

骨免疫机制及增强骨密度功能食品的新思考

樊凤娇¹, 石璞洁¹, 陈慧², 许喆², 卢卫红¹, 杜明^{1,2*}

(1. 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 哈尔滨 150001; 2. 大连工业大学食品学院, 国家海洋食品工程技术研究中心, 大连 116034)

摘要: 以骨密度下降为代表的骨质疏松症是一种骨代谢疾病, 同时也是一种炎症性疾病, 已严重影响人们的生活质量。骨质疏松症的防治应引起高度的重视, 药物治疗昂贵且有副作用。然而合理地摄入增强骨密度功能食品可以预防和延缓骨质疏松的发生和发展, 促进人体健康。目前在增强骨密度功能食品中的功能成分多为钙、维生素 D 和硫酸软骨素等, 而含有普通食物中功能成分的功能食品较少, 因此增强骨密度功能食品的研究与开发有待深入挖掘。迄今为止, RANKL/RANK/OPG 既可调控骨代谢也影响免疫系统, 是骨免疫学领域较为重要的信号通路。本文概述了骨重建的生物学过程及增强骨密度功能食品的研究现状, 并从骨免疫学的角度阐述了预防骨质疏松的新方法, 以期为抗骨质疏松功能食品的开发提供新的靶点和思路。

关键词: 功能性食品; 骨质疏松; 骨密度; 骨免疫

Mechanism of osteoimmunology and the new perspective of functional foods beneficial for bone mineral density

FAN Feng-Jiao¹, SHI Pu-Jie¹, CHEN Hui², XU Zhe², LU Wei-Hong¹, DU Ming^{1,2*}

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;
2. National Engineering Research Center of Seafood, School of Food Science and Technology, Dalian Polytechnic University, Dalian 116034, China)

ABSTRACT: Osteoporosis, represented by decreased bone density, is a kind of bone metabolism disease and inflammatory disease, which has seriously affected people's quality of life. The prevention and treatment of osteoporosis should be paid enough attention, but the drug therapy is expensive and may cause side effects. However, moderate intake of functional foods of increasing bone density can prevent the occurrence and development of osteoporosis and promote health. At present, the calcium, vitamin D and chondroitin sulfate are the main active ingredients in the increasing bone density functional food and few functional ingredients came from common foods. Therefore, the research and development of increasing bone density functional foods needed to be explored. The RANKL/RANK/OPG signal system, an important signal pathway in the field of osteoimmunology so far, not only regulates bone metabolism but also affects the immune system. The article summarized the biological process of bone remodeling and development of functional foods for increasing bone density, and introduced new approach to prevent osteoporosis from the perspective of osteoimmunology, so as to provide new targets and ideas for the development of functional foods for anti-osteoporosis.

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFD0400201)

Fund: Supported by the State Key Research and Development Plan (2017YFD0400201)

*通讯作者: 杜明, 博士, 教授, 主要研究方向为蛋白质资源开发与利用。E-mail: duming121@163.com

*Corresponding author: DU Ming, Ph.D, Professor, Department of Food Science and Engineering, School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, 92 West Dazhi Street, Nan Gang District Harbin 150090, China. E-mail: duming121@163.com

KEY WORDS: functional foods; osteoporosis; bone mineral density; osteoimmunology

1 引言

随着老龄化进程的加速,骨质疏松症的发病率呈上升趋势,已成为严重危害人类健康的重大疾病之一。骨质疏松的发生与许多因素有关,如年龄、激素分泌、饮食习惯、运动和遗传因素等^[1]。目前已有多种针对骨质疏松患者研发的药物,如双磷酸盐,雌激素激活剂/抑制剂,甲状旁腺激素类似物和降钙素等,这些药物可以减轻患者的病痛,但从另一个角度来说,预防骨质疏松的发生变得尤为重要。众所周知,钙和维生素D的补充可以改善体内的钙含量,使得更多的钙沉积于骨上,增加骨矿物质含量,从而预防骨质疏松症的发生。然而,随着越来越多骨质疏松病例的出现,亟待开发出更多种类、更有效的增强骨密度功能性食品,为骨质疏松的预防提供新的方案。目前,在售的增强骨密度功能性食品中,多以单一保健功能存在,然而骨系统与免疫系统之间有着不可忽视的相互作用,本文从骨免疫学的角度出发,阐述了预防骨质疏松新的研究靶点,旨在为增强骨密度功能性食品的开发提供新的研究思路。

