

# Graves病患者骨质疏松的相关影响因素分析

胡映玉, 颜晓东, 玉颜庆

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2012285)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院内分泌代谢科

作者简介: 胡映玉(1975-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 内分泌骨代谢疾病的诊治。E-mail: huyy05@163.com

**[摘要]** **目的** 研究 Graves 病(GD)继发骨质疏松患者的生化指标的变化, 为寻找 Graves 病继发骨质疏松的预测因子提供信息支持。**方法** 收集 141 例 GD 患者, 其中 29 例患者伴有骨量降低, 归为低骨量组; 112 例患者骨密度(BMD)正常, 归为对照组。检测所有患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)、25-羟维生素 D(25-OHD)、甲状腺受体抗体(TRAb)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清总 I 型前胶原 N 末端肽(PINP)、血清 β-胶原 C 末端肽(β-CTX)水平以及腰椎(L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>)、股骨颈(FN)、桡骨远端(DR)的 BMD。**结果** 低骨量组患者 TSH、TRAb、25-OHD、BMD 水平较对照组显著降低( $P < 0.01$ ), FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、ALP、PINP、β-CTX 水平显著高于对照组( $P < 0.05$ )。GD 患者骨代谢标志物 PINP、β-CTX 与 LS、FN、DR 的 BMD 均呈负相关( $P < 0.05$ )。**结论** GD 患者 BMD 的降低与血清骨代谢标志物升高相关。监测骨代谢标志物水平可预测骨量的变化, 有助于早期发现 GD 继发性骨质疏松患者。

**[关键词]** Graves 病; 骨质疏松; 骨代谢标志物

**[中图分类号]** R 581.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)12-1199-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.06

**Analysis of the factors associated with osteoporosis in Graves disease patients** HU Ying-yu, YAN Xiao-dong, YU Yan-qing. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** **Objective** To study the changes of biochemical indexes in the patients with secondary osteoporosis of Graves disease(GD) and to provide the information for finding the predictors of the disease. **Methods** 141 patients with GD were included in this study. They were divided into osteopenia group(with bone loss,  $n = 29$ ) and control group[with normal bone mineral density(BMD),  $n = 112$ ] according to different bone densities. BMDs of the lumbar spine(L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), femoral neck(FN) and distal radius(DR) were measured using dual-energy X-ray absorptiometry. The levels of serum free triiodothyronine(FT<sub>3</sub>), free thyroxine(FT<sub>4</sub>), thyroid-stimulating hormone(TSH), 25-hydroxyvitamin D(25-OHD), thyrotropin receptor antibodies(TRAb), alkaline phosphatase(ALP), aminoterminal prepeptide type I procollagen(PINP), β cross-linked C-telopeptide of type 1 collagen(β-CTX) were detected in all the patients. **Results** The levels of TSH, TRAb, 25-OHD and BMD in the osteopenia group were significantly lower than those in the control group( $P < 0.01$ ). The levels of FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, ALP, PINP and β-CTX in the osteoporosis group were significantly higher than those in the control group( $P < 0.05$ ). Markers of bone metabolism PINP and β-CTX in the GD patients were negatively correlated with BMD at the LS, FN and DR( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The decrease of BMD is associated with the increase of serum bone metabolism markers in GD patients. Monitoring the levels of bone metabolic markers can predict the changes of bone mass, which is helpful for early detection of secondary osteoporosis of GD.

**[Key words]** Graves disease; Osteoporosis; Markers of bone metabolism

甲状腺激素(TH)可诱导破骨细胞的分化成熟, 增强破骨细胞的活性, 对成年人的骨骼发育、线状生长、骨量和骨强度的维持有重要作用。研究表明 Graves 病(GD)继发的骨质疏松是一种高转换类型骨质疏

松症, 会使骨折的风险增加<sup>[1]</sup>。本研究检测 GD 患者骨密度(BMD)、甲功、血清生化指标及骨代谢标志物水平, 探究 GD 导致骨质疏松/骨量减少的相关影响因素, 有助于早期发现 GD 继发性骨质疏松患者。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2015-10 ~ 2018-07 在广西壮族自治区人民医院就诊的 141 例甲亢未控制的 GD 患者,其中男 50 例,女 91 例,年龄 19 ~ 48 (32.1 ± 7.78) 岁,女性均为绝经前妇女。测量所有患者的腰椎(L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>)、股骨颈(FN)、桡骨远端(DR)的 BMD。其中 29 例患者至少在 1 个部位(L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> 12 例, FN 5 例, DR 12 例) BMD 降低[Z 评分 ≤ -2 SD 诊断为低于正常同龄人骨量(低骨量组)]; 112 例患者 BMD Z 评分 > -2 SD 诊断为正常骨量(对照组)。所有患者都排除可能影响骨骼代谢情况的骨折和(或)其他疾病史(肝脏疾病、肾功能不全、恶性肿瘤、糖尿病、甲状腺旁腺功能亢进症、皮质激素过多或性腺功能减退症)的患者,排除服用活性维生素 D<sub>3</sub>、双膦酸盐、降钙素、睾酮、类固醇、甲状腺激素、利尿剂、肝素或抗惊厥药物的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 BMD 测量** 通过双能 X 线吸收仪(DXA, 美国好乐杰 Discovery A)在 LS(L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>)、FN 和 DR 处测量 BMD。为了消除技术上的差异,由同一个操作员进行所有的测量操作。Z 评分根据 DXA 系统制造商提供的年龄和性别匹配的中国人群的正常参考值进行计算。

