

甲亢¹³¹I治疗前后骨密度测定的临床分析

余立群 廖国荣 邹德环 朱旭生

【摘要】 目的 探讨甲亢患者¹³¹I治疗前及治疗后临床缓解持续时间的长短及其骨密度的变化情况。**方法** 70例甲亢患者于¹³¹I治疗前和其中37例于¹³¹I治疗后临床缓解小于6个月、9~12个月和大于18个月,分别用双能X线骨密度仪(DEXA)进行骨密度(BMD)测定,并分别与年龄匹配正常健康者95例进行对照分析。**结果** (1)甲亢¹³¹I治疗前和治疗后临床缓解小于6个月、9~12个月的L₂₋₄BMD均明确低于正常对照组,差异有非常显著性,股骨上段各区(股骨颈、Ward's区、大转子区)虽低于正常对照组,但差异无显著性;(2)¹³¹I治疗后临床缓解大于18个月的L₂₋₄及股骨上段各区的BMD改善至接近正常人的水平,差异无显著性;(3)¹³¹I治疗后临床甲低组L₂₋₄及股骨上段各区(尤其Ward's区)的BMD均明显低于正常对照组,差异有非常显著性。**结论** 甲亢经¹³¹I治疗后临床缓解6~12个月骨矿含量改善不明显,至18个月逐渐增加接近正常对照组水平;¹³¹I治疗后临床甲低持续时间大于6个月者,同样会导致骨矿含量的降低。

【关键词】 甲亢;碘放射性同位素;放射治疗;骨密度;双能X线骨密度检测术

Clinical analysis of bone mineral density in patients of Graves' disease before and after¹³¹I therapy SHE Liqun, LIAO Guorong, ZOU Dehuan, et al. Department of Nuclear Medicine, First Guangzhou People's Hospital, Guangzhou 510180, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of bone mineral density (BMD) in patients with Graves' disease (GD) before¹³¹I therapy and duration of clinical remission after the therapy. **Methods** BMDs in lumbar vertebrae (L₂₋₄) and proximal femur were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in 70 patients with GD before¹³¹I therapy, and in 37 of them at the time of clinical remission for less than 6 months, 9-12 months and more than 18 months after¹³¹I therapy. The results were also compared with the BMD values in 95 healthy subjects with matched age and sex. **Results** (1) The BMDs of L₂₋₄ in the GD group before¹³¹I therapy and at 6 months or 9-12 months after¹³¹I therapy were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). The BMD of each site of proximal femur was lower than those in the control group, but there was no significant difference. (2) The improvement of BMD in L₂₋₄ and each site of proximal femur, at 18 months of clinical remission after¹³¹I therapy was close to the normal level, and there was no significant difference. (3) The BMDs of L₂₋₄ and each site of proximal femur especially in Ward's triangle in the group of clinical hypothyroidism were significantly lower than those in the control group. **Conclusions** The BMD is not significantly improved in patients with GD at the time of clinical remission for 6 months or 9-12 months after¹³¹I therapy but it gradually increases to about the level of control group at 18 months of clinical remission after¹³¹I therapy. The clinical hypothyroidism for more than 6 months due to¹³¹I therapy also result in decrease in BMD.

【Key words】 Graves' disease; Iodine radioisotopes; Radiotherapy; Bone mineral density; Dual-energy X-ray absorptiometry

甲亢是目前临床上比较多见的内分泌疾病之一,除有甲状腺激素分泌释放增多的高代谢症群外,近半数病人发生矿物质代谢紊乱和骨质疏松症(OP)。目前,临床上治疗甲亢,除内科ATD药物和

手术切除外,多数采用¹³¹I治疗,¹³¹I治疗甲亢安全、简便、费用低、疗效显著,已成为根治甲亢的首选疗法。为探讨甲亢患者¹³¹I治疗前后骨密度的变化情况,笔者对我院70例甲亢患者和其中37例于¹³¹I治疗前、治疗后临床缓解小于6个月、9~12个月和大于18个月分别用双能X线骨密度仪(DEXA)进行骨

密度测定,并分别与年龄匹配的正常健康者 95 例进行对照,以探讨甲¹³¹I 治疗后对骨密度的影响。所有甲¹³¹I 治疗的剂量均按优化剂量每克甲状腺组织给予¹³¹I 2.59 ~ 4.44MBq。

