

2型糖尿病患者促甲状腺激素与骨质疏松关系的研究

张利红¹ 杨文娟² 田竹芳¹ 李恒^{1*}

1. 西安市中心医院内分泌科, 陕西 西安 710003

2. 延安大学医学院, 陕西 延安 716000

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 01-0079-06

摘要: **目的** 研究2型糖尿病患者中骨密度(BMD)与促甲状腺激素水平的关系,探讨2型糖尿病中骨质疏松的可能危险因素。**方法** 收集西安市中心医院内分泌科2017年1月至2018年5月住院的2型糖尿病患者151例,其中男性79例,女性72例。测定一般生化指标、甲状腺功能及骨代谢指标,双能X线骨密度仪测定BMD。对比不同性别之间非骨质疏松(non-OP)及骨质疏松(OP)患者上述指标的差异;Pearson相关分析法分析腰椎及股骨颈BMD与各临床指标之间的关系,多因素logistic回归分析方法探索不同性别组2型糖尿病患者骨质疏松的可能危险因素。**结果** 1.男性2型糖尿病患者中,non-OP组 FT_3 较OP组明显升高,女性2型糖尿病患者组OP患者TSH明显高于对照组,BMI明显低于对照组($P<0.05$);2.女性腰椎及股骨颈BMD均与TSH负相关($r=-0.290$ 及 -0.239 $P<0.05$),男性BMD与TSH无相关性,无论男女,股骨颈BMD与年龄呈负相关($r=-0.242$ 及 -0.363 $P<0.05$)、与BMI呈正相关($r=0.263$ 及 0.469 $P<0.05$);3.多因素logistic回归分析示,TSH是女性2型糖尿病患者骨质疏松的主要影响因素($OR=2.581$, 95%CI 1.210-5.504, $P=0.014$)。**结论** 2型糖尿病患者中,随着年龄的增大和BMI的降低骨质疏松发生的风险增高;女性2型糖尿病患者中TSH升高是OP发生的主要危险因素。

关键词: 骨质疏松症;2型糖尿病;促甲状腺激素;骨密度

The association between thyrotropin level and osteoporosis in patients with type 2 diabetes

ZHANG Lihong¹, YANG Wenjuan², TIAN Zhufang¹, LI Heng^{1*}

1. Department of Endocrinology, The Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003

2. College of Medicine, Yan'an University, Yan'an 716000, China

* Corresponding author: Li Heng, Email: hengli329@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between osteoporosis and thyrotropin level and the potential risk factors of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 151 patients (79 males and 72 females) with T2DM in our hospital were selected. BMD of the lumbar spine 1-4 (L_{1-4}) and the femoral neck of all the patients were detected using dual-energy X-ray absorptiometry. In different gender group according to the T score, patients were divided into OP group and non-OP group. The differences of general condition and biochemical parameters between the OP group and non-OP group were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between BMD and clinical indicators. Logistic regression analysis was used to explore the possible risk factors of osteoporosis. **Results** 1) In male group, FT_3 of non-OP patients was higher than that of OP patients ($P<0.05$). In the female group there were significant differences in BMI and TSH between OP group and non-OP group ($P<0.05$). 2) Pearson correlation analysis showed that in female group both lumbar spine and femoral neck BMD were negatively correlated with TSH. Both in men and women, femoral neck BMD was negatively correlated with age ($r=-0.242$ and -0.363 , $P<0.05$), and positively correlated with BMI ($r=0.263$ and 0.469 , $P<0.05$). 3) Multivariate logistic regression analysis showed that TSH was the main influencing factor of osteoporosis in female patients with type 2 diabetes ($OR=2.581$, 95%CI 1.210-5.504, $P=0.014$). **Conclusion** In patients with type 2 diabetic, with the increase of age and decrease of BMI, the risk of osteoporosis increases. In elderly females with type 2 diabetic patients, BMD is closely related to the level of TSH. The patients with higher TSH level are more likely to have low BMD.

