

胆汁酸 - 肠道 - 免疫轴视角下原发性胆汁性胆管炎相关骨质疏松的研究进展与临床管理启示

李沛远, 张绍伟*

重庆医科大学附属璧山医院, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

原发性胆汁性胆管炎(PBC)属于慢性胆汁淤积性肝病。该病以肝内小胆管的免疫介导性损伤为主要病理基础。临床随访资料显示,除肝脏受累外,一部分患者会逐渐出现骨量下降或骨质疏松。过去,临床医生常把这一问题归因为疾病晚期表现。医生通常在患者发生骨折或进入终末期阶段后才启动相关评估。而现有临床数据表明,即使患者肝功能仍处于代偿期,骨代谢异常也可能已经出现。上述现象说明,骨损害的形成并不完全依赖终末期肝功能衰竭。近年的基础与临床研究重新开始关注胆汁酸的信号在这一致病过程中的作用。研究人员发现,胆汁酸不仅参与脂类消化吸收,还通过FXR、TGR5等受体参与代谢调节和免疫反应。在PBC患者体内,胆汁淤积会改变胆汁酸组成,同时维持低度免疫活化状态。上述变化可能通过肠道环境改变和炎症通路影响骨重建过程。多项队列研究结果显示,PBC人群发生骨质疏松和骨折的比例高于普通人群。不过,这种风险升高并未与肝病分期完全一致。在日常随访过程中,临床团队通常把重点放在生化指标和疾病进展评估上。骨健康监测在多数情况下处于次要位置。部分医疗机构仅在骨密度明显下降后才考虑干预。这样做可能使部分早期高风险患者未被及时识别。临床管理体系可以在常规复查中加入骨代谢相关指标。医生通过增加相关监测项目,可以更早发现骨折风险。

关键词

原发性胆汁性胆管炎, 骨质疏松, 胆汁酸, 肠道菌群, 慢性炎症, 骨重建, FXR, TGR5

Research Progress and Clinical Management Implications of Primary Biliary Cholangitis-Associated Osteoporosis from the Perspective of the Bile Acid-Gut-Immune Axis

Peiyuan Li, Shaowei Zhang*

*通讯作者。

文章引用: 李沛远, 张绍伟. 胆汁酸-肠道-免疫轴视角下原发性胆汁性胆管炎相关骨质疏松的研究进展与临床管理启示[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 182-190. DOI: 10.12677/acm.2026.1641239

Bishan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by immune-mediated injury of the small intrahepatic bile ducts. Long-term clinical follow-up has shown that, in addition to hepatic involvement, a proportion of patients gradually develop reduced bone mass or osteoporosis. In the past, clinicians often regarded skeletal complications as a late manifestation of advanced disease and typically initiated evaluation only after fractures occurred or when patients had progressed to end-stage liver failure. However, recent clinical researches indicate that abnormalities in bone metabolism may occur while hepatic function remains in a compensated state. These observations suggest that bone impairment does not only rely on terminal hepatic insufficiency. In recent years, both basic and clinical research have revealed the role of bile acid signal in this pathogenic process. Bile acids are now recognized not only as mediators of lipid digestion and absorption but also as signaling molecules that regulate metabolic homeostasis and immune responses through receptors such as FXR and TGR5. In patients with PBC, cholestasis alters bile acid composition and sustains a state of low-grade immune activation. These changes may influence bone remodeling through modifications of the intestinal microenvironment and activation of inflammatory pathways. Several cohort studies have reported that the prevalence of osteoporosis and fractures is higher in individuals with PBC than in the general population. Notably, the magnitude of this increased risk does not appear to parallel liver disease stage in a strictly linear manner. During routine follow-up, clinical teams tend to focus primarily on assessment of hepatic disease progression and pay less attention to skeletal status. In some centers, intervention is considered only after a substantial decline in bone mineral density has been documented. This approach may delay the identification of patients at elevated fracture risk in earlier stages. Incorporating bone metabolism-related parameters into standard follow-up protocols could facilitate earlier recognition of skeletal vulnerability and enable more timely preventive strategies.

Keywords

Primary Biliary Cholangitis, Osteoporosis, Bile Acids, Gut Microbiota, Chronic Inflammation, Bone Remodeling, FXR, TGR5

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. 从“并发症”到“共病”：PBC与骨质疏松的关联

原发性胆汁性胆管炎(PBC)归属于慢性胆汁淤积性肝病范畴,其核心病理机制源于免疫介导的肝内小胆管进行性损伤。组织学特征表现为小叶间胆管的淋巴细胞浸润性破坏及随后出现的胆管缺失(ductopenia)。随着胆管结构的持续受损,胆汁排泄动力学发生障碍,导致内源性胆汁酸在肝实质内异常积聚。这种长期的胆汁淤积状态不仅诱发胆汁酸介导的肝细胞毒性损伤,更进一步驱动了肝内纤维结缔组织的异常增生。若未得到有效干预,上述病理演变过程将最终导致肝小叶结构紊乱,进展为失代偿期肝硬化。

