

• 综 述 •

槲皮素改善骨质疏松的作用机制研究进展

王龙飞^{1,2,3}, 高玉海^{1,3}, 谢高倩^{1,3}, 陈克明^{1,3*}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 基础医学实验室, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃农业大学 生命科学技术学院, 甘肃 兰州 730070

3. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃 兰州 730050

摘 要: 骨质疏松症是目前老龄化社会急需解决的慢性骨科疾病, 是一种以骨量丧失、骨微结构恶化为特征的全身性骨骼疾病, 因此如何有效地预防和治疗骨质疏松症越来越受到人们的关注。槲皮素是自然界广泛存在天然黄酮醇类化合物, 具有雌激素样作用, 可抑制骨吸收和促进骨形成。槲皮素通过抑制破骨细胞、调控骨髓间充质干细胞的细胞机制, 促进骨形成、抑制骨吸收的信号通路机制, 以及雌激素信号途径改善骨质疏松。综述了槲皮素改善骨质疏松的作用机制, 希望为槲皮素的临床应用提供参考。

关键词: 槲皮素; 骨质疏松症; 破骨细胞; 骨髓间充质干细胞; 雌激素; 信号通路

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0714-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.040

Research progress on mechanism of quercetin in improving osteoporosis

WANG Long-fei^{1,2,3}, GAO Yu-hai^{1,3}, XIE Gao-qian^{1,3}, CHEN Ke-ming^{1,3}

1. Basic Medical Laboratory, No. 940 Hospital of Joint Logistics Support force of Chinese PLA, Lanzhou 730050, China

2. College of Life Science and Technology, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China

3. Gansu Key Laboratory of Stem Cells and Genetic Drug, Lanzhou 730050, China

Abstract: Osteoporosis is a chronic orthopedic disease urgently needed to be solved in the aging society, and it is a systemic bone disease characterized by bone loss and deterioration of bone microstructure, so how to effectively prevent and treat osteoporosis has attracted more and more attention. Quercetin is a natural flavonol compound widely existing in nature, and it has the effect of estrogen, and can inhibit bone resorption and promote bone formation. Quercetin can improve osteoporosis by inhibiting osteoclasts, regulating bone marrow mesenchymal stem cells, promoting bone formation, inhibiting bone resorption, and regulating estrogen signal pathway. This article reviews the mechanism of quercetin in improving osteoporosis, hoping to provide a reference for the clinical application of quercetin.

Key words: quercetin; osteoporosis; osteoclast; bone marrow mesenchymal stem cell; estrogen; signal pathway

骨质疏松症是目前老龄化社会急需解决的慢性骨科疾病, 老年人是最容易患病的群体, 严重降低老年生活的质量和幸福感, 是目前社会重大的公共卫生难题。骨质疏松症是一种以骨量丧失、骨微结构恶化为特征的全身性骨骼疾病^[1]。人体的每一

处骨骼无时无刻都在进行骨代谢活动, 旧骨被吸收的同时新骨在不断形成, 二者之间的相互作用保证了骨组织的健康和稳态, 如果这种平衡遭到破坏, 如骨吸收大于骨形成, 就会导致骨质量下降、骨量流失, 导致骨质疏松的发生、脆性增强和骨折风

收稿日期: 2022-10-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81770879); 甘肃省青年科技基金计划项目 (20JR5RA589); 联勤保障部队第九四〇医院实验室培育项目 (2021yxky081); 联勤保障部队第九四〇医院青年培育项目 (2021yxky053)

