

## 甲减患者治疗前后部分骨代谢指标的变化

刘洁 孙玉倩

中图分类号: R581.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)12-1077-04

**摘要:** 目的 探讨甲状腺激素替代治疗前后甲减患者血清骨保护素(OPG),血清骨钙素(OCN)的变化。方法 选择健康者15例和甲减患者30例,其中临床甲减(oHT)和亚临床甲减(sHT)各15例。所有甲减患者采用左旋甲状腺素(L-T4)补充治疗至甲状腺功能在正常范围内。血清OPG、OCN采用酶联免疫法测定。结果 L-T4治疗前oHT和sHT患者血清OPG水平分别为 $3.60 \pm 0.38$  ng/ml和 $3.51 \pm 0.32$  ng/ml,明显高于对照组( $2.68 \pm 0.48$  ng/ml,  $P = 0.000$ );血清OCN水平分别为 $3.36 \pm 0.87$  ng/ml和 $3.42 \pm 0.75$  ng/ml,明显低于对照组( $4.79 \pm 0.87$  ng/ml,  $P = 0.000$ );多元回归分析结果显示,oHT和sHT患者血清OPG均与TSH呈正相关( $r = 0.580, P = 0.023; r = 0.934, P = 0.000$ ),血清OCN均与TSH呈负相关( $r = -0.964, P = 0.000; r = -0.825, P = 0.000$ )。治疗至甲状腺功能正常后,两组血清OPG水平明显降低(分别为 $2.77 \pm 0.37$  ng/ml和 $2.92 \pm 0.31$  ng/ml,  $P = 0.000$ ),接近对照组水平;血清OCN水平明显升高(分别为 $4.63 \pm 0.70$  ng/ml和 $4.62 \pm 0.70$  ng/ml,  $P = 0.000$ ),接近对照组水平。结论 甲减患者L-T4治疗后骨代谢紊乱可能得到改善。

**关键词:** 骨保护素; 骨钙素; 甲状腺机能减退症; 甲状腺激素

**Changes of partial bone metabolic indexes before and after treatment for patients with hypothyroidism** LIU Jie, SUN Yuqing. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Haerbin 150080, China

Corresponding author: SUN Yuqing, Email: easd04syq@126.com

**Abstract: Objective** To explore the changes of serum osteoprotegerin (OPG) and osteocalcin (OCN) before and after levothyroxine (L-T4) replacement therapy for the treatment of hypothyroidism patients. **Methods** Fifteen healthy people and thirty hypothyroidism patients were selected, including 15 overt hypothyroidism (oHT) and 15 subclinical hypothyroidism (sHT) patients, respectively. All hypothyroidism patients were treated with L-T4 until the thyroid function recovered to the normal range. The serum OPG and OCN concentrations were measured using ELISA. **Results** The serum OPG levels of oHT and sHT patients were  $3.60 \pm 0.38$  ng/ml and  $3.51 \pm 0.32$  ng/ml, respectively, before the treatment. These were significantly higher than that of the controls ( $2.68 \pm 0.48$  ng/ml,  $P = 0.000$ ). The serum OCN levels of oHT and sHT patients were  $3.36 \pm 0.87$  ng/ml and  $3.42 \pm 0.75$  ng/ml, respectively, before the treatment. These were significantly lower than that of the controls ( $4.79 \pm 0.87$  ng/L,  $P = 0.000$ ). Multivariate regression analysis showed that OPG of oHT and sHT patients was positively associated with TSH ( $r = 0.580, P = 0.023; r = 0.934, P = 0.000$ ), and OCN of oHT and sHT patients was negatively associated with TSH ( $r = -0.964, P = 0.000; r = -0.825, P = 0.000$ ). After the thyroid function recovered to normal range, serum OPG levels of the two groups significantly decreased and closed to normal range ( $2.77 \pm 0.37$  ng/ml and  $2.92 \pm 0.31$  ng/ml, respectively,  $P = 0.000$ ). Serum OCN levels of the two groups significantly increased and closed to normal range ( $4.63 \pm 0.70$  ng/ml and  $4.62 \pm 0.70$  ng/ml, respectively,  $P = 0.000$ ). **Conclusion** Bone metabolic dysfunction can be ameliorated after the L-T4 replacement therapy in hypothyroidism patients.