在原发性胆汁性胆管炎(PBC)的长期管理过程中,临床关注点往往集中在胆汁淤积控制、生化指标变化以及疾病进展风险评估上。EASL 2017年发布的PBC临床实践指南将改善胆汁淤积指标、延缓肝纤维化及降低肝衰竭和肝移植风险作为主要治疗目标[1]; AASLD 2018年指南同样强调生化应答在预后分层中的意义[2]。相比之下,骨健康问题虽被列入风险提示范围,却并未在多数随访流程中占据与肝功能指标同等的重要位置。实际工作中,骨密度评估往往属于附加项目,而非常规随访的固定组成部分。

疾病早期阶段,患者通常尚未发展为明显肝硬化或出现失代偿表现,临床症状相对轻微,而骨代谢异常又缺乏特异性信号。由于缺少直接提示,骨密度检测常被置于优先级之后。等到发生脆性骨折,或影像学已显示骨量明显减少时,才启动进一步评估,这在一定程度上延后了风险识别的时点。

而既往多项人群研究提示,PBC患者骨量减少及骨折风险整体高于一般人群。Guañabens等对西班牙女性PBC患者的横断面研究显示,椎体骨折、非椎体骨折及总体骨折患病率分别为11.2%、12.2%与20.8%,且胆汁淤积严重程度与骨折风险相关[3]。在一项基于英国GPRD数据库的回顾性队列研究中,PBC患者发生任何部位骨折的风险约增加100% (HR = 2.03, 95% CI 1.70~2.44),髌部骨折风险亦显著升高(HR = 2.14, 95% CI 1.40~3.28) [4]。一项瑞典全国登记研究共纳入3980例样本,并调整年龄、性别及多种合并症等混杂因素。该团队发现,较之正常人群,PBC患者任何部位发生骨折风险增加约60% (aHR = 1.6, 95% CI 1.5~1.7),骨质疏松性骨折的风险约增加100% (aHR = 1.9, 95% CI 1.7~2.0) [5]。近期一项基于韩国全国健康保险数据库的研究进一步证实,在调整年龄、体质指数、生活方式因素及多种合并症后,PBC仍与脆性骨折独立相关(aHR = 1.63, 95% CI 1.20~2.22)。其中,髌部骨折地风险上升更为明显(aHR = 2.23) [6]。值得注意的是,这些研究多基于观察性设计,对糖皮质激素使用、骨抗骨质疏松治疗、基线骨密度及维生素D水平等关键混杂因素的控制存在差异。且部分早期关联性研究的样本量及统计模型精度尚有不足。鉴于不同文献的证据力度不一,PBC与OP的因果关系仍需更加系统的前瞻性研究或荟萃分析进行进一步验证。

在讨论慢性肝病相关骨质疏松时,人们往往首先从营养吸收障碍、脂溶性维生素不足以及晚期肝功能受损等角度加以解释[7]-[9]。这种解释框架对于终末期肝硬化患者骨量明显下降的情况确有一定适用性。不过,上述逻辑似乎并不能完全覆盖PBC早期阶段的临床现象。有研究指出,即便肝功能仍处于相对稳定状态、尚未出现失代偿表现,部分患者的腰椎或股骨颈骨密度已较对照人群低约5%~10% [4] [10]。这一差异提示,骨转换异常可能并非晚期改变,而是在病程更早阶段便已启动。

临床随访的细节也提示,实际情况也并不完全符合“传统危险因素叠加”的模式。一些患者体重指数维持在正常范围,血清维生素D水平亦未明显下降,却依然呈现骨量逐步减少的趋势。这类个体的存在,使单纯以营养缺乏作为核心解释显得略显不足。持续的低度炎症状态以及代谢调控信号的改变,或许在其中扮演了更为隐匿的角色。

将原发性胆汁性胆管炎(PBC)相关骨质疏松仅视为“晚期并发症”,势必低估其贯穿疾病全周期的临床意义。临床观察表明,部分患者在尚未进展至终末期肝病阶段时,骨量流失已显著增加骨折发生风险并影响生活质量。鉴于单纯依托肝病特异性治疗对改善骨代谢的疗效受限,在常规长期随访体系中纳入骨健康评估,将有助于实现骨质异常风险的早期预警。

2. 胆汁酸失衡: 从胆汁淤积到信号调控异常

在PBC发病机制的传统认知中,胆汁酸异常多被视作由胆汁淤积继发的肝内滞留,研究焦点主要集中于其对肝细胞的细胞毒性作用。然而,随着对胆汁酸生物学活性的深入探索,其已不再被单纯定义为消化道代谢产物。多项基础研究表明,不同胆汁酸亚型在系统代谢调控及免疫应答中承担着重要的信号分子角色。因此,PBC病程中的胆汁酸谱变异不仅表现为血清总量的异常富集,更深层次涉及其组分比

