

中老年慢性乙型肝炎患者HBV DNA载量与不同部位骨密度的关系研究

周歆雨¹, 王十锦², 祖娜¹, 荆雪², 孔心涓^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘要

目的: 探讨未经抗病毒治疗的中老年慢性乙型肝炎(CHB)患者HBV DNA载量与不同部位骨密度(BMD)之间的关系, 并分析其影响的部位及性别差异, 为骨质疏松的早期筛查与风险分层提供依据。方法: 本研究采用横断面设计, 回顾性纳入2014年1月至2024年1月期间在青岛大学附属医院同期完成HBV DNA检测与双能X线骨密度检查的未抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者(绝经后女性和年龄 ≥ 50 岁男性)共362例。根据HBV DNA水平(界值为2000 IU/mL)将患者分为高病毒载量组($n = 141$)与低病毒载量组($n = 221$)。收集并分析两组患者的一般临床资料、血清学指标以及腰椎、股骨颈和全髋的骨密度T值。统计学分析采用t检验、分层分析、线性回归和Spearman相关分析进行组间比较与变量关联性评估。结果: 高病毒载量组患者的腰椎、股骨颈及全髋骨密度T值均显著低于低病毒载量组。年龄分层分析显示, 高病毒载量对骨密度的负向影响在男性患者中存在于各年龄段的各部位, 而在女性患者中主要局限于腰椎。多因素线性回归分析显示, 在校正混杂因素后, 高病毒载量仍是各部位骨密度下降的独立危险因素。性别分层分析表明, 在男性患者中高病毒载量与各部位骨密度均显著相关, 其中对股骨颈影响最大; 而在女性患者中病毒载量高低仅与腰椎骨密度独立相关。相关性分析进一步证实, 病毒载量与股骨颈骨密度的负相关性最强($r = -0.401$), 且在男性中这一关联尤为显著。结论: 在未抗病毒治疗的中老年慢性乙型肝炎患者中, 高HBV DNA载量是骨密度下降的独立危险因素, 其影响呈现明确的性别模式: 在男性中表现为跨年龄段、多部位的广泛影响, 以股骨颈最为显著; 在女性中则主要累及腰椎。本文为回顾性探索性结论, 尚需前瞻性研究进一步验证。

关键词

慢性乙型肝炎, 病毒载量, 骨密度, 中老年人

*通讯作者。

Association between HBV DNA Load and Bone Mineral Density at Different Sites in Middle-Aged and Elderly Patients with Chronic Hepatitis B

Xinyu Zhou¹, Shijin Wang², Na Zu¹, Xue Jing², Xinjuan Kong^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

Abstract

Objective: To investigate the relationship between HBV DNA load and bone mineral density (BMD) at different sites in middle-aged and elderly patients with chronic hepatitis B (CHB) who have not received antiviral therapy, and to analyze the site-specific and sex-specific differences of this impact, thereby providing a basis for early screening and risk stratification of osteoporosis. **Methods:** This cross-sectional study retrospectively enrolled 362 treatment-naïve CHB patients (postmenopausal women and men aged ≥ 50 years) who concurrently underwent HBV DNA testing and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at The Affiliated Hospital of Qingdao University between January 2014 and January 2024. Patients were divided into a high viral load group ($n = 141$) and a low viral load group ($n = 221$) based on an HBV DNA cutoff of 2000 IU/mL. General clinical data, serological markers, and BMD T-scores of the lumbar spine, femoral neck, and total hip were collected and analyzed. Statistical analyses included t-tests, stratified analysis, linear regression, and Spearman correlation for intergroup comparisons and association assessments. **Results:** BMD T-scores at the lumbar spine, femoral neck, and total hip were significantly lower in the high viral load group compared to the low viral load group. Age-stratified analysis revealed that the negative effect of high viral load on BMD was present across all age groups and sites in male patients, whereas in female patients, it was primarily confined to the lumbar spine. Multivariate linear regression analysis, after adjusting for confounders, confirmed that high viral load remained an independent risk factor for BMD reduction at all sites. Sex-stratified analysis indicated that in male patients, high viral load was significantly associated with lower BMD at all sites, with the strongest effect observed at the femoral neck. In contrast, in female patients, viral load was independently associated only with lumbar spine BMD. Correlation analysis further confirmed that viral load showed the strongest negative correlation with femoral neck BMD ($r = -0.401$), and this association was particularly pronounced in males. **Conclusion:** In treatment-naïve middle-aged and elderly CHB patients, high HBV DNA load is an independent risk factor for decreased BMD. Its impact demonstrates a distinct sex-specific pattern: a widespread, multi-site effect across all age groups in men, most notably at the femoral neck, while primarily affecting the lumbar spine in women.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Viral Load, Bone Density, Middle-Aged and Elderly

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病毒感染是全球重大公共卫生问题之一, 中国属于 CHB 中等流行区[1]。2020 年数据显示, 我国约有 7500 万 CHB 患者, 但仅有 17.33%的人接受了治疗, 仍存在大量尚未诊断或未接受规范治疗的患者, 这些人群成为疾病进展及相关并发症发生的潜在风险源[2]。CHB 定义为 HBsAg 阳性持续超过 6 个月, 可伴有不同水平的 HBV DNA [3], 其定量检测是评估病毒复制状态、制定治疗方案及判断预后的关键依据[4] [5]。除肝脏本身病变外, CHB 还可引起多种肝外表现, 骨质疏松是其中备受关注的一种[6]。其发生机制涉及多因素共同作用: 病毒可直接感染骨髓间充质干细胞[7], 抑制成骨分化并促进破骨细胞活化; 同时, 系统性炎症反应(如 IL-6、TNF- α 水平升高)进一步加剧骨吸收与骨丢失过程[8]。

