

甲状腺功能和骨质疏松症的关联：欧洲人群全基因组数据分析

曾浩¹, 孙鹏程¹, 柴源², 黄有荣², 张驰², 章晓云²

<https://doi.org/10.12307/2026.548>

投稿日期: 2024-09-18

采用日期: 2024-12-23

修回日期: 2025-04-01

在线日期: 2025-04-07

中图分类号:

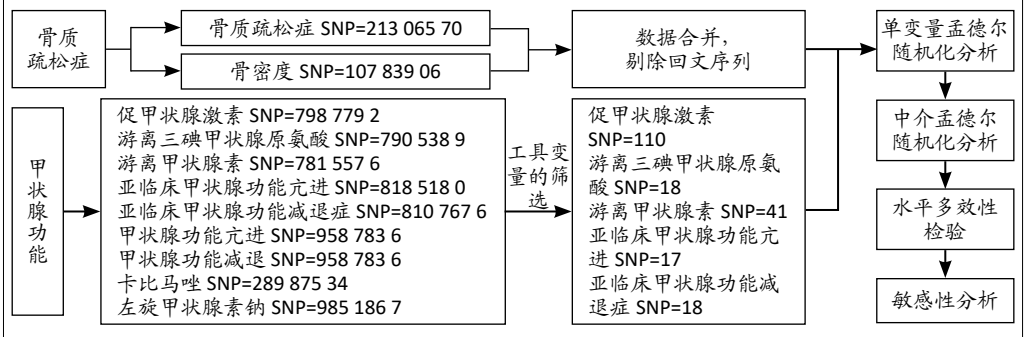
R459.9; R318; R681.1

文章编号:

2095-4344(2026)04-01019-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症因果关系的孟德尔随机化分析



文题释义:

孟德尔随机化: 是一种基于遗传变异的因果推断方法。它利用基因变异作为工具变量, 这些基因变异在人群中随机分配, 不受环境和生活方式等混杂因素的影响。通过孟德尔随机化方法, 研究者可以推断生物学因素对疾病的影响, 为医学研究和公共卫生政策的制定提供重要依据。在甲状腺功能与骨质疏松症的研究中, 孟德尔随机化方法被用来探究遗传预测的甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症的潜在因果关系。

中介分析: 在孟德尔随机化的基础上, 进一步探究生物学暴露因素通过中介变量对疾病结局的间接影响。在甲状腺功能与骨质疏松症的研究中, 中介分析被用来揭示治疗药物(如卡比马唑和左旋甲状腺素钠)在甲状腺功能障碍与骨质疏松症发病风险之间的因果关系中的潜在中介效应。通过中介分析, 研究者可以更准确地了解疾病的发生机制, 并为制定针对性的防治策略提供依据。

摘要

背景: 多项观察性研究发现甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症之间存在密切关系, 但其因果关系尚不明确。

目的: 通过大型汇总遗传数据, 采用孟德尔随机化分析来探究遗传预测的甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症的因果关系。

方法: 使用全基因组关联研究汇总数据, 以逆方差加权法为主要的孟德尔随机化分析方法, 同时采用MR-Egger法、加权中位数法、简单模式法和加权模式法, 分析甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症之间的因果关系; 并采用两步法中介孟德尔随机化分析, 计算药物介导的甲状腺功能障碍对骨质疏松的中介效应及中介比例, 最后进行敏感性分析, 使用MR-Egger截距测试和MR-PRESSO检测多效性, Cochran's Q检验检测异质性, 留一法进行敏感性分析。

结果与结论: ①逆方差加权法结果显示甲状腺功能对骨密度可产生影响, 促甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸对骨密度、游离甲状腺素、亚临床甲状腺功能亢进症均与骨密度存在因果效应; ②此外, 中介分析显示卡比马唑在甲状腺功能亢进症与骨质疏松症发病风险之间的因果关系中存在潜在中介效应; 左旋甲状腺素钠在甲状腺功能减退症与骨质疏松症发病风险之间的因果关系中存在潜在中介效应; ③综上, 正常范围内偏高的促甲状腺素能够增加骨密度, 而正常范围内偏高的游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素以及亚临床甲状腺功能亢进症会降低骨密度, 并且在甲状腺功能障碍药物治疗时, 其骨质疏松症发病风险一定程度上是通过服用治疗药物这一中介路径介导的; ④此次研究主要聚焦于欧洲人群数据, 但鉴于遗传背景的共通性及全基因组数据分析方法的普适性, 其对探索中国人群骨质疏松症的发病机制、制定有效干预措施及遗传咨询等方面具有重要的参考和借鉴意义。

关键词: 甲状腺功能; 甲状腺功能障碍; 骨质疏松症; 骨代谢; 骨密度; 遗传学; 孟德尔随机化; 中介分析

Association between thyroid function and osteoporosis: genome-wide data analysis of European populations

Zeng Hao¹, Sun Pengcheng¹, Chai Yuan², Huang Yourong², Zhang Chi², Zhang Xiaoyun²

¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Orthopedics, Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Zeng Hao, Master candidate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

¹广西中医药大学, 广西壮族自治区南宁市 530001; ²广西中医药大学附属瑞康医院骨科, 广西壮族自治区南宁市 530011

第一作者: 曾浩, 男, 1999年生, 河南省周口市人, 汉族, 广西中医药大学在读硕士, 主要从事脊柱、骨关节创伤性疾病的防治研究。

通讯作者: 章晓云, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 广西中医药大学附属瑞康医院骨科, 广西壮族自治区南宁市 530001

共同通讯作者: 张驰, 博士, 主治医师, 广西中医药大学附属瑞康医院骨科, 广西壮族自治区南宁市 530001

<https://orcid.org/0000-0002-9084-0294> (曾浩); <https://orcid.org/0000-0002-2572-0229> (章晓云); <https://orcid.org/0000-0002-4143-170X> (张驰)

基金资助: 国家自然科学基金项目(82405434), 项目负责人: 张驰; 广西自然科学基金面上项目(2023GXNSFAA026075), 项目负责人: 章晓云;

广西中医药大学博士启动基金(2023BS043), 项目负责人: 张驰; 广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY22-36), 项目负责人:

章晓云; 广西中医药大学青年创新研究团队项目(2021TD001), 项目负责人: 章晓云; 黄有荣桂派中医大师培养项目(项目文号:

桂中医药科教发[2022]6号), 项目负责人: 黄有荣

引用本文: 曾浩, 孙鹏程, 柴源, 黄有荣, 张驰, 章晓云. 甲状腺功能与骨质疏松症的关联: 欧洲人群全基因组数据分析[J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(4):1019-1027.



Corresponding author: Zhang Xiaoyun, MD, Associate chief physician, Master's supervisor, Department of Orthopedics, Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Co-corresponding author: Zhang Chi, MD, Attending physician, Department of Orthopedics, Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Abstract

BACKGROUND: Several observational studies have found a strong association between thyroid function and its related disorders and osteoporosis, but the causal relationship is unclear.

OBJECTIVE: To ascertain the causal relationship between genetically predicted thyroid function and its associated disorders, as well as osteoporosis, through the Mendelian randomization analysis with extensive pooled genetic data.