作者简介: 王龙飞 (1995—), 男, 硕士研究生在读, 从事抗骨质疏松中草药有效成分的筛选与新药研发。E-mail: 986436328@qq.com

***通信作者:** 陈克明 (1968—), 男, 主任医师, 教授, 博士, 从事抗骨质疏松中草药有效成分的筛选与新药研发。E-mail: chenkm@lut.cn

险增大^[2]。因此,如何有效地预防和治疗骨质疏松症越来越受到人们的关注。槲皮素系统命名法为3,3',4',5,7-五羟基黄酮,化学式为 $C_{15}H_{10}O_7$,相对分子质量为302.236,外观黄色针状结晶性粉末,微溶于水,易溶于碱性水溶液。槲皮素是自然界广泛存在的天然黄酮醇类化合物,很多蔬菜、水果和中药材中都含有,具有雌激素样作用,可抑制骨吸收和促进骨形成^[3]。槲皮素在细胞和动物实验中可以用来治疗肝、心、脾、肺、肾、骨科疾病、神经系统疾病等^[4]。槲皮素通过抑制破骨细胞、调控骨髓间充质干细胞的细胞机制,促进骨形成、抑制骨吸收的信号通路机制,以及雌激素信号途径改善骨质疏松。本文综述了槲皮素改善骨质疏松的作用机制,希望为槲皮素的临床应用提供参考。

1 槲皮素改善骨质疏松的细胞机制

1.1 抑制破骨细胞

骨需要不断地重构来维持矿化平衡和结构的完整性。破骨细胞和成骨细胞介导骨基质的持续吸收和新骨的生成,这一过程被称为骨止血,破坏这一过程将导致骨质疏松。邓静等^[5]研究表明,槲皮素($2.64\text{ }\mu\text{g/kg}$)可对低钙高镁饮食大鼠异常骨代谢水平有改善作用,原因是槲皮素具有增加成骨细胞分化活性和抑制破骨细胞骨吸收的功效,使槲皮素喂养组大鼠的骨吸收和骨形成保持动态平衡。Wang等^[6]研究表明,槲皮素($50\text{ }\mu\text{mol/L}$)可触发脂多糖诱导的破骨细胞凋亡,并抑制骨吸收。Li等^[7]研究表明,槲皮素(5 、 10 、 20 mg/kg)通过调节核因子 κB 受体活化因子/核因子 κB 受体活化因子配体/骨保护素(RANKL/RANK/OPG)信号通路来抑制破骨细胞活化,并减少骨癌疼痛模型中的骨破坏。不仅对破骨细胞有抑制作用,槲皮素还能刺激成骨细胞活性,如Taskan等^[8]研究表明,槲皮素(150 、 75 mg/kg)能增加牙周炎实验模型中的成骨细胞活性,降低破骨细胞的活性、凋亡和炎症来减少牙槽骨的损失。

1.2 调控骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞在哺乳动物的骨髓基质中,起源于中胚层,单独的细胞呈纺锤状,能多向分化,条件不同分化就不同,可以形成骨、软骨、脂肪、神经和成肌细胞等^[9]。它们对骨髓中的造血干细胞有机械支持作用,能分泌多种生长因子,如白细胞介素(IL)-6、IL-11、白血病抑制因子(LIF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和干细胞因子(SCF)

等来支持造血。骨髓间充质干细胞成骨分化由多种细胞因子、蛋白等调控,但其调控过程复杂,受多种信号通路的影响,且各通路之间并不完全独立。Zhang等^[10]研究表明,槲皮素(33.8 mg/mL)被用来清除衰老的骨髓间充质干细胞,改善了骨髓间充质干细胞的增殖和骨生成,并抑制了骨髓间充质干细胞的脂肪生成,这些发现为骨质疏松症的治疗提供了治疗新的靶点。Zhou等^[11]研究表明,槲皮素($2\text{ }\mu\text{mol/L}$)促进骨髓间充质干细胞的成骨分化和血管生成因子的表达。

2 槲皮素改善骨质疏松的信号传导机制

信号传导机制指的是细胞通过细胞膜或胞内受体的感受信息分子刺激,经细胞内信号转导系统的转换,影响细胞生物学功能的过程。骨吸收作用和骨形成作用都会影响信号通路的改变。槲皮素可诱导成骨细胞分化的骨形态发生蛋白(BMP)/Smad信号通路和促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,调节破骨细胞的OPG/RANKL/RANK信号通路等。

