

· 临床研究 ·

阿仑膦酸钠对甲状腺功能减退患者骨密度及骨生化、代谢影响的临床研究

王朝旭* 邓飞 吴丹

漯河医学高等专科学校第一附属医院内分泌科,河南 漯河 462000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 01-0044-04

摘要: **目的** 观察阿仑膦酸钠对甲状腺功能减退患者骨密度及骨生化、代谢影响的影响。**方法** 初次诊断为未绝经的甲状腺功能减退女性患者 64 例,按随机数字表法将其分为治疗组 32 例,对照组 32 例。对照组给予左旋甲状腺素替代治疗,治疗组在对照组治疗的基础上给予阿仑膦酸钠 70 mg/周,为期 12 个月。测定治疗不同时间段患者,腰椎 1-4 (L_{1-4})、左侧股骨颈 BMD 及血 Ca^{2+} 、血 P^{3+} 、1,25-(OH) $_2D_3$ 、碱性磷酸酶 (ALP)、血清 I 型胶原羧基端吡啶并咪唑交联肽 (ICTP) 以及血清骨钙蛋白 (bone gla-protein, BGP) 水平的变化情况。**结果** 治疗前两组患者的骨密度及骨生化、代谢指标比较不具有统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12 个月后,治疗组患者的腰椎 1-4 (L_{1-4}) 及股骨颈 BMD 均显著高于治疗前及同时期对照组 ($P < 0.05$); 治疗后 12 个月后,两组患者的血 ALP、ICTP 及 BGP 均有不同程度升高,治疗组的 BGP 升高程度明显大于对照组; 而对照组的 ALP 及 ICTP 升高程度明显大于治疗组,比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前后两组患者血 Ca^{2+} 、血 P^{3+} 、1,25-(OH) $_2D_3$ 比较无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 阿仑膦酸钠可以明显提升甲状腺功能减退患者骨密度,改善骨生化和代谢状态。

关键词: 甲状腺功能减退; 骨密度; 阿仑膦酸钠; 骨代谢

Clinical study of the effect alendronate on bone mineral density, bone biochemistry, and bone metabolism in patients with hypothyroidism

WANG Chaoxu*, DENG Fei, WU Dan

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe 462000, Henan, China

* Corresponding author; Wang Chaouxu, Email: 3466464695@qq.com

Abstract: Objective To observe the effect of alendronate on bone mineral density (BMD), bone biochemistry and metabolism in patients with hypothyroidism. **Methods** Sixty-four female patients with hypothyroidism were divided into treatment group (32 cases) and control group (32 cases) according to the random number table method. Patients in the control group received L-thyroxine replacement therapy. Patients in the treatment group received alendronate sodium 70 mg/week based on the treatment of the control group, for 12 months. BMD of the lumbar vertebrae 1-4 (L_{1-4}) and the left femoral neck and the levels of blood Ca^{2+} , P^{3+} , 1,25-(OH) $_2D_3$, alkaline phosphatase (ALP), serum type I collagen (ICTP), and serum osteocalcin (BGP) were measured. **Results** BMD, bone biochemistry and metabolic index were not statistically significant between the two groups before the treatment ($P > 0.05$). After 12 months of treatment, BMD of L_{1-4} and femoral neck was significantly higher in the treatment group than that in the control group and before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALP, ICTP, and BGP increased in both groups, and the level of BGP in the treatment group was significantly higher than that in the control group. ALP and ICTP increased significantly in the control group than in the treatment group, with statistical significance ($P < 0.05$). There were no significant differences in serum Ca^{2+} , P^{3+} , and 1,25-(OH) $_2D_3$ between the two groups before and after the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Alendronate sodium significantly enhances BMD, and improves bone biochemical and metabolic status in patients with hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism; Bone mineral density; Alendronate; Bone metabolism

