

## · 临床研究 ·

# 甲状腺功能异常患者血生化、骨代谢及骨密度特点的临床研究

焦竞 李烨\* 王俊文 肖飞 黄玉成 王昕 熊元

武汉市第四人民医院(武汉市普爱医院)骨科,湖北 武汉 430000

中图分类号: R446 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 12-1600-04

**摘要:** **目的** 观察甲状腺功能减退症及甲状腺功能亢进症对骨密度以及骨代谢相关指标的影响。**方法** 纳入甲状腺功能减退症女性 37 例为甲减组,甲状腺功能亢进症女性 41 例为甲亢组,健康体检女性人员 40 例为对照组。观察 3 组甲状腺功能指标血游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺激素( $FT_4$ )和高敏感促甲状腺激素(TSH);骨代谢指标血  $Ca^{2+}$ 、血  $P^{3+}$ 、1,25-(OH) $_2D_3$ 、甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶(ALP)、血清 I 型胶原羧基端吡啶并啉交联肽(ICTP)以及血清骨钙蛋白(BGP)以及左侧股骨颈、正位腰椎 1-4( $L_{1-4}$ )的骨密度情况。**结果** 甲亢组血清  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、ALP、BGP、ICTP 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),甲亢组血清 TSH 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。甲减组血清 TSH 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),而血清  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、ALP、BGP、ICTP 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。甲亢及甲减组  $L_{1-4}$ 及左股骨颈骨密度显著低于对照组( $P < 0.05$ )。3 组受试者 PTH、CT、 $Ca^{2+}$ 、 $P^{3+}$ 、1,25-(OH) $_2D_3$  比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 甲亢及甲减都可以引起骨量丢失,骨密度降低;主要通过影响骨转化来实现的;应该重视甲状腺功能异常引起的骨密度及骨代谢异常。

**关键词:** 甲状腺功能减退症;甲状腺功能亢进症;骨代谢;骨密度

## Clinical study on blood biochemistry, bone metabolism and bone mineral density in patients with abnormal thyroid function

JIAO Jing, LI Ye\*, WANG Junwen, XIAO Fei, HUANG Yucheng, WANG Xin, XIONG Yuan

Wuhan Fourth People's Hospital (Wuhan Pu'ai Hospital), Wuhan 430000, China

Corresponding author: LI Ye, Email: 2105677292@qq.com

**Abstract:** **Objective** To observe the effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on bone mineral density and bone metabolism. **Methods** 37 cases of hypothyroidism were included in the hypothyroidism group, 41 cases of hyperthyroidism were included in the hyperthyroidism group and 40 cases of healthy female patients were included in the control group. The thyroid function index of blood free triiodothyronine ( $FT_3$ ), free thyroid hormone ( $FT_4$ ) and highly sensitive thyroid stimulating hormone (TSH), bone metabolic index of  $Ca^{2+}$ , blood  $P^{3+}$ , 1,25-(OH) $_2D_3$ , parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), serum type I collagen carboxy terminal pyridine (ICTP) and serum osteocalcin (BGP), as well as the left femoral neck and anteroposterior lumbar spine 1-4 ( $L_{1-4}$ ) bone mineral density were measured and compared. **Results** The levels of serum  $FT_3$ ,  $FT_4$ , ALP, BGP and ICTP in the hyperthyroid group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), but the level of serum TSH in the hyperthyroid group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum TSH level in the hypothyroidism group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), but the levels of serum  $FT_3$ ,  $FT_4$ , ALP, BGP and ICTP were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). Bone mineral density of lumbar spine 1-4 and left femoral neck in the hyperthyroidism and hypothyroidism groups were significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in PTH, CT,  $Ca^{2+}$ ,  $P^{3+}$ , 1,25-(OH) $_2D_3$  among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Hyperthyroidism and hypothyroidism can cause loss of bone mass and decreased bone density. It is mainly achieved by influencing bone turnover. Attention should be paid to abnormal bone mineral density and abnormal bone metabolism caused by abnormal thyroid function.

