

• 甲状腺疾病专栏 •

亚临床甲状腺功能异常与骨质疏松

尹飞 李菲 李志红

【摘要】 亚临床甲状腺功能异常(STD)和骨质疏松是常见的内分泌疾病,主要发生在女性和老年人群中。甲状腺激素和促甲状腺激素可直接或间接影响骨代谢,导致骨密度发生变化。而 STD 患者体内这两种激素水平异常,提示 STD 和骨质疏松之间存在一定的联系。此外,外源性甲状腺激素替代治疗亦可影响骨代谢,导致骨密度下降和骨质疏松。因此,明确 STD 和骨质疏松之间的联系并采取适当干预措施对于预防 STD 患者发生骨质疏松有重要意义。

【关键词】 亚临床甲状腺功能减退症;亚临床甲状腺功能亢进症;促甲状腺激素;骨质疏松

Subclinical thyroid dysfunction and osteoporosis Yin Fei, Li Fei, Li Zhihong. Department of Endocrinology, Baoding NO.1 Central Hospital, Baoding 071000, China

Corresponding author: Li Zhihong, Email: lizhihonglfz@126.com

【Abstract】 Both subclinical thyroid dysfunction(STD) and osteoporosis are common endocrine diseases which affect female and the elderly population mainly. Thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone(TSH) can affect bone metabolism directly or indirectly, leading to changes in bone mineral density. Both thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone are abnormal in STD patients which suggests an association between STD and osteoporosis. In addition, thyroid hormone replacement therapy may also affect bone metabolism, resulting in a reduction of bone mineral density and osteoporosis. Therefore, uncovering the relationship between STD and osteoporosis and taking appropriate intervention to improve the living quality of patients with STD are of great importance.

【Key words】 Subclinical hypothyroidism; Subclinical hyperthyroidism; Thyroid-stimulating hormone; Osteoporosis

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 258-260)

亚临床甲状腺功能异常是指只有血清促甲状腺激素(TSH)过低或过高,而游离 T_3 和游离 T_4 水平正常,包括亚临床甲状腺功能亢进症(甲亢)和亚临床甲状腺功能减退症(甲减)。研究表明亚临床甲状腺功能异常与血脂水平、动脉粥样硬化和心脏功能有关,还与骨质疏松有一定关系。本文将主要对亚临床甲状腺功能异常与骨质疏松的关系进行简单综述。

1 甲状腺功能与骨代谢

甲状腺激素和 TSH 主要通过直接或间接地影响成骨细胞和破骨细胞来影响骨密度。甲状腺激素包括 T_4 、 T_3 和 $r-T_3$,其中 T_3 生物活性最强。甲状腺激素受体 α_1 、 α_2 、 β_1 在成骨细胞和软骨细胞中均有表达,但在破骨细胞中是否表达,目前报道尚不统一。另有文献称, T_3 对破骨细胞的作用需要在白细胞介素-6(IL-6)的介导下才能完成。 T_3 主要通过直接与成骨细胞核受体结合发挥细胞效应,增强骨形成。此

外, T_3 还可通过生长激素和胰岛素样生长因子-1间接调控骨骼生长。另外,甲状腺激素还与甲状旁腺素、 $1,25(OH)_2D_3$ 共同调控骨代谢。

传统意义上认为 TSH 对骨代谢的影响是通过调节 T_3 、 T_4 间接实现的,但已有实验证明破骨细胞和成骨细胞均可表达 TSH 受体,且有研究报道在卵巢去势的大鼠体内应用重组 TSH 具有抑制骨吸收的作用^[1]。另外一项体外研究发现,TSH 通过结合成骨细胞和破骨细胞表面的 TSH 受体,抑制成骨细胞的分化和 I 型胶原的产生,并抑制破骨细胞的生成,直接对骨转换发挥负性调节作用;TSH 还可以抑制破骨细胞骨吸收陷窝,促进其凋亡^[2]。

