

## · 临床研究 ·

# 健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠治疗糖尿病合并骨质疏松症的疗效观察

刘德峰<sup>1</sup> 刘爱茹<sup>2</sup> 高娟娟<sup>2</sup> 姜文慧<sup>2</sup> 于文霞<sup>2</sup> 张鹏<sup>2</sup> 苏秀海<sup>2</sup> 王丛香<sup>3</sup>

(1. 河北省沧州中西医结合医院骨科院区脊柱脊髓外三科, 沧州 061000; 2. 河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病一科, 沧州 061000; 3. 河北省沧州中西医结合医院骨科院区内分泌糖尿病科, 沧州 061000)

**【摘要】目的** 观察健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠治疗糖尿病合并骨质疏松症(DOP)的临床疗效。**方法** 选取2021年6月—2022年6月河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病科门诊收治的DOP患者106例,采用随机数字表法分为2组。对照组53例给予阿仑膦酸钠片治疗,观察组53例给予健脾益气活血汤内服+阿仑膦酸钠片治疗。6个月后观察2组临床疗效;比较治疗前后2组糖代谢指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)],骨密度,中医证候积分,血液流变学指标[血浆黏度(PV)、全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)、红细胞聚集指数(EAI)],以及血清骨代谢生化指标[碱性磷酸酶(ALP)、I型原胶原N-端前肽(P1NP)、I型胶原交联C-末端肽β-降解产物(β-CTX)],胰岛素样生长因子1(IGF-1),趋化素(Chemerin)水平;统计2组不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率88.68%,高于对照组的73.58%( $P<0.05$ )。治疗后,2组血清FPG、HbA<sub>1c</sub>、FINS水平及HOMA-IR均较治疗前降低( $P<0.05$ );观察组血清FINS水平及HOMA-IR均低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,2组L<sub>1-4</sub>骨密度均较治疗前增加( $P<0.05$ ),中医证候积分较治疗前降低( $P<0.05$ );观察组L<sub>1-4</sub>骨密度、中医证候积分与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组股骨颈、全髋骨密度均高于治疗前( $P<0.05$ ),对照组与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );2组PV、HBV、LBV、EAI均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组PV、HBV、LBV、EAI低于对照组( $P<0.05$ );2组血清ALP、P1NP、β-CTX水平均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组血清ALP、P1NP、β-CTX水平低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,2组血清IGF-1水平较治疗前升高( $P<0.05$ ),血清Chemerin水平较治疗前降低( $P<0.05$ );且观察组血清IGF-1水平高于对照组( $P<0.05$ ),血清Chemerin水平低于对照组( $P<0.05$ )。治疗过程中,对照组发生恶心1例、头痛1例,观察组发生恶心2例、腹痛1例,2组不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠治疗DOP的整体疗效确切,其作用可能与该中西医结合方案能有效改善患者胰岛素抵抗、纠正血液流变学异常以及调节血清骨代谢生化指标、IGF-1、Chemerin水平有关。

**【关键词】** 糖尿病;骨质疏松症;健脾益气活血汤;阿仑膦酸钠

**DOI:** 10.16025/j.1674-1307.2023.10.005

2015-2017年糖尿病(DM)相关流行病学调查显示,我国≥18岁人群DM患病率已增至11.2%,其中2型糖尿病(T2DM)占90%以上<sup>[1]</sup>,DM已成为我国面临的严峻公共卫生问题。作为慢性代谢性疾病,DM常引起骨组织代谢异常,出现以骨微结构破坏和骨量减少为特点的骨质疏松症(OP),造成患者脆性增加。相关资料显示,DM患者中OP的发生率达20%~60%,OP及骨折发生率均明显高于非DM人群<sup>[2]</sup>。糖尿病合并骨质疏松症(DOP)早期以活动受限、疼痛等为主要临床

表现,严重者出现骨骼畸形,该病可显著增加患者心血管事件、骨折风险及再入院率,且病情隐匿,多于病理性骨折等不良事件发生后被发现,大大增加了致残、致死率<sup>[3]</sup>。目前西医一般采用在充分控制血糖基础上配合抗OP药物治疗。阿仑膦酸钠有较强的抗骨吸收活性,其作为二磷酸盐类药物,是治疗OP常用的骨代谢调节剂<sup>[4]</sup>。然而常规西药治疗DOP的作用靶点较为单一,且长期服用耐受性较差,中医药治疗从整体出发,与常规西药结合可发挥独特优势<sup>[5]</sup>。中医学认为,

**基金项目:**河北省中医药管理局科研计划项目(2022600)

**作者简介:**刘德峰,男,41岁,硕士,副主任医师。研究方向:中医及中西医结合骨外科学。

**引用格式:**刘德峰,刘爱茹,高娟娟,等.健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠治疗糖尿病合并骨质疏松症的疗效观察[J].北京中医药,2023,42(10):1069-1075.

