

甲状腺激素及骨代谢相关细胞生长因子水平对甲状腺功能亢进症患者的影响

陈文韩 谢蓉星 陈少珠

【摘要】目的 了解甲状腺激素及部分骨代谢相关细胞因子水平的改变对甲状腺功能亢进症(甲亢)患者骨代谢的影响。**方法** 采用放免法及化学发光法测定正常人和甲亢患者的血清游离甲状腺素(FT_4)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、促甲状腺素(TSH)、胰岛素样生长因子 II (IGF-II)、降钙素(CT)、白细胞介素 6 (IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)的水平。**结果** 甲亢患者与正常对照组比较, FT_4 、 FT_3 和 IL-6 水平明显增高(t 值分别为 16.69、11.33、7.92, $P<0.01$), 而 TSH、IGF-II、CT、TNF 水平均明显降低(t 值分别为 13.08、8.34、5.29、8.75, $P<0.01$)。**结论** 甲亢时高浓度的甲状腺激素可导致 IL-6 产生过多, CT 及 IGF-II 的消耗储存减少, 从而引起骨吸收及骨转换增加, 钙、磷代谢紊乱, 是造成骨丢失诱发骨质疏松的主要原因。

【关键词】 甲状腺激素; 细胞因子; 骨代谢

The effect of thyroid hormone and bone metabolism-associated growth factor on the patients of hyperthyreosis

CHEN Wen-han, XIE Rong-xing, CHEN Shao-zhu

(Department of Nuclear Medicine, Chaozhou Central Hospital, Guangzhou 521000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of high concentration of thyroid hormone and cell growth factor content on the bone metabolism of hyperthyreosis. **Methods** Radiation immunological test and chemiluminescence methods are employed to determinate the content of free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), thyroid stimulating hormone (TSH), insulin-like growth factor II (IGF-II), calcitonin (CT), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) of serum in health adult and parts of hyperthyreosis patients. **Results** Hyperthyreosis patients have a higher content of FT_4 , FT_3 and IL-6 than those of health adult (t was 16.69, 11.33, 7.92, respectively, $P<0.01$), while the content of TSH, IGF-II, CT, TNF are obvious decreasing (t was 13.08, 8.34, 5.29, 8.75, respectively, $P<0.01$). **Conclusion** In patients with hyperthyreosis, high concentration thyroid hormone cause accentuation of protein metabolism, decrease calcium homeostasis by disorders of phosphorus and calcium metabolism, high concentration thyroid hormone and low level CT resulted in bone loss. Decreased IGF-II may be the main cause of osteoporosis as the result of high concentration thyroid hormone.

【Key words】 Thyroid hormone; Cytokine; Bone metabolism

目前, 随着增龄和内分泌等因素引起的骨质疏松症日见增多, 而对于甲状腺功能亢进(甲亢)所引起骨代谢改变的研究较少。由于甲亢的病程及治疗周期较长, 人们对于采取合理治疗的方法比较关注, 而易忽视甲状腺疾病所引起的骨质代谢的改变。我们从 2002 年到 2004 年测定了部分正常人及甲亢患者血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT_4)、游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyroni-

ne, FT_3)、促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor-II, IGF-II)、降钙素 (calcitonin, CT)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 水平, 并对结果进行了统计和分析, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

正常对照组: 选择我院体检正常者 88 例, 其

中女性 43 例、男性 45 例, 年龄 27~49 岁。

甲亢组: 经明确诊断的甲亢患者 48 例, 其中女性 36 例、男性 11 例, 年龄 23~48 岁。

1.2 方法

正常对照组及甲亢组均抽空腹晨血 4 ml, 分离血清后进行 FT₄、FT₃、TSH、IGF-II、CT、IL-6 和 TNF 的测定。FT₄、FT₃、TSH 的测定采用化学发光法, 仪器及试剂均为 Bayer ACS: 180 配套产品; 其中 IGF-II、CT、IL-6 和 TNF 的测定均采用放射免疫法, 其中 IGF-II、CT、IL-6 试剂盒由天津九鼎生物制品有限公司提供, IGF-II 试剂盒由北京解放军总医院放射试剂研究所提供, 测量仪器采用上海原子核研究所生产的 SN-695 型智能放免 γ 测量仪。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正常对照组与甲亢组的比较采用 *t* 检验。

