

·综述·

甲状腺功能减退致骨质疏松症的机制及治疗进展

张凯凯^{1*} 刘晋闽²

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310053

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 06-0837-04

摘要: 骨质疏松症是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征, 骨质脆性增加和易于骨折为特点的系统性骨病, 其发病与甲状腺激素水平密切相关。甲状腺激素可以通过生长激素/胰岛素样生长因子-1 (Growth Hormone/ Insulin-like Growth Factor-1, GH/IGF-1)、成纤维细胞生长因子 (Fibroblast Growth Factor, FGF)、甲状旁腺激素相关肽 (Parathyroid Hormone related Peptide, PTHrP) 反馈回路和激活白细胞介素-6 核因子 (Interleukin -6 Nuclear Factor, NF-IL-6), 诱导破骨细胞分化因子 (Osteoclast Differentiation Factor, ODF) 表达等多种通路, 分别刺激成骨细胞和破骨细胞活性, 调节骨吸收与骨形成平衡。此外, 甲状腺激素还可协同甲状旁腺素、降钙素、泌乳素、生长激素、性激素 (雌激素、雄激素) 等多种内分泌因素共同参与全身骨代谢过程 (如骨骼的生长、发育和成熟, 骨重建, 骨吸收, 钙、磷的代谢)。目前关于甲状腺疾病与骨质疏松症的研究多着重于甲状腺功能亢进与骨质疏松症的相关性, 鲜有对甲状腺功能减退与骨质疏松症的相关性进行明确分析。本文在该方面研究进展作一综述, 深入探讨甲状腺激素减退对骨吸收及骨矿化的作用原理, 旨在为甲状腺功能减退致骨质疏松症的治疗提供新的思路与方向。

关键词: 甲状腺功能减退; 骨质疏松症; 成骨细胞; 破骨细胞

Mechanism and treatment progress of osteoporosis induced by hypothyroidism

ZHANG Kaikai^{1*}, LIU Jinmin²

1. First Clinical Medical Institute of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

2. Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

Corresponding author: ZHANG Kaikai, Email: zhangkaikaidyx@163.com

Abstract: Osteoporosis is a systematic disease characterized by low bone mass, bone microstructure damage, increased bone fragility and increased risk for fractures. The pathogenesis of osteoporosis is closely related to thyroid hormone levels. Thyroid hormone stimulates the activity of osteoblast and osteoclast and regulates bone turnover via the pathways of Growth Hormone/ Insulin-like Growth Factor-1 (GH/IGF-1), Fibroblast Growth Factor (FGF), Parathyroid Hormone related Peptide (PTHrP), activation of Interleukin-6 Nuclear Factor (NF-IL-6), and inducing the expression of Osteoclast Differentiation Factor (ODF). In addition, thyroid hormone acts synergistically with parathyroid hormone, calcitonin, prolactin, growth hormone and sex hormone (estrogen, androgen) in regulating the progress of bone metabolism including bone growth, development, remodeling and absorption, and the metabolism of calcium and phosphorus. Current researches on thyroid disease and osteoporosis have been mainly focused on the correlation between hyperthyroidism and osteoporosis, with limited research on the correlation between hypothyroidism and osteoporosis. In this review, research progress on hypothyroidism and osteoporosis was summarized, and the mechanism of action that hypothyroidism influences bone absorption and mineralization was discussed in detail, with the aim of providing new ideas and directions for the treatment of osteoporosis induced by hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism; Osteoporosis; Osteoblast; Osteoclast

随着世界老龄化的浪潮, 骨质疏松症的发病也呈不断升高的趋势。骨质疏松症最初由 Pomeroy 于 1885 年提出, 随着更多的学者对其不断的完善, 骨质疏松症的定义及诊断也由最初的“全身骨质减

少”逐渐完善为“一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征, 骨质脆性增加和易于骨折为特点的系统性骨病”^[1]。

甲状腺是人的重要内分泌器官, 甲状腺疾病导致骨质疏松症的机制随着研究的深入也逐渐明

* 通讯作者: 张凯凯, Email: zhangkaikaidyx@163.com

朗。当前关于甲状腺疾病与骨质疏松症的研究多着重于甲状腺功能亢进与骨质疏松症的相关性,鲜有对甲状腺功能减退与骨质疏松症的相关性进行明确分析。本文旨在对该方面研究进展作一综述。

