

基因多态性与骨质疏松症及其 中医辨证分型的相关性研究进展

汪洋¹, 杨鹤祥¹, 王洪旭², 那俊夫²

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

摘要: 骨质疏松症的发生受到遗传因素的影响,随着分子生物学的发展和疾病遗传学的深入研究,对基因多态性的挖掘无疑是未来骨质疏松症研究的趋势。本文对骨质疏松症及中医证型与相关基因多态性的研究进展作一总结,分析探讨其研究方法思路,为今后的骨质疏松症防治提供更多的理论依据。

关键词: 骨质疏松症; 中医证型; 基因多态性; 维生素 D 受体; 雌激素受体; I 型胶原; 辨证

中图分类号: R256 R589.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0866-04

Associations of gene polymorphism with osteoporosis and TCM syndrome differentiation

WANG Yang*, YANG Dong-xiang, WANG Hong-xu, NA Jun-fu

*Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China

Corresponding author: YANG Dong-xiang, E-mail: 15940228896@163.com

Abstract: The occurrence of osteoporosis is affected by genetic factors. With the development of molecular biology and the in-depth study of disease genetics, mining of gene polymorphism is undoubtedly the trend of osteoporosis research in the future. This paper will summarize the research progress of osteoporosis, TCM syndrome differentiation and related gene polymorphisms to explore its research methods and ideas, providing more theoretical basis for the prevention and treatment of osteoporosis in the future.

Keywords: Osteoporosis; Traditional Chinese medicine syndrome differentiation; Gene polymorphism; Vitamin D receptor; Type I collagen; Dialectical

Fund program: Science and Technology Project of Liaoning Province (2020JH2/10300068); The Open Fund of the State Key Laboratory of the Ministry of Education for the Theory and Application of Visceral Manifestation in TCM (ZYZX1806)

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是受许多因素共同影响的全身疾病^[1],其发病机制尚未完全明确,但一些研究发现,基因突变会导致骨密度改变及骨折概率升高^[2],因此从遗传学角度阐述 OP 的风险因素将有助于尽早预防 OP 的发生。近年来有部分中医学者提出^[3],个体基因层面的差异会表现出不同证型特点,故遗传因素与中医辨证分型之间是否有所关联,基因多态性的差异是否可以作为 OP 辨证分型的一个指标,值得深入探讨,本文对 OP 及中医证型与相关基因多态性的研究进展作一综述。

1 OP 与遗传因素研究

OP 是具有较强遗传性的疾病,至今已有许多与骨密度相关的基因被发现,这些基因均参与骨重建^[4]。许多学者试图

阐明遗传基因对 OP 的作用机制,但相比人类全基因组巨大的信息量,特定基因位点的多态性研究更具针对性,这对研究疾病的遗传因素极为重要。迄今已有近百种 OP 候选基因被发现^[5],其中包含许多被挖掘出的重要候选基因。

1.1 维生素 D 受体(VDR)基因 维生素 D3 通过 VDR 启动其功能反应。活化的 VDR 可影响基因的转录,调控蛋白质的生成,最终实现维生素 D 的正常基因组功能,包括调节小肠上皮细胞对钙和磷的吸收以影响骨骼和钙稳态^[6]。1 α ,25(OH)₂D/VDR控制的基因表达和快速反应机制还能调控与衰老有关的慢性疾病,如骨质疏松症、恶性肿瘤、糖尿病等^[7]。

Ahmad等^[8]对 VDR 基因多态性的研究表明,VDR 基因的 TaqI 多态性 TT 基因型与北印度骨质疏松女性的低骨密度

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.029

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2020JH2/10300068); 中医脏象理论及应用国家教育部重点实验室开放基金(ZYZX1806)

通信作者: 杨鹤祥, E-mail: 15940228896@163.com

数字出版日期: 2022-06-06 13: 57

数字出版网址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1811.R.20220602.1943.001.html>

(BMD)相关。此外,TT基因型和t等位基因对北印度老年女性的BMD有明显影响。因此认为VDR TaqI多态性是OP的重要影响因素。郑伟等^[9]关于OP与VDR基因ApaI多态性相关性研究结果显示,VDR基因ApaI多态性与BMD变化有相关性,说明VDR基因是OP的候选基因。

