论 著

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001054

PTH和ALN对绝经后骨质疏松患者身体成分的影响

李 月,冯正平,邓 静,廖 琨,李启富
(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科,重庆 400016)

【摘 要】**目的**:探讨重组人甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)和阿仑膦酸钠(alendronate,ALN)对绝经后骨质疏松患者身体成分的影响。**方法**:绝经后骨质疏松患者64例随机分为2组(PTH组42例,ALN组22例),分别接受PTH和ALN治疗48周,观察其身体各部分脂肪组织及肌肉组织的变化。**结果**:PTH组全身脂肪含量增加(P=0.000),其中皮下脂肪组织的增加主要以上肢、腰臀部为主,内脏脂肪含量明显增加(P=0.000);ALN组仅全身脂肪及躯体脂肪增加(P=0.000,P=0.003),其余脂肪组织变化没有统计学差异;2组的全身及躯体肌肉组织较治疗前减少。基线水平时患者血清PTH水平与脂肪组织呈正相关,其中PTH与臀部脂肪的相关性最高(r=0.396,P=0.001)。**结论**:绝经后骨质疏松患者予以PTH治疗后皮下脂肪和内脏脂肪组织含量增加。

【关键词】甲状旁腺素;阿仑膦酸钠;身体成分
【中图分类号】R589.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-04-26

Effects of parathyroid hormone and alendronate on body composition in postmenopausal osteoporosis patients

Li Yue, Feng Zhengping, Deng Jing, Liao Kun, Li Qifu
(*Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To probe in the effects of recombined human parathyroid hormone(PTH) and alendronate(ALN) on body composition in postmenopausal osteoporosis patients. ***Methods***: Totally 64 patients with postmenopausal osteoporosis were enrolled and were randomly distributed to two groups(42 patients in PTH group and 22 patients in ALN group). PTH and ALN treatments were respectively given to two groups for 48 weeks. During this period, changes of body composition were observed. ***Results***: Total body fat mass was increased(P=0.000) in patients who were treated by the PTH method with a noticeable increase in upper limbs fat mass, android fat mass, gynoid fat mass and visceral fat mass(P=0.000). Among patients who were treated with ALN method, total body fat mass and trunk fat mass were increased(P=0.000, P=0.003) and there was no statistical difference in other fat tissues. However, there was a decline of body lean mass in both two groups. Serum PTH level had a positive relation with body fat mass(r=0.396, P=0.001). ***Conclusion***: The subcutaneous fat tissue and visceral fat tissue of postmenopausal osteoporosis patients are increased after PTH treatment.

【Key words】parathyroid hormone; alendronate; body composition

甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)是人体调节钙磷水平及骨代谢的重要物质,在正常人体中由甲状旁腺主细胞合成,主要的靶器官是骨和肾脏。PTH对骨代谢的调节主要表现为双重作用,即间断小剂量PTH促进骨形成[1-3],持续大剂量使用则促进骨吸收[4],目前主要用于治疗绝经后骨质疏松。

PTH对人体的作用较为复杂,除了对钙磷及骨代谢的影响外,PTH也是代谢综合征及心血管疾病的危险因素,与肥胖[5]、高血压[6]、动脉粥样硬化[7-8]、心脏病[9]等密切相关。部分横断面研究[10-11]显示,人体内PTH的水平与其身体成分显著相关。故PTH

作者介绍:李 月,Email:511854467@qq.com,
研究方向:糖尿病、骨质疏松症。
通信作者:冯正平,Email:fengzhengping@sina.com。
基金项目:重庆市卫生局医学科研计划资助项目(编号:2012-02-041);国家临床重点专科建设基金资助项目(编号:财社[2017]170号)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1038.008.html (2016-11-18)

不仅可以调节骨代谢，还可以影响脂肪等其他物质代谢。近年来有研究发现，阿仑膦酸钠（alendronate，ALN）可以在抗骨质疏松的同时抑制血管钙化，从而产生抗动脉粥样硬化的效果。但是 ALN 在增加机体骨矿量、改善脂肪代谢紊乱的同时，对于机体的脂肪成分及分布产生的影响尚不明确[14]。

