

甲状腺激素和骨骼健康

张梅 刘超审校

骨质疏松发病率随着年龄的增长而增加,尤其多见女性。而甲状腺疾病是常见的内分泌疾病之一,患者往往出现不同程度的骨代谢异常。因此,正确理解甲状腺激素对骨骼的作用具有十分重要的意义。随着骨代谢诊断技术和促甲状腺激素(TSH)测定技术的发展,人们能够更好的研究甲状腺激素与骨质代谢之间的内在联系。但是,在过去的几十年里,有关甲状腺激素对骨完整性影响的研究仍然尚无定论,笔者就目前的研究现状作一综述。

一、甲状腺激素与骨骼的生长发育

骨骼的生长成熟是一个复杂的过程,是由多种因素共同参与调节的,如遗传、种族、性别、营养和激素等等,而一定水平的甲状腺激素对正常的骨骼的发育是必须的。甲状腺激素的缺乏将导致新生儿骨骼生长发育延缓。在成人骨骼的发育过程中,甲状腺激素在骨细胞的分化和成熟过程中也发挥着举足轻重的作用。

目前认为,甲状腺激素对骨细胞的作用部分是由胰岛素样生长因子-I(IGF-I)介导的。IGF-I调节系统由配体(IGF-I, II)、IGF结合蛋白(IGFBP 1-6)、IGFBP蛋白酶以及两个IGF受体构成的,其中IGF-I在骨质里含量最为丰富。IGF-I对骨的作用是多方面的,它主要是刺激成骨祖细胞的出现,促进成骨细胞的分化和增殖,从而促进骨的生长发育^[1]。甲状腺激素能刺激骨细胞分泌IGF-I, Varga^[2]等发现在甲状腺激素作用下,IGF-I mRNA在MC3T3-E1成骨细胞系的表达上升。

但是,过量的甲状腺激素将影响正常骨代谢,导致骨量丢失。例如,甲亢患者血清IGF-I水平显著上升,同时骨密度也明显下降^[3]。这可能是由于IGF-I水平上升时伴有IGFBP-3、IGFBP-4的增加,使IGF-I对骨的合成作用受到抑制的结果。

二、甲状腺激素与矿物质代谢

矿物质代谢是受甲状腺激素(PTH)和1,25

(OH)₂D共同调控的。这些激素相互协调共同维持骨细胞的活性、骨骼的重建和钙的代谢平衡。甲状腺激素则可直接作用于骨细胞,促进骨的吸收,并可导致PTH、1,25(OH)₂D和钙的改变。

甲状腺功能亢进患者血清钙浓度常出现异常,临床上表现为高钙血症。患者血清PTH、1,25(OH)₂D含量和生物活性以及肠道钙的吸收均下降,说明甲状腺激素诱导的骨吸收是高血钙的主要原因。据估计,20%的甲亢患者有轻度高血钙,50%的甲亢患者游离钙的活性上升。患者还常伴有高磷血症、高尿钙和高尿磷。这是因为高血钙进一步抑制PTH的分泌,导致继发性PTH分泌降低,从而导致肾小管钙重吸收的下降。经治疗,尿钙排泄可以恢复正常。当然,部分甲亢患者也可以表现为血钙正常而尿钙升高。由于过量甲状腺激素导致骨矿物质代谢变化,患者发生骨折的危险性相应升高。

三、甲状腺激素与骨骼代谢

骨的重建是破骨细胞对旧骨吸收和继发成骨细胞形成新骨的过程。甲状腺激素能够促进骨的重建,它对成骨细胞与破骨细胞活性均有影响。甲状腺激素对成骨细胞的作用是通过三碘甲状腺氨酸(T₃)与甲状腺素核受体结合而发挥作用的。目前已经在人类的成骨细胞株中发现甲状腺激素受体(T₃R)的表达^[4]。T₃与受体结合后影响细胞复制、蛋白及基质的生成,大剂量的T₃则抑制成骨细胞的复制过程。不仅如此,进一步研究证实,破骨细胞上亦有T₃R的表达^[5],T₃作用于破骨细胞后,使破骨细胞数目增多、活性增强,由此导致骨的吸收增加。总之,T₃对骨的作用机制是复杂的,还有待于进一步的研究。

