

# 甲状腺机能亢进症性骨质疏松与骨代谢生化指标的关系

陈芳 尤传一 甘洁民 陈淑英 陈小平 朱汉民

**摘要** 目的 测定甲亢患者的骨密度与骨代谢生化指标,探讨甲亢骨质疏松发生的机理。方法 应用双能X线测定仪(DEXA),检查61例甲亢患者骨密度(BMD)的变化,同时测定血清骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、骨钙素(BGP)、I型前胶原末端肽(PICP)、抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)、尿吡啶啉(Pyd)、脱氧吡啶啉(D-Pyd)的水平。结果 与对照组比较,甲亢患者的各项骨代谢生化指标均明显升高( $P<0.01$ ),且与 $FT_4$ 呈正相关。结论 甲亢时反映成骨细胞活性的B-ALP、BGP、PICP和反映破骨细胞活性的TRAP、Pyd和D-Pyd均升高,以破骨指标升高更明显,呈高转换型骨质疏松。

**关键词** 骨质疏松 抗酒石酸盐酸性磷酸酶 I型前胶原末端肽 尿吡啶啉 脱氧吡啶啉

## Relationship between hyperthyroid osteoporosis and biochemical markers of bone metabolism

Chen Fang, You Chuanyi, Gan Jiemin, et al

Department of Endocrinology, Huadong Hospital, Shanghai 200040, China

**Abstract** **Objective** To investigate the mechanism and relationship between hyperthyroidism and osteoporosis. **Methods** Bone mineral density was observed using dual-energy X-ray absorptionmetry in 61 cases of hyperthyroidism, while serum bone specific alkaline phosphatase (B-ALP), osteocalcin (BGP), carboxy terminal propeptide of type I procollagen (PICP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), pyridinoline (Pyd) and deoxy pyridinoline (D-Pyd) level were measured. **Results** Compared with control group, bone metabolic biochemical markers in all patients were significant increase. ( $P<0.001$ ) and there was positive correlation between  $FT_4$  and markers of bone turnover. **Conclusion** The high levels of B-ALP BGP and PICP indicating the activities of osteoblasts and TRAP, Pyd and D-Pyd indicating those of osteoclasts are observed in patients with hyperthyroidism, especially Pyd and D-Pyd, displaying high turnover osteoporosis.

**Key words** Hyperthyroidism Osteoporosis Bone specific alkaline phosphatase Osteocalcin Carboxy terminal propeptide Type I procollagen Tartrate resistant acid phosphatase Pyridinoline Deoxy pyridinoline

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)病程较长者可发生骨质疏松症,其机理与甲状腺素直接作用而增加骨转换有关,本文观察甲亢患者的骨

密度变化,并测定血清骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、骨钙素(BGP)、I型前胶原末端肽(PICP)、抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)、尿吡啶啉(Pyd)、脱氧吡啶啉(D-Pyd),分析甲状腺激素与骨质疏松及骨代谢生化指标的关系,探讨甲亢时骨质疏松的发生机理。

## 1 材料和方法

### 1.1 对象

1) 甲亢组: 选择 1998 年 10 月至 1999 年 10 月期间我院住院的患者, 均符合美国甲状腺学会及上海内分泌学会制定的诊断标准, 共 61 例, 其中男性 23 例, 女性 38 例, 年龄 20~70 岁, 平均  $44.2 \pm 13.0$  岁, 平均体重指数  $20.18 \pm 3.59$ ; 病程 1 个月~10 年, 除外肝、肾功能损害, 未服影响钙磷代谢的药物。应用双能 X 线骨密度仪 (DEXA, Norland, XR-36) 进行腰椎  $L_{2-4}$  和近端股骨 (包括股骨颈、大转子和 Ward's 三角) 骨密度的测定, 以所测任何部位低于骨峰值骨密度均值 2 个标准差判作骨质疏松。再将甲亢组分为骨质疏松组 (HT-OP) 和非骨质疏松组 (HT-NOP)。

2) 对照组: 50 例, 其中男性 20 例, 女性 30 例, 平均年龄  $41.8 \pm 13.5$  岁, 平均体重指数  $21.57 \pm 2.13$ ; 无影响骨代谢的疾病, 未服影响钙磷代谢的药物。

### 1.2 方法

1) 血清骨特异性碱性磷酸酶 (B-ALP)、骨钙素 (BGP) 和 I 型前胶原末端肽 (PICP): 采用美国 METRA 公司提供的试剂盒, 用酶联免疫法 (ELISA) 测得, 批内及批间 CV 分别小于 8% 和 10%, 单位分别以 U/L 和 ng/ml 表示。

