

基于信号通路的食物中矿物元素对骨代谢影响

贾志慧¹, 李学鹏¹, 励建荣¹, 仪淑敏^{1*}, 谢 晶², 邓尚贵³, 王 轰⁴, 季广仁⁵

(1. 渤海大学食品科学与工程学院, 生鲜农产品贮藏加工及安全控制技术国家地方联合工程研究中心, 国家鱼糜及鱼糜制品加工技术研发分中心, 锦州 121013; 2. 上海海洋大学食品学院, 上海 201306; 3. 浙江海洋大学食品学院, 舟山 316022; 4. 蓬莱京鲁渔业有限公司, 蓬莱 265609; 5. 锦州笔架山食品有限公司, 锦州 121007)

摘 要: 矿物质作为维持人体正常生理机能的第六大营养素, 参与体内生理代谢、生长发育, 同时矿物质元素代谢失衡也会引发一系列的疾病。近年来, 越来越多的研究发现, 矿物质元素的吸收对骨代谢有重要作用, 尤其是钙、磷的吸收。本文从信号通路的角度, 综述了食物中钙、磷元素对骨代谢的研究进展, 并概述了其他矿物质元素可能影响骨代谢的作用机制, 以期为食物中矿物元素对食品营养品质的影响机制提供理论基础。

关键词: 钙磷元素; 骨代谢; 信号通路

Effect of mineral element in food on bone metabolism based on signal pathway

JIA Zhi-Hui¹, LI Xue-Peng¹, LI Jian-Rong¹, YI Shu-Min^{1*}, XIE Jing², DENG Shang-Gui³,
WANG Hong⁴, JI Guang-Ren⁵

(1. National & Local Joint Engineering Research Center of Storage, Processing and Safety Control Technology for Fresh Agricultural and Aquatic Products, National R & D Branch Center of Surimi and Surimi Products Processing, College of Food Science and Technology, Bohai University, Jinzhou 121013, China; 2. College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 3. College of Food Science and Technology, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316022, China; 4. Penglai Jinglu Fishery Co., Ltd., Penglai 265609, China; 5. Jinzhou Bijiashan Food Co., Ltd., Jinzhou 121007, China)

ABSTRACT: Mineral elements are the sixth most important nutrients for maintaining normal physiological functions in the human body, and participate in physiological metabolism, growth and development in the body. At the same time, the imbalance of mineral element metabolism will also lead to a series of diseases. Many recent studies have found that the absorption of mineral elements plays an important role in bone metabolism, especially the absorption of calcium and phosphorus. This paper reviewed the progress of research on the *in vivo* that calcium and phosphorus in food on bone metabolism from the perspective of signaling pathways, and discussed the mechanisms by which other mineral elements may affect bone metabolism, so as to provide theoretical basis for the mechanism of mineral elements in food on food nutritional quality.

KEY WORDS: calcium and phosphorus; bone metabolism; signaling pathway

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFD0901004)、辽宁省“兴辽英才计划”青年拔尖人才(XLYC1907040、XLYC1807133)、辽宁省自然科学基金(20180550889)

Fund: Supported by the National Key Research and Development Project(2018YFD0901004), Liaoning Province Xingliao Talent Program Youth Top Talent Project (XLYC1907040, XLYC1807133), and Natural Science Foundation of Liaoning Province(20180550889)

***通讯作者:** 仪淑敏, 教授, 主要研究方向为水产品加工与质量安全控制。E-mail: yishumin@163.com

***Corresponding author:** YI Shu-Min, Professor, Research Institute of Food Science, Bohai University, No.19, Technology Road, Jinzhou 121013, China. E-mail: yishumin@163.com

1 引言

矿物元素又称为无机盐,是维持人体正常生理机能的六大营养素之一,不能在体内生成,必须通过膳食补充^[1]。矿物元素具有直接或间接参与体内多种酶的活动、维持神经和肌肉的兴奋性以及调控机体的生长和代谢等生理功能^[2]。适量摄入矿物质可维持机体正常的生命活动,但摄入不足或过量都会引发一系列的疾病^[3]。

骨骼是组成脊椎动物内骨骼的坚硬器官,主要起支撑保护人体、造血及贮存矿物质等作用^[4]。为了维持骨骼结构的完整性,生物体需要不断进行骨重建,骨重建过程中主要有成骨细胞与破骨细胞 2 种细胞参与,破骨细胞负责骨吸收,成骨细胞负责新骨的形成^[5]。为了控制骨重建过程,破骨与成骨之间要不断交换信号,以维持骨重建过程中的动态稳定^[6]。矿物质元素在骨代谢中的作用机制可能与其在有机骨基质合成中的催化作用有关^[7]。

钙、磷是人体生长发育所必需的常量矿物质元素。钙被称为“骨骼的支撑者”,是人体内含量最多的矿物质,也是人体骨骼和牙齿的主要无机成分,约有 99%的钙以骨盐的形式存在于骨骼和牙齿中^[8]。磷在机体内的矿物质含量仅次于钙,约有 85.7%的磷存在于骨骼和牙齿中,磷除了构成骨骼和牙齿外,同时也参与机体各项生理活动的代谢过程^[9]。机体内钙磷代谢紊乱会引发骨质疏松症、血管钙化、慢性肾功能衰竭等疾病,严重影响着骨代谢进程。本文主要从信号通路角度综述了食物中矿物元素代谢影响骨代谢的研究进展,为食物中矿物元素对食品营养品质的影响机制提供参考。