2 结果

甲亢患者 FT₄、FT₃、TSH、IGF-II、CT、IL-6 和 TNF 水平见表 1。从表 1 中可以看出, 与正常对照组比较, FT₄、FT₃ 和 IL-6 水平明显增高, 而 TSH、IGF-II、CT、TNF 水平均明显降低。

3 讨论

骨代谢是由多肽、类固醇、甲状腺激素以及在骨重建中起直接重要作用的局部因子调节, 而局部因子包括生长因子和细胞因子等, 我们曾测定了部分甲亢患者 IGF-II 和 CT 水平, 从结果中发现甲亢患者与正常对照组比较有明显差异^[1], 因此, 我们继续对部分甲亢患者进行了甲状腺激素及其他部分细胞因子水平的测定。通过统计分析发现, 甲亢患者在高浓度的甲状腺激素状态下, 细胞生长因子水平也有改变, IL-6 明显增高而 TNF 降低, 差异显著, 与正常对照组比较 $P < 0.001$ 。高浓度甲状腺激素对骨代谢的影响主要是通过破坏骨的吸收和重建, 甲状腺激素主要是通过 T₃ 与甲状腺激素受体相结合而发挥其细胞效应的^[2]。T₃ 与受体结合后可

影响细胞复制和蛋白生成, 刺激骨钙素和胶原的产生, 还可通过成骨细胞来增加生长因子和结合蛋白的合成及分泌; 而破骨细胞不能直接对 T₃ 起反应, 需要在局部介质参与下才能增加破骨细胞活性^[3]。成熟破骨细胞的活性是新生破骨细胞成熟的前提, 成骨细胞膜上存在破骨细胞分化因子, 它可以促进骨原细胞发育成熟, 形成破骨细胞, 而成骨细胞膜上的破骨细胞分化因子分子表达又受各种细胞因子的调节, 尤其是 IL-6 的作用。IL-6 不仅促进破骨细胞生成, 在其他骨吸收因子和高水平的甲状腺激素的共同作用下可促进骨的吸收, Chen 等^[4] 对 Graes 病患者的外周血单核细胞进行培养发现, 甲状腺激素虽不能直接刺激胎鼠骨释放 IL-6, 但在高浓度甲状腺激素存在的情况下, IL-1 可促进 IL-6 的合成与释放, 同时在培养中可看到骨吸收的增加。甲亢时大量的 IL-6 又可抑制 TNF 的分泌, 因此甲亢患者中 TNF 的水平下降, 同时, TNF 水平的降低与其在血液中的有效半衰期短有关。

骨骼是调节骨吸收的生长因子的重要来源, 也是 IGF-II 的最大储存库, 局部 IGF-II 对骨骼的作用更直接和重要, 在激素和其他因素的复杂调控下, 骨骼处于不断的改建状态, 在骨重建中对成骨细胞起到重要的作用。激素对生长因子的作用可能是由于组织表达了特殊的激素受体, 生长因子在骨形成和骨吸收的偶联中起关键的作用^[5]。甲状腺激素能与 IGF-II 一起影响软骨的合成, 它不刺激骨基质的合成和细胞的复制, 但可刺激骨吸收。我们测定了部分甲亢患者 IGF-II 浓度明显低于正常对照组, 这是因为甲亢时过量的甲状腺素使成骨细胞和破骨细胞活性增强, 甲状腺素致骨形成的增加不能完全代偿骨吸收的增加, 使骨转换增加, 致使骨量丢失。

甲亢患者 CT 浓度明显低于正常对照组, 这是因为甲亢患者存在钙、磷代谢的负平衡, 骨转换增高。它对骨代谢的影响一是通过抑制肾小管对钙、磷的重吸收而引起骨矿含量减少, 骨密度降低; 二

表 1 甲亢患者与正常对照者甲状腺激素及细胞因子水平的比较

	FT ₄ (pmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	TSH (MU/L)	IGF-II (μ g/L)	CT (ng/L)	TNF (ng/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	17.60 \pm 3.01	4.59 \pm 1.47	3.05 \pm 1.16	0.51 \pm 0.10	83.47 \pm 20.86	2.57 \pm 0.45	135.20 \pm 41.82
甲亢组	74.52 \pm 23.40	16.88 \pm 7.45	0.78 \pm 0.32	0.34 \pm 0.09	58.70 \pm 22.48	1.73 \pm 0.42	246.10 \pm 87.30
<i>t</i> 值	16.69	11.33	13.08	8.34	5.29	8.75	7.92
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

