

· 临床研究 ·

甲状腺功能亢进症合并骨软化 1 例并文献复习

杜洪泉¹ 章振林^{2*}

1. 山东省聊城市人民医院内分泌科, 山东 聊城 252000

2. 上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松和骨病专科/骨代谢病与遗传研究室, 上海 200233

中图分类号: R581.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-0983-05

摘要: 甲状腺功能亢进(简称甲亢)是导致碱性磷酸酶升高的原因之一,在甲亢的治疗过程中,如碱性磷酸酶进行性升高,伴骨痛,不能排除骨软化的可能性,值得引起注意。随着对代谢性骨病研究的深入,骨软化患者逐渐增多,病因包括维生素 D 摄入不足、维生素 D 吸收和代谢障碍、肾脏疾病(肾病综合征、慢性肾衰、肾小管酸中毒、范可尼综合征等),以及遗传性和肿瘤性低磷性骨软化,其他如重金属中毒、高氟摄入、某些药物等。然而,甲状腺功能亢进症患者出现骨质疏松多见,出现骨软化者较少见,罕有报道,容易漏诊和误诊。本文报道 1 例甲状腺功能亢进症患者口服赛治(甲巯咪唑)后碱性磷酸酶进行性升高,伴全身骨痛,应用骨化三醇后碱性磷酸酶逐渐下降和骨痛消失。为此,甲亢治疗期间,结合国外文献报告,考虑骨软化可能性较大,密切观察患者碱性磷酸酶变化,给予积极对症治疗后,骨软化症状明显缓解。因此,应重视碱性磷酸酶的变化及临床特点,以明确是否合并骨软化并予尽早处理。

关键词: 甲状腺功能亢进症;骨软化;骨质疏松

Hyperthyroidism complicated with osteomalacia: A report of one case and literature review

DU Hongquan¹, ZHANG Zhenlin^{2*}

1. Department of Endocrinology, Liaocheng People's Hospital, Shandong Province, Liaocheng 252000

2. Department of Bone Metabolism and Genetics, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

* Corresponding author: ZHANG Zhenlin, Email: ZhangZL@sjtu.edu.cn

Abstract: Hyperthyroidism is one of the causes for elevated alkaline phosphatase. In the treatment of hyperthyroidism, if it appears that the progressive rise of alkaline phosphatase is accompanied by bone pain, we cannot rule out the possibility of osteomalacia, which deserves attention. With the further study of metabolic bone disease, patients with osteomalacia gradually increase, and the causes include deficiency of vitamin D, vitamin D absorption and metabolic disorders, kidney disease (nephrotic syndrome, chronic renal failure, renal tubular acidosis, fanconi syndrome, etc.), as well as hereditary and tumorous low phosphorus osteomalacia, and other causes including heavy metal poisoning, high fluoride intake, certain drugs and so on. However, osteoporosis is more common in patients with hyperthyroidism, and it is rare to for hyperthyroidism patients to have osteomalacia. As it is rarely reported, it is easy to miss diagnosis and misdiagnosis. We report a case of hyperthyroidism with progressive elevation of alkaline phosphatase (ALP) and systemic bone pain after oral administration of methimazole, and alkaline phosphatase decreased and bone pain disappeared after oral administration of calcitriol. Therefore, during the treatment of hyperthyroidism, combined with foreign literature reports, we considered the possibility of osteomalacia, and closely observed the changes of alkaline phosphatase in the patients. After active symptomatic treatment, the symptoms of osteomalacia were significantly alleviated. So we should pay attention to the changes of alkaline phosphatase and its clinical characteristics, so as to make sure whether there is osteomalacia and to treat it as soon as possible.

