

滋肾降糖丸联合阿仑膦酸钠治疗老年糖尿病性骨质疏松的效果及其对血清 B-ALP、OC、 β -CTX、OPG 水平的影响

杨震宇

黑龙江省佳木斯市中心医院二部内分泌科,黑龙江佳木斯 154002

[摘要] 目的 探讨滋肾降糖丸联合阿仑膦酸钠治疗老年糖尿病性骨质疏松(DOP)的效果及其对血清 B-ALP、OC、 β -CTX、OPG 水平的影响。方法 收集 2018 年 3 月至 2020 年 4 月本院收治的老年 DOP 患者 74 例,采用随机数字表法分为两组,每组各 37 例。对照组在常规降糖治疗基础上加服阿仑膦酸钠治疗,观察组在对照组基础上加服滋肾降糖丸治疗,比较两组血糖、股骨颈骨密度(BMD)、疗效、骨代谢指标及不良反应。结果 治疗后,两组 FPG、2 hPPG 均降低,股骨颈 BMD 均升高,且观察组 FPG、2 hPPG 低于对照组,股骨颈 BMD 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组总有效率为 94.59%,高于对照组的 78.38%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组血清 B-ALP、OC、OPG 水平均升高, β -CTX 水平降低,且观察组血清 B-ALP、OC、OPG 水平均高于对照组, β -CTX 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组均未见明显不良反应。结论 滋肾降糖丸联合阿仑膦酸钠治疗老年 DOP 的效果确切,可有效控制血糖,提高骨密度,改善骨代谢指标,安全有效。

[关键词] 滋肾降糖丸;阿仑膦酸钠;糖尿病;骨质疏松;骨代谢

[中图分类号] R684.3;R580

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)21-0086-04

Efficacy of *Zishen Jiangtang Pill* combined with alendronate sodium on senile diabetic osteoporosis and its impacts on the levels of serum B-ALP, OC, β -CTX and OPG

YANG Zhenyu

Department II of Endocrinology, Jiamusi Central Hospital in Heilongjiang Province, Jiamusi 154002, China

[Abstract] Objective To investigate the efficacy of *Zishen Jiangtang Pill* combined with alendronate sodium on senile diabetic osteoporosis (DOP) and its impacts on the levels of serum B-ALP, OC, β -CTX and OPG. **Methods** A total of 74 senile patients with DOP admitted to our hospital from March 2018 to April 2020 were collected, and they were divided into the control group and the observation group with 37 cases in each group according to the random number table method. The control group was treated with alendronate sodium on the basis of the conventional hypoglycemic therapy, while the observation group was treated with *Zishen Jiangtang Pill* on the basis of the control group. The blood glucose, bone mineral density (BMD) of femoral neck, therapeutic efficacy, bone metabolism index and adverse reactions (ADRs) were compared between the two groups. **Results** After treatment, FPG and 2 hPPG of the two groups both decreased, and BMD of femoral neck both increased. Meanwhile, FPG and 2 hPPG in the observation group were lower and BMD of femoral neck was higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was 94.59%, which was higher than that of 78.38% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum B-ALP, OC and OPG all increased and β -CTX decreased in the two groups. And the levels of serum B-ALP, OC and OPG in the observation group were all higher than those in the control group, but the level of β -CTX was lower than that in the control group, all with statistically significant differences ($P<0.05$). No obvious ADRs were found in both groups. **Conclusion** *Zishen Jiangtang Pill* combined with alendronate sodium has a definite effect in the treatment of senile DOP. It can effectively control blood glucose, increase BMD and improve bone metabolism index. Therefore, it is safe and effective.