1.2 雌激素受体(ER)基因 雌激素在骨密度的调控中占据关键一环^[10],其通过细胞中的ER,以对靶点蛋白的转录与翻译进行调控,实现其激素功能,ER是配体活化的转录调节因子,其广泛分布于全身的各个器官,并作用于人体的多个系统^[11]。汪曾荣^[12]发现ER基因Pvu II多态性中PP基因型妇女股骨的ER值明显大于Pp基因型及pp基因型的妇女;且P等位基因对绝经后女性股骨的ER起到保护作用;说明ER基因多态性中部分基因型可能是骨密度的保护因素。顾建忠等^[13]研究结果显示:ER基因XbaI多态性中表现为Xx等位基因的老年女性,其BMD相对更高。因此认为该基因位点可能是OP的保护因素。

1.3 I型胶原(COL1)基因 骨组织主要由骨矿物质和骨基质组成,其比例约为2:1,其中骨基质的主要成分是胶原蛋白。故胶原蛋白的降解是骨代谢及骨密度改变中需要考虑的因素^[14]。I型胶原蛋白占骨组织有机成分的90%,这一物质的存在对骨的基本结构和力学特性十分重要,其含量异常可导致BMD下降^[15]。COL1基因是由两条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链组成的异源三聚体蛋白。COL1A1基因位点在17q21.13-22,包含51个外显子,COL1A2基因位点在7q21.13-22.11,包含52个外显子^[16]。有研究报道COL1A1基因多态性确与BMD有相关性^[17]。Kurt-Sirin等^[18]研究表明,COL1A1基因的Sp1多态性可对BMD值产生影响,并认为土耳其绝经后妇女的COL1A1 Sp1多态性会与OP的危险因素共同作用导致OP的加重。张萌萌等^[19]对COL1A1基因多态性的研究显示,正常者组COL1A1-1997G/T多态性多数为GT基因型,而GG基因型则是OP患者的基因型。因此推断出COL1A1-1997G/T多态性与BMD相关。

1.4 其他基因 Lin等^[20]发现骨保护素(OPG)基因的g.27450ANT遗传变异与中国绝经后妇女的BMD和OP有潜在的关系。王玉等^[21]研究发现胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性可能改变血清胰岛素样生长因子1水平以影响绝经后妇女BMD,验证了胰岛素样生长因子1受体基因对绝经后妇女OP的影响。余丽金等^[22]研究发现卵泡刺激素受体(FSHR)基因多态性与绝经后OP有相关性:其中S/S型基因型在绝经后OP患者中出现频率较高,提示S/S纯合子基因型与OP有关联,因此提出FSHR基因型多态性的检测可能作为绝经后OP的一项补充预测指标。

上述文献均验证了与OP密切相关的基因,进而显示出了该病的基因易感性。在各项实验中的研究对象可能属于不同的人群,所处环境也不同,其饮食结构及生活方式均不尽相同,研究对象的数量规模、甚至指标选取及测试标准也尚未统一,可能使研究结果产生差异性。

2 OP的中医辨证分型与基因学研究

2.1 中医辨证分型与基因的关系 现代医学中拥有不同病因病理的疾病可以表现出相同的中医证型,即在中医中有相同的发病机制,这种相同的发病机制在基因组或基因水平上可能找到线索或证据。故研究基因对中医证型的影响是探索中医证型本质、推动中医辨证分型理论发展的新方向。目前的许多研究成果证实辨证分型与遗传基因多态性确有关联性^[23]。

赵外荣等^[24]研究发现,老年高血压病患者白介素-6基因多态性分布在不同证型患者之间情况不同,说明白介素-6基因或高血压病中医证型存在关联。邵静等^[25]发现不稳定型心绞痛血管紧张素转换酶基因的DD基因型分布频率在几类中医证型患者中表现出差异性,提示其中或存在一定联系。蒋卫民等^[26]发现高脂血症患者载脂蛋白E基因的多态性分布存在与中医证型相关的差异,认为此基因对高脂血症中医辨证分型有影响。王艳梅等^[27]研究报导:糖尿病周围神经病变气虚血瘀证患者中载脂蛋白E基因的部分基因型可能是糖尿病周围神经病变气虚血瘀证的相关候选基因。

上述研究揭示了中医证型与基因多态性确有关联。而基因多态性临床研究中统计学数据的完整性、中医证型纳入标准的差异性、不同研究中原始数据的组合等因素都可能对基因型的合并、分配产生影响。故目前此类研究尚有在方法及结果的精确性上求索的空间。

2.2 基因多态性与OP中医辨证分型的相关研究 对于OP的中医发病机制、辨证论治方面各医家观点不尽相同,目前,许多学者从遗传基因多态性分析OP中医辨证分型,力图探讨OP与中医“证”的本质相关性。

