

DTC患者TSH抑制治疗致骨质疏松症的研究进展

Research progress of osteoporosis caused by TSH suppression therapy in DTC patients

Liang Yuting, Lu Keyi, Jin Jianhua

引用本文:

梁钰婷, 陆克义, 晋建华. DTC患者TSH抑制治疗致骨质疏松症的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(12): 749–754. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202202014–00242

Liang Yuting, Lu Keyi, Jin Jianhua. Research progress of osteoporosis caused by TSH suppression therapy in DTC patients[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(12): 749–754. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202202014–00242

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202202014–00242>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

TSH抑制治疗分化型甲状腺癌对骨密度影响的Meta分析

Impact of TSH-suppressive therapy on bone mineral density in patients with differentiated thyroid carcinoma: a Meta-analysis
国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(1): 53–60 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.01.010>

前臂骨密度检测在骨质疏松症中的应用

Application of forearm bone density detection in osteoporosis
国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 391–395 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202004001–00052>

DXA椎体骨折评估联合腰椎侧位骨密度诊断老年性骨质疏松的临床研究

Clinical evaluation of dual energy X-ray absorptiometry in the diagnosis of senile osteoporosis by lateral lumbar bone mineral density and vertebral fracture
国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(1): 36–40 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2018.01.007>

分化型甲状腺癌的治疗进展

Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer
国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 126–131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.02.009>

碘难治性分化型甲状腺癌的精准靶向治疗进展

Research progress in accurate targeted therapy for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer
国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 569–575 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.012>

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP全身骨显像对老年性骨质疏松症患者新鲜骨质疏松性椎体压缩性骨折的筛查价值

Value of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP whole-body bone scan in screening fresh osteoporotic vertebral compression fractures in geriatric patients with osteoporosis
国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(11): 675–681 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202010024–00110>

·综述·

DTC 患者 TSH 抑制治疗致骨质疏松症的研究进展

梁钰婷 陆克义 晋建华

山西医科大学第一医院核医学科, 太原 030001

通信作者: 晋建华, Email: jjh1225@126.com

【摘要】 促甲状腺激素(TSH)抑制治疗是分化型甲状腺癌(DTC)治疗的主要方法之一, 其能够有效降低 DTC 的复发和转移风险。TSH 抑制治疗可加速骨转换、导致骨密度降低、骨微结构恶化, 从而增加骨质疏松症及脆性骨折的发生风险, 严重影响 DTC 患者的生存率和生活质量。笔者就近年来 DTC 患者 TSH 抑制治疗致骨质疏松症的研究进展作一综述, 以期 DTC 患者制定个体化的治疗方案提供参考。

【关键词】 促甲状腺素; 骨质疏松; 骨密度; 抑制治疗; 分化型甲状腺癌

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202202014-00242](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202202014-00242)

Research progress of osteoporosis caused by TSH suppression therapy in DTC patients*Liang Yuting, Lu Keyi, Jin Jianhua**Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China**Corresponding author: Jin Jianhua, Email: jjh1225@126.com*

【Abstract】 As one of the main treatments of differentiated thyroid cancer (DTC), thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression therapy reduces the risk of recurrence and metastasis of DTC. It also accelerates bone turnover, leads to decreased bone density and deterioration of bone microstructure, increases the risk of osteoporosis and fragility fractures, thus affecting the survival rate and quality of life of DTC patients. This article reviews the recent research progress of osteoporosis caused by TSH suppression therapy in DTC patients to provide a reference for the development of individualized treatment strategies for DTC patients.