**Key words:** Hypothyroidism; Osteoprotegerin; Osteocalcin; Thyroid hormone

作者单位: 150080 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第二医院

通讯作者: 孙玉倩, Email: easd04syq@126.com

甲状腺激素 (THs) 既可促进骨形成也可加强骨吸收, 无论 THs 过量或不足均可引起骨矿物质丢失, 继而发生骨质疏松。本文通过对 15 例健康人和 30 例甲减患者 (oHT 和 sHT 各 15 例) 血清 OCN、血清 OPG、甲状腺功能、血脂的测定, 探讨甲减患者替代治疗前后骨代谢的变化。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

初诊甲减患者 30 例 (oHT 和 sHT 各 15 例)。15 例健康女性作对照。oHT 入组标准: TSH > 4  $\mu$ IU/ml, FT4 < 10.3 pmol/L。sHT 入组标准: TSH  $\geq$  10  $\mu$ IU/ml, FT3 正常, FT4 正常。所有患者均为绝经前女性, 月经正常体重指数 (BMI) < 30 kg/m<sup>2</sup>, 无妊娠。排除糖尿病、肝肾疾病、恶性肿瘤、骨外伤等疾病, 亦未用任何药物。

患者给予 L-T4 补充治疗至 TSH、FT3、FT4 在正常范围内。所有患者测定治疗前后的 OPG、OCN、甲功、血脂等。

### 1.2 方法生化指标测定

所有个体禁食 8 ~ 12h 后次晨抽静脉血。离心后分离血清于 -80 $^{\circ}$ C 保存。OPG、OCN 测定按试剂

盒说明书进行 (上海鑫乐公司)。

新鲜标本测定总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 高密度脂蛋白 (HDL), 低密度脂蛋白 (LDL) (罗氏 P800 全自动生化分析仪)。TSH (0.4 ~ 4)  $\mu$ IU/ml, FT3 (2.3 ~ 6.3) pmol/L, FT4 (10.3 ~ 24.5) pmol/L 采用化学发光法测定 (Bayer)。

### 1.3 统计学方法

治疗前后各参数比较采用配对 *t* 检验, 患者与对照组之间各参数比较先采用方差分析, 再行三组间两两比较。治疗前血清 OPG 和血清 OCN 与其他指标的相关性采用多元回归分析。采用 SPSS 16.0 软件进行试验数据处理。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后各指标变化

与对照组相比, oHT 和 sHT 患者 TG、TC、LDL 水平增高 ( $P < 0.05$ ), 甲状腺功能正常后明显降低 ( $P < 0.05$ )。治疗前 oHT 和 sHT 患者血清 OPG 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 血清 OCN 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 甲状腺功能正常后, 两组血清 OPG 和 OCN 水平分别接近对照组水平 (表 1)。

表 1 甲减治疗前后及对照组血 OPG、OCN、甲状腺功能、血脂及其他指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH ( $\mu$ IU/ml)
对照组	15	4.86 $\pm$ 0.59	14.70 $\pm$ 2.44	2.38 $\pm$ 0.94
oHT 治疗前	15	2.56 $\pm$ 0.97 <sup>de</sup>	6.06 $\pm$ 2.47 <sup>de</sup>	85.91 $\pm$ 51.66 <sup>de</sup>
治疗后	15	4.58 $\pm$ 0.51 <sup>b</sup>	16.43 $\pm$ 2.37 <sup>b</sup>	2.49 $\pm$ 0.95 <sup>b</sup>
sHT 治疗前	15	4.74 $\pm$ 0.69	13.86 $\pm$ 1.60	14.98 $\pm$ 4.36 <sup>d</sup>
治疗后	15	4.76 $\pm$ 0.62	16.49 $\pm$ 2.60 <sup>b</sup>	2.83 $\pm$ 0.70 <sup>b</sup>

  

