

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.011

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.011>

## 硫辛酸联合基础抗骨质疏松药物治疗 原发性骨质疏松症的疗效及对炎症反应的影响

肖彦革, 刘舒扬, 刘冰凌, 韩波, 袁晓英, 王秀清, 张浩

(安阳市人民医院临床药学科, 河南 安阳 455000)

**[摘要]** 目的: 探讨硫辛酸联合基础抗骨质疏松药物治疗原发性骨质疏松症(osteoporosis, OP)的疗效及对炎症反应、氧化应激的影响。方法: 选取2019年1月至2021年3月安阳市人民医院收治的原发性OP患者96例为研究对象, 随机分为对照组( $n=48$ )与观察组( $n=48$ )。对照组予以碳酸钙D3片、骨化三醇胶丸治疗, 观察组在对照组基础上予以硫辛酸辅助治疗。比较两组临床疗效, 于治疗前和治疗后3个月、6个月行骨代谢指标[I型前胶原氨基端前肽(type I procollagen propeptide, PINP)、I型胶原交联C-末端肽(type I C-tenninal cross linked peptide, CTX-1)和骨钙素(bone gla protein, BGP)]、氧化应激指标[丙二醛(malondialdehyde, MDA)和高级氧化蛋白产物(advanced oxidation protein product, AOPP)]、炎症细胞因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)]的测定。结果: 观察组治疗总有效率为95.83%, 显著高于对照组的77.08%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 观察组疼痛评分显著低于对照组( $P<0.05$ ), 生活质量评分和股骨颈、腰椎L<sub>2-4</sub>骨密度显著高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后6个月, 观察组血清BGP水平显著高于对照组( $P<0.05$ ), PINP、CTX-1显著低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后3个月和6个月时, 观察组血清MDA、AOPP、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。结论: 硫辛酸辅助基础抗骨质疏松药物治疗原发性OP疗效显著, 可能通过减轻氧化应激和炎症反应, 从而改善患者骨密度、骨代谢和疼痛症状, 提高患者生活质量。

**[关键词]** 原发性骨质疏松; 硫辛酸; 骨密度; 骨代谢; 炎症因子

## Effect of lipoic acid combined with basic anti-osteoporosis drugs on inflammatory response in patients with primary osteoporosis

XIAO Yange, LIU Shuyang, LIU Bingling, HAN Bo, YUAN Xiaoying, WANG Xiuqing, ZHANG Hao

(Department of Clinical Pharmacy, Anyang People's Hospital, Anyang Henan 455000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the efficacy of lipoic acid combined with basic anti-osteoporosis drugs in the treatment of primary osteoporosis (OP) and its effects on inflammatory response and oxidative stress. **Methods:** A total

收稿日期 (Date of reception): 2022-02-17

通信作者 (Corresponding author): 王秀清, Email: anyangwangxiuqing@163.com

基金项目 (Foundation item): 河南省卫生和计划生育委员会医学科学研究项目 (B20133AN)。This work was supported by the Medical Science Research Project of Henan Provincial Health Family Planning Commission, China (B20133AN).

of 96 patients with primary OP admitted to our hospital from January 2019 to March 2021 were selected and randomly divided into a control group ( $n=48$ ) and an observation group ( $n=48$ ). The control group was treated with calcium carbonate D3 chewable tablets and calcitriol capsules, and the observation group was treated with lipoic acid on the basis of the control group. The clinical efficacy was compared between the 2 groups. Bone metabolism indexes [procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), type I C-terminal cross linked peptide (CTX-1) and osteocalcin (BGP)], oxidative stress indicators [malondialdehyde (MDA) and advanced oxidation protein products (AOPP)] and inflammatory indexes [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6)] were measured before and 3 and 6 months after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group was 95.83%, which was significantly higher than 77.08% of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the pain score in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ), and the quality of life score and bone mineral density of femoral neck and lumbar spine L<sub>2-4</sub> were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). After 6 months of treatment, the serum BGP level in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ), PINP and CTX-1 were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). At 3 and 6 months after treatment, the levels of serum MDA, AOPP, TNF- $\alpha$  and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Lipoic acid assisted basic anti-osteoporosis drugs are effective in the treatment of primary OP, which may improve bone mineral density, bone metabolism and pain symptoms and improve the quality of life of patients by reducing oxidative stress and inflammatory response.

**Keywords** primary osteoporosis; lipoic acid; bone mineral density; bone metabolism; inflammatory factor

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性代谢性骨病,以骨量减低、骨微结构破坏为主要特征,由于引起骨脆性增加而使得骨折风险上升,严重影响患者日常生活能力,导致患者的生活质量降低<sup>[1]</sup>。目前,临床常规主要采取补充钙、维生素D和降钙素等药物治疗,但疗效常难以达到预期<sup>[2]</sup>,因此积极探寻新的有效治疗手段来干预OP成为临床研究之热点。近年研究<sup>[3-4]</sup>表明:氧化应激和炎症反应与骨丢失有着紧密关联,可能参与OP的发生发展。一些抗氧化剂在OP患者中表达减少,与骨质流失具有相关性<sup>[5]</sup>。此外,抗氧化剂的使用对OP患者表现出有益效果。硫辛酸是一种维生素类脂肪酸,参与三羧酸循环,在细胞能量代谢中发挥重要作用。硫辛酸是一种强效的抗氧化剂,能够通过减少氧化应激而对骨质疏松模型大鼠的骨丢失具有防治作用<sup>[6]</sup>。但目前关于硫辛酸治疗OP的临床效果仍有待进一步明确。本研究旨在探讨补充硫辛酸联合基础抗骨质疏松药物治疗原发性OP的疗效,现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2019年1月至2021年3月安阳市人民医

院收治的原发性OP患者96例为研究对象。纳入标准:1)符合《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》<sup>[7]</sup>中有关诊断标准,基于双能X线吸收测定术(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)测量的骨密度T值 $\leq -2.5$ ;2)年龄50~80岁;3)近3个月内未接受抗骨质疏松治疗;4)依从性良好,愿意配合治疗和随访。排除标准:1)继发性OP;2)合并糖尿病、甲亢等内分泌疾病;3)伴有影响骨代谢的其他疾病;4)伴严重内科疾病;5)长期服用对骨代谢有影响的药物;6)伴严重感染性疾病;7)药物过敏;8)排除合并神经病变疼痛。应用随机数字表简单随机分组为对照组( $n=48$ )与观察组( $n=48$ )。本研究经安阳市人民医院医学伦理委员会批准,患者均对研究知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

对照组予以常规治疗,即口服碳酸钙D3片(国药准字H10950029,苏州惠氏制药有限公司),600 mg/次,1次/d;骨化三醇胶丸(国药准字J20150011,上海罗氏制药有限公司),0.25  $\mu$ g/次,3次/d;阿仑磷酸钠片(国药准字J20130085,杭州默沙东制药有限公司),70 mg/次,1次/d,于早晨温水吞服,0.5 h以内不进食、不平躺。在对照组基础上,观察组予以硫辛酸胶囊(国药准字

H20100158, 江苏万禾制药有限公司)口服, 每次0.6 g, 1次/d。两组均连续治疗6个月。

### 1.3 观察指标

1)疼痛和生活质量。治疗前后, 应用视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)进行疼痛评分, 并采用健康调查简表(MOS Item Short from Health Survey, SF-36)评价患者生活质量。2)骨密度。治疗前后, 进行腰椎(L<sub>2-4</sub>)和股骨颈骨密度的测定, 记录各个部位骨矿含量, 仪器为美国HOLOGIC双能X线骨密度仪。3)骨代谢指标。治疗前和治疗后3个月、治疗后6个月, 采集患者空腹静脉血, 离心(3 000 r/min, 10 min), 获得血清, 进行I型前胶原氨基端前肽(type I procollagen propeptide, PINP)、I型胶原交联C-末端肽(type I C-tenninal cross linked peptide, CTX-1)和骨钙素(bone gla protein, BGP)的测定, 采用酶联免疫吸附法进行。4)氧化应激指标。取上述血标本, 采用进行氧化应激产物的测定, 包括丙二醛(malondialdehyde, MDA)和高级氧化蛋白产物(advanced oxidation protein product, AOPP), 采用酶联免疫吸附法进行, 于治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月各进行1次。5)炎症细胞因子。取上述血标本, 行血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的测定, 采用酶联免疫吸附法进行, 治疗前和治疗后3个月、治疗后6个月各进行1次。6)骨折发生率。随访记录患者治疗期间骨折发生情况, 计算骨折发生率。7)安全性。记录不良反应, 并观察治疗前后血常规、肝肾功能变化。

### 1.4 疗效评价

参照文献[8]进行疗效评定。治疗后, 疼痛症状完全缓解, 骨密度(股骨颈)相比治疗前增高2%以上, 判定为显效; 疼痛症状明显改善, 骨密度(股骨颈)相比治疗前有所增高但不足2%, 判定为有效; 未达到以上标准, 则判定为无效。将显效、有效合计为总有效, 计算总有效率。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 用独立样本 $t$ 检验(组间)或配对样本 $t$ 检验(组内)进行比较; 计数资料以例(%)表示, 用 $\chi^2$ 检验进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组一般资料均衡可比( $P>0.05$ , 表1)。

### 2.2 临床疗效

观察组的治疗总有效率为95.83%, 显著高于对照组的77.08%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

### 2.3 疼痛评分和生活质量评分

两组治疗前VAS评分和SF-36评分对比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, 与治疗前相比, 两组VAS评分显著降低( $P<0.05$ ), SF-36评分显著升高( $P<0.05$ ), 且组间对比, 观察组VAS评分显著低于对照组( $P<0.05$ ), SF-36评分显著高于对照组( $P<0.05$ , 表3)。

### 2.4 骨密度

组间对比: 两组股骨颈、腰椎L<sub>2-4</sub>骨密度在治疗前对比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗后差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 观察组股骨颈、腰椎L<sub>2-4</sub>骨密度高于对照组。组内对比: 两组治疗后股骨颈、腰椎L<sub>2-4</sub>骨密度相比治疗前均提高( $P<0.05$ , 表4)。

### 2.5 骨代谢指标

组间对比: 两组血清PINP、CTX-1、BGP在治疗前和治疗3个月对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 在治疗6个月后观察组PINP、CTX-1显著低于对照组( $P<0.05$ ), BGP显著高于对照组( $P<0.05$ , 表5)。

### 2.6 氧化应激指标

组间对比: 两组血清AOPP、MDA水平在治疗前对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 在治疗3个月和6个月后, 观察组AOPP、MDA显著低于对照组( $P<0.05$ , 表6)。

### 2.7 炎症因子

组间对比: 两组血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平在治疗前对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 在治疗3个月和6个月后, 观察组TNF- $\alpha$ 、IL-6显著均低于对照组( $P<0.05$ , 表7)。

### 2.8 骨折发生率

治疗期间, 对照组骨折发生率为16.67%(8/48),

观察组骨折发生率为4.17%(2/48), 观察组低于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.019$ ,  $P=0.045$ )。

## 2.9 安全性评价

所有患者治疗前后血常规、尿常规及肝肾功

能检测均无明显异常。观察组2例胃肠道反应, 3例便秘, 不良反应发生率为10.42%(5/48); 对照组3例胃肠道反应, 不良反应发生率为6.25%(3/48); 两组不良反应发生率对比差异无统计学意义( $\chi^2=0.545$ ,  $P=0.460$ )。

表1 两组一般资料比较( $n=48$ )

Table 1 Comparison of general information between the 2 groups ( $n=48$ )

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	病程/年	BMI/( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )
观察组	16/32	64.23 ± 6.12	4.21 ± 0.79	22.42 ± 3.36
对照组	14/34	65.74 ± 5.81	4.08 ± 0.83	23.15 ± 3.64
$t/\chi^2$	0.194	1.240	0.786	1.021
$P$	0.660	0.218	0.434	0.310

表2 两组临床疗效比较( $n=48$ )

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the 2 groups ( $n=48$ )

组别	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效/[例(%)]
观察组	20 (41.67)	26 (54.17)	2 (4.17)	46 (95.83)
对照组	12 (25.00)	25 (52.08)	11 (22.92)	37 (77.08)
$t/\chi^2$				7.207
$P$				0.007

表3 两组VAS评分和SF-36评分比较( $n=48$ )

Table 3 Comparison of VAS score and SF-36 score between the 2 groups ( $n=48$ )

组别	VAS评分		SF-36评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	5.87 ± 0.91	2.65 ± 0.42 <sup>a</sup>	55.11 ± 6.78	79.58 ± 9.25 <sup>a</sup>
对照组	5.74 ± 0.85	3.78 ± 0.36 <sup>a</sup>	54.89 ± 6.23	69.14 ± 8.21 <sup>a</sup>
$t$	0.723	14.153	0.166	5.848
$P$	0.471	<0.001	0.869	<0.001

与同组治疗前相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表4 两组骨密度比较( $n=48$ )

Table 4 Comparison of bone mineral density between the 2 groups ( $n=48$ )

组别	股骨颈/( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ )		腰椎L <sub>2-4</sub> /( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.65 ± 0.13	0.78 ± 0.14 <sup>a</sup>	0.72 ± 0.13	0.88 ± 0.17 <sup>a</sup>
对照组	0.64 ± 0.11	0.69 ± 0.10 <sup>a</sup>	0.71 ± 0.14	0.81 ± 0.15 <sup>a</sup>
$t$	0.407	3.624	0.363	2.139
$P$	0.685	0.001	0.718	0.035

与同组治疗前相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表5 两组骨代谢指标比较(n=48)

Table 5 Comparison of bone metabolism indexes between the 2 groups (n=48)

组别	PINP/(mg·L <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	61.41 ± 15.54	52.68 ± 9.79 <sup>a</sup>	41.25 ± 10.58 <sup>a</sup>
对照组	62.35 ± 14.78	56.12 ± 10.23 <sup>a</sup>	49.58 ± 11.37 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.304	1.683	3.716
<i>P</i>	0.762	0.096	<0.001
组别	CTX-1/(μg·L <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	0.32 ± 0.10	0.27 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.23 ± 0.07 <sup>a</sup>
对照组	0.31 ± 0.09	0.29 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.27 ± 0.08 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.515	1.346	2.607
<i>P</i>	0.608	0.182	0.011
组别	BGP/(ng·mL <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	17.41 ± 2.24	19.39 ± 2.89 <sup>a</sup>	27.31 ± 3.12 <sup>a</sup>
对照组	16.78 ± 2.32	18.58 ± 2.84 <sup>a</sup>	21.69 ± 2.87 <sup>a</sup>
<i>t</i>	1.353	1.385	9.185
<i>P</i>	0.179	0.169	<0.001

与同组治疗前相比, <sup>a</sup>*P*<0.05。

Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup>*P*<0.05.

表6 两组氧化应激指标比较(n=48)

Table 6 Comparison of oxidative stress indexes between the 2 groups (n=48)

组别	AOPP/(μmol·L <sup>-1</sup> )			MDA/(μmol·L <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	721.41 ± 142.36	611.58 ± 120.25 <sup>a</sup>	526.67 ± 121.21 <sup>a</sup>	1.36 ± 0.41	1.10 ± 0.29 <sup>a</sup>	0.91 ± 0.26 <sup>a</sup>
对照组	726.87 ± 139.65	672.88 ± 136.88 <sup>a</sup>	651.14 ± 150.36 <sup>a</sup>	1.32 ± 0.36	1.23 ± 0.32 <sup>a</sup>	1.10 ± 0.31 <sup>a</sup>
<i>t</i>	0.190	2.331	4.465	0.508	2.086	3.253
<i>P</i>	0.850	0.022	<0.001	0.613	0.040	0.002

与同组治疗前相比, <sup>a</sup>*P*<0.05。

Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup>*P*<0.05.

表7 两组炎症因子水平比较(n=48)

Table 7 Comparison of inflammatory factor levels between the 2 groups (n=48)

组别	TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )			IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	217.39 ± 38.14	172.58 ± 29.58 <sup>a</sup>	141.38 ± 26.88 <sup>a</sup>	326.87 ± 49.41	281.61 ± 30.69 <sup>a</sup>	247.38 ± 41.25
对照组	222.45 ± 37.89	192.54 ± 34.68 <sup>a</sup>	167.68 ± 27.46 <sup>a</sup>	319.58 ± 46.17	300.51 ± 32.74 <sup>a</sup>	282.48 ± 36.87
<i>t</i>	0.644	3.034	4.742	0.747	2.918	3.845
<i>P</i>	0.521	0.003	<0.001	0.457	0.004	<0.001

与同组治疗前相比, <sup>a</sup>*P*<0.05。

Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup>*P*<0.05.

### 3 讨论

OP的发病因素涉及多个方面, 增龄、衰老所引起的器官功能减退是关键因素, 而氧化应激是有循证依据的衰老机制<sup>[9]</sup>。氧化应激可能介导了骨质流失, 参与了OP的发生、发展<sup>[10]</sup>。氧化应激状态对成骨细胞的分化和破骨细胞的分化均有着至关重要的作用。研究<sup>[11]</sup>发现: 抗氧化剂的丢失能够通过激活TNF- $\alpha$ 依赖性信号通路, 促使炎症因子分泌增多, 加速骨丢失。而使用维生素C、硫辛酸等抗氧化剂能够有效改善OP症状<sup>[12]</sup>。在卵巢摘除小鼠和炎症诱导的OP小鼠模型中, 硫辛酸有助于维持正常骨结构, 并可促进骨折愈合<sup>[13]</sup>。以上结果提示补充抗氧化剂可能是OP防治的重要手段。

硫辛酸是一种经典的抗氧化剂, 不仅能够清除体内累积的活性氧(reactive oxygen species, ROS), 还能够调节人体抗氧化系统, 目前已应用于年龄相关性心血管疾病、周围神经病变、神经退行性疾病等领域, 并且被发现可能对炎症信号通路有调节作用<sup>[14]</sup>。硫辛酸不仅能够清除丙烯醛等脂质过氧化产物, 还能够下调肿瘤坏死因子等促炎症蛋白质的表达<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>发现: 硫辛酸能够抑制核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand, RANKL)-RANK信号通路, 进而对破骨细胞的形成产生抑制作用; 并可通过消除体内ROS的产生, 逆转氧化应激诱导的成骨细胞凋亡, 调控成骨细胞的活性和分化。动物实验<sup>[17]</sup>表明: 硫辛酸能够通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路, 保护老年大鼠的骨密度。本研究显示: 在基础抗OP药物基础上, 应用硫辛酸能够改善原发性OP患者的骨密度, 缓解患者疼痛, 改善患者生活质量, 提高临床疗效, 与纪邦群等<sup>[18]</sup>报道一致。

监测骨代谢指标变化能够反映骨吸收与骨形成情况。BGP是一种多肽类因子, 多由成骨细胞生成、释放, 其水平能够较好地反映成骨细胞的功能及骨形成状况。CTX-1是一种胶原降解标志物, 与骨吸收程度密切相关<sup>[19]</sup>。PINP是重要的骨转换标志物, 反映骨形成的活跃状况, 其表达增高可引起骨密度下降, 导致发生OP的风险增大<sup>[20]</sup>。本研究显示: 治疗后, 观察组血清CTX-1、PINP水平显著低于对照组, BGP水平显著高于对照组, 表明硫辛酸能够有效改善患者骨代谢, 进而发挥治疗OP的作用。

氧化应激可致使成骨细胞活性降低, 成骨细胞数量减少, 进而促进骨质流失<sup>[21]</sup>。研究<sup>[22]</sup>显

示: OP大鼠存在明显氧化应激状态, 表现为脂质过氧化物水平增高。本研究显示: 治疗后3个月和6个月时, 观察组氧化应激产物AOPP、MDA水平显著低于对照组, 表明硫辛酸能够改善OP患者氧化应激状态。成骨细胞骨形成与破骨细胞骨吸收之间的失衡是OP发生的关键, 而炎症因子对成骨细胞、破骨细胞的活性与功能有着重要影响, 在OP发病过程中起关键作用<sup>[23]</sup>。衰老作为OP的危险因素, 可导致机体炎症反应失衡, 研究<sup>[24]</sup>表明炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6水平与老年人骨吸收及骨密度降低有关。而硫辛酸作为一种强力抗氧化剂外, 除了能够调节氧化应激外, 还可抑制机体炎症反应, 延缓病情进展<sup>[25]</sup>。本研究显示: 治疗后3个月和6个月时, 观察组TNF- $\alpha$ 、IL-6水平显著低于对照组, 表明硫辛酸能够缓解OP患者炎症反应。以上分析提示, 硫辛酸可能降低炎症细胞因子表达, 从而降低氧化应激对骨密度的不良影响。本研究还显示: 治疗期间, 观察组骨折发生率显著低于对照组, 表明硫辛酸治疗有助于降低患者骨折发生的危险。此外, 本研究中所有患者治疗前后血常规、尿常规及肝肾功能检测均无明显异常, 且两组不良反应发生率对比差异无统计学意义, 提示硫辛酸治疗安全性较好。