【Key words】 Thyrotropin; Osteoporosis; Bone density; Suppression therapy; Differentiated thyroid cancer

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202202014-00242](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202202014-00242)

DTC 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 约占所有甲状腺癌的 95%, 近 20 年来其发病率显著升高^[1]。TSH 抑制治疗是 DTC 术后和¹³¹I 治疗后的常规治疗方法。研究表明, 长期 TSH 抑制治疗可对骨结构及骨代谢等产生影响, 从而导致骨质疏松症(osteoporosis, OP)和骨折的风险增加^[2], 笔者就近年来 DTC 患者 TSH 抑制治疗致 OP 的研究进展作一综述。

1 甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 和 TSH 对骨的生理学及病理学作用

1.1 TH 对骨发生和生长的作用

骨形成过程包括骨组织的形成和吸收, 表现为软骨内

成骨和膜内成骨 2 种形式。骨组织发生开始时, 原始骨细胞分化为成骨细胞, 成骨细胞分泌类骨质并被包埋其中成为骨细胞, 继而类骨钙化成骨基质形成骨组织。骨吸收由破骨细胞完成, 其能分泌有机酸和溶酶体酶溶解骨盐及降解有机质。骨形成和骨吸收过程同时进行, 通过两者的相互调控来保证骨组织的发生与个体的生长发育^[3]。

TH 在骨骼发育、线性生长、骨质矿化及成人骨量的维持中均发挥重要作用^[2]。骨骼细胞中存在 TH 受体、质膜转运蛋白以及 TH 的激活和失活酶, 这表明 TH 对骨骼发育有直接作用。TH 通过具有活性的特异性转运蛋白如单羧酸盐转运蛋白 8、L 型氨基酸转运蛋白 1 和 2 等进入包括骨细胞、成骨细胞和破骨细胞在内的靶细胞。T₃ 进入靶细胞后

与 TH 受体 α 结合, 直接或间接刺激成骨细胞的增殖和分化, 从而促进骨形成^[4]。T₃ 在细胞内的浓度主要受 II 型脱碘酶(type 2 deiodinase, D₂)和 III 型脱碘酶(type 3 deiodinase, D₃)的动态平衡调节, 活性 T₃ 在细胞内的浓度及其对 TH 受体的作用取决于 D₂ 和 D₃ 的相对活性以及 TH 转运蛋白的表达水平。

在儿童期和青春期, TH 缺乏会导致骨骼发育延迟、软骨质骨化不良、骨骺发育不全、骨龄延后等; TH 过量则可能导致骨骼发育加速、干骺端过早融合及生长停止提前。骨重建过程受到多种激素(如 TH)和局部因子的调节, 通过连续的、时空偶联的骨吸收和形成来维持成人骨骼的完整性^[5], 重建过程的解偶联会导致骨量减少或 OP 的发生。D₂ 缺失会降低成骨细胞内的 T₃ 浓度, 甲状腺功能亢进(简称甲亢)时 D₂ 活性的减低会使成骨细胞活性降低、骨形成不足, 最终引起 OP^[6]。TH 也可通过诱导细胞因子、前列腺素的表达和刺激核因子 κ B 受体活化因子配体通路来间接促进破骨细胞的增殖和活性, 从而导致 OP 的发生^[7]。

1.2 TSH 对骨的独立作用

TSH 可独立于 TH 对骨进行保护^[8]。过去认为 TSH 受体(thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR)主要存在于甲状腺滤泡细胞, 但近年来研究证实 TSHR 在包括骨在内的甲状腺外多种组织中均有表达^[9]。成骨细胞和破骨细胞中均存在功能性 TSHR, 这提示 TSH 可能直接作用于骨转换, 同时对骨吸收具有抑制作用。TSHR 抗体能够在高 TH 水平或低 TSH 水平下保护骨骼^[10], TSHR 单倍体的小鼠会出现骨密度降低, 这表明骨量减少是由 TSHR 水平降低导致的。当 TSHR 缺乏的小鼠暴露于过量 TH 时, 其 OP 比野生型甲亢的小鼠更为严重^[11]。TSH 可以增加小梁骨和皮质骨体积, 促进大鼠原代成骨细胞的增殖和分化, 改善骨微结构和机械强度^[12]。其机制可能是通过作用于成骨细胞及破骨细胞上的 TSHR 来抑制破骨细胞及激活成骨细胞生成, 但在人体中尚未发现骨密度与 TSH 水平或 TSHR 之间的联系。