2 与骨代谢相关的信号通路

2.1 BMP-Smads 信号通路

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)来源于骨与骨源性细胞,属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族的一种多功能转化因子,在调节成骨细胞(osteoblast, OB)的分化过程起着重要的作用^[10]。BMP 信号通路分为典型的 Smad 蛋白依赖性途径和非典型丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路^[11]。

在 BMP 信号转导过程中,细胞表面 II 受体识别 BMP,进一步激活胞内信号分子,触发胞内磷酸化的 Smad1/5/8 与下游 Smad4 结合形成聚合物并进入至细胞核内,进而调控下游基因,促进成骨细胞的分化^[12]。该通路被激活后,可有效上调细胞外基质磷酸化糖蛋白(extracellular matrix phosphorylated glycoproteins,

MEPE)、I 型胶原(collagen type, Col-I)、骨钙素(osteocalcin, OCN)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等成骨特异性标志物的表达,促进成骨细胞的增殖与分化^[13]。

在已知的多种具有不同生理功能的 BMPs 中, BMP-2 可显著诱导间充质干细胞分化,且活化 BMP-2 通路可上调多种成骨标志物的表达^[14]。例如 miR-655-3p 可通过靶向赖氨酸特异性脱甲基酶 1 激活 BMP-2/Smad 信号通路,抑制骨质疏松的过程,促进成骨的能力^[15]。在维生素 D₃ 和尼古丁诱导的大鼠血管钙化模型中, BMP-2、Smad1、Runx2 的表达水平升高,表明 BMP-2 是通过影响其信号通路的级联反应,激活下游基因 Runx2,从而加速血管钙化的进程^[16]。BMP-7 是最早被确定的具有促进成骨的细胞因子^[17]。在骨质疏松与血管钙化的研究中发现, BMP-7 表达水平的升高,可有效促进新骨的生成,改善骨质疏松性的骨折,并改善钙磷代谢的紊乱,减缓 VC 的发病进程^[18,19]。

2.2 Wnt 信号通路

Wnt 信号转导通路包括经典 Wnt 信号通路和非经典 Wnt 信号通路。Wnt 通路蛋白主要有低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor related protein 5/6, LRP5/6)、蓬乱蛋白(disheveled, Dvl)、 β -连环蛋白(β -catenin),下游靶基因有 G1/S-特异性周期蛋白-D1、Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx-2)、成骨细胞特异性转录因子(osterix, Osx)等^[20]。

经典 Wnt 信号通路是指由 β -catenin 作用的 Wnt/ β -catenin 信号通路。Wnt 蛋白与细胞膜受体卷曲蛋白(frizzled, Frz)、LRP5/6 结合,形成的复合体促进了糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)的磷酸化,从而抑制了 β -catenin 的退化,此时 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活。激活的 β -catenin 进入核内,与核内 T 细胞因子(T cell factor, TCF)和淋巴样增强因子(lymphoid enhancer factor, LEF)相互作用,调节下游靶基因的表达^[21]。非经典 Wnt 通路主要包括平面细胞极性通路(Wnt/planar cell polarity pathway, Wnt/PCP)、Wnt/Ca²⁺信号通路、Rho 家族 GTPase 通路以及 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路等^[22]。

Wnt/ β -catenin 信号通路主要通过介导降钙素基因相关肽与其配体 G 蛋白偶联降钙素受体样受体和 G 蛋白偶联活性修饰蛋白 1 的相互作用,刺激了成骨细胞的分化^[23]。Dickkopf 相关蛋白 1(dickkopf related protein 1, Dkk1)是 Wnt/ β -catenin 信号通路中的负向调节因子之一,主要通过 LRP5/6 结合来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路参与骨形成^[24],对治疗骨质疏松有良好的成效。Dkk1 低表达水平有利于促

进 LRP5/6 与 Wnt 蛋白的结合, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进骨的形成^[25]。静电 Wnt 通路中的中介物 b-catenin 还可与 BMP-2 协同作用, 促进成骨细胞的分化和新骨的形成^[26]。

2.3 OPG/RANK/RANKL 信号通路

骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)、核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclearfactor- κ B, RANK)、核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)信号通路在血管钙化及骨质疏松中起重要作用。OPG 作为肿瘤坏死因子受体超家族的非典型成员, 在人体心脏、小肠、肾脏等部位中均有较高表达^[25,27]。RANK 是肿瘤坏死因子家族的I型同源三聚体跨膜蛋白, 其参与了破骨细胞 RANKL 结合后的活化过程^[28]。RANKL 是肿瘤坏死因子家族的II型同源三聚体蛋白, 其在维持破骨细胞功能及促进破骨细胞分化成熟等方面具有重要作用^[29]。