2 亚临床甲亢与骨质疏松

甲亢能够引起骨密度下降和骨质疏松,但亚临床甲亢是否会引起类似变化仍存在争议^[3]。既往研究报道并未发现亚临床甲亢患者骨折风险升高,但近年来,有关亚临床甲亢影响骨密度的文献越来越多。Bauer 等^[4]对 65 岁以上女性进行 4 年随访观察发现,与甲状腺功能正常者相比,亚临床甲亢患者的骨折发生率有所升高,当 $TSH < 0.1$ U/L 时,椎骨

骨折的发生率增加 4 倍,髌骨骨折的发生率增加 3 倍。Lee 等^[5]同样对 65 岁以上人群随访 13 年,发现亚临床甲亢女性患者骨折风险与甲状腺功能正常者相比无明显差异,而男性患者发生髌骨骨折风险比甲状腺功能正常者增加 4.9 倍。2014 年同时发表在 JCEM 上的两篇文章又将此问题激化。Garin 等^[6]对心血管健康研究中的 4 936 名 65 岁及以上美国人进行长达 12 年随访,发现无论在男性还是女性中,亚临床甲亢对腰椎、全髌及股骨颈的骨密度均无明显影响。而 Leader 等^[7]的报道明确指出,在甲状腺功能正常的老年女性人群中(≥ 65 岁),TSH 处于正常低值时会增加该类人群髌骨骨折的风险,但在男性中无此种联系。综上所述,更应该关心亚临床甲亢对老年女性的骨密度和骨折风险的影响。

目前关于亚临床甲亢引起骨质疏松的机制尚不清楚,可能与以下因素有关。(1)骨转换增加:虽然亚临床甲亢患者游离 T_3 、游离 T_4 处于正常范围,但仍高于甲状腺功能正常者,尤其是游离 T_4 。甲状腺激素水平升高可同时激活成骨细胞和破骨细胞,缩短骨重建周期,直接导致骨转换加速,但破骨细胞活性占主导,结果导致骨量丢失。(2)TSH 降低:前已叙及,TSH 对骨形成和骨吸收均有抑制作用,亚临床甲亢患者骨质疏松可能与 TSH 水平受抑制有关。也有一些动物实验和人群中的研究不支持此观点,认为再低的 TSH 水平对骨代谢也无明显不良影响^[8]。(3)负钙平衡:亚临床甲亢患者处于高代谢状态,各类物质代谢分解均大于合成,亦使钙、磷、镁等元素处于负平衡状态。尿钙排泄和粪便钙排出均增加,同时肠内钙吸收减少,共同导致机体钙的负平衡。机体为维持正常血钙水平,动员骨钙入血,加快骨吸收过程。(4)体重下降:既往流行病学研究显示,升高的体重与骨量的增加相关,且减重后可引起不同程度的骨量丢失。亚临床甲亢患者由于基础代谢率升高,常伴有明显的体重下降。持续性的体重减轻存在骨骼畸形的风险,尤其是负重部位的骨量丢失^[9]。

3 亚临床甲减与骨质疏松

关于亚临床甲减患者的 TSH 水平对骨密度的影响,国内、外的研究报道尚不一致。国内研究发现,与同年龄健康组相比,老年亚临床甲减患者的骨密度降低,提示有不同程度的骨质疏松改变和骨折倾向^[10]。国外也有研究表明,老年男性亚临床甲减患者髌部骨折风险较同年龄健康者有所增加^[5]。另外,先天性甲减患儿骨生长变慢甚至停滞,但若能及时发现并予以甲状腺激素替代治疗能够有效改善骨生长并提高骨密度^[11]。但最近一项研究证实,与甲状腺功能正常者相比,无论是老年男性还

是老年女性,亚临床甲减并未引起髌部骨折的发生率增加,也没有引起腰椎、髌部、股骨颈处骨密度下降^[6]。这与 González-Rodríguez 等^[12]的研究结果基本一致。一项来自挪威的研究表明,在 40 岁以上的女性人群中,当 $TSH < 0.5$ U/L 或 > 3.5 U/L 时,髌骨骨折风险轻微升高,而当 $TSH > 4.0$ U/L 且甲状腺过氧化物酶抗体阴性时,髌骨骨折风险明显升高^[13]。Noh 等^[14]研究 756 名甲状腺功能正常的韩国女性的腰椎骨密度,发现正常范围内的 TSH 与腰椎骨密度呈正相关,提示低浓度的 TSH 可能是非肥胖老年女性发生腰椎骨质疏松的危险因素。