材料和方法

1. 对象

根据甲亢(GD)的诊断标准,随机入选我科甲亢专科门诊的 GD 患者 70 例(包括初诊、治疗后停药复发、经治疗未控制及治疗后已控制者),年龄 20 ~ 76 岁,平均年龄(48.93 ± 12.51)岁,其中男 13 例,平均年龄(50.88 ± 7.23)岁,女 57 例,平均年龄(45.41 ± 9.99)岁。同时随机入选与其性别比例、年龄相匹配的健康者 95 人,作为对照组,其中男 23 例,平均年龄(54.18 ± 14.73)岁,女 73 例,平均年龄(47.39 ± 8.44)岁。所有入选对象均排除影响骨代谢的各种急、慢性疾病。

2. 方法

(1)准确记录每个受选者的年龄、性别、甲亢病程、甲亢患者血液中甲状腺激素水平,分别按年龄、性别匹配分为 A 组(对照组)及 B 组(入选 GD 组),C 组(甲¹³¹I 治疗后基本缓解组)和 D 组(甲¹³¹I 治疗后甲减组);根据¹³¹I 治疗后基本缓解的临床持续时间又将 C 组分为 C1 组(< 6 个月),C2 组(9 ~ 12 个月),C3 组(> 18 个月)。

(2)骨密度测定:用美国 LUNUR 公司生产的 DPX-EXPERT 型双能 X 线骨密度仪(DEXA)测量受检者腰椎正位(L₂₋₄)及股骨上段各区(Neck 区, Ward's 区, Troch 区)骨密度,获得骨密度(BMD)及 T-Score。本研究以 T-Score > -1 ~ -2SD 为骨量减少, T-Score ≥ -2.0SD 为骨质疏松诊断标准^[1]。

(3)统计学处理:采用 Excel2000 软件,进行正态性检验、方差齐性检验。结果计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性分析用 *t* 检验;计数资料显著性分析用 χ^2 检验。

结 果

不同测量部位的骨密度及骨质疏松检出率不尽

表 1 各组临床资料及 BMD 测定结果($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	受检者(人)	年龄(岁)	L ₂₋₄	Neck	Ward's	Torch
A 组	95	48.93 ± 12.51	1.156 ± 0.139	0.959 ± 0.147	0.807 ± 0.160	0.817 ± 0.111
B 组	70	46.11 ± 12.27	1.020 ± 0.186*	0.892 ± 0.182	0.720 ± 0.136	0.751 ± 0.200
C 组	37	45.62 ± 12.37	1.021 ± 0.173*	0.895 ± 0.181	0.742 ± 0.143	0.766 ± 0.192

注:与 A 组比较* *P* < 0.01

一致。L₂₋₄和股骨上段各区尤其 Ward's 区为骨质疏松检出的敏感部位。本研究各组临床资料及 BMD 测定结果见表 1,骨质疏松发生率见表 2,甲¹³¹I 治疗后临床缓解持续时间及 BMD 测定结果见表 3。

1.GD¹³¹I 治疗前组的 L₂₋₄平均 BMD 为(1.020 ± 0.186) g/cm²,对照组为(1.156 ± 0.139) g/cm², *t* = 5.384, *P* < 0.01,两组之间有非常显著差异。GD 组 L₂₋₄骨量减少发生率为 60% (42/70),对照组为 17.9% (17/95), χ^2 = 31.104, *P* < 0.001,两组差异有非常显著性;GD 组 Ward's 区骨量减少发生率为 48.5% (34/70),对照组为 35.8% (34/95), χ^2 = 11.59, *P* < 0.01,两组差异有非常显著性;GD 组 L₂₋₄骨质疏松发生率为 40% (28/70),对照组为 5.3% (5/95), χ^2 = 39.005, *P* < 0.001,两组差异有非常显著性;GD 组 Ward's 区骨质疏松发生率为 24.3% (17/70),对照组为 14.7% (14/95), χ^2 = 22.284, *P* < 0.01,两组差异有非常显著性。同样,GD¹³¹I 治疗后临床缓解组(C 组)与对照组比较也有非常显著性差异。

