

慢性肝病与骨质疏松症

段雪飞, 范小玲

段雪飞, 范小玲, 北京地坛医院 北京市 100015
范小玲, 主任医师, 教授, 主要从事病毒性肝炎合并糖尿病的临床研究工作。
国家十一五重大专项基金资助项目, No. 2009ZX10004-903
作者贡献分布: 范小玲负责本文的构思立意和文章审核; 段雪飞负责收集文献, 整理书写。
通讯作者: 范小玲, 主任医师, 教授, 100015, 北京市, 北京地坛医院. fanxl2001@163.com
电话: 010-84322327
收稿日期: 2010-07-22 修回日期: 2010-08-25
接受日期: 2010-08-31 在线出版日期: 2010-09-28

Chronic liver disease and osteoporosis

Xue-Fei Duan, Xiao-Ling Fan

Xue-Fei Duan, Xiao-Ling Fan, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100015, China
Supported by: the National Major Science and Technology Project during the Eleventh Five-Year Plan, No. 2009ZX10004-903
Correspondence to: Professor Xiao-Ling Fan, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100015, China. fanxl2001@163.com
Received: 2010-07-22 Revised: 2010-08-25
Accepted: 2010-08-31 Published online: 2010-09-28

Abstract

Hepatic osteodystrophy, manifesting mainly as osteoporosis, can occur in patients with chronic liver disease (CLD) or after liver transplantation and lead to vertebral compression fracture, radial or femoral fracture. Currently, the pathogenesis of hepatic osteodystrophy is still not completely clear. The reported incidence of osteoporosis in CLD patients ranged from 12% to 55%. For CLD patients, attention should be paid to monitor osteoporosis by measuring bone mineral density on the basis of controlling liver disease to choose safe and effective medication to improve their quality of life.

Key Words: Chronic liver disease; Osteoporosis; Bone mineral density

Duan XF, Fan XL. Chronic liver disease and osteoporosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(27): 2841-2845

摘要

各种原因的慢性肝病如病毒性、胆汁淤积

性、酒精性肝病以及肝移植术后患者均可发生肝性骨营养不良, 主要表现为骨质疏松症, 可导致椎体及股骨颈等部位骨折, 严重影响肝病患者生活质量. 据不同文献报道, 慢性肝病合并骨质疏松症的发生率为12%-55%, 其发病机制尚未完全明了. 对于慢性肝病患者, 临床医生应在治疗管理肝病同时关注其骨质疏松状况, 及时进行骨密度检查, 选用安全有效的药物治疗, 改善其生活质量.

关键词: 慢性肝病; 骨质疏松症; 骨密度

段雪飞, 范小玲. 慢性肝病与骨质疏松症. 世界华人消化杂志 2010; 18(27): 2841-2845
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2841.asp>

0 引言

随着医疗技术水平的提高, 慢性肝病患者的生存时间不断延长, 肝病引起的其他器官系统损害逐渐成为临床医生关注的问题. 研究发现, 各种病因导致的慢性肝病、肝硬化及终末期肝病、肝移植术后均可并发不同程度的骨营养不良, 主要表现为骨质疏松症(osteoporosis, OP). 慢性肝病合并OP患者可发生椎体压缩性骨折、桡骨及股骨骨折等, 是致残、致死的重要原因, 严重影响了慢性肝病患者的生存质量及长期预后. 因此, 正确认识、积极防治OP, 对于提高慢性肝病患者的生活质量具有重要意义.

1 OP的定义与诊断标准

OP是一种以骨量低下、骨微结构破坏, 导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]. 根据病因不同, 可分为原发性OP和继发性OP. 原发性OP的病因主要为老年及绝经. 继发性骨质疏松的常见病因则包括内分泌代谢疾病、肝肾疾病、某些药物、器官移植术后等.

腰背酸痛、脊柱变形和发生脆性骨折是OP最典型的临床表现, 但多数患者早期常无明显症状, 往往是在骨折发生后经X线或骨密度检查时才发现已有骨质疏松改变. 临床上用于诊断OP的通用指标是: 发生了脆性骨折及/或骨密

■背景资料

各种原因的慢性肝病、肝移植术后均可发生骨质疏松症等肝性骨营养不良, 从而导致脆性骨折, 影响肝病患者的生活质量. 目前慢性肝病合并骨质疏松症的发病机制尚不清楚, 发生率报道不一, 亟待临床医生的高度关注及进一步研究.