DOP 病机以脾、肾等脏腑失调为本，瘀血阻络为标，脾虚血瘀证为其常见中医证型。健脾益气活血汤为笔者医院协定方，有健脾益气、活血化瘀功效，本研究以近年来收治的 DOP 患者作为研究对象，应用健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠进行治疗，并进一步分析该方案对患者血液流变学、血清骨代谢生化指标及其他相关指标水平的影响，报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病科门诊收治的 DOP 患者 106 例，按随机数字表法分为 2 组，各 53 例。观察组中男 31 例，女 22 例；年龄 42~73 岁，平均  $(60.38 \pm 7.69)$  岁；DM 病程 5~13 年，平均  $(8.38 \pm 1.87)$  年；OP 病程 3~9 年，平均  $(4.95 \pm 1.03)$  年；体质指数 (BMI) 17.86~26.94 kg/m<sup>2</sup>，平均  $(22.46 \pm 2.17)$  kg/m<sup>2</sup>。对照组中男 28 例，女 25 例；年龄 40~74 岁，平均  $(58.93 \pm 8.51)$  岁；DM 病程 5~14 年，平均  $(8.99 \pm 2.18)$  年；OP 病程 2~9 年，平均  $(4.60 \pm 1.25)$  年；BMI 18.34~27.52 kg/m<sup>2</sup>，平均  $(22.92 \pm 2.45)$  kg/m<sup>2</sup>。2 组一般资料比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准 (20210063)。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断：参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》<sup>[6]</sup> 中 DM 的诊断标准；《原发性骨质疏松症基层诊疗指南 (2019 年)》<sup>[7]</sup> 中 OP 的诊断标准。

1.2.2 中医辨证：参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》<sup>[8]</sup> 并结合临床拟定 DOP 脾虚血瘀证辨证标准：主症：体瘦肌弱，骨节刺痛，痛有定处，腰背酸痛；次症：肢体麻木，神疲倦怠，面色萎黄，食少纳呆，大便异常，腹胀；舌质紫暗，苔白或薄白，脉细涩或细弦。具备全部主症+3 项及以上次症，结合舌脉，方可作出诊断。

### 1.3 纳入标准

符合中西医诊断标准；年龄 40~75 岁；无精神疾病及认知功能障碍史；近 6 个月内未使用抗 OP 相关中西医药物，未使用雌激素、糖皮质激素等可影响观察指标的药物；自愿签署知情同意书；无双膦酸盐类药物使用禁忌证。

### 1.4 排除标准

合并肝肾等脏器功能异常；伴有甲状腺疾病、风湿性疾病等其他影响骨代谢的疾病；存在微血管病变、酮症酸中毒等其他 DM 并发症；妊娠或哺乳期女性；严重营养不良或贫血；免疫缺陷或恶性肿瘤对健脾益气活血汤中任何成分过敏；病理性骨折或骨质疏松并发骨折。

## 2 治疗与观察方法

### 2.1 治疗方法

2 组均给予健康宣教、合理运动等基础干预，同时进行降糖治疗，补充钙剂、维生素 D。

2.1.1 对照组：予阿仑膦酸钠片 (成都天台山制药股份有限公司，国药准字 H20093091，70 mg/片)，1 片/次，1 次/周，于早餐前 30 min 空腹以温开水送服。

2.1.2 观察组：在对照组治疗基础上，予健脾益气活血汤口服，处方：太子参 30 g，茯苓 12 g，白术 12 g，陈皮 12 g，黄芪 30 g，山药 9 g，丹参 30 g，当归 15 g，川牛膝 15 g，葛根 15 g，骨碎补 9 g，杜仲 10 g，桑寄生 15 g，炙甘草 9 g。由医院制剂室加工成颗粒剂，1 剂/d，分早晚温水冲服。

