

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.004

论著·临床

阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 Hb、NLR、PLR 及骨代谢指标的影响

赵海燕, 张慧莉, 汪晓妹, 马凯霞

作者单位: 810000 西宁, 青海大学附属医院内分泌与代谢病科

通信作者: 赵海燕, E-mail: zhaohaiyan8302@126.com

【摘要】目的 观察阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松(OP)患者血清血红蛋白(Hb)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板淋巴细胞比值(PLR)、骨密度(BMD)及骨代谢指标的影响。**方法** 选取 2020 年 11 月—2021 年 12 月青海大学附属医院内分泌与代谢病科收治 T2DM 合并 OP 患者 142 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 71 例。对照组给予唑来膦酸(ZOL)治疗,观察组行 ZOL 联合阿托伐他汀治疗,检测 2 组患者治疗前后血清 Hb、NLR、PLR、骨代谢指标[骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、血清钙(S-Ca)、N 端中段骨钙素(N-MID-OT)]、BMD、骨痛 VAS 评分,并比较 2 组不良反应发生情况。**结果** 治疗 6 个月后,观察组血清 Hb 高于对照组,NLR、PLR 水平低于对照组($t/P=5.250/ <0.001, 2.870/0.002, 6.910/0.001$);观察组 B-ALP、N-MID-OT 低于对照组,BGP 水平高于对照组($t=7.450, 8.696, 14.376, P$ 均 <0.001);观察组腰椎(L₂₋₄)和髋关节 BMD 均高于对照组,VAS 评分低于对照组($t/P=2.009/0.039, 2.099/0.019, 21.921/ <0.001$);2 组治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿托伐他汀治疗老年 T2DM 合并 OP 患者疗效明确,安全性好,可明显降低骨痛程度,提高 BMD,改善骨代谢指标及血清 Hb、NLR、PLR 水平。

【关键词】 糖尿病, 2 型;骨质疏松;阿托伐他汀;唑来膦酸;老年人**【中图分类号】** R587.1**【文献标识码】** A

Effects of atorvastatin on serum Hb, NLR, PLR and bone metabolism in elderly type 2 diabetes patients with osteoporosis Zhao Haiyan, Zhang Huili, Wang Xiaomei, Ma Kaixia. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Qinghai University Affiliated Hospital, Qinghai Province, Xining 810000, China

Corresponding author: Zhao Haiyan, E-mail: zhaohaiyan8302@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of atorvastatin on serum hemoglobin (Hb), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), bone mineral density (BMD) and bone metabolism in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis (OP). **Methods** One hundred and forty two patients with T2DM combined with OP were selected from November 2020 to December 2021 in the Department of Endocrinology and Metabolism of the Affiliated Hospital of Qinghai University. They were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 71 patients in each group. The control group was treated with zoledronic acid (ZOL), and the observation group was treated with ZOL combined with atorvastatin. The serum Hb, NLR, PLR, bone metabolic indicators (BGP, B-ALP, S-Ca, N-MID-OT), BMD, and bone pain VAS scores of the patients in the two groups were measured before and after treatment, and the adverse reactions in the two groups were compared. **Results** After 6 months of treatment, the serum Hb in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of NLR and PLR were lower than those in the control group ($t/P=5.250/ <0.001, 2.870/0.002, 6.910/0.001$). B-ALP and N-MID-OT in the observation group were lower than those in the control group, while the BGP level was higher than that in the control group ($t=7.450, 8.696, 14.376, P <0.001$). BMD of lumbar spine (L₂₋₄) and hip joint in the observation group were higher than those in the control group, and VAS scores were lower than those in the control group ($t/P=2.009/0.039, 2.099/0.019, 21.921/ <0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion**

Atorvastatin has clear efficacy and good safety in the treatment of elderly T2DM patients with OP, which can significantly reduce the degree of bone pain, increase BMD, improve bone metabolism indicators and serum Hb, NLR, PLR levels.