2 骨密度变化的生物学机制

在正常生理条件下,骨吸收和骨形成处于动态平衡状态,一旦平衡被打破,骨骼的结构或功能出现异常,骨代谢疾病如骨质疏松症或骨硬化病会发生。骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量下降和骨组织微结构破坏为特征的骨骼疾病,致使骨组织变脆和骨折概率增加。骨质疏松症发生的主要原因是骨吸收大于骨形成,导致骨密度降低,已成为严重影响国民生活质量的一种常见疾病。

为了保持其结构完整性,骨骼需要不断地进行重建。骨重建过程中主要由成骨细胞,骨细胞和破骨细胞参与。破骨细胞负责旧骨的吸收,而成骨细胞负责新骨的生成。典型的重建过程包括4个阶段:激活期、吸收期、逆转期和形成期^[2]。这个过程是从骨吸收开始,其后进行骨形成,即骨吸收和骨形成是相继发生在同一个骨重建单位,而不是同时发生的^[3]。

激活期:骨结构的破坏或激素的分泌均可激活骨重建过程。当骨细胞凋亡时,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)分泌减少促进破骨细胞生成。当甲状旁腺激素与受体结合后,激活蛋白酶和细胞内钙信号通路,为骨吸收的发生提供所需的体内微环境,从而破骨细胞被募集、吸附到旧骨的表面。吸收期:破骨细胞通过分泌有机酸和多种蛋白酶(如抗酒石酸酸性磷酸酶、组织蛋白酶K以及其他组织蛋白酶)将骨中的无机物质去矿化,将

除去有机物质并形成骨吸收陷窝(howship lacuna)。破骨细胞发挥清除旧骨的功能还需要巨噬细胞刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)和核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL),这2种刺激因子均可由成骨细胞前体产生。在M-CSF存在的情况下,RANKL与破骨细胞表面RANK受体结合,可促进破骨前体细胞向破骨细胞分化,增强成熟破骨细胞活性并抑制破骨细胞凋亡。逆转期:骨吸收停止,破骨细胞凋亡。骨被覆细胞去除残留的胶原蛋白,为骨形成提供骨表面^[4]。形成期:成骨细胞合成和分泌骨胶原纤维(主要是I型胶原蛋白)和有机基质(中性和弱酸性糖胺聚糖、骨钙蛋白、骨桥蛋白和钙结合蛋白等),形成类骨质。胶原蛋白分子间的空隙较大,有利于羟基磷灰石沉积在类骨质上,最终类骨质矿化而形成新骨。

3 人体骨的免疫特性及相关

以骨密度下降为表象的骨质疏松症不仅仅是一种代谢性疾病,同时也是一种炎症性疾病,均与免疫系统有着相互作用^[5]。骨组织细胞可以调控免疫系统^[6],首先,成骨细胞分泌的RANKL,可以在骨组织的微环境里促进T细胞活化和B细胞成熟^[7]。其次,成骨细胞和破骨细胞均可以调节造血干细胞微环境及其功能^[8-10]。研究表明,T细胞可以调节骨代谢,CD4+T和CD8+T细胞均影响去卵巢引起的骨质疏松^[11,12]。CD4+T分为T辅助细胞Th(Th1, Th2和Th17)和调节性T细胞(Treg),其中Th17和Treg细胞在骨质疏松的骨代谢中发挥重要的作用,Th17细胞通过分泌白细胞介素-17, RANKL,肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ 调控破骨生成^[13],Treg细胞则通过分泌白细胞介素-4,白细胞介素-10和TGF- β_1 抑制Th17细胞的功能,同时Treg也可抑制单核细胞分化成破骨细胞减少骨质流失^[14,15]。当骨质疏松发生时,T细胞被激活,活化的T细胞分泌TNF- α 、白细胞介素-1和白细胞介素-6,进一步刺激RANKL表达,从而激活破骨细胞的活性,导致骨质疏松^[16-18]。发生骨质疏松时,B细胞也可以通过调节OPG的分泌,骨髓来源OPG的50%是由B细胞分泌的,参与骨代谢的过程^[19-21]。骨系统与免疫系统之间存在着密切的联系,在研究骨质疏松症时应综合考虑到两系统之间的相互作用,直到2000年,Arron等^[22]学者提出了骨免疫学的概念,这为骨相关疾病研究提供了新思路。

