Traditional Chinese Medicine 中医学, 2025, 14(5), 2312-2318
Published Online May 2025 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/tcm
https://doi.org/10.12677/tcm.2025.145343

Hans汉斯

基于代谢组学探讨绝经后骨质疏松症中医证候的研究进展

寇文超，师建平*

内蒙古医科大学，内蒙古 呼和浩特

收稿日期：2025年4月9日；录用日期：2025年5月19日；发布日期：2025年5月30日

摘　要

代谢组学作为系统生物学的重要分支，为中医证候研究提供了新的技术手段。本文首先介绍了绝经后骨质疏松症的中医证候分类、特点及相关研究，随后阐述了代谢组学在绝经后骨质疏松症的应用现状。重点分析了代谢组学在绝经后骨质疏松症中医证候研究中的具体应用，包括不同证候的代谢特征、生物标志物筛选及证候本质阐释等方面。

关键词

绝经后骨质疏松症，中医证候，代谢组学

Research Advances in TCM Syndromes of Postmenopausal Osteoporosis Based on Metabolomics

Wenchao Kou, Jianping Shi*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 9th, 2025; accepted: May 19th, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

As a crucial branch of systems biology, metabolomics provides a novel technical approach for studying Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes. This article first introduces the classification, characteristics, and related research on TCM syndromes of postmenopausal osteoporosis (PMO). Subsequently, it summarizes the current applications of metabolomics in PMO research. The focus

*通讯作者。

文章引用: 寇文超, 师建平. 基于代谢组学探讨绝经后骨质疏松症中医证候的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(5): 2312-2318. DOI: 10.12677/tcm.2025.145343

lies in analyzing the specific roles of metabolomics in TCM syndrome studies of PMO, including the identification of metabolic characteristics across different syndromes, screening of biomarkers, and elucidation of syndrome essences. By integrating metabolomic data with TCM theory, this approach offers a holistic perspective for understanding the pathogenesis of PMO and advancing personalized TCM interventions.

Keywords

Postmenopausal Osteoporosis, TCM Syndromes, Metabolomics

Copyright © 2025 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. 引言

绝经后骨质疏松症(PMOP)是一种常见的与年龄相关的代谢性骨病，严重影响中老年女性的生活质量。中医认为，PMOP 的发生发展与肾虚、脾虚、血瘀等因素密切相关。然而，中医证候的诊断主要依赖于医师的主观判断，缺乏客观化、标准化的评价指标。近年来，代谢组学技术发展迅速，为中医证候的研究提供了新的思路和方法。代谢组学能够全面反映生物体代谢状态的变化，为揭示中医证候的生物学本质提供了有力工具。本文旨在综述代谢组学在 PMOP 中医证候研究中的应用现状，探讨其在中医证候客观化研究中的价值，为未来研究提供相关参考。

2. 绝经后骨质疏松症的中医证候概述

2.1. 中医理论体系下的 PMOP

绝经后骨质疏松症在中医理论中属于“骨痿”、“骨痹”等疾病范畴。中医认为，肾主骨生髓，肾虚是 PMOP 的根本病机。《素问》曰：“骨枯而髓减，发为骨痿。”随着年龄的增长，女性肾气渐衰，天癸竭，最终导致肾精不足，骨髓失养，从而引发骨质疏松症[1]。脾主运化，在体合四肢肌肉。《灵枢》曰：“脾气虚则四肢不用。”脾虚运化失职，则出现四肢乏力等症状。另外，肾为先天之本，脾为后天之本，先后天相互转化，脾虚则气血不足，肾精乏源，进一步加重肾虚。肝藏血，在体合筋，筋附于骨而聚关节。肝血亏虚、筋失所养，则肢体屈伸不利。另外，肝肾同源，精血互化，肝血虚则肾精亏，进一步导致骨质疏松[2] [3]。肝脾肾三脏亏虚，久虚则淤，淤则气血经脉运行不畅，不通则痛。因此，PMOP 的病位在肾，与肝脾相关，肾虚为主，血瘀为标，与脾虚、血瘀密切相关。中医治疗 PMOP 的基本原则多从补肾入手，兼顾健脾益气、活血化瘀等，以达到标本兼治的效果。临床上主要治法为“补肾益精壮骨、益气健脾、活血祛瘀”，症状主次不同，治法迥异。

