

# 代谢相关脂肪性肝病合并骨质疏松危险因素分析

朱德斌 吕水清 危贵君

**摘要 目的** 探讨代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)合并骨质疏松的危险因素。方法选取2021年12月~2022年6月在湖州市第一人民医院诊断为MAFLD的体检、门诊及住院患者,并对其进行骨密度检查,将MAFLD合并骨质疏松患者纳入研究组( $n=223$ ),将骨密度正常的MAFLD患者纳入对照组( $n=352$ )。比较两组患者的临床资料及实验室检查、影像学检查结果,分析影响MAFLD患者发生骨质疏松的危险因素。**结果** 研究组患者以女性为主,其体重指数及腹围较对照组更低,肝功能情况更差(Child分级、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶均高于对照组),肝纤维化程度高于对照组(层粘连蛋白原、透明质酸、IV型胶原、III型前胶原N端肽、Fibroscan LSM均高于对照组),差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,天门冬氨酸氨基转移酶( $OR=1.196, 95\% CI: 1.000 \sim 1.431$ )、Fibroscan LSM( $OR=2.111, 95\% CI: 1.097 \sim 4.059$ )是MAFLD患者发生骨质疏松的独立危险因素,25羟维生素D<sub>3</sub>( $OR=0.055, 95\% CI: 0.008 \sim 0.375$ )则为保护因素。**结论** MAFLD患者需定期监测肝功能、复查Fibroscan、规律补充维生素D以预防骨质疏松的发生。

**关键词** 代谢相关脂肪性肝病 骨质疏松 危险因素

**中图分类号** R575

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.09.033

**Risk Factors of Metabolic Associated Fatty Liver Disease Combined with Osteoporosis.** ZHU Debin, LV Shuiqing, WEI Guijun. Department of gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Zhejiang 313000, China

**Abstract Objective** To explore the risk factors of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) combined with osteoporosis. **Methods** Physical examination, outpatient and inpatient patients diagnosed with MAFLD in Huzhou First People's Hospital from December 2021 to June 2022 were selected, and bone mineral density (BMD) examination was performed, MAFLD patients with osteoporosis were included in the study group ( $n=223$ ), and MAFLD patients with normal BMD were included in the control group ( $n=352$ ). Compared the clinical data, laboratory examination and imaging examination results of the two groups, and analyzed the risk factors of osteoporosis in patients with MAFLD. **Results** Patients in the study group were predominantly female, with lower body mass index and abdominal circumference, worse liver function [Child grade, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP)], higher degree of liver fibrosis (Laminogen, hyaluronic acid, type IV collagen, type III procollagen N-terminal peptide, Fibroscan LSM) than the control group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that AST ( $OR=1.196, 95\% CI: 1.000-1.431$ ), Fibroscan LSM ( $OR=2.111, 95\% CI: 1.097-4.059$ ) were an independent risk factor for osteoporosis in patients with MAFLD, 25(OH)D<sub>3</sub> ( $OR=0.055, 95\% CI: 0.008-0.375$ ) was the protective factor. **Conclusion** Patients with MAFLD need to monitor liver function regularly, review Fibroscan and supplement vitamin D regularly to prevent osteoporosis.

**Key words** Metabolic associated fatty liver disease; Osteoporosis; Risk factors

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD),曾用名非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),是目前全球患病率最高的慢性肝病,其与肥胖、代谢综合征、糖尿病、心血管疾病等多种代谢异常疾病密切相关<sup>[1]</sup>。

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是最常见的骨骼

疾病,是一种以骨量低,骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病<sup>[2]</sup>。慢性肝病可引起肝性骨病,如继发性骨质疏松,其在原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝病、病毒性肝病中较为常见<sup>[3]</sup>。慢性肝病继发性骨质疏松或骨量减少的患病率为12%~55%,骨折发生率为5%~20%<sup>[4,5]</sup>。研究发现,MAFLD可通过联合多种因素减少骨密度,导致骨量减少及骨质疏松,而相关机制尚不明确<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨MAFLD患者合并骨质疏松的危险因素。

基金项目:浙江省湖州市科技局项目(2019GYB33)