2 TSH 抑制治疗对骨的影响

TSH 抑制治疗时轻度过量的左旋甲状腺素(Levo-thyroxine, L-T₄)使 TSH 水平维持在较低范围内, 机体处于亚临床甲亢状态, 骨吸收和骨形成的平衡被打破, 骨转换加速, 导致骨微结构恶化或骨密度降低, 表现为高转换型 OP。

2.1 对骨转换的影响

骨转换标志物(bone turnover marker, BTM)是骨转换过程中的代谢产物, 其能够反映成骨细胞和破骨细胞的活性, 进而判断骨形成状态及骨吸收水平。研究结果显示, 与健康对照组相比, 在绝经前接受 TSH 抑制治疗至少 1 年

的 DTC 女性患者的血清 I 型胶原 N-端前肽、I 型胶原 C-末端肽交联(C-terminal telopeptide of type 1 collagen, CTX-1)和血清碱性磷酸酶水平升高, 而骨密度降低, 同时血清 TSH 水平与 CTX-1 和碱性磷酸酶水平呈负相关, 而与骨密度无关^[13]。由此可见骨转换的变化程度可能与 TSH 抑制的程度相关, 长期 TSH 抑制治疗可能会促进骨转换, 但在骨密度上不能得到准确反映。

2.2 对骨密度的影响

TSH 抑制治疗会导致骨密度降低, 且主要发生在老年、绝经后女性和有 OP 家族史的患者中。一项荟萃分析结果显示, 绝经后的女性 DTC 患者行 TSH 抑制治疗会导致腰椎与髌关节的骨密度显著降低^[14]。男性 DTC 患者行 TSH 抑制治疗也会使 OP 的发病率升高^[15], 但也有研究者得出相反的结论, 即男性 DTC 患者的 TSH 抑制治疗与任何部位的骨密度均无显著相关性^[14]。对于儿童和青少年 DTC 患者, 在达到峰值骨量前, 长期使用 L-T₄ 对骨密度或骨微结构产生的影响甚微^[16], 这表明儿童和青少年的骨生长过程可能还受其他因素的调节。一项前瞻性研究结果显示, 长期接受 TSH 抑制治疗的成年 DTC 患者, TSH 水平低于 0.4 mU/L 并未降低 DTC 的复发率, 但却增加了 OP 的发生率^[17]。

2.3 对骨结构的影响

Tournis 等^[18]使用外周定量 CT 对行 TSH 抑制治疗的绝经后女性 DTC 患者进行了扫描, 结果显示, 患者骨小梁丢失、皮质厚度减少, 且主要发生在非负重部位如桡骨等。骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)能非侵入性评估骨小梁的微观特征, 分辨骨密度相同而骨小梁结构不同的骨骼微体系。Chung 等^[19]通过监测绝经后女性 DTC 患者术前及术后 TSH 抑制治疗 1 年后的骨密度及评估 TBS 后发现, 相比骨密度, TBS 能更好地反映骨骼状况。一项横断面研究对 TSH 抑制治疗组(TSH 水平低于正常参考范围)和 L-T₄ 替代治疗组(TSH 水平在正常参考范围内)DTC 患者的 TBS 进行分析得出, 低 TSH 水平与骨微结构恶化有关^[20]。另有研究者发现, 接受 TSH 抑制治疗(TSH 水平 < 0.1 μ U/ml)的绝经后女性 DTC 患者在随访 5~10 年后 TBS 降低^[21-22]。因此在评估绝经后女性 DTC 患者 TSH 抑制治疗所致的骨折风险时, 也应同时考虑 TBS。

3 TSH 抑制治疗下 OP 的诊断与骨折风险预测

3.1 OP 的诊断

TSH 抑制治疗下 OP 的诊断通常参照原发性 OP 的诊断标准。骨密度的 T 值(T-score)介于 -1 至 -2.5 个标准差之间为骨量低下; T 值 \leq -2.5 个标准差为 OP; T 值 \leq -2.5 个标准差伴脆性骨折则为严重 OP。<50 岁的男性患者、绝经前女性患者和儿童患者通常使用 Z 值来反映骨密度水平: Z 值 \leq