2.GD¹³¹I 治疗后临床缓解组(C 组)与 GD¹³¹I 治疗前组(B 组)比较,其 BMD 和骨量减少及骨质疏松发生率均无显著性差异,提示 GD¹³¹I 治疗后临床缓解患者其 BMD 仍未能即时得到改善。

3.GD¹³¹I 治疗后临床缓解不同阶段的 C1、C2 组与 A 组比较,其 L₂₋₄的 BMD 有显著性差异,但股骨上段各区 BMD 无显著性差异;C3 组与 C2 组比较,无论 L₂₋₄还是股骨上段各区 BMD 均有非常显著性差异,提示 GD¹³¹I 治疗后的骨密度能在治疗后临床缓解持续 18 个月后得到明显改善;C3 组与 A 组比较,其 L₂₋₄和股骨上段各区 BMD 无显著性差异,提示¹³¹I 治疗后临床缓解大于 18 个月其骨密度恢复已接近正常对照组。

4.GD¹³¹I 治疗后临床甲低 D 组与正常对照 A 组比较,其 L₂₋₄和股骨上段各区 BMD 均有非常显著性差异,提示甲状腺激素水平低下的患者同样处于骨质疏松的风险中。

表 2 各组临床资料及骨质疏松发生率的比较

组别	受检者 (人)	年龄(岁)	T-Sore ≥ -1.0SD(%)				T-Sore ≥ -2.0SD(%)			
			L ₂₋₄	Neck	Word's	Troch	L ₂₋₄	Neck	Word's	Troch
A 组	95	48.93 ± 12.51	17(17.9)	10(10.5)	34(35.7)	8(8.4)	5(5.3)	3(3.2)	14(14.7)	5(5.3)
B 组	70	46.11 ± 12.27	42(60.0)**	13(18.60)*	24(48.5)**	12(17.1)*	28(40.0)**	4(5.7)*	17(24.3)**	5(7.1)
C 组	37	45.62 ± 12.37	24(64.9)**	7(18.9)*	17(45.9)**	9(24.3)*	14(37.8)**	2(5.4)*	9(24.3)*	2(5.4)

注:与 A 组比较 * P < 0.05, ** P < 0.01; C 组与 B 组比较 P > 0.05

表 3 甲亢¹³¹I 治疗后临床缓解持续时间及 BMD 测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	受检者 (人)	年龄(岁)	临床缓解持续时间 (月)	BMD(g/cm ²)			
				L ₂₋₄	Neck	Word's	Troch
C1 组	25/37	43.4 ± 9.38	< 6	0.961 ± 0.154**	0.867 ± 0.193	0.706 ± 0.156	0.720 ± 0.233
C2 组	29/37	42.2 ± 10.29	9 ~ 12	1.031 ± 0.172*	0.913 ± 0.14	0.722 ± 0.143	0.746 ± 0.153
C3 组	23/37	41.67 ± 7.42	> 18	1.106 ± 0.146 ^{△△☆☆}	0.933 ± 0.14 ^{△☆}	0.833 ± 0.145 ^{△☆}	0.856 ± 0.088 ^{△☆}
D 组	5/37	43.4 ± 12.41	甲低持续时间 > 6	0.877 ± 0.137**	0.793 ± 0.072**	0.652 ± 0.070**	0.622 ± 0.115**
A 组	95			1.156 ± 0.139	0.959 ± 0.147	0.807 ± 0.160	0.817 ± 0.111

注:与 A 组比较 * P < 0.05, ** P < 0.01; C2、C3 与 C1 组比较[△] P < 0.05, ^{△△} P < 0.01; C2 与 C3 组比较, [☆] P < 0.05, ^{☆☆} P < 0.01

讨 论

调节骨代谢偶联过程的因素很多,主要有甲状旁腺素(PTH)、降钙素(CT)和 1,25(OH)₂D₃;其他激素如甲状腺激素、性激素、糖皮质激素、胰岛素、维生素等在生理条件下,对骨代谢的调节作用较弱,但在某些病理情况下,可导致多种代谢性的骨病^[2]。为了观察 GD 患者及其经¹³¹I 治疗后临床缓解持续时间的长短或临床甲低对骨密度的影响,笔者将 GD 患者与年龄、性别相匹配的正常人对照组的骨密度测定结果进行分析比较,同时按¹³¹I 治疗后临床缓解持续时间的长短进行分组,并将其骨密度测定结果进行对比,分析了解其骨密度的变化。结果显示, GD 组患者 L₂₋₄骨量减少发生率为 60%,为正常人的 3.5 倍, L₂₋₄及 Ward's 骨质疏松发生率分别为 40% 及 24.3%,分别为正常人的 7.5 倍及 1.7 倍。这强烈提示甲亢是导致患者出现骨质疏松的重要风险因素之一。

