

甲亢合并骨质疏松患者生长激素变化的研究

张云良 郭淑琴 王君 张润兰 李志红 吴继红 席永昌
刘海涛 张耐茹 周秀英 李建英

【摘要】 目的 了解甲亢合并骨质疏松病人血清生长激素水平的变化,同时探讨甲状腺激素水平、年龄、病程等相关因素对骨量丢失的影响。方法 选择未经治疗的甲亢病人 146 例为研究对象,排除其他疾病、药物、绝经、高龄等影响因素。依骨密度(BMD)结果分为三组,即 BMD 正常组、骨量减少组、骨质疏松组。以直线相关分析法检验上述各变量间的相关性。结果 GH、ALP 与 BMD 之间有非常显著负相关。GH 与年龄、病程、 T_3 、 T_4 等指标之间无显著相关性。Neck、Ward's、Troch 三部位的 BMD 与 T_3 、 T_4 及病程之间呈显著负相关,而 L_{2-4} 的 BMD 与上述三指标无显著相关性,却与年龄呈负相关。结论 甲亢合并骨质疏松病人血清 GH 水平随着 BMD 的减少而升高。GH 在此可能起到了促进骨形成,减少骨量丢失的代偿作用。GH 测定可作为甲亢合并骨质疏松患者观察指标之一。此外,甲亢病人以股骨上端的 BMD 减低为主,腰椎的 BMD 受 T_3 、 T_4 及甲亢病程的影响较小,而与年龄增长有密切关系。

【关键词】 甲亢; 骨密度; 生长激素; 碱性磷酸酶

Changes of growth Hormone in patients with hyperthyroidism accompanied by osteoporosis. ZHANG Yunliang, GUO Shuqin, WANG Jun, et al. Department of Endocrinology, The First Baoding Hospital, Hebei Province 071000, China.

【Abstract】 Objective To study the changes of growth hormone(GH) in blood serum of patients with hyperthyroidism accompanied by osteoporosis, and to explore the influence of the related factors, such as thyroid hormone level, age, and course of disease on bone loss. **Methods** With influencing factors such as other diseases, drugs, menopause and advanced age excluded, 146 newly-diagnosed contreated patients were recruited. According to the data of BMD, the patients were divided into three groups: normal group, osteopenia group and osteoporosis group. Correlation of the above indexes was analyzed. **Results** There were significant negative correlations between GH, ALP and BMD, no correlations between GH and age, course of disease, T_3 , T_4 , and there also were negative correlations between the BMD of Neck, Ward's Troch, and T_3 , T_4 and course of disease, but there were no correlations between the BMD of L_{2-4} and the above three indexes, except its negative correlation with age. **Conclusion** The GH level in the patients with hyperthyroidism accompanied by osteoporosis rises with the reduction of the BMD. GH may play a compensative role in promoting the formation of bone and reducing the bone loss. Meanwhile, GH prove to be one of the manifest indexes to investigate the changes in the patients with hyperthyroidism accompanied by osteoporosis. The patients with hyperthyroidism reduction of BMD in upper end of femur, while the BMD of lumbar spines is little influenced by T_3 , T_4 and course of hyperthyroidism, but is associated with increase in age.

【Key words】 Hyperthyroidism; Bone mineral density; Growth hormone; Alkaline phosphatase

甲状腺机能亢进症(简称甲亢)可导致骨质疏松,已为临床所公认^[1,2],但至今有关发病机理的解释以及生化改变的研究尚不完善。本文观察了 146 例甲亢患者的骨密度、生长激素及其他生化指标的

变化,以更广泛地探讨甲亢性骨质疏松的生化改变及发生机理等。

材料和方法

1. 对象

选择 1999 年 10 月至 2000 年 9 月门诊及住院的甲亢患者 146 例,均为未经治疗的病人。所有患者

作者单位: 071000 保定,河北省保定市第一中心医院内分泌科(张云良、郭淑琴、王君、李志红、吴继红、席永昌、刘海涛、张耐茹、周秀英、李建英);河北保定铁路医院内科(张润兰)

无肝、肾疾病、糖尿病及其他内分泌系统疾病,无服用糖皮质激素及抗癫痫药物史。男女年龄均不超过 60 岁,女性病人月经正常,未绝经。

按骨密度(BMD)测定结果将全部病人分为 3 组。BMD 正常组 44 例,男 5 例,女 39 例,平均年龄 $33.1 \pm 8.6(17 \sim 58)$ 岁,病程(按甲亢症状出现计) $6.3 \pm 5.5(0.5 \sim 15)$ 月;骨量减少组 78 例,男 30 例,女 48 例,平均年龄 $38.9 \pm 10.8(19 \sim 59)$ 岁,病程 $4.8 \pm 3.6(0.3 \sim 12)$ 月;骨质疏松组 24 例,男 11 例,女 13 例,平均年龄 $46 \pm 10.9(20 \sim 59)$ 岁,病程 $5.7 \pm 4.8(1 \sim 13)$ 月。

