



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.017
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.017
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(5):643-647.

· 文献综述 ·

分化型甲状腺癌患者促甲状腺激素抑制治疗中骨代谢变化的研究现状

贾浩, 刘晓莉 综述 孙辉 审校

(吉林大学中日联谊医院 甲状腺外科 / 吉林省外科转化医学重点实验室, 吉林 长春 130033)

摘要 促甲状腺激素 (TSH) 抑制治疗是否会对骨密度造成影响, 导致部分分化型甲状腺癌 (DTC) 患者出现骨质疏松症状? 尚存争议。笔者从基础实验与临床研究的角度, 综述 DTC 的 TSH 抑制治疗中骨代谢变化的研究现状。

关键词 甲状腺肿瘤 / 治疗; 促甲状腺素; 骨疾病, 代谢性; 综述文献
中图分类号: R736.1

Research status of bone metabolism changes in patients with differentiated thyroid carcinoma during thyroid-stimulating hormone suppression therapy

JIA Hao, LIU Xiaoli, SUN Hui

(Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University/Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine, Changchun 130033, China)

Abstract Whether thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression therapy may change bone mineral density and cause osteoporosis signs in some patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) remains controversial. Here, the authors present the current research progress of DTC TSH suppression therapy associated changes in bone metabolism from the viewpoints of both experimental and clinical studies.

Key words Thyroid Neoplasms/therapy; Thyrotropin; Bone Diseases, Metabolic; Review
CLC number: R736.1

促甲状腺激素 (TSH) 的主要生理作用为促进甲状腺激素的合成及刺激甲状腺滤泡上皮细胞的增生, 故同样也可以刺激甲状腺肿瘤组织的生

长^[1], 因此TSH抑制治疗可以抑制残留肿瘤组织的生长。国内外指南建议分化型甲状腺癌 (DTC) 患者在行甲状腺癌根治术后需长期服用左旋甲状腺素 (L-T4), 通过负反馈作用抑制TSH的生成, 从而降低甲状腺癌的复发率^[2-4]。大部分甲状腺癌患者术后通过外源性给予超生理剂量的甲状腺激素 (TH), 使TSH低于正常水平, 有部分患者出现骨质疏松等症状, 特别是对于绝经后女性, 发生骨质疏松或骨折的风险大大增加^[5]。然而, 也有研究否认

基金项目: 吉林省科学技术厅青年科研基金资助项目 (20150520149JH)。

收稿日期: 2017-01-19; **修订日期:** 2017-04-18。

作者简介: 贾浩, 吉林大学中日联谊医院硕士研究生, 主要从事甲状腺肿瘤临床方面的研究。

通信作者: 孙辉, Email: sunhui1229@163.com

TSH抑制治疗会对骨密度(BMD)造成影响。TSH抑制治疗是否会引起DTC患者BMD的降低尚有争议。目前,关于TSH抑制治疗与BMD关系的研究较多,而描述TSH抑制治疗引起BMD变化机制研究的却较少。本文从基础实验与临床研究的角度,综述TSH抑制治疗中骨代谢变化的研究现状。

1 TH与骨代谢

TH作用广泛,通过调节多种甲状腺激素受体(TR)完成复杂的生理代谢功能^[6]。如机体TH水平改变,会导致多种代谢失衡。骨代谢失衡是骨的吸收与重建平衡被打破的结果。这个平衡主要由破骨细胞及成骨细胞建立。破骨细胞与成骨细胞等多种骨细胞均可表达TR,TH可通过多条信号通路影响骨的代谢^[7]。TH升高可致骨的重构加速,进而导致负钙平衡与骨量丢失,引起高转换型骨质疏松。在动物实验中,过多的TH会导致骨量减少,且对皮质骨的影响比松质骨明显^[8]。

过高的TH也被证实是引起继发性骨质疏松的危险因素^[9]。TH过高引起骨质疏松的机制尚不明确,可能与下列因素有关:(1)高骨转换。TH升高可致破骨细胞和成骨细胞活性均增加,但由于破骨细胞活性增强占主导,导致骨量丢失。Isaia等^[10]研究了甲亢状态下骨代谢标志物的变化,他们发现甲亢患者的骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(BGP)、I型前胶原氨基末端前肽(PICP)水平升高,这些骨代谢标志物主要反映成骨细胞活性,提示甲亢状态下成骨细胞活性增强;同时,反映破骨细胞活性的I型胶原交联羧基末端肽(ICTP)水平明显升高,且尿钙、尿吡啶啉和脱氧吡啶啉排泄均增加,说明甲亢同时伴有过度骨吸收,导致高骨转换性骨质疏松。(2)负钙平衡。TH升高会导致代谢增强,所消耗的钙、磷、镁等元素增多,而且甲亢患者尿钙增加,同时钙的吸收减少,这共同导致了负钙平衡。为了维持正常的血钙浓度,动员骨钙入血作用增强,造成骨吸收的增加。(3)促进骨吸收的细胞因子增加。TH升高时,促进骨吸收的多种细胞因子水平升高,如白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等。IL-6、TNF- α 等可诱导破骨细胞分化成熟,导致骨吸收增强。(4)TSH水平降低。由于负反馈作用,TH升高会抑制TSH的分泌,进而TSH的“保骨作用”受到限制。

