

本文引用:安娟,匡浩铭,李振宇,张子鸣,沈玲琳,戎宽,匡建军. 六味地黄丸治疗2型糖尿病性骨质疏松症的疗效评价[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(7): 1216-1220.

## 六味地黄丸治疗2型糖尿病性骨质疏松症的疗效评价

安娟<sup>1</sup>, 匡浩铭<sup>1</sup>, 李振宇<sup>1</sup>, 张子鸣<sup>1</sup>, 沈玲琳<sup>1</sup>, 戎宽<sup>2</sup>, 匡建军<sup>3\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙 410006;

3.湖南省中医药研究院,湖南长沙 410006)

**〔摘要〕目的** 观察六味地黄丸对2型糖尿病性骨质疏松症患者的临床疗效。**方法** 选取在湖南省中医药研究院附属医院门诊就诊的2型糖尿病性骨质疏松症患者60例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组30例。两组均给予基础治疗,对照组在基础治疗上加用钙尔奇D片和阿仑膦酸钠维D<sub>3</sub>片,治疗组在对照组的基础上再加服六味地黄丸,观察时限均为3个月。记录治疗前后的中医证候积分及视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),检测血糖水平[空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和餐后2h血糖(2 hours postprandial blood sugar, 2hPBG)]、骨密度T值(腰椎L2-4)、骨代谢指标[骨钙素(bone gla protein, BGP)、I型胶原β降解产物(β-C-terminal telopeptide of type I collagen, β-CTX)]、血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等指标。**结果** 治疗组总有效率93.3%,优于对照组的66.7%( $P<0.05$ )。治疗后,治疗组中医证候积分低于对照组( $P<0.05$ );治疗组的β-CTX、MDA含量及VAS评分明显低于对照组( $P<0.05$ ),骨密度T值、BGP含量、SOD含量显著高于对照组( $P<0.05$ );治疗组血清FPG、2hPBG、HbA1c明显低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 六味地黄丸可有效治疗2型糖尿病性骨质疏松症,增加骨密度,减轻疼痛症状,抗氧化应激,有助于提高患者生活质量。

**〔关键词〕** 六味地黄丸;骨质疏松症;2型糖尿病;骨密度;骨代谢;氧化应激;血糖

**〔中图分类号〕**R259

**〔文献标志码〕**B

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.07.027

### Effect evaluation of Liuwei Dihuang Pill on type 2 diabetic osteoporosis

AN Juan<sup>1</sup>, KUANG Haoming<sup>1</sup>, LI Zhenyu<sup>1</sup>, ZHANG Ziming<sup>1</sup>, SHEN Linglin<sup>1</sup>, RONG Kuan<sup>2</sup>, KUANG Jianjun<sup>3\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha, Hunan 410006, China; 3. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the clinical effect of Liuwei Dihuang Pill on type 2 diabetic osteoporosis. **Methods** A total of 60 patients with type 2 diabetic osteoporosis in the outpatient department of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital were randomly divided into treatment group and control group, with 30 cases in each group. Both groups were given basic treatment. The control group was added with Caltrate D tablets and alendronate vitamin D<sub>3</sub> tablets on the basis of basic treatment. The treatment group was added with Liuwei Dihuang Pill on the basis of the control group. The observation time was three months. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and visual analogue scale (VAS) before and after treatment were recorded, and the blood glucose levels [fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c) and 2 h postprandial blood sugar (2hPBG)], bone mineral density T value (lumbar L2-4), bone metabolism indexes [(bone gla protein (BGP) and β-C-terminal telopeptide of type I collagen (β-CTX)], superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), ect. were detected. **Results** The total effective rate in the treatment group was 93.3%, which was better than 66.7% in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the TCM syndrome score in the treatment group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ );

**〔收稿日期〕**2022-01-21

**〔基金项目〕**湖南省教育厅重点项目(18A221);湖南省中医药管理局重点项目(2021018);长沙市科技计划项目(kh2201063);自然科学基金科教联合项目(2022JJ60076)。

**〔第一作者〕**安娟,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治骨关节病。

**〔通信作者〕\***匡建军,男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:13786165656@163.com。

the content levels of  $\beta$ -CTX, MDA and VAS in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the content levels of bone mineral density T value, BGP and SOD were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the serum FPG, 2hPBG and HbA1c in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Liuwei Dihuang Pill can effectively treat type 2 diabetic osteoporosis, increase bone mineral density, reduce pain symptoms, resist oxidative stress, and help to improve the quality of life of patients.

[**Keywords**] Liuwei Dihuang Pill; osteoporosis; type 2 diabetes; bone mineral density; bone metabolism; oxidative stress; blood glucose

糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是一种由葡萄糖代谢紊乱引起的全身性代谢性骨病,严重影响骨微结构,导致骨强度降低、骨脆性上升及骨缺损,增加骨折风险和致残率,严重影响患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。DOP这个概念在1948年首次被定义,证明了糖尿病与骨质疏松症两者之间的关联性<sup>[3]</sup>。对于2型DOP患者,除了要教育患者调整其生活方式、服用常规降糖药外,还应对症治疗骨质疏松症。临床上常用治疗骨质疏松症的药物有维生素D、钙剂、阿仑膦酸钠、骨化三醇等,其中阿仑膦酸钠为治疗骨质疏松症的经典药,但有文献报道其存在全身骨骼肌酸痛、非典型股骨骨折等不良反应<sup>[4]</sup>。中医通过“辨证论治、调节脏腑、平衡阴阳”,不仅能减轻DOP患者的临床症状,还能减少西药的摄入,提升其生活质量<sup>[5-6]</sup>。研究发现,2型DOP患者往往还存在血清氧化应激水平失衡,加速了疾病发生发展的进程<sup>[7]</sup>。本研究通过临床观察经典名方六味地黄丸对2型DOP患者疗效、血糖水平、骨密度T值(腰椎L2~L4)、骨代谢指标、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的影响,具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以湖南省中医药研究附属医院门诊2020年10月至2021年10月就诊的60例2型DOP患者作为研究对象,按照随机数字表法将其平均分为治疗组和对照组。其中,治疗组患者中男性12例,女性18例,年龄(55.6±5.4)岁,病程(4.3±2.5)年;对照组患者中男性13例,女性17例,年龄(56.0±5.1)岁,病程(5.1±2.9)年。两组患者上述资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。该研究已经通过湖南省中医药研究院伦理委员会审查(批准号:[202003]28号),所有患者均已自愿签署知情同意书。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 以《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>中治疗骨质疏松症及消渴的临床研究指导

原则为参考标准。主要症状:多饮多食且多尿,形体日渐消瘦,潮热盗汗,腰酸耳鸣,久站后腰骨疼痛,步履艰难。

1.2.2 西医诊断标准 参照《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(2014版)》<sup>[9]</sup>、《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[10]</sup>制定:存在“三多一少”等糖尿病症状,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7.0 mmol/L,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1C, HbA1c)≥6.5,葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)0.5 h/1 h 血糖≥11.1 mmol/L;发生过脆性骨折,补充钙剂或其他治疗骨质疏松症的药物有效,骨密度T值<-2.5,影像学检查已确诊。

### 1.3 纳入标准

(1)符合糖尿病及骨质疏松症的中医、西医诊断标准;(2)年龄为45~65岁;(3)近2周内未服用治疗骨质疏松症的药物;(4)患者知情同意,自愿接受并积极配合本研究治疗方案。

### 1.4 排除标准

(1)患有肝、肾功能严重损伤;(2)患有精神疾病、甲状腺功能亢进、酮症酸中毒、恶性肿瘤伴有骨转移等疾病;(3)近期口服性激素、止痛药等影响骨代谢水平的药物;(4)骨质疏松症严重并发一处或多处骨折者;(5)无法连续3个月接受治疗的受试者。

### 1.5 治疗方法

两组患者均给予基础治疗,糖尿病饮食,科普骨质疏松症相关知识,控制体质量,戒不良嗜好(吸烟、饮酒等),适当运动,合理使用降糖药物二甲双胍(湘雅制药公司生产,批号:1912107,0.5 g/次,2次/d)治疗。

1.5.1 对照组 在上述基础上加用钙尔奇D片(惠氏制药公司生产,批号:H10950030),1片/d(600 mg),晚饭后口服;阿仑膦酸钠维D<sub>3</sub>片(杭州默沙东制药有限公司生产,批号:W000285),1片/次(70 mg:5600 U),1次/周,清晨空腹温开水送服,服药30 min内不宜进食。

1.5.2 治疗组 在对照组的基础上再加服六味地黄丸。具体药物组成:熟地黄20 g,山药10 g,山茱萸10 g,牡丹皮8 g,茯苓8 g,泽泻8 g。由湖南省中医药研究院附属医院药剂科煎煮,150 mL/袋,早晚

温服,2袋/d。

1.5.3 疗程 1个月为1个疗程,两组患者均治疗3个疗程。3个月后检测各项指标,观察疗效。

## 1.6 观察指标

1.6.1 中医证候积分 治疗前后采用半定量记分法<sup>[11]</sup>评定。主症包括气虚、懒言少语、腰酸背痛、腿软无力;次症包括口干舌燥、五心烦热、潮热盗汗、目眩耳鸣。以病情轻重程度将主症记为0、2、4、6分,次症记为0、1、2、3分。

1.6.2 血糖水平检测 治疗前后采集患者空腹静脉血,采用ZY-1200全自动生化分析仪(上海科华生物技术有限公司)检测FPG、HbA1c和餐后2h血糖(2 hours postprandial blood sugar, 2hPBG)。

1.6.3 骨密度检测 本研究所有患者采用Dexa Pro-I 双能X线骨密度仪(徐州品源医疗科技有限公司)测定。在治疗前及治疗3个月后各测定记录1次。

1.6.4 VAS评分 用0~10代表疼痛程度,疼痛越轻数字越小,依据患者自我主观评价,在标有0~10的游标卡尺上选1个数字代表目前身体疼痛的程度,研究者实时记录。在治疗前及治疗3个月后各测定记录1次。

1.6.5 骨代谢指标和SOD、MDA含量的检测 在用药前后收集受试者8 mL空腹静脉血,常温下静置2 h,3000 r/min(离心半径10 cm)离心15 min后,用移液器分离出血清,冻存于-80 °C冰箱中直至使用。用ELISA法检测SOD、MDA,试剂盒均购自南京建成有限公司,批号分别为A005、A003-1;用电化学发光免疫分析法测骨钙素(bone glaprotein, BGP)和 $\beta$ -I型胶原羧基端肽( $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen,  $\beta$ -CTX)。在治疗前及治疗3个月后各测定记录1次。

## 1.7 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>中骨质疏松症及消渴(糖尿病)疗效判定标准。显效:患者临床症状消失,无压痛感,骨密度增加,骨代谢指标测定明显好转,FPG水平正常或下降>40%,HbA1c水平正常或下降>30%;有效:患者临床症状基本消失,压痛感减轻,骨密度没有下降,骨代谢指标测定稍有好转,血糖下降区间为20%~40%,HbA1c下降区间为10%~30%;无效:临床症状无明显改变,压痛感明显,骨密度下降,骨代谢指标测定无改变,FPG和2hPBG血糖指标无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

## 1.8 安全性观察

分别在治疗前及治疗3个月后检测血常规、二便常规、肝肾功能及心电图各1次,并实时记录治疗

过程发生的不良反应情况及对症措施。

## 1.9 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对所有数据进行统计分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组内比较用配对 $t$ 检验,组间比较用独立样本 $t$ 检验;计数资料用“例(%)”表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后临床疗效及中医证候积分比较

治疗组总有效率为93.3%,对照组为66.7%,故治疗组的临床总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	13(43.3)	15(50.0)	2(6.7)	28(93.3)*
对照组	30	9(30.0)	11(36.7)	10(33.3)	20(66.7)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

治疗前,两组患者的中医证候积分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者中医证候积分均明显低于治疗前( $P<0.01$ );治疗组中医证候积分低于对照组( $P<0.05$ )。详见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候总评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	$n$	治疗前	治疗后
治疗组	30	13.6 $\pm$ 2.0	8.5 $\pm$ 1.3***
对照组	30	13.6 $\pm$ 1.8	9.5 $\pm$ 1.6**

注:与治疗前比较,\*\* $P<0.01$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后血糖水平比较

治疗前,两组患者的FBG、2hPBG含量、HbA1c相比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者FBG、2hPBG含量、HbA1c均较治疗前降低,差异有显著统计学意义( $P<0.01$ );治疗组FPG、2hPBG含量、HbA1c明显低于对照组( $P<0.05$ )。详见表3。