【Key words】 Diabetes, type 2; Osteoporosis; Atorvastatin; Zoledronic acid sodium; Elderly

近年来,老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者群体不断扩大,因而导致的心脑血管疾病、糖尿病肾病、骨质疏松(osteoporosis, OP)等疾病不断增多^[1-2]。OP 作为糖尿病(DM)的慢性并发症之一,主要是由于糖、骨代谢之间的反馈环路异常所致。慢性炎症反应是 T2DM、胰岛素抵抗及 OP 的重要发病机制之一,所以对于 T2DM 合并 OP 患者,慢性炎症反应在其发病中的作用更加突显^[3]。血小板淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)被认为是多种慢性疾病发生、进展的预测指标^[4]。有研究表明,NLR、PLR 对 OP 有一定的预测价值^[5]。多项研究发现,贫血及血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平与骨密度(bone mineral density, BMD)、OP 存在密切的关系^[6-7]。唑来膦酸(ZOL)可抑制破骨细胞活性和骨吸收,但其在 T2DM 合并 OP 中疗效较低。阿托伐他汀是常用的降脂药物,报道显示^[8],阿托伐他汀除可用于预防和治疗动脉粥样硬化外,还可发挥促进骨形成的作用。故本研究旨在探讨 ZOL 联合阿托伐他汀对老年 T2DM 合并 OP 患者血清 Hb、NLR、PLR、骨代谢指标的影响及作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 11 月—2021 年 12 月青海大学附属医院内分泌与代谢病科收治 T2DM 合并 OP 患者 142 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 71 例。对照组男 31 例,女 40 例,年龄 60~75 (68.36 ± 6.54) 岁;病程 1~4 (2.43 ± 0.26) 年;体质指数(BMI) 19~26 (22.87 ± 3.71) kg/m²;亚洲人骨质疏松自我筛查(OSTA)指数为 2.46 ± 0.65;合并多种糖尿病并发症 24 例;高血压 17 例,高脂血症 21 例,冠心病 10 例;有糖尿病家族史 14 例;吸烟史 9 例,饮酒史 6 例。观察组男 34 例,女 37 例,年龄 60~76 (71.37 ± 7.40) 岁;病程 1~4 (2.35 ± 0.28) 年;BMI 19~26 (22.73 ± 3.65) kg/m²;OSTA 指数为 2.47 ± 0.64;合并多种糖尿病并发症 25 例;高血压 16 例,高脂血症 22 例,冠心病 9 例;有糖尿病家族史 15 例;吸烟史 11 例,饮酒史 6 例。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(审批号 AF-RHEC-0133-01),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②女性患者已绝经;③符合美国糖尿病协会(ADA)制定的 2 型糖尿病相关标准^[9],空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L 和/或餐后 2 h 血糖(2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L;

④符合“原发性骨质疏松症诊治指南”诊断标准^[10],其 L₂₋₄ 骨密度测量值均 T ≤ -2.5 SD。(2)排除标准:①合并精神疾病或癫痫病史;②合并重要器官功能严重异常者;③患有影响骨代谢的疾病,如甲状腺、性腺疾病;④近期服用过激素类、钙剂、维生素 D 等药物治疗者。

1.3 治疗方法 结合患者既往病史、现病史及检查结果对症治疗,同时配合低糖饮食、有氧运动指导;2 组均给予甘精胰岛素注射液[赛诺菲(北京)制药有限公司],初始剂量 0.2 U · kg⁻¹ · d⁻¹ 皮下注射,睡前 1 次;门冬胰岛素注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司],初始剂量 0.1 U · kg⁻¹ · d⁻¹,3 餐前皮下注射,胰岛素剂量根据患者血糖水平变化每 2~3 d 调整。对照组患者联合使用唑来膦酸注射液(正大天晴药业集团股份有限公司) 5 mg + 生理盐水 250 ml 静脉滴注,嘱患者多喝水。观察组在对照组基础上联合阿托伐他汀钙(宁波科尔康美诺华药业有限公司),初始剂量 10 mg/次口服,每天 1 次,根据患者病情变化增加用药剂量,但不高于 80 mg/d。2 组患者均持续治疗 6 个月。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 Hb、NLR、PLR 指标检测:治疗前及治疗 6 个月后,2 组患者禁食 8 h 以上,于次日晨空腹抽取肘静脉血 3 ml。深圳迈瑞 BC-2600 全自动血细胞分析仪检测血常规,计算 NLR、PLR 水平。采用上海希森全自动血液体液分析仪检测 Hb 水平。