2) 抗酒石酸盐酸性磷酸酶 (TRAP): 采用以 L-酒石酸为抑制剂,  $\alpha$ -萘酚磷酸钠为底物的偶氮化反应速率法<sup>[1]</sup>测得, 单位 U/L 表示。

3) 尿吡啶啉 (Pyd), 脱氧吡啶啉 (D-Pyd):

留取清晨尿, 采用美国 METRA 公司提供的试剂盒, 用酶联免疫法 (ELISA) 测得, 批内及批间 CV 分别小于 8% 和 10%, 同时用苦味酸法测肌酐值加校正, 结果以 Pyd 或 D-Pyd 的 nmol/mmCr 表示。

1.3 统计学处理采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 甲亢时骨质疏松发生率

61 例甲亢患者中, 45 例做了骨密度检查, 其中 17 例有骨质疏松, 占 37.8%。

### 2.2 甲亢组与对照组骨代谢生化指标的比较

各项骨代谢指标, 两组之间均有显著差异 ( $P < 0.001$ ), 见表 1。

表 1 甲亢组与对照组骨代谢生化指标的比较

| 项目/组别             | 甲亢组 (n=61)             | 对照组 (n=50)      |
|-------------------|------------------------|-----------------|
| B-ALP (U/L)       | $40.5 \pm 28.9^{***}$  | $18.9 \pm 6.7$  |
| BGP (ng/ml)       | $15.8 \pm 8.31^{***}$  | $6.2 \pm 3.8$   |
| PICP (ng/ml)      | $115.1 \pm 54.8^{***}$ | $79.0 \pm 27.0$ |
| TRAP (U/L)        | $5.0 \pm 0.7^{***}$    | $3.7 \pm 1.0$   |
| Pyd (nmol/mmCr)   | $96.4 \pm 57.2^{***}$  | $23.7 \pm 9.1$  |
| D-Pyd (nmol/mmCr) | $25.3 \pm 21.8^{***}$  | $4.5 \pm 1.3$   |

注:  $***P < 0.001$

### 2.3 HT-OP 组、HT-NOP 组与对照组骨代谢生化指标的比较

两组的 B-ALP、BGP、PICP、TRAP 及尿 Pyd、D-Prd 水平均高于对照组且有显著差异,  $P < 0.001$ 。HT-OP 组与 HT-NOP 组比较, 虽然后组各值均高于前组, 但无差异,  $P < 0.05$ , 见表 2。

表 2 HT-OP 组、HT-NOP 组与对照组骨代谢生化指标的比较

| 项目/组别             | HT-OP 组<br>(n=17)      | HT-NOP 组<br>(n=28)     | 对照组<br>(n=50)   |
|-------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| B-ALP (U/L)       | $43.1 \pm 30.5^{***}$  | $39.8 \pm 32.4^{***}$  | $18.9 \pm 6.7$  |
| BGP (ng/ml)       | $16.6 \pm 8.9^{***}$   | $15.4 \pm 8.8^{***}$   | $6.2 \pm 3.8$   |
| PICP (ng/ml)      | $131.3 \pm 42.7^{***}$ | $116.4 \pm 61.0^{***}$ | $79.0 \pm 27.0$ |
| TRAP (U/L)        | $5.0 \pm 0.7^{***}$    | $5.0 \pm 0.6^{***}$    | $3.7 \pm 1.0$   |
| Pyd (nmol/mmCr)   | $96.2 \pm 57.1^{***}$  | $94.7 \pm 52.2^{***}$  | $23.7 \pm 9.1$  |
| D-Pyd (nmol/mmCr) | $25.4 \pm 22.1^{***}$  | $25.0 \pm 22.1^{***}$  | $4.5 \pm 1.3$   |

注:  $***P < 0.001$

## 2.4 甲状腺激素水平与骨代谢生化指标及骨密度的相关性

将  $FT_4$  和  $FT_3$  分别与上述各生化指标及骨密度相关性分析,结果显示  $FT_4$  与其相关性较好,其中  $FT_3$  与 BGP 和 Pyd 呈正相关,相关系数分别为 0.368 和 0.278;  $FT_4$  与大转子处骨密度(BMD)呈负相关,相关系数为 -0.372。

## 3 讨论

### 3.1 骨代谢生化指标的临床意义

1) B-ALP 是一种胞内酶,存在于成骨细胞的细胞膜。它的功能主要是通过水解磷酸,释出无机磷,增加其局部浓度,以促进基质矿化,所以 B-ALP 是反映成骨细胞活动增加的重要标志。

2) BGP 来源于成骨细胞,在新的成骨细胞内合成并释放入血,其浓度升高提示骨更新率增加。

3) I 型胶原是骨组织中唯一的胶原,前胶原在成骨细胞中合成,血清中 PICP 的水平是反映成骨细胞活动和骨形成以及反映 I 型胶原合成速率的特异指标<sup>[2]</sup>。

