

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.023

文章编号: 1005-8982 (2018) 25-00106-04

## 硫辛酸对 2 型糖尿病合并骨质疏松患者 骨代谢的影响

纪邦群, 刘达英, 赵龙英

(贵州省兴义市人民医院 内分泌科, 贵州 兴义 562400)

**摘要: 目的** 探讨硫辛酸辅助治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 合并骨质疏松的疗效及对骨代谢水平的影响。**方法** 选取 2015 年 1 ~ 12 月于兴义市人民医院接受治疗的 160 例 T2DM 合并骨质疏松作为研究对象, 按照随机数字表法随机分为对照组和观察组, 每组各 80 例。对照组患者给予常规治疗, 观察组患者在对照组基础上给予硫辛酸辅助治疗。3 个月后, 比较组间骨质疏松临床疗效、骨密度 (BMD) 及骨代谢水平。**结果** 3 个月后, 骨质疏松临床疗效显示, 观察组患者总有效率与对照组比较 (91.2% vs 80.0%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组高于对照组。治疗后, 两组腰椎、股骨颈 BMD、骨碱性磷酸酶 (BALP)、空腹血骨钙素 (BGP) 水平、人胶原交联羧基末端肽 (CTX) 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组患者腰椎、股骨颈 BMD 升高, BALP、BGP 水平升高, CTX 水平下降。**结论** 硫辛酸辅助治疗在 T2DM 合并骨质疏松中应用效果良好, 治疗有效率高, 能够改善患者临床症状, 增加骨密度, 并且能够改善骨代谢, 值得临床上进一步研究。

**关键词:** 硫辛酸; 2 型糖尿病合并骨质疏松; 骨密度; 骨代谢; 骨碱性磷酸酶; 骨钙素; 胶原交联羧基末端肽

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

## Effect of adjuvant therapy of thioctic acid on bone metabolism in patients of type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis

Bang-qun Ji, Da-ying Liu, Long-ying Zhao

(Department of Endocrinology, Xingyi People's Hospital, Xingyi, Guizhou 562400, China)

**Abstract: Objective** To investigate the curative efficacy of thioctic acid in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients complicated with osteoporosis and its effect on bone metabolism. **Methods** Totally 160 T2DM patients complicated with osteoporosis who received therapy in our hospital from January to December 2015 were selected as research objects. According to random number table method, the patients were randomly divided into two groups with equal number. The control group was given conventional treatment. Besides that, the observation group was given adjuvant therapy of thioctic acid. After 3 months, curative effect on osteoporosis, bone mineral density (BMD) and level of bone metabolism were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of treating osteoporosis in the observation group was statistically higher than that in the control group (91.2% vs. 80.0%,  $P < 0.05$ ). After the treatment, in comparison with the control group, the observation group had statistically higher BMD levels of lumbar vertebrae and collum femoris ( $P < 0.05$ ). As to bone metabolism, the observation group had statistically higher levels of bone alkaline phosphatase (BALP), fasting bone gla protein (BGP) and statistically lower level of human cross-linked carboxy-terminal telopeptide of collagen (CTX) than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Adjuvant therapy of thioctic acid is effective in treating T2DM patients complicated with osteoporosis with a high therapeutic effective rate. And it can significantly improve the clinic symptoms, increase BMD and

收稿日期: 2018-01-11

improve bone metabolism.

