

· 临床研究 ·

补肾健脾方对绝经后骨质疏松症患者血清破骨和成骨相关因子及肠道菌群的影响

罗坤灵¹, 吴志方², 唐咏³, 苏镜⁴, 李敏¹, 范琳燕⁵

1. 广州中医药大学第三附属医院治未病科, 广东 广州 510378;
2. 广州中医药大学第三附属医院创伤骨科, 广东 广州 510378;
3. 广州中医药大学第三附属医院心血管科, 广东 广州 510378;
4. 广州中医药大学第三附属医院检验科, 广东 广州 510378;
5. 广州中医药大学第三附属医院中医全科医学科, 广东 广州 510378

摘要: **目的** 分析补肾健脾方对绝经后骨质疏松症(PMOP)患者血清破骨、成骨相关因子及肠道菌群的影响。**方法** 纳入广州中医药大学第三附属医院 2021 年 3 月至 2022 年 12 月收治的 80 例 PMOP 患者,使用简单随机化法分为联合组和对照组,各 40 例。对照组给予碳酸钙 D3 片治疗,联合组加用补肾健脾方,两组治疗均持续 8 周。检测两组治疗前后血清破骨、成骨相关因子[I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、I型前胶原氨基端前肽(P1NP)]水平变化,评估其治疗前后中医症状评分变化,并比较其肠道菌群水平变化。**结果** 两组治疗 8 周后 β -CTX、P1NP 均较治疗前下降;联合组治疗 8 周后 β -CTX、P1NP 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗 8 周后腰背疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋、步履艰难、持重困难评分均较治疗前下降,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 8 周后,联合组总有效率为 92.50%,高于对照组的 75.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗 8 周后粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量均较治疗前升高,大肠杆菌数量较治疗前下降;联合组治疗 8 周后粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量高于对照组,其大肠杆菌数量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗期间均未见明显不良反应。**结论** 对于 PMOP 患者而言,在补充钙剂的基础上给予补肾健脾方有助于调节血清破骨、成骨相关因子及肠道菌群水平,改善患者临床症状并进一步提高治疗效果,且安全性良好。

关键词: 补肾健脾方; 绝经后骨质疏松症; 破骨因子; 成骨因子; I 型前胶原氨基端前肽; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列; 中医证候; 肠道菌群; 碳酸钙 D3 片; 骨痿

中图分类号: R271.9 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)12-1866-05

Effect of *Bushen Jianpi* prescription on serum osteoclast, osteogenesis related factors and intestinal flora in postmenopausal osteoporosis patients

LUO Kunling*, WU Zhifang, TANG Yong, SU Jing, LI Min, FAN Linyan

* Department of Disease Prevention, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510378, China

Corresponding author: FAN Linyan, E-mail: 402220290@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the effect of *Bushen Jianpi* prescription on serum osteoclast, osteogenesis related factors and intestinal flora in postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** Eighty patients with PMOP admitted to the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from March 2021 to December 2022 were randomly divided into combined group and control group by simple randomization method, with 40 patients in each group. The control group was treated with calcium carbonate vitamin D3 tablets, while the combined group was supplemented with *Bushen Jianpi* prescription on the basis of the control group. The treatment of both groups lasted for 8 weeks. The changes of serum osteoclast and osteogenesis-related factors [β -isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP)] in the two groups before and after treatment were detected, and the

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.12.020

基金项目: 国家自然科学基金(82205139); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021A1515011463)

通信作者: 范琳燕, E-mail: 402220290@qq.com

出版日期: 2023-12-20

changes of Chinese medicine symptom score before and after treatment were evaluated, and the changes of intestinal flora were compared. **Results** After 8 weeks of treatment, β -CTX and P1NP in both groups decreased compared with those before treatment, and in the combined group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 8 weeks of treatment, the scores of symptoms of low back pain, weakness of waist and knees, lower limb cramps, difficulty in walking and difficulty in carrying weight in both groups decreased compared with those before treatment, and in the combined group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 8 weeks of treatment, the total effective rate of the combined group was 92.50%, which was higher than that of the control group (75.00%) ($P<0.05$). After 8 weeks of treatment, the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in feces in both groups increased compared with that before treatment, while the number of *Escherichia coli* decreased compared with that before treatment. After 8 weeks of treatment, the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in feces of the combined group was higher than that of the control group, and the number of *Escherichia coli* was lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no obvious adverse reactions in both groups during treatment. **Conclusion** For patients with PMOP, *Bushen Jianpi* prescription on the basis of calcium supplementation is helpful to regulate the levels of serum osteoclast, osteogenesis-related factors and intestinal flora, improve the clinical symptoms of patients and further improve the therapeutic effect, and it is safe.

Keywords: *Bushen Jianpi* prescription; Postmenopausal osteoporosis; Osteoclast factor; Osteogenic factor; Procollagen type I N-terminal propeptide; Beta-isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen; Chinese medicine syndrome; Intestinal flora; Calcium carbonate vitamin D₃ tablets; Bone paralysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82205139); Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund Project (2021A1515011463)

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 好发于女性绝经后 5~10 年, 约有 25%~50% 的绝经后女性会出现 PMOP, 与卵巢功能低下、雌激素水平下降直接相关^[1-2]。患者以骨量减少、骨组织显微结构退化、骨强度下降为主要病理改变, 骨脆性增加不仅使其骨折风险上升, 也常引发骨结构损伤、运动能力受限^[3-5]。目前临床治疗 PMOP 的药物以骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、骨矿化剂为主, 但治疗效果均有限且长期使用可能带来不良反应。中医认为, PMOP 属“骨痿”“骨痹”范畴, 其病机与妇女绝经后体虚多瘀、肾虚阴亏有关, 故治疗当以补肾活血为要^[6]。补肾健脾方在 PMOP 治疗中备受关注, 此次研究在验证其疗效的基础上, 就其对患者血清破骨、成骨相关因子及肠道菌群的影响进行探究, 旨在明确该方的疗效、安全性及作用机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入广州中医药大学第三附属医院 2021 年 3 月至 2022 年 12 月收治的 80 例 PMOP 患者。使用简单随机法将其分别纳入联合组和对照组, 各 40 例。两组年龄、绝经年限、身体质量指数 (body mass index, BMI) 等基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究已获得医院医学伦理委员会审核批准 (PJ-KY-20220718-003)。

1.2 纳入标准 (1) 年龄 45~70 岁, 自然绝经 ≥ 1 年;

(2) 参照《原发性骨质疏松症临床诊疗指南 (2017)》、《绝经后骨质疏松症 (骨痿) 中医药诊疗指南 (2019 年版)》明确 PMOP 诊断, 且中医分型属脾肾阳虚证 (证见: 腰背冷痛, 酸软乏力, 甚则驼背弯腰, 活动受限, 畏寒喜暖, 遇冷加重, 尤以下肢为甚; 或小便不利, 小便频多, 或大便久泄不止, 五更泄泻; 或浮肿, 腰以下为甚, 按之凹陷不起; 舌淡或胖, 苔白或滑, 脉沉细弱或沉弦迟)^[7]; (3) 对本研究内容知情并同意, 配合研究。

表 1 两组患者一般临床资料比较 ($n=40$, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of general clinical data between two groups of patients ($n=40$, $\bar{x}\pm s$)

组别	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	绝经年限 (年)	个人史 [例 (%)]	
				吸烟史	饮酒史
联合组	57.51±5.68	24.08±2.09	6.15±1.74	5 (12.50)	6 (15.00)
对照组	57.24±5.79	24.25±1.87	6.20±1.58	6 (15.00)	9 (22.50)
t/χ^2 值	0.211	0.383	0.135	0.105	0.738
P 值	0.834	0.702	0.893	0.745	0.390

1.3 排除标准 (1) 入组前 3 个月内有影响肠道菌群药物、影响骨代谢药物使用史; (2) 合并风湿免疫性疾病、内分泌系统疾病、血液系统疾病; (3) 合并严重心、肺、脑、肾、胃肠道疾病和 (或) 恶性肿瘤; (4) 合并认知障碍或精神疾病; (5) 无法配合研究方案或治疗中途退出。