[Key words] *Zishen Jiangtang Pill*; Alendronate sodium; Diabetes; Osteoporosis; Bone metabolism

数据显示,2013 年我国 ≥ 60 岁的老年人糖尿病患病率 $\geq 20\%$,且仍呈增长趋势^[1]。糖尿病性骨质疏松

(Diabetic osteoporosis, DOP)为糖尿病常见的一种并发症。据流行病学资料显示,DOP 在糖尿病患者中的发

病率高达 60%以上,临床上除了可见糖尿病症状外,还伴有持续性肌肉疼痛或腕部、腰骶部疼痛,且骨折风险显著增加,是导致老年人残疾、死亡的重要原因之一^[2-3]。当前针对 DOP 西医主张在常规降糖治疗基础上给予抗骨质疏松药物治疗,阿仑膦酸钠为常用的抗骨质疏松症药物,可促进骨形成、抑制骨破坏、提高骨密度,但整体疗效仍欠佳。中医多将 DOP 辨证为“肾阴亏虚证”,根本病机在于肾精亏虚,髓海不充,主张以滋阴补肾、填髓益精法治之。滋肾降糖丸具有益气养阴、滋肾壮骨的作用。有研究发现,骨代谢指标参与 DOP 的发生、发展,其中骨源性碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, B-ALP)、骨钙素(Osteocalcin, OC)、骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)主要反映骨转换、骨形成情况, β -I 型胶原羧基端肽(Beta C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen, β -CTX)主要反映骨吸收活性,监测其在血清中的表达水平有助于评估治疗效果^[4]。据此,本研究重点探讨滋肾降糖丸联合阿仑膦酸钠治疗老年 DOP 的效果及其对血清 B-ALP、OC、 β -CTX、OPG 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 3 月至 2020 年 4 月本院收治的老年 DOP 患者 74 例,纳入标准:①西医诊断标准:糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 提出的诊断标准^[5],骨质疏松符合《中国定量 CT(QCT)骨质疏松症诊断指南(2018)》^[6]中有关诊断标准;②中医诊断标准:DOP 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7],辨证为肾阴亏虚证:症见腰脊、下肢疼痛,下肢痿弱,腰膝酸软,步履艰难,活动不利,口干咽燥,神疲乏力,舌质红、少津、少苔,脉细数;③无明显肝肾功能异常;④近 15 d 内未服用影响钙磷代谢的药物^[8]。排除标准:①合并影响骨代谢相关疾病,如原发性甲亢、风湿、类风湿等;②其他疾病引起的骨质疏松症;③合并其他糖尿病急慢性并发症者^[9]。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 37 例。观察组男 24 例,女 13 例;年龄 65~83 岁,平均(73.41±4.62)岁;糖尿病病程 1~11 年,平均(6.84±0.51)年。对照组男 23 例,女 14 例;年龄 65~84 岁,平均(73.43±4.63)岁;糖尿病病程 1~11 年,平均(6.87±0.52)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组均给予严格控制饮食、适量运动干预,并给予常规降糖治疗,包括口服盐酸二甲双胍肠溶片(贵

州天安药业股份有限公司,国药准字 H20073382,规格:0.50 g)0.50 g/次,3 次/d,餐后 30 min 服用。口服格列齐特缓释片(安徽联谊药业股份有限公司,国药准字 H20067657,规格:30 mg)30 mg/次,1 次/d,晨起口服。在此基础上,对照组加服阿仑膦酸钠片(Merck Sharp & Dohme B.V.,国药准字 J20130085,规格:70 mg)治疗,70 mg/周,晨起空腹口服。观察组在对照组基础上加服滋肾降糖丸(由深圳市中医院制备提供,批号:粤 Z20070085)治疗,6 g/次,3 次/d。两组疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 血糖、股骨颈骨密度检测 治疗前后采用 EXC200 型全自动生化分析仪测定空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h-postprandial plasma glucose, 2 hPPG);采用双能 X 线吸收检测法测定股骨颈骨密度(Bone mineral density, BMD)。

1.3.2 疗效评定标准 显效:疼痛消失,FPG、2 hPPG 恢复正常,BMD 增加;有效:疼痛明显缓解,FPG、2 hPPG 明显改善,BMD 明显增加;无效:疼痛未见缓解甚至加重,血糖、BMD 等指标未见改善^[6]。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.3.3 骨代谢指标检测 治疗前后抽取空腹肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自广州达泰生物工程技术有限公司)检测 B-ALP、OC、 β -CTX、OPG 水平。

1.3.4 不良反应 治疗期间行“血、尿、便”常规检查,肝肾功能、心电图检查,并记录全身反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖、股骨颈骨密度比较

