

Graves 病患者骨代谢变化临床分析

李玫玫 赵秀娥

【摘要】 目的 探讨 Graves 病患者骨代谢变化的特点及作用机制。**方法** 测定 49 例 Graves 病患者骨代谢指标,并与甲状腺激素进行相关分析。**结果** Graves 病患者血 BGP、ICTP、Ca、AKP 和 U-HOP/Cr 升高,BMD 下降;并与 TT3、TT4 正相关。**结论** Graves 病患者骨吸收和骨形成指标均异常升高,表现为高转化骨代谢紊乱;骨吸收大于骨形成。这一代谢紊乱与甲状腺激素有关。

【关键词】 骨代谢; Graves 病

Clinical analysis of bone metabolism in patients with Graves' disease Li Meimei, and ZHAO Xi-u'e. Department of Endocrinology, Jing'an District Central Hospital, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Objective To study the characteristics of bone metabolism in the patients with Graves' disease. **Methods** Bone metabolism markers were measured and their correlations with thyroid hormones were analyzed in 49 patients with Graves' disease. **Results** BGP, ICTP, Ca, AKP, and U-HOP/Cr in patients with Graves' disease were higher than those in the normal group, whereas BMD was lower. All of these were correlated with TT3 and TT4. **Conclusions** There is high bone turnover rate in Graves' disease, and the abnormal bone metabolism is correlated with thyroid hormones.

【Key words】 Bone metabolism; Graves' disease

Graves 病患者体内存在高血浓度甲状腺激素,在引起一系列高代谢症候群的同时,甲状腺激素还与骨成熟、骨发育有关,参与人一生骨骼再塑造的全过程。Graves 病患者在过量甲状腺激素作用下,成骨细胞和破骨细胞的活性和数量发生变化,导致骨代谢紊乱。笔者通过测定 Graves 病患者骨代谢指标,观察其骨代谢变化特点。

材料和方法

1. 对象:(1)Graves 病(GD)组:49 例初次发病未经治疗 Graves 病患者,男性 14 例,女性 35 例,平均年龄(41 ± 10)岁。(2)正常对照组:34 例门诊体检正常者,男性 8 例,女性 26 例,平均年龄(38 ± 11)岁。以上 2 组均排除肝、肾疾患和胶原代谢疾病,无服用激素、抗癫痫药物史。经 χ^2 检验,性别、年龄构成比具有可比性。

2. 方法:(1)标本收集:晨空腹采肘静脉血,分离血清后即测定总钙(Ca)、碱性磷酸酶(AKP);剩余血清分装置-20℃冰箱保存,存放期少于 5 个月,同批

测定骨钙素(BGP)和 I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽(ICTP),同时留取晨起空腹首次尿,即刻测定羟脯氨酸/肌酐(HOP/Cr)。留尿前 1 d 禁食富含胶原食物,禁止剧烈活动。(2)测定方法:血清 BGP 采用中国原子能科学研究所提供的放免试剂盒测定;ICTP 采用美国 INCSTAR 公司提供的放免试剂盒测定;Ca、AKP 和尿 HOP/Cr 用生化法测定。骨密度(BMD)由 SD-200 型骨矿物质测定仪测定非优势侧前臂 1/3 处获得。

3. 统计学处理:所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐性检验后,差异显著性用成组设计的 t 检验,简单相关分析。

结 果

1. 所有受试者各项指标测定结果如下(表 1)。

不同性别 Graves 病患者血清 BGP、ICTP 水平及其他骨代谢指标与正常对照组比较明显升高,差异有显著性。

2. 将上述指标与 TT3、TT4 值进行简单相关分析,发现 Graves 病患者血清 Ca、BGP、ICTP 和尿 HOP/Cr 与 TT3、TT4 均成正相关,结果见表 4。

表 1 Graves 病患者各项骨代谢指标测定结果

组别	例数	BGP(ng/ml)	ICTP(ng/ml)	Ca(mmol/L)	AKP(U/L)	U-HOP/Cr	BMD(g/m ²)
Graves 病	49	8.625 ± 5.749**	12.507 ± 9.407**	2.550 ± 0.286*	100.31 ± 58.6*	0.029 ± 0.017**	0.669 ± 0.113**
正常组	34	1.664 ± 0.823	4.918 ± 3.602	2.325 ± 0.225	57.00 ± 17.57	0.014 ± 0.008	0.731 ± 0.058

注:与正常对照组比较,**P<0.001,*P<0.01

表 2 女性 Graves 病患者各项骨代谢指标测定结果

组别	例数	BGP(ng/ml)	ICTP(ng/ml)	Ca(mmol/L)	AKP(U/L)	U-HOP/Cr	BMD(g/m ²)
Graves 病	35	9.314 ± 7.575***	11.200 ± 6.449***	2.605 ± 0.284***	107.69 ± 46.22*	0.029 ± 0.017**	0.672 ± 0.121*
正常组	23	1.671 ± 0.634	3.989 ± 1.750	2.301 ± 0.257	57.37 ± 17.88	0.014 ± 0.008	0.737 ± 0.057

