

中青年甲亢患者血清 PINP、 β -CTx 与骨密度关系分析

陈 玮^{1,2} 徐 将¹ 陈 超¹ 祝 捷¹ 王计艳¹ 吴玉洁¹ 董 林¹ 杨光伟¹ 邢学农¹

摘要 目的 探讨中青年毒性弥漫性甲状腺肿(甲亢)患者血清 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)及 I 型胶原羧基端肽(β -CTx)的变化及其与甲状腺激素水平和骨密度(BMD)的关系。方法 选择中青年甲亢患者 150 例为甲亢组,60 例年龄匹配的正常者为对照组。使用双能 X 线骨密度仪(DXA)分别测定受试者前臂(桡骨全部)、腰椎(L₂₋₄)及股骨颈 BMD;用 ELISA 法测定受试者 PINP 及 β -CTx。用化学发光法测定甲亢患者的游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺激素(FT₄)及促甲状腺激素(TSH)。用自动生化分析仪测定钙(Ca)、磷(P)。根据国际骨质疏松基金会(IOF)对伴有影响骨代谢疾病的中青年骨质疏松诊断定义,按 BMD T 值将甲亢组分为骨量正常组(ON 组)、骨量减少组(OD 组)及骨质疏松组(OP 组),比较 3 组间上述各项指标的差异。结果 与对照组比较,甲亢组 PINP、 β -CTx、Ca 显著升高($P < 0.01$),前臂、L₂₋₄及股骨颈 BMD 均降低($P < 0.05$)。甲亢患者中,OP 组与 ON 组比较,PINP、 β -CTx、FT₃、FT₄ 明显升高,TSH 明显降低($P < 0.01$),OP 组与 OD 组比较,PINP、 β -CTx、FT₃ 及 TSH 差异有统计学意义($P < 0.01$),而 OD 组与 ON 组比较,PINP、 β -CTx、TSH 差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关分析显示,中青年甲亢患者 PINP、 β -CTx 分别与 FT₃、FT₄ 呈正相关($P < 0.05$),与 TSH 及前臂 BMD 呈负相关($P < 0.05$)。结论 中青年甲亢患者骨转换加快,破骨细胞功能增强伴成骨细胞活性增加。PINP 及 β -CTx 联合 BMD 检测可更准确的反映中青年甲亢患者骨代谢情况。

关键词 甲亢;骨质疏松;骨密度;PINP; β -CTx

中图分类号 R 581.1; R 589.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)06-0804-04

随着双能 X 线骨密度仪(Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA)及骨代谢标志物的运用,临床研究显示毒性弥漫性甲状腺肿(甲亢)患者体内过量甲状腺激素除引起高代谢症候群、神经兴奋性增强外,还易发生骨矿物质代谢紊乱与骨质疏松症。组织学检查发现,甲亢时骨吸收面扩大,破骨细胞活性增强,骨小梁变细,骨皮质变薄,孔隙增多,导致

皮质及小梁骨量丢失,引起骨质疏松症^[1]。该研究通过观察中青年甲亢患者血清 I 型前胶原氨基端前肽(type I procollagen N-terminal propeptide, PINP)及 I 型胶原羧基端肽(c-terminal telopeptide region of collagen type 1, β -CTx)的变化特点以及这些变化与游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺激素(free thyroxine, FT₄)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)及骨密度(bone mineral density, BMD)的关系,进一步分析甲亢患者骨代谢情况。

1 材料与方法

1.1 病例资料 甲亢组为 2011~2012 年安徽医科大学附属省立医院内分泌科确诊的中青年甲亢患者 150 例,其中男 40 例,女(未绝经)110 例;年龄 26~50(33.64 ± 9.11)岁。筛选标准:患者均有典型的甲状腺毒症临床表现,且甲状腺功能指标、碘摄取率检查均符合甲亢诊断;无吸烟史,无肝肾疾病、风湿系统疾病、糖尿病或其他内分泌疾病病史,无服用钙剂、维生素 D 制剂及激素史。对照组 60 例,男 16 例,女(月经正常)44 例;年龄 25~49(34.91 ± 5.62)岁,均来自我院健康体检者。

1.2 方法

1.2.1 人体参数测量 受试者均于次晨空腹条件下测定身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI) = 体重/身高²。