2 TSH与骨代谢

TSH可以抑制破骨细胞的活动^[11],同时有研究^[12]表明,TSH对骨的代谢有直接的影响作用。在多项临床研究^[13-14]显示,低TSH水平与DTC患者发生骨质疏松、骨折的关系十分密切。

2.1 作用机制

研究发现,成骨细胞与破骨细胞均可表达TSH受体(TSHR),Abe等^[11]发现,TSH受体的减少可导致骨质疏松症的发生。相反的,TSHR的过度表达可抑制破骨细胞的生成。同时,TSH已经被证实可以抑制小鼠破骨细胞的生成及以弱化其功能^[11]。

TSH的这种抑制破骨细胞活动的效应主要与NF-KB、JNK信号通路减弱及TNF- α 生成减少有关^[11,15]。TSH通过促使高迁移率蛋白1(HMGB1)及高迁移率蛋白2(HMGB2)与TNF- α 基因启动子结合来抑制TNF- α 的生成^[16]。在Abe等^[11]的实验中,TSHR基因敲除(TSHR^{-/-})小鼠的TNF- α 生成增加,促使TSHR^{-/-}小鼠发生骨质疏松;将TSHR^{-/-}小鼠的TNF- α 基因敲除掉后,骨质疏松得到逆转。在其他的研究^[15,17]也表明,TSHR^{-/-}小鼠出现骨质疏松与TNF- α 生成增加有关。这表明高水平的TSH可以通过抑制TNF- α 的生成起到“保骨作用”。然而在TSH抑制治疗中,患者TSH水平低于正常,TSH对骨的保护作用微乎其微,患者易发生骨质疏松。

2.2 临床研究

在多项临床研究中显示,低TSH水平与骨质疏松、骨折的关系密切。在一项流行病学研究中显示,当血清TSH水平 <0.1 mIU/L时,椎体骨折及非椎体骨折发生的概率分别增加了4.5倍及3.2倍^[18]。同样有研究^[19]显示,受试者血清TSH水平较低时,BMD会明显降低。血清TSH水平较高时,BMD则会明显升高;当TSH水平处于正常范围时,TSH与BMD没有表现出相关性。甲状腺癌术后行TSH抑制治疗的患者,骨吸收标记物组织蛋白酶K有所增加^[20]。此外,NHANES的数据也显示低水平TSH与骨质疏松关系密切^[21]。

2.3 TSH与TH对骨代谢的调控

最近的一项研究^[22]表明TSH的升高会增加脱碘酶的表达,从而增加血清中三碘甲腺原酸(T_3)的水平。这表明TSH不仅对骨起着直接的保护作用,而且还可能通过影响 T_3 水平间接加速骨的代谢。所以如果单一研究TSH对骨代谢的保护作用的话,得到的结论可能是不一致的。而在这项横向研究中,不仅探究了TSH水平与BMD的关系,还研

究了T₃对TSH水平与BMD关系的影响。结果显示, TSH水平与BMD呈正相关, T₃水平与BMD呈负相关, 当T₃在正常值的高水平(119.5~200.0 ng/dL)时, BMD会随着TSH水平的上升而稳步的提高; 当T₃在较低水平时, TSH与BMD的关系不明确。该研究表明当T₃水平处于正常值的高限时, TSH对骨的保护作用表现得更为明显。

3 甲状旁腺功能对TSH抑制治疗中骨代谢的影响

甲状旁腺激素(PTH)对骨质的影响同样不容忽视。PTH能促使血浆钙离子浓度升高, 其作用的主要靶器官是骨和肾脏。动员骨钙入血, 促进肾小管对钙离子的重吸收和磷酸盐的排泄, 使血钙浓度增加和血磷浓度下降。如果PTH的分泌过于旺盛, 骨吸收与骨重建的平衡被打破, 增强的破骨活性占优势, 长期下去会引起骨钙质的消蚀而易于发生骨折或骨畸形。然而, 甲状腺手术可能对甲状旁腺及其血运造成的可逆或不可逆损伤, 往往会导致部分患者甲状旁腺功能减退^[23-24], 血清PTH水平的降低会对TSH抑制治疗的副作用产生影响。