OPG 与 RANK 作为 RANKL 的受体, 与 RANKL 结合后发挥着不同的作用, OPG 与 RANKL 结合后主要抑制骨吸收, 增加骨量; RANK 与 RANKL 结合后主要促进骨吸收, 因此要确保 OPG/RANKL 一定的比值, 以保持骨代谢平衡。OPG 与 OPG/RANKL 的水平都影响着破骨细胞的活性, 低水平的 OPG 或高水平的 RANKL/OPG 会致使破骨细胞活性增强, 促进破骨细胞分化成熟^[30,31]。

OPG/RANK/RANKL 信号通路在其他信号因子、钙调激素的共同作用下调控制破骨细胞, OC 表面的 RANK 与 OB 释放的 RANKL 结合后, 肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAF)会结合至 RANK 的胞浆结构域的特定位点, 在 TRAF6 的作用下介导 RANK 信号, 最终促进 OC 的分化成熟^[32,33]。

果糖 1,6-二磷酸锶是一种将锶离子与天然无毒酸根结合而成的锶化合物, Ma 等^[34]通过研究果糖 1,6-二磷酸锶对去势大鼠骨丢失的保护作用发现, 果糖 1,6-二磷酸锶可有效上调 OPG 及下调 RANKL 的表达水平, 通过介导 OPG/RANK/RANKL 信号通路抑制破骨细胞的活性, 促进骨形成。有研究表明, 补充锌可使 RANKL/OPG 的比值减小, 这表明锌可通过刺激成骨细胞中 OPG mRNA 的表达促进骨生长^[35]。

为了维持骨骼结构的完整性, 生物体需要不断进行骨重建。骨重建过程中主要有成骨细胞与破骨细胞 2 种细胞参与, 破骨细胞负责旧骨吸收, 成骨细胞负责新骨生成。而骨代谢主要的关键点就在于骨吸收与骨重建的平衡问题。骨代谢受多种因素的调控, 其分子机制涉及激素、信号通路、转录控制等多方面, 其中信号通路在骨代谢过程中具有重要作用。

3 基于信号通路的食物中矿物元素吸收对骨代谢的影响

3.1 钙

钙是人体内含量最多的矿物元素, 是构成牙齿和骨骼的重要组成部分, 同时钙作为细胞活动的第二信使, 也参与体内肌肉收缩、细胞分泌、凝血等各种生理活动^[36]。膳食钙一般以结合态的形式存在, 其在胃酸作用下被分解为钙离子^[37]。离子钙主要在十二指肠和空肠上段, 通过主动转运或被动转运的方式被人体吸收, 经过肠上皮细胞进入血液^[38]。

Wang 等^[39]研究表明, 氟可通过刺激 Wnt 信号通路, 上调 Wnt3a、LRP5、Dvl、 β -catenin 等 Wnt 通路蛋白的表达水平, 致使成骨细胞增殖分化异常引起骨代谢失调。而不同剂量的钙离子对典型的 Wnt 信号通路中氟诱导的改变基因有不同程度的影响。其中 2 mmol/L Ca^{2+} 可有效降低氟诱导的成骨细胞增殖速度, 并可显著抑制 F 诱导的成骨细胞 β -catenin 蛋白的表达水平, 为进一步研究 Ca^{2+} 治疗氟骨症提供了参考依据。Feng 等^[40]通过研究发现, 高钙饮食组小鼠与正常饮食组小鼠相比, 高钙饮食处理可有效提高小鼠的胫骨骨密度、骨体积及骨形成, Runx2、ALP、Col-I、OCN 等成骨细胞相关基因及蛋白表达水平显著升高, 且高钙饮食组小鼠的 RANKL/OPG 的比值低于正常组, 抑制了骨吸收。高钙饮食处理还间歇性上调 b-catenin、Wnt5a、胰岛素生长因子 1 等蛋白的表达水平, 通过激活 Wnt 和 MAPK 信号通路来调控成骨细胞的增殖与分化。

3.2 磷

磷元素在人体内的排名仅次于钙, 同样也参与牙齿与骨骼的构成^[9]。此外, 磷还参与氧化磷酸化等代谢反应, 而磷酸化正是细胞内信号转导的重要途径^[41]。人体通过饮食摄取的磷脂和磷酸酯通过磷脂酶被水解为无机磷酸盐^[42]。磷与钙的代谢过程较为相似, 但不同的是, 肠道磷的吸收量为肠道钙吸收量的 2~3 倍, 且虽磷载体成分的结合能力要大于钙, 但其扩散能力要小于钙^[43]。

磷代谢异常会引发继发性甲状旁腺功能亢进, 导致甲状旁腺激素和成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)这 2 种激素升高, 从而影响骨代谢。Yao 等^[44]通过研究发现, 高磷处理可显著增加血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)中钙离子的水平, 且高磷处理后 OPN、Runx2、ALP 的表达与活性明显升高。在 β -catenin 基因敲除后, VSMC 的钙离子水平和成骨标志物的表达水平均降低。此外, 研究显示在高磷诱导的腹主动脉钙化中, β -catenin 起着重要作用, 这表明高磷通过 β -catenin 在体内外促进血管钙化。Carrillo-López 等^[45]研究

