

· 临床研究 ·

## 亚临床甲状腺功能减退症与绝经后女性骨代谢指标的相关性分析

金凤钟, 曹桂花, 刘艳, 王晓明, 宁晓暄\*

(空军军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

**【摘要】** 目的 探讨亚临床甲状腺功能减退症(SCH)与绝经后女性骨密度及骨代谢相关指标的关系。方法 选取2015年1月至2018年6月在空军军医大学西京医院老年病科就诊的138例绝经后女性临床资料,根据患者是否患SCH分为SCH组(68例)和正常对照组(70例)。检测并比较2组患者骨密度相关指标[碱性磷酸酶(ALP)、Ca<sup>2+</sup>、骨化三醇、骨密度T值(T<-1.0为骨密度异常)]以及甲状腺功能相关指标[甲状旁腺激素(PTH)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb<sup>+</sup>)比例]。采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。相关性采用Spearman相关分析。**结果** SCH组及对照组患者骨密度异常率分别为50.0%(34/68)和25.7%(18/70),2组比较差异有统计学意义(P=0.003)。与对照组比较,SCH组患者TSH水平和TPOAb<sup>+</sup>比例显著升高(P<0.05),但FT3、FT4、PTH及骨代谢相关指标比较,差异无统计学意义(P>0.05)。Spearman相关分析显示,TSH、TPOAb<sup>+</sup>与ALP、骨化三醇、骨密度T值呈负相关,其中TSH与T值呈高度负相关(r=-0.804,P<0.01)。**结论** SCH可能引起绝经后女性骨量异常和骨密度测定值降低,这可能与血清TSH水平升高和TPOAb呈阳性有关。

**【关键词】** 骨质疏松, 绝经后;骨密度;亚临床甲状腺功能减退症

**【中图分类号】** R581.2

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.10.161

## Correlation between subclinical hypothyroidism and bone mineral density in postmenopausal women

JIN Feng-Zhong, CAO Gui-Hua, LIU Yan, WANG Xiao-Ming, NING Xiao-Xuan\*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between subclinical hypothyroidism (SCH) and bone mineral density and markers of bone metabolism in postmenopausal women. **Methods** The clinical data were collected of 138 postmenopausal women treated in Xijing Hospital of Air Force Medical University from January 2015 to June 2018, who were divided into SCH group (n=68) and control group with normal thyroid function (n=70). The two groups were examined for some biochemical markers and bone mineral density and were compared in the indices of bone metabolism including alkaline phosphatase (ALP), Ca<sup>2+</sup>, calcitriol [25-(OH)D<sub>3</sub>] and bone mineral density T value (T<-1.0 stands for abnormal bone mineral density), and thyroid function related indices including parathormone (PTH), thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), thyroxine (FT4) and positive rate of thyroid peroxidase antibody (TPOAb<sup>+</sup>). SPSS statistics 18.0 was used for data analysis. **Results** The abnormal rates of bone mineral density in SCH group and control group were 50.0% (34/68) and 25.7% (18/70), with significant difference between the two groups (P=0.003). Compared with the control group, TSH level and TPOAb<sup>+</sup> ratio in SCH group increased significantly (P<0.05), but there were no significant differences in FT3, FT4, PTH and bone metabolism related indices (P>0.05). Spearman correlation analysis showed that TSH and TPOAb<sup>+</sup> ratio were negatively correlated with ALP, 25-(OH)D<sub>3</sub> and T values, and TSH was highly negatively correlated with T values (r=-0.804, P<0.01). **Conclusion** SCH may cause abnormal bone mass and decrease of bone mineral density in postmenopausal women, which is probably related to the increased serum TSH level and the positive TPOAb.

**【Key words】** osteoporosis, postmenopausal; bone density; subclinical hypothyroidism

This work was supported by the Discipline-Promotion Program of Xijing Hospital (XJZT18MDT11).