在一些研究中否认TSH抑制治疗会影响BMD并增加骨折风险^[25-26]。讨论其原因, 一方面甲状腺术后患者的钙剂补充会明显增加, 另一方面甲状腺术后患者的甲状旁腺会或多或少的受到影响, 从而影响PTH的分泌, 进而影响骨的新陈代谢。Kim等^[27]在研究TSH抑制治疗与骨代谢的关系时将甲状旁腺的功能也考虑在其中, 对124例接受TSH抑制治疗的甲状腺癌术后患者进行分析, 结果显示绝经前和绝经后女性的BMD并无明显的改变; 当Kim等^[27]将入组患者以是否具有甲状旁腺功能减退进行分组, 发现甲状旁腺功能减退组的患者的BMD明显高于甲状旁腺功能正常组的患者。该研究表明DTC术后患者的甲状旁腺的功能状态会对TSH抑制治疗的副作用产生影响。在分析TSH抑制治疗对骨代谢的影响时, 也需将PTH的水平考虑其中。

4 性激素对TSH抑制治疗中骨代谢的影响

绝经后女性是TSH抑制治疗过程中发生骨质疏松的高危人群。一方面绝经后女性年龄已经偏高, 运动能力下降, 骨骼的重建速率下降; 更重要的是, 性激素的变化改变了骨代谢的平衡。

卵泡刺激素(FSH)已被证实可以通过与破

骨细胞的FSH受体(FSHR)结合直接促进其生长及活动^[28-29], 进而促进骨吸收。同时, FSH还会释放破骨细胞生长因子IL-1 β 、TNF α 以及IL-6, 间接地促进破骨细胞的生长^[29-30]。

在临床上, 已有大量的研究证实了FSH与骨代谢的联系。例如, 绝经后女性在雌激素水平相近的情况下, FSH较高的人群骨丢失要明显多于FSH较低的人群^[31]。一项包含2 375位绝经后女性的纵向研究^[32]表明血清FSH水平和骨吸收标志物有很强的相关性, 同时该研究也表明FSH水平的变化与BMD降低有同样强烈的相关性。关于我国女性的数据分析^[33]也显示相似的结果: 骨丢失与高血清FSH水平相关。在一项^[34]关于香港地区45~55岁的女性的研究中, 最高FSH水平组女性的骨丢失是最低FSH水平组的1.3~2.3倍。BONTURNO小组研究^[35]表明, 血清FSH水平>30 IU/mL的女性比同年龄的女性有更高的骨吸收标记物。有明确的证据^[36]显示, 在绝经过渡期FSH可以作为快速骨代谢的血清标志物, 尤其是在绝经过渡期后期。

FSH会促进雌激素的生成而且两者对骨的作用相反。向卵巢完整的小鼠体内注射FSH, 并不会显示出FSH在促进骨吸收方面的作用, 因为FSH对破骨细胞的直接作用会被雌激素的抗骨吸收作用所掩盖。围绝经期女性卵巢功能会有不同程度的衰退, 此时期卵巢渐趋停止排卵, 雌激素分泌减少, 其抗骨吸收的作用逐渐减弱。同时由于下丘脑-垂体-卵巢轴活动改变, 垂体分泌的FSH会代偿性增加, 促骨吸收作用增强, 从而导致绝经后女性骨质更易降低的现象。

5 其他因素对TSH抑制治疗中骨代谢的影响

除上文提及的TH水平、甲状旁腺功能以及性激素水平变化会对TSH抑制治疗中骨代谢造成影响外, 还有诸多其他因素影响TSH抑制下患者骨代谢的变化, 如吸烟、血脂、身体指数(BMI)等。一项Meta分析^[37]指出, 绝经后的吸烟者骨质丢失明显多于非吸烟者, 吸烟可能会直接影响骨质。在最近的一项研究中, 指出高龄、围绝经期、高脂血症、低TSH水平以及低尿酸水平是骨质疏松的危险因素^[41]。另有研究^[38]发现, TSH抑制治疗过程中, 低BMI者更易出现骨质疏松。此外, 也有研究指出糖尿病^[39]、肾脏疾病^[40]也是骨质疏松的危险因素。