例的失衡以及相关受体激活通路的改变。此种系统性的结构重塑提示, 胆汁酸异常的靶器官效应已突破肝脏界限, 而骨代谢稳态亦可能处于这一广泛的信号调控网络之中。

在疾病进程中, 小胆管免疫介导性损伤导致胆汁排泄受阻, 胆汁酸在肝内及循环中积聚。除总胆汁酸水平升高外, 初级与次级胆汁酸比例、结合型与游离型胆汁酸分布亦发生改变。部分临床研究已开始探索胆汁酸谱与骨代谢之间的关联。例如, 有横断面研究在慢性胆汁淤积性疾病患者中发现, 血清总胆汁酸水平与腰椎骨密度呈负相关; 另一项人群研究提示, 次级胆汁酸比例降低与骨量减少风险增加相关, 提示胆汁酸组成改变可能对骨稳态产生影响。虽然现有数据尚不能明确因果关系, 但这些结果为“胆汁酸-骨代谢”关联提供了人群层面的支持。

在分子层面, FXR (Farnesoid X Receptor) 与 TGR5 被认为是胆汁酸介导信号的主要受体。已有研究表明, FXR 除在肝细胞和肠上皮细胞中高度表达外, 在成骨细胞及骨髓基质细胞中亦可检测到其表达[11]。基于动物模型的研究显示, FXR 基因缺失小鼠可出现骨量减少及成骨功能减弱的表现[12], 提示 FXR 可能参与骨形成调控过程。体外实验亦发现, 在一定条件下, FXR 激动剂可促进成骨相关基因(如 Runx2、ALP)的表达[13], 但其在不同骨微环境中的具体作用机制仍有待进一步明确。就 TGR5 而言, 该受体在巨噬细胞及破骨细胞前体中表达较为丰富[14]。部分基础研究显示, TGR5 激活可通过 cAMP 相关信号通路调节炎症因子释放[15], 并在炎症背景下对破骨分化产生一定影响[16]。然而, 这类证据多来源于实验模型, 其在慢性胆汁淤积或 PBC 人群中的实际作用程度尚缺乏系统性验证。综合现有实验及基础研究结果, 可以推测, 胆汁酸受体信号改变可能通过影响成骨与破骨细胞功能, 参与骨重建调节过程。但需要指出的是, 针对 PBC 特异人群的直接分子证据仍相对有限, 相关机制推断仍需更多临床与转化研究加以证实。

除受体信号外, 骨转换类型亦为理解骨量变化的重要线索。既往对 PBC 患者骨代谢状态的研究提示, 其骨质疏松多表现为低骨形成型或骨转换率降低型改变。部分小样本研究报告, PBC 患者血清骨形成标志物(如骨特异性碱性磷酸酶、骨钙素)水平相对降低, 而破骨标志物升高幅度并不显著, 提示成骨不足可能在部分患者中占据重要地位。这与单纯炎症驱动的高骨吸收型骨质疏松存在一定差异, 也支持胆汁酸信号异常可能通过抑制成骨途径参与骨量下降。

在胆汁淤积状态下, 胆汁酸组成的改变可能影响脂肪在肠腔内的乳化过程, 从而对脂溶性维生素的吸收产生间接影响, 导致维生素 D 与维生素 K 的吸收效率下降[17]。在部分病例中, 确可观察到与骨代谢相关指标的变化。维生素 D 水平降低会干扰钙磷稳态及成骨细胞功能, 而维生素 K 不足则可能影响骨钙素的羧化程度及骨基质质量[18]。若这些因素若持续存在, 可能对骨量维持产生累积影响。

从这一角度来看, 将胆汁酸异常仅理解为肝内代谢紊乱的伴随现象, 或许并不充分。目前针对 PBC 人群的直接机制证据仍然有限, 不过已有研究线索提示, 胆汁酸信号变化、骨转换模式调整以及营养吸收差异之间可能存在交叉作用。相比简单归因于单一因素, 从多系统调节网络加以观察, 也许更接近其真实的病理过程。

3. 肠道在调节骨代谢中的关键作用

在胆汁酸调控网络中, 肠道不仅是胆汁酸循环与结构转化的场所, 更是连接代谢、免疫与骨稳态的重要枢纽[19][20]。所谓“肠-骨轴”, 强调肠道微环境变化可通过多层次机制影响骨重建过程。初级胆汁酸进入肠腔后, 经菌群转化形成不同亚型, 其比例变化不仅影响胆汁酸池的动态平衡, 也可能改变 FXR、TGR5 等受体信号的下游效应。与此同时, 肠道菌群结构失衡可干扰短链脂肪酸生成、削弱上皮屏障功能, 并调节炎症因子表达水平, 从而通过 RANKL/RANK/OPG 轴间接影响破骨与成骨活动。