Corresponding author: NING Xiao-Xuan, E-mail: ningxx01@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2019-06-04; 接受日期: 2019-07-18

基金项目: 西京医院学科助推计划(XJZT18MDT11)

通信作者: 宁晓暄, E-mail: ningxx01@fmmu.edu.cn

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种慢性进行性疾病,因骨的吸收超过形成,引起骨量减少和骨微结构恶化,进而导致骨强度下降和骨折易感性增加<sup>[1]</sup>。目前,临床上骨密度的测定是预测OP的一项重要依据,有报道近10%的世界人口和30%的绝经后女性骨密度值低于正常水平。OP患病率正在逐年升高<sup>[2]</sup>,并已经成为一个不可忽视的社会问题。甲状腺激素在人体内具有多种生理作用,如在儿童时期严重的甲状腺功能减退会导致骨成熟延迟和生长停滞;再如老年人甲状腺功能亢进与骨密度下降和OP有着密切的关系,有研究者认为甲状腺激素可通过对破骨细胞活性的影响,加速骨重塑过程,从而增加骨折的风险<sup>[3]</sup>。中老年人尤其是绝经后女性患者,常易出现亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH),而临床上约30%的SCH患者在10年内会出现甲状腺功能减退<sup>[4]</sup>,进而引起骨质量及骨密度的下降,甚至导致骨折的发生。目前临床上关于SCH与OP的研究报道较少,本文主要对SCH与绝经后女性的骨密度及相关骨代谢指标关系作一探讨,报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2015年1月至2018年6月在空军军医大学西京医院老年病科门诊就诊的138例老年绝经女性为研究对象。根据甲状腺功能检查结果分为SCH组68例和正常对照组70例。纳入标准:(1)年龄 $\geq 45$ 岁;(2)绝经后女性;(3)SCH诊断需符合促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) $>4.2 \mu\text{IU/ml}$ ,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)均在正常范围,分别为 $3.1 \sim 6.8 \text{ pmol/L}$ 和 $12 \sim 22 \text{ pmol/L}$ ,甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)阳性测定值( $\text{TPOAb}^+$ ) $>34 \text{ IU/ml}$ (正常范围 $5 \sim 34 \text{ IU/ml}$ );(4)正常对照组患者TSH、FT3、FT4均在正常范围内。排除标准:(1)甲状旁腺相关疾病;(2)肝、肾、骨关节及其他内分泌疾病;(3)既往有骨折病史或长期口服补钙剂药物史;(4)长期应用糖皮质激素类药物史。患者或家属均知情同意。

### 1.2 方法

收集研究对象的一般临床资料,包括年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟情况等。检测并记录骨代谢相关指标,包括碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\text{Ca}^{2+}$ 、骨化三醇[calcitriol,  $25\text{-(OH)}\text{D}_3$ ]、骨密度T值,以及甲状腺功能相关指

标,包括甲状旁腺激素(parathormone, PTH)、TSH、FT3、FT4、 $\text{TPOAb}^+$ 比例。骨密度T值采用双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)测定, $T \text{ 值} = (\text{测定值} - \text{同性别同种族正常成年人骨峰值}) / \text{正常成年人骨密度标准差}$ 。 $T \geq -1.0$ 为骨量正常; $-2.5 < T < -1.0$ 为骨量低下; $T \leq -2.5$ 为OP。骨量低下和OP均属于骨密度异常<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验。计数资料采用例数(百分率)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。TSH、 $\text{TPOAb}^+$ 比例与ALP、 $25\text{-(OH)}\text{D}_3$ 、T值的相关性采用Spearman相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患者一般资料比较

与对照组比较,SCH组患者年龄[( $56.01 \pm 4.32$ )和( $55.77 \pm 4.50$ )岁, $P = 0.747$ ]、BMI[( $25.30 \pm 3.37$ )和( $24.74 \pm 2.79$ ) $\text{kg/m}^2$ , $P = 0.290$ ]、吸烟比例[25(36.8%) and 28(40.0%), $P = 0.696$ ]比较差异无统计学意义。

### 2.2 2组患者临床特征比较

SCH组及对照组患者骨密度异常率分别为50.0%(34/68)和25.7%(18/70),2组比较差异有统计学意义( $P = 0.003$ )。与对照组比较,SCH组患者TSH水平和 $\text{TPOAb}^+$ 比例显著升高( $P < 0.05$ ),但FT3、FT4、PTH及骨代谢相关指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表1)。

### 2.3 相关性分析

Spearman相关分析显示,TSH、 $\text{TPOAb}^+$ 比例与ALP、 $25\text{-(OH)}\text{D}_3$ 、骨密度T值呈负相关,其中TSH与T值呈高度负相关( $P < 0.05$ ;表2)。

