

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.038

骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗老年骨质疏松症的临床疗效 及对骨密度和骨代谢标志物的影响*

王茹 李泉 左庆瑶 王红 陈佳 李伟 邓微[△]

(北京积水潭医院内分泌科 北京 100035)

摘要 目的:探讨骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗老年骨质疏松症(OP)的临床疗效及对骨密度和骨代谢标志物的影响。**方法:**根据随机数字表法将2019年2月~2022年3月期间我院收治的80例老年OP患者分为对照组(唑来膦酸治疗,40例)和研究组(骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗,40例)。对比两组疗效、骨密度、相关量表评分和骨代谢标志物水平情况,比较两组用药期间不良反应情况。**结果:**研究组(95.00%)的临床总有效率高于对照组(80.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组治疗6个月后腰椎(L1~L4)骨密度、股骨颈骨密度高于对照组($P<0.05$)。治疗6个月后两组VAS评分下降,ADL评分上升,且研究组变化较对照组大($P<0.05$)。研究组治疗6个月后I型前胶原N-端前肽(PINP)、骨钙素(BGP)、25-羟基维生素D[25-(OH)D]高于对照组, β -胶原羧基端肽(β -CTX)低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗老年OP,可有效减轻疼痛症状,提高生活自理能力,可能与提高骨密度和调节骨代谢标志物水平有关,疗效较好。

关键词:骨疏康胶囊;唑来膦酸;老年;骨质疏松症;疗效;骨密度;骨代谢标志物

中图分类号:R68 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)01-193-04

Clinical Efficacy of Gushukang Capsule Combined with Zoledronic Acid in the Treatment of Senile Osteoporosis and its Influence on Bone Mineral Density and Bone Metabolism Markers*

WANG Ru, LI Quan, ZUO Qing-yao, WANG Hong, CHEN Jia, LI Wei, DENG Wei[△]

(Department of Endocrine, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing, 100035, China)

ABSTRACT Objective: To investigate clinical efficacy of Gushukang capsule combined with zoledronic acid in the treatment of senile osteoporosis (OP) and its influence on bone mineral density and bone metabolism markers. **Methods:** 80 senile patients with OP who were admitted to our hospital from February 2019 to March 2022 were divided into control group (zoledronic acid treatment, 40 cases) and study group (Gushukang capsule combined with zoledronic acid treatment, 40 cases) according to the random number table method. The efficacy, bone mineral density, scores of related scales and levels of bone metabolism markers were compared between the two groups, and the adverse reactions during the treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of study group (95.00%) was higher than (80.00%) of control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). 6 months after treatment, the bone mineral density of lumbar spine (L1~L4) and femoral neck of study group were higher than those of control group ($P<0.05$). 6 months after treatment, VAS scores decreased and ADL scores increased in both groups, and the changes were greater in the study group than those of control group ($P<0.05$). 6 months after treatment, the type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), osteocalcin (BGP), 25-hydroxyvitamin D[25-(OH)D] of study group were higher than those of control group, and the carboxyl terminal peptide of β -collagen (β -CTX) were lower than those of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Gushukang capsule combined with zoledronic acid in the treatment of senile OP can effectively relieve pain symptoms and improve self-care ability, which may be related to the improvement of bone mineral density and the regulation of bone metabolism markers, and the effect is good.

Key words: Gushukang capsule; Zoledronic acid; Senile; Osteoporosis; Efficacy; Bone mineral density; Bone metabolism markers

Chinese Library Classification(CLC): R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)01-193-04

前言

骨质疏松症(OP)是一种以骨组织微结构损坏、低骨量为特征的全身代谢性疾病,OP早期无明显症状,随着疾病进展,可

* 基金项目:北京市优秀人才培养资助项目(2017000021469G260)

作者简介:王茹(1989-),女,硕士,住院医师,主要从事骨质疏松、糖尿病及甲状腺疾病方向的研究,E-mail: wangrujst@163.com

[△] 通讯作者:邓微(1968-),女,硕士,主任医师,主要从事骨质疏松、糖尿病及甲状腺疾病方向的研究,E-mail: jishuitan2008@163.com