本文观察了 PTH 和 ALN 对绝经后骨质疏松患者脂肪组织、肌肉组织等身体成分的影响及差异。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2014 年 7 至 10 月在重庆医科大学附属第一医院内分泌科就诊的绝经后骨质疏松患者。

纳入标准：年龄为 45~80 岁有自主活动能力的女性，自然或因为手术（手术时间在 40 岁以后）导致的绝经 3 年以上；体质量指数为 18~30；腰椎 L1-4、股骨颈或全髋骨密度低于健康年轻女性均值-2.5 个标准差（T≤-2.5），或有一处或多处脆性骨折且-2.5<T<-1.0。

排除标准：已知影响钙或骨代谢疾病患者；继发性骨质疏松症患者；接受过抗骨质疏松治疗患者（入组前接受过PTH类、注射用双膦酸盐、降钙素、雄激素、雌激素、活性维生素 D 治疗者，入组前 6 个月内接受过口服双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂治疗者）；患有严重肾病、未控制的高血压（≥150/100 mmHg）、有症状的缺血性心脏病、脑梗死、闭塞性动脉硬化症、恶性肿瘤或其他严重基础疾病者；实验室检查发现异常指标，包括碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）>正常上限、谷草转氨酶（aspartateaminotransferase，AST）或血清谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）>2 倍正常上限、糖化血红蛋白≥7.0%、促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）异常、PTH 异常、血清肌酐>1.2 倍正常上限、血钙>正常上限。

最终入选 64 例，平均年龄（62.8 ± 5.9）岁，绝经时间（14.5 ± 7.4）年。

1.2 研究方法

所有研究对象经过 7~9 d 安慰剂导入期后被随机分为 2 组，PTH 组（42 例）和 ALN 组（22 例），PTH 组注射重组人甲状旁腺素 1-34（PTH1-34，苏州金盟生物技术有限公司）20 μg/d；ALN 组服用 ALN（福善美，杭州默沙东制药有限公司）70 mg/周，2 组人均服用碳酸钙（钙思立 D，通用电气药业有限公司）600 mg/d。所有患者在治疗期间均未服用活性维生素 D 等相关制剂。

1.3 观察指标

采用自动生化分析仪检测血钙、血磷、总胆固醇、总甘油三酯、空腹血糖、糖化血红蛋白。血清 PTH 水平采用化学发光法，正常范围为 12.0~88.0 pg/mL。

测量当天空腹 8 h 以上，排空大小便，着轻薄衣裤，分别于治疗前及治疗后 24 周、48 周测量身高、体质量、腰围、臀围，并计算体质指数（body mass index，BMI）。

使用美国生产的 HLOGIC DiscoveryA 双能 X 线骨密度仪（dual energy X-ray absorptiometry，DXA）检测受试者四肢、躯体、全身、腰臀部及内脏脂肪含量，躯体、全身肌肉含量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析，计量以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，基线水平的组间比较采用 t 检验，基线水平采用 Pearson 相关性分析比较 PTH 水平与脂肪、肌肉、骨组织成分的相关性，组间比较和组内治疗前后的比较均采用重复测量的方差分析，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 绝经后骨质疏松患者的一般情况

本研究共纳入绝经后骨质疏松患者 64 例，PTH 组 42 例，其中合并高血压 12 例，合并糖尿病 8 例；ALN 组 22 例，其中合并高血压 16 例，合并糖尿病 3 例。治疗前患者绝经年限、BMI、腰围、臀围、血压、血钙、血磷、血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白、血清 PTH 等在 2 组间无统计学差异（表 1）。

表 1 骨质疏松患者的一般情况（$\bar{x} \pm s$）

Tab.1 General conditions of postmenopausal osteoporosis patients（$\bar{x} \pm s$）