**Keywords:** thioctic acid; type 2 diabetes mellitus patients complicated with osteoporosis; bone mineral density; bone metabolism; bone alkaline phosphatase; bone gla protein; CTX

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是临床上常见的代谢性疾病, 发病率高, 并表现出逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。随着糖尿病病程延长, 糖尿病患者可出现维生素 D 代谢异常、钙磷减少、成骨细胞生长抑制等病理过程, 出现骨质疏松, 表现出骨疼痛、骨密度 (bone mineral density, BMD) 降低等症<sup>[2]</sup>。对于 T2DM 合并骨质疏松患者, 在控制血糖的同时, 如何缓解骨疼痛、增加骨密度、改善骨代谢是改善患者生活质量的重要环节。研究表明<sup>[3]</sup>, 氧化应激在骨质疏松的发生发展过程中具有促进作用, 为抗氧化剂治疗 T2DM 合并骨质疏松提供了理论基础, 但关于抗氧化剂硫辛酸在 T2DM 合并骨质疏松中应用的研究较少。本研究旨在探讨硫辛酸辅助治疗 T2DM 合并骨质疏松的疗效及对骨代谢水平的影响, 以期为该疾病的治疗提供更多临床证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2015 年 1 ~ 12 月贵州省兴义市人民医院接受治疗的 160 例 T2DM 合并骨质疏松作为研究对象。按照随机数字表法随机分为 2 组, 每组各 80 例。所有患者均符合 T2DM 的诊断标准<sup>[4]</sup>, 并确诊为骨质疏松 (骨密度  $< -2.5 D$ ), 并排除交流障碍、感染性疾病、肿瘤、免疫系统疾病、血液系统疾病、严重心肺、肝肾功能不全、存在药物应用禁忌、依从性差等患者。其中对照组男性 45 例, 女性 35 例; 年龄 46 ~ 76 岁, 平均  $(62.7 \pm 9.5)$  岁; 骨质疏松分级: 一级 18 例, 二级 50 例, 三级 12 例。观察组男性 48 例, 女性 32 例; 年龄 45 ~ 77 岁, 平均  $(63.4 \pm 10.3)$  岁; 骨质疏松分级: 一级 17 例, 二级 48 例, 三级 15 例。对照组和观察组性别比例、年龄及骨质疏松分级等基线资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 均衡性好, 具有可比性。所有患者对治疗方案知情同意, 自愿参与本研究, 并签订知情同意书。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组给予常规治疗, 主要包括控制血糖, 应用维生素 D、降钙素、二磷酸化合物等药物治疗。观察组患者在对照组基础上给予硫辛酸注射

液 (重庆药有制药有限公司, 国药准字 H20066706) 辅助治疗, 给药方案: 硫辛酸注射液 600 mg+ 生理盐水 250 ml 静脉滴注, 1 次/d, 2 周为 1 个疗程。休息 2 周后进行第 2 个疗程治疗, 共治疗 3 个疗程。

**1.2.2 疗效评价及观察指标** 3 个月后, 进行骨质疏松临床疗效评价, 标准如下: 显效, 经过治疗, 患者骨痛症状基本消失, BMD 较前升高; 有效, 经过治疗, 患者骨痛症状仍然存在, 但减轻, BMD 有所升高; 无效, 经过治疗, 患者骨痛临床症状及 BMD 无改善甚至进一步加重。治疗总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100.0\%$ 。治疗前后, 采用 BMD 检测仪检测比较组间腰椎 ( $L_1 \sim L_4$ ) 和股骨颈 (双侧) BMD。并抽取患者静脉血, 检查比较组间骨代谢指标骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP)、空腹血骨钙素 (bone gla protein, BGP)、人胶原交联羧基末端肽 (cross-linked carboxy-terminal telopeptide of collagen, CTX) 水平, 其中 BALP、CTX 采用双抗体夹心 ELISA 法检测 (批号: 20140601, 20120921), BGP 采用放射免疫法检测 (批号: 20130724), 试剂盒均购于南京森贝伽生物科技有限公司。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验, 其中治疗前或治疗后两组比较采用成组  $t$  检验, 每组治疗前后比较采用配对  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效比较

治疗后, 骨质疏松临床疗效显示, 两组患者治疗总有效率分别为 91.2% 和 80.0%, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组总有效率高于对照组。见表 1。

### 2.2 BMD 比较

治疗前, 两组患者腰椎、股骨颈 BMD 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者上述部位 BMD 均有所增加, 组间比较差异有统计学意

