0.025	—	—
AST	1.276 (1.119-1.455)	0.022	—	—
总胆红素	0.995 (0.910-1.088)	0.935	0.957 (0.803-1.142)	0.425
血清白蛋白	0.948 (0.846-1.062)	0.819	0.948 (0.846-1.062)	0.358
血清肌酐	0.985 (0.860-1.129)	0.915	1.000 (0.967-1.035)	0.978
血清 25-羟基维生素 D	1.055 (1.058-1.053)	0.036	1.016 (0.981-1.052)	0.113
慢性乙肝	1.602 (1.292-1.988)	0.015	1.389 (1.146-1.684)	0.029

注:因血清 ALT、AST 水平与慢性乙肝存在多重共线性问题,未纳入多因素 Logistic 回归模型

讨 论

国外对酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化的研究较早证实了肝性骨病存在^[1]。肝性骨病是在慢性肝病造成全身系统性损害的基础上发生的,肝脏解毒、合成、分泌等功能受损,调钙激素代谢失衡,骨矿化不足,成骨过程减弱,可表现为包括骨软化症,骨量减少和骨质疏松症等^[4]。在各种晚期肝病中的发生率为 12%~55%,是慢性肝病的主要并发症之一^[5]。

我国慢性乙肝流行严重,一般人群 HBsAg 阳性率达到 7.16%,是各种慢性肝病最主要的病因。张强等^[6]报道了慢性乙肝发展到肝硬化后,更容易出现骨质疏松性椎体压缩性骨折,且骨质疏松椎体压缩性骨折患病率随着肝硬化的严重程度逐渐升高。本研究发现慢性乙肝患者骨质密度值较同性别、同年龄阶段的健康对照组低,证实了非肝硬化

三、影响骨质密度不同程度降低的因素

根据骨质密度的测定结果将研究对象分为骨质正常、骨质减少和骨质疏松。单因素 Logistic 回归分析发现,年龄增大、女性、ALT、AST 水平升高、血清 25-羟基维生素 D 水平下降、合并慢性乙肝等均增加骨质密度降低的风险。进一步再行有序多分类 Logistic 回归分析发现,年龄增大、女性、合并慢性乙肝等均增加骨质密度降低的风险,见表 2。

的慢性 HBV 感染者也可导致骨质密度值降低,骨质疏松发生率升高。

影响骨质密度值最重要的原因包括年龄、性别、遗传、种族、生活行为、疾病等。本研究针对中国人群,将年龄、性别、吸烟、血清肝功能指标、血清维生素 D 水平纳入多因素 Logistic 回归分析,最终证实年龄增大、女性和罹患慢性乙肝可增加骨质减少和骨质疏松的风险,从而明确慢性乙肝是骨质密度值的独立影响因子。

导致慢性乙肝患者骨质密度值下降的原因可能包括:①维生素 D 和钙摄入不足:慢性乙肝患者存在不同程度的食欲减退和消化功能障碍,严重肝功能失代偿患者需要限制蛋白质摄入以预防肝性脑病,间接导致外源性维生素 D 和钙摄入缺乏。国内外研究均发现,慢性乙型肝炎患者血清 25-羟基维生素 D 水平较健康人群降低,与病情的严重程度相关^[2,7]。②炎症介质破坏,慢性乙肝患者体内

炎症细胞因子水平升高。王义国等^[8]研究发现肝硬化患者体内 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高,且升高水平与患者骨质疏松的程度相关。这些炎症细胞因子均可直接或间接刺激破骨细胞活动,促进骨质丢失,加剧骨质减少和骨质疏松的进展。③口服阿德福韦酯抗病治疗可出现肾功能损害。阿德福韦酯在我国慢性乙肝治疗中应用广泛。长期口服阿德福韦酯可导致近曲小管线粒体功能受损,从而影响肾小管的重吸收和分泌功能,临床表现有肾小管酸中毒、Fanconi 综合症,而肾小管酸中毒和 Fanconi 综合症均可继发肾性低磷血症及骨质疏松。文献资料表明,由口服阿德福韦酯导致的骨软化和骨质疏松越来越受到重视^[9-10]。④其他因素包括慢性肝病患者营养不良,户外活动减少,长期卧床,缺乏体育锻炼等,均可成为影响骨质密度水平的重要因素。