METHODS: Pooled data from genome-wide association studies were employed to investigate the causal relationship between thyroid function and its associated disorders and osteoporosis. This was achieved through the utilization of the inverse variance weighting method as the primary Mendelian randomization analysis method, in conjunction with the MR-Egger method, weighted median method, simple model method, and weighted model method. A two-step mediated Mendelian randomization analysis was used to calculate the mediating effect of drug-mediated thyroid dysfunction on osteoporosis and the mediating proportion. Subsequently, sensitivity analyses were conducted using the MR-Egger intercept test and MR-PRESSO to detect multiplicity, Cochran's Q test to detect heterogeneity, and leave-one-out to perform sensitivity analyses.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The results of the inverse variance weighting method showed that thyroid function had an effect on bone mineral density, and that thyrotropin, free triiodothyronine on bone mineral density, free thyroxine, and subclinical hyperthyroidism all had a causal effect on bone mineral density. (2) In addition, mediation analyses revealed a potential mediating effect of carbimazole in the causal relationship between hyperthyroidism and the risk of developing osteoporosis, as well as a potential mediating effect of levothyroxine sodium in the causal relationship between hypothyroidism and the risk of developing osteoporosis. (3) In conclusion, thyrotropin, which is high in the normal range, has been demonstrated to increase bone mineral density. Conversely, free triiodothyronine and free thyroxine, which are also high within the normal range, as well as subclinical hyperthyroidism, have been shown to decrease bone mineral density. The risk of developing osteoporosis is partially mediated by the pathway of taking the therapeutic medication in the context of pharmacologic treatment of thyroid dysfunction. (4) The present study primarily focuses on European population data. However, given the commonality of the genetic background and the generalizability of genome-wide data analysis methods, it is of significant importance to explore the pathogenesis of osteoporosis in the Chinese population, develop effective interventions, and provide genetic counseling.

Key words: thyroid function; thyroid dysfunction; osteoporosis; bone metabolism; bone mineral density; genetics; Mendelian randomization; analysis of mediation

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 82405434 (to ZC); Guangxi Natural Science Foundation (General Program), No.

2023GXNSFAA026075 (to ZXY); Doctoral Start-up Foundation of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, No. 2023BS043 (to ZC); Guangxi Traditional Chinese Medicine Appropriate Technology Development and Promotion Project, No. GZSY22-36 (to ZXY); Guangxi University of Chinese Medicine Youth Innovation Research Team Project, No. 2021TD001 (to ZXY); Huang Yourong GUI School of Traditional Chinese Medicine Master Training Project, No. [2022]6 (to HYR)

How to cite this article: ZENG H, SUN PC, CHAI Y, HUANG YR, ZHANG C, ZHANG XY. Association between thyroid function and osteoporosis: genome-wide data analysis of European populations. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2026;30(4):1019-1027.

0 引言 Introduction

骨质疏松症是一种以骨组织微结构恶化和骨密度下降为特征的骨骼疾病,可导致骨强度降低和脆性增加,从而增加骨折的风险^[1]。骨密度作为衡量骨强度的一个重要指标,是诊断骨质疏松症的重要依据。骨质疏松症临床症状常见有骨痛、身高缩短、乏力等,甚者可引起骨质疏松性骨折,其发病因素广泛而多样,包括高龄、女性绝经状态、营养不良、肥胖,以及长期服用影响骨代谢的药物等^[2]。在全球范围内,骨质疏松症已成为不容忽视的一个公共卫生问题,影响着约2亿人的日常生活质量^[3]。尤为严峻的是,该疾病的发病率随着年龄的增长而急剧攀升,尤其在绝经后女性群体中更为显著^[4]。在中国,骨质疏松症的形势同样不容乐观,根据近年来的流行病学调查,中国骨质疏松症的患病率呈逐年上升趋势,特别是在老年人群中更为显著^[5]。髋关节和椎体脆性骨折是骨质疏松症最严重的后果,不仅导致患者住院率与残疾率的攀升,还常伴随着身体功能与认知能力的衰退,给个人、家庭乃至社会都

可带来沉重的医疗和经济负担^[6]。此外,与欧洲等发达国家相比,中国在骨质疏松症的预防、诊断和治疗方面仍存在一定差距。

骨质疏松症的发展与内分泌紊乱密切相关,如甲状腺功能障碍、脂质代谢异常、库欣综合征等^[7-9]。在国内,关于骨质疏松症的研究已经取得了显著进展,在发病机制方面,国内研究同样揭示了骨质疏松症与内分泌紊乱之间的密切关系,特别是甲状腺功能障碍对骨代谢的深远影响^[10]。甲状腺的主要功能是分泌甲状腺激素,主要包括以下几种类型:促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、总三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺素等,这些激素和物质共同维持着机体的正常代谢和生理功能^[11]。甲状腺激素适量分泌有助于维持骨的正常代谢和平衡,当甲状腺功能发生障碍时,甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症导致甲状腺激素分泌过多或不足影响了机体的钙吸收和骨代谢,从而增加骨质疏松症的发病风险^[12-13]。而针对甲状腺功能障碍引起的骨质疏松症治疗方面,需要使用抗甲状腺药物抑

制甲状腺过氧化物酶阻止甲状腺激素的合成,或补充甲状腺激素改善甲状腺功能减退症状;除此之外,还需配合抗骨质疏松药物疗效更佳^[14]。国内先前的多项观察性研究已经探讨了甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能亢进症、亚临床甲状腺功能减退症、促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素与骨密度和骨质疏松症之间的关系,并探讨了卡比马唑和左旋甲状腺素钠的药物疗效和作用机制,但由于观察性研究存在选择性偏倚和其他潜在混杂因素的影响,导致结果的可靠性受到挑战^[15]。尽管国内在骨质疏松症研究方面取得了显著成果,但仍存在许多挑战和未解之处,因而,此次研究将甲状腺功能作为主要研究指标,以探究其与骨质疏松症的潜在因果关系。

随着遗传学研究的不断深入,国内学者也开始利用全基因组关联分析方法学,探究遗传因素在骨科疾病发病中的影响,这些研究为揭示骨质疏松症的遗传背景、制定个性化的防治策略提供了有力支持。孟德尔随机

化研究是一种广泛应用的流行病学方法，通过探索特定基因变异与暴露因素之间的关联，进而评估这些暴露对结局的潜在因果影响^[16]。随机对照试验被认为是评估因果关系的最佳方法，但受限于大规模样本、特定人群和条件、资金、伦理等多方面因素的限制，标准随机对照试验的实施较为困难。由于遗传变异在受孕时和疾病发展之前是随机和独立遗传的，孟德尔随机化研究提供了一个模拟随机对照试验的自然实验，从而最大程度地减少混杂因素引起的偏差和反向因果关系的干扰^[17]。尽管大量研究显示甲状腺功能与骨质疏松症患病率之间存在密切关联，但目前研究大都来自观察性研究，难以避免混杂因素和潜在的反向因果关系，这可能导致研究结论的偏差，此外，目前尚无研究从遗传学角度探讨甲状腺功能与骨质疏松症患病率之间的关系。基于此，此次研究旨在通过孟德尔随机化和中介分析，深入探讨甲状腺功能与骨质疏松症之间的潜在因果联系。尽管此次研究的研究对象为欧洲人群，但鉴于遗传背景的共通性及全基因组数据分析方法的普适性，其对探索中国人群骨质疏松症的发病机制同样具有重要的参考和借鉴意义。在临床实践中，医生应更加关注患者的甲状腺功能状态，特别是在为绝经后妇女等高风险人群制定骨健康管理策略时，更应充分考虑甲状腺功能的影响。此外，此次研究还为药物选择和疗效评估提供了新的参考，有助于为中国骨质疏松人群提供更加精准和个性化的治疗方案。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 设计 此次研究使用两样本孟德尔随机化方法分析了甲状腺功能及亚临床甲状腺功能障碍对骨密度的因果影响，在孟德尔随机化分析中，主要采用了逆方差加权法来推断暴露与结局间的因果效应。在此次研究的分析中，甲状腺功能及亚临床甲状腺功能障碍被用作暴露因素，与其显著相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 作为工具变量，而骨密度表型则被用作结局变量。此外，此次研究还进行了两步法中介孟

