

骨质疏松症病证结合风险预测模型研究进展及优化思路^{*}

魏 戌^{1,2}, 金子开^{1,3}, 章轶立⁴, 申 浩⁵, 谢雁鸣^{6**}, 朱立国^{1,2**}

(1. 中国中医科学院望京医院 北京 100102; 2. 数智中医防治骨与关节退行性疾病北京市重点实验室 北京 100102; 3. 北京中医药大学研究生院 北京 100029; 4. 南京中医药大学中西医结合学院 南京 210023; 5. 首都医科大学附属北京天坛医院 北京 100070; 6. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700)

摘 要:病证结合风险预测方法更符合骨质疏松症临床诊疗需要。前期已经形成“目标结局选取→关键信息采集→数据挖掘建模→模型效能评价”的模型建立方法共识。在此基础上,建立稳定随访的骨质疏松症病证结合人群队列,基于人工智能算法将中医症状、证候中的关键信息与影像类数据进行客观化表征及量化处理,运用多组学测序技术寻求特异性强的微观分子信息,分析各维度信息之间的潜在关联,建立更具中医特色优势的多维度骨质疏松症病证结合风险预测模型,开发兼具“病”“证”属性的生物标志物,助推骨质疏松症精确诊疗体系构建。

关键词:骨质疏松症 病证结合 风险评估 机器学习算法

DOI: 10.11842/wst.20240819002 CSTR: 32150.14.wst.20240819002 中图分类号: R339.3 文献标识码: A

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种骨代谢紊乱导致的生理性退行性疾病,以骨量减少和骨微结构破坏为特征,导致脆性骨折风险增加^[1]。最新研究显示,中国椎体骨折的发病率为27.99%,全球范围椎体骨折发病率为44.67%^[2]。OP具有病因复杂多元、病程迁延绵长、结局骨折致残致死率高、常与多种慢性疾病共同发生等特点^[3],造成了巨大的卫生经济负担,已成为较严重的公共卫生问题。

笔者所在团队长期致力于OP病证结合风险预测研究,从“病”(现代危险因素、骨密度与骨代谢指标)、“证”(中医症状、证候、体质)结合角度探索多维度信息对OP发生发展过程中的作用,于2017年提出了“目标结局选取→关键信息采集→数据挖掘建模→模型效能评价”的病证结合慢病风险预测模型的

构建思路方法(详情见图1),广泛应用于以OP为代表的慢病临床预测^[4-5]。近年来随着人工智能算法的发展,中医症状、证候中的关键信息可以进行客观化表征及量化处理,在病证结合风险预测时能进一步发挥中医药理念与方法的优势。寻求中医关键信息与各维度信息间的关联,建立多维度OP病证结合风险预测模型更符合精确医学理念下疾病风险预测的要求。

本文拟系统梳理OP病证结合风险预测模型临床应用实例,总结研究中存在的部分问题,结合现行技术,提出未来多维度OP病证风险预测模型研究的构建设想,希望为今后OP临床研究开展提供思路与方法上的启发。

收稿日期:2024-08-19

修回日期:2025-06-21

^{*} 国家自然科学基金委员会专项项目(T2341023):2型糖尿病合并骨质疏松症“未病”状态表征与临界预警机制研究,负责人:魏戌;北京市科学技术委员会首都临床特色诊疗技术研究及转化应用项目(Z221100007422074):基于远期随访的社区绝经后骨质疏松症病证结合早期预警新方法研究,负责人:魏戌。

^{**} 通讯作者:谢雁鸣(ORCID:0009-0008-6307-0387),首席研究员,博士研究生导师,主要研究方向:中医药循证医学与老年病相关研究;朱立国(ORCID:0009-0001-2666-6519),中国工程院院士,首席研究员,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治骨与关节退行性疾病。

