

· 综述 ·

肝移植术后的骨质疏松诊断和治疗

郑永昌¹ 伍晓倩¹ 江宁¹ 曲强^{2*}

1. 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科, 北京 100730

2. 中国医学科学院北京协和医院基本外科, 北京 100730

中图分类号: R255.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1637-04

摘要: 肝移植是目前较为成熟的器官移植技术, 随着肝移植和术后免疫抑制技术的不断发展, 肝移植患者的术后生存率得到很大提升。总体而言, 肝移植手术后患者生存质量良好, 但近来研究发现肝移植患者术后骨质疏松症和骨折发生率显著增加。术后患者骨质疏松的发生主要与肝移植前存在的骨量减少和术后的骨量的大量丢失有关。所有肝移植患者均应进行骨质量评估, 优选在移植前期或移植后早期进行, 建议所有患者进行骨密度测量, 并应包括可能导致骨病的代谢因素, 评估骨折风险, 并据此进行肝移植的骨病管理。本综述讨论了肝移植后的骨密度变化和骨折发生率, 肝移植前后导致骨质疏松的因素以及对骨质疏松的管理。

关键词: 肝移植; 骨质疏松; 骨折; 免疫抑制剂

Diagnosis and treatment of osteoporosis after liver transplantation

ZHENG Yongchang¹, WU Xiaoqian¹, JIANG Ning¹, QU Qiang^{2*}

1. Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

2. Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

* Corresponding author: QU Qiang, Email: qiangqu@hotmail.com

Abstract: Liver transplantation is a relatively mature organ transplantation technique. With the continuous development of liver transplantation and postoperative immunosuppressive technology, the postoperative survival rate of liver transplantation patients has been greatly improved. Overall, the quality of life of patients after liver transplantation is good, but recent studies have found that the incidence of postoperative osteoporosis and fractures in liver transplant patients is significantly increased. The occurrence of osteoporosis in postoperative patients is mainly related to the reduction of bone content before liver transplantation and the massive loss of bone after surgery. All liver transplant patients should be evaluated, preferably in the pre-transplant period or early post-transplantation, and evaluation should include metabolic factors that may lead to bone disease. All patients are recommended to measure bone mineral density, assess fracture risk, and conduct osteopathic management after liver transplantation accordingly. This review discusses bone mineral density changes and fracture incidence after liver transplantation, factors of osteoporosis caused by liver disease and transplantation, and management of osteoporosis before and after liver transplantation.

Key words: liver transplantation; osteoporosis; fracture; immuno-inhibitory agents

肝移植是急性肝衰竭、终末期肝病和原发性肝癌患者的一种重要治疗方法, 其适应证包括急性肝衰竭、伴并发症的肝硬化、某些肝脏肿瘤, 以及以肝脏为基础伴全身性表现的代谢性疾病。对于经适当选择的终末期肝病患者, 肝移植是首选治疗方法。近年来, 随着移植后患者长期生存情况的改善, 移植所带来的并发症也越来越受到重视, 其中骨病或骨

质疏松是其中受关注的热点之一。

1 肝移植患者的骨密度变化

研究发现, 多数肝移植患者术前已存在骨量丢失的情况。大样本研究显示, 等待肝移植患者的腰椎或髌部骨质疏松发生率为 36.6%, 骨量减少发生率为 48%, 而骨密度正常的患者只占 15% 左右。原发性肝病的种类与骨质疏松的发生有关, 比如酒精性肝硬化、胆汁性肝硬化、病毒性肝硬化就常常与骨密度降低和骨折相关^[1]。

* 通信作者: 曲强, Email: qiangqu@hotmail.com

在移植后早期,大剂量糖皮质激素与其他免疫抑制药物(如环孢菌素 a 和他克莫司)的联合作用会导致快速骨量丢失,尤其是在脊柱和股骨近端。在这种情况下,据报道骨折发生率高达 25%~65%^[2]。在肝移植患者中,研究表明在术后 3~6 个月间腰椎的骨量丢失最为明显,骨折的发生率在 6%到 65%之间。随后逐渐改善,骨密度在移植后第二年接近甚至超过基线。股骨颈的骨密度在 3~5 年后也有所改善,但仍低于基线,可能是由于小梁骨和皮质骨病理生理学之间的差异^[3]。