## 3 讨论

甲状腺激素对骨骼的形成和发育是不可避免的,甲状腺功能障碍是导致骨密度降低和骨量变化的危险因素<sup>[6]</sup>。在本研究中,SCH组患者血清FT3和FT4的水平均略低于正常对照组,但差异不具有统计学意义,提示骨密度的改变可能与FT3或FT4水平变化无关。但该组TSH值明显高于对照组,说明OP与血清TSH的生理作用有关。Abe等<sup>[7]</sup>发现TSH信号转导主要通过位于成骨细胞和破骨细胞前驱物上的TSH受体直接影响骨代谢,还有Berrin等<sup>[8]</sup>指出血清TSH水平是OP的危险因素,证实了

表 1 2组受试者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features between two groups

Group	n	Thyroid function				Bone metabolism				T value
		TSH	FT3	FT4	TPOAb <sup>+</sup>	PTH	ALP	Ca <sup>2+</sup>	25-(OH)D <sub>3</sub>	
		(μIU/ml, x̄±s)	(pmol/L, x̄±s)	(pmol/L, x̄±s)	[n(%)]	(pmol/L, x̄±s)	(U/L, x̄±s)	(mmol/L, x̄±s)	(pg/ml, x̄±s)	
SCH	68	6.80±1.32	4.61±0.54	16.09±1.95	36(52.9)	5.28±2.09	87.76±27.88	2.26±0.09	31.26±9.67	-1.25±0.90
Control	70	2.95±0.56	4.67±0.60	16.48±1.84	20(28.6)	5.10±1.61	89.41±26.57	2.28±0.10	33.57±7.96	-0.78±0.70
P value		<0.001	0.532	0.231	0.003	0.571	0.723	0.290	0.346	0.001

TSH; thyroid stimulating hormone; FT3; free triiodothyronine; FT4; free thyroxine; TPOAb; thyroid peroxidase antibody; PTH; parathormone; SCH; subclinical hypothyroidism; ALP; alkaline phosphatase.

表 2 Spearman 相关性分析结果

Table 2 Result of Spearman correlation analysis

Item	ALP		25-(OH)D <sub>3</sub>		T value	
	r	P value	r	P value	r	P value
TSH	-0.595	0.014	-0.615	0.032	-0.804	<0.01
Proportion of TPOAb <sup>+</sup>	-0.421	0.026	-0.393	0.027	-0.578	<0.01

ALP; alkaline phosphatase; TSH; thyroid stimulating hormone; TPOAb; thyroid peroxidase antibody.

血清 TSH 与 OP 及骨折密切相关,这些均与本研究结果是类似的。

目前甲状腺功能亢进已被公认为是发生 OP 和骨折的一个危险因素,但甲状腺功能减退也可能伴随骨折的风险<sup>[9]</sup>。Nagata 等<sup>[10]</sup>报道 SCH 与骨结构和骨强度下降有关,这同本研究得到的结果一致,考虑原因是 SCH 发生时,成骨细胞和破骨细胞的活性降低,骨形成减慢 50%,骨吸收减慢 40%,引起继发性骨矿化减缓,骨重塑降低,最终导致骨量下降<sup>[11]</sup>。另外,免疫介质可在大多数自身免疫性疾病中发挥作用,因此可能参与促进骨丢失的过程。在新骨形成过程中,破骨细胞活性紊乱可能是慢性自身免疫性疾病所引起的,从而导致骨密度降低,其中炎性细胞因子是骨丢失的重要调节因子<sup>[12]</sup>。有研究对 335 例甲状腺功能正常的绝经后女性分析表明,抗甲状腺球蛋白、抗 TPOAb<sup>+</sup> 增加提示骨折风险增高,而甲状腺激素水平对骨折危险性无明显影响<sup>[13]</sup>。本研究中 SCH 组和对对照组相比,TPOAb<sup>+</sup> 比例显著升高,也证实了慢性炎症反应与骨密度下降及骨折风险增加的关系。另外,Snezana 等<sup>[14]</sup>报道自身免疫性甲状腺疾病与绝经后女性脊柱和股骨颈骨密度下降以及未来骨折的风险增加有关,其中 TPOAb<sup>+</sup> 是绝经后女性骨折风险的预测指标。免疫系统和骨骼系统之间,在生理或病理条件下可相互作用。免疫系统的异常激活会直接影响骨重塑的过程,导致病理性骨侵蚀,但在慢性炎症中,更多的是破骨细胞介导的骨吸收,综合以上其他因素的作用导致了 OP 和骨折风险的增加<sup>[15]</sup>。