根据《绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019 年版)》[4]将其分为以下三种常见证型：1. 肝肾阴虚证。主要证候表现：腰膝酸软无力，下肢抽筋，弯腰驼背；伴有形体消瘦，眩晕耳鸣或五心烦热等阴虚证候，舌红少苔，脉沉细数。治法以“滋补肝肾，填精壮骨”为主，以左归丸或六味地黄汤为主方，可供选择的中成药有左归丸、金天格胶囊及金乌骨通胶囊等。2. 脾肾阳虚证。主要证候表现：腰背冷痛，酸软乏力，甚至弯腰驼背，活动受限；伴有畏寒肢冷、食少便溏、面色苍白等阳虚症状，舌淡苔白脉沉细弱。治法以“温补脾肾，强筋壮骨”为主，以右归丸或金匮肾气丸为主方，可供选择的中成药有右归丸、仙灵骨葆胶囊及强骨胶囊等。3. 肾虚血瘀证。主要证候表现：腰背周身疼痛，痛有定处，痛处拒按，多

有外伤或久病史；舌紫暗，有瘀点或瘀斑，脉涩或弦。治法以“补肾活血，化瘀止痛”为主，以补肾活血汤或青娥丸为主方，可供选择的中成药有骨疏康胶囊、壮骨止痛胶囊以及骨愈灵胶囊等[3] [4]。

2.2. PMOP 中医证候的相关研究

现代医学认为 PMOP 是由于雌激素缺乏等多因素介导的与神经、免疫、代谢紊乱相关的全身性骨病。雌激素缺乏导致骨吸收大于骨平衡，骨代谢失衡，同时与氧化应激、炎症反应及肠道菌群失调等相互作用，共同影响骨代谢过程[5]。中医认为其发病与肾虚髓减，天癸衰竭有关。目前研究认为，肾虚的生物学基础与“神经–内分泌–免疫”功能紊乱存在着一致性，与下丘脑–垂体–肾上腺(HPA)轴密切相关[6] [7]。研究表明，补肾类中药具有类雌激素样作用，以此来发挥促进骨形成，抑制骨吸收的作用，达到防治骨质疏松的效果，在防治 PMOP 方面具有独特的优势[8]。黄晋等人对中药复方治疗 PMOP 的临床研究进行总结指出，经典补肾方剂左归丸、六味地黄丸均能显著增加患者体内的雌激素水平，调节骨代谢指标，改善骨密度，提高患者的生活质量[9]。动物实验表明，给予六味地黄丸治疗的去卵巢大鼠体内血清骨钙素水平显著升高，血清 IL-6、IL-8 水平均显著降低[10]。左归丸可以调节骨代谢标志物，促进骨髓间充质干细胞分化、降低氧化应激反应、抑制炎性因子，有效改善骨质疏松[11] [12]。梁壮等[13]通过对右归丸治疗绝经后骨量减少肾阳虚证的研究表明，右归丸疗效显著，能够降低中医证候评分，增加骨密度，改善患者的生活质量。动物实验研究表明，金匮肾气丸可以有效改善去卵巢大鼠血清中的钙磷含量，降低血清中 ALP、IL-6 等，提高 OPG [14]。

目前研究发现多种补肾活血中医复方可以通过增强雌激素类样作用和改善微循环来调节骨代谢。通过对临床患者的观察发现青娥丸能显著改善 PMOP 肾虚血瘀证患者腰背疼痛和腰膝酸软症状，显著降低 β-CTX 水平[15] [16]。动物实验表明，青娥丸显著增加去卵巢大鼠体内的雌二醇水平，降低酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)分泌，提高骨髓灌注来调节骨代谢、改善骨微结构[17] [18]。井媛媛等[19]通过检索中药复方治疗 PMOP 的作用机制研究发现，中医药可能通过调节 OPG/RANKL、Wnt/β-catenin、JAK/STAT 等信号通路，提高骨密度，改善骨质疏松。