德尔随机化分析，以探究药物即卡比马唑、左旋甲状腺素钠是否在甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症与骨质疏松的因果关系中发挥介导作用，见图 1。

该研究进行孟德尔随机化研究需要满足 3 个关键假设：①假设 1：选定的工具变量应与暴露显著相关；②假设 2：工具变量必须与暴露和结局之间的潜在混杂因素无关；③假设 3：工具变量与结局没有直接关系，只能通过暴露对结局产生影响。孟德尔随机化假设示意图见图 2。

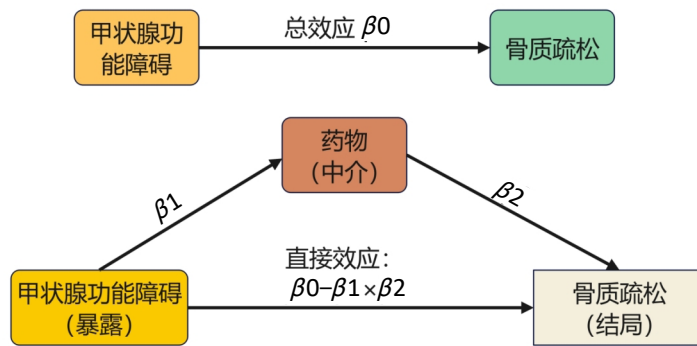
1.2 时间及地点 此次研究于 2024 年 7-8 月在广西中医药大学附属瑞康医院完成。

1.3 资料 甲状腺功能的数据来自甲状腺组学联盟数据库的一项大型全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS)^[18]，包括促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素，同时，此次研究还选择了该数据库中的亚临床甲状腺功能亢进症和亚临床甲状腺功能减退症数据，分析纳入 46 个队列共 271 040 名受试者 (18 岁以下、非欧洲血统、服用甲状腺药物或有甲状腺手术史的参与者

被排除在所有分析之外)；甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症和骨密度数据均来自布里斯托大学的综合流行病学部门 (Integrative Epidemiology Unit, IEU) 的 Open GWAS 数据库，这是由英国布里斯托大学综合流行病学单位开发的在线资源和数据库，以探索遗传变异与人类疾病和复杂特征之间的关系；骨质疏松症的数据来自 2024-06-24 最新发布的 FinnGen R11 数据库，该数据库通过分析芬兰生物银行捐赠者的基因组和健康数据，以揭示疾病的遗传关联；卡比马唑、左旋甲状腺素钠药物使用数据来自 UK Biobank 数据库，该数据库是英国的一个大型生物学数据库，所有相关数据的详细信息见表 1。

1.4 方法

1.4.1 工具变量 在孟德尔随机化分析中，选择的 SNPs 必须与暴露因素密切相关。此次研究选择了全基因组差异显著的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$)，然而，当按照 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的标准筛选工具变量时，游离三碘甲状腺原氨酸和亚临床甲状腺功能减退症提取的工具变量数量过少。因而，此次研究放宽阈值，选择显著性阈值 $P < 1 \times 10^{-6}$ 的



图注：总效应为 β_0 ；中介效应： $\beta_1 \times \beta_2$ ；直接效应： $\beta_0 - \beta_1 \times \beta_2$ ；中介占比： $(\beta_1 \times \beta_2) / \beta_0$ 。
图 1 | 中介孟德尔随机化流程示意图

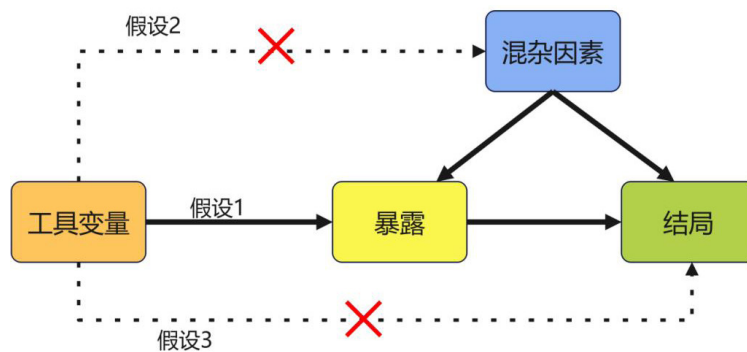


图 2 | 孟德尔随机化假设示意图

SNPs, 并去除了连锁不平衡 ($r^2=0.001$, kb=10 000) 的 SNPs, 以确保工具变量满足独立性。孟德尔随机化分析通过使用遗传变异作为工具变量, 测试和估计暴露对结局的因果效应大小, 工具变量分析的估计结果可能会偏向于暴露和结局之间的混杂因素, 而这种偏差的程度取决于工具变量与暴露之间关系的强度, 通常用 F 统计量来衡量。如果 $F > 10$, 则意味着弱工具变量偏差的可能性很小。 $F=R^2 \times (N-k-1) / k \times (1-R^2)$, N 代表研究的样本量, k 代表变量的个数, r^2 表示工具变量解释暴露的程度, $R^2=2 \times \beta^2 \times EAF \times (1-EAF) / [2 \times \beta^2 \times EAF \times (1-EAF) + 2 \times SE^2 \times N \times EAF \times (1-EAF)]$ 。EAF 为效应等位基因的频率, β 为等位基因的效应值, SE 为 β 的标准误。

1.4.2 单变量孟德尔随机化分析 逆方差加权法在所有工具变量都有效的条件下提供精确的因果估计; MR-Egger 法用于调整异质性, 并为评估多效性提供截距项, 从而增强因果推理的稳健性; 加权中位数法在大多数 SNPs 是有效的工具变量时就可以得到稳健的估计值, 允许对因果关系进行无偏倚估计。在此次研究中, 以逆方差加权法为主要方法进行孟德尔随机化分析, MR-Egger 法、加权中位数法、简单模式法和加权模式法用于补充分析, 共同验证甲状腺功能与骨密度之间的因果关联。

1.4.3 中介孟德尔随机化分析 第一步, 甲状腺功能障碍对骨质疏松的孟德尔随机化分析, 其效应记为总效应 β_0 ; 第二步, 甲状腺功能亢进对卡比马唑、甲状腺功能减退对左旋甲状腺素钠的孟德尔随机化分析, 其效应记为 β_1 ; 第三步, 卡比马唑和左旋甲状腺素钠对骨质疏松的孟德尔随机化分析, 其效应记为 β_2 , 然后, 此次研究采用系数乘法计算中介效应, 公式如下: $\beta_1 \times \beta_2$, 应用 Delta 方法计算中介效应的置信区间, 通过中介效应占比 $(\beta_1 \times \beta_2 / \beta_0)$ 来估计药物介导的甲状腺功能障碍对骨质疏松影响的总体比例。