葛继荣等^[28]的研究结果显示,在VDR基因bb型中,绝经后OP肾阴阳两虚证腰椎BMD明显低于肾阴虚证患者,认为OP的中医辨证分型与VDR基因可能存在关联性。黄广平等^[29]研究Runx2基因多态性对OP患者中医证型的影响,结果显示肝肾阴虚组患者Runx2基因P1-330G/T位点的基因多态性分布与其他证型组患者的基因多态性存在差异。李生强等^[30]研究老年女性OP辨证分型与ER基因及骨钙素基因的相关性。结果显示骨钙素基因Hind III多态性与绝经后OP肾阳虚证有较强关联性;且ER基因Xba I多态性与绝经后OP肾阳虚证有明显相关性。王爱坚等^[31]关于老年女性中医证型载脂蛋白E基因多态性关系的研究,结论认为老年女性BMD与载脂蛋白E等位基因 $\epsilon 4$ 分布情况有相关性,且其可能是老年女性肾虚证的易感基因。

目前关于OP中医证型与基因多态性相关性的研究多探讨中医证型中肾虚证与基因多态性的相关性,这可能与OP依照中医理论多责之于肾有关^[32],且肾虚证患者数量上占优势,降低了样本收集难度,使研究者多倾向于研究肾虚相关证型与基因学的关系^[33]。这表明目前OP中医证型与基因多态性相关性的研究尚存在空缺有待填补。

3 结 语

OP 的发生与发展离不开多种基因的共同参与,但这些影响不同指标的基因在 OP 的发病机制中占何种地位,是否发挥关键作用,则仍需讨论。许多在相同人群中开展的基因学的研究得出了不同结论,这可能归因于 OP 还受基因以外多种因素影响。BMD 及前文提到的雌激素、维生素 D、I 型胶原蛋白、胰岛素样生长因子 1 等,这些都是 OP 研究中可选的指标,每种相关指标也可能受多种影响因素调控,选择不同指标来研究 OP 与基因多态性的关系,其结论可能存在或多或少的差异。

近年来基因检测技术的更新换代,促进了检测成本的降低,也为 OP 的遗传学研究提供了越来越多的新方法、新思路,借此得以开展更加高效的研究。如在研究中建立家系队列,调查在大规模人群中基因多态性分布情况,建立 OP 候选基因的数据库等,这对改善研究实用性、精准度都有十分重要的意义,也将为 OP 的临床诊断与防治提供依据。当然,这要以精确的筛查指标、完整的实验数据、科学的实验设计为前提,并不断地完善。在当前精准医疗理念的指导下,根植于全世界不同国家、不条件下所得出的科学、全面的研究成果将为 OP 的基因理论及运用开辟新领域与新突破。

OP 具有复杂的影响因素,其中医辨证分型的分布也受到多种因素影响,在今后的研究中,应在进一步完善中医辨证分型标准的基础上,探索涉及多种证型、多重基因、多个位点的大规模人群研究;运用基因学和分子生物学的最新进展,拓展研究视野,将动物模型研究与临床家系调查和双生子研究相结合;积极采用新技术、新方法、多途径地揭示 OP 中医证型的遗传学机制,以进一步提高中医基础理论对临床诊疗工作的指导性。