Key words: hyperthyroidism; osteomalacia; osteoporosis

甲状腺功能亢进(以下简称“甲亢”)时,过多的

甲状腺激素可导致骨转换率加快,导致骨质疏松^[1]。甲状腺激素对骨的具体作用机制包括两个方面,一方面是促进骨吸收,一是通过刺激三碘甲状腺氨酸受体促进破骨细胞的形成和分泌而增加其活

* 通信作者: 章振林, Email: ZhangZL@sjtu.edu.cn

性,二是通过抑制 1- α 羟化酶活性导致骨化三醇水平较低;另一方面是 T3 刺激成骨细胞,使成骨细胞中胰岛素样生长因子产物增加,而骨形成增加是间接由此引起的。甲亢对骨代谢的影响特征性表现是破骨和成骨细胞活性均增强,但骨吸收强于骨形成,呈高转换型,导致骨量下降,进而导致骨质疏松的发生。许多研究表明,甲亢患者甲状腺功能恢复正常后,骨密度和骨转换指标可明显恢复^[2]。

骨质疏松症其临床表现同样可为骨密度降低、广泛骨痛和易骨折等,骨软化需要与之鉴别。特别在骨组织形态学上,原发性骨质疏松患者骨小梁数目减少、骨小梁厚度降低。骨软化同样存在明显的小梁丢失,而由于其骨的矿化障碍造成类骨质堆积,使平均类骨质宽度等参数升高^[3]。

骨软化症患者常存在有维生素 D 代谢异常。血中 1,25(OH)₂D₃ 水平可以降低,或正常,从而诱发低血磷和继发性甲状旁腺机能亢进。只要患者的 1,25(OH)₂D₃ 水平显著下降,就会出现骨矿化障碍^[4]。

1 病例介绍

患者,女性,20岁,因消瘦、心悸、怕热、腹泻6个月,腰背及臀部疼痛2个月来上海交通大学附属第六人民医院就诊。6个月前患者家属发现患者变瘦,体重下降约5kg,心悸,自述心率140次/min左右,进食量增加,腹泻明显,每日大便3~5次,为稀便,怕热,汗稍多。初始无腰背、臀部疼痛,双下肢乏力感,未诊治,上述症状逐渐加重,5个月前遂就诊于外院内分泌科,当时查体:血压200/90mmHg,甲亢面容,无突眼,皮肤潮湿多汗,甲状腺II度大,无触痛,未触及结节,甲状腺随吞咽活动可,未闻及血管杂音。心率130次/min,双手细颤(+).甲功提示甲亢,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)106U/L(15~112U/L),确诊为“原发性甲状腺功能亢进症”,给予赛治10mg tid、倍他乐克缓释片47.5mg qd口服,治疗3周后上述症状明显好转,治疗50d后复查甲功较前好转,ALP升到为218U/L,肝脏转氨酶正常,将赛治改为25mg qd,同时患者血压降至正常,遂停用倍他乐克缓释片。3个月前将赛治改为10mg bid直至15mg qd,ALP升至249U/L,查骨钙素(BGP)84.1ng/mL,I型胶原羧基端肽交联(β -CTX)1976ng/mL(绝经前<573ng/mL),当时患者渐出现腰背、臀部疼痛,双下肢乏力感,未予特殊处理。2个月前因出现药物性甲减,复查ALP200

U/L,肝脏转氨酶正常,PTH93.60(15~65ng/L),25羟维生素D[25(OH)D]10.31ng/mL(20~32ng/mL),将赛治改为10mg qd,加用优甲乐12.5 μ g qd,骨化三醇0.25 μ g bid、钙尔奇D600mg qd,口服骨化三醇、钙尔奇D1周后腰背、臀部疼痛明显好转,随后复查ALP153U/L,25(OH)D13.83ng/mL,PTH36.59(15~65ng/L),BGP82.2ng/mL, β -CTX1946ng/mL。口服骨化三醇、钙尔奇D后2个月复查ALP降至93U/L,BGP66.75ng/mL, β -CTX1110.0ng/mL,口服骨化三醇、钙尔奇D后5个月复查ALP降至81U/L,PTH为35.54ng/L(15~65ng/L),25(OH)D为17.52ng/mL,BGP为37.67ng/mL, β -CTX为579.0ng/mL,目前患者无腰背及臀部疼痛。无代谢性骨病家族史。1年前曾于外院体检钙磷及ALP均正常,行胸腰椎片、骨盆片未见假性骨折、压缩性骨折等。但于我院骨质疏松和骨病科门诊就诊时,未行胸腰椎正侧位及骨盆片检查。后来,患者在外院摄X线胸腰椎和骨盆均正常。