-2.0个标准差即为骨量低下^[23]。对于无法测量骨密度的地区或单位可使用定量CT进行诊断,多选取腰椎测量,体积骨密度在80~120 mg/cm²为骨量低下;<80 mg/cm²为OP;<80 mg/cm²伴脆性骨折则为严重OP^[24]。对于绝经后女性及老年男性患者,无论其是否符合以上诊断标准,影像学检查有脆性骨折征象即可诊断为OP。

3.2 骨折风险预测

OP所致骨折风险增加与长期TSH抑制治疗相关^[25]。L-T₄治疗期间,TSH水平<0.1 mU/L的绝经后女性患者的骨折风险是普通人群的2~4倍,长期应用高剂量L-T₄的70岁以上老年患者的骨折风险显著增加^[26]。研究结果表明,长期接受TSH抑制治疗的DTC女性患者的脊椎骨折发生率明显升高,且与治疗的持续时间、TSH抑制程度及患者年龄相关^[27]。脊椎骨折的发生率在TSH抑制治疗5年后显著升高,当TSH水平<0.5 mU/L时,即使在骨密度正常的患者中也能发现脊椎骨折,这种现象在绝经后女性患者中更为显著。

骨密度是目前评估骨折风险的主要工具,但TH慢性过量所致的骨微结构改变有时并不能通过骨密度反映,骨密度正常的患者也会发生骨折^[27]。TBS预测继发性OP患者骨折风险的价值已被肯定,可单独使用TBS或联合骨折风险评价工具(fracture risk assessment tool, FRAX)进行更准确的骨折风险预测^[28]。FRAX可计算出无骨折史与低骨量患者(T值>-2.5个标准差)的骨折风险并为后续治疗方案提供依据,也可用于预测无法测量骨密度的人群。定量超声能够识别脆性骨折。一项Meta分析结果显示,桡骨的径向声速每降低1个标准差,患者发生脆性骨折和髌骨骨折的风险分别增加21%和55%,对女性患者而言其风险分别增加32%和66%^[29]。此外,BTM水平升高与骨折风险增加也具有相关性。研究结果显示,骨密度越低和(或) β -CTX水平越高的老年女性患者发生骨质疏松性骨折的风险越高,且相比于骨密度, β -CTX预测骨折的效能更强^[30]。一项Meta分析结果表明,校正混杂因素(包括年龄、既往骨折史、体质指数等)后,血清I型胶原原N-端前肽与CTX水平升高,患者发生骨折的风险随之升高,髌部骨折患者、老年患者和女性患者的CTX水平与骨折发生率呈正相关^[31]。

4 TSH抑制治疗下OP的治疗

4.1 目标TSH水平的控制

TSH抑制治疗引起的OP的治疗需在控制原发疾病的基础上进行,应根据DTC的复发风险及TSH抑制治疗的不良反应风险,结合动态风险评估设定个体化的TSH控制目标,慎重权衡风险与获益。成年DTC患者TSH抑制治疗1年内应采用美国甲状腺协会推荐的复发风险分层^[32]来

具体制定初始TSH水平的控制目标。随访期间TSH抑制治疗的不良反应分层中,骨量减少的患者及OP患者将被纳入低、中危组,因此治疗反应良好的低中危患者的TSH水平应控制在0.5~2.0 mU/L;不确定性反应的低危患者的TSH水平应控制在0.1~0.5 mU/L、中危患者的TSH水平应控制在0.5~2.0 mU/L;生化反应不完全的患者TSH水平应控制在0.1~0.5 mU/L;结构性不全反应的患者TSH水平应控制在<0.1 mU/L^[33]。在患者可耐受的情况下应尽量接近或达到TSH抑制治疗的目标水平,同时应持续评估临床疾病状况及OP的风险因素,防止TSH抑制治疗导致OP恶化。若低风险DTC患者治疗反应良好,应在5~10年后转为TH替代治疗;初始复发风险为高危的DTC患者,若治疗反应良好,可将TSH水平控制在0.1~0.5 mU/L并持续5年,再按照随访期间的TSH抑制治疗目标进行^[34]。TSH水平<0.5 mU/L是椎体骨折的独立危险因素,应根据患者的个体情况制定最佳的TSH目标水平,还应结合原发性OP的治疗目标对患者进行管理。

