

# 甲状腺功能减退对妊娠妇女骨代谢及骨密度的影响

姜国良,王萍

(上海市嘉定区南翔医院内分泌科,上海 201802)

**摘要:**目的 探讨甲状腺功能减退(甲减)对妊娠妇女骨代谢及骨密度(BMD)的影响。方法 选取82例妊娠中期甲减患者作为甲减组,同期50例妊娠中期产检正常的妇女作为对照组。采用超声骨密度仪测定并比较跟骨部位的BMD值,同时检测并比较两组血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、总I型前胶原氨基端延长肽(TP I NP)、I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列(CTX- $\beta$ )等骨代谢指标,促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)等甲状腺功能指标。采用Pearson线性相关分析各指标之间的相关性。结果 甲减组跟骨BMD值较对照组显著降低[(1.08 $\pm$ 0.16比0.96 $\pm$ 0.15)g $\cdot$ cm $^{-2}$ ],骨质疏松的发生率(6.0%比18.3%)则显著升高( $t=4.347, P=0.000; \chi^2=3.985, P=0.046$ )。与对照组比较,甲减组血清Ca[(2.22 $\pm$ 0.14比2.54 $\pm$ 0.16)mmol $\cdot$ L $^{-1}$ ]、ALP[(63.92 $\pm$ 10.32比69.53 $\pm$ 11.24)U $\cdot$ L $^{-1}$ ]明显降低, P[(1.43 $\pm$ 0.23比1.18 $\pm$ 0.17)mmol $\cdot$ L $^{-1}$ ]、TP I NP[(56.32 $\pm$ 12.52比47.06 $\pm$ 11.86) $\mu$ g $\cdot$ L $^{-1}$ ]、CTX- $\beta$ [(0.32 $\pm$ 0.12比0.21 $\pm$ 0.07)pg $\cdot$ L $^{-1}$ ]明显升高( $t=12.062, P=0.000; t=7.148, P=0.000; t=2.929, P=0.004; t=4.204, P=0.000; t=6.650, P=0.000$ )。TSH与跟骨BMD值及Ca、ALP呈负相关( $r=-0.58, -0.51, -0.45, P<0.05$ ),与TP I NP、CTX- $\beta$ 呈正相关( $r=0.48, 0.44, P<0.05$ ), FT3、FT4与跟骨BMD值、Ca、ALP呈正相关( $r=0.43, 0.40, 0.41; 0.51, 0.44, 0.48, P<0.05$ ),与TP I NP、CTX- $\beta$ 呈负相关( $r=-0.47, -0.50; -0.46, -0.51, P<0.05$ )。结论 甲减可影响妊娠妇女骨代谢,降低骨密度,导致骨量丢失、骨折风险增加,临床上应加强对妊娠妇女的甲状腺功能筛查。

**关键词:**甲状腺功能减退症;孕妇;骨密度;钙;磷;碱性磷酸酶;总I型前胶原氨基端延长肽(TP I NP);I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.027

## Effect of hypothyroidism on bone mineral density and bone metabolism in pregnant women

JIANG Guoliang, WANG Ping

(Department of Endocrinology, Nanxiang Hospital of Shanghai Jiading District, Shanghai 201802, China)