骨质疏松以骨强度降低和骨折风险增加为主要特征[9], 严重影响患者生活质量并带来沉重社会负担。研究显示 CHB 患者的骨质疏松和骨折风险分别较健康人群升高 1.76 倍和 2.43 倍, 且存在性别差异[10]。此外, 不同解剖部位的骨密度(bone mineral density, BMD)流失程度亦不一致。有报道指出, CHB 患者股骨颈 T 值明显低于腰椎 T 值, 提示股骨近端骨量减少更为严重[11]。一项针对中国 CHB 患者的多部位 BMD 研究进一步显示, 在总体及男性患者中, 股骨近端骨流失较腰椎更为显著, 而女性患者则整体表现出更严重的骨量减少[12]。

尽管已有部分研究提示肝病与骨质疏松密切相关, 但在未经抗病毒治疗的中老年 CHB 患者中, 病毒载量与不同部位 BMD (如腰椎、股骨颈及全髋)的关系尚未明确。本研究采用横断面设计, 旨在探讨 HBV DNA 水平与中老年 CHB 患者不同部位 BMD 之间的关联, 识别高病毒载量对 BMD 影响最显著的解剖部位, 为早期筛查和高危人群分层管理提供依据, 从而降低骨质疏松及相关骨折的发生风险。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

本研究为一项横断面研究, 连续纳入 2014 年 1 月至 2024 年 1 月期间在青岛大学附属医院同期接受 HBV DNA 检验及双能 X 线吸收检测(DXA)的未抗病毒治疗的 CHB 患者, 包括绝经后女性及年龄 ≥ 50 岁的男性。排除标准如下: (1) 年龄 > 80 岁(16 例); (2) HBV DNA 与 DXA 检查间隔超过 6 周(12 例); (3) 使用严重影响骨代谢药物, 包括抗骨质疏松药物(如双膦酸盐、降钙素等)及致骨质疏松药物(如糖皮质激素、化疗药、阿德福韦酯或干扰素等) (81 例); (4) 合并严重影响骨代谢的疾病, 如甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、库欣综合征、肝硬化 Child B/C 级、终末期肾病、血液系统恶性肿瘤、风湿免疫性疾病或骨肿瘤等(70 例); (5) 其他嗜肝病毒或 HIV 感染阳性(5 例); (6) 有器官移植史(3 例); (7) 医疗记录不完整(24 例)。最终共纳入 362 例患者, 依据 HBV DNA 水平(以 2000 IU/mL, 即 $\log_{10}$ 3.3 IU/mL 为界) [3]分为低病毒载量组($n = 221$)和高病毒载量组($n = 141$)。本研究获青岛大学附属医院伦理委员会批准, 因属回顾性数据分析且不涉及个人标识信息, 故豁免知情同意, 研究过程遵循《赫尔辛基宣言》伦理准则。

2.2. 检测方法

(1) 乙肝血清学标志物(HBeAg, HBcAb)使用雅培 Architect i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪检测,

其中 HBeAg 采用双抗体夹心法, HBcAb 采用竞争法。HBV DNA 定量通过雅培 m2000 实时荧光定量 PCR 系统进行, 靶向 HBV 多聚酶基因高度保守区, 可覆盖 A-H 基因型及常见重组型。本研究将 HBV DNA (IU/mL) 进行以 10 为底的对数转换, 结果以 $\log_{10}$ IU/mL 表示, 以满足统计分析要求并减少极端值影响。(2) BMD 检测使用韩国 OSTEOSYS 公司生产的 PRIMUS 双能 X 线骨密度仪, 测定部位包括腰椎(L1~L4)、股骨颈及全髋。每日测量前均进行质控模型校准以保证数据准确。仪器自动计算各部位 BMD 值并生成 T 值, 该值为受试者 BMD 与同种族、同性别健康年轻人群平均 BMD 相差的标准差数。

2.3. 统计学方法

本研究采用 SPSS 27.0 进行统计分析。连续变量正态性经 Kolmogorov-Smirnov 检验评估。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布资料以中位数(四分位数间距)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数(百分比)描述, 组间比较采用 χ^2 检验。为排除年龄与性别的潜在混杂, 进一步采用按年龄、性别分层的亚组分析比较低病毒载量组间的 BMD 差异。采用单因素与多因素线性回归分析病毒载量对 BMD T 值的独立影响, 在多因素线性回归中调整了年龄、性别、BMI 等协变量, 结果以 β 值及 95% CI 表示。采用 Spearman 相关系数(r)分析病毒载量与 BMD 的相关性, 并建立简单线性回归模型计算斜率(Slope)与决定系数(R^2)。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 高低病毒载量组基线资料对比

本研究共纳入 362 例未接受抗病毒治疗的中老年 CHB 患者, 依据 HBV DNA 水平(以 $\log_{10}$ 3.3 IU/mL 为界)将其分为两组: 低病毒载量组($n = 221$)和高病毒载量组($n = 141$)。总体中女性 177 例(48.9%), 男性 185 例(51.1%), 高低病毒载量组组间性别分布差异具有统计学意义($P = 0.017$)。高病毒载量组患者的平均年龄为 64.071 ± 8.205 岁, 显著高于低病毒载量组的 62.041 ± 8.322 岁($P = 0.023$)。此外, 高病毒载量组的乙肝 e 抗原水平(61.342 ± 254.470 IU/mL)显著高于低病毒载量组(5.731 ± 22.757 IU/mL, $P = 0.011$), 乙肝核心抗体水平亦较高(8.707 ± 3.206 vs 7.976 ± 2.574 , $P = 0.017$)。两组间在体重指数、高血压、糖尿病、冠心病、钙剂或维生素 D 使用情况、吸烟、饮酒、血小板计数以及各项生化指标(包括白蛋白、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、肌酐、血糖、血磷和血钙)方面的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between high and low viral load groups in CHB patients
表 1. 高低病毒载量组慢乙肝患者一般资料比较