是通过抑制破骨细胞的数量和活性而抑制骨吸收,也有调节成骨细胞活性及促进骨形成的作用,因此,骨矿丢失也可以是高浓度的甲状腺激素和低水平 CT 的共同作用的结果。同时,甲亢患者由于处于蛋白质分解代谢过盛时经常腹泻致消耗增加,出现负钙、负磷、负镁平衡,病程长时可致骨矿丢失而发生骨质疏松^[9]。

总之,高浓度的甲状腺激素水平可引起一系列的改变而导致骨质疏松的发生,因此,积极控制甲亢是改善骨代谢改变的最好方法,同时深入研究甲状腺激素对骨代谢的影响将为内分泌性骨质疏松的防治提供科学的依据。

参 考 文 献

- [1] 陈文韩,谢蓉星,陈少珠. IGF- II 和 CT 浓度在甲亢患者中的分析[J]. 青海医药杂志, 2003, 33(1): 7.
- [2] Milne M, Kang MI, Carlona G, et al. Expression of multiple thyroid hormone receptor isoforms in rat femoral and vertebral bone and in bone marrow osteogenic cultures[J]. J Cell Biochem, 1999, 74(4): 684-693.
- [3] Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, et al. Serum cytokines in thyrotoxicosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(2): 435-439.
- [4] Chen B, Tsui S, Smith TJ. IL-1 beta induces IL-6 expression in human orbital fibroblasts: identification of an anatomic site specific phenotypic attribute relevant to thyroid-associated ophthalmopathy [J]. J Immunol, 2005, 175(2): 1310-1319.
- [5] 白耀. 甲状腺病学: 基础与临床[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2003: 169.

(收稿日期: 2008-01-04)

¹³¹I 治疗 Graves 病伴白细胞减少的临床研究

张志祥 郑岚 罗加 郑世霞 吴红

【摘要】目的 探讨 ¹³¹I 治疗 Graves 病(GD)伴外周血白细胞减少的疗效。方法 对 GD 伴外周血白细胞减少患者 ¹³¹I 治疗前后测定白细胞计数和甲状腺激素(三碘甲腺原氨酸、甲状腺素、促甲状腺激素)水平, 并进行比较。结果 ¹³¹I 治疗 GD 伴白细胞减少疗效显著, 甲亢治愈率 100%; ¹³¹I 治疗 GD 前后外周血白细胞计数没有明显变化, 治疗后 3 个月血清甲状腺激素水平明显下降。结论 ¹³¹I 治疗 GD 伴白细胞减少可行且疗效显著, 治疗剂量的 ¹³¹I 辐射对外周血白细胞水平没有影响。

【关键词】 碘放射性同位素; 放射疗法; 格雷夫斯病; 白细胞减少; 甲状腺激素类

Clinical study on ¹³¹I therapy Graves disease complicated with peripheral blood leukocytopenia

ZHANG Zhi-xiang¹, ZHENG Lan¹, LUO Jia¹, ZHENG Shi-xia², WU Hong²

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Internal Medicine, The Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ¹³¹I therapy Graves disease (GD) complicated with peripheral blood leukopenia in hyperthyroid patients. **Methods** Serum T₃, T₄, TSH levels and peripheral blood white blood cell counts were determined in 16 GD complicated with leukopenia patients both before and after ¹³¹I therapy. **Results** ¹³¹I treatment of GD complicated with leukopenia patients was very successful ($P < 0.01$), the cured rate was 100%. The peripheral blood white blood cell counts were few changes in GD patients both before and after ¹³¹I T₃, T₄, TSH levels was decreased within three months after ¹³¹I therapy. **Conclusion** The application of ¹³¹I to treat GD complicated with leukopenia was very successful. The therapeutic dose of ¹³¹I was no remarkable effect on peripheral blood white blood cell.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Radiotherapy; Graves disease; Leukopenia; Thyroid hormones

Graves 病 (Graves disease, GD) 是一种常见病,

抗甲状腺药物 (antithyroid drug, ATD) 是常用治疗 GD 方法之一。目前认为, 内科 ATD 治疗甲亢的复发率高, 不良作用主要是外周血白细胞减少, 甚至发生粒细胞缺乏症, 这类患者不适宜继续服用或选

作者单位: 1. 400014, 重庆市第三人民医院核医学科(张志祥, 郑岚, 罗加), 2. 重庆市第三人民医院内科(郑世霞, 吴红)

通讯作者: 张志祥 (E-mail: hyx9174@sina.com)