1.4.2 血清骨代谢指标检测:治疗前及治疗 6 个月后,2 组患者禁食 8 h 以上,于次日晨空腹抽取肘静脉血 5 ml,及时分离血清, -20℃ 下贮存。骨钙素(BGP)应用美国罗氏公司提供的 POCHE E170 免疫电化学发光仪检测,免疫测定所需试剂盒由罗氏公司提供,具体操作严格按照试剂盒说明书进行;骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、血清钙(S-Ca)及 N 端中段骨钙素(N-MID-OT)均采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU5800 全自动生化仪进行检测。

1.4.3 BMD 检测:治疗前及治疗 6 个月后,运用双能 X 线 BMD 仪(美国 NORLAND 公司生产的 XR-36 双能 X 线骨密度仪)测量 2 组患者腰椎(L₂₋₄)及双侧髋关节的骨密度。BMD 诊断评价:(1)正常:T 值 ≥ -1.0 标准差(SD);(2)骨量减少: -2.5 SD < T 值 < -1.0 SD;(3)骨质疏松:T 值 ≤ -2.5 SD^[11]。

1.4.4 骨痛 VAS 评分^[12]:治疗前及治疗 6 个月后进行骨痛 VAS 评分。VAS 评分标准:0 分,无痛;1~3 分,尚可忍受的轻微疼痛;4~6 分,疼痛尚可忍受,但

睡眠受到影响;7~10 分,疼痛难忍,食欲和睡眠均受到影响。

1.4.5 不良反应发生情况:于治疗期间记录 2 组患者腹胀腹痛、便秘、恶心呕吐及肌肉疼痛等不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)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 2 组治疗前后血清 Hb、NLR、PLR 水平比较 治疗前,2 组血清 Hb、NLR、PLR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组血清 Hb 均升高,NLR、PLR 水平均下降,且观察组改善程度优于对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 对照组与观察组治疗前后血清 Hb、NLR、PLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Hb, NLR and PLR levels between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	Hb(g/L)	NLR	PLR
对照组 (n=71)	治疗前	122.58 ± 15.36	2.45 ± 0.55	106.12 ± 11.04
	治疗后	129.76 ± 13.47	2.27 ± 0.62	98.14 ± 9.84
观察组 (n=71)	治疗前	120.64 ± 15.19	2.43 ± 0.58	107.73 ± 11.32
	治疗后	141.90 ± 14.08	1.99 ± 0.54	86.31 ± 10.55
<i>t/P</i> 对照组内值		2.961/ 0.002	1.830/ 0.035	4.547/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		8.649/ <0.001	4.678/ <0.001	11.664/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		5.250/ <0.001	2.870/ 0.002	6.910/ <0.001

2.2 2 组治疗前后血清骨代谢生化指标比较 治疗前,2 组血清 B-ALP、BGP、S-Ca、N-MID-OT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组 BGP 均升高,B-ALP、N-MID-OT 水平均下降,且观察组改善程度优于对照组($P < 0.01$);2 组 S-Ca 水平比较