甲状腺分泌的甲状腺激素(TH)在全身骨代谢过程(如骨骼的生长、发育和成熟,骨重建,钙、磷的代谢)有着至关重要的作用。TH主要包括表现为活性形式的三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)和非活性形式的四碘甲腺原氨酸(tetraiodothyronine, T₄)两种,而T₄需在外周组织中转变为T₃后,才能发挥生物效能。

1 甲状腺功能减退导致骨质疏松症

甲状腺功能减退是由多因素导致的甲状腺激素缺乏或相对缺乏或效应抑制的临床综合征。张彬等^[2]发现甲状腺功能减退大鼠牙槽骨骨代谢指标、骨密度均低于正常。黄婧等^[3]实验证明甲状腺功能减退组大鼠骨吸收指标抗酒石酸酸性磷酸酶(Acid resistant acid phosphatase-5b, TRACP-5b)和骨形成指标骨碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BALP)水平及全身骨密度均值均显著低于正常组。

2 甲状腺功能减退致骨质疏松症相关因素

2.1 甲状腺激素对成骨细胞、破骨细胞均有一定的调节作用

甲状腺激素对骨代谢的调节主要可分为直接作用和间接作用。其中直接作用主要表现在甲状腺激素对成骨细胞的刺激方面,甲状腺激素可以通过生长激素/胰岛素样生长因子-1(GH/IGF-1)、成纤维细胞生长因子(FGF)、甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)反馈回路等^[4]多条信号通路抑制细胞增殖、促进细胞分化,从而促进骨的纵向生长。对于成骨细胞,甲状腺激素通过与其核受体、膜受体结合发挥细胞效应。其中T₃通过成纤维细胞生长因子受体-1(FGFR-1)的活化来促进成骨细胞的增殖与分化^[5]。

甲状腺激素调节骨代谢主要通过破骨细胞的间接作用来实现。破骨细胞由骨原细胞在破骨细胞分化因子(ODF)介导下发育成熟。甲状腺细胞产生的白细胞介素-6(IL-6)与成骨细胞膜上的受体结合,激活NF-IL-6等多种转录因子,诱导ODF表达。此外,IL-6不仅能诱导破骨细胞形成,亦能与多种骨吸收因子共同促进骨吸收^[6]。

梁利波^[7]等发现,甲减时反映破骨细胞活性的尿吡啶啉(Urinary pyridinoline, U-Pyr)水平较低,甲

状腺激素亦可通过细胞因子介导破骨细胞活性。在一定范围内,甲状腺功能亢进时成骨细胞活性随之增加,反之则活性降低,亦反映了甲状腺激素能直接刺激成骨细胞的兴奋性。王艳、杨维等^[8]研究发现甲状腺功能减退患者的促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)水平越高或游离三碘甲腺原氨酸(Free three iodine a glandular acid, FT₃),游离四碘甲腺原氨酸(free of four iodine a glandular acid, FT₄)水平越低,血清骨钙素(bone gla protein, BGP)水平越低。低含量甲状腺激素对成骨细胞、破骨细胞的刺激均减弱,功能性成骨细胞数目减少,使得骨转化整体表现为低转换型。影像学检查则表现为骨密度下降,骨量丢失。

2.2 甲状腺功能减退常协同体内低浓度降钙素水平

降钙素(calcitonin, CT)含量下降促使骨代谢速率减慢。一方面,降钙素能抑制肾小管对钙磷的重吸收,减缓骨矿化速率,使得骨量下降;另一方面,降钙素能促进成骨作用,抑制功能性破骨细胞数目及活性而抑制骨吸收。因此,降钙素水平下降,使得全身骨质表现为低转换型骨质疏松症。

2.3 甲状腺功能减退常协同体内高浓度泌乳素水平

促甲状腺激素释放激素(Thyrotropin releasing hormone, TRH)、催乳素释放因子(Prolactin releasing factor, PRF)均由下丘脑分泌。TRH和PRF作用于垂体前叶及后叶,分别分泌促TSH和泌乳素(prolactin, PRL)。甲状腺素水平降低可通过负反馈调机制刺激下丘脑,促进TSH、PRL的释放,进而引起高浓度泌乳素水平。Wongdee等^[9]的研究发现,泌乳素可作用于成骨样细胞,使某些成骨细胞介导的溶骨因子表达上调,导致骨量丢失。一方面,高浓度的PRL能抑制成骨细胞中的PRL受体,使得成骨细胞活性下降,减缓骨的形成与矿化过程;另一方面,PRL可以通过负反馈机制,使下丘脑促性腺激素释放激素(Gonadotropin releasing hormone, GnRH)的分泌失调,进而导致促性腺激素及性腺激素(雌激素、雄激素)的缺乏。