■同行评议者

陈红松, 研究员, 北京大学人民医院肝病研究所

■ 研究前沿

原发性胆汁性肝硬化、肝移植术后合并骨质疏松症的报道相对较多,但慢性病毒性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病合并骨密度异常尚缺乏大规模的临床流行病学报道,各种慢性肝病合并骨质疏松症的流行病学、发病机制及合理用药已经成为目前研究的热点。

度低下。目前国际学术界公认的骨密度检查方法是双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA),其测定值T值为诊断的金标准,推荐测量部位是腰椎1-4和股骨颈。参照世界卫生组织推荐的诊断标准,测得的骨密度值与同性别、同种族健康成人的骨峰值相比,降低1-2.5个标准差(即 $-2.5SD < T值 < -1SD$)为骨量减少;降低2.5个标准差或以上($T值 \leq -2.5SD$)为骨质疏松。符合骨质疏松标准同时伴有1处或多处骨折为严重骨质疏松。

2 不同病因的慢性肝病与OP

据不同文献报道,慢性肝病合并OP的发生率为12%-55%^[2-4],骨折发生率为5%-20%^[2]。由于慢性肝病病因不同,研究方法、研究群体的差异,使OP的发生率报道不一。

2.1 病毒性肝炎肝硬化并发OP 慢性病毒性肝炎、肝硬化引起的骨密度异常目前尚缺乏大规模的临床流行病学研究报道。Schiefke等^[5]测量了43例慢性病毒性肝炎患者的骨密度,其中慢性丙型肝炎30例、慢性乙型肝炎13例,发现骨密度下降25例(58%),诊断OP 8例(19%)。Cijevski等^[6]的研究显示93例肝炎后肝硬化患者中,发生骨量减少或骨质疏松的比例为30/93(32.3%),且骨密度降低与低体质量指数($<20 \text{ kg/m}^2$)、胆汁淤积、Child-Pugh C级、较长病程(>10 年)等因素存在明显相关性。Wang等^[7]分析17例乙型肝炎肝硬化的骨活检结果,14例(82.4%)存在程度不等的骨质疏松,表现为骨细胞萎缩、减少或消失,骨小梁变细、断裂,骨小梁间隙增宽。我们也曾观察32例乙型肝炎肝硬化患者的骨密度(采用DXA检测),发现14例合并骨量减少(44%),9例合并骨质疏松(28%),与健康对照组相比有显著性差异,Child-Pugh评分C级与骨密度降低存在相关性。以上资料均提示慢性病毒性肝炎、肝硬化患者易合并OP。

病毒性肝病相关性骨质疏松的发生机制相当复杂,目前尚未完全明了。多位学者对其发病机制进行过相关的综述,包括维生素D和钙代谢异常、营养不良、性腺功能减退等。近年研究发现^[3],多种细胞因子如白介素1(interleukin-1, IL-1)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)参与了骨代谢过程。IL-1、IL-6、TNF- α 是较强的骨吸收因子,可共同促进破骨细胞形成,诱发骨吸收,影响正常骨重建,IGF-1是主要在肝脏合

成的骨形成强刺激因子。乙型肝炎肝硬化患者血清IL-1、IL-6、TNF- α 明显升高,IGF-1明显降低,均可引起骨吸收增加、骨形成减少,从而导致OP。还有文献^[8]报道慢性丙型肝炎患者血清IGF-1水平明显降低。提示细胞因子可能在病毒性肝炎肝硬化患者并发OP的发病机制中扮演重要的角色。

2.2 非病毒性肝病与OP 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性进行性以胆汁淤积为特征的自身免疫性肝病,大约1/3的患者会发生OP。早期英国^[9]、加拿大^[10]、美国^[11]进行的较大样本量的3项流行病学调查显示,PBC患者OP发生率分别为31%、35%、24%。近期1项调查则显示^[12],33例PBC患者中17例发生OP(51.5%),3例(9%)发生椎体骨折。PBC患者发生OP的主要原因为胆汁淤积导致钙与维生素D吸收障碍,其他因素还包括:血清护骨素等调节骨骼生长的细胞因子水平异常^[13]、维生素D受体基因型分布差异^[14]、皮质激素的应用等。关于OP是否为PBC的特异性并发症,一直存在争议,近期研究证实PBC患者,尤其是进展期患者,是发生骨质疏松及脆性骨折的高危人群^[15]。

