

- [8] 高志红. 腹腔镜手术联合 GnRH-a 治疗卵巢子宫内膜异位囊肿患者的临床观察[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(1): 137-139.
- [9] SHI X, XU W, DAI HH, et al. The role of SRC₁ and SRC₂ in steroid-induced SDF₁ expression in normal and ectopic endometrium[J]. Reproduction, 2014, 147(6): 847-853.
- [10] 沈栗帆, 何艳, 季菲, 等. 醋酸亮丙瑞林对子宫内膜异位症内分泌水平及骨密度的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(2): 170-173.
- [11] 张子阳. 复方短效口服避孕药在子宫内膜异位症治疗中的应用观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(13): 160.
- [12] HARADA T, KOSAKA S, ELLIESEN J, et al. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain; a randomized controlled trial[J]. Fertility and Sterility, 2017, 108(5): 798-805.
- [13] 来敏婕, 赵蕾. 血清 CA125 在子宫内膜异位症诊断和分期中的临床意义[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(4): 749-750.
- [14] 唐玉霞, 金慧英, 夏雨虹, 等. 血清 CA125 在子宫内膜异位症复发诊断的价值[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(4): 749-750.
- [15] VERCELLINI P, FRONTINO G, DE GIORGI O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen[J]. Fertil Steril, 2003, 80(3): 560-563.
- [16] 周静, 雷贞武. 复方口服避孕药的连续服用法[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2010, 29(1): 34-37, 44.

(收稿日期: 2018-04-22, 修回日期: 2018-06-03)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.048

◇ 药物与临床 ◇

阿仑膦酸钠治疗 2 型糖尿病骨质疏松病人的效果及对骨代谢指标的影响

刘福志¹, 张殿尧², 吴香萍²作者单位: ¹ 承德钢铁集团有限公司职工医院骨科, 河北 承德 067102;² 承德市妇幼保健院外科, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 探讨阿仑膦酸钠治疗 2 型糖尿病(T2DM)骨质疏松病人的临床效果。**方法** 选取承德钢铁集团有限公司职工医院 2016 年 3 月至 2017 年 3 月收治的 120 例 T2DM 骨质疏松病人, 其中研究组 60 例采用阿仑膦酸钠治疗, 对照组 60 例采用钙尔奇 D 治疗, 对比两组的治疗效果。**结果** 治疗前, 两组病人的 L2、L3、L4 腰椎、股骨颈的骨密度值差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组病人的 L2、L3、L4 腰椎、股骨颈的骨密度值较治疗前均显著提高($P < 0.05$), 研究组病人的 L2、L3、L4 腰椎、股骨颈的骨密度值显著高于对照组($P < 0.05$); 治疗前, 两组病人的血清骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(BAP)、人抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP-5b)、血清钙、血 I 型胶原 N 末端肽(NTX)差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组病人的血清 BGP、血清钙值较治疗前均显著提高($P < 0.05$), 两组病人的 BAP、TRAP-5b、NTX 较治疗前显著降低($P < 0.05$); 治疗后, 研究组病人的血清 BGP、血清钙分别为(7.82 ± 1.69) ng/mL, (2.40 ± 0.20) mmol/L, 显著高于对照组($P < 0.05$), 研究组的 BAP、TRAP-5b、NTX 分别为(26.62 ± 3.77) ng/mL, (2.71 ± 0.43) ng/mL, (23.04 ± 1.67) ng/mL, 显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 阿仑膦酸钠治疗 T2DM 骨质疏松病人能有效调节其骨代谢水平、提升病人的骨密度。

关键词: 阿仑膦酸钠; 2 型糖尿病; 骨质疏松; 骨代谢

Effect of Alendronate in treating patients with type 2 diabetes (T2DM) osteoporosis and its influence on bone metabolic markers