2 组均以 6 个月为 1 个疗程。

### 2.2 观察指标与方法

2.2.1 糖代谢指标：运用生化分析仪 (日本 HITACHI 公司，7080 型)，以葡萄糖氧化酶法试剂盒 (上海谷研生物科技有限公司) 测定血清空腹血糖 (FPG) 水平；使用糖化血红蛋白分析仪 (深圳市雷诺华科技实业有限公司，LD-500 型)，以高效液相色谱法试剂盒 (深圳普门科技股份有限公司) 测定血清糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 水平；选用化学发光免疫分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，CL-2000i 型)，以化学发光法试剂盒 (上海透景生命科技股份有限公司) 检测血清空腹胰岛素 (FINS) 水平，并采用稳态模式评估法 (HOMA)<sup>[9]</sup> 计算胰岛素抵抗指数 ( $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ )。

2.2.2 骨密度：采用双能 X 线骨密度仪 (日本 ALOKA 公司，DCS-600EXV 型) 进行骨密度检测，检测范围包括腰椎 L<sub>1-4</sub>、股骨颈、全髋。

2.2.3 中医证候积分<sup>[8]</sup>：根据脾虚血瘀证各项主症无、轻、中、重程度，依次计 0、2、4、6 分；次症依次计 0、1、2、3 分。中医证候积分范围为 0~42 分，分数越高表明症状越严重。

2.2.4 血液流变学指标：选用血流变检测仪（无锡市康尔生电子科技有限公司，KES-900A 型）测定患者血浆黏度（PV），全血高、低切黏度（HBV 和 LBV），红细胞聚集指数（EAI）。

2.2.5 骨代谢生化及其他相关指标：分别于治疗前后空腹采集患者肘静脉血 6 mL，离心（3 000 r/min、半径 13.5 cm）15 min 后分离血清，-40℃分装冻存；以连续监测法检测血清碱性磷酸酶（ALP）水平，酶联免疫法检测血清 I 型原胶原 N-端前肽（PINP）、I 型胶原交联 C-末端肽  $\beta$ -降解产物（ $\beta$ -CTX）、胰岛素样生长因子 1（IGF-1）、趋化素（Chemerin）水平，操作均按说明书进行。

2.2.6 不良反应：观察治疗期间 2 组胃肠道反应（如恶心、腹痛、消化不良等）、头痛、皮肤瘙痒、血钙降低等不良反应发生情况。

### 2.3 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示，组间比较采用独立样本  $t$  检验，组内比较采用配对  $t$  检验；计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 疗效观察

### 3.1 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》<sup>[8]</sup> 拟定：显效：临床症状体征（疼痛、乏

力、活动受限等）消失或基本消失，证候积分减少 $\geq 70\%$ ，骨密度增加；有效：临床症状体征明显改善， $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 70\%$ ，骨密度未下降；无效：证候积分减少 $< 30\%$ ，临床症状等均未好转，甚或加重。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数 $\times 100\%$ 。

### 3.2 结果

3.2.1 2 组临床疗效比较：观察组显效 24 例、有效 23 例、无效 6 例，总有效率为 88.68%；对照组显效 17 例、有效 22 例、无效 14 例，总有效率为 73.58%。观察组总有效率高于对照组，2 组间差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

3.2.2 2 组治疗前后糖代谢指标比较：治疗前，2 组血清 FPG、HbA<sub>1c</sub>、FINS 水平及 HOMA-IR 比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗后，2 组血清 FPG、HbA<sub>1c</sub>、FINS 水平及 HOMA-IR 均较治疗前降低（ $P<0.05$ ）；观察组血清 FINS 水平及 HOMA-IR 低于对照组（ $P<0.05$ ）。见表 1。

3.2.3 2 组治疗前后骨密度比较：治疗前，2 组腰椎 L<sub>1-4</sub>、股骨颈、全髌骨密度比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗后，2 组 L<sub>1-4</sub> 骨密度均较治疗前增加（ $P<0.05$ ），观察组股骨颈、全髌骨密度均高于治疗前（ $P<0.05$ ）；且观察组 L<sub>1-4</sub> 骨密度高于对照组（ $P<0.05$ ）。见表 1。