1.4 治疗方案 两组均接受碳酸钙 D3 片 (商品名: 钙尔奇 D, 惠氏制药, 国药准字 H10950029, 规格: 600 mg×60 片) 口服, 每日 1 次, 每次 1 片, 持续 8 周。在

接受碳酸钙 D3 片补充的基础上,联合组加用补肾健脾方治疗。组方:补骨脂 10 g,制淫羊藿 12 g,肉苁蓉 12 g,熟地黄 12 g,白芍 10 g,黄芪 12 g,菟丝子 12 g,丹参 12 g,当归 8 g,大枣 6 g(由广州中医药大学第三附属医院制剂室提供),水煎成 200 mL,分早晚两次口服,每日一剂,口服时间为 8 周。

1.5 观察指标 分别于治疗前、治疗 8 周后,检测两组血清破骨、成骨相关因子水平变化,评估其中医证候积分变化,并比较其肠道菌群水平变化。(1)破骨、成骨相关因子:抽取患者空腹肘静脉血 4 mL,离心,使用酶联免疫吸附法检测 I 型前胶原氨基端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, P1NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen, β-CTX)水平变化。(2)中医症状评分:包括腰背疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋、步履艰难、持重困难共 5 项症状,各症状按照无、轻、中、重,分别计 0、1、2、3 分,评分越高则症状越严重^[7]。(3)不良反应:记录两组治疗期间不良反应发生情况。

1.6 疗效判断标准 根据患者治疗后中医证候积分变化评估其临床疗效,积分减少 ≥95%、减少 70%~<95%、减少 30%~<70%、减少<30%或增加,分别判定为临床治愈、显效、有效、无效^[8];总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数×100%。(4)肠道菌群:使用 16s rDNA 测序检测两组粪便肠道菌数量变化,包括双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌。结果以每 1 g 粪便湿重中菌落形成单位数的对数值表示,即 lg(CFU)。

1.7 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计学软件分析本研究相关数据。计数资料以例(%)表示,组间比

较采用 χ^2 检验;计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用双侧 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 破骨、成骨相关因子 两组治疗 8 周后 β-CTX、P1NP 均较治疗前下降;联合组治疗 8 周后 β-CTX、P1NP 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 中医症状评分 两组治疗 8 周后腰背疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋、步履艰难、持重困难症候积分均较治疗前下降;联合组治疗 8 周后腰背疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋、步履艰难、持重困难评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 临床疗效 治疗 8 周后,联合组总有效率为 92.50%,高于对照组的 75.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者治疗前后 β-CTX 和 P1NP 水平变化比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the changes of β-CTX and P1NP between the two groups before and after treatment ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	β-CTX(μg/L)	P1NP(ng/mL)
联合组	治疗前	0.99±0.15	76.51±5.92
	治疗 8 周后	0.42±0.05 ^a	57.04±4.26 ^a
t 值		22.800	16.884
P 值		<0.001	<0.001
对照组	治疗前	0.97±0.13	76.47±5.88
	治疗 8 周后	0.68±0.09	65.12±5.10
t 值		11.600	9.222
P 值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后中医症状评分比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of Chinese medicine symptom score between the two groups before and after treatment ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	腰背疼痛	腰膝酸软无力	下肢抽筋	步履艰难	持重困难
联合组	治疗前	2.09±0.45	2.26±0.18	2.07±0.15	2.37±0.11	2.16±0.13
	治疗 8 周后	1.04±0.15 ^a	1.25±0.11 ^a	1.02±0.09 ^a	1.08±0.13 ^a	0.99±0.09 ^a
t 值		14.000	30.281	37.963	47.909	46.800
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	2.10±0.37	2.15±0.16	2.10±0.13	2.42±0.13	2.09±0.15
	治疗 8 周后	1.58±0.23	1.66±0.13	1.58±0.11	1.60±0.15	1.42±0.13
t 值		7.549	15.033	19.312	26.127	21.348
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗 8 周后临床疗效比较 [$n = 40$, 例(%)]

Tab. 4 Comparison of clinical efficacy between the two groups after 8 weeks of treatment [$n = 40$, case(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
联合组	16(40.00)	12(30.00)	9(22.50)	3(7.50)	37(92.50)
对照组	9(22.50)	10(25.00)	11(27.50)	10(25.00)	30(75.00)
χ^2 值					4.501
P 值					0.034

2.4 肠道菌群数量 两组治疗 8 周后粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量均较治疗前升高,大肠杆菌数量较治疗前下降;联合组治疗 8 周后粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量高于对照组,其大肠杆菌数量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 安全性 两组治疗期间均未见明显不良反应。

表 5 两组患者治疗前后肠道菌群数量变化比较
[$n=40$, lg(CFU), $\bar{x}\pm s$]

Tab. 5 Comparison of the changes of intestinal flora between the two groups before and after treatment [$n=40$, lg(CFU), $\bar{x}\pm s$]

组别	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	大肠杆菌
联合组	治疗前	5.21±1.06	5.66±1.38	8.95±2.26
	治疗 8 周后	7.19±1.33 ^a	7.26±1.45 ^a	6.52±1.08 ^a
<i>t</i> 值		7.363	5.055	6.136
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	5.24±1.13	5.71±1.25	9.01±2.34
	治疗 8 周后	6.48±1.25	6.48±1.36	7.59±1.33
<i>t</i> 值		4.654	2.636	3.337
<i>P</i> 值		<0.001	0.010	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

骨质疏松症是指骨组织内单位体积骨量下降所引发的病理改变,以骨密度下降为主要表现^[9]。正常状态下,骨长期处于破骨细胞与成骨细胞动态平衡状态,而破骨细胞、成骨细胞表面均存在雌激素受体,故雌激素水平变化直接影响着骨重建平衡。另一方面,雌激素也是骨细胞、免疫细胞的共同影响因素,故雌激素水平变化也可通过影响机体免疫功能、炎症反应,间接对成骨、破骨细胞功能及平衡造成影响^[10-11]。因此,女性骨质疏松症发生率显著高于男性,且绝经后发生骨质疏松症的风险大幅上升。

针对 PMOP 的治疗,有学者建议使用雌激素替代疗法,但该方案受严格剂量限制,加之长期治疗安全性有限、治疗费用高,近年来应用逐渐减少^[12-13]。因此,钙剂补充是 PMOP 治疗的常用方案,但单纯给予钙剂的治疗作用也十分有限。针对这一现状,近年来越来越多的学者开始关注中医药在 PMOP 治疗中的重要价值。中医认为,PMOP 病位在肾,并与肝、脾等脏器功能变化密切相关^[14]。因此,补肾、健脾是 PMOP 治疗的重要环节。

此次研究尝试在补充碳酸钙 D3 片的基础上,将补肾健脾方联合应用于 PMOP 患者的治疗。结果显示,治疗 8 周后,联合组 β -CTX、P1NP 均低于对照组,说明联合组异常骨代谢状态得到良好调节。PMOP 患者 β -CTX 的升高与破骨细胞活性上升、I 型胶原大量降解有关,而较高的 P1NP 则表明机体成骨细胞活动强烈、骨转移与 I 型胶原合成速率加快,这一状态意味着患者成骨、破骨细胞平衡失衡,并伴有严重骨代谢异常^[15-16]。经补肾健脾方干预后,联合组 β -CTX、P1NP 降低更为显著,说明联合组成骨细胞异常增殖状态好转、破骨细胞所致骨形成减少也得到有效控制。随着患者骨重建平衡的恢复,联合组腰

背四肢疼痛、腰膝酸软、下肢无力、畏寒肢冷、下肢抽筋症状评分均较对照组下降更为显著,且夜尿增加症状评分也显著下降,该结果一方面表明患者 PMOP 症状得到有效缓解,另一方面也意味着患者脾肾虚弱、阳气亏损状态显著好转^[17]。其优势在于:补肾健脾方中补骨脂有补肾壮阳、活血健骨之功,现代医学研究显示,补骨脂能够下调骨组织 Osterix mRNA 水平,有效抑制骨吸收、促进骨形成,有效调节骨稳态^[18-19];淫羊藿可祛风除湿、补肾壮阳;熟地黄滋阴补血,且有植物雌激素样作用^[20];肉苁蓉补益精血、白芍补肾滋阴、黄芪健脾补气,菟丝子滋阴益精;加之丹参活血祛风、当归散瘀止痛、大枣健脾益气,数药共奏健脾益气、补肾壮骨、活血化瘀之功,故在有效恢复骨代谢平衡的同时,对于患者临床症状的改善也有积极影响。本研究结果显示联合组治疗 8 周后总有效率为 92.50%,高于对照组的 75.00%,从而印证了上述结论。

近年来,以肾—骨骼轴、肠—肾轴及肠—肾—骨骼轴为代表的 PMOP 多靶点、多途径发生机制受到越来越多的关注,且有大量研究证实了 PMOP 发生发展过程中肠道菌群组成的显著变化^[21-22]。本研究结果显示,两组患者治疗前双歧杆菌、乳酸杆菌水平均较低,而大肠杆菌含量较高,与既往研究结果一致^[23-24]。治疗 8 周后,两组双歧杆菌、乳酸杆菌水平均有所上升,大肠杆菌水平逐渐下降,其中,双歧杆菌的增加有助于提高钙在肠内溶解度,从而增加钙吸收、提高骨矿物质含量和骨密度,而乳酸杆菌的增加则有助于酸性磷酸酶 5、促炎细胞因子含量的下降,进而抑制破骨细胞生成、改善骨质疏松;大肠杆菌等有害菌含量的下降,也与骨代谢的恢复相关。因此,可以认为,补肾健脾方的应用也能够通过某种机制调节肠道菌群,进而改善 PMOP 患者骨代谢,但其具体机制仍有待探索。

综上所述,对于 PMOP 患者而言,在补充碳酸钙 D3 片的基础上给予补肾健脾方有助于调节血清破骨、成骨相关因子及肠道菌群水平,改善患者临床症状并进一步提高治疗效果,且安全性良好。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Zhang Y, Cao XY, Li PF, et al. PSMC6 promotes osteoblast apoptosis through inhibiting PI3K/AKT signaling pathway activation in ovariectomy-induced osteoporosis mouse model [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(7/8): 5511-5524.
- [2] 钟荣浩,夏平.单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与 2 型糖尿