4.2 OP的基础防治措施

OP的基础防治措施包括改善膳食模式及加强运动。患者应多样化膳食,保证谷薯类及蛋白质摄入,少食高盐及油炸食品,适量补充矿物质(如钙、磷、镁、钠)及多种维生素、戒烟限酒、避免使用影响骨代谢的药物、减少饮用咖啡与碳酸饮料。对于有骨质流失风险的围绝经期和绝经后女性患者,同时补充维生素D和钙可改善TSH抑制治疗所致的OP风险^[28]。老年患者及OP患者应减少久坐,应根据自身情况进行多元化的身体活动及适度的有氧运动。应用骨密度基线值每半年监测1次骨密度以便及时了解病情变化,同时结合FRAX工具评估骨折风险,对于存在OP和(或)高骨折风险的患者,均应在TSH抑制治疗时加用抗OP药物^[23]。但目前尚缺乏支持TBS、定量超声及BTM水平等骨折风险评估工具在DTC患者治疗过程中应用的证据。

4.3 抗OP药物治疗

4.3.1 骨吸收抑制剂

骨吸收抑制剂包括双膦酸盐类药物、降钙素类药物、选择性雌激素受体调节剂等。其中临床应用及研究最多的是双膦酸盐类药物。作为OP治疗的一线药物,双膦酸盐类药物能阻止L-T₄治疗引起的破骨细胞活性增加、骨质丢失,并改善骨密度。一项研究将行TSH抑制治疗的绝经后OP女性患者分为TSH抑制治疗3、6、9年组,所有患者均接受阿仑膦酸钠治疗2年,并辅以补充钙剂和维生素D,结果表明,3年组患者的骨密度升高了7.80%,6年组和9年组患者的骨密度分别升高了4.60%和0.86%,这提示TSH抑制治疗持续的时间越长,OP治疗就越困难^[35]。老年患者应用双膦酸盐可能诱发房颤,应注意评估其潜在

风险。降钙素是一种能够调节血钙的激素,通过抑制破骨细胞活性与减少破骨细胞数量从而减少骨量丢失、增加骨量。绝经后激素治疗包括雌孕激素补充疗法与雌激素补充疗法,是防治绝经后女性 DTC 患者 OP 的有效措施。长期使用 TH 与雌激素的老年女性患者的骨密度显著高于单独服用 TH 的老年女性患者^[36]。但绝经后激素治疗可能会增加子宫内肿瘤、乳腺癌及心血管疾病的风险,需要在医师的指导和监测下使用。选择性雌激素受体调节剂如雷洛昔芬在骨骼与雌激素受体结合后可抑制骨吸收,增加骨密度,并降低椎体骨折风险。研究表明,雷洛昔芬与阿仑膦酸盐的抗 OP 效果相同,而雷洛昔芬预防脊椎骨折的效果更好^[37]。迪诺塞麦是核因子 κ B 受体活化因子配体抑制剂,可通过抑制核因子 κ B 受体活化因子配体与其受体的结合来减少破骨细胞的形成和存活,从而减少骨吸收,增加骨密度。研究表明,地舒单抗对腰椎、全髌和股骨颈的骨密度改善效果显著优于双膦酸盐^[38]。

