

活活动能力与生活质量,有助于患者早日回归家庭和社会。

### [参考文献]

- [1] 李立亚. 针对 NgR1 和 PirB 靶向治疗改善小鼠脑缺血后神经功能的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [2] 陈红霞, 郭友华, 欧海宁, 等. 中风后疲劳的中医证候分布及影响因素初探[J]. 陕西中医, 2009, 30(2): 132-134.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 2010 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 62-82.
- [4] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11): 1714-1720.
- [5] 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: 379.
- [6] 王玉龙. 康复评定[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 181-184, 290-293.
- [7] Winward C, Sackley C, Metha Z, et al. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke[J]. Stroke, 2009, 40(3): 757-761.
- [8] 陈仰昆, 肖卫民, 袁伟杰. 脑卒中后疲劳的研究进展[J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 60-67.

(责任编辑: 吴凌)

## 滋肾降糖丸对肾阴虚证 2 型糖尿病患者血清硬化蛋白的影响

渠昕, 楚淑芳, 赵恒侠, 刘德亮, 刘雪梅, 李金花, 李增英, 李惠林

深圳市中医院, 广东 深圳 518033

**[摘要]** 目的: 观察滋肾降糖丸对 2 型糖尿病患者糖代谢及血清硬化蛋白 (SOST) 的影响。方法: 将 60 例 2 型糖尿病肾阴虚证患者随机分为 2 组各 30 例, 观察 2 组患者基本情况、肾阴虚证证候积分、血糖等糖代谢指标及血清硬化蛋白水平。结果: 治疗后, 治疗组中医证候总积分低于对照组, 治疗组降低空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、SOST 及升高空腹 C 肽 (FCP) 效果分别与对照组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 滋肾降糖丸可以明显降低肾阴虚证证候积分, 改善临床症状, 改善糖代谢, 同时可以明显降低血清 SOST 水平。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 肾阴虚证; 硬化蛋白; 中药复方

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 05-0051-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.012

## Zishen Jiangtang Pills Has Effect on Serum Sclerostin of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Yin Deficiency of Kidney Syndrome

QU Xin, CHU Shufang, ZHAO Hengxia, LIU Deliang,  
LIU Xuemei, LI Jinhua, LI Zengying, LI Huilin

**Abstract:** **Objective:** To observe the effect of Zishen Jiangtang pills on glucose metabolism and serum sclerostin (SOST) of patients with type 2 diabetes mellitus with yin deficiency of kidney syndrome. **Methods:** Divided 60 cases of patients with type 2 diabetes mellitus with yin deficiency of kidney syndrome into two groups randomly, 30 cases in each group. Observed the basic condition, syndrome scores of yin deficiency of kidney syndrome, glucose metabolism indexes of blood glucose and so on, and level of serum sclerostin of patients in the two groups. **Results:** After treatment, Chinese medicine

**[收稿日期]** 2017-10-09

**[基金项目]** 深圳市科技计划项目 (JCYJ20140408153331810)

**[作者简介]** 渠昕 (1977-), 女, 副主任医师, 研究方向: 中医药治疗内分泌疾病。

**[通信作者]** 李惠林, E-mail: sztcmlhl@163.com。

syndrome scores in the treatment group were lower than those in the control group, and the respective comparisons of the effect of fasting blood glucose(FBG), fasting insulin(FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), SOST and increase fasting C peptide(FCP) between the two groups showed significance in differences( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Zishen Jiangtang pills can effectively decrease syndrome scores of yin deficiency of kidney syndrome, improve clinical symptoms and glucose metabolism, and obviously decrease level of serum SOST.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; Yin deficiency of kidney syndrome; Sclerostin; Chinese herbal compound

2型糖尿病(T2DM)常伴有骨质疏松症,糖尿病性骨质疏松(Diabetic osteoporosis, DOP)的特点是骨密度降低,是由破骨细胞增加与成骨细胞生成减少共存所致<sup>[1]</sup>。然而,导致T2DM患者的骨骼脆性增加的病理生理机制尚未完全阐明。临床和实验研究均证明,T2DM可导致血清中硬化蛋白(Sclerostin, SOST)升高,与T2DM独立相关<sup>[2]</sup>,而SOST是由骨细胞分泌的糖蛋白,是Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路抑制剂、骨形成的负调节因子<sup>[3]</sup>。且Wnt通路同样参与糖代谢的调节,故推测SOST是连接骨代谢和糖代谢的重要因子。因滋肾降糖丸在临床及实验研究中表现出良好的降糖调脂及抗骨质疏松作用,我们推测其是否是通过调节SOST发挥降糖和抗骨质疏松作用,通过收集符合肾阴虚证的T2DM患者,进行临床随机对照研究,观察临床症状、体征及相关糖脂代谢指标的变化,并检测血清SOST水平,观察滋肾降糖丸的临床疗效及对血清SOST的影响,为滋肾降糖丸的临床应用提供理论依据。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** ①2型糖尿病西医诊断标准参照1999年WHO提出的糖尿病诊断标准。②中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中肾阴虚证辨证标准:主症:腰膝酸软,五心烦热。次症:眩晕耳鸣,或耳聋,口干咽燥,潮热盗汗,或骨蒸发热,形体消瘦,失眠健忘,齿松发脱,遗精,早泄,经少、经闭,舌质红、少津,少苔或无苔,脉细数。肾阴虚证主症具备2项(腰膝酸软必备),次症至少具备2项以上者即可确诊。

