

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0123-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.027



代谢组学技术在骨质疏松症中的应用研究进展*

程 燕^{1,2}, 张润峰^{2Δ}

(1. 川北医学院, 四川 南充 637100; 2. 四川省绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000)

摘要:目的 总结代谢组学技术在骨质疏松症中的应用情况。方法 检索万方、PubMed数据库自建库起至2023年5月有关代谢组学技术用于骨质疏松症的发病机制、诊断及防治的文献。结果 骨质疏松症主要由氨基酸、脂质、能量等的代谢紊乱引起,其差异代谢物均可作为疾病预测、诊断、治疗的生物标志物。代谢组学与多组学的联用是目前的研究热点。结论 代谢组学具有巨大的临床翻译潜力,从疾病预测到治疗,为进行全面的骨质疏松症研究提供了新的方向。

关键词:骨质疏松症;骨密度;代谢组学;差异代谢物

Research Progress on the Application of Metabolomics Techniques in Osteoporosis

CHENG Yan^{1,2}, ZHANG Runfeng²

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637100; 2. The Third Hospital of Mianyang · Mental Health Center of Sichuan, Mianyang, Sichuan, China 621000)

Abstract: Objective To summarize the application of metabolomics techniques in osteoporosis. **Methods** Relevant studies on the application of metabolomics techniques in the pathogenesis, diagnosis, and prevention of osteoporosis in databases such as WanFang and PubMed from the inception of databases to May 2023 were searched. **Results** Osteoporosis is mainly disordered by amino acid metabolism, lipid metabolism, and energy metabolism, among which differential metabolites can be used as biomarkers for disease prediction, diagnosis and treatment. The combined application of metabolomics and multi-omics is a research hotspot in recent

*基金项目:四川省绵阳市科技计划项目[2019YFZJ018]。

第一作者:程燕,女,硕士,主治医师,研究方向为老年医学,(电子信箱)532652101@qq.com。

Δ通信作者:张润峰,男,博士,主任医师,研究方向为老年心血管疾病的诊治,(电子信箱)905189082@qq.com。

果进行抗感染治疗;用药时注意药物的相互作用及ADR,根据血药浓度监测结果实现个体化用药。

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO coronavirus Disease(COVID-19) situation dashboard [EB/OL]. (2023-01-31)[2023-05-03]. <https://dashboards-dev.sprinklr.com/>.
- [2] ELHADEY MA, MARIE Y, HALAWA A. COVID-19 in Renal Transplant Recipients: Case Series and a Brief Review of Current Evidence[J]. Nephron, 2021, 145(2): 192-198.
- [3] BASIC-JUKIC N, RACKI S, TOLJ I, et al. Hospitalization and death after recovery from acute COVID-19 among renal transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2022, 36(4): e14572.
- [4] 尹丹萍, 陈春明, 肖鹏云, 等. PCT、CRP对肾移植术后免疫排斥反应及感染诊断价值的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(6): 110-112.
- [5] 杜广清, 马 辉, 王汝龙. 以平均治疗日数开展药物利用动态监测的原理及注意事项[J]. 中国医药, 2009, 4(3): 232-233.
- [6] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)的通知[A/OL]. (2023-01-06)[2023-05-03]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>.
- [7] RUSSELL CD, MILLAR JE, BAILLIE JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 473-475.
- [8] 刘彦好, 岳慧杰, 陈 晨, 等. 肾移植受者围手术期感染危险因素及预防用抗菌药物合理性的分析[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(11): 1181-1186.
- [9] 辉瑞投资有限公司. 奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书[EB/OL]. (2022-11-18)[2023-05-03]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16825>.
- [10] JOHNSON KM, BELFER JJ, PETERSON GR, et al. Managing COVID-19 in Renal Transplant Recipients: A Review of Recent Literature and Case Supporting Corticosteroid-sparing Immunosuppression[J]. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2020, 40(6): 517-524.
- [11] AHMADIAN E, ZUNUNI VAHED S, MAMMADOVA S, et al. Immunosuppressant Management in Renal Transplant Patients with COVID-19[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9318725.
- [12] YU B, CHANG JB. Azvudine (FNC): a promising clinical candidate for COVID-19 treatment[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2020, 5(1): 236.
- [13] SUN FF, LIN YW, WANG XD, et al. Paxlovid in patients who are immunocompromised and hospitalised with SARS-CoV-2 infection[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(9): 1279.