表 2 对照组与观察组治疗前后血清骨代谢生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum bone metabolism biochemical indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	B-ALP(U/L)	BGP(μg/L)	S-Ca(mmol/L)	N-MID-OT(μg/L)
对照组 (n=71)	治疗前	106.31 ± 33.26	46.22 ± 5.57	2.55 ± 0.11	15.46 ± 3.07
	治疗后	91.04 ± 22.03	50.38 ± 7.15	2.54 ± 0.09	12.72 ± 2.15
观察组 (n=71)	治疗前	104.50 ± 30.74	47.12 ± 6.02	2.52 ± 0.13	15.68 ± 2.89
	治疗后	65.78 ± 18.19	67.25 ± 6.83	2.53 ± 0.07	9.41 ± 2.38
<i>t/P</i> 对照组内值		3.225/ 0.001	3.867/ <0.001	0.593/ 0.277	6.160/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		9.134/ <0.001	18.630/ <0.001	0.571/ 0.285	14.112/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		7.450/ <0.001	14.376/ <0.001	0.739/ 0.231	8.696/ <0.001

注:B-ALP. 骨特异性碱性磷酸酶;BGP. 骨钙素;S-Ca. 血清钙;N-MID-OT. N 端中段骨钙素

差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 2 组治疗前后 BMD 测定 T 值及 VAS 评分比较 治疗前,2 组腰椎(L₂₋₄)、髋关节 BMD 测定 T 值及 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组腰椎(L₂₋₄)、髋关节 BMD 测定 T 值均升高,VAS 评分均下降,且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 对照组与观察组治疗前后骨密度 T 值及 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of bone mineral density T value and VAS score between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	腰椎(L ₂₋₄)	髋关节	VAS 评分(分)
对照组 (n=71)	治疗前	0.64 ± 0.16	0.59 ± 0.07	6.27 ± 1.35
	治疗后	0.68 ± 0.11	0.64 ± 0.08	4.52 ± 0.45
观察组 (n=71)	治疗前	0.63 ± 0.13	0.57 ± 0.09	6.24 ± 1.29
	治疗后	0.71 ± 0.09	0.67 ± 0.09	2.77 ± 0.50
<i>t/P</i> 对照组内值		2.014/ 0.042	3.963/ <0.001	10.362/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		4.263/ 0.019	6.620/ <0.001	21.134/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		2.009/ 0.039	2.099/ 0.019	21.921/ <0.001

2.4 2 组不良反应比较 2 组治疗期间腹胀腹痛、便秘、恶心呕吐、肌肉疼痛发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 2 组治疗期间不良反应比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of adverse reactions between the two groups during treatment

组别	例数	腹胀腹痛	便秘	恶心呕吐	肌肉疼痛
对照组	71	4(5.63)	3(4.23)	1(1.41)	0
观察组	71	5(7.04)	5(7.04)	5(11.63)	1(1.41)
χ^2 值		0.119	0.530	2.784	1.007
<i>P</i> 值		0.731	0.467	0.095	0.316