辅助检查(外院):甲功:T3>10.0mmol/L(1.3~3.1mmol/L),T4>320.0mmol/L(66.0~181.0mmol/L),FT3>44.8pmol/L(2.8~7.1pmol/L),FT4>100.0pmol/L(12.0~22.0pmol/L),TSH<0.0050uIU/mL(0.27~4.2uIU/mL);甲状腺彩超:甲状腺弥漫性病变,体积增大;甲状腺球蛋白0.49 μ g/L(1.40~78.00 μ g/L),抗甲状腺球蛋白抗体722.50KIU/L(0.00~115.00KIU/L),抗甲状腺过氧化物酶抗体334.20KIU/L(0.00~35.00KIU/L);TSH受体抗体23.41U/L(0.00~2.00U/L);骨密度结果(双能X线吸收仪,GE-Lunar Prodigy):L1~4:Z值为-1.1SD,髌部:股骨颈Z值为-1.2SD,全髌部Z值为-1.3SD,考虑为骨量减少;腹部B超示未见异常。

血钾:治疗前后多次复查血钾均波动于3.9~4.7mmol/L,未出现明显低钾血症,出现明显双下肢软弱无力时,测血钾为4.3mmol/L。

诊断:甲状腺功能亢进症。

查体:血压100/70mmHg(1mmHg=0.133kPa),体形瘦,全身皮肤微潮,无皮肤突起,无皮下结节,甲状腺I度大,胸骨无压痛,未扪及肋串珠,心率80次/min,双下肢不肿。双手细颤(+).四肢末梢深、浅感觉对称,四肢腱反射对称,双侧病理征(-)。心肺腹及神经系统查体无异常。脊柱无畸形,腰椎棘突无压痛,叩痛(-),双下肢活动无明显

受限,双侧膝关节、肩关节、踝关节压痛阴性。

2 诊断与治疗

青年女性,有消瘦、心率快等甲亢症状6个月,随后就诊于外院,甲状腺激素测定示FT3、FT4明显升高,TSH降低,TRAb升高,甲状腺超声示甲状腺增大,未见结节,确诊为“原发性甲状腺功能亢进症”,给予赛治(甲巯咪唑)治疗,甲状腺功能较前有所好转,ALP逐渐升高,2个月前出现全身骨痛,25(OH)D较低,PTH较高,考虑“骨软化症”,给予骨化三醇0.25 μg bid、钙尔奇D 600 mg qd治疗后,ALP及PTH逐渐下降至正常,骨痛逐渐好转至恢复正常。无骨折。检查提示骨密度降低。

3 讨论

针对该患者,甲功异常时,ALP正常,甲功明显好转时,在肝功能正常情况下,患者ALP升高较明显。日前存在以下几个问题:甲亢发生与维生素D状态的关系?患者较高的ALP能否用甲亢来解释?有无骨软化的发生?

3.1 维生素D状态

尽管反映体内维生素D状态的25(OH)D最确切的水平仍存在广泛的争议^[5],目前内分泌界普遍认为25(OH)D的浓度低于20 ng/mL(50 nmol/L)为维生素D缺乏,21~29 ng/mL(52.5~72.5 nmol/L)为维生素D不足^[6]。该患者维生素D最低至10.31 ng/mL,属于维生素D缺乏。

维生素D在维持钙平衡和骨矿化起着非常重要的作用。维生素D缺乏最初在佝偻病和骨软化患者中发现^[7],日前在全世界普遍存在,欧洲40%~80%不同年龄成人血清25(OH)D低于20 ng/mL^[8]。Lu等^[9]研究显示平均血清25(OH)D为20.9 ng/mL,维生素D不足者,男性占84%,女性为89%,维生素D缺乏者男性占30%,女性为46%。

