

## · 临床研究 ·

## 药物、碘 131 和手术治疗对甲状腺功能亢进患者骨密度以及骨代谢指标的影响

随华<sup>1\*</sup> 耿秀琴<sup>1</sup> 周艳红<sup>1</sup> 赵建林<sup>1</sup> 李江雁<sup>1</sup> 冯跃庆<sup>2</sup> 董建洲<sup>3</sup>

1. 新乡市中心医院内分泌科, 河南 新乡 453000
2. 新乡市中心医院头颈乳腺外科, 河南 新乡 453000
3. 新乡市中心医院核医学科, 河南 新乡 453000

中图分类号: R581.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 04-0460-03

**摘要:** **目的** 比较药物治疗、碘 131 治疗和手术治疗对甲状腺功能亢进患者骨密度以及骨代谢指标的影响。**方法** 186 名女性甲状腺功能亢进患者参加了本次研究, 根据病情和患者自愿原则, 接受药物治疗、碘 131 治疗或者手术治疗。比较治疗前以及治疗 2 年后 3 组患者骨密度和骨代谢指标的变化。**结果** 3 组患者治疗后较治疗前骨密度明显改善, 骨代谢指标显著下降。而 3 组患者之间骨密度以及骨代谢指标无显著差别。**结论** 药物、碘 131 和手术治疗均能有效改善甲状腺功能亢进患者骨密度, 纠正骨代谢紊乱。

**关键词:** 甲状腺功能亢进; 骨质疏松; 药物治疗; 碘 131 治疗; 手术治疗

## Effect of drugs, iodine 131, and surgery on bone mineral density and bone turnover markers in hyperthyroid patients

SUI Hua<sup>1</sup>, GENG Xiuqin<sup>1</sup>, ZHOU Yanhong<sup>1</sup>, ZHAO Jianlin<sup>1</sup>, LI Jiangyan<sup>1</sup>, FENG Yaoqing<sup>2</sup>, DONG Jianzhou<sup>3</sup>

1. Department of Endocrinology, Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, China
2. Department of Head, Neck, and Breast Surgery, Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, China
3. Department of Nuclear Medicine, Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, China

Corresponding author: SUI Hua, Email: suihua1995@163.com

**Abstract:** **Objective** To evaluate the impact of drug therapy, radioiodine therapy, and surgical therapy in bone mineral density and biochemical bone turnover markers in patients with hyperthyroidism. **Methods** A total of 186 female patients with hyperthyroidism were enrolled in the study. They received drug therapy, radioiodine therapy, or surgical therapy according to the disease course and their own wish. Bone mineral density and biochemical bone turnover markers were compared at the time of enrollment and after 2-year treatment. **Results** Bone mineral density increased and biochemical bone turnover markers decreased significantly in all patients in 3 groups. No difference between bone mineral density and bone turnover markers were found among the 3 groups. **Conclusion** Drug therapy, radioiodine therapy, and surgical therapy improve bone mineral density and decrease biochemical markers of bone turnover in hyperthyroid patients.

**Key words:** Hyperthyroidism; Osteoporosis; Drug therapy; Radioiodine therapy; Surgical therapy

甲状腺功能亢进患者骨代谢转换加快, 骨皮质变薄, 骨小梁减少, 常常合并骨质疏松。药物治疗、碘 131 治疗或者手术治疗是目前治疗甲状腺功能亢进的 3 种主要手段。药物治疗<sup>[1-2]</sup>、碘 131 治疗<sup>[3]</sup>已经被证实有益于甲亢患者骨密度恢复和骨代谢指标下降, 然而 3 种治疗方法对骨密度影响的优劣性尚缺乏

比较。本实验比较药物、碘 131 以及手术等不同治疗方案对甲亢患者骨密度及骨代谢指标的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

2011 年 3 月 - 2013 年 7 月, 新乡市中心医院 186 例女性甲亢患者参加了本次前瞻性研究。入选标准: (1) 绝经前女性; (2) 临床症状以及实验室检

\* 通讯作者: 随华, Email: suihua1995@163.com

查符合甲状腺功能亢进诊断标准;(3)无风湿性疾病、皮质醇增多症、甲状旁腺功能亢进等疾病;(4)无严重的心脑血管疾病;(5)无高血压;(6)无肝肾功能异常;(7)无酗酒、嗜烟;(8)无口服雌激素、糖皮质激素、苯妥英钠等药物。

1.2 试验分组

根据病情和患者自愿原则,186 名甲亢患者分为 3 组:(1)药物治疗组,64 名患者接受甲巯咪唑 5~30 mg 治疗 2 年,维持甲状腺功能正常;(2)手术治疗组,60 名甲状腺肿大伴有压迫症状、腺瘤或者甲状腺恶性肿瘤不除外的患者接受甲状腺次全切除手术,术后出现甲状腺功能减退 6 例,均服用左甲状腺素(50~100 μg/d)治疗 2 年,维持甲状腺功能正常;(3)碘 131 治疗组,62 名患者按每克甲状腺 100 μCi 接受碘 131(总剂量 5~15mCi)治疗,出现甲状腺功能减退 8 例,服用左甲状腺素(50~100 μg/d)治疗 2 年,维持甲状腺功能正常。