表 1 2 组治疗前后糖代谢指标、骨密度比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	糖代谢指标				骨密度		
			FPG(mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)	FINS( $\mu$ U/mL)	HOMA-IR	腰椎 L <sub>1-4</sub>	股骨颈	全髌
观察组	53	治疗前	8.95 $\pm$ 1.83	8.25 $\pm$ 1.27	11.23 $\pm$ 1.70	4.36 $\pm$ 1.13	0.71 $\pm$ 0.06	0.63 $\pm$ 0.06	0.59 $\pm$ 0.03
		治疗后	5.89 $\pm$ 0.67*	6.23 $\pm$ 0.54*	7.48 $\pm$ 1.33* $\Delta$	2.19 $\pm$ 0.65* $\Delta$	0.78 $\pm$ 0.05* $\Delta$	0.65 $\pm$ 0.04*	0.62 $\pm$ 0.05*
对照组	53	治疗前	9.10 $\pm$ 1.96	8.40 $\pm$ 1.41	10.89 $\pm$ 1.65	4.24 $\pm$ 1.17	0.72 $\pm$ 0.08	0.62 $\pm$ 0.05	0.60 $\pm$ 0.05
		治疗后	6.08 $\pm$ 0.75*	6.39 $\pm$ 0.62*	9.02 $\pm$ 1.69*	2.58 $\pm$ 0.78*	0.75 $\pm$ 0.07*	0.63 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.06
$t$ 值			1.375	1.417	5.213	2.796	2.539	1.806	0.932
$P$ 值			0.172	0.160	<0.001	0.006	0.013	0.074	0.353

与治疗前比较，\* $P<0.05$ ；与对照组比较， $\Delta P<0.05$

3.2.4 2 组治疗前后中医证候积分比较：治疗前，观察组中医证候积分（26.88 $\pm$ 3.95）分，对照组为（27.12 $\pm$ 4.03）分，2 组间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗后，观察组中医证候积分（7.56 $\pm$ 1.47）分，对照组为（10.18 $\pm$ 2.26）分，均较治疗前下降（ $P<0.05$ ）；2 组间比较，差异亦有统计学意义（ $t=7.075$ ， $P<0.001$ ）。

3.2.5 2 组治疗前后血液流变学指标比较：治疗前，2 组骨血液流变学指标比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗后，2 组 PV、HBV、LBV、EAI 均较治疗前降低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；且观察组 PV、HBV、LBV、EAI 低于对照组（ $P<0.05$ ）。见表 2。

3.2.6 2 组治疗前后血清骨代谢生化指标水平比

表 2 2 组治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	PV(mPa·s)	HBV(mPa·s)	LBV(mPa·s)	EAI
观察组	53	治疗前	1.88±0.25	6.97±1.26	14.45±2.20	5.15±0.82
		治疗后	1.54±0.16 <sup>*△</sup>	6.43±0.87 <sup>*△</sup>	10.59±1.44 <sup>*△</sup>	3.91±0.55 <sup>*△</sup>
对照组	53	治疗前	1.85±0.23	7.10±1.33	14.27±1.98	5.29±0.93
		治疗后	1.77±0.24 <sup>*</sup>	6.82±1.01 <sup>*</sup>	12.26±1.73 <sup>*</sup>	4.36±0.74 <sup>*</sup>
<i>t</i> 值			5.805	2.130	5.401	3.553
<i>P</i> 值			<0.001	0.035	<0.001	<0.001

与治疗前比较, \**P*<0.05; 与对照组比较, △*P*<0.05

较: 治疗前, 2 组血清骨代谢生化指标水平比较, 差异无统计学意义 (*P*>0.05)。治疗后, 2 组血清 ALP、P1NP、β-CTX 水平均较治疗前降低, 差异有统计学意义 (*P*<0.05); 且观察组血清 ALP、P1NP、β-CTX 水平低于对照组 (*P*<0.05)。见表 3。

### 3.2.7 2 组治疗前后血清 IGF-1、Chemerin 水平比

较: 治疗前, 2 组血清 IGF-1、Chemerin 水平比较, 差异无统计学意义 (*P*>0.05)。治疗后, 2 组血清 IGF-1 水平较治疗前升高, 血清 Chemerin 水平较治疗前降低, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05); 且观察组血清 IGF-1 水平高于对照组, 血清 Chemerin 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清骨代谢生化指标及 IGF-1、Chemerin 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	骨代谢生化指标			IGF-1(μg/L)	Chemerin(ng/mL)
			ALP(U/L)	P1NP(ng/mL)	β-CTX(μg/L)		
观察组	53	治疗前	72.37±10.05	41.28±6.74	0.27±0.06	99.63±10.85	88.36±9.22
		治疗后	65.56±8.24 <sup>*△</sup>	35.31±5.05 <sup>*△</sup>	0.23±0.05 <sup>*△</sup>	150.29±11.24 <sup>*△</sup>	59.21±8.15 <sup>*△</sup>
对照组	53	治疗前	70.46±9.88	42.22±7.05	0.29±0.07	103.32±12.33	86.75±10.10
		治疗后	61.71±7.92 <sup>*</sup>	30.76±6.11 <sup>*</sup>	0.26±0.06 <sup>*</sup>	136.51±14.07 <sup>*</sup>	66.49±8.79 <sup>*</sup>
<i>t</i> 值			2.452	4.179	2.796	5.571	4.421
<i>P</i> 值			0.016	<0.001	0.006	<0.001	<0.001

与治疗前比较, \**P*<0.05; 与对照组比较, △*P*<0.05

### 3.3 2 组不良反应发生情况比较

对照组发生恶心、头痛各 1 例; 观察组发生恶心 2 例, 腹痛 1 例。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 (*P*>0.05)。

## 4 讨论

一般认为, DOP 的致病因素主要可能涉及胰岛素相对不足、氧化应激、高血糖状态、糖基化终末产物蓄积、细胞因子和激素变化、遗传、微血管病变等<sup>[10]</sup>。因此, DOP 治疗的关键在于明确骨转化机制及骨量变化, 其中抑制骨吸收或促进骨形成是最直接的方法。阿仑膦酸钠是临床应用最广泛的骨吸收抑制剂之一, 可通过抑制破骨细胞前体细胞分化、促进破骨细胞凋亡、降低破骨细胞活性、阻断骨吸收信号等途径, 削弱破骨细胞介导的骨吸收, 有效增加骨密度; 同时本品无

矿化抑制作用, 利于骨质形成, 提高骨生物力学性能<sup>[11]</sup>。但由于 DOP 发病机制复杂, 可考虑中西医结合方案以利于多管齐下达到进一步改善整体病情和减轻药物不良反应的目的。

DOP 就临床表现可归于中医学“消渴”“骨痿”等范畴。该病以脾肾亏虚、瘀血阻络为基本病机, 其中脾为气血生化之源, 消渴之发病与胃火偏旺、消灼水谷有关, 燥热伤之脾胃, 导致脾阴不足, 脾虚运化失职, 水谷精微不能输布周身, 肌肉骨骼失养而渐消瘦发为骨痿; 且脾失健运则肾之精气无以充养, 骨髓生化无源, 骨骼痿弱无力。此外, 消渴病发展过程中由于燥热内盛, 津液耗伤, 血脉亏虚, 津随血耗, 致瘀血形成, 另外, 阳气虚衰、脾胃虚弱日久皆可使血行减慢, 瘀阻脉络; 一旦形成血瘀, 经脉阻滞, 不通则痛, 精微失布, 骨骼失养, “脾虚”与“血