酒精性肝病包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝硬化,是欧美国家最常见的肝病。Malik等^[16]报道57例中青年非硬化性酒精性肝病(年龄27-50岁),发生骨密度降低的比例为10/57(17.5%),明显高于同年龄的对照组。George等^[17]报道37例酒精性肝硬化患者中,21(56.7%)发生骨密度降低。一般认为OP的发生与营养不良、酒精对成骨细胞的毒性作用有关,在未发生肝硬化之前就已经发生,进展到肝硬化后,病情往往加重,发生骨折的概率为一般人群的2-3倍。此外,酒精还可通过IL-6诱导激活NK- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)途径来诱导骨丢失^[18]。

非酒精性脂肪性肝病作为代谢综合征的一种组成成分,与2型糖尿病密切相关,而2型糖尿病患者骨质疏松患病率较高,提示非酒精性脂肪性肝病与骨质疏松可能存在相关性。国内学者^[19]研究发现,2型糖尿病合并脂肪肝的患者骨质疏松患病率明显高于不合并脂肪肝的2型糖尿病患者。Lee及Ferron等^[20,21]发现骨钙素(反映成骨细胞活性的小分子蛋白)可促进胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗、阻止脂肪累积,还可促进脂肪细胞分泌脂联素,提示骨质疏松的发生与糖、脂代谢紊乱密切相关。

2.3 肝移植术与OP 肝移植术作为终末期肝病的有效治疗措施已被广泛接受, 肝性骨营养不良作为其并发症之一近年亦受到关注. 研究发现, 肝移植患者术前多已存在骨量减少或骨质疏松. Loria等^[22]报道肝移植术前的终末期肝病患者骨量减少及骨质疏松发生率为40%. 移植术后由于免疫抑制剂的使用、遗传及手术相关因素, 患者易出现骨量丢失甚至脆性骨折^[23]. Valta等^[24]对40例平均年龄14岁的肝移植受者随访了7年, 发现58%出现骨密度下降, 18%出现无症状椎体压缩性骨折. 早期研究认为, 肝移植术后骨密度的明显下降发生在术后头3-6 mo, 但近期研究^[25]则认为多发生于术后第6-12 mo, 此期间脆性骨折发生率也最高(24%-65%), 常见骨折部位为肋骨、椎体.

3 慢性肝病合并OP的防治

慢性肝病合并OP患者早期症状如腰背酸痛等是非特异性的, 不易引起重视, 一旦发生脆性骨折, 可致死或致残, 严重影响生活质量. 因此, 预防比治疗更为现实和重要.

首先要强调积极治疗原发病. Hofmann等^[26]回顾性调查了30例接受聚乙二醇化干扰素及利巴韦林治疗的基因1型慢性丙型肝炎患者, 发现抗病毒治疗期间骨密度较治疗前明显增加, 如果能获得持续病毒学应答, 该效应还可持续. Arase等^[27]报道, 病毒清除可以降低绝经后慢性丙型肝炎妇女骨质疏松性骨折的风险. Gur等^[28]报道54例接受干扰素治疗的慢性乙型肝炎儿童患者骨密度高于对照组. 对于PBC患者, 使用熊去氧胆酸可以减轻胆汁淤积, 增加维生素D及钙的吸收. 酒精性肝病患者通过戒酒, 可改善肝功能, 有利于预防骨质疏松. 但应注意, 个别抗病毒药物如替诺福韦酯使用期间可出现骨密度下降, 因此治疗期间应注意密切监测^[29].

其次, 应注意防治骨质疏松的基础措施以及高危人群的骨密度检测. 基础措施包括摄入含钙丰富的均衡饮食、适当锻炼、补充钙剂和维生素D. 钙剂每日需800-1 200 mg. 同时建议应用活性维生素D₃, 如骨化三醇[1, 25-(OH)₂VitD₃] 0.25-0.5 μg/d, 该药不受肝肾功能的影响, 更适用于慢性肝病患者, 治疗期间应监测血钙. 对高危人群进行骨密度检查是早期发现骨质疏松的前提. 美国胃肠学会建议^[30], 对曾经脆性骨折、绝经后、需长期使用糖皮质激素治疗(>3 mo)、初次诊断PBC、肝硬化、肝移植术前的患者, 均应

检测骨密度, 具有上述危险因素而骨密度正常者应2-3年后复查, 应用大剂量糖皮质激素者, 应1年后复查.