3. PMOP 的代谢组学研究

代谢组学是系统生物学的重要分支，通过分析生物体内代谢物的整体变化，揭示生物体对内外环境变化的响应机制，能够更直接、准确地反映生物体的生理病理状态。代谢组学采用色谱–质谱技术来研究代谢物的组成和波动，有助于筛选疾病的生物标志物，或研究代谢物参与的生物过程，揭示其参与的生命活动机制，完成调控通路等方面的研究。因此，代谢组学在医药方面应用广泛。

近年来基于代谢组学对 PMOP 的发病机制进行了全面研究，相关机制涉及氨基酸代谢，脂质代谢，胆汁酸代谢，苯丙酸代谢，脂肪酸代谢、能量代谢等。氨基酸作为蛋白质的组成成分，参与体内多种生命活动过程，可多途径影响骨代谢。其中，可能与 PMOP 发病机制密切相关的代谢物包括：赖氨酸，缬氨酸，丙氨酸、色氨酸，磷脂酰丝氨酸，羟脯氨酸，牛磺酸，谷氨酰胺等。脂质是维持细胞功能和细胞增殖的重要物质基础。雌激素缺乏导致脂肪组织重新分布，炎症因子释放及氧化应激增强进而通过多种脂质代谢物影响骨代谢平衡。其中，可能与 PMOP 发病机制密切相关的代谢物包括：十二烷酸，羟基丁酸，鞘磷脂，甘油磷脂，胆汁酸等[20]。

研究表明，赖氨酸、羟脯氨酸随着绝经前、围绝经期和绝经后的变化而逐渐增加[21]。羟脯氨酸在胶原蛋白中含量丰富，随着胶原蛋白的降解而从骨骼中释放出来，因此，羟脯氨酸在血清或尿液中的含量被作为破骨细胞骨吸收的标志物[22]。通过对不同骨量的女性进行代谢轮廓分析，发现羟脯氨酸和胱氨酸水平在组间差异显著，低 BMD 组的胱氨酸水平显著降低，而羟脯氨酸水平显著升高[23]。研究表明，脂

质代谢与骨代谢密切相关，受 PPARγ 调节，PPARγ 抑制成骨细胞的分化并促进脂肪细胞的形成。不同骨密度的人群血浆中脂质和有机酸水平不同，其中乙酸、牛磺酸、丙酮酸等代谢物的浓度与 PMOP 进展密切相关[24]。丙酮酸是连接糖酵解和三羧酸(TCA)循环的关键中间体，而乙酸则通过乙酰辅酶 A 参与 TCA 循环。当 PMOP 发生时，它可能会影响生物体的代谢状态[25]。牛磺酸能够改善碱性磷酸酶(ALP)活性和矿化，并抑制骨吸收过程中破骨细胞的形成，因此被认为是预防绝经后 OP 的潜在治疗药物[26]。鞘脂代谢对骨细胞及骨重塑具有重要作用，具有代表性的物质有鞘磷脂、神经酰胺和鞘氨醇 1-磷酸盐。其中，鞘磷脂降低可能导致间充质干细胞异常分化，此外，通过研究与 BMD 之间的关联，表明鞘磷脂在 PMOP 的发病机制中起关键作用。神经酰胺水解生成鞘氨醇，鞘氨醇可以生成鞘氨醇-1-磷酸(S1P)，S1P 异常可导致骨形成减少，骨密度降低[27]。

随着肠道菌群被广泛关注，越来越多的研究表明，肠道菌群与骨代谢密切相关。有证据指出，肠道菌群失调会影响肠道的 pH 值，导致营养吸收障碍，尤其是钙，钙吸收不足会增加骨质疏松的风险[28]。另外，肠道内的各种胆汁酸对钙吸收也起到重要作用，比如，熊去氧胆酸可以促进钙吸收，而脱氧胆酸却抑制钙吸收[29]。脱氧胆酸属于次级胆汁酸，由初级胆汁酸在肝脏内受肠道微生物作用形成[30]。目前认为肠道菌群是骨质疏松症的重要诱导剂，可通过“肠脑轴”调控发病过程，该轴的部分成分是潜在的生物标志物，色氨酸代谢的微生物调节已成为这方面的重点。色氨酸作为必须氨基酸有助于人类正常的生长健康，色氨酸可以代谢成犬尿氨酸、色胺和吲哚，从而调节神经内分泌和肠道免疫反应[31]。肠脑轴(GBA)是胃肠道(GI)和中枢神经系统之间的双侧通信网络，为未来绝经后骨质疏松症发病机制的研究提供了新的切入点。