骨代谢生化指标能够及时反映体内骨转换和骨代谢情况,其中 ALP 是反映骨形成指标最常用的生化指标之一,广泛分布于肝脏、骨骼、肠等组织,主要由肝脏向外排出。本研究中 2 组患者 ALP 水平差异无统计学意义,但黄婧等<sup>[16]</sup>报道甲状腺功能减退组大鼠骨 ALP 水平和骨密度均显著低于正常组。另外,本研究 2 组患者 PTH 相比差异亦无统计学意义,可能是本研究对象为绝经后女性,体内雌激素水平明显下降,抑制了 PTH 的分泌。同样地,2 组间 25-(OH)D<sub>3</sub>、Ca<sup>2+</sup> 差异也未见有统计学意义,考虑可能与本研究的样本量小有一定关系,因此有待今后展开大样本、多中心的研究验证。

本研究通过相关性分析发现,TSH、TPOAb<sup>+</sup> 比例与 ALP、25-(OH)D<sub>3</sub>、T 值呈负相关,其中 TSH 与 T 值呈高度负相关,提示绝经后女性血清 TSH 越高,T 值越小,骨折风险越高。综合本研究的所有结果,我们认为对于中老年绝经后女性而言,当患有 SCH 或慢性桥本甲状腺炎时,应及时检测相关指标,并密切随访观察,警惕 OP 和骨折的发生,必要时采取合适的治疗措施。

【参考文献】

[1] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2004, 350(12): 1189-1199. DOI: 10.1056/NEJ-Moa030897.

[2] Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women[J]. Med Arch, 2017, 71(1): 25-28. DOI: 10.5455/medarh.2017.71.25-28.

- [3] Abrahamsen B, Jorgensen HL, Laulund AS, *et al.* The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time; an observational register-based time-resolved cohort analysis[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(5): 898-905. DOI: 10.1002/jbmr.2416.
- [4] Tárraga López PJ, Lopez CF, De Mora FN, *et al.* Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2011, 8(3): 44-48.
- [5] Bauer DC. Bone: does TSH concentration influence skeletal health? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(5): 245-246. DOI: 10.1038/nrendo.2009.59.
- [6] Cardoso LF, Maciel LM, Paula FJ. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(5): 452-463. DOI: 10.1590/0004273-000-0003311.
- [7] Abe E, Mariani RC, Yu W, *et al.* TSH is a negative regulator of skeletal remodeling[J]. *Cell*, 2003, 115(2): 151-162. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00771-2.
- [8] Acar B, Ozay AC, Ozay OE, *et al.* Evaluation of thyroid function status among postmenopausal women with and without osteoporosis[J]. *Endocrine*, 2016, 134(1): 53-57. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.11.025.
- [9] Siru R, Alfonso H, Chubb SP, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and circulating thyroid hormones are not associated with bone turnover markers or incident hip fracture in older men[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(1): 93-99. DOI: 10.1111/cen.13615.
- [10] Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, *et al.* Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women[J]. *Endocrinol J*, 2007, 54(4): 625-630. DOI: 10.1507/endocrj.k06-201.
- [11] 卜石. 老年甲状腺疾病中的骨代谢问题[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(10): 736-739. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.168.
- Bu S. Bone metabolism in the elderly with thyroid disease[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2015, 14(10): 736-739. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.168.
- [12] Schett G, David JP. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(12): 698-706. DOI: 10.1038/nrendo.2010.190.
- [13] Lambrinoudaki I, Armeni E, Pliatsika P, *et al.* Thyroid function and autoimmunity are associated with the risk of vertebral fractures in postmenopausal women[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(2): 227-233. DOI: 10.1007/s00774-016-0752-0.
- [14] Polovina SP, Miljic D, Zivojinovic S, *et al.* The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women[J]. *Hormones (Athens)*, 2017, 16(1): 54-61. DOI: 10.14310/HORM.2002.1719.
- [15] Herman S, Kronke G, Schett G. Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(6): 245-253. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.04.001.
- [16] 黄婧, 郭天康, 刘静, 等. 亚临床甲状腺功能减退大鼠骨代谢改变及左旋甲状腺素疗效[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015(1): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.01.008.
- Huang J, Guo TK, Liu J, *et al.* Change of bone metabolism in subclinical hypothyroidism rats and the improvement of L-thyroxine treatment[J]. *Chin J Osteoporosis Bone Miner Res*, 2015(1): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.01.008.

(编辑: 张美)

## · 消息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn