

· 综述 ·

甲亢性骨质疏松的中西医研究进展

覃海恋¹ 李双蕾^{2*} 陈文辉² 蒋云霞² 陈远瑾¹ 胡洲映¹

1.广西中医药大学,广西 南宁 530001

2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023

中图分类号: R259;R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 07-1245-04

摘要: 内分泌代谢疾病、风湿免疫疾病、慢性肝肾疾病、长期使用糖皮质激素治疗是引起继发性骨质疏松的常见原因,可发生于任何年龄段。随着现代生活节奏的加快,工作及学习压力的增大,甲亢发病率逐年增加,尤其是青中年女性。过多的甲状腺激素可导致骨矿物质代谢紊乱,加速骨量流失从而引起骨质疏松。对于甲亢性骨质疏松因无特异性表现常被忽视,病情较重可导致骨折给家庭和社会带来沉重的负担,故而探讨甲亢性骨质疏松发病机制及防治进展具有重要的意义。笔者主要就近5年的相关文献进行总结,从中医和西医两个方面综述对该病的研究进展,旨在引起人们广泛重视,积极预防骨质疏松的发生,延缓病情进展。

关键词: 甲亢性骨质疏松;中西医;研究进展

The research progress of Chinese and Western medicine in hyperthyroidic osteoporosis

QIN Hailian¹, LI Shuanglei^{2*}, CHEN Wenhui², JIANG Yunxia², CHEN Yuanjin¹, HU Zhouying¹

1.Guangxi Traditional Medicine University, Nanning 530001

2.The First Affiliated Hospital to Guangxi Traditional Medicine University, Nanning 530023, China

* Corresponding author: LI Shuanglei, Email: lslei66@126.com

Abstract: Endocrine and metabolic diseases, rheumatic and immune diseases, chronic liver and kidney diseases, and long-term use of glucocorticoid therapy are the common causes of secondary osteoporosis that may occur at any age. With the acceleration of the pace of modern life and the increase of work and study pressure, the incidence of hyperthyroidism increases year by year, especially in young and middle-aged women. Over high level of thyroid hormone leads to disorder of bone mineral metabolism, acceleration of bone loss, and secondary osteoporosis. Hyperthyroidic osteoporosis is often overlooked due to no obvious specific appearance. The illness may cause fractures and bring heavy burden to families and the society. Therefore, it is of great importance to explore the pathogenesis of hyperthyroidic osteoporosis and progress in the prevention and treatment. This article mainly summarizes the relevant literatures in recent five years, and summarizes the research progress of this disease from two aspects of traditional Chinese medicine and Western medicine, so as to arouse people's wide attention, to actively prevent the occurrence of secondary osteoporosis, and to delay the disease progress.

Key words: hyperthyroidic osteoporosis; Chinese and Western medicine; research progress

继发性骨质疏松是由于某些疾病、药物等原因引起骨量减少、骨小梁结构破坏,易发生脆性骨折的代谢性骨病。甲亢是引起骨质疏松的危险因素之

一^[1],甲亢患者骨量易丢失,且女性骨量较男性下降显著^[2]。随着患病率的日渐上升,甲亢性骨质疏松备受关注,现将近年来对本病的研究综述如下。

1 定义及临床表现

甲亢是甲状腺激素过多引起甲状腺毒症的一组临床综合征,以循环、神经、消化等系统兴奋性增高和机体代谢亢进为表现。骨质疏松表现为低骨量、骨微结构破坏,易发生脆性骨折,因无明显症状一直被称作“沉默的杀手”。甲亢性骨质疏松是因甲状

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(81860784);广西自然科学基金(2018GXNSFBA138044);广西中医基础重点实验室内资助项目(K201137905);广西中医药大学第一附属医院青年基金(GZYQJ2014004);广西中医药大学自然科学研究项目(2016QN018);广西名老中医民族医传承工作室建设项目(桂卫中[2014]9号)

* 通信作者: 李双蕾, Email: lslei66@126.com

腺激素过多引起机体骨代谢及骨矿化紊乱而导致的继发性疾病,临床可仅表现为急躁易怒、怕热多汗、心悸手抖、多食易饥等,常因无明显骨质疏松表现易被忽略,病情进一步加重可出现腰背疼痛、身高缩短、骨骼变形,严重时发生脆性骨折。