综上, 在基础抗骨质疏松药物基础上, 应用硫辛酸治疗原发性OP疗效显著, 能够改善骨密度, 调节骨代谢, 促进患者疼痛和生活质量提高, 并降低骨折风险。本研究存在不足, 首先样本量较小, 统计难免存在偏差, 其结论仍有待大样本量研究加以验证; 其次, 由于条件限制, 未能检测更多氧化应激指标, 不能直接反映机体氧化应激状态的变化, 有待后续完善相关研究。

### 参考文献

1. 林华, 包丽华. 骨质疏松性骨折的骨损害[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(13): 903-907.  
LIN Hua, BAO Lihua. Bone damage in osteoporotic fractures[J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(13): 903-907.
2. 何兴亮, 周毅. 健脾壮骨汤联合阿仑膦酸钠对骨质疏松症的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(5): 1193-1196.  
HE Xingliang, ZHOU Yi. Clinical effect of Jianpi Zhuanggu Decoction combined with alendronate sodium on osteoporosis[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2019, 41(5): 1193-1196.
3. 李敏启, 杜娟, 杨盼盼, 等. 氧化应激调控骨质疏松症的研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(6): 16-24.

- LI Minqi, DU Juan, YANG Panpan, et al. Research progress of oxidative stress regulating osteoporosis[J]. Journal of Shandong University. Health Science, 2021, 59(6): 16-24.
4. 徐志平, 闻纯, 王丽. 慢性肾衰患者褪黑素水平, 氧化应激, 炎症水平与骨密度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(4): 485-489.  
XU Zhiping, WEN Chun, WANG Li. Correlation between melatonin level, oxidative stress, inflammation level and bone mineral density in patients with chronic renal failure[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(4): 485-489.
  5. Mainini G, Rotondi M, Nola KD, et al. Oral supplementation with antioxidant agents containing alpha lipoic acid: Effects on postmenopausal bone mass[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2012, 39(4): 489-493.
  6. 贾乐生, 郑刚, 夏凡, 等. 硫辛酸对骨质疏松大鼠骨代谢的影响及机制研究[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(12): 1133-1135, 1138.  
JIA Lesheng, ZHENG Gang, Xiafan, et al. Effects of lipoic acid on bone metabolism in osteoporosis rat and its mechanism[J]. Journal of China Medical University, 2016, 45(12): 1133-1135, 1138.
  7. 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.  
MA Yuanzheng, WANG Yipeng, LIU Qiang, et al. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of senile osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2018, 24(12): 1541-1567.
  8. 李颖, 姜志强, 黄宏兴, 等. 补肾健脾中药复方预防椎体成形术后再骨折的随访研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5): 667-671.  
LI Yin, JIANG Zhiqiang, HUANG Hongxing, et al. A follow-up study of Chinese herbal compound of tonifying kidney and strengthening spleen on prevention of the refracture after percutaneous vertebroplasty[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2017, 23(5): 667-671.
  9. 姚建, 路赵硕, 王鑫鑫, 等. 衰老生物标志物的研究进展[J]. 实用老年医学, 2018, 32(5): 488-491.  
YAO Jian, LU Zhaoshuo, WANG Xinxin, et al. Research progress of aging biomarkers[J]. Practical Geriatrics, 2018, 32(5): 488-491.
  10. Romagnoli C, Marcucci G, Favilli F, et al. Role of GSH/GSSG redox couple in osteogenic activity and osteoclastogenic markers of human osteoblast-like SaOS-2 cells[J]. Febs J, 2013, 280(3): 867-879.
  11. Lean JM, Jagger CJ, Barrie K, et al. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation[J]. Endocrinology, 2005, 146(2): 728-735.
  12. Sanders KM, Kotowicz MA, Nicholson GC. Potential role of the antioxidant N-acetylcysteine in slowing bone resorption in early postmenopausal women: a pilot study[J]. Transl Res, 2007, 150(4): 215-215.
  13. Polat B, Halici Z, Cadirci E, et al. The effect of alpha-lipoic acid in ovariectomy and inflammation-mediated osteoporosis on the skeletal status of rat bone[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 718(1-3): 469-474.
  14. 肖瑛, 郭兵, 袁质平, 等.  $\alpha$ -硫辛酸抑制炎症信号TLR4和NLRP3的活化在糖尿病大鼠肾组织纤维化中的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 335-340.  
XIAO Ying, GUO Bing, YUAN Zhiping, et al. Alpha lipoic acid provides protection on renal tissue fibrosis of diabetic rats by inhibiting activation of TLR4 and NLRP3 inflammatory signal[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2019, 35(3): 335-340.
  15. Ibrahim S, Abo-Kora SY. Evaluation of the protective effect of Cinnamomum Zeylanicum on cadmium testicular toxicity and Nrf2 gene expression in albino rats[J]. Inter J Pharmacol Toxicol, 2017, 5(1): 5.
  16. Koh JM, Lee YS, Byun CH, et al. Alpha-lipoic acid suppresses osteoclastogenesis despite increasing the receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio in human bone marrow stromal cells[J]. J Endocrinol, 2005, 185(3): 401-413.
  17. 刘伟, 赵宝辉, 刘晓峰. 硫辛酸通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路介导对老年大鼠骨量和骨密度保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1436-1440.  
LIU Wei, ZHAO Baohui, LIU Xiaofeng. Lipoic acid protects bone mass and bone density in aged rats by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(10): 1436-1440.
  18. 纪邦群, 刘达英, 赵龙英. 硫辛酸对2型糖尿病合并骨质疏松患者骨代谢的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(25): 106-109.  
JI Bangqun, LIU Daying, ZHAO Longying. Effect of adjuvant therapy of thioctic acid on bone metabolism in patients of type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28(25): 106-109.
  19. 王福斌, 陈剑明, 吴坚敏, 等. 骨代谢标志物在宁波地区绝经后女性骨质疏松症患者中的临床应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(12): 1484-1486.  
WANG Fubin, CHEN Jianming, WU Jianmin, et al. Clinical application of bone metabolic markers in postmenopausal women with osteoporosis in Ningbo area[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(12): 1484-1486.
  20. 姚颖, 刘玮. 骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(7): 112-115.  
YAO Yin, LIU Wei. Relationship between bone metabolism biochemical indexes and osteoporotic lumbar vertebrae fracture after menopause[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2020, 24(7): 112-115.
  21. Mcfarlane T. Nanoceria provides antioxidant and osteogenic properties to mesoporous silica nanoparticles for osteoporosis treatment[J]. Acta Biomaterialia, 2021, 122: 365-376.
  22. 王军, 王剑, 鲁敏, 等. 异补骨脂素对氧化应激介导骨质疏松大鼠模型的作用及机制[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(9): 940-944.  
WANG Jun, WANG Jian, LU Min, et al. Effect and mechanism of