1.4.4 敏感性分析 此次研究使用 MR 径向回归来识别并剔除异常值 SNPs, 然后用 MR-Egger intercept 测试和 MR-PRESSO Global 测试来共同检测水

表 1 | 孟德尔随机化研究中的全基因组关联研究 (GWAS) 数据汇总信息

暴露或结局	数据公布年份	样本量	SNPs	样本种族来源	GWAS ID 或数据来源网址
促甲状腺激素	2023	271 040	7 987 792	欧洲	https://transfer.sysepi.medizin.uni-greifswald.de/thyroidomics/datasets/
游离三碘甲状腺原氨酸	2023	59 061	7 905 389	欧洲	https://transfer.sysepi.medizin.uni-greifswald.de/thyroidomics/datasets/
游离甲状腺素	2023	119 120	7815576	欧洲	https://transfer.sysepi.medizin.uni-greifswald.de/thyroidomics/datasets/
亚临床甲状腺功能亢进症	2023	141 549	8 185 180	欧洲	https://transfer.sysepi.medizin.uni-greifswald.de/thyroidomics/datasets/
亚临床甲状腺功能减退症	2023	153 241	8 107 676	欧洲	https://transfer.sysepi.medizin.uni-greifswald.de/thyroidomics/datasets/
甲状腺功能亢进症	2021	484 598	9 587 836	欧洲	ebi-a-GCST90038636
甲状腺功能减退症	2021	484 598	9 587 836	欧洲	ebi-a-GCST90038637
骨密度	2021	365 403	10 783 906	欧洲	ebi-a-GCST90014022
骨质疏松症	2024	438 872	21 306 570	欧洲	https://storage.googleapis.com/finngen-public-data-r11/summary_stats/finngen_R11_M13_OSTEOPOROSIS.gz
卡比马唑	2020	420 531	28 987 534	欧洲	ukb-b-17918
左旋甲状腺素钠	2018	462 933	9 851 867	欧洲	ukb-b-17918

表注: SNPs 为单核苷酸多态性。

平多效性, 当 $P > 0.05$ 时表示未存在水平多效性。如果逆方差加权法和 MR-Egger 的 Cochran's Q 检验的 $P > 0.05$, 则表示不存在显著异质性。最后, 进行留一法检验^[19], 评估是否存在单个 SNPs 对整体因果估计产生影响。文章统计学方法已经通过广西中医药大学、广西中医药大学附属瑞康医院统计学专家审核。

1.5 主要观察指标 甲状腺功能以及亚临床甲状腺功能亢进症和亚临床甲状腺功能减退症与骨密度的因果关联, 以及药物介导的甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症对骨质疏松的中介效应。

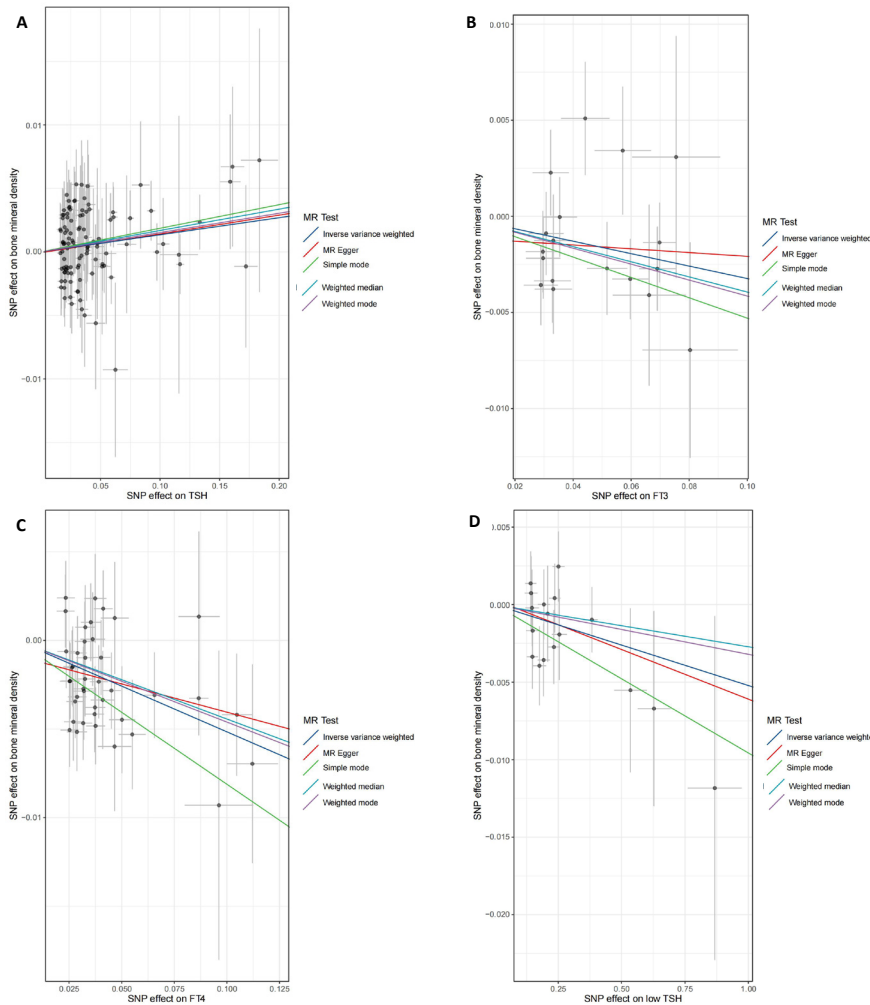
2 结果 Results

2.1 工具变量 根据此次研究工具变量的筛选标准, 首先从暴露数据中筛选出与暴露强相关且无连锁不平衡的 SNPs 作为工具变量, 然后分别从骨密度中提取结局数据, 并将等位基因对齐, 删除中等基因频率的回文序列, 利用 Radial-MR 包识别并剔除异常值, 同时用 LDlink 数据库手动筛选和删除与混杂因素 (吸烟、糖尿病等) 和骨密度结局相关的 SNPs, 最终纳入孟德尔随机化分析的 SNPs 数如下: 促甲状腺激素 110 个 SNPs, 游离三碘甲状腺原氨酸 18 个 SNPs, 游离甲状腺素 41 个 SNPs, 亚临床甲状腺功能亢进症 17 个 SNPs, 亚临床甲状腺功能减退症 18 个 SNPs。

2.2 甲状腺功能对骨密度的影响 逆方差加权法分析结果显示, 促甲状腺激素 ($\beta=0.013 4$, 95%CI: 0.002 3-0.024 6, $P=1.83 \times 10^{-2}$)、游离三碘甲状腺原氨酸 ($\beta=-0.032 4$, 95%CI: -0.056 9 至 -0.007 9, $P=9.58 \times 10^{-3}$) 和游离甲状腺素 ($\beta=-0.051 6$, 95%CI: -0.069 5 至 -0.033 7, $P=1.83 \times 10^{-2}$) 对骨密度存在潜在的因果效应。同时, 此次研究使用其他 4 种方法来加强结果的稳健性, 其中加权中位数法支持游离三碘甲状腺原氨酸与骨密度相关, 加权中位数法、简单模式法、加权模式法支持游离甲状腺素与骨密度相关, 虽然 MR-Egger 等方法并不支持上述结论, 但此次研究发现其他 4 种方法因果效应的方向均与逆方差加权法一致, 其散点图结果也显示出 5 种方法因果效应方向的一致性, 见图 3。孟德尔随机化结果森林图见图 4。