4.3.2 骨形成促进剂

骨形成促进剂主要指甲状旁腺素类似物,特立帕肽是骨形成促进剂的代表性药物之一。间断小剂量使用特立帕肽能激活成骨细胞活性,促进骨形成,增加骨密度及降低骨折风险,能有效治疗绝经后女性患者的严重 OP,提高骨密度。研究表明,在患有严重 OP 的绝经后女性患者中,接受特立帕肽治疗的患者新发椎体和临床骨折的风险显著低于接受利塞膦酸盐治疗的患者^[39]。长时间使用甲状旁腺素类似物会增加骨肉瘤的发病率,因此特立帕肽的治疗时长一般为 18~24 个月。使用甲状旁腺素类似物后序贯使用骨吸收抑制剂如阿仑膦酸盐治疗 OP 的效果更佳,其能维持骨形成促进剂所取得的疗效。

4.3.3 其他药物

雷奈酸锶是一种合成锶盐,其能够刺激成骨细胞活性、抑制破骨细胞活性,促进骨形成并抑制骨吸收。活性维生素 D 及其类似物的代表药物有 α -骨化醇和骨化三醇,其更适用于肾功能减退的患者、 1α -骨化醇羟化酶缺乏或减少的患者以及老年患者,并能够有效提高骨密度、减少患者摔倒及骨折风险。维生素 K_2 的同型物有四烯甲萘醌,其是 γ -羧化酶的辅酶,在 γ -羧基谷氨酸的形成过程中发挥重要作用,能够协助骨钙素正常发挥功能,提高骨密度。

4.4 药物疗程及疗效评估

抗 OP 药物治疗的疗程应个体化,所有治疗应至少持续 1 年,在治疗 3~5 年后全面评估患者 OP 及骨折风险。BTM 水平的变化可能早于骨密度,可在起始治疗 3 个月后进行检测,使用骨吸收抑制剂时 BTM 水平下降意味着骨密度改善及骨折风险降低,使用骨形成促进剂时 BTM 水平升高与随后的骨密度增加相关。评估后 OP 及骨折风险较低的患

者可考虑“药物假期”,如风险仍较高可以继续使用双膦酸盐类药物或换用其他抗吸收药物。除长期个体化治疗外,也需考虑药物联合或序贯治疗。联合治疗以钙剂及维生素 D 作为基础治疗,联合骨吸收抑制剂或骨形成促进剂,避免同时应用相同作用机制的药物。使用骨吸收抑制剂时出现失效、疗程过长及不良反应时应考虑序贯治疗。抗 OP 治疗的有效表现为骨密度增加或稳定、无新发骨折或椎体骨折。治疗期间新发骨折或严重骨丢失没有改善的患者应考虑替换治疗方案或重新评估病因,若出现 2 次或以上脆性骨折则认为治疗失败。

5 小结与展望

TH 在人体的骨生长发育过程中发挥着重要作用,长期 TSH 抑制治疗会导致 OP 及脆性骨折的发生,尤其对于绝经后女性患者和老年患者这一现象更加明显,且其具体机制尚不清楚。骨密度是目前诊断 OP 的“金标准”,但部分患者的骨密度并不能准确反映骨微结构的改变。双膦酸盐类药物是 OP 治疗的首选药物,但有时也需结合个体情况考虑药物联合或序贯治疗。在 TSH 抑制治疗及随访过程中,如何精准选择骨骼评估方法以便准确了解患者骨骼的健康状况、如何选择个体化的治疗方案、如何结合患者对¹³¹I 治疗反应的动态评估和 TSH 抑制治疗的不良反应风险来调整 TSH 抑制目标尚需大规模、多中心的随机双盲研究来进一步探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 梁钰婷负责命题的提出、文献的查阅、综述的撰写;陆克义、晋建华负责综述的审阅与修订

参 考 文 献

- [1] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] Cellini M, Rotondi M, Tanda ML, et al. Skeletal health in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(3): 431-442. DOI: 10.1007/s40618-020-01359-6.
- [3] 李继承, 曾园山. 组织学与胚胎学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 27-30.
Li JC, Zeng YS. Histology and embryology[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 27-30.
- [4] Gouveia CHA, Miranda-Rodrigues M, Martins GM, et al. Thyroid hormone and skeletal development[J/OL]. *Vitam Horm*, 2018, 106: 383-472[2022-02-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0083672917300407?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.06.002.