变量	总体 (n = 362)	低病毒载量组 (n = 221)	高病毒载量组 (n = 141)	P
性别(例, %)				0.017
女性	177 (48.895)	97 (43.891)	80 (56.738)	
男性	185 (51.105)	124 (56.109)	61 (43.262)	
年龄(岁)	62.831 $\pm$ 8.325	62.041 $\pm$ 8.322	64.071 $\pm$ 8.205	0.023
体重指数(kg/m ²)	24.429 $\pm$ 3.240	24.692 $\pm$ 3.303	24.017 $\pm$ 3.104	0.053
高血压(例, %)	174 (48.066)	103 (46.606)	71 (50.355)	0.486
糖尿病(例, %)	209 (57.735)	134 (60.633)	75 (53.191)	0.162

续表

冠心病(例, %)	99 (27.348)	55 (24.887)	44 (31.206)	0.188
使用钙剂(例, %)	2 (0.552)	1 (0.452)	1 (0.709)	1.000
使用维生素 D(例, %)	2 (0.552)	1 (0.452)	1 (0.709)	1.000
吸烟(例, %)	65 (17.956)	36 (16.290)	29 (20.567)	0.301
饮酒(例, %)	65 (17.956)	40 (18.100)	25 (17.730)	0.929
乙肝 e 抗原	27.392 ± 161.758	5.731 ± 22.757	61.342 ± 254.470	0.011
乙肝核心抗体	8.261 ± 2.855	7.976 ± 2.574	8.707 ± 3.206	0.017
白蛋白(g/L)	46.181 ± 9.222	46.814 ± 9.564	45.190 ± 8.599	0.102
谷草转氨酶(U/L)	28.954 ± 32.589	27.708 ± 28.308	30.907 ± 38.381	0.363
谷丙转氨酶(U/L)	36.735 ± 69.293	35.696 ± 56.830	38.363 ± 85.448	0.722
碱性磷酸酶(U/L)	73.898 ± 31.134	71.895 ± 32.840	77.038 ± 28.079	0.126
肌酐(μmol/L)	71.000 (55.000, 79.975)	71.200 (54.000, 81.200)	69.500 (56.000, 78.000)	0.943
血糖(mmol/L)	5.980 (5.050, 6.867)	5.980 (5.030, 6.820)	6.010 (5.130, 7.110)	0.757
血磷(mmol/L)	1.154 ± 0.231	1.166 ± 0.243	1.134 ± 0.209	0.196
血钙(mmol/L)	2.280 ± 0.141	2.281 ± 0.143	2.280 ± 0.139	0.970
血小板计数(×10 ⁹ /L)	202.605 ± 58.016	205.548 ± 55.577	197.993 ± 61.565	0.227

3.2. 高低病毒载量组间不同部位骨密度比较

为进一步探究 HBV DNA 水平与 BMD 之间的关系, 我们比较高、低病毒载量组患者不同部位的 BMD T 值。结果显示, 两组间各部位 BMD 差异均具有显著统计学意义(表 2)。高病毒载量组患者的腰椎 T 值为 -1.191 ± 1.761 , 显著低于低病毒载量组的 -0.195 ± 1.860 ($P < 0.001$)。股骨颈 T 值在高病毒载量组为 -1.712 ± 1.039 , 也明显低于低病毒载量组的 -0.961 ± 1.317 ($P < 0.001$)。全髋部 T 值在高病毒载量组为 -1.666 ± 1.193 , 同样显著低于低病毒载量组的 -1.061 ± 1.678 ($P < 0.001$)。以上结果表明, 高病毒载量组患者的 BMD 在多部位均显著降低。

Table 2. Comparison of bone mineral density at different sites between high and low viral load groups
表 2. 高低病毒载量组不同部位骨密度比较

变量	总体 (n = 362)	低病毒载量组 (n = 221)	高病毒载量组 (n = 141)	P
腰椎 T 值	-0.583 ± 1.884	-0.195 ± 1.860	-1.191 ± 1.761	<0.001
股骨颈 T 值	-1.254 ± 1.269	-0.961 ± 1.317	-1.712 ± 1.039	<0.001
全髋 T 值	-1.296 ± 1.535	-1.061 ± 1.678	-1.666 ± 1.193	<0.001

3.3. 年龄与性别分层下病毒载量与骨密度的关联

为更清晰地揭示 HBV DNA 载量本身与 BMD 之间的独立关联, 排除年龄与性别因素的潜在干扰, 本研究进一步进行了分层分析。结果显示(表 3), 在控制年龄和性别因素后, 高病毒载量对 BMD 的负向