患者一般情况	PTH组（n=42）	ALN组（n=22）	t 值	P 值
年龄（岁）	62.8 ± 5.8	62.8 ± 6.4	-0.083	0.934
绝经年限（年）	13.7 ± 7.2	15.9 ± 8.0	1.060	0.282
BMI（kg/m²）	24.3 ± 2.6	23.5 ± 3.2	-1.021	0.311
腰围（cm）	86.2 ± 7.7	82.6 ± 16.4	-1.154	0.253
臀围（cm）	94.6 ± 5.5	93.1 ± 7.2	-0.943	0.342
收缩压（mmHg）	128 ± 15	125 ± 13	-1.013	0.315
舒张压（mmHg）	76 ± 9	76 ± 10	-0.355	0.724
钙（mmol/L）	2.30 ± 0.11	2.31 ± 0.08	0.621	0.537
磷（mmol/L）	1.13 ± 0.13	1.14 ± 0.10	0.438	0.663
总胆固醇（mmol/L）	5.23 ± 0.85	5.44 ± 0.81	1.092	0.279
甘油三酯（mmol/L）	1.47 ± 0.71	1.54 ± 0.61	0.516	0.608
空腹血糖（mmol/L）	5.4 ± 0.8	5.5 ± 0.6	0.259	0.796
糖化血红蛋白（%）	5.8 ± 0.3	5.8 ± 0.3	-0.527	0.600
PTH（pg/mL）	46.7 ± 14.3	44.8 ± 13.6	-0.504	0.616

2.2 PTH 组和 ALN 组用药前后身体成分比较

PTH 组治疗后全身脂肪总质量较前明显增加（P=0.003），且全身脂肪含量也明显增加，其中皮下脂肪组织的增加主要以上肢、腰部为主，下肢脂肪变化不大；臀部脂肪总质量虽然变化不大，但使用 PTH 后臀部脂肪所占百分比从（34.8 ± 4.3）%增加至（36.7 ± 3.8）%（P=0.000）；内脏脂肪较治疗前平均增加 35.7 g（P=0.003）。而全身肌肉组织和躯体肌肉组织分别降低 1 378.4 g（P=0.000）和 784.1 g（P=0.000）。ALN 组治疗

表 2 PTH 组和 ALN 组治疗前后的身体成分变化（g，$\bar{x} \pm s$）

Tab.2 Comparison of the body composition before and after treatment between PTH group and ALN group（g，$\bar{x} \pm s$）

身体成分	PTH 组		ALN 组（n=22）		P值[k]
	治疗前（n=42）	治疗后（n=38）	治疗前	治疗后	
上肢脂肪	2 571.4 ± 490.0	2 679.1 ± 474.6[a]	2 832.9 ± 1 732.2	2 669.1 ± 844.9	0.501
下肢脂肪	6 021.5 ± 1 442.8	6 045.3 ± 1 055.0	6 134.5 ± 1 698.3	6 288.6 ± 1 638.9	0.704
躯体脂肪	10 535.1 ± 2 512.4	10 766.9 ± 2 092.7	9 674.2 ± 2 956.0	10 151.7 ± 3 042.1[g]	0.283
腰部脂肪	1 697.9 ± 435.5	1 754.8 ± 456.8[b]	1 588.3 ± 560.1	1 626.0 ± 561.1	0.383
臀部脂肪	2 940.5 ± 556.8	3 014.0 ± 432.4	2 970.4 ± 729.8	3 069.3 ± 712.6	0.828
内脏脂肪	526.2 ± 161.5	561.9 ± 170.3[c]	475.0 ± 202.3	502.0 ± 190.7	0.257
全身脂肪	19 806.4 ± 3 379.6	20 539.6 ± 3 031.0[d]	19 331.1 ± 5 063.1	20 190.5 ± 5 145.6[h]	0.704
躯体肌肉	17 864.0 ± 1 868.4	17 079.9 ± 1 844.9[e]	17 286.2 ± 1 909.0	16 964.8 ± 1 995.0[i]	0.575
全身肌肉	35 130.0 ± 3 465.2	33 751.6 ± 3 390.5[f]	33 884.6 ± 3 534.8	33 239.3 ± 3 794.8[j]	0.422

注：a，与 PTH 组治疗前比较，P=0.001；b，与 PTH 组治疗前比较，P=0.050；c，与 PTH 组治疗前比较，P=0.003；d，与 PTH 组治疗前比较，P=0.003；e，与 PTH 组治疗前比较，P=0.000；f，与 PTH 组治疗前比较，P=0.000；g，与 ALN 组治疗前比较，P=0.028；h，与 ALN 组治疗前比较，P=0.006；i，与 ALN 组治疗前比较，P=0.006；j，与 ALN 组治疗前比较，P=0.000；k，表示 PTH 组与 ALN 组进行组间比较的 P 值

