



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.008

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.008>

· 论著 ·

老年甲状腺功能亢进症患者继发骨质疏松风险的列线图预测模型构建及验证

陈琳

【摘要】 目的 分析老年甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患者继发骨质疏松的危险因素,构建其风险列线图预测模型。**方法** 按照有无骨质疏松将 360 例老年甲亢患者分为骨质疏松组(81 例)和无骨质疏松组(279 例)。采用 *Lasso* 回归分析筛选老年甲亢患者继发骨质疏松的预测因素。采用单因素及多因素 *logistic* 回归分析评估老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素。运用 R 软件构建老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图预测模型。采用 *Bootstrap* 法进行内部验证;采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和临床决策曲线(DCA)对老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图模型的预测效能进行评价。**结果** 多因素 *logistic* 回归分析结果显示,女性、文化程度初中及以下、低蛋白血症、吸烟史、日均运动量 $<30\text{ min}$ 、BMI $<18.5\text{ kg/m}^2$ 、甲亢病程 ≥ 12 个月、甲状腺功能控制不佳及 $25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ ng/ml}$ 均是老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素($P < 0.05$)。构建的老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图模型经内部验证 *C-index* 为 0.794(95% CI 0.729 ~ 0.859),校正曲线医师模型拟合度良好;模型的 ROC 曲线下面积是 0.772(95% CI 0.711 ~ 0.834);DCA 显示阈值概率是 5% ~ 100% 时,列线图预测老年甲亢患者继发骨质疏松的净获益值较高。**结论** 基于以上因素构建的老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图预测模型临床应用价值较好。

【关键词】 老年; 甲状腺功能亢进症; 骨质疏松; 危险因素; 列线图预测模型

【中图分类号】 R581.1;R580

【文献标识码】 A

Analysis of risk factors for secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism and construction and validation of a risk nomogram prediction model Chen Lin. Department of Endocrinology, Jianyang People's Hospital, Jiangyang 641400, China

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors for secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism and to construct a nomogram predictive model. **Methods** A total of 360 elderly patients with hyperthyroidism were divided into an osteoporosis group (81 patients) and a no-osteoporosis group (279 patients) according to the presence or absence of osteoporosis. *Lasso* regression analysis was used to screen the predictors of secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism. One-way and multifactorial *logistic* regression analyses were used to assess the risk factors for secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism. R software was used to construct a column-line diagram predictive model for secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism. The *Bootstrap* method was used for internal validation. Subject work characteristics (ROC) curves, calibration curves, and clinical decision making curves (DCA) were used to evaluate the predictive efficacy of the nomogram prediction model for secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism. **Results** The results of multifactorial *logistic* regression analysis showed that female, junior high school and lower education, hypoproteinemia, smoking history, average daily exercise $<30\text{ min}$, BMI $<18.5\text{ kg/m}^2$, duration of hyperthyroidism ≥ 12 months, poorly controlled thyroid function, and $25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ ng/ml}$ were all risk factors for secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism ($P < 0.05$). The constructed histogram model of secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism was internally validated *C-index* is 0.794 (95% CI 0.729 ~ 0.859), and the calibration curve physician model was well fitted; the area under the ROC curve of the model was 0.772 (95% CI 0.711 ~ 0.834); DCA showed that the histogram predicted secondary osteoporosis in elderly hyperthyroid patients with net threshold probability of 5% to 100% at higher benefit values. **Conclusion** The nomogram model of secondary osteoporosis in elderly patients with hyperthyroidism has good clinical application value.

