·临床研究·

肝硬化、肝癌患者骨代谢生化指标与骨质疏松的临床研究

付士武
北京市大兴区疾病预防控制中心,北京 120600

中图分类号: R318.04 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2013)11-1177-03

摘要: **目的** 观察肝硬化、肝癌患者骨质疏松的发生率探讨其发病机制。**方法** 选择病毒性肝炎肝硬化患者 40 例、肝癌患者 20 例分别作为研究组,选择 40 例原发性骨质疏松和骨量减少患者作为对照组,采用双能 X 线吸收仪(DXA)检测骨密度(BMD),并检测骨代谢相关指标,采用放射免疫分析法测定血清骨钙素(BGP)、甲状旁腺激素(PTH)、血钙(Ca)、磷(P)。**结果** 肝炎肝硬化患者中骨量减少及骨质疏松发生率为 65%(26/40),肝癌组中骨质疏松发生率为 70%(14/20),均明显高于对照组 22.5%(9/40),差异有统计学意义($P<0.05$),在 Child-Pugh C 级患者更显著(90.9%)。肝硬化、肝癌组的 BMD、Ca 较对照组降低(1.90±0.33vs2.31±0.11 mmol/L),血清 PTH 水平明显高于对照组,有统计学意义 $P<0.05$。随着肝功能损害加重,肝硬化、肝癌患者的血 Ca 逐渐下降,血中 PTH 水平逐渐升高,BGP 水平降低,骨形成减少,原发性骨质疏松不存在这种关系。肝硬化、肝癌患者的 BMD 与 Ca 呈正相关,($r=0.483$, $P<0.05$)。**结论** 肝硬化、肝癌患者骨质疏松发病率明显升高,且发病率随肝功能损害的逐渐加重而逐渐升高,其机理可能与血钙降低、维生素 D、Ca、P 的代谢紊乱及 PTH 升高有关。

关键词: 肝硬化; 肝癌; 骨质疏松; 骨密度; 骨钙素

Clinical study of bone metabolic and biochemical indexes and osteoporosis in patients with liver cirrhosis or liver cancer

FU Shiwu
Center for Disease Control and Prevention of Daxing District, Beijing 120600, China
Corresponding author: FU Shiwu, Email: fushiwubj@126.com

Abstract: **Objective** To observe the incidence of osteoporosis in patients with liver cirrhosis or liver cancer, and to investigate its pathogenesis. **Methods** Forty patients with viral hepatitic cirrhosis and 20 patients with liver cancer were selected as study group, respectively. Forty patients with primary osteoporosis and osteopenia were selected as control group. Bone mineral density (BMD) was detected using dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Bone metabolism related indicators, including serum osteocalcin (BGP), parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), and phosphorus (P), were detected using radio immunoassay. **Results** The incidence of bone loss and osteoporosis in patients with hepatitis and cirrhosis was 65% (26/40), and the incidence of osteoporosis was 70% (14/20) in the liver cancer group. The incidence in these 2 groups was significantly higher than that in the control group (22.5%, 9/40; $P<0.05$). And the difference was more prominent in patients with Child-Pugh C liver function (90.9%). BMD and Ca in cirrhosis group and liver cancer group were lower than that in control group (1.90±0.33 vs. 2.31±0.11mmol/L), while serum PTH level was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). Along with the aggravation of the liver function damage, serum Ca in patients with liver cirrhosis or liver cancer declined gradually, while the serum PTH increased gradually. BGP and bone formation also reduced. However, this relationship did not exist in patients with primary osteoporosis. BMD was positively correlated with Ca in patients with liver cirrhosis or liver cancer ($r=0.483$, $P<0.05$). **Conclusion** The incidence of osteoporosis in patients with liver cirrhosis or liver cancer increases significantly. And the incidence increases along with the aggravation of liver function damage. The possible mechanism may be related to the low serum calcium, metabolic disorders in vitamin D, Ca, and P, and elevated PTH.

Key words: Cirrhosis; Liver cancer; Osteoporosis; Bone mineral density; Osteocalcin

慢性肝病至肝硬化肝癌患者当肝脏发生病变时影响维生素 D 在肝脏的维生素 D 代谢障碍,而使钙

*通讯作者: 付士武,Email:fushiwubj@126.com

的吸收减少引起骨质疏松[1],其中以肝硬化肝癌最常见,因此认为慢性肝病是发生骨质疏松的危险因素之一。且严重影响着肝硬化肝癌患者生活质量和生存期,引起了广大医务人员的关注,但其发病率临床报道不一[2-3]特别是肝癌患者报道较少本文通过检测 BMD、血钙、血 P、血 PTH 等来进一步观察肝硬化肝癌患者骨质疏松的发生率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007 年 5 月至 2012 年 5 月间在我院门诊及住院的患者,其中病毒性肝炎肝硬化 40 例,男 28 例,女 12 例。年龄 46 ~ 74 岁,平均年龄 58 岁,按 Child-Pugh 分级:A 级 15 例,B 级 13 例,C 级 12 例。诊断标准按全国病毒性肝炎会议标准,肝癌 20 例,男 14 例,女 6 例,年龄 48 ~ 73 岁。平均年龄 56 岁,诊断标准按肿瘤诊断学、肿瘤标志物、B 超、CT 及病理等。对照组 40 例,男 21 例,女 19 例,年龄 48 ~ 71 岁,平均年龄 60 岁,均除外肝、肾、内分泌及血液系统疾病,均未服类固醇类及抗菌药物。