(收稿日期:2023-05-29;修回日期:2023-11-23)

years. **Conclusion** Metabolomics has great clinical translation potential, from disease prediction to treatment, which provides a new direction for comprehensive research on osteoporosis.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; metabolomics; differential metabolites

骨质疏松症(OP)是一种骨量降低、骨组织微结构退化的全身进行性骨骼疾病,易造成疼痛、骨折、驼背等^[1]。2019年,全球65岁及以上人群发生的骨质疏松性骨折超过1 000万例,给家庭和社会造成了沉重的经济负担^[2]。早预防、早发现、早诊断和早治疗可降低OP的患病率,减少脆性骨折的发生。早期服用钙和维生素D补充剂,增加日照时间是OP的预防方案^[3-4]。但方法的特异性和有效性较差,缺乏针对性和靶向性,难以有效减缓骨丢失。骨代谢的稳态依赖于成骨细胞和破骨细胞间的动态平衡。目前,OP的主要治疗药物包括骨吸收抑制剂、骨形成促进剂及其他机制类药物。双膦酸盐为骨吸收抑制剂,是目前临床治疗OP的常用药物,但毒副作用较大,治疗费用较高,且不能恢复OP患者的骨重塑平衡。特立帕肽是促进骨合成的药物,刺激新骨形成的同时也刺激了骨吸收,疗效并不稳定。由于靶向性不强,激素补充类药物难以进行根本性治疗^[5];双能X射线也不足以揭示骨组织的强度和结构^[6-7]。在OP预防领域中,应关注更多的线索,特别是代谢线索。本研究中采用计算机检索万方、PubMed数据库自建库起至2023年5月的相关文献,现将代谢组学技术在OP中的应用研究综述如下。

1 与OP相关的信号通路

1.1 Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路

Wnt/ β -catenin 通路主要影响骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化为成骨细胞的过程,是治疗OP的潜在靶点。研究发现,只有在低水平的Wnt/ β -catenin下才能促进BMSCs的增殖和自我更新,而成骨分化则以与Wnt信号强度成比例的方式促进^[8]。当BMSCs数量不足时,则无法产生足量的成骨细胞,与破骨细胞介导的骨吸收发生失衡,导致OP^[9]。Wnt/ β -catenin 通路中存在大量关键因子,以调控BMSCs的分化。

1.2 骨形态发生蛋白(BMP)通路

BMP是一种较强的成骨因子,在骨基质中大量存在,可定向刺激BMSCs分化为成熟的成骨细胞。多种细胞因子共同构成的BMP-2/Smads信号通路在BMSCs分化为成骨细胞及骨细胞外基质合成、分泌过程中具有中枢性作用。经典BMP-2信号转导过程为BMP-2与BMP受体-I(BMPR-I)、BMP受体-II(BMPR-II)结合,BMPR-II磷酸化并激活BMPR-I。激活的BMPR-I与R-Smad直接作用,促使R-Smad磷酸化,随后2个磷酸化的R-Smad和Co-Smad形成稳定的异源三聚体,并转移至细胞核内,调节细胞核内靶基

因Runt相关转录因子2(Runx2)、成骨细胞特异性转录因子(Osx)的转录与表达,进而调控成骨细胞的分化^[10]。非经典通路指丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,BMP通过BMPR-1A激活转化生长因子- β (TGF- β)激活激酶1(TAK1)信号通路,然后逐步参与转录和表达P16INK4a等靶基因的过程,进而影响成骨细胞的分化。

1.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路是一种高度保守的细胞间信号通路,可调节BMSCs的增殖、分化与凋亡,影响骨骼组织的发育和再生^[11]。典型的Notch信号转导过程中,Notch胞内结构域(NICD)进入细胞质并移动入细胞核,并与CSL转录因子和共激活因子结合,形成复合体,诱导Notch信号通路下游靶基因(HES, HEY)的转录,进而调节细胞的增殖、分化。Notch信号对成骨和破骨细胞生成具有双重作用。