(收稿日期:2022-08-06 接受日期:2022-08-28)

出现腰背疼痛、活动受限、行走困难等症状,严重者还易导致骨质疏松性增加,增加骨折发生几率^[1]。既往的研究显示^[2],OP 是一种年龄相关性疾病,随着人口老龄化发展,我国老年 OP 的发病人数不断增加。目前临床针对 OP 的治疗无统一方案,主要以提高骨量,缓解疼痛感,预防骨折为主^[3]。唑来膦酸是一种特异性作用于骨的二磷酸化合物,能抑制因破骨活性增加而导致的骨吸收,是临床治疗 OP 的常用药物,但也有部分患者改善效果一般^[4]。骨疏康胶囊的作用是活血、益气、补肾、壮骨,也是临床治疗 OP 的常用药物^[5]。本次研究通过探讨骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗老年 OP 的临床疗效及对骨密度和骨代谢标志物的影响,以期临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据随机数字表法将 2019 年 2 月~2022 年 3 月期间我院收治的 80 例老年 OP 患者分为对照组(唑来膦酸治疗,40 例)和研究组(骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗,40 例)。纳入标准:(1)符合《原发性骨质疏松症诊治指南》^[6]的诊断标准;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)骨密度低于同性别人峰值骨量均值的 2.5 个标准差(≤ 2.5 SD)以上被诊断为 OP^[6];(4)签署相关同意书。排除标准:(1)消化系统疾病、甲状腺旁疾病等影响骨代谢的疾病;(2)合并严重的肝肾功能不全者;(3)近 3 个月内使用抗 OP 药物者;(4)对本次研究用药无过敏症者;(5)合并严重的心血管疾病者;(6)恶性肿瘤及慢性传染性疾病者;(7)继发性 OP。研究方案获得我院伦理学委员会批准进行。对照组男 24 例,女 16 例,年龄 60~79 岁,平均年龄(72.91 $\pm$ 3.48)岁;体质量指数 18~26 kg/m²,平均体质量指数(22.67 $\pm$ 0.51)kg/m²;合并疾病:糖尿病 7 例,高血压 6 例,高脂血症 4 例;病程 2~7 年,平均病程(4.06 $\pm$ 0.82)年。研究组男 22 例,女 18 例,年龄 61~82 岁,平均年龄(73.84 $\pm$ 2.94)岁;体质量指数 19~28 kg/m²,平均体质量指数(22.91 $\pm$ 0.67)kg/m²;合并疾病:糖尿病 6 例,高血压 8 例,高脂血症 5 例;病程 1~8 年,平均病程(4.12 $\pm$ 0.74)年;一般资料两组对比无差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

两组均进行多晒太阳、适当运动和平衡饮食等健康生活方式教育。对照组在此基础上接受唑来膦酸注射液[瑞士诺华制药有限公司,国药准字 H20041946,规格:100 mL:5 mg(以唑来膦酸无水物计)],静脉滴注,成人 4 mg/次,用 100 mL 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液稀释后静脉滴注,滴注时间应

不少于 15 分钟,注射 1 次/年或遵医嘱。研究组在唑来膦酸注射液(用药方案参考对照组)的基础上接受骨疏康胶囊(国药准字 Z20060270,辽宁沃华康辰医药有限公司,规格:每粒装 0.32 克)治疗,口服,一次 4 粒,一日 2 次。两组均治疗 6 个月。

1.3 疗效判定标准

与治疗前比较各方面均无改善,骨密度值增加不足 1%为无效。疼痛缓解明显,骨密度检查显示骨密度值增加 1%~2%为有效。疼痛完全消失,骨密度检查显示骨密度值增加 2%以上为显效^[7]。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times$ 100%。