后全身脂肪组织总质量及所占百分比较治疗前增加（P=0.006，P=0.000）；上下肢脂肪、腰部脂肪及臀部脂肪组织的变化较小，无统计学差异，仅躯体脂肪组织有明显增加（P=0.003）。相对于 PTH 组，ALN 组的内脏脂肪也有轻度增加，但增加幅度小于 PTH 组，且 ALN 组治疗前后相比无统计学差异。ALN 组治疗后全身肌肉组织和躯体肌肉组织分别减少 645.3 g（P=0.006）和 321.4 g（P=0.000）。PTH 组、ALN 组治疗后 2 组之间皮下脂肪、内脏脂肪及肌肉组织的变化无统计学差异，具体见表 2。

2.3 基线水平时血清 PTH 水平与身体成分的相关性

64 名患者中，血清 PTH 水平与 BMI、体质量、全身脂肪、躯体脂肪、腰部脂肪、臀部脂肪及内脏脂肪呈正相关，其中 PTH 与臀部脂肪的相关性最高（r=0.396），而 PTH 与肌肉组织及骨矿物含量无明显相关性（表 3）。

表 3 PTH 与 BMI、体质量和身体成分的 Pearson 相关性研究（n=64）

Tab.3 Pearson correlation between serum PTH level and BMI, body weight,body composition（n=64）

相关因素	r 值	P 值
BMI	0.356	0.004
体质量	0.264	0.035
全身脂肪	0.295	0.018
躯体脂肪	0.264	0.050
腰部脂肪	0.344	0.005
臀部脂肪	0.396	0.001
内脏脂肪	0.307	0.014
全身肌肉	0.149	0.239
躯体肌肉	0.160	0.206
全身骨矿物	0.141	0.267
躯体骨矿物	0.068	0.592

3 讨 论

人体成分主要由脂肪、肌肉、骨矿物质等组成，DXA 目前主要用于测量人体骨密度，除此之外也能够较为客观及准确地测量人体脂肪、肌肉等成分。PTH 作为一种重要内分泌激素，人们发现它不仅对骨组织代谢有影响，也可以影响脂肪、肌肉组织的含量及分布。

既往有关 PTH 和脂肪组织的研究多为横断面研究和回顾性研究，研究结果不一。本研究选取了绝经后骨质疏松患者 64 例，随机分为 2 组，分别给予 PTH 和 ALN 治疗 48 周，结果显示，PTH 可以增加皮下脂肪和内脏脂肪的含量。Passeri 等[12]给予绝经后骨质疏松患者 teriparatide 皮下注射 1 年后发现，患者的 BMI 和全身脂肪含量较前增加，这一结果与我们的研究结果相符。PTH 影响机体脂肪组织含量的机制之一可能与 25-羟活性维生素 D 的代谢有关，PTH 对 25-羟活性维生素 D 的调节起到至关重要的作用，Valiña-Toth[11]和 Lucas 等[13]发现 25-羟活性维生素 D 水平与血清 PTH 水平及脂肪组织含量呈负相关。瘦素由脂肪细胞分泌，与 BMI、体脂率等指标呈正相关，Passeri 等[12]发现 teriparatide 治疗后患者体内瘦素水平增加，故 PTH 可能通过瘦素对骨代谢和脂代谢同时产生影响；除此之外，可能还与脂联素（adiponectin，ADP）、未羧化的骨钙蛋白（undercarboxylated osteocalcin，ucOC）等相关。

目前有关 ALN 对身体成分影响的研究较少，Conway 等[15]发现，囊肿性纤维化所致骨质疏松的患

者使用二膦酸盐治疗 2.4 年后，身体成分（包括全身脂肪组织和全身肌肉组织）的变化相对于对照组无统计学差异。本研究中，绝经后骨质疏松患者使用 ALN 治疗 48 周后仅出现全身和躯体脂肪含量增加，上下肢、腰臀部等皮下脂肪组织以及内脏脂肪的变化很小，这一结果与上述试验稍有差异，可能与二膦酸盐种类不同、病因不同和随访时间长短有关。Schafer 等[14]认为，ALN 可以使患者体内 ucOC 浓度降低，从而导致体质量及脂肪组织含量增加。部分动物试验表明，ALN 可以抑制髓内脂肪细胞瘦素的表达，但对全身其他脂肪组织内瘦素表达的影响还不明确。