影响在不同年龄段的男性患者中普遍存在，且呈跨年龄段一致性；而在女性患者中，此种关联则表现出明显的部位特异性。在男性患者中，高病毒载量对 BMD 的负向影响广泛存在于各年龄层及多个部位。具体而言，在腰椎与股骨颈两个部位，<60 岁、60~70 岁及>70 岁三个年龄组中，高病毒载量组的 BMD T 值均显著低于低病毒载量组。其中，股骨颈部位的组间差异尤为突出，在所有年龄段均达到高度统计学意义(均 $P < 0.01$)。全髌部位亦在 60~70 岁与>70 岁组中观察到高病毒载量组的 BMD T 值显著降低，仅在<60 岁组中差异未达显著水平($P = 0.135$)。相比之下，在女性患者中，高病毒载量对 BMD 的影响范围较窄。其影响主要集中在腰椎部位，<60 岁与 60~70 岁组中高病毒载量组的 T 值均显著较低(均 $P = 0.018$)，但在>70 岁的老年女性中，组间差异不再具有统计学意义($P = 0.173$)。此外，在股骨颈与全髌两个部位，所有年龄段的组间 BMD T 值差异均未显示统计学意义，提示女性患者的非腰椎部位 BMD 受病毒载量影响有限。

Table 3. Comparison of BMD T-Scores at different sites between high and low viral load groups, stratified by age and sex
表 3. 不同年龄、性别慢乙肝患者高、低病毒载量组间各部位骨密度 T 值比较

男性						女性			
部位	年龄 分层	n (%)	低病毒 载量组	高病毒 载量组	P	n (%)	低病毒 载量组	高病毒 载量组	P
腰椎 T 值	<60	84 (45.41)	0.50 ± 1.81	-0.59 ± 1.52	0.010	68 (38.42)	-0.41 ± 1.74	-1.45 ± 1.66	0.018
	60~70	69 (37.30)	0.47 ± 1.55	-0.48 ± 1.52	0.020	69 (38.98)	-1.11 ± 1.61	-1.97 ± 1.31	0.018
	>70	32 (17.30)	0.58 ± 1.76	-1.03 ± 2.16	0.026	40 (22.60)	-1.90 ± 1.14	-2.38 ± 1.01	0.173
股骨颈 T 值	<60	84 (45.41)	-0.43 ± 1.28	-1.90 ± 1.04	<0.001	68 (38.42)	-1.10 ± 1.39	-1.41 ± 0.95	0.325
	60~70	69 (37.30)	-0.85 ± 1.14	-1.72 ± 1.20	0.005	69 (38.98)	-1.69 ± 0.93	-1.59 ± 0.98	0.668
	>70	32 (17.30)	-0.28 ± 1.34	-1.74 ± 1.29	0.004	40 (22.60)	-1.82 ± 1.17	-2.10 ± 0.78	0.393
全髌 T 值	<60	84 (45.41)	-0.78 ± 1.71	-1.35 ± 1.20	0.135	68 (38.42)	-1.40 ± 1.64	-1.93 ± 0.89	0.134
	60~70	69 (37.30)	-0.84 ± 1.58	-1.71 ± 1.45	0.032	69 (38.98)	-1.24 ± 1.79	-1.69 ± 1.26	0.228
	>70	32 (17.30)	-0.59 ± 1.66	-1.99 ± 1.03	0.009	40 (22.60)	-1.55 ± 1.28	-1.92 ± 0.90	0.310

3.4. 高病毒载量与不同部位骨密度回归分析

为明确高病毒载量对 CHB 患者不同部位 BMD 的独立影响，我们采用单因素及多因素线性回归模型进行分析，并按性别进行分层。单因素分析提示(表 4)，在总体和男性群体中，高病毒载量与腰椎、股骨颈、全髌的 BMD T 值均呈显著负相关；而在女性患者中高病毒载量与腰椎和全髌 T 值呈统计学负相关，与股骨颈 T 值无显著关联。多因素回归分析在调整了包括年龄、性别、BMI 在内的表 1 所列基线资料变量等混杂因素后显示，高病毒载量仍是总体患者各部位 BMD 下降的独立危险因素，其中与腰椎($\beta = -0.640$, $P < 0.001$)、股骨颈($\beta = -0.591$, $P < 0.001$)及全髌 T 值($\beta = -0.488$, $P = 0.003$)均显著相关。性别分层后，在男性中，高病毒载量仍与各部位 BMD 显著负相关，尤其对股骨颈影响最大($\beta = -1.139$, $P < 0.001$)。而在女性患者中，高病毒载量仅与腰椎 T 值降低独立相关($\beta = -0.572$, $P = 0.013$)，与股骨颈无显著关联，与全髌 T 值也失去统计学意义($P = 0.071$)。以上结果通过森林图直观呈现(图 1)，显示出高病毒载量对男性和总体人群各部位 BMD 一致的负向效应，尤其在男性股骨颈区域效应最为显著，而在女性中影响范围及程度均较为有限。

Table 4. Association between high viral load and bone mineral density at different sites
表 4. 高病毒载量与不同部位骨密度的关联

		单因素			多因素		
	部位	β	95% CI	P	β	95% CI	P
总体	腰椎 T 值	-0.997	-1.382~-0.612	<0.001	-0.640	-0.976~-0.303	<0.001
	股骨颈 T 值	-0.752	-1.009~-0.495	<0.001	-0.591	-0.832~-0.350	<0.001
	全髌 T 值	-0.605	-0.924~-0.287	<0.001	-0.488	-0.802~-0.173	0.003
男性	腰椎 T 值	-0.931	-1.468~-0.394	<0.001	-0.831	-1.321~-0.342	0.001
	股骨颈 T 值	-1.233	-1.605~-0.860	<0.001	-1.139	-1.497~-0.781	<0.001
	全髌 T 值	-0.654	-1.140~-0.169	0.009	-0.666	-1.136~-0.195	0.006
女性	腰椎 T 值	-0.706	-1.183~-0.230	0.004	-0.572	-1.018~-0.126	0.013
	股骨颈 T 值	-0.181	-0.511~0.149	0.284			
	全髌 T 值	-0.440	-0.852~-0.029	0.038	-0.382	-0.794~0.030	0.071