在 PBC 背景下, 胆汁淤积与肠道微生态改变往往并存。即便肝功能尚未明显失代偿, 部分患者已可

观察到骨代谢异常。这种现象提示, 骨量变化未必完全依赖肝内病理进展, 而可能与肠道信号输入及系统性炎症状态有关。从这一视角出发, 肠道在骨稳态调节中的角色显然不止于胆汁酸转运通道。“肠-骨轴”或许更能概括 PBC 相关骨代谢异常的发生背景。

近年来, 多项基于 16S rRNA 测序的横断面研究报道, PBC 患者肠道菌群结构存在一定程度的改变。这些研究多为中小样本规模, 结果之间亦存在一定异质性, 但总体趋势显示, 与短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)生成相关的菌群丰度下降, 而部分潜在促炎相关菌群比例上升[21]。另有研究观察到 PBC 人群中参与次级胆汁酸转化的菌群丰度降低。上述发现提示, 菌群结构变化可能影响胆汁酸的“再加工”能力, 从而在一定程度上改变胆汁酸池中不同受体亲和力成分的比例。不过, 目前关于胆汁酸谱具体变化与骨密度之间直接关联的数据仍较有限。

短链脂肪酸, 尤其是丁酸, 在维持肠上皮屏障完整性及调节免疫反应中发挥作用[22]。基础及动物研究显示, SCFA 水平下降可能削弱上皮屏障功能, 使脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等微生物相关分子更易进入循环[23]。LPS 可通过 Toll-like receptor 4 (TLR4)通路激活下游炎症信号, 并可能促进炎症因子表达。已有多项研究提示, TLR4 相关信号通路可影响 RANKL 表达及破骨细胞分化过程[24]-[26]。然而, 目前尚缺乏在 PBC 特异人群中系统评估“菌群-LPS-TLR4-骨代谢”完整通路的纵向研究, 因此相关机制仍主要基于基础模型推断。

从现有资料来看, 肠道在 PBC 相关骨代谢异常中的影响可能涉及多个层面, 例如菌群结构变化、胆汁酸再加工能力下降以及肠源性炎症信号的输入等。不过, 目前相关证据多来自横断面观察或基础实验模型研究, 针对 PBC 特异人群的纵向随访资料仍相对有限。在不同疾病阶段, 肠道与骨代谢之间的相互关系及其作用程度, 还有待在进一步研究中加以厘清。

4. 免疫慢炎症与骨重建失衡的系统性联系

在胆汁酸失衡与肠道微环境改变的背景下, PBC 的免疫异常状态可能构成骨代谢调节的重要影响因素。PBC 作为一种以自身免疫反应为核心特征的慢性胆汁淤积性疾病, 其免疫异常不仅参与肝内小胆管损伤过程, 也在全身层面产生一定影响。既往研究提示, PBC 患者存在 T 细胞亚群失衡, 尤其是 Th1 和 Th17 反应增强[27][28], 并可检测到 TNF- α 、IL-6、IL-17 等炎症因子水平升高[29]。上述免疫特征提示, 在部分患者中, 即便肝功能指标相对稳定, 机体仍可能维持在低度免疫活化状态。

骨组织并非静态结构, 其稳态依赖于成骨与破骨活动之间的动态平衡。免疫系统通过多种细胞因子和信号通路参与这一调控过程。基础与临床研究表明, TNF- α 、IL-6 及 IL-17 等促炎因子可调节 RANKL 表达, 并在一定条件下促进破骨细胞分化或抑制成骨通路活性。因此, 在慢性自身免疫疾病背景下, 持续存在的炎症信号可能在一定程度上参与骨转换节律的改变。不过, 目前关于 PBC 特异人群中炎症因子水平与骨密度直接关联的纵向研究仍相对有限。

RANKL/RANK/OPG 轴被公认为连接免疫应答与骨吸收过程的关键分子纽带。在活化状态下, 免疫细胞可通过上调 RANKL 表达, 或通过细胞因子间的交互作用调控 OPG 水平, 进而调节破骨细胞的生物学活性[30]-[32]。尽管此类调节机制在类风湿关节炎等自身免疫性疾病中已得到广泛论证, 但在原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者群中的具体作用权重及效应强度, 目前临床资料仍相对匮乏。

慢性炎症对骨代谢的影响呈现多途径特征, 并非局限于经典炎症信号通路。部分慢性肝病患者常伴随肌肉质量削减或代谢紊乱, 肌肉功能的减退会改变骨骼所承受的物理机械负荷, 从而间接干预骨重建稳态。此外, 炎症介质可能干扰内分泌调节及能量代谢信号传导, 削弱成骨细胞对生长刺激的响应能力。然而, 现有证据多源于横断面观察性研究, 针对 PBC 人群的长期纵向队列数据仍有待补充。