LIU Fuzhi¹, ZHANG Dianyao², WU Xiangping²

Author Affiliations: ¹ Department of Orthopedics, Staff Hospital of Chengde Iron and Steel Group Co., Ltd., Chengde, Hebei 067102, China; ² Department of Surgery, Chengde Maternal and Child Healthcare Hospital, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Alendronate on type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with osteoporosis. **Methods** A hundred and twenty cases of T2DM osteoporosis admitted to Chengde Iron and Steel Group Co., Ltd. Staff Hospital from March 2016 to March 2017 were selected, of which 60 cases in the study group were treated with Alendronate sodium, and 60 cases in the control group were treated with Calcium D. The treatment effect was compared between the two groups. **Results** Before treatment,

there was no significant difference in bone density value (BMD) of L2, L3, L4 lumbar spine and femoral neck between the two groups ($P > 0.05$). Values of BMD of L2, L3, L4 lumbar and femoral neck after treatment were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The BMD values of L2, L3, L4 lumbar spine and femoral neck in study group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in BGP, BAP, TRAP-5b, serum calcium and NTX between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, serum BGP and serum calcium increased significantly compared with those before treatment ($P < 0.05$), while the levels of BAP, TRAP-5b and NTX decreased significantly compared with those before treatment ($P < 0.05$). The levels of serum BGP [(7.82 ± 1.69) ng/mL] and serum calcium [(2.40 ± 0.20) mmol/L] in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of BAP [(26.62 ± 3.77) ng/mL], TRAP-5b [(2.71 ± 0.43) ng/mL] and NTX [(23.04 ± 1.67) ng/mL] in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Alendronate in the treatment of T2DM osteoporosis patients can effectively regulate the level of bone metabolism, and improve the patient's bone mineral density.

Key words: Alendronate sodium; Type 2 diabetes; Osteoporosis; Bone metabolism

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是临床常见的代谢性疾病,由胰岛 β 细胞功能障碍导致胰岛素分泌的绝对或相对不足引起。T2DM病人机体存在着糖、脂肪、蛋白质等代谢异常,同时可引起钙、镁、磷等微量元素代谢障碍而使骨量减少,进而引起骨质疏松症,甚至导致病理性骨折而致糖尿病病人残疾^[1]。

阿仑膦酸钠是侧链含有氮元素的双膦酸盐药物,可抑制破骨细胞功能,促进破骨细胞凋亡而抑制骨吸收、促进骨形成、提高骨密度,降低因骨质疏松导致的骨折风险。阿仑膦酸钠被临床广泛应用于原发性骨质疏松症的治疗,取得了令人满意的疗效^[2]。但对于阿仑膦酸钠治疗T2DM骨质疏松病人的效果相关报道较少。本研究探讨了阿仑膦酸钠治疗T2DM骨质疏松病人的临床效果及其骨代谢指标的影响,现分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取承德钢铁集团有限公司职工医院2016年3月至2017年3月收治的120例T2DM骨质疏松病人,其中研究组60例采用阿仑膦酸钠(中美杭州默沙东制药公司,规格:70 mg,批号:20160125)治疗,对照组60例采用钙尔奇D(美国惠氏制药有限公司,规格:600 mg,批号:20160221)治疗。两组病人的年龄、性别、体质指数(BMI)、糖尿病病程、空腹血糖水平比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)糖尿病病人的诊断依据1999年世界卫生组织糖尿病专业委员会制定的诊断标准:①空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;②随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;③口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖值 ≥ 11.1 mmol/L;上述3点任何一点满足即可诊断;(2)病人骨密度T小于正常值的2.5个标准差($T \leq -2.5$);(3)两组病人均按照医生要求服用

降糖药物,血糖水平控制一致;(4)本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)病人既往伴有严重的心功能、肾功能、肝功能衰竭;(2)恶性肿瘤疾病;(3)近3个月使用糖皮质激素、孕激素、降钙素等影响实验结果的药物。

1.3 治疗方法 在控制血糖的基础上研究组采用阿仑膦酸钠治疗,每次70 mg,1次/周。清晨空腹用200 mL温水送服,服药后30 min内不能进食、平卧。对照组采用钙尔奇D治疗,每次600 mg,1次/天。两组均连续治疗6个月。