注:与正常对照组比较,***P<0.001,**P<0.005,*P<0.01

表 3 男性 Graves 病患者各项骨代谢指标测定结果

组别	例数	BGP(ng/ml)	ICTP(ng/ml)	Ca(mmol/L)	AKP(U/L)	U-HOP/Cr	BMD(g/m ²)
Graves 病	14	6.878 ± 2.723***	14.691 ± 8.408***	2.515 ± 0.291***	96.857 ± 56.704*	0.029 ± 0.017**	0.661 ± 0.117***
正常组	8	1.640 ± 1.011	5.059 ± 3.320	2.372 ± 0.263	57.37 ± 17.88	0.014 ± 0.008	0.728 ± 0.061

注:与正常对照组比较,***P<0.001,**P<0.005,*P<0.01

表 4 Graves 病患者骨代谢指标与 TT3、TT4 相关分析结果

指标	TT3		TT4	
	r	P	r	P
Ca	0.52	<0.001	0.39	<0.01
BGP	0.57	<0.001	0.36	<0.02
ICTP	0.55	<0.001	0.35	<0.02
U-HOP/Cr	0.36	<0.02	0.34	<0.05

讨 论

BGP 由成骨细胞产生并沉积在骨基质,是骨形成指标。从骨髓中快速释放入血的 BGP 能真实反映骨 BGP 水平,其降解及转化过程迅速,可直接反映瞬间成骨细胞活性和数量变化^[1]。Rizzoli 等^[2]发现成骨细胞上存在甲状腺激素核受体(NT3R),甲状腺激素与其结合可提高成骨细胞活性,加速合成、分泌 BGP 入血。本文中 GD 组 BGP 与 TT3 呈正相关与之相符。碱性磷酸酶(AKP)在骨形成中由成骨细胞释放,加速骨质矿化。GD 组 AKP 上升,但与 TT3、TT4 不相关,是因为血 AKP 是多种同功酶总和,易受骨外因素影响,反映骨特异性低;已证明肝损害病人 AKP 活性增强,但血 BGP 正常^[3],说明 BGP 特异性高。GD 组 BGP、AKP 水平均升高,表明成骨细胞活性增强,骨形成加速。

I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽(ICTP)是胶原特异标志物,不受年龄、性别影响。骨吸收过程中,在胶原酶作用下 I 型胶原纤维裂解释出的 ICTP 以完整的免疫蛋白原形式入血,是尿中可测定的吡啶酚、脱氧吡啶酚的前体。由于 ICTP 由成骨细胞释放入血后不再进一步降解,保持原有结构不变;也未发现肝脏参与 ICTP 的代谢;同时只有当 GFR < 50 ml/

min 时肾脏排 ICTP 降低,才会引起血清 ICTP 升高。因此,血清 ICTP 水平不受肝损伤及肾功能正常者清除率变化影响,能确切反映骨胶原转化率的微小变化^[4]。本文 GD 组 ICTP 水平升高,与 TT3、TT4 正相关,表明 Graves 病患者骨分解代谢异常活跃,吸收过程加速。

GD 组血清 Ca 升高,与 TT3、TT4 正相关,系过量甲状腺激素加速骨质吸收,骨盐更新加速骨钙大量动员入血的结果。尿 HOP/Cr 升高,说明 Graves 病患者骨胶原分解增加。但尿 HOP 仅 50% 来源于骨组织,易受骨外因素影响,特异性较 ICTP 低。

不同性别 Graves 病患者血清 ICTP、Ca 升高,尿 HOP/Cr 增加,均表明骨吸收过程加速,且不受性别影响,与性别无关。1996 年 Allain 首次发现在人体破骨细胞上亦存在 NT3R 的 mRNA^[5],说明甲状腺激素可通过与破骨细胞上 NT3R 上的甲状腺激素应答基因结合,直接使破骨细胞活性和数量增加。这一作用较甲状旁腺激素、活性 VitD 和前列腺素作用缓慢,且反应曲线低平。此外,由于甲亢致免疫功能发生变化,甲状腺滤泡上皮细胞 DRI3 细胞株合成、分泌白介素 6(IL-6),作为自(旁)分泌因子刺激骨髓破骨细胞形成,也增强其活性。

综上所述,本文研究表明不同性别 Graves 病患者骨吸收和骨形成在高位运行,呈现高转化型骨代谢紊乱。骨密度降低,表明骨吸收作用大于骨形成,导致骨量减少,骨质疏松发生^[6]。而甲状腺激素的异常过量分泌是造成骨代谢变化的原因。临床医师在治疗原发病的同时,应加强对骨质疏松的监控和防治,提高患者的生活质量。

(下转第 425 页)