4. 代谢组学在 PMOP 中医证候研究中的应用

近年来，代谢组学技术在中医证候的研究中得到了广泛应用。研究表明，不同证型的患者具有独特的代谢特征。代谢组学技术能够全面捕捉相关的代谢特征，为阐释中医证候的本质提供了新的视角，为疾病证候的客观化、标准化研究提供新的思路。同时代谢组学可以更大程度反映药物作用于机体后的代谢情况，与其他组学技术联合应用，可极大提高中药机制研究与临床实际的关联性[32]。这种将传统中医理论与现代生物学机制联系起来的模式，为中医证候的现代化研究开辟了新途径。

首先，通过比较不同证候患者的代谢谱差异，筛选出证候特异的生物标志物，为证候诊断提供客观依据。郭胜男等[33]基于 UPLC-MS/MS 法筛查肾阳虚原发性骨质疏松症患者的临床差异代谢物，结果显示 γ-氨基丁酸、L-异亮氨酸、黄嘌呤、十二烷二酸等 93 个代谢物上调，谷氨酸、丙氨酸、天冬氨酸、肌氨酸、苯乙酰甘氨酸等 64 个代谢物下调；差异代谢物参与的信号通路主要涉及色氨酸代谢、谷胱甘肽代谢、磷脂酶 D 信号通路、精氨酸和脯氨酸代谢、丙氨酸代谢等[34]。尹恒等[35]通过筛选门诊符合“肝肾阴虚”证的患者，基于 UPLC-MS 技术检测肝肾阴虚组(I 组)和正常组(CK 组)两组受试者的血清进行差异分析，筛选出 6 个氨基酸类代谢物，包括甘氨胆酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、氨基吡唑基丙酸。徐琬梨等[36]利用代谢组学技术对 120 例不同证型的 PMOP 患者进行代谢物分析，明确各组血清之间存在差异代谢物，例如异丁酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲酸盐、乙醇胺、亮氨酸、缬氨酸、α一葡萄糖、缬氨酸、β-葡萄糖，丙氨酸等差异代谢物，这些物质主要参与了体内的能量代谢、氨基酸代谢等代谢途径。盛玲玲等[37]通过尿液代谢组学方法，对豆豉干预的去卵巢大鼠的生物标记物进行鉴定，结果确定了与 PMOP 密切相关的 23 个生物标记物及 9 条代谢通路。研究发现豆豉通过调节初级胆汁酸生物合成、肌醇磷酸代谢和嘌呤代谢等多种代谢途径对 11-脱氧皮质酮、黄体酮、2-甲氧基雌二醇、21-羟基孕烯醇酮、21-脱氧皮质醇和脱氧皮质酮产生回调作用，起到预防骨质疏松症作用。孙娜等[38]运用 NMR 技术对不同证型临床患者与正常人比较，结果发现与 PMOP 肾虚证患者相比，脾肾亏虚证患者血清中甘油、丙

酮酸 2 种小分子代谢物存在异常；戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化、乙醛酸和二羧酸代谢、戊糖磷酸途径、丙酮酸代谢、半乳糖代谢 5 个代谢通路发生了改变。李肖飞等[39]运用 HNMR 技术分析不同证型 PMOP 患者与正常人血清的差异代谢物，筛选并鉴定甲酸为 PMOP 患者的潜在生物学标志物。

