

引用:胡勇,张惜燕,吴雪. 黄芪干预骨质疏松症的实验研究进展[J]. 现代中医药,2023,43(6):8-12.

黄芪干预骨质疏松症的实验研究进展^{*}

胡勇 张惜燕 吴雪^{**}

(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘要:综述近几年黄芪在骨质疏松症(Osteoporosis, OP)实验中的研究进展,指出黄芪对老年性 OP、绝经后 OP、糖皮质激素性 OP 及糖尿病性 OP 均有较好的缓解作用;其有效物质基础为黄芪多糖、黄芪甲苷、刺芒花素;其抗 OP 作用机制包括促进成骨细胞增殖、抑制破骨细胞活性、调节雌激素水平、抗氧化应激反应、改善肠道菌群等,以期为研究者深入开发黄芪及活性成分提供参考。

关键词:骨质疏松症;黄芪;骨质疏松症模型;作用机制;研究进展

中图分类号:R285.5;R274.9

文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2023)06-0008-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2023.06.002

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构退化、骨脆性增加,骨负荷承受能力降低,易于骨折为特点的代谢性骨病,它也是我国常见四大慢性疾病之一^[1]。OP 早期的临床表现不易被察觉,往往在出现脊柱变形、疼痛与脆性骨折等并发症后才被确诊,因此 OP 又被称为“寂静的疾病”^[2]。最新的流行病调查研究显示,全球老年人群 OP 的患病率为 21.7%,其中老年女性的发病形势更为严峻,其患病率相当于老年男性的 3 倍,值得注意的是,亚洲地区的 OP 患病率为全球最高,可达 24.3%^[3]。目前有关 OP 的病因学、发病机制仍然不完全清楚,体内激素水平紊乱,不良的生活方式及缺乏运动等都会增加 OP 的发病率^[4]。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. Var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge., 的干燥根^[5],其含有黄酮、皂苷、多糖、氨基酸、黄芪碱、微量元素等化学成分^[6]。中医用药规律研究显示抗 OP 药物配伍中,黄芪的使用频率颇高^[7]。近年来,以 OP 模型为载体的研究报道了黄芪及其活性成分通过多靶点、多途径干预 OP 发

展,显示出黄芪在治疗 OP 方面具有独特的优势与广阔前景。以下将对黄芪在不同 OP 模型的研究分别叙述。

1 黄芪抗老年性 OP 作用

SAMP6 小鼠的骨老化特点与人类老年性 OP 相似,表现为低峰值骨密度(Bone mineral density, BMD),全身广泛性骨量减少,骨组织微结构破坏,骨脆性增加等,因此常作为老年性 OP 研究的理想动物模型^[8]。D-半乳糖也常被作为诱导剂构建动物或细胞的衰老模型。连续或者短时间大剂量给以 D-半乳糖可影响成骨细胞活性,破坏骨微结构,降低 BMD 及骨生物力学性能^[9-10]。

Chai YY 等^[11]以黄芪水提物[2.4、4.8、9.6 g·(kg·d)⁻¹]连续灌胃 12 w,可以改善 SAMP6 小鼠股骨 BMD、BV/TV、骨弯曲力学性能、骨压缩力学指标、血清骨代谢指标;提高 Klotho、维生素 D 受体(Vitamin D receptors, VDR)、1 α -羟化酶(1 α -Hydroxylase, CYP27B1)表达;降低成纤维细胞生长因子 23(Fibroblast growth factor, FGF23)与细胞色素 P450 家族成员 24A1 重组蛋白(Recombinant cytochrome P450 24A1, CYP24A1)表达。体外研究中,以 D-半乳糖诱导骨髓间充质干细胞(Bone

^{*} 基金项目:陕西省教育厅重点科研项目(23JS006,20JS029);陕西中医药大学中医经典理论研究创新团队资助项目(2019-YL01)