1.4 观察指标

(1)采用视觉模拟评分法(VAS)^[8]、日常生活能力量表(ADL)^[9]评估两组患者治疗前、治疗 6 个月后的疼痛和功能恢复状况。VAS 总分 10 分,分数越高,疼痛感越强。ADL 总分 100 分,分数越高表明患者独立生活能力越好。(2)采用美国通用公司 GE Lunar Prodigy DXA 扫描仪检测两组患者治疗前、治疗 6 个月后的腰椎(L₁~L₄)骨密度、股骨颈骨密度。行常规腰椎正位与右髋部骨密度测量,腰椎正位测量范围包括腰椎 1~4 椎体(L₁~L₄椎体)、股骨颈和股骨粗隆处,椎体明显骨折、变形者由测量者手动除外。所有病例的腰椎影像学图像均由两位有经验的放射科医师独立阅片,对是否存在椎体骨折进行评估。意见不一致时,经讨论达成一致。(3)采集患者治疗前、治疗 6 个月后清晨空腹静脉血 4 mL,在室温放置 0.5 h 后于离心机上以 3000 $\times$ g 相对离心力的速度离心 10 min,分离血清,2 h 内上机检测,剩余标本储存于 4℃冰箱中低温保存。待检测。采用酶联免疫吸附法检测骨钙素(BGP)、 β -胶原羧基端肽(β -CTX)。采用放射免疫法检测 I 型前胶原 N-端前肽(PINP)。采用液相色谱-串联质谱法检测 25-羟基维生素 D[25-(OH)D],以上检测指标试剂盒均购自上海罗氏制药有限公司。(4)观察用药期间两组的不良反应(包括便秘、呕吐、腹泻等)状况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件处理数据。骨代谢标志物、骨密度、VAS 评分等计量资料(符合正态分布且方差齐性)以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验。不良反应发生率、临床总有效率等计数资料以率表示,两组间比较行卡方检验。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组临床总有效率 95.00%(38/40) 高于对照组 80.00%(32/40),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 疗效对比 [例(%)]
Table 1 Comparison of efficacy [n(%)]

Groups	Effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group(n=40)	11(27.50)	21(52.50)	8(20.00)	32(80.00)
Study group(n=40)	15(37.50)	23(57.50)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2				4.114
P				0.043

2.2 骨密度情况对比

两组治疗前腰椎(L₁~L₄)骨密度、股骨颈骨密度组间比较

差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗 6 个月后腰椎($L_1\sim L_4$) 腰椎($L_1\sim L_4$)骨密度、股骨颈骨密度高于对照组($P<0.05$), 骨密度、股骨颈骨密度均升高($P<0.05$), 研究组治疗 6 个月后 见表2。

表2 骨密度情况对比($\bar{x}\pm s, g/cm^2$)
Table 2 Comparison of bone mineral density($\bar{x}\pm s, g/cm^2$)

Groups	Bone mineral density of lumbar spine($L_1\sim L_4$)		Bone mineral density of femoral neck	
	Before treatment	6 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment
Control group($n=40$)	0.75 $\pm$ 0.09	0.86 $\pm$ 0.12 ^a	0.67 $\pm$ 0.12	0.78 $\pm$ 0.11 ^a
Study group($n=40$)	0.74 $\pm$ 0.11	0.97 $\pm$ 0.13 ^a	0.68 $\pm$ 0.13	0.89 $\pm$ 0.14 ^a
t	0.445	-3.932	-0.357	-3.907
P	0.658	0.000	0.722	0.000

Note: Comparison between the two groups at different time points, ^a $P<0.05$.

2.3 相关量表评分对比

两组治疗前 ADL、VAS 评分组间比较无差异($P>0.05$)。治

疗 6 个月后两组 VAS 评分下降, ADL 评分上升, 且研究组变化较对照组大($P<0.05$), 见表 3。

表3 相关量表评分对比($\bar{x}\pm s$, 分)
Table 3 Comparison of scores of related scales($\bar{x}\pm s$, scores)

Groups	VAS		ADL	
	Before treatment	6 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment
Control group($n=40$)	5.45 $\pm$ 0.38	2.89 $\pm$ 0.49 ^a	38.93 $\pm$ 4.43	53.08 $\pm$ 3.17 ^a
Study group($n=40$)	5.37 $\pm$ 0.41	1.63 $\pm$ 0.36 ^a	37.24 $\pm$ 5.35	67.11 $\pm$ 2.79 ^a
t	0.905	13.106	1.539	-21.012
P	0.368	0.000	0.128	0.000

Note: comparison between the two groups at different time points, ^a $P<0.05$.

