

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH260603

肝硬化相关骨密度降低的流行病学、机制与防治

王凌云

中山大学孙逸仙纪念医院消化内科, 广州 510120

通信作者: 王凌云, wanglyun@mail.sysu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-6646-7223)

摘要: 肝硬化患者由于长期慢性肝功能损害和全身代谢紊乱,常伴随骨密度降低甚至骨质疏松,已成为影响其生活质量和长期预后的重要并发症之一。本文系统综述了肝硬化相关骨密度降低的流行病学特征,概括了不同病因肝硬化人群中骨密度降低的发生情况及其与疾病严重程度的关系;进一步探讨了肝硬化导致骨密度降低的主要病理生理机制,包括钙磷代谢紊乱、性激素失衡、慢性炎症反应及骨代谢失调等;同时概述了肝硬化相关骨密度降低的临床表现、骨折风险及其不良结局;归纳并总结了当前针对肝硬化相关骨质疏松的防治策略。本文旨在整合现有研究进展,为深入机制研究及临床规范化管理提供参考。

关键词: 肝硬化; 骨密度; 骨质疏松

基金项目: 广州市市校(院)企联合资助项目(2025A03J4203); 广东省卫济医学发展基金会项目(K-20240209)

Epidemiology, mechanism, prevention, and treatment of reduced bone mineral density associated with liver cirrhosis

WANG Lingyun

Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: WANG Lingyun, wanglyun@mail.sysu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-6646-7223)

Abstract: Patients with liver cirrhosis often experience a reduction in bone mineral density (BMD) or even osteoporosis (OP) due to long-term chronic liver dysfunction and systemic metabolic disorders, and this condition has become one of the major complications affecting their quality of life and long-term prognosis. This article systematically reviews the epidemiological characteristics of reduced BMD associated with liver cirrhosis, summarizes the incidence of reduced BMD in liver cirrhosis patients with different etiologies, and analyzes its association with disease severity. This article further discusses the main pathophysiological mechanisms of reduced BMD induced by liver cirrhosis (including calcium/phosphorus metabolism disorders, sex hormone imbalance, chronic inflammatory response, and bone metabolism dysregulation), reviews the clinical manifestations, fracture risk, and adverse outcomes associated with reduced BMD, and summarizes current prevention and treatment strategies for cirrhosis-related OP. This review aims to integrate recent research advances in this field and to provide a reference for future mechanistic studies and standardized clinical management.

Key words: Liver Cirrhosis; Bone Density; Osteoporosis

Research funding: Guangzhou Municipal-University/Institute-Enterprise Joint Funding Project (2025A03J4203); Guangdong Weiji Medical Development Foundation (K-20240209)

肝硬化是多种慢性肝损伤进展到终末期所形成的临床综合征,其病理特征包括肝弥漫性纤维化、假小叶形成和血管紊乱,可导致门静脉高压和肝功能衰竭^[1]。我国肝硬化患病率约为0.87%,患者约有1 200万^[2]。作

为一种进展性疾病,肝硬化预后不佳,失代偿期病死率高。除多种并发症外,骨质疏松症(osteoporosis, OP)亦是肝硬化常见但易被忽视的并发症之一^[3]。

OP是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征的

骨骼疾病,其核心病理表现为骨密度降低^[4],双能X线吸收法是临床评估骨密度的金标准。依据世界卫生组织标准,骨密度(T值) ≤ -2.5 则诊断为OP^[5]。OP显著增加脆性骨折风险,严重影响患者生活质量甚至导致死亡^[4]。

肝硬化患者常伴随复杂的内分泌和代谢异常背景,骨密度降低在该人群中发生率较高,其发生发展涉及钙磷代谢紊乱、慢性炎症状态及骨代谢失衡等多重机制,但目前尚缺乏系统整合的认识。基于此,本文通过综述近年来相关研究进展,旨在加深对肝硬化相关骨代谢异常的理解,提高临床对骨健康筛查与干预的重视程度,从而为改善患者骨骼结局及整体预后提供依据。