1.2 方法

1.2.1 PTH 检测:采用双抗体放射免疫法,血 Ca、血 P 采用本院检验科自动生化仪测量,均符合质控要求。

1.2.2 骨密度测定:由专人负责采用 Hologor 公司 Explorer 双能 X 线骨密度仪测量股骨近端及腰椎的骨密度(BMD)诊断标准为 WHO 研究组于 1994 年推荐。以骨矿密度(bone mass density BMD)作为骨质疏松的诊断标准,当骨量丢失 ISD 标准差为正常,当 1 - 2.5SD 为骨量下降,丢失 2.5SD 为骨质疏松[4-5]。

1.3 统计学分析

计量资料用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

肝病组中骨量减少与骨质疏松的发病率为:肝硬化骨质疏松发病率 65% (26/40),肝癌的骨质疏松发病率 70% (14/20),明显高于对照组 22.5% (9/40),差异有明显的统计学意义($P < 0.05$),在 child-pughC 级患者更显著(90%)。

肝硬化肝癌患者的 BMD、Ca 较对照组降低 (1.90 ± 0.33) VS 2.31 ± 0.11 mmol/L,血清 PTH 水平明显高于对照组有显著统计学意义 $P < 0.05$。

随着肝硬化肝癌肝功能损害的不断加重其 BMD、血 Ca 也逐渐下降,PTH 水平逐渐升高与 child A、B 级相比较,child C 级患者 BMD、血 Ca,PTH 水平有明显性差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 Child 分级中肝硬化肝癌组与对照组 BMD 及血 Ca、P、PTH 值($\bar{x} \pm s$)

Table 1 BMD and serum levels of Ca, P, and PTH ($\bar{x} \pm s$) in cirrhosis, liver cancer group and control group according to Child classification

组别 group	例数 number	血钙(mmol)/L Ca(mmol)/L	血磷(mmol)/L P(mmol)/L	BMD g/cm² BMD g/cm²	PTHpmol/L PTHpmol/L
肝癌 liver cancer	20	1.89 ± 0.31	1.10 ± 0.24	0.615 ± 0.551	28.8 ± 12.2
肝硬化 livercirrhosis	40	1.90 ± 0.33	1.11 ± 0.26	0.687 ± 0.549	29.7 ± 12.1
对照组 control group	40	2.31 ± 0.11 *	0.96 ± 0.13	0.845 ± 0.372	26.4 ± 11.9 *
ChildA	15	2.10 ± 0.32	0.96 ± 0.22	0.887 ± 0.384	25.9 ± 12.2
ChildB	13	2.05 ± 0.26	1.14 ± 0.33	0.701 ± 0.306	27.2 ± 12.6
ChildC	12	1.92 ± 0.31 △▲	1.17 ± 0.23	0.591 ± 0.101	32.7 ± 13.7 △▲

*:肝癌肝硬化与对照组比较 $P < 0.05$;△: 与 child A 组相比 $P < 0.05$;▲:与 child B 组比较 $P < 0.05$; * Cirrhosis of the liver cancer compared with control group ($P < 0.05$); △:Compared with the child A group $P < 0.05$; ▲:Compared with the child B group $P < 0.05$

3 讨论

骨质疏松症系指各种病因引起的一组与骨强度受损,骨折危险性增加为特征的骨骼代谢性疾病[6]。当肝脏病变时,影响了维生素 D 在肝脏的维生素 D 代谢障碍,而使钙的吸收降低,引起骨质疏松,而此时的骨质疏松又是肝性骨营养不良最常见的表现形式。慢性肝病、肝硬化肝癌患者随着肝脏损害的不断加重其 BMD 下降,并引起代谢紊乱。目前国外报道肝硬化骨质疏松发生率为 20 ~ 50%,肝癌报道甚少,本文结果肝硬化骨质疏松发生率为 65%、肝癌 70% 高于国外水平。肝硬化肝癌患者相