2 现代医学发病机制

2.1 甲状腺激素

甲状腺激素(thyroid hormones, TH)刺激骨化中心、软骨骨化等过程,对骨骼发育、线性生长、骨的维持有重要作用^[3],通过多条信号通路如成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1(IGF-I)、甲状旁腺激素相关肽等来刺激软骨细胞增殖分化,促进骨的纵向生长^[4]。甲亢性骨质疏松为高转换型骨质疏松,过多的 TH 打破骨吸收和骨形成平衡状态,骨转换速度加快,骨重塑时间缩短可使每个重塑周期骨量损失约 10%^[5]。此外 TH 增多可干扰活性维生素 D 的生成,加快蛋白质等物质分解,钙、磷代谢紊乱导致负钙平衡。TH 浓度与骨密度呈负相关,多项研究表明^[4-7]甲亢患者 TH 升高,骨密度降低,而血清 I 型前胶原羧基末端前肽(PICP)、血清骨钙蛋白(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)、骨保护素、 β -胶原降解产物及相关细胞因子如白细胞介素-6、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子 α 、IGF-I 水平显著升高。但甲亢病程对骨密度的影响报道不一,有研究表明^[8]甲亢的病程越长,骨密度越低,也有研究表明^[9]骨密度与病程无明显相关性。

2.2 促甲状腺激素

促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)可直接调节骨代谢,促甲状腺激素受体(TSHR)除在甲状腺滤泡细胞中表达外,在软骨细胞、成骨细胞、破骨细胞中也有 TSHR mRNA 和蛋白表达^[10],TSH 与 TSHR 结合后促进间充质细胞自我更新和软骨标志基因的表达,激活成骨细胞和抑制破骨细胞增殖分化^[11],发挥骨调控作用从而维持骨量。甲亢患者体内过多 TH 通过下丘脑-垂体-甲状腺轴进行负反馈调节,抑制 TSH 合成和分泌,低水平的 TSH 其骨调控作用减弱致骨量减少。TSH 是骨质疏松的重要保护性因子,与骨密度呈正相关,而与骨转换指标呈负相关^[12]。有报道当 TSH 水平低于 0.01 mU/L 时,髋关节、脊柱骨折的风险分别增加 2 倍和 3.5 倍^[13]。

2.3 维生素 D

VD 的经典作用是促进钙磷在胃肠道吸收,调

节骨代谢从而维持骨骼健康。VD 与骨质疏松的发生发展关系密切,当 VD 缺乏时血钙浓度下降,甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌增多,可刺激破骨细胞增殖并抑制成骨细胞活动,减少钙盐沉积,导致骨量减少、骨微结构改变^[14]。此外 VD 在自身免疫疾病中的作用逐渐受到关注,近年来发现 Graves 病与 VD 水平有很大关联性,新发 Graves 病患者 VD 水平明显降低^[15],其水平与促甲状腺激素受体抗体(TRAAb)呈负相关^[16],有研究认为低水平的 VD 与 Graves 病复发率升高相关^[17]。Graves 病是因 TRAAb 升高引起的特异性自身免疫性疾病,是甲亢的常见病因。在中青年 Graves 病患者中 VD 可能是通过调节 PTH 间接影响骨代谢^[2],当 VD 减少使细胞因子的产生增多,选择性抑制 Th2 的生成、促进 Th1 的产生,浆细胞和 B 淋巴细胞功能增强,Th1 向 Th2 转化减少,刺激 TRAAb 增加^[18]。VD 与骨质疏松、Graves 病密切相关,但目前其机制未能明确阐述,仍待进一步研究。