发现,与正常饮食组尿毒症大鼠相比,高磷饮食组尿毒症大鼠的胫骨骨密度和胫骨远端骨密度有明显下降,皮质孔隙度有明显上升。当 rsKlotho 存在时,高水平的 FGF23 会通过 MAPK 信号通路增加 Wnt 抑制剂 Dkk1 的表达,从而影响成骨细胞的增殖与分化。

3.3 镁

镁是体内第二大阳离子,约有 60% 储存于骨骼中,其吸收部位主要在回肠及空肠段^[46]。镁离子可调控人体的免疫功能以及通过影响钙稳态的调节剂来调控细胞内钙离子水平^[47]。人体内缺镁可能会引起低钙血症、神经肌肉过度兴奋、心律失常等现象^[48]。长期缺镁还会导致维生素 D 缺乏。

现有研究发现,镁离子在不同方向上影响着骨的代谢,首先维生素 D 羟化为具有活性的 1, 25-二羟基维生素 D 的过程需要镁的参与;其次,镁通过调节甲状旁腺激素和 1,25-二羟基维生素 D 的稳态从而间接影响骨骼^[49]。膳食镁摄入量低会影响骨密度,加速骨质疏松的发病进程,但高镁同样也会对骨代谢产生不良影响,因此需要最佳的镁浓度范围来维持骨代谢的稳定^[50]。不同浓度镁离子在磷脂酰肌醇激酶 / 蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路中的表达水平对骨的影响不同,6 mmol/L 和 10 mmol/L 的镁离子可上调 p-AKT 的表达,而 18 mmol/L 则使其表达水平下调。说明镁合金可通过作用于 PI3K/AKT 信号通路从而实现促进骨的促进作用^[51]。

3.4 铁

铁是人体内含量最丰富的微量元素,其主要以络离子的形式存在^[52]。铁离子在小肠被吸收后,主要储存于肝脏、脾脏、骨髓等部位^[53]。铁离子具有维持造血功能正常、增强免疫功能等生理功能^[54]。铁含量过低会引发缺铁性贫血,但铁含量过高也会致使铁过载,诱发骨质疏松、心脏病、尘肺病等疾病的发生。目前主要应用铁螯合剂及铁调素(hepcidin)对铁过载进行药物治疗^[55]。

去铁胺可通过刺激 Wnt/ β -catenin 信号通路调节间充质干细胞向成骨细胞分化并促进其成熟^[56]。铁调素水平的降低,也有利于维持体内的铁代谢水平,预防骨质疏松的发生。Lu 等^[57]研究发现,铁调素可通过激活 BMP2/Smad 信号通路和 MAPK/p38 信号通路促进间充质干细胞的成骨分化,表明了铁调素可能通过促进骨形成来治疗骨质疏松。黄思聪等^[58]在研究促炎因子白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)对 HepG2 细胞铁调素表达的影响中发现, HepG2 细胞铁调素表达水平随 IL-6 总浓度的升高而显著上升,且 pSTAT3 的表达也有明显升高,这表明促炎因子白细胞介素-6 通过介导 Janus 激酶/信号转导与转录激活子(the janus kinase/signal transducer and activator of trans-ions, JAK/STAT)

信号通路来调节铁调素的表达。

3.5 硒

硒是人体必需的 8 种微量元素之一。硒可清除人体内氧化过程中产生的自由基^[59]、调控甲状腺激素的分泌。长期缺乏硒元素还会引发大骨节病和克山病等疾病^[60]。硒经小肠吸收后,被肝脏和血红细胞摄取,在血红细胞中被还原为硒化物后进入血浆,与血浆蛋白结合后由血液运输至身体各组织^[61]。

目前关于硒与骨质疏松关系的研究表明,硒对骨代谢正常的维持作用主要是通过硒蛋白的抗氧化效应来影响的,硒通过抑制氧化应激以及 ERK 信号通路来实现对过氧化氢诱导的成骨细胞的保护,从而有效预防骨质疏松^[62]。过氧化氢通过介导胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路从而诱导血管平滑肌细胞成骨分化,致使成骨细胞相关基因表达水平升高,血管钙化增强。经过亚硒酸钠处理后,血管平滑肌细胞的 Col-I、Runx2mRNA 表达水平下降,这表明亚硒酸钠有效阻断了过氧化氢诱导的成骨细胞的分化和钙沉积^[63]。亚硒酸钠还可通过抗氧化调节 MAPK 信号通路,抑制过氧化氢诱导的细胞向成骨细胞的分化,有效预防血管钙化^[64]。

3.6 铜

铜是人体所必需的微量元素之一。人体通过饮食摄入的膳食铜主要在胃、十二指肠和小肠上部被吸收^[65]。铜具有维持人的正常生理功能,参与维持造血机能、机体防御等生理功能^[66]。

铜是赖氨酰氧化酶的主要辅助因子,赖氨酰氧化酶有利于促进胶原蛋白与弹性蛋白的交联,从而维护骨骼健康发育^[67]。有研究表明,绝经后骨质疏松症患者血清中的铜含量均低于非骨质疏松症患者。有研究表明,铜是 COMMD1(copper metabolism domain containing 1,CO MM D1)的辅助因子,而 COMMD1 可通过抑制 NF- κ B 信号通路进而抑制骨吸收^[68,69]。

人体内骨代谢异常是由多种因素引起的,例如激素、日常锻炼、家族遗传等。此外钙磷代谢失衡也是引发骨代谢异常的重要因素之一。钙磷以无机盐的形式存在于机体,约有 99% 的钙和 87.6% 的磷存在于骨骼和牙齿中,钙磷代谢影响着骨代谢的平衡。除钙磷等常量元素外,铁、铜、硒等微量元素也与骨代谢密切相关。虽微量元素在骨中含量甚微,但却是机体生长发育所必需的元素,在调节骨代谢平衡中起着重要作用。

4 结论与展望

近年来,随着人们生活水平的提高,国民缺钙磷等矿

物元素的状况有所改善,但仍然存在摄入量不足、吸收率不高等问题。单畅^[70]研究显示,我国城乡居民钙摄入量较低(<400 mg/d),远低于我国居民膳食钙推荐摄入量。骨代谢是一个非常复杂的代谢过程,涉及到多种信号通路,并且各信号通路间相互协调。BMP-Smads 信号通路和 Wnt 信号通路主要通过介导成骨细胞的增殖分化影响骨形成,而 OPG/RANK/RANKL 信号通路主要调控破骨细胞,通过抑制骨吸收从而促进骨形成。食品中钙磷等矿物质元素对维持骨代谢平衡具有重要影响,通过阐述钙磷以及其他矿物质元素与骨代谢的关系以及相关信号通路,表明了钙磷某些活性物质及其他矿物质元素可对骨骼起到保护作用。然而,钙磷等人体必需矿物质元素参与骨代谢的具体作用机制,还需进行深入的研究。

参考文献

- [1] 孙远明. 食品营养学[M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2010.
Sun YM. Food nutrition [M]. Beijing: China Agricultural University Press, 2010.
- [2] 梁水连, 吕岱竹, 周若浩, 等. 香蕉中 5 种矿物质元素含量测定及营养评价[J]. 食品科学, 2019, 40(24): 241–245.
Liang SL, Lv DZ, Zhou RH, *et al.* Quantitative determination and nutritional evaluation of five minerals in banana [J]. Food Sci, 2019, 40(24): 241–245.
- [3] 李潇卓. 食品营养强化剂及其研究进展[J]. 现代食品, 2016, (11): 16–17.
Li XZ. The research and progress of food nutrition fortifier [J]. Mod Food, 2016, (11): 16–17.
- [4] 毕景硕. 鹿骨多肽螯合钙的制备方法与吸收的特性研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2018.
Bi JS. Study on the preparation of deer bone peptide-chelated calcium and its effect on promoting calcium absorption [D]. Jilin: Jilin University, 2018.
- [5] Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption [J]. Trends Mol Med, 2005, 11(2): 76–81.
- [6] Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, *et al.* Osteoporosis: Genetics, treatment and new insights into osteoclast function [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(9): 522–536.
- [7] Carnes WH. Role of copper in connective tissue metabolism [J]. Fed Proc, 1971, 30(3): 995–1000.
- [8] 欧克勤, 梁建芬, 杨丽琛. 食品中矿物质利用率的影响因素及研究方法[J]. 食品科技, 2009, 34(10): 48–51, 55.
Ou KQ, Liang JF, Yang LC. Factors affected bioavailability of minerals in foods and research approaches related [J]. Food Sci Technol, 2009, 34(10): 48–51, 55.
- [9] 陈雅湘, 方热军. 磷的吸收代谢及影响因素研究进展[J]. 湖南饲料, 2019, 169(2): 30–32, 48.
Chen YX, Fang RJ. Research progress on phosphorus absorption and metabolism and its influencing factors [J]. Hunan Feed, 2019, 169(2): 30–32, 48.
- [10] 郭圣峰, 孙立. 骨生长因子在骨修复中的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(1): 173–177.
Guo SF, Sun L. The research progress of bone growth factor in bone repair [J]. Labeled Immun Clin Med, 2020, 27(1): 173–177.
- [11] 张号, 熊波, 蒋校文, 等. 骨形态发生蛋白 6 对张应力下大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 口腔医学研究, 2015, 31(6): 571–574, 579.
Zhang H, Xiong B, Jiang XW, *et al.* Effect of BMP-6 on the osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells under stress tensile [J]. J Oral Sci Res, 2015, 31(6): 571–574, 579.
- [12] Dong M, Jiao G, Liu H, *et al.* Biological silicon stimulates collagen type I and osteocalcin synthesis in human osteoblast-like cells through the BMP-2/Smad/RUNX2 signaling pathway [J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 173(2): 306–315.
- [13] Sun P, Wang J, Zheng Y, *et al.* BMP2/7 heterodimer is a stronger inducer of bone regeneration in peri-implant bone defects model than BMP2 or BMP7 homodimer [J]. Dent Mater J, 2012, 31(2): 239–248.
- [14] 林晓芳, 方芳, 彭志强, 等. Wnt/ β -catenin 与 BMP-2/Smads 信号通路及其相互作用对骨质疏松疾病的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(7): 711–717.
Lin XF, Fang F, Peng ZQ, *et al.* Effects of Wnt/ β -catenin and BMP-2/Smads signaling pathways and interactions on osteoporosis-related diseases [J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med, 2019, 43(7): 711–717.
- [15] Wang XJ, Liu JW, Liu J. MiR-655-3p inhibits the progression of osteoporosis by targeting LSD1 and activating BMP-2/Smad signaling pathway [J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39(10): 1390–1404.
- [16] 覃春美, 魏晓, 龚财判, 等. 血管钙化大鼠肾动脉 BMP2/Smad1/Runx2 信号通路的表达[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(2): 180–183.
Tan CM, Wei X, Gong CP, *et al.* Expression of BMP2/Smad1/Runx2 signal pathway in renal artery of rat with vascular calcification [J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2016, 47(2): 180–183.
- [17] 蒲志超, 谢伟勇, 张兴世, 等. 人骨形态发生蛋白-7 腺病毒的构建及其在犬转染骨髓基质干细胞后的表达[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(7): 736–741, 771.
Pu ZC, Xie WY, Zhang XS, *et al.* Construction of human BMP-7 adenovirus and its expression after transfection of canine bone marrow stromal stem cells [J]. Chin J Diff Compl Cases, 2016, 15(7): 736–741, 771.
- [18] 孙道喜. 柚皮苷对去势大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
Sun DX. The healing effect of naringin on the osteoporotic fracture of ovariectomized femur rats [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2014.
- [19] 李大勇, 袁新科, 刘冠兰, 等. 维持性血液透析患者血清 Irisin、BMP-7 水平与血管钙化及钙磷代谢指标的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,

- 2019, 29(15): 41–46.
- Li DY, Yuan XK, Liu GL, *et al.* Clinical significance of serum Irisin and BMP-7 in vascular calcification and calcium/phosphorus metabolism in hemodialysis patients [J]. *China J Mod Med*, 2019, 29(15): 41–46.
- [20] 谢健, 童培建, 肖鲁伟. Wnt/ β -catenin 信号通路调节软骨代谢作用于骨坏死疾病的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(7): 613–616.
- Xie J, Tong PJ, Xiao LW. Progress on Wnt/ β -catenin signal pathway regulating the cartilage metabolism in osteonecrosis [J]. *China J Orthop Traumatol*, 2013, 26(7): 613–616.
- [21] Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of beta-catenin [J]. *Embo J*, 2012, 31(12): 2714–2736.
- [22] Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MG, *et al.* Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease [J]. *Gene*, 2012, 492(1): 0–18.
- [23] Zhou R, Yuan Z, Liu JR, *et al.* Calcitonin gene-related peptide promotes the expression of osteoblastic genes and activates the WNT signal transduction pathway in bone marrow stromal stem cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4689–4696.
- [24] 韩慧清. 维持性血液透析患者 SOST、DKK1 蛋白水平与骨密度及血管钙化的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- Han HQ. The relationship between SOST and DKK1 protein levels and bone mineral density and vascular calcification in maintenance hemodialysis patients [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2019.
- [25] 姚长风, 刘自兵, 唐巍, 等. 艾灸对去卵巢骨质疏松症大鼠骨髓间充质干细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2020, 39(2): 54–58.
- Yao CF, Liu ZB, Tang W, *et al.* Effect of moxibustion on the Wnt/ β -catenin signaling pathway in bone marrow mesenchymal stem cells in rats with ovariectomized osteoporosis [J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2020, 39(2): 54–58.
- [26] 李姣, 汤贤春, 程小玲, 等. BMP-2 与 Wnt/ β -catenin 信号通路对间充质干细胞分化为成骨细胞的作用[J]. *江苏医药*, 2017, 43(23): 1665–1670.
- Li J, Tang XC, Cheng XL, *et al.* Effect of BMP-2 and Wnt/ β -catenin signaling pathway on differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts [J]. *Jiangsu Med J*, 2017, 43(23): 1665–1670.
- [27] Kiesel L, Kohl A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer [J]. *Maturitas*, 2016, 86: 10–16.
- [28] Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4): 365–373.
- [29] 黎彦龙, 何明, 陈秉雄, 等. OPG-RANKL-RANK 信号系统是调节破骨细胞及骨质疏松症的重要途径[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(24): 3894–3898.
- Li YL, He M, Chen BX, *et al.* OPG-RANKL-RANK signaling system is an important approach to regulate osteoclasts and osteoporosis [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2015, 19(24): 3894–3898.
- [30] 张云云, 梁新月, 闫建设. OPG/RANKL/RANK: 联系骨骼系统与免疫系统的纽带[J]. *自然杂志*, 2020, 42(2): 102–107.
- Zhang YY, Liang XY, Yan JS. OPG/RANKL/RANK: A linkage between the skeletal and immune systems [J]. *Chin J Nat*, 2020, 42(2): 102–107.
- [31] 熊燕琴, 周筠, 雷涛. 骨代谢信号通路的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, (2): 200–204.
- Xiong YQ, Zhou J, Lei T. Research progress in the signal pathways in bone metabolism [J]. *Chin J Osteop*, 2014, (2): 200–204.
- [32] Boyce BF, Xing LP. Biology of rank, rankl, and osteoprotegerin [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, (9): 349–351.
- [33] 李小娜. OPG/RANK/RANKL 信号通路研究进展[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(10): 1802–1804.
- Li XN. Advances in OPG/RANK/RANKL signaling pathways [J]. *Henan Med Res*, 2018, 27(10): 1802–1804.
- [34] Ma B, Zhang Q, Wu D, *et al.* Strontium fructose 1,6-diphosphate prevents bone loss in a rat model of postmenopausal osteoporosis via the OPG/RANKL/RANK pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(4): 479–489.
- [35] Ferreira EC, Bortolin RH, Freire-Neto FP, *et al.* Zinc supplementation reduces RANKL/OPG ratio and prevents bone architecture alterations in ovariectomized and type 1 diabetic rats [J]. *Nutr Res*, 2017, 40: 48–56.
- [36] 赵秀英, 杭苏琴, 朱伟云. 钙敏感受体介导的信号传导通路及生理功能[J]. *动物营养学报*, 2015, 27(3): 703–714.
- Zhao XY, Hang SQ, Zhu WY. Calcium sensing receptor: signaling pathways and physiological functions [J]. *Chin J Anim Nutr*, 2015, 27(3): 703–714.
- [37] 高鹏, 刘琳, 王菲, 等. 膳食钙吸收的机制及影响因素[J]. *医学综述*, 2010, 16(11): 1666–1668.
- Gao P, Liu L, Wang F, *et al.* Absorptive mechanism and affecting factors of dietary calcium [J]. *Med Recap*, 2010, 16(11): 1666–1668.
- [38] 高志红. 钙、磷、镁的代谢[J]. *中国医刊*, 2002, (11): 7–8.
- Gao ZH. Metabolism of calcium, phosphorus and magnesium [J]. *Chin J Med*, 2002, (11): 7–8.
- [39] Wang JM, Yang JR, Chen XF, *et al.* Influence of calcium supplementation against fluoride-mediated osteoblast impairment *in vitro*: Involvement of the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(37): 10285–10295.
- [40] Feng YX, Zhou M, Zhang QH, *et al.* Synergistic effects of high dietary calcium and exogenous parathyroid hormone in promoting osteoblastic bone formation in mice [J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(6): 909–922.
- [41] 梁卫东, 刘善军, 邱波. 磷的代谢与慢性肾脏病[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(12): 1120–1122.
- Liang WD, Liu SJ, Qiu B. Phosphorus metabolism and chronic kidney diseases [J]. *Chin J Integr Tradit Western Nephrol*, 2017, 18(12): 1120–1122.
- [42] 乔桂兰, 杨继生. 钙、磷的生理功能和缺乏症[J]. *山西农业*, 2006, (13): 33–34.