【Key words】 Old age; Hyperthyroidism; Osteoporosis; Risk factors; Nomogram prediction model

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)主要是由于甲状腺分泌的甲状腺激素过多而引起交感神经兴奋和机体代谢亢进^[1]。甲亢可引发一系列症状,如月经不调、腹泻、头发变薄、体重减轻、食欲增加、焦虑失眠及疲劳等^[2]。甲亢的发病机制目前已基本阐明,临床认为甲状腺结节、甲状腺癌、过度用药、过度摄入碘及自身免疫性疾病均可导致甲亢的发生^[3]。甲亢会降低患者的骨密度和骨含量,增加骨脆性,因而甲亢患者易发生骨质疏松,其骨质疏松的发生率约为 20%~50%^[4]。老年甲亢患者一旦发生骨质疏松会引起驼背、身材萎缩及腰酸背痛,甚至还可导致骨折,给患者的生命健康和家庭生活造成不利影响^[5]。目前临床大多是通过放射性碘治疗、手术切除甲状腺或药物治疗等治疗甲亢,仅把治疗的重点放在控制甲亢患者的病情上,又由于甲亢患者继发骨质疏松时,骨质疏松没有比较明显的表现,造成了骨质疏松很容易被忽视^[6]。因此,及早识别老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素并构建相关预测模型对于其治疗具有重要意义。基于此,本研究构建老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图预测模型,以为老年甲亢患者继发骨质疏松的预防与治疗提供参考意见。

对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 2 月~2022 年 7 月我院收治的老年甲亢患者 360 例,其中男 163 例,女 197 例,年龄 60~81 岁,平均年龄(68.27±4.56)岁。纳入标准:(1)年龄≥60 岁;(2)均符合甲亢的相关诊断标准^[7];(3)接受 X 线骨密度检查。排除标准:(1)先天性骨髓发育不全;(2)骨关节疾病、骨质疏松症家族史及骨质疏松症脆性骨折史;(3)合并恶性肿瘤;(4)自身免疫性疾病、免疫功能障碍;(5)接受过肾移植;(6)桥本甲状腺炎、亚急性甲状腺炎等其他甲状腺疾病;(7)长期服用钙剂或维生素 D 等影响骨代谢的药物;(8)心脏、肝脏、肾脏等器官功能不全;(9)长期营养不良。参照《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[8]及 X 线骨密度检测结果,将 360 例老年甲亢患者分为骨质疏松组(81 例)和无骨质疏松组(279 例)。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有家属或患者均签署知情同意书。
2. 方法:收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、既往病史、家庭人均月收入、文化程度、低蛋白血症、饮酒史、吸烟史、居住地、日均运动量、BMI、甲亢病程、25-羟基维生素 D[25(OH)D]及甲状腺功能控制情况。
3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分

析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *Lasso* 回归分析筛选老年甲亢患者继发骨质疏松的预测因素。采用单因素及多因素 *logistic* 回归分析评估老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素。运用 R4.2.1 软件构建老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图预测模型。采用 *Bootstrap* 法进行内部验证;采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和临床决策曲线(DCA)对老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图模型的预测效能进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素分析:单因素分析结果显示,性别、糖尿病病史、文化程度、低蛋白血症、吸烟史、日均运动量、BMI、甲亢病程、甲状腺功能控制情况及 25(OH)D 水平均为老年甲亢患者继发骨质疏松的影响因素($P < 0.05$)。见表 1。*Lasso* 回归分析结果显示,以上因素均是老年甲亢患者继发骨质疏松的预测因素。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,女性、文化程度初中及以下、低蛋白血症、吸烟史、日均运动量 <30 min、BMI <18.5 kg/m²、甲亢病程 ≥ 12 个月、甲状腺功能控制不佳及 25(OH)D <30 ng/ml 均是老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。
2. 列线图预测模型的建立与验证:将多因素 *logistic* 回归分析得到的 10 个危险因素转化为基于多因素 *logistic* 同组分析结果列线图预测模型,见图 1。构建的老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图模型经内部验证 *C-index* 为 0.794(95% CI 0.729~0.859),校正曲线医师模型拟合度良好,见图 2。模型 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.772(95% CI 0.711~0.834),敏感