**1.2 纳入标准** ①年龄40~60岁;②符合1999年WHO提出的糖尿病诊断标准;③中医辨证经2位副主任医师及以上职称的医师严格辨证后,确定诊断为肾阴虚证者;④所有患者均签署知情同意书。

**1.3 排除标准** ①合并肿瘤、高血压、冠心病及心、

肝、肾功能等严重损害者;②哺乳期或妊娠妇女;③1型糖尿病(T1DM)及近期发生糖尿病酮症酸中毒等急性并发症者;④合并甲状腺或甲状旁腺疾病、库欣综合征及血液系统疾病等;⑤认知功能及精神障碍,不能配合检查者。

**1.4 一般资料** 观察病例为2016年1—10月深圳市中医院内分泌科门诊及住院的患者,共60例。均符合诊断标准、纳入标准及排除标准,用随机数字发生器的方法将患者随机分为2组各30例。治疗组男11例,女19例;平均年龄( $54.37 \pm 3.58$ )岁;平均体重( $63.53 \pm 7.56$ )kg;计算体重指数(BMI) $24.70 \pm 3.80$ 。对照组男14例,女16例;平均年龄( $55.77 \pm 2.93$ )岁;平均体重( $64.53 \pm 6.83$ )kg;BMI  $25.68 \pm 3.26$ 。2组一般情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 采用基础治疗方案,包括糖尿病饮食、适量运动及锻炼,根据患者病情选用合适的降糖方案。

**2.2 治疗组** 在对照组基础治疗方案的基础上加用滋肾降糖丸,每次6g,每天3次,口服。

2组均治疗3月评价疗效。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>中肾阴虚证证候积分量表观察症状:腰膝酸软,五心烦热,口干咽燥,头晕,耳鸣、耳聋,潮热盗汗等,根据无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。②实验室检测项目:空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(Fasting Insulin, FINS)、空腹C肽(Fasting C peptide, FCP)及血清SOST等。③检测方法:患者均空腹8h以上,于次日7:00—8:00采空腹肘静脉血。血糖等生化指标检测使用Cobas 8000全自动生化分析仪,

以及相应的 Roche 试剂盒测定。C 肽检测：采用美国雅培制药有限公司 C 肽测定试剂盒，在 ARCHITECT i2000SR 全自动免疫分析系统上检测，检测方法为化学发光微粒子免疫检测法。血清 SOST 采用 ELISA 方法检测，严格按照说明书程序操作。

**3.2 统计学方法** 所得数据应用 State12.0 软件进行统计学分析，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，计数资料用构成比表示。计量资料组内比较采用配对 *t* 检验，组间比较采用两独立样本 *t* 检验；计数资料采用  $\chi^2$  检验。重复测量资料则采用重复测量资料的方差分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 4 治疗结果

**4.1 2 组治疗前后中医证候总积分比较** 见表 1。经重复测量数据的两因素两水平分析，治疗前，2 组中医证候总积分比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )；治疗后，治疗组平均证候积分平均下降 13.87，对照组仅下降 3.96，两者交互作用  $F=21.38$ ， $P=0.000$ ，差异有统计学意义( $P < 0.01$ )，提示治疗组降低肾阴虚证证候积分的效果优于对照组。

表 1 2 组治疗前后中医证候总积分比较 $(\bar{x} \pm s)$  分

| 组别  | n  | 治疗前          | 治疗后          |
|-----|----|--------------|--------------|
| 治疗组 | 30 | 25.40 ± 6.31 | 11.53 ± 4.66 |
| 对照组 | 30 | 23.83 ± 7.09 | 19.87 ± 5.82 |