1.4 观察指标的检测方法 测定治疗前、治疗后第L2、L3、L4腰椎、股骨颈的骨密度值,对比两组病人治疗前后的血清骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(BAP)、人抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRAP-5b)、血清钙、血I型胶原N末端肽(NTX)的水平。分别于治疗前、治疗后采用美国GE公司生产的Prodigy骨密度仪测定第L2、L3、L4腰椎、股骨颈的骨密度值。分别于治疗前、治疗后抽取病人空腹静脉血,3 000 r/min离心10 min,提取上清液置于 -20 °C冰箱待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清中BGP、BAP、TRAP-5b、NTX等指标。采用甲基麝香草酚蓝比色法测定血清钙含量。所有操作均按照试剂盒说明书执行。

1.5 统计学方法 统计软件采用SPSS 16.0。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,两组间比较采用两独立样本 t 检验、组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组T2DM骨质疏松病人骨密度值变化的比较 治疗前,两组病人的L2、L3、L4腰椎、股骨颈的

骨密度值差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组病人的 L2、L3、L4 腰椎、股骨颈的骨密度值较治疗前均显著提高($P < 0.05$), 研究组病人的 L2、L3、L4 腰椎、股骨颈的骨密度值显著高于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 两组 T2DM 骨质疏松病人骨代谢相关指标比较 治疗前, 两组病人的血清 BGP、BAP、TRAP-5b、血清钙、NTX 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后, 两组病人的血清 BGP、血清钙值较治疗前均显著提高($P < 0.05$), 两组病人的 BAP、TRAP-5b、NTX 较治疗前显著降低($P < 0.05$);治疗后, 研究组病人的血清 BGP、血清钙显著高于对照组($P < 0.05$),

BAP、TRAP-5b、NTX 显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

糖尿病性骨质疏松是指因糖代谢性因素导致的骨量减少、易于骨折的全身代谢性骨骼疾病^[3]。有调查发现, 约有 20%~60% 的 T2DM 病人并发骨质疏松, 由此引起的疼痛、病理性骨折等问题严重影响病人的生活质量和生命健康^[4]。糖尿病性骨质疏松的发病机制比较复杂, 骨代谢、骨重建的紊乱是目前研究比较热门的机制之一^[5]。

骨吸收主要依赖于破骨细胞, 通过各种细胞信号转导途径激活破骨细胞后可分泌大量的炎症介

表 1 两组 T2DM 骨质疏松病人一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
			男	女			
对照组	60	67.8 ± 9.0	30	30	23.5 ± 2.3	7.2 ± 3.5	6.2 ± 1.5
研究组	60	66.9 ± 8.2	26	34	23.6 ± 1.9	6.9 ± 3.6	6.4 ± 1.8
χ^2 值		0.573	(0.536)		0.260	0.463	0.661
P 值		0.568	0.646		0.796	0.644	0.510

表 2 两组 T2DM 骨质疏松病人骨密度值变化(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腰椎 L2	腰椎 L3	腰椎 L4	股骨颈
对照组	60				
治疗前		0.649 ± 0.066	0.720 ± 0.061	0.738 ± 0.070	0.623 ± 0.061
治疗后		0.701 ± 0.085	0.762 ± 0.077	0.781 ± 0.079	0.656 ± 0.055
配对 t 值, P 值		4.285, 0.000	5.609, 0.000	6.168, 0.000	2.013, 0.049
研究组	60				
治疗前		0.642 ± 0.071	0.715 ± 0.065	0.742 ± 0.069	0.619 ± 0.056
治疗后		0.743 ± 0.098	0.798 ± 0.083	0.820 ± 0.073	0.690 ± 0.062
配对 t 值, P 值		8.065, 0.000	3.760, 0.000	3.824, 0.000	14.473, 0.000
成组 t 值, P 值					
治疗前		0.559, 0.577	0.434, 0.665	0.315, 0.753	0.374, 0.709
治疗后		2.508, 0.014	2.463, 0.015	2.808, 0.006	3.178, 0.002