其次，利用代谢组学技术探讨中药复方或单味药对证候相关代谢通路的影响，阐明中药的作用机制。梁华等[40]基于 UPLC-Q-TOF/MS 代谢组学技术，比较金匮肾气丸和六味地黄丸对自然衰老小鼠血浆代谢物的影响，结果发现，共筛选出 16 个与增龄相关的代谢物，金匮肾气丸回调 15 个物质，而六味地黄丸回调 14 个物质，二者共同回调 5 个物质，包括鸟氨酸、二十二碳六烯酸、D-赤藓糖-4-磷酸、脱氧羟腐胺赖氨酸、16B-羟基四氮唑，这些物质通过调节氨基酸、糖类和脂肪酸代谢来调整自然衰老引起的代谢紊乱。研究表明，基于代谢组学技术研究刺五加茎中总木脂素对 OVX 骨质疏松大鼠血清的影响，发现在刺五加茎治疗后，影响了不饱和脂肪酸的生物合成、亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、酪氨酸代谢、嘌呤代谢、甘油磷酸代谢等代谢的相关机制，为治疗绝经后骨质疏松症提供了依据[41]。刘文静等[42]运用代谢组学方法对中成药健骨颗粒和中药巴戟天治疗 PMOP 的机制进行研究，结果发现健骨颗粒可能通过调节多种代谢通路改善骨质疏松，包括不饱和脂肪酸、类固醇激素的生物合成及泛酸和辅酶 A 生物合成等通路，主要涉及硬脂酸、皮质酮及泛酸等 27 个差异代谢物；巴戟天干预后可回调硬脂酸及尿嘧啶等代谢物的含量，涉及嘧啶代谢及不饱和脂肪酸的生物合成等相关代谢途径，因此认为巴戟天改善骨质疏松可能与脂代谢及核酸代谢有关[43]。张海永等[44]利用超高效液相色谱－质谱联用技术对 PMOP 大鼠腰椎代谢物进行分析，假手术组、模型组及骨疏康组共筛选出 24 种共同显著性差异代谢物，对共同代谢物进行 KEGG 富集分析，结果显示骨疏康可能通过调节脂肪酸代谢及氨基酸代谢发挥其抗骨质疏松作用。

再次，结合代谢组学和其他组学技术，构建中医证候的多维评价体系，提高证候诊断的准确性和可靠性。谢丽华等[45]基于蛋白质和代谢物两种不同物质层面探讨 PMOP 肾虚证的发病机制，采用超高效液相色谱－串联质谱技术筛选组间差异蛋白质和代谢物。再对差异蛋白质和代谢物进行相关性的联合分析。结果发现 PMOP 肾虚证的分子机制可能与 NEO1 调控胆红素代谢通路密切相关。

目前骨质疏松症相关证候的基因组学与蛋白质组学研究仍停留在单个基因层面，并未从整体的角度探究证候发生、发展的本质问题。代谢组学方面，虽然可以通过代谢轮廓分析发现与证候相关的代谢指标。但是，由于中医证候的复杂性和现有方法的局限性，对中医证候的研究仍然任重道远。未来研究需进一步运用多组学技术手段，全方位、多层次探讨 PMOP 中医证候的发生发展规律。

5. 总结

代谢组学技术在绝经后骨质疏松中医证候研究中展现出广阔的应用前景。通过代谢组学分析，不仅能够揭示不同中医证候的代谢特征，筛选出特异的生物标志物，还能深入探讨证候的生物学本质。然而，目前研究仍存在样本量不足、代谢物鉴定困难等问题。未来研究应扩大样本规模，结合多组学技术，建立更加完善的绝经后骨质疏松中医证候评价体系。同时，应加强代谢组学与中医理论的深度融合，推动中医药现代化研究的发展。

基金资助

内蒙古自治区中蒙药重点实验室开放基金项目(项目编号 MYX2022-K10)。

参考文献

[1] 李威, 叶佰盛, 黄振, 等. 从“天癸竭, 地道不通”谈绝经后骨质疏松症研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(5): 623-626.

[2] 谢雁鸣, 刘峘, 姜俊杰, 等. 绝经后骨质疏松症中医临床实践指南(征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22):

5992-5998.

[3] 黎征鹏, 章晓云, 曾浩, 等. 基于“脏腑-骨痿”理论探讨绝经后骨质疏松症的发病机制[J]. 世界中医药, 2024, 19(19): 3015-3022.

[4] 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.

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 章振林. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.

[6] 许云腾, 张欣, 段辛威, 等. 基于“神经-内分泌-免疫”功能网络探讨从肾论治绝经后骨质疏松症的科学内涵[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 974-978.

[7] 唐德志, 赵东峰, 原淳淳, 等. 中医“肾主骨”理论指导下“肾骨系统”的构建和价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 873-880.

[8] 钟建春, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 中药植物雌激素防治绝经后骨质疏松研究概况[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1723-1726.

[9] 黄晋, 李建国, 谢兴文, 等. 中药复方治疗绝经后骨质疏松症的临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(2): 277-280.

[10] 于雪冰, 马建强, 汪栋, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肾阴虚证对骨钙素、骨密度及 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中药材, 2020, 43(3): 734-737.

[11] 胡阳, 宋敏, 李凯, 等. 左归丸及其组方治疗绝经后骨质疏松症的基础研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 86-89.

[12] 刘朋, 杨鹍祥, 于冬冬, 等. 基于“阴常不足”理论探讨滋阴药物治疗绝经后骨质疏松症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 95-98.

[13] 梁壮, 董博, 袁普卫, 等. 右归丸对绝经后骨量减少肾阳虚型的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1164-1168, 1174.

[14] 张倩, 杨旭, 王媛, 等. 金匮肾气丸对去势大鼠骨微结构及 ALP、OPG、IL-6 的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1475-1480.

[15] 郑礼, 秦大平, 张朋威, 等. 绝经后骨质疏松症肾虚血瘀型的认识和中医药防治策略研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1865-1868.

[16] 卞庆来, 邹小娟, 沈霖. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 308-312.

[17] 王晓燕, 常时新, 李冠武, 等. 经方青娥丸对去势大鼠骨质 疏松作用机制的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 197-202.

[18] 王晓燕, 常时新, 李冠武, 等. 青娥丸对去卵巢大鼠骨质疏 松骨微循环的作用机制研究[J]. 环球中医药, 2017, 10(7): 802-807.

[19] 井媛媛, 支英杰, 谢雁鸣, 等. 中药复方治疗绝经后骨质疏松症疗效及其机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(2): 268-272, 276.

[20] Zhao, Z., Cai, Z., Chen, A., Cai, M. and Yang, K. (2022) Application of Metabolomics in Osteoporosis Research. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 993253. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.993253

[21] Qi, H., Bao, J., An, G., Ouyang, G., Zhang, P., Wang, C., *et al*. (2016) Association between the Metabolome and Bone Mineral Density in Pre- and Post-Menopausal Chinese Women Using GC-MS. *Molecular BioSystems*, **12**, 2265-2275. https://doi.org/10.1039/c6mb00181e

[22] Miyamoto, T., Hirayama, A., Sato, Y., Koboyashi, T., Katsuyama, E., Kanagawa, H., *et al*. (2017) A Serum Metabolomics-Based Profile in Low Bone Mineral Density Postmenopausal Women. *Bone*, **95**, 1-4. https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.027

[23] Watanabe, K., Iida, M., Harada, S., Kato, S., Kuwabara, K., Kurihara, A., *et al*. (2022) Metabolic Profiling of Charged Metabolites in Association with Menopausal Status in Japanese Community-Dwelling Midlife Women: Tsuruoka Metabolomic Cohort Study. *Maturitas*, **155**, 54-62. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.10.004

[24] Tan, B., Cheng, Y., Li, J., Zheng, Y., Xiao, C., Guo, H., *et al*. (2025) Combining Untargeted and Targeted Metabolomic Profiling Reveals Principal Differences between Osteopenia, Osteoporosis and Healthy Controls. *Aging Clinical and Experimental Research*, **37**, Article No. 28. https://doi.org/10.1007/s40520-024-02923-3