- isoporsalen on oxidative stress-mediated osteoporosis in rats[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2019, 18(9): 940-944.
23. 李崇, 罗晓婷, 纪舒好, 等. 炎症因子在骨质疏松发病机理中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(10): 1516-1522.
- LI Chong, LUO Xiaoting, JI Shuyao, et al. Research on the progress of inflammatory factors in the pathogenesis of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27(10): 1516-1522.
24. 韩学明, 孙忠良, 徐建华, 等. 老年人血清炎症因子与骨密度变化及骨吸收相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(2): 221-226.
- HAN Xueming, SUN Zhongliang, XU Jianhua, et al. Correlation between changes in serum inflammatory factors and bone mineral density and bone resorption in older people[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(2): 221-226.
25. Davidson EP, Coppey LJ, Shevalye H, et al. Impaired corneal sensation and nerve loss in a type 2 rat model of chronic diabetes is reversible with combination therapy of menhaden oil,  $\alpha$ -lipoic acid, and enalapril[J]. Cornea, 2017, 36(6): 725-731.

**本文引用:** 肖彦革, 刘舒扬, 刘冰凌, 韩波, 袁晓英, 王秀清, 张浩. 硫辛酸联合基础抗骨质疏松药物治疗原发性骨质疏松症的疗效及对炎症反应的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1587-1594. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.011

**Cite this article as:** XIAO Yange, LIU Shuyang, LIU Bingling, HAN Bo, YUAN Xiaoying, WANG Xiuqing, ZHANG Hao. Effect of lipoic acid combined with basic anti-osteoporosis drugs on inflammatory response in patients with primary osteoporosis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(7): 1587-1594. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.011