- [5] Bassett JHD, 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](https://doi.org/10.1210/er.2015-1106).
- [6] Bassett JHD, Boyde A, Howell PGT, et al. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(16): 7604–7609. DOI: [10.1073/pnas.0911346107](https://doi.org/10.1073/pnas.0911346107).
- [7] Arnautovic-Halimic A, Begic A, Agic-Bilalagic S, et al. Evaluation of thyroid hormone status and bone density ratio in euthyroid postmenopausal women in early and late stage of bone loss[J]. *Mater Sociomed*, 2019, 31(2): 115–118. DOI: [10.5455/msm.2019.31.115-118](https://doi.org/10.5455/msm.2019.31.115-118).
- [8] Abe E, Marians RC, Yu WQ, 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](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00771-2).
- [9] Williams GR. Extrathyroidal expression of TSH receptor[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2011, 72(2): 68–73. DOI: [10.1016/j.ando.2011.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.03.006).
- [10] Ma RS, Morshed S, Latif R, et al. The influence of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on osteoclastogenesis[J]. *Thyroid*, 2011, 21(8): 897–906. DOI: [10.1089/thy.2010.0457](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0457).
- [11] Sampath TK, Simic P, Sendak R, et al. Thyroid-stimulating hormone restores bone volume, microarchitecture, and strength in aged ovariectomized rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(6): 849–859. DOI: [10.1359/jbmr.070302](https://doi.org/10.1359/jbmr.070302).
- [12] Deng T, Zhang WW, Zhang YL, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases the risk of osteoporosis by regulating osteoblast proliferation and differentiation[J/OL]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 49[2022-02-21]. <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-021-00715-8>. DOI: [10.1186/s12902-021-00715-8](https://doi.org/10.1186/s12902-021-00715-8).
- [13] Du BH, Du FM, Liu Y, et al. Effects of levothyroxine therapy on bone mineral density and bone turnover markers in premenopausal women with thyroid cancer after thyroidectomy [J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(1): 15–20. DOI: [10.5603/EP.a2019.0049](https://doi.org/10.5603/EP.a2019.0049).
- [14] Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, et al. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(12): 3655–3667. DOI: [10.1210/clinem/dgab539](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab539).
- [15] Papaleontiou M, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, et al. Risk of osteoporosis and fractures in patients with thyroid cancer: a case-control study in U.S. veterans[J]. *Oncologist*, 2019, 24(9): 1166–1173. DOI: [10.1634/theoncologist.2019-0234](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0234).
- [16] Mendonça Monteiro de Barros G, Madeira M, Vieira Neto L, et al. Bone mineral density and bone microarchitecture after long-term suppressive levothyroxine treatment of differentiated thyroid carcinoma in young adult patients[J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(4): 417–421. DOI: [10.1007/s00774-015-0680-4](https://doi.org/10.1007/s00774-015-0680-4).
- [17] Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2015, 25(3): 300–307. DOI: [10.1089/thy.2014.0287](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0287).
- [18] Tournis S, Antoniou JD, Liakou CG, et al. Volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in women with differentiated thyroid cancer under TSH suppression[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(2): 197–204. DOI: [10.1111/cen.12560](https://doi.org/10.1111/cen.12560).
- [19] Chung CW, Choi HS, Kong SH, et al. Measurements of bone health after thyroid-stimulating suppression therapy in postmenopausal women with differentiated thyroid carcinoma: bone mineral density versus the trabecular bone score[J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1964[2022-02-21]. <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/1964>. DOI: [10.3390/jcm10091964](https://doi.org/10.3390/jcm10091964).
- [20] Sousa BÉCA, Silva BC, de Oliveira Guidotti T, et al. Trabecular bone score in women with differentiated thyroid cancer on long-term TSH-suppressive therapy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(10): 2295–2305. DOI: [10.1007/s40618-021-01537-0](https://doi.org/10.1007/s40618-021-01537-0).
- [21] Hawkins Carranza F, Guadalix Iglesias S, Luisa De Mingo Domínguez M, et al. Trabecular bone deterioration in differentiated thyroid cancer: impact of long-term TSH suppressive therapy[J/OL]. *Cancer Med*, 2020, 9(16): 5746–5755[2022-02-21]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.3200>. DOI: [10.1002/cam4.3200](https://doi.org/10.1002/cam4.3200).
- [22] De Mingo Dominguez ML, Guadalix Iglesias S, Martin-Arriscado Arroba C, et al. Low trabecular bone score in postmenopausal women with differentiated thyroid carcinoma after long-term TSH suppressive therapy[J]. *Endocrine*, 2018, 62(1): 166–173. DOI: [10.1007/s12020-018-1671-8](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1671-8).
- [23] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281–309. DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2019.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2019.03.001). Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and management of primary osteoporosis (2017)[J]. *Chin J Osteoporos*, 2019, 25(3): 281–309. DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2019.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2019.03.001).
- [24] 中国定量 CT(QCT) 骨质疏松症诊断指南工作组, 程晓光, 王亮, 等. 中国定量 CT(QCT) 骨质疏松症诊断指南(2018)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(6): 733–737. DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2019.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2019.06.001). The Committee for the China Guideline for the Diagnosis Criteria of Osteoporosis with Quantitative Computed Tomography, Cheng XG, Wang L, et al. The China guideline for the diagnosis criteria of osteoporosis with quantitative computed tomography (QCT) (2018)[J]. *Chin J Osteoporos*, 2019, 25(6): 733–737. DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2019.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2019.06.001).
- [25] Lee Y, Yoon BH, Lee S, et al. Risk of osteoporotic fractures after thyroid-stimulating hormone suppression therapy in patients with