^{**} 通讯作者:吴雪,主管药师。E-mail:wuxue337240550@qq.com

marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 构建细胞衰老模型,用黄芪含药血清(20%、40%、60%)孵育 14 d,可以增加细胞活力、Klotho 及 VDR 表达,减少 FGF23 表达^[12-13]。另外,黄芪血清(20%、40%、60%)还可促进细胞内 CYP27B1 表达,抑制 CYP24A1 表达^[14]。

通过上述文献研究可知,在以 SAMP6 小鼠作为研究对象的体内药效实验或以 D-半乳糖诱导 BMSCs 细胞衰老模型的体外药效实验中,均显示黄芪具有抗老年性 OP 作用,它们互相佐证说明黄芪抗老年 OP 的作用机制与 VD/FGF23/Klotho 信号通路有关。

2 黄芪抗绝经后 OP 作用

雌激素水平快速下降,是加快 OP 发展的重要诱因^[15]。妇女绝经后体内 ROS、丙二醛(Malondialdehyde,MDA)、过氧化氢等生成增加,而超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)生成逐渐减低^[15-16]。过量堆积的氧化物质干扰循环进行的骨生成/骨吸收活动,破坏细胞膜及细胞核内脂质、蛋白质及 DNA 等物质,降低成骨细胞活性,使成骨细胞与骨细胞凋亡^[17-18]。OP 的研究中通常对雌性大鼠或小鼠进行去势手术,以模拟人体绝经后 OP 的状态^[19]。

黄芪水提液[200 mg · (kg · d)⁻¹,60 d,灌胃]具有类 N-乙酰半胱氨酸样作用,通过抗氧化作用提高去势 SD 大鼠股骨 BMD、MnSOD、过氧化氢酶(Catalase,CAT)、血清 SOD 的测定值,降低血清碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,ALP)、骨钙素(Osteocalcin,OC)及 MDA 的测定值^[20]。

黄芪多糖可通过多条信号通路发挥抗绝经后 OP 的作用。以黄芪多糖[400 mg · (kg · d)⁻¹,灌胃]治疗去势 SD 大鼠 12 w,可增加大鼠股骨 BMD,改善骨微结构系数如 BV/TV、BS/TV、Tb.Th、Tb.N 与 Tb.Sp,调节大鼠血清骨代谢指标如雌二醇(Estrogen,E₂)、Ca、ALP 与 OC,以上作用是通过激活 BMP-2/Smads 信号通路实现的^[21]。黄芪多糖[400 mg · (kg · d)⁻¹,12 w,灌胃]可优化大鼠的骨生物力学性能,升高血清中谷胱甘肽过氧化氢酶(Glutathione peroxidase,GSH-Px)与 SOD 含量、降低 MDA 含量,其作用机制与 FoxO3a/Wnt 信

号通路有关^[22]。黄芪多糖(20 mg · (kg · d)⁻¹,灌胃,8 w)具有类 E₂[0.1 mg · (kg · d)⁻¹,灌胃,8 w]作用,能提高去势 SD 大鼠胫骨 BMD、BMC、最大载荷模量与断裂能,增加成骨细胞活性、ALP 活性、钙沉积量、BMP2、OC、骨保护素(Osteoclastogenesis inhibitory factor,OPG)、SOD、核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)、血红素加氧酶 1(Heme oxygenase-1,HO-1)、醌氧化还原酶 1(NADPH:Quinone Oxidoreductase 1,NQO1)表达,降低 MDA 表达,其作用机制与 BMP2 信号通路有关^[23]。黄芪多糖[100、200、400 mg · (kg · d)⁻¹,皮下注射,12 w]也可通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路增加去势 ICR 小鼠的子宫体质量、股骨 BMD、BV/TV 及血清 OPG 的测定值,降低破骨细胞分化因子(Receptor activator of nuclear factor κ-B ligand,RANKL)、OC 及肿瘤坏死因子 α(Tumor necrosis factor α,TNF-α)测定值^[24]。