- Qiao GL, Yang JS. Physiological function and deficiency of calcium and phosphorus [J]. Shanxi Agric, 2006, (13): 33–34.
- [43] 黄雯. 钙磷代谢及肾脏对钙磷平衡的调节[J]. 中国血液净化, 2004, (4): 7–9.
- Huang W. Calcium and phosphorus metabolism and renal regulation of calcium and phosphorus homeostasis [J]. Chin J Blood Purif, 2004, (4): 7–9.
- [44] Yao L, Sun YT, Sun W, *et al.* High phosphorus level leads to aortic calcification via β -catenin in chronic kidney disease [J]. Am J Nephrol, 2015, 41(1): 28.
- [45] Carrillo-López, Natalia, Panizo, *et al.* Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2016: 77–89.
- [46] Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CYC, *et al.* Magnesium absorption in the human small intestine. Results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria [J]. J Clin Invest, 1976, 57(6): 1412–1418.
- [47] Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system [J]. J Hypertens, 2000, 18(9): 1177–1191.
- [48] Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness [J]. J Intensive Care Med, 2005, 20(1): 3–17.
- [49] 陈晓雨, 杨伟莉, 杨建虹. 镁与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1125–1128, 1132.
- Chen XY, Yang WL, Yang JH. Magnesium and osteoporosis magnesium and osteoporosis [J]. Chin J Osteop, 2014, 20(9): 1125–1128, 1132.
- [50] Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, *et al.* Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions [J]. Nutrients, 2013, 5(8): 3022–3033.
- [51] 王健, 马翔宇, 冯亚非, 等. 镁离子对成骨细胞活力和分化的促进作用及其机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(15): 2836–2839.
- Wang J, Ma XY, Feng YF, *et al.* Promotive effect of magnesium ions on viability and differentiation of osteoblasts and the underlying mechanism [J]. Prog Mod Biomed, 2015, 15(15): 2836–2839.
- [52] 胡江虹. 微量元素铁与人体健康[J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(3): 73–75.
- Hu JH. Trace elements of Fe and human health [J]. Stud Trace Elem Health, 2013, 30(3): 73–75.
- [53] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10): 1631–1634.
- [54] 孙长峰, 郭娜. 微量元素铁的生理功能及对人体健康的影响[J]. 食品研究与开发, 2012, 33(5): 222–225.
- Sun CF, Guo N. The physiological function of trace element iron and its effect on human health [J]. Food Res Dev, 2012, 33(5): 222–225.
- [55] 赵国阳, 徐又佳. 铁过载的研究进展[J]. 江苏医药, 2012, 38(2): 205–207.
- Zhao GY, Xu YJ. Progress in iron overload research [J]. Jiangsu Med J, 2012, 38(2): 205–207.
- [56] Qu ZH, Zhang XL, Tang TT, *et al.* Promotion of osteogenesis through b-catenin signaling by desferrioxamine [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 370(2): 332–337.
- [57] Lu HD, Lian LY, Shi DH, *et al.* Hecpudin promotes osteogenic differentiation through the bone morphogenetic protein 2/small mothers against decapentaplegic and mitogen-activated protein kinase/P38 signaling pathways in mesenchymal stem cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 143–150.
- [58] 黄思聪, 陈旖鹏, 嘉红云, 等. 白细胞介素-6 对 HepG2 细胞铁调素表达的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(4): 503–505.
- Huang SC, Chen YM, Jia HY, *et al.* Effect of interleukin-6 on expression of iron modulin in HepG2 Cells [J]. Guangdong Med J, 2016, 37(4): 503–505.
- [59] 段亮亮. 硒的生理功能和富硒保健食品开发[J]. 现代食品, 2018, (1): 42–45.
- Duan LL. The physiological function of selenium and the development of selenium-rich health food [J]. Mod Food, 2018, (1): 42–45.
- [60] 王磊, 杜菲, 孙卉, 等. 人体硒代谢与硒营养研究进展[J]. 生物技术进展, 2015, (4): 285–290.
- Wang L, Du F, Sun H, *et al.* Progress on selenium metabolism and nutrition in human [J]. Curr Biotechnol, 2015, (4): 285–290.
- [61] [61] Liu H, Bian W, Liu S, *et al.* Selenium protects bone marrow stromal cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation by suppressing oxidative stress and ERK signaling pathway [J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 150(1-3): 441–450.
- [62] 余青, 秦乐蓉, 丽蕊, 等. 硒的生理功能及其对畜禽动物性能和肉质的影响研究进展[J]. 肉类研究, 2020, 34(3): 94–99.
- Yu Q, Qin LR, Li R, *et al.* Recent advances in understanding the physiological functions of selenium and its effects on animal performance and meat quality [J]. Meat Res, 2020, 34(3): 94–99.
- [63] Liu HM, Lu Q, Huang KX. Selenium suppressed hydrogen peroxide-induced vascular smooth muscle cells calcification through inhibiting oxidative stress and ERK activation [J]. J Cell Biochem, 2010, 111(6): 1556–1564.
- [64] 卢茜. 硒对 H_2O_2 诱导血管平滑肌细胞向成骨细胞分化作用的影响及机理[D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- Lu Q. Effect of selenium on H_2O_2 -induced osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells and the related mechanisms [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2009.
- [65] 祁艾红, 吴健民. 铜代谢及其相关基因的研究[J]. 国际遗传学杂志, 2006, 29(5): 356–359.
- Qi AH, Wu JM. Research of copper metabolism and related genes [J]. Int J Genet, 2006, 29(5): 356–359.
- [66] 宋明明, 黄凯, 朱连勤. 铜吸收与代谢的研究进展[J]. 饲料博览, 2014,