1.2.2 BMD 测定 使用 DXA(LUNAR Prodigy)测量受试者桡骨全部、L₂₋₄、股骨颈的 BMD,参数以骨矿面密度(g/cm²)表示。机器精确度变异系数为 1%,每天开机后使用质控体模进行自检,并有专业人员测量。根据国际骨质疏松基金会(IOF)对年轻人骨质疏松症诊断标准^[2]分组:健康青年人以 Z 值为标准,均为骨量正常(Z > -2.0)。所有中青年甲亢患者均以 T 值为标准,其中甲亢组分为骨量正常组(ON 组: T > -1.0),骨量减少组(OD 组: -2.5 < T ≤ -1.0),骨质疏松组(OP 组: T ≤ -2.5)。

1.2.3 实验室检查 受试者均于清晨空腹静脉采血,及时分离血清贮存于 -80℃ 冰箱中待测。用 ELISA 法测定受试者 PINP、 β -CTx(上海源叶生物有

2014-03-20 接收

基金项目:安徽省科技厅重点项目(编号:11070403029)

作者单位:¹安徽医科大学附属省立医院内分泌科,合肥 230001

²合肥市第三人民医院内分泌科,合肥 230022

作者简介:陈 玮,女,硕士研究生;

邢学农,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: Xinsy1@126.com

表1 两组一般资料及 PINP、 β -CTx 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	PINP(μ g/L)	β -CTx(ng/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)
甲亢	150(40/110)	33.64 $\pm$ 9.11	20.85 $\pm$ 2.21	102.65 $\pm$ 4.89 **	120.49 $\pm$ 24.05 **	2.28 $\pm$ 0.11 **	1.18 $\pm$ 0.22
对照	60(16/44)	34.91 $\pm$ 5.62	21.73 $\pm$ 1.92	40.31 $\pm$ 4.42	312.32 $\pm$ 25.27	2.19 $\pm$ 0.17	1.20 $\pm$ 0.36

与对照组比较: ** $P < 0.01$

限公司);用化学发光法测定甲亢患者的 FT₃、FT₄ 及 TSH;用自动生化分析仪(日本日立公司)测定钙(Ca)、磷(P)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。TSH 以中位数表示,余参数均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组均数比较应采用 t 检验,3 组中位数比较采用秩和检验;两变量间相关性采用直线相关分析。

2 结果

2.1 甲亢组与对照组一般资料及生化指标比较

甲亢组与对照组年龄、BMI、男/女比例差异无统计学意义,甲亢组 Ca、PINP 及 β -CTx 均显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 甲亢组与对照组各部位 BMD 比较 甲亢组桡骨、L₂₋₄ 及股骨颈 BMD 均明显低于对照组($P < 0.05$),骨质疏松患病率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表2 甲亢组与对照组各部位 BMD 及骨质疏松患病率的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMD			骨质疏松患病率(%)
		桡骨	股骨颈	L ₂₋₄	
甲亢	150	0.49 $\pm$ 0.10*	1.13 $\pm$ 0.15*	1.19 $\pm$ 0.12*	27(41/150)*
对照	60	0.58 $\pm$ 0.13	1.22 $\pm$ 0.14	1.25 $\pm$ 0.17	0(0/60)

与对照组比较: * $P < 0.05$

2.3 甲亢各组间 PINP、 β -CTx、甲状腺功能指标及病程、年龄、性别比例比较 甲亢患者 OP、OD 及 ON 3 组间 PINP、 β -CTx 及甲状腺功能指标均存在差异性,病程、年龄、性别比例之间的差异性无统计学意义;3 组间两两比较发现 OP 组与 ON 组比较, PINP、 β -CTx、FT₃、FT₄ 明显升高($P < 0.01$), OP 与 OD 组比较, PINP、 β -CTx、FT₃ 明显升高($P < 0.01$), OD 组

PINP、 β -CTx 高于 ON 组($P < 0.01$),而 TSH 在 ON、OD、OP 3 组间逐渐减低,两两比较后差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 甲亢患者 PINP、 β -CTx 与其他参数的相关性分析 将 PINP、 β -CTx 分别与甲状腺功能的各项指标(FT₃、FT₄ 及 TSH) 及 3 个部位 BMD 进行相关分析,结果显示甲亢患者 PINP、 β -CTx 分别与 FT₃、FT₄ 呈正相关($P < 0.05$),与 TSH 及前臂 BMD 呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