**Key words:** Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Bone Metabolism; Bone mineral density

\* 通讯作者: 李烨, Email: 2105677292@qq.com

甲状腺激素对骨骼的生长发育和重建至关重要,分泌过多或过少都会通过影响骨转化,均可造成代谢性骨病,从而导致骨密度降低,增加骨折风险<sup>[1]</sup>,因此甲状腺功能异常也是引起继发性骨质疏松的重要病因之一<sup>[2]</sup>。国内外许多研究报道甲状腺功能减退症即甲减可引起骨量丢失,骨密度下降<sup>[3]</sup>。研究表明出现甲状腺功能减退症时,甲状腺激素分泌不足,影响骨代谢,导致骨转化减慢,骨矿化周期延长,最终导致骨密度降低,骨折风险加大<sup>[4]</sup>。甲状腺功能亢进即甲亢,为临床常见内分泌系统疾病,主要诱因为甲状腺合成与分泌过多甲状腺激素,增加机体各系统如循环系统、神经系统与消化系统的兴奋性,此外还可能因机体代谢紊乱而引发骨质疏松、骨折等并发症,危害健康<sup>[5,6]</sup>。然而,临床上对甲亢的治疗往往以控制甲亢病情为重点,对骨代谢及骨密度等异常不够注重<sup>[7]</sup>。本研究就甲减和甲亢患者骨密度及骨生化、代谢的临床检测结果进行分析,为甲状腺功能异常导致的骨质疏松症防治提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 2 月至 2016 年 2 月我院病房及门诊初诊甲减或甲亢女性患者分别为 37 例和 41 例。入选标准:符合甲状腺功能亢进或减退的诊断标准。所有患者均为绝经前女性,本次入院为首次诊断为甲减或甲亢,月经正常无妊娠、产妇或哺乳期妇女。排除标准:有甲状旁腺疾病、糖尿病、肾脏疾病、口服钙剂、维生素 D (VitD) 或长期口服糖皮质激素者。无糖尿病、甲状腺功能减退及长期服用影响骨代谢药物等病史。甲亢组 (n = 41): 其中年龄 26 ~ 45 岁,平均 (38.5 ± 5.8) 岁;身高 155 ~ 168 cm,平均 (159.9 ± 6.7) cm;体重 48 ~ 65 kg,平均 (56.66 ± 6.67) kg;甲减组 (n = 37): 其中年龄 27 ~ 44 岁,平均 (38.4 ± 5.9) 岁;身高 156 ~ 167 cm,平均 (159.7 ± 6.6) cm;体重 47 ~ 64 kg,平均 (56.46 ± 6.45) kg。另选取同期于我院体检的健康女性 40 例为对照组:其中年龄 25 ~ 46 岁,平均 (36.5 ± 6.1) 岁;身高 154 ~ 167 cm,平均 (158.0 ± 6.2) cm;体重 46 ~ 63 kg,

平均 (56.23 ± 6.32) kg。3 组在年龄、身高、体重等基础资料方面差异无统计学意义 (P > 0.05)。

1.2 方法

①甲状腺功能测定:血游离三碘甲状腺原氨酸 (FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺激素 (FT<sub>4</sub>) 和高敏感促甲状腺激素 (TSH) 采用化学发光法检测。②检测骨生化指标与骨代谢指标测定:采用酶联免疫吸附法检测血清降钙素 (CT);应用放射免疫法 (RIA) 测定血 Ca<sup>2+</sup>、血 P<sup>3+</sup>、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、甲状旁腺激素 (PTH)、碱性磷酸酶 (ALP)、血清 I 型胶原羧基端吡啶并咪交联肽 (ICTP) 以及血清骨钙蛋白 (bone gla-protein, BGP)。③骨密度的测定:使用美国诺兰德公司生产的 XR-600 双能 X 线骨密度仪对受试者腰椎 L<sub>1-4</sub> 与左侧股骨颈部位进行骨密度检查。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据。治疗前后的骨密度和各项骨代谢指标的比较应用配对样本 t 检验;两组患者之间的相应指标比较应用独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺功能指标

