

## 亚临床甲状腺功能减退症患者骨代谢特点研究

朱于青<sup>1</sup> 胡芳志<sup>2</sup> 张艳芳<sup>2</sup> 陈静<sup>2</sup> 蔡素丽<sup>2</sup> 孙琳<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 济宁医学院临床学院, 济宁 272067; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

**摘要** **目的** 观察亚临床甲状腺功能减退对骨密度、骨代谢指标的影响。**方法** 纳入研究对象 271 例, 其中亚临床甲减患者 149 例为亚甲减组, 健康对照者 122 例为对照组, 检测 2 组甲状腺功能指标血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、促甲状腺激素(TSH), 骨吸收指标 I 型胶原 C 端肽(CTX-1), 骨形成指标碱性磷酸酶(ALP)、I 型前胶原 N-末端前肽(PINP), 以及血钙(Ca<sup>2+</sup>)、血磷(Pi<sup>3+</sup>)水平, 并测量腰椎、股骨颈骨密度(Bone mineral density, BMD)水平。**结果** 1) 亚甲减组的骨量较对照组明显减低。按照性别、绝经分层, 亚甲减组男性骨量显著低于对照组。亚甲减组绝经前/后女性骨量与对照组无明显差异。2) 亚甲减组的骨吸收指标 CTX-1 水平较对照组升高。按照性别、绝经分层, 亚甲减组男性的骨吸收指标 CTX-1 水平较对照组明显升高; 亚甲减组男性的 PINP、ALP、钙、磷与对照组无差异; 亚甲减组中绝经前/后女性的骨代谢指标与对照组无差异。3) TSH 与 CTX-1 正相关。按照性别、年龄分层, 男性 TSH 和 CTX-1 正相关。**结论** 亚甲减男性存在骨量丢失, 可能与骨吸收增加有关。

**关键词** 亚临床甲减; 骨代谢; 骨密度

中图分类号: R581.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2019)10-350-06

### Clinical study on bone metabolism in patients with subclinical hypothyroidism

ZHU Yuqing<sup>1</sup>, HU Fangzhi<sup>2</sup>, ZHANG Yanfang<sup>2</sup>, CHEN Jing<sup>2</sup>, CAI Suli<sup>2</sup>, SUN Lin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

<sup>2</sup> The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract: Objective** To observe the effects of subclinical hypothyroidism on bone mineral density and bone metabolism. **Methods** 271 subjects were selected in the study, including 149 patients with subclinical hypothyroidism and 122 healthy controls. The thyroid function index of blood free triiodothyronine (FT3), free thyroid hormone (FT4) and highly sensitive thyroid stimulating hormone (TSH), and alkaline phosphatase (ALP), procollagen type 1 aminoterminal propeptide (PINP) as bone formation markers, C-cross-linking terminal telopeptide of type I collagen (CTX-1) as bone resorption marker, and Ca<sup>2+</sup>, P<sup>3+</sup> were measured. Femoral neck and lumbar spine bone mineral density (BMD) were also measured. **Results** 1) Bone mass in subclinical hypothyroidism group was significantly lower than that in control group. According to the delamination on sex and menopause, bone mass of subclinical hypothyroidism men was significantly lower than that in control group. There was no significant difference in the reduction of bone mass and osteoporosis between premenopausal and postmenopausal women compared with the control group. 2) The level of CTX-1 in subclinical hypothyroidism group was higher than that in euthyroidism group. According to the delamination on sex and menopause, the level of CTX-1 in subclinical hypothyroidism men was higher than that in euthyroidism men. No differences were found in PINP, ALP, Ca<sup>2+</sup>, P<sup>3+</sup> between men in the two groups. There was no difference in bone metabolism markers between subclinical hypothyroidism and euthyroidism women. 3) There was a positive correlation between TSH and CTX-1. According to the delamination on sex and menopause, there was a positive correlation between TSH and CTX-1 in males. **Conclusion** Males with subclinical hypothyroidism exist bone mass loss, which might be associated with the increase of bone resorption.

