

# 老年男性 2 型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数与骨质疏松症的相关性

刘晓倩<sup>1</sup> 王保法<sup>2</sup> 金剑虹<sup>2</sup> 葛林璞<sup>3</sup> 姚新苗<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的:探讨老年男性 2 型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数(FEUA)与骨质疏松症(OP)的相关关系。方法:选取 2018 年 1 月至 2022 年 1 月就诊的老年男性 2 型糖尿病肝肾阴虚证患者 208 例,根据骨密度(BMD)将入组患者分为骨量正常组(73 例)、骨量减少组(69 例)和骨质疏松组(66 例)。收集患者的一般临床资料、生化指标、25-羟维生素 D(25-(OH) VitD)、甲状旁腺激素、甲状腺功能、24 h 尿酸、尿肌酐。采用方差分析、卡方检验、Pearson 相关分析、多因素逐步回归模型和受试者操作特征(ROC)曲线分析进行统计学分析。结果:三组患者的 HbA1c、FPG、UA、Cr、TG、Ca、25-(OH) VitD、FN 骨密度、L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub> 骨密度差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随着尿酸排泄分数的增加,患者 L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>、股骨颈、Wards 三角、大粗隆骨密度呈下降趋势( $P<0.05$ )。患者尿酸排泄分数水平由低到高依次为骨量正常组、骨量减少组和骨质疏松组( $P<0.05$ )。尿酸排泄分数水平与 L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>、股骨颈、Wards 三角、大粗隆骨密度均呈负相关( $r=-0.721, -0.762, -0.795, -0.776; P=0.019, 0.001, P<0.001, P<0.001$ )。HbA1c、UA、Cr、TG、25-(OH) VitD、尿酸排泄分数是骨密度的影响因素( $t=2.957, 3.072, 1.337, 3.001, 1.702, 2.435$ , 均  $P<0.05$ )。受试者操作特征曲线分析提示尿酸排泄分数对骨质疏松症有一定的预测价值(曲线下面积为 0.71,  $P=0.01$ ), Youden 指数最大对应的尿酸排泄分数为 12.65%。结论:老年男性 2 型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数水平与骨质疏松症负相关,尿酸排泄分数  $>12.65\%$  对骨质疏松症有一定的预测价值,其机制可能与尿酸排泄分数反映机体的氧化应激状态有关。**[关键词]** 2 型糖尿病;骨质疏松症;骨密度;尿酸排泄分数;肝肾阴虚证**[中图分类号]** R274.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2023)01-0046-05

## Correlation between Fractional Excretion of Uric Acid and Osteoporosis in Elderly Male Patients of Yin Deficiency of Liver and Kidney Syndrome with Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Xiaoqian<sup>1</sup> WANG Baofa<sup>2</sup> JIN Jianhong<sup>2</sup> GE Linpu<sup>3</sup> YAO Xinmiao<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hangzhou Dingqiao Hospital, Hangzhou 310021, China;

<sup>2</sup> Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China;

<sup>3</sup> The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China.

**Abstract Objective:** To explore the correlation between fractional excretion of uric acid (FEUA) and osteoporosis in elderly male patients of Yin deficiency of liver and kidney syndrome with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** 208 elderly male

patients of Yin deficiency of liver and kidney syndrome with type 2 diabetes were selected from January 2018 to January 2022. The patients were divided into normal bone mass group (73 cases), osteopenia group (69 cases) and osteoporosis group (66 cases) according to bone mineral density (BMD). The general clinical data, biochemical indexes, 25 hydroxyvitamin D (25-(OH) VitD), parathyroid hormone, thyroid function, 24-hour uric acid and creatinine were collected. The statistics were compared and analyzed by variance analysis, Chi-square test, Pearson correlation analysis, multivariate stepwise regression model and receiver operator characteris-

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2020ZB177)

全国名老中医药专家传承工作室建设项目

(国中医药人教发[2014]20 号)

浙江省姚新苗国医名师传承工作室建设项目

(浙卫发[2018]70 号)

浙江省“十三五”中医药重点专科建设项目

(浙卫办中医[2019]1 号)

