

· 论 著 ·

女性正常范围促甲状腺激素水平与骨代谢的相关性研究

秦利平 刘靖芳* 汤旭磊 傅松波 马丽华 孙蔚明 牛滢 井高静 李玉娟 乌丹 王斌莉 宋佩
郭惠萍

兰州大学第一医院内分泌科,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R 589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 09-1136-04

摘要: **目的** 探讨正常范围内促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)水平对女性骨代谢指标的影响。**方法** 选取896名甲状腺功能正常的女性,根据TSH水平进行三分位数法分组,未绝经组:T1组(0.27-2.00 mIU/L)、T2组(2.01-2.8 mIU/L)及T3组(2.81-4.2 mIU/L);绝经组:T1组(0.27-2.01 mIU/L)、T2组(2.02-3.23 mIU/L)及T3组(3.24-4.2 mIU/L)。比较各组间血钙、血磷、25(OH) vitD、腰围、BMI、BMD水平之间差异。spearman相关性分析TSH水平与骨量等级之间的相关性。以BMD作为因变量,对其分层后进行二元Logistic回归分析不同TSH水平对女性骨质疏松发生的影响。**结果** (1)绝经期组T1组和T2组的左前臂BMD均明显低于T3组($P < 0.05$),T1组和T2组右跟骨BMD均明显低于T3组(均 $P < 0.05$);未绝经组3组间各指标无明显差异。(2)绝经组分层后的TSH水平与右跟骨、左前臂骨量等级呈负相关($r = -0.228$, $P < 0.05$; $r = -0.145$, $P < 0.05$)。未绝经组分层后的TSH水平与右跟骨、左前臂骨量等级无相关性。(3)二元Logistic回归分析:以分组后的右跟骨BMD作为因变量,校正性别、年龄、BMI、腰围、血钙、血磷、25(OH) vitD后,绝经后女性T1组能够增加骨质疏松的风险($OR = 2.278$, 95% CI 1.011 ~ 5.132, $P < 0.05$)。**结论** 绝经后女性正常范围低水平TSH的骨密度更低,患骨质疏松的风险增高。

关键词: 促甲状腺激素;骨密度;骨质疏松;血钙;血磷

The study of correlation between normal thyroid stimulating hormone levels and bone metabolism in females

QIN Liping, LIU Jingfang*, TANG Xulei, FU Songbo, MA Lihua, SUN Weiming, NIU Ying, JING Gaojing, LI Yujuan, WU Dan, WANG Bingli, SONG Pei, GUO Huiping

Department of Endocrinology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: LIU Jingfang, Email: ljf824168@126.com

Abstract: Objective To investigate the effect of normal range of thyroid stimulating hormone (TSH) on bone metabolism in women. **Methods** A total of 896 women with normal thyroid function were selected for the study. The groups were defined according to three quantile method of TSH levels. The groups in the premenopausal women was defined as T1 (0.27-2.00 mIU/L), T2 (2.01-2.80 mIU/L), and T3 (2.81-4.20 mIU/L). The groups in the postmenopausal women was defined as T1 (0.27-2.01 mIU/L), T2 (2.02-3.23 mIU/L), and T3 (3.24-4.20 mIU/L). The differences of the blood calcium, blood phosphorus, 25(OH) vitD, waist circumference, BMI, and BMD among the three groups were compared. BMD was considered as the dependent variable. The effect of different TSH levels on osteoporosis was analyzed using binary logistic analysis. **Results** (1) In menopausal women, the left forearm BMD in group T1 and group T2 was significantly lower than that in group T3 ($P < 0.05$). BMD in the right and calcaneus in T1 and T2 group was significantly lower than that in T3 group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between 3 groups of premenopausal women. (2) In postmenopausal women, the stratified TSH levels were negatively correlated with the bone mass levels of the right calcaneus and left forearm ($r = -0.228$, $P < 0.05$; $r = -0.145$, $P < 0.05$), and no correlation was shown between the stratified TSH levels and the bone mass levels of the right calcaneus or left

forearm in premenopausal women. (3) Binary logistic analysis showed that the risk of osteoporosis increased in postmenopausal women T1 group, after adjusting gender, age, BMI, waist circumference, blood calcium, blood phosphorus, 25(OH)D levels, and BMD considered as dependent variable ($OR = 2.278$, 95% CI 1.011 – 5.132, $P < 0.05$). **Conclusion** The lower levels in the normal range of TSH has a lower BMD and increased risk of osteoporosis in postmenopausal women.