3 组受试者血清中甲状腺功能指标 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 水平比较差异显著,具有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 三组甲状腺功能指标水平比较 (x̄ ± s)

Table 1 Comparison of thyroid function indicator

levels among the three groups (x̄ ± s)

组别	TSH (mIU/L)	FT <sub>3</sub> / (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)
甲亢组	0.135 ± 0.021 <sup>*#</sup>	13.321 ± 4.675 <sup>*#</sup>	36.342 ± 8.899 <sup>*#</sup>
甲减组	6.377 ± 0.532 <sup>*</sup>	1.013 ± 0.372 <sup>*</sup>	4.280 ± 2.419 <sup>*</sup>
对照组	2.183 ± 0.214	4.423 ± 2.262	10.943 ± 4.932

注:与对照组比较, \* P < 0.05; 与甲减组比较, # P < 0.05

2.2 骨代谢及生化指标

3 组受试者生化指标 Ca<sup>2+</sup> 及 P<sup>3+</sup> 比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。3 组骨代谢指标 PTH、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及 CT 水平比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。

表 2 三组生化及代谢指标比较 (x̄ ± s)

Table 2 Comparison of biochemical and metabolic indicators among the three groups (x̄ ± s)

组别	Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	P <sup>3+</sup> (mmol/L)	1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL)	CT (pg/mL)	PTH (ng/L)
甲亢组	2.43 ± 0.68	1.65 ± 0.45	33.35 ± 9.54	13.84 ± 2.68	33.24 ± 9.38
甲减组	2.54 ± 0.75	1.63 ± 0.43	32.58 ± 9.15	14.74 ± 2.32	34.84 ± 7.32
对照组	2.51 ± 0.76	1.59 ± 0.47	32.43 ± 9.32	12.75 ± 2.43	31.75 ± 10.83

2.3 骨转换指标及骨密度

3 组受试者 ALP、BGP 及 ICTP 比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );3 组股骨颈及腰椎骨密度比

较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且甲减组及甲亢组患者骨密度明显低于对照( $P<0.05$ )。

表 3 三组骨转换指标及骨密度的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of bone turnover and bone mineral density among the three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	ALP(IU/L)	BGP( $\mu\text{g/L}$ )	ICTP( $\mu\text{g/L}$ )	股骨颈( $\text{g/cm}^2$ )	腰椎( $\text{g/cm}^2$ )
甲亢组	98.43 $\pm$ 34.34 <sup>*#</sup>	24.37 $\pm$ 7.34 <sup>*#</sup>	5.45 $\pm$ 2.12 <sup>*#</sup>	0.604 $\pm$ 0.201 <sup>*#</sup>	0.812 $\pm$ 0.143 <sup>*#</sup>
甲减组	61.44 $\pm$ 17.22 <sup>*</sup>	6.76 $\pm$ 3.53 <sup>*</sup>	2.16 $\pm$ 1.12 <sup>*</sup>	0.631 $\pm$ 0.182 <sup>*</sup>	0.800 $\pm$ 0.093 <sup>*</sup>
对照组	69.14 $\pm$ 10.99	13.68 $\pm$ 5.76	4.21 $\pm$ 1.65	0.965 $\pm$ 0.069	0.917 $\pm$ 0.091

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与甲减组比较,# $P<0.05$

3 讨论

本研究分别选取 37 例初诊甲减和 41 例初诊甲亢的月经正常的未孕女性作为研究对象,另选取同期于我院体检的健康女性 40 例为对照组对象。记录所有受试者甲状腺功能 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 和 TSH 的水平;同时测定血 Ca<sup>2+</sup>、血 P<sup>3+</sup>、PTH、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、CT、ALP、ICTP 以及 BGP 和腰椎 L<sub>1-4</sub> 与左侧股骨颈骨密度。研究结果表明,甲亢及甲减患者的 PTH、CT、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 及血 P<sup>3+</sup> 差异无统计学意义( $P<0.05$ );甲亢及甲减患者的骨转化指标 ALP、ICTP 以及 BGP 差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且甲亢患者骨转换更快,而甲减患者骨转换明显减慢;甲亢及甲减患者腰椎及股骨颈骨密度明显降低( $P<0.05$ ),且初次确诊的甲亢及甲减患者,患者腰椎及股骨颈骨密度都有不同程度降低。这些结果表明甲减及甲亢患者骨密度及骨代谢都有不同程度改变,重视甲状腺功能异常导致的骨密度及骨代谢异常有着重要的意义。