3 讨论

近年来,全球 DM 患者累计超过 1.5 亿人,在发达国家 DM 已成为第三大非传染性疾病^[13]。OP 是老年 T2DM 患者常见合并症之一,其发病与年龄、血糖水平、运动异常等因素有关^[14-15]。李翔等^[16]研究发现,与健康同龄正常人比较,老年男性 T2DM 并发 OP 及骨量减少占比分别为 28.6%、21.9%。Notarnicola 等^[17]调查发现,21.1% 的 T2DM 伴发 OP 性骨折。可能是由于长期处在血糖升高的环境可引起成骨细胞发生氧化应激反应,增加细胞凋亡率,骨质代谢失去平衡,破骨细胞活性增强,加快骨组织溶解吸收速率,最终诱发 OP。B-ALP 及 N-MID-OT 均是由成骨细胞生成的特异性代谢指标^[18]。BGP 是成骨细胞合成、分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白,亦是成骨细胞的功能敏感标志物^[19]。本研究显示,治疗 6 个月后,观察组 B-ALP、N-MID-OT、BGP 水平改善均优于对照组 ($P < 0.01$),表明唑来膦酸联合阿托伐他汀钙能够有效改善骨代谢标志物水平,从而抑制破骨细胞的活性,减少骨吸收。分析可能是由于唑来膦酸可增加骨量、抑制骨吸收,同时可抑制破骨细胞活性,给药后可快速分布到骨组织,并被破骨细胞充分摄取。而阿托伐他汀钙除降脂作用外,还可特异性增加骨细胞中重组人骨形态发生蛋白-2 因子转录,刺激其表达,并激活骨细胞,增加骨合成速率,从而有效延缓 OP 进展。李慧等^[20]研究显示,对老年 OP 患者给予阿托伐他汀钙治疗后,患者骨密度与骨钙素水平提高,且用药安全性高。二者结合后可协同增效,增加对破骨细胞活性的抑制效果,促使成骨细胞与破骨细胞实现新的平衡。有学者指出,S-Ca 可在一定程度上反映 OP 患者骨转化的过程,但有报道显示其对 OP 患者的疗效评估缺乏特异性^[21],这与本研究结果一致。同时,治疗 6 个月后,观察组患者的 BMD 改善情况优于对照组,VAS 评分低于对照组。观察组治疗期间未见新发骨折,对照组中有 1 例出现右侧下肢骨折。2 组治疗期间不良反应比较差异无统计学意义,且经对症处理后症状消失,表明在唑来膦酸治疗基础上,联合阿托伐他汀可改善 T2DM 患者 OP 情况,降低骨折风险。另一方面,本研究中,联合用药方式可增加 BMD 水平,减少骨量丢失,提高临床疗效的同时可确保用药安全性。

贫血是临床常见病,60 岁以上群体高发,患病率约为 20%^[22]。沈莺等^[23]研究显示,贫血对于骨代谢有较大影响,可导致 BMD 降低,增加骨质疏松的风险。修双玲等^[24]对老年 T2DM 患者的研究显示,Hb 水平与骨质疏松呈显著正相关。NLR、PLR 为反映机体炎

性反应的重要指标,中性粒细胞可分泌 RANKL 引起破骨细胞活性增加,加快骨吸收进程,抑制分泌护骨素,降低骨量^[25]。B 淋巴细胞可生成转化生长因子- β 刺激破骨细胞凋亡,加速护骨素分泌,并与 RANKL 竞争性结合,阻断其对破骨细胞的活性激活作用,防止骨量减少。以往虽有关于 Hb、NLR、PLR 与 OP 的关系报道,但对于药物治疗前后上述指标的变化尚无报道,药物是否通过影响该指标而发挥骨质疏松的作用有待探讨,本研究创新将上述指标纳入观察,结果显示,治疗 6 个月后,观察组患者血清 Hb 水平高于对照组,血清 PLR、NLR 水平均低于对照组,表明阿托伐他汀联合唑来膦酸可能是通过影响 Hb 水平及炎性反应而影响骨代谢及骨骼系统,从而发挥抑制骨吸收、改善骨质量的作用。进一步证实了 T2DM 患者 OP 的发生与 NLR、PLR 存在相关性,这与冯红红^[26]报道结果一致。而阿托伐他汀钙改善患者贫血,可能与阿托伐他汀钙能够与 HMG-CoA 还原酶竞争,降低体内的脂类成分,进而影响单核细胞黏附功能,从分子水平上影响内皮细胞作用机制,降低血清炎性分子,进而改善患者贫血症状;同时阿托伐他汀钙还可发挥抗血小板活化因子、清除自由基、血管保护等作用。