瘀”相互影响，加重骨痿。因此，治疗应以扶正祛邪为原则，注重健脾、益气、生髓等固本之法，兼施活血祛瘀、行气止痛等祛邪之法，标本兼顾。健脾益气活血汤是笔者医院临床经验总结方，方中重用太子参，其归脾、肺经，有补气健脾、润肺生津之效；茯苓、白术健脾和胃，利水除湿；此三者共为君药。陈皮行气止痛，燥湿化痰；黄芪补气升阳，利水消肿；山药补益脾阴；丹参则可祛瘀止痛、活血通经；当归为补血要药，善于养血活血，调经止痛；以上五者共为臣药。川牛膝能引血下行，逐瘀通经，通利关节；葛根滋阴生津；骨碎补、杜仲、桑寄生利于补肾强骨，此五者共为佐药。炙甘草为使药，调和诸药。全方重用健脾益气诸药，配伍活血、壮骨之品，可共奏健脾利湿、益气生津、行气活血、化瘀止痛、强筋健骨等功效，正切中 DOP 脾虚血瘀证之中医病机要点，为该病标本兼治之良方。药理学研究<sup>[12-14]</sup>表明，本方中所用太子参、茯苓、白术、山药、葛根等多味药材均有一定的降糖、调脂、调节胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗等作用；黄芪可通过调控 Toll 样受体信号通路、破骨细胞分化通路、雌激素通路等，发挥抗氧化应激、双向调节骨代谢、改善骨微结构及促进成骨细胞增殖分化等多靶点的药理作用；杜仲有效成分具有调节性激素水平、调控护骨素及骨代谢相关细胞因子表达的作用，从而参与骨重建细胞分化、促进成骨-破骨代谢平衡。本研究结果显示，采用健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠治疗的 DOP 患者，在总有效率、改善胰岛素抵抗、增加骨密度及降低中医证候积分等方面均显著优于单用阿仑膦酸钠治疗。同时两种治疗方案的药物不良反应均少而轻微，故安全性较高。

持续高血糖状态可通过改变红细胞膜脂蛋白成分、促进血红蛋白糖基化，使红细胞膜稳定性遭到破坏，红细胞内黏度增加、聚集性增强，进而降低血液流动性；同时过高的血糖浓度会提高血浆渗透压，导致细胞中水分大量丢失，进一步引起血液黏度的增加<sup>[15]</sup>。而异常的血液流变学可引起机体血液循环和微循环障碍，导致肾脏、性腺、骨组织等与骨代谢密切相关的组织器官缺血缺氧及酸性代谢物堆积，从而影响钙、磷等骨盐的吸收与运输，骨质来源缺乏，促使 OP 的发生发展<sup>[16]</sup>。本研究中，2 组治疗后 PV、HBV、

LBV、EAI 均显著降低，且均以观察组下降更明显；提示健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠在改善 DOP 患者血液流变学方面的效果较单用阿仑膦酸钠更突出，从而利于患者骨骼系统微循环功能的恢复，促进骨骼营养物质的吸收和代谢，增加骨密度。分析原因可能与健脾益气活血汤方中丹参、当归、牛膝等中药具有的活血化瘀之功效有关。

骨代谢生化指标可有效反映机体骨转换状态，其中 ALP、P1NP 为骨形成标志物，前者是在成骨过程中水解磷酸酶的一组糖蛋白酶，利于骨基质矿化；后者为 I 型胶原（即矿化骨中唯一的胶原类型）合成过程中的副产物，其含量反映成骨细胞活力；二者可共同反映体内骨形成状况。 $\beta$ -CTX 则是 I 型胶原分解代谢的产物，其水平与破骨细胞的骨吸收活性具有一致性，是骨吸收的有效标志物<sup>[17]</sup>。本研究发现，2 组治疗后血清 ALP、P1NP 及  $\beta$ -CTX 水平均显著下降，但治疗后观察组血清 ALP、P1NP 水平均显著高于对照组，血清  $\beta$ -CTX 水平则显著低于对照组；提示健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠相对于单纯阿仑膦酸钠更有助于纠正 DOP 患者体内骨转换失衡的病理状态。究其原因阿仑膦酸钠可通过抑制 DOP 患者骨转换速率，使体内破骨细胞和成骨细胞活性均降低，而健脾益气活血汤具备的增加成骨细胞活性、双向调控骨代谢及改善血液流变学等相关药理作用，可使骨形成大于骨吸收的优势进一步扩大，从而更利于抑制 DOP 患者的骨量丢失。

IGF-1 是调节糖代谢与骨代谢的重要细胞因子，一方面能调节胰岛素分泌，降低血糖；另一方面可通过刺激骨胶原合成、促进成骨细胞分化、抑制骨胶原降解等，增加骨基质形成<sup>[18]</sup>。Chemerin 属于新发现的脂肪因子，能通过激活炎症信号、刺激造血干细胞向破骨细胞分化及促进骨髓间充质干细胞成脂分化而抑制成骨细胞分化等途径，影响糖代谢与骨重塑过程<sup>[19]</sup>。本研究中，治疗后 2 组血清 IGF-1 含量均显著升高，血清 Chemerin 浓度则均显著降低，且均以观察组改善更显著；提示在阿仑膦酸钠基础上联用健脾益气活血汤内服治疗能更好地调节 DOP 患者体内 IGF-1、Chemerin 表达，从而有助于改善糖代谢及骨代谢，利于延缓病情进展。分析原因可能与健脾益气活血汤中相关中药成分可通过调控 IGF-