作者单位:313000 湖州市第一人民医院消化内科

通信作者:朱德斌,电子邮箱:82770412@qq.com

## 资料与方法

1. 研究对象:本研究选取自 2021 年 12 月 ~ 2022 年 6 月在笔者医院诊断为 MAFLD 的体检、门诊及住院的患者共 575 例。对其进行骨密度检测,选取其中骨密度正常及骨质疏松患者,将 MAFLD 且存在骨质疏松患者纳入研究组,共 223 例,骨密度正常患者纳入对照组,共 352 例。纳入标准:①年龄 > 50 岁;②诊断为 MAFLD;③骨密度检测提示骨质疏松或骨密度正常。排除标准:①存在可能影响骨和钙代谢的其他疾病(甲状旁腺疾病、性腺疾病、肾上腺疾病和甲状腺疾病等);②类风湿关节炎等免疫性疾病;③影响钙和维生素 D 吸收和代谢的消化系统和肾脏疾病;④神经肌肉疾病;⑤多发性骨髓瘤等恶性疾病;⑥多种先天和获得性骨代谢异常疾病;⑦长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢药物等。所有患者均签署知情同意书,本研究已通过湖州市第一人民医院医学伦理学委员会审议通过(伦理学审批号:2020KYLL017)。

2. 一般资料收集:由专职护士对患者进行测量身高、体重、腹围,计算体重指数(body mass index, BMI),对患者进行 Child 分级;要求研究对象禁食 12h,采集空腹静脉血,测量血常规、生化指标(包括血糖、血脂、肝肾功能等)、肝纤维化四项、骨代谢指标等。

3. 诊断标准:MAFLD 的诊断标准:基于肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝活检)、影像学及血液生物标志物证据,且符合以下 3 项条件之一:①超重/肥胖;② 2 型糖尿病[参考中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)];③代谢功能障碍<sup>[7]</sup>。

4. FibroScan 检测:采用 FibroScan - 502 检测仪进行肝脏受控衰减系数(controlled attenuation parameter, CAP)及肝脏硬度(liver stiffness measurement, LSM)测量,选用 M 探头。检测方法:将探头置于右侧腋前线至腋中线第 7 ~ 9 肋间隙,调整探头使探头与患者肋间隙贴合,检测过程中保持探头与肋间隙皮肤表面垂直,连续检测,每位患者要求成功检测 10 次,取中位数为最终测定结果。肝脏脂肪含量以 CAP 表示,单位为毫秒分贝数(dB/m);肝脏硬度以 LSM 值表示,单位为千帕(kPa)。

5. 骨密度检测:对 MAFLD 患者进行骨密度检测,采用美国 Hologic QDR - 4500A 型扇形双能 X 线骨密度仪(DXA)测量骨密度,由专科护士对每位患者进行测量,测量部位包括腰椎 1 至腰椎 4(L<sub>1-4</sub>)的骨密度,左侧髌部总体骨密度。

6. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较采用成组 *t* 检验,两组校正混杂因素后比较采用协方差分析;对单因素分析中  $P < 0.05$  的变量予以多因素 Logistic 回归分析。所有检验为双侧,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者一般资料比较:与对照组比较,研究组患者多为女性,其 BMI 及腹围更低,肝功能情况更差,差异有统计学意义,而在年龄、基础疾病等方面比较,差异无统计学意义,详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	研究组( $n=223$ )	对照组( $n=352$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别			5.696	0.017
男性	83(37)	166(47)		
女性	141(63)	186(53)		
年龄(岁)	68.2 ± 9.9	66.9 ± 8.9	1.526	0.128
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.98 ± 1.65	26.53 ± 1.71	-2.017	0.044
腹围(cm)	85.89 ± 3.48	86.45 ± 3.11	-1.999	0.046
Child 分级				
A/B	213(96)	346(98)	3.899	0.048
C	10(4)	6(2)		
基础疾病				
高血压	148(66)	216(61)	1.472	0.225
糖尿病	141(63)	201(57)	2.126	0.145
心脏病	96(43)	143(41)	0.330	0.565