<sup>1</sup> 杭州市丁桥医院内分泌科(杭州, 310021)

<sup>2</sup> 杭州市中医院内分泌科

<sup>3</sup> 浙江中医药大学附属第三医院骨科

tic (ROC) curve analysis. **Results:** There were significant differences in HbA1c, FPG, UA, Cr, TG, Ca, 25-(OH) VitD, FN BMD,  $L_1$  to  $L_4$  BMD among the three groups ( $P < 0.05$ ). With the increase of FEUA, BMD of  $L_1$  to  $L_4$ , femoral neck, Wards triangle and greater trochanter BMD in elderly male patients with type 2 diabetes decreased ( $P < 0.05$ ). The levels of FEUA in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus from low to high were normal osteoporosis, osteopenia and osteoporosis ( $P < 0.05$ ). FEUA levels were negatively correlated with  $L_1$  to  $L_4$ , femoral neck, Wards triangle and greater trochanteric BMD ( $r = -0.721, -0.762, -0.795, -0.776; P = 0.019, 0.001, P < 0.001, P < 0.001$ ). HbA1c, UA, Cr, TG, 25-(OH) VitD and FEUA were the influencing factors of bone mineral density ( $t = 2.957, 3.072, 1.337, 3.001, 1.702, 2.435, \text{all } P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that FEUA had a certain predictive value for OP (the area under the curve was 0.71,  $P = 0.01$ ), and the largest FEUA corresponding to Youden index was 12.65%. **Conclusion:** FEUA level was negatively correlated with OP in elderly male patients of Yin deficiency of liver and kidney syndrome with type 2 diabetes mellitus, and FEUA  $> 12.65\%$  had a certain predictive value for OP. Its mechanism may be the reaction of FEUA on oxidative stress state of the body, which needs further study.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; bone mineral density; fractional excretion of uric acid; Yin deficiency of liver and kidney syndrome

糖尿病在我国的发生率目前仍处于上升趋势,患病人群以中老年居多<sup>[1]</sup>。糖尿病会引起包括骨质疏松症(Osteoporosis, OP)在内的一系列慢性严重并发症,骨质疏松症以骨量减少、骨结构受损、骨脆性增加为特征,大大升高患者的骨折风险<sup>[2]</sup>。糖尿病性骨质疏松症的发病机制尚未完全阐明,目前认为是一种骨骼的慢性炎症状态,2型糖尿病患者常合并嘌呤代谢异常,尿酸水平可以反映机体的氧化应激状态,生理浓度的尿酸可能对代谢性骨疾病如骨质疏松症有潜在保护作用<sup>[3]</sup>。由于血尿酸水平受到多种因素影响,引进尿酸排泄分数(Fractional Excretion of Uric Acid, FEUA)可以更全面地评估机体真实的尿酸排泄状态,与骨质疏松症可能存在相关性。中医基于整体观出发来调节机体骨代谢功能,《黄帝内经》有云:男子“七八肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾藏衰,形体皆极”,“肾充则骨强,肾虚则骨衰”,而肝主藏血,主疏泄,能濡养一身之筋脉骨髓,故中医学认为肝肾阴虚为老年男性骨质疏松症的基本病机。本研究旨在探讨老年男性2型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数与骨质疏松症的相关关系,并进一步明确尿酸排泄分数对老年男性2型糖尿病肝肾阴虚证患者骨质疏松症的影响。

## 1 研究对象和方法

### 1.1 研究对象

选择2018年1月至2022年1月在本院内内分泌科就诊的50岁以上的男性2型糖尿病肝肾阴虚证患者为研究对象。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 中医辨证标准** 参照《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)》<sup>[4]</sup>,辨证为肝肾阴虚证。主证:腰膝酸痛,手足心热。次证:下肢抽筋,驼背弯腰,两目干涩,形体消瘦,眩晕耳鸣,潮热盗汗,失眠多梦,