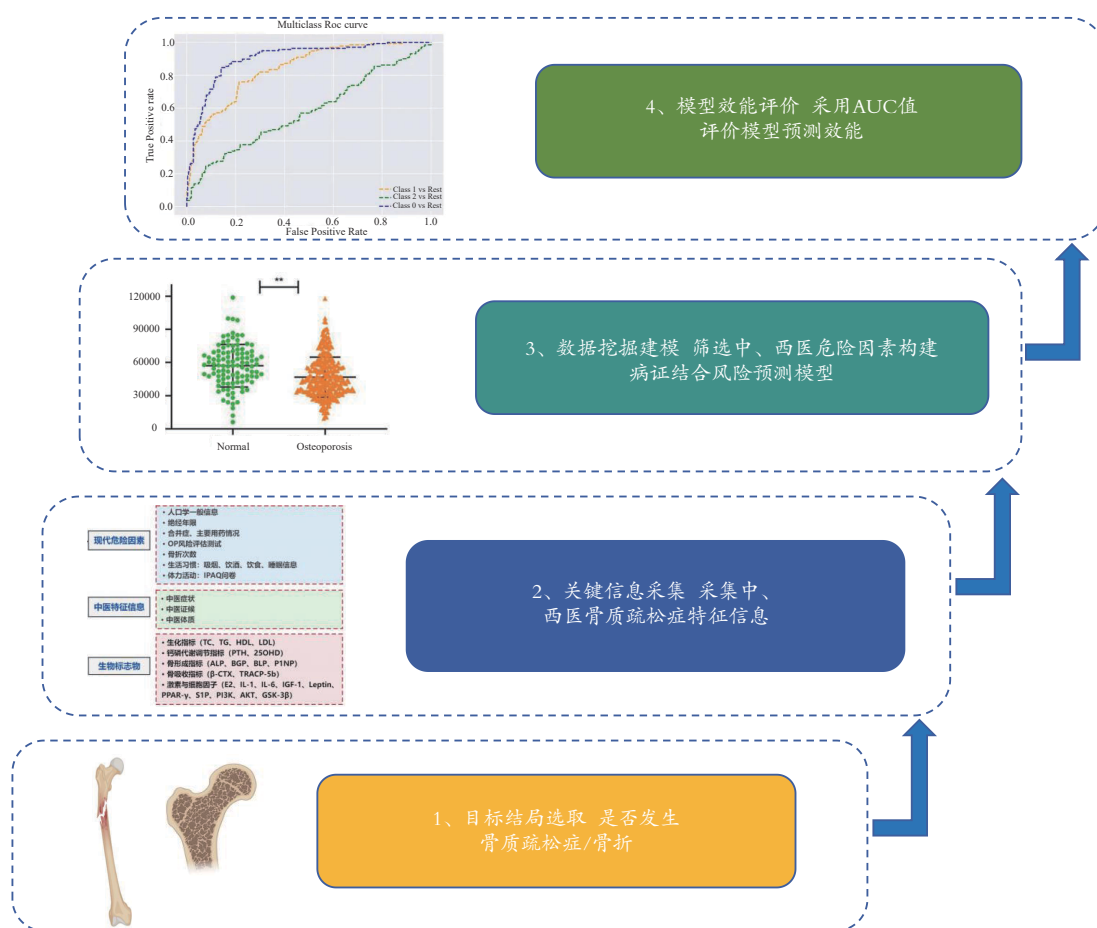


图1 OP病证结合风险预测模型构建方法

Fig. 1 Construction method of the risk prediction model combining OP disease and syndrome

1 OP病证结合风险预测模型临床应用实例

1.1 中医症状

临床症状的出现往往早于OP病理性变化的出现,但是此类临床症状很难通过双能X线吸收测定法(Dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)、理化指标等现代医学的客观指标检测得到。通过OP病证结合风险预测模型筛选出真正具有早期预警作用的特异性临床症状,见微而知著,对于OP的早防早诊具有重要意义。本团队于2009年3月至2011年11月,在北京市与上海市部分社区开展的1498例社区居民连续3年的影响因素、中医症状调查、骨密度检测调查,基于该人群队列开展了系列研究。运用Markov模型拟合随着时间推移影响因素对人群骨量状态转变的影响,结果表明绝经年限长、身高变矮以及腰膝酸软、脱发、下肢骨痛等中医特异性症状是影响OP高危人群发生骨量状态转移“骨量正常→骨量减少→骨质疏松”的

危险因素($P<0.05$),新鲜蔬菜的摄入可降低骨量变化风险($P<0.05$)^[6]。以是否发生骨质疏松性骨折为结局指标,采用C4.5决策树算法,筛选出骨密度、生产次数、食用肉类为主的饮食习惯、阴虚类症状(目眩、乏力、视物模糊)为危险因素,模型预测效能评价结果显示AUC值为0.871(95%CI:0.8226~0.9211),具有较好预测能力^[7]。同样选取骨质疏松性骨折为终点结局,运用COX比例风险模型分别构建“骨密度+现代医学危险因素+中医症状”“骨密度+现代医学危险因素”模型,分别评价其诊断效能,AUC分别为0.750(95%CI:0.684~0.815)、0.697(95%CI:0.628~0.767),经Z检验显示差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果显示在采集现代医学危险因素的基础上同时采集中医症状的病证结合风险预测模型方法能够提升模型的预测效能^[8]。诊断模型方面,使用广义偏线性模型筛选得到“是否绝经”“绝经年限”“体重指数”3个现代医学危险因素、“下肢抽筋”“下肢骨痛”2个中医症状,建立OP

早期筛检工具。通过与骨密度诊断结果拟合ROC曲线评价筛检工具,结果显示AUC为0.789(95%CI: 0.766~0.812),与Logistic回归模型相比,具有较好的诊断效能,且反映出病证结合预测特点^[9-10]。

1.2 中医证候

中医证候可以认为是特定中医症状群的组合,较之单一的临床症状,更能完整揭示具体中医病理因素,符合OP早期预警的临床需求。本团队通过隐树模型提取1498例OP高危人群主要证候要素,揭示骨质疏松性骨折主要涉及证候要素靶位为肝、肾、脾,主要证候要素为肝肾阴虚、脾肾阳虚,从数理模型角度证实中医医理^[11]。大样本人群研究发现肾虚证是绝经后妇女骨量减少、骨质疏松的主要证候^[12]。一项纳入1542例绝经后妇女的横断面研究使用Logistic回归方法构建OP肾虚证候预测模型,通过与亚洲人骨质疏松自我筛查工具OSTA指数的预测效能对比,结果显示两种模型AUC分别为0.765(95%CI: 0.741~0.788)、0.752(95%CI: 0.727~0.775),OP肾虚证候预测模型预测效能优于OSTA工具,两者差异具有统计学意义($P<0.05$),后续进行的模型内部验证同样支持该结论。该研究同时提供了OP肾虚证候预测模型的最优判断界值为,当受试者评分 >-0.79 时,提示有发生OP风险,明确了临床实际应用方法^[13]。一项横断面研究纳入1332名骨量异常人群,主成分分析显示肾阴虚证、肾阳虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、肾虚血瘀证为OP发生主要证候。分别构建模型1(性别、年龄)、模型2(性别、年龄、骨折史)、模型3(性别、年龄、骨折史、中医证候),运用R2值及两模型R2差值量化评价模型预测能力。结果显示模型3在加入中医证候进行风险预测后,与模型2相比,R2差值为0.257,即说明在回归建模过程中纳入中医证候变量后自变量对因变量变异的解释能力增加25.7%,模型具有更好的预测效能。同时研究发现肝肾阴虚证、肾虚血瘀证与血清I型原胶原N-端前肽(Procollagen type I N-prepeptide, PINP)、血清I型胶原交联羧基末端肽(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)两个骨代谢指标之间存在相关性, β -CTX ≤ 0.26 者更容易发生肝肾阴虚证,PINP ≤ 60 者容易发生肾虚血瘀证,将中医证候与理化指标挂钩,一定程度上实现证候客观化辨识,进一步提高OP病证结合模型早期预警能力^[14]。