2.4 骨代谢相关指标对比

两组治疗前 PINP、BGP、 β -CTX、25- (OH)D 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗 6 个月后 PINP、BGP、25-

(OH)D 升高, β -CTX 下降($P<0.05$), 研究组治疗 6 个月后 PINP、BGP、25-(OH)D 高于对照组, β -CTX 低于对照组($P<0.05$), 见表 4。

表4 骨代谢相关指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of bone metabolism related indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	PINP(ng/mL)		BGP(μ g/L)		β -CTX(pg/mL)		25-(OH)D(ng/mL)	
	Before treatment	6 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment
Control group($n=40$)	42.13 $\pm$ 5.24	78.97 $\pm$ 7.26 ^a	31.96 $\pm$ 4.23	42.18 $\pm$ 5.36 ^a	426.93 $\pm$ 28.22	318.08 $\pm$ 30.22 ^a	16.28 $\pm$ 2.23	31.92 $\pm$ 4.27 ^a
Study group($n=40$)	41.62 $\pm$ 6.21	102.52 $\pm$ 8.23 ^a	30.52 $\pm$ 5.21	56.15 $\pm$ 6.19 ^a	425.09 $\pm$ 32.18	256.23 $\pm$ 27.18 ^a	16.91 $\pm$ 3.28	43.67 $\pm$ 5.19 ^a
t	0.397	-13.572	1.357	-10.790	0.272	9.624	-1.005	-11.057
P	0.692	0.000	0.179	0.000	0.786	0.000	0.318	0.000

Note: comparison between the two groups at different time points, ^a $P<0.05$.

2.5 不良反应发生率对比

对照组发生呕吐、腹泻各 1 例。研究组发生呕吐、便秘、腹泻各 1 例。对照组(5.00%)、研究组(7.50%)不良反应发生率组间比较无差异($\chi^2=0.213, P=0.644$)。

3 讨论

OP 可由遗传和非遗传两种因素所引起, 前者主要包括骨骼质量、大小、结构的基因, 后者则主要包括药物、环境、生活方式等因素的影响^[10]。而老年 OP 发病的主要原因则是随着年龄的增长, 维生素 D、性激素等水平下降, 骨重建改变, 导致骨量丢失, 骨密度下降, 进而引起各种并发症, 降低患者的生活质

量^[11,12]。唑来膦酸是治疗 OP 的一线药物,其中所含有的氮可高度亲和机体骨的矿化,从而有效的抑制骨吸收^[13]。但由于老年 OP 的发生过程中涉及的机制较复杂,且老年 OP 群体本身身体情况复杂,易合并多种基础疾病,部分患者单一用药效果不佳。近年来,中医治疗老年 OP 取得了较大的进展,中医上认为,OP 处于骨痛、骨痹的范围,同时,人体的骨代谢与其肾的功能状况紧密相关。肾精充足,骨髓生化有源,反之,肾精不足,则易导致骨骼失养,进而产生 OP^[14,15]。骨疏康胶囊是由骨碎补、黄芪、丹参、熟地、淫羊藿等组成,方中淫羊藿补肾强筋骨,熟地滋阴补血、益精填髓,黄芪利水退肿、补气升阳,骨碎补续伤止痛、补肾强骨,丹参补血且散瘀滞。全方共奏补肾强筋骨、益气活血的功效^[16,17]。