Key words: thyroid stimulating hormone; bone mineral density; osteoporosis; blood calcium; blood phosphorus

随着社会的发展,医疗技术的进步,人们对健康的关注度增高,代谢性骨病逐渐增加,并受到学者的广泛关注。代谢性骨病中以骨质疏松为主,且骨质疏松症是一种严重的危害公众健康的疾病,使骨折风险增加,对人们的生活产生极大的影响。Abrahamsen 等^[1]认为甲状腺功能亢进可增加髌部骨折的风险。随着人们对 TSH 研究的深入,发现正常范围内 TSH 水平的波动亦可影响骨代谢。Leader 等^[2]发现 65 岁以上的女性正常低水平的 TSH 髌部骨折的风险明显增加。表明即使 TSH 在正常范围水平波动也能对骨密度(Bone mineral density, BMD)产生影响,进而在一定程度上改变骨折风险。虽然越来越多的学者开始关注正常范围内 TSH 水平与骨代谢的关系,但目前国内外研究结论不尽一致。国内关于健康人群中正常范围内 TSH 水平与骨密度、骨质疏松之间关系的研究较少且为小样本。本研究旨在探讨健康女性正常范围内血清 TSH 水平对骨代谢的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取参加《甲状腺疾病和碘营养状况全国调查-2014》甘肃地区的研究对象 2 885 人,经纳入与排除标准筛选后共有 896 名甲状腺功能正常的女性进入本研究。所有调查对象均选取参加《甲状腺疾病和碘营养状况全国调查-2014》甘肃地区的研究对象 2 885 人,均已签署知情同意书。纳入标准:年满 18 岁以上女性;汉族;在流调现场社区(村庄)居住 5 年以上。排除标准:1)既往甲状腺功能异常者,不论是否采用药物治疗;2)此次诊断甲状腺功能异常者;3)既往患糖尿病及此次诊断的糖尿病患者;(4)近 1 年内补充钙剂或维生素 D 治疗者;(5)既往患肾病、甲状旁腺功能异常、骨髓瘤、骨肿瘤或骨转移性肿瘤者;(6)长期使用糖皮质激素者。

最终入选对象共 896 名,其中包括未绝经女性 630 名,绝经期女性 266 名。

1.2 方法

1.2.1 一般资料:由统一培训的调查人员进行问卷

调查。调查内容包括:基本资料(年龄、性别、绝经年龄)、既往病史及用药情况。

测量所有调查对象的身高、体重、腰围,记录身高时精确到 0.1 cm;体重精确到 0.1 kg;计算体重指数(body mass index, BMI),腰围测定取腰部肋下缘与髂骨上缘连线中点的周径。受试者在接受测量时脱鞋只穿贴身衣裤。

收集所有对象的静脉血,血钙(calcium, Ca)、血磷(phosphorus, P)采用 BS-220 全自动生化分析仪(深圳麦瑞生物公司)检测,25-羟维生素 D(25(OH) vitD, 25-hydroxyvitaminD;)测定采用 RT-6000 酶标分析仪检测(深圳雷杜生命科学股份有限公司);骨密度测定采用 Osteosys EXA-3 000 双能 X 线骨密度仪测定(北京格瑞朗博科技发展有限公司),单位以 g/cm^2 表示,软件自动分析得出 T 值。采用 1994 年 WHO 推荐的方法,即测量的骨密度与同性别峰值骨密度相比,其骨密度下降的标准差(T 值),如有 1 个或 1 个以上部位 T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松; $-2.5 < T$ 值 ≤ -1 为骨量减少; T 值 > -1 为骨量正常。

1.2.2 研究对象分组:入选调查者甲状腺功能均在正常范围内($0.27 \text{ mIU/L} \leq TSH \leq 4.2 \text{ mIU/L}$)。根据 TSH 水平进行三分位数法分组,未绝经女性:T1 组($0.27 - 2.00 \text{ mIU/L}$)、T2 组($2.01 - 2.8 \text{ mIU/L}$)及 T3 组($2.81 - 4.2 \text{ mIU/L}$);绝经期女性:T1 组($0.27 - 2.01 \text{ mIU/L}$)、T2 组($2.02 - 3.23 \text{ mIU/L}$)及 T3 组($3.24 - 4.2 \text{ mIU/L}$)。按 T 值分为骨量正常或骨量减少组、骨质疏松组。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS21.0 软件进行统计学处理,正态分布计量数据采用均值 $\pm$ 标准差表示,计量资料多组间比较采用单因素方差分析;等级资料采用 spearman 相关分析;并对骨密度分层后进行二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组之间各指标比较