2. 两组患者的实验室检查结果比较:研究者患者丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶、层粘连蛋白原、透明质酸、IV 型胶原、III 型前胶原 N 端肽、25 羟维生素 D<sub>3</sub> 高于对照组,差异有统计学意义,两组患者总胆红素、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、血白蛋白、肌酐、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)比较,差异无统计学意义,详见表 2。

3. Fibroscan 结果比较:通过无创的 Fibroscan 检查,可评估 MAFLD 患者肝脏纤维化及脂肪含量情况。结果显示研究者患者肝纤维化程度高于对照组(358.85 ± 102.18 vs 344.97 ± 107.78,  $P < 0.05$ ),两组在脂肪含量比较,差异无统计学意义,详见表 3。

4. MAFLD 并发骨质疏松的多因素 Logistic 回归分析:将性别、腹围、BMI、ALT、AST、碱性磷酸酶、层粘连蛋白原、透明质酸、IV 型胶原、III 型前胶原 N 端肽、25 羟维生素 D<sub>3</sub>、LSM 纤维化进行逐步回归分析,结果显示,AST、LSM 是 MAFLD 患者发生骨质疏松的独立危险因素,25 羟维生素 D<sub>3</sub> 则为保护因素,详见表 4。

表 2 两组患者实验室资料比较 [n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	研究组 (n = 223)	对照组 (n = 352)	$\chi^2/t$	P
总胆红素 (μmol/L)	27.46 ± 6.48	28.46 ± 7.12	-1.695	0.091
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	38.08 ± 13.17	34.80 ± 13.64	2.719	0.007
天冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	34.64 ± 11.01	31.05 ± 10.68	3.911	<0.001
碱性磷酸酶 (U/L)	120.07 ± 23.08	115.86 ± 21.38	2.232	0.026
γ-谷氨酰转肽酶 (U/L)	60.37 ± 12.99	59.77 ± 14.75	0.507	0.612
白蛋白 (g/L)	47.15 ± 13.00	45.22 ± 12.83	1.748	0.081
肌酐 (μmol/L)	71.20 ± 19.26	69.09 ± 21.88	1.178	0.239
空腹血糖 (mmol/L)	5.77 ± 1.17	5.99 ± 1.42	-1.934	0.057
甘油三酯 (mmol/L)	2.14 ± 0.61	2.01 ± 0.85	1.501	0.134
总胆固醇 (mmol/L)	4.53 ± 2.00	4.77 ± 2.01	-1.369	0.171
LDL-C (mmol/L)	3.42 ± 1.04	3.47 ± 1.06	-0.522	0.602
层粘连蛋白原 (μg/L)	25.45 ± 9.58	23.15 ± 8.97	3.829	<0.001
透明质酸 (μg/L)	97.85 ± 23.27	93.01 ± 20.95	2.584	0.010
IV型胶原 (μg/L)	29.66 ± 11.01	27.81 ± 8.48	2.143	0.033
III型前胶原 N 端肽 (μg/L)	20.14 ± 4.87	18.88 ± 5.23	2.875	0.004
25 羟维生素 D <sub>3</sub> (μg/L)	2.89 ± 1.07	14.99 ± 3.83	-55.952	<0.001

表 3 两组患者 Fibroscan 结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	研究组 (n = 223)	对照组 (n = 352)	$\chi^2/t$	P
CAP	358.85 ± 102.18	344.97 ± 107.78	1.534	0.125
LSM	13.03 ± 4.38	7.18 ± 2.56	18.043	<0.001