2.3 亚临床甲状腺功能障碍对骨密度的影响 逆方差加权法结果显示, 基因预测的亚临床甲状腺功能亢进症对骨密度 ($\beta=-0.005 2$, 95%CI: -0.010 4 至 -0.000 1, $P=4.70 \times 10^{-2}$) 存在潜在的因果效应, 尽管其他 4 种方法未能支持该结论, 但其因果效应的方向与逆方差加权法一致。孟德尔随机化分析并未发现亚临床甲状腺功能减退症与骨密度之间的因果效应。

2.4 药物介导的甲状腺功能障碍对骨质疏松的影响 此次研究分析了药物作为从甲状腺功能障碍到骨质疏松途



图注：图 A 为促甲状腺激素 (TSH) 与骨密度的关系；B 为游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 与骨密度的关系；C 为游离甲状腺素 (FT4) 与骨密度的关系；D 为亚临床甲状腺功能亢进症与骨密度的关系。
图 3 | 甲状腺功能与骨密度关系的孟德尔随机化分析因果关系点图

Exposure	Outcome	Method	SNP(n)	Beta(95%CI)	Pval
促甲状腺激素	骨密度	MR Egger	110	0.0148(-0.0048~0.0344)	1.421416e-01
		Weighted median	110	0.0168(-0.0015~0.0351)	7.195518e-02
		Inverse variance weighted	110	0.0134(0.0023~0.0246)	1.833441e-02
		Simple mode	110	0.0186(-0.0135~0.0506)	2.582457e-01
		Weighted mode	110	0.0152(-0.0023~0.0327)	9.102325e-02
游离三碘甲状腺原氨酸	骨密度	MR Egger	18	-0.0098(-0.0824~0.0627)	7.939891e-01
		Weighted median	18	-0.0394(-0.0734~0.0053)	2.339796e-02
		Inverse variance weighted	18	-0.0324(-0.0569~0.0079)	9.584788e-03
		Simple mode	18	-0.0530(-0.1057~0.0003)	6.259315e-02
		Weighted mode	18	-0.0415(-0.0812~0.0017)	5.662558e-02
游离甲状腺素	骨密度	MR Egger	41	-0.0319(-0.0769~0.0131)	1.728578e-01
		Weighted median	41	-0.0444(-0.0714~0.0174)	1.287694e-03
		Inverse variance weighted	41	-0.0516(-0.0695~0.0337)	1.752845e-08
		Simple mode	41	-0.0811(-0.1326~0.0297)	3.622096e-03
		Weighted mode	41	-0.0461(-0.0789~0.0133)	8.791943e-03
亚临床甲状腺功能亢进症	骨密度	MR Egger	17	-0.0064(-0.0192~0.0064)	3.414316e-01
		Weighted median	17	-0.0027(-0.0098~0.0044)	4.543545e-01
		Inverse variance weighted	17	-0.0052(-0.0104~0.0001)	4.701007e-02
		Simple mode	17	-0.0096(-0.0239~0.0048)	2.105794e-01
		Weighted mode	17	-0.0032(-0.0127~0.0063)	5.192011e-01
亚临床甲状腺功能减退症	骨密度	MR Egger	13	-0.0099(-0.0405~0.0207)	5.406370e-01
		Weighted median	13	0.0065(-0.0148~0.0278)	5.510320e-01
		Inverse variance weighted	13	0.0019(-0.0134~0.0172)	8.074070e-01
		Simple mode	13	0.0133(-0.0185~0.0451)	4.271880e-01
		Weighted mode	13	0.0150(-0.0181~0.0481)	3.922510e-01

图注：SNP 为单核苷酸多态性，MR Egger 是一种基于回归分析的孟德尔随机化方法，weighted median 为加权中位数法，Inverse variance weighted 为逆方差加权法，simple mode 为简单模式法，weighted mode 为加权模式法。孟德尔随机化分析结果表明，促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素对骨密度存在潜在的因果效应，亚临床甲状腺功能亢进症对骨密度存在潜在的因果效应，亚临床甲状腺功能减退症与骨密度之间不存在潜在的因果效应。

图 4 | 甲状腺功能与骨密度关系的孟德尔随机化结果森林图

径的介质，其效应值源自逆方差加权法的 Beta 系数，如表 2 所示，通过两步孟德尔随机化分析，计算了卡比马唑 (中介效应: 6.802, 95%CI: 2.877~10.907) 在甲状腺功能亢进症与骨质疏松风险之间的因果关系中的潜在中介效应，其中介占比为 69%，这一比例表明在甲状腺功能亢进症增加骨质疏松风险的总体效应中，有 69% 是通过服用抗甲状腺药物卡比马唑这一中介路径实现的，这是一个相当高的比例，表明卡比马唑在治疗甲状腺功能亢进症过程中可能对骨质健康产生间接影响；同时，也计算了左旋甲状腺素钠 (中介效应: 1.736, 95%CI: 0.952~2.521) 在甲状腺功能减退症与骨质疏松风险之间因果关系中的潜在中介效应，其中介占比为 79%，这一比例表明在甲状腺功能减退症增加骨质疏松风险的总体效应中，有 79% 是通过服用甲状腺激素替代药物左旋甲状腺素钠这一中介路径实现的。

2.5 敏感性分析 在筛选工具变量的过程中，此次研究筛选了 F 统计量 > 10 的工具变量，以避免弱工具变量对此次研究结果产生偏倚；根据 Cochran's Q 检验，逆方差加权法和 MR-Egger 分析结果 P > 0.05，未发现工具变量在从暴露到结局的过程中存在显著的异质性；MR-Egger 截距测试和 MR-PRESSO 分析结果也表明此次研究不存在潜在的水平多效性 (P > 0.05)，敏感性分析结果见表 3。此外，留一法分析并未检测到存在单个 SNPs 对整体因果估计效应产生影响，见图 5。以上敏感性分析均保证了此次研究结果的稳健性。

3 讨论 Discussion

此次研究基于孟德尔随机化和中介分析，探讨了甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症之间存在的因果关联关系。甲状腺是由甲状腺滤泡细胞和滤泡间 C 细胞组成的重要的内分泌器官，主要通过合成降钙素和甲状腺激素 (包括总三碘甲状腺原氨酸和总甲状腺素) 来调节内分泌生理过程，对各种组织的正常生长、分化和生理功能至关重要，而骨骼是甲状腺作用的主要靶器官之一^[20]。正常的骨代谢

表 2 | 药物介导的甲状腺功能障碍与骨质疏松的中介效应

甲状腺功能障碍 (暴露)	药物 (中介)	骨质疏 (结局)	$\beta_0(95\%CI)$	$\beta_1(95\%CI)$	$\beta_2(95\%CI)$	中介效应 β (95%CI)	中介占 比 (%)
甲状腺功能亢进症	卡比马唑	骨质疏松	9.801 (3.189-16.413)	107.118 (92.304-121.933)	0.0635 (0.027-0.010)	6.802 (2.877-10.907)	69
甲状腺功能减退症	左旋甲状腺素钠	骨质疏松	2.194 (1.433-2.955)	0.791 (0.772-0.809)	2.196 (1.205-3.187)	1.736 (0.952-2.521)	79