**4.2 2 组 T2DM 患者糖代谢相关指标比较** 见表 2。经重复测量数据的两因素两水平分析，治疗前，2 组 FBG、FCP、FINS、HbA1c 分别比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )；治疗后，治疗组降低 FBG、FINS、HbA1c 及升高 FCP 效果分别与对照组比较，两者交互作用  $F_{\text{FBG}}=9.47$ ， $P_{\text{FBG}}=0.003$ ； $F_{\text{FINS}}=14.39$ ， $P_{\text{FINS}}=0.0004$ ； $F_{\text{HbA1c}}=6.29$ ， $P_{\text{HbA1c}}=0.0150$ ； $F_{\text{FCP}}=4.53$ ， $P_{\text{FCP}}=0.0376$ ；差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )；提示治疗组降低 FBG、FINS、HbA1c 及升高 FCP 的效果优于对照组。

表 2 2 组 T2DM 患者糖代谢相关指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 组别  | 时间  | n  | FBG(mmol/L)  | FCP(nmol/L) | FINS(pmol/L) | HbA1c(%)     |
|-----|-----|----|--------------|-------------|--------------|--------------|
| 对照组 | 治疗前 | 30 | 9.65 ± 1.19  | 0.49 ± 0.21 | 11.41 ± 5.92 | 9.42 ± 1.15  |
|     | 治疗后 | 30 | 8.05 ± 0.83  | 0.78 ± 0.19 | 9.08 ± 2.91  | 7.52 ± 1.23  |
| 治疗组 | 治疗前 | 30 | 10.22 ± 0.88 | 0.44 ± 0.16 | 15.59 ± 6.67 | 10.03 ± 1.41 |
|     | 治疗后 | 30 | 7.48 ± 0.91  | 0.91 ± 0.55 | 6.69 ± 1.80  | 7.16 ± 0.71  |

**4.3 2 组 T2DM 患者 SOST 水平比较** 见表 3。经重

复测量数据的两因素两水平分析，不考虑测量时间，治疗组与对照组的 SOST，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )；测量治疗前后 SOST 的主效应，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )；另测量前后与处理间存在交互作用，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，即 2 组治疗前后的 SOST 的变化幅度不同，因治疗组和对照组治疗前的基线数据比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性，但治疗组的平均 SOST 水平下降了 32.2 pmol/L，而对照组平均下降 9.68 pmol/L，两者的交互作用  $F=15.24$ ， $P=0.0002$ ，提示治疗组降低 SOST 的效果优于对照组。

表 3 2 组 T2DM 患者 SOST 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$  pmol/L

| 组别  | n  | 治疗前            | 治疗后            |
|-----|----|----------------|----------------|
| 治疗组 | 30 | 161.10 ± 18.66 | 128.89 ± 13.75 |
| 对照组 | 30 | 158.04 ± 17.80 | 148.36 ± 13.39 |

## 5 讨论

SOST 是提示多种骨密度疾病的重要骨细胞分泌物<sup>[5]</sup>，SOST 的下调与骨生成和骨量有关<sup>[6]</sup>。通常认为，SOST 抑制成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路，通过结合在成骨细胞膜上的 LRP5/6 受体上而发挥作用<sup>[7]</sup>。在治疗上，硬化蛋白抗体能降低 SOST 水平和恢复骨盐密度<sup>[8]</sup>。此方法的理论假设为硬化蛋白穿过骨微管网络到达骨表面的成骨细胞并激活 Wnt 通路。随后，SOST 促进成骨细胞凋亡，最终减少骨生成<sup>[9-10]</sup>。

综上所述，SOST 是由骨细胞产生，拮抗 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白经典信号通路，是一个主要的骨形成抑制剂<sup>[11]</sup>。体外实验已经证实，高血糖、晚期糖基化终末产物(AGEs)<sup>[12]</sup>、活性氧簇(ROS)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )<sup>[13]</sup>促进 MLO-Y4 细胞产生 SOST。T2DM 患者中血清 SOST 升高已被证实，但 T2DM 患者中 SOST 的增高是否与皮质疏松或骨质改变有关还不能确定。SOST 抗体治疗 T2DM 大鼠和链脲霉素(STZ)诱导的小鼠可以提高骨量和骨强度，这些研究证实了 SOST 在糖尿病性骨代谢中的核心作用。骨细胞可以作用于血糖调节系统，如成骨细胞分泌的一种蛋白质骨钙素(Osteocalcin, OCN)，可以调节胰腺的胰岛素分泌，它可以通过增加脂肪组织中脂联素的释放，间接增加胰岛素的活性<sup>[14]</sup>。