**Abstract: Objective** To explore the influence of hypothyroidism on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in pregnant women. **Methods** Eighty-two mid-pregnancy hypothyroidism patients were selected as hypothyroidism group, and 50 cases with normal mid-pregnancy examination results during the same period were selected as control group. BMD of calcaneus was measured and compared by ultrasound bone sonometer, and bone metabolism indicators including blood calcium (Ca), serum phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), total type I procollagen amino-terminal extension peptides (TP I NP),  $\beta$  special sequence of type I collagen carboxyl terminal peptide (CTX- $\beta$ ), and thyroid function indicators including thyroid function such as thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3) in both groups were detected. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship among these indexes. **Results** Compared with control group, BMD values of calcaneus in hypothyroidism group were significantly reduced [(1.08 $\pm$ 0.16 vs 0.96 $\pm$ 0.15) g $\cdot$ cm $^{-2}$ ], the incidence of osteoporosis was significantly increased (6.0% vs 18.3%) ( $t=4.347, P=0.000; \chi^2=3.985, P=0.046$ ). Compared with control group, the level of Ca [(2.22 $\pm$ 0.14 vs 2.54 $\pm$ 0.16) mmol $\cdot$ L $^{-1}$ ], ALP [(63.92 $\pm$ 10.32 vs 69.53 $\pm$ 11.24) U $\cdot$ L $^{-1}$ ] were significantly reduced, levels of P [(1.43 $\pm$ 0.23 vs 1.18 $\pm$ 0.17) mmol $\cdot$ L $^{-1}$ ], TP I NP [(56.32 $\pm$ 12.52 vs 47.06 $\pm$ 11.86)  $\mu$ g $\cdot$ L $^{-1}$ ], CTX- $\beta$  [(0.32 $\pm$ 0.12 vs 0.21 $\pm$ 0.07) pg $\cdot$ L $^{-1}$ ] in hypothyroidism group were significantly increased ( $t=12.062, P=0.000; t=7.148, P=0.000; t=2.929, P=0.004; t=4.204, P=0.000; t=6.650, P=0.000$ ). Pearson correlation analysis showed that TSH was negatively correlated with calcaneal BMD values, Ca and ALP ( $r=-0.58, -0.51, -0.45, P<0.05$ ), positively correlated with TP I NP and CTX- $\beta$  ( $r=0.48, 0.44, P<0.05$ ). FT3, FT4 were positively correlated with calcaneal BMD values, Ca and ALP ( $r=0.43, 0.40, 0.41; 0.51, 0.44, 0.48, P<0.05$ ), negatively correlated with TP I NP and CTX- $\beta$  ( $r=-0.47, -0.50; -0.46, -0.51, P<0.05$ ). **Conclusions** Hypothyroidism has influence on the bone metabolism of pregnant women, which can lead to bone loss and increase the risk of fractures. Therefore, screening of thyroid function for pregnant women should be strengthened in clinic.

**Keywords:** Hypothyroidism; Pregnant women; Bone density; Calcium; Phosphorus; Alkaline Phosphatase; Procollagen I N-terminal peptide;  $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen

妊娠期间母体会产生一系列的适应性生理变化,甲状腺激素(TH)的需求增大且合成也增多,但部分妊娠妇女可出现临床或亚临床甲状腺功能减退(甲减)。据报道,妊娠合并甲减的总发病率约为2.5%,并呈逐年升高的趋势<sup>[1-2]</sup>。迄今为止,妊娠合并甲减的发病机制仍不十分清楚,较为一致的观点是认为可能与甲状腺本身疾病等原发性病变或下丘脑-垂体继发性病变有关<sup>[3]</sup>。目前研究已证实,甲减将对骨代谢造成严重影响,可导致骨量丢失、骨质疏松,增加骨折风险<sup>[4]</sup>,但妊娠期甲减患者与骨代谢紊乱的关系仍鲜有报道。本研究通过检测妊娠妇女骨代谢指标及特定部位的骨密度(BMD)值,旨在进一步探讨甲减对妊娠妇女骨代谢及骨密度的影响及其相关性,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2014年6月至2016年6月上海市嘉定区南翔医院内分泌科及妇产科收治的妊娠中期甲减患者作为甲减组,共82例。纳入标准:①符合美国甲状腺病学会制定的《妊娠和产后甲状腺疾病诊断与治疗指南》的诊断标准<sup>[5]</sup>,促甲状腺激素(TSH)  $> 10 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ ;②年龄小于35岁,初次、单胎妊娠;③妊娠周期12~27周。排除标准:既往存在甲状腺疾病、自身免疫性疾病、下丘脑或垂体病变史,以及严重感染、心肝肾功能不全。年龄范围21~35岁,年龄( $26.8 \pm 3.7$ )岁;孕周范围12~27周,孕周( $18.5 \pm 2.5$ )周;体质量指数(BMI)范围21.63~27.53  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , BMI( $23.81 \pm 1.60$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ;空腹血糖范围5.06~6.75  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,空腹血糖( $5.45 \pm 0.24$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。同时,选择本院同期妊娠中期产检正常的妇女作为对照组,共50例。年龄范围25~35岁,年龄( $27.8 \pm 4.0$ )岁;孕周范围12~27周,孕周( $17.2 \pm 2.3$ )周;BMI范围22.15~28.13, BMI( $22.36 \pm 1.49$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ;空腹血糖范围5.27~6.68,空腹血糖( $5.37 \pm 0.28$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。两组患者的基本资料比较均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经上海市嘉定区南翔医院医学伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。

