

· 临床研究 ·

Graves 病骨质疏松患者免疫功能状况及引起骨质疏松的作用机制研究

刘欣荣 苏俊平* 陈云霞 陈雪 马莹 刘贝妮 刘春燕
沧州市人民医院内分泌科, 河北 沧州 061000

中图分类号: R589;R581.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0813-04

摘要: **目的** 探讨甲状腺功能亢进症(Graves 病)合并骨质疏松的患者自身免疫指标水平以及作用的机制。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 9 月在我院内分泌科住院部或门诊接受治疗的 Graves 患者以及健康体检人群。其中患者 126 例,根据骨密度含量分为正常骨量组 38 例、骨量减少组 42 例和骨质疏松组 46 例。同时选取同期在我院进行体检的健康人群 40 例作为空白对照。对比分析 4 个组患者的免疫功能指标水平。**结果** 正常骨量组、骨量减少组和骨质疏松组 Graves 患者的 T 淋巴细胞亚群水平(CD3、CD4、CD8)均低于对照组;细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IGF-I 水平高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IGF-I 水平与 FT3、FT4 均呈正相关关系,且相关系数具有统计学意义($P < 0.05$)。然而,细胞因子水平与 TSH 呈负相关关系,相关系数也具有统计学意义($P < 0.05$)。亚群水平(CD3、CD4、CD8)均低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** Graves 患者随着自身机体骨密度的降低,免疫功能也随之发生改变,细胞炎症因子水平逐渐升高。同时,细胞炎症因子与甲状腺功能具有正相关关系,参与机体的免疫应答反应,导致甲状腺功能的转变,不利于 Graves 病的治疗。

关键词: Graves 病;骨质疏松;免疫功能;骨密度

Immune function and mechanism of osteoporosis in patients with Graves disease

LIU Xinrong, SU Junping*, CHEN Yunxia, CHEN Xue, MA Ying, LIU Beini, LIU Chunyan

Department of Endocrinology, People's Hospital of Cangzhou, Cangzhou 061000, China

* Corresponding author; SU Junping, Email: zsj0666@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the level of autoimmune markers and the mechanism of action in patients with hyperthyroidism (Graves disease) combined with osteoporosis. **Methods** Participants were Graves disease patients who were inpatients or outpatients of the Department of Endocrinology of our hospital from January 2015 to September 2017 or health individuals attending physical examination. 126 patients were divided into normal bone mass group (38 cases), low bone mass group (42 cases) and osteoporosis group (46 cases) according to bone mineral density result. At the same time, 40 healthy people undergoing physical examination in our hospital were selected as blank controls. The levels of immune function indicators in the four groups were compared. **Results** The levels of T-lymphocyte subsets (CD3, CD4, and CD8) in Graves disease patients with normal bone mass, osteopenia, and osteoporosis were all lower than those of controls. The levels of cytokines IL-6, TNF- α and IGF-I were higher than the control group, and the differences were statistically significant. The levels of IL-6, TNF- α and IGF-I were positively correlated with FT3 and FT4, and the correlation coefficients were statistically significant ($P < 0.05$). However, there was a negative correlation between cytokine levels and TSH, and the correlation coefficient was also statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with Graves disease, bone mineral density (BMD) decreases, the immune function also changes, and the levels of cellular inflammatory factors gradually increase. At the same time, inflammatory cytokines have a positive correlation with thyroid function, participate in the body's immune response, lead to changes in thyroid function, which is not conducive to the treatment of Graves disease.

Key words: Graves disease; osteoporosis; immune function; bone mineral density

随着居民生活水平的提高和生活节奏的加快,甲状腺疾病成为临床上越来越常见的疾病之一。其中弥漫性毒性甲状腺肿(Graves病)主要是由于甲状腺合成并释放太多的甲状腺激素,造成自身机体生理代谢亢进和神经兴奋,引发失眠、烦躁、心悸、疲乏无力等一系列不适的症状^[1-2]。甲状腺激素(thyroid hormones, TH)在人体发育成熟前可促进骨生长,在成年期参与维持骨转换水平正常。但是,Graves病患者甲状腺激素水平病理性升高,成骨细胞和破骨细胞的活性与数量均发生不同程度的变化,导致患者骨密度降低,引起骨质疏松^[3]。伴随着医疗科技的飞速发展,双能X线骨密度仪(DXA)在诊断患者骨密度上扮演着至关重要的角色。越来越多的甲状腺功能亢进症(以下简称“甲亢”)患者被发现骨量减少甚至骨质疏松,引起了国内外学者的广泛关注^[4-5]。日前大部分研究主要集中探讨Graves病与患者骨密度之间的关系^[6],而涉及Graves病骨质疏松患者的机体免疫功能的研究较少。因此,本研究拟选取在本院接受治疗或体检的人群,通过对比分析Graves病合并不同骨密度的患者免疫功能指标水平之间的差异,为甲亢患者是否需早期进行骨密度及防治骨质疏松提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2017年9月在我院内分泌科住院部或门诊接受治疗的Graves患者以及健康体检人群。