**1.2.2 生化指标检测** 在禁食过夜 8 h 之后收取研究对象的血清样品,游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)的测定采

用美国贝克曼 UniCel DXI800 微粒子酶促化学发光法,血清碱性磷酸酶(ALP)采用美国贝克曼 AU5800 速率法测定,药盒均由美国贝克曼公司提供。甲状腺受体抗体(TRA<sub>b</sub>)采用 Snibe 诊断仪 MAGLUMI 4000 化学发光法测定。25-羟维生素 D(25-OHD)采用罗氏 DPP/E601/P 化学发光法测定,血清总 I 型前胶原末端肽(PINP)和血清 β-胶原 C 末端肽(β-CTX)采用罗氏 Cobase601 电化学发光仪测定,药盒由罗氏公司提供。

**1.3 统计学方法** 应用 SSPS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,两变量相关分析采用 Pearson 相关性分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床资料比较** 141 例 GD 患者中低骨量组 29 例,发生率为 20.6%。50 例男性中有 15 例骨量低,发生率为 30.0%。91 例女性中有 14 例骨量低,发生率为 15.4%。男性骨量低发生率较女性高( $\chi^2 = 4.22, P < 0.05$ )。两组患者在年龄、病程、体重指数(BMI)比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。低骨量组患者的 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、ALP、PINP、β-CTX 均显著高于对照组(*P* < 0.05), TSH、TRA<sub>b</sub>、25-OHD 和 LS、FN、DR 的 BMD 均显著低于对照组(*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较 [*n*, ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH(μIU/ml)	TRA <sub>b</sub> (μU/ml)
		男	女							
低骨量组	29	15	14	31.5 ± 9.3	5.1 ± 1.8	21.3 ± 2.21	28.74 ± 6.14	45.23 ± 15.81	0.023 ± 0.011	15.03 ± 4.56
对照组	112	35	77	32.3 ± 7.6	5.0 ± 1.6	21.6 ± 1.92	23.65 ± 5.76	38.02 ± 13.22	0.040 ± 0.013	18.60 ± 4.77
$\chi^2/t$	-	4.22		0.48	0.29	0.73	4.18	2.51	6.46	3.62
<i>P</i>	-	0.04		0.63	0.77	0.47	0.00	0.01	0.00	0.00

  

组别	例数	ALP(U/L)	25-OHD(nmol/L)	PINP(ng/ml)	β-CTX(ng/ml)	腰椎(L <sub>1-4</sub> ) BMD(g/cm <sup>2</sup> )	股骨颈 BMD(g/cm <sup>2</sup> )	桡骨远端 BMD(g/cm <sup>2</sup> )
对照组	112	186.4 ± 13.25	45.8 ± 14.4	45.12 ± 9.42	0.469 ± 0.125	1.037 ± 0.07	0.864 ± 0.06	0.820 ± 0.05
$\chi^2/t$	-	10.28	4.66	12.31	3.42	14.31	12.96	15.95
<i>P</i>	-	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

**2.2 Pearson 相关性分析结果** GD 患者骨代谢标志物 PINP、β-CTX 与 LS、FN、DR 的 BMD 均呈负相关(*P* 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 GD 患者 BMD 与 PINP、β-CTX 的 Pearson 相关性分析结果

骨密度	PINP		β-CTX	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LS	-0.373	<0.05	-0.362	<0.05
FN	-0.362	<0.05	-0.354	<0.05
DR	-0.338	<0.05	-0.341	<0.05

## 3 讨论

**3.1 甲状腺功能亢进症是继发性骨质疏松的重要危险因素**<sup>[2]</sup>。既往的研究显示甲亢性骨质疏松的患病率为 19% ~ 29%<sup>[3,4]</sup>。本研究显示, GD 患者低骨量发生率为 20.6%。其中男性患病的发生率为 30.0%, 高于女性(15.4%), 提示我们应当更关注男性 GD 患者的骨健康。Biswas 等<sup>[3]</sup> 研究显示 GD 患者低骨量主要发生在前臂远端, 而非椎体和髌部,