随着维生素D的缺乏,由于活性维生素D3和PTH的作用,为维持钙平衡,PTH升高,进而出现继发性甲状旁腺功能亢进症,导致骨吸收。有文献报道^[10-15],25(OH)D浓度在4~8 ng/mL时将发生最大程度的骨吸收。大约有40%的维生素D严重缺乏的患者会引发继发性甲旁亢^[16]。

3.2 ALP升高的意义及甲亢对其影响

血清中ALP主要来源于肝和骨,甲亢患者多见于血清ALP升高,大多数学者认为是甲亢患者具有血清不同程度的肝脏和骨骼肌的损害造成的。其机

制可能为甲亢患者过多的甲状腺素持续作用于肝脏、骨骼、肌肉系统,导致肝脏、骨骼的非特异性或特异性病变,从而引起血清ALP的升高。可能原因如:(1)甲状腺激素可促进心脏排出量增加,循环系统及血流动力学发生改变,增加肝脏耗氧量,造成肝细胞相对缺氧,引起肝脏运输ALP的能力不足。(2)甲状腺激素对肝脏有直接毒性作用从而引起肝功能损害。(3)甲亢时分解代谢亢进,使肝糖原消耗过多,必需氨基酸和维生素消耗过多,蛋白质缺乏,造成肝脏相对营养不足,亦间接导致肝功能损害的发生。(4)甲亢时骨吸收增加,也刺激骨再塑循环,增加成骨细胞的活性,导致成骨细胞分泌ALP增加。(5)也可能与甲亢患者的自身性免疫过程累及肝脏和骨骼肌有关。

血清ALP是一种胞内酶,更主要来自骨骼,存在于成骨细胞细胞膜,由成骨细胞产生,主要反映成骨细胞活性。骨病时由于成骨细胞增殖,可引起血清ALP升高。甲状腺毒症时骨转换增加导致骨丢失^[17],Udayakumar等^[18]报道印第安人中92%的甲亢患者骨骼受到影响。Hylstrup等^[19]研究指出游离T4指数和游离T3指数反映甲状腺疾病的骨受累,因为敏感的游离T4指数和游离T3指数与骨形成水平密切相关,而骨形成指标ALP仅与游离T4指数相关。组织细胞学检查也发现甲亢患者当骨骼受侵犯时可见骨膜下新骨形成。因此,ALP是反映成骨细胞活性的生化指标,ALP活性的升高与甲状腺激素增高有关。结合该患者,甲亢治疗前,甲状腺功能明显异常,ALP却正常,给予赛治抗甲亢治疗后,甲状腺功能较前明显好转,而ALP逐渐升高,最高达249 U/L,肝脏转氨酶始终正常,且出现骨痛,给予骨化三醇、钙尔奇D治疗后,ALP逐渐下降,骨痛逐渐好转,考虑骨骼病变引起ALP升高的可能性较大。

3.3 有无骨软化症的发生

该甲亢患者血清中ALP升高的原因不仅是患者体内高浓度的甲状腺激素对骨骼的影响所引起的,结合ALT、AST正常,也排除甲亢患者肝功能异常所致的可能,鉴于甲亢患者很少出现腰背部疼痛,该患者不排除骨软化症。

骨软化症是指发生在骨骺生长板已经闭合的成人骨基质矿化障碍,其特征为骨痛往往开始于负重部位,如下肢和腰骶部,早期症状不明显,可发展骨盆、脊柱和肋骨等,病情逐渐加重,严重者出现骨折、假骨折、骨骼畸形等,继而出现双下肢明显无力、活动受限、步行困难、卧床不起甚至不能翻身^[20]。实验室检