表 3 | 甲状腺功能与骨密度关系的孟德尔随机化研究的敏感性分析结果

暴露	结局	异质性		多效性		
		MR-Egger Q 检验	Cochran's P 值	逆方差加权法 Cochran's Q 检验	MR-Egger 截距 P 值	MR-PRESSO P 值
促甲状腺激素	骨密度	0.728	0.750	0.870	0.726	
游离三碘甲状腺原氨酸		0.419	0.459	0.526	0.515	
游离甲状腺素		0.558	0.563	0.354	0.599	
亚临床甲状腺功能亢进症		0.748	0.803	0.845	0.827	
亚临床甲状腺功能减退症		0.730	0.739	0.402	0.721	
甲状腺功能亢进症	骨质疏松	0.274	0.338	0.849	0.343	
甲状腺功能亢进症	卡比马唑	0.618	0.696	0.984	0.857	
卡比马唑	骨质疏松	0.509	0.503	0.335	0.536	
甲状腺功能减退症	骨质疏松	0.951	0.944	0.197	0.940	
甲状腺功能减退症	左旋甲状腺素钠	0.999	0.999	0.764	0.999	
左旋甲状腺素钠	骨质疏松	0.319	0.344	0.679	0.330	

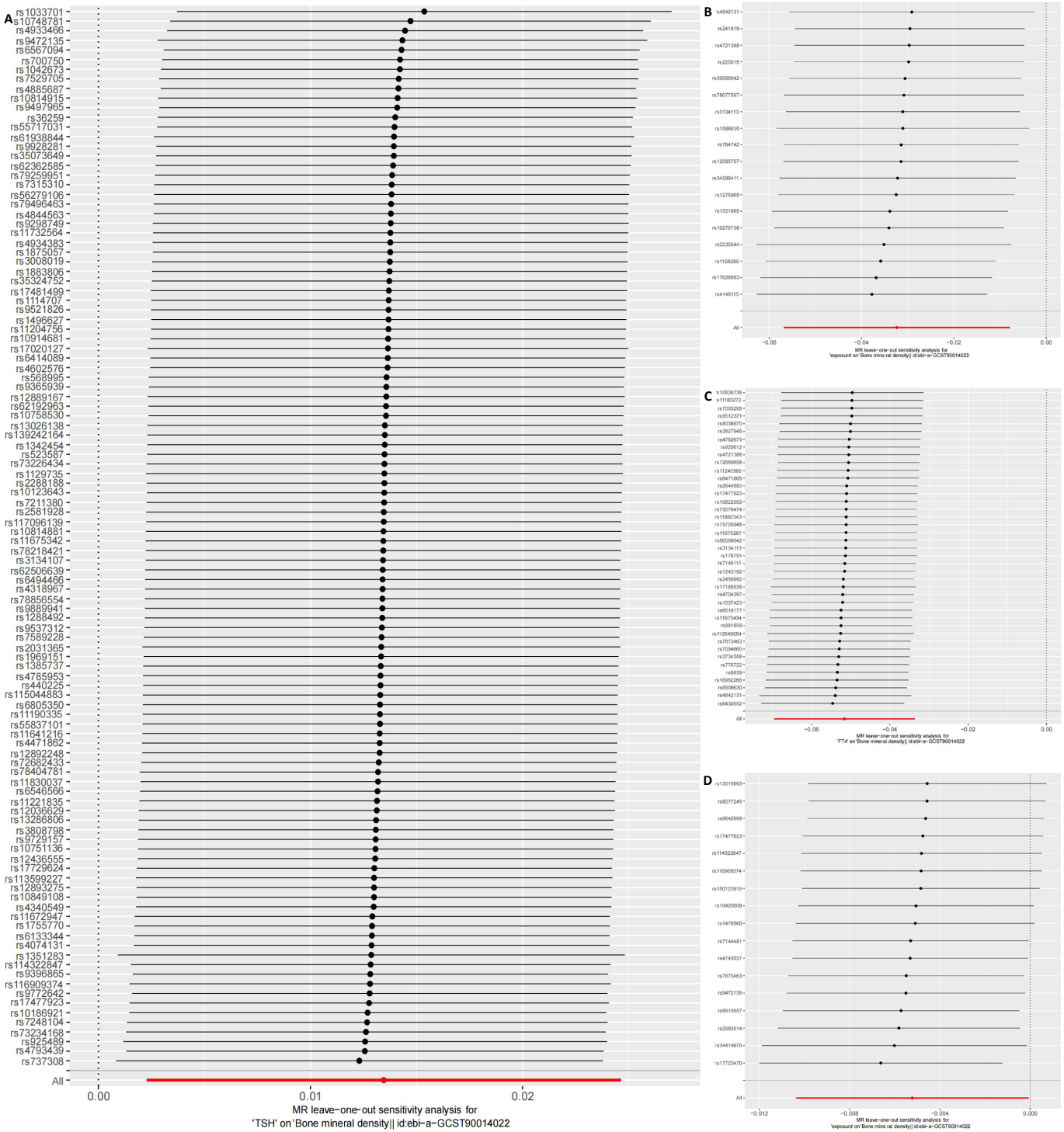
涉及到成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的平衡，目前研究表明，包括甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症在内的甲状腺功能障碍疾病均可引起骨代谢失衡，从而诱发骨质疏松症^[21]。甲状腺功能与骨质疏松症相关随机对照研究数量多且研究面广，但受限的混杂因素很多，导致标准随机对照试验的实施较为困难。而孟德尔分析有着控制混杂因素干扰的极大优势，近年来成为骨科疾病中的热门方法学研究^[22]。

此次研究结果表明甲状腺功能对骨密度可产生影响。LEADER 等^[23]调查了 13 325 名至少进行一次促甲状腺激素测量的健康受试者，研究结果显示，在正常范围的下限促甲状腺激素水平与 65 岁及以上甲状腺功能正常的女性髌骨骨折风险增加有关，但与男性无关。一项前瞻性研究对来自 5 个欧洲城市的 1 278 名甲状腺功能正常绝经后妇女进行为期 6 年的观察发现，甲状腺状态处于正常范围的上限与较低的骨密度相关^[24]。这一发现得到了许多横断面研究的支持，一项针对 756 名 65 岁及以上、甲状腺功能正常的韩国女性的横断面研究表明，促甲状腺激素水平与骨质疏松症之间呈正相关关系^[25]。另一项纳入了 1 376 名甲状腺功能正常受试者的研究发

现，在正常参考范围内较高的游离甲状腺素水平与其中 648 名健康绝经后妇女骨小梁微结构的恶化有关^[26]。综上所述，甲状腺功能在正常范围内，但相关激素分泌水平的变化对骨密度和骨折风险具有重要影响，尤其是在绝经后妇女中更为显著。此次研究结果还发现亚临床甲状腺功能亢进症、促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素的水平与骨密度之间存在因果关联。亚临床甲状腺功能亢进症是指促甲状腺激素水平低于正常值，而游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素水平属于正常值的甲状腺疾病状态，通常不伴随明显的甲状腺功能亢进临床症状^[27]。一项纳入 70 298 名参与者的研究表明，与正常人相比，亚临床甲状腺功能亢进症患者的骨折风险增加高达 36%，研究者推断这种风险是由于促甲状腺激素水平的降低引起的骨密度下降，从而诱发的骨质疏松症性骨折^[28]。促甲状腺激素被视为调节甲状腺的垂体激素，在生理学中对骨代谢具有调控作用^[29]。研究表明，促甲状腺激素可通过抑制肿瘤坏死因子 α 介导的破骨细胞生成从而减少骨吸收，或通过减弱响应核因子 κB 受体活化因子配体和肿瘤坏死因子 α 触发的 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun NH2-terminal kinase,

JNK)/c-jun 和核因子 κB 信号传导来抑制破骨细胞的生成和存活^[30-31]；另有研究表明，胰岛素样生长因子 1 受体表达的下调会抑制促甲状腺激素介导的成骨细胞分化^[32]；而随着亚临床甲状腺功能亢进症患者的促甲状腺激素分泌水平的下降，骨吸收增加，骨生长减少，导致了骨代谢的失衡，从而引起骨质疏松症。多项临床研究支持游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素水平与骨密度之间存在因果关联，一项随机纳入参与者的临床研究结果表明，游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素与腰椎骨密度呈负相关，认为游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素可作为指导临床骨质疏松症预防和治疗的的首选指标^[33]。一项针对 2 957 名不同年龄甲状腺健康台湾男性和女性的研究报告表明游离甲状腺素和骨密度之间呈弱负相关，但没有发现促甲状腺激素和骨密度之间存在任何关系^[34]。而多名研究者认为这种负相关关系是由于在机体甲状腺功能亢进状态下，游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素水平的升高，直接刺激破骨细胞活性、抑制成骨细胞活性以及影响其他激素和矿物质的代谢等多种机制共同作用下，导致骨矿物质代谢紊乱，加速了骨转换过程并导致骨量丢失和骨密度下降^[35-37]。

亚临床甲状腺功能减退症与骨密度之间的关系十分复杂且存在争议。此次研究得到的亚临床甲状腺功能减退症与骨密度之间结果和证据质量都较低，并未发现二者的因果效应。亚临床甲状腺功能减退症是甲状腺功能减退症的一种特殊类型，表现为促甲状腺激素水平轻度升高，而游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素水平正常，患者通常无临床症状或仅有轻微症状^[38]。一些研究表明，亚临床甲状腺功能减退症可能与骨密度降低有关，是由于促甲状腺激素促进了骨吸收指标 I 型胶原 C 末端肽的增多，导致骨吸收增加和骨密度降低^[39-40]。然而，并非所有研究都支持亚临床甲状腺功能减退症对骨密度的负面影响。一项 Meta 分析发现，在 65 岁以上的亚临床甲状腺功能减退症患者中，左旋甲状腺素的使用与心血管和骨骼健康结果之间没有显著



图注：图 A 为促甲状腺激素 (TSH) 与骨密度的关系；B 为游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 与骨密度的关系；C 为游离甲状腺素 (FT4) 与骨密度的关系；D 为亚临床甲状腺功能亢进症与骨密度的关系。

图 5 | 甲状腺功能与骨密度关系的孟德尔随机化敏感性分析留一法图

关联^[41]。而另有研究表明，在综合年龄、性别和其他潜在混杂因素后，二者之间并没有发现显著关联^[42-43]。因此，在评估二者之间关系时，需要综合考虑多种因素，而对于亚临床甲状腺功能减退症患者的骨健康管理，应根据个体情况制定个性化的治疗方案。此次研究分析了药物在甲状腺功

能与骨质疏松症患病风险之间的中介作用，发现甲状腺功能亢进症增加骨质疏松风险的 69% 可归因于卡比马唑的使用，甲状腺功能减退症导致骨质疏松风险的 79% 可归因于左旋甲状腺素钠的使用。甲状腺激素可以维持骨转换的平衡，当甲状腺功能亢进症患者使用卡比马唑治疗后，甲状腺激

素水平下降，长期低水平的甲状腺激素对骨形成产生抑制作用，从而导致骨密度下降和骨质疏松症的发病率上升^[44]。左旋甲状腺素钠主要应用于甲状腺功能减退症的替代治疗，适量的药物可以补充机体甲状腺激素，有助于维持骨代谢的平衡，长期使用可致甲状腺激素过量，直接作用于成骨

细胞和破骨细胞，骨形成与骨吸收之间的平衡被打破，增加骨质疏松症的发病率^[45]；还可间接提高机体基础代谢率，导致骨矿物质加速流失，从而影响骨密度和骨强度^[46]。因此，在使用卡比马唑、左旋甲状腺素钠治疗甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症时，应密切关注患者的骨代谢状况，以采取适当的干预措施维护骨代谢平衡。

此次研究基于孟德尔随机化和中介分析，深入探究了甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症发病的潜在因果关系。研究发现，亚临床甲状腺功能亢进症、游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素的水平与骨密度之间存在因果关联；而中介分析表明，卡比马唑、左旋甲状腺素钠治疗甲状腺功能障碍时，其骨质疏松症发病风险有一定程度是通过服用治疗药物这一中介路径介导的。此次研究结果经过了多项敏感性分析的验证，表明结果具有稳健性。此外，此次研究对中国骨质疏松症的临床防治具有一定借鉴意义：首先，甲状腺功能在正常范围内的变化对骨密度和骨折风险具有重要影响，这一发现对中国人群同样具有参考价值，提示在中国人群中进行类似研究的必要性；其次，研究揭示了卡比马唑和左旋甲状腺素钠在甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症与骨质疏松症风险之间的中介作用，这为中国临床实践中药物选择和疗效评估提供了新的参考。而鉴于绝经后妇女骨密度和骨折风险的变化，此次研究强调了对这一特定人群进行甲状腺功能监测和干预的重要性。另外，此次研究对中国骨质疏松症临床防治的未来研究方向具有一定启示：①考虑到遗传背景和环境因素的差异，未来研究应纳入中国人群的大规模样本，以验证和细化此次研究的发现；②此次研究仅表明了甲状腺功能与骨质疏松症之间的潜在因果关系，未来的研究可以进一步探索具体的生物学机制和分子途径；③基于此次研究的发现，未来研究可以开发和评估针对甲状腺功能异常人群的骨质疏松症预防和治疗策略，提供更加个性化的骨质疏松症预防和治疗方案；④开展长期跟踪研究，以评估甲状腺功能变化和药物

干预对中国人群骨密度和骨质疏松症风险的长期影响。然而，此次研究仍存在不可否认的局限性：①纳入的研究数据均来自欧洲，限制了此次研究结果结论的普适性；②仅表明甲状腺功能及其相关疾病与骨质疏松症发病之间具有潜在因果关系，无法探究其具体发病机制。因此，未来仍需纳入更大样本量进行孟德尔随机化和中介分析研究，同时联合标准随机对照试验，以获取并验证所得结果与结论的准确性。

致谢：感谢广西中医药大学图书馆及广西中医药大学附属瑞康医院提供的电子数据资源平台。

作者贡献：文章设计、构思和成文由曾浩完成；孙鹏程负责数据分析处理；柴源负责资料收集；黄有荣负责文章修改和校对；张驰和章晓云参与审校和终审定稿。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守了国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] COMPSTON JE, MCCLUNG MR, LESLIE WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364-376.