综上所述, DTC术后患者在行TSH抑制治疗

过程中, 骨的代谢受到多方面的影响。甲状腺激素对骨代谢有重要的调节作用, 过高的甲状腺激素会导致骨的重构加速, 进而导致负钙平衡与骨量丢失。TSH对骨代谢有直接的影响作用, 可以抑制破骨细胞的活动, 进而产生抗骨吸收的作用。大部分甲状腺癌术后患者通过外源性给予超生理剂量的甲状腺激素, 使TSH低于正常水平, 这共同导致了TSH抑制治疗中易发生骨质疏松副作用的出现。此外, 绝经后女性雌激素分泌减少, 其抗骨吸收的作用逐渐减弱。FSH则会代偿性的增加, 而FSH的增加会直接促进破骨细胞的增殖与分化, 进而会促进骨吸收作用, 这就导致围绝经期女性在TSH抑制治疗过程中更易出现BMD降低的现象。值得一提的是, DTC患者术后钙剂补充会明显增加, 部分患者还会存在甲状旁腺功能低下的可能, 这使BMD降低获得了部分补偿。当然, 患者的年龄、生活方式、是否绝经等也对骨的代谢存在影响。另外, 也不可排除检查项目无法分辨出潜在的骨质变化的情况。

如何在保证治疗效果的前提下最大限度地提升患者的生活质量, 降低出现TSH治疗副作用的风险成为了临床医生关注的焦点。但目前我国仍面临TSH抑制治疗的相关研究数据缺乏的困境, 应加强多中心、多学科的合作以及坚持长期随访, 为DTC患者术后TSH抑制治疗提供高质量的循证证据。

参考文献

- [1] Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets?[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4):1167-1169. doi: 10.1210/jc.2007-2228.
- [2] 高明. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(17):1249-1272. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.17.001.
Gao M. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid nodule and differentiated thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(17):1249-1272. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.17.001.
- [3] 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.
- [4] 曾繁余. 分化型甲状腺癌诊治现状及后指南时代的展望[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(5):638-642. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.022.
Zeng FY. Diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: current status and post-guidelines prospective[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(5):638-642. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.022.
- [5] Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study[J]. *Surgery*, 2011, 150(6):1250-1257. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.013.
- [6] 陈序吾, 杨维良. 甲状腺激素/受体及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12(10):775-777.
Chen XW, Yang WL. Clinical significance of thyroid hormones/receptors[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2003, 12(10):775-777.
- [7] Kim HY, Mohan S. Role and Mechanisms of Actions of Thyroid Hormone on the Skeletal Development[J]. *Bone Res*, 2013, 1(2):146-161. doi: 10.4248/BR201302004.
- [8] Ongphiphadhanakul B, Alex S, Braverman LE, et al. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin[J]. *J Bone Miner Res*, 1992, 7(10):1227-1231.
- [9] Faber J, Overgaard K, Jarlov AE, et al. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels[J]. *Thyroidology*, 1994, 6(1):27-32.
- [10] Isaia GC, Roggia C, Gola D, et al. Bone turnover in hyperthyroidism before and after thyrostatic management[J]. *J Endocrinol Invest*, 2000, 23(11):727-731.
- [11] Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling[J]. *Cell*, 2003, 115(2):151-162.
- [12] Ma R, Latif R, Davies TF. Thyrotropin-independent induction of thyroid endoderm from embryonic stem cells by activin A[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(4):1970-1975. doi: 10.1210/en.2008-1374.
- [13] Fröhlich E, Wahl R. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Impact of isolated TSH levels in and out of normal range on different tissues [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2):R29-41. doi: 10.1530/EJE-15-0713.
- [14] Kim S, Jung J, Jung JH, et al. Risk Factors of Bone Mass Loss at the Lumbar Spine: A Longitudinal Study in Healthy Korean Pre- and Perimenopausal Women Older than 40 Years[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136283. doi: 10.1371/journal.pone.0136283.
- [15] Hase H, Ando T, Eldeiry L, et al. TNFalpha mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(34):12849-12854.
- [16] Yamoah K, Brebene A, Baliram R, et al. High-mobility group box proteins modulate tumor necrosis factor-alpha expression in osteoclastogenesis via a novel deoxyribonucleic acid sequence[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(5):1141-1153. doi: 10.1210/me.2007-0460.
- [17] Sun L, Zhu LL, Lu P, et al. Genetic confirmation for a central role for TNFalpha in the direct action of thyroid stimulating hormone on the skeleton[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(24):9891-9896. doi: 10.1073/pnas.1308336110.
- [18] Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women