表 1 两组临床疗效比较 [n=80, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	34 (42.5)	30 (37.5)	16 (20.0)	64 (80.0)
观察组	42 (52.5)	31 (38.8)	7 (8.8)	73 (91.2)
$\chi^2$ 值				4.112
P 值				0.043

义 ( $P < 0.05$ ), 且观察组患者腰椎、股骨颈 BMD 高于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后 BMD 比较 ( $n=80, g/cm^2, \bar{x} \pm s$ )

组别	腰椎		t 值	P 值	股骨颈		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	0.72 ± 0.06	0.81 ± 0.05	10.307	0.000	0.67 ± 0.05	0.75 ± 0.06	9.162	0.000
观察组	0.74 ± 0.07	0.89 ± 0.03	17.617	0.000	0.65 ± 0.09	0.82 ± 0.08	12.627	0.000
t 值	1.940	12.271			1.737	6.261		
P 值	0.054	0.000			0.084	0.000		

表 3 两组治疗前后骨代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BALP/ (u/L)		t 值	P 值	BGP/ (μg/L)		t 值	P 值	CTX/ (μg/ml)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	36.21 ± 8.43	48.15 ± 9.27	8.523	0.000	6.43 ± 1.12	7.79 ± 1.26	7.216	0.000	435.62 ± 74.56	389.53 ± 63.18	4.218	0.000
观察组	37.54 ± 8.62	57.63 ± 10.24	13.424	0.000	6.38 ± 1.07	9.06 ± 1.28	14.368	0.000	436.25 ± 72.94	247.92 ± 60.23	17.808	0.000
t 值	0.987	6.139			0.289	6.324			0.054	14.510		
P 值	0.325	0.000			0.773	0.000			0.957	0.000		

### 3 讨论

T2DM 是由胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足导致的以高血糖为主要临床特征的慢性代谢性疾病, 长期存在的高葡萄糖毒性、胰岛素抵抗或缺乏、微血管病变等因素可破坏骨组织微结构, 增加骨吸收, 减少骨形成, 降低骨量, 出现骨质疏松并发症, 显著增加骨折发生风险<sup>[5]</sup>。相关数据显示<sup>[6]</sup>, T2DM 合并骨质疏松的发生率高达 20% ~ 60%, 患者可出现骨痛症状, 并容易发生骨折, 影响患者生活质量。维生素 D、降钙素、二磷酸化合物等药物是骨质疏松的常规治疗药物, 在 T2DM 合并骨质疏松中具有一定的治疗效果。目前, 为了提高疗效, 临床上仍然在不断探讨 T2DM 合并骨质疏松的有效治疗方案。

研究显示<sup>[7]</sup>, 氧化应激与骨质疏松密切相关。氧化应激条件下, 活性氧不断产生, 一方面削弱骨形成

### 2.3 骨代谢指标比较

治疗前, 两组患者 BALP、BGP、CTX 等骨代谢指标水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者上述骨代谢指标均有所改善, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后 BALP、BGP、CTX 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组较对照组治疗后 BALP、BGP 水平升高, CTX 水平下降。见表 3。

相关细胞向成骨细胞定向分化, 降低成骨细胞的骨形成作用, 另一方面促进破骨细胞分化成熟, 参与骨基质降解, 打破骨形成和破骨吸收之间的平衡, 促进骨质疏松的发生<sup>[8]</sup>。这些研究为抗氧化剂治疗骨质疏松提供了重要理论基础。研究显示<sup>[9]</sup>, 硫辛酸具有独特的双硫键, 是一种强效的抗氧化剂, 不仅能够直接清除单次氯酸、过氧化氢、羟基、过氧化物等活性氧, 而且能够再生其他抗氧化剂, 共同参与抗氧化过程, 增强抗氧化作用, 在骨质疏松中具有良好的应用基础。但目前关于硫辛酸辅助治疗 T2DM 合并骨质疏松的研究较少。本研究中, 与常规治疗组相比, 硫辛酸辅助治疗组患者骨质疏松有效率明显提高, 治疗后腰椎、股骨颈 BMD 明显增加, 结果表明硫辛酸辅助治疗在改善 T2DM 合并骨质疏松患者骨痛临床症状、增加 BMD 方面具有更显著的优势, 这主要与硫辛酸通过抗氧化应激, 促进骨形成和破骨吸收平衡有关。