绝经期女性 T1 组和 T2 组的左前臂 BMD 均明显低于 T3 组 ($P < 0.05$), T1 组和 T2 组右跟骨 BMD 均明显低于 T3 组 (均 $P < 0.05$); T1 组与 T2 组左前臂 BMD 无统计学差异 ($P > 0.05$), T1 组与 T2

组之间右跟骨 BMD 无统计学差异 ($P > 0.05$); 3 组间 BMI、腰围、血钙、血磷、25(OH) vit D 水平无显著差异 (见表 2)。未绝经女性 3 组间各指标均无显著异常 (见表 1)。

表 1 未绝经女性 3 组 TSH 水平间骨代谢指标比较

Table 1 The comparison of indexes in bone metabolism among the three TSH levels of premenopausal women

分组 (n)	年龄 (year)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	25(OH) vit D (ng/mL)	左前臂 BMD (g/cm ²)	右跟骨 BMD (g/cm ²)
T1 (210)	31.54 ± 7.12	21.87 ± 2.87	76.45 ± 8.29	2.20 ± 0.11	1.07 ± 0.13	13.28 ± 5.78	0.42 ± 0.05	0.44 ± 0.09
T2 (210)	32.46 ± 7.21	24.39 ± 34.60	77.65 ± 8.08	2.21 ± 0.08	1.05 ± 0.12	13.06 ± 5.38	0.42 ± 0.05	0.42 ± 0.09
T3 (210)	32.92 ± 7.41	22.25 ± 3.22	78.00 ± 9.11	2.20 ± 0.07	1.06 ± 0.13	12.93 ± 5.20	0.43 ± 0.06	0.43 ± 0.09

表 2 绝经期女性 3 组 TSH 水平间骨代谢指标比较

Table 2 The comparison of indexes in bone metabolism among the three TSH levels of postmenopausal women

分组 (n)	年龄 (year)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	25(OH) vit D (ng/mL)	左前臂 BMD (g/cm ²)
T1 (89)	59.65 ± 10.86 [#]	23.57 ± 3.11	81.66 ± 8.67	2.19 ± 0.12	1.08 ± 1.32	12.30 ± 6.63	0.35 ± 0.10 [#]
T2 (89)	56.99 ± 9.29	24.19 ± 3.26	82.01 ± 8.32	2.20 ± 0.05	1.07 ± 0.12	12.00 ± 4.94	0.35 ± 0.09 [#]
T3 (89)	54.25 ± 7.52	23.44 ± 2.84	80.85 ± 7.88	2.18 ± 0.14	1.07 ± 0.14	12.13 ± 4.61	0.38 ± 0.80

注: [#] $P < 0.05$; 与 T3 组比较。

Note: [#] $P < 0.05$; compared with T3 group

2.2 分层后的 TSH 水平与 BMD 等级的相关性分析

spearman 相关性分析示: 绝经期女性分层后的 TSH 水平与右跟骨骨量等级呈负相关 ($r = -0.228$, $P < 0.05$), 绝经期女性分层后的 TSH 水平与左前臂骨量等级呈负相关 ($r = -0.145$, $P < 0.05$); 未绝经女性分层后的 TSH 水平与右跟骨或左前臂骨量等级无相关性 (见表 3)。

表 3 分层后 TSH 水平与骨量等级相关性分析

Table 3 Correlations between TSH levels and BMD grades

	未绝经女性		绝经期女性	
	跟骨	左前臂	跟骨	左前臂
r	-0.001	-0.010	-0.228	-0.145
P	0.987	0.810	0.000	0.023

2.3 二元 logistic 回归分析

以分组后 BMD 作为因变量, 校正性别、年龄、BMI、腰围、血钙、血磷、25(OH) vit D 后, 结果显示, 绝经期女性低水平 TSH 组出现右跟骨骨质疏松的风险是高水平 TSH 组的 2.278 倍 (见表 4)。