2 肝移植前导致骨量丢失的因素

研究表明,在肝移植前患有慢性肝病的患者中,骨质疏松症的患病率很高,男性和女性同样受到影响。病毒、酒精以及胆汁淤积等原因导致的慢性肝病患者常伴有肝性骨营养不良,主要表现为骨质疏松和骨软化,其中以骨质疏松最为常见。慢性肝病导致的骨质疏松与多因素有关,包括细胞因子、性激素和维生素 D 水平等^[4]。肝病时白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1(IL-1)以及肿瘤坏死因子(TNF)等均被激活,通过抑制成骨细胞活性,增强破骨细胞活性使得骨代谢异常;慢性肝病使得下丘脑释放促性腺素释放激素减少,男性肝病晚期患者睾酮降低,故转化为雌激素的量也减少,雌激素的缺失导致骨形成速率降低,破骨细胞破骨速率升高。肝病时的低蛋白血症使得维生素 D 的转运受阻,且胆汁性的肝硬化常伴有消化吸收障碍,肠道吸收钙离子的能力减弱。维生素 D 和血钙的降低导致低血磷症,进而阻碍骨的形成^[4]。另一项研究表明,骨质疏松,尤其是腰椎的骨质疏松在肝硬化患者中也很常见。肝硬化是一个主要的骨质疏松风险因素。此外,女性、较低的 BMI 和吸烟也是肝硬化患者骨质疏松的主要危险因素^[5]。

3 肝移植后导致骨质疏松的因素

3.1 糖皮质激素

肝移植手术后,以糖皮质激素为主的免疫抑制剂影响骨的代谢,导致术后骨质疏松的发生。在过去很长一段时间里,肝移植手术之后糖皮质激素均作为有效的免疫抑制剂高剂量给药。糖皮质激素诱导骨质疏松的病理生理学是多因素的。

长期使用糖皮质激素通过对骨效应细胞、成骨细胞、破骨细胞以及骨细胞活性的直接和间接影响

与骨形成减少、再吸收和骨坏死增加有关^[6]。一方面,糖皮质激素通过增加细胞核因子 $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) 和配体的 RANKL 系统的水平,诱导成骨细胞和骨细胞凋亡并促进破骨细胞生成。另一方面,破骨细胞的形成被骨保护素(OPG)抵消,骨保护素是 RANKL 受体,使 RANKL 和 OPG 之间的平衡成为调节骨稳态的主要点。肝病患者的结果显示 RANKL 和 OPG 失衡,导致骨量丢失^[7]。糖皮质激素的其他间接作用也在骨量丢失机制中发挥作用,例如肠钙吸收和肾钙消耗减少,两者都可能导致继发性甲状旁腺功能亢进。此外,糖皮质激素可能诱发肌肉无力,进一步加剧骨质流失。之后在移植后期,使用低剂量的糖皮质激素,成骨细胞功能恢复,因此骨形成增加,骨重建活动恢复^[8]。

3.2 环孢菌素 a

20 世纪 80 年代早期在免疫抑制疗法中引入的环孢菌素 a,通过抑制表达白细胞介素-2、白细胞介素受体和原癌基因 *H-ras* 和 *c-myc* 等产物的调节基因为抑制钙调神经磷酸酶并降低 T 细胞功能。先前研究已经证明环孢菌素 a 对骨矿物质代谢的影响取决于给药的剂量和持续时间^[9]。一些体内研究表明环孢菌素 a 可能导致高骨转换型骨量丢失,导致动态骨重建循环与吸收超过形成^[10]。然而,其他学者报告了 13 名肾移植患者在无糖皮质激素方案中接受环孢菌素治疗时没有骨量丢失。而且,肾移植患者接受环孢菌素 a 单一治疗可显著增加腰椎骨密度,而接受环孢菌素 a 和糖皮质激素治疗的患者则显著降低^[11]。迄今为止,环孢菌素 a 诱导骨量丢失的确切机制仍未明确界定。

3.3 雷帕霉素靶标抑制剂

mTOR 抑制剂雷帕霉素(RAPA)最初作为一种新型的免疫抑制药物在器官移植领域应用广泛。雷帕霉素靶标抑制剂具有抗增殖和抗血管生成活性,因此它们对骨代谢的作用是不可避免的。作为雷帕霉素靶标抑制剂使用的药物西罗莫司和依维莫司也同样对肝移植后的骨代谢产生影响。mTOR/S6K 被认为是刺激破骨细胞存活的一个重要信号通路^[12]。在依维莫司对小鼠和人破骨细胞影响的体外研究中发现依维莫司可以抑制破骨细胞的松质骨丢失、骨吸收和组织蛋白酶 K 表达^[13]。研究者还认为依维莫司可能发挥对骨有益的作用,潜在地减少骨吸收并有助于骨保护作用^[14]。