2.1 促进骨形成的信号通路

2.1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin信号通路在骨发育和骨代谢中作用广泛,与间充质干细胞的成骨分化,成骨细胞和破骨细胞增殖、分化功能密切相关。Wnt/ β -catenin信号通路在骨形成中具有重要的作用,与骨代谢密不可分^[12]。Casado-Dáz等^[13]研究表明,高浓度槲皮素($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)对间充质干细胞、成骨细胞和脂肪细胞分化的影响是通过Wnt/ β -catenin抑制介导的,在最高试验浓度下,补充槲皮素抑制成骨细胞分化,并促进脂肪生成。Bian等^[14]研究表明,槲皮素(1 、 5 、 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$)通过H19/miR-625-5p轴激活Wnt/ β -catenin通路促进骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化。

2.1.2 BMP/Smad 信号通路 BMP/Smads信号通路和骨骼的修复与发育密不可分,起到非常重要的作用,而且BMP的异位给药可以增加人的部分骨再生长。BMP功能十分广泛,BMP-2是诱导成骨细胞分化至关重要的细胞外信号分子,可以促进骨形成。BMP/Smad信号通路中BMP会结合相应的细胞膜BMP受体,能够活化细胞内活化型和抑制型的Smad蛋白,启动或抑制成骨分化是经过Smad4来激活或抑制转录Runx2因子,是成骨分化的信号通路常用通路^[15]。庞新岗等^[16]研究表明,槲皮素($2.5\text{ }\mu\text{mol/L}$)通过Western blotting法检测BMP/

Smad 信号通路的不同表达层次,发现 BMP-2、Smad、Runx2、Osx 和骨桥蛋白(OPN)的表达有明显的升高,经过雌激素受阻滞剂处理后,能抑制槲皮素的促分化作用。以上研究证明了槲皮素作为黄酮化合物能够通过类雌激素效应来激活 BMP/Smad 信号通路,从而达到促进骨髓间充质干细胞向成骨的分化。槲皮素通过 ER 增强 BMP 信号通路激活,上调下游基因如 Osx、Runx2、OPN 的表达。Konar 等^[17]研究表明,槲皮素(50 $\mu\text{mol/L}$)对 BMP-2 的结构和构象的显著影响,因此槲皮素可作治疗绝经后妇女骨质疏松症的潜在治疗剂。

2.1.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路
MAPK 是一组丝氨酸/苏氨酸激酶,在将广泛的细胞外刺激转化为细胞反应中起着关键信号转换器的作用。一般来说,MAPK 级联的激活是通过 3 种蛋白激酶的连续磷酸化发生的。刺激到达后,MAPK 激酶激酶(MAP3K)被激活,磷酸化 MAPK 激酶(MAP2K),进而磷酸化 MAPK^[18]。MAPK 信号通路的 3 个最受研究的亚组包括细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 MAPK 和 c-Jun N-末端激酶(JNK)信号通路,它们被认为在调节成骨细胞和破骨细胞的分化和激活中起关键作用。Prouillet 等^[19]提供的数据表明,槲皮素(50 $\mu\text{mol/L}$)对 ERK 的激活很可能是雌激素受体激活的下游。槲皮素对 p38 MAPK 发挥双重作用,在其激活后促进间充质干细胞中的成骨增殖和分化,并在其抑制后抑制 MC3T3-E1 细胞的凋亡。对于 JNK 通路,一些研究报道槲皮素可能激活、抑制成骨细胞,或对成骨细胞产生可忽略的影响。尽管槲皮素对成骨细胞中 JNK 信号传导的确切作用机制尚不确定,但其净效应已被证明有利于成骨^[20-24]。另一方面,槲皮素(1~10 $\mu\text{mol/L}$)对 JNK 通路的激活与成骨细胞和破骨细胞样细胞的凋亡加速有关。槲皮素触发了经 TNF- α 处理的 MC3T3-E1 细胞中 JNK 磷酸化形式和半胱天冬酶激活的增加,表明 TNF- α 通过激活 JNK 途径介导的凋亡^[25]。Guo 等^[26]研究表明,槲皮素(50 $\mu\text{mol/L}$)增加了 RAW264 中 p-p38 MAPK 和 p-JNK 的蛋白水平,从而增加 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和减少 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)。用脂多糖处理的 7 种细胞,发现表激活 p38 MAPK 和 JNK 凋亡信号通路后,脂多糖诱导的破骨细胞凋亡增加。槲皮素对 MAPK(尤其是 p38 MAPK 和 JNK)具有双相效应,即对破骨细胞凋亡的增强和成骨细胞凋亡的抑制。