1.3 中医体质

王琦院士领衔的中医体质研究将体质主要分为九种类型,目前大部分开展的OP病证结合风险预测研究基本沿用该分类方法与《中医体质量表》进行体质信息采集。早期相关研究主要采用病例对照研究设计,结论得出气虚质、阴虚质、阳虚质、血瘀质、湿热质为OP发生的危险因素,平和质为保护因素^[15-18]。但是研究设计仅采集体质临床信息,未同时采集现代危险因素,并未进行模型构建,难以进行病证结合风险预测。一项全国多中心OP与中医体质的前瞻性队列研究^[19]共纳入16980例社区居民,结果显示OP的危险因素不仅包含地域、性别、合并病等现代危险因素,中医体质类型同样是重要的危险因素。阳虚质人群从骨量正常者到骨量减少者的风险高于平和质($OR=1.846$, 95%CI: 1.01~3.372, $P=0.046$)。随访数据显示,阳虚质人群1年后从骨量正常者到骨质疏松症的风险高于平和质($OR=26.516$, 95%CI: 2.292~306.816, $P=0.009$),认为阳虚质是影响骨量流失的主要偏颇体质,且与骨代谢指标关联发现,阳虚质人群骨代谢指标血清骨钙素(Osteocalcin, OC)、PINP和CTX水平明显增高,而甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)指标水平明显降低,处于骨量高转换状态^[19]。一项队列研究纳入612例OP高危人群,以是否发生骨质疏松性骨折为结局指标,随访2年,Logistic回归结果显示气虚质、跌倒史、骨量情况、脑血管疾病家族史、夜间睡眠时间短等是发生骨质疏松性骨折的危险因素。同时按照巢式病例对照设计,按1:1匹配发生骨折患者与未骨折患者,发现骨折组血清胰岛素样生长因子I(Insulin-like growth factor, IGF-I)含量明显低于未骨折组^[20]。一项横断面调查纳入397例OP高危人群,结果显示绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)高危人群中中医体质与骨密度降低有相关性,平和质为保护性体质,气虚质($B=0.945$, $SE=0.332$, $P=0.004$)、阳虚质($B=0.670$, $SE=0.249$, $P=0.007$)为危险体质^[21]。目前关于中医体质和OP的风险预测研究虽然充分探讨了中医体质与骨量丢失、是否发生OP或者骨质疏松性骨折的关系,结论较为集中地筛选出了气虚质、阳虚质、瘀血质等危险因素,但是均未进行预测模型的构建,未使用AUC评价风险预测模型的预测性能,进行内部和外部验证,需要在未来研究中进一步完善设计。如表1所示,按照中医临

表1 OP病证结合风险预测模型研究汇总表

Table 1 Summary table of research on risk prediction models combining OP disease and syndrome

研究标题	中医临床特征	建模方法	样本量	研究结论
Identifying risk factors for bone mass transition states for postmenopausal osteoporosis	肾虚证候OP人群	Markov模型	1498	腰膝酸软、脱发、下肢骨痛等中医症状是OP高危人群发生骨量状态转移的危险因素
基于SMOTE算法和决策树的绝经后骨质疏松性骨折分类模型建构	肾虚证候OP人群	决策树模型	1129	阴虚类症状如目眩、乏力、视物模糊等是OP骨折发生的危险因素
基于Cox比例风险模型的绝经后骨质疏松症骨折早期风险预测工具研究	肾虚证候OP人群	COX比例风险模型	1498	恶热、便溏、下肢拘挛、目眩等中医症状是OP骨折发生的危险因素,且加入中医症状能提高模型的预测能力
绝经后女性中医证候群骨质疏松风险预测工具构建	肾虚证候OP人群	Logistic回归模型	1542	驼背、精神不振是OP危险因素,联合腰膝酸软、下肢抽筋、夜尿频多、耳鸣的肾虚症状建立的风险预测模型预测效能优于OSTA工具
骨质疏松“未病”风险评估及骨痿胶囊促进成骨的生物学机制研究	肾虚、血瘀证候OP人群	Logistic回归模型	1186	“腰膝酸软而痛”“畏寒喜暖,下肢为甚”“筋肉挛缩,舌质紫暗”等8个中医症状纳入模型进行风险预测可提高模型预测效能