1、Chemerin 等细胞因子表达, 发挥调节糖代谢及骨代谢的作用有关<sup>[20-21]</sup>。

本研究局限性: (1)本研究为单中心、小样本、无安慰剂的研究, 故研究结果可能存在一定的偏倚, 有关结果与结论尚需更大规模的前瞻性、多中心、安慰剂的随机对照临床试验进一步验证与补充。(2)本研究疗程为 6 个月, 相对较长, 并未充分考虑患者治疗期间可能存在的中医证型演变, 故亦可能造成本研究结果出现偏倚; 同时考虑到患者骨密度的改善需要一定时间的积累, 为此对于后续此类临床试验, 笔者建议在患者 6 个月治疗期间对其中医证型进行定期评估, 将治疗期间中医证型演变者予以剔除, 减少偏倚。

综上所述, 健脾益气活血汤联合阿仑膦酸钠治疗 DOP 的安全性较高, 总体疗效确切, 能明显增加患者骨密度, 减轻临床症状, 促进病情好转, 其作用可能与该中西医结合方案能有效改善患者胰岛素抵抗、纠正血液流变学异常以及调节血清骨代谢生化指标、IGF-1、Chemerin 水平有关。

## 参考文献

- [1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020,369:m997.
- [2] 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.
- [3] DE ARAUJO IM, MOREIRA MLM, DE PAULA FJA. Diabetes and bone[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, 66(5):633-641.
- [4] XIONG Z, YI P, TANG X, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate combined with atorvastatin in the treatment of osteoporosis in diabetes mellitus[J]. *Biomed Res Int*, 2022,2022:6747469.
- [5] ZHAO Y, QIU J, CHEN T, et al. The efficacy and safety of traditional Chinese medicine's tonifying-kidney, strengthening-spleen, and invigorating-blood circulation (Bushen-Jianpi-Huoxue) principle for type 2 diabetes mellitus with osteoporosis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(12):e25197.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(4):304-315.
- [8] 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: 356-360.
- [9] SUN L, YU H, TIAN D, et al. Risk factors of elderly type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis and effects of vitamin K1 on bone mineral density and insulin resistance[J]. *Am J Life Sci*, 2019,7(1):12-16.
- [10] SHEU A, GREENFIELD JR, WHITE CP, et al. Contributors to impaired bone health in type 2 diabetes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022,34(1):34-48.
- [11] VIGGERS R, AL-MASHHADI Z, STARUP-LINDE J, et al. The efficacy of alendronate versus denosumab on major osteoporotic fracture risk in elderly patients with diabetes mellitus: a danish retrospective cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,12:826997.
- [12] 杨娜, 肖颖, 刘静云. 茯苓多糖调控 SIRT1/FOXO3a 通路对妊娠糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(8):1371-1375.
- [13] 韩林静, 吴克亮, 王宏波, 等. 基于网络药理学探讨黄芪治疗骨质疏松症的分子机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(8):1119-1125.
- [14] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 杜仲及其有效成分防治骨质疏松症研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(1):126-129.
- [15] LOYOLA-LEYVA A, LOYOLA-RODRIGUEZ JP, BARQUERA S, et al. Differences in erythrocytes size and shape in prediabetes and diabetes assessed by two microscopy techniques and its association with dietary patterns. Pilot study[J]. *Microsc Res Tech*, 2022, 85(12): 3726-3735.
- [16] FARBER PL, DIAS A, FREITAS T, et al. Evaluation of hemorheological parameters as biomarkers of calcium metabolism and insulin resistance in postmenopausal women[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2021, 77(4): 395-410.
- [17] LORENTZON M, BRANCO J, BRANDI ML, et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(10): 2811-2824.
- [18] ZHANG WB, YE K, BARZILAI N, et al. The antagonistic pleiotropy of insulin-like growth factor 1[J]. *Aging Cell*, 2021,20(9):e13443.
- [19] 施良, 张浩, 李林, 等. 2 型糖尿病患者血清 chemerin 水平与骨密度相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(1):67-71.
- [20] 熊伟, 赵亮. 盐炙杜仲对维甲酸诱导的骨质疏松大鼠骨生长因子及骨代谢的影响[J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(12):23-25.