4 骨密度维持与免疫系统之间的关系

骨免疫学重点研究在细胞和分子水平层面骨系统与免疫系统之间的联系,它是一门新兴的学科,目前研究较

为深入的骨免疫通路是以破骨细胞为基础的 RANKL/RANK/OPG 信号通路^[23,24]。1998 年,学者在研究小鼠的骨硬化病时,发现了骨保护素(osteoprotegerin, OPG)配体,它具有调节破骨细胞的分化和激活的功能,命名为骨保护素配体(bone protectin ligand, OPGL)^[25],后来发现 OPGL 也具有调节 T 细胞与树突状细胞相互作用的功能^[26]。研究学者在 T 细胞表面发现了肿瘤坏死因子相关激活诱导细胞因子(TNF related activation induced cytokine, TRANCE),且 ODF/TRANCE/RANKL 可以调节破骨细胞的分化^[27,28]。通过基因测序发现,OPGL、ODF、TRANCE 和 RANKL 是相同的物质,因此美国骨与矿物质研究协会将其进行了标准化命名,命名为 RANKL。骨细胞、成骨细胞、骨髓基质细胞均可产生 RANKL, RANKL 与破骨细胞前体表面上的 RANK 受体结合,结合后使得 RANK 三聚化,加速肿瘤坏死因子相关因子 6(TRAF6)与其结合,从而激活核内的一系列转录因子,包括核因子 κ B(NF- κ B)、c-Fos 和活化的 T 细胞核因子 NFATc1 等,最终,将破骨细胞前体诱导成成熟的破骨细胞,发挥骨吸收功能。然而,OPG 作为一个诱导受体,与核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor κ B, RANK)竞争性地结合 RANKL,抑制了破骨细胞的产生。RANKL/RANK/OPG 信号通路调控了骨吸收和骨形成之间的平衡^[29]。激活的 T 细胞、B 细胞以及树突状细胞均可表达 RANKL,且 RANK 也可由树突细胞、成纤维细胞、B 细胞和 T 细胞系表达。因此,在骨微环境里,RANKL/RANK/OPG 通路是骨组织细胞和免疫细胞相互作用的汇合通路,是目前骨免疫学研究的典型通路,可以为骨质疏松药物的开发提供更有效的研究策略。

RANK-Fc、Fc-OPG 和 anti-RANKL 抗体均可以抑制 RANKL 和 RANK 结合,从而治疗骨质疏松。AMGN-0007,是一种重组的 Fc-OPG 药物,用于治疗骨质疏松;2010 年,狄诺塞麦(denosumab)被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准作为治疗骨质疏松的药物,它能够与 RANKL 特异性结合,从而抑制 RANKL 与 RANK 结合,抑制骨吸收^[30]。随着研究的深入,有研究学者发现一些小分子肽可以通过抑制 RANKL/RANK/OPG 通路,抑制骨吸收,如类 OPG 肽 OP3-4(YCEIEFCYLIR)和 WP9QY 可以与 RANKL 结合,抑制骨吸收^[31,32]。同样也有学者以 RANK 的胞内区域为研究对象发现,RANK 胞质区的 4 段区域 IVVY、PVQEET、PVQEQG 和 PFQEP,可以调控破骨细胞生成、分化及其功能^[33,34]。其中,PFQEP 可以与 TRAF6 特异结合,激活破骨细胞发挥活性的下游信号通路。具有 Pro-X-Glu-X-X-(芳香族氨基酸/酸性氨基酸)区域的蛋白(RANK 和 CD40 等)可以被 TRAF6 识别,从而调节骨代谢^[35]。综上所述,从传统食品中发掘出增加骨密度的活性成分,并将其合理、高效地应用到功能性食品领

域,应是未来功能食品研发的主要方向。

5 增强骨密度功能性食品研发新思考

1962 年日本学者第一次提出功能食品的概念,是指可通过调整人体机体功能,预防或减缓疾病的发生和发展,能够提高健康水平的食品^[36]。以骨密度为搜索关键词,查询国家食品药品监督管理局网站数据库后得知,截止到 2019 年 2 月,特殊食品总计 17470 个,而保健功能为增加骨密度的保健食品共有 579 个,其中国产保健食品 559 个,进口保健食品 20 个。国产增强骨密度的保健食品以胶囊、口服液、粉剂和片剂等形式为主,而普通食品的剂型(牛奶、糖、奶粉、骨粉和饮料等)仅有约 50 个。同时,这些保健食品的主要功能成分为硫酸软骨素、氨基葡萄糖、钙和维生素 D 等,来源于食物原料的成分比较少,然而食物中有很多具有增加骨密度活性的成分,将其进行分离提取,开发出更安全、更有效的功能食品,这将为功能食品的发展和人类健康提供重要的解决手段。作为食品科学领域的科研学者,我们应充分利用传统食材,运用营养学、基因组学以及蛋白质组学等多种研究手段,研发出更有效的功能性食品,为我国功能食品产业的健康有序发展提供参考价值。