关性骨质疏松的发生机理尚不明确、机制较复杂,有学者认为维生素 D 和钙代谢异常、肝病营养不良、性腺功能减退、并发不同程度的骨营养不良有关。肝硬化 child-pugh 分级:C 级与 BMD 下降存在着相关性,C 级与 A、B 级相比骨质疏松的发生率明显升高,这提示我们肝硬化肝癌患者骨质疏松发生率高,更易合并骨质疏松,且其发生率伴随肝功能损害程度而逐渐升高。慢性肝病患者随着肝损害的加重其骨矿密度降低肝性骨病的发病与肝性营养不良作为并发症是多种因素参与形成,更主要的是因为肝脏在维生素和激素代谢及在机体能量代谢中均处于中心地位,其发生机制是骨骼降解和骨骼形成失衡[7]。

一方面肝硬化失代偿期及肝癌患者常伴有胃肠道淤血、黏膜水肿影响钙质的吸收,血液中的钙质减少后,为维持体内钙浓度将自动从骨骼中支取部分钙质进行补充,也会导致骨骼缺钙,影响钙磷吸收,甲状腺旁腺激素继发性升高,在高浓度的 PTH 作用下破骨细胞活性大于成骨细胞导致骨量丢失大于骨形成。PTH 亦可刺激成骨细胞的表面配体 RANKLE 表达并抑制 OPG 的产生从而促进骨吸收[8]。

本文结果显示肝硬化肝癌患者 BMD、血 Ca 明显降低,PTH 升高,在 child-pugh C 级更为明显。这提示我们肝硬化肝癌骨质疏松的发生可能与血 Ca 降低,PTH 升高有密切的关系。其原因可能与肝硬化导致很多并发症出现。如上消化道出血,肝性脑病,原发性肝癌及肝硬化失代偿期,胃肠道淤血长期胃肠炎等,影响 Ca 的吸收有关,肝硬化肝癌患者肝功能损害,影响维生素 D 在 25 位羟化作用,使最具有生物活性 1.25$(OH)_2D_3$ 水平降低,使钙在肠道吸收减少,导致骨代谢异常表现为骨量减少,除骨钙吸收减少外,患者的消化功能减退势必会导致维生素 K 吸收不足,同时合成维生素 K 的正常肠道菌群失调,而维生素 K 不足可使骨钙素(BGP)合成受阻,BGP 是促进骨质硬化的物质其合成受阻就会导致骨质疏松的发生。因此肝硬化肝癌患者在治疗原发病时应适当及时的补充钙剂并促进钙的吸收缓解骨病发展,对肝功 child C 级患者应常规检测 BMD、血 Ca、PTH。

【 参 考 文 献 】

[1] Zhong-Hou Liu, Osteoporosis diagnosis, The Chinese modern literature and art publishing house, 2011:16-24.

[2] Wang Yiguo, liu qian, Wang Wenji, etc. Hepatitis b cirrhosis patients with osteoporosis clinical research. The general practitioner magazine, 2006, 1:26-29.

[3] RaiszLG. Pathogenesis ofosteeoporosis: concepts, conflicts, and pros-pects. J Clin Invest, 2005, 115:3318-3325.

[4] Liu Zhonghou. Osteoporosis diagnosis, modern Chinese literature and art publishing house, 2011:223.

[5] Shi Zhe, wanquan, Li Chunwen. Value of medical imaging in the diagnosis of osteoporosis, Chinese journal of osteoporosis, 2010 (12), 969.

[6] Liu Zhonghou. Osteoporosis diagnosis, modern Chinese literature and art publishing house, 2011:595-597.

[7] Wang Baoen, modern hepatology. Beijing: science press. 2003: 167.

[8] Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm foe regulation of osteoclatogenesis and bone resorption. Osteopros int, 2000, 11:905-913.

(收稿日期: 2013-07-01)

肝硬化、肝癌患者骨代谢生化指标与骨质疏松的临床研究

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 付士武， FU Shiwu
作者单位： 北京市大兴区疾病预防控制中心,北京,120600
刊名： 中国骨质疏松杂志
ISTIC
英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis
年，卷(期)： 2013(11)

参考文献(8条)

1. Zhong-Hou Liu Osteoporosis diagnosis 2011

2. Wang Yiguo;liu qian;Wang Wenji Hepatitis b cirrhosis patients with osteoporosis clinical research 2006

3. RaiszLG Pathogenesis ofosteeoporosis:concepts,conflicts,and pros-pects 2005

4. Liu Zhonghou Osteoporosis diagnosis 2011

5. Shi Zhe;wanquan;Li Chunwen Value of medical imaging in the diagnosis of osteoporosis 2010(12)

6. Liu Zhonghou Osteoporosis diagnosis 2011

7. Wang Baoen modern hepatology 2003

8. Aubin JE;Bonnelye E Osteoprotegerin and its ligand:a new paradigm foe regulation of osteoclatogenesis and bone resorption 2000

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201311015.aspx