3 中医病因病机

中医从临床症状而言可将本病归属于“癭病”合并“骨痿”范畴。癭病与先天禀赋、地方水土、情志内伤、饮食劳倦相关,病位主要在肝,与心脾肾关系密切,气滞、痰凝、血瘀互结是其核心病机。肝为罢极之本,主筋司运动;脾为气血生化之源,在体合肉主四肢;肾藏精,主骨生髓,骨痿与肝脾肾三脏相关,肾虚是根本,脾虚是主要环节,肝脏体阴用阳的功能失调是关键因素^[19]。对于癭病合并骨痿,主责肝脾肾,多因情志不舒致肝气郁结,久郁化火,火灼伤津,炼液为痰,血行不畅,痰凝瘀结阻于颈前而发癭病;肝在体合筋,“宗筋主束骨而利机关”,肝火旺盛,疏泄失司,“木旺乘土”,脾失健运,清阳不升,气血生化乏源,而肝肾同源,精血亏虚不能充养筋骨,筋骨失养痿弱无力发为骨痿。研究表明^[9]初诊中青年甲亢患者骨密度与甲亢严重程度、ALP、VD 相关,其中以肝火旺盛证、心肝阴虚证患者 TH、ALP 水平升高显著,VD 及骨密度水平较低,这两种证型患者发生骨量减少及骨质疏松风险更大。从现代医学角度而言,肝脏是甲状腺激素的合成、转化和灭活的重要场所,VD 亦需经肝肾两脏羟化形成活性维生素 D 发挥生物学效应,钙、磷及营养物质的吸收有赖于正常的脾胃功能,肝脾肾功能失调,影响甲状腺激素代谢、维生素 D 水平及钙磷等物质吸收,进而影响骨代谢导致骨量减少。

4 治疗现状

4.1 单纯西医治疗

抗甲状腺药物、钙剂、抗骨质疏松药物联合应用能升高骨密度,降低骨折发生率^[20],是甲亢性骨质疏松的基础治疗。近年来认为骨化三醇具有更高的治疗用药价值,在基础治上联用该药物有更好的治疗效果。骨化三醇促进肠道对钙磷的吸收调节骨矿化,对成骨细胞有刺激作用,多项临床研究^[21-23]发现骨化三醇治疗甲亢性骨质疏松升高骨密度,降低骨型碱性磷酸酶、骨钙素、护骨素、细胞核因子 κ B 受体活化因子配基水平,在提升疗效的同时还能减轻疼痛感,值得临床推广应用。维生素 K 促进成骨及抑制破骨双向来调节骨代谢平衡,董坤伦^[24]探讨了维生素 K2 对甲亢性骨质疏松患者骨密度、骨代谢指标及细胞因子的影响,治疗组在丙基硫氧嘧啶、钙尔奇的基础上加用四烯甲萘醌软胶囊,结果治疗组髋部及腰椎骨密度水平高于对照组 ($P < 0.05$),白细胞介素-6、BGP、PINP、IGF-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$),认为维生素 K2 对骨质疏松有保护作用。

4.2 中西医结合治疗

马彦等^[25]认为甲亢性骨质疏松多以肝肾阴虚为主,治疗以补益肝肾、益气养阴、清热散结为法,组方参芪消癭颗粒(党参、黄芪、黄精、白芍、夏枯草、枸杞子、生地黄、女贞子等)治疗,治疗 30 周后发现阿仑膦酸钠片联用参芪消癭颗粒能改善患者的腰背部疼痛,降低尿钙/肌酐比值和 ALP 水平。马建等^[26]主张本病治疗重点是益气活血、补肾壮骨,以赛治、骨化三醇胶丸、碳酸钙 D3 片常规治疗,治疗组加用杜仲饮子(杜仲、当归、山药、龟版、狗脊、黄精、茯苓、牛膝等),8 周后治疗组患者骨密度、钙升高,以腰椎骨密度升高明显,ALP 降低。郑晓东^[27]认为本病多为本虚标实,应以调整阴阳为主,治标为辅,在应用甲巯咪唑及钙尔奇 D 咀嚼片治疗上予自拟中药方(酸枣仁、柏子仁、夏枯草、生龙牡、丹参、昆布、黄芪等),6 个月后发现患者的血清降钙素、BGP、ALP、PINP 水平均明显改善。马玉琪^[28]以中药内服外敷治疗甲亢性骨质疏松,对照组予阿仑膦酸钠片联合骨化三醇胶丸治疗,观察组予小金丸、补肾壮骨方(生龙骨、生牡蛎、仙灵脾、淫羊藿、山慈姑、山萸肉等)内服及皂莢肉外敷治疗,结果表明中药内服外敷治疗能明显改善骨密度、骨钙素、骨碱性磷酸酶水平。