治疗后,两组 FPG、2 hPPG 均较治疗前降低,股骨颈 BMD 均较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后观察组 FPG、2 hPPG 低于对照组,股骨颈 BMD 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者疗效比较

观察组总有效率为 94.59%,高于对照组的 78.38%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清 B-ALP、OC、 β -CTX、OPG 水平比较

治疗后,两组血清 B-ALP、OC、OPG 水平均较治疗前升高, β -CTX 水平均较治疗前降低,差异有统计

表 1 两组患者治疗前后血糖、股骨颈骨密度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)				2 hPPG(mmol/L)				股骨颈 BMD(g/cm ²)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	37	10.79±0.85	7.18±0.52	22.037	0.000	13.68±1.25	8.68±0.47	22.774	0.000	0.57±0.03	0.90±0.07	26.357	0.000
对照组	37	10.83±0.86	8.54±0.66	12.849	0.000	13.64±1.23	9.71±0.72	16.773	0.000	0.58±0.03	0.71±0.05	13.561	0.000
t 值		0.201	9.846			0.139	7.2867			0.434	13.435		
P 值		0.841	0.000			0.890	0.000			0.156	0.000		

表 3 两组患者治疗前后血清 B-ALP、OC、β-CTX、OPG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	B-ALP(ng/mL)				OC(ng/mL)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	37	11.02±0.87	16.34±1.20	21.833	0.000	6.64±0.57	11.05±0.90	25.180	0.000
对照组	37	11.06±0.90	13.67±0.98	11.932	0.000	6.70±0.60	9.51±0.84	16.558	0.000
t 值		0.194	10.483			0.441	7.609		
P 值		0.846	0.000			0.661	0.000		

组别	n	β-CTX(ng/mL)				OPG(pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	37	0.60±0.05	0.38±0.02	24.850	0.000	200.12±15.24	270.37±23.51	15.252	0.000
对照组	37	0.61±0.05	0.46±0.03	15.648	0.000	203.34±15.37	245.48±18.20	10.760	0.000
t 值		0.860	13.496			0.905	5.092		
P 值		0.393	0.000			0.369	0.000		

表 2 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	37	23(62.16)	12(32.43)	2(5.41)	35(94.59)
对照组	37	13(35.14)	16(43.24)	8(21.62)	29(78.38)
χ ² 值					4.163
P 值					0.041

学意义($P<0.05$);且治疗后观察组血清 B-ALP、OC、OPG 水平均高于对照组,β-CTX 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗期间均未见“血、尿、便”常规异常,且行肝肾功能、心电图检查,未见异常。

3 讨论

DOP 的发生可能与糖尿病患者胰岛素缺乏或作用不足、胰岛素抵抗、内分泌功能紊乱有关,其可造成激素失衡、钙磷代谢障碍、骨转换作用失衡、骨量减少、骨骼微结构破坏、骨脆性增加、骨强度降低,从而引发 DOP^[10]。阿仑膦酸钠为双膦酸盐类药物,可通过抑制骨破坏、促进骨形成、增加皮质厚度及骨密度,从而减轻骨质疏松症,但整体疗效欠佳。

根据 DOP 临床特点,中医学将其归属于“骨痿”“骨枯”等范畴。DOP 的病因病机为消渴病阴虚内热,病久肾阴耗伤、耗气伤阳,入络兼瘀,病位在肾;肾气亏虚,阴精失于固摄,而致耗损;肾不生则髓不能满,骨失滋养,终致骨枯髓槁,骨质脆弱疏松,无以作强,而发为“骨痿”“骨枯”。因此多主张以滋阴补肾、填髓

益精为治之大法。

滋肾降糖丸由黄芪、生地黄、熟地黄、五味子、龟板、鳖甲、狗脊、仙灵脾等组成,方中黄芪补气升阳;生地黄生血脉,益精髓;熟地黄滋阴补血、益肾填精,与生地黄合用,大补肾中元气;五味子强阴益精;龟板益肾阴,益肾健骨,治肾虚骨痿;鳖甲滋阴潜阳,软坚散结;狗脊补肝肾、强腰脊、坚筋骨;仙灵脾补肾壮阳。诸药合用,全方共奏益气养阴、滋肾壮骨之功效。本研究结果显示,治疗后,观察组 FPG、2 hPPG 低于对照组,股骨颈 BMD 高于对照组($P<0.05$),且观察组总有效率为 94.59%,高于对照组的 78.38%($P<0.05$),与既往文献报道相吻合^[11]。究其缘由,滋肾降糖丸与阿仑膦酸钠联合治疗发挥协同增效作用,可进一步提升疗效,且滋肾降糖丸通过肾精双补使肾精充盈后,骨髓之生化有源,则骨骼强劲。