2. 方法

(1)上午 8:00 采集空腹肘静脉血,分离血清后置于低温冰箱冰冻保存,以同一批试剂测定生长激素(GH)、血钙(Ca)、碱性磷酸酶(ALP)、 T_3 、 T_4 浓度。GH 测定采用北京福瑞生物工程公司提供的放免试剂盒。Ca、ALP 测定采用全自动生化分析仪。 T_3 、 T_4 检测采用美国 DPC 公司生产的 IMMULITE 全自动化

学发光仪及试剂。采用法国 DMS 公司生产的 Challengel 型双能 X 线骨密度仪,测定被检者腰椎(L_{2-4}),股骨上端,包括股骨颈(Neck)、Ward 氏三角(Ward's)、股骨粗隆(Troch)的 BMD(g/cm^2)。

(2)诊断标准(参照 WHO 标准):正常骨密度: BMD 在正常青年人平均值的 1 个标准差之内(1.0SD);骨量减少:BMD 低于正常青年人平均值的 1~2.5SD;骨质疏松:BMD 低于正常青年人平均值的 2.5SD。

(3)统计学处理:所有数据均以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相关系数采取直线相关分析,组间比较采用 F 检验及 t 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验。

结 果

1. 三组甲亢病人各项观察指标测定结果见表 1。

表 1 甲亢 3 组患者年龄、病程、血清 GH、Ca、ALP、 T_3 、 T_4 测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(月)	GH (ng/dl)	Ca (mmol/L)	ALP (U/L)	T_3 (ng/dl)	T_4 (μ g/L)
正常组	44	33.1 ± 8.6	6.3 ± 5.5	2.32 ± 0.91	2.35 ± 0.67	86.35 ± 21.24	387.55 ± 153.76	192.41 ± 40.18
骨量减少	78	$38.9 \pm 10.8^{**}$	4.8 ± 3.6	$5.07 \pm 2.70^{**}$	2.40 ± 0.59	$116.58 \pm 32.16^*$	427.65 ± 139.28	206.82 ± 43.14
骨质疏松	24	$46.0 \pm 10.9^{**\#}$	5.7 ± 4.8	$6.72 \pm 1.25^{**\#}$	2.39 ± 0.72	$138.67 \pm 30.38^{**}$	441.29 ± 146.13	204.83 ± 38.36

注:与正常对照比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;骨质疏松与骨量减少比较 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表 2 甲亢患者 BMD 与 GH、Ca、ALP、 T_3 、 T_4 、年龄及病程相关性分析结果

测定部位		GH	Ca	ALP	T_3	T_4	年龄	病程
GH	r	-	0.087	0.456	0.005	0.021	0.119	0.021
	P	-	> 0.10	< 0.001	> 0.10	> 0.10	> 0.10	> 0.10
ALP	r	-	-	-	0.168	0.195	-	-
	P	-	-	-	< 0.05	< 0.05	-	-
股骨颈	r	-0.422	0.126	-0.365	-0.169	-0.165	-0.127	-0.206
	P	< 0.001	> 0.10	< 0.001	< 0.05	< 0.05	> 0.10	< 0.05
Ward's 三角	r	-0.538	0.099	-0.287	-0.165	-0.177	-0.456	-0.250
	P	< 0.001	> 0.10	< 0.001	< 0.05	< 0.05	< 0.001	< 0.01
大转子	r	-0.499	0.068	-0.301	-0.173	-0.212	-0.149	-0.196
	P	< 0.001	> 0.10	< 0.001	< 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.05
腰椎 2-4	r	-0.278	0.109	-0.256	0.115	0.010	-0.248	-0.072
	P	< 0.001	> 0.10	< 0.005	> 0.1	> 0.5	< 0.005	> 0.10

注: $v = 144$

2.3 组病人 BMD 测定结果显示,甲亢合并骨质疏松以骨量减少为主,无严重骨质疏松发生。骨量的改变主要体现在股骨上端,Neck、Ward's、Troch3 部位 BMD 正常 44 例(30.2%),骨量减少 78 例(53.4%),骨质疏松 24 例(16.4%);而 L_{2-4} 的 BMD 减少不明显,BMD 正常 119 例(81.5%),骨量减少 26

例(17.8%),骨质疏松仅 1 例。经 χ^2 检验($\chi^2 = 78.11$) $P < 0.005$ 。

3. 相关性分析:见表 2。GH 与 Neck、Ward's、Troch 及 L_{2-4} 的 BMD 呈负相关,从 r 值可以发现 GH 与 L_{2-4} 的相关性不如与股骨上端更明显,GH 与年龄、病程、Ca、 T_3 、 T_4 等无相关性;Neck、Ward's、Troch

的 BMD 与病程、 T_3 、 T_4 呈负相关,而 L_{2-4} 的 BMD 与之无相关性;各部位 BMD 与年龄的相关性显示了不一致性,但 r 值均为负数,说明 BMD 有随年龄的增加而逐渐减少的趋势;ALP 与各部位的 BMD 呈负相关;而 Ca 与 BMD 无相关性。