**Keywords:** Subclinical hypothyroidism; Bone metabolism; Bone mineral density

近年研究表明,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)可独立于甲状腺激素在骨重建中发挥直接的调控作用<sup>[1-3]</sup>。亚临床甲状腺功能减退症患者血清 TSH 升高而甲状腺激素水平处于正常范围内,因而是研究 TSH 调节骨代谢作用的合适模型。目前国内外研究中关于 TSH 对骨密度、骨代谢的作用尚存争议。靳云云等<sup>[4]</sup>研究显示亚甲状腺功能减退症可能引起骨量丢失,骨密度降低,研究指出亚临床甲状腺功能减退患者的骨密度受血清 TSH 的影响。而美国的一项多中心研究在对 TSH 与骨量进行相关分析时却并未发现二者存在明显相关性<sup>[5]</sup>。因此,本研究通过测定亚临床甲状腺功能减退症(简称亚临床甲减)患者的骨密度、骨代谢指标,与正常对照组比较,旨在探究 TSH 对于骨密度、骨代谢指标的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月 - 2018 年 10 月在我院查体的本地市居民共 271 例,其中健康居民 122 例为对照组(男 73 例,女 49 例),平均年龄(52.1 ± 12.9)岁, BMI(25.4 ± 3.2) kg/m<sup>2</sup>;亚临床甲减患者 149 例为亚甲减组(男 53 例,女 96 例),平均年龄(54.1 ± 15.0)岁, BMI(24.7 ± 3.4) kg/m<sup>2</sup>。两组吸烟、饮酒、运动、糖尿病、高血压的构成比无明显差异。亚甲减的诊断标准为: TSH > 4.2 mIU/L,且 FT3、FT4 均在正常值范围内。排除标准为: 1) 应用抗甲状腺药物、左甲状腺素片或手术治疗后的甲状腺疾病患者; 2) 长期服用影响骨代谢药物; 3) 肝肾功能不全。

亚甲减组患者血清中 TSH 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。亚甲减组血清 FT3、FT4 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 1.2 方法

**1.2.1 样本采集** 所有对象于 7:30 ~ 11:30 空腹采取静脉血 5ml,分离血清存于 -80℃ 备用。

**1.2.2 甲状腺功能检测** 采用 cobas8000 全自动生化分析仪检测血清中 FT3、FT4、TSH 水平,试剂盒均来自罗氏公司。甲状腺功能的参考值范围: TSH 为 0.27 ~ 4.2 mIU/L, FT3 为 3.1 ~ 6.8 pmol/L,

FT4 为 12.3 ~ 20.2 pmol/L。

表 1 亚甲减组与对照组基本资料

基本资料	对照组 n = 122	亚甲减组 n = 149	t/χ <sup>2</sup>	P
年龄(岁)	52.1 ± 12.9	54.1 ± 15.0	1.38	0.16
男性 n/%	73/59.8	53/35.6	15.88	<0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 3.2	24.7 ± 3.4	-1.32	0.19
吸烟 n/%	43/35.2	43/28.2	1.26	0.26
饮酒 n/%	34/27.9	33/22.1	1.18	0.27
运动 n/%	25/20.5	34/22.8	0.21	0.64
糖尿病 n/%	21/17.2	28/18.8	0.11	0.73
高血压 n/%	59/48.4	76/51.0	0.19	0.66
FT3/pmole · L <sup>-1</sup>	4.80 ± 0.55	4.54 ± 0.67	-3.49	<0.05
FT4/pmole · L <sup>-1</sup>	16.11 ± 2.09	15.60 ± 1.88	-2.11	0.03
TSH/mIU · L <sup>-1</sup>	2.10 ± 1.00	6.15 ± 2.24	18.48	<0.05

**1.2.3 骨代谢指标检测** 检测血清中骨吸收指标 CTX-1,骨形成指标 ALP、PINP 以及 Ca<sup>2+</sup>、Pi<sup>3+</sup> 的水平。其中血清总钙、磷采用比色法, ALP 采用速率法, CTX-1、PINP 采用 ELISA 法检测。

**1.2.4 骨密度检测** 采用双能 X 线骨密度仪测量腰椎(L1-4)和左侧股骨颈的骨密度,计算 T 值。根据 WHO 骨质疏松诊断标准<sup>[6]</sup>: T 值 ≥ -1.0 为骨量正常, T 值在 -2.5 ~ -1.0 为骨量减少, T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松。注: 2 个部位只要有 1 处 T 值减少即视为骨量减少或骨质疏松。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。连续定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。独立样本间的均数比较采用 *t* 检验,率及频数的比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料的比较采用 Mann-Whitney U 检验。甲状腺功能与骨代谢指标的相关性采用 Pearson 相关分析。总体比较的检验水准  $\alpha = 0.05$ ,亚组比较校正后的检验水准  $\alpha = 0.0167$ 。