黄芪甲苷[20、40、80 mg · (kg · d)⁻¹,8 w,灌胃]通过促进 β-catenin 与 Wnt2 蛋白表达,抑制 p-p66^{shc}/p66^{shc} 比值以及 FoxO3a 蛋白表达,以改善去势 SD 大鼠 BMD(腰椎与股骨)、最大载荷模量(胫骨)、最大应力模量(胫骨),骨代谢(CT、OPG、OC、RANKL)及血清氧化应激指标(MDA、CAT、SOD、GSH-Px、p-p66^{shc})^[25]。

刺芒柄花素是黄芪中含量较高的活性成分之一^[26]。研究显示刺芒柄花素[40、80、160 mg · (kg · d)⁻¹,12 w,灌胃]通过增加 p38MAPK 的蛋白磷酸化水平,以提高去势 SD 大鼠股骨 BMD,血清 Mg 与 Ca 水平,降低血清抗酒石酸酸性磷酸酶(Tartrate resistant acid phosphatase,TRAP)水平及 MMP-9、TNF-α、IL-6 的蛋白和 mRNA 表达^[27]。

以上关于黄芪抗绝经后 OP 作用的研究均为体内动物实验结果。从这些结果可得到黄芪不仅具有拟 N-乙酰半胱氨酸样抗氧化作用,而且具有类 E₂样作用,其作用机制包括:①黄芪水提取物通过改善线粒体功能抑制机体氧化应激;②黄芪多糖通过激活 BMP-2/Smads 信号通路改善雌激素缺乏状态;通过 FoxO3a/Wnt 信号通路抑制氧化应激反应;通过 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路抑制氧化应激反应以提高成骨细胞活力;通过 OPG/RANK/

RANKL 信号通路抑制破骨细胞生成以减少骨吸收;③黄芪甲苷通过 FoxO3a/Wnt/ β -catenin 信号通路抑制体内氧化应激反应;④刺芒柄花素通过 p38MAPK/MMP-9 信号通路抑制破骨细胞活性。

3 黄芪对糖皮质激素性 OP 的实验研究

过敏性疾病、自身免疫性疾病或器官移植后状态的患者,需长期或大剂量使用糖皮质激素类药物维持治疗,可引发糖皮质激素性 OP^[28]。OP 研究中常以地塞米松作为诱导剂建立糖皮质激素性 OP 的动物或细胞模型^[29-30]。

蒲翔等^[31]以地塞米松诱导 MC3T3-E1 成骨细胞,建立糖皮质激素性 OP 细胞模型,经黄芪多糖(0.01、0.1、1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)孵育 48 h,可增加细胞活力、VDR 与 CYP27B 蛋白表达,降低 Bax、Caspase-3 及 CYP24A 蛋白表达。在另外的 GIOP 细胞实验中,研究者以黄芪多糖含药血清孵育成骨细胞,结果显示黄芪多糖可促进成骨细胞增殖,驱动细胞高表达 ALP,并提示其作用机制与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关^[32]。Liu J 等^[33]以黄芪多糖[50、150、250 $\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$]连续 8 w 灌胃 SD 大鼠,可提高地塞米松组中大鼠股骨 BMD、Tb. Ar、Tb. Pm、BV/TV、Tb. Th、Tb. N 检测值,降低 Tb. Sp、TRAP、TNF- α 与 IL-2 检测值,值得注意的是,黄芪多糖还改变了大鼠肠道微生物群(*c-Bacteroidia*、*p-Bacteroidetes*、*g-Allprevotella*)的结构及功能,而这些细菌相对丰度的变化与 TRAP 和 TNF- α 水平降低相关联。另外,通过差异甲基化位点的基因富集分析,Liu J 等^[34]从表观遗传学上阐明了黄芪多糖[150 $\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,灌胃,8 w]通过影响糖皮质激素性 OP 相关基因启动子 DNA 甲基化以改善 SD 大鼠的 OP。