表 4 MAFLD 患者合并骨质疏松危险因素 Logistic 分析

项目	β	SE	Wald	OR(95% CI)	P
天门冬氨酸氨基转移酶	0.179	0.091	3.830	1.196(1.000 ~ 1.431)	0.050
25 羟维生素 D <sub>3</sub>	-2.907	0.983	8.741	0.055(0.008 ~ 0.375)	0.003
LSM 纤维化	0.747	0.334	5.011	2.111(1.097 ~ 4.059)	0.025
性别	7.831	0.952	3.705	6.243(0.967 ~ 40.298)	0.064
BMI	0.720	0.363	2.867	3.563(0.788 ~ 4.123)	0.089
腹围	0.022	0.023	0.326	1.022(0.971 ~ 1.055)	0.574
丙氨酸氨基转移酶	0.632	0.391	2.734	1.891(0.881 ~ 8.436)	0.077
碱性磷酸酶	0.189	0.133	2.055	1.207(0.930 ~ 1.568)	0.157
层粘连蛋白原	0.040	0.022	3.374	1.041(0.997 ~ 1.087)	0.086
透明质酸	0.007	0.006	1.410	1.007(0.996 ~ 1.018)	0.235
IV型胶原	-0.327	0.847	0.149	0.721(0.137 ~ 3.797)	0.700
III型前胶原 N 端肽	-1.470	0.936	2.464	6.129(0.037 ~ 1.441)	0.116

## 讨 论

NAFLD 已经成为全球慢性肝病的首要病因,累及约 10 亿的世界人口,随着 NAFLD 发生率的升高及人们对疾病认识程度的加深,2020 年 2 月,由 22 个国家 30 位专家组成的国际专家小组将“非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)”更名为“代谢相关脂肪性肝病”(MAFLD),从而将代谢功能障碍列为肝脏性肝病的重要病因<sup>[8]</sup>。在此背景下,越来越多的证据表明 MAFLD 肝外并发症远远超过肝脏本身疾病,其中,骨质疏松是一种全身性骨骼疾病,以骨量减少和骨微结构恶化为特征,是慢性肝病患者的常见表现<sup>[9,10]</sup>。

本研究结果显示,存在骨质疏松的 MAFLD 患者有更低的 BMI、腹围、血钙、骨代谢指标,更高的 Child

C 级比例、总胆固醇、LDL-C、胰岛素抵抗及肝纤维化程度。因此,研究发现,MAFLD 患者中骨质疏松的发生率伴随肝功能损害程度升高而升高。骨质疏松危险因素包括种族、老龄化、女性绝经、脆性骨折家族史、不健康生活方式[包括体力活动少、吸烟、过量饮酒、过多饮用含咖啡因的饮料、营养失衡、蛋白质摄入过多或不足、钙和(或)维生素 D 缺乏、高钠饮食、体质量过低]、相关疾病及药物等<sup>[11]</sup>。本研究发现,在 MAFLD 患者中,除相关常见危险因素外,AST、LSM 为 MAFLD 合并骨质疏松的独立危险因素,25 羟维生素 D<sub>3</sub> 则有助于预防骨质疏松的发生。

MAFLD 患者发生骨质疏松具体机制较为复杂,现阶段认为随着肝功能损害程度的加重,体内维生素

D和钙代谢异常、肝病营养不良、肝病的慢性炎症、性腺功能减退、并发不同程度的骨营养不良均可导致骨质疏松的发生<sup>[12]</sup>。有研究认为,慢性肝病对成骨细胞分化和存活具有直接或间接的毒性作用<sup>[13]</sup>。血清胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种主要在肝脏合成的多肽类成骨细胞刺激激素,是骨形成和骨吸收紧密偶联的关键因素,随着肝功能减退、肝脏合成功能下降、胰岛素抵抗等导致IGF-1明显下降,刺激成骨细胞活性成分减少,骨吸收比率高于新骨合成,影响骨平衡<sup>[14]</sup>。

ALT是存在于肝细胞胞液中的酶,当存在轻度肝损伤时,细胞质内ALT释放入血,ALT水平升高<sup>[15]</sup>。因此,ALT水平是评估和监测肝损伤应用最广泛的微创且经济的实验室指标。而80%以上的AST存在于线粒体中,当肝细胞发生严重病变时,线粒体的AST释放入血,故AST水平升高多提示重度的肝损伤。因此,本研究发现,当MAFLD患者存在重度肝损伤时易并发骨质疏松,需定期监测肝功能情况。