在临床随访实践中, 低滴度免疫活化往往缺乏特异性临床表现, 常规炎症指标可能仅表现为轻微波

动, 甚至处于正常参考范围内, 导致该病理状态难以被及时识别。与之对应, 骨密度下降通常呈隐性进展, 当脆性骨折或显著骨量丢失被检出时, 相关的病理生理演变往往已持续较长时间。

综合现有研究线索, 免疫异常在 PBC 相关骨质疏松的发病机制中, 更可能扮演多因素调控网络中的重要环路, 而非单一的主导驱动因子。其与胆汁酸信号异常、肠道微环境紊乱之间的交互作用与耦合关系, 亟需通过更多基于分层分析的研究资料予以阐明。

5. 临床实践中的管理难点与现实困境

在胆汁酸失衡、肠道微环境改变及免疫异常等因素的背景下, 已有多条生物学线索提示 PBC 可能伴随骨代谢异常。然而, 在日常随访中, 这些机制层面的认识与实际监测安排之间并不完全对应。目前 PBC 的随访重点仍集中在生化应答、纤维化进展及肝相关结局, 其观察节奏与骨代谢变化的时间特点并不一致。肝功能指标多以季度或半年为评估节点, 而骨密度检测通常按年度甚至更长周期进行。由于缺乏对两类指标进行连续对照分析的设计, 这种时间间隔上的差异, 可能影响对骨量变化过程的持续观察。现阶段, 尚少有研究专门对这种时间安排差异进行定量分析。

同时, 现有骨健康评估多以单次骨密度测量为核心, 侧重结果分级, 而对风险演变过程的动态捕捉能力相对有限。虽然指南建议对存在危险因素的患者进行骨密度检测, 但尚未形成与生化指标变化联动的骨风险触发机制。部分真实世界研究显示, 慢性肝病患者骨密度筛查率在不同地区存在差异, 在某些队列中高风险患者接受检测的比例约为 40%~60%。尽管具体比例因研究设计而异, 这类结果提示骨健康监测在实践中仍有提升空间。

且目前临床随访过程中, 尚缺乏能够利用常规监测指标直接判断骨代谢异常风险的实用方法。ALP、胆红素、炎症指标以及维生素 D 水平等参数在部分研究与骨代谢存在一定联系。但在临床实践中, 这些指标未被整合进统一的骨风险评估模型如 FRAX 中[33]。这使得骨密度检测与 PBC 疾病活动度评估之间缺乏系统性的联动机制。

此外, 可考虑于具体随访安排中常规复查肝功能相关生化时同时关注骨代谢相关指标。例如, 同步检测骨转换标志物(如 PINP、CTX) [34], 以了解骨重建活跃程度的变化。既往有研究发现, 骨转换标志物的变化有时早于骨密度下降, 但这一现象在 PBC 人群中的稳定性仍有待进一步积累资料。FRAX 评分也可结合肝病相关指标一并参考, 用于辅助判断骨折风险[35]。在实际应用时, 还需要结合患者就诊频率及检查负担等情况加以权衡。

在现行随访体系中, 原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者多由肝病专科进行长期随访, 而骨代谢异常的诊疗职能则归属于内分泌或骨质疏松专科。由于诊疗路径相对碎片化, 骨健康风险往往难以在早期阶段被主动识别。若能将骨健康评估项目整合至年度复查或生化指标复评流程中, 将有助于实现骨量变化的早期预警。

目前, 骨代谢监测尚未与肝病常规复查形成稳定的协同机制。若能在常规随访中, 结合骨密度(BMD)测定、骨转换标志物(BTMs)检测、临床风险评估工具及按风险程度不同对患者进行分层筛查、综合研判, 或能显著提高对潜在骨折高风险人群的识别效能。然而, 此类整合策略在不同层级医疗环境下的可行性、成本效益比及其对诊疗负担的影响, 仍需通过进一步的临床实践与数据分析予以严谨评估。

6. 临床管理启示

6.1. 基线骨健康评估

在原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者的长期管理中, 除关注肝病进展外, 对骨健康状态进行早期评估亦具有重要意义。既往研究提示, 部分 PBC 患者在疾病早期阶段即可能出现骨量下降或骨折风险增加。因

此, 在确诊 PBC 后, 可考虑进行一次基础骨健康评估, 以了解患者的初始骨代谢状态。

基线评估内容通常包括骨密度(bone mineral density, BMD)测定, 同时结合患者年龄、性别、体质指数、既往骨折史及绝经状态等临床信息, 对骨折风险进行初步判断。此外, 可检测血清钙、磷、25-羟维生素 D 以及部分骨转换标志物, 以综合评估骨代谢情况。