Key words: osteoporosis; type 2 diabetes; thyrotropin; bone mineral density

随着社会的发展,人口老龄化的到来,2 型糖尿病的发病率逐年提高,2 型糖尿病合并骨质疏松也越来越受到关注^[1-2]。多项研究表明,糖尿病是骨质疏松的独立危险因素之一^[3-5]。2 型糖尿病对骨质疏松的影响是多因素的,糖尿病患者的内分泌系统和代谢发生诸多变换,代谢产物或其他局部发生改变的物质通过多种信号途径直接或间接影响骨质疏松的发生和发展。而促甲状腺激素(TSH)作为一种激素参与了多种内分泌疾病的发生及发展,多项研究表明,TSH 水平与骨代谢有非常密切的关系^[6-8]。而在 2 型糖尿病患者中,关于 TSH 对骨代谢影响的研究却鲜有报道,本研究以此为出发点,试图探索 2 型糖尿病中骨质疏松与 TSH 的关系,为患者临床治疗提供可能的证据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2017 年 1 月至 2018 年 5 月于我院内分泌科收住的甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者 151 例(男性 79 例、女性 72 例),年龄 52-84 岁,女性均已绝经。其中骨质疏松 58 例(其中男性 26 例,女性 32 例),非骨质疏松 93 例。患者基本资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 临床资料:入组者测量身高(m)、体重(kg),计算体重指数体重/身高²(BMI)。

1.2.2 生化指标测定:入组者于清晨 6 时抽取空腹静脉血。糖化血红蛋白(HbA1c):使用色谱法测定(美国伯乐公司 D10);游离 T3(FT3)、游离 T4(FT4)、促甲状腺素(TSH)、甲状旁腺素(PTH)、维生素 D(VitD)使用电化学发光法测定(德国西门子公司电化学发光仪 E601),甲状腺功能正常值:FT3 3.1-6.8pmol/L, FT4 12-22pmol/L, TSH 0.27-4.7μIU/mL,维生素 D 正常值:≥30ng/mL;PTH 正常值:15-65pg/mL。血脂(总胆固醇 TC,甘油三酯 TG,高密度脂蛋白 HDL、低密度脂蛋白 LDL)、肾功能(血尿素氮 BUN,肌酐 Cr)采用美国 Beckman AU5800 全自动生化分析仪测定;骨代谢指标(I 型前胶原 N 端肽 P1NP、血 I 型胶原羧基端降解产物 β-cross)试剂盒购自美国 RD 公司,使用 ELISA 法测定。以上仪器均由具备资质的固定人员操作并定期对仪器进行质检。

1.2.3 骨密度测定:美国 HOLOGIC 公司生产的 Discovery 双能 X 射线骨密度仪(DEXA),腰椎(L₁-L₄)及股骨颈的骨密度值,以骨矿面密度(g/cm²)表

示,软件自动分析得出 T 值。仪器由专业人员操控,每日进行质控。

1.3 诊断标准

糖尿病的诊断标准参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;症状+随机血糖≥11.1 mmol/L,或空腹血糖≥7.0 mmol/L,或 OGTT 中 2 h 血浆葡萄糖≥11.1 mmol/L;症状不典型者,需另一天再次证实。

骨质疏松的诊断标准:参照 2011 年世界卫生组织推荐的骨质疏松诊断标准:骨密度(BMD)用 T 值表示,腰椎(L₁-L₄)及股骨颈任一部位 T 值≤-2.5 为骨质疏松,T 值>-2.5 为非骨质疏松,包括正常骨密度和骨量减少。

排除标准:1 型糖尿病、既往甲状腺疾病及服用影响甲状腺功能药物史、孕妇及哺乳期患者及近期有严重感染、手术、外伤及严重心、肝、肾功能不全的患者,严重脑血管疾病后遗症者,合并甲状旁腺疾病者,恶性肿瘤患者,长期卧床者,服用影响骨代谢的药物者(如糖皮质激素、维生素 D 及其衍生物、钙、双膦酸盐等)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行分析。正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;两组间均数比较采用独立样本的 t 检验;骨质疏松的患病率以百分比表示;Pearson 相关分析研究骨密度(BMD)与各临床指标之间相关性;骨质疏松危险因素的分析采用多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别组中骨质疏松组与非骨质疏松组相关临床指标及骨代谢相关指标的差异

不同性别的 2 型糖尿病患者,根据有无骨质疏松分组,比较两组间的年龄、病程、BMI、甲功、肾功、血脂、HbA1C、PTH、β-Cross、P1NP、VitD 等指标之间的差异,如表 1 所示,在男性患者中,FT3 在骨质疏松中与非骨质疏松组存在差异($P < 0.05$),而在女性中,发现在两组间 BMI、TG、TSH 存在显著性差异($P < 0.05$)。