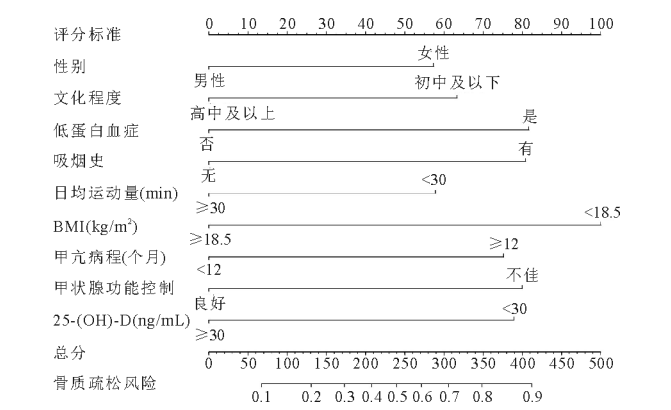


图1 老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图预测模型

表 1 老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素分析[例,(%)]

组别	例数	女性	年龄 ≥70 岁	BMI		高血压	高血脂	糖尿病	饮酒史
				<18.5 kg/m ²	≥18.5 kg/m ²				
骨质疏松组	81	55(67.90)	28(34.57)	18(22.22)	63(77.78)	7(8.64)	9(11.11)	19(23.46)	9(11.11)
无骨质疏松组	279	142(50.90)	106(37.99)	24(8.60)	255(91.40)	28(10.04)	26(9.32)	33(11.83)	27(9.68)
χ ² 值		7.327	0.617		11.300	0.139	0.230	6.869	0.143
P 值		0.007	0.432		0.001	0.709	0.632	0.009	0.705

组别	例数	吸烟史	低蛋白血症	家庭人均月收入		文化程度		居住地	
				<3 000 元	≥3 000 元	初中及以下	高中及以上	农村	城镇
骨质疏松组	81	14(17.28)	17(20.99)	22(27.16)	59(72.84)	25(30.86)	56(69.14)	37(45.68)	44(54.32)
无骨质疏松组	279	22(7.89)	24(8.60)	64(22.94)	215(77.06)	47(16.85)	232(83.15)	133(47.67)	146(52.33)
χ ² 值		6.161	9.542		0.615	7.710			0.100
P 值		0.013	0.002		0.433	0.005			0.452

组别	例数	日均运动量		甲亢病程		甲状腺功能控制情况		25-(OH)-D <30 ng/mL
		<30 min	≥30 min	≥12 个月	<12 个月	不佳	良好	
骨质疏松组	81	28(34.57)	53(65.43)	22(27.16)	59(72.78)	24(29.63)	57(70.37)	20(24.69)
无骨质疏松组	279	48(17.20)	231(82.80)	35(12.54)	255(91.40)	36(12.90)	243(87.10)	30(10.75)
χ ² 值			11.364		10.063		12.645	10.198
P 值			0.001		0.002		<0.001	0.001

表 2 老年甲亢患者继发骨质疏松的多因素 logistic 回归分析结果

因素	β 值	S. E.	Waldχ ² 值	P 值	OR 值	95% CI
女性	0.731	0.300	5.927	0.015	2.076	1.153 ~ 3.739
文化程度初中及以下	0.806	0.329	5.999	0.014	2.239	1.175 ~ 4.269
低蛋白血症	1.040	0.399	6.806	0.009	2.828	1.295 ~ 6.176
吸烟史	1.029	0.423	5.920	0.015	2.799	1.222 ~ 6.414
日均运动量 <30 min	0.737	0.326	5.099	0.024	2.089	1.102 ~ 3.961
BMI <18.5 kg/m ²	1.274	0.400	10.141	0.001	3.575	1.632 ~ 7.831
甲亢病程 ≥12 个月	0.958	0.346	7.676	0.006	2.605	1.323 ~ 5.129
甲状腺功能控制不佳	1.018	0.347	8.608	0.003	2.768	1.402 ~ 5.464
25(OH)D <30 ng/ml	0.992	0.379	6.837	0.009	2.695	1.282 ~ 5.668