6.2. 骨健康随访监测

对于骨密度处于正常范围或轻度骨量减少的患者, 可考虑每 1~2 年复查一次骨密度, 以观察骨量变化趋势。在条件允许的情况下, 结合骨转换标志物(如 PINP、CTX)的动态变化, 可能有助于更早识别骨重建过程中的异常变化。此外, 血清 25-羟维生素 D、血钙及营养指标亦可作为辅助参考指标, 用于综合判断骨代谢状态。

6.3. 高风险人群分层强化监测

PBC 患者在疾病进展程度、营养状态及治疗暴露方面存在明显个体差异, 因此骨量丢失风险亦呈现一定异质性。现有研究提示, 部分临床特征可能与骨量下降或骨折风险增加相关。在随访过程中, 对于存在以下情况的患者, 可考虑适度缩短骨密度复查间隔, 如每 12 个月进行一次 BMD 评估:

- 1) 持续存在胆红素升高(如 ≥ 2 mg/dL 或较基线持续升高)或 $ALP \geq 1.67 \times ULN$ 且未达生化应答标准的 PBC 患者;
- 2) 有影像学或弹性成像证据支持存在显著肝纤维化或代偿期肝硬化的患者[7]-[9];
- 3) 血清白蛋白持续低于 35 g/L, 出现明显体重下降(6 个月内 $\geq 5\%$)或 $BMI < 18.5$ kg/m², 25(OH)D 水平持续低于 20 ng/mL (50 nmol/L)的患者[7]-[9];
- 4) 合并高龄(≥ 65 岁)、绝经后(绝经时长 > 1 年)及既往发生脆性骨折的患者[33];
- 5) 使用糖皮质激素(泼尼松 ≥ 5 mg/天, 使用时间 ≥ 3 个月) [36]、长期利尿剂治疗腹水(螺内酯或呋塞米持续使用 ≥ 3 个月) [37]或使用胆汁酸结合剂(≥ 3 个月) [38]治疗的患者。

7. 结论

本文围绕胆汁酸代谢异常、肠道微环境变化及慢性免疫激活等环节展开讨论。目前关于 PBC 相关骨代谢异常的认识已逐步趋于系统化。多项研究提示, PBC 患者骨质疏松及骨折风险确有升高趋势, 但其形成机制并非单一因素所致, 而是骨转换模式改变、代谢背景差异及持续炎症状态共同作用的结果。这种认识使我们在理解骨质疏松时, 不再局限于晚期营养不良或肝功能衰竭阶段, 而更倾向于将其视为疾病全过程中可能逐渐累积的改变。

但同时, 现有的证据也存在一定程度的局限性。有关胆汁酸谱、肠道菌群及炎症因子与骨密度关系的研究, 多数仍停留在横断面层面, 长期随访资料相对匮乏。骨转换标志物动态变化、胆汁酸受体通路表达以及免疫亚群特征在 PBC 特定人群中的时间演变过程, 尚缺乏连续观察。现行风险评估工具(如 FRAX)亦未针对 PBC 进行专门校正, 其在该人群中的预测准确性仍有待进一步明确。

后续研究应致力于提升证据层级, 重点通过建立前瞻性纵向随访队列, 动态监测骨密度(BMD)、骨转换标志物(BTMs)及胆汁酸谱的演变特征, 从而明确相关生物标志物与骨折临床结局之间的时序因果关系。同时, 针对 FXR、TGR5 以及 Th17 相关信号通路在 PBC 患者群中的表达异质性进行分层分析, 将为阐明骨转换异常的分子机制提供关键证据。在此基础上, 整合生化指标、炎症状态及临床特征, 构建多维度综合评估框架, 并在独立验证集中对其预测稳定性进行评估, 是推动临床应用转化的核心路径。

综上所述, 关于 PBC 相关骨质疏松的研究范式正在发生转变, 即从单纯的骨量评价转向对代谢稳态

与免疫微环境的整体性考量。当前的核心挑战在于如何在深层的发病机制研究与临床诊疗管理之间, 建立更为清晰且具可操作性的衔接路径。随着前瞻性循证医学证据的持续累积, 骨健康管理體系有望实现与 PBC 长期随访路径的深度整合与科学规范化。