1 肝硬化患者骨密度降低的流行病学特征

肝硬化患者中骨密度降低十分常见,既往研究报道,肝硬化人群骨密度降低的总体患病率可高达62%~86%^[6-8],其中OP的患病率为14.8%~19.3%^[9-10]。作为比较,在一般人群中,骨密度降低和OP的全球患病率约为40.4%和19.7%^[11]。此外,多项研究一致表明,肝硬化患者的骨密度水平与蔡尔德-皮尤分级(Child-Pugh分级)呈显著负相关,即Child-Pugh分级越高,骨密度越低,OP的发生风险亦越高^[12]。上述结果提示,骨密度降低与肝硬化疾病进展密切相关,是反映肝硬化全身代谢受损的重要表现之一。

肝硬化的病因复杂,不同病因肝病对骨密度的影响程度存在明显差异。研究显示,原发性胆汁性胆管炎患者中OP的患病率高达51.5%^[13],提示胆汁淤积相关肝病对骨代谢具有显著不利影响。酒精性肝病患者OP的发生率为23%~47%^[14],长期酒精暴露被认为是骨量丢失的重要促进因素。在病毒性肝炎人群中,慢性丙型肝炎人群骨密度降低的患病率约为42%,其中约12%可达到骨质疏松的诊断标准^[15];慢性乙型肝炎人群的骨密度降低患病率约为34.6%^[16]。近年来,随着代谢相关脂肪性肝病患病率的上升,其骨健康问题逐渐受到关注。代谢相关脂肪性肝病人群中腰椎骨密度降低的患病率约为32.6%^[17],提示代谢紊乱型肝病同样是骨量丢失的重要高危因素。

2 肝硬化导致骨密度降低的病理生理机制

2.1 骨代谢生理学 骨代谢是一个动态平衡的过程,主要由成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收共同调控,其平衡状态受多种激素、细胞因子及局部信号分子的精细调节^[18]。核因子 κ B受体活化因子

(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)主要表达于破骨细胞及其前体细胞表面,与核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)结合可以介导破骨细胞的分化和活化,从而增强骨吸收的功能^[19]。相对地,骨保护素(osteoprotegerin, OPG)主要由成骨细胞产生,可作为RANKL的“诱饵”受体,竞争性阻断RANKL与RANK的结合,从而抑制破骨细胞的分化、活性和存活,减少骨吸收,维持骨量平衡^[20]。因此,RANK/RANKL/OPG系统是骨代谢中调控骨吸收和骨形成的关键通路。

当上述调控系统受到内分泌紊乱、慢性炎症或代谢异常等因素干扰时,骨吸收与骨形成之间的平衡被打破,骨吸收相对增强或骨形成不足,最终导致骨量减少和骨密度下降。这一生理基础为理解肝硬化相关骨密度降低的发生机制提供了重要理论框架。

2.2 营养不良 营养不良是肝硬化患者常见且重要的全身性问题,也是促进骨密度降低的基础性因素之一。尤其在失代偿期肝硬化患者中,腹水、食管胃底静脉曲张及持续性肝脏炎症等因素可导致食欲下降、早饱、腹胀和进食受限,从而造成能量和蛋白质摄入不足^[21]。与此同时,维生素D、钙、磷及多种微量营养素的摄入减少,直接影响骨形成和骨矿化过程。除摄入不足外,肝硬化患者常处于高代谢和分解代谢状态,基础能量消耗增加,蛋白质和脂肪储备持续消耗,进一步加重营养物质的净丢失^[22]。这种“摄入减少-消耗增加”的双重作用,使患者长期处于负氮平衡和慢性营养不良状态,为骨量丢失提供了持续的代谢背景。

2.3 钙磷代谢紊乱 钙磷代谢紊乱是肝硬化患者骨密度降低的重要病理生理基础之一。肝硬化患者因为肝脏合成功能减退、营养不良、体育活动减少等原因,往往存在钙磷代谢紊乱和维生素D缺乏的情况^[8]。肝脏在维生素D代谢过程中具有关键作用,不仅是维生素D进行25-羟化的场所,也是维生素D转运蛋白的合成场所。在肝硬化状态下这些蛋白及1,25-二羟维生素D₃水平明显下降^[23],1,25-二羟维生素D₃的缺乏可直接导致肠道钙、磷吸收减少,引起低钙血症和/或低磷血症,继而通过负反馈机制刺激甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌增加,形成继发性甲状旁腺功能亢进症。PTH升高可增强破骨细胞活性,促进骨吸收,从而加速骨量丢失并导致骨密度下降^[23]。