表 3 两组 T2DM 骨质疏松病人骨代谢相关指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BGP/ (ng/mL)	BAP/ (ng/mL)	TRAP-5b/ (ng/mL)	血清钙/ (mmol/L)	NTX/ (ng/mL)
对照组	60					
治疗前		5.41 ± 1.22	31.86 ± 3.78	3.36 ± 0.52	2.20 ± 0.14	26.47 ± 1.42
治疗后		9.40 ± 1.50	23.90 ± 3.35	2.40 ± 0.37	2.67 ± 0.18	21.80 ± 1.30
配对 t 值, P 值		12.264, 0.000	32.797, 0.000	13.046, 0.000	19.161, 0.000	14.130, 0.000
研究组	60					
治疗前		5.59 ± 1.42	30.90 ± 4.11	3.19 ± 0.67	2.31 ± 0.18	25.98 ± 1.58
治疗后		7.82 ± 1.69	26.62 ± 3.77	2.71 ± 0.43	2.40 ± 0.20	23.04 ± 1.67
配对 t 值, P 值		5.536, 0.000	4.585, 0.000	10.049, 0.000	1.584, 0.119	21.897, 0.000
成组 t 值, P 值						
治疗前		0.745, 0.458	1.332, 0.185	1.553, 0.123	3.737, 0.000	1.787, 0.077
治疗后		5.416, 0.000	4.178, 0.000	4.233, 0.000	7.773, 0.000	4.538, 0.000

质、细胞因子、酶类,释放进入骨质微环境后破坏骨质结构,引起骨质的吸收^[6]。而骨形成主要由成骨细胞介导,通过各种细胞信号转导途径激活成骨细胞后可合成大量的胶原蛋白、钙结合蛋白,参与骨质矿化过程^[7]。胰岛素是骨的同化激素,可直接或间接促进骨形成,增加骨密度^[8]。T2DM 病人由于体内胰岛素的缺乏而导致成骨细胞分化成熟障碍,而成骨细胞数目减少、活性降低后可影响骨形成,继而引起骨质疏松^[9]。胶原蛋白、钙结合蛋白水平的下降也会影响骨质矿化过程^[10]。

目前临床常用的骨质疏松症类药物较多,以抑制骨吸收和促进骨形成为主^[11]。以钙剂联合维生素 D 制剂为主的药物通过补充维生素 D 促进钙离子的吸收,增加骨形成的原料,但对骨质疏松症的治疗效果并不十分理想,还可能增加结石风险^[12]。双膦酸盐是近年来研究比较热门的骨质疏松治疗药物。阿仑膦酸钠是其中的代表药物,通过抑制骨吸收,增加骨密度而降低骨折危险。其作用机制比较复杂,主要是通过抑制破骨细胞活性,降低骨转换率而发挥抗骨质疏松作用^[13]。本研究中采用钙尔奇 D 治疗和阿仑膦酸钠治疗,治疗后 L2、L3、L4 腰椎、股骨颈的骨密度值较治疗前均显著提高,其中采用阿仑膦酸钠治疗的 L2、L3、L4 腰椎、股骨颈的骨密度值显著高于采用钙尔奇 D 的治疗。这一结果提示,采用阿仑膦酸钠治疗 T2DM 骨质疏松具有更好的效果,可提高骨密度,避免骨密度进一步下降,进而使病人的骨质疏松症状得到更好的改善。

