

补肾健脾法治疗肥胖相关骨质疏松症的研究进展

吴时桢¹, 谢 添²

¹湖北中医药大学针灸骨伤学院, 湖北 武汉

²武汉市中医医院骨伤科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月7日

摘 要

肥胖已经成为全球范围内的一种流行病, 近十年来肥胖人口的比例不断上升。肥胖不仅是多种疾病的危险因素, 还会对全身多个器官产生影响, 其中之一就是骨质疏松。肥胖相关的骨质疏松症逐渐受到人们的认识和重视。这种与肥胖有关的骨质疏松症通常表现为体重增加和骨密度下降, 如果不及及时处理, 可能导致骨折。中医认为肥胖相关的骨质疏松症主要是由于脾肾功能虚弱, 因此临床上常采用补肾健脾的方法来治疗肥胖相关的骨质疏松症。对于肥胖相关的骨质疏松患者, 采用补肾健脾的治疗方法可以显著改善患者的预后。本文将主要综述肥胖对骨质疏松的影响机制、中医对肥胖及骨质疏松的认识、中医治疗肥胖相关骨质疏松症的进展以及目前对肥胖相关骨质疏松症的思考, 旨在为临床治疗提供参考。

关键词

补肾健脾, 肥胖, 骨质疏松症, 研究进展

Research Progress in the Treatment of Obesity Related Osteoporosis with Kidney Tonifying and Spleen Strengthening Methods

Shizhen Wu¹, Tian Xie²

¹College of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Orthopaedics, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Oct. 16th, 2023; accepted: Nov. 28th, 2023; published: Dec. 7th, 2023

文章引用: 吴时桢, 谢添. 补肾健脾法治疗肥胖相关骨质疏松症的研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(12): 3393-3399.
DOI: 10.12677/tcm.2023.1212506

Abstract

Obesity has become a global epidemic, and the proportion of obese people has been continuously increasing in the past decade. Obesity is not only a risk factor for various diseases, but also has an impact on multiple organs throughout the body, one of which is osteoporosis. Obesity related osteoporosis is gradually being recognized and valued by people. This type of osteoporosis related to obesity typically manifests as weight gain and decreased bone density, which, if not treated in a timely manner, may lead to fractures. Traditional Chinese medicine believes that obesity related osteoporosis is mainly due to weak spleen and kidney function. Therefore, in clinical practice, methods of tonifying the kidney and strengthening the spleen are often used to treat obesity related osteoporosis. For obesity related osteoporosis patients, the treatment method of tonifying the kidney and strengthening the spleen can significantly improve their prognosis. This article will mainly review the impact mechanism of obesity on osteoporosis, the understanding of obesity and osteoporosis in traditional Chinese medicine, the progress of traditional Chinese medicine in treating obesity related osteoporosis, and the current thinking on obesity related osteoporosis, aiming to provide reference for clinical treatment.

Keywords

Tonifying the Kidney and Strengthening the Spleen, Obesity, Osteoporosis, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着生活水平的提高, 肥胖症与骨质疏松症(Osteoporosis, OP)的患病率呈全球性增加趋势, 目前, 全世界 OP 患者已达到 2 亿多, 在未来 50 年里, 全球 OP 患者的数量将继续增加 3~4 倍[1], 已然成为我国乃至全球的公共卫生问题。肥胖症主要表现为体重增加, 患者常常同时患有脂肪肝等疾病; OP 患者常无明显临床症状, 严重时表现为骨折、疼痛等症状。现有研究证明肥胖症长期发展, 将导致 OP。西医治疗肥胖相关 OP 常采用治疗肥胖症药物及抗骨质疏松药物的叠加。过度肥胖表现为胃强脾弱, 痰浊内阻, 脾气运化不行, 脏腑气机不畅, 精气不能散布于脏腑, 肾脏缺乏后天之精, 以致肾精不足, 不能生化骨髓, 从而导致骨髓不充, 即骨痿。根据其病因病机, 中医以补肾健脾为法治疗肥胖相关 OP。