2.2 抑制骨吸收的信号通路

破骨细胞生成是个复杂的过程,需要破骨细胞祖细胞和两种造血因子 M-CSF、RANKL 的参与。破骨细胞生成由成骨细胞和骨细胞介导,其中这些骨细胞是 OPG 和 RANKL 的主要来源,OPG/RANKL/RANK 系统由它们控制。RANKL 在激活破骨细胞及其前体表达的 RANK,进而支持破骨细胞前分化、成熟和存活方面起着关键作用^[27]。OPG 是 RANKL 的诱导受体,通过与 RANKL 的结合发挥抗破骨细胞生成作用。槲皮素对 OPG、RANKL 表达的影响已被广泛证实。在成骨样细胞中,观察到 OPG、RANKL 的差异表达(OPG 水平增加或不变,但 RANKL 水平降低),导致槲皮素或富含槲皮素的提取物存在下,OPG/RANKL 比率增加^[28-30]。当成骨细胞-破骨细胞-内皮细胞 3 次培养接种在含有槲皮素的羟基磷灰石上时,OPG 和 RANKL 表达的趋势与组织蛋白酶 K 的降低相似^[31]。槲皮素诱导的破骨细胞分化和形成的抑制是通过抑制 NF- κB 和 AP-1 激活来介导的^[32-33]。

2.3 雌激素信号途径

雌激素是骨代谢重要调节因素。成骨细胞和破骨细胞中都存在雌激素的受体,而且雌激素能直接抑制破骨细胞的分化和促进成骨细胞的生长,能使骨形成得到加强。绝经后女性由于卵巢的衰退导致雌激素下降,会发生体内的破骨细胞的骨吸收增加,从而使骨吸收大于骨形成,导致骨量的大量流失,从而发生骨质疏松症。青春期的女性体内雌激素水平不断上升,骨重建阈值会发生降低,启动破骨细胞和成骨细胞的骨代谢偶联应力较小,到了绝经期的女性骨重建阈值会升高,骨代谢在相同应力下会骨吸收大于骨形成,发生骨量的流失。雌激素是通过非核效应机制来调节骨代谢^[34]。雌激素信号途径能与 BMP/Smad 的多条信号通路发生互相作用^[35]。有大量的研究表明,槲皮素归属于植物类的黄酮醇类化合物,有弱雌激素的作用^[36-38]。槲皮素的化学结构与其他类黄酮如金雀黄素、槲非醇等有很多相似之处,在以往的研究中,已经有人发现金雀黄素、淫羊藿苷等类黄酮能促进骨髓间充质干细胞或前成骨细胞的成骨分化^[39]。闵珺等^[40]研究表明,作为一种植物性雌激素,槲皮素(50 mg/kg)可提高骨形态学参数、增加骨小梁密度、改变骨代谢,达到改善骨质疏松的作用。Huang 等^[41]研究表明,槲皮素(150 mg/kg)能促进成骨,抑制破骨细