[2] MARTINIAKOVA M, MONDOCKOVA V, KOVACOVA V, et al. Interrelationships among metabolic syndrome, bone-derived cytokines, and the most common metabolic syndrome-related diseases negatively affecting bone quality. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):217.

[3] KHANDELWAL S, LANE NE. Osteoporosis: Review of Etiology, Mechanisms, and Approach to Management in the Aging Population. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023;52(2):259-275.

[4] TRAJANOSKA K, MORRIS JA, OEI L, et al. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: genome wide association and mendelian randomisation study. *BMJ*. 2018;362:k3225.

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019,12(4):317-318.

[6] BORGSTROM F, KARLSSON L, ORTSATER G, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):59.

[7] DELITALA AP, SCUTERI A, DORIA C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020;9(4):1034.

[8] BORO H, MANNAR V, MALHOTRA R, et al. Trabecular bone score and bone mineral density as indices of skeletal fragility in endogenous Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(3):253-261.

[9] ZHANG Z, DUAN Y, HUO J. Lipid Metabolism, Methylation Aberrant, and Osteoporosis: A Multi-omics Study Based on Mendelian Randomization. *Calcif Tissue Int*. 2024;114(2):147-156.

[10] 章晓云, 曾浩, 黎征鹏, 等. 骨质疏松症的发病机制及中医药治疗研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025,31(1):311-320.

[11] BABIC LM, GUNJACA I, PLEIC N, et al. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6521.

[12] BIONDI B, CAPPOLA AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(2):129-141.

[13] CAPPOLA AR, AUCHUS RJ, EL-HAJJ FG, et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1835-1874.

[14] KAHALY GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3704-3720.

[15] 黄倩, 方坚, 阮梅, 等. 抗甲状腺药物所致肝损伤的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2024,47(5):927-932.

[16] CHEN LG, TUBBS JD, LIU Z, et al. Mendelian randomization: causal inference leveraging genetic data. *Psychol Med*. 2024;19:1-14.

[17] SKRIVANKOVA VW, RICHMOND RC, WOOLF B, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement. *JAMA*. 2021;326(16):1614-1621.

- [18] KARLSSON T, RASK-ANDERSEN M, PAN G, et al. Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med.* 2019; 25(9):1390-1395.
- [19] LIU C, SHEN J, DING Z, et al. Association between hypothyroidism and nephrotic syndrome: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *Ren Fail.* 2024;46(2):2390558.
- [20] OGUNDIPE V, GROEN AH, HOSPER N, et al. Generation and Differentiation of Adult Tissue-Derived Human Thyroid Organoids. *Stem Cell Reports.* 2021;16(4):913-925.
- [21] ZHU S, PANG Y, XU J, et al. Endocrine Regulation on Bone by Thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:873820.
- [22] CARTER AR, SANDERSON E, HAMMERTON G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(5):465-478.
- [23] LEADER A, AYZENFELD RH, LISHNER M, et al. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2665-2673.
- [24] MURPHY E, GLUER CC, REID DM, et al. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3173-3181.
- [25] NOH HM, PARK YS, LEE J, et al. A cross-sectional study to examine the correlation between serum TSH levels and the osteoporosis of the lumbar spine in healthy women with normal thyroid function. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):997-1003.
- [26] HWANGBO Y, KIM JH, KIM SW, et al. High-normal free thyroxine levels are associated with low trabecular bone scores in euthyroid postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2016;27(2):457-462.
- [27] BIONDI B, COOPER DS. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2018; 378(25):2411-2419.
- [28] BLUM MR, BAUER DC, COLLET TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313(20):2055-2065.
- [29] KAHALY GJ, DIANA T, OLIVO PD. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr Pract.* 2020;26(1):97-106.
- [30] KIM SM, SULTANA F, KORKMAZ F, et al. Independent Skeletal Actions of Pituitary Hormones. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(5):719-731.
- [31] ABE E, MARIANS RC, YU W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell.* 2003;115(2):151-162.
- [32] BOUTIN A, ELISEEVA E, GERSHENGORN MC, et al. beta-Arrestin-1 mediates thyrotropin-enhanced osteoblast differentiation. *FASEB J.* 2014;28(8):3446-3455.
- [33] CHEN S, HUANG W, ZHOU G, et al. Association between Sensitivity to Thyroid Hormone Indices and Bone Mineral Density in US Males. *Int J Endocrinol.* 2022;2022: 2205616.
- [34] LIN JD, PEI D, HSIA TL, et al. The relationship between thyroid function and bone mineral density in euthyroid healthy subjects in Taiwan. *Endocr Res.* 2011;36(1):1-8.
- [35] KESER I, CVIJETIC S, BITUH M, et al. Vitamin D and parathyroid hormone in relation to bone health in Croatian women. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):69.
- [36] YOU H, SHIN HR, SONG S, et al. Vitamin D intake and bone mineral density in Korean adults: analysis of the 2009-2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract.* 2022;16(6):775-788.
- [37] GRUNDMANN SM, BRANDSCH C, ROTTSTADT D, et al. The High Calcium, High Phosphorus Rescue Diet Is Not Suitable to Prevent Secondary Hyperparathyroidism in Vitamin D Receptor Deficient Mice. *Front Physiol.* 2017;8:212.
- [38] CARLE A, KARMISHOLT JS, KNUDSEN N, et al. Does Subclinical Hypothyroidism Add Any Symptoms? Evidence from a Danish Population-Based Study. *Am J Med.* 2021;134(9):1115-1126.
- [39] GIANNAKOPOULOS A, KATSANTONI E, KRITIKOU D, et al. Osteoprotegerin levels in children with subclinical hypothyroidism. *Acta Paediatr.* 2020;109(12):2770-2774.
- [40] MOHAMED AH, NAJI NS, AL-SAAD AH. Study of the relationship between FT3, FT4, and TSH with bone resorption indices in men with hypothyroidism. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2022;29(2):e33-e39.
- [41] HOLLEY M, RAZVI S, FAROOQ MS, et al. Cardiovascular and bone health outcomes in older people with subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2024;13(1):123.
- [42] GONZALEZ R E, STUBER M, DEL GC, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):dgz58.
- [43] GONZALEZ-RODRIGUEZ LA, FELICI-GIOVANNINI ME, HADDOCK L. Thyroid dysfunction in an adult female population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS)- Puerto Rico site. *P R Health Sci J.* 2013;32(2):57-62.
- [44] USMAN R, ISMAIL S, TAHIR R, et al. Efficacy Of Different Dosage Regimens Of Carbimazole In The Treatment Of Primary Hyperthyroidism. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2021;33(2):244-247.
- [45] UPADHYAY U, VORA PA, PATEL R, et al. Levothyroxine Sodium- Thyroid Hormone Replacement Therapy for Hypothyroidism: A Review of Patent Literature. *Recent Pat Biotechnol.* 2023;17(3):245-256.
- [46] BUCHI AE, FELLER M, NETZER S, et al. Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: A nested study within a randomized placebo controlled trial. *Bone.* 2022;161:116404.

(责任编辑: GD, ZN, WL, LWJ)