综上所述,在临床中对老年 T2DM 合并 OP 患者可采用唑来膦酸联合阿托伐他汀钙治疗,其治疗效果理想,安全性高,可明显降低骨痛程度,提高骨密度,改善骨代谢指标及血清 Hb、NLR、PLR 水平,值得临床推广和应用。但由于本研究所收集的样本量较少,且为单中心研究,故存在一定程度的局限性,未来考虑进一步加大样本量、采取多中心形式展开研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵海燕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张慧莉:提出研究方向,分析数据,论文审核,进行统计学分析;汪晓妹、马凯霞:进行资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Javed S, Hayat T, Menon L, et al. Diabetic peripheral neuropathy in people with type 2 diabetes: Too little too late [J]. *Diabet Med*, 2020, 37(4): 573-579. DOI: 10.1111/dme.14194.
- [2] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12): 938-948. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30081-6.
- [3] Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 687551. DOI: 10.3389/fimmu.2021.687551.
- [4] Gao K, Zhu W, Liu W, et al. The predictive role of monocyte-to-lymphocyte ratio in osteoporosis patient [J]. *Medicine (Baltimore)*,

- 2019,98(34):e16793. DOI:10.1097/MD.000000000016793.
- [5] Lee SH, Ryu SY, Park J, et al. The relationship of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with bone mineral density in Korean postmenopausal women[J]. *Chonnam Med J*, 2019, 55(3): 150-155. DOI:10.4068/cmj. 2019. 55. 3. 150.
- [6] Chuang TL, Koo M, Chuang MH, et al. Bone mineral density and hemoglobin levels: Opposite associations in younger and older women[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(10): 5495. DOI: 10.3390/ijerph18105495.
- [7] Valderrábano RJ, Buzkova P, Chang PY, et al. Association of bone mineral density with hemoglobin and change in hemoglobin among older men and women; The Cardiovascular Health Study[J]. *Bone*, 2019, 120:321-326. DOI:10.1016/j.bone. 2018. 11. 010.
- [8] 李丽, 李进红, 马瑜, 等. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀治疗老年性骨质疏松疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(8): 3234-3237. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 15. 025.
- Li L, Li JH, Ma Y, et al. Meta analysis of the efficacy and safety of alendronate combined with atorvastatin in the treatment of senile osteoporosis[J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(15): 3234-3237. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 15. 025.
- [9] Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017[J]. *Journal of Diabetes*, 2017, 9(4): 320-324. DOI:10.1111/1753-0407. 12524.
- [10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1): 2-17. DOI:10.3969/j. issn. 1674-2591. 2011. 01. 002.
- Osteoporosis and Bone Mineral Diseases Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011) [J]. *Chin J Osteoporosis&Bone Miner Res*, 2011, 4(1): 2-17. DOI:10.3969/j. issn. 1674-2591. 2011. 01. 002.
- [11] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(2014 版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1007-1010. DOI:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2014. 09. 001.
- Zhang ZH, Liu ZH, Li N, et al. Expert Consensus on Diagnostic Criteria for Osteoporosis in China (2014 Edition)[J]. *Chin J Osteoporosis*, 2014, 20(9): 1007-1010. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2014. 09. 001.
- [12] 王吉博, 曾旋, 晁晶, 等. 高黏度骨水泥椎体成形术对骨质疏松伴椎体压缩性骨折患者疼痛 VAS 评分及躯体功能的影响[J]. *遵义医学院学报*, 2018, 41(5): 614-617. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-2715. 2018. 05. 018.
- Wang JB, Zeng X, Chao J, et al. The effects of high viscosity bone cement Vertebroplasty on the pain VAS score and somatic function of patients with osteoporosis combined with vertebral compressibility fracture[J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2018, 41(5): 614-617. DOI:10.3969/j. issn. 1000-2715. 2018. 05. 018.
- [13] 刚晓坤, 杨立勇. 第 57 届欧洲糖尿病研究协会年会纪要: 糖尿病及代谢性疾病研究进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(1): 63-67. DOI:10.3760/cma. j. cn311282-20211201-00770.
- Gang XS, Yang LY. 2021 annual meeting of the europena association for the study of diabetes; advances in the research of diabetes mellitus and metabolic ciseases[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2022, 38(1): 63-67. DOI:10.3760/cma. j. cn311282-20211201-00770.
- [14] 汤淑涵, 李文静, 刘佳瑞, 等. 男性 2 型糖尿病患者骨密度变化的影响因素分析[J]. *国际老年医学杂志*, 2021, 42(4): 235-237, 241. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 04. 011.
- Tang SH, Li WJ, Liu JR, et al. Innunential factors for bone mineral density in male patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Geriatr*, 2021, 42(4): 235-237, 241. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 04. 011.
- [15] 冯娜, 王凤萍, 孙伟, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 Toll 样受体 4 与骨质疏松的相关性分析[J]. *国际老年医学杂志*, 2021, 42(1): 1-3, 23. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 01. 001.
- Feng N, Wang FP, Sun W, et al. Correlation between the level of serum toll-like receptor 4 and osteoporosis in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Geriatr*, 2021, 42(1): 1-3, 23. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7593. 2021. 01. 001.
- [16] 李翔, 李圆圆, 龚燕平, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者骨密度测定部位的选择及影响因素初探[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(9): 1154-1159. DOI:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2018. 09. 007.
- Li X, Li YY, Gong YP, et al. The proper measurement site of bone mineral density and the related factors in elderly males with type 2 diabetes[J]. *Chin J Osteoporosis*, 2018, 24(9): 1154-1159. DOI:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2018. 09. 007.
- [17] Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the fragility fracture population of a region of Southern Italy [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(1): 297-302. DOI:10.1155/2016/6017165.
- [18] 周建鸿. 仙灵骨葆结合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松骨代谢指标、骨密度及骨痛症状的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(3): 581-584. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 03. 041.
- Zhou JH. Effects of Xianling Gubao combined with Alenophosphate on bone metabolic indexes, bone mineral density and symptoms of bone pain in postmenopausal osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2020, 40(3): 581-584. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 03. 041.
- [19] 廖琳, 路建饶. 低钙透析液对低转运性骨病患者 PTH 和 BGP 的影响及与骨质疏松及血管钙化的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(2): 210-214. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 02. 007.
- Liao L, Lu JR. The effect of low calcium dialysate on pth and bgp in patients with low-transit osteopathy and its relationship with osteoporosis and vascular calcification [J]. *Labeled Immunoassays&Clin Med*, 2020, 27(2): 210-214. DOI: 10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 02. 007.
- [20] 李慧, 肖欢, 黄明龙, 等. 阿托伐他汀钙联合唑来膦酸钠治疗对老年骨质疏松患者的临床效果及患者骨密度、骨钙素水平变化[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(13): 2830-2833. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 13. 047.
- Li H, Xiao H, Huang ML, et al. Clinical effect of atorvastatin calcium combined with zoledronic acid sodium on elderly patients with osteoporosis and changes of bone mineral density and osteocalcin level[J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(13): 2830-2833. DOI:10.3969/j. issn.