随访所有入选对象两年,测定随访前后骨密度、骨钙素、β 胶原特殊序列、甲状腺功能等指标。

1.3 测量

(1)游离甲状腺激素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH):化学发光法测定。(2)骨密度:美国 GE 公司双能 X 线骨密度测定仪,测定桡骨、髌部、腰椎(L<sub>2-4</sub>)骨密度,最小有意义变化为 0.016 g/cm<sup>2</sup>,变异系数 1%。(3)骨钙素、β 胶原特殊序列:电化学发光法测定。

1.4 统计学处理

数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。应用 SPSS14.0 统计分析软件, $P < 0.05$  有统计学意义。

2 结果

药物组出现甲巯咪唑过敏 2 例、肝损伤 6 例、白细胞减少 4 例,手术组术后诊断甲状腺癌 6 例,碘 131 组失访 8 例,共计 26 例患者退出本次研究,剩余 160 名患者完成了本次研究。

2.1 基本特征比较

3 组患者治疗前一般临床指标无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组患者治疗前一般临床资料比较  
Table 1 Baseline characteristics of patients in 3 groups

| 组别      | 人数<br>(例) | 年龄<br>(岁)  | 血压<br>(mmHg) | 体重指数<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 血肌酐<br>(μmol/L) | 丙氨酸转氨酶<br>(U/L) | 天冬氨酸转氨酶(U/L) |
|---------|-----------|------------|--------------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| 药物组     | 52        | 46.2 ± 5.3 | 130/80       | 22.8 ± 1.8                   | 57.2 ± 9.9      | 29.1 ± 8.8      | 30.1 ± 6.7   |
| 手术组     | 54        | 43.4 ± 7.2 | 128/76       | 23.3 ± 1.7                   | 56.1 ± 10.3     | 28.5 ± 6.4      | 31.4 ± 6.8   |
| 碘 131 组 | 54        | 44.5 ± 6.7 | 131/81       | 22.4 ± 1.9                   | 59.2 ± 10.9     | 30.1 ± 7.4      | 29.0 ± 6.6   |

2.2 甲状腺功能比较

3 组患者治疗前后甲状腺功能无显著差异( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组患者甲状腺功能比较  
Table 2 Comparison of serum thyroid hormone levels of patients among the 3 groups

| 组别      | TSH(mIU/L)   |              | FT3(pmol/L)  |             | FT4(pmol/L)  |              |
|---------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
|         | 治疗前          | 治疗后          | 治疗前          | 治疗后         | 治疗前          | 治疗后          |
| 药物组     | 0.081 ± 0.05 | 2.266 ± 0.78 | 17.79 ± 5.02 | 5.28 ± 0.90 | 42.07 ± 4.78 | 15.09 ± 2.32 |
| 手术组     | 0.077 ± 0.05 | 2.379 ± 0.77 | 18.05 ± 5.17 | 5.33 ± 0.92 | 41.10 ± 4.45 | 14.65 ± 2.57 |
| 碘 131 组 | 0.085 ± 0.06 | 2.189 ± 0.79 | 17.12 ± 4.45 | 5.22 ± 0.89 | 43.02 ± 4.99 | 15.16 ± 2.14 |

2.3 骨密度和骨代谢指标比较

3 组患者间骨密度、骨代谢指标无明显差异( $P > 0.05$ )。治疗后较治疗前骨密度明显升高、骨代谢指标明显下降( $P < 0.05$ ),见表 3。

3 讨论

甲状腺激素过多可导致骨形成和骨吸收速率均

增快,骨转换加快,但是骨吸收速率大于骨形成,最终导致甲状腺功能亢进患者骨密度下降。前臂骨密度变化被认为能够较好反映甲亢患者治疗后骨密度改善情况<sup>[4]</sup>。骨钙素为骨组织的特异性蛋白,由成骨细胞生成,是骨形成的特异指标;而 β 胶原特殊序列是 I 型胶原降解的特异的产物,常作为骨吸收的特异指标。我们选取绝经前女性患者作为研究对