过量甲状腺激素直接作用于骨细胞,使成骨细胞与破骨细胞活性均上升,引起骨的吸收和骨转化增加,其中,破骨细胞活性增加占主导作用。由于骨形成不能代偿骨吸收,两者之间产生负平衡,最终导致相当程度的骨量丢失。研究显示,甲状腺激素直接刺激成骨细胞分泌碱性磷酸酶(AKP)和骨钙素

(OC)。甲亢患者的骨钙素和碱性磷酸酶水平增加,尿羟脯氨酸含量上升^[6]。这些骨转化的生化指标水平变化说明骨转换速率与甲状腺激素的水平密切相关。

四、甲状腺激素异常对骨代谢的影响

1. 甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症最常见的病因是 Graves 病、毒性结节性甲状腺肿和功能自主性甲状腺腺瘤。大多数研究表明,甲亢时甲状腺激素分泌增加,引起高转换性骨质疏松。过量的甲状腺激素刺激骨细胞使其活性增强,骨转换率增高。研究表明,患者成骨标志如 OC、AKP、骨源性硷性磷酸酶(B-ALP)和骨吸收标志如抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、尿吡啶啉(UP-yr)、尿 C 端交联相关肽(ICTP)均高于正常,其中骨吸收指标升高的更加明显^[7]。由于骨的吸收大于骨的形成,结果导致相当程度的骨量丢失。因此,甲亢患者往往出现骨密度下降^[8,9]。

骨量的下降使甲亢患者发生骨折的危险性上升,并且具有早发的特点。一项前瞻性研究发现,有甲亢病史的患者髌骨骨折的危险性显著上升。过量甲状腺激素对骨骼的副作用常见于女性,尤其是绝经期后患者。许多研究证实,甲状腺功能经过治疗得到控制后,患者骨密度明显上升,并逐渐恢复正常。不过,随着第三代 TSH 检测技术的进展,使甲亢的早期诊断和治疗成为可能。因此,甲亢对骨的副作用将大大减少。

综上所述,甲亢时甲状腺激素的增多可引起骨量的减少,甚至可导致骨折。所以,临床医生在治疗甲亢的同时还需要注意酌情检测患者的骨密度,以便尽早发现骨质疏松,并采取相应的治疗措施。

2. TSH 内源性或外源性抑制

过量的甲状腺激素对骨骼的副作用不仅限于甲亢患者,而且见于采用超生理剂量甲状腺激素治疗的甲亢和非毒性甲状腺肿患者。服用超生理剂量的甲状腺激素是为了抑制 TSH 分泌,以达到抑制疾病发展与复发的目的。此外,超生理剂量的甲状腺激素尚被用来治疗良性结节性甲状腺疾病^[10-12]。

甲状腺激素抑制治疗对骨的作用目前存在较大争议。现有资料提示,过量甲状腺激素对绝经前妇女的骨健康无明显副作用。Quan 等^[13]对采用甲状腺激素抑制治疗甲亢患者的临床病例进行统计分析,结果发现:绝经前妇女在接受甲状腺激素抑制治疗(平均 7.1~7.9 年)后,骨密度(BMD)无变化或仅有轻度的下降。而绝经期后妇女骨密度的变化临床

报道各不相同。有研究认为,绝经期后妇女若接受抑制剂量的甲状腺激素治疗,其骨代谢会受到显著影响^[14]。

甲状腺激素抑制治疗对骨的副作用关键在于 TSH 受抑制的水平。最近一项大型临床试验观察了 686 例年龄大于 65 岁的女性患者,发现当受抑制的 TSH 水平 ≤ 0.1 mU/L 时,髌部骨折的发生率是正常对照组的 3 倍,椎骨骨折的发生率为 4 倍。他们认为,低水平的 TSH 是导致骨量丢失,使骨折危险性增加的主要原因^[15]。

尽管如此,甲状腺激素抑制治疗导致的骨量丢失是完全可以预防 and 治疗的。关键在于临床上应将 TSH 水平控制在适当的范围内,并适时给予一定量的钙剂或雌激素治疗。研究发现,TSH 的水平抑制在 0.1~0.5 mU/L 时,骨折的发生率无明显的变化^[15]。同样,Baldini 等^[16]观察了 89 例绝经前及绝经期后的女性患者,她们因为患良性甲状腺结节而采用 L-T₄ 抑制治疗。经治疗 TSH 水平波动在 0.1~0.7 mU/L 范围,结果显示,甲状腺激素对骨密度并无明显的副作用。