Graves患者的入选标准:(1)年龄18岁及以上;(2)患Graves病病程2年及以上;(3)知情同意参与本次研究;(4)有完整的临床检查资料可供参考。

Graves患者的排除标准:(1)患有免疫性、糖尿病等干扰研究结果的相关疾病;(2)未服用影响骨代谢的相关药物;(3)由于精神、心理及生理等原因不能参与本次研究者;(4)不愿意参与本次研究者;(5)患者没有完整的临床检查资料可以参考。

健康体检人群入选标准:(1)年龄18岁及以上;(2)未患有干扰研究结果的相关疾病或服用相关药物;(3)知情同意参与本次研究。

1.2 研究方法

骨密度测量方法:使用美国NORLAND XR-36

双能X线骨密度仪测定参与者腰椎1~4(L1-L4)、股骨颈等部位的骨密度,T值大小表示骨密度高低,单位是 g/cm^2 。

判定标准:骨含量诊断标准和峰值骨密度丢失百分率及分级标准,参考世界卫生组织的标准和2014中国原发性骨质疏松症诊治指南制定本标准。DXA测量中轴骨峰值骨量($M \pm SD$)为正常参考值。 $M \pm 1SD$ 之内为正常, $-1 \sim -2SD$ 为骨量减少, $\leq -2SD$ 为骨质疏松。

免疫指标的测定:在晨间采取4组研究对象的指尖血3~5 mL,使用全自动化分析仪测定相应免疫功能指标[T细胞亚群相关指标(CD3、CD4、CD8)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以及胰岛素样生长因子I(IGF-I)]水平的高低。

研究对象中Graves患者有126例,根据骨密度含量分为正常骨量组38例、骨量减少组42例和骨质疏松组46例。同时选取同期在我院进行体检的健康人群40名作为空白对照组。对比分析4个组患者的免疫功能指标水平。

1.3 观察指标

观察指标为4组人群之间免疫功能指标:T细胞亚群相关指标(CD3、CD4、CD8)、IL-6、TNF- α 以及IGF-I。

1.4 统计学处理

数据采用Epidata3.1软件进行双录入,并且通过一致性检验来保证数据录入准确无误;SPSS 22.0软件用于数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用方差分析;计数资料用率表示,率的比较采用卡方检验; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

正常骨量组患者38例,男性23例,女性15例,年龄35~71岁,平均 (46.34 ± 3.15) 岁。骨量减少组患者42例,男性25例,女性17例,年龄32~71岁,平均 (47.34 ± 2.11) 岁。骨质疏松组患者46例,男性24例,女性22例,年龄36~75岁,平均 (49.34 ± 4.25) 岁。健康体检人群组40名,男性21名,女性19名,年龄35~71岁,平均 (48.34 ± 1.01) 岁。4组研究对象的年龄分布、性别、婚姻状况以及文化程度等基础情况之间差异没有统计学意义,表明具有可比性,可以进行后续相关研究。详见表1。

表 1 研究对象的一般情况对比 (n/%)

Table 1 The general information comparison of subjects (n/%)

组别	年龄/岁		性别		婚姻状况		文化程度		BMI/(kg/m ²)	
	<45	≥45	男	女	在婚/同居	其他	初中及以下	高中及以上	≤24	>24
正常骨量组	20/52.6	18/47.4	23/60.5	15/39.5	18/47.4	20/52.6	19/50.0	19/50.0	15/39.5	23/60.5
骨量减少组	23/54.8	19/45.2	25/59.5	17/40.5	21/50.0	21/50.0	20/47.6	22/52.4	17/40.5	25/59.5
骨质疏松组	25/54.3	21/46.7	24/52.2	22/47.8	23/50.0	23/50.0	21/46.7	25/54.3	19/41.2	27/58.7
健康体检人群组	22/55.0	18/45.0	21/52.5	19/47.5	19/47.5	21/52.5	19/47.5	21/52.5	16/40.0	24/60.0
χ^2 值	2.456		2.756		3.012		3.122		2.988	
<i>P</i> 值	0.323		0.320		0.207		0.112		0.257	