BAP 是分布于人体肝脏、骨骼等组织的同功酶,在骨质疏松症病人体内发生病理性升高^[14]。血清中的 TRAP-5b 均来自破骨细胞,是反映破骨细胞数量和活性的生物标志物,临床上常将其作为骨吸收指标^[15]。血清 NTX、BGP 可灵敏地反映骨代谢的变化。NTX 主要反映破骨细胞活性,BGP 反映成骨细胞活性^[16]。本研究中采用阿仑膦酸钠治疗后,病人的血清 BGP、血清钙显著高于采用钙尔奇 D 的病人,BAP、TRAP-5b、NTX 显著地低于采用钙尔奇 D 的病人。上述实验室指标客观地证实,采用阿仑膦酸钠治疗 T2DM 骨质疏松病人能有效调节骨代谢水平,抑制破骨细胞,激活成骨细胞,进而更好地改善骨质疏松症状。需要注意的是,阿仑膦酸钠对胃肠道的刺激反应较大,不良反应以腹胀、反酸、烧心等胃肠道反应为主。因此在服药时应取坐位或站立位,服药后保持体位 30 min 以上,且服药后 30 min 内应禁食,以防发生或加重不良反应^[17]。

综上所述,阿仑膦酸钠治疗 T2DM 骨质疏松病人能有效调节骨代谢水平、提升病人的骨密度。

参考文献

- [1] 陈巧云,鄢新民,胡继红,等. 糖尿病合并骨质疏松与糖尿病微血管并发症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(3):411-415.
- [2] 郭玉卿,王丽娜,周慧敏. 抗氧化治疗老年糖尿病性骨质疏松的疗效[J]. 中国老年学杂志,2015,35(3):671-672.
- [3] 丁瑞,阳毅,侯俊霞,等. 骨形成指标 PINP 与骨吸收指标 β -CTX 在 2 型糖尿病合并骨质疏松中作用的研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(3):318-321.
- [4] 陈嘉铭,李文东. 阿仑膦酸钠治疗糖尿病合并骨质疏松临床疗效分析[J]. 中国急救医学,2015,35(z2):284-285.
- [5] 杜励,谢昕,何燕,等. 骨质疏松性腰椎间盘突出伴糖尿病患者综合康复治疗的效果分析[J]. 中国急救医学,2016,36(z2):115-116.
- [6] 刘丹丹,常虹,谈敏,等. 男性 2 型糖尿病患者 25 羟维生素 D3 及骨代谢指标的变化分析[J]. 安徽医药,2015,19(2):288-291.
- [7] 陈海翎,李菊芬,王倩,等. 老年 2 型糖尿病女性骨质疏松状况及其影响因素[J]. 中华糖尿病杂志,2016,8(8):493-498.
- [8] ZHU TY, GRIFFITH JF, QIN L, et al. Density, structure, and strength of the distal radius in patients with psoriatic arthritis: the role of inflammation and cardiovascular risk factors[J]. Osteoporos Int,2015,26(1):261-272.
- [9] 黄莹芝. 糖尿病性骨质疏松的相关危险因素研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(5):647-651.
- [10] 段文燕,王桂侠. 糖尿病微血管病变与骨质疏松的相关性[J]. 中国老年学杂志,2014,35(6):1713-1715.
- [11] 王琳,冯淑芝,张蕴,等. 健康管理在老年人 2 型糖尿病并存骨质疏松治疗中的作用[J]. 中华老年医学杂志,2016,35(11):1212-1216.
- [12] 李俊岩,司芹芹,牛晓红,等. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀治疗糖尿病性骨质疏松的疗效观察[J]. 中国基层医药,2017,24(22):3398-3401.
- [13] 任惠珠,常宝成,单春艳,等. 老年男性 2 型糖尿病患者睡眠障碍与骨质疏松的关系[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(5):512-517.
- [14] PALERMO A, D'ONOFRIO L, EASTELL R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? a narrative review[J]. Osteoporos Int,2015,26(8):2073-2089.
- [15] 姬文娜,薛亮. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀治疗糖尿病并发骨质疏松 60 例[J]. 陕西医学杂志,2017,46(9):1291-1292.
- [16] 张智海,刘忠厚,石少辉,等. 中国大陆地区以 -2.5SD 为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(1):1-7,24.
- [17] 王深荣,陈频,段洪涛,等. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀在糖尿病合并骨质疏松治疗中的应用[J]. 河北医药,2015,37(10):1521-1523.

(收稿日期:2018-01-11,修回日期:2018-06-03)