4 肝移植围手术期骨质疏松的管理

4.1 移植前评估

移植后的骨病和骨质丢失通常会导致术后发病率和死亡率的显著提升,此外由于骨折、疼痛以及随后的活动能力和独立性的丧失还会导致患者生活质量的显著下降。因此,对肝移植患者的评估应包括代谢和激素评估(如血清 25OH-D、甲状腺功能、性激素水平)以及采用双能 X 射线吸收法(DXA)的骨密度评估。可采用脊柱 X 线或 DXA 进行椎体骨折分析,以筛查椎体骨折。肝移植前的低骨密度和既往骨折都是肝移植后骨量丢失的相关预测因素。除了治疗骨质疏松的继发原因,在等待移植时给予抗骨质疏松治疗可能对一些患者有益,尤其是有骨质疏松性骨折病史的患者。对于移植前存在骨质疏松的患者,建议将双膦酸盐作为一线药物治疗^[15]。任何可能导致骨质疏松症的风险因素如性腺功能减退、维生素 D 缺乏和继发性甲状旁腺功能亢进,必须尽可能纠正。肝移植候选人还应避免吸烟和酗酒的习惯。此外,所有患者都应服用推荐的每日钙摄入量(1000~1500 mg/d)和维生素 D 摄入量(400~800IU/d)^[16]。

4.2 移植后骨质疏松的诊断与治疗

移植前骨病和免疫抑制剂的使用导致移植后骨量迅速丢失和骨折风险增加。因此,移植后应立即采取预防治疗。

移植后骨质疏松的诊断仍应参考我国《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》,满足以下三条中之一者可诊断为骨质疏松症:①髌部或椎体脆性骨折;②DXA 测量的中轴骨骨密度或桡骨远端 1/3 骨密度的 T 值 ≤ -2.5 ;③骨密度测量符合低骨量($-2.5 < T$ 值 < -1.0)+肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折^[17]。

维持移植肝存活的同时,应尽量避免大剂量糖皮质激素的使用。建议移植后维持充足的维生素 D 和钙摄入,适当运动及负重锻炼,进行预防跌倒的相关宣教。

肝移植后的患者中普遍存在维生素 D 缺乏。活性维生素 D₃ 可以通过减轻糖皮质激素导致的肠钙吸收降低,从而减轻甲状旁腺的继发性亢奋,促进成骨细胞前体的分化和成熟,并增强环孢菌素 A 的免疫抑制作用,减少肝移植后的骨质丢失^[5]。有研究表明,活性维生素 D 可增加老年人力量和平衡能力,降低跌倒风险,进而降低骨折风险^[17]。

对于存在移植后骨质疏松,或因长期应用糖皮质激素导致骨折风险增高的患者,必要时需及时启动抗骨质疏松药物治疗。双膦酸盐是目前治疗骨质疏松症最常用的药物。口服或静脉注射双膦酸盐被认为是治疗移植后骨质疏松症首选治疗方法^[18]。一项纳入 9 项临床试验的荟萃分析评估了实体器官(肝脏、心脏、肾脏)移植后,使用双膦酸盐进行治疗与对照(安慰剂或不治疗)的骨折结局,结果显示双膦酸盐治疗组发生骨质疏松患者的比例显著下降(OR 0.53, 95% CI 0.30~0.91)。因此,对于男性和绝经后女性,推荐使用双膦酸盐而非仅骨化三醇来预防移植后骨质疏松。如果患者使用禁忌或不能耐受双膦酸盐,可选择骨化三醇,性腺功能减退症女性可选择激素替代治疗。

此外,对于性腺功能减退的女性患者,还可选择激素替代治疗来预防移植后骨量丢失。如无禁忌证,有症状的性腺功能减退症男性可接受睾酮替代治疗。但是激素替代治疗在肝移植患者上的文献有限,有效性和安全性需要进一步的研究。