罹患骨质疏松后, 患者多种骨代谢指标发生变化, 可以反映疾病的严重程度、治疗效果及预后<sup>[10]</sup>。其中 BALP 来源于成骨细胞, 是机体骨基质矿化过程中所必需的一种物质, 而 BGP 由成骨细胞、成牙质细胞及肥大软骨细胞分泌, 两者均可以作为骨形成的特异性指标<sup>[11-12]</sup>。CTX 是 I 型胶原交联末端肽, 可以特异性反映骨吸收<sup>[13]</sup>。与健康人群比较, 骨质疏松患者 BALP、BGP 等骨形成指标水平降低, 而骨吸收指标 CTX 水平升高<sup>[14]</sup>。本研究中, 两组患者治疗后 BALP、BGP、CTX 水平均有所改善, 而与常规治疗组比较, 硫辛酸辅助治疗组患者 BALP、BGP 水平升高, CTX 水平降低, 结果表明硫辛酸辅助治疗能够有效改善 T2DM 合并骨质疏松患者的骨代谢指标, 这也从侧面说明硫辛酸能够促进骨形成, 抑制骨吸收, 提高治疗效果。

综上所述, 硫辛酸辅助治疗在 T2DM 合并骨质疏松中应用效果良好, 治疗有效率高, 能够改善患者临床症状、增加骨密度, 并且能够明显改善骨代谢, 临床上值得进一步研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] MALENICA M, PRNJAVORAC B, CAUSEVIC A, et al. Use of databases for early recognition of risk of diabetic complication by analysis of liver enzymes in type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Inform Med*, 2016, 24(2): 90-93.
- [2] 张在慧. 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.
- [3] 吴骞, 陈建庭. 氧化应激在骨质疏松中的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(3): 222-224.
- [4] 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 5-6.
- [5] 方向明, 王玉容, 叶文春, 等. 唑来膦酸注射液治疗 62 例绝经后糖尿病骨质疏松患者的临床观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8): 949-951.
- [6] SCHWARTZ A V, SELLMAYER D E, STROTMAYER E S, et al. Diabetes and bone loss at the hip in elder black and white adults[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(4): 596-603.
- [7] 易莉娟, 田旭, 宋国敏, 等. 氧化应激与糖尿病骨质疏松症相关性研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(1): 99-103.
- [8] 周年, 刘波, 徐彭. 氧化应激与骨质疏松症的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(12): 1485-1489.
- [9] 姚伟峰, 黄雌友, 吴卫国, 等.  $\alpha$ -硫辛酸对早期糖尿病肾病患者氧化应激和血管内皮功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2): 359-360.
- [10] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等. 骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012年版)(日本骨质疏松症学会制定)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(7): 645-657.
- [11] 胡芯源. 骨源性碱性磷酸酶预测骨质疏松骨折患者再骨折的意义[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, (6): 640-643.
- [12] 易伟莲, 廖德权, 林柏云, 等. 绝经后骨质疏松症患者性激素、细胞因子及骨代谢指标的变化及关系[J]. *检验医学*, 2012, 27(4): 296-298.
- [13] LAPPI F, SIMONETTI M, MICHIELI R, et al. Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care[J]. *Bone*, 2012, 50(1): 85-90.
- [14] 高飞, 乔巨峰, 高锋, 等. 骨代谢指标在骨质疏松患者椎体变形中的意义[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(24): 3803-3807.

(张蕾 编辑)