2.2 2 型糖尿病患者中股骨颈及腰椎骨密度与各临床指标之间的相关性

Pearson 相关分析结果提示,男性组股骨颈 BMD 与年龄呈负相关、与 BMI、β-cross 呈正相关($P < 0.05$),腰椎 BMD 与各临床指标间无明显相关性;女性组腰椎及股骨颈 BMD 均与 TSH 呈负相关,股

骨颈 BMD 与年龄呈负相关,与 BMI 正相关 ($P<0.05$),详见表 2,表 3。

表 1 2 型糖尿病中骨质疏松与非骨质疏松组患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between osteoporosis and non-osteoporosis group of patients with type 2 diabetes mellitus (mean $\pm$ SD)

OP	男(79)		P	女(72)		P
	No (53,67.1%)	Yes (26,32.9%)		No (40,55.6%)	Yes (32,44.4%)	
年龄(岁)	60.43 $\pm$ 7.55	62.5 $\pm$ 10.28	0.315	60.38 $\pm$ 10.88	65.09 $\pm$ 9.05	0.053
病程(年)	6.66 $\pm$ 7.26	7.02 $\pm$ 5.36	0.826	8.07 $\pm$ 7.72	6.49 $\pm$ 5.38	0.310
BMI(Kg/m ²)	24.55 $\pm$ 2.86	24.26 $\pm$ 3.16	0.683	24.86 $\pm$ 4.12	22.75 $\pm$ 2.72	0.011*
HbA1C(%)	8.72 $\pm$ 2.25	9.28 $\pm$ 2.39	0.314	8.73 $\pm$ 2.52	8.73 $\pm$ 2.16	1.000
FT3(pmol/L)	4.96 $\pm$ 0.79	4.54 $\pm$ 0.54	0.016*	4.41 $\pm$ 0.67	4.4 $\pm$ 0.51	0.926
FT4(pmol/L)	17.05 $\pm$ 2.24	16.82 $\pm$ 2.45	0.679	16.89 $\pm$ 2.34	15.96 $\pm$ 1.6	0.058
TSH(μ IU/mL)	2.4 $\pm$ 1.08	2.38 $\pm$ 0.92	0.963	2.96 $\pm$ 1.36	4.06 $\pm$ 1.99	0.010*
BUN(μ mol/L)	5.53 $\pm$ 1.4	5.84 $\pm$ 1.63	0.389	5.61 $\pm$ 1.99	5.18 $\pm$ 1.98	0.358
Cr(μ mol/L)	63.36 $\pm$ 16.64	68.42 $\pm$ 20.16	0.240	53.26 $\pm$ 18.86	51.31 $\pm$ 14.72	0.636
TC(mmol/L)	4.25 $\pm$ 0.88	4.51 $\pm$ 1.21	0.326	4.61 $\pm$ 1.14	4.64 $\pm$ 1.04	0.911
TG(mmol/L)	2.55 $\pm$ 2.53	1.78 $\pm$ 1.08	0.062	2.28 $\pm$ 1.35	1.69 $\pm$ 0.82	0.032*
HDL(mmol/L)	1.06 $\pm$ 0.22	1.12 $\pm$ 0.23	0.238	1.2 $\pm$ 0.25	1.27 $\pm$ 0.23	0.244
LDL(mmol/L)	2.37 $\pm$ 0.74	2.64 $\pm$ 0.95	0.164	2.76 $\pm$ 1.04	2.77 $\pm$ 1.05	0.967
PTH(pg/mL)	47.36 $\pm$ 15.73	45.55 $\pm$ 29.05	0.790	41.13 $\pm$ 13.25	38.88 $\pm$ 18.22	0.626
β -cross(ng/mL)	0.37 $\pm$ 0.20	0.31 $\pm$ 0.2	0.401	0.41 $\pm$ 0.23	1.22 $\pm$ 3.53	0.265
P1NP(ng/mL)	33.01 $\pm$ 8.78	39.72 $\pm$ 15.96	0.078	41.08 $\pm$ 14.22	57.59 $\pm$ 40.84	0.078
VitD(ng/mL)	14.2 $\pm$ 9.16	14.58 $\pm$ 6.52	0.896	13.68 $\pm$ 8.41	12.25 $\pm$ 7.10	0.544