虽然研究显示特立帕肽可改善糖皮质激素性骨质疏松患者的骨密度,同时可有效治疗绝经后严重骨质疏松,提高骨密度,降低椎体和非椎体骨折发生的风险,但仍缺乏研究评估 PTH 预防肝移植后骨质疏松的作用。

移植后骨质疏松症的治疗时间应根据患者病情决定,如是否可停用糖皮质激素、是否存在其他导致骨质疏松和骨折的风险因素以及骨密度值。通常在持续治疗 12 个月后进行再次评估。既往研究显示,如果移植后第 1 年骨密度稳定且糖皮质激素已完全停用或减量至 <5 mg/d,通常可停用双膦酸盐^[19]。对于需要持续接受糖皮质激素治疗的患者(如泼尼松 ≥ 5 mg/d)或仍存在骨质疏松症的患者,应考虑继续双膦酸盐治疗,且定期测定骨密度。对于已成功逐渐减少并停用糖皮质激素的患者,建议移植后 2 年每年检测 BMD,之后降低监测的频率(每 2~3 年监测 1 次)^[20]。

由于移植后即刻骨量丢失速率加快,移植后第一年常发生骨折,即使是移植前 DXA 显示没有骨质疏松的患者,且多数患者在移植后 3~6 个月接受糖皮质激素剂量超过 7.5 mg/d,故有学者认为肝移植患者应进行预防性药物治疗^[20]。但仍缺乏相关临床试验证据证实肝移植后预防性治疗是否能够降低骨折风险,亦缺少证据表明活性维生素 D 及其类似物或双膦酸盐在内的何种药物用于预防性治疗可使

患者获得最大收益。

5 总结

随着肝移植术后病人生存时间的延长,移植手术相关并发症越来越被人们发现和重视。骨质疏松及其骨质疏松性骨折的发生与肝移植病人原有的肝病及围手术期免疫治疗有关,是影响病人生存质量的重要因素。因此,在治疗原有肝脏疾病的同时,应重视相关药物对于骨代谢的影响的机制和临床研究,最大限度减少骨质疏松及其骨折的发生。

【 参 考 文 献 】

- [1] Ninkovic M, Love SA, Tom B, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation[J]. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(6): 321-326.
- [2] Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation [J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14 (8): 617-630.
- [3] Nel JD, Epstein S. Metabolic bone disease in the post-transplant population: preventative and therapeutic measures[J]. *Med Clin North Am*, 2016, 100(3): 569-586.
- [4] 陈琳, 盛正妍, 游利. 肝移植后骨质疏松症的研究进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27(1): 65-67.
- [5] Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo I, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(6): 1496-1498.
- [6] Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 966: 73-81.
- [7] Kogianni G, Mann V, Ebetino F, et al. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis [J]. *Life Sci*, 2004, 75(24): 2879-2895.
- [8] Kulak CA, Borba VZ, Kulak Junior J, et al. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(5): 484-492.
- [9] Yeo H, Beck LH, McDonald JM, et al. Cyclosporin A elicits dose-dependent biphasic effects on osteoblast differentiation and bone formation[J]. *Bone*, 2007, 40(6): 1502-1516.
- [10] Goodman GR, Dissanayake IR, Sodam BR, et al. Immunosuppressant use without bone loss-implications for bone loss after transplantation[J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(1): 72-78.
- [11] Ponticelli C, Aroldi A. Osteoporosis after organ transplantation [J]. *Lancet*, 2001, 357(9268): 1623.
- [12] Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, et al. M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(10): 1165-1177.
- [13] Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts[J]. *Bone*, 2004, 35(5): 1144-1156.
- [14] Westenfeld R, Schlieper G, Woltje M, et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis-implications for post-transplantation bone disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(12): 4115-4123.
- [15] Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 941-966.
- [16] Lan GB, Xie XB, Peng LK, et al. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 413169.
- [17] 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(2017) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.
- [18] Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (5): 1483-1490.
- [19] Cohen A, Addesso V, McMahon DJ, et al. Discontinuing antiresorptive therapy one year after cardiac transplantation: effect on bone density and bone turnover[J]. *Transplantation*, 2006, 81(5): 686-691.
- [20] Cheung A, Levitsky J. Follow-up of the post-liver transplantation patient: a primer for the practicing gastroenterologist [J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(4): 793-813.

(收稿日期: 2019-08-23; 修回日期: 2019-09-16)