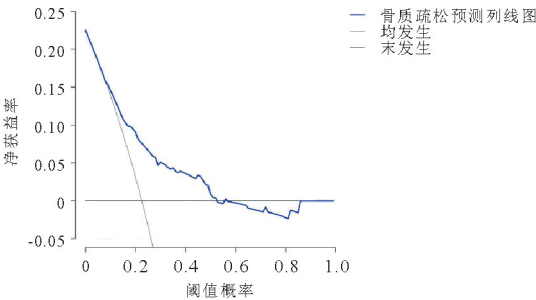


图 3 列线图模型的 DCA

讨 论

骨质疏松是甲亢患者比较常见的并发症,是由于甲状腺激素分泌过多使得骨矿化及骨代谢紊乱而引起的,临床可只表现为心悸手抖、紧张焦虑、饥饿多食及多汗怕热等^[9]。甲亢患者继发骨质疏松时一般会由于骨质疏松的表现不够明显而被忽视,病情发展下去患者可能发生骨骼变形、腰背疼痛等,甚至还可能会引起骨折,导致患者家庭和社会的经济负担加重。尚靖智等^[10]研究报道,甲亢患者骨质疏松的发生率达 36.36%。本研究中 360 例老年甲亢患者中有 81 例患者发生骨质疏松,骨质疏松的发生率为 22.50%,说明老年甲亢患者骨质疏松的发生几率较高,不容忽视。

相关研究表明,相比于男性,女性患者更易发生骨质疏松^[11],本研究结果与之基本相符。雌激素能够减慢骨细胞的分化成熟过程,使得破骨细胞的数量降低,对钙质的吸收起到良好的促进作用,老年女性卵巢功能逐渐丧失,其雌激素水平逐渐降低,保护骨骼的作用减弱,导致骨代谢失去平衡,从而增加了骨质疏松的发生风险。目前尚未有研究表明文化程度与骨质疏松有

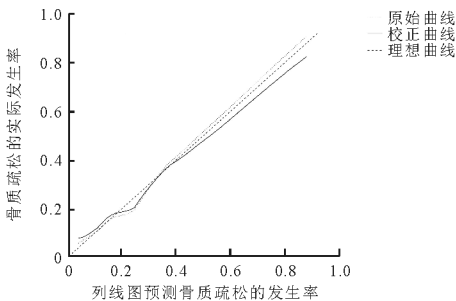


图 2 列线图模型的校准曲线

度及特异度分别为 70.40% 和 67.40%,提示模型区分度较好。DCA 显示,阈值概率在 5% ~ 100% 时,列线图预测老年甲亢患者继发骨质疏松的净获益值较高,见图 3。

关,但是本研究发现文化水平较低容易增加骨质疏松的发生风险。可能是文化水平较低的患者对骨质疏松的认知不足,自我保健的意识比较弱,很少会寻找骨骼健康的相关知识,不注重生活方式和饮食结构的调整,不利于骨健康,因而增加了骨质疏松的发生风险。有研究认为,低蛋白血症会增加骨质疏松的发生率^[12],这与本研究结果相同。考虑原因为有低蛋白血症的患者其机体蛋白质摄取水平过低,营养不良,导致机体蛋白质水平过低,骨骼中骨钙含量过低,进而引起骨质疏松。研究发现,吸烟史、日均运动量较少均会增加骨质疏松的发生率^[13],本研究结果与之相符。香烟燃烧的烟雾里含有尼古丁等有害物质,尼古丁会影响成骨细胞的增殖与分化,使得骨代谢失去平衡,从而导致骨质疏松的发生风险增加。运动量减少会使得钙沉积下降,骨密度下降,降低了骨的生长速度,进而增加骨质疏松的发生风险。赵丽君等^[14]发现,BMI 较低会增加骨质疏松的发生风险,本研究结果也发现了此点。机体的脂肪能够促进骨骼发育,降低骨质流失,而 BMI 较低的患者其机体脂肪较少,骨质流失增加,因而骨质疏松的发生风险较高。本研究发现,甲亢病程较长的患者更易发生骨质疏松。可能是由于甲亢病程较长的患者其甲状腺激素长期处于高水平,而长期高水平的甲状腺激素会造成骨密度下降和骨量丢失^[15],从而增加了骨质疏松的发生风险。本研究结果显示,甲状腺功能控制不佳是老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素。考虑甲状腺功能控制不佳会影响钙的吸收和利用,增加骨骼中的钙流失,进而导致骨质疏松。本研究发现,25(OH)D < 30 ng/ml 是老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素。25(OH)D 是维生素 D 在人体的主要存在形式,其能够促进钙和磷的吸收与利用,25(OH)D 水平较低时,会影响钙和磷的吸收与利用,使得骨骼中的钙减少,从而引起骨质疏松。