骨代谢指标在 DOP 发生、发展中发挥了重要作用^[12]。OC 参与类骨质的矿化过程,可促进骨形成;B-ALP 可促进骨矿化,其在血清中含量上调被认为是增加成骨细胞活性的标志,亦是骨吸收增加的矫正反应^[13]。OPG 为破骨细胞负性调节因子,可抑制前体破骨细胞分化,诱导成熟破骨细胞凋亡;β-CTX 参与破骨细胞吸收过程,可促进破骨细胞吸收^[14]。本研究结果显示,治疗后,观察组血清 B-ALP、OC、OPG 水平均高于对照组,β-CTX 水平低于对照组($P<0.05$)。李增英等^[15]的研究证实,滋肾降糖丸联合阿仑膦酸钠治疗可进一步提高 DOP 患者成骨细胞形成骨质,促进骨质形成,增加骨量,并修复骨组织细胞微结构损伤。此外,还可

抑制破骨细胞作用,抑制骨吸收,与本研究结果一致。从安全性出发,两组患者治疗期间均未见“血、尿、便”常规异常,且行肝肾功能、心电图检查,未见异常,提示中西医结合用药安全性较高。

综上所述,滋肾降糖丸联合阿仑膦酸钠治疗老年 DOP 的效果确切,可有效控制血糖,提高骨密度,改善骨代谢指标,安全有效,值得推广及应用。

[参考文献]

- [1] 卢艳慧,李春霖.老年 2 型糖尿病合并骨质疏松的临床进展[J].中华糖尿病杂志,2020,12(6):353-356.
- [2] 楚淑芳,赵恒侠,刘德亮,等.滋肾降糖丸对糖尿病性骨质疏松大鼠骨密度及骨形态学的影响[J].江西中医药,2018,49(5):44-47.
- [3] 范晓霞,姚勇利,胡耀嘉,等.利拉鲁肽联合阿法骨化醇治疗老年 2 型糖尿病合并骨质疏松的疗效及对骨保护蛋白、Apelin-13 的效果观察[J].中国糖尿病杂志,2020,28(5):341-344.
- [4] 毛成荣.TRACP5b、B-ALP、IGF-1 联合检测对骨质疏松症早期诊断价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(3):366-368.
- [5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classifications of diabetes mellitus and its complications [M]. Geneva: WHO, 1993:43.
- [6] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,马远征,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1567.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- [8] 赵进东,忻凌,余婵娟,等.中药治疗肾虚血瘀证 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者用药规律研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):942-945.
- [9] 朱慧静,杨明明,朱昕,等.中老年男性 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨转换标志物的变化[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,17(12):906-910.
- [10] 王盼,吴科锋,崔燎.不同阶段 2 型糖尿病诱发骨质疏松症的致病机制研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):619-624.
- [11] 周道成,赵恒侠,陈叶,等.中西医结合治疗糖尿病骨质疏松 20 例临床研究[J].江苏中医药,2016,48(7):44-46.
- [12] 李倩,邵晋康.抗骨质疏松症药物对糖尿病患者糖代谢及骨代谢的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(6):880-883.
- [13] 林琳,林安平.铁过载对绝经后骨质疏松患者骨密度和骨代谢的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(12):1747-1750.
- [14] 胡玲,邹艺,尹晓玲,等.阿法骨化醇联合唑来膦酸对骨质疏松症患者骨密度及 OPG、BMP-2 的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):93-96.
- [15] 李增英,李惠林,赵恒侠,等.滋肾降糖丸联合阿仑膦酸钠对糖尿病骨质疏松患者骨代谢的影响[J].中医临床研究,2019,11(17):40-42.

(收稿日期:2020-09-18)