在国家食品药品监督管理局网站上的数据库中,有 57 个保健品兼具增强骨密度和调节免疫 2 种功能,占增强骨密度保健品的 9.845%。这在一定程度上说明,在功能食品开发时,学者已逐渐关注到骨系统与免疫系统之间存在着相互联系。

牛乳作为一种公认的改善骨密度的食品,其不仅含有钙,而且含有维生素 D、蛋白质等多种营养素。近年来研究发现,牛乳中的乳铁蛋白可通过 MAPK 信号通路促进成骨细胞增殖,抑制破骨细胞骨吸收的功能,从而增加骨密度^[37,38]。研究表明,乳铁蛋白也可通过骨免疫的途径增加去卵巢小鼠的骨密度,延缓骨质疏松的发生^[39]。经胃蛋白酶和胰蛋白酶水解得到的乳铁蛋白肽,仍具有促进成骨细胞增殖的活性^[40,41],这说明乳铁蛋白和乳铁蛋白肽均可作为潜在的增加骨密度的功能食品。也有研究表明,牛初乳蛋白能显著增加去卵巢大鼠的骨密度^[42]。开菲尔,一种由开菲尔粒发酵而成的发酵乳,可以提高去卵巢大鼠的骨密度,并对其骨骼系统有保护作用^[43]。其他食品如猪皮和海产品,经水解后得到的多肽也已被证实可促进成骨细胞的增殖,从而实现增加骨密度的作用^[44,45]。脱去肌醇六磷酸和酰胺的 β -伴大豆球蛋白也可以提高骨密度,延缓由于雌激素降低引起的骨质疏松症的发生^[46]。给予枸杞叶和枸杞多糖后,去卵巢大鼠的骨密度显著增加^[47]。橄榄、橄榄油和橄榄多酚也可以通过调控氧化应激和炎症,从而起到增加骨密度的作用^[48-50]。膳食多酚也可以通过减少氧化应激、改善炎症以及骨免疫的途径,发挥预防和治疗骨质疏松的活性^[51]。越来越多的研究发现,食物中的天然成分具

有增强骨密度的功能,将其作为功能性成分开发成功能食品,将会丰富我国功能食品的种类。我国食物资源较丰富,亟需科研学者们深入挖掘,以期开发出更多的增加骨密度功能性食品。

6 展 望

骨密度下降及骨质疏松是一种全身多系统的骨骼疾病,严重影响着人类的健康。然而,到目前为止,预防骨质疏松的功能性食品较少,亟待探索新的治疗靶点和方案,并开发出新型增加骨密度的保健食品。以RANKL/RANK/OPG为中心的骨免疫学,阐述了骨组织细胞与骨细胞的相互作用关系,为骨质疏松的预防和治疗提供了新的理论基础。RANKL/RANK/OPG通路里的分子已成为预防和治疗骨质疏松的有效靶点,食品领域的研究人员可以利用骨免疫通路开发食源性功能食品,降低骨质疏松发生和发展的潜在可能性。