本研究结果还发现，经 PTH 或 ALN 治疗后，2 组患者的躯体肌肉和全身肌肉含量较治疗前减少，且 2 组间比较无统计学差异，目前相关报道较少，具体机制有待进一步研究。

除此之外，本课题组研究发现在基线水平时，血清 PTH 水平与患者 BMI、体质量及各部分的脂肪含量均呈正相关，这一结果与既往多数研究报告一致[10-11,16-17]。其原因一方面可能与 PTH 刺激 25-羟维生素 D 羟基化为活化型的 1,25-羟维生素 D，脂肪细胞钙内流增加，导致脂肪储存增加有关，另一方面可能与 PTH 使儿茶酚胺的脂肪分解减弱有关。

综上所述，绝经后骨质疏松患者予以 PTH 治疗后皮下脂肪和内脏脂肪组织含量增加，而 ALN 仅对躯体脂肪组织有影响，对其余部位脂肪组织无明显影响；绝经后骨质疏松患者血清 PTH 水平与脂肪组织呈正相关。近来有研究发现 PTH 水平可能与代谢综合征等心血管疾病有关[18]，因此本研究提示在给予绝经后骨质疏松患者 PTH 治疗前应充分评估风险。但本研究也存在样本量较小、随访时间短等不足之处，期待今后更大样本量、多中心的研究支持。

参 考 文 献

[1] Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, et al. Teriparatide increases bone formation and bone mineral density in adult women with anorexia nervosa[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4): 1322-1329.

[2] Cohen A, Stein EM, Recker RR, et al. Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(5): 1971-1981.

[3] Zhang L, Yang M, Liu D, et al. The rhPTH(1-34), but not elcatonin, increases bone anabolic efficacy in postmenopausal women with osteoporosis[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(6): 361-366.

[4] Ma YL, Cain RL, Halladay DL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH(1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation[J]. Endocrinology, 2001, 142(9): 4047-4054.

[5] Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(2): 167-172.

[6] Verheyen ND, Kienreich K, Gaksch M, et al. Plasma parathyroid hormone is independently related to nocturnal blood pressure in hypertensive patients: the styrian hypertension study[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016, 18(6): 543-550.

[7] Costa AF, Barufaldi F, Silveira MA, et al. Association of PTH and carotid thickness in patients with chronic kidney failure and secondary hyperparathyroidism[J]. J Bras Nefrol, 2014, 36(3): 315-319.

[8] Asik M, Sahin S, Temiz A, et al. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with primary hyperparathyroidism[J]. Endocr Pract, 2014, 20(1): 26-32.

[9] Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study[J]. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 2004, 11(1): 69-74.

[10] Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, et al. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women[J]. Bone, 2006, 38(3): 317-321.

[11] Valiña-Tóth AL, Lai Z, Yoo W, et al. Relationship of vitamin D and parathyroid hormone with obesity and body composition in African Americans[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(5): 595-603.

[12] Passeri E, Dozio E, Mendola M, et al. Treatment with teriparatide might be associated with cardiometabolic changes in postmenopausal severe osteoporotic women[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2015, 29(4): 931-940.

[13] Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(12): 1641-1648.

[14] Schafer AL, Sellmeyer DE, Schwartz AV, et al. Change in undercarboxylated osteocalcin is associated with changes in body weight, fat mass, and adiponectin: parathyroid hormone(1-84) or alendronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis (the PaTH study)[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011, 96(12): E1982-E1989.

[15] Conway SP, Oldroyd B, Morton A, et al. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study[J]. Thorax, 2004, 59(8): 699-703.

[16] George JA, Norris SA, Toman M, et al. Visceral adiposity is a predictor of parathyroid hormone levels in healthy adults[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2016, 39(4): 447-453.

[17] Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, et al. Significant positive association between parathyroid hormone and fat mass and lean mass in chronic hemodialysis patients[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2013, 98(3): 1264-1270.

[18] Xiao H, Lu Y, Li C, et al. Correlation of serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome in aged males[J]. Chinese Medical Journal, 2014, 94(36): 2828-2832.

（责任编辑：唐秋姗）