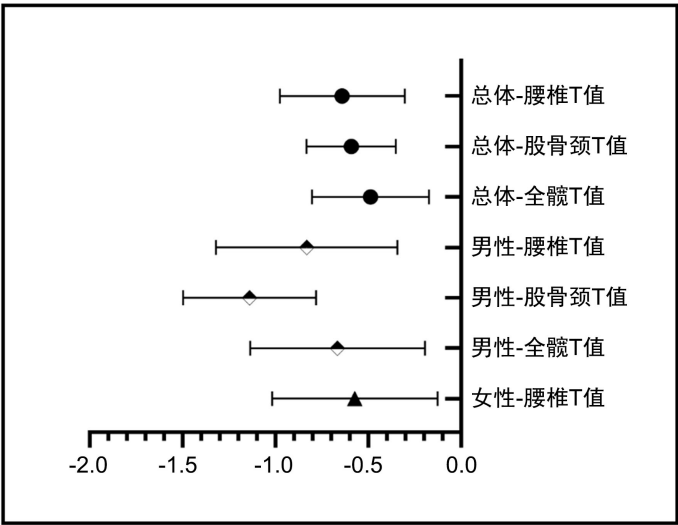


Figure 1. Association of high viral load with bone mineral density across different sites and subgroups
图 1. 不同人群中高病毒载量对不同部位骨密度的影响程度

3.5. 病毒载量与不同部位骨密度相关性分析

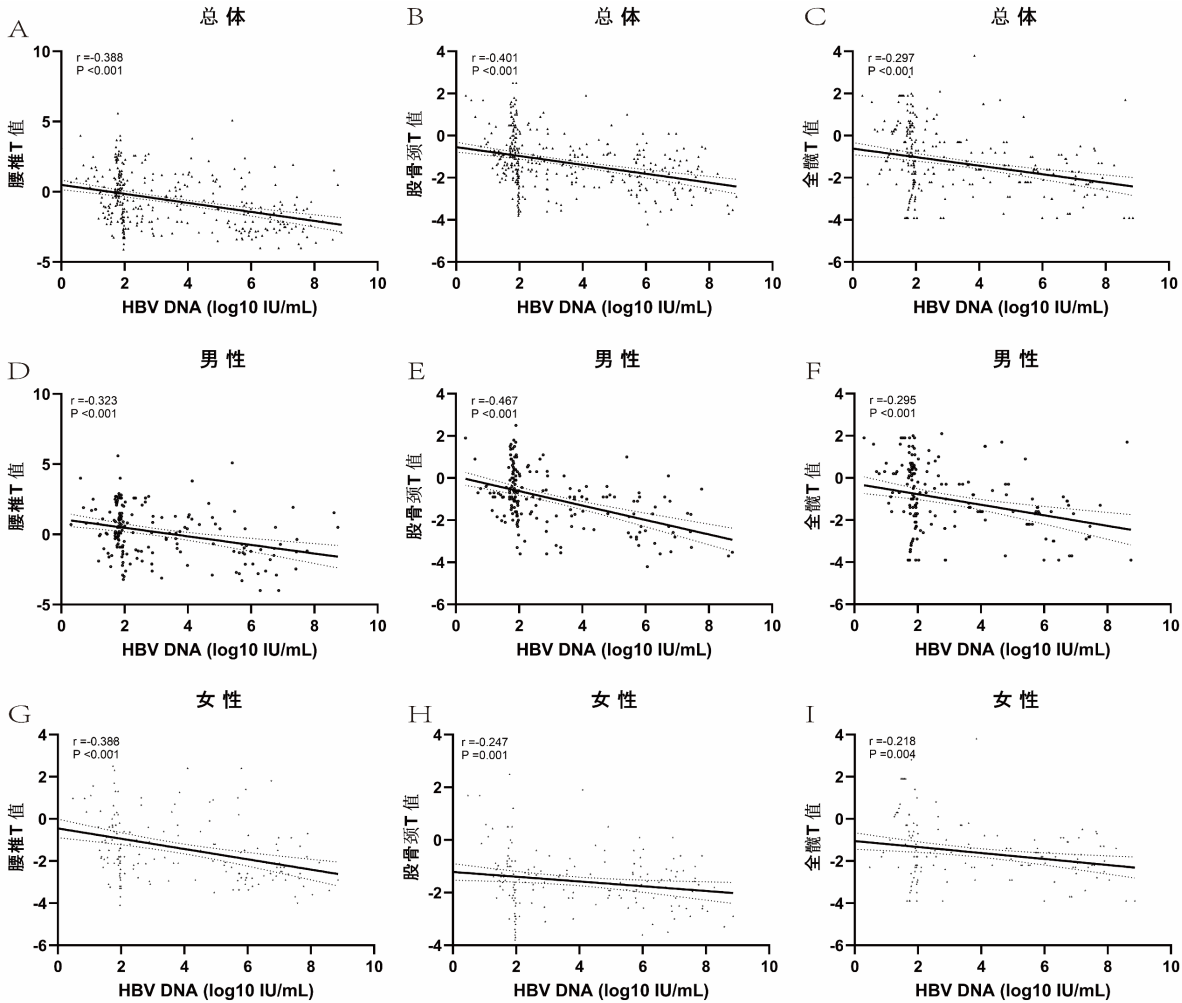
为直观展示 CHB 患者乙肝病毒载量与各部位 BMD 之间的线性关联及影响趋势，我们进行了 Spearman 秩相关分析并绘制了散点图与趋势线。同时，采用简单线性回归进一步量化病毒载量与各部位 BMD T 值之间的变化关系。总体分析表明(表 5)，病毒载量与腰椎($r = -0.388$, $P < 0.001$)、股骨颈($r = -0.401$, $P < 0.001$)及全髌的 BMD T 值($r = -0.297$, $P < 0.001$)均呈显著的负相关关系。散点图趋势线(图 2)均呈从左至右的下行走向，直观表明随着病毒载量的升高，各部位 BMD T 值呈现下降趋势。其中，股骨颈 T 值与病毒载量的负相关性最强，其线性回归模型的决定系数($R^2 = 0.123$)也较高，提示病毒载量对股骨颈 BMD 的影响相对较大。