查显示血 ALP 增高(活动期),非活动期 ALP 可以不升高。影像学表现假骨折对骨软化症有诊断意义,常见于骨的内侧面,多为双侧,如股骨近端内侧、胫骨近端内侧、肋骨、耻骨前后支、肩胛骨外侧^[21]。

病因包括维生素 D 摄入不足,维生素 D 吸收和代谢障碍。肾脏疾病:肾病综合征、慢性肾衰、肾小管酸中毒、范可尼综合征等,以及遗传性和肿瘤性低磷性骨软化^[22]。其他:重金属中毒、高氟摄入、某些药物如阿德福韦酯^[23]等。

甲亢患者肠蠕动增加,大便次数增加甚至腹泻导致肠道对维生素 D、钙等营养素吸收受损,丢失增加,并且过多的甲状腺激素干扰活性 VitD 的生成,使 1,25(OH)₂D₃ 生成不足。Dhanwal 等^[24]报道 26% 的甲亢患者出现维生素 D 缺乏(<25 nmol/L), Yamashita 等^[25]报道 40% 的男性 GD 患者和 18% 的女性 GD 患者出现维生素 D 缺乏,另一项研究^[26]发现 35% 的甲亢患者出现维生素 D 缺乏,加重了甲亢患者的骨流失,该患者维生素 D 最低至 10.31 ng/mL,从而导致骨软化。Dhanwal 等^[24]研究发现 30% 的甲亢患者有骨软化,考虑可能与粪、便、汗液中钙的流失致使低钙血症的存在、高钙血症及高磷血症的缺乏、高尿钙的发生率大大降低,减少了 1,25(OH)₂D₃ 和钙结合蛋白的产生,促进了骨软化症的发生;有些研究未发现甲亢患者出现骨软化,可能与所观察甲亢患者维生素 D 水平较高有关^[27]。

Nagasaka 等^[28]曾报道一例严重维生素 D 缺乏[<5 nmol/L(正常值 25~137 nmol/L)]的甲亢患者出现骨软化病例。Baranetsky 等^[2]曾报道一例甲亢患者出现肾性低磷性骨软化,病程中 ALP 波动于 160~200 IU/L(正常值<115 IU/L),给予口服磷及骨化三醇后症状缓解,骨活检提示大量的类骨质堆积,骨软化诊断明确。Gannage 等^[29]曾报道一例继发于乳糜泄、原发性甲状旁腺功能亢进症及 Graves 病的骨软化患者。Goswami 等^[30]曾报道一例与本报告非常相似的病例,36 岁女性,甲亢患者不规律服用卡巴唑半年,就诊时出现近端肌肉无力和骨骼疼痛,血钙、磷、24 h 尿钙降低,ALP 升高,当时甲亢伴骨软化诊断明确,服用卡巴唑及维生素 D 3 周后症状缓解,1993 年之前已有 37 例甲亢合并骨软化的报道。

骨形成指标(如 ALP)不是代谢性骨疾病的诊断工具,但它们可以提供骨受累的信息,从而为骨保护治疗提供基础。Hyldstrup 等^[19]对 121 例不同代谢性疾病及 50 例甲状腺疾病患者的 3 种非侵入性

骨形成指标,即血清 ALP、24 h 双膦酸盐全身滞留和血清骨 BGP 进行了比较,发现在质量正常的基质形成和矿化条件下,甲状腺机能亢进症、原发性甲状旁腺功能亢进症、粘液性水肿和骨质疏松患者中,3 项指标均偏离正常范围大致相同的程度,即:134%/128%/200%、120%/113%/133%、105%/100%/79%和 89%/86%/69%,而在异常基质形成或矿化疾病如骨软化及 Paget 骨病中,发现 ALP 明显升高,3 项指标的变化程度为 430%/145%/282%、348%/145%/202%。Delmas 等^[31]在 Paget 骨病中,也发现 BGP 相比于 ALP,升高的幅度明显降低。Price 等^[32]亦有类似发现。因为肝病者已排除在外,ALP 在骨代谢疾病鉴别诊断中是一个可靠的指标。