舌红少苔,脉细数等。

**1.2.2 西医诊断标准** 符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中2型糖尿病的诊断标准<sup>[5]</sup>:典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降)加上随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L,空腹状态指至少8 h没有进食;葡萄糖负荷后2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L且无典型糖尿病症状者,需改日复查确认。以上满足1项即可。骨质疏松症诊断参考WHO诊断标准<sup>[6]</sup>: $T$ 值 $\leq -2.5$ 为骨质疏松, $-1.0 < T$ 值 $< -2.5$ 为骨量减少, $T$ 值 $\geq 1.0$ 为骨量正常。尿酸排泄分数分类标准<sup>[7-8]</sup>:尿酸排泄分数 $< 7\%$ 为尿酸排泄减少型,尿酸排泄分数 $= 7\% \sim 12\%$ 为混合型,尿酸排泄分数 $> 12\%$ 为尿酸排泄增多型。

### 1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)年龄50岁以上的男性患者。患者需满足纳入标准的所有条款才能被纳入研究范围。

### 1.4 排除标准

1)合并酮症酸中毒等严重糖尿病并发症。2)近3个月糖化血红蛋白 $> 12\%$ 。3)患有甲状腺或甲状旁腺疾病、皮质醇增多症、生长激素缺乏、性腺功能低下等影响骨代谢的疾病。4)近3个月使用糖皮质激素、维生素D和钙剂等影响骨密度(BMD)药物。5)近3个月使用苯溴马隆、非布司他、别嘌醇、利尿剂等影响尿酸的药物。6)测量部位骨折或有假体植入者。患者只要满足排除标准中的任意一条就被排除在研究范围之外。

### 1.5 方法

本研究采用回顾性分析,收集50岁以上的男性2型糖尿病肝肾阴虚证患者的年龄、病程、体重、身高、骨

密度;患者腰椎 1~4、股骨颈、髋关节的骨密度测定采用美国 LUNAR iDAX 双能 X 线吸收仪。收集空腹 12 h 后晨起小便标本并抽取静脉血标本,主要实验室观察指标测定方法如下:生化指标(空腹血糖(Fasting Blood Glucose,FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(Triglyceride,TG)、总胆固醇(Total Cholesterol,TC)、低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein,LDL)、尿酸(Uric Acid,UA)、血肌酐(Creatinine,Cr)、血钙(Ca)、血磷(P)),甲状腺功能(促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone,TSH)、血清游离三碘甲腺原氨酸(Serum Free Triiodothyronine,FT3)、血清游离甲状腺素(Serum Free Thyroxine,FT4)),25-羟维生素 D (25-hydroxyvitamin D,25-(OH) VitD),甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone,PTH),24 h 尿尿酸和尿肌酐。生化指标测定选用美国 Beckman Coulter AU5800 全自动生化仪;HbA1c 测定采用美国 BIO-RAD 公司 VARIANT-Ⅱ糖化血红蛋白仪测定;测定 24 h 尿尿酸和尿肌酐等。体重指数(BMI)=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。尿酸排泄分数值=[(尿尿酸值×血