5 结语

甲亢可通过 TH、TSH、VD 独立或相互影响参与骨质疏松的发生发展,但彼此之间关系复杂,发病机制尚未能完全阐明,目前主要以临床研究为主,仍存在不足之处如研究样本量少、观察时间短、研究质量高低不等。今后需开展大规模、多中心、随机对照等研究,并加强基础研究,多层面、多角度深入探讨甲亢性骨质疏松的发病机制,为本病的防治提供理论基础和思路方向。甲亢会导致骨质疏松风险增加,因此应积极筛选甲亢性骨质疏松的高危人群,特别是中青年及绝经后患者,建议早期并定期监测骨密度、骨代谢指标、VD 水平,便于及时了解骨质情况,做到早期治疗以减缓骨质疏松的病程进展和预防骨折发生,提高患者生活质量。

【参考文献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.
- [2] 冯晓路.中青年 Graves 病患者血清 25(OH)D 及 FGF-23 与骨代谢的关系分析[D].天津:天津医科大学,2016.
- [3] Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development[J].J Endocrinol, 2017,232(2):R83-R97.
- [4] 焦竞,李烨,王俊文,等.甲状腺功能异常患、骨代谢及骨密度特点的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(12):1600-1602,1659.
- [5] Sandrine PG, Bours T, van Geel CM, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture[J].J Clin Endocrinology & Metabolism,2011,96(5):256-258.
- [6] 刘欣荣,苏俊平,赵长春,等.Graves 病患者血清炎症因子、骨代谢指标、甲状腺功能与骨密度的关联分析[J].河北医药,2018,40(23):3562-3565,3569.
- [7] 苏俊平,张博,刘春燕,等.甲状腺功能亢进者甲状腺激素骨代谢相关细胞因子骨代谢相关指标的水平变化及临床意义[J].山西医药杂志,2017,46(4):413-415.
- [8] 王玫,任安,孔艳华.女性甲状腺功能亢进患者的骨密度变化[J].安徽医药,2012,16(12):1808-1809.
- [9] 陈红霞.广西南宁地区 115 例中青年甲亢患者骨代谢与中医证型的相关性分析[D].南宁:广西中医药大学,2017.
- [10] Baliram R, Chow A, Huber AK, et al. Thyroid and bone: macrophage-derived TSH - β splice variant increase murine osteoblastogenesis [J]. Endocrinology, 2013, 154 (12): 4919-4926.
- [11] 苏晓慧,李维辛.促甲状腺激素甲状腺外作用的研究进展[J].山东医药,2018,58(46):101-104.
- [12] 朱于青,孙琳.促甲状腺激素与骨代谢[J].中国医师杂志,2019,21(2):315-318.