参考文献

- [1] Hirschfield, G.M., Beuers, U., Corpechot, C., Invernizzi, P., Jones, D., Marzoni, M., *et al.* (2017) EASL Clinical Practice Guidelines: The Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **67**, 145-172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- [2] Lindor, K.D., Bowlus, C.L., Boyer, J., Levy, C. and Mayo, M. (2018) Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **69**, 394-419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>
- [3] Guañabens, N., Cerdá, D., Monegal, A., Pons, F., Caballería, L., Peris, P., *et al.* (2010) Low Bone Mass and Severity of Cholestasis Affect Fracture Risk in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterology*, **138**, 2348-2356. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.016>
- [4] Solaymani-Dodaran, M., Card, T.R., Aithal, G.P. and West, J. (2006) Fracture Risk in People with Primary Biliary Cirrhosis: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*, **131**, 1752-1757. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.09.012>
- [5] Schönau, J., Wester, A., Schattenberg, J.M. and Hagström, H. (2023) Risk of Fractures and Postfracture Mortality in 3980 People with Primary Biliary Cholangitis: A Population-based Cohort Study. *Journal of Internal Medicine*, **294**, 164-177. <https://doi.org/10.1111/joim.13624>
- [6] Lim, J., Kim, Y., Kim, S. and Choi, J. (2024) Increased Risk of Fragility Fractures in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *JBMR Plus*, **8**, ziae056. <https://doi.org/10.1093/jbmrpl/ziae056>
- [7] Parés, A. and Guañabens, N. (2008) Osteoporosis in Primary Biliary Cirrhosis: Pathogenesis and Treatment. *Clinics in Liver Disease*, **12**, 407-424. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.02.005>
- [8] Danford, C.J., Trivedi, H.D., Papamichael, K., Tapper, E.B. and Bonder, A. (2018) Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 3513-3520. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3513>
- [9] Trivedi, H.D., Danford, C.J., Goyes, D. and Bonder, A. (2020) Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, **13**, 17-24. <https://doi.org/10.2147/ceg.s204638>
- [10] Lindor, K.D., Janes, C.H., Crippin, J.S., Jorgensen, R.A. and Dickson, R.E. (1995) Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis: Does Ursodeoxycholic Acid Make a Difference? *Hepatology*, **21**, 389-392. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210219>
- [11] Id Boufker, H., Lagneaux, L., Fayyad-Kazan, H., Badran, B., Najjar, M., Wiedig, M., *et al.* (2011) Role of Farnesoid X Receptor (FXR) in the Process of Differentiation of Bone Marrow Stromal Cells into Osteoblasts. *Bone*, **49**, 1219-1231. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.08.013>
- [12] Dong, Q., Fu, H., Li, W., Ji, X., Yin, Y., Zhang, Y., *et al.* (2025) Nuclear Farnesoid X Receptor Protects against Bone Loss by Driving Osteoblast Differentiation through Stabilizing RUNX2. *Bone Research*, **13**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00394-w>
- [13] Fujimori, K., Iguchi, Y., Yamashita, Y., Gohda, K. and Teno, N. (2019) Synthesis of Novel Farnesoid X Receptor Agonists and Validation of Their Efficacy in Activating Differentiation of Mouse Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells into Osteoblasts. *Molecules*, **24**, Article 4155. <https://doi.org/10.3390/molecules24224155>
- [14] Wang, Q., Wang, G., Wang, B. and Yang, H. (2018) Activation of TGR5 Promotes Osteoblastic Cell Differentiation and Mineralization. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **108**, 1797-1803. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.093>
- [15] Wang, Y., Chen, W., Yu, D., Forman, B.M. and Huang, W. (2011) The G-Protein-Coupled Bile Acid Receptor, Gpbar1 (TGR5), Negatively Regulates Hepatic Inflammatory Response through Antagonizing Nuclear Factor Kappa Light-Chain Enhancer of Activated B Cells (NF- κ B) in Mice. *Hepatology*, **54**, 1421-1432. <https://doi.org/10.1002/hep.24525>
- [16] Yoneno, K., Hisamatsu, T., Shimamura, K., Kamada, N., Ichikawa, R., Kitazume, M.T., *et al.* (2013) TGR5 Signalling Inhibits the Production of Pro-inflammatory Cytokines by *in Vitro* Differentiated Inflammatory and Intestinal Macrophages in Crohn's Disease. *Immunology*, **139**, 19-29. <https://doi.org/10.1111/imm.12045>
- [17] Verma, A., Maxwell, J.D., Ang, L., Davis, T., Hodges, S., Northfield, T.C., *et al.* (2002) Ursodeoxycholic Acid Enhances Fractional Calcium Absorption in Primary Biliary Cirrhosis. *Osteoporosis International*, **13**, 677-682. <https://doi.org/10.1007/s001980200092>