机制尚不清楚。基础研究显示 TH 主要是通过甲状腺激素受体  $\alpha$  (TR- $\alpha$ ) 介导引起破骨细胞分化成熟加速,破骨细胞活性加强,导致骨吸收增加<sup>[5]</sup>。三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )和总甲状腺素( $T_4$ )通过多种特异性转运蛋白的主动转运进入靶细胞<sup>[6]</sup>。 $T_3$ 进入靶细胞核后,结合并激活甲状腺激素受体  $\alpha$  或  $\beta$  (TR- $\alpha$ , TR- $\beta$ )。而 TR- $\alpha$  是骨骼中表达的主要受体,介导软骨细胞、成骨细胞、破骨细胞等多种细胞的  $T_3$  作用<sup>[7]</sup>。本研究中,GD 低骨量组与正常对照组相比,有更高的  $FT_3$ 、 $FT_4$  水平,凸显了 TH 水平的升高在骨质疏松发展中的作用。GD 患者 BMD 的降低与血清骨代谢标志物 PINP、 $\beta$ -CTX 呈负相关,低骨量组 ALP、PINP、 $\beta$ -CTX 升高较对照组更为显著,提示 GD 病继发骨质疏松患者体内成骨细胞和破骨细胞活动更为频繁,骨流失更快。甲状腺功能亢进得到控制后,往往可观察到骨代谢标志物降低<sup>[8]</sup>,提示骨转换的高速率有所改善。

**3.2 TSH 的降低可导致骨质疏松的风险增加。**一项来自 70 298 名受试者数据进行的 Meta 分析显示,低于 0.01 mU/L 的 TSH 值会使髌部和脊柱骨折的风险分别增加 2 倍和 3.5 倍<sup>[1]</sup>。本研究也发现低骨量组较对照组具有更低的 TSH 值。低骨量组的 TRAb 水平显著低于对照组,这提示 TRAb 对骨代谢有保护作用。而 Siderova 等<sup>[9]</sup>研究也发现 TRAb 可以防止绝经前和绝经后 GD 和 Graves 眼病妇女的骨量流失。Cho 等<sup>[10]</sup>进一步研究发现可能是 TRAb 中的甲状腺阻断型抗体 (TBAb) 阻止了 GD 患者骨的高转换率,防止了骨量的流失。

**3.3 甲亢患者往往存在血清 25-OHD 水平降低<sup>[11]</sup>。**由于 GD 患者皮肤色素过度沉着后维生素 D 合成减少,而维生素 D 代谢加快或由于肠道相关脂肪吸收不良等,可导致维生素 D 吸收障碍,而维生素 D 的降低可能增加了骨丢失。在本研究中,低骨量组患者的血清 25-OHD 水平显著低于对照组,提示维生素 D 治疗对改善 GD 患者骨骼健康可能有重要作用。

总之,GD 导致骨量减少的机制复杂,与男性、高水平 TH、更低的 TSH 和维生素 D 水平等多种因

素有关,TRAb 可能对骨代谢有保护作用,其机制有待进一步研究。监测骨代谢标志物水平有助于预测骨量的变化,以便早期发现、早期防治骨质疏松,从而降低骨折的风险。

#### 参考文献

- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis[J]. JAMA,2015, 313(20): 2055-2065.
- Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture[J]. J Clin Endocrinol Metab,2011, 96(5):1360-1367.
- Biswas D, Dutta D, Maisnam I, et al. Occurrence of osteoporosis & factors determining bone mineral loss in young adults with Graves' disease[J]. Indian J Med Res,2015,141(3):322-329.
- 张杨文,翁建盛. 甲亢患者骨密度与骨代谢生化指标的临床观察[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(2):416-417.
- Bassett JH, O'Shea PJ, Srisankharajah S, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism[J]. Mol Endocrinol,2007,21(5):1095-1107.
- Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns[J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(1):1-14.
- Bassett JH, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance[J]. Endocr Rev,2016,37(2):135-187.
- 随华,耿秀琴,周艳红,等. 药物、碘 131 和手术治疗对甲状腺功能亢进患者骨密度以及骨代谢指标的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(4): 460-462.
- Siderova M, Hristozov K, Tsukeva A. TSH-receptor antibodies may prevent bone loss in pre- and postmenopausal women with Graves' disease and Graves' orbitopathy[J]. Arch Endocrinol Metab,2018, 62(2):221-226.
- Cho SW, Bae JH, Noh GW, et al. The presence of thyroid-stimulation blocking antibody prevents high bone turnover in untreated premenopausal patients with Graves' disease[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0144599.
- Jyotsna VP, Sahoo A, Ksh SA, et al. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population[J]. Indian J Med Res, 2012, 135:36-41.

[收稿日期 2018-09-10][本文编辑 杨光和]