胞的活性,具有雌激素的作用,通过动物模型发现有一部分逆转骨质的减少,使槲皮素为临床治疗骨质疏松提供了理论基础。

3 结语

骨质疏松症是更年期最常见的后果,是一个严重的健康问题,影响患者的发病率和死亡率,并导致社会和经济问题。目前临床上用于治疗骨质疏松症的药物有很多,主要包括双磷酸盐、雌激素、特立帕肽等,虽然这些药能在短时间取得较好的效果,但是不良反应较多,价格比较昂贵。目前急需寻找能代替这些药物和不良反应小的新药物。槲皮素是自然界广泛存在的黄酮醇类化合物,可能是骨骼疾病管理中一种有用的预防或治疗选择,证据表明槲皮素对骨骼的作用主要是保护性的。许多体内外实验表明,槲皮素是具有改善骨质疏松症的黄酮醇类化合物,但是有关槲皮素及其结构相关化合物对骨骼健康的临床研究有限,有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Clynes M A, Harvey N C, Curtis E M, et al. The epidemiology of osteoporosis [J]. *Br Med Bull*, 2020, 133(1): 105-117.
- [2] Feng X, McDonald J M. Disorders of bone remodeling [J]. *Ann Rev Pathol*, 2011, 6: 121-145.
- [3] 于维汉,何耀华. 槲皮素在治疗骨关节炎中作用机制的研究进展 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(6): 477-480.
- [4] 马纳,李亚静,范吉平. 槲皮素药理作用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8): 221-224.
- [5] 邓静,张景岚,周广朋,等. 槲皮素对低钙高镁饮食大鼠血清矿量和骨代谢的改善作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(7): 1039-1043.
- [6] Wang X C, Zhao N J, Guo C, et al. Quercetin reversed lipopolysaccharide-induced inhibition of osteoblast differentiation through the mitogen-activated protein kinase pathway in MC3T3-E1 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6): 3320-3326.
- [7] Li Z, Zhang J, Ren X, et al. The mechanism of quercetin in regulating osteoclast activation and the PAR2/TRPV1 signaling pathway in the treatment of bone cancer pain [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(11): 5149-5156.
- [8] Taskan M M, Gevrek F. Quercetin decreased alveolar bone loss and apoptosis in experimentally induced periodontitis model in wistar rats [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(4): 436-448.
- [9] 杨国清,梁文强,张怀斌,等. 骨髓间充质干细胞治疗骨科疾病的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(16): 3210-3215.
- [10] Zhang D, Yu K, Yang J, et al. Senolytic controls bone marrow mesenchymal stem cells fate improving bone formation [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 3078-3088.
- [11] Zhou Y, Wu Y, Jiang X, et al. The effect of quercetin on the osteogenesis differentiation and angiogenic factor expression of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129605.
- [12] 郭宇,王凌,刘仪,等. Wnt/ β -catenin 信号通路在骨代谢疾病中的研究进展 [J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2021, 41(3): 460-464.
- [13] Casado-Díaz A, Anter J, Dorado G, et al. Effects of quercetin, A natural phenolic compound, in the differentiation of human mesenchymal stem cells (MSC) into adipocytes and osteoblasts [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 32: 151-162.
- [14] Bian W, Xiao S, Yang L, et al. Quercetin promotes bone marrow mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation through the H19/miR-625-5p axis to activate the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 243.
- [15] Peng Y, Kang Q, Cheng H, et al. Transcriptional characterization of bone morphogenetic proteins (BMPs)-mediated osteogenic signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 90(6): 1149-1165.
- [16] 庞新岗. 槲皮素通过 ER 及 BMP 信号通路调节骨髓间充质干细胞分化的研究 [D]. 南京:东南大学,2018.
- [17] Konar M, Sahoo H. Tyrosine mediated conformational change in bone morphogenetic protein-2: Biophysical implications of protein - phytoestrogen interaction [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 150: 727-736.
- [18] Soares-Silva M, Diniz F F, Gomes G N, et al. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway: Role in immune evasion by trypanosomatids [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 183.
- [19] Prouillet C, Mazière J C, Mazière C, et al. Stimulatory effect of naturally occurring flavonols quercetin and kaempferol on alkaline phosphatase activity in MG-63 human osteoblasts through ERK and estrogen receptor pathway [J]. *Biochem Pharm*, 2004, 67: 1307-1313.
- [20] Zhou Y, Wu Y, Ma W, et al. The effect of quercetin delivery system on osteogenesis and angiogenesis under osteoporotic conditions [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(3): 612-625.
- [21] Li Y, Wang J, Chen G, et al. Quercetin promotes the osteogenic differentiation of rat mesenchymal stem cells via mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Exp*