1.4 骨保护素/核因子 κ B受体活化因子/核因子 κ B受体活化因子配体(OPG/RANK/RANKL)信号通路

OPG/RANK/RANKL信号通路与成骨细胞和破骨细胞间的平衡关系密切。RANKL和OPG可反映破骨细胞活性。成骨细胞产生的RANKL与破骨细胞表面的RANK结合,导致骨吸收增加^[12]。OPG作为诱饵受体竞争性地阻断RANKL与RANK的结合,从而抑制破骨细胞的活性。当RANKL过度表达或OPG水平异常低时,骨吸收将大于骨形成,导致OP。

2 代谢组学的研究方法

OP代谢组学研究样品通常包括尿液、粪便、血清、血浆、胆汁、骨细胞等^[13]。目前,液相色谱串联质谱(LC-MS)法、气相色谱串联质谱(GC-MS)法和核磁共振(¹H-NMR)法是探索OP代谢组学的主要方法^[14]。¹H-NMR适用于代谢组学的初步探索,不损害样品,预处理相对简单,可用于定量数据分析,但检测窗口较窄和缺乏灵敏度。色谱法可用于复杂骨质疏松化合物的分离,能分离异构体,提高对低浓度代谢物的检测率和定量准确性,但存在定性能力不足等缺点。随着代谢组学的发展,相关数据处理软件及平台快速发展,且独具特点^[15]。

3 OP代谢组学研究

3.1 代谢组学在OP发病机制中的研究

3.1.1 氨基酸代谢

研究表明,甘氨酸与骨密度呈负相关。MIYAMOTO等^[16]的研究发现,35例OP患者血清甘氨酸水平明显高

于694例健康对照者。在墨西哥人群中进行的2项相关研究中,与对照组相比,骨密度低患者的甘氨酸水平更高^[17-18]。Ramingham后代研究纳入1552例OP患者,发现患者的血浆甘氨酸水平与股骨颈(FN)和腰椎(LS)骨密度呈负相关^[19]。

研究证明,缬氨酸与骨密度呈正相关。LING等^[20]的研究发现,血清缬氨酸水平较低与FN和LS骨密度相关,OP的风险较高,与同一研究小组的2项相关研究结果^[17-18]一致。瑞典的一项研究结果表明,绝经后骨密度低的妇女的循环缬氨酸低于骨密度高的妇女^[21]。

亮氨酸与骨密度的关系并不一致。LING等^[20]报道了中国971例参与者的血清亮氨酸水平与FN和LS骨密度呈正相关,与墨西哥人群研究结果^[17-18]类似。在波士顿波多黎各骨质疏松研究中,OP患者的骨密度与亮氨酸呈负相关^[22];其他氨基酸如精氨酸、赖氨酸、谷氨酸等,可促进成骨细胞的生长和分化。

3.1.2 脂质代谢

脂质是维持细胞功能和增殖的重要物质基础。多项研究表明,在不同的OP样本中多次发现脂质代谢物,可能通过干扰破骨作用、成骨作用及骨代谢导致骨质疏松。LU等^[23]的研究发现,鞘磷脂可能导致骨髓源性BMSCs异常分化,在衰老过程中发挥作用。ZHANG等^[19]的研究发现,鞘磷脂与骨密度降低显著相关;ALEIDI等^[24]的研究探讨了骨密度与鞘磷脂间的关系,发现鞘磷脂在OP的发病机制中起关键作用。

脂类代谢中的花生四烯酸(AA)通过刺激RANKL的表达,促进破骨细胞生成,导致骨量流失。而二十二碳六烯酸(DHA)通过降低信号转导通路中的关键激酶[如c-Jun氨基末端激酶(JNK)、胞外信号调节激酶(ERK),p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPKs)]阻断RANKL的表达,从而抑制破骨细胞生成。白细胞三烯和前列腺素分别影响Wnt信号转导和破骨细胞再生,从而影响骨密度。