参考文献

- [1] Rossi LMM, Copes RM, dal Osto LC, et al. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women [J]. *Medicine*, 2018, 97(28): e11524.
- [2] Rocha-Braz MG, Ferraz-de-Souza B. Genetics of osteoporosis: searching for candidate genes for bone fragility [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(4): 391-401.
- [3] 李朝燕,徐燕,黄晨,等.基于二代测序技术探究胃癌中医证型的基因突变特征[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(10): 794-802.
Li ZY, Xu Y, Huang C, et al. Gene mutations of gastric cancer with different traditional Chinese medicine syndromes detected with next generation sequencing [J]. *China Cancer*, 2021, 30(10): 794-802.
- [4] Ma WL, Chen K, Xiao WQ, et al. Evaluation of relationship between SPON1 gene and genetic susceptibility of postmenopausal osteoporosis [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 818-823.
- [5] 李明,李宇宁.维生素 D 受体基因多态性与骨质疏松症相关性的研究进展[J]. *右江医学*, 2019, 47(4): 245-249.
Li M, Li NN. Research advancement of correlation between polymorphism of vitamin D receptor gene and osteoporosis [J]. *Chin Youjiang Med J*, 2019, 47(4): 245-249.
- [6] Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(4): 543-559.
- [7] Coskunpinar E, Kose T, Demirayak PA, et al. Investigation of VDR gene polymorphisms in twins with autism spectrum disorder [J]. *Res Autism Spectr Disord*, 2021, 82: 101737.
- [8] Ahmad I, Jafar T, Mahdi F, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (TaqI and ApaI) with bone mineral density in North Indian postmenopausal women [J]. *Gene*, 2018, 659: 123-127.
- [9] 郑伟,陈晨,关瑞胜,等.骨质疏松症与维生素 D 受体基因 ApaI 多态性的相关性分析[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(3): 81-83.
Zheng W, Chen C, Guan RS, et al. Association analysis between osteoporosis and ApaI polymorphism of the vitamin D receptor gene [J]. *China Pract Med*, 2020, 15(3): 81-83.
- [10] 李冠慧,李灿东,李西海,等.雌激素调控绝经后骨质疏松症骨吸收-骨形成耦联失衡的机制[J]. *中医正骨*, 2016, 28(2): 36-40.
Li GH, Li CD, Li XH, et al. Mechanism of imbalance in the bone resorption bone formation coupling regulated by estrogen in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Tradit Chin Orthop Traumatol*, 2016, 28(2): 36-40.
- [11] 张萌萌.雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5): 704-708.
Zhang MM. Estrogen and estrogen receptors on bone metabolism regulation [J]. *Chin J Osteoporos*, 2019, 25(5): 704-708.
- [12] 汪曾荣.雌激素受体基因多态性与老年妇女的骨密度[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(2): 182-186.
Wang ZR. Correlation between estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density in elderly women [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2015, 19(2): 182-186.
- [13] 顾建忠,李海,陈建海,等.广西壮族绝经后妇女雌激素受体- α 基因多态性对碱性磷酸酶和骨密度的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 854-857.
Gu JZ, Li H, Chen JH, et al. Effect of estrogen receptor- α gene polymorphism on alkaline phosphatase and bone mineral density in postmenopausal women in Guangxi Zhuang nationality [J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(4): 854-857.
- [14] Li YQ, Zhao Y, Tang RN, et al. Preventive and therapeutic effects of antler collagen on osteoporosis in ovariectomized rats [J]. *Afr J Biotechnol*, 2010, 9(38): 6437-6441.
- [15] 李静怡,樊倩影,李珊,等. COL1A1 新发突变致儿童成骨不全症 1 例报道并文献复习 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(9): 1311-1314, 1343.
Li JY, Fan QY, Li S, et al. A case report of osteogenesis imperfecta in children with novel COL1A1 gene mutation and literature review [J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(9): 1311-1314, 1343.
- [16] 陈鸿,史荔,张俊,等.前交叉韧带损伤与胶原蛋白基因 COL1A1、COL5A1 及 COL12A1 的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(12): 1849-1854.
Chen H, Shi L, Zhang J, et al. Association of COL1A1, COL5A1 and COL12A1 genes with anterior cruciate ligament injury [J]. *Chin J*