骨代谢标志物分为骨形成和骨吸收两大类,血清 PINP(s-PINP)^[3] 和 CTx(s-CTx)^[4] 为 IOF 推荐的较敏感指标。为避免因性激素减少而导致的骨质疏松症干扰,该研究对象均为中青年患者。

I 型胶原是唯一存在骨与软骨中的胶原类型,占骨基质的 90% 以上。总 I 型前胶原延长肽在成骨细胞中合成,其羧基和氨基端分别向两端延伸,形成前 I 型胶原前体,包括 PICP 和 PINP,主要反映 I 型胶原的合成速率及骨转换情况,升高提示合成速率加快,骨转换活跃。研究^[3] 表明 PINP 在血循环中较稳定,且与其他指标有较好相关性,为判断骨形成的较敏感指标。有研究^[5] 显示 Graves 病伴骨质疏松患者血清 PINP 明显升高,本实验结果与此相同。提示中青年甲亢患者成骨细胞活性增强,骨形成增加,与此同时这些患者 BMD 未见改善,表明中青年甲亢骨转换加快,骨吸收大于骨形成,为高转换型骨质疏松。

在骨吸收过程中,破骨细胞降解 I 型胶原,降解产物主要分子片段是 CTx,而 β -CTx 的敏感性、特异性和准确性均较高^[6-7],是更特异的反映骨吸收状

表3 甲亢各组间 PINP、 β -CTx 及甲状腺功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(月)	PINP(ng/ml)	β -CTx(pg/ml)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)
OP	41	11/30	32.52 $\pm$ 6.23	54.28 $\pm$ 4.56	112.85 $\pm$ 3.77 ** $\Delta\Delta$	1204.23 $\pm$ 21.74 ** $\Delta\Delta$	26.66 $\pm$ 6.14 ** $\Delta\Delta$	62.06 $\pm$ 20.85 **	0.002 ** $\Delta\Delta$
OD	50	13/37	34.11 $\pm$ 4.56	52.78 $\pm$ 7.02	109.35 $\pm$ 4.02 **	1089.61 $\pm$ 19.98 **	22.76 $\pm$ 5.76	52.02 $\pm$ 26.32	0.009 **
ON	59	16/43	33.47 $\pm$ 7.02	51.96 $\pm$ 6.83	85.27 $\pm$ 3.14	1066.52 $\pm$ 22.36	20.32 $\pm$ 10.16	50.05 $\pm$ 24.12	0.035

与 ON 组比较: ** $P < 0.01$; 与 OD 组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

表4 PINP、 β -CTx 与其他参数的相关性(r)

项目	PINP	β -CTx
FT ₃	0.329*	0.517*
FT ₄	0.340*	0.296*
TSH	-0.337*	-0.313*
Ca	0.142	0.119
P	-0.105	-0.073
BMD (桡骨)	-0.437*	-0.795*
BMD (L ₂₋₄)	0.095	0.185
BMD(股骨颈)	0.102	0.096

* $P < 0.05$

态的指标^[8]。本研究结果显示甲亢组 β -CTx 明显增高,且随着其逐步增高骨量逐渐减少,提示中青年甲亢破骨细胞功能增强,骨吸收率明显增加,骨质疏松患病机会增大。甲亢引起破骨细胞活性增加可能为:过量甲状腺激素直接或间接作用于破骨细胞引起骨吸收增加^[9-10],也可通过刺激细胞因子(如 IL-6、TNF- α)产生,作用于破骨细胞引起其活性增强^[11]。TSH 水平降低也是破骨细胞活性增强的重要因素^[12],甲亢患者 TSH 水平降低,对破骨细胞前体细胞的抑制作用减弱,破骨细胞数增加活性增强,骨吸收大于骨形成,导致骨质疏松^[13]。