3.1.3 能量代谢

能量代谢和葡萄糖代谢的一些关键代谢产物在OP的发病机制中发挥重要作用。多项研究提示,肌酸的代谢异常可能是OP潜在发病机制的关键物质^[19,25]。通过代谢组学技术发现,糖尿病OP患者较健康志愿者的柠檬酸水平有显著变化^[25],提示柠檬酸可作为糖尿病OP发病机制的关键指标。柠檬酸是三羧酸循环中的中间产物,也是OP的潜在生物标志物^[26]。

3.2 代谢组学在开发OP治疗药物中的应用

天然草药:近年来,采用代谢组学方法对天然草药配方和提取物进行了更广泛的研究,包括天然化合物草药、天然单一草药、天然草药提取物。YUAN等^[27]研究了枸杞丹对激素诱导的OP模型大鼠的抗OP作用及

其机制,鉴定了40种代谢产物,涉及氨基酸、能量、肠道菌群、脂肪的代谢。其中,淫羊藿苷是黄酮苷类的主要成分,具有抗OP作用。OP发病机制中的代谢物包括牛磺酸、肌酸、缬氨酸、色氨酸、亮氨酸、丙氨酸、肌酸、牛磺酸、甘氨酸和 β -葡萄糖,均受其调控显著^[28]。淫羊藿苷作为添加剂可改变54周龄OP模型母鸡的牛磺酸、嘧啶、脂类的代谢,升高BMD水平。金垚等^[29]的研究发现,淫羊藿苷可有效抑制PTEN,激活成骨基因表达,促进BMSCs成骨分化,缓解大鼠OP。

激素药物:雌二醇是临床治疗OP的主要药物。WEI等^[30]研究肌源性OP的代谢变化和雌二醇的治疗作用发现,氧化磷酸化、甘油磷脂代谢、色氨酸代谢、生热代谢、组氨酸代谢、精氨酸生物合成和嘌呤代谢的变化是肌源性OP最常见的致病因素。LIU等^[31]使用基于代谢组学的方法研究了破骨细胞代谢物对雌二醇的反应发现,氨基酸、脂质衍生物等27种代谢物在雌激素作用后发生了显著改变。

肠道细菌:粪便微生物群移植和益生菌补充作为一种减轻及治疗OP的新方法,旨在改变肠道中微生物的丰度和组成,从而影响OP患者的体内代谢物水平^[32]。研究发现,乳酸菌通过重组肠道菌群,改变代谢物组成,特别是溶血磷脂酰胆碱水平,乳酸菌可能是某些类型OP有效和安全的治疗策略^[33]。

3.3 代谢组学在OP预防与预测中的应用

预防:反映骨代谢异常的危险因素可用于OP的早期预防。营养与儿童和成年期的骨密度值密切相关。MANGANO等^[22]采用代谢组学方法来确定驱动蔬菜和水果摄入量与OP风险间的关系发现,蔬菜和水果可抑制脂质代谢物的合成途径,导致体内其他代谢物的浓度增加,刺激雌激素合成,减缓OP进展。CHAU等^[34]研究了与咖啡相关的代谢物,并评估与OP的相关性。结果显示,12种血清代谢产物与咖啡摄入量呈正相关,其中葫芦巴、3-羟基吡啶和奎宁酸的相关性最强。

预测:预测OP对保持骨骼健康至关重要。KONG等^[35]在一项社区队列研究中发现,高亚精胺浓度与OP相关性脆性骨折的风险增加相关。进一步验证发现,亚精胺及其相关代谢物可能是OP的可靠预测因子。

3.4 代谢组学和多组学整合的技术创新

代谢组学与生物信息学、遗传学、基因组学、转录组、蛋白质组、网络生物学、宏基因组学、网络药理学的有机结合取得了很大进展,实现了对OP的预防、检测和治疗的系统探讨。

WANG等^[36]将色谱图中色谱峰的相对保留时间与内在峰关联起来,获取OP模型大鼠血浆样本的液相色谱-质谱(LC-MS)数据集,评估其脱靶性能。结果显示,相对保留时间法缺失值少,峰值强度相对标准差

低,模式识别性能好,在代谢组学研究中具有较大潜力。为提高多区域正交投影模型的可解释性,同时整合了氧脂、鞘脂、代谢组学、脂肪酸的靶向分析。

TAO等^[37]开发了代谢组学和金属组学方法来解释盐和生野草抗OP作用的生化基础,分析铁、锰、锌、半乳糖代谢、甘氨酸、氨循环、丙氨酸代谢、精氨酸、丝氨酸代谢、乳糖降解、脯氨酸代谢、铜、硒和尿素循环均有增加。

采用生物信息学方法研究发现,成骨细胞分化与对脯氨酸需求的增加有关^[38]。KODRIĆ等^[39]结合并分析了代谢组学、转录组学、蛋白质组学和基因组学的交叉点,确定在OP预测、预防、诊断和治疗中发挥重要作用的共同途径或分子。

4 结语

代谢组学已越来越多地用于识别疾病中的生物标志物,具有巨大的临床翻译潜力,从疾病预测到治疗,为全面的OP研究提供了研究方向。LIN等^[40]采用代谢组学和蛋白质组学结合的方法发现,骨舒康胶囊可能调节双蛋白和双代谢物,参与氨基酸代谢、核苷酸代谢、免疫过程而发挥骨保护作用,为骨舒康胶囊治疗OP的分子机制提供了参考。QIU等^[41]整合了代谢组学、基因组学、转录组学等多组学研究,确定了包括74个差异表达基因(DEGs)、75个差异甲基化CpG位点(DMCs)和23个差异代谢产物(DMPs),大量的生物标志物富集于RANK / RANKL, MAPK / TGF - β , WNT / β - catenin通路中,并确定了5个生物标志物(FADS2, ADRA2A, FMN1, RABL2A, SPRY1)与BMD变化存在关系,为OP的发病机制研究提供了创新的框架和见解。

代谢组学可通过改变有效生物学标志物的数量来调节疾病的病理学过程,从而设计药物或膳食添加剂。代谢组学的临床发展和大规模应用仍面临挑战和困难。如需先进的仪器和平台获得大量数据,以及专业的数据处理和分析软件。目前,多数代谢组学研究产生相对定量的结果,但需要跨平台规范化和标准化。目前,已识别的生物标志物的结果完全依赖计算建模,故需进一步的验证实验确认其生物学意义。使用体外细胞或体内小鼠模型的传统验证实验不能完全反映人类的功能机制,但人类样本中的代谢物受到饮食、体育锻炼、药物治疗、其他健康障碍等因素的影响,故代谢组学结果的临床转化具有局限性。

代谢组学已成功鉴别OP潜在的生物学标志物,但代谢组学应用于骨骼研究刚起步。代谢组学变化可用于OP患者的早期诊断。代谢组学通过改变有效生物学标志物的数量调节疾病的病理学过程,并进行新药研发,代谢组学还可用于预测药物的效果和副作用,骨骼再生的生物材料开发也将是代谢组学新的研究方向。

参考文献

[1] 寇 钧,王 维,刘 达,等. 代谢组学在骨质疏松症研究

中的应用[J]. 国际骨科学杂志,2021,42(2):93 - 96.

- [2] RASHKI KEMMAK A, REZAPOUR A, JAHANGIRI R, et al. Economic burden of osteoporosis in the world: A systematic review [J]. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran, 2020,34:154.
- [3] MILLER PD. Management of severe osteoporosis [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016,17(4):473 - 488.
- [4] KERSCHAN - SCHINDL K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis [J]. Wiener medizinische Wochenschrift (1946), 2016,166(1/2):22 - 27.
- [5] ANTHAMATTEN A, PARISH A. Clinical Update on Osteoporosis [J]. J of Midwifery Womens Health, 2019,64(3):265 - 275.
- [6] MARRA M, SAMMARCO R, DE LORENZO A, et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X - Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview [J]. Contrast Media & Molecular Imaging, 2019,2019:3548284.
- [7] LASKEY MA. Dual - energy X - ray absorptiometry and body composition [J]. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif), 1996,12(1):45 - 51.
- [8] KIM JA, CHOI HK, KIM TM, et al. Regulation of mesenchymal stromal cells through fine tuning of canonical Wnt signaling [J]. Stem Cell Research, 2015,14(3):356 - 368.
- [9] YANG BC, KUANG MJ, KANG JY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell - derived exosomes act via the miR - 1263 / Mob1 / Hippo signaling pathway to prevent apoptosis in disuse osteoporosis [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020,524(4):883 - 889.
- [10] 廖春晖,李明飞,叶金梅,等. IGF1 通过 BMP2 - Smad1 / 5 信号通路调控犬上颌窦黏膜干细胞成骨分化 [J]. 口腔疾病防治, 2020,28(1):16 - 23.
- [11] LUO Z, SHANG X, ZHANG H, et al. Notch Signaling in Osteogenesis, Osteoclastogenesis, and Angiogenesis [J]. The American Journal of Pathology, 2019,189(8):1495 - 500.
- [12] LIU YY, LI Y, WANG L, et al. Mesenchymal stem cell - derived exosomes regulate microglia phenotypes: a promising treatment for acute central nervous system injury [J]. Neural Regeneration Research, 2023,18(8):1657 - 1665.
- [13] MIYAMOTO T, HIRAYAMA A, SATO Y, et al. Metabolomics - based profiles predictive of low bone mass in menopausal women [J]. Bone Reports, 2018,9:11 - 18.
- [14] YAN M, XU G. Current and future perspectives of functional metabolomics in disease studies - A review [J]. Analytica Chimica Acta, 2018,1037:41 - 54.
- [15] WAGNER ND, MOYLE AB, RINCON PABON JP, et al. Automated Specific Amino Acid Footprinting Mass Spectrometry: Repurposing an HDX Platform for Determining Reagent Feasibility [J]. Analytical Chemistry, 2022,94(29):10314 - 10319.
- [16] MIYAMOTO K, HIRAYAMA A, SATO Y, et al. A Metabolomic Profile Predictive of New Osteoporosis or Sarcopenia Development [J]. Metabolites, 2021,11(5):278.