中医药防治 DOP 疗效确切，这已在近期的一个中药治疗糖尿病性骨质疏松疗效与安全性的系统评价中得到证实<sup>[15]</sup>，因中医学以整体观为其特色，中药对



疾病的治疗往往也是多靶点的, 中药防治 DOP 能够从多角度、多层面入手, 对机体骨代谢进行调节。滋肾降糖丸是深圳市中医院自行研发的中成药, 具有益气养阴、滋肾壮骨的作用, 符合从“肾主骨”理论入手治疗骨质疏松。在实验和临床研究方面均证实其有明确的降糖调脂作用, 且在体外研究中发现, 滋肾降糖丸含药血清能通过下调人 FABP4 及 PPAR  $\gamma$  2 表达抑制小鼠 BMSCs 成脂分化, 上调 RUNX2 和 BMP-2 基因表达, 促进 BMSCs 成骨分化, 从多靶点发挥抗骨质疏松作用<sup>[16-17]</sup>。所以, 我们推测滋肾降糖丸是否也可以通过调节糖代谢和骨代谢的双重作用来发挥降糖和抗 DOP 的作用。

本研究显示, 采用滋肾降糖丸治疗的治疗组较对照组可明显降低肾阴虚证候积分( $P < 0.05$ ), 改善临床症状; 同时降低 FBG、HbA1c、FINS, 升高 FCP 水平( $P < 0.05$ ), 提示治疗组较对照组可以明显改善糖代谢, 促使 T2DM 患者胰岛功能的修复; 至于血清 SOST, 治疗组可以明显降低其水平( $P < 0.05$ )。滋肾降糖丸可以改善肾阴虚证候积分, 改善糖代谢, 并可降低 T2DM 患者血清 SOST 水平。提示滋肾降糖丸可以从多靶点来治疗 DOP, 但其作用机制不明, 需进行动物实验及体外细胞实验来进一步证实其多靶点作用及机制, 亦需要大规模的 RCT 或队列研究来调查 T2DM、DOP 与血清 SOST 的关系, 为防治 T2DM 和 DOP 奠定基础。

#### [参考文献]

- [1] Napoli N, Schwartz AV, Palermo L, et al. Risk factors for subtrochanteric and diaphyseal fractures: the study of osteoporotic fractures[J]. J Clin Endocrinol Metab., 2013, 98(2): 659-667.
- [2] Kuipers AL, Zhang Y, Yu S, et al. Relative influence of heritability, environment and genetics on serum sclerostin[J]. Osteoporos Int., 2014, 25(3): 905-912.
- [3] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments [J]. Nat Med, 2013, 19(2): 179-192.
- [4] 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: 233-234.
- [5] Truswell AS. Osteopetrosis with syndactyly; a morphological variant of Albers-Schönberg's disease[J]. J Bone Joint Surg Br., 1958, 40-B(2): 209-218.
- [6] Lin C, Jiang X, Dai Z, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/betacatenin signaling[J]. J Bone Miner Res., 2009, 24(10): 1651-1661.
- [7] Ott SM. Sclerostin and Wnt signaling—the pathway to bone strength[J]. J Clin Endocrinol Metab., 2005, 90(12): 6741-6743.
- [8] Niziolek PJ, Farmer T, Cui Y, et al. High-bone-mass-producing mutations in the Wnt signaling pathway result in distinct skeletal phenotypes[J]. Bone, 2011, 49(5): 1010-1019.
- [9] Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling[J]. J Biol Chem, 2005, 280(20): 19883-19887.
- [10] Lewiecki EM. Monoclonal antibodies for the treatment of osteoporosis[J]. Expert Opin Biol Ther., 2013, 13(2): 183-196.
- [11] Palermo A, D'Onofrio L, Buzzetti R, et al. Pathophysiology of Bone Fragility in Patients with Diabetes[J]. Calcif Tissue Int, 2017, 100(2): 122-132.
- [12] Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training[J]. J Clin Endocrinol Metab., 2009, 94(1): 237-245.
- [13] Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(4): 677-680.
- [14] Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation [J]. J Clin Invest., 2014, 124(4): 1781-1793.
- [15] 吴宏梓, 方洲, 汪少波. 中药治疗糖尿病性骨质疏松疗效与安全性的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(3): 251-256.
- [16] 郭彬, 谢伟东, 凌芙蓉, 等. 运用血清药理学方法探讨滋肾降糖丸对小鼠 MSC 成骨分化的影响及其机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(10): 905-907.
- [17] 郭彬, 刘志承, 曾斌, 等. 滋肾降糖丸对小鼠骨髓基质干细胞成脂分化的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(11): 985-987.

(责任编辑: 刘淑婷)