- 病合并骨质疏松的相关性[J].中国临床研究,2022,35(7):917-921.
- Zhong RH, Xia P. Relationship between MHR and T2DM complicated with osteoporosis[J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(7): 917-921.
- [3] 曾敏,王茹,袁雅倩.绝经后女性2型糖尿病患者骨密度与颈动脉粥样硬化分级的相关性研究[J].热带医学杂志,2022,22(9):1185-1190.
- Zeng M, Wang R, Yuan YQ. Correlation of bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. J Trop Med, 2022, 22(9): 1185-1190.
- [4] Wang H, Zhao W, Tian QJ, et al. Effect of lncRNA AK023948 on rats with postmenopausal osteoporosis via PI3K/AKT signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(5): 2181-2188.
- [5] Kou JQ, Zheng XJ, Guo JW, et al. microRNA-218-5p relieves postmenopausal osteoporosis through promoting the osteoblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2): 1216-1226.
- [6] 卢春燕,陈德才.绝经后骨质疏松症的药物治疗[J].实用妇产科杂志,2020,36(7):489-492.
- Lu CY, Chen DC. Drug therapy for postmenopausal osteoporosis[J]. J Prac Obst Gynecol, 2020, 36(7):489-492.
- [7] 中华中医药学会.绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版)[J].中医正骨,2020,32(2):1-13.
- China Association of Chinese Medicine. Guidelines for Chinese medicine diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis (2019 edition) [J]. J Trad Chin Orthop Trauma, 2020, 32(2): 1-13.
- [8] 孙国平,罗选翔,潘彬.绝经后骨质疏松症的预防和药物联合序贯治疗[J].中国组织工程研究,2020,24(33):5385-5390.
- Sun GP, Luo XX, Pan B. Prevention of postmenopausal osteoporosis and sequential treatment with drugs [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(33): 5385-5390.
- [9] Huidrom S, Beg MA, Masood T. Post-menopausal osteoporosis and probiotics[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(7): 816-822.
- [10] 张倩,王花欣,王媛,等.中药防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):1083-1088.
- Zhang Q, Wang HX, Wang Y, et al. Research progress in prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Osteoporos, 2020, 26(7): 1083-1088.
- [11] 穆志静,修双玲,孙丽娜,等.老年2型糖尿病患者骨质疏松影响因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(11):1171-1173.
- Mu ZJ, Xiu SL, Sun LN, et al. Influencing factors of osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35(11): 1171-1173.
- [12] 中华医学会内分泌学分会.新型冠状病毒肺炎疫情下骨质疏松症管理专家建议[J].诊断学理论与实践,2022,21(2):133-135.
- Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Expert suggestion for osteoporosis management during the recent COVID-19 pandemic[J]. J Diagn Concepts Pract, 2022, 21(2): 133-135.
- [13] Wang W, Zhang LM, Guo C, et al. Resveratrol promotes osteoblastic differentiation in a rat model of postmenopausal osteoporosis by regulating autophagy[J]. Nutr Metab, 2020, 17: 29.
- [14] Li XL, Liu DQ, Li J, et al. Wnt3a involved in the mechanical loading on improvement of bone remodeling and angiogenesis in a postmenopausal osteoporosis mouse model[J]. FASEB J, 2019, 33(8): 8913-8924.
- [15] 柴爽,黄佳纯,王吉利,等.补肾健脾活血方对大鼠绝经后骨质疏松症的防治作用[J].中成药,2019,41(9):2213-2216.
- Chai S, Huang JC, Wang JL, et al. Preventive and therapeutic effects of Bushen Jianpi Huoxue recipe on postmenopausal osteoporosis in rats[J]. Chin Tradit Pat Med, 2019, 41(9): 2213-2216.
- [16] Xu L, Shen L, Yu X, et al. Effects of irisin on osteoblast apoptosis and osteoporosis in postmenopausal osteoporosis rats through upregulating Nrf2 and inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1084-1090.
- [17] 李绍烁,顾一丹,邵阳,等.CiteSpace知识图谱可视化分析中医药防治绝经后骨质疏松症[J].中国组织工程研究,2020,24(26):4224-4230.
- Li SS, Gu YD, Shao Y, et al. Visualization analysis of CiteSpace knowledge maps regarding prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(26): 4224-4230.
- [18] Cai NY, Li C, Wang FK. Silencing of lncRNA-ANCR promotes the osteogenesis of osteoblast cells in postmenopausal osteoporosis via targeting EZH2 and RUNX2 [J]. Yonsei Med J, 2019, 60(8): 751.
- [19] Wang ZX, Chen K, Wu CC, et al. An emerging role of *Prevotella histicola* on estrogen deficiency-induced bone loss through the gut microbiota-bone axis in postmenopausal women and in ovariectomized mice[J]. Am J Clin Nutr, 2021, 114(4): 1304-1313.
- [20] Wu S, Zhao F, Zhao J, et al. Dioscin improves postmenopausal osteoporosis through inducing bone formation and inhibiting apoptosis in ovariectomized rats[J]. Biosci Trends, 2019, 13(5): 394-401.
- [21] Xie H, Hua ZY, Guo MY, et al. Gut microbiota and metabolomics used to explore the mechanism of Qing'e Pills in alleviating osteoporosis[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 785-800.
- [22] 张双江,冯飞,王开玉,等.绝经后骨质疏松症骨转换标志物的变化情况[J].重庆医学,2021,50(18):3123-3126.
- Zhang SJ, Feng F, Wang KY, et al. Analysis of changes in bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. Chongqing Med, 2021,50(18):3123-3126.
- [23] Hassan ES, Maged AM, Kotb A, et al. Effect of laser acupuncture on pain and density of bone in osteoporotic postmenopausal women: a randomized controlled trial[J]. Menopause, 2023, 30(5): 545-550.
- [24] Li J, Fu SF, Yang Y, et al. Clinical practice of traditional Chinese medicine for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a literature review[J]. Climacteric, 2022, 25(6): 562-569.