## 2 结果

### 2.1 各组骨量分布比较

亚甲减组骨量较对照组明显减低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。按性别、绝经分层,亚甲减组男性骨量显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。亚甲减组绝经前女性骨量分布与对照

组无明显差异 ( $P > 0.0167$ )。亚甲减组绝经后女性骨量分布与对照组无明显差异 ( $P > 0.0167$ )。见表 2。

表 2 各组骨量分布情况

分组	n	正常	骨量减少	骨质疏松	Z	P	
总体	对照组	122	77	42	3	2.29	0.02
	亚甲减组	149	73	71	5		
男性	对照组	73	49	23	1	2.48	0.01*
	亚甲减组	53	24	27	2		
绝经前女性	对照组	14	9	5	0	0.78	0.51*
	亚甲减组	21	11	9	1		
绝经后女性	对照组	35	19	14	2	0.19	0.84*
	亚甲减组	75	38	35	2		

注: \*校正后的检验水准  $\alpha/3 = 0.0167$

## 2.2 各组骨代谢指标的比较

亚甲减组的骨吸收指标 CTX-1 水平较对照组升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。按性别、绝经分层,男性亚甲减组的骨吸收指标 CTX-1 水平较对照组升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.0167$ );骨形成指标 PINP 水平升高,但无统计学意义 ( $P = 0.07$ );其中 PINP、ALP、钙、磷与对照组无明显差异 ( $P > 0.0167$ );亚甲减组中绝经前女性的骨代谢指标与对照组无明显差异 ( $P > 0.0167$ );亚甲减组中绝经后女性的骨代谢指标与对照组无明显差异 ( $P > 0.0167$ 。表 3)。TSH 和 CTX-1 正相关 ( $r = 0.19, P < 0.0167$ )。根据性别、年龄分层,男性 TSH 和 CTX-1 正相关 ( $r = 0.18, P < 0.0167$ )。见表 4、5。

表 3 各组骨代谢指标的对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$Ca^{2+}/mmol \cdot L^{-1}$	$Pi^{3+}/mmol \cdot L^{-1}$	$ALP/U \cdot L^{-1}$	$CTX-1/pg \cdot ml^{-1}$	$PINP/ng \cdot ml^{-1}$	
总体	对照组	$2.27 \pm 0.12$	$1.22 \pm 0.22$	$70.85 \pm 18.49$	$1.63 \pm 1.25$	$14.35 \pm 5.32$
	亚甲减组	$2.29 \pm 0.11$	$1.24 \pm 0.22$	$73.06 \pm 22.07$	$2.38 \pm 1.76$	$14.43 \pm 8.76$
	t	0.60	0.37	0.64	3.84	0.09
	P	0.54	0.70	0.51	0.0*	0.92
绝经前女性	对照组	$2.21 \pm 0.08$	$1.31 \pm 0.16$	$64.50 \pm 12.61$	$2.04 \pm 1.37$	$16.80 \pm 3.73$
	亚甲减组	$2.22 \pm 0.11$	$1.33 \pm 0.27$	$77.23 \pm 30.32$	$2.30 \pm 1.41$	$14.32 \pm 5.94$
	t	0.24	0.50	1.96	0.90	1.16
	P	0.62	0.49	0.17	0.34	0.28
绝经后女性	对照组	$2.22 \pm 0.10$	$1.24 \pm 0.21$	$72.73 \pm 18.04$	$1.51 \pm 1.69$	$14.17 \pm 5.67$
	亚甲减组	$2.28 \pm 0.12$	$1.22 \pm 0.26$	$74.84 \pm 18.16$	$2.44 \pm 1.75$	$14.34 \pm 10.19$
	t	0.08	0.22	0.14	1.94	0.72
	P	0.76	0.64	0.70	0.16	0.39
男性	对照组	$2.32 \pm 0.12$	$1.19 \pm 0.24$	$70.77 \pm 19.47$	$1.61 \pm 0.91$	$13.96 \pm 5.34$
	亚甲减组	$2.28 \pm 0.12$	$1.24 \pm 0.18$	$68.66 \pm 23.80$	$2.33 \pm 1.92$	$14.61 \pm 7.55$
	t	0.038	1.005	0.09	7.90	3.33
	P	0.847	0.321	0.76	0.00*	0.07