2. 肥胖对 OP 的影响机制

肥胖症是一种由遗传因素、环境因素等多种原因相互作用引起的, 表现为体内的贮存脂肪过度堆积的代谢性疾病。现代医学发现, 肥胖也是一种慢性炎症性状态[2], 其可能引起一系列公共健康问题。通过联系体质量指数与骨密度之间的关系体质量指数(Body Mass Index, BMI)是测定肥胖的最常用的指标, BMI 的计算公式为体重(kg)/身高的平方(m²), 当 BMI > 30 kg/m² 时, 则可诊断为肥胖。OP 是一种全身性、代谢性骨骼系统疾病, 其病理特征为骨量降低、骨微细结构破坏、骨脆性增加。骨密度(Bone Mineral Density, BMD)是骨质量的一个重要指标, 临床上用来反应骨质疏松的程度, 当 T-值 < -2.5 时, 则可诊断为 OP。有研究表明, 适度的肥胖可以预防 OP, 肥胖所带来较高的 BMI 与 BMD 呈正相关, 脂肪对 OP 有在一定程度上保护, 可以降低骨折的风险; 但过度肥胖时, BMI 与 BMD 则呈负相关, 脂肪会导

致 OP 等疾病, 增加骨折的几率[3]。肥胖症可通过以下三个方面影响 OP。

2.1. 促炎性细胞因子

脂肪组织作为重要的内分泌器官, 过度的堆积会引起能量代谢的紊乱以及炎性因子的释放。在肥胖环境中, 脂肪组织与细胞可分泌大量的促炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6), 明显高于正常人水平[4] [5]。无独有偶, 来自刘树华[6]等人的研究表明, TNF- α 与 IL-6 是绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)的独立危险因素, 其选取 84 例绝经后女性患者, 采集并测定血清中各项指标, 通过 Logistics 回归进行分析, 验证了该结论。

TNF- α 在骨代谢的过程中扮演着重要角色, 与 OP 密切相关, 可直接调节破骨细胞与成骨细胞的增殖分化, 影响骨代谢, 参与 OP 的发生和发展[7]。另外, 作为一种具有多功能的促炎细胞因子, TNF- α 可以通过增加炎症反应、促进氧化应激等途径, 直接或间接调节骨代谢; 同时, 免疫细胞活化、炎症刺激和氧化应激也会增加 TNF- α 表达, 二者协同影响, 加速骨的丢失[8]。

IL-6 是一种具有多种生理功能的细胞因子, 在肥胖的环境下, 可由脂肪组织与细胞释放。IL-6 在骨丢失中起着重要作用, 其可在诱导破骨细胞形成和活化的同时, 抑制骨保护素的分泌, 从而减少成骨细胞的分化, 导致骨的丢失[9]。另外, WANG [10]等人通过高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中发现, 肥胖小鼠的骨小梁体积分数、骨小梁数和骨小梁厚度显著下调。并且, 在敲除 IL-6 的小鼠中, 这些骨微结构参数与野生型小鼠相比, 分别增加了 53%、34% 与 40%, 这提示 IL-6 可促进脂代谢所导致的骨丢失。

2.2. 脂肪细胞因子

脂肪组织可分泌多种细胞因子, 其成员可包括瘦素、脂联素和抵抗素等。研究发现, 脂肪细胞因子及其受体表达均可影响骨代谢, 参与介导 OP 的形成[11]。有研究证实, 脂代谢异常主要通过脂质异常聚集、炎症反应、氧化应激、氧化脂质、对氧磷酶等诱发骨代谢异常[12]。

瘦素是一种由白色脂肪组织、骨髓脂肪细胞和成骨细胞产生的脂肪因子。有研究表明, 体内血清瘦素水平与 BMI 和脂肪组织总量呈正相关, 肥胖者的血清瘦素水平显著高于正常体重者[13]。Matthew S. Rodeheffer 等人研究显示, 瘦素可直接作用于成人骨髓中表达瘦素受体的间充质基质细胞, 影响其在体内的谱系分配, 抑制骨形成[14]。