骨代谢的调节是受多种因素的调控呈现为复杂而严密的过程,甲状腺激素在骨代谢的调节中有着重要的作用。甲状腺激素在未成年时期骨骼生长发育过程中有重要影响,适量的甲状腺激素可通过刺激骨化中心的发育及成熟,与此同时还可以促进软骨骨化和长骨和牙齿生长。生长早期出现甲状腺激素缺乏时,会严重影响儿童骨骼生长发育延迟,常见的临床表现为骨龄延后、生长停滞并伴有骨骺发育不全<sup>[8]</sup>。目前研究表明甲状腺激素可以通过多条信号通路如生长激素/胰岛素样生长因子-1、成纤维细胞生长因子、甲状旁腺激素相关肽等来促进软骨细胞增殖、分化等途径促进骨的纵向生长<sup>[9,10]</sup>。同时甲状腺激素还可以通过活化来促进细胞的增殖与分化。进一步研究发现甲状腺激素也可以通过结合前成骨细胞和破骨细胞上的甲状腺激素受体抑制破

骨细胞骨吸收陷窝,促进其凋亡,且可以抑制破骨细胞的形成和存活;同时还可以抑制成骨细胞的分化及 I 型胶原的产生,抑制骨形成<sup>[11]</sup>。

骨形成和骨吸收是由成骨细胞及破骨细胞共同介导的动态骨重建平衡,骨转换和骨代谢的状态可以由骨代谢生化等指标及时、灵敏地反映。BGP 是一种大部分沉积于骨基质,由成骨细胞合成和分泌且主要由新成骨细胞内合成并释放入血,反映骨代谢成骨较为敏感的指标。ALP 也是反映一种最常用反映骨形成的生化指标。I 型胶原为机部分的主要成份,ICTP 也是破骨细胞活性的高度敏感指标,与骨形态计量学骨吸收参数呈正相关。我们的研究发现甲减患者骨代谢指标 ICTP、BGP、ALP 以及骨密度的水平明显下降,这些结果表明甲状腺激素水平降低,成骨细胞及破骨细胞活性全部降低,出现骨转化大幅度下降,骨矿化周期延长,最终表现为骨密度降低<sup>[12]</sup>。我们研究发现再次证实甲状腺激素对成年女性的骨量有着非常重要的作用,甲减出现会影响骨代谢的速度引起骨量丢失,骨密度也会出现不同程度下降<sup>[4,13]</sup>。

骨科疾病是甲亢患者常见并发症之一,甲亢患者骨质疏松发生率较高<sup>[14]</sup>。在人体骨骼的生长、发育、转换过程中,甲状腺激素具有重要的作用,但是过量的甲状腺激素会对骨代谢造成影响,引起骨吸收和骨形成增加,研究表明,甲状腺激素可直接作用于骨细胞,对成骨细胞和破骨细胞的活性造成一定的刺激,加速骨转换过程,导致矿物质代谢紊乱<sup>[15,16]</sup>。骨转换增强,骨吸收大于骨形成,最终造成骨量减少,BMD 降低,而测定 BMD 可以对患者近期的骨量变化有一个直观的认识,对预测骨折发生的危险性具有预判作用<sup>[17]</sup>。在本研究中可发现,甲亢患者的腰椎及股骨颈的 BMD 均有不同程度降低,与对照组相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ );同