表3 两组患者治疗前后FBG、2hPBG、HbA1c的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	时间	FBG/(mmol/L)	2hPBG/(mmol/L)	HbA1c/%
治疗组	30	治疗前	9.74 $\pm$ 1.03	12.90 $\pm$ 1.03	7.78 $\pm$ 0.69
		治疗后	5.54 $\pm$ 0.63***	8.61 $\pm$ 0.69***	6.51 $\pm$ 0.47***
对照组	30	治疗前	9.53 $\pm$ 0.96	12.58 $\pm$ 0.94	7.42 $\pm$ 0.56
		治疗后	6.65 $\pm$ 0.91**	8.74 $\pm$ 0.71**	6.77 $\pm$ 0.46**

注:与治疗前比较,\*\* $P<0.01$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后腰椎骨密度T值及VAS比较

治疗前,两组患者腰椎骨密度T值及VAS评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组

患者的腰椎 T 值较治疗前明显升高, VAS 评分较治疗前显著降低( $P<0.01$ ); 治疗组腰椎 T 值明显高于对照组, VAS 评分低于对照组( $P<0.05$ )。详见表 4。

表 4 两组患者治疗前后腰椎 T 值及 VAS 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	腰椎 T 值	VAS/分
治疗组	30	治疗前	-3.37±0.58	5.59±0.81
		治疗后	-2.65±0.46**#	3.32±0.67**#
对照组	30	治疗前	-3.34±0.59	5.54±0.79
		治疗后	-2.74±0.53**	4.78±0.96**

注:与治疗前比较,\*\* $P<0.01$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

#### 2.4 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

治疗前,两组患者血清 BGP、 $\beta$ -CTX 含量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 BGP 活力较治疗前明显上升, $\beta$ -CTX 含量较治疗前降低( $P<0.05$ );治疗组 BGP 活力明显高于对照组, $\beta$ -CTX 含量低于对照组( $P<0.05$ )。详见表 5。

表 5 两组患者治疗前后骨代谢指标比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

组别	n	时间	BGP	$\beta$ -CTX
治疗组	30	治疗前	5.51±0.13	0.59±0.18
		治疗后	10.06±0.44**#	0.34±0.14**#
对照组	30	治疗前	5.3±0.33	0.57±0.17
		治疗后	6.4±0.79*	0.40±0.16*

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

#### 2.5 两组患者治疗前后 SOD 活力、MDA 含量比较

治疗前,两组患者血清 SOD 活力和 MDA 含量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 SOD 活力明显上升,MDA 含量显著下降( $P<0.01$ );治疗组 SOD 值明显高于对照组,MDA 含量低于对照组( $P<0.05$ )。详见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 SOD 及 MDA 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	SOD/(U/mL)	MDA/(nmol/mL)
治疗组	30	治疗前	154.11±6.77	15.26±3.01
		治疗后	185.50±10.89**#	10.07±3.36**#
对照组	30	治疗前	154.57±6.79	15.44±3.00
		治疗后	174.53±7.86**	13.21±2.39**

注:与治疗前比较,\*\* $P<0.01$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

#### 2.6 两组患者不良反应

对照组有 1 例受试者出现恶心呕吐等胃肠道反应,但及时对症处理后恢复正常,未发生严重后果,治疗组的受试者均未出现胃肠道反应。两组受试者未出现药物过敏反应,且治疗后血常规、心电图及肝肾功能等均显示正常。

### 3 讨论

在中医学中,并没有 DOP 的病名,根据其临床特点和症状体征,将其归属为“骨枯”“骨痿”的范畴。《素问·宣明五气》曰“肾主骨”,《素问·阴阳应象大论》曰“肾生骨髓”<sup>[12]</sup>,《灵枢·本神》曰“精伤则骨酸痿厥”。肾为先天之本,肾脏的精气盛衰决定着骨骼是否强健<sup>[13]</sup>。本病的病因病机可归结为消渴阴虚内热,日久不愈,耗气伤津,肾气渐亏,以致肾不主骨,骨失所养,骨质枯槁,骨枯髓减,发为“骨痿”<sup>[14]</sup>。

《珍珠囊补遗药性赋·卷二》记载熟地黄:“其用有四,活血气,封填骨髓,滋肾水,补益真阴。”配味酸,性微温入肝、肾经的山茱萸,补益肝肾;味甘,性平,入脾、肺、肾经的山药补肾益精、健脾养胃;味甘,性平,入心、肺、脾、肾经的茯苓健脾祛湿;味甘,性寒,入肾、膀胱经的泽泻清利下焦湿热;味苦、性寒,入肝、肾、肺经的牡丹皮退虚热<sup>[15]</sup>。六药合用,既补阴虚又抑阳亢,阴阳渐趋平衡。