该研究中青年甲亢血清钙明显高于对照组,为骨吸收增加骨脱 Ca 所致,也可能与甲亢时同时存在甲旁亢趋势有关^[14]。甲状腺激素还可干扰活性维生素 D 的生成、促使胃肠蠕动过快,营养物质及 Ca 的吸收减少,使沉积于骨基质的 Ca 减少^[15]。

DXA 是目前诊断骨质疏松的金标准, Karga et al^[16] 一项横断面研究发现,女性甲亢患者在诊断初期或治疗后的 3 年内 BMD 均明显低于正常对照组。本研究发现中青年甲亢患者 3 个部位 BMD 均减少,尤其前臂 BMD 减少最明显。该研究中青年甲亢骨质疏松发生率为 27%,与文献^[17]报道 10% 以上相符。甲亢伴骨质疏松组 FT₃、FT₄ 更高, TSH 更低,提示垂体-甲状腺轴功能紊乱参与了骨质疏松的发生发展过程^[18]。既往有研究^[19-20]显示 PINP 及 β -CTx 与 BMD 呈显著负相关,但该研究 PINP 及 β -CTx 仅与前臂 BMD 有负相关性,推测前臂 BMD 减少可能为甲亢骨代谢异常的特征性表现。甲亢影响前臂 BMD 的机制尚不明确,可能与甲状腺激素更多影响皮质骨的代谢有关^[21-23]。

综上所述,该研究通过检测血清 PINP 和 β -CTx 发现,中青年甲亢患者骨转换增快,骨吸收大于骨形成, BMD 显示存在骨量丢失。进一步相关分析表明甲状腺激素及促甲状腺激素的变化是导致骨转换加

快的重要因素,且前臂骨受累最明显。PINP 及 β -CTx 与甲状腺激素及前臂 BMD 均有良好相关性, PINP 及 β -CTx 联合 BMD 检测可更准确的反映中青年甲亢患者骨代谢情况,为临床尽早诊治中青年甲亢骨质疏松提供依据。

参考文献

- [1] Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, et al. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism [J]. Maturitas 2001, 39(1): 19 - 27.
- [2] Ferrari S, Bianchi M L, Eisman J A, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis and management [J]. Osteoporos Int 2012, 23(12): 2735 - 48.
- [3] Koivula M K, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum [J]. Clin Biochem 2012, 45(12): 920 - 7.
- [4] Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis [J]. Clin Chem Lab Med 2011, 49(8): 1271 - 4.
- [5] 黄灵, 李 晓, 牧凌雁, 等. Graves 病患者骨质疏松患病情况及其骨转换指标特征 [J]. 中华内分泌代谢杂志 2011, 27(11): 906 - 10.
- [6] Nakasato Y R, Jankila A J, Halleen J M, et al. Clinical significance of immunoassays for type-5 tartrate-resistant acid phosphatase [J]. Clin Chem 1999, 45(12): 2150 - 7.
- [7] Bunyaratavej N, Buranasinsup S. Study of validity of pyridinoline and correlation of pyridinoline and beta crosslap in postmenopausal women [J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94(5): S76 - 8.
- [8] Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover [J]. Clin Chim Acta 2001, 313(1-2): 95 - 105.
- [9] Stevens D A, Harvey C B, Scott A J, et al. Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone [J]. Mol Endocrinol 2003, 17(9): 1751 - 66.
- [10] Williams G R. Actions of thyroid hormones in bone [J]. Endocrinol Pol 2009, 60(5): 380 - 8.
- [11] Sozer V, Uzun H, Guner I, et al. Bone Metabolism in ovariectomized rats with induced hyperthyroidism: the effect of estrogen replacement [J]. Chin J Physiol 2006, 49(6): 335 - 41.
- [12] Monfoulet L E, Rabier B, Dalquin R, et al. Thyroid hormone receptor β mediates thyroid hormone effects on bone remodeling and bone mass [J]. Bone Miner Res 2011, 26(9): 2036 - 44.
- [13] Hase H, Ando T, Eldeiry L, et al. TNF α mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone [J]. Proc Natl Acad Sci U S A 2006, 103(34): 12849 - 54.
- [14] Ilić J, Kovacev B, Todorović Dilas L. Effects of hyperthyroidism on bone mass in women of reproductive age [J]. Med Pregl 2004, 57(3-4): 111 - 5.
- [15] Yamashita H, Noguchi S, Takatsu K, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Japanese female patients with Graves' dis-