分层性别分析显示，这种负相关趋势在男性和女性患者中均普遍存在，但影响程度存在差异。在男性患者中，病毒载量与股骨颈 T 值的负相关性最为强烈($r = -0.467$, $P < 0.001$)，其回归模型的斜率(Slope = -0.343)与决定系数($R^2 = 0.227$)均为所有组别中最高，表明在男性患者中，病毒载量对股骨颈 BMD 的影响最为显著，且解释度最高。相比之下，在女性患者中，病毒载量与腰椎 T 值的负相关性最强($r = -0.388$,

$P < 0.001$), 而与股骨颈 T 值的相关性($r = -0.247, P = 0.001$)及回归模型解释度($R^2 = 0.034$)均较弱。

Table 5. Correlation between viral load and BMD T-Scores at different sites
表 5. 病毒载量与不同部位骨密度 T 值的相关性分析

	部位	r	P	Slope	R ²
总体	腰椎 T 值	-0.388	<0.001	-0.321	0.129
	股骨颈 T 值	-0.401	<0.001	-0.211	0.123
	全髋 T 值	-0.297	<0.001	-0.203	0.078
男性	腰椎 T 值	-0.323	<0.001	-0.306	0.100
	股骨颈 T 值	-0.467	<0.001	-0.343	0.227
	全髋 T 值	-0.295	<0.001	-0.251	0.085
女性	腰椎 T 值	-0.388	<0.001	-0.244	0.116
	股骨颈 T 值	-0.247	0.001	-0.090	0.034
	全髋 T 值	-0.218	0.004	-0.142	0.054



注：散点代表样本；实线为趋势线，虚线为其 95%置信区间。

Figure 2. Scatter plots with trend lines for viral load and BMD T-Scores at different sites
图 2. 病毒载量与不同部位骨密度 T 值的散点图与趋势线

4. 讨论

本研究通过横断面分析了 362 例未抗病毒治疗的中老年 CHB 患者中 HBV DNA 水平与不同部位 BMD 之间的关系。研究结果显示, 高病毒载量组患者的腰椎、股骨颈和全髋部 BMD T 值均显著低于低病毒载量组, 提示高病毒载量与多部位 BMD 降低显著相关。进一步的年龄与性别分层分析揭示, 高病毒载量对 BMD 的负向影响在男性患者中普遍存在且具有跨年龄段一致性, 而在女性患者中则主要局限于腰椎部位。多因素线性回归分析进一步证实, 高病毒载量是 BMD 下降的独立危险因素, 且在男性患者中尤为突出, 对股骨颈部位的影响最大; 而在女性患者中, 高病毒载量仅与腰椎 BMD 降低独立相关。相关性分析一致表明, 病毒载量与各部位 BMD 均呈负相关, 其中股骨颈部位的负相关性最强, 且在男性中这一趋势更为显著。研究结果表明, 高病毒载量对 CHB 患者的骨代谢具有显著负向影响, 且这种影响具有部位特异性和性别差异性, 其中男性患者的股骨颈 BMD 受病毒载量影响最为显著。

本研究的结果与既往文献相互印证并有所深化。多项研究一致表明, CHB 患者发生骨质疏松及骨折的风险显著高于普通人群[13], 然而关于 HBV DNA 载量与 BMD 之间的直接关联仍存在争议。与 Gill 等[14]和 Wei 等[15]研究中观察到的微弱负相关趋势(在多因素调整后关联减弱)不同, 本研究通过分类变量与连续变量分析相结合, 明确揭示高病毒载量是 BMD 下降的独立危险因素, 且在不同骨骼部位的影响存在差异。尤其与 Sajith 等[16]的研究一致, 该研究也发现高 HBV DNA 水平(>10,000 IU/mL)与多部位 BMD 降低显著相关; 但本研究进一步通过回归与相关分析量化了病毒载量与 BMD 之间的剂量-反应关系, 提示股骨颈可能是病毒相关骨代谢损害最敏感的部位。此外, 本研究发现的性别差异与部分既往报道存在呼应但也有所不同。本研究中高病毒载量对男性(尤其股骨颈部位)BMD 的负面影响尤为显著, 与 Chen 等[17]报道的男性群体关联更强以及 Loosen 等[18]发现的男性 CHB 患者骨折风险显著升高(HR = 3.42)相一致, 提示男性 CHB 患者可能是骨丢失的高危人群。然而, 与 Yang 等[19]报道的绝经前女性已康复 HBV 感染者 BMD 甚至较高的趋势不同, 本研究在未治中老年女性中未发现类似保护效应, 推测可能与人群年龄、病毒活动状态及雌激素水平等差异有关。这些不一致的结果提示, HBV 对骨代谢的影响可能受到性别、年龄、绝经状态及病毒复制活跃度等多因素调节[20]。