## 1.2 检测方法

**1.2.1 甲状腺功能及骨代谢指标检测** 入院后,抽取清晨空腹静脉血5 mL,以 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,留取上层清液。采用罗氏 Mpdular-P800 全自动生化仪检测血钙、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、总I型前胶原氨基端延长肽(TPINP)、I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列(CTX- $\beta$ )等。采用西门子ADVIA Centaur XP全自动发光分析仪检测血清中的游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和TSH。所有试剂盒均为原装配套(生产编号09000324792)。

**1.2.2 骨密度测量** 采用美国Lunar公司生产的Achilles Express跟骨超声骨密度测定仪,测量跟骨部位的BMD值。判定标准:一个及以上部位BMD值小于骨量峰值的1个标准差则判定为骨量减少,小于2个标准差则判定为骨质疏松<sup>[6]</sup>。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。各指标之间的相关性分析采用Pearson线性相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 甲减组与对照组患者跟骨部位BMD值及骨质疏松发生率比较** 甲减组跟骨部位BMD值较对照组显著降低,骨质疏松的发生率则显著升高,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 甲减组与对照组患者跟骨部位BMD值及骨质疏松发生率比较

组别	例数	跟骨 BMD 值/ ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}, \bar{x} \pm s$ )	骨质疏松发生率/ 例(%)
对照组	50	$1.08 \pm 0.16$	3(6.0)
甲减组	82	$0.96 \pm 0.15$	15(18.3)
$t(\chi^2)$ 值		4.347	(3.985)
$P$ 值		0.000	0.046

**2.2 甲减组与对照组患者骨代谢指标比较** 与对照组比较,甲减组血清钙、ALP明显降低,磷、TPINP、CTX- $\beta$ 明显升高,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 甲减组与对照组患者骨代谢指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Ca/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	P/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	TPINP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CTX- $\beta$ / $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	50	$2.54 \pm 0.16$	$1.18 \pm 0.17$	$69.53 \pm 11.24$	$47.06 \pm 11.86$	$0.21 \pm 0.07$
甲减组	82	$2.22 \pm 0.14$	$1.43 \pm 0.23$	$63.92 \pm 10.32$	$56.32 \pm 12.52$	$0.32 \pm 0.12$
$t$ 值		12.062	7.148	2.929	4.204	6.650
$P$ 值		0.000	0.000	0.004	0.000	0.000

注:Ca为血钙、P为血磷、ALP为碱性磷酸酶、TPINP为总I型前胶原氨基端延长肽、CTX- $\beta$ 为I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列

**2.3 骨密度、骨代谢指标与甲状腺功能指标的相关性分析** Pearson 线性相关分析显示,甲减组与对照组 TSH 与跟骨部位 BMD 值及 Ca、ALP 呈负相关( $P < 0.05$ ),与 TP I NP、CTX- $\beta$  呈正相关( $P < 0.05$ ),FT3、FT4 与跟骨部位 BMD 值、钙、ALP 呈正相关( $P < 0.05$ ),与 TP I NP、CTX- $\beta$  呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 骨密度、骨代谢指标与甲状腺功能指标的相关性分析(r 值)

指标	TSH	FT3	FT4
跟骨 BMD	-0.58 <sup>a</sup>	0.43 <sup>a</sup>	0.51 <sup>a</sup>
钙	-0.51 <sup>a</sup>	0.40 <sup>a</sup>	0.44 <sup>a</sup>
磷	0.33	-0.29	-0.31
ALP	-0.45 <sup>a</sup>	0.41 <sup>a</sup>	0.48 <sup>a</sup>
TP I NP	0.48 <sup>a</sup>	-0.47 <sup>a</sup>	-0.46 <sup>a</sup>
CTX- $\beta$	0.44 <sup>a</sup>	-0.50 <sup>a</sup>	-0.51 <sup>a</sup>

注:跟骨 BMD 为跟骨骨密度、Ca 为血钙、P 为血磷、ALP 为碱性磷酸酶、TP I NP 为总 I 型前胶原氨基端延长肽、CTX- $\beta$  为 I 型胶原羧基端肽  $\beta$  特殊序列,<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