表 4 FT3、FT4、TSH 与骨代谢指标的相关分析

	$Ca^{2+}$		$Pi^{3+}$		ALP		CTX		PINP	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
FT3	0.19	0.14	-0.09	0.81	0.01	0.85	0.04	0.48	-0.02	0.65
FT4	0.16	0.20	-0.12	0.34	0.04	0.52	-0.06	0.27	0.05	0.36
TSH	-0.13	0.32	0.02	0.84	0.05	0.48	0.19	0.00*	-0.03	0.54

注: \* TSH 和 CTX-1 正相关,  $r = 0.19, P < 0.05$

表 5 按性别、绝经分层后 FT3、FT4、TSH 与骨代谢指标的相关分析

分层		Ca <sup>2+</sup>		Pi <sup>3+</sup>		ALP		CTX-1		PINP	
		r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
绝经前女性	FT3	-0.29	0.24	0.28	0.28	-0.10	0.65	0.29	0.09	0.05	0.76
	FT4	-0.00	0.99	0.34	0.18	-0.10	0.63	-0.16	0.34	-0.15	0.38
	TSH	0.39	0.11	0.08	0.76	0.15	0.49	-0.14	0.41	0.10	0.56
绝经后女性	FT3	0.07	0.66	-0.03	0.08	0.12	0.25	0.02	0.78	0.02	0.82
	FT4	0.06	0.68	-0.05	0.72	0.17	0.11	0.06	0.47	0.05	0.60
	TSH	0.20	0.19	-0.14	0.38	0.04	0.72	0.10	0.29	-0.05	0.57
男性	FT3	0.19	0.14	-0.9	0.49	0.02	0.81	0.04	0.66	-0.13	0.12
	FT4	0.16	0.20	-0.12	0.34	-0.00	0.99	-0.05	0.56	0.01	0.83
	TSH	-0.13	0.32	0.02	0.84	-0.08	0.47	0.18	0.01*	0.07	0.41

注：\* 按性别、绝经分层，男性 TSH 和 CTX-1 正相关， $r=0.18, P<0.0167$

### 3 讨论

正常的骨代谢取决于骨形成和骨吸收之间的动态平衡，受到多种因素的调控，当破骨大于成骨时，总体表现为骨量减少甚至骨质疏松<sup>[7]</sup>。近年来内分泌性骨质疏松日渐增多，甲状腺疾病是引起继发性骨质疏松的重要病因之一。以往认为，甲状腺功能异常所致的骨质疏松主要是由于甲状腺激素加速骨转换，且骨吸收大于骨形成，进而表现骨质疏松，与促甲状腺激素无关<sup>[8]</sup>。近年研究显示，TSH 本身可独立于甲状腺激素直接调节骨代谢<sup>[9-11]</sup>。TSH 是通过作用于细胞表面的促甲状腺激素受体 (Thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) 发挥调控作用<sup>[12]</sup>。TSHR 不仅在甲状腺滤泡细胞膜上表达，近年来科学家在许多甲状腺外组织也检测到 TSHR 的 RNA 及蛋白表达，诸如胸腺细胞、心肌细胞、造血干细胞、淋巴细胞、睾丸细胞、肾脏、脑以及人和大鼠骨肉瘤细胞、小鼠成骨细胞等<sup>[13-16]</sup>。有动物实验表明，TSH 通过结合成骨细胞和破骨细胞膜上的 TSHR，抑制骨重建，导致成骨作用和破骨作用下降，致使小鼠骨量丢失。对 TSHR 基因敲除小鼠的研究表明，TSHR 基因敲除小鼠的骨密度较之野生型小鼠显著降低。当 TSHR 表达量减少 50% 时，便可以导致敲除基因小鼠出现大面积的骨质疏松与局灶性骨硬化<sup>[17]</sup>。关于 TSH 调控骨代谢的作用机制，有体外研究显示，TSH 作用于 TSHR 并且主要通过 Gs-cAMP 通路调节骨代谢标志物如 IL-11、OPN、ALP 的表达<sup>[18]</sup>。而一种 TSHR 的小分子配体 D3-βArr，可增强