床特征、建模方法、样本量总结了当前OP病证结合风险预测研究。

2 多维度OP病证结合风险预测模型优化思路

既往的OP病证结合风险预测模型往往将现代危险因素与中医症状、证候等信息结合,同时纳入进行建模,但是缺乏对微观层面病证生物标志物的关注,鲜有研究将宏观中医特征信息与微观分子层面指标进行跨尺度的关联分析,从微观层面解析证候在OP风险预测中的作用。另一方面,近年来的OP病证结合风险预测研究大多基于大样本量人群队列进行,样本量基本达到1000例以上,但是大多数研究类型均为单中心的横断面研究,缺乏远期随访。OP作为典型的慢性退行性疾病具有病程较长的特点,设置稳定的中远期随访,开展队列研究能更全面观察监测疾病进展情况,提供因果层面的临床证据^[22-23]。

随着人工智能技术发展与精确医学理念流行,多维度、多结构类型信息的采集、整合成为可能,尤其是中医学关键信息的客观化表征、量化逐步实现,为构建更全面、富含中医特色的OP病证结合风险预测模型提供研究基础和方法学支撑。基于上述研究存在的短板及现行前沿技术的支持,提出以下构建优化思路。

2.1 OP病证结合人群队列构建

建立长期稳定随访的病证结合OP人群队列,开展前瞻性的中远期随访队列研究,有助于多节点观察现代医学和中医类特征信息变化规律(如证候演变规律)与OP疾病进展的关系,同时运用前沿技术揭示现

代医学与中医学特征信息之间的联系,客观化呈现中医药理念与方法在风险预测研究中的特色与优势。笔者所在团队基于2017—2018年在北京市9个社区完成的1540例志愿者的“BEYOND”研究^[24],开展了北京社区长达5年的OP远期随访研究,与在北京、长沙、深圳开展的探究血脂异常与OP发病的“Diamonds”病证结合3年随访队列研究,设计了大样本、多中心、中远期随访,形成生物样本库,以期从因果层面阐述中医类特征信息与OP发生、发展的关联^[25]。

2.2 OP多维度信息关联

OP的中西医影响因素包括宏观信息(跌倒史、骨折史、生活习惯、合并病情况、中医症状、中医证候信息等),中观信息(骨代谢指标、钙、镁等微量元素指标等)。既往的OP病证结合预测研究大多基于规范的临床流行病学方法学流程^[26-27]采集此两个维度信息,进行整合、关联、建模,得出的结论仍停留在描述中医类特征信息与其他特征信息的联系层面。如OP血瘀证血细胞参数、骨代谢指标水平存在异常,与骨密度(Bone Mineral Density, BMD)降低存在相关性^[28]。此类结论的特异性较低,在临床疾病早期预警的实际应用度不高,难以体现中医学理念与方法在疾病预测中的优势。

精确医学理念的流行推动了疾病微观层面的临床研究,基于多组学检测技术,微观层面的基因、蛋白、代谢物等也开始受到关注。临床采集微观信息时“小样本测序,大样本验证”,寻求差异表达的微观分子作为疾病早期预警、精确分子诊断分型的生物标志物的可能。将微观指标与中医证候等中医关键信息

进行跨尺度关联,寻求兼具“病”“证”属性的生物标志物结论用于风险预测是下一步多维度OP病证结合风险预测研究的重点之一。此外还可以探索不同维度信息之间的潜在关联,用微观分子的客观水平变化表征中医特征信息的变化,更有利于临床推广使用。

2.3 OP多模态数据采集与分析

随着人工智能技术发展,深度学习方法在生物医学大数据分析与应用得到充分关注^[29],宏观信息范畴内中医类关键信息中的面象、舌象(图像数据)、脉象(波形数据)与现代医学中的X线、MicroCT、MRI类影像数据等非结构化类型数据的采集与整合成为可能。结构化数据与非结构化数据等多模态数据量化采集为构建更完整的OP病证结合风险预测模型提供基础。舌象信息的处理需要使用APINet模型、TransFG模型和DeepLabV3+模型等深度学习方法将舌象进行模块分割、特征模块识别与模块分类处理,后续可以与微观指标一起纳入,使用SVM与K近邻算法等建立预测模型进行风险预测^[30]。脉象信息作为一种波形数据,可使用深度卷积神经网络和基于SVM的堆叠网络提取其时域和频域的特征参数,从而实现不同脉象的客观形式呈现与区分,提取出的结构化数据可以纳入模型,进行跨尺度数据(表型)之间的关联分析,丰富病证结合风险预测模型结论^[31]。现代医学中的影像学数据主要基于深度卷积神经网络方法^[32]、端到端转化模式网络方法^[33]等进行数据量化和分析,基于腰部或髋部影像数据建立的预测模型具有较好OP诊断性能,适用于临床OP患者的机遇性自动筛查,能够有效提升OP临床检出率,同时能够有效早期预警OP骨折的发生^[34]。

2.4 OP中医类关键信息的客观表征与量化采集

前期的OP病证结合风险预测研究侧重于中医躯体症状、证候等中医关键信息在疾病早期预警中的作用,但是临床在采集信息时,此类信息往往缺乏标准化,导致结论往往停留在定性化阶段。目前虽然有《中医体质量表》此类已经形成共识且推广应用的中医学特色量表,但是缺乏对于OP疾病特征的关注,未将疾病与中医信息有机融合进行量表制定,在临床采集时亦存在短板。现行研究中有使用Bagging结合LASSO回归的规则集成方法开发的肾阳虚证OP辨识模型,筛选出畏寒等关键规则辅助临床客观诊断证候^[35]。李东涛等^[36-37]基于专家共识方法定性、定量制定