因此,对接受甲状腺激素部分或完全抑制 TSH 治疗的绝经期前和绝经期后妇女应该进行骨量评估,以减少骨质疏松和骨折发生的危险性。

3. 甲状腺激素替代治疗

甲状腺激素替代治疗通常采用将 TSH 水平维持在 0.5~5.0 μ U/mL 的左旋甲状腺激素(L-T₄)剂量,青年和老年 L-T₄ 剂量分别在 1.7 μ g/(kg·d)和 1.0 μ g/(kg·d)左右。一般认为,这种治疗剂量的甲状腺激素对患者的骨量无显著影响^[17,18]。

多数研究表明,适量的甲状腺激素替代治疗对绝经期后妇女的影响是微乎其微的。但是,也有一些资料显示,绝经期后妇女使用替代剂量的甲状腺激素可使骨密度降低,而雌激素替代治疗可以提高患者的骨密度。虽然骨密度下降的严重后果是髌骨骨折,但英国的一项大型临床观察表明,甲状腺激素替代治疗与髌骨骨折无明显相关性^[19]。

综上所述,甲状腺激素在维持骨的完整性方面发挥十分重要的作用,甲状腺激素水平异常将导致骨生长、发育和骨重建的改变。进一步深入研究甲状腺激素对骨骼健康的影响对了解内分泌性代谢性骨病的发病机理有重要的意义。但是,由于甲状腺疾病的病情、病程、患者种族和临床治疗方式的不同(抑制治疗或替代治疗),加之研究方案和测量骨量技术的差异,使临床上研究甲状腺激素与骨代谢的

关系仍然存在一定困难。

参 考 文 献

- 1 Huang BK, Goloen LA, Tarjan G, et al. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 188-197.
- 2 Varga F, Rumpel M, Klaushofer K, et al. Thyroid hormones increase insulin-like growth factor mRNA levels in the clonal osteoblastic cell line MC₃T₃-E₁. *FEBS Lett*, 1994, 345: 67-70.
- 3 Lakatos P, Foldes J, Nagy Z, et al. Serum insulin-like growth factor- I, insulin-like growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. *Thyroid*, 2000, 10: 417-423.
- 4 Abu EO, Bord S, Horner A, et al. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone*, 1997, 21: 137-142.
- 5 Allain TJ, Ten PM, Flanagan AM, et al. The isoform-specific expression of the tri-iodothyronine receptor in osteoblasts and osteoclasts. *Eur J Clin Invest*, 1996, 26: 418-425.
- 6 Siddiqi A, Burrim JM, Noonan K, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 753-759.
- 7 Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 1099-1106.
- 8 Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P, et al. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. *J Pediatr*, 2000, 137: 56-62.
- 9 Mora S, Weber G, Marenzi K, et al. Longitudinal changes of bone density and resorption in hyperthyroid girls during treatment. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(11): 1971-1977.
- 10 Papini E, Petrucci L, Guglieimi R, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 780-783.
- 11 Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*, 1998, 128(5): 386-394.
- 12 Gullu S, Gurses MA, Baskal N, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for euthyroid diffuse and nodular goiter. *Endocr J*, 1999, 46(1): 221-226.
- 13 Quan ML, Pasielka JL, Rorstad O, et al. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol*, 2002, 79: 52-70.
- 14 Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 750-758.
- 15 Bauer D, Ettinger B, Nevitt M, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 561-568.
- 16 Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A, et al. Treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J Intern Med*, 2002, 251: 407-414.
- 17 Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GL, et al. Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study. *Eur J Pediatr*, 1996, 155: 452-457.
- 18 Tumer L, Hasanoglu A, Cinaz P, et al. Bone mineral density and metabolism in children treated with L-thyroxine. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1999, 12(4): 519-523.
- 19 Sheppard MC, Holder R, Franlyn JA, et al. Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. *Arch Intern Med*, 2002, 162(3): 338-343.