- ease[J]. *Endocr J* 2001 ,48(1):63-9.
- [16] Karga H , Papapetrou P D , Korakovouni A. Bone mineral density in hyperthyroidism[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 ,61(4):466-72.
- [17] 廖二元, 超楚生. 内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001:1805-7.
- [18] Nekrasova M R , Suplotova L A , Davydova L I. Features of osteopenic syndrome in diffuse toxic goiter[J]. *Ter Arkh* 2005 ,77(10):29-33.
- [19] 欧萌萌, 黄建荣. 绝经后妇女骨质疏松症患者血清 β -Crosslaps、PINP 和 N-MID 检测的评价[J]. *标记免疫分析与临床* 2011 ,18(4):238-40.
- [20] 许爱萍. 骨代谢标志物与绝经后妇女骨质疏松症的相关性研究[J]. *检验医学与临床* 2009 ,12(24):209-110.
- [21] Udayakumar N , Chandrasekaran M , Rasheed M H et al. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis[J]. *Singapore Med J* , 2006 ,47(11):947-50.
- [22] Greenspan S L , Greenspan F S. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity[J]. *Ann Intern Med* ,1999 ,130(9):750-8.
- [23] Van de Ven A C , Erdtsieck R J. Changes of bone mineral density , quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism[J]. *Neth J Med* ,2008 ,66(10):428-32.

Relationship analysis between serum PINP and β -CTx and bone metabolism in adult patients with hyperthyroidism

Chen Wei^{1,2} , Xu Jiang¹ , Chen Chao¹ , et al

(¹Dept of Endocrinology ,The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230001;

²Dept of Endocrinology ,The Third People's Hospital of Hefei ,Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the changes in serum type I procollagen N-terminal propeptide (PINP) and c-terminal telopeptide region of collagen type I (β -CTx) and their relationship with thyroid hormone levels and bone mineral density (BMD) in adult patients under 50 years old with hyperthyroidism. **Methods** 150 adult patients under 50 years old with hyperthyroidism and 60 healthy adults in the same age range (comparison group) were recruited to participate in the study. Subjects' BMD was assessed using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at forearm (whole radius) , lumbar spine (L_{2-4}) , and femoral neck. The free triiodothyronine (FT_3) , free thyroxine (FT_4) and thyroid stimulating hormone (TSH) in patients with hyperthyroidism were determined by chemiluminescence. The hyperthyroidism group was further divided into normal bone mass group (ON group) , osteopenia group (OD group) and osteoporotic group (OP group) based on T scores of BMD. Subjects' PINP and β -CTx levels were measured with ELISA , and their calcium (Ca) and phosphorus (P) were measured using an automatic biochemical analyzer. The levels of PINP , β -CTx , Ca and P were compared between the hyperthyroidism and comparison groups and among the three hyperthyroidism subgroups. **Results** When compared with comparison group , the hyperthyroidism group had significantly higher levels of PINP , β -CTx and Ca ($P < 0.01$) , and significantly lower BMD at forearm , L_{2-4} and femoral neck ($P < 0.05$) . Among patients with hyperthyroidism , the OP group had significantly higher PINP , β -CTx , FT_3 and FT_4 levels ($P < 0.01$) and significantly lower TSH level ($P < 0.01$) than the ON group had , and the OP group had significantly higher PINP , β -CTx , FT_3 levels ($P < 0.01$) and significantly lower TSH level ($P < 0.01$) than the OD group had. Besides , the OD group had significantly higher PINP , β -CTx levels ($P < 0.01$) and significantly lower TSH level ($P < 0.01$) than the ON group had. PINP and β -CTx levels were positively correlated with FT_3 and FT_4 levels ($P < 0.05$) and negatively correlated with TSH and forearm BMD ($P < 0.05$) in patients with hyperthyroidism. **Conclusion** Adult patients under 50 years old with hyperthyroidism have accelerated bone turnover , enhanced osteoclast function and increased osteoblast activity. PINP and β -CTx in combination with BMD measurements can more accurately reflect the bone metabolisms in patients with hyperthyroidism.

Key words hyperthyroidism; osteoporosis; bone mineral density; PINP; β -CTx