表 3 3 组患者治疗前后骨代谢指标、骨密度比较

Table 3 Comparison of bone metabolic parameters and bone mineral density among the 3 groups before and after the treatment

| 组别      | 桡骨骨密度 (g/cm <sup>2</sup> ) |                | 髌部骨密度 (g/cm <sup>2</sup> ) |                | 腰椎骨密度 (g/cm <sup>2</sup> ) |                | 骨钙素 (ng/ml) |               | β 胶原特殊序列 (pg/ml) |            |
|---------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------|-------------|---------------|------------------|------------|
|         | 治疗前                        | 治疗后            | 治疗前                        | 治疗后            | 治疗前                        | 治疗后            | 治疗前         | 治疗后           | 治疗前              | 治疗后        |
| 药物组     | 0.403 ± 0.06               | 0.581 ± 0.10 * | 0.736 ± 0.06               | 0.865 ± 0.10 * | 0.896 ± 0.06               | 0.967 ± 0.05 * | 12.4 ± 3.22 | 3.52 ± 1.30 * | 598 ± 111        | 314 ± 77 * |
| 手术组     | 0.412 ± 0.06               | 0.589 ± 0.10 * | 0.727 ± 0.06               | 0.849 ± 0.10 * | 0.889 ± 0.06               | 0.959 ± 0.05 * | 12.9 ± 3.74 | 3.49 ± 1.27 * | 577 ± 120        | 301 ± 87 * |
| 碘 131 组 | 0.414 ± 0.05               | 0.588 ± 0.09 * | 0.741 ± 0.05               | 0.881 ± 0.09 * | 0.911 ± 0.08               | 0.971 ± 0.08 * | 12.3 ± 3.48 | 3.61 ± 1.31 * | 603 ± 108        | 321 ± 61 * |
| P 值     | 0.23                       | 0.19           | 0.51                       | 0.20           | 0.26                       | 0.37           | 0.55        | 0.73          | 0.38             | 0.33       |

Note: Compared with before treatment, \*P < 0.05

象,减少性别、年龄、性激素、肿瘤等因素干扰,调查不同治疗方式对甲亢患者骨密度和骨代谢指标的的影响。

甲亢患者骨密度下降机制包括:甲状腺激素通过作用于成骨细胞和破骨细胞的细胞核 T3 受体发挥作用<sup>[4]</sup>,促甲状腺激素也可以通过成骨细胞和破骨细胞的促甲状腺激素受体影响患者骨代谢<sup>[5]</sup>。甲状腺激素、促甲状腺激素经过受体作用后导致甲亢患者 TNFα、白细胞介素-6 等因子浓度增加<sup>[6-7]</sup>,影响成骨细胞、破骨细胞活性以及降低甲状旁腺素浓度,引起骨代谢指标升高、骨密度下降。

治疗甲状腺功能亢进可以降低骨转换速率,促进矿物盐合成,有助于改善骨密度<sup>[1-3]</sup>。甲亢患者口服甲疏咪唑维持甲状腺功能正常数年后,骨密度能够较治疗前明显改善<sup>[1,2,4]</sup>。甲疏咪唑联合双磷酸盐、维生素 D 等治疗则更有助于提高甲亢患者骨密度<sup>[4]</sup>。碘 131 和手术治疗也有助于提高甲亢或者亚临床甲亢患者骨密度<sup>[3,8]</sup>。与药物治疗相比,先前研究未发现碘 131 或手术治疗对改善甲亢患者骨密度效果更佳<sup>[8-9]</sup>。

与先前研究结果类似,我们的研究结果初步证实:甲亢患者经过药物、手术或者碘 131 治疗后,桡骨、腰椎和髌部等骨密度明显上升,骨代谢指标明显下降。我们的研究结果未发现药物、手术和碘 131 治疗对改善甲亢患者骨密度和骨代谢指标存在优劣性显著差异。当然,该研究结论尚需要更严格和更大样本量的实验进一步证实。

【 参 考 文 献 】

[ 1 ] Belsing TZ, Tofteng C, Langdahl BL, et al. Can bone loss be reversed by antithyroid drug therapy in premenopausal women with Graves' disease? Nutr Metab ( Lond ), 2010, 7: 72.

[ 2 ] Dhanwal DK, Gupta N. Bone mineral density trends in Indian patients with hyperthyroidism effect of antithyroid therapy. J Assoc Physicians India, 2011, 59: 561-562.

[ 3 ] Rosario PW. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to non-voluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57( 2 ): 144-147.

[ 4 ] Gorka J, Taylor-Gjevve RM, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. Int J Endocrinol, 2013; 638727.

[ 5 ] Baliram R, Sun L, Cao J, et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling. India J Clin Invest. 2012, 122( 10 ): 3737-3741.

[ 6 ] Sun L, Zhu LL, Lu P, et al. Genetic confirmation for a central role for TNFα in the direct action of thyroid stimulating hormone on the skeleton. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110( 24 ): 9891-9896.

[ 7 ] Mysliwiec J, Adameczyk M, Nikolajuk A, et al. Interleukin-6 and its considerable role in the pathogenesis of thyrotoxicosis-related disturbances of bone turnover in postmenopausal women. Endokrynol Pol, 2011, 62( 4 ): 299-302.

[ 8 ] Amashukeli ML, Korinteli M, Zerekidze T, et al. The negative correlation between thyrotropin receptor-stimulating antibodies and bone mineral density in postmenopausal patients with Graves' disease. J Investig Med, 2013, 61( 5 ): 842-847.

[ 9 ] Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A, et al. Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. Arch Iran Med, 2012, 15( 8 ): 477-484.

( 收稿日期: 2014-05-12, 修回日期: 2014-09-22 )