TSHR 介导的 β-arrestin 1 分子通路促进成骨细胞分化<sup>[19]</sup>。因此，TSH-TSHR 通路在调节骨代谢过程中起到重要作用。

本文通过测定研究对象双能 X 线骨密度对比两组的骨量丢失情况，发现亚临床甲减组骨量显著低于对照组，按照性别、年龄分层，亚临床甲减男性骨量显著低于对照组，提示亚临床甲减男性存在骨量丢失。郝晓云<sup>[20]</sup>对太原地区的亚临床甲减男性进行研究，发现其腰椎、髋关节骨密度均低于对照组，这与我们的研究结果一致，提示 TSH 水平升高可能是骨量减少、骨质疏松症的危险因素。有研究表明绝经、绝经年龄与多个部位骨密度存在负相关，且伴随骨骼宏观结构和微观结构的破坏，是影响女性骨代谢的重要因素之一<sup>[21]</sup>。本文未发现亚临床甲减组绝经后女性的骨密度、骨代谢指标与对照组的差异。一篇 Meta 分析<sup>[22]</sup>统计了 6 项队列研究，分析显示亚临床甲减的老年女性未表现出明显的骨量减少，这与我们的研究结果相符。造成阴性结果的可能的原因是女性绝经对骨密度降低的影响大于亚临床甲状腺功能减退对骨密度降低的影响。本文未发现亚临床甲减组绝经前女性的骨密度、骨代谢指标与对照组的差异，由于纳入绝经前亚临床甲减女性仅 21 例，结果具有局限性。

梁利波等<sup>[23]</sup>22 例亚临床甲减患者的研究则显示，亚临床甲减组男性和女性的血钙及骨密度水平均低于对照组，亚临床甲减男性的血磷水平升高。也有研究发现亚临床甲减组居民血磷、iPTH 均高于对照组，25(OH)D 低于对照组，两组血钙无明显差异<sup>[24]</sup>。而本文亚甲减组的钙、磷、ALP、

PINP 与对照组无明显差异。一般认为,甲状腺功能减退时,由于甲状腺激素水平下降,血钙水平降低,血磷水平升高。而亚临床甲减患者的甲状腺激素水平处于正常范围,仅 TSH 水平升高,钙磷水平的变化尚缺乏流行病学统计数据。此外,也要考虑研究对象的差异,梁的实验中男性 51 例,女性 71 例(绝经前女性 51 例),平均年龄(47.1 ± 9.79)岁。而我们病例组的平均年龄(54.1 ± 15.0)岁,且以中老年居多,由于老年性及绝经后骨质疏松患者的钙磷代谢常处于正常范围,可能掩盖了亚临床甲减的影响。而我们的研究对象中绝经前女性仅 21 例,对照组的绝经前女性仅 14 例,样本量较少,因此结果具有局限性。

CTX-1 是 I 型胶原羧基端的一组特异性肽段,是目前使用最为广泛的胶原降解标志物之一,结构稳定不易被肾脏降解,反映破骨细胞骨吸收活性。PINP 是 I 型前胶原向氨基端延伸的前肽,由蛋白酶切后进入血液循环,经肝脏分解代谢,反映了成骨细胞合成前 I 型胶原的能力<sup>[25]</sup>。二者系评估骨转换水平的常用指标。本文通过测量研究对象 CTX-1、PINP 水平,结果提示亚临床甲减男性存在骨吸收指标 CTX-1 水平升高,且差异具有统计学意义,而骨形成指标 PINP 水平与对照组无明显差异。有学者对于成年后骨重建的组织形态学研究<sup>[26]</sup>表明,甲状腺功能减退时骨重建的速率减慢,成骨细胞介导的骨形成时间延长至 2 倍,破骨细胞介导的骨吸收延长至 4 倍,总体表现为骨量和骨矿化增加。而甲状腺功能亢进时,骨形成和骨吸收均加快,骨吸收水平高于骨形成水平,表现出高转换性骨质疏松<sup>[27]</sup>。本文我们对 TSH、FT3、FT4 与骨代谢指标做进一步相关分析,发现 TSH 与 CTX-1 呈正相关,提示在亚临床甲减男性中可能存在骨转换水平加快,骨吸收水平高于骨形成水平,进而出现骨量减少甚至骨质疏松。而对 FT3、FT4 与骨代谢指标进行分析,却未发现明显的相关性。这可能是由于我们的观察对象 T3、T4 的水平处于正常范围,尚不足以引起骨代谢生化指标的改变。

本文没有测定骨钙素、维生素 D3、甲状旁腺激素等指标,因此结果具有一定局限性,下一步可增加检测指标,对亚临床甲减患者的骨代谢状态进行全面评价,并进一步探索其骨吸收增加的下游机制。另外,本研究为横断面调查,仅分析研究因素之间的相关性,无法阐述其因果关系,研究结果具