(9): 14–17.

Song MM, Huang K, Zhu LQ. Research progress of copper absorption and metabolism [J]. Feed Rev, 2014, (9): 14–17.

- [67] 李青仁, 王月梅. 微量元素铜与人体健康[J]. 微量元素与健康研究, 2007, 24(3): 61–63.

Li QR, Wang YM. The trace element-copper and human health [J]. Stud Trace Elem Health, 2007, 24(3): 61–63.

- [68] 贺洪军, 戴爱国, 符代炎. 多功能蛋白质 COMMD1[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2011, 27(12): 1112–1117.

He HJ, Dai AG, Fu DY. Multifunctional protein COMMD1 [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2011, 27(12): 1112–1117.

- [69] Maine GN, Mao XC, Komarck CM, *et al.* COMMD1 promotes the ubiquitination of NF- κ B subunits through a cullin-containing ubiquitin ligase [J]. EMBO J, 2007, 26(2): 436–447.

- [70] 单畅. 全球成人膳食钙摄入量的系统性综述[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, (5): 430–436.

Shan C. A systemic review on global dietary calcium intake in adults [J].

Chin J Endocrinol Metab, 2018, (5): 430–436.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介

贾志慧, 硕士, 主要研究方向为食品加工与安全。

E-mail: dzjiazh@163.com

仪淑敏, 教授, 主要研究方向为水产品加工与质量安全控制。

E-mail: yishumin@163.com