讨 论

破骨细胞凋亡百分数是指凋亡破骨细胞与破骨细胞总数之比,本研究中发现大鼠在双侧卵巢切除后 2w、1、2、3、5 和 6 个月不同时间,每孔破骨细胞凋亡绝对数虽无明显改变,但由于 OVX 大鼠体外培养的 OLC 绝对数在不同时间均高于正常对照组(参考文献 1),计算结果表明 OVX 大鼠 OLC 凋亡百分数明显低于正常对照组,这种变化说明,大鼠在双侧卵巢切除后,由于雌激素缺乏,破骨细胞活性增强可能与其凋亡降低有关。

破骨细胞凋亡对于维持破骨细胞群的大小至关重要,是细胞形态学变化的结果;而程序化细胞死亡则是基因表达的结果。若破骨细胞凋亡过早,凋亡细胞增加,则骨吸收深度变浅;若破骨细胞凋亡过晚,则骨吸收深度加深。破骨细胞凋亡的一大特点是在其附近的细胞和组织中不留下任何痕迹,不同于坏死。另一方面,其特有的形态学改变维持的时间也很短。所以人们能观察到的凋亡细胞所占比例甚低。即便如此,在鼠类动物骨转换增加时,及在甲状旁腺机能亢进或 Paget 骨病(骨转换均增加)病人,人们还是观察到骨重建过程中的破骨细胞凋亡。整个破骨细胞群中大约有 0.3% 发生凋亡^[2]。

目前对破骨细胞凋亡的研究尚处于起始阶段。1994 年, Hughes 等^[3]建立了体外检测破骨细胞凋亡方法。Hughes 等发现肿瘤转移因子(TGF β 1)诱导成熟破骨细胞发生凋亡。Hughes 等^[4,5]进一步研究发现,无论在体内或体外类固醇激素(包括雌激素和睾酮)和双膦酸盐均能促进破骨细胞凋亡。有研究表明,破骨细胞生命周期调节在正常骨重建过程中对促进或抑制破骨细胞骨吸收有重要作用。细胞因子部分通过增加破骨细胞生命周期而增强其活性。抑制破骨细胞活性因子除了抑制破骨细胞形成和骨吸

收外,还能通过诱导其凋亡而发挥作用。近期有研究表明,绝经或切除卵巢后所致雌激素缺乏至少可以诱导 5 种细胞因子大量生成,如白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、巨噬-克隆刺激因子(M-CSF)和颗粒-巨噬细胞克隆刺激因子(GM-CSF);在促骨激素和局部因子作用下,促进骨髓细胞募集增加,以分化成破骨细胞,导致破骨细胞形成增多,凋亡减少,骨吸收增加,骨量丢失明显增加^[6,7]。

本研究结果表明,虽然体外培养不同时间 OVX 大鼠 OLC 不同,但其数目均高于同期正常大鼠,OLC 凋亡百分数也低于正常大鼠。这种变化表明,由于 OVX 大鼠雌激素明显降低,破骨细胞凋亡降低,生命周期延长,骨吸收增加,导致骨量丢失加速。这是 OVX 大鼠骨量丢失所致骨质疏松的一个重要原因。

参 考 文 献

- 1 李玉坤,李雨民,张宇光,等. 正常和 OVX 大鼠体外骨髓破骨细胞样细胞培养的建立. 天津医药, 2000;28(5):285-287.
- 2 邱明才. 破骨细胞凋亡与骨质疏松. 中华内科杂志, 1997, 36: 711-713.
- 3 Hughes DE, Wright KR, Mundy GR, et al. TGF β 1-induced osteoclast apoptosis *in vitro*. J Bone Miner Res. 1994, 9(Suppl):s138-138.
- 4 Hughes DE, Jilka RL, Manolagas SC, et al. Sex steroids promote osteoclast apoptosis *in vitro* and *in vivo*. J Bone Miner Res. 1995, 10(Suppl 1):48-49.
- 5 Hughes DE, Wright KE, Uy HL, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. J Bone Miner Res. 1995, 10:1478-1487.
- 6 Lerner UH. Osteoclast formation and resorption. Matrix Biology, 2000, 19:107-120.
- 7 Lee WY, Kang MI, Oh ES, et al. The role of cytokines in the change in bone turnover follow bone marrow transplantation. Osteoporosis, 2002, 13:62-68.

(收稿日期:2004-01-12)

(上接第 489 页)

参 考 文 献

- 1 Obrant KJ, Bengar U, Delmas PD, et al. Osteocalcin in blood derived directly from human bone tissue. Calcif Tissue Int, 1989, 44:296-301.
- 2 Rizzoli R, Possen J, Bittig N. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. Metabolism, 1996, 35:71-77.
- 3 Risceli J, Elomaa I, Niemi S, et al. Radioimmunoassay of the pyridinoline

crosslinked carboxyterminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. Clin Chem, 1993, 39:635-640.

- 4 Allain TJ, Yen PM, Flanagan AM, et al. The iso-form specific expression of the triiodothyronine receptor in the osteoblast and osteoclast. ENR J Clin Invest, 1996, 26:418-422.
- 5 Lee MS, Kim SX, Lee MC, et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and osteocalcin in patients with hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 70:766-770.

(收稿日期:2003-09-25)