有一定的局限性,需要更多大样本的横断面研究或队列研究,来探索骨代谢与甲状腺功能的相关机制。

#### 参考文献:

- [1] Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(2): 135-187. DOI: 10.1210/er.2015-1106.
- [2] Baliram R, Latif R, Berkowitz J, et al. Thyroid-stimulating hormone induces a Wnt-dependent, feed-forward loop for osteoblastogenesis in embryonic stem cell cultures[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(39): 16277-16282. DOI: 10.1073/pnas.1110286108.
- [3] van Vliet NA, Noordam R, van Klinken JB, et al. Thyroid Stimulating Hormone and Bone Mineral Density: Evidence From a Two-Sample Mendelian Randomization Study and a Candidate Gene Association Study[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(7): 1318-1325. DOI: 10.1002/jbmr.3426.
- [4] 靳云云, 丁学硕. 中老年女性亚甲减症与骨密度的相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(4): 454-456, 486. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.04.003.
- [5] Waring AC, Harrison S, Fink HA, et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: The MrOS study[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(3): 472-479. DOI: 10.1002/jbmr.1774.
- [6] Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, et al. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(5): 534-540. DOI: 10.1007/s00198-004-1718-y.
- [7] Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(7): 418-428. DOI: 10.1038/nrendo.2015.71.
- [8] Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients[J]. *Thyroid*, 2002, 12(5): 411-419. DOI: 10.1089/105072502760043503.
- [9] Saritekin I, Açıkgöz Ş, Bayraktaroglu T, et al. Sclerostin and bone metabolism markers in hyperthyroidism before treatment and interrelations between them[J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(4): 597-602. DOI: 10.18388/abp.2016\_1303.
- [10] Segna D, Bauer DC, Feller M, et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts[J]. *J Intern Med*,

- 2018, 283(1):56-72. DOI:10.1111/joim.12688.
- [11] Moon JH, Kim KM, Oh TJ, et al. The effect of TSH suppression on vertebral trabecular bone scores in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(1):78-85. DOI: 10.1210/jc.2016-2740.
- [12] 廖二元. 内分泌代谢学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:1628-1706.
- [13] Zaidi M, Davies TF, Zallone A, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7(2):47-52.
- [14] Busuttill BE, Frauman AG. TSH receptor expression in cardiac muscle tissue[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6):2994.
- [15] Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, et al. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue[J]. *Lancet*, 1993, 342(8867):337-338. DOI:10.1016/0140-6736(93)91475-2.
- [16] Stadlmayr W, Spitzweg C, Bichlmair AM, et al. TSH receptor transcripts and TSH receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema[J]. *Thyroid*, 1997, 7(1):3-12. DOI:10.1089/thy.1997.7.3.
- [17] 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.
- [18] Boutin A, Neumann S, Gershengorn MC. Multiple transduction pathways mediate thyrotropin receptor signaling in preosteoblast-like cells[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(5):2173-2181. DOI:10.1210/en.2015-2040.
- [19] Neumann S, Eliseeva E, Boutin A, et al. Discovery of a positive allosteric modulator of the thyrotropin receptor: potentiation of thyrotropin-mediated preosteoblast differentiation in vitro[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(1):38-45. DOI:10.1124/jpet.117.244095.
- [20] 郝晓云. 太原市居民亚临床甲状腺功能减退症与骨代谢的相关性研究[D]. 太原:山西医科大学, 2018.
- [21] Karlamangla AS, Burnett-Bowie SM, Crandall CJ. Bone health during the menopause transition and beyond[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018, 45(4):695-708. DOI:10.1016/j.ogc.2018.07.012.
- [22] Segna D, Bauer DC, Feller M, et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts[J]. *J Intern Med*, 2018, 283(1):56-72. DOI:10.1111/joim.12688.
- [23] 梁利波, 王佑娟, 张玫, 等. 亚临床甲状腺功能减退症与骨密度及骨代谢指标的相关性研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(1):66-69, 83.
- [24] 王佳丹, 张巧, 时立新, 等. 亚临床甲状腺功能减退症居民血清 25 羟维生素 D 水平及心血管危险因素的变化情况[J]. *中国全科医学*, 2016, (22):2671-2675. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.22.012.
- [25] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, (4):283-293. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.001.
- [26] Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1990, 19(1):35-63.
- [27] Liu C, Zhang Y, Fu T, et al. Effects of electromagnetic fields on bone loss in hyperthyroidism rat model[J]. *Bioelectromagnetics*, 2017, 38(2):137-150. DOI:10.1002/bem.22022.

(收稿日期 2019-07-09)

(本文编辑:甘慧敏)