- 1248-1259.
- [24] Paul PK, Gupta SK, Bhatnagar S, et al. Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice. *J Cell Biol*, 2010, 191 (7): 1395-1411.
- [25] Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest*, 2004, 114 (3): 370-378.
- [26] Wang QS, Zhang XC, Li RX, et al. A comparative study of mechanical strain, icariin and combination stimulations on improving osteoinductive potential via NF-kappaB activation in osteoblast-like cells. *Biomed Eng Online*, 2015, 14:46.
- [27] Guo Y, Zhang CQ, Zeng QC, et al. Mechanical strain promotes osteoblast ECM formation and improves its osteoinductive potential. *Biomed Eng Online*, 2012, 11:80.
- [28] Zhong Z, Zeng XL, Ni JH, et al. Comparison of the biological response of osteoblasts after tension and compression. *Eur J Orthod*, 2013, 35 (1): 59-65.
- [29] 元宇, 郭健民, 邹军. OPG/RANKL/RANK 信号通路在运动与骨免疫学中的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21 (8): 1005-1010.
- Yuan Y, Guo JM, Zou J. The Research Progress of OPG/RANKL/RANK Signal Channel in Sports and Osteoimmunology. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21 (8): 1005-1010. (in Chinese)
- [30] Kaneuji T, Ariyoshi W, Okinaga T, et al. Mechanisms involved in regulation of osteoclastic differentiation by mechanical stress-loaded osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408 (1): 103-109.
- [31] Suzuki N, Yoshimura Y, Deyama Y, et al. Mechanical stress directly suppresses osteoclast differentiation in RAW264.7 cells. *Int J Mol Med*, 2008, 21 (3): 291-296.
- (收稿日期: 2017-03-22, 修回日期: 2017-07-12)

(上接第 1602 页)

时发现 ALP、BGP 及 ICTP 明显升高, 这表明骨转换过程明显加速。

总的来说, 甲减及甲亢患者骨密度及骨代谢都有不同程度改变, 重视甲状腺功能异常导致的骨密度及骨代谢改变有着重要的意义。

## 【参 考 文 献】

- [1] Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Archives of Medical Research*, 2006, 37(4): 511-516.
- [2] Gogakos AI, Bassett JHD, Williams GR. Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 2010, 503 (1): 129-136.
- [3] Amashukeli M, Giorgadze E, Tsagareli M, et al. The impact of thyroid diseases on bone metabolism and fracture risk. *Georgian Medical News*, 2010, (184-185): 34.
- [4] Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, et al. Self-reported diseases and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporosis International*, 2006, 17(1): 46-53.
- [5] Bravo SB, Garciarendueles ME, Garciarendueles AR, et al. Humanized medium (h7H) allows long-term primary follicular thyroid cultures from human normal thyroid, benign neoplasm, and cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(6): 2431-2441.
- [6] de Jong JA, Verkooijen HM, Valk GD, et al. High failure rates after (131)I therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high iodine uptake, and high iodine turnover. *Clinical Nuclear Medicine*, 2013, 38(6): 401-406.
- [7] Massasati S, Noureldine S, Aslam R, et al. Robotic transaxillary thyroid lobectomy of a follicular neoplasm. *Annals of Surgical Oncology*, 2012, 19(7): 2310-2310.
- [8] Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone*, 2008, 43(3): 418-426.
- [9] Barnard JC, Williams AJ, Rabier B, et al. Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis. *Endocrinology*, 2005, 146(12): 5568.
- [10] Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, et al. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2001, 15(12): 2431-2442.
- [11] Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 2003, 115(2): 151.
- [12] Miao ZH, Ding J. Transcription factor c-Jun activation represses mdr-1 gene expression. *Cancer Research*, 2003, 63(15): 4527-4532.
- [13] Demartini AA, Kulak CA, Borba VC, et al. Bone mineral density of children and adolescents with congenital hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, 2007, 51(7): 1084-1092.
- [14] Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 2010, 503 (1): 129.
- [15] Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, et al. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *European Journal of Endocrinology*, 2009, 161(5): 779-786.
- [16] Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, et al. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinology*, 2012, 213(3): 209-221.
- [17] Gorka J, Taylorgjevre RM, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 2013(5): 638727.
- (收稿日期: 201-05-30, 修回日期: 2017-07-11)