然而, 慢性肝病患者一旦确诊OP, 或已发生过脆性骨折, 仅仅依靠上述措施是不够的, 必须在上述措施基础上使用抗骨吸收或促骨形成的药物治疗. 抗骨吸收药物包括二膦酸盐类药物、雌激素类药物、选择性雌激素受体调节剂、降钙素等. 促骨形成药物目前主要是甲状旁腺激素.

二膦酸盐可有效抑制破骨细胞活性, 降低骨转换, 常见药物包括依替膦酸二钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等. 日本学者^[31]报道依替膦酸二钠可降低慢性肝病合并OP患者骨折的风险. 但此类药物存在不同程度的消化系不良反应, 可导致食管炎、食管溃疡, 对于合并食管静脉曲张的慢性肝病患者, 其应用受到限制. 唑来膦酸注射液^[32]对食管黏膜无不良反应, 用于治疗OP 1年仅需静脉滴注1次, 每次5 mg, 可连续用药3年, 是目前较新的二膦酸盐制剂.

降钙素可抑制破骨细胞活性, 促进钙在骨质上沉着, 对于二膦酸盐不能耐受的慢性肝病患者, 可考虑经鼻或皮下给予降钙素. 荟萃分析表明降钙素可防止绝经后PBC合并OP妇女的骨质丢失, 增加骨密度, 降低椎体骨折的发生率.

雌激素替代治疗可抑制骨转换, 阻止骨丢失, 但可增加乳腺癌、子宫内膜癌、出血及血栓性疾病的风险, 还可引起胆汁淤积, 因此慢性肝病患者应慎重使用. 选择性雌激素受体调节剂如雷诺昔芬^[33], 则可选择性作用于雌激素靶器官, 在骨组织中呈现雌激素样活性, 抑制破骨细胞的骨吸收活性, 且不会增加乳腺癌的发生率.

甲状旁腺激素及其相关片段(1-34)注射剂可显著促进骨形成, 增加骨密度, 降低骨折发生率. FDA已批准甲状旁腺激素用于治疗严重OP患者, 但在慢性肝病合并OP患者中的应用尚无报道.

此外, 雷奈酸锶干混悬剂兼有抗骨吸收及促骨形成作用. SOTI研究(一项双盲对照研究)^[34]表明, 使用雷奈酸锶36 mo, 可显著升高腰椎骨密度(比安慰剂组高14.4%)和股骨颈骨密度(比安慰剂组高8.3%), 并显著降低椎体骨折及髌骨骨折的风险. 雷奈酸锶安全性较好, 不良反应轻微而短暂, 偶见恶心、腹泻, 为慢性肝病合并OP患者的治疗提供了新的方向.

对于终末期肝病合并OP, 肝移植术仍然是最有效的治疗方法之一. 尽管肝移植术后短期

■ 相关报道

Hofmann等回顾性调查了30例接受聚乙二醇化干扰素及利巴韦林治疗的基因1型慢性丙型肝炎患者, 发现抗病毒治疗期间骨密度较治疗前明显增加, 如果能获得持续病毒学应答, 该效应还可持续.

■应用要点

本文总结了国内外较新的文献,报道了各种慢性肝病合并骨质疏松的发病情况,并提出了预防、监测、治疗方案,有助于临床医生及时为慢性肝患者群监测骨密度,早诊断,早治疗。

内骨质疏松和脆性骨折发生率增高^[27],但在术后2-3年,患者骨密度值趋于正常,骨折风险也明显降低^[35]。文献[36]报道肝移植术前应用二膦酸盐可降低移植术后骨折的风险。因此建议肝移植术前检测骨密度、积极预防和治疗OP、术后尽量减少皮质激素用量,以预防术后脆性骨折。

4 结论

目前慢性肝病合并OP的研究还不够充分,如病毒性肝病与骨质疏松的关系还缺乏大样本的流行病学资料,发病机制需要更加有力的基础研究证据,如何选择更加有效的药物治疗也缺乏更多的循证医学证据,这一切都需要更深入的研究,也需要临床医生的高度重视。作为肝病科医生,在慢性肝炎肝硬化患者的诊疗随访管理中,还需要同时关注患者的骨质疏松状况,及时进行相关检查及治疗,改善慢性肝病患者的生活质量。