2.2 免疫指标水平分析

T 淋巴细胞亚群水平 (CD3、CD4、CD8) 在正常骨量组、骨量减少组以及骨质疏松组中均低于对照

组,且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。同时,细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IGF-I 水平均高于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 4 组研究对象的免疫功能指标水平对比

Table 2 The immune function indices comparison of the four groups

组别	CD3/%	CD4/个	CD8/个	IL-6/(ng/L)	TNF- α /(ng/mL)	IGF-I/(ng/mL)
正常骨量组	36.2±10.1*	435±101*	326±111*	13.1±2.01*	8.32±2.01*	7.38±1.11*
骨量减少组	27.78±9.09*	352±109*	268±89*	15.13±1.12*	11.01±0.09*	10.9±2.45*
骨质疏松组	21.35±5.12*	297±90*	201±78*	20.01±1.09*	15.13±1.11*	16.09±1.02*
健康体检人群组	40.1±11.1	462±99	388±101	7.10±2.34	4.11±1.14	5.14±1.12
<i>F</i> 值	14.59	15.01	12.09	13.68	31.01	9.56
<i>P</i> 值	0.014	0.011	0.019	0.017	0.008	0.024

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 甲状腺功能与细胞因子水平的相关性分析

细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IGF-I 水平与 FT3、FT4 均呈现正相关关系,且相关系数差异具有统计学意

义 ($P<0.05$)。然而,细胞因子水平与 TSH 呈现负相关关系,相关系数差异也具有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 甲状腺功能与细胞因子水平的相关性分析

Table 3 Correlation between thyroid function and cytokines

类别	IL-6	<i>P</i> 值	TNF- α	<i>P</i> 值	IGF-I	<i>P</i> 值
FT3	0.4539	0.021	0.4639	0.017	0.4589	0.019
FT4	0.4731	0.015	0.4821	0.011	0.4735	0.015
TSH	-0.4831	0.011	-0.4912	0.009	-0.4635	0.017

注:FT3:血清游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:游离甲状腺素;TSH:促甲状腺素。

3 讨论

大量研究表明,适量的甲状腺激素对于骨骼的生长和重塑具有重要的作用,但是过大剂量的甲状腺激素不仅会引起 Graves 病,而且还会干扰正常骨代谢,导致骨质疏松和增大骨折的发生概率^[7-8]。甲状腺功能与骨代谢之间的关系受到了国内外众多学者的重视。同时,Graves 病合并骨质疏松也成为了临床治疗上面临的常见难题之一,病情轻的患者常有腰腿疼痛、全身乏力等,严重者会发生病理性的骨折或坏死^[9]。因此,积极治疗 Graves 病患者骨密度减少具有重要的意义。

虽然目前甲亢引起骨质疏松的发病机制尚不十分明确,但是与高骨转换、负钙平衡以及促骨细胞吸收因子增加等因素有关^[8]。骨代谢过程中骨细胞活性、钙离子的代谢受到甲状腺激素、维生素 D 等激素的共同调控^[10]。对于 Graves 病患者来讲,由于机体内甲状腺激素过多,导致骨转换速度加快,骨吸收大于骨形成,形成负钙平衡的局面。骨吸收过快通过引起患者机体内血钙水平的不断升高,抑制了维生素 D 的合成和钙离子的吸收。因此,Graves 病患者通常伴有高血钙、尿钙水平高、免疫功能减退等疾病^[11-12]。

本次研究结果显示,正常骨量组、骨量减少组和

骨质疏松组 Graves 患者的 T 淋巴细胞亚群水平 (CD3、CD4、CD8) 均低于对照组。细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IGF-I 水平均高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与黄小庆等^[13]、李红林等^[14]的研究结果基本一致。说明随着 Graves 病患者骨量的减少, 细胞因子水平相应的逐渐升高。免疫功能的降低不仅不利于 Graves 病患者改善甲状腺功能, 而且还会引起骨密度下降, 易发骨质疏松^[15]。因此, 在临床治疗时, 密切关注 Graves 病患者骨密度变化情况, 及时调整治疗方案, 进一步采取措施来提高患者后期的临床治疗效果、减轻治疗费用负担以及加强身体保护等。

同时, 本研究还发现, 细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IGF-I 水平与 FT3、FT4 均呈现正相关的关系, 与 TSH 呈现负相关的关系, 且相关系数均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这与李红林等^[16]、高海波等^[17]的研究结果基本一致。说明细胞因子均参与机体的免疫应答反应, 导致甲状腺功能的转变, 促进甲亢疾病的发生。在 Graves 病患者发病的早期阶段, 机体内细胞炎症因子水平升高, 发挥免疫抑制作用的细胞数目减少, 导致甲状腺功能进一步恶化。机体的免疫系统反馈性的增肌调节性细胞因子 TGF- β 1 生成量, 进一步恢复和促进免疫抑制作用的细胞因子的表达, 达到降低/抑制炎症因子水平的效果^[18]。

Graves 患者随着自身机体骨量的降低, 免疫功能也随之发生改变, 细胞炎症因子水平逐渐升高^[19]。同时, 细胞炎症因子与甲状腺功能具有正相关关系, 参与机体的免疫应答反应, 导致甲状腺功能的转变, 促进甲亢疾病的恶化^[20]。因此, 在今后进行临床治疗时, 可以考虑为甲亢患者进行骨密度及骨代谢标志物筛查。

【参 考 文 献】

- [1] 贾维娜, 葛军, 俞春芳, 等. 促甲状腺激素水平与老年 2 型糖尿病患者骨密度的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 150-153.
- [2] Shen WC, Lee CH, Loh EW, et al. Efficacy and safety of rituximab for the treatment of Graves' orbitopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(5): 503-510.
- [3] 杜敏群, 胡卓清, 崔焱. 甲状腺素及促甲状腺素对骨转换作用机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 259-263.
- [4] 雷艺, 王小英, 阳琰, 等. Graves 病患者血清 25(OH)D 水平变化及其临床意义[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(4): 473-476.
- [5] Mizuguchi Y, Morimoto S. Prediction of response to medical therapy by serum soluble (pro)renin receptor levels in Graves' disease[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195464.
- [6] 马文杰, 吕朝阳, 张尧, 等. 住院 Graves 病患者骨代谢状况与 (131)I 治疗后转归分析[J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(2): 186-191.
- [7] 李玉, 常建英, 蒋铁建. Graves 病患者血清 chemerin 水平与骨密度的相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(8): 947-952.
- [8] Liu J, Zhang Y, Ji Y, 等. The value of shear wave elastography in diffuse thyroid disease[J]. Clin Imaging, 2018, 49: 187-192.
- [9] 王建国, 史春云, 丑广程, 等. Graves 病患者血清 TLR4、NF- κ B 和 Treg/Th17 相关细胞因子表达变化及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(24): 58-61.
- [10] 吴立兵, 刘刚, 谭凡, 等. 女性 Graves 患者骨密度、骨代谢特点及 (131)I 治疗后的转归分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2): 207-210.
- [11] Razi F, Esmaili M, Esfahani EN, et al. Bone structure and turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Menopause, 2016, 23(3): 280-285.
- [12] Shao X, Wang B, Mu K, et al. Key gene co-expression modules and functional pathways involved in the pathogenesis of Graves' disease[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 474: 252-259.
- [13] 黄小庆, 刘纯. IL-21 调节外周血中 Treg 细胞的表达在 Graves 病发病机制中的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 18(6): 853-857, 862.
- [14] 李红林, 高美华, 郑云会, 等. 细胞因子 IFN- γ 、IL-6、IL-17 和 TGF- β 1 在 Graves 病发病中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 22(2): 253-256.
- [15] Conaglen HM, Tamatea JAU, Conaglen JV, et al. Treatment choice, satisfaction and quality of life in patients with Graves' disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88(6): 977-984.
- [16] 李红林, 邓之奎, 郑云会, 等. Graves 病患者外周血中 Th17 细胞及相关细胞因子的表达[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 25(4): 563-566.
- [17] 高海波, 张雅微, 胡建康, 等. IL-2 和 IL-6 水平对 Graves 病患者 (131)碘治疗预后的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(6): 716-718.
- [18] Bajwa NM, Kesavan C, Mohan S. Long-term consequences of traumatic brain injury in bone metabolism[J]. Front Neurol, 2018, 9: 115.
- [19] Hyer SL, Pratt B, Gray M, et al. Dosimetry-based treatment for Graves' disease[J]. Nucl Med Commun, 2018, 39(6): 486-492.
- [20] Park SH, Hwang S, Han S, et al. Thyroid isthmus length and iodine turnover as predictors of successful radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease[J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017: 7354673.

(收稿日期: 2018-09-27; 修回日期: 2018-10-31)