本次研究结果发现,骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗老年 OP,可有效减轻疼痛症状,提高生活自理能力,提高临床总有效率。可能是因为骨疏康胶囊可以调节内分泌、免疫系统功能,促进骨形成,改善骨性能,进而缓解临床症状,减轻运动障碍^[18]。骨骼的完整性是由骨吸收和骨形成动态平衡维持的,此过程也称之为骨重建,而骨重建的过程失衡,则会导致人体骨密度下降,骨强度降低^[19]。PINP、BGP、25-(OH)D、 β -CTX 均是临床常见的骨吸收和骨形成相关指标,其中 PINP 是 I 型胶原沉积的特异性标志物,成骨细胞活性增强,前胶原蛋白合成增多,血清 PINP 浓度增高,可监测成骨细胞活力和骨形成情况^[20]。BGP 是骨基质中的一种特异性非胶原蛋白,成骨细胞产生的 BGP 一部分被吸收成为骨基质的组成部分,另一部分可释放入血,因此 BGP 可有效反映 OP 的疾病进展状况^[21]。25-(OH)D 属于脂溶性维生素的一种,对人体骨密度和骨质量有明确的影响。以往的研究证实^[22,23],补充 25-(OH)D 是 OP 的治疗基础。 β -CTX 来自破骨细胞降解 I 型胶原的过程,其活性与骨吸收状态成正比^[24]。本次研究结果证实,骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗可有效调节老年 OP 患者血清骨代谢标志物水平,提高人体骨密度。相关研究证实^[25,26],骨疏康胶囊可抑制骨吸收,提高骨密度,减缓骨量丢失,能有效地防治 OP。药理研究证实淫羊藿、黄芪等药材可从不同信号通路出发来抑制骨吸收因子水平,恢复成骨细胞合成分泌能力,纠正骨重建紊乱,改善骨代谢^[27,28]。同时,骨碎补可通过雌激素受体等通路促进机体成骨细胞分化,延缓 OP 疾病进展^[29]。另外,治疗期间,骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗也不会明显增加不良反应发生率,可见该联合治疗方案具有较好的安全性。分析主要是因为骨疏康胶囊属于中药制剂,其毒副作用较小,不会明显增加不良反应发生率,易于患者接受^[30]。

综上所述,骨疏康胶囊联合唑来膦酸治疗老年 OP,可有效减轻疼痛症状,提高生活自理能力,同时还可有效调节骨密度和调节骨代谢标志物水平。

参考文献(References)

- [1] Gosset A, Pouilles JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(6): 101551
- [2] 赵宗权,吴贻红,汤振源,等.老年骨质疏松症流行病学调查及预防措施研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(7): 994-997
- [3] Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: A new pharmacological option for osteoporosis [J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76 (3): 130-135
- [4] Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (8): 3163-3170
- [5] 林若慧,陈赛楠,叶云金,等.基于 TMT 蛋白质组学分析骨疏康胶囊治疗骨质疏松模型大鼠的机制[J].中国组织工程研究,2021,25 (32): 5141-5147
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1): 2-17
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002: 6-36
- [8] Faiz KW. VAS--visual analog scale[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323
- [9] Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2000, 25(22): 2940-2952
- [10] 云大科,符丽娜,纪志华,等.骨愈灵片联合依降钙素注射液对骨质疏松症患者 Oswestry 功能障碍指数评分及骨密度、骨代谢指标的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(10): 1986-1990
- [11] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2): 243-254
- [12] Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(11): 818-839
- [13] Evangelatos G, Fragoulis GE, Iliopoulos A. Zoledronic acid in nine patients with transient osteoporosis of the hip [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(1): 291-293
- [14] 杨荣禄,杨巧慧,杨承芝,等.北京市社区骨质疏松患者中医体质分布及其与骨代谢指标的相关性[J].中国老年学杂志,2022,42(8): 1881-1884
- [15] 连李荣,梁家畅,赵恒侠,等.中医药治疗围绝经期骨质疏松症用药规律的数据挖掘[J].广州中医药大学学报,2022,39(7): 1703-1709
- [16] 侍方,李欣,张蕊.骨疏康胶囊联合鲑鱼降钙素、戊酸雌二醇对绝经后骨质疏松患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(12): 3188-3192
- [17] 陈勇.骨疏康胶囊治疗绝经后骨质疏松性转子间骨折的临床效果分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(11): 1571-1575
- [18] 杨亚珊,罗云霞,竺红.骨疏康胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6): 795-799
- [19] Liang B, Burley G, Lin S, et al. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27 (1): 72
- [20] Szulc P, Naylor K, Pickering ME, et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2018, 76 (4): 373-391