- thyroid cancer[J]. *J Bone Metab*, 2019, 26(1): 45–50. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.1.45.
- [26] Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone suppression therapy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 227–237. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.008.
- [27] Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women on thyroid-stimulating hormone-suppressive therapy for thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 956–964. DOI: 10.1210/jc.2017-01986.
- [28] Shevroja E, Cafarelli FP, Guglielmi G, et al. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis[J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 20–28. DOI: 10.1007/s12020-021-02806-x.
- [29] Fu Y, Li C, Luo W, et al. Fragility fracture discriminative ability of radius quantitative ultrasound: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(1): 23–38. DOI: 10.1007/s00198-020-05559-x.
- [30] 屈晓龙, 蒋涛, 曹宗锐, 等. 骨转换标志物与骨密度预测老年女性骨质疏松性骨折的对比研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 31–36. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.01.008.
- Qu XL, Jiang T, Cao ZR, et al. Comparative study of bone turnover markers and bone mineral density in prediction of osteoporotic fractures in the elder women[J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(1): 31–36. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.01.008.
- [31] Tian AX, Ma JX, Feng KQ, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis[J/OL]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 68[2022-02-21]. <https://jorsr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-019-1100-6>. DOI: 10.1186/s13018-019-1100-6.
- [32] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [33] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164–1200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer[J]. *J Cancer Control Treat*, 2021, 34(12): 1164–1200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [34] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218–241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218–241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [35] Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, et al. Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate[J]. *Thyroid*, 2009, 19(5): 437–442. DOI: 10.1089/thy.2008.0428.
- [36] Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen[J]. *JAMA*, 1994, 271(16): 1245–1249. DOI: 10.1001/jama.271.16.1245.
- [37] Kim Y, Tian YX, Yang JX, et al. Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11115[2022-02-21]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68037-8>. DOI: 10.1038/s41598-020-68037-8.
- [38] Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of denosumab and bisphosphonates in patients with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1753–1765. DOI: 10.1210/jc.2018-02236.
- [39] Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10117): 230–240. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.

(收稿日期: 2022-02-22)



微信公众号



官网二维码



微信服务号(微平台)