脂联素是另一种由脂肪细胞合成的激素, 具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用。有研究报道[15] [16] [17], 绝经前和绝经后妇女以及年轻和老年男性的循环脂联素水平与骨密度呈负相关, 骨折风险随着血清脂联素水平的升高而增加。在体外[18] [19], 脂联素通过丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)途径诱导人成骨细胞增殖和分化, 促进激活核因子 κ B 受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)表达并抑制骨保护蛋白(Osteoprotegerin, OPG)表达。另外, Hong-Qi Zhang [20]等人研究发现, 脂联素可通过 RANKL/OPG 和 IL-6 途径, 抑制骨保护素的表达, 减少骨量。有研究表明[21], 脂联素和瘦素等脂肪因子通过复杂的中枢和外周机制对成骨细胞产生负面影响, 从而引发 OP。

2.3. 雌激素

绝经后女性的脂肪细胞会分泌大量的雌激素, 雌激素的水平与估值吸收和骨质流失呈反比。玛娜儿·朱马汉等人研究发现[22], 随着年龄的增加, 围绝经期女性的雌激素水平随之减少, BMD 水平亦随之降低; 同时, 雌激素水平降低可导致骨髓内脂肪含量增加, 水含量减少, 从而导致 OP。另外, 雌激素可作用于成骨细胞, 它对造血细胞的作用决定了其对骨骼的影响[23]。Gao [24]等人发现, 雌激素可能通过对 T 细胞介导从而影响细胞因子。Hughes DE [25]等研究表明, 雌激素可以通过促进细胞凋亡来限制破

骨细胞的寿命, 从而防止过度骨质流失, 并表明 TGF- β 可能介导这种作用。

3. 中医对肥胖相关 OP 的认识

肥胖症的发病部位主要在脾与胃, 其基本病机为胃强脾弱, 酿生湿痰。胃强太过则易于化热而炼液生痰; 脾弱失健运而湿痰内阻, 因此常以健脾化痰为法治疗肥胖。脾为后天之本, 仓廩之官, 其与肾有先后天互补之功。脾有运化水谷精微、输布营养之功, 脾脏正常运转, 才能使肾精充盈, 骨骼得到滋养。

祖国医学认为, OP 属于“骨痿”、“骨痹”等范畴, 《黄帝内经》有云: “肾气热, 则腰脊不举, 骨枯而髓减, 发为骨痿……肾者, 水脏也。今水不胜火, 则骨枯而髓虚, 故足不任身, 发为骨痿。”提示“骨痿”的发病部位在肾, 病机关键在于肾精亏虚, 骨枯而髓亏。肾乃先天之本, 主藏精, 在体为骨, 骨的生长状况可视为肾中精气肾衰的标志。肾主骨生髓, 是肾中精气促进机体生长发育功能的一个重要组成部分, 骨的生长发育有赖肾精的充盈及提供营养。如若肾精亏损, 骨髓和血化源不足, 致骨失髓血充养, 则出现骨质脆弱, 腰酸疼痛, 即为现代医学的“骨质疏松症”。

我国中医古籍虽对“肥胖相关骨质疏松症”缺乏直接相关的文字记载, 但其病机互相干预。肥胖致脾脏虚弱而失运化之功, 则导致水谷精微津液内停, 肾脏无以得到滋养而肾虚, 骨骼无法得到滋养而致“骨痿”。另外, 脾肾两虚则导致痰、湿、瘀等病理产物停居体内, 进一步加重肥胖。因此肥胖相关 OP 实属本虚标实, 脾肾两虚, 骨髓不荣, 则见骨质疏松; 内生痰湿则见肥胖, 脾气运化不行, 津液输布失常, 加重脾肾两虚。

经研究, 肥胖相关 OP 与脾肾亏虚息息相关。现代中医学对肥胖相关的 OP 进行了大量的研究, 许振[26]等人研究了维生素 D 与 BMI 及绝经后 OP 的中医证型, 其通过检测血清 25 羟维生素 D[25(OH)D]水平, 反应维生素 D 的真实水平。按照血清中 25(OH)D 的水平, 将三组中医证型患者进行排序, 得到肾虚血瘀组 > 肝肾阴虚组 > 脾肾阳虚组。王俊明[27]对北京中老年超重肥胖与 OP 的相关性及其中医体质进行了研究, 其研究发现, 中老年超重肥胖人群最易发生 OP 的中医体质类型为阳虚质、气虚质、湿热质、血瘀质。吕伟强[28]研究发现, 肾虚为绝经后 OP 发生的首要原因。

4. 补肾健脾法治疗肥胖相关 OP

中医药治疗 OP 已经是临床上的重要方法, 中药可以补充西药在 OP 治疗中的不足, 而且可以增加其在 OP 治疗中的作用效果, 同时可以减轻其毒副作用。从肥胖相关 OP 的中医基本病因病机来看, 治疗应以补肾健脾为基本原则。

4.1. 内治法

中医内治法通常以内服中药为主。目前, 补肾健脾法治疗肥胖相关 OP 相对而言较少, 但与其相关的基础研究较为丰富。张妍[29]通过去除大鼠双侧卵巢(Ovariectomized, OVX)建立 PMOP 模型, 其研究发现, 补肾化痰方有效改善大鼠脂/骨代谢, 提高血清瘦素水平; 另外在骨组织方面, 上调 LPN 的表达, 通过 MAPKs 信号系统, 促进成骨分化、抑制成脂分化, 维持骨脂平衡稳态。王礼宁[30]研究发现温肾通络止痛方可促进脂肪细胞分泌携带效应 miRNA-122-5P 的外泌体可通过 SPRY2 介导的 MAPK 信号通路, 影响骨髓内骨髓间充质干细胞的成骨与成脂分化, 调节骨脂平衡, 达到抗骨质疏松效应。马江涛[31]通过建立肌少——骨质疏松症大鼠模型, 发现补肾健脾活血方在体内通过调控 Pi3k/Akt/Bad 信号通路防治大鼠肌少——骨质疏松症。段小云[32]等人通过数据挖掘和网络药理学发现, 治疗 OP 的中药大多为补肝肾, 强筋骨类药物, 如熟地黄、淫羊藿、当归等, 与 OP 的基本病机相互呼应, 另外其活性成分为槲皮素、木犀草素和山奈酚, 可通过作用于 IL-6、IL-1 β 等关键靶点, 参与 AGE-RAGE、TNF 信号通路等达到治疗 OP 的作用。

4.2. 外治法

针灸是中医常用的治疗手段之一, 可以通过刺激穴位来调节人体的生理功能, 从而达到治疗疾病的目的。在治疗肥胖相关 OP 方面, 针灸能够刺激穴位, 疏通经络, 从而调理脏腑, 补脾益肾, 进而治疗肥胖相关 OP, 临床上可取肾俞穴、关元穴等, 从而调节肾脏功能, 促进肾精的生成和输布, 增强骨髓的营养供应, 从而促进骨质的生成和更新; 可取足三里穴、中脘穴等, 从而调节脾胃功能, 促进食物的消化吸收, 治疗肥胖及增强营养物质供应。同时, 针灸可以刺激神经系统和内分泌系统, 从而调节情绪, 减轻精神压力, 促进身体的自愈能力, 有助于治疗肥胖相关 OP 魏玉芳[33]等通过建立 PMOP 模型, 实验发现针刺组经针刺治疗后, BMD 明显高于模型组, 证实了针刺对患者的骨密度有改善作用。张楚穹[34]研究发现, 电针干预可调节 PMOP 模型大鼠的肠道菌群与短链脂肪酸, 在 BMI 较高的情况下, 降低内脏脂肪, 保护骨质。总之, 中医外治法亦可通过补肾健脾来达到治疗肥胖相关 OP 的效果。

5. 中医药对肥胖相关 OP 治疗的思考

肥胖相关 OP 的中医病机主要在于肾衰而肾精亏虚, 而又因脾胃虚弱、化生无力, 则充盈骨髓困难, 骨骼无以滋养, 从而导致本病的发生。因此, 秉承着中医“治未病”的观念, 顾护脾、肾是防治的关键。在日常生活中, 除了应当注重生活起居, 合理规律清淡饮食外, 还需适当功能锻炼, 预防肥胖症及 OP 的发生。同时, 在条件允许的情况下, 可有针对性的膳食养生, 穴位按摩等以补肾健脾之法, 从而达到“未病先防”的目的。

综上, 肥胖相关 OP 是一种全身性骨病, 肥胖与 OP 相互关联, 临床上以围绝经期女性多发。中医药治疗以补肾健脾法为主要治疗原则, 与肥胖相关 OP 的病因病机不谋而合, 相得益彰, 达到改善骨/脂代谢, 调控骨/脂平衡的目的, 从而达到抗 OP 的作用。

基金项目

本文系湖北省中医药管理局 2023~2024 年度中医药重点项目: “基于‘传承精华, 守正创新’探讨中医老年骨伤友善专科的示范化建设与管理”(立项编号: ZY2023Z011)成果之一。

参考文献

- [1] Neglia, C., Argentiero, A., Chitano, G., Agnello, N., Ciccarese, R., Vigilanza, A., *et al.* (2016) Diabetes and Obesity as Independent Risk Factors for Osteoporosis: Updated Results from the ROIS/EMEROS Registry in a Population of Five Thousand Post-Menopausal Women Living in a Region Characterized by Heavy Environmental Pressure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **13**, 1067. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111067>
- [2] Hildreth, A.D., Ma, F., Wong, Y.Y., Sun, R., Pellegrini, M. and O'Sullivan, T.E. (2021) Single-Cell Sequencing of Human White Adipose Tissue Identifies New Cell States in Health and Obesity. *Nature Immunology*, **22**, 639-653. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00922-4>
- [3] Zheng, R., Byberg, L., Larsson, S.C., *et al.* (2021) Prior Loss of Body Mass Index, Low Body Mass Index, and Central Obesity Independently Contribute to Higher Rates of Fractures in Elderly Women and Men. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 1288-1299.
- [4] Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S. and Spiegelman, B.M. (1993) Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*, **259**, 87-91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
- [5] Kretschmer, T., Schulze-Edinghausen, M., Turnwald, E.M., Janoschek, R., Bae-Gartz, I., Zentis, P., *et al.* (2020) Effect of Maternal Obesity in Mice on IL-6 Levels and Placental Endothelial Cell Homeostasis. *Nutrients*, **12**, Article No. 296. <https://doi.org/10.3390/nu12020296>
- [6] 刘树华, 王世浩, 温刘莹, 等. 绝经后妇女血清中 IL-6、TNF- α 、IL-27 与骨质疏松的相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(4): 477-482+530.
- [7] 程鉢添, 陶雪芬, 赵荣, 等. TLR4/NF- κ B 通路与骨质疏松症关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 1037-1042.