- 1005-9202. 2020. 13. 047.
- [21] 林勇, 柴生颢. 抗骨质疏松治疗对骨质疏松症患者合并腰椎间盘突出症的防治作用[J]. 颈腰痛杂志, 2017, 38(2): 124-127. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7234. 2017. 02. 004.
- Lin Y, Chai ST. Prevention and treatment of osteoporosis in patient osteoporosis and lumbar disc herniation[J]. J Cervicodynia Lumbodynia, 2017, 38(2): 124-127. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7234. 2017. 02. 004.
- [22] 宁尚勇, 常乃柏, 韩晓燕, 等. 北京市城区社区居住老年人贫血患病率及其影响因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(7): 909-914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026. 2021. 07. 020.
- Ning SY, Chang NB, Han XY, et al. Analysis of the prevalence of anemia and its influencing factors in the urban communities-dwelling elderly population in Beijing[J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(7): 909-914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026. 2021. 07. 020.
- [23] 沈莺, 沈备, 徐朝阳, 等. 贫血对 50 岁以上 2 型糖尿病患者骨质疏松发生的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(1): 49-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552. 2019. 01. 016.
- Shen Y, Shen B, Xu CY, et al. Effect of anemia on osteoporosis in type 2 diabetes patients over 50 years old[J]. Chin J Clinicians, 2019, 47(1): 49-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552. 2019. 01. 016.
- [24] 修双玲, 孙丽娜, 穆志静, 等. 老年 2 型糖尿病患者血红蛋白与骨质疏松的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108. 2021. 01. 008.
- Xiu SL, Sun LN, Mu ZJ, et al. The study of the association between hemoglobin and osteoporosis in older patients with type 2 diabetes[J]. Chin J Osteoporosis, 2021, 27(1): 36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108. 2021. 01. 008.
- [25] 董晓芬, 李香波, 吴震宇, 等. 绝经后 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者外周血 NLR、PLR、Cys-C 水平与骨密度的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(2): 174-177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695. 2022. 02. 016.
- Dong XF, Li XB, Wu ZY, et al. Correlation analysis of NLR, PLR, Cys-C and bone mineral density in peripheral blood of postmenopausal type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis[J]. J Clin & Exp Med, 2022, 21(2): 174-177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695. 2022. 02. 016.
- [26] 冯红红. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者 NLR、SII、MLR、PLR 与骨密度相关性分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- (收稿日期: 2022-08-06)