结合该患者在甲亢发病初期,无腰骶部疼痛,无明显双下肢软弱无力等骨软化表现,随着病程的延长,过多的甲状腺激素对活性 VitD 生成有影响,导致维生素 D 缺乏,逐渐出现腰骶部疼痛,肾功能正常,钙磷正常,甲状腺功能恢复正常后,ALP 渐升至 249 U/L,当时查 BGP 84.1 ng/mL,β-CTX 1976 ng/mL,此时 ALP 与 BGP 偏离正常范围幅度分别达 222.3%、182.8%,ALP 变化幅度较 BGP 明显增加,与 Hyldstrup 等^[21]观察一致。随着 ALP 下降,骨转换指标如 BGP、β-CTX 逐渐下降。PTH 93.60 ng/L,ALP 200 U/L(15~112 U/L),口服骨化三醇、钙尔奇 D 后,患者疼痛症状逐渐好转至恢复完全正常,骨转换指标下降,如 BGP 37.67 ng/mL,β-CTX 579.00 ng/mL,PTH 35.54 ng/L,ALP 降至 81 U/L,结合 Hyldstrup 等^[19]及 Delmas 等^[31]等学者的研究结果,不排除维生素 D 缺乏致骨矿化障碍导致骨软化的可能性。但该患者缺乏典型的 X 线表现和骨活检,不能判定是否有骨的矿化障碍造成类骨质堆积致使平均类骨质宽度等参数升高。

目前考虑补充骨化三醇及钙剂后,ALP 降低的原因可能为骨矿化障碍得以纠正,骨吸收下降,通过偶联作用,骨形成下降,反映骨形成的指标 ALP 下降。在临床上,甲状腺毒症和骨软化可分别引起 61% 和 50% 的患者出现近端肌无力^[30],肌酶、肌电图及肌肉超微结构研究不能区分甲状腺毒症及骨软化肌病,骨软化可能与甲状腺毒症共存,易被漏诊。既然骨软化能被有效治疗,因此如果碰到甲状腺毒症患者出现肌无力,应积极寻找相关原因,明确有无维生素 D 缺乏及钙磷代谢障碍,同时应行骨盆正位及胸片检查明确有无假性骨折,必要时行骨活检,帮助鉴别诊断,及时予以相应的治疗。

4 总结

甲亢是导致 ALP 变化的原因之一,但是根据 ALP 的变化,在排除肝胆胰疾病外,要排除有无骨软化等疾病的可能性。总之,对以骨痛、骨折或假骨折为主要表现的患者,须详细检查其血 Ca、P、ALP、PTH、维生素 D 以及骨转换指标,警惕潜在的骨代谢疾病的临床表现和生化指标,特别是对于有高 ALP 的甲亢患者应考虑骨软化症的可能,以避免漏诊骨代谢疾病,同时应行骨盆正位片及胸片检查明确有无假性骨折。考虑本病后,予以活性维生素 D 及钙剂治疗,可以显著改善患者活动功能和缓解骨痛等症状,部分患者甚至可以痊愈。对于该患者,最大的不足之处是缺乏典型的 X 线表现和骨活检。