表 4 二元 logistic 回归分析

Table 4 Binary logistic analysis

分组	B	OR	P	95% CI
未绝经女性				
右跟骨				
T1 组	-0.006	0.994	0.988	0.453 - 2.179
T2 组	0.128	1.137	0.742	0.531 - 2.434
T3 组	0 ^a			
左前臂				
T1 组	-0.161	0.852	0.764	0.299 - 2.427
T2 组	-0.525	0.591	0.371	0.187 - 1.872
T3 组	0 ^a			
绝经期女性				
右跟骨				
T1 组	0.823	2.278	0.047	1.011 - 5.132
T2 组	0.425	1.530	0.306	0.678 - 3.451
T3 组	0 ^a			
左前臂				
T1 组	-0.091	0.913	0.858	0.338 - 1.462
T2 组	0.156	1.169	0.742	2.468 - 2.955
T3 组	0 ^a			

3 讨论

过去人们普遍认为甲状腺激素可以影响骨代

谢。甲状腺功能亢进者常伴有 BMD 减少及骨质疏松风险增高,甲状腺功能减退者与甲状腺功能正常者相比可发现髌关节 BMD 增加^[3,4]。

近年来关于 TSH 与骨代谢的研究越来越受学者关注。Hueston 等^[5]认为促甲状腺激素或许是比甲状腺激素反映甲状腺功能与骨代谢之间相互关系更加敏感的特殊指标,这可能是因为在下丘脑-垂体-甲状腺轴中,无论是正反馈调节,还是负反馈调节,TSH 都较甲状腺激素更加敏感,起着重要作用。有动物实验表明,TSH 受体 (Thyroid stimulating hormone receptor, TSHR) 基因敲除小鼠的骨形成低于正常小鼠,补充甲状腺激素后,骨形成略有升高,但仍低于正常对照^[6]。也有一项研究表明,甲状腺功能正常的老年女性随 TSH 水平的降低骨密度降低,而血清游离甲状腺素与骨密度无相关性^[7]。表明 TSH 可能独立于甲状腺激素影响骨形成。

本研究发现,绝经期女性 T1 或 T2 组的右跟骨及左前臂 BMD 均明显低于 T3 组;表明随着血清 TSH 水平的增高,绝经期女性右跟骨及左前臂 BMD 也随之升高。spearman 相关性分析示:绝经期女性分层后的 TSH 与右跟骨骨量等级呈负相关($r = -0.228, P < 0.05$),绝经期女性分层后的 TSH 与左前臂骨量等级呈负相关($r = -0.145, P < 0.05$),表明 TSH 越高骨量越高。二元 logistic 回归分析显示,绝经期女性 T1 组能够增加骨质疏松的风险($OR = 2.278, P < 0.05$),绝经期女性低水平 TSH 组是高水平 TSH 组骨质疏松发生风险的 2.278 倍。Waring A C 等^[8-10]研究发现正常范围内的血清 TSH 水平中,低 TSH 水平与髌关节骨折显著相关,高 TSH 水平与腰椎及股骨颈 BMD 增加相关。而且,Abrahamsen 等^[1]研究表明,在甲状腺功能正常者,TSH 每减少 1 个标准单位髌部的骨折风险和臀部、肱骨、前臂、脊柱等部位的骨质疏松性骨折率均显著增加。Leader 等^[2]也发现正常低水平的 TSH 髌部骨折的风险明显增加。Noh 等^[11]研究证明正常低限值 TSH 绝经后妇女腰椎骨质疏松患病率是 TSH 正常高限值者的 2.2 倍。Leader 等^[2]通过对 9421 名老年女性,进行 8 年的随访发现 TSH 低水平组的髌骨骨折率比中间 TSH 水平组高。Svare 等^[10]也发现绝经后女性血清促甲状腺激素水平与前臂或髌骨骨折的发生率均无相关性,但当 TSH 水平 < 0.5 mU/L 时,髌骨骨折的风险会增高。韩国也有一项包括了甲状腺功能正常的 674 名老年女性和 343 名老年男性的研究表明,在校正了年龄、BMI 和游离甲状腺激素,25

(OH)D,甲状旁腺激素,吸烟、饮酒、绝经时间,老年女性正常低水平 TSH 组骨质疏松患病风险是高水平 TSH 组的 1.9 倍^[7]。

然而,关于 TSH 水平与骨代谢的研究目前国内也有一些不一致的报道。台湾有一项研究结果显示年轻男性和绝经后女性血清总甲状腺水平与骨密度呈负相关,而 TSH 与骨密度无相关性^[12]。一项左甲状腺素抑制 TSH 治疗 93 例甲状腺癌患者的研究表明,绝经后女性骨密度降低,而绝经前女性及男性骨密度无明显改变,表明绝经状态可加速骨量丢失^[13]。有研究表明 TSH 水平的变化不仅取决于种族,也随年龄的增长而增长^[14]。这些结果出现不一致的原因可能与种族或年龄的差异,测量 BMD 的部位不同有关。