维生素D不足在骨质疏松发病过程中的作用是众所周知的,在维生素D的代谢过程中,须在肝细胞先经25-羟化酶系统作用,使其转变为25-羟维生素D<sub>3</sub>,此过程受肝脏影响。此外,一项大鼠模型研究表明,对于与肥胖相关的MASH,通过人工光照,可使维生素D<sub>3</sub>活性形式升高,或通过维生素D<sub>3</sub>的补充,可有效地改善MASH进展,减少肝细胞凋亡,减少炎症反应<sup>[16]</sup>。以上均表明,维生素D与MAFLD密切相关,在MAFLD患者并发骨质疏松过程中至关重要的影响。

目前关于肝纤维化与骨质疏松的研究较少,通过本研究发现,随着肝纤维化的加重,骨质疏松发生率升高。MAFLD发病机制相关的慢性炎症过程似乎与骨密度的降低有关,细胞脂质超载导致细胞脂毒性,触发由肝星状细胞和树突状细胞介导的炎症级联反应,产生多种促炎症、促凝血和促纤维化分子,从而导致肝纤维化和炎症性骨质疏松<sup>[17]</sup>。此外,肝纤维化患者存在肝脏合成功能下降,合成生长激素IGF-1能力下降。生长激素直接降低脂肪生成,从而诱导脂解,脂解决定胰岛素抵抗。IGF-1是骨胶原蛋白和成骨细胞刺激因子,刺激葡萄糖摄取,有利于胰岛素信号转导,这也减轻胰岛素抵抗对骨密度影响<sup>[18]</sup>。IGF-1的活性也参与了骨组织成熟和骨骼重建。因此,随着肝纤维化加重,生长激素及IGF-1合成减少,从而骨密度降低,产生骨质疏松。

本研究在NAFLD更名为MAFLD后对这部分患

者合并骨质疏松情况做了大样本量的研究,明确了MAFLD患者合并骨质疏松的临床特点及相关危险因素,对这部分患者的临床诊治具有重大意义。本研究也有一定的局限性,本研究发现肝脏纤维化与骨质疏松密切相关,但并未进行肝脏活组织检测,缺少肝脏病理情况分析,有待于日后进一步完善相关研究。

综上所述,MAFLD与骨质疏松密切相关,AST、肝纤维化为MAFLD是MAFLD患者并发骨质疏松的独立危险因素,而25-羟维生素D<sub>3</sub>则有助于预防骨质疏松的发生,因此MAFLD患者需定期监测肝功能及Fibroscan,及时补充维生素D以预防骨质疏松的发生。

#### 参考文献

- 施漪雯,肖倩倩,范建高. 亚太肝脏研究协会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南简介[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(11): 915-917
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis[J]. Am J Med, 1993, 94(6): 646-650
- 熊吉,文良志,孙文静,等. 肝硬化与骨代谢障碍[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(4): 388-390
- Patel N, Muñoz SJ. Bone disease in cirrhosis[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2015, 6(4): 96-99
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis[J]. Lancet, 2019, 393(10169): 364-376
- 陈景娟,栾晓军,陈劲松. 非酒精性脂肪肝与骨密度关联研究的相关进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1396-1400
- 韩琳,谢欢,孙颖,等. 代谢相关脂肪性肝病的诊断与评估现状[J]. 肝脏, 2021, 26(2): 205-210
- 夏明锋,卞华,高鑫. 从非酒精性脂肪肝到代谢相关性脂肪肝命名变化的思考[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(7): 445-450
- Rosato V, Masarone M, Dallio M, et al. NAFLD and extra-hepatic comorbidities: current evidence on a multi-organ metabolic syndrome[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(18): 3415
- 池肇春. 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究进展与现状[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(1): 1-16
- 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, 11: 1177-1179
- Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone[J]. Bone, 2017, 96: 29-37
- Donaghy AJ, Delhanty PJ, Ho KK, et al. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis[J]. J Hepatol, 2002, 36(6): 751-758
- Byrne CD, Patel J, Scorletti E, et al. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults[J]. BMJ, 2018, 362: k2734
- Nakano T, Cheng YF, Lai CY, et al. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. J Hepatol, 2011, 55(2): 415-425
- Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways[J]. Hepatology, 2015, 61(3): 1066-1079
- Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome[J]. J Transl Med, 2016, 14: 3

(收稿日期: 2022-09-12)

(修回日期: 2022-10-13)