现代药理学发现,熟地黄不仅能显著上调小鼠 p-AMPK/AMPK 的表达,调控各脏器的能量代谢,从而起到抗炎效应以缓解糖尿病小鼠症状;还能激活碱性磷酸酶活性,调节钙途径,促进钙沉积,拮抗  $Ca^{2+}$  从而防止钙超载,从而增加骨强度,提高骨质量,就一定程度而言,可降低骨折发病率<sup>[16-17]</sup>。杨丽宁等<sup>[18]</sup>基于网络药理学得出,山药可以降低血糖、血脂,减少细胞凋亡、抗炎症及氧化,主要和其关键活性成分薯蓣皂苷元相关。此外,山药通过阻止 RANKL 与 RANKL 结合,抑制破骨细胞成熟,对去势所引起的骨质疏松症大鼠有显著的治疗效果<sup>[19]</sup>。徐志猛等<sup>[20]</sup>通过动物实验发现,山茱萸具有  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂的功效,能有效改善糖尿病鼠的糖耐量;其还有调节内分泌系统作用,通过增加雌激素分泌水平,加速骨代谢,促进间充质干细胞分化为成骨细胞,从而达到改善骨质量的目的<sup>[21]</sup>。相关研究发现,茯苓提取出的活性成分茯苓多糖能激活 PPAR- $\gamma$  通路,减轻对小鼠肾脏损伤,具有降血糖、抗氧化、调节脂代谢紊乱的作用<sup>[22-24]</sup>。茯苓配伍山药还能增效减毒,缓解胃肠道症状。钱增堃等<sup>[25]</sup>发现,泽泻多糖能显著降低血糖及血脂含量,对糖尿病起着很好的治疗作用。相关研究表明,牡丹皮能调节脂质代谢紊乱,降低糖尿病小鼠 MDA 含量,增加 SOD 活力<sup>[26]</sup>。总而言之,六味地黄丸能调节葡萄糖稳态、调控血糖、增加骨密度、改善骨质量,并帮助 DOP 患者降低骨折的发病风险。

腰椎(L2~L4)骨密度 T 值是目前公认的检查骨

质疏松症的金标准,能较为准确地反应糖尿病患者的骨折风险<sup>[27]</sup>。BGP是一种由成熟骨细胞分泌的非胶原蛋白,能反映骨细胞活性,对骨质疏松症的诊断、监测及评估有较高的灵敏性<sup>[28]</sup>。 $\beta$ -CTX为I型胶原蛋白降解产物,可反映破骨细胞的活性,且因其稳定易测,对骨吸收有较高的特异性而常被临床采用<sup>[29]</sup>。氧化应激水平失衡会抑制成熟骨细胞及骨的形成,从而引发骨质疏松,而SOD活力及MDA含量是反映氧化应激的特异性指标<sup>[30]</sup>。本临床观察结果显示,六味地黄丸治疗组总有效率高于对照组,且VAS评分显著下降,说明六味地黄丸能有效缓解患者的疼痛,临床疗效显著。两组治疗后的骨密度T值、SOD活力及BGP含量均上升,血清MDA、 $\beta$ -CTX水平皆下降,且治疗组明显优于对照组,说明六味地黄丸能有效地增加成熟骨细胞的数量、提高骨密度、改善骨代谢标志物及抗氧化应激。

综上所述,六味地黄丸治疗2型DOP的疗效显著,能提高常规西医疗法的治疗效果。但本研究的样本量相对较小、观察时间较短,六味地黄丸疗效的稳定性还需进一步观察。且2型DOP为慢性代谢性疾病,本研究未进行长期随访,很难对本方案的远期疗效进行客观评价,仍需更深入的探讨和研究。