以上研究报道中可以看出,目前关于黄芪活性成分对糖皮质激素性 OP 作用研究主要针对黄芪多糖。研究者在不同的水平上对其作用机制加以观察:动物水平研究显示,黄芪多糖调节肠道微生物群抑制破骨细胞分化;细胞水平研究显示黄芪多糖抑制成骨细胞凋亡以增加骨形成;分子水平研究显示黄芪多糖影响糖皮质激素性 OP 基因相关的启动子 DNA 甲基化,说明黄芪多糖抗糖皮质激素性 OP 作用是多层次的。

4 黄芪对糖尿病性 OP 的实验研究

内分泌代谢性疾病的演变过程中常导致 OP,如糖尿病可继发骨质丢失,骨质量下降^[35]。研究者常以链尿佐菌素构建 1 型糖尿病 OP 动物模型,以链尿佐菌素结合高脂饲料构建 2 型糖尿病 OP 动物模型,或以高糖培养基模拟机体高葡萄糖环境,构建体外 OP 模型^[36-37]。

滕腾等^[38]以含黄芪多糖[0.05、0.5、5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,1~21 d]的高糖培养基孵育 MC3T3-E1 成骨细胞,可提高细胞活性,促进钙结节形成,增加 ALP、Runx-2、OPN、OC 表达。

在链尿佐菌素造模的 1 型糖尿病小鼠中,刺芒柄花素[0.5、5、20 $\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,12 w,灌胃]可显著抑制小鼠体内的 AP-1 蛋白、NFATc1、Ctsk、TRAP 表达,以减轻高血糖引起的骨退化^[39]。在链尿佐菌素结合高脂饲料造模的 2 型糖尿病模型中,刺芒柄花素[20、50、100 $\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,4 w,灌胃]干预可提高 SD 大鼠股骨 BMD,上调血清睾酮与 E_2 水平,下调股骨 OC 以及肾脏 CYP24A1 的 mRNA 表达^[40]。

从以上文献报道看到,黄芪多糖和刺芒柄花素可干预糖尿病性 OP 的发展。在高糖诱导的体外模型中,黄芪甲苷可增加成骨细胞活性成增加钙结节形成;在 1 型和 2 型糖尿病的动物模型中,刺芒柄花素可抑制破骨细胞分化、增加机体内激素表达。

5 讨论

黄芪归属于补气类中药,在我国具有悠久的药用历史。以上综述中,黄芪实现了对 4 种 OP 模型的成功干预,包括老年性 OP、绝经后 OP、糖皮质激素性 OP 以及糖尿病性 OP,但主要集中于绝经后 OP 模型。研究人员从分子生物学、蛋白表达水平、mRNA 水平以及基因水平捕捉到黄芪发挥调节 OP 的痕迹,发现其机制涉及 OP 的多个环节,包括促进成骨细胞增殖、抑制破骨细胞活力、抗氧化应激、调节肠道菌群、提高 OP 基因甲基化,这为挖掘黄芪在治疗 OP 方面的潜在优势提供了有力的证据。

现代研究显示黄芪主要活性成分有皂苷类、黄酮类、氨基酸类、多糖类、香豆素类、生物碱、微

量元素等^[6]。但从上述药效学研究文献可知,参与 OP 研究的有黄芪多糖(多糖类)、黄芪甲苷(皂苷类)、刺芒柄花素(黄酮类),其中对黄芪多糖的研究最多。同时在老年性 OP 的研究中,黄芪的研究机制概括为 VD/FGF23/Klotho 一条通路,而其有效成分或活性物质尚缺乏研究,鉴于此不足,可利用中药血清药物化学分析法筛选有效成分,以增加活性成分的挖掘,或建立不同类型的 OP 模型,辨识药效成分在不同模型中的代谢变化,并进行药效学验证,更科学地探究黄芪抗 OP 的药效物质基础。