* $P<0.05$ 。

表 2 腰椎骨密度与各临床指标的相关性

Table 2 Correlation between bone mineral density of the lumbar spine and clinical indicators

性别	变量	年龄	BMI	病程	FT3	FT4	TSH	PTH	β -cross	P1NP	VitD
男	r	0.020	0.175	-0.086	0.176	0.004	-0.117	0.066	0.041	-0.224	-0.021
	P	0.863	0.122	0.449	0.121	0.969	0.303	0.670	0.790	0.145	0.898
女	r	-0.228	0.194	0.097	-0.059	0.184	-0.290	0.031	-0.138	-0.223	0.114
	P	0.054	0.103	0.418	0.620	0.121	0.013*	0.835	0.355	0.133	0.463

* $P<0.05$ 。

表 3 股骨颈骨密度与各临床指标的相关性

Table 3 Correlation between bone mineral density of the femoral neck and clinical indicators

性别	变量	年龄	BMI	病程	FT3	FT4	TSH	PTH	β -cross	P1NP	VitD
男	r	-0.242	0.263	-0.168	0.187	-0.090	-0.044	-0.055	0.317	-0.019	0.117
	P	0.032*	0.020*	0.142	0.101	0.434	0.700	0.725	0.036*	0.903	0.482
女	r	-0.363	0.469	0.003	0.032	0.078	-0.239	0.200	-0.212	-0.255	0.027
	P	0.003**	0.000**	0.980	0.800	0.530	0.050*	0.198	0.177	0.103	0.870

** $P<0.01$, * $P<0.05$ 。

2.3 2 型糖尿病中 OP 危险因素的多因素 logistic 回归分析

以是否 OP 为因变量,筛选出年龄、BMI、TSH、PTH、P1NP、 β -cross 为自变量进行 logistic 回归分析,发现在男性中,P1NP 较高者骨质疏松发生风险增加(OR=1.122, $P=0.013$);女性中,BMI 较高者骨质疏松发生风险小(OR=0.796, $P=0.048$),TSH、P1NP 较高者骨质疏松发生风增加(OR=2.581, $P=0.014$;OR=1.052, $P=0.039$)。详见表 4。

3 讨论

随着糖尿病发病率的升高,糖尿病患者中骨质疏松的发生也越来越受到重视。目前骨质疏松及骨折已成为糖尿病患者的一个严重的并发症,研究表明,女性糖尿病患者绝经后骨质疏松发生比例高于非糖尿病者,且年轻的糖尿病患者骨质疏松的发生也并不少见^[9]。

表 4 2 型糖尿病患者中骨质疏松危险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus									
男	OR	95% CI		P	女	OR	95% CI		P
		下限	上限				下限	上限	
年龄	1. 039	0. 939	1. 149	0. 462	年龄	1. 081	0. 986	1. 186	0. 098
BMI	1. 023	0. 759	1. 378	0. 882	BMI	0. 796	0. 635	0. 998	0. 048 *
TSH	1. 050	0. 509	2. 164	0. 896	TSH	2. 581	1. 210	5. 504	0. 014 *
PTH	0. 993	0. 956	1. 033	0. 742	PTH	0. 989	0. 938	1. 043	0. 675
β-cross	0. 001	0. 000	1. 136	0. 060	β-cross	0. 886	0. 332	2. 361	0. 808
P1NP	1. 122	1. 025	1. 228	0. 013 *	P1NP	1. 052	1. 003	1. 104	0. 039 *

* P<0. 05。

糖尿病患者骨质疏松的原因复杂,目前已知的有胰岛素生长因子-1 (insulin—like growth factor 1, IGF-1)和硬骨素 (sclerostin);高血糖和糖基化代谢产物 AGEs;血清甲状旁腺激素 (PTH)和骨钙素 (osteocalcin,OC);还有降糖药物对 T2DM 骨代谢的影响。