甲状腺激素与矿物质代谢关系密切,适当水平的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

* 通讯作者: 王朝旭, Email: 3466464695@qq.com

谢性骨病,从而导致骨密度降低,增加骨折风险^[1],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^[2]。国内外许多研究报道甲状腺功能减退症(甲减)可引起骨量丢失,骨密度下降^[3]。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^[4]。近年来研究甲状腺素替代治疗能否使甲减患者骨密度水平恢复正常结果不尽相同^[5]。本研究就阿仑膦酸钠联合左旋甲状腺素治疗甲减患者骨密度及骨生化、代谢的临床进行结果探讨,验证治疗方案的安全性及有效性,发现效果较好,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2013年2月至2016年2月我院病房及门诊就诊的初诊甲减未绝经女性患者64例;入选标准:检查血磷及血钙水平正常;TSH > 4 μIU/ml, FT4 < 10.3 pmol/L。所有患者均为绝经前女性,月经正常无妊娠,体质指数(BMI)在正常范围。排除标准:有内分泌及代谢系统的疾病如甲状旁腺疾病、糖尿病、肾脏疾病等;服用抗骨质疏松药物如钙剂、维生素D(VitD)或服用可以导致骨代谢异常的药物如糖皮质激素。64例患者随机分为2组:治疗组32例和对照组32例。治疗组:其中年龄27~46岁,平均(40.43 ± 4.67)岁;身高153~169 cm,平均(159.45 ± 6.13) cm;体重49~64 kg,平均(56.26 ± 6.87) kg;对照组:其中年龄28~45岁,平均(40.36 ± 4.87)岁;身高158~167 cm,平均(159.24 ± 6.19) cm;体重50~65 kg,平均(56.26 ± 7.15) kg。两组在年龄、身高、体重方面无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

所有患者给予左旋甲状腺素补充治疗至TSH、FT3、FT4在正常范围内。治疗组同时给予阿仑膦酸钠(商品名福善美, Fosamax, 意大利默沙东药厂)70 mg,每周1次,清晨空腹服用,用一满杯白开水送服,服药后30 min内不能卧床,应取坐位或活动站立位,至少30 min后才能进食。治疗为期12个月。治疗期间观察两组出现的不良反应。研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.3 评价指标

检测骨生化指标与骨转换指标测定:应用放射免疫法(RIA)测定血Ca²⁺、血P³⁺、1,25-(OH)₂D₃、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)(骨代谢指标郑州金域临床检验中心检测)。使用美国诺兰德公司生产的XR-600双能X线骨密度仪检测患肢体腰椎L₁₋₄与左侧股骨颈部位进行检查。同时记录治疗期间不良反应及血、尿常规及肝、肾功能改变。

1.4 统计学分析

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 骨密度测定

治疗前,两组患者腰椎及股骨颈骨密度无显著性差异($P > 0.05$)。治疗12个月后,治疗组患者腰椎及股骨颈骨密度高于治疗前,而对照组腰椎及股骨颈骨密度低于治疗前($P < 0.05$);和对照组比较,治疗组腰椎及股骨颈骨密度有显著性差异($P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗前后两组患者腰椎及股骨颈骨密度变化对比($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

Table 1 Comparison of BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck between the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	腰椎		股骨颈	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	0.772 ± 0.17	0.801 ± 0.19**	0.677 ± 0.16	0.703 ± 0.17**
对照组	0.773 ± 0.15	0.764 ± 0.16*	0.676 ± 0.19	0.667 ± 0.18*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与同时时间点对照组比较,** $P < 0.05$ 。

2.2 骨生化与骨转换相关指标变化

治疗前血清Ca²⁺、P³⁺、1,25-(OH)₂D₃、ALP、ICTP、BGP分别相互间比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗12个月后,两组患者血清ALP、ICTP、BGP均显著性高于治疗前,而BGP均显著性高于对照组,ICTP及ALP显著性低于对照组($P < 0.05$);而两组患者血清Ca²⁺、P³⁺及1,25-(OH)₂D₃无显著性差异($P > 0.05$)。见表2。

表2 患者骨生化与转换相关指标变化

Table 2 Changes in bone biochemistry and bone turnover in the patients

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血 Ca^{2+} (mmol/L)	2.18 ± 0.13	2.19 ± 0.14	2.17 ± 0.12	2.21 ± 0.12
血 P^{3+} (mmol/L)	1.21 ± 0.14	1.22 ± 0.13	1.21 ± 0.16	1.20 ± 0.15
1,25-(OH) ₂ D ₃ (mg/L)	11.48 ± 6.71	11.51 ± 6.77	11.49 ± 6.79	11.53 ± 6.87
ICTP (μg/L)	2.25 ± 1.45	3.53 ± 2.28 ^{*#}	2.23 ± 1.46	4.57 ± 1.87 [*]
BGP (ng/L)	698.13 ± 246.23	812.23 ± 287.23 ^{*#}	696.13 ± 276.11	772.23 ± 254.23 [*]
ALP (mg/L)	5.76 ± 1.87	6.76 ± 2.21 ^{*#}	5.88 ± 1.89	7.82 ± 2.65 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同时点对对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 药品不良反应