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
对照组	15	36.47 $\pm$ 5.78	22.60 $\pm$ 3.78	1.12 $\pm$ 0.36	3.63 $\pm$ 0.99
oHT 治疗前	15	36.07 $\pm$ 6.65	23.83 $\pm$ 3.46	1.85 $\pm$ 0.79 <sup>d</sup>	6.79 $\pm$ 1.13 <sup>d</sup>
治疗后	15		23.46 $\pm$ 2.95	1.46 $\pm$ 0.85 <sup>a</sup>	4.19 $\pm$ 0.81 <sup>b</sup>
sHT 治疗前	15	36.53 $\pm$ 6.97	22.58 $\pm$ 2.73	1.82 $\pm$ 0.70 <sup>d</sup>	6.28 $\pm$ 0.69 <sup>d</sup>
前治疗后	15		22.79 $\pm$ 2.51	1.36 $\pm$ 0.60 <sup>a</sup>	4.12 $\pm$ 0.61 <sup>b</sup>

  

组别	例数	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	OPG (ng/ml)	OCN (ng/ml)
对照组	15	2.09 $\pm$ 0.83	1.28 $\pm$ 0.20	2.68 $\pm$ 0.48	4.79 $\pm$ 0.87
oHT 治疗前	15	3.86 $\pm$ 0.99 <sup>d</sup>	1.24 $\pm$ 0.35	3.60 $\pm$ 0.38 <sup>d</sup>	3.36 $\pm$ 0.87 <sup>d</sup>
治疗后	15	2.34 $\pm$ 0.64 <sup>b</sup>	1.41 $\pm$ 0.27	2.77 $\pm$ 0.37 <sup>b</sup>	4.63 $\pm$ 0.70 <sup>b</sup>
sHT 治疗前	15	3.67 $\pm$ 0.74 <sup>d</sup>	1.29 $\pm$ 0.33	3.51 $\pm$ 0.32 <sup>d</sup>	3.42 $\pm$ 0.75 <sup>d</sup>
治疗后	15	2.21 $\pm$ 0.74 <sup>b</sup>	1.42 $\pm$ 0.26	2.92 $\pm$ 0.31 <sup>b</sup>	4.62 $\pm$ 0.70 <sup>b</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与对照组比较 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 与亚甲减比较 <sup>e</sup> $P < 0.01$

### 2.2 OPG、OCN 与其他指标的相关性分析

甲减患者治疗前 OPG、OCN 分别与甲状腺功能,血脂的多元线性回归分析,结果见表 2、3。由表 2、3 可以看出, oHT 患者治疗前血清 OPG 与 TSH 呈

正相关( $r = 0.580, P < 0.05$ ),血清 OCN 与 TSH 呈负相关( $r = -0.964, P < 0.01$ )。sHT 患者治疗前血清 OPG 与 TSH 呈正相关( $r = 0.934, P < 0.01$ ),血清 OCN 与 TSH 呈负相关( $r = -0.825, P < 0.01$ )。

表 2 OPG 与各指标多元回归分析

分组	年龄	BMI	TSH	FT3	FT4	TG	TC	HDL	LDL
oHT 组	0.172	-0.015	0.580 *	-0.560	-0.216	-0.092	-0.084	-0.256	-0.201
sHT 组	-0.314	0.157	0.934 **	0.008	-0.058	-0.219	0.351	-0.264	0.434

注: \*\*表示  $P < 0.01$ ; \* 表示  $P < 0.05$ ; 表中小数点数字表示相关系数  $r$  值

表 3 OCN 与各指标多元回归分析

分组	年龄	BMI	TSH	FT3	FT4	TG	TC	HDL	LDL
oHT 组	-0.025	-0.119	-0.964 **	0.530	0.067	-0.193	-0.243	0.350	-0.383
sHT 组	0.167	0.011	-0.825 **	0.057	-0.132	0.177	-0.589	0.092	-0.166