## 参考文献

- [1] SCHWARTZ A V, PAVO I, ALAM J, et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes[J]. *Bone*, 2016, 91: 152-158.
- [2] GILBERT M P, PRATLEY R E. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health[J]. *Endocrine Reviews*, 2015, 36(2): 194-213.
- [3] TAKAMOTO I, KADOWAKI T. Diabetes and osteoporosis[J]. *Clinical Calcium*, 2004, 14(2): 255-261.
- [4] 孙军平,徐向阳,吕刚.糖尿病性骨质疏松症的治疗进展[J].*医学综述*,2017,23(13):2634-2638.
- [5] LI H L, CHU S F, ZHAO H X, et al. Effect of zishen Jiangtang pill, a Chinese herbal product, on rats with diabetic osteoporosis[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 2018: 7201914.
- [6] 侯斌.益肾壮骨合剂治疗老年糖尿病合并骨质疏松症临床分析[J].*中国中医药现代远程教育*,2020,18(11):81-83.
- [7] 涂云明,杨玉瓶,李志勇.匹伐他汀对糖尿病性骨质疏松患者氧化应激水平的影响[J].*临床合理用药杂志*,2018,11(8):87-88.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:71-73.
- [9] 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(第三稿,2014版)[S].*中国骨质疏松杂志*,2014,20(9):1007-1010.
- [10] 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].*国际内分泌代谢杂志*,2021,41(5):482-548.
- [11] 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.
- [12] 金珉廷,郑洪新.中医肾藏精生髓主骨理论与骨质疏松症[J].*辽宁中医药大学学报*,2009,11(3):35-36.
- [13] 赖满香,廖利平,谭玮璐,等.“肾精-骨质疏松-骨髓间充质干细胞”理论探讨[J].*中医杂志*,2018,59(2):100-103.
- [14] 程建,蔡建平,吴晓东,等.糖尿病并发骨质疏松症的中医临床经验[J].*现代中西医结合杂志*,2020,29(23):2619-2622.
- [15] 尚洁,谢雁鸣,廖星,等.补肾类中成药治疗老年性骨质疏松症的随机对照试验系统评价[J].*中医杂志*,2017,58(10):845-849,872.
- [16] 严斐霞,谢永艳,陈畅,等.熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展[J].*时珍国医国药*,2021,32(10):2493-2495.
- [17] 孟祥龙,刘晓琴,宁晨旭,等.生、熟地黄通过AMPK介导NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究[J].*中国中药杂志*,2021,46(21):5627-5640.
- [18] 杨丽宁,向荣,王艺臻,等.基于网络药理学探讨山药治疗2型糖尿病的有效成分及作用机制[J].*甘肃医药*,2021,40(7):644-647.
- [19] 贾朝娟,鞠大宏,刘梅洁,等.山药对卵巢切除大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J].*中国中医基础医学杂志*,2009,15(4):268-271.
- [20] 徐志猛,朱晶晶,江振洲,等.山茱萸总萜对db/db糖尿病小鼠的降血糖作用[J].*中国药科大学学报*,2016,47(3):337-341.
- [21] 娄文凤,张宁,布天杰.中药山茱萸治疗糖尿病肾脏疾病的作用机制探讨[J].*临床肾脏病杂志*,2021,21(10):819-825.
- [22] 张叶苗,杨岳峰,杨野全,等.茯苓复合提取物对2型糖尿病大鼠血糖和血脂水平的影响[J].*吉林大学学报(医学版)*,2020,46(5):937-941.
- [23] 李佳丹,周迪夷.茯苓多糖对db/db小鼠肾脏保护作用及其对p38 MAPK/PPAR- $\gamma$ 信号通路的影响[J].*中国中医药科技*,2019,26(3):346-350.
- [24] 李晨.山药配茯苓对二甲双胍胃肠道不良反应的治疗研究[J].*中医临床研究*,2017,9(33):38-39.
- [25] 钱增堃,崔凡,凌云熹,等.泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2018,24(11):117-125.
- [26] 肖菲菲,高铁祥,王松笛,等.加工前、后的亳州牡丹皮水提物对2型糖尿病小鼠血糖、血脂等的作用研究[J].*中国药师*,2011,14(10):1407-1410.
- [27] 范晓琳,杨小华,刘月军,等.2型糖尿病性骨质疏松患者骨小梁分数与骨代谢标志物的相关性分析[J].*中国骨质疏松杂志*,2021,27(11):1599-1602,1613.
- [28] GURBAN C V, BALAS M O, VLAD M M, et al. Bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis and their correlation with bone mineral density and menopause duration[J]. *Revue Roumaine De Morphologie et D'embryologie*, 2019, 60(4): 1127-1135.
- [29] 龙芳,李婵娟.阿仑膦酸钠联合骨松宝颗粒治疗老年女性骨质疏松的效果[J].*中国老年学杂志*,2022,42(4):881-883.
- [30] 景会峰,王小梅.有氧运动联合褪黑素对2型糖尿病大鼠骨质疏松影响的实验研究[J].*中国骨质疏松杂志*,2016,22(6):672-676,688.