的OP血瘀证量表研究将骨痛、骨折/瘀斑、肌肤甲错等条目按照100 mm刻度法进行标准量化,在临床具备较好的可操作性。未来制定OP证候量表时,可以结合经过大样本临床验证、具有明确关联的中观、微观指标进行条目制定,如血瘀证OP与血液流变学指标^[38]、血管内皮生长因子^[39]等客观指标,均有助于客观化、定量化表征本身属性较为复杂的中医学关键信息,便于开展研究时采集。同时,使用目前已经得到初步效能验证的中医四诊仪用于中医舌象、脉象信息的采集,关注宏观表型中的非结构化类数据。综上所述,对于中医类关键信息的客观表征与量化采集是实现精确化OP病证结合风险预测的重要前提。

2.5 多维度OP病证结合风险预测模型的构建

各维度信息的标准量化与多维度信息的关联、整合是建立跨尺度OP病证结合风险预测模型的关键步骤^[40]。Wu等(李梢教授团队)开发的“UNIQ”系统基于人工智能的计算框架,揭示多模态与多维度数据之间的网络关系,利用网络模块方法将疾病宏观信息与微观信息进行跨尺度关联、耦合,基于模块之间的多层次关联规律(模块特征相似性)识别核心模块,进行疾病标志物筛选^[41]。此外,该算法构建的深度关系推理人工智能模型的一大优势在于能够将以学习对象特征为重点的常见机器学习范式转化为学习对象特征之间相关性的范式,从而增加样本特征空间,实现特征增强^[42]。从而充分利用标签较弱、特征维度较小或样本量较小的数据。团队将之应用于胰腺癌的生物标志物开发,发现了此前未经报道但是具有较好预测效能的五个分子联合预测的生物标志物,目前已经推动临床转化应用^[43]。同时应用于胃癌防治的全流程层面,实现了胃癌中医表型、细胞表型、分子表型、药物表型的多维度、多模态信息耦合^[44],识别胃癌极早期细胞^[45],并精确推荐具有靶向治疗意义的中药及处方^[46]。Yuan等(王拥军教授团队)基于自主开发的深度隐空间融合算法实现OP的宏观中观微观影响因素跨尺度关联计算,进行更为全面精确的风险预测^[47]。以上均提供了较好的研究范式。其次,影像类与波形类非结构化数据与结构化数据有赖于深度学习方法实现异构数据融合,降维处理后形成低维度融合特征向量纳入模型,使用卷积神经网络、支持向量机等方法建立风险预测模型^[48-50]。通过多维度信息关联建立的跨尺度、多模态病证结合风险预测模型更符合精确医学视

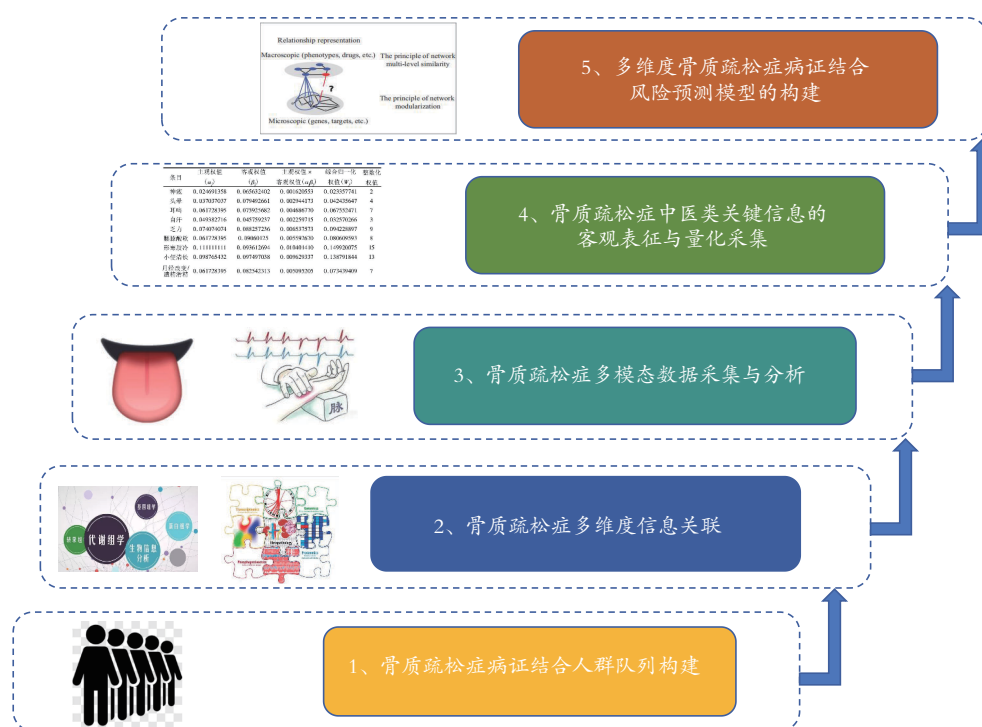


图2 多维度OP病证结合风险预测模型优化思路

Fig. 2 Optimization ideas of the multi-dimensional OP disease and syndrome combined risk prediction model