- [17] PALACIOS – GONZÁLEZ B, RAMÍREZ – SALAZAR EG, RIVERA – PAREDEZ B, et al. A Multi – Omic Analysis for Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women Suggests a RELATIONSHIP Between Diet, Metabolites, and Microbiota[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11): 1630.
- [18] PALACIOS – GONZÁLEZ B, LEÓN – REYES G, RIVERA – PAREDEZ B, et al. Serum Metabolite Profile Associated with Sex – Dependent Visceral Adiposity Index and Low Bone Mineral Density in a Mexican Population[J]. *Metabolites*, 2021, 11(9): 604.
- [19] ZHANG X, XU H, LI GH, et al. Metabolomics Insights into Osteoporosis Through Association with Bone Mineral Density[J]. *Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2021, 36(4): 729 – 738.
- [20] LING CW, MIAO Z, XIAO ML, et al. The Association of Gut Microbiota with Osteoporosis is Mediated by Amino Acid Metabolism: Multiomics in a Large Cohort[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2021, 106(10): e3852 – e3864.
- [21] GRAHNEMO L, ERIKSSON AL, NETHANDER M, et al. Low Circulating Valine Associate with High Risk of Hip Fractures[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2023, 108(11): e1384 – e1393.
- [22] MANGANO KM, NOEL SE, LAI CQ, et al. Diet – derived fruit and vegetable metabolites show sex – specific inverse relationships to osteoporosis status[J]. *Bone*, 2021, 144: 115780.
- [23] LU X, CHEN Y, WANG H, et al. Integrated Lipidomics and Transcriptomics Characterization upon Aging – Related Changes of Lipid Species and Pathways in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells[J]. *Journal of Proteome Research*, 2019, 18(5): 2065 – 2077.
- [24] ALEIDI SM, ALNEHMI EA, ALSHAKER M, et al. A Distinctive Human Metabolomics Alteration Associated with Osteopenic and Osteoporotic Patients[J]. *Metabolites*, 2021, 11(9): 628.
- [25] LIANG WD, HUANG PJ, XIONG LH, et al. Metabolomics and its application in the mechanism analysis on diabetic bone metabolic abnormality[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(18): 9591 – 9600.
- [26] YU LS, QI HH, AN GH, et al. Association between metabolic profiles in urine and bone mineral density of pre – and postmenopausal Chinese women[J]. *Menopause*, 2019, 26(1): 94 – 102.
- [27] YUAN X, WEN J, JIA H, et al. Integrated metabolomic analysis for intervention effects of Gushudan on glucocorticoid – induced osteoporotic rat plasma based on RP/HILIC – UHPLC – Q – Orbitrap HRMS[J]. *Analytical Biochemistry*, 2020, 591: 113559.
- [28] HUANG J, HU Y, TONG X, et al. Untargeted metabolomics revealed therapeutic mechanisms of icariin on low bone mineral density in older caged laying hens[J]. *Food & Function*, 2020, 11(4): 3201 – 3212.
- [29] 金 焱, 徐鹏辉, 卞泗善, 等. 淫羊藿苷调节 PTEN 激活成骨基因表达缓解大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. *中医药信息*, 2023, 40(6): 38 – 43.
- [30] WEI Z, GE F, CHE Y, et al. Metabolomics Coupled with Pathway Analysis Provides Insights into Sarco – Osteoporosis Metabolic Alterations and Estrogen Therapeutic Effects in Mice[J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1): 41.
- [31] LIU X, LIU Y, CHENG M, et al. A metabolomics study of the inhibitory effect of 17 – beta – estradiol on osteoclast proliferation and differentiation[J]. *Molecular BioSystems*, 2015, 11(2): 635 – 646.
- [32] OOIJEVAAR RE, TERVEER EM, VERSPAGET HW, et al. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation[J]. *Annual Review of Medicine*, 2019, 70: 335 – 351.
- [33] LIU H, GU R, LI W, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates tenofovir disoproxil fumarate – induced bone loss in male mice via gut – microbiota – dependent anti – inflammation[J]. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2019, 10: 2040622319860653.
- [34] CHAU YP, AU PCM, LI GHY, et al. Serum Metabolome of Coffee Consumption and its Association with Bone Mineral Density: The Hong Kong Osteoporosis Study [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020, 105(3): dgz210.
- [35] KONG SH, KIM JH, SHIN CS. Serum Spermidine as a Novel Potential Predictor for Fragility Fractures [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2021, 106(2): e582 – e591.
- [36] WANG Y, MA L, ZHANG M, et al. A Simple Method for Peak Alignment Using Relative Retention Time Related to an Inherent Peak in Liquid Chromatography – Mass Spectrometry – Based Metabolomics[J]. *Journal of Chromatographic Science*, 2019, 57(1): 9 – 16.
- [37] TAO Y, HUANG S, YAN J, et al. Integrated metallomic and metabolomic profiling of plasma and tissues provides deep insights into the protective effect of raw and salt – processed *Achyranthes bidentata* Blume extract in ovariectomia rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 234: 85 – 95.
- [38] SHEN L, YU Y, ZHOU Y, et al. SLC38A2 provides proline to fulfill unique synthetic demands arising during osteoblast differentiation and bone formation[J]. *Elife*, 2022, 11: e76963.
- [39] KODRIČ K, ČAMERNIK K, ČERNE D, et al. P4 medicine and osteoporosis: a systematic review [J]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2016, 128(Suppl 7): 480 – 491.
- [40] LIN R, XIE B, XIE L, et al. Integrated proteomics and metabolomics analysis of lumbar in a rat model of osteoporosis treated with Gushukang capsules [J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2022, 22(1): 333.
- [41] QIU C, YU F, SU K, et al. Multi – omics Data Integration for Identifying Osteoporosis Biomarkers and Their Biological Interaction and Causal Mechanisms[J]. *iScience*, 2020, 23(2): 100847.

(收稿日期: 2023 – 08 – 04; 修回日期: 2023 – 11 – 01)