治疗组患者出现4例药品不良反应,其中3例为恶心、腹胀、腹痛等胃肠道反应,1例出现皮疹。予以对症处理后均症状消退。两组患者治疗期间血、尿常规及肝、肾功能无异常变化。

3 讨论

本研究选取64例初诊为甲减的绝经前女性患者作为研究对象,两组患者均予左旋甲状腺素补充治疗至TSH、FT3、FT4在正常范围内作为基础治疗。治疗组外加阿仑膦酸钠进行治疗,治疗时间为12个月。通过12个月的治疗,观察治疗前后两组患者腰椎及股骨颈BMD、血清 Ca^{2+} 、 P^{3+} 、1,25-(OH)₂D₃、ALP、ICTP、BGP改变,同时观察两组不良反应。结果表明阿仑膦酸钠可以明显增加腰椎及股骨颈BMD及ICTP、BGP及ALP的水平。而对照组的骨代谢及骨密度改善不明显,且骨密度有少许的降低。这些结果表明阿仑膦酸钠联合左旋甲状腺素是一种改善甲减患者骨密度及骨代谢合适的方法,可以显著提高腰椎及髌部骨密度,加速骨代谢,且药物安全性高,值得临床使用。

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^[6]。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^[7,8]。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^[9]。我们研究发现再次证实甲状腺激素对成年绝经前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,即使用左旋甲状腺素替代治疗,骨密度也会出现不同程度下降^[4,10]。

骨形成和骨吸收是由成骨细胞及破骨细胞共同介导动态骨重建平衡,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型胶原为骨基质的主要成份,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^[11]。补充左旋甲状腺素,骨代谢指标ICTP、BGP及ALP水平较之前都有不同程度,而治疗骨形成指标增加更为明显,破骨活性被阿仑膦酸钠不同程度抑制,因此表现为BGP水平明显高于对照组,而ICTP及ALP水平上升低于对照组。因此最终体现为对照组的骨密度虽然由于补充左旋甲状腺素得到部分改善,但还不足以逆转骨密度下降趋势,结果体现出骨密度一直在下降;而治疗组由于左旋甲状腺素外加破骨细胞抑制药物阿仑膦酸钠,虽然左旋甲状腺素可以增加骨转换速度,但是骨形成及骨吸收的平衡未打破,阿仑膦酸钠可以通过破骨活性来使骨代谢平衡向成骨方向倾斜,最终出现骨密度在

增加。

虽然本研究随访时间不长,且全是年轻女性,是否适用于其他患者还有待进一步研究,但是总的来说我们结果证实了甲减患者补充左旋甲状腺素并不能逆转骨密度下降趋势,而联合使用阿仑膦酸钠能逆转骨密度下降趋势,且可以进一步增加骨密度,改善骨代谢,未发现严重的并发症。这些结果似乎暗示甲减患者不仅仅需要进行激素替代治疗,适当的抗骨质疏松药物治疗显得非常有必要。

【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] 晏莲英, 刘翔, 丁林, 等. 左旋甲状腺素对甲状腺功能减退

症患者骨量的影响. *中国临床保健杂志*, 2013, 16(3): 236-237.

YAN Lin-ying, LIU Xiang, DING Lin, et al. Effects of L-thyroxine on bone mass in patients with hypothyroidism. *Chinese Journal of Clinical Healthcare*, 2013, 16(3): 236-237. (in chinese)

- [6] Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone*, 2008, 43(3): 418-426.
- [7] Barnard JC, Williams AJ, Rabier B, et al. Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis. *Endocrinology*, 2005, 146(12): 5568.
- [8] 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.
- [9] Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 2003, 115(2): 151.
- [10] 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.
- [11] Miao ZH, Ding J. Transcription factor c-Jun activation represses mdr-1 gene expression. *Cancer Research*, 2003, 63(15): 4527-4532.

(收稿日期: 2017-05-14; 修回日期: 2017-09-12)