2.4 性激素紊乱 性激素紊乱是肝硬化相关骨密度降低的重要内分泌机制之一,尤以男性患者表现最为显

著。肝脏在性激素的代谢和灭活过程中发挥关键作用,肝功能受损可导致体内性激素稳态发生改变。肝硬化患者中,雌激素(主要为雌二醇)的肝内灭活减少,使循环中雌激素水平相对升高;与此同时,升高的雌激素通过负反馈抑制下丘脑-垂体-性腺轴功能,导致促性腺激素分泌减少,进而引起性腺功能减退和睾酮水平下降^[24]。此外,肝硬化患者外周组织中芳香化酶活性增强,促使雄激素向雌激素的转化增加,进一步加重体内雄激素缺乏状态^[25]。尽管循环雌激素水平可能相对升高,但其生物学活性往往不足以维持正常骨代谢平衡。睾酮缺乏以及功能性雌激素不足共同导致成骨细胞活性下降、骨形成减少,同时破骨细胞介导的骨吸收相对增强,从而促进骨密度降低^[26]。在肝硬化患者中,尤其是男性及老年患者,性激素失衡被认为是推动骨密度降低的重要内分泌驱动因素之一。

2.5 炎症反应 慢性炎症反应是肝硬化发生发展的核心病理特征之一,也是驱动骨密度降低的重要机制。肝硬化状态下,肝脏炎症持续存在,肝巨噬细胞及多种免疫细胞被激活,释放大促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素1 β 等^[27],这些炎症介质在全身循环中持续升高,可直接或间接作用于骨代谢调控网络。肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6会诱导成骨细胞和T细胞上调RANKL的表达,同时抑制OPG的产生,从而打破RANKL/OPG平衡。RANKL与破骨细胞表面的受体RANK结合,显著促进破骨细胞的分化和成熟,加速骨基质的降解,最终导致骨密度降低^[28]。

2.6 毒素堆积 在肝硬化患者中,由于肝脏解毒功能减退以及门静脉-体循环分流的形成,多种原本应在肝脏内代谢清除的内源性或外源性“毒素”在体内蓄积,对骨代谢产生持续性不良影响。胆汁淤积型肝硬化患者体内未能及时清除的胆红素(尤其是非结合胆红素)及胆汁酸水平升高,已被证实可直接损伤成骨细胞功能,抑制其增殖与分化能力,从而削弱骨形成过程^[29]。此外,肝硬化常伴随肠道屏障功能受损和肠道菌群失衡,使肠源性内毒素更易经门静脉或侧支循环进入体循环^[30]。内毒素可激活免疫反应,诱导促炎细胞因子释放,并进一步上调RANKL表达,促进破骨细胞成熟与活化,加速骨吸收,最终导致骨密度下降。在酒精性肝硬化患者中,长期酒精暴露本身亦具有明确的骨毒性作用。研究表明,慢性乙醇摄入可通过诱导成骨细胞坏死和抑制骨基质形成,直接导致骨量减少和骨强度下降^[31]。

总体而言,肝硬化相关骨密度降低是一种多因素、

多通路共同参与的系统性并发症,其本质为骨代谢稳态的持续失衡。肝功能受损所引发的代谢异常、内分泌紊乱及炎症微环境改变,相互交织并形成恶性循环,通过共同作用于RANK/RANKL/OPG等关键调控通路,使骨形成能力下降而骨吸收相对增强。同时,全身营养状态受损及体内有害代谢产物的累积,进一步削弱骨骼的代偿与修复能力。上述机制的长期存在,最终促成骨量减少和骨质疏松性增加,提示在肝硬化患者管理中需关注骨代谢异常的早期识别与综合干预。

3 肝硬化相关骨密度降低的临床表现与危害

3.1 临床特点 肝硬化患者的骨密度降低通常起病隐匿,早期多缺乏特异性临床症状,常在发生脆性骨折后方被发现。肝硬化相关的骨质疏松性骨折可累及全身各部位,包括髌部、脊柱/躯干和肢体,骨折的发生部位不同可表现为疼痛、身高变矮、脊柱变形、活动受限等^[32]。在各类骨折类型中,椎体骨折尤为常见,既往研究显示,肝硬化患者骨折最易发生于胸腰段椎体。一项针对肝移植后患者的研究发现,高达93.5%的骨折发生于脊柱椎体(胸椎和腰椎)^[33]。除椎体骨折外,髌部骨折及四肢骨折亦较为常见,且常伴随明显功能受限和长期卧床风险。