- [8] 姚娜, 李鹏程, 耿春梅, 等. TNF- α 介导绝经后骨质疏松症发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(3): 454-458.
- [9] 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.
- [10] Wang, C., Tian, L., Zhang, K., Chen, Y., Chen, X., Xie, Y., Zhao, Q. and Yu, X. (2016) Interleukin-6 Gene Knockout Antagonizes High-Fat-Induced Trabecular Bone Loss. *Journal of Molecular Endocrinology*, **57**, 161-170. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0076>
- [11] 梁冬波, 李林青, 唐福宇, 等. 脂肪细胞因子与老年骨密度的相关性[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(12): 1128-1131.
- [12] Wang, J., Liu, S., Shi, J., et al. (2020) The Role of lncRNAs in Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **15**, 243-249. <https://doi.org/10.2174/1574888X15666191227113742>
- [13] Głogowska-Szeląg, J., Kos-Kudła, B., Marek, B., Nowak, M. and Siemińska, L. (2019) Assessment of Selected Adipocytokines in Obese Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Endokrynologia Polska*, **70**, 478-483. <https://doi.org/10.5603/EP.a2019.0043>
- [14] Rodeheffer, M.S. and Horowitz, M.C. (2016) Fat Decisions: Leptin Regulates Bone versus Fat in the Marrow. *Cell Stem Cell*, **18**, 684-686. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.05.006>
- [15] Johansson, H., Oden, A., Lerner, U.H., Jutberger, H., Lorentzon, M., Barrett-Connor, E., Karlsson, M.K., Ljunggren, O., Smith, U., McCloskey, E., et al. (2012) High Serum Adiponectin Predicts Incident Fractures in Elderly Men: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Sweden. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 1390-1396. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1591>
- [16] Mpalaris, V., Anagnostis, P., Anastasilakis, A.D., Goulis, D.G., Doumas, A. and Iakovou, I. (2016) Serum Leptin, Adiponectin and Ghrelin Concentrations in Postmenopausal Women: Is There an Association with Bone Mineral Density? *Maturitas*, **88**, 32-36. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.03.004>
- [17] Jurimae, J. and Jurimae, T. (2007) Plasma Adiponectin Concentration in Healthy Pre- and Postmenopausal Women: Relationship with Body Composition, Bone Mineral, and Metabolic Variables. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **293**, E42-E47. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00610.2006>
- [18] Luo, X.H., Guo, L.J., Xie, H., Yuan, L.Q., Wu, X.P., Zhou, H.D. and Liao, E.Y. (2006) Adiponectin Stimulates RANKL and Inhibits OPG Expression in Human Osteoblasts through the MAPK Signaling Pathway. *Journal of Bone and Mineral Research*, **21**, 1648-1656. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060707>
- [19] Luo, X.H., Guo, L.J., Yuan, L.Q., Xie, H., Zhou, H.D., Wu, X.P. and Liao, E.Y. (2005) Adiponectin Stimulates Human Osteoblasts Proliferation and Differentiation via the MAPK Signaling Pathway. *Experimental Cell Research*, **309**, 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.05.021>
- [20] Zhang, H.Q., Wang, L.J., Liu, S.H., Li, J., Xiao, L.G. and Yang, G.T. (2019) Adiponectin Regulates Bone Mass in AIS Osteopenia via RANKL/OPG and IL6 Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **17**, 64. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1805-7>
- [21] Napoli, N., Chandran, M., Pierroz, D.D., Abrahamsen, B., Schwartz, A.V. and Ferrari, S.L. (2017) Mechanisms of Diabetes Mellitus-Induced Bone Fragility. *Nature Reviews Endocrinology*, **13**, 208-219. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
- [22] 玛娜尔·朱马汗, 古丽娜尔·胡马尔, 闵钰, 等. 雌激素水平与椎体磁共振波谱分析对围绝经期女性骨质疏松临床研究[J]. 新疆医学, 2017, 47(9): 1048-1049+1052.
- [23] Raisz, L.G. (2005) Pathogenesis of Osteoporosis: Concepts, Conflicts, and Prospects. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 3318-3325. <https://doi.org/10.1172/JCI27071>
- [24] Gao, Y., et al. (2004) Estrogen Prevents Bone Loss through Transforming Growth Factor Beta Signaling in T Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 16618-16623. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404888101>
- [25] Hughes, D.E., et al. (1996) Estrogen Promotes Apoptosis of Murine Osteoclasts Mediated by TGF-Beta. *Nature Medicine*, **2**, 1132-1136. <https://doi.org/10.1038/nm1096-1132>
- [26] 许振, 高毅, 王舒, 等. 维生素 D 与 BMI 及绝经后骨质疏松症中医证型的相关性研究[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(4): 346-350+356.
- [27] 王俊明. 北京中老年超重肥胖与骨质疏松的相关性及其中医体质相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [28] 吕伟强. 肥胖与绝经后骨质疏松症中医证型的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2021.

-
- [29] 张妍. 补肾化痰方调控瘦素改善去卵巢大鼠脂/骨代谢防治绝经后骨质疏松症的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [30] 王礼宁. 基于脂肪细胞来源外泌体研究温肾通络止痛方调控骨脂平衡抗骨质疏松的作用机制[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [31] 马江涛. 基于 Pi3k/Akt/Bad 通路探讨补肾健脾活血方防治肌少——骨质疏松症的作用机制[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [32] 段小云, 仲瑞雪, 吴传红, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗骨质疏松症的用药规律及机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(2): 162-168.
- [33] 魏玉芳, 刘钰林, 张姗红, 等. 针刺对去势大鼠骨质疏松模型雌激素及骨密度作用的研究[J]. 针刺研究, 2007(1): 38-41.
- [34] 张楚穹. 体重与骨质疏松症的相关性及针刺对其影响的研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.