- [18] Dubreuil, M., Ruiz-Gaspà, S., Guañabens, N., Peris, P., Álvarez, L., Monegal, A., *et al.* (2013) Ursodeoxycholic Acid Increases Differentiation and Mineralization and Neutralizes the Damaging Effects of Bilirubin on Osteoblastic Cells. *Liver International*, **33**, 1029-1038. <https://doi.org/10.1111/liv.12153>
- [19] Ridlon, J.M., Kang, D.J., Hylemon, P.B. and Bajaj, J.S. (2014) Bile Acids and the Gut Microbiome. *Current Opinion in Gastroenterology*, **30**, 332-338. <https://doi.org/10.1097/mog.000000000000057>
- [20] Urdaneta, V. and Casadesús, J. (2017) Interactions between Bacteria and Bile Salts in the Gastrointestinal and Hepatobiliary Tracts. *Frontiers in Medicine*, **4**, Article ID: 163. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00163>
- [21] Tang, R., Wei, Y., Li, Y., Chen, W., Chen, H., Wang, Q., *et al.* (2017) Gut Microbial Profile Is Altered in Primary Biliary Cholangitis and Partially Restored after UDCA Therapy. *Gut*, **67**, 534-541. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313332>
- [22] Lammert, C., Shin, A.S., Xu, H., Hemmerich, C., M. O'Connell, T. and Chalasani, N. (2021) Short-Chain Fatty Acid and Fecal Microbiota Profiles Are Linked to Fibrosis in Primary Biliary Cholangitis. *FEMS Microbiology Letters*, **368**, fnab038. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnab038>
- [23] Zulfıqar, Z., Huang, S. and Shi, Y. (2025) Dietary Fiber Derived Short-Chain Fatty Acids as a Critical Driver of the Gut-Bone Axis in Animal Bone Health: A Review. *Animal Nutrition*, **22**, 242-258. <https://doi.org/10.1016/j.animu.2025.05.002>
- [24] Liu, J., Wang, S., Zhang, P., Said-Al-Naief, N., Michalek, S.M. and Feng, X. (2009) Molecular Mechanism of the Bi-functional Role of Lipopolysaccharide in Osteoclastogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 12512-12523. <https://doi.org/10.1074/jbc.m809789200>
- [25] Xing, Q., de Vos, P., Faas, M.M., Ye, Q. and Ren, Y. (2011) LPS Promotes Pre-Osteoclast Activity by Up-Regulating CXCR4 via TLR-4. *Journal of Dental Research*, **90**, 157-162. <https://doi.org/10.1177/0022034510379019>
- [26] AlQranei, M.S., Senbanjo, L.T., Aljohani, H., Hamza, T. and Chellaiah, M.A. (2021) Lipopolysaccharide- TLR-4 Axis Regulates Osteoclastogenesis Independent of RANKL/RANK Signaling. *BMC Immunology*, **22**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00409-9>
- [27] Harada, K., Shimoda, S., Sato, Y., Isse, K., Ikeda, H. and Nakanuma, Y. (2009) Periductal Interleukin-17 Production in Association with Biliary Innate Immunity Contributes to the Pathogenesis of Cholangiopathy in Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical and Experimental Immunology*, **157**, 261-270. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03947.x>
- [28] Shi, T., Zhang, T., Zhang, L., Yang, Y., Zhang, H. and Zhang, F. (2015) The Distribution and the Fibrotic Role of Elevated Inflammatory Th17 Cells in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine*, **94**, e1888. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001888>
- [29] Yasoshima, M., Kono, N., Sugawara, H., Katayanagi, K., Harada, K. and Nakanuma, Y. (1998) Increased Expression of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Pathologic Biliary Epithelial Cells. *Laboratory Investigation*, **78**, 89-100.
- [30] Khosla, S. (2001) Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology*, **142**, 5050-5055. <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8536>
- [31] Boyce, B.F. and Xing, L. (2007) The RANKL/RANK/OPG Pathway. *Current Osteoporosis Reports*, **5**, 98-104. <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0024-y>
- [32] Walsh, M.C. and Choi, Y. (2014) Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article ID: 511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00511>
- [33] Kanis, J.A., McCloskey, E.V., Johansson, H., Oden, A., Ström, O. and Borgström, F. (2010) Development and Use of FRAX® in Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **21**, 407-413. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1253-y>
- [34] Szulc, P., Naylor, K., Hoyle, N.R., Eastell, R. and Leary, E.T. (2017) Use of CTX-I and PINP as Bone Turnover Markers: National Bone Health Alliance Recommendations to Standardize Sample Handling and Patient Preparation to Reduce Pre-Analytical Variability. *Osteoporosis International*, **28**, 2541-2556. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>
- [35] Lorentzon, M., Branco, J., Brandi, M.L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Cooper, C., *et al.* (2019) Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Advances in Therapy*, **36**, 2811-2824. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>
- [36] Buckley, L., Guyatt, G., Fink, H.A., Cannon, M., Grossman, J., Hansen, K.E., *et al.* (2017) 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 1521-1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>
- [37] Rejnmark, L., Vestergaard, P., Heickendorff, L., Andreasen, F. and Mosekilde, L. (2006) Loop Diuretics Increase Bone Turnover and Decrease BMD in Osteopenic Postmenopausal Women: Results from a Randomized Controlled Study with Bumetanide. *Journal of Bone and Mineral Research*, **21**, 163-170. <https://doi.org/10.1359/jbmr.051003>
- [38] Thompson, W.G. and Thompson, G.R. (1969) Effect of Cholestyramine on the Absorption of Vitamin D₃ and Calcium. *Gut*, **10**, 717-722. <https://doi.org/10.1136/gut.10.9.717>