注: \*\*表示  $P < 0.01$ ; \* 表示  $P < 0.05$ ; 表中小数点数字表示相关系数  $r$  值

### 3 讨论

骨代谢的调节是复杂而严密的过程,受多种因素的调控,其中甲状腺激素的作用很重要。生化研究和临床观察均表明甲状腺激素既可促进骨形成也可加强骨吸收,且在细胞水平对成骨细胞和破骨细胞均有调节作用,无论甲亢或甲减均可因甲状腺激素过量或不足而引起骨矿物质丢失,继而发生骨质疏松<sup>[1]</sup>,此外,甲状腺激素还可刺激其他组织分泌生长激素、胰岛素样生长因子 I 等物质,间接作用于骨组织或骨细胞来实现其调节作用,通过与分布于骨组织靶细胞核内甲状腺激素受体 (TRs) 特异性结合直接作用于影响骨骼生长发育的靶基因。

骨钙素 (ONG) 是由成骨细胞生成并分泌非胶原蛋白,目前认为是反映骨形成的指标之一。而骨保护素 (OPG) 则是肿瘤坏死因子受体家族成员,是具有调控破骨细胞的产生和活化作用的生物活性物质,是反映骨吸收的指标之一,OPG 可独立于其他细胞因子来发挥其对骨吸收的抑制作用,来调控破骨细胞的活性<sup>[2]</sup>。

本研究通过 30 例甲减患者 (oHT 和 sHT 患者各 15 例) L-T4 替代治疗前后血清 OPG 和 OCN 的定量检测,发现血清 OPG 升高,血清 OCN 降低,经 L-T4 替代治疗至甲状腺功能正常后,血清 OPG 和血清 OCN 均与正常对照组接近 ( $P < 0.01$ ),证明甲减患者存在骨吸收增加和骨形成不足。有研究显示<sup>[3]</sup>,甲减患者血清 OCN 不仅与 TSH 呈负相关性,与 FT3 也呈显著正相关。而我们的研究经多元线

性回归分析显示,OPG 和 OCN 均只与 TSH 相关,提示 TSH 可能为影响血清 OPG 和 OCN 的独立危险因素之一,这也可能与样本研究例数较少有关,日后还要进一步扩大样本的观察研究。

有关血脂与骨代谢指标相关性的报道结论不一致。国内外有很多研究表明脂代谢对骨代谢有一定的影响,可能的机制有两条<sup>[4]</sup>:一是骨髓间质细胞是成骨细胞和脂肪细胞共同的前体细胞,成骨细胞和脂肪细胞之间也可以相互转化;二是高血脂时骨髓腔内存在大量肥大的脂肪细胞,造成微血管受压,使静脉回流受阻、骨内压升高、骨头供血明显减少,最终导致骨细胞缺血坏死。另有研究显示胆固醇代谢对成骨细胞的分化起到重要作用<sup>[5]</sup>。有报道<sup>[6]</sup>血清 OCN 水平在绝经前女性与 TG 水平呈独立正相关。但是也有学者认为<sup>[7]</sup>,OCN 与 TG 呈负相关。

本研究中甲减患者 TG、TC、LDL 明显高于正常人,经 L-T4 替代治疗后血脂紊乱明显改善,与文献<sup>[8,9]</sup>一致。然而,我们并未发现甲减患者 OCN 及 OPG 水平与血脂变化有关,这是否与研究样本量较小有关? 还需今后大样本的观察研究才能证实脂代谢与骨代谢之间的关系。

甲减时,由于血液中甲状腺激素水平降低,骨形成不足,导致骨与矿物质代谢紊乱。尤其是老年甲减时伴有性激素缺乏与 CT 减少,PTH/CT 比值增大,骨吸收增加,更促进骨量减少与 OP 的发生。还有研究发现,老年人体内甲状腺激素水平相对不足,对非甲状腺疾病的老年人 (61 ~ 87 岁) 使用小剂量

(下转第 1083 页)

尺神经游离前置并非必要,充分纵向切开覆盖尺侧腕屈肌上的筋膜直至尺神经的第一肌支,即可避免并发症发生。而手术中使用消毒止血带,更有利于保持术野清晰,减少电刀的使用,如非必要,则尽量不剥离前臂肌群内外髁止点,术后充分引流,对避免神经电灼伤、减少异位骨化有明显意义。