甲亢时,甲状腺激素(TH)分泌增多则干扰活性维生素 D 的生成,使 1,25(OH)₂D₃ 生成不足,导致肠钙吸收降低,诱发骨质疏松;TH 分泌增加促进蛋白质分解代谢亢进,引起钙、磷代谢紊乱,发生负钙平衡,出现高转换性骨质疏松;TH 分泌亢进使 CT 分泌不足,血钙升高,从而导致 PTH 分泌下降,尿环磷酸腺苷(CAMP)分泌减少,二者使 1,25(OH)₂D₃ 分泌减少,进而发生负钙平衡,PTH 分泌减少,使肾小管钙、磷吸收减少,使尿钙、磷增加,尿羟基脯氨酸(HOP)增多,使骨量减少,骨密度降低,发生负钙平衡,导致骨质疏松,甚至骨畸形、病理性骨折^[3]。所

以对甲亢患者进行积极及时的治疗对预防和改善骨质疏松症具有明显的临床意义。

本研究还提示 GD 患者经¹³¹I 治疗后临床缓解组较治疗前组有改善,但¹³¹I 治疗后临床缓解持续时间的长短与骨密度的改善程度有密切的关系;结果显示,¹³¹I 治疗后临床缓解小于 12 个月者,其骨密度与治疗前比较无明显改善,尤以 L₂₋₄为主;¹³¹I 治疗后临床缓解大于 18 个月者,其骨密度与小于 12 个月比较非常有明显的改善,与正常人比较无显著性差异,提示¹³¹I 治疗后临床缓解大于 18 个月,其骨密度恢复已接近正常对照组。此说明甲功控制后,其骨转换速度减慢,成骨细胞合成功能占优势,并持续较长时间,以修复骨病变^[4]。此外,本研究还提示 GD 患者经¹³¹I 治疗后临床甲低 D 组与正常对照 A 组比较,其 L₂₋₄和股骨上段各区尤其 Ward's 区 BMD 均有非常显著性差异,提示甲状腺激素水平低下的患者同样处于骨质疏松的风险中;有人认为,(1)¹³¹I 治疗晚期合并症之一是血内降钙素(CT)缺乏,虽然甲状腺内的 C 细胞并不摄取¹³¹I,但由于 C 细胞与甲状腺滤泡细胞邻近,故可能受到辐射损害,导致患者降钙素浓度降低,其长期影响可能引起骨质疏松^[4]。(2)¹³¹I 治疗后甲状旁腺血供不足所致^[5]。(3)甲低时,分泌降钙素的 C 细胞受到自身免疫的破坏,降钙素水平降低,造成抑制骨吸收的能力下降。以上因素导致甲低患者出现钙、磷代谢异常,使骨的形成受阻,骨的吸收增强,因而导致骨质疏松的发生。

骨质疏松症的治疗目前虽较以前有了较多的方法^[6],但仍以预防为主,因此对甲亢患者进行¹³¹I 治

(下转第 202 页)