讨 论

本研究结果显示甲亢继发骨量丢失发生率较高,总的发生率(骨量减少及骨质疏松)69.8%,对其生化指标检测时发现血清 GH 水平随着骨量减少加重而逐渐增高,但这种增高很少超过正常高限水平,这在以往的研究中未曾报道过。表 1 显示骨量减少组及骨质疏松组与 BMD 正常组比较,GH 的升高具有显著性($P < 0.01$),而骨质疏松组与骨量减少组比较同样有显著性差异($P < 0.01$)。相关性分析(表 2)又发现 GH 与腰椎的 BMD 呈非常显著负相关。GH 与股骨上端 BMD 的负相关性较腰椎更明显。而 GH 与年龄、病程及血清 T_3 、 T_4 水平无关。充分说明了 GH 的升高与甲亢病情及病程无关,而是骨量丢失引起的。文献报道^[3]甲亢导致 GH 释放迟钝。给人以 T_3 后对 GH 基因转录引起负调控。说明甲亢不会导致 GH 的升高,与我们的观点一致。GH 增高的机理不十分清楚,很可能是骨量丢失时发生的一种代偿作用。GH 是胶原生长的一种主要调节剂,GH 可改善肠钙的吸收,并兴奋肾脏 1α -羟化酶活性,使 $25(OH)D_3$ 转换为 $1,25(OH)_2D_3$ 。另外, GH 可以刺激成人成骨细胞增殖,促进骨形成,并明显增加镁吸收和滞留,可充分矿化新形成的骨^[4]。上述研究说明 GH 的升高可促进骨形成及矿化,以弥补甲亢导致的骨吸收大于骨形成所造成的骨矿物质丢失。

观察结果揭示,甲亢病人不同部位的骨量丢失程度不一样。按股骨上端计,骨量减少组 78 例,占 53.4%;骨质疏松组 24 例,占 16.4%。如按腰椎 BMD 计,骨量减少 26 例,仅占 17.8%;仅 1 例达骨质疏松诊断标准,这种差异有统计学意义($P < 0.005$)。说明不同部位的骨组织对甲状腺激素的反应也不一样。李红综述^[5]给大鼠使用 3 周或 20 周抑制 TSH 水平的 $L-T_4$,结果发现股骨 BMD 降低而椎

骨 BMD 无改变。柴氏报道^[2]40 岁以下女性甲亢病人的 BMD 改变也存在类似的结果。本研究相关分析发现,股骨上端 BMD 与甲亢病程呈负相关,即病程越长骨量丢失越多; L_{2-4} 的 BMD 与病程则无相关性,但与年龄、GH、ALP 有相关性。进一步证实了甲亢合并骨量减少主要表现在股骨上端。我们认为,欲早期发现甲亢合并骨量减少,需重点观察股骨上端的骨密度变化。

以往研究认为甲亢病人血清 ALP 升高与甲状腺激素增高有关^[2]。本研究结果有不尽相同之处, F 检验发现三组病人 ALP 的变化有显著差异,有随骨量丢失增加而升高的趋势,且 ALP 与 BMD 有显著负相关(r 分别为 Neck - 0.365, Ward's - 0.287, Troch - 0.301, L_{2-4} - 0.256),比与 T_3 、 T_4 的正相关更明显(r 分别为 0.168、0.195)说明 ALP 的增高主要受骨量丢失的刺激,而受甲状腺激素的影响较小。甲亢病人骨吸收及骨形成均增强,使反映骨形成的生化指标 ALP 升高。GH 刺激骨形成过程,促进了 ALP 的升高,ALP 与 GH 之间存在非常显著的正相关。故此,同时测定 GH 与 ALP,可协助判断甲亢病人骨密度的改变情况。

总之,甲亢合并骨量减少病人的血清 GH 有升高现象,可能起到了刺激骨形成的作用,是骨量减少后的一种代偿机制,临床可以结合血清 ALP 及其他生化指标的变化,预测甲亢病人的骨量减少。研究结果还提示,甲亢合并骨质疏松患者骨量减少以股骨上端比较明显,测定股骨上端的 BMD 更能真实反应骨量丢失的情况。

参 考 文 献

- 1 徐浩, Herrmann Eichstaedt. 甲亢患者骨密度和血清骨代谢指标的变化. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14: 244.
- 2 柴瑞敏, 刘薇, 叶志明, 等. 甲状腺功能亢进患者骨代谢变化的研究. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14: 93.
- 3 史铁蒙主编. 协和内分泌和代谢学. 北京: 科学出版社, 1999. 635.
- 4 矫叔华, 生长激素与骨. 国外医学内分泌学分册, 1995, 15: 69.
- 5 李红. 骨细胞上甲状腺激素受体研究的一些进展. 国外医学内分泌学分册, 2000, 20: 23.

(收稿日期: 2002-03-13)