亚临床甲减引起骨质疏松的可能机制包括:(1)亚临床甲减患者体内甲状腺激素水平相对下降,对成骨细胞及破骨细胞的刺激作用均减弱,骨转换周期延长,骨转化减慢。有文献报道甲减患者功能性成骨细胞数目减少,破骨细胞活性也降低,骨吸收速度减慢,引起低转化型骨质疏松。(2)甲状腺激素的相对缺乏减弱其对生长激素的刺激和允许作用,使生长激素的分泌量和作用效果均下降;此外,血浆中胰岛素样生长因子-1 的浓度和活性减低。(3)亚临床甲减通常会引起脂代谢异常,诸如总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、极低密度脂蛋白水平升高,高密度脂蛋白-胆固醇水平下降,而血脂紊乱是动脉粥样硬化的独立危险因素,可促进血管钙化。近年一些研究证明骨质疏松与血管钙化之间存在联系,骨密度低下者,发生心血管事件的风险增加,而心血管疾病患者骨折风险亦增加^[15-16]。随着研究的深入,甚至有人提出了骨-血管轴的概念,即脉管系统营养支持骨骼肌肉系统发挥功能,而骨源性细胞的种类及其内分泌、旁分泌产生的信号影响血管健康^[17]。亚临床甲减可能通过影响血管钙化间接促进骨质疏松的发生。

4 亚临床甲状腺功能异常的治疗与骨质疏松

亚临床甲亢虽然不是严重的疾病,但持续存在会增加心律失常和骨质疏松的发生风险,理论上应及时治疗。但在缺乏大规模的随机临床对照试验之前,不主张单纯为了防止骨密度下降而采取预防性治疗^[6]。这个观点看起来有些偏激,因为有研究表明将亚临床甲亢患者的 TSH 维持在正常范围内能够减缓或逆转骨量丢失。根据 2012 年美国甲状腺协会指南,对于亚临床甲亢患者,若 $TSH < 0.1$ U/L,且符合以下任意一种条件:年龄 ≥ 65 岁,或是未服用雌激素或二磷酸盐治疗的绝经后女性,或患有骨质疏松或心脏疾病或具有心血管危险因素,或有甲亢症状,均建议进行亚临床甲亢治疗。而当 $TSH \geq 0.1$ U/L 时,若年龄 ≥ 65 岁且患有心脏疾病或有甲

亢症状者,亦应接受亚临床甲亢治疗^[18]。尽管目前没有大量临床证据支持亚临床甲亢治疗能够减少骨量丢失,但最近一项大规模队列研究表明亚临床甲亢患者发生心血管事件的全因死亡率和主因死亡率均增加^[19]。治疗亚临床甲亢可在心血管方面明显获益,目前的共识是对于 TSH<0.1 U/L 的老年人主张积极治疗。

目前对于亚临床甲减的治疗主要是补充外源性甲状腺激素,降低血清 TSH 浓度,阻止其发展为临床甲减。Karimifar 等^[20]发现亚临床甲减女性患者服用甲状腺激素后,不仅血清 TSH 降低,腰椎骨密度也比对照组下降,说明外源性甲状腺激素能够引起骨量丢失。Van Rijn 等^[21]证实,血清游离 T₄ 升高即使 TSH 在正常范围,仍可引起围绝经期女性腰椎骨密度下降。这与较早的研究结果一致^[22]。现普遍认为外源性甲状腺激素能够引起骨量丢失,骨密度下降,促进骨质疏松的发生,所以应严格掌握治疗亚临床甲减的临床指征。美国甲状腺协会 2012 年《成人甲减诊治指南》中建议,对于非妊娠患者,当 TSH ≥ 10 U/L 时,需给予左旋 T₄ 治疗,对于 2.5~10 U/L 之间的患者却没有明确规定;对于妊娠患者,当 TSH 在 2.5~5.0 U/L 时,孕 20 周之前的流产率和孕 20 周之后的死产率明显增加,应酌情给予治疗^[23]。值得注意的是,血清 TSH 水平随着年龄增长倾向于升高,使得老年亚临床甲减发病率被高估。对于 70 岁以上人群,如果甲状腺自身抗体阴性,即使 TSH 在 6.0 U/L 甚至 7.0 U/L 以上,也不能诊断为甲减。因此,是否开始对亚临床甲减进行治疗并不单纯依靠 TSH,而是应该全面评估治疗的利、弊以免造成心脏负担。

