

## ·临床研究·

# 118例甲亢患者骨密度及骨代谢指标的研究

王雪 刘薇 于湄 叶志明 信中 杨丽萍

**摘要** 目的:为探讨甲亢患者骨密度与骨代谢指标的改变。方法:本文测定了118例甲亢患者腰椎(L<sub>2-4</sub>)及股骨上端(Neck、Ward三角、Troch)骨密度、血清骨钙素(BGP)、甲状旁腺素中间片段(PTH-m)及尿脱氧吡啶啉(Dpd)。结果:甲亢患者骨密度低于正常对照组,*t*检验具显著差异( $P < 0.01$ )、血清BGP及Dpd高于正常对照组,*t*检验具显著差异( $P < 0.01$ ),与骨密度呈负相关 $r = -0.2135$ 、 $-0.2050$  ( $P < 0.05$ );而PTH-m低于正常对照组,与骨密度无相关性 $r = 0.0830$  ( $P > 0.05$ )。结论:甲亢为高转换型骨质疏松,BGP、Dpd可作为骨形成及骨吸收的敏感指标。

**关键词** 甲亢 骨密度 骨钙素 甲状旁腺素 尿脱氧吡啶啉

### Changes of bone mineral density and bone metabolism in hyperthyroid patients

Wang Xue, Liu Wei, Yu Mei et al

Department of Endocrinology, Tongren Hospital, Beijing 100730, China

**Abstract** **Purpose** To investigate the changes of bone mineral density (BMD) and bone metabolism in patients with hyperthyroidism. **Methods** BMD of lumbar spines and femur neck, Ward's triangle and trochanter, serum bone Gla protein (BGP), PTH-m and urine deoxypyridinoline (Dpd) were measured in 118 hyperthyroidism patients and 110 normal controls. **Results** BMDs were lower, serum BGP and urine Dpd concentration bigger in hyperthyroid patients than in the controls ( $P < 0.01$ ). Both BGP and Dpd negatively correlated with BMD (*r* values being  $-0.2135$  and  $-0.2050$ , respectively,  $P < 0.05$ ). Serum PTH-m reduced and not correlated with BMD. **Conclusion** High-turnover type osteoporosis exists in hyperthyroidism and BGP and Dpd appear to be sensitive indices reflecting bone formation and resorption.

**Key words** Hyperthyroidism Bone mineral density Glaprotein Deoxypyridinoline Parathyroid hormone

甲状腺功能亢进症由于过多的甲状腺激素引起高代谢症候群,近半数病人可发生骨质疏松及钙、磷代谢紊乱。我们对1996年1月~1997年12月118例甲亢患者骨密度及骨代谢指标进行了研究,报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象:**甲状腺功能亢进症组(均为Graves病)118例,其中男性49例,年龄24~69岁,平均年龄 $43.60 \pm 11.66$ 岁;女性69例,年龄22~66岁,平均年龄 $44.27 \pm 11.27$ 岁,病程2个月~8年均为我院内分泌科门诊及住院病人,甲亢初发

81人,复发37人。分别检测  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH、甲状腺摄 $^{131}I$ 率及扫描,确诊为 Graves 病,排除其他代谢性骨病及治疗干预。对照组为与其年龄相匹配的健康体检者110例,其中男性45例,女性65例。

## 1.2 方法:

采用美国 Lunar 公司生产的 DPX-L 型双能 X 线骨密度检测仪,测定被检个体腰椎( $L_2-L_4$ )及股骨上端:股骨颈(Neck)、华氏三角(Ward)及股骨粗隆(Troch)的骨密度(BMD)值( $g/cm^3$ )。

采用北京北方免疫试剂研究所试剂盒经放免法测定空腹血清骨钙素(BGP),批内 CV4.8%,批间 CV7.5%;甲状旁腺素中间片段(PTH-m)值,批内 CV3.8%,批间 CV6.4%;采用美国 Metra 公司的试剂盒,经酶免法测定避光第二次晨尿中的脱氧吡啶啉(Dpd)值,批内 CV4.2%,批间 CV6.2%。(全部标本置 $-20^{\circ}C$ 冰箱保存,每二月检测一次)

采用美国 Beckman 公司生化试剂盒,经自动化分析仪测定清晨空腹血钙、磷、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐;采用美国 DPC 公司的试剂盒,经放免法测定空腹血清  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH。

分组:按 $\leq 40$ 岁男、女病人各一组, $> 40$ 岁男、女性病人各一组。低于正常人峰值骨量13%

~24%为骨量减少,低于25%以上为骨质疏松<sup>[1]</sup>。

统计学处理:结果以均数 $\pm$ 标准差表示,并用  $t$  检验及直线相关系数进行统计学分析。

## 2 结果

2.1 男、女性甲亢病人 $\leq 40$ 岁及 $> 40$ 岁组骨密度均低于正常对照组, $t$  检验具显著差异( $P < 0.01$ ),可除外40岁以上健康人骨矿含量逐渐降低所造成的影响。BGP 及 Dpd 均明显高于正常对照组, $t$  检验具显著差异( $P < 0.01$ ),以骨吸收占优势。PTH-m 低于正常对照组, $t$  检验具显著差异( $P < 0.01$ )(见表1、表2)。

2.2 男、女性甲亢病人均以股骨上端 Ward 三角区骨量减少,骨质疏松发生率为最显著,分别为34.78%、23.19%、14.29%(见表3)。

2.3 男、女性甲亢病人骨密度(Ward 三角)与  $FT_3$  呈负相关  $r = -0.1957$  ( $P < 0.05$ );与 BGP、Dpd 呈负相关  $r = -0.2135$ 、 $-0.2050$  ( $P < 0.05$ );与病程无相关性  $r = 0.0271$  ( $P > 0.05$ );与 PTH-m 无相关性  $r = 0.083$  ( $P > 0.05$ )。

2.4 甲亢病人血钙、磷、碱性磷酸酶均高于正常对照组, $t$  检验具显著差异( $P < 0.01$ )(见表4)。

表1 男性甲亢病人骨密度( $g/cm^2$ )及血清 BGP、PTH-m、尿 Dpd 测定值( $\bar{x} \pm s$ )

| 年龄          | 分组  | n  | $L_2-L_4$           | Neck                | Ward 三角             | Troch               | BGP(ng/ml)          | PTH-m(ng/dl)      | Dpd(nM/nMCre)       |
|-------------|-----|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| $\leq 40$ 岁 | 甲亢组 | 22 | $1.093 \pm 0.093^*$ | $0.826 \pm 0.054^*$ | $0.804 \pm 0.142^*$ | $0.784 \pm 0.141^*$ | $16.94 \pm 11.04^*$ | $8.03 \pm 4.85^*$ | $35.09 \pm 24.19^*$ |
|             | 对照组 | 10 | $1.219 \pm 0.074$   | $1.019 \pm 0.056$   | $0.949 \pm 0.111$   | $0.893 \pm 0.091$   | $3.76 \pm 2.14$     | $15.65 \pm 4.79$  | $3.32 \pm 1.03$     |
| $> 40$ 岁    | 甲亢组 | 27 | $1.047 \pm 0.145^*$ | $0.819 \pm 0.105^*$ | $0.672 \pm 0.132^*$ | $0.762 \pm 0.117^*$ | $17.74 \pm 11.06^*$ | $8.84 \pm 5.09^*$ | $17.82 \pm 11.87^*$ |
|             | 对照组 | 40 | $1.138 \pm 0.118$   | $0.931 \pm 0.110$   | $0.795 \pm 0.134$   | $0.861 \pm 0.117$   | $4.30 \pm 2.05$     | $11.50 \pm 5.75$  | $4.33 \pm 1.77$     |

注: \*  $P < 0.01$

表2 女性甲亢病人骨密度( $g/cm^2$ )及血清 BGP、PTH-m、尿 Dpd 测定值( $\bar{x} \pm s$ )

| 年龄          | 分组  | n  | $L_2-L_4$           | Neck                | Ward 三角             | Troch               | BGP(ng/ml)         | PTH-m(ng/dl)      | Dpd(nM/nMCre)       |
|-------------|-----|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| $\leq 40$ 岁 | 甲亢组 | 27 | $1.141 \pm 0.070^*$ | $0.893 \pm 0.070^*$ | $0.626 \pm 0.02^*$  | $0.773 \pm 0.077^*$ | $9.74 \pm 5.76^*$  | $9.16 \pm 6.39^*$ | $21.92 \pm 9.24^*$  |
|             | 对照组 | 25 | $1.191 \pm 0.054$   | $0.988 \pm 0.084$   | $0.965 \pm 0.076$   | $0.536 \pm 0.045$   | $4.47 \pm 0.62$    | $13.83 \pm 5.51$  | $4.50 \pm 1.60$     |
| $> 40$ 岁    | 甲亢组 | 42 | $0.989 \pm 0.142^*$ | $0.795 \pm 0.123^*$ | $0.659 \pm 0.163^*$ | $0.698 \pm 0.116^*$ | $14.39 \pm 7.16^*$ | $8.31 \pm 6.51^*$ | $30.31 \pm 17.93^*$ |
|             | 对照组 | 40 | $1.025 \pm 0.085$   | $0.882 \pm 0.085$   | $0.782 \pm 0.112$   | $0.795 \pm 0.101$   | $3.89 \pm 1.61$    | $13.09 \pm 4.61$  | $4.88 \pm 1.54$     |

注: \*  $P < 0.01$

表3 男、女性甲亢病人骨量减少、骨质疏松发病率(%)检测值

| 性别 | n  | L <sub>2</sub> ~L <sub>4</sub> |       | Neck  |       | Ward 三角 |       | Troch |      |
|----|----|--------------------------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|------|
|    |    | 骨量减少                           | 骨质疏松  | 骨量减少  | 骨质疏松  | 骨量减少    | 骨质疏松  | 骨量减少  | 骨质疏松 |
| 女性 | 69 | 24.33                          | 15.94 | 27.54 | 15.94 | 34.78   | 23.19 | 26.09 | 7.25 |
| 男性 | 49 | 34.69                          | 6.12  | 34.69 | 8.16  | 40.82   | 14.29 | 20.41 | 6.12 |

表4 男女性甲亢病人血清钙、磷、碱性磷酸酶测定值

| 性别 | n  | 组别  | Ca (mmol/l) | P (mmol/l) | AKP (IU/L)   |
|----|----|-----|-------------|------------|--------------|
| 女性 | 69 | 甲亢组 | 2.40±0.25*  | 1.32±0.18* | 96.72±40.03* |
|    | 65 | 对照组 | 2.24±0.19   | 1.10±0.11  | 71.34±31.31  |
| 男性 | 49 | 甲亢组 | 2.49±0.20*  | 1.35±0.28* | 99.50±38.04* |
|    | 45 | 对照组 | 2.26±0.19   | 1.11±0.10  | 69.40±32.42  |

注: \*  $P < 0.01$ 

### 3 讨论

甲状腺功能亢进症引起钙、磷代谢紊乱所致骨质疏松国内外报道较多,甲亢时由于甲状腺激素分泌过多促进骨吸收,进而刺激了骨再塑循环,增加成骨细胞活性而增加骨形成;类骨质矿化加速,促进骨吸收<sup>[2]</sup>,骨吸收大于骨形成,导致骨量减少;高代谢致骨骼中蛋白基质不足,使骨基质形成不足,骨密度降低;胃肠蠕动增快,腹泻、消耗增加,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>活性降低<sup>[3,4]</sup>,肠钙吸收减少,致骨组织脱钙发生负钙平衡、骨转换增加。

骨钙素由成骨细胞产生,是骨的非胶原蛋白,为骨形成的敏感指标;尿脱氧吡啶啉仅存在于骨的I型胶原中,骨溶解时,骨胶原分子水解,作为破骨细胞降解胶原的代谢产物而释放入血,并以原形从尿中排出,是反应骨吸收的一项灵敏特异性指标。本文测定结果显示甲亢BGP及Dpd均明显高于正常对照组,且以骨吸收占优势,BGP、Dpd与骨密度呈负相关,与文献报道一致<sup>[5~7]</sup>,提示甲亢为高转换型骨质疏松,以高骨再塑为特点。

甲亢时PTH改变争议较大<sup>[8,9]</sup>,Burman, KD, Bouillon, R等报道甲亢时PTH降低<sup>[4,10]</sup>,本文研究也证实这一点,考虑与甲亢时骨钙入

血量增多,高血钙反馈抑制PTH分泌降低有关,但本研究结果发现PTH与骨密度、病程、FT<sub>3</sub>无相关性。本文中甲亢病人血碱性磷酸酶、钙、磷均明显高于正常对照组,碱性磷酸酶是一组非特异的磷酸酯酶,普遍存在于胞内酶,而血清中的碱性磷酸酶主要来自肝与骨,它是参与骨代谢的重要蛋白质,在骨再建时增高,骨形成与碱性磷酸酶的活性高度相关;甲亢时,由于甲状腺激素分泌增加,而使骨吸收增加,致使血钙水平增高,PTH处相对抑制状态;由于高代谢率,磷可从骨及软骨释放,高血磷和PTH的降低均可抑制肾脏的1 $\alpha$ -羟化酶活性,进而1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>分泌减少<sup>[2]</sup>。

甲亢所致骨质疏松应在治疗原发病基础上,适当补充钙剂和活性维生素D,以促进病情恢复,防止骨折发生。

### 参 考 文 献

- 1 刘忠厚主编,骨质疏松学,第一版,北京:科学出版社,1998,160~161.
- 2 王维力主编,骨矿疾病,第一版,天津:天津科技翻译出版公司出版,1997,232~237.
- 3 李兆寰,征革凡,伍锐敏,等.甲状腺功能亢进症患者的骨密度改变.中华内分泌代谢杂志,1992;8(1):11~13.
- 4 Bouillon R, Muls E, Moor P DE, et al. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. J Clin Endocrinol Metab, 1980, 51(4):793~797.

(下转第90页)

- 12 Routtenberg A. Knock out mouse fault lines (letter). *Nature*, 1995, 374: 314~315.
- 13 Kimble RB, Bain SD, Kung K, et al. Inhibition of IL-6 activity in genetically normal mice does not prevent ovariectomy-induced bone loss. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(suppl 1): S160.
- 14 Ammann P, Garcia I, Rizzoli R, et al. Transgenic mice expressing high levels of soluble tumor necrosis factor receptor-1 fusion protein are protected from bone loss caused by estrogen deficiency. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(suppl 1): (abstract 1).
- 15 Kimble RB, Vannice JL, Brownfield C, et al. Persistent bone-sparing effect of interleukin-1 receptor antagonist: a hypothesis on the role of IL-1 in ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int*, 1994, 55: 260~265.
- 16 Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996, 8: 1043~1051.

(上接第36页)

- 5 Lee MS, Kim SY, Lee MC, et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70(3): 766~770.
- 6 Garre DR, Delmas PD, Malaval L, et al. Serum bone Gla protein, a marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 62(5): 1052~1055.
- 7 Garnerio P, Vassy V, Bertholin A, et al. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(4): 955~959.
- 8 程梅芬, 杨秀芳, 王洪复, 等. Graves 病中某些骨代谢指标的测定. *中华内分泌代谢杂志*, 1990, 6(3): 160~162.
- 9 罗国春, 李振甲, 陈淑娟, 等. 甲状腺功能亢进症患者血清钙、甲状旁腺激素的变化. *中华内分泌代谢杂志*, 1988, 4(1): 24~25.
- 10 Burman, KD, Monchik JM, Earl J, et al. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 1976, 84(6): 668~671.

## '99年第三届国际骨质疏松研讨会

经上级批准,中国老年学学会骨质疏松委员会、中国老年学学会老年医学委员会和中国骨质疏松杂志社经过三年的筹备定于1999年3月31日—4月3日在西安召开第三届国际骨质疏松研讨会(简称西安会议)。

研讨会专题:1.原发性骨质疏松症;2.继发性骨质疏松症;3.特发性骨质疏松症;4.中医中药。以上四个方面应包含病因、病理、生化、诊断及鉴别诊断、骨矿测量、流行病学、临床治疗药物及方法、预防、诊断治疗设备和药品的开发等新成果。

评奖:1)'99国际会议青年学者优秀论文奖10名,每名3000元(限45岁以下)。2)默沙东公司设福善美优秀论文奖30名,每名2000元。3)石家庄制药集团设“固邦-回报母亲”优秀论文奖50名,每名3000元;特别奖2名,每名5000元。稿件应分别注明青年学者优秀论文奖征文、福善美优秀论文奖征文和“固邦-回报母亲”奖征文。每人只有一次获奖机会。

会议期间,欢迎厂家参展。来信索取通知。

来函请寄:北京朝阳区惠新里38号邮编:100029

中国骨质疏松杂志社办公室孙继荣、金信爱主任收

联系电话:(010)64985881;64976420

传 真:(010)64976421 E-mail:cgsoc@hns.cjfh.ac.cn