(上接 1235 页)

- Zhang GJ, Wang XX, Zhou J, et al. Ginsenoside Rb1 protects brain through Cav-1 for mice with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2020, 25(3): 265-270. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501. 2020. 03. 004.
- [22] Gholami L, Jolar S, Fatahi Y, et al. Targeting caveolin-1 and claudin-5 with AY9944, improve blood - brain barrier permeability; Computational Simulation and Experimental Study[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2020, 42(4): 1125-1139. DOI: 10.1007/s10571-020-01004-z.
- [23] Wang B, Li Y, Wang H, et al. FoxO3a is stabilized by USP18-mediated de-ISCylation and inhibits TGF- β_1 -induced fibronectin expression[J]. J Investig Med, 2020, 68(3): 786-791. DOI: 10.1136/jim-2019-001145.
- [24] 尉卫桥, 常守刚, 梁冲. 天麻素对蛛网膜下腔出血模型大鼠 Sirt6/FoxO3a 通路及神经功能损害的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(4): 415-420. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478. 2021. 04. 008.
- Wei WQ, Chang SG, Liang C. Effects of gastrodin on Sirt6/FoxO3a pathway and neurological impairment in rats with subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2021, 28(4): 415-420. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478. 2021. 04. 008.
- [25] Zhao M, Gao J, Cui C, et al. Inhibition of PTEN ameliorates secondary hippocampal injury and cognitive deficits after intracerebral hemorrhage: Involvement of AKT/FoxO3a/ATG-mediated autophagy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5472605. DOI: 10.1155/2021/5472605.
- [26] Zuo Y, Huang L, Enkhjargal B, et al. Activation of retinoid X receptor by bexarotene attenuates neuroinflammation via PPAR γ /SIRT6/FoxO3a pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 47. DOI: 10.1186/s12974-019-1432-5.
- [27] 陆飞宇, 李剑侠, 黄先锋, 等. miR-132 靶向 FoxO3a 抑制细胞自噬在脑出血模型大鼠中的神经保护作用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(10): 629-634.
- Lu FY, Li JX, Huang XF, et al. Neuroprotective effect of miR-132 in rats with intracerebral hemorrhage by targeting FOXO3a and inhibiting autophagy[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2021, 29(10): 629-634.
- [28] 张兰, 库洪彬, 王敏, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人血清 sLOX-1、netrin-1 水平变化及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(6): 377-380. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X. 2020. 06. 013.
- Zhang L, Ku HB, Wang M, et al. Relationship between serum levels of sLOX-1 and netrin-1 and prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2020, 25(6): 377-380. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X. 2020. 06. 013.
- (收稿日期: 2022-09-22)