肌酐值)/(血尿酸值×尿肌酐值)]×100%<sup>[7]</sup>。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19 软件包进行分析。正态分布计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  形式表示,符合正态分布的变量使用方差分析,计数资料以“例(%)”表示,比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析探讨尿酸排泄分数和老年男性 2 型糖尿病肝肾阴虚证患者合并骨质疏松症的相关性;采用多因素逐步回归模型进行统计分析,变量诊断预测采用受试者操作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入符合上述标准的研究对象 208 例,年龄为 50~86 岁,平均为 (68.13 ± 7.85) 岁,平均病程为 (11.25 ± 7.2) 年。三组患者的 HbA1c、FPG、UA、Cr、TG、Ca、25-(OH) VitD、FN 骨密度、L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub> 骨密度差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。三组患者年龄、病程、体重指数、TC、LDL、P、PTH、TSH、FT3、FT4 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 一般资料组间比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标   | 骨量正常组          | 骨量减少组                         | 骨质疏松组                           | $\chi^2/F$ | $P$    |
|--|----------------|-------------------------------|---------------------------------|------------|--------|
| 例数/例   | 73             | 69                            | 66                              |            |        |
| 年龄/岁   | 68.13 ± 15.29  | 68.95 ± 17.38                 | 69.56 ± 16.57                   | 2.157      | 0.206  |
| 病程/年   | 9.87 ± 6.03    | 10.14 ± 5.85                  | 10.22 ± 6.51                    | 2.514      | 0.198  |
| BMI/(kg · m <sup>-2</sup> )                                | 23.79 ± 3.04   | 24.57 ± 2.57                  | 23.88 ± 2.96                    | 0.254      | 0.110  |
| HbA1c/%  | 7.27 ± 2.01    | 8.05 ± 1.84 <sup>1)</sup>     | 8.51 ± 1.92 <sup>1)2)</sup>     | 5.216      | <0.001 |
| FPG/(mmol · L <sup>-1</sup> )                              | 6.13 ± 2.64    | 7.03 ± 2.57 <sup>1)</sup>     | 6.64 ± 2.75 <sup>1)2)</sup>     | 8.554      | 0.001  |
| UA/(μmol · L <sup>-1</sup> )                               | 409.32 ± 94.08 | 379.02 ± 104.15 <sup>1)</sup> | 340.42 ± 100.85 <sup>1)2)</sup> | 6.061      | 0.002  |
| Cr/(μmol · L <sup>-1</sup> )                               | 64.87 ± 25.57  | 75.49 ± 36.85 <sup>1)</sup>   | 84.59 ± 30.72 <sup>1)2)</sup>   | 6.866      | 0.002  |
| TG/(mmol · L <sup>-1</sup> )                               | 1.59 ± 0.67    | 2.13 ± 0.76 <sup>1)</sup>     | 2.94 ± 0.71 <sup>1)2)</sup>     | 3.877      | 0.021  |
| TC/(mmol · L <sup>-1</sup> )                               | 3.89 ± 1.34    | 4.01 ± 1.52                   | 3.99 ± 1.64                     | 1.424      | 0.101  |
| LDL/(mmol · L <sup>-1</sup> )                              | 2.37 ± 0.56    | 2.63 ± 0.62                   | 2.55 ± 0.70                     | 0.105      | 0.587  |
| Ca/(mmol · L <sup>-1</sup> )                               | 2.71 ± 0.31    | 2.40 ± 0.21 <sup>1)</sup>     | 2.03 ± 0.37 <sup>1)2)</sup>     | 5.17       | 0.018  |
| P/(mmol · L <sup>-1</sup> )                                | 0.66 ± 0.10    | 0.69 ± 0.14                   | 0.71 ± 0.19                     | 0.199      | 0.490  |
| 25-(OH) VitD/(ng · mL <sup>-1</sup> )                      | 26.18 ± 5.94   | 20.08 ± 4.28 <sup>1)</sup>    | 15.97 ± 4.91 <sup>1)2)</sup>    | 5.962      | 0.003  |
| PTH/(pg · mL <sup>-1</sup> )                               | 59.17 ± 10.58  | 63.17 ± 9.82                  | 61.47 ± 10.27                   | 3.005      | 0.764  |
| TSH/(mIU · L <sup>-1</sup> )                               | 1.33 ± 0.49    | 1.34 ± 0.58                   | 1.29 ± 0.63                     | 2.655      | 0.404  |
| FT3/(pmol · L <sup>-1</sup> )                              | 2.69 ± 0.92    | 2.71 ± 1.04                   | 2.70 ± 0.99                     | 3.152      | 0.410  |
| FT4/(pmol · L <sup>-1</sup> )                              | 13.24 ± 2.66   | 14.65 ± 2.68                  | 14.94 ± 1.97                    | 2.881      | 0.903  |
| FN BMD/(g · cm <sup>-2</sup> )                             | 0.94 ± 0.17    | 0.78 ± 0.17 <sup>1)</sup>     | 0.60 ± 0.16 <sup>1)2)</sup>     | 6.024      | 0.001  |
| L <sub>1</sub> ~L <sub>4</sub> BMD/(g · cm <sup>-2</sup> ) | 0.90 ± 0.16    | 0.75 ± 0.15 <sup>1)</sup>     | 0.60 ± 0.17 <sup>1)2)</sup>     | 7.115      | <0.001 |

注:1)与骨量正常组相比, $P < 0.05$ ;2)与骨量减少组相比, $P < 0.05$ 。

2.2 不同尿酸排泄分数水平骨密度比较

与尿酸排泄减少型相比,混合型和尿酸排泄增多型患者 L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、L<sub>4</sub>、L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>、股骨颈、Wards 三角和大粗隆的骨密度降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与混合型相比,尿酸排泄增多型患者 L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、L<sub>4</sub>、L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>、股骨颈、Wards 三角和大粗隆的骨密度降低,

差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 不同骨量水平尿酸排泄分数比较

与骨量正常组患者相比,骨量减少组和骨质疏松组尿酸排泄分数水平显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与骨量减少组相比,骨质疏松组尿酸排泄分数水平显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 不同尿酸排泄分数患者的骨密度比较( $\bar{x}\pm s$ ,g/cm<sup>2</sup>)

| 测定部位                           | 尿酸排泄减少型( $n=64$ ) | 混合型( $n=69$ )           | 尿酸排泄增多型( $n=75$ )        | $\chi^2/F$ | $P$    |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|------------|--------|
| L <sub>1</sub>                 | 0.90±0.22         | 0.73±0.25 <sup>1)</sup> | 0.59±0.19 <sup>12)</sup> | 2.752      | 0.006  |
| L <sub>2</sub>                 | 0.89±0.16         | 0.77±0.19 <sup>1)</sup> | 0.65±0.18 <sup>12)</sup> | 2.925      | <0.001 |
| L <sub>3</sub>                 | 0.91±0.20         | 0.84±0.17 <sup>1)</sup> | 0.75±0.19 <sup>12)</sup> | 5.214      | 0.001  |
| L <sub>4</sub>                 | 0.98±0.23         | 0.89±0.25 <sup>1)</sup> | 0.79±0.21 <sup>12)</sup> | 3.334      | <0.001 |
| L <sub>1</sub> ~L <sub>4</sub> | 0.98±0.34         | 0.87±0.28 <sup>1)</sup> | 0.76±0.30 <sup>12)</sup> | 2.561      | 0.005  |
| 股骨颈                            | 0.70±0.18         | 0.57±0.25 <sup>1)</sup> | 0.50±0.19 <sup>12)</sup> | 2.925      | 0.007  |
| Wards 三角                       | 0.88±0.21         | 0.76±0.20 <sup>1)</sup> | 0.66±0.19 <sup>12)</sup> | 5.001      | <0.001 |
| 大粗隆                            | 0.86±0.15         | 0.77±0.21 <sup>1)</sup> | 0.64±0.17 <sup>12)</sup> | 4.923      | 0.001  |

注:1)与尿酸排泄减少型相比, $P<0.05$ ;2)与混合型相比, $P<0.05$ 。

表 3 不同骨量水平尿酸排泄分数比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | 例数/例 | 尿酸排泄分数/%                  |
|-------|------|---------------------------|
| 骨量正常组 | 73   | 7.545±3.011               |
| 骨量减少组 | 69   | 11.34±2.75 <sup>1)</sup>  |
| 骨质疏松组 | 66   | 14.71±2.69 <sup>12)</sup> |
| $F$   |      | 17.025                    |
| $P$   |      | <0.001                    |

注:1)与骨量正常组相比, $P<0.05$ ;2)与骨量减少组相比, $P<0.05$ 。

2.4 尿酸排泄分数水平与不同部位骨密度的相关性

表 4 尿酸排泄分数水平与骨密度的相关性

| 指标     | L <sub>1</sub> ~L <sub>4</sub> 平均骨密度 |       | 股骨颈骨密度 |       | Wards 三角骨密度 |        | 大粗隆骨密度 |        |
|--------|--------------------------------------|-------|--------|-------|-------------|--------|--------|--------|
|        | $r$                                  | $P$   | $r$    | $P$   | $r$         | $P$    | $r$    | $P$    |
| 尿酸排泄分数 | -0.721                               | 0.019 | -0.762 | 0.001 | -0.795      | <0.001 | -0.776 | <0.001 |

Ca、25-(OH) VitD、尿酸排泄分数为因变量,结果提示 HbA1c、UA、Cr、TG、25-(OH) VitD、尿酸排泄分数是骨密度的影响因素( $t=2.957,3.072,1.337,3.001,$

老年男性 2 型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数水平与 L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>、股骨颈、Wards 三角、大粗隆骨密度均呈负相关( $r=-0.721,-0.762,-0.795,-0.776$ ;  $P=0.019,0.001,P<0.001,P<0.001$ ),见表 4。校正年龄、病程、体重指数、血尿酸水平后,尿酸排泄分数水平与骨质疏松症仍呈明显负相关( $r=-0.711,P=0.002$ )。

2.5 影响骨密度的多因素逐步回归分析

以骨密度为自变量,HbA1c、FPG、UA、Cr、TG、

1.702,2.435,均  $P<0.05$ ),见表 5。

2.6 尿酸排泄分数预测骨质疏松症的受试者操作特征曲线

表 5 影响骨密度的多因素逐步回归分析

| 项目           | $\beta$ | $SE$  | $t$   | 95%CI         | $P$    |
|--------------|---------|-------|-------|---------------|--------|
| HbA1c        | -1.208  | 0.061 | 2.957 | -1.386,-1.018 | 0.001  |
| FPG          | -0.008  | 0.021 | 0.202 | -0.085,-0.058 | 0.662  |
| UA           | -1.598  | 0.533 | 3.072 | -1.772,-1.088 | <0.001 |
| Cr           | -0.509  | 0.274 | 1.337 | -0.704,-0.453 | 0.003  |
| TG           | -0.194  | 0.102 | 3.001 | -0.239,-0.117 | <0.001 |
| Ca           | 0.007   | 0.020 | 0.147 | 0.157,0.260   | 0.809  |
| 25-(OH) VitD | 0.154   | 0.103 | 1.702 | 0.108,0.254   | 0.001  |
| FEUA         | 0.307   | 0.256 | 2.435 | 0.104,0.401   | <0.001 |

以尿酸排泄分数为检验变量,以是否存在骨质疏松症为状态变量,进行受试者操作特征曲线分析,计算得出受试者操作特征曲线下面积为 0.71, $P=0.01$ ,结果表明尿酸排泄分数可预测骨质疏松症。Youden 指数最大为 0.28,对应的尿酸排泄分数为 12.65%,预测骨质疏松症的灵敏度为 74.0%。特异度为 55.0%,见图 1。

3 讨论

2 型糖尿病患者常合并脂代谢和嘌呤代谢异常,引起机体一系列的代谢紊乱和细胞因子失调,产生包

括骨质疏松症在内的多种并发症。2 型糖尿病与骨质疏松症的关系复杂,在生理状态下骨重建与糖代谢密切相关,胰岛素和骨钙素可相互促进分泌,并具有正相关性<sup>[9]</sup>。目前认为糖脂代谢异常可启动氧化应激反应,导致线粒体中活性氧(ROS)生成增多,提升 RANKL 的表达,激活 ERK/NK- $\kappa$ B/TNK/IL-6 通路和核转录因子过氧化物酶体增殖体- $\gamma$ ,促进破骨细胞形成,介导骨质流失<sup>[10]</sup>。研究表明血尿酸属于内源性抗氧化剂,尿酸在机体的含量差异可发挥不同的作用<sup>[11]</sup>,即生理浓度的尿酸水平可螯合金属离子、清除

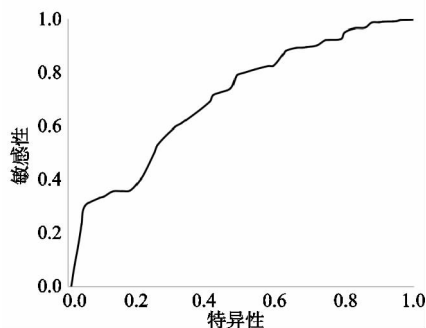


图1 尿酸排泄分数预测骨质疏松症的受试者操作特征曲线

过氧化物和氧自由基,发挥抗氧化作用,降低骨质疏松症的发生率;而非生理浓度的尿酸水平则具有促氧化应激作用,加剧骨质流失<sup>[12]</sup>。除此之外,高尿酸血症不仅是心血管并发症的独立危险因素,还会加剧糖尿病肾病的进展<sup>[13]</sup>。因此,维持尿酸水平的稳定尤为重要。由于血尿酸水平受尿酸排泄能力等多种因素影响,引进尿酸排泄分数可以更全面地评估机体真实的尿酸排泄状态,反映嘌呤代谢情况,为临床判读提供依据。