参考文献

- [1] 杨红旗,赵欣,陈燕,等. 骨质疏松症的健康管理[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(5): 718-720.
Yang HQ, Zhao X, Chen Y, *et al.* Health management of osteoporosis [J]. Chin J Clin Health, 2018, 21(5): 718-720.
- [2] Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 473(2): 201-209.
- [3] Furuya M, Kikuta J, Fujimori S, *et al.* Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions *in vivo* [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 300.
- [4] Everts V, Delaisse JM, Korper W, *et al.* The bone lining cell: Its role in cleaning howship's lacunae and initiating bone formation [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(1): 77-90.
- [5] Montalcini T, Romeo S, Ferro Y, *et al.* Osteoporosis in chronic inflammatory disease: the role of malnutrition [J]. Endocrine, 2013, 43(1): 59-64.
- [6] Takayanagi H. New developments in osteoimmunology [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(11): 684-689.
- [7] Baudhuin M, Lamoureux F, Duplomb L, *et al.* RANKL, RANK, osteoprotegerin: Key partners of osteoimmunology and vascular diseases [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(18): 2334-2350.
- [8] Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells [J]. Nature, 2014, 505(7483): 327-334.
- [9] Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: More than 'bone eaters' [J]. Trends Mol Med, 2014, 20(8): 449-459.
- [10] Cappariello A, Maurizi A, Veeriah V, *et al.* The great beauty of the osteoclast [J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 558(3): 70-78.
- [11] Grčević D, Lee SK, Marušić A, *et al.* Depletion of CD4 and CD8 T lymphocytes in mice *in vivo* enhances 1,25-dihydroxyvitamin D₃-stimulated osteoclast-like cell formation *in vitro* by a mechanism that is dependent on prostaglandin synthesis [J]. J Immunol, 2000, 165(8): 4231-4238.
- [12] Li Y, Toraldo G, Li A, *et al.* B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass *in vivo* [J]. Blood, 2007, 109(9): 3839-3848.
- [13] Zhao RQ. Immune regulation of bone loss by Th17 cells in oestrogen-deficient osteoporosis [J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(11): 1195-1202.
- [14] Yuan FL, Li X, Lu WG, *et al.* Regulatory T cells as a potent target for controlling bone loss [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 402(2): 173-176.
- [15] Zaiss MM, Sarter K, Hess A, *et al.* Increased bone density and resistance to ovariectomy-induced bone loss in FoxP3-transgenic mice based on impaired osteoclast differentiation [J]. Arthritis Rheum, 2014, 62(8): 2328-2338.
- [16] Roggia C, Gao Y, Cenci S, *et al.* Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: A key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(24): 13960-13965.
- [17] Weitzmann MN, Roberto P. The role of T lymphocytes in bone metabolism [J]. Immunol Rev, 2010, 208(1): 154-168.
- [18] Mclean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis [J]. Curr Osteoporos Rep, 2009, 7(4): 134-139.
- [19] Horowitz MC, Fretz JA, Lorenzo JA. How B cells influence bone biology in health and disease [J]. Bone, 2010, 47(3): 472-479.
- [20] 赵智明,常文静,蔡辉. 免疫系统与绝经后骨质疏松症[J]. 河北医药, 2015, (2): 262-264.
Zhao ZM, Chang WJ, Cai H. Immune system and postmenopausal osteoporosis [J]. Hebei Med J, 2015, (2): 262-264.
- [21] Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling [J]. J Biol Chem, 2010, 285(33): 25103-25108.
- [22] Arron JR, Choi Y. Osteoimmunology: Bone versus immune system [J]. Nature, 2000, 408(6812): 535.
- [23] Takayanagi H. Osteoimmunology: Shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(4): 292.
- [24] Guerrini MM, Takayanagi H. The immune system, bone and RANKL [J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 561: 118-123.
- [25] Lacey L, Timms HL, Tan HL, *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation [J]. Cell, 1998, 93(2): 165-176.
- [26] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, *et al.* OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis [J]. Nature, 1999, 397(6717): 315.
- [27] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, *et al.* Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(7): 3597-3602.
- [28] Wong BR, Josien R, Lee SY, *et al.* TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in t cells, is a dendritic cell-specific survival factor [J]. J Exp Med, 1997, 186(12): 2075-2080.
- [29] Chen X, Wang ZQ, Duan N, *et al.* Osteoblast-osteoclast interactions [J]. Connect Tissue Res. 2018, 59(2): 99-107.
- [30] Capozzi A, Lello S, Pontecorvi A. The inhibition of RANK-ligand in the management of postmenopausal osteoporosis and related fractures: The