HBV DNA 影响患者骨代谢和 BMD 流失的确切分子机制尚未完全阐明, 但本研究观察到高 HBV DNA 载量与多部位 BMD 下降独立相关, 且存在明显的部位与性别差异, 其潜在机制可能涉及多重途径。首先, 病毒可能直接靶向骨髓微环境。研究表明, HBV 可感染骨髓间充质干细胞(MSCs), 抑制其成骨分化并促进脂肪分化, 从而损害骨形成能力[7]。HBV DNA 在造血干细胞中的整合及病毒蛋白(如 HBx)的持续表达, 可能通过干扰 Wnt/ β -catenin 等成骨关键信号通路[21], 并下调长链非编码 RNA NKILA 导致 NF- κ B 信号过度激活, 进一步抑制成骨分化[22], 构成骨代谢异常的分子基础。其次, 病毒复制可激发系统性炎症反应, 间接促进骨吸收。高病毒载量导致 IL-6、TNF- α 等促炎因子释放及 CRP 水平升高[23][24], 这些炎症介质不仅可直接激活 NF- κ B/RANKL 通路刺激破骨细胞生成[25], 还可破坏骨微结构, 增加骨折风险。本研究发现的股骨颈 BMD 对病毒载量变化尤为敏感, 可能与该部位富含代谢活跃的骨小梁、对微环境变化及力学和代谢刺激的反应性更高有关。关于显著的性别差异, 其机制可能为多因素交织所致。在男性中, 内脏型肥胖相关的炎症状态[26]与病毒复制协同, 可能放大了对破骨活动的刺激。相反, 在女性中, 尤其是绝经后个体, 基础雌激素缺乏状态已导致 RANKL/OPG 系统高度激活及基础骨转换率显著升高[27], 可能在一定程度上掩盖了病毒载量带来的额外影响。此外, 女性较高的皮下脂肪比例可能通过增加机械负荷, 部分抵消了炎症对骨的负面效应[28], 导致病毒载量在女性中对 BMD 的影响范围和程度均较为有限。

本研究的优势在于聚焦于未抗病毒治疗的中老年 CHB 人群, 有效排除了核苷(酸)类似物对骨代谢的

潜在干扰,从而更清晰地揭示了 HBV DNA 载量与 BMD 的独立关联。我们首次系统评估了病毒载量对腰椎、股骨颈和全髋 BMD 的差异化影响,并通过多因素回归与性别分层分析,明确了其显著的性别异质性,为 CHB 患者的骨骼风险评估提供了更精细的视角。然而,本研究仍存在一些局限性。首先,横断面设计无法确立 HBV DNA 与 BMD 的因果关系,未来需通过前瞻性队列研究招募未治疗的 CHB 中老年人群,进行定期(如每年)的 HBV DNA、骨密度、骨转换标志物及其他相关因素的动态监测,不仅能阐明两者之间的时序关系,还可量化病毒载量变化对 BMD 下降速率的影响,从而为临床干预提供最高级别的证据支持。其次,受试者均来自单中心,可能存在选择偏倚,结论的外推性有待更多样本人群的验证。此外,尽管已调整多种已知混杂因素,但仍可能存在未测量的残余干扰。在今后前瞻性研究设计中,同步收集患者血清样本,检测与骨代谢相关的炎症因子(如 IL-6, TNF- α)和骨转换标志物(如 P1NP, β -CTX),从而为病毒载量影响骨密度的生物学机制提供直接证据,极大提升研究的科学价值。在机制层面,现有研究结果虽提示病毒直接作用与系统性炎症的可能参与,但其具体分子通路尚未明确。后续可借助 HBV 感染的细胞模型及动物实验,深入验证病毒蛋白(如 HBx)对成骨/破骨平衡的直接作用,并阐明 Wnt/ β -catenin、NF- κ B 等信号通路的调控机制,特别关注其是否存在部位与性别特异性。最终,通过临床与基础研究的深度融合,构建“病毒-炎症-骨代谢”整合病理模型,为 CHB 患者的骨健康个体化防治提供依据。

5. 结论

综上所述,本研究在未抗病毒治疗的中老年 CHB 人群中证实,高 HBV DNA 载量是患者 BMD 下降的独立危险因素。该影响具有明确的模式:在男性患者中表现为跨年龄段、多部位的广泛影响,尤以股骨颈最为显著;而在女性患者中,影响则主要局限于腰椎。因此,建议将 HBV DNA 载量作为 CHB 患者骨骼风险评估的重要参考指标,并在临床管理中针对高病毒载量患者实施性别与部位差异化的骨健康监测,同时对符合条件的患者积极启动抗病毒治疗与骨骼健康综合管理,以期同步实现病毒抑制与骨折预防的长期目标。

参考文献

- [1] Polaris Observatory Collaborators (2018) Global Prevalence, Treatment, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection in 2016: A Modelling Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 383-403.
- [2] Zheng, H., Wang, Y., Wang, F.Z., et al. (2024) New Progress in HBV Control and the Cascade of Health Care for People Living with HBV in China: Evidence from the Fourth National Serological Survey, 2020. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **51**, Article 101193. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101193>
- [3] Jeng, W.J., Papatheodoridis, G.V. and Lok, A.S.F. (2023) Hepatitis B. *The Lancet*, **401**, 1039-1052. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01468-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01468-4)
- [4] Iloeje, U.H., Yang, H., Su, J., Jen, C., You, S. and Chen, C. (2006) Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology*, **130**, 678-686. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016>
- [5] Chen, C.J., Yang, H.I., Su, J., et al. (2006) Risk of Hepatocellular Carcinoma across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *Journal of the American Medical Association*, **295**, 65-73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>
- [6] Songtanin, B., Chaisrimaneepan, N., Mendóza, R. and Nugent, K. (2024) Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis B Virus Infections. *Viruses*, **16**, Article 618. <https://doi.org/10.3390/v16040618>
- [7] Rong, Q., Zhang, L., Su, E., Li, J., Li, J., Liu, Z., et al. (2008) Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Are Capable of Mediating Hepatitis B Virus Infection in Injured Tissues. *Journal of Viral Hepatitis*, **15**, 607-614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.00978.x>
- [8] Rehermann, B. and Nascimbeni, M. (2005) Immunology of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*, **5**, 215-229. <https://doi.org/10.1038/nri1573>
- [9] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis Prevention,

- Diagnosis, and Therapy. *The Journal of the American Medical Association*, **285**, 785-795. <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>
- [10] Min, C., Bang, W.J., Kim, M., Oh, D.J. and Choi, H.G. (2019) The Association between Hepatitis and Osteoporosis: A Nested Case-Control Study Using a National Sample Cohort. *Archives of Osteoporosis*, **14**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0590-5>
 - [11] Schiefke, I., Fach, A., Wiedmann, M., *et al.* (2005) Reduced Bone Mineral Density and Altered Bone Turnover Markers in Patients with Non-Cirrhotic Chronic Hepatitis B or C Infection. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 1843-1847. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i12.1843>
 - [12] 黄陈恕, 汤荣睿, 易小翠. 慢性乙型肝炎与骨质疏松相关性初步探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9): 1136-1139.
 - [13] 张静怡, 唐映梅. 慢性乙型肝炎病毒感染相关性骨质疏松[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(7): 760-764.
 - [14] Gill, U.S., Zissimopoulos, A., Al-Shamma, S., Burke, K., McPhail, M.J.W., Barr, D.A., *et al.* (2015) Assessment of Bone Mineral Density in Tenofovir-Treated Patients with Chronic Hepatitis B: Can the Fracture Risk Assessment Tool Identify Those at Greatest Risk? *Journal of Infectious Diseases*, **211**, 374-382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu471>
 - [15] Wei, M.T., Le, A.K., Chang, M.S., Hsu, H., Nguyen, P., Zhang, J.Q., *et al.* (2019) Antiviral Therapy and the Development of Osteopenia/Osteoporosis among Asians with Chronic Hepatitis B. *Journal of Medical Virology*, **91**, 1288-1294. <https://doi.org/10.1002/jmv.25433>
 - [16] Sajith, K.G., Kapoor, N., Shetty, S., Goel, A., Zachariah, U., Eapen, C.E., *et al.* (2018) Bone Health and Impact of Tenofovir Treatment in Men with Hepatitis-B Related Chronic Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **8**, 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.05.009>
 - [17] Chen, Y.Y., Fang, W.H., Wang, C.C., *et al.* (2019) Crosssectional Assessment of Bone Mass Density in Adults with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 5069. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41674-4>
 - [18] Loosen, S.H., Killer, A., Bock, H.H., Luedde, T., Roderburg, C. and Kostev, K. (2024) Association between Chronic Hepatitis B/C and Incidence of Osteoporosis and Bone Fractures: Results from a Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 6152. <https://doi.org/10.3390/jcm13206152>
 - [19] Yang, Y., Zeng, J., Zhang, T., Wang, J., Fan, X., Wang, Q., *et al.* (2023) Association between Resolved Hepatitis B Virus Infection and Femoral and Spinal Bone Mineral Density in American Adults: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1237618. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1237618>
 - [20] 张东鑫, 邓敦, 童郁, 许锴. 慢性乙肝患者伴骨质疏松症的危险因素研究[J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 432-434+445.
 - [21] Zhang, D.H. and Shao, J. (2025) Research Progress of Basing on Wnt/ β -Catenin Pathway in the Treatment of Bone Tissue Diseases. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **31**, 555-565. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2024.0170>
 - [22] Zhang, X., Li, Y., Huan, C., Hou, Y., Liu, R., Shi, H., *et al.* (2024) LncRNA NKILA Inhibits HBV Replication by Repressing NF- κ B Signalling Activation. *Virologica Sinica*, **39**, 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2023.10.002>
 - [23] 任东方, 任镜静. 血清 CRP、IL-6 水平与慢性乙型肝炎病毒感染患者 HBV-DNA 病毒载量的相关性[J]. 中国实用医刊, 2023, 50(21): 29-32.
 - [24] 李淦, 曾奇, 刘海全. C 反应蛋白与绝经后骨质疏松症相关性的 Meta 分析[J]. 中国综合临床, 2021, 37(6): 514-520.
 - [25] Gilbert, L., He, X., Farmer, P., Rubin, J., Drissi, H., van Wijnen, A.J., *et al.* (2002) Expression of the Osteoblast Differentiation Factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/PeBP2aA) Is Inhibited by Tumor Necrosis Factor- α . *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 2695-2701. <https://doi.org/10.1074/jbc.m106339200>
 - [26] Hou, J., He, C., He, W., Yang, M., Luo, X. and Li, C. (2020) Obesity and Bone Health: A Complex Link. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 600181. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.600181>
 - [27] Rogers, A., Saleh, G., Hannon, R.A., Greenfield, D. and Eastell, R. (2002) Circulating Estradiol and Osteoprotegerin as Determinants of Bone Turnover and Bone Density in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 4470-4475. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020396>
 - [28] Cao, J.J. (2011) Effects of Obesity on Bone Metabolism. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **6**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/1749-799x-6-30>