中医学认为肝肾阴虚为疾病之本。《黄帝内经》有云:男子“七八肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾藏衰,形体皆极”,“肾充则骨强,肾虚则骨衰”,而肝主藏血,主疏泄,能濡养一身之筋脉骨髓。临床研究证实以补益肝肾为基础的辨证用药有效<sup>[14]</sup>,此外,药理研究证明多种具有滋补肝肾作用的中药具有调节血尿酸水平的能力,同时含有促进骨合成、延缓骨丢失、改善骨骼微循环的有效成分,例如熟地黄、山茱萸、枸杞子等<sup>[15]</sup>。目前,有关尿酸排泄分数和骨质疏松症相关性的报道较少,本研究旨在探讨老年男性2型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数与骨质疏松症是否存在联系、是否可以通过尿酸排泄分数水平反映机体氧化应激状态。

饮食品种、饮水量、尿酸合成和排泄能力会对机体的血尿酸水平产生不同程度的影响,相较于尿酸排泄总量,尿酸排泄分数受尿酸负荷的影响更小,可以更真实地反映机体的尿酸清除能力。临床研究发现:较高水平的血尿酸可抑制骨转换率,与多部位的骨密度呈正相关<sup>[16]</sup>。笔者发现老年2型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数水平由低到高依次为骨量正常组、骨量减少组和骨质疏松组,与既往研究结论相符<sup>[3]</sup>。本研究显示老年男性2型糖尿病肝肾阴虚证患者 $L_1 \sim L_4$ 、股骨颈、Wards三角、大粗隆骨密度呈上升趋势时尿酸排泄分数降低,提示此类患者尿酸排泄分数水平与骨质疏松症存在相关性。在此基础上进行相关性分析,尿酸排泄分数水平与 $L_1 \sim L_4$ 、股骨颈、Wards三角、大粗隆骨密度均呈负相关( $r = -0.721, -0.762, -0.795, -0.776$ ;

$P = 0.019, 0.001, P < 0.001, P < 0.001$ )。由此推导出尿酸排泄分数水平与骨密度存在负相关性。以尿酸排泄分数为检验变量,以是否存在骨质疏松症为状态变量,进行受试者操作特征曲线分析,结果表明尿酸排泄分数对于骨质疏松症有一定的预测价值(受试者操作特征曲线下面积为0.71,  $P = 0.01$ ),尿酸排泄分数为12.65%时对应的预测骨质疏松症的灵敏度为74.0%,特异度为55.0%。

此外,2型糖尿病患者存在的其他代谢指标也可能影响骨密度水平。本研究显示血糖控制情况、肌酐水平、脂代谢紊乱程度、25-(OH)VitD缺乏与患者腰椎和髋部骨密度存在一定相关性。尽管临床上常通过补充钙剂纠正骨质疏松,但本研究没有观察到血钙水平与骨质疏松症存在必然联系,血钙水平不能直观反映机体钙摄入是否充足,与既往研究结论相符<sup>[17]</sup>。

中医学认为肝肾阴虚是老年男性骨质疏松症的基本病机,现代药理研究证明多种具有滋补肝肾作用的中药含有促进骨合成、延缓骨丢失、改善骨骼微循环的有效成分<sup>[15]</sup>,以补益肝肾为基础的辨证用药对于骨质疏松症具有一定的临床疗效<sup>[14]</sup>,其作用机制是否与调节血尿酸水平、发挥抗氧化应激作用相关有待进一步探讨。