2.4 甲状腺激素的相对或绝对低效应,使得促成骨类激素(如生长激素、性激素等)分泌紊乱,影响骨代谢

甲状腺激素缺乏,对GF刺激减弱,使得GF夜间分泌减少^[10],骨骼发育减慢。此外,胰岛素生长因子-1(IGF-1)缺乏,以及机体对胰岛素生长因子-1(IGF-1)的应答下降,导致骨祖细胞生成减少,骨细胞的分化与增殖障碍。

2.5 性腺激素(雄激素、雌激素)与骨质疏松症

雄激素一方面能直接作用于成骨细胞的雄激素受体产生生物学效应;另一方面需经芳香化酶作用转变为雌激素再作用于雌激素受体。雄性激素缺乏使调控骨量代谢的细胞因子平衡紊乱,是导致男性骨形成降低和骨量丢失的原因之一。研究表明^[11],前列腺癌患者接受去势治疗后,体内睾酮水平迅速下降,同时睾酮可在芳香化酶作用下,氧化脱去自身的19-甲基,使A环芳香化(反应以后增加了苯环),转变成C18雌激素(雌酮和雌二醇)。因此,去势治疗也减少了雌二醇水平,最终出现性功能障碍,激素代谢紊乱,骨质疏松症等一系列临床症状。

雌激素可与成骨细胞中雌激素受体结合发挥生物效应。较低的雌激素水平促使成骨细胞分泌BGP数量减少,而刺激破骨细胞对I型胶原交联氨基末端肽(pyridinoline cross-linked N-telopeptides of Type I collagen, NTx)分泌增多,最终导致骨吸收与骨形成动态机制失衡,发展为骨质疏松症。性腺激素水平低下还可通过激活IL-6等^[12]炎症因子刺激破骨细胞活性,诱导骨吸收。其亦能通过降低CT水平,增加骨组织对甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)的敏感性等多种途径,协同导致破骨细胞活性增加,增强骨吸收速率,骨丢失加快。

甲状腺激素还可与PTH、1,25(OH)₂D₃等多种因子协同调节机体内钙、磷动态平衡,控制骨骼的吸收与形成。但也有学者^[13]在对比患有甲状腺功能减退症与甲状腺功能亢进症的绝经期前妇女骨代谢及骨密度指标变化的临床研究中发现,甲状腺功能亢进症患者骨代谢及骨密度6个月后均明显降低,但甲状腺功能减退症患者与正常对照组女性相比,骨代谢指标与腰椎及股骨颈部位骨密度没有明显统计学差异。

3 甲状腺功能减退致骨质疏松症的治疗

对于甲状腺功能减退致骨质疏松症的治疗,临床常包括化学药物和中医中药疗法。

3.1 补充钙剂与维生素D

补充钙剂是针对骨质疏松症的治疗办法中最基础的一类,补充足够的钙可以纠正机体内失衡的骨吸收和骨形成过程,弥补负钙机制,从而提高骨钙储备。钙剂吸收入血还依据维生素D的调节,维生素D能促进钙剂的吸收与利用,因此临床用于治疗骨质疏松症时,二者一般联合应用。但目前亦有活性维生素D₃治疗骨质疏松症导致肝损害的散在报道^[14,15]。

3.2 促甲状腺素(TSH)替代疗法

TSH替代疗法是目前较为常用的特异性治疗甲状腺功能减退致骨质疏松症的方法之一,Abe等^[16]与Novack等认为,TSH是骨重建过程一种负性调节激素:既抑制成骨细胞形成又抑制破骨细胞分化,但Schneider等^[17]研究表明,采用左旋甲状腺素(levothyroxine, L-T₄)治疗可促进骨密度降低。包晓都等^[18]发现应用甲状腺癌切除术后伴骨质疏松症患者应用L-T₄可以显著提升患者骨密度水平。黄婧等^[19]发现L-T₄替代治疗可使甲减组大鼠TSH恢复至正常水平,骨代谢指标和血脂也相应恢复。

3.3 中医中药治疗

中医理论认为:“肾为先天之本,主骨生髓,肾虚则骨枯髓削;脾为后天之本,主运化气血,充养四肢百骸,脾虚则气血乏源筋骨失养,脾肾同病,发于筋骨,终致骨痿(骨质疏松症)”^[20]。骨质疏松症病机多属本虚标实,以虚为主,血瘀相兼,病位多责之于肾,与肝、脾等多个脏腑相关;治法主要以补益肝肾、健脾活血,使肾充则髓足,髓足则骨坚。处方用药中,临床多于六味地黄丸、左归丸、虎潜丸^[21]等经典方剂基础上加减化裁。如孙同郊等^[22]运动鸡血藤、木瓜等宣痹通络在治疗骨质疏松症方面都取得良好疗效;而武密山等^[23]在运用补肾方药治疗肾虚型大鼠发现其能提高促甲状腺释放激素、雌激素等水平,进一步提高骨密度。

中医中药疗法治疗骨质疏松症在临床中已取得较好的疗效,但由于病机复杂,中药处方种类繁多,用药含量标准不一,个性化较强,且较为缺乏大样本的流行病学资料证实,目前的研究多以药效学为主,对于方药具体的作用机制尚不明确。

4 小结

骨质疏松症随着日渐提高的人均寿命和医疗水平愈加受到广泛关注,甲状腺激素的分泌、调控与机体钙磷代谢,骨密度等息息相关,目前对甲状腺功能减退引起骨质疏松症的机制尚有待进一步印证,但可以肯定的是,深入探讨甲状腺激素减退对骨吸收及骨矿化的作用原理,无疑会为继发性骨质疏松症的诊治提供新的思路与方向。

【参考文献】

- [1] 中国老年学学会骨质疏松委员会“骨质疏松诊断标准”学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.
China Institute of Gerontology osteoporosis committee “osteoporosis diagnostic criteria” subject group. Chinese