[25] Moffett, J.R., Puthillathu, N., Vengilote, R., Jaworski, D.M. and Namboodiri, A.M. (2020) Acetate Revisited: A Key Biomolecule at the Nexus of Metabolism, Epigenetics and Oncogenesis—Part 1: Acetyl-Coa, Acetogenesis and Acyl-Coa Short-Chain Synthetases. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 580167. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.580167

[26] PARK, M., CHOI, H.K. and AN, J.H. (2020) Taurine Activates BMP-2/Wnt3a-Mediated Osteoblast Differentiation and Mineralization via Akt and MAPK Signaling. *Iranian Journal of Public Health*, **48**, 1960-1970. https://doi.org/10.18502/ijph.v48i11.3514

[27] Qi, T., Li, L. and Weidong, T. (2021) The Role of Sphingolipid Metabolism in Bone Remodeling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 752540. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.752540

[28] Gao, K., Mu, C., Farzi, A. and Zhu, W. (2020) Tryptophan Metabolism: A Link between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition*, **11**, 709-723. https://doi.org/10.1093/advances/nmz127

[29] D'Amelio, P. and Sassi, F. (2017) Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcified Tissue International*, **102**, 415-425. https://doi.org/10.1007/s00223-017-0331-y

[30] Wen, K., Tao, L., Tao, Z., Meng, Y., Zhou, S., Chen, J., *et al*. (2020) Fecal and Serum Metabolomic Signatures and Microbial Community Profiling of Postmenopausal Osteoporosis Mice Model. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 535310. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.535310

[31] Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G. and Clarke, G. (2017) Kynurenine Pathway Metabolism and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Neuropharmacology*, **112**, 399-412. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.002

[32] 谢林碧, 赵欢, 李东晓. 组学技术在中药抗骨质疏松机理研究中的应用[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3): 101-106.

[33] 郭胜男, 戚晓楠, 姚啸生, 等. UPLC-MS/MS 对肾阳虚原发性骨质疏松临床代谢标志物筛查研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(10): 1410-1415.

[34] 刘晏东, 邓强, 彭冉东, 等. 代谢组学对肌骨衰减疾病的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(10): 1513-1518, 1560.

[35] 尹恒, 王建伟, 张亚峰, 等. UPLC-MS 对骨质疏松症阴虚证临床代谢标志物筛查研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(9): 1316-1322.

[36] 徐琬梨, 李肖飞, 田琪. 基于代谢组学的绝经后骨质疏松症实性证素研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 97-101.

[37] 盛玲玲, 李先娜, 霍金海, 等. 基于尿液代谢组学研究豆豉抗骨质疏松作用机制[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 182-190.

[38] 孙娜, 刘瑶, 徐琬梨, 等. 基于"骨肉不相亲"理论探讨绝经后骨质疏松症的代谢组学研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(9): 1-7.

[39] 李肖飞, 徐琬梨. 基于证素辨证的绝经后骨质疏松症代谢组学研究[J]. 吉林中医药, 2020, 40(5): 620-624.

[40] 梁华, 王燕, 朱明雪, 等. 金匮肾气丸及六味地黄丸对自然衰老小鼠血浆代谢物的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 50-55.

[41] Zhang, A., Ma, Z., Sun, H., Zhang, Y., Liu, J., Wu, F., *et al*. (2019) High-Throughput Metabolomics Evaluate the Efficacy of Total Lignans from *Acanthophanax senticosus* Stem against Ovariectomized Osteoporosis Rat. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 553. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00553

[42] 刘文静, 杨娟, 黄美雅, 等. 健骨颗粒抗去卵巢大鼠骨质疏松的血清代谢组学研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(12): 1820-1826.

[43] 刘文静, 杨娟, 张楚天, 等. 巴戟天抗去卵巢骨质疏松大鼠的血清代谢组分析[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(3): 446-453.

[44] 张海永, 黄景文, 谢冰颖, 等. 骨疏康治疗去卵巢大鼠骨质疏松的腰椎代谢组学分析[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(32): 5185-5190.

[45] 谢丽华, 柴昊, 李生强, 等. 联合蛋白质组学和代谢组学探讨绝经后骨质疏松症肾虚证的分子机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5519-5523.