近年的研究表明,促甲状腺激素与骨质疏松的关系密切,TSH 通过与细胞膜上 7 次跨膜 G 蛋白耦联受体-TSH 受体(TSH receptor, TSHR)结合,发挥促进甲状腺滤泡生长、甲状腺激素合成及分泌的作用。TSHR 主要表达于甲状腺滤泡细胞,但其在成骨细胞、破骨细胞、肾脏、脑组织、心脏、睾丸、淋巴细胞以及脂肪细胞中亦有表达^[10-12]。关于甲状腺功能亢进症引起骨质疏松的研究较多,其机制也较复杂^[13-15]。也有研究显示,患有亚临床甲亢或亚临床甲减的老年男性髋部骨折风险会增加^[16]。我国学者梁利波等^[17]研究发现,与同年龄健康组相比,亚临床甲减患者的骨量丢失升高、血钙浓度降低。甲减可累及骨代谢,导致骨转换减慢,骨折风险性增加^[18]。而 2 型糖尿病中骨质疏松发生率高,关于 TSH 与其相关性的研究却相对较少。

本研究中女性患者无论是腰椎还是股骨颈 BMD 均与 TSH 呈负相关,说明随着 TSH 的升高,BMD 是下降的,而 Logistic 回归分析提示 TSH 水平升高是骨质疏松的危险因素,对于甲功正常的绝经期女性来说,TSH 每升高 1μIU/mL,骨质疏松发生的概率升高了 2. 58 倍,而这在男性中表现并不明显。考虑原因有以下几点:1. TSH 通过与破骨细胞或成骨细胞上的 TSHR 结合,引起破骨作用与成骨作用之间的失衡,导致了骨量减少乃至骨质疏松的发生。而在该过程中,TSHR 的突变可以引起 TSHR 的自身激活,也可能是造成骨量减少乃至骨质疏松的原因^[19],而有研究显示,肥胖组大鼠 TSHR 在睾周脂肪及甲状腺组织的表达显著高于对照组^[20],其

可能也参与了胰岛素抵抗,而在女性 2 型糖尿病患者中,成骨细胞及破骨细胞上的 TSHR 水平是否与男性有所不同及其是否存在突变有待于进一步研究。2.绝经期女性 TSH 水平的升高与雌激素的降低有关,雌激素可增加甲状腺结合球蛋白水平进而影响甲状腺功能^[21],我国学者梁君慧等^[22]的研究也提示绝经期女性 TSH 水平升高。近期也有研究表明,对切除卵巢的大鼠给予不同性激素干预后,其子宫 TSHR 的表达差异明显,进而影响了 TSH 及甲状腺激素水平^[23]。而对于绝经期女性来说,TSHR 水平可能也是和性激素水平密切相关的,从而影响了骨代谢水平。3.研究表明,TSH 对甲状腺细胞的作用大部分是通过 G 蛋白-腺苷酸环化酶-cAMP 系统起作用的,而此过程受到细胞内钙离子浓度的影响^[24]。维生素 D 缺乏时钙离子通道关闭,导致细胞内钙离子浓度变化,影响 TSH 的信号通路^[25],垂体代偿性地分泌更多的 TSH。我国学者刘佳等认为,在 2 型糖尿病中,血清维生素 D 水平与 TSH 水平呈负相关^[26],这与我们的研究结果是一致的(虽无统计学差异,但骨质疏松组 TSH 水平高,而维生素 D 水平较低)。

本研究中,Pearson 相关分析结果显示,在不同性别中高龄及低 BMI 均与股骨颈 BMD 显著相关,既往对于老年男性 2 型糖尿病骨质疏松的研究中,发现高龄、长病程、高血糖及低 BMI 是其危险因素^[27],其中年龄、BMI 与 BMD 的关系与我们的研究结果一致,我们的结果中病程、高血糖等未见显著性差异,这可能与我们的病例相对较少有关。多因素回归分析提示 P1NP 升高增加骨质疏松发生风险,说明老年 2 型糖尿病中骨质疏松患者骨形成是增强的,呈高转换状态,这可能与我们所入组的患者的年龄有关,既往的研究证明,高转换型骨质疏松年龄多在 50-70 岁,而低转换型骨质疏松年龄更大,多在 70 岁以上^[28]。

综上所述,2 型糖尿病患者中,随着年龄的增长和 BMI 的降低骨质疏松发生的风险增高;2 型糖尿病中 50 岁以上男性及绝经期女性呈高转换型骨质疏松;TSH 参与了绝经期女性骨质疏松的发生,其机制可能与 TSHR 表达异常、低雌激素水平、低维生素 D 水平有关。对于绝经期女性应行 TSH 及骨密度检测,评估骨质疏松的风险,必要时给予相应治疗。

【 参 考 文 献 】

- [1] Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the fragility fracture population of a region of Southern Italy. [J]. Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents, 2016, 30(1):297.
- [2] Majumdar S R, Josse R G, Mu L, et al. Does Sitagliptin Affect the Rate of Osteoporotic Fractures in Type 2 Diabetes? Population-Based Cohort Study [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101(5):1963.
- [3] Jung J K, Kim H J, Lee H K, et al. Fracture Incidence and Risk of Osteoporosis in Female Type 2 Diabetic Patients in Korea[J]. Diabetes & Metabolism Journal, 2012, 36(2):144-150.
- [4] Rathmann W, Kostev K. Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care[J]. Journal of Diabetes & Its Complications, 2015, 29(6):766-70.
- [5] Jie W, You W, Jing Z, et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies[J]. International Orthopaedics, 2016, 40(6):1299-1307.
- [6] Lee W Y, Oh K W, Rhee E J, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women.[J]. Archives of Medical Research, 2006, 37(4):511-516.
- [7] Kim D J, Khang Y H, Koh J M, et al. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women [J]. Clinical Endocrinology, 2006, 64(1):86-90.
- [8] Abe E; Marians RC; Yu W; Wu XB; Ando T; Li Y; Iqbal J; Eldeiry L; Rajendren G; Blair HC; Davies TF; Zaidi M. TSH Is a Negative Regulator of Skeletal Remodeling [J]. Cell, 2003, 115(2):151-162.
- [9] Majumdar S R, Josse R G, Lin M, et al. Does Sitagliptin Affect the Rate of Osteoporotic Fractures in Type 2 Diabetes? Population-Based Cohort Study [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101(5):1963.
- [10] Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH Is a Negative Regulator of Skeletal Remodeling[J]. Cell, 2003, 115(2):151-162.
- [11] Szkudlinski M W, Fremont V, Ronin C, et al. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships [J]. Physiological Reviews, 2002, 82(2):473-502.
- [12] Davies T, Marians R, Latif R. The TSH receptor reveals itself [J]. Journal of Clinical Investigation, 2002, 110(2):161.
- [13] Göthe S, Wang Z, Ng L, et al. Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation [J]. Genes Dev, 1999, 13(10):1329-1341.
- [14] Yamoah K, Brebene A, Baliram R, et al. High-mobility group box proteins modulate tumor necrosis factor- α expression in osteoclastogenesis via a novel deoxyribonucleic acid sequence. [J]. Molecular Endocrinology, 2008, 22(5):1141-1153.
- [15] Bassett J H, O'Shea P J, Sriskantharajah S, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. [J]. Molecular Endocrinology, 2007, 21(5):1095.
- [16] Lee J S, Fink H A, Vu J, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Incident Hip Fracture in Older Adults [J]. Archives of Internal Medicine, 2010, 170(21):1876.
- [17] 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 [J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(1):66-69.
- Liang Libo, Wang Youjuan, Zhang Mei, et al. Study on the correlation between subclinical hypothyroidism and bone mineral density and bone metabolism [J]. Journal of sichuan university (medical edition), 2014, 45(1):66-69. (in Chinese)
- [18] Demartini De AC, Kulak AM, Borba VC, et al. Bone mineral density of children and adolescents with congenital hypothyroidism [J]. Arq Bras Endocrinol, 2007, 51(7):1084—1092.
- [19] 陈锐雄, 李文锐. 促甲状腺素及其受体与骨质疏松关系的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(10):746-749.
- Chen Ruixiong, Li Wenrui. Research progress in the relationship between thyrotropin and its receptor and osteoporosis [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2007, 13(10):746-749. (in chinese)
- [20] 郭娟. TSH 受体在肥胖鼠甲状腺和脂肪组织中的表达变化 [D]. 天津医科大学, 2013.
- Guo Juan. Expression of TSH receptor in thyroid and adipose tissue of obese rats [D]. Medical University Of Tianjin, 2013. (in Chinese)
- [21] Redmond G P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. [J]. Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association, 2004, 14 Suppl 1 (supplement 1):S5.
- [22] 梁君慧, 巩志勇, 赵冰, 等. 绝经后妇女骨密度改变与血清激素水平变化 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1):69-71.
- Liang Junhui, Gong Zhiyong, Zhao Bing, et al. Changes in bone mineral density and serum hormone levels in postmenopausal women [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2000, 6(1):69-71. (in Chinese).
- [23] Sayem A S M, Giribabu N, Karim K, et al. Differential expression of the receptors for thyroid hormone, thyroid stimulating hormone, vitamin D and retinoic acid and extracellular signal-regulated kinase in uterus of rats under

influence of sex-steroids [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 100:132-141.

[24] Szkudlinski M W, Fremont V, Ronin C, et al. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships [J]. Physiological Reviews, 2002, 82(2):473-502.

[25] Li Y C, Amling M, Pirro A E, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice[J]. Endocrinology, 1998, 139(10):4391-4396.

[26] 刘佳, 徐援, 宁志伟, 等. 2 型糖尿病患者血清维生素 D 水平与甲状腺功能的关系研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(3):245-248.

Liu Jia, Xu Yuan, Ning Zhiwei, et al. research on the relationship between serum vitamin D level and thyroid function

in patients with type 2 diabetes [J]. Journal of endocrine metabolism in China, 2015, 31 (3): 245-248. (in Chinese)

[27] 曹国磊, 王思瑶, 李思源, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者骨密度情况及相关影响因素 [J]. 中国老年学, 2017, 37 (3): 612-613.

Cao Guolei, Wang Siyao, Li Siyuan, et al. Bone mineral density and related factors in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese gerontology, 2017, 37 (3): 612-613. (in Chinese).

[28] 薛延. 老年骨质疏松患者骨代谢标志物的检测与应用[J]. 中华老年医学杂志, 2006, 25(6):410-413.

Xue Yan. Detection and application of markers of bone metabolism in elderly patients with osteoporosis. [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2006, 25 (6): 410-413. (in Chinese)

(收稿日期:2018-04-20;修回日期: 2018-05-27)

(上接第 78 页)

[12] Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1):226-233.

[13] Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, et al. Titer-Dependent Effect of Anti-Citrullinated Protein Antibodies On Systemic Bone Mass in Rheumatoid Arthritis Patients[J]. Calcified Tissue Int, 2017, 101(1):1-7.

[14] 刘瑜, 褚夫兵. 类风湿关节炎患者发生骨质疏松性椎体压缩性骨折的危险因素分析[J]. 山东医药, 2017, 57(16): 57-58.

Yu Liu, Fubing Chu, et al. Analysis of risk factors of osteoporotic vertebral compression fractures in rheumatoid arthritis patients [J]. Shandong Med J. 2017, 57(16):57-58. (in Chinese)

[15] Silverman N E, Nicklas B J, Ryan A S. Addition of aerobic exercise to a weight loss program increases BMD, with an associated reduction in inflammation in overweight postmenopausal women[J]. Calcified Tissue International, 2009, 84(4):257-265.

[16] 耿晔, 刘秀梅. CD4+CD25+T 细胞表面 GITR 及血清中 IL-6、IL-17 在类风湿关节炎中的作用及意义[J]. 中国医疗前沿月刊, 2011, 06(5):3-4.

Ye geng, Xiumei Liu. the levels of GITR on CD4+CD25+T cells and serum cytokines IL-6, IL-17 in patients with rheumatoid arthritis[J]. National Medical Frontiers of China. 2011, 06(5): 3-4. (In Chinese)

[17] 刘海. 类风湿性关节炎并发骨质疏松患者骨密度、骨代谢指标与血清 IL-17、MMP-9 水平的关系[J]. 河北医药, 2015 (17):2576-2579.

Hai Liu. Correlation between bone mineral density, bone metabolic biochemical markers and serum IL-17, MMP-9 in patients with rheumatoid arthritis complicated by osteoporosis[J]. Hebei Medical Journal. 2015(17):2576-2579. (In Chinese)

[18] 胡晶, 高克明, 周琼竦, 等. 早期类风湿关节炎骨质疏松发生情况研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(3):351-357.

Jing Hu, Keming Gao, Qionsong Zhou et al. Study of osteoporosis related factors in the early rheumatoid arthritis[J]. Chin J Osteoporos, 2016, 22(3):351-357. (In Chinese)

(收稿日期: 2018-03-07;修回日期: 2018-04-13)