- osteoporosis recommended diagnostic criteria (second draft). Chinese Journal of Osteoporosis, 2000, 6(1): 1-3. (in Chinese)
- [2] 张彬, 贾微, 温黎明, 等. 甲状腺功能减退大鼠骨密度改变的实验研究. 华北煤炭医学院学报, 2011, 13(3): 315-316.
- ZHANG B, JIA W, WEN LM, et al. Hypothyroidism rats bone mineral density change of experiments. J North China Coal Medical University, 2011, 13(3): 315-316. (in Chinese)
- [3] 黄婧, 郭天康, 刘静, 等. 亚临床甲状腺功能减退大鼠骨代谢改变及左旋甲状腺素疗效. 中华骨质疏松症和骨矿盐疾病杂志, 2015, 01: 43-47.
- HUANG J, GUO TK, LIU J, et al. Change of bone metabolism in subclinical hypothyroidism rats and the improvement of L-thyroxine treatment. CHIN J OSTEOPOROSIS & BONE MINER RES, 2015, 01: 43-47. (in Chinese)
- [4] 马文杰, 易茜璐. 甲状腺疾病与骨质疏松症关系的研究进展. 复旦学报(医学版), 2012, 39(4): 418-421, 432.
- MA WJ, YI XL. Research progress in the relationship between thyroid diseases and osteoporosis. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2012, 39(4): 418-421, 432. (in Chinese)
- [5] 陈芳. 甲状腺激素与骨质疏松症. 国外医学内分泌学分册, 2000, 06: 297-300.
- CHEN F. Thyroid hormone and osteoporosis. Foreign Medical Sciences Section of Endocrine, 2000, 06: 297-300. (in Chinese)
- [6] Marques EA, Mota J, Viana JL, et al. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise programme in older men and women. Arch Gerontol Geriatr, 2013, 57(2): 226-233.
- [7] 梁利波, 王佑娟, 张玫, 等. 亚临床甲状腺功能减退症与骨密度及骨代谢指标的相关性研究. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(1): 66-69, 83.
- Liang LB, Wang YJ, Zhang M, et al. Relationship between subclinical hypothyroidism and bone mineral density and bone metabolism. Journal of Sichuan University (Medical Sciences), 2014, 45(1): 66-69, 83. (in Chinese)
- [8] 王艳, 杨维. 甲状腺功能减退症与骨代谢的相关性研究. 河南医学研究, 2015, (8): 16-19.
- Wang Y, Yang W. The correlation research of hypothyroidism and bone metabolism. Henan Medical Research, 2015, (8): 16-19. (in Chinese)
- [9] Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. World Journal of Diabetes, 2011, 03: 41-48.
- [10] Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. Bone, 2011, 48: 748-754.
- [11] 吴训, 于德新. 前列腺癌去势治疗与骨质疏松. 安徽医药, 2012, 09: 1354-1357.
- WU X, YU DX. Androgen deprivation therapy and osteoporosis. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2012, 09: 1354-1357. (in Chinese)
- [12] 李晨曦, 章秋. 常见垂体疾病与骨质疏松的研究进展. 安徽医药, 2015, 19(11): 2053-2056.
- LI CX, ZHANG Q. Research Advances in Common Pituitary Diseases and Osteoporosis. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2015, 19(11): 2053-2056. (in Chinese)
- [13] Tuchendler D, Bolanowski M. Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. Endokrynologia Polska, 2013, 64(1): 40-4.
- [14] 杨文, 薄涛. 阿法骨化醇致药物性肝损害1例. 中国药业, 2000, 09(9): 45.
- YANG W, BO T. Alfacalcidol of drug-induced liver injury: a case report. China Pharmaceuticals, 2000, 09(9): 45. (in Chinese)
- [15] 刘玉妮, 韦文合. 抗骨质疏松症药物致肝损害1例. 右江民族医学院报, 2014, 02: 164-165.
- LIU YN, WEI WH. Anti-osteoporosis drug induce liver injury: a case report. Journal of Youjiang Medical University for Nationalities, 2014, 02: 164-165. (in Chinese)
- [16] Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. Tsh is a negative regulator of skeletal remodeling. J. Cell, 2003, 115: 151-162.
- [17] Susanne R, Konstantin L, Christina B, et al. Therapy decision using FRAX or DVO risk algorithms. 中国老年学学会骨质疏松委员会、中国骨质疏松杂志. 第十一届国际骨矿研究学术会议暨第十三届国际骨质疏松研讨会论文集. 中国老年学学会骨质疏松委员会、中国骨质疏松杂志. 2013: 2.
- Susanne R, Konstantin L, Christina B, et al. Therapy decision using FRAX or DVO risk algorithms. China Institute of Gerontology osteoporosis committee, Chinese Journal of Osteoporosis. Proceedings of the Eleventh International Symposium on bone mineral research and the Thirteenth International Symposium on osteoporosis. China Institute of Gerontology osteoporosis committee, Chinese Journal of Osteoporosis. 2013: 2
- [18] 包晓都, 李忠朋, 朱建东, 等. 优甲乐对甲状腺癌术后骨质疏松症的临床影响. 健康研究, 2014, 06(038): 693-694.
- BAO XD, LI ZP, ZHU JD, et al. Clinical effect on treatment of osteoporosis in patients with thyroid cancer after operation. Health Research, 2014, 06(038): 693-694. (in Chinese)
- [19] 黄婧, 郭天康, 刘静, 等. 亚临床甲状腺功能减退大鼠骨代谢改变及左旋甲状腺素疗效. 中华骨质疏松症和骨矿盐疾病杂志, 2015, 01: 43-47.
- HUANG J, GUO TK, LIU J, et al. Change of bone metabolism in subclinical hypothyroidism rats and the improvement of L-thyroxine treatment. CHIN J OSTEOPOROSIS & BONE MINER RES, 2015, 01: 43-47. (in Chinese)
- [20] 郭鱼波, 王丽丽, 马如凤, 等. 骨质疏松的中医病因病机分析及其中医药治疗的前景探讨. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(4): 768-772.
- Guo YB, Wang LL, Ma RF, et al. Analysis of etiology and pathogenesis of osteoporosis in TCM and the prospect of medical treatment. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Material Medical-World Science and Technology, 2015, 17(4): 768-772. (in Chinese)
- [21] 关雪峰. 刘元禄论治骨质疏松症经验撷英. 辽宁中医杂志, 2009(3): 348-349.
- GUAN XF. LIU YL's experience on treatment of osteoporosis, Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009(3): 348-349. (in Chinese)
- [22] 汪静, 张光海, 米绍平, 等. 孙同郊辨治骨质疏松症经验. 中医杂志, 2013(5): 376-378.
- WANG J, ZHANG GH, MI SP, et al. SUN TJ's experience on treatment of osteoporosis. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013(5): 376-378. (in Chinese)
- [23] WU MS, LI E, HAO SZ, et al. Effect of recipe kidney tonification on pituitary-hypothalamic axis and bone density in rat with experimental osteoporosis. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(11): 187-189.

(收稿日期: 2016-12-12; 修回日期: 2016-12-27)