- Med*, 2015, 9: 2072-2080.
- [22] Kim Y J, Bae Y C, Suh K T, *et al.* Quercetin, A flavonoid, inhibits proliferation and increases osteogenic differentiation in human adipose stromal cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(10): 1268-1278.
- [23] Guo C, Yang R J, Jang K, *et al.* Protective effects of pretreatment with quercetin against lipopolysaccharide-induced apoptosis and the inhibition of osteoblast differentiation via the MAPK and Wnt/ β -Catenin pathways in MC3T3-E1 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43: 1547-1561.
- [24] Wang X C, Zhao N J, Guo C, *et al.* Quercetin reversed lipopolysaccharide-induced inhibition of osteoblast differentiation through the mitogen-activated protein kinase pathway in MC3T3-E1 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 3320-3326.
- [25] Son Y O, Kook S H, Choi K C, *et al.* Quercetin accelerates TNF- α -induced apoptosis of MC3T3-E1 osteoblastic cells through caspase-dependent and JNK- mediated pathways [J]. *Eur J Pharm*, 2008, 579: 26-33.
- [26] Guo C, Hou G Q, Li X D, *et al.* Quercetin triggers apoptosis of lipopolysaccharide (LPS)-induced osteoclasts and inhibits bone resorption in RAW264.7 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30: 123-136.
- [27] Tobeiha M, Moghadasian M H, Amin N, *et al.* RANKL/RANK/OPG pathway: A mechanism involved in exercise-induced bone remodeling [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6910312.
- [28] Choi E M. Protective effect of quercitrin against hydrogen peroxide-induced dysfunction in osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64: 211- 216.
- [29] Satu é M, del Mar Arriero M, Monjo M, *et al.* Quercitrin and taxifolin stimulate osteoblast differentiation in MC3T3-E1 cells and inhibit osteoclastogenesis in RAW 264.7 cells [J]. *Biochem Pharm*, 2013, 86(10): 1476- 1486.
- [30] Ruangsuriya J, Charumanee S, Jiranusornkul S. *et al.* Depletion of β -sitosterol and enrichment of quercetin and rutin in *Cissus quadrangularis* Linn fraction enhanced osteogenic but reduced osteoclastogenic marker expression [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 105.
- [31] Forte L, Torricelli P, Boanini E, *et al.* Antioxidant and bone repair properties of quercetin-functionalized hydroxyapatite: An *in vitro* osteoblast-osteoclast-endothelial cell co-culture study [J]. *Acta Biomater*, 2016, 32: 298- 308.
- [32] Yamaguchi M, Weitzmann M N. Quercetin, A potent suppressor of NF- κ B and Smad activation in osteoblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28: 521-525.
- [33] Wattel A, Kamel S, Prouillet C, *et al.* Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1 [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 92(2): 285-295.
- [34] Manolagas S C, Obrien C A, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(12): 699-712.
- [35] Song L, Zhao J, Zhang X, *et al.* Icaritin induces osteoblast proliferation, differentiation and mineralization through estrogen receptor-mediated ERK and JNK signal activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1/3): 15-22.
- [36] Wilkinson A S, Taing M, Pierson J T, *et al.* Estrogen modulation properties of mangiferin and quercetin and the mangiferin metabolite norathyriol [J]. *Food Funct*, 2015, 6(6): 1847-1854.
- [37] Wang H, Tao L, Qi K, *et al.* Quercetin reverses tamoxifen resistance in breast cancer cells [J]. *J BUON*, 2015, 20(3): 707-713.
- [38] Ruotolo R, Calani L, Brighenti F, *et al.* Glucuronidation does not suppress the estrogenic activity of quercetin in yeast and human breast cancer cell model systems [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 559: 