- Tissue Eng Res, 2017, 21(12):1849-1854.
- [17] 李得春, 杨国安, 吴涤. COL4A1 基因 SNPrs3783107 多态性与女性骨密度的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8):922-924, 944.
- Li DC, Yang GA, Wu D. The relationship between SNP rs3783107 polymorphism of COL4A1 gene and bone mineral density in women [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(8):922-924, 944.
- [18] Kurt-Sirin O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, et al. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women [J]. Gene, 2014, 540(2):226-231.
- [19] 张萌萌, 李强, 卢颖, 等. 长春市汉族人群 COL1A1 启动子区多态性与骨质疏松症的相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(8):547-549, 552.
- Zhang MM, Li Q, Lu Y, et al. The relationship between polymorphism in promoter region of COL1A1 and osteoporosis of Han nation in Changchun city [J]. Chin J Osteoporos, 2010, 16(8):547-549, 552.
- [20] Lin HB, Zhang GD, Chen XH, et al. The relationship between the g.27450A>T genetic variant of OPG gene and osteoporosis in Chinese postmenopausal women [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(2):464-467.
- [21] 王玉, 郭天康, 刘静, 等. 胰岛素样生长因子1受体基因 rs2229765 多态性与绝经后妇女骨质疏松的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(12):1813-1818.
- Wang Y, Guo TK, Liu J, et al. Association of insulin-like growth factor 1 receptor gene rs2229765 polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2017, 21(12):1813-1818.
- [22] 余丽金, 许艳, 崔红旺, 等. FSHR 基因多态性与绝经后骨质疏松症的关联性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11):1567-1571.
- Yu LJ, Xu Y, Cui HW, et al. Association analysis between FSHR gene polymorphism and postmenopausal osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2020, 26(11):1567-1571.
- [23] 王米渠, 林乔, 吴斌, 等. 论中医遗传学临床的几个问题[J]. 福建中医学院学报, 2003, 13(1):1-3.
- Wang MQ, Lin Q, Wu B, et al. Discussion on problems of TCM genetics clinic [J]. J Fujian Coll Tradit Chin Med, 2003, 13(1):1-3.
- [24] 赵外荣, 胡春蕊, 郁丘婷, 等. 老年高血压病患者中医证型与 IL-6 基因 rs1800796 位点多态性的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(4):433-436.
- Zhao WR, Hu CR, Yu QT, et al. Correlation study between Chinese medicine syndrome and interleukin-6 rs1800796 gene polymorphisms in elderly hypertensive patients [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(4):433-436.
- [25] 邵静, 朱晓萌. 不稳定型心绞痛患者血管紧张素转换酶基因多态性与中医证型及冠状动脉斑块性质的关系[J]. 中医杂志, 2015, 56(19):1671-1674.
- Shao J, Zhu XM. The relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism, TCM syndrome and coronary artery plaque characteristic in patients with unstable angina pectoris [J]. J Tradit Chin Med, 2015, 56(19):1671-1674.
- [26] 蒋卫民, 朱长乐, 刘健, 等. 212 例高脂血症患者中医证候特点与 ApoE 基因多态性的相关性分析[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5):1458-1460.
- Jiang WM, Zhu CL, Liu J, et al. Correlation analysis of TCM syndrome characteristics with ApoE gene polymorphisms in 212 hyperlipemia patients [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(5):1458-1460.
- [27] 王艳梅, 严美花, 徐远, 等. ApoE 基因多态性与 2 型糖尿病周围神经病变及中医证型的关系[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11):4912-4915.
- Wang YM, Yan MH, Xu Y, et al. Relationship between ApoE gene polymorphism and peripheral neuropathy in type 2 diabetes and TCM syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(11):4912-4915.
- [28] 葛继荣, 李生强, 朱小香, 等. 不同中医证型及维生素 D 受体基因 Bsm I 多态性与绝经后骨质疏松症患者骨密度的关系[J]. 中国临床康复, 2006, 10(15):42-44.
- Ge JR, Li SQ, Zhu XX, et al. Bsm I polymorphism of vitamin D receptor gene and traditional Chinese medicine differentiation type in relation to bone mineral density in female patients with postmenopausal osteoporosis [J]. Chin J Clin Rehabilitation, 2006, 10(15):42-44.
- [29] 黄广平, 陈民, 李腾辉. 原发性骨质疏松患者中医证型与 Runx2 基因多态性的相关性研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(10):1120-1123.
- Huang GP, Chen M, Li TH. Correlation between TCM Patterns and Runx2 gene polymorphisms in patients with primary osteoporosis [J]. J Qiqihar Med Univ, 2018, 39(10):1120-1123.
- [30] 李生强, 谢冰颖, 谢丽华, 等. 绝经后骨质疏松症肾虚证与基因多态性的相关性研究[J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(6):1-3.
- Li SQ, Xie BY, Xie LH, et al. Correlation between postmenopausal osteoporosis with kidney deficiency syndrome and genetic polymorphisms [J]. J Fujian Univ Tradit Chin Med, 2012, 22(6):1-3.
- [31] 王爱坚, 王大健, 裴云, 等. 绝经后肾虚证与骨代谢、雌激素及 ApoE 基因多态性的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(10):1948-1950.
- Wang AJ, Wang DJ, Pei Y, et al. The correlations between the kidney deficiency syndrome in postmenopausal women and bone metabolism and estrogen and apolipoprotein E gene polymorphism [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2011, 38(10):1948-1950.
- [32] 葛继荣, 王和鸣, 郑洪新, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12):1717-1725.
- Ge JR, Wang HM, Zheng HX, et al. Traditional Chinese Medicine Expert Consensus on the prevention and treatment of primary osteoporosis (2020) [J]. Chin J Osteoporos, 2020, 26(12):1717-1725.
- [33] 许惠娟, 李生强, 陈娟, 等. 绝经后骨质疏松症不同年龄段中医证型分布特点[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12):157-161.
- Xu HJ, Li SQ, Chen J, et al. Distribution of Chinese medical syndrome types of postmenopause osteoporosis in different age [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(12):157-161.