TSH 对骨代谢影响的机制目前尚不十分清楚。有研究表明,TSHR 存在于成骨细胞和破骨细胞中^[15]。多数研究证实促甲状腺激素抑制破骨细胞的形成、分化及功能是通过调节某些细胞因子来实现的^[16-18]。TSH 可通过作用于前骨细胞和前成骨细胞上的 TSHR,直接影响骨重建、成骨细胞的骨形成作用和破骨细胞的骨吸收作用^[19]。TSHR 基因敲除的小鼠骨密度降低,并伴随严重的骨质疏松,甚至局灶性骨样硬化^[16]。上述研究表明 TSH 的改变可能会影响骨代谢,其作用主要是通过 TSHR 实现的。

综上所述,本研究结果提示绝经期女性正常偏低水平的 TSH 更容易发生骨密度的降低,易患骨质疏松症。因此,在健康绝经期女性人群中,使 TSH 处于正常高水平可能有利于更好地预防骨质疏松。TSH 与骨代谢相关性的研究可能为骨质疏松症的治疗提供新的辅助方法。

【参 考 文 献】

- [1] Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, et al. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures-the OPENTHYRO register cohort [J]. J Bone Miner Res, 2014,29(9):2040-2050.
- [2] Leader A, Ayzensfeld RH, Lishner M, et al. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014,99(8):2665-2673.
- [3] El HeHM, Chonaim M, SSh EG, et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men [J]. BMC Endocr Disord, 2011,11:15.
- [4] Tsourdi E, Rijntjes E, Köhrle J, et al. Hyperthyroidism and

- Hypothyroidism in Male Mice and Their Effects on Bone Mass, Bone Turnover, and the Wnt Inhibitors Sclerostin and Dickkopf-1[J]. *Endocrinology*, 2015,156(10):3517-3527.
- [5] Hueston W J. Treatment of hypothyroidism [J]. *Am Fam Physician*, 2001,64(10):1717-1724.
- [6] Zhang W, Zhang Y, Liu Y, et al. Thyroid-stimulating hormone maintains bone mass and strength by suppressing osteoclast differentiation[J]. *J Biomech*, 2014,47(6):1307-1314.
- [7] Lee SJ, Kim KM, Lee EY, et al. Low Normal TSH levels are Associated with Impaired BMD and Hip Geometry in the Elderly [J]. *Aging Dis*, 2016,7(6):734-743.
- [8] Waring A C, Harrison S, Fink H A, et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: The MrOS study[J]. *J Bone Miner Res*, 2013,28(3):472-479.
- [9] Skripnikova IA, Abirova ES, Alyasova PA, et al. Associations of lipoproteins with bone mass in postmenopausal women[J]. *Ter Arkh*, 2016,88(1):82-88.
- [10] Svare A, Nilsen TI, Asvold BO, et al. Does thyroid function influence fracture risk? Prospective data from the HUNT2 study, Norway[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013,169(6):845-852.
- [11] Noh HM, Park YS, Lee J, et al. A cross-sectional study to examine the correlation between serum TSH levels and the osteoporosis of the lumbar spine in healthy women with normal thyroid function[J]. *Osteoporos Int*, 2015,26(3):997-1003.
- [12] Lin JD, Pei D, Hsia TL, et al. The relationship between thyroid function and bone mineral density in euthyroid healthy subjects in Taiwan[J]. *Endocr Res*, 2011,36(1):1-8.
- [13] Kim MK, Yun KJ, Kim MH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *Bone*, 2015,71:101-105.
- [14] Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(2):496-502.
- [15] Sun L, Davies TF, Blair HC, et al. TSH and bone loss[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006,1068:309-318.
- [16] Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH Is a Negative Regulator of Skeletal Remodeling[J]. *Cell*, 2003, 115(2):151-162.
- [17] Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone [J]. *Calcif Tissue Int*, 2003,73(3):205-209.
- [18] Sampath TK, Simic P, Sendak R, et al. Thyroid-stimulating hormone restores bone volume, microarchitecture, and strength in aged ovariectomized rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2007,22(6):849-859.
- [19] Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, et al. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density [J]. *Bone*, 2010, 46(3):747-751.

(收稿日期: 2017-11-20; 修回日期: 2018-03-18)