5 参考文献

- 1 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129
- 2 Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-3325
- 3 Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1639-1643
- 4 Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1271-1278
- 5 Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-1847
- 6 Cijevski C, Mihai C, Drug VL, Zbranca E, Gogălniceanu P. Osteoporosis in liver cirrhosis-overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005; 109: 700-704
- 7 Wang YG, Liu Q, Wang WQ, Chen ZP, Yan MX. [A clinical study of abnormal bone metabolism in patients with HBV liver cirrhosis] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 33-36
- 8 Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, Rasheed EA, Rasheed MA. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 429-432
- 9 Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, Jones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001; 49: 282-287
- 10 Springer JE, Cole DE, Rubin LA, Cauch-Dudek K, Harewood L, Evroviski J, Peltekova VD, Heathcote EJ. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*

- 2000; 118: 145-151
- 11 Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol* 2001; 35: 316-323
- 12 Mounach A, Ouzzif 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: 379-384
- 13 Gasser RW. Cholestasis and metabolic bone disease - a clinical review. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158: 553-557
- 14 Horst-Sikorska W, Kalak R, Wawrzyniak A, Marcinkowska M, Celczynska-Bajew L, Slomski R. Association analysis of the polymorphisms of the VDR gene with bone mineral density and the occurrence of fractures. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 310-319
- 15 Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West J. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2006; 131: 1752-1757
- 16 Malik P, Gasser RW, Kemmler G, Moncayo R, Finkenstedt G, Kurz M, Fleischhacker WW. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 375-381
- 17 George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, Bhatia SJ, Shah S, Menon PS, Shah N. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3516-3522
- 18 Liappas IA, Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzavellas EO, Piperi C, Papageorgiou C, Boufidou F, Bagos P, Soldatos CR. Vitamin B12 and hepatic enzyme serum levels correlate with interleukin-6 in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Clin Biochem* 2007; 40: 781-786
- 19 张莹, 郑永雄, 唐彬等. 谢毅娟, 陈慧. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝相关因素分析及与骨质疏松的关系. *黑龙江医学* 2009; 33: 418-420
- 20 Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-469
- 21 Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 5266-5270
- 22 Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Gianneli V, Lucidi C, Di Menna S, Pirazzi C, Corradini SG, Mennini G, Rossi M, Berloco P, Merli M. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1191-1193
- 23 Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 143-149
- 24 Valta H, Jalanko H, Holmberg C, Helenius I, Mäkitie O. Impaired bone health in adolescents after liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 150-157
- 25 Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1483-1490
- 26 Hofmann WP, Kronenberger B, Bojunga J, Stamm

- B, Herrmann E, Bucker A, Mihm U, von Wagner M, Zeuzem S, Sarrazin C. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15: 790-796
- 27 Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Kawamura Y, Yatsuji H, Hirakawa M, Ikeda K, Hsieh SD, Oomoto Y, Amakawa K, Kato H, Kazawa T, Tsuji H, Kobayashi T, Kumada H. Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *J Med Virol* 2010; 82: 390-395
- 28 Gur A, Dikici B, Nas K, Bosnak M, Haspolat K, Sarac AJ. Bone mineral density and cytokine levels during interferon therapy in children with chronic hepatitis B: does interferon therapy prevent from osteoporosis? *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 30
- 29 Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, Wallenstein S, Schneider A, Keller MJ. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int* 2008; 19: 913-918
- 30 Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003; 125: 941-966
- 31 Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H. Prolonged-efficacy of bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease. *J Med Virol* 2008; 80: 1302-1307
- 32 Silverman SL. New therapies for osteoporosis: zoledronic acid, bazedoxifene, and denosumab. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 91-95
- 33 Lee WL, Chao HT, Cheng MH, Wang PH. Rationale for using raloxifene to prevent both osteoporosis and breast cancer in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 60: 92-107
- 34 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468
- 35 Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007; 46: 1198-1207
- 36 Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, Grampp S, Rockenschaub S, Berlakovich G, Steininger R, Klaushofer K, Oberbauer R, Mühlbacher F. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 1763-1769

■同行评价

本文有助于提高肝病患者的生活质量, 具有较高的临床参考价值, 能够反映最新的研究进展。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.