域下 OP 风险预测要求。整体多维度 OP 病证结合风险预测模型优化思路如图 2 所示。

3 展望

OP起病隐匿,难以早筛、早诊,OP的终点事件骨质疏松性骨折致残率高、致死率高,已经成为了亟待解决的公共卫生问题。建立稳定随访的多中心大型人群队列,关注人体生命全周期骨量情况,建立高质量的OP预测模型对疾病防控有极大现实意义^[51]。目前OP诊断的国际金标准是骨密度,但是基层、偏远地区未必都能配备符合标准的骨密度仪,导致OP的检出率仍然较低。笔者所在团队在“治未病”理念指导

下,已经形成了“目标结局选取→关键信息采集→数据挖掘建模→模型效能评价”的OP病证结合风险预测模型研究方法共识。近年来在人工智能技术支持下,中医症状、证候中的关键信息及现代医学的影像学数据均可进行客观化表征及数据量化,便于寻求各维度之间存在的关联^[52],有助于建立更具中医特色优势的跨尺度、多模态OP风险预测模型,寻求兼具“病”“证”属性的生物标志物用于OP风险预测。将中医药“治未病”理念、具体实践方法与风险预测、精确诊疗理念有机融合,助推OP的早期预警与精确诊疗体系构建。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | Qaseem A, Forciea M A, McLean R M, 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]. <i>Ann Intern Med</i> , 2017, 166(11):818-839. | 3 | 魏戊, 章轶立, 谢雁鸣. 原发性骨质疏松症中医药防治策略与研究方法[J]. <i>中国中医药信息杂志</i> , 2018, 25(1):5-9.
Wei X, Zhang Y L, Xie Y M. Prevention strategies and research methods of TCM for primary osteoporosis[J]. <i>Chinese Journal of Information on TCM</i> , 2018, 25(1):5-9. |
| 2 | Lan Z J, Liu C H, Wang H J, et al. Temporal trends in the burden of vertebral fractures caused by falls in China and globally from 1990 to 2021: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. <i>Arch Public Health</i> , 2025, 83(1):42. | 4 | 魏戊, 谢雁鸣, 田峰, 等. 病证结合构建慢病风险预测模型的思路与方法[J]. <i>中国中医基础医学杂志</i> , 2017, 23(2):180-183.
Wei X, Xie Y M, Tian F, et al. Ideas and methods of chronic disease |

- risk prediction model construction by the methods of combining disease with syndrome[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2017, 23(2):180-183.
- 5 张瑾,姚睿祺,王子涵,等. 病证结合风险预测模型研究进展及PCI术后支架内再狭窄风险预测模型构想[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(14):3718-3722.
Zhang J, Yao R Q, Wang Z H, et al. Advances in risk prediction model of disease and syndrome combination and concept of construction of risk prediction model for in-stent restenosis after PCI[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2022, 47(14):3718-3722.
 - 6 Wei X, Tian F, Shen H, et al. Identifying risk factors for bone mass transition states for postmenopausal osteoporosis[J]. Eur J Integr Med, 2017, 14:7-12.
 - 7 章轶立,魏戌,聂佩芸,等. 基于SMOTE算法和决策树的绝经后骨质疏松性骨折分类模型建构[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(1):1-5.
Zhang Y L, Wei X, Nie P Y, et al. The construction of postmenopausal osteoporosis model based on SMOTE and strategy tree method[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2019, 25(1):1-5.
 - 8 申浩. 基于Cox比例风险模型的绝经后骨质疏松症骨折早期风险预测工具研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
Shen H. Research on the early risk prediction tool of postmenopausal osteoporotic fractures on the basis of Cox's proportional hazard model [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2014.
 - 9 田峰,谢雁鸣,李淦淋,等. 基于中医理论的绝经后骨质疏松症高危人群社区筛查工具研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(12):1012-1015, 1027.
Tian F, Xie Y M, Li L S, et al. A screening tool for community high risk population with postmenopausal osteoporosis based on TCM theory[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 53(12):1012-1015, 1027.
 - 10 谢雁鸣,蔡博婧,田峰,等. 基于GPLM的40-65岁绝经后骨质疏松症风险判别模型分析[J]. 中国卫生统计, 2012, 29(6):837-839.
Xie Y M, Cai B J, Tian F, et al. Establishment of a discriminant model for 40-65 years old postmenopausal osteoporosis women based on generalized partial linear model[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2012, 29(6):837-839.
 - 11 章轶立,魏戌,田峰,等. 基于隐树模型的绝经后骨质疏松性骨折证候要素提取及特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2):550-553.
Zhang Y L, Wei X, Tian F, et al. Extraction and characterization of syndrome factors of postmenopausal osteoporotic fracture based on latent tree model[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 33(2):550-553.
 - 12 李健阳,葛继荣,陈娟,等. 2389例绝经后妇女骨量丢失不同阶段的中医证候特征研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):389-393.
Li J Y, Ge J R, Chen J, et al. Study on TCM syndrome characteristics of 2389 postmenopausal women at different stages of bone loss[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2021, 36(1):389-393.
 - 13 陈玄,叶云金,陈娟,等. 绝经后女性中医症候群骨质疏松风险预测工具构建[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(3):356-360.
Chen X, Ye Y J, Chen J, et al. Construction of osteoporosis risk prediction tool for postmenopausal women with TCM syndrome[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2023, 29(3):356-360.
 - 14 吴海龙. 骨质疏松“未病”风险评估及骨痂胶囊促进成骨的生物学机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
Wu H L. Risk Assessment of osteoporosis "pre-disease" and study on the biological mechanism of promoting osteogenesis by Guwei capsules [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2023.
 - 15 张亚军,毕力夫,王琦. 绝经后骨质疏松症体质因素的病例对照研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(4):296-298.
Zhang Y J, Bi L F, Wang Q. Constitution factors for post menopausal osteoporosis: A case-control study[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2009, 15(4):296-298.
 - 16 孙益,童培建,肖鲁伟. 绝经后骨质疏松症与中医体质的相关性[J]. 中医杂志, 2009, 50(8):696-698.
Sun Y, Tong P J, Xiao L W. Study on correlation between postmenopausal osteoporosis and TCM constitution of patients[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 50(8):696-698.
 - 17 姜博,朱燕波. 中医体质类型与骨质疏松症关系的Logistic回归分析[J]. 天津中医药, 2014, 31(2):71-74.
Jiang B, Zhu Y B. Logistic regression analysis on relationships between constitutional types of traditional Chinese medicine and osteoporosis [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 31(2):71-74.
 - 18 杨立进,陈博来,林涌鹏,等. 广州市社区中老年骨质疏松症患者中医体质类型与骨代谢指标关系的病例对照研究[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4):580-585.
Yang L J, Chen B L, Lin Y P, et al. Case-control study of relationship between traditional chinese medicine constitution types and bone metabolic markers of middle-aged and elderly osteoporosis patients in guangzhou community[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 35(4):580-585.
 - 19 王晶. 中医体质类型与骨质疏松症相关性的全国多中心前瞻性队列研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
Wang J. A prospective cohort study on TCM constitution types and osteoporosis in multi-center communities nationwide[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
 - 20 孙梦华. 骨质疏松性骨折危险因素筛查及与中医体质、血清IGF-I、IL-6相关性分析[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
Sun M H. Screening of risk factors of osteoporotic fractures and correlation with TCM constitution, serum IGF-I, IL-6 correlation analysis[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2022.
 - 21 王舒. 绝经后骨质疏松症高危人群中中医体质特征及骨质疏松风险评估的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
Wang S. Study on TCM constitution and risk assessment of osteoporosis in high risk population of postmen-opausal osteoporosis[D]. Jinan:

- Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- 22 Barron R L, Oster G, Grauer A, et al. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(11):2103–2111.
 - 23 Cipriani C, Pepe J, Bertoldo F, et al. The epidemiology of osteoporosis in Italian postmenopausal women according to the National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria: A multicenter cohort study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(4):431–438.
 - 24 Sun M H, Zhang Y L, Shen H, et al. Prevalence of and risk factors for community-based osteoporosis and associated fractures in Beijing: Study protocol for a cross-sectional and prospective study[J]. *Front Med*, 2020, 7:544697.
 - 25 Wei X, Zhang Y L, Sun C R, et al. Elucidating the relationship between dyslipidemia and osteoporosis: A multicenter, prospective cohort study protocol[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:901786.
 - 26 孙继高, 赵伟, 朱瑞征, 等. 应用德尔菲法确定骨质疏松高风险人群评估工具及评价指标[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(7): 964–968.
 - 27 Sun J G, Zhao W, Zhu R Z, et al. Application of the Delphi method to determine the evaluation tools and indicators for people on high-risk of osteoporosis[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2021, 27(7):964–968.
 - 27 田峰, 谢雁鸣, 易丹辉, 等. 40岁–65岁绝经后骨质疏松症危险因素及证候调查问卷信度和效度分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(6):609–611.
 - 28 Tian F, Xie Y M, Yi D H, et al. Reliability and validity analysis on risk factor and syndrome questionnaire of postmenopausal osteoporosis in 40–65 years' old women[J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2012, 18(6):609–611.
 - 28 任之强, 阎晓霞, 晋大祥, 等. 原发性骨质疏松症血瘀与骨代谢关系研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5):1838–1840.
 - 29 Ren Z Q, Yan X X, Jin D X, et al. Research on the relationship between blood stasis and bone metabolism with primary osteoporosis[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2015, 30(5):1838–1840.
 - 29 Moor M, Banerjee O, Abad Z S H, et al. Foundation models for generalist medical artificial intelligence[J]. *Nature*, 2023, 616: 259–265.
 - 30 Yuan L, Yang L, Zhang S C, et al. Development of a tongue image-based machine learning tool for the diagnosis of gastric cancer: A prospective multicenter clinical cohort study[J]. *eClinicalMedicine*, 2023, 57:101834.
 - 31 Yan J J, Cai X L, Chen S Y, et al. Ensemble learning-based pulse signal recognition: Classification model development study[J]. *JMIR Med Inform*, 2021, 9(10):e28039.
 - 32 Hong N, Cho S W, Shin S, et al. Deep-learning-based detection of vertebral fracture and osteoporosis using lateral spine X-ray radiography[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(6):887–895.
 - 33 Xue L Y, Qin G, Chang S L, et al. Osteoporosis prediction in lumbar spine X-ray images using the multi-scale weighted fusion contextual transformer network[J]. *Artif Intell Med*, 2023, 143:102639.
 - 34 Dong Q F, Luo G, Lane N E, et al. Deep learning classification of spinal osteoporotic compression fractures on radiographs using an adaptation of the genant semiquantitative criteria[J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(12):1819–1832.
 - 35 谢飞彪, 王晶, 向兴华, 等. 基于Bagging结合LASSO回归的规则集成方法对骨质疏松症患者肾阳虚证的辨识研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23):150–157.
 - 36 Xie F B, Wang J, Xiang X H, et al. Identification of kidney-yang deficiency syndrome in osteoporosis patients based on rule ensemble method of bagging combining LASSO regression[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023, 29(23):150–157.
 - 36 李东涛, 李富玉, 王剑, 等. 骨质疏松症常见中医证候诊断规范研究[J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(12):1326–1332.
 - 37 Li D T, Li F Y, Wang J, et al. A study of diagnostic criteria for traditional Chinese medicine syndromes in osteoporosis[J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2011, 9(12):1326–1332.
 - 37 李东涛, 王剑, 姜洪洋, 等. 骨质疏松症常见中医定性证候轻重程度量化评价[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(11):1254–1262.
 - 38 Li D T, Wang J, Jiang H X, et al. Quantitative evaluation of the degrees of traditional Chinese medicine qualitative syndromes of osteoporosis [J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2012, 10(11):1254–1262.
 - 38 睦承志, 周军, 刘志坤. 绝经后骨质疏松症血瘀病机的客观初步论证[J]. *中医研究*, 2005, 18(1):30–33.
 - 39 李中万, 庄洪, 李钊, 等. ET、NO与绝经后骨质疏松症中医证型关系的临床初探[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2005, 13(1):5–7.
 - 40 Li Z W, Zhuang H, Li Z, et al. The primary clinical study on endothelins, nitrogen monoxide to postmenopausal osteoporosis syndrome types of traditional Chinese medicine[J]. *Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics*, 2005, 13(1):5–7.
 - 40 Acosta J N, Falcone G J, Rajpurkar P, et al. Multimodal biomedical AI [J]. *Nat Med*, 2022, 28(9):1773–1784.
 - 41 Wu X B, Jiang R, Zhang M Q, et al. Network-based global inference of human disease genes[J]. *Mol Syst Biol*, 2008, 4:189.
 - 42 Zhang P, Zhang Q, Li S. Advancing cancer prevention through an AI-based integration of traditional and western medicine[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(11):2033–2036.
 - 43 Guo J C, Zhang P, Zhou L, et al. Prognostic and predictive value of a five-molecule panel in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicentre study[J]. *EBioMedicine*, 2020, 55:102767.
 - 44 Zhang P, Wang B Y, Li S. Network-based cancer precision prevention with artificial intelligence and multi-omics[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(12):1219–1222.
 - 45 Zhang P, Yang M R, Zhang Y D, et al. Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and early gastric cancer[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(6):1934–1947.e5.
 - 46 Zhou W A, Yang K, Zeng J Y, et al. FordNet: Recommending traditional Chinese medicine formula via deep neural network integrating phenotype and molecule[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105752.