3.2 骨折风险与临床后果 大量研究表明,肝硬化患者发生骨折的总体风险显著升高。系统综述和荟萃分析结果显示,与一般人群相比,肝硬化患者的骨折风险明显升高^[34],提示骨密度降低在该人群中具有明确且重要的临床后果。骨折的发生不仅反映骨量和骨强度的下降,也往往是多种不良因素长期累积作用的结果。骨折对肝硬化患者的预后具有深远影响。既往研究显示,骨折发生后,患者肺部感染、尿路感染、血栓事件及急性肾损伤等并发症的发生率显著升高^[35],住院时间明显延长,医疗负担进一步加重。

4 肝硬化相关骨质疏松的防治策略

4.1 生活方式干预与营养支持 生活方式干预和基础营养管理是肝硬化相关骨密度降低防治体系中的基石,应贯穿疾病管理的全过程。肝硬化患者的膳食应在评估肝功能和营养状态的基础上,保证充足的总能量摄入和优质蛋白供给,以维持或改善体重,避免长期禁食和过度消瘦。对于病情稳定的患者,可在个体化评估后鼓励开展适度的负重和抗阻运动,以同时改善骨密度和肌肉力量,从而降低跌倒及骨折风险^[36]。在肝硬化患者的

综合管理中,应将戒烟戒酒作为基础干预的重要组成部分^[37]。此外,补充足量钙和维生素D是预防和延缓骨密度降低的关键措施。可通过膳食调整和/或补充剂形式,确保患者获得推荐剂量的钙和维生素D^[4]。

值得注意的是,代偿期与失代偿期肝硬化患者在生活方式干预的实施上存在明显差异。代偿期患者肝脏储备功能相对良好,可在个体化评估后积极鼓励开展有氧运动及抗阻训练,以改善骨密度和肌肉功能;失代偿期患者由于腹水、乏力、肌肉萎缩及凝血障碍等问题,运动能力受限,应采取更保守的低强度活动方案,并加强跌倒预防措施,以避免骨折风险的进一步增加。

4.2 药物治疗 在肝硬化相关骨密度降低及骨质疏松的管理中,药物治疗应建立在基础生活方式干预和营养支持之上,并在充分评估肝功能状态、骨折风险及合并症的前提下个体化实施。其主要目标在于抑制骨吸收、改善骨密度并降低骨折发生率。

双膦酸盐(阿仑膦酸、伊班膦酸等)是目前治疗OP的一线药物,其通过抑制破骨细胞活性、降低骨吸收而发挥作用,临床应用经验较为成熟^[4]。在原发性胆汁性胆管炎患者中,阿仑膦酸盐等双膦酸盐已被证实可有效增加骨量,但其降低骨折风险的益处尚未得到充分证实^[38]。此外,在酒精性肝病和肝移植患者中,双膦酸盐也被证明能有效增加骨密度^[39]。代偿期肝硬化患者可参照普通骨质疏松治疗指南,在评估肾功能和食管静脉曲张情况后,谨慎应用口服双膦酸盐;失代偿期肝硬化患者由于肝肾功能损害加重、营养不良显著,药物代谢能力减退,并且可能存在严重食管胃底静脉曲张,因此口服双膦酸盐风险前需谨慎评估并且严密监测不良反应^[40]。

对于绝经后的肝硬化患者,大样本的队列研究已表明雌激素补充疗法可以有效减低女性患者的骨折发生率^[41],在绝经后原发性胆汁性胆管炎女性中,无论是口服还是经皮雌激素/孕激素替代治疗,均可观察到腰椎和/或股骨颈骨密度增加或骨量丢失减缓^[42]。但在临床

实践中,替代治疗的应用需综合评估血栓、肿瘤及肝功能状况,严格把握适应证。

地舒单抗是一种RANKL抑制剂,可通过抑制破骨细胞的形成与活化发挥抗骨吸收作用。一项针对慢性肝病患者的研究显示,地舒单抗治疗可显著提高腰椎、股骨颈及全髋部骨密度,在Child-Pugh分级A级和B级人群总体有效且相对安全^[43],为不能耐受或不适合使用双膦酸盐的患者提供了替代选择。