综上所述,老年男性2型糖尿病肝肾阴虚证患者尿酸排泄分数水平与骨质疏松症呈负相关性,尿酸排泄分数 $>12.65\%$ 对骨质疏松症具有一定的预测价值,其机制可能与尿酸排泄分数反映机体的氧化应激状态有关,后续有待进一步研究证实。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 李晓宇, 冯正平. 糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(5): 580-583.
- [3] 修双玲, 孙丽娜, 曹雪霞, 等. 老年男性2型糖尿病患者尿酸与骨质疏松的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(2): 115-119.
- [4] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] 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疗指南(2017)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(2): 127-150.
- [7] TIAN S, LI J, LI R, et al. Decreased serum bilirubin levels and increased uric acid levels are associated with ulcerative colitis[J]. Med Sci Monit, 2018, 9(24): 6298-6304.

- where are we going in year 2018? [J]. *Int Orthop*, 2018, 42(7):1723-1728.
- [17] 王宏润,李宏宇,韦明照. 基于三柱结构分型股骨头坏死的有限元研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(9):832-836.
- [18] SUGANO N, TAKAOKA K, OHZONO K, et al. Prognostication of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Significance of location and size of the necrotic lesion[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1994(303):155-164.
- [19] MIN B W, SONG K S, CHO C H, et al. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466(5):1087-1092.
- [20] GRAF J, MORENO B, WALLWIENER M, et al. Comparative evaluation of osteonecrosis of the femoral head classification: CJFH classification versus JIC classification[J]. *Journal of Hip Surgery*, 2017, 1(1):44-49.
- [21] LIU L H, LI Z R, SUN W, et al. Reliability and repeatability of the China-Japan friendship hospital typing classification for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2022, 104(Suppl 2):40-46.
- [22] 薛志鹏,李泰贤,李葵,等. 基于 CT 灰度值赋值的股骨头坏死有限元模型对比[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(3):395-400.
- [23] 付鑫,马信龙,马剑雄,等. 应用三维有限元分析正常站立位股骨近端结构生物力学特性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(52):10241-10246.
- [24] 马信龙,付鑫,马剑雄,等. 人股骨近端空间结构重建新方法及有限元模型的建立[J]. *生物医学工程学杂志*, 2011, 28(1):71-75.
- [8] 王保法,傅莉萍,洪郁芝. 50 岁以上 2 型糖尿病患者尿酸排泄分数和预估肾小球滤过率相关性分析[J]. *浙江临床医学*, 2018, 20(3):1091-1093.
- [9] IDELEVICH A, STATO K, NAGANO K, et al. Neuro-nalhypothalamic regulation of body metabolism and bone-density is galanin-dependent[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6):2626-2641.
- [10] ALMEIDA M, HAN L, MARTIN-MILLAN M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(37):27285-27297.
- [11] REN Y, GAO L, GUO X, et al. Interactive effect of serumuric acid and total bilirubin for micro-vascular diseaseof type 2 diabetes in China[J]. *J Diabetes*, 2018, 32(11):1000-1005.
- [12] KEIZMAN D, ISH-SHALOM M, BERLINER S, et al. Low uric acid levels in serum of patients with ALS: further evidence for oxidative stress[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 285(1):95-99.
- [13] KIM E S, LEE S W, MO E Y, et al. Inverse association between serum total bilirubin levels and diabetic peripheral-neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocr*, 2015, 50(2):405-412.
- [14] 吴钊,李志钢,熊昌源,等. 补肾健骨汤治疗肝肾阴虚型骨质疏松症的临床对照研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(4):39-42.
- [15] 徐铮青,姚新苗,何帮剑,等. 益骨汤加减治疗老年骨质疏松症的多中心随机对照临床研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(4):256-257.
- [16] 井源,孙健斌,张晓梅. 老年 2 型糖尿病患者血尿酸水平与骨代谢,骨密度及骨质疏松的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1):114-118.
- [17] 刘勇,何华英. 血钙浓度与骨质疏松的相关性研究[J]. *现代医学*, 2011, 39(2):216-217.

(收稿日期:2022-07-03)

(收稿日期:2022-03-17)

(上接第 50 页)