综上所述,亚临床甲状腺功能异常是临床中的常见病和多发病,能够影响骨代谢,导致骨密度下降,促进骨质疏松的发生,增加骨折风险,尤其是老年女性。因此,应该重视对此类人群的骨密度检查。而关于亚临床甲状腺功能异常的治疗,不能单纯依靠血清 TSH 水平,应该全面评估个体状况,平衡治疗利弊。对于老年人或绝经后女性,不管甲状腺功能正常与否,都应该避免以下容易造成骨量丢失的生活习惯,如吸烟、饮酒、缺乏钙和维生素 D、久坐等。

参 考 文 献

- [1] Sun L, Vukicevic S, Baliram R, et al. Intermittent recombinant TSH injections prevent ovariectomy-induced bone loss [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(11): 4289-4294.
- [2] Williams GR. Does serum TSH level have thyroid hormone independent effects on bone turnover? [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009, 5(1): 10-11.
- [3] Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, et al. The skeletal consequences of thyrotoxicosis [J]. *J Endocrinol*, 2012, 213(3): 209-221.
- [4] Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(7): 561-568.
- [5] Lee JS, Buzkov P, Fink HA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(21): 1876-1883.
- [6] Garin MC, Arnold AM, Lee JS, et al. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2657-2664.
- [7] Leader A, Ayzensfeld RH, Lishner M, et al. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2665-2673.
- [8] Bassett JH, O'Shea PJ, Srikantharajah S, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(5): 1095-1107.
- [9] van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Effects of serum TSH and FT₄ levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(2): 175-181.
- [10] 戴耀宗, 李立人. 老年亚临床甲减患者骨代谢生化指标的变化 [J]. *放射免疫学杂志*, 2005, 18(1): 41-42.
- [11] Kooh SW, Brnjac L, Ehrlich RM, et al. Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1996, 9(1): 59-62.
- [12] González-Rodríguez LA, Felici-Giovanini ME, Haddock L. Thyroid dysfunction in an adult female population: a population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) - Puerto Rico site [J]. *P R Health Sci J*, 2013, 32(2): 57-62.
- [13] Svare A, Nilsen TI, Asvold BO, et al. Does thyroid function influence fracture risk? Prospective data from the HUNT2 study, Norway [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(6): 845-852.
- [14] Noh HM, Park YS, Lee J, et al. A cross-sectional study to examine the correlation between serum TSH levels and the osteoporosis of the lumbar spine in healthy women with normal thyroid function [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(3): 997-1003.
- [15] Hyder JA, Allison MA, Barrett-Connor E, et al. Bone mineral density and atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Abdominal Aortic Calcium Study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 283-289.
- [16] Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture [J]. *JAMA*, 2009, 302(15): 1666-1673.
- [17] Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(9): 529-543.
- [18] 苏青. 美国甲状腺协会/美国临床内分泌医师协会甲亢诊疗指南介绍 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(2): 后插 1-后插 5.
- [19] Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): 2372-2382.
- [20] Karimifar M, Esmaili F, Salari A, et al. Effects of Levothyroxine and thyroid stimulating hormone on bone loss in patients with primary hypothyroidism [J]. *J Res Pharm Pract*, 2014, 3(3): 83-87.
- [21] Van Rijn LE, Pop VJ, Williams GR. Low bone mineral density is related to high physiological levels of free thyroxine in perimenopausal women [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(3): 461-468.
- [22] Túrrega López PJ, López 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.
- [23] Garber GR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(6): 988-1028.

(收稿日期: 2015-01-21)