肝硬化患者普遍存在维生素D和骨代谢异常,应常规评估并在缺乏时给予维生素D和钙补充,充分补充可纠正维生素D/钙缺乏和部分代谢紊乱,是成本较低、安全性良好的长期基础策略^[44]。降钙素在肝硬化相关、高转换型骨质疏松和急性骨痛/椎体骨折中,可作为起效快、不经肝代谢的短期辅助干预^[45]。但其长期抗骨折和维持骨量效果有限,应在钙/维生素D和一线抗骨质流失药物(如双膦酸盐等)基础上,进行个体化应用。

总体而言,对肝硬化合并骨密度降低或OP的患者,在积极控制原发肝病的同时,合理选择抗骨质疏松药物治疗,有助于最大限度降低骨折和致残风险,缓解慢性疼痛,维持活动能力和生活自理水平,从而改善患者的整体生活质量和长期预后。

4.3 原发病及并发症管理 针对肝硬化相关骨密度降低的防治,原发病的规范管理具有基础性和决定性意义。有效控制肝硬化的病因,有助于延缓疾病进展、改善全身代谢状态,并在一定程度上减轻骨量丢失的风险。需要注意的是,部分用于肝病治疗的药物可能对骨代谢产生不良影响。例如,替诺福韦在长期应用过程中可能出现骨密度下降和肾功能损害等不良反应^[46]。肝硬化的常见原发病及其相应的治疗与管理策略见表1。

肝硬化并发症亦可通过多种途径加重骨密度降低。腹水患者因腹胀、活动受限及长期卧床,运动量减少并伴随肌肉丢失,可继发骨量进一步下降;同时,腹内压升高和食欲减退易导致营养不良和低蛋白血症,从而影响骨代谢。肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎时,系统性炎

表1 肝硬化常见原发病的治疗与管理

Table 1 Treatment and management of common primary diseases leading to cirrhosis

原发病	治疗与管理方法
慢性乙型肝炎	抗病毒药物治疗,恩替卡韦、替诺福韦、丙酚替诺福韦、长效干扰素等 ^[47]
慢性丙型肝炎	抗病毒药物治疗,索磷布韦/维帕他韦等 ^[48]
酒精性肝病	戒酒、营养支持和对症治疗 ^[49]
代谢相关脂肪性肝病	减轻体重和降低腰围、改善胰岛素抵抗、防治代谢综合征、缓解肝脏炎症和逆转纤维化 ^[50]
自身免疫性肝炎	泼尼松(龙)联合硫唑嘌呤、布地奈德等 ^[51]
原发性胆汁性胆管炎	熊去氧胆酸、奥贝胆酸、布地奈德等 ^[52]

症反应加剧,炎症因子水平升高可进一步增强破骨细胞活性,促进骨吸收。

在并发症治疗的过程中,还应警惕治疗药物对骨密度的不良影响;腹水的常用治疗药物呋塞米是袢利尿剂,其通过抑制肾小管对 Ca^{2+} 重吸收,引起尿钙排泄增加,引发低钙血症并继发 PTH 升高,从而促进 OP 的发生^[53]。此外,肝硬化患者合并消化道出血时常使用质子泵抑制剂进行治疗,有研究报道长期或大剂量使用质子泵抑制剂可引起骨折风险升高,其机制可能与胃酸抑制、钙吸收下降有关^[54]。

4.4 特殊人群管理 老年人(年龄>60岁)和绝经后女性是骨密度降低及 OP 的高危人群^[55-56],当上述人群合并存在肝硬化时,肝功能受损、内分泌紊乱及营养不良等多重不利因素相互叠加,骨密度降低及脆性骨折的发生风险进一步显著增加。对于这类高危人群,建议在诊断肝硬化后尽早完成基线的骨密度、维生素 D、钙磷、PTH 检查,并进行更频繁的随访与复查。此外,该人群在营养支持、运动干预及跌倒预防方面应采取更为积极的策略,必要时可进行预防性抗骨质疏松治疗和/或雌激素替代治疗。

5 总结与展望

肝硬化相关骨密度降低是一种常被忽视但具有重要临床意义的系统性并发症,其发生发展涉及钙磷代谢紊乱、性激素失衡、慢性炎症反应、营养不良及毒性代谢产物蓄积等多重机制,共同导致骨代谢稳态的破坏。现有证据表明,肝硬化患者骨折风险显著升高,且骨折与生活质量下降、致残率增加及不良预后密切相关,提示骨健康问题已成为影响肝硬化长期结局的重要因素之一。