- with low serum levels of thyroid-stimulating hormone[J]. *Ann Intern Med* 2001,134(7):561-568.
- [19] Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, et al. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study[J]. *Thyroid*, 2008, 18(11):1147-1155. doi: 10.1089/thy.2008.0158.
- [20] Mikosch P, Kerschhan-Schindl K, Woloszczuk W, et al. High cathepsin K levels in men with differentiated thyroid cancer on suppressive L-thyroxine therapy[J]. *Thyroid*, 2008, 18(1):27-33. doi: 10.1089/thy.2007.0186.
- [21] Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women[J]. *Bone*, 2007, 40(4):1128-1134.
- [22] Kim TH, Joung JY, Kang M, et al. A modest protective effect of thyrotropin against bone loss is associated with plasma triiodothyronine levels[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0145292. doi: 10.1371/journal.pone.0145292.
- [23] 陈笑, 肖晖, 郁正亚. 甲状腺癌根治术致甲状旁腺功能减退的危险因素及预防[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1520-1524. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.005.
- Chen X, Xiao H, Yu ZY. Risk factors and prevention of hypoparathyroidism following thyroid cancer surgery[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(11):1520-1524. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.005.
- [24] 潘明, 张轶西, 丁巍, 等. 激素替代治疗甲状腺术后甲状旁腺功能减退的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5):728-732. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.022.
- Pan M, Zhang YX, Ding W, et al. Research progress in hormone replacement therapy for hypoparathyroidism after thyroid surgery[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(5):728-732. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.022.
- [25] Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature[J]. *J Surg Oncol*, 2002, 79(1):62-69.
- [26] Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, et al. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2006, 16(6):583-591.
- [27] Kim CW, Hong S, Oh SH, et al. Change of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients on suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Bone Metab*, 2015, 22(3):135-141. doi: 10.11005/jbm.2015.22.3.135.
- [28] Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass[J]. *Cell*, 2006, 125(2):247-260.
- [29] Iqbal J, Sun L, Kumar TR, et al. Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(40):14925-14930.
- [30] Cannon JG, Cortez-Cooper M, Meaders E, et al. Follicle-stimulating hormone, interleukin-1, and bone density in adult women[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(3):R790-798. doi: 10.1152/ajpregu.00728.2009.
- [31] Devleta B, Adem B, Senada S. Hypergonadotropic amenorrhea and bone density: new approach to an old problem[J]. *J Bone Miner Metab*, 2004, 22(4):360-364.
- [32] Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, et al. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN[J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14(3):191-197.
- [33] Wu XY, Wu XP, Xie H, et al. Age-related changes in biochemical markers of bone turnover and gonadotropin levels and their relationship among Chinese adult women[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(2):275-285. doi: 10.1007/s00198-009-0943-9.
- [34] Cheung E, Tsang S, Bow C, et al. Bone loss during menopausal transition among southern Chinese women[J]. *Maturitas*, 2011, 69(1):50-56. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.01.010.
- [35] Adami S, Bianchi G, Brandi ML, et al. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82(5):341-347. doi: 10.1007/s00223-008-9126-5.
- [36] Zaidi M, Turner CH, Canalis E, et al. Bone loss or lost bone: rationale and recommendations for the diagnosis and treatment of early postmenopausal bone loss[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7(4):118-126.
- [37] Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect[J]. *BMJ*, 1997, 315(7112):841-846.
- [38] de Melo TG, da Assumpção LV, Santos Ade O, et al. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid Res*, 2015, 8:7. doi: 10.1186/s13044-015-0019-1.
- [39] 张在慧, 关小宏, 吴石白. 糖尿病骨质疏松发病机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(21):3644-3646.
- Zhang ZH. Research progress of the pathogenesis of diabetes osteoporosis[J]. *Medical Recapitulate*, 2012, 18(21):3644-3646.
- [40] 朱巧红. 肾脏疾病患者的骨密度变化[J]. *中外医疗*, 2015, 34(11):33-34.
- Zhu QH. Changes in bone mineral density in patients with kidney disease[J]. *Friend of Chemical Industry*, 2015, 34(11):33-34.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 贾浩, 刘晓莉, 孙辉. 分化型甲状腺癌患者促甲状腺激素抑制治疗中骨代谢变化的研究现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(5):643-647. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.017

Cite this article as: Jia H, Liu XL, Sun H. Research status of bone metabolism changes in patients with differentiated thyroid carcinoma during thyroid-stimulating hormone suppression therapy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(5):643-647. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.017