目前临床上关于骨质疏松危险因素的研究较多,但是尚未有研究构建老年甲亢患者继发骨质疏松的预测模型。本研究在多年因素 logistic 回归分析的基础上初步尝试构建了老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图模型。模型校准曲线的预测值与实际值基本吻合;AUC 是 0.772(95% CI 0.711 ~ 0.834),提示列线图模型的精准度及预测效能良好;DCA 显示阈值概率是 5% ~ 100% 时,列线图预测老年甲亢患者继发骨质疏松的净获益值较高,提示老年甲亢患者继发骨质疏松

的列线图模型的临床应用的价值较高。

综上所述,女性、文化程度初中及以下、低蛋白血症、吸烟史、日均运动量 < 30 min、BMI < 18.5 kg/m²、甲亢病程 ≥ 12 个月、甲状腺功能控制不佳及 25(OH)D < 30 ng/ml 均是老年甲亢患者继发骨质疏松的危险因素。基于以上因素构建的老年甲亢患者继发骨质疏松的列线图模型临床应用价值较高,有利于老年甲亢患者继发骨质疏松的防治工作。

参 考 文 献

- [1] Aytekin Z, Yilmaz SG. Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography using radiomorphometric indices in patients with hyperthyroidism[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2022, 133(4):492-499.
- [2] Scappaticcio L, Maiorino MI, Maio A, et al. Neutropenia in patients with hyperthyroidism: Systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(3):473-483.
- [3] Fadlallbari GF, Mukhwana RO, Abdullh MA. Autoimmune hyperthyroidism in children & adolescents in Sudan: a 13 years' experience of a Paediatric Endocrinology Clinic[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(7):879-884.
- [4] 马兴坡,牛敏,申金付,等. 甲亢患者骨代谢指标与甲状腺激素的相关性及对甲亢性疏松的预测价值[J]. 河北医学, 2021, 27(7):1085-1090.
- [5] Pelewicz K, Wolny R, Bednarczuk T, et al. Prevention of Iodinated Contrast Media-Induced Hyperthyroidism in Patients with Euthyroid Goiter[J]. Eur Thyroid J, 2021, 10(4):306-313.
- [6] 周明和,戴世波. 甲疏咪唑片在甲亢继发骨质疏松患者中的实施意义及对骨密度变化的影响[J]. 中国全科医学, 2020, 23(S2):127-129.
- [7] Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, et al. 2012 European thyroid association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations[J]. Eur Thyroid J, 2012, 1(3):142-147.
- [8] 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]. 中国全科医学, 2017, 20(32):3963-3982.
- [9] Böhm D, Moré S, Moré M, et al. Nanocarrier in veterinary medicine-a pilot study for the treatment of feline hyperthyroidism with a nanocarrier based thiamazole ointment[J]. Schweiz Arch Tierheilkd, 2020, 162(4):223-234.
- [10] 尚靖智,王菲,邢清,等. 甲状腺功能亢进症合并骨质疏松患者自身免疫与细胞炎症因子水平的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(6):652-654, 658.
- [11] 杨帆,丁俊,吴艳,等. 糖尿病肾脏病患者骨质疏松的危险因素 Logistic 回归分析[J]. 河北医学, 2022, 28(9):1524-1529.
- [12] 王琰,罗静,苗金红. 血液净化中心维持性血液透析患者骨质疏松危险因素分析及骨折风险预测[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(3):373-377.
- [13] 彭娟,张焱,李光芸,等. 武汉地区 FES 患者骨质疏松状况及危险因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8):1196-1200.
- [14] 赵丽君,谢静萍,崔玉香,等. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松症临床危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(9):1055-1057.
- [15] 黎小花,王佩,张晓赞. 甲状腺功能亢进伴骨代谢异常患者糖代谢和胰岛素抵抗分析[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(20):2940-2942.

(收稿日期:2023-09-19)

(本文编辑:李丹青)