- [13] 郝晓云, 兰丽珍. 甲状腺疾病与骨生长发育关系的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(4): 404-406.
- [14] 马江涛, 柴爽, 万雷, 等. 维生素 D 缺乏对骨和骨外作用研究进展[J/OL]. 中国骨质疏松杂志; 1-10 [2019-07-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3701.R.20190513.1519.004.html>.
- [15] Wayamsidha M, Arun C, Basanta S, et al. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease- A cross-sectional observational study[J]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019, 23(1): 731-734.
- [16] 王大斌, 江雪, 陈燕玲, 等. 新发 Graves 甲亢患者血清 25(OH)D 水平相关因素研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(5): 641-645.
- [17] Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence[J]. Medicine, 2017, 96(31): 16-18.
- [18] 赵长英, 卞西伦, 王明霜, 等. 维生素 D 缺乏与 Graves 病及其并发症关系的临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(6): 814-818.
- [19] 柴勇, 赵宏艳, 刘红, 等. 基于脏腑辨证理论探讨骨质疏松症的中医治疗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(3): 302-304.
- [20] 刘美英. 甲亢合并骨质疏松的药物治疗观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(44): 8857, 8859.
- [21] 张政强. 骨化三醇治疗甲亢性骨质疏松症的效果[J]. 中外医学研究, 2017, 15(6): 143-144.
- [22] 胡雅婷, 汪亚军. 骨化三醇治疗甲亢性骨质疏松症的疗效及其对 OPG 及 RANKL 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(25): 35-36.
- [23] 贾文娟, 刘峰, 张莹. 甲亢性骨质疏松症的治疗方案研究[J]. 中国实用药, 2018, 13(28): 123-124.
- [24] 董坤伦. 维生素 K2 结合钙剂在甲状腺功能亢进症继发骨质疏松症中的临床应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 218-221.
- [25] 马彦, 李磊, 姜群群, 等. 参芪消癭颗粒联合阿仑膦酸治疗甲亢性骨质疏松的疗效分析[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(9): 1017-1019.
- [26] 马建, 马丽娜, 赵永法, 等. 杜仲饮子治疗甲亢性骨质疏松临床观察[J]. 四川中医, 2018, 36(4): 131-133.
- [27] 郑晓东. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进症及对患者骨代谢指标和骨密度的影响[J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 27-30.
- [28] 马玉棋. 中药内服外敷治疗老年甲亢继发骨质疏松症的疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1695-1696.

(收稿日期: 2019-05-22; 修回日期: 2019-09-12)

(上接第 1230 页)

- [35] 彭臻. 水蛭素通过 p38 MAPK/IKK/NF- κ B 通路调节大鼠血运障碍皮瓣炎症反应及细胞凋亡相关因子表达的研究[D]. 广西医科大, 2016.
- [36] Kang L. Relationship between Wnt/ β -Catenin signal pathway in gastric carcinoma cell line SGC-7901 and the expression of Caspase-8, Caspase-3 and Bcl-2 [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 34(6): 690-693.
- [37] 庞同涛. 骨质疏松发病与 Bcl-2, CXCL12 基因表达的关系[D]. 山东大学, 2018.
- [38] Bai S, Xu Q, Li H, et al. NADPH oxidase isoforms are involved in glucocorticoid-induced preosteoblast apoptosis [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 1-10.
- [39] Man X, Yang L, Liu S, et al. Arbutin promotes MC3T3E1 mouse osteoblast precursor cell proliferation and differentiation via the Wnt/ β catenin signaling pathway [J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(6): 4637-4644.
- [40] Xue XH, Feng ZH, Li ZX, et al. Salidroside inhibits steroid-induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/Akt signaling pathway: In vitro and in vivo studies [J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 17(3): 3751-3757.
- [41] Saita S, Nolte H, Fiedler KU, et al. PARL mediates Smac proteolytic maturation in mitochondria to promote apoptosis [J]. Nature Cell Biology, 2017, 19(4): 318-328.
- [42] Hatok J, Racay P. Bcl-2 family proteins: master regulators of cell survival. [J]. Biomolecular Concepts, 2016, 7(4): 259-270.
- [43] Shrivastava S, Jeengar MK, Reddy VS, et al. Anticancer effect of celastrol on human triple negative breast cancer: Possible involvement of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis and PI3K/Akt pathways [J]. Experimental and Molecular Pathology, 2015, 98(3): 313-327.
- [44] Templin AT, Samarasekera T, Meier DT, et al. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain ameliorates amyloid-induced b-cell apoptosis and JNK pathway activation [J]. Diabetes, 2017, 66(10): 2636-2645.
- [45] Zhu XB, Lin WJ, Lv C, et al. MicroRNA-539 promotes osteoblast proliferation and differentiation and osteoclast apoptosis through the AXNA-dependent Wnt signaling pathway in osteoporotic rats [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(10): 8346-8358.
- [46] Qu X, Mei J, Yu Z, et al. Lenalidomide regulates osteocytes fate and related osteoclastogenesis via IL-1 β /NF- κ B/RANKL signaling [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 501(2): 547-555.

(收稿日期: 2019-08-02; 修回日期: 2019-11-04)