- 47 Yuan C C, Yu X T, Wang J, et al. Multi-modal molecular determinants of clinically relevant osteoporosis subtypes[J]. *Cell Discov*, 2024, 10:28.
- 48 Yamamoto N, Sukegawa S, Kitamura A, et al. Deep learning for osteoporosis classification using hip radiographs and patient clinical covariates[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11):1534.
- 49 Deniz C M, Xiang S Y, Hallyburton R S, et al. Segmentation of the proximal femur from MR images using deep convolutional neural networks[J]. *Sci Rep*, 2018, 8:16485.
- 50 Smith A D, Rothenberg S A. AI and chest radiographs: A dawning era in osteoporosis screening[J]. *Radiology*, 2024, 311(3):e241339.
- 51 Xu H B, Zhang H T, Aimaiti R, et al. Early-life malnutrition exposure associated with higher osteoporosis risk in adulthood: A large-scale cross-sectional study[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1):190-199.
- 52 左玲, 陈建新. 中医表型组学的数据特征与研究方法展望[J]. *生物医学转化*, 2022, 3(3):64-68.
- Zuo L, Chen J X. Traditional Chinese medicine phenomics: Data characteristics and prospect of research methods[J]. *Biomedical Transformation*, 2022, 3(3):64-68.

Research Progress and Optimization Ideas of Risk Prediction Models Combining Osteoporosis Syndrome and Disease

WEI Xu^{1,2}, JIN Zikai^{1,3}, ZHANG Yili⁴, SHEN Hao⁵, XIE Yanming⁶, ZHU Ligu^{1,2}

(1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China ;2. Beijing Key Laboratory for the Digital and Intelligent Chinese Medicine Prevention and Treatment of Bone and Joint Degenerative Diseases, Beijing 100102, China ;3. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China ;4. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China ;5. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China ;6. Institute of Clinical Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: The risk prediction approach integrating disease and syndrome aligns more precisely with the clinical diagnosis and treatment needs of osteoporosis. Prior research has established a consensus on the model development methodology encompassing "Target outcome selection→ Key information collection→ Data mining and modeling → Model performance evaluation". Building on this foundation, a cohort of osteoporosis patients and syndrome cases with stable follow-up is established. Utilizing artificial intelligence algorithms, critical information in traditional Chinese medicine (TCM) symptoms and syndromes is objectively characterized and quantified alongside imaging data. Employing multi-omics sequencing technology, we seek to identify highly specific microscopic molecular information, analyze potential correlations among various dimensions of information, and develop a multidimensional risk prediction model for osteoporosis with distinctive TCM attributes. This model aims to identify biomarkers with both "disease" and "syndrome" characteristics, thereby advancing the precision diagnosis and treatment system for osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis, Disease-syndrome combination, Risk assessment, Machine learning algorithms

(责任编辑: 李青)