在临床管理层面,肝硬化相关骨病的防治应采取多学科、全程化的综合策略。在规范控制原发性肝病和积极处理并发症的基础上,联合生活方式干预、营养支持及必要的抗骨质疏松药物治疗,有助于延缓骨量丢失、降低骨折风险并改善患者整体功能状态。对于老年人、绝经后女性等高危人群,应强化早期筛查和个体化干预,以实现风险前移管理。

展望未来,肝硬化相关骨密度降低的研究仍存在诸多亟待解决的问题。其分子机制尚未完全阐明,不同病因肝硬化之间骨代谢异常的异质性亦缺乏系统比较;同时,针对该人群的骨质疏松药物治疗多依赖外推证据,缺乏高质量、前瞻性随机对照研究。未来研究应进一步

聚焦肝-骨轴的关键调控通路,探索更精准的风险分层模型和干预时机,并评估新型抗骨吸收或促骨形成药物在肝硬化患者中的安全性与有效性,从而为肝硬化相关骨病的规范化管理提供更坚实的循证依据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for clinical diagnosis, treatment, and management of cirrhosis (2025)[J]. Chin J Hepatol, 2025, 33(10): 958-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250728-00298.
- [2] 中华医学会肝病学会. 肝硬化临床诊治管理指南(2025版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(10): 958-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250728-00298.
- [3] MAN S, DENG YH, MA Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high-risk populations: A nationwide study with 5.7 million adults in China[J]. Gastroenterology, 2023, 165(4): 1025-1040. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.053.
- [4] 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.
- [5] LEBOFF MS, GREENSPAN SL, INSOGNA KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(10): 2049-2102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y.
- [6] BILBILY A, SYME CA, ADACHI JD, et al. Opportunistic screening of low bone mineral density from standard X-rays[J]. J Am Coll Radiol, 2024, 21(4): 633-639. DOI: 10.1016/j.jacr.2023.07.024.
- [7] 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.
- [8] SIQUEIRA MMLG, CASULARI LA, FREITAS WM, et al. Risk factors associated with fracture of the lumbosacral spine and its compromise in the quality of life of cirrhotics[J]. Arq Gastroenterol, 2022, 59(1): 9-15. DOI: 10.1590/s0004-2803.202200001-03.
- [9] GEORGE J, GANESH HK, ACHARYA S, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(28): 3516. DOI: 10.3748/wjg.15.3516.
- [10] GOKCAN H, KAYHAN MA, DEMIR SO, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients[J]. Hepatol Forum, 2020, 1(2): 48-52. DOI: 10.14744/hf.2020.2020.0007.
- [11] 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.
- [12] XIAO PL, CUI AY, HSU CJ, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(10): 2137-2153. DOI: 10.1007/s00198-022-06454-3.
- [13] SHUKLA V, FATIMA J, SIDDIQUI Z, et al. Study of correlation of bone mineral density with severity of liver cirrhosis[J]. J Assoc Physicians India, 2023, 71(6): 11-12. DOI: 10.5005/japi-11001-0257.
- [14] MOUNACH A, OUZZIF Z, WARIAGHLI G, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: A case-control study[J]. J Bone Miner Metab, 2008, 26(4): 379-384. DOI: 10.1007/s00774-007-0833-1.
- [15] LÓPEZ-LARRAMONA G, LUCENDO AJ, GONZÁLEZ-DELGADO L. Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2013, 105(10): 609-621. DOI: 10.4321/s1130-01082013001000006.