4) TRAP 主要由破骨细胞释放,因而 TRAP 的水平可反映破骨细胞活性和骨吸收状态<sup>[2]</sup>。

5) Pyd 存在于骨和软骨中,脱氧后形成 D-Pyd,特异地存在于骨组织中,当破骨活动加强时,Pyd 和 D-Pyd 释放入血循环,并由尿中排出,故尿中测得的 Pyd 和 D-Pyd<sup>[3]</sup>可反映破骨细胞活动的情况,且比过去常用的尿羟脯氨酸(HOP)更灵敏、更特异且不受饮食影响<sup>[4]</sup>。

### 3.2 甲亢骨质疏松的发生机理

本组结果显示患甲亢患者并有骨质疏松的发生率 37.8%。

甲状腺素与骨的生长关系密切,在骨发育成熟前,甲亢可增加骨的长度发育,在成年人,甲亢则引起骨转换增加,高钙尿,碱性磷酸酶升高,因而易导致骨量的快速丢失,招致骨量低下或骨质疏松。生化结果显示甲亢组各项成骨

及破骨指标均较对照组明显升高,前者约为对照组的 2 倍,后者约为 4 倍,说明成骨细胞和破骨细胞的活性均增高,尤以破骨活性增加较明显,不论伴有骨质疏松或非骨质疏松组均呈明显高转换型。相关结果表明,甲亢时  $FT_4$  水平愈高,破骨与成骨的代谢指标愈高,骨密度也就愈低。

骨质疏松是骨的吸收和重建平衡破坏的结果,主要由成骨细胞和破骨细胞完成。甲亢时发生骨质疏松主要有如下几个原因:

1) 甲状腺激素直接与成骨细胞核受体和膜受体结合而刺激成骨细胞增生<sup>[5]</sup>及骨钙素和胶原的产生;

2) 甲状腺组织和细胞含 IL-6 mRNA<sup>[6]</sup>,甲状腺激素在细胞因子 IL-6 等的参与下促进破骨细胞的形成和分泌<sup>[7]</sup>; IL-6 通过成骨细胞膜上受体-gpBO 的信息传递,引起 Ras-MAP 激酶级联反应,最终激活包括 NF-IL-6 在内的多种转录子,调节多种细胞因子的合成和分泌,引导破骨细胞分化因子的表达,从而诱导破骨细胞的分化成熟<sup>[8]</sup>,IL-6 还与其它骨吸收因子共同作用,促进骨吸收。

3) 甲状腺激素干扰 VitD 的生成;

4) 甲亢时常腹泻,肠钙吸收降低;

5) 甲亢时代谢紊乱亦诱发或加重骨质疏松。

### 3.3 研究甲亢骨质疏松的临床意义

甲亢时呈高转换型骨质疏松,各项成骨与破骨指标皆与 TSH 水平负相关<sup>[9]</sup>。TSH 是甲亢诊断及疗效观察的敏感指标,且在甲亢治疗过程中最晚恢复正常,故 TSH 恢复至正常水平前骨高转换状态可继续存在,因此,骨转换指标有可能成为甲状腺功能恢复状态的监测指标。

甲亢治疗时常加用 L-T<sub>4</sub> 作为调节垂体-甲状腺轴的辅助治疗。甲状腺素替代治疗时骨转换与 TSH 水平有关,但过量甲状腺激素可加速皮质骨和骨小梁的再建率,骨吸收超过骨形成,造成骨丢失,所以 TSH 水平较高者予甲状腺素治

(下转第 72 页)

- cle width in growing hormone-deficient children. *J Pediatr*, 1976, 89:1000-1008.
- 38 Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, et al. Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83:4280-4283.
- 39 Mora S, Pitukcheewanont P, Nelson JC, et al. Serum levels of insulin-like growth factor I and the density, volume, and cross-sectional area of cortical bone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84:2780-2783.
- 40 Kelly PJ, Twomey L, Sambrook PN, et al. Sex differences in peak adult bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1990, 5:1169-1175.
- 41 Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 1994, 331:1056-1061.
- 42 Windahl SH, Vidal O, Andersson G, et al. Increased cortical bone mineral content but unchanged trabecular bone mineral density in female *Erβ* mice. *J Clin Invest*, 1999, 104:895-901.
- 43 Vanderschueren D, Van Herck E, Geusens P, et al. Androgen resistance and deficiency have different effects on the growing skeleton of the rat. *Calcif Tissue Int*, 1994, 55:198-203.
- 44 Prakasam G, Yeh JK, Chen MM, et al. Effects of growth hormone and testosterone on cortical bone formation and bone density in aged orchietomized rats. *Bone*, 1999, 24:491-497.