- 5 胡仁明. 内分泌代谢病临床新技术, 北京: 人民军医出版社, 2002. 59-83.
- 6 Zhang Y, Proenca P, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse ob genes and its human homologue. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
- 7 Mantzoros S. Role of leptin in reproduction. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 900: 174-183.
- 8 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996, 334: 292-295.
- 9 Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol*, 1998, 49: 583-588.
- 10 Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz JR, et al. Thyroid and sympathetic influences on plasma leptin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24 (Suppl 2): 165-166.
- 11 汪启迪, 陈名道, 唐金凤, 等. 不同甲状腺功能状态对人体血清瘦素水平的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17(2): 96-99.
- 12 Kopp W. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disorder females. *Mol Psychiatry*, 1997, 2: 335.
- 13 Jackson A, Karlsson FA, Micha-Johnson G, et al. Effects of stimulatory and inhibitory thyrotropin receptor antibodies on lipolysis in infant adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 1712-1716.
- 14 Aust G, Schaub WA. Expression of cytokine in the thyroid; thyrocytes as potential cytokine producers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996, 104 (Suppl 4): 64.
- 15 李晓佳, 李双庆, 魏松全, 骨质量与骨质疏松诊治的新动向. *国外医学内分泌分册*, 2001, 21: 158-160.
- 16 Tauchi Y, Yamamoto M, Yamale T, et al. Interleukin-6 type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoclastic lineage. *Proc Assoc Am Physicians*, 1998, 110: 559-574.
- 17 Noriyoshi K, Donald B, Toshio S, et al. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long-term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol*, 1998, 18: 497.
- 18 王钢锐, 董天华, 原发性骨质疏松患者骨组织肿瘤坏死因子和 IL-6 的活性变化. *中华实验外科杂志*, 1998, 152: 236-237.
- 19 B lain H, Vuillemin A, Guillemin F, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 1030-1035.
- 20 Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*, 2001, 142: 3546-3553.
- 21 Maor G, Rochwerger M, Segev Y, et al. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 1034-1043.

(收稿日期: 2003-09-01)

(上接第 217 页)

疗时除合理给予治疗剂量外, 治疗后应终生随访, 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^[7]。有些研究提示那些补充甲状腺激素的患者也处于过度丢失骨量的风险之中。一旦长期的甲状腺素过量, 即使轻度的过量, 仍有可能造成 OP、房颤等严重危害。这也强调了对甲减患者严格控制甲状腺激素替代治疗剂量, 对于减少复发的可能和骨量流失均十分重要。

参 考 文 献

- 1 刘忠厚, 杨定焯, 朱汉民, 等. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准

(第二稿). *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6: 1-3

- 2 廖二元. 骨质疏松研究的现状与展望. *中国内分泌代谢杂志*, 2002, 18, : 87.
- 3 刘忠厚, 主编. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998. 170-171.
- 4 马寄晓, 刘秀杰, 主编. 实用临床核医学(第二版). 北京: 原子能出版社, 2002: 478.
- 5 廖国荣, 游巨鸿, 赵欣. ¹³¹I 治疗甲亢引起甲状旁腺功能一过性低下 2 例报告. *中华核医学杂志*, 1989, 9(3) 封三.
- 6 Fogelman I, Blanke GM. Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med*, 2000, 41: 2015.
- 7 张梅, 刘超. 甲状腺激素和骨骼健康. *中国骨质疏松杂志*, 2003, 9: 185-187.

(收稿日期: 2003-07-25)

(上接第 220 页)

位、固定和愈合, 同时固定后骨折稳定, 疼痛缓解, 方便病人早期活动, 有利于预防并发症和控制原发病^[3]。本组手术治疗 90 例, 随访发生并发症的约 15.6%, 明显低于非手术治疗组, 无死亡发生。

3. 术前常规测量骨密度, 对治疗方法的选择非常重要。对重度骨质疏松的患者, 未选择手术治疗。本组非手术治疗 26 例, 皆为重度骨质疏松, 入院后系统的抗骨质疏松药物治疗是老年股骨转子间骨折治疗过程中的一种重要手段, 对缓解骨痛、预防发生再骨折及促进骨折的愈合有重要的意义。本组病例随访无再骨折的发生, 骨痛明显缓解。

4. 此外, 手术后早期的肌肉及关节的功能锻炼是减少局部和全身并发症发生的有力措施, 术后第 2 天疼痛减轻即开始股四头肌收缩及踝关节功能活动, 通过肌肉收缩利于肢体静脉、淋巴的回流, 减轻肿胀及下肢血栓的形成, 增加骨折部位的血液供应, 促进骨折愈合。

参 考 文 献

- 1 朴俊红, 庞莲萍, 刘忠厚, 等. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8: 1-7.
- 2 唐海, 罗先正, 任素梅, 等. 股骨颈骨密度和股骨颈长轴与老年髋部骨折的关系. *中华骨科杂志*, 2000, 20: 223-224.
- 3 闫洪印, 陈扬, 等. 股骨粗隆间骨折早期内固定的手术治疗选择. *骨与关节损伤杂志*, 2002, 17: 148.

(收稿日期: 2004-01-08)