- role of denosumab[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(6): 403–408.
- [31] Cheng X, Kinoshita M, Takami M, *et al.* Disabling of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) receptor complex by novel osteoprotegerin-like peptidomimetics restores bone loss *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(9): 8269–8277.
- [32] Aoki K, Saito H, Itzstein C, *et al.* A TNF receptor loop peptide mimic blocks RANK ligand-induced signaling, bone resorption, and bone loss [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6): 1525–1534.
- [33] Jules J, Ashley JW, Feng X. Selective targeting of RANK signaling pathways as new therapeutic strategies for osteoporosis [J]. *Expert Opin Ther Target*, 2010, 14(9): 923–934.
- [34] Lie W, Xu DR, Yang HM, *et al.* Functional identification of three receptor activator of NF- κ B cytoplasmic motifs mediating osteoclast differentiation and function [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(52): 54759–54769.
- [35] Ye H, Arron JR, Lamothe B, *et al.* Distinct molecular mechanism for initiating TRAF6 signalling [J]. *Nature*, 2002, 418(6896): 443–447.
- [36] Blades M. Functional foods or nutraceuticals [J]. *Nutr Food Sci*, 2000, 30(2): 73–76.
- [37] Liu M, Fan FJ, Shi PJ, *et al.* Lactoferrin promotes MC3T3-E1 osteoblast cells proliferation via MAPK signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107: 137–143.
- [38] 刘猛, 樊凤娇, 石璞洁, 等. 不同浓度牛乳铁蛋白对破骨细胞活性的影响[J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(2): 416–421.
Liu M, Fan FJ, Shi PJ, *et al.* Effects of different concentrations of bovine lactoferrin on osteoblast activity [J]. *J Food Saf Qual*, 2018, 9(2): 416–421.
- [39] Fan FJ, Shi PJ, Liu M, *et al.* Lactoferrin preserves bone homeostasis by regulating the RANKL/RANK/OPG pathway of osteoimmunology [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 2653–2660.
- [40] Fan FJ, Tu ML, Liu M, *et al.* Isolation and characterization of lactoferrin peptides with stimulatory effect on osteoblast proliferation [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(33): 7179–7185.
- [41] Shi PJ, Liu M, Fan FJ, *et al.* Identification and mechanism of peptides with activity promoting osteoblast proliferation from bovine lactoferrin [J]. *Food Biosci*, 2018, (22): 19–25.
- [42] 杜明, 王聪, 张兰威. 牛初乳蛋白对大鼠股骨密度的影响研究[J]. *卫生研究*, 2008, 37(5): 597–599.
Du M, Wang C, Zhang LW. Effect of bovine colostrum protein on rat bone mineral density [J]. *J Hyg Res*, 2008, 37(5): 597–599.
- [43] Chen HL, Tung YT, Chuang CH, *et al.* Kefir improves bone mass and microarchitecture in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2): 589–599.
- [44] 许先猛. 猪皮胶原多肽增加骨密度作用机制及其对骨生物力学性质影响[D]. 西安: 陕西科技大学, 2018.
Xu XM. The mechanism of raising bone mineral density of pigskin gelatin peptide and the effect on biomechanical nature of bone [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology, 2018.
- [45] Chen H, Xu Z, Fan FJ, *et al.* Identification and mechanism evaluation of a novel osteogenesis promoting peptide from Tubulin Alpha-1C chain in *Crassostrea gigas* [J]. *Food Chem*, 2019, (272): 751–757.
- [46] Akao M, Abe R, Sato N, *et al.* Prevention of osteoporosis by oral administration of phytate-removed and deamidated soybean β -conglycinin [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1): 2117–2129.
- [47] 王杰, 任萌萌, 王雨, 等. 枸杞叶及枸杞多糖对去势雌性大鼠骨密度的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2015, 37(3): 233–236.
Wang J, Ren MM, Wang Y, *et al.* Effects of lycium barbarum leaves and lycium larbarum polysaccharides on osteoporosis in ovariectomized rats [J]. *J Ningxia Med Univ*, 2015, 37(3): 233–236.
- [48] Saleh NK, Saleh HA. Olive oil effectively mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats [J]. *MC Compl Altern Med*, 2011, 11(1): 10.
- [49] Hagiwara K, Goto T, Araki M, *et al.* Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 662(1–3): 78–84.
- [50] Chin KY, Ima-Nirwana S. Olives and bone: A green osteoporosis prevention option [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(8): 755.
- [51] Đudarić L, Fužinac-Smojver A, Muhvić D, *et al.* The role of polyphenols on bone metabolism in osteoporosis [J]. *Food Res Int*, 2015, (77): 290–298.

(责任编辑: 武英华)

作者简介



樊凤娇, 博士, 主要研究方向为蛋白质资源开发与利用。
E-mail: fanfjklyx@163.com



杜明, 博士, 教授, 主要研究方向为蛋白质资源开发与利用。
E-mail: duming121@163.com