其次,虽然黄芪多糖、黄芪甲苷、刺芒柄花素在 OP 的研究表现出较好的干预作用,但对这些活性成分缺少横向与纵向比较,即同一成分不同给药剂量的对比,不同成分同一给药剂量对比,或不同成分不同给药剂量的对比。对于此类不足,应在实验中设置较为广泛的剂量,对不同的成分进行积极对比,以发现不同活性成分治疗不同 OP 的特点,这对进一步认识 OP 的本质,开发更为优良的药物提供更为坚实的理论依据。

此外,对于黄芪活性成分的最终机制探讨还需回归到临床,但目前鲜有文献系统性阐述这些活性成分在 OP 研究中的量-效/毒关系,难以在临床上开展广泛应用,需更多的毒理研究来验证、充实其作用体系。

参考文献

[1] Seriola B, Paolino S, Casabella A, et al. Osteoporosis in the elderly[J]. Aging Clinical and Experimental Research, 2013, 25(1): 27-29.

[2] 杜丽坤, 李佳睿. 骨质疏松症的中医认识及防治[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(2): 296-299.

[3] Salari N, Darvishi N, Bartina Y, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2021, 16(1): 669.

[4] 杨成, 吴斗, 刘强. 骨质疏松症流行病学、影响因素及其相关机制研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2023, 12(4): 306-310.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 315.

[6] 张淑娟, 张育贵, 牛江涛, 等. 黄芪的研究进展及其质量

标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 151-155.

[7] 裴越, 喻嵘, 熊韬, 等. 中医药治疗原发性骨质疏松的用药规律[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(1): 75-79.

[8] Takeda T. Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research[J]. Neurobiology of Aging, 1999, 20(2): 105-110.

[9] 蔡林秀, 常俊杰, 解强, 等. 唑来膦酸拮抗 D-半乳糖诱导成骨细胞损伤的作用[J]. 中国医学创新, 2022, 19(7): 27-32.

[10] 梁美婷, 吕思敏, 王可欣, 等. 用 Micro CT 评价 D-半乳糖致雄性小鼠骨质疏松模型及骨化三醇的防治作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 391-395.

[11] Chai YH, Pu X, Wu YZ, et al. Inhibitory effect of Astragalus Membranaceus on osteoporosis in SAMP6 mice by regulating vitaminD/FGF23/Klotho signaling pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4464-4474.

[12] Pu X, Chai YH, Guan LC, et al. Astragalus improve aging bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) vitality and osteogenesis through VD-FGF23-Klotho axis[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2020, 13(4): 721-729.

[13] 王焕珍, 田永松, 杨殿忠, 等. 黄芪含药血清对 D-半乳糖诱导大鼠衰老骨髓间充质干细胞维生素 D-FGF23-Klotho 轴的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1833-1836.

[14] 李倩, 吴雅真, 管连城, 等. 黄芪含药血清对衰老骨髓间充质干细胞 CYP24A1, CYP27B1 mRNA 和蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 49-55.

[15] 毛幸, 楼超, 周晓明. 围绝经期骨质疏松与血清维生素 D、雌激素水平的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(17): 4002-4005.

[16] Pereira CS, Stringhetta-Garcia CT, da Silva Xavier L, et al. Ilex paraguariensis decreases oxidative stress in bone and mitigates the damage in rats during perimenopause[J]. Experimental Gerontology, 2017, 98: 148-152.

[17] Ahmad J, Sharma T, Islam N, et al. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women[J]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2015, 19(4): 491.

[18] Callaway DA, Jiang JX. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases[J]. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2015, 33(4): 359-370.