- diometabolic regulation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 317(4): R552-R562
- [15] 李雪华, 崔金忠, 章金钢, 等. 瘦素 / 瘦素受体的分子生物学特性及其与肥胖的相互关系研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2022, 43(7): 78-82
- [16] de Assis GG, Murawska-Ciałowicz E. Leptin-A Potential Bridge between Fat Metabolism and the Brain's Vulnerability to Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23): 5714
- [17] 胡楠, 刘艳, 李素芬, 等. 不同体质指数儿童青少年瘦素、脂联素、FGF-21 与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(5): 419-422
- [18] Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9): 4434-4439
- [19] Bilge S, Yilmaz R, Karaslan E, et al. The Relationship of Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA, and Leptin Receptor Gln223Arg Gene Polymorphisms with Obesity and Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2021, 24(3): 306-315
- [20] Becer E, Mehmetçik G, Bareke H, et al. Association of leptin receptor gene Q223R polymorphism on lipid profiles in comparison study between obese and non-obese subjects[J]. *Gene*, 2013, 529(1): 16-20
- [21] Almeida SM, Furtado JM, Mascarenhas P, et al. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children [J]. *Endocrine*, 2018, 60(3): 466-478
- [22] Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, Colmenarejo G, et al. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(5): 560
- [23] 李秀峰, 刘雪凯, 冯璟, 等. 1446 例自然人群 ApoE 基因多态性与血清 ApoE 水平相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(6): 904-908
- [24] 刘慧芳. ApoE 基因多态性与高脂血症患者血脂代谢的关系[J]. *检验医学*, 2018, 33(11): 987-990
- [25] Alagarsamy J, Jaeschke A, Hui DY. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9892
- [26] 王亚丹, 郑颖颖, 艾景雪, 等. ApoE 基因多态性与冠心病病变范围及氯吡格雷抵抗的关系[J]. *安徽医学*, 2021, 42(12): 1365-1371
- [27] Abondio P, Sazzini M, Garagnani P, et al. The Genetic Variability of APOE in Different Human Populations and Its Implications for Longevity[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(3): 222
- [28] El-Lebedy D, Raslan HM, Mohammed AM. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(22): 12
- [29] 龙彦, 马寅婷, 孙媛媛, 等. APOE 和 SLC101B1 基因多态性与冠心病严重程度的相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(8): 634-639
- [30] 肖懿慧, 舒娟, 袁祖貽, 等. 陕西地区心血管疾病患者 ApoE 基因多态性分布及其与血脂水平和冠心病类型的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2021, 42(3): 398-401

(上接第 196 页)

- [21] 张浩, 王文瑀, 王莉梅, 等. 胸腰椎骨质疏松性骨折治疗后 BMD、BGP 变化的 Meta 分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(5): 699-703
- [22] Al-Daghri NM, Yakout S, Ghaleb A, et al. Iron and 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 1387-1405
- [23] 姚华龙, 李政, 马雪峰, 等. 甲状旁腺激素、25 羟基维生素 D、血清 β - 胶原降解产物在骨质疏松症筛查中的应用 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(3): 393-395
- [24] 唐颂军, 宋力轶, 朱文峰, 等. 骨转换标志物 PINP 和 β -CTX 的测定在预测骨质疏松性骨折中的价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(21): 17-19
- [25] 龚健, 梁俊生, 张洪斌, 等. 骨质疏松康胶囊联合股骨近端防旋髓内钉内固定治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折的临床效果[J]. *中国医药*, 2018, 13(7): 1070-1074
- [26] 林哲, 吕存贤. 骨质疏松康胶囊联合阿法骨化醇治疗老年骨质疏松症临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(15): 96-99
- [27] 冯宜蓝, 来积芳, 董万涛, 等. 基于网络药理学的 "淫羊藿 - 熟地黄" 配伍治疗骨质疏松症作用机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6): 875-881
- [28] 马增斌, 邸学士, 袁巧妹, 等. 基于网络药理学探讨黄芪桂枝五物汤治疗颈椎病的作用机制[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(6): 969-974
- [29] 陈锋, 章晓云, 陈跃平, 等. 基于网络药理学及生物信息学研究骨碎补 - 淫羊藿治疗骨质疏松的作用机制 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(5): 727-734
- [30] 郭军, 于水英, 王钜忠. 骨质疏松康胶囊对腰椎压缩性骨折患者骨折愈合及椎体功能的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(14): 2514-2516