- [15] LAI JC, SHOBACK DM, ZIPPERSTEIN J, et al. Bone mineral density, bone turnover, and systemic inflammation in non-cirrhotics with chronic hepatitis C[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6): 1813-1819. DOI: 10.1007/s10620-014-3507-6.
- [16] BERING T, DINIZ KGD, COELHO MPP, et al. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2): 255-268. DOI: 10.1002/jcsm.12269.
- [17] ZHAI TY, CHEN Q, XU J, et al. Prevalence and trends in low bone density, osteopenia and osteoporosis in U. S. adults with non-alcoholic fatty liver disease, 2005—2014[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 12: 825448. DOI: 10.3389/fendo.2021.825448.
- [18] WAWRZYŃIAK A, BALAWENDER K. Structural and metabolic changes in bone[J]. *Animals*, 2022, 12(15): 1946. DOI: 10.3390/ani12151946.
- [19] YASUDA H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
- [20] TSUKASAKI M, ASANO T, MURO R, et al. OPG production matters where it happened[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(10): 108124. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108124.
- [21] ESPINA S, CASAS-DEZA D, BERNAL-MONTERDE V, et al. Evaluation and management of nutritional consequences of chronic liver diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3487. DOI: 10.3390/nu15153487.
- [22] CHAPMAN B, SINCLAIR M, GOW PJ, et al. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(11): 883-896. DOI: 10.4254/wjh.v12.i11.883.
- [23] MIROLIAEE A, NASIRI-TOOSI M, KHALILZADEH O, et al. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(3): 634-640. DOI: 10.1007/s12072-010-9194-2.
- [24] XIA SZ, QIN XQ, WANG JL, et al. Advancements in the pathogenesis of hepatic osteodystrophy and the potential therapeutic of mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 359. DOI: 10.1186/s13287-023-03605-z.
- [25] FERRARESE A, HURTADO DÍAZ de LEÓN I, TAPPER EB, et al. Sexual health and function in liver disease[J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(4): e0691. DOI: 10.1097/hc9.0000000000000691.
- [26] WANG LT, CHEN LR, CHEN KH. Hormone-related and drug-induced osteoporosis: A cellular and molecular overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5814. DOI: 10.3390/ijms24065814.
- [27] YANG YJ, KIM DJ. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: Osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2604. DOI: 10.3390/ijms22052604.
- [28] JEONG H, KIM D. Bone diseases in patients with chronic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4270. DOI: 10.3390/ijms20174270.
- [29] RUIZ-GASPÀ S, MARTINEZ-FERRER A, GUAÑABENS N, et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: Contribution to the development of osteoporosis in liver diseases[J]. *Hepatology*, 2011, 54(6): 2104-2113. DOI: 10.1002/hep.24605.
- [30] NISHIMURA N, KAJI K, KITAGAWA K, et al. Intestinal permeability is a mechanical rheostat in the pathogenesis of liver cirrhosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6921. DOI: 10.3390/ijms22136921.
- [31] GUO M, HUANG YL, WU Q, et al. Chronic ethanol consumption induces osteopenia via activation of osteoblast necroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3027954. DOI: 10.1155/2021/3027954.
- [32] SANTOS LAA, ROMEIRO FG. Diagnosis and management of cirrhosis-related osteoporosis[J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016(1): 1423462. DOI: 10.1155/2016/1423462.
- [33] 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.
- [34] SHIRINEZHAD A, ESHLAGHI FM, SALABAT D, et al. Prevalent osteoporosis and fracture risk in patients with hepatic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 115. DOI: 10.1186/s12876-025-03720-6.
- [35] CHEN TL, LIN CS, SHIH CC, et al. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with liver cirrhosis: Two nationwide retrospective cohort studies[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e017342. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017342.
- [36] PEARSON AG, HIND K, MACNAUGHTON LS. The impact of dietary protein supplementation on recovery from resistance exercise-induced muscle damage: A systematic review with meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2023, 77(8): 767-783. DOI: 10.1038/s41430-022-01250-y.
- [37] ALGHAMDI A, ALMUTAIRI OA, ABU ALQAM R, et al. Evaluation of osteoporosis perception among Saudi Arabian premenopausal women: A cross-sectional survey study using the osteoporosis knowledge assessment tool (OKAT) [J]. *Cureus*, 2023; 15(9): e45191. DOI: 10.7759/cureus.45191.
- [38] PARÉS A, GUAÑABENS N. Primary biliary cholangitis and bone disease[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2018, 34: 63-70. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.06.005.
- [39] KIZILGUL M, OZCELIK O, DELIBASI T. Bone health and vitamin D status in alcoholic liver disease[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2016, 35(4): 253-259. DOI: 10.1007/s12664-016-0652-1.
- [40] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guidance: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(1): 1-23. DOI: 10.1007/s12072-021-10276-6.
- [41] ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(3): 321-333. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
- [42] ORMARSDÓTTIR S, MALLMIN H, NAESSÉN T, et al. An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(1): 63-69. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01342.x.
- [43] SAEKI C, SAITO M, OIKAWA T, et al. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(33): 4960-4971. DOI: 10.3748/wjg.v26.i33.4960.
- [44] PILZ S, PUTZ-BANKUTI C, GAKSCH M, et al. Effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in cirrhotic patients: A randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 278. DOI: 10.3390/nu8050278.
- [45] NAOT D, MUSSON DS, CORNISH J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 781-805. DOI: 10.1152/physrev.00066.2017.
- [46] KAHRAMAN R, ŞAHİN A, ÖZTÜRK O, et al. Effects of long-term tenofovir and entecavir treatment on bone mineral density in patients with chronic hepatitis B[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2022, 33(1): 35-43. DOI: 10.5152/tjg.2020.18024.
- [47] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001. 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
- [48] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2022 version) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045. 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.
- [49] LI YM, FAN JG. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic

- liver disease (2018, China) [J]. J Digest Diseases, 2019, 20(4): 174-180. DOI: 10.1111/1751-2980.12687.
- [50] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024) [J]. J Prac Hepatol, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163. 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [51] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 42-49. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00796. 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00796.
- [52] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 35-41. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00794. 中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 35-41. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00794.
- [53] ANALAY P, KARA M, FIRAT HG, et al. The relationship between anti-hypertensive drugs and osteoporosis in postmenopausal women: The ADIOS study[J]. J Clin Densitom, 2025, 28(4): 101607. DOI: 10.1016/j.jocd.2025.101607.
- [54] LABENZ C, WÖRNS MA, ADARKWAH CC, et al. Proton pump inhibitors increase risk of bone fractures in men with cirrhosis: A population-based study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(6): 1042-1050. DOI: 10.1111/apt.16008.
- [55] JOHNSTON CB, DAGAR M. Osteoporosis in older adults[J]. Med Clin N Am, 2020, 104(5): 873-884. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.06.004.
- [56] The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of the North American Menopause Society[J]. Menopause, 2021, 28(9): 973-997. DOI: 10.1097/GME.0000000000001831.

收稿日期: 2026-02-27; 录用日期: 2026-04-07

本文编辑: 王莹

引证本文: WANG LY. Epidemiology, mechanism, prevention, and treatment of reduced bone mineral density associated with liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1253-1259. 王凌云. 肝硬化相关骨密度降低的流行病学、机制与防治[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1253-1259.

• 国外期刊精品文章简介 •

Gut | 功能性抗前S1抗体应答与慢性乙型肝炎病毒控制密切相关

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)大表面蛋白的前S1(preS1)抗原在病毒入侵宿主细胞的入胞过程中发挥关键作用,然而在慢性HBV感染进程中,preS1抗原与抗-preS1抗体的表达特征及二者的功能意义,目前仍缺乏系统性研究。

2026年6月,复旦大学陈捷亮、张敏、袁正宏、张继明作为共同通讯作者在Gut发表的研究显示:在慢性HBV感染过程中,血清preS1抗原水平与HBV DNA、乙型肝炎病毒表面抗原以及乙型肝炎病毒e抗原水平呈正相关;抗-preS1免疫球蛋白G抗体水平与HBV DNA呈显著负相关,且在部分实现功能性治愈的患者体内仍可检出。部分preS1抗原水平较低、抗-preS1免疫球蛋白G抗体水平较高者的血清,可阻断preS1与受体钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白的结合,表现出强效的HBV/HDV中和活性。抗-preS1抗体所识别的线性表位,大多位于preS1与钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白结合的关键分子界面。在接受核苷(酸)类似物治疗后停药队列中,基线时较高的抗-preS1抗体水平与停药后持续病毒学抑制显著相关。

本研究系统阐明了慢性HBV感染过程中preS1抗原与抗-preS1抗体的表达特征及其潜在临床意义:功能性抗-preS1抗体应答对病毒控制具有积极作用,其中包括核苷(酸)类似物停药后的持续病毒学抑制过程。该研究成果不仅深化了学界对慢性乙型肝炎抗病毒免疫应答机制的认识,更凸显了抗-preS1抗体在病毒学风险分层、个体乙型肝炎病毒表面抗原特异性免疫应答状态评估中的重要应用价值。

摘译自 WANG B, LI Y, LI F, et al. Functional anti-preS1 antibody responses associated with viral control in chronic hepatitis B[J]. Gut, 2026. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-337810. [Epub ahead of print]

(复旦大学上海医学院国家卫健委/教育部医学分子病毒学重点实验室 王冰 陈捷亮 报道)