- [19] Liu HR, Xiong YQ, Zhu XF, et al. Icariin improves osteoporosis, inhibits the expression of PPAR γ , C/EBP α , FABP4 mRNA, N1ICD and jagged1 proteins, and increases Notch2 mRNA in ovariectomized rats[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 13(4): 1360-1368.
- [20] 崔红, 贾文斌, 杨奇, 等. 黄芪治疗绝经后骨质疏松的抗氧化机制研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(5): 504-507.
- [21] 张小钰, 陈慧, 马敬祖, 等. 黄芪多糖治疗对去卵巢诱导骨质疏松大鼠骨密度、骨量和骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 21-25.
- [22] Ou L, Wei PF, Li M, et al. Inhibitory effect of Astragalus polysaccharide on osteoporosis in ovariectomized rats by regulating FoxO3a/Wnt signaling pathway[J]. Acta Cirurgica Brasileira, 2019, 34(5): e201900502.
- [23] 翟鑫祥, 董辉, 王晶, 等. 黄芪多糖保护去卵巢大鼠成骨细胞功能活性的机制研究[J]. 天津医药, 2022, 50(3): 265-269.
- [24] Huo J, Sun X. Effect of Astragalus polysaccharides on ovariectomy-induced osteoporosis in mice [J]. Genetics and Molecular Research: GMR, 2016, 15(4). DOI: 10.4238/gmr15049169.
- [25] 成鹏, 白银亮, 胡彩莉, 等. 黄芪甲苷通过调控 FoxO3a/Wnt2/ β -catenin 通路抑制去卵巢大鼠骨质疏松的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 161-166.
- [26] 马天成, 孙宇, 张金玲, 等. UPLC-MS 同时测定黄芪中 10 种化合物含量[J]. 中药材, 2019, 42(4): 838-844.
- [27] 喻琴云, 詹晓峰, 黄彦. 刺芒柄花素对去势骨质疏松大鼠 P38MAPK/MMP-9 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(12): 1371-1376.
- [28] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2016, 15(4): 457-465.
- [29] 胡勇, 张惜燕, 吴雪. 固本活血壮骨颗粒对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠的作用与机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 960-965, 975.
- [30] Huang JS, Ye YJ, Xiao YS, et al. Geniposide ameliorates glucocorticoid-induced osteoblast apoptosis by activating autophagy[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie, 2022, 155: 113829.
- [31] 蒲翔, 田兴中, 顾春松, 等. 黄芪多糖对地塞米松诱导的 MC-3T3-E1 成骨细胞增殖抑制及 Bax、Caspase-3、VDR、CYP24A、CYP27B 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2850-2853.
- [32] 孙文星, 黄万新, 刘传慧, 等. 黄芪多糖通过 PI3K/AKT/mTOR 促进激素性骨质疏松症大鼠成骨细胞增殖[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 35-40.
- [33] Liu JS, Liu J, Liu L, et al. The gut microbiota alteration and the key bacteria in Astragalus polysaccharides (APS)-improved osteoporosis [J]. Food Research International, 2020, 138(Pt B): 109811.
- [34] Liu JS, Liu J, Duan S, et al. Reprogrammed epigenetic landscape-prophesied functions of bioactive polysaccharides in alleviating diseases: a pilot study of DNA methylome remodeling in Astragalus polysaccharide (APS)-improved osteoporosis in a rat model [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(52): 15449-15459.
- [35] 侣思聪, 杨伟, 王洁好, 等. 老年 2 型糖尿病患者血糖波动与骨质疏松症[J]. 中华保健医学杂志, 2023, 25(1): 66-69.
- [36] 唐辉, 姚志浩, 罗道文, 等. 高脂高糖饮食结合链脲佐菌素建立 2 型糖尿病性骨质疏松症大鼠模型[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(8): 1207-1211.
- [37] An YN, Zhang HF, Wang C, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis [J]. The FASEB Journal, 2019, 33(11): 12515-12527.
- [38] 滕腾, 孙鑫, 张冉, 等. 黄芪多糖对高糖环境下 MC3T3-E1 细胞活性影响的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(6): 348-353, 341.
- [39] Jing WS, Feng L, Peng K, et al. Formononetin attenuates osteoclast differentiation and calcium loss by mediating transcription factor AP-1 in type I diabetic mice [J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2022, 36(6): e23042.
- [40] 侯伟, 万颢. 刺芒柄花素对 II 型糖尿病大鼠骨质疏松的缓解作用[J]. 实验动物与比较医学, 2020, 40(3): 232-235.

(修回日期: 2023-06-12 编辑: 宋蓓)