[21] 刘倩, 范颖, 刘丽, 等. 基于脂肪组织细胞因子探讨黄芩葛根配伍对糖尿病大鼠降糖降脂的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4):20-23.

### Observation on the curative effect of Jianpi Yiqi Huoxue Decoction combined with alendronate sodium in the treatment of diabetes mellitus complicated with osteoporosis

LIU De-feng, LIU Ai-ru, GAO Juan-juan, JIANG Wen-hui, YU Wen-xia, ZHANG Peng, SU Xiu-hai, WANG Cong-xiang

(1. Spinal and Spinal Surgery 3, Orthopedic Hospital Area, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, Cangzhou 061000, China; 2. Endocrine and Diabetes Department 1, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, Cangzhou 061000; 3. Endocrine and Diabetes Department, Orthopedic Hospital Area, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, Cangzhou 061000)

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical effect of Jianpi Yiqi Huoxue Decoction (invigorating spleen qi and activating blood) combined with alendronate sodium on diabetes mellitus complicated with osteoporosis (DOP). **Methods** A total of 106 DOP patients admitted to the Department of Endocrinology and Diabetes in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from June 2021 to June 2022 were selected and divided into 2 groups according to random number table method. The control group was treated with alendronate sodium tablets. On this basis, the observation group was treated with Jianpi Yiqi Huoxue Decoction. The clinical effect of 2 groups was observed after 6 months of treatment, including Glucose metabolism indexes [fasting blood glucose (FPG), HbA<sub>1c</sub>, fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR)], bone density, TCM syndrome score, hemorheology indexes [plasma viscosity (PV), whole blood high tangential viscosity (HBV), whole blood low tangential viscosity (LBV), red blood cell aggregation index (EAI)] of the two groups, serum biochemical indexes of bone metabolism, such as alkaline phosphatase (ALP), type I procollagen N-terminal peptide (P1NP), type I collagen cross-linked C-terminal peptide  $\beta$ -degradation product ( $\beta$ -CTX), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and Chemerin levels were compared before and after treatment. The adverse reactions of the 2 groups were analyzed. **Results** The total effective rate of observation group (88.68%) was higher than that of control group (73.58%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum levels of FPG, HbA<sub>1c</sub>, FINS and HOMA-IR in 2 groups were lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ). Serum FINS level and HOMA-IR in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). Bone mineral density (BMD) from L1 to L4 in both groups was increased compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ), and TCM syndrome score was decreased compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ) and The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After the treatment, bone mineral density of femoral neck and total hip in the observation group was higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ), but there was no statistical significance in BMD of femoral neck and hip before and after treatment in the control group ( $P > 0.05$ ). PV, HBV, LBV and EAI in the 2 groups were lower than before treatment ( $P < 0.05$ ), and PV, HBV, LBV and EAI in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum ALP, P1NP and  $\beta$ -CTX levels in 2 groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and serum ALP, P1NP and  $\beta$ -CTX levels in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The serum IGF-1 level in 2 groups was higher than before treatment ( $P < 0.05$ ), and the serum Chemerin level was lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). The serum IGF-1 level in observation group was higher than that in control group ( $P < 0.05$ ), and the serum Chemerin level was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). In control group, nausea and headache occurred in 1 case each. Nausea occurred in 2 cases and abdominal pain occurred in 1 case in the observation group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The overall curative effect of Jianpi Yiqi Huoxue Decoction combined with alendronate sodium in the treatment of DOP is exact, and its effect may be related to the effective improvement of insulin resistance, correction of hemorheological abnormalities and regulation of serum biochemical indexes of bone metabolism, IGF-1 and Chemerin levels of the integrated traditional Chinese and western medicine program.

**Keywords** Diabetes mellitus; osteoporosis; Jianpi Yi Huoxue Tang (invigorating spleen qi and activating blood decoction); alendronate sodium

(收稿日期:2023-01-21)