妊娠期妇女体内多种激素水平出现较大改变,妊娠中期是胎儿神经发育和成熟的关键时期,其所需甲状腺激素均由母体提供<sup>[7]</sup>。但是由于雌激素、人体绒毛膜促性腺激素(HCG)对下丘脑-垂体的反馈性抑制作用,可能导致部分妊娠妇女的甲状腺功能超过其生理调节范围,从而罹患临床或亚临床甲减等各种甲状腺疾病,且病情往往较重,严重影响胎儿的正常智力、认知功能发育<sup>[8-9]</sup>。目前,国内外关于甲减与骨密度、骨代谢之间的关系仍缺乏大型的流行病学资料。现研究发现,甲减主要通过以下两个途径影响骨代谢,造成骨代谢障碍、骨量减少甚至骨质疏松。甲状腺激素对成骨细胞、破骨细胞的刺激作用均有所减弱,骨转化减慢,骨矿化周期延长,使甲减患者功能性成骨细胞数目减少,骨细胞补充速度降低;同时破骨细胞活性也降低,骨吸收速度减慢,导致低转化型骨质疏松<sup>[10]</sup>。

骨骼重建涉及成骨细胞介导的骨形成、破骨细胞介导的骨吸收两个重要过程,骨代谢指标能够灵敏、准确地反映短期骨转换与骨代谢情况,其中血清 Ca、P、ALP、TP I NP、CTX- $\beta$  等在多种骨代谢疾病的诊断与疗效评估中均具有良好的参考价值<sup>[11]</sup>。现研究表明,妊娠妇女的 BMD 会出现不同程度的降低,且随着孕周的增加呈明显下降趋势<sup>[12]</sup>。此外,受孕期反应的影响,钙的摄入减少,随着血容量的扩大,肾小球滤过率的增加,母体血钙水平可能

有所下降。本研究结果显示,甲减组跟骨部位 BMD 值均较对照组显著降低( $P < 0.05$ ),骨质疏松的发生率则显著升高( $P < 0.05$ ),再次证实了甲减与 BMD 之间的关系,同时甲减组血清骨代谢指标出现明显异常改变,钙、ALP 明显降低( $P < 0.05$ ),磷、TP I NP、CTX- $\beta$  明显升高( $P < 0.05$ ),提示甲减可能造成妊娠妇女骨转换增加,骨量丢失加速,进一步加剧其骨代谢功能紊乱。

甲减患者的血清 TSH 水平降低,FT3、FT4 水平降低,相关性分析发现,甲减组与对照组 TSH 与跟骨部位 BMD 值及钙、ALP 呈负相关( $P < 0.05$ ),与 TP I NP、CTX- $\beta$  呈正相关( $P < 0.05$ );而 FT3、FT4 则相反,与跟骨部位 BMD 值及 Ca、ALP 呈正相关( $P < 0.05$ ),与 TP I NP、CTX- $\beta$  呈负相关( $P < 0.05$ )。由此可见,甲减与骨代谢之间存在一定内在联系,妊娠妇女患者破骨细胞功能明显增强,且伴随着成骨细胞活性增高,更容易导致骨质疏松的发生<sup>[13-14]</sup>。梁利波等<sup>[15]</sup>研究发现,TSH 结合前成骨细胞、破骨细胞上的 TSH 受体后发挥抑制破骨细胞生成的作用,减弱溶骨过程,从而导致血清游离钙降低、血磷升高。

综上所述,妊娠合并甲减可对母婴结局产生严重的危害,而甲减可影响骨代谢,导致骨量丢失、骨折风险增加。因此,临床上应加强对妊娠妇女的甲状腺功能筛查,尤其是妊娠早、中期检查 TSH 等常规指标,并给予骨代谢相关检查,做到早期诊断、早期处理。但妊娠妇女骨代谢的影响因素较多,其确切作用机制尚待进一步探索。

### 参考文献

- [1] 王婷婷,马楠,刘佳佳,等.妊娠期甲状腺疾病诊断及治疗的研究进展[J].现代生物医学进展,2015,15(16):3180-3182.
- [2] 张德园,钟兴,潘天荣.妊娠期糖尿病合并甲状腺功能减退症 47 例临床分析[J].安徽医药,2015,19(4):679-681.
- [3] 秦珂,赵文博,张林波,等.妊娠合并甲状腺功能减退症的研究新进展[J].临床医药实践,2016,25(10):766-769.
- [4] 马文杰,易茜璐.甲状腺疾病与骨质疏松关系的研究进展[J].复旦学报(医学版),2012,39(4):418-421,432.
- [5] STAGNARO-GREEN A, ABALOVICH M, ALEXANDER E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. *Thyroid*, 2011, 21(10):1081-1125.
- [6] 何涛,杨定焯,刘忠厚.骨质疏松症诊断标准的探讨[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(2):151-156,104.
- [7] 乔乔,石礼红,包姿萍.左旋甲状腺素对妊娠合并甲状腺功能减退患者妊娠结局的影响[J].安徽医药,2017,21(9):1709-1711.