本研究的另一个重要技术是双能 X 线吸收法的使用。双能 X 线吸收法利用 X 射线球管能产生更多的光子流进行测量。有精确度高、射线剂量低和图像清晰等优点。目前国际临床骨密度学会认定的诊断骨质疏松症的标准参考值仅限于双能 X 线吸收法,因此该方法也是诊断骨质疏松症公认的“金标准”^[11-12]。利用双能 X 线吸收法可准确反映慢性乙肝患者的骨代谢状况,对骨质疏松进行更早、更有效的诊断、预测和预防,对存在骨质代谢障碍的患者给予及时的治疗,并可作为评估疗效的重要手段。

随着抗病毒等治疗水平的提高,慢性 HBV 感染者发生肝硬化、肝癌、爆发性肝衰竭等终末期肝病的几率明显下降,患者生存预期延长。慢性 HBV 感染者的肝外疾病越来越受到人们重视。本研究通过双能 X 线吸收法技术,明确了慢性乙肝患者骨质密度较健康人群降低,有助于进一步指导慢性 HBV 感染者骨质疏松的早期预防和治疗。近年来关于慢性乙肝患者骨代谢异常的研究较多,后续的研究应该从发病机制上去探讨慢性 HBV 感染者骨质疏松的防治方案,减少骨质疏松相关骨折的发生,探索慢性乙肝患者的多学科综合治疗方案。

参 考 文 献

[1] Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP,

Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology*, 1989, 96 (1): 213-221.

- [2] 陈思宇, 鲁宏. 慢性乙型肝炎患者血清 25 羟维生素 D3 水平与肝功能及肝纤维化的关系. *海南医学院学报*, 2015, 21 (1): 10-13.
- [3] Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, Patel K, Tillmann H, Dhaliwal S, Torres DM, Koury K, Goteti VS, Noviello S, Brass CA, Albrecht JK, McHutchison JG, Sulkowski MS. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology*, 2010, 52 (3): 864-874.
- [4] Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014, 11 (3): 185-191.
- [5] Mounach A, Ouziff Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26 (4): 379-384.
- [6] 张强, 成军, 赵昌松, 袁征, 蔡娟, 万钢, 李鑫. 慢性乙型肝炎肝病者骨质疏松性椎体压缩骨折的调查研究. *颈腰痛杂志*, 2013, 34 (6): 441-444.
- [7] Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, Keppler OT, Zeuzem S, Sarrazin C, Lange CM. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology*, 2013, 58 (4): 1270-1276.
- [8] 王义国, 刘倩, 王文奇, 陈自平, 闫明先. 细胞因子与乙型肝炎肝硬化骨质疏松的关系. *临床肝胆病杂志*, 2006, 22 (3): 184-186.
- [9] 吴丹, 巴建明, 谷伟军, 金楠, 杨国庆, 母义明, 窦京涛, 吕朝晖. 阿德福韦酯致肾小管酸中毒并低磷骨软化症 3 例临床分析. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18 (11): 1058-1061.
- [10] 蔡伟森, 席佳韵, 将娴, 王志, 张秀花. 阿德福韦酯致 II 型肾小管性酸中毒及低血磷性骨软化症. *临床误诊杂志*. 2014 年, 27 (10): 62-64.
- [11] 常冰岩, 卢勇, 宋丽俊, 郭璇, 赵晓东. DEXA 骨密度检测在骨质疏松症诊断、预防、治疗中的指导作用. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17 (2): 153-157.
- [12] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 张萌萌, 黄琪仁, 马远征, 王亮, 刘勇, 刘新宇, 朱钧, 蓝旭, 李士春, 杨鸿兵, 喻恒峰, 汤光宇, 张伟, 姚伟武, 李绍林, 彭俊红, 周晟, 周劲松. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (2014 版). *中国骨质疏松杂志*, 2014 年, 20 (9): 1007-1010.

(收稿日期: 2017-04-06)

(本文编辑: 杨江瑜)