术后早期功能锻炼是恢复肘关节功能的关键。据报道<sup>[6]</sup>早期活动术后优良率为100%,而制动超过3周优良率下降为33%。日常肘关节活动屈曲90°~120°是必需的,不强调伸直功能的完全恢复,伸直丧失30%也不一定造成功能障碍。早期除了肘关节功能锻炼,也要强调同侧肩手的运动,避免发生肩手功能受限。然而,对于合并有老年痴呆或其他部位骨折的患者,其功能康复配合能力差,多发骨折影响康复锻炼,理想的功能恢复并不现实。

总之,老年患者肱骨髁间骨折切开复位双钢板固定治疗,有利于肘关节早期活动和防止组织黏连,比保守治疗能获得更好的关节功能恢复,值得推荐。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Donale AW, 主编, 范华, 孟宪钧, 卢强, 等主译, 骨折. 第1版. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2005: 95.
- [ 2 ] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准. 1版, 北京: 人民卫生出版社, 2005: 50-60.
- [ 3 ] Pereles TR, Koval KJ, Gallagher M, et al. Open reduction and internal fixation of the distal humerus; Functional outcome in the elderly. *J Trauma*, 1997, 43: 578-584.
- [ 4 ] 王友华, 孙法瑞, 徐大伟, 等. 平行双接骨板内固定治疗老年肱骨远端粉碎性骨折. *中华创伤骨科杂志*, 2010, 12(6): 513-515.
- [ 5 ] Stoffel K, Cunneen S, Morgan R, et al. Comparative stability of perpendicular versus parallel double-locking plating systems in osteoporotic comminuted distal humerus fractures. *J Orthop Res*, 2008, 26: 778-784.
- [ 6 ] Pajarinen J, Bjorkenheim JM. Operative treatment of type C intercondylar fractures of the distal humerus; results after a mean follow-up of 2 years in a series of 18 patients. *J Shoulder Elbow Surg*, 2002, 11(1): 48-52.

(收稿日期: 2011-05-27)

(上接第1079页)

的甲状腺素进行补充治疗后骨代谢指标有不同程度的升高,骨质疏松得到一定缓解<sup>[10,11]</sup>。

综上所述,本研究认为对甲减患者使用生理剂量的L-T4替代治疗后,能改善甲减患者的骨代谢紊乱。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] 王维力主编. 骨矿疾病. 天津科学翻译出版公司, 1997: 225-252.
- [ 2 ] Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 2000, 289(5484): 1504-1508.
- [ 3 ] 李郑芳, 明庆华, 徐汝昌, 等. 甲状腺疾病与骨钙素. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 62: 26-27.
- [ 4 ] 王筱菁, 李万根. 绝经后骨质疏松症与脂代谢的相关性. *国际病理科*, 2006, 26(6): 503-506.
- [ 5 ] Parhami F, Mody N, Gharavi N, et al. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow

stromal cell. *Bone Miner Res*, 2002, 17: 1997-2003.

- [ 6 ] 周密, 包玉倩. 骨钙素与血脂及糖脂代谢的研究进展. *中华内分泌杂志*, 2010, 26(8): 732-734.
- [ 7 ] 陈国富, 张腊红, 陈兆军, 等. 骨质疏松症患者血清骨钙素与血脂的相关性分析. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(5): 489-490.
- [ 8 ] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 2000, 160(4): 526-534.
- [ 9 ] Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism focus on lipids and new emerging risk factors. *What is evidence Thyroid*, 2007, 17: 1075-1084.
- [ 10 ] Xiang Guang-da, Sun Hui-ling, Cheng Zhi-song, et al. Changes in plasma concentrations of osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *Clin Endocr Metab*, 2005, 90(10): 5765-5768.
- [ 11 ] 刘广钊, 何凤屏, 梁杏欢, 等. 老年人甲状腺素与骨代谢变化的临床研究. *中国老年学杂志*, 2002, 22(1): 24-25.

(收稿日期: 2011-06-17)

## 甲减患者治疗前后部分骨代谢指标的变化

作者: [刘洁](#), [孙玉倩](#), [LIU Jie](#), [SUN Yuqing](#)  
作者单位: [哈尔滨医科大学附属第二医院, 哈尔滨, 150080](#)  
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)  
年, 卷(期): 2011, 17 (12)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201112011.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201112011.aspx)