【参 考 文 献】

- [1] Basset H, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone [J]. Bone, 2008, 43(3): 418-426.
- [2] van de Ven AC, Erdtsieck RJ. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism [J]. Neth J Med, 2008, 66(10): 428-32.
- [3] 萧彦, 谢丹, 邱明才. 软骨病与佝偻病的骨形态计量学研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(5): 376-377.
- [4] 邱明才. 骨质疏松与骨软化相鉴别 [J]. 临床骨科杂志, 2000, 3(3): 235-236.
- [5] Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(3): 455-457.
- [6] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [7] Navarro Mdel C, Saavedra P, Jodar E, et al. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS) [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(5): 681-686.
- [8] van der Widen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum Vitamin D concentrations among elderly people in Europe [J]. Lancet, 1995, 346(8969): 207-210.
- [9] Lu HK, Zhang Z, Ke YH, et al. High prevalence of Vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e47264.
- [10] Nordin BEC. Evolution of the calcium paradigm: the relation between vitamin D, serum calcium and calcium absorption [J]. Nutrients, 2010, 2(9): 997-1004.
- [11] Lips P. Interaction between vitamin D and calcium [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 243(1): 60-64.
- [12] Khan AH, Rohra DK, Saghir SA, et al. No change in calcium absorption in adult Pakistani population before and after vitamin D administration using strontium as surrogate [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(3): 1057 - 1062.
- [13] Sai AJ, Walters RW, Fang X, et al. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): E436-E446.
- [14] Abrams SA, Hawthorne KM, Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4 - 8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2013, 97(1): 217-223.
- [15] Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D on calcium absorption in older women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10): 3550-3556.
- [16] Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, et al. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(1): 41-46.
- [17] Mosekilde L. Effects of thyroid hormone(s) on bone remodelling, bone mass and calcium-phosphorous homeostasis in man [D]. Thesis: University of Aarhus, 1979.
- [18] Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed MH, et al. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis [J]. Singapore Med J, 2006, 47: 947-950.
- [19] Hyldstrup L, Clemmensen I, Jensen BA, et al. Non-invasive evaluation of bone formation: measurements of serum alkaline phosphatase, whole body retention of diphosphonate and serum osteocalcin in metabolic bone disorders and thyroid disease [J]. Scand J Clin Lab Invest, 1988, 48(7): 611-619.
- [20] 杜洪泉, 郑燕, 章振林. 低磷性骨软化症的临床应对 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(8): 697-700.
- [21] 张楠, 邵明玮, 黄爱, 等. 阿德福韦酯致低磷性骨软化症六例分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(5): 414-416.
- [22] 冯文熙, 杨雁, 余学锋, 等. 肿瘤源性骨软化症 1 例报道 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(11): 1481-1484.
- [23] 刘晓丹, 李湘, 于萌, 等. 阿德福韦酯致低血磷性骨软化症 2 例分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 342-245.
- [24] Dhanwal DK, Kochupillai N, Gupta N, et al. Hypovitaminosis D and bone mineral metabolism and bone density in hyperthyroidism [J]. J Clin Densitom, 2010, 13(4): 462-466.
- [25] Yamashita H, Noguchi S, Takatsu K, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Japanese female patients with Graves' disease [J]. Endocr J, 2001, 48(1): 63-69.
- [26] Doi Y, Yamashita H, Noguchi S. High prevalence of secondary hyperparathyroidism in Graves' disease [J]. Clin Calcium, 2005, 15(51): 68-70.
- [27] Mosekilde L, Lund B, Sorensen OH, et al. Serum 25-hydroxycholecalciferol in hyperthyroidism [J]. Lancet, 1977, 1(8015): 806-807.
- [28] Nagasaka S, Shinohara Y, Kubota K, et al. Osteomalacia in a vitamin D-deficient woman with Graves' disease [J]. Endocrine J, 2001, 48(4): 515-516.
- [29] Gannage MH, Abikaram G, Nasr F, et al. Osteomalacia secondary to celiac disease, primary hyperparathyroidism, and Graves' disease [J]. Am J Med Sci, 1998, 315(2): 136-139.
- [30] Goswami R, Shah P, Ammini AC. Thyrotoxicosis with osteomalacia and proximal myopathy [J]. J Postgrad Med, 1993, 39: 89-90.
- [31] Delmas P, Demiaux B, Malaval L, et al. Serum bone Gla-protein is not a sensitive marker of bone turnover in Paget's disease [J]. Calcif Tissue Int, 1986, 38: 60-61.
- [32] Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurements by radioimmunoassay of bone Gla protein in plasma of normal subjects and patients with bone disease [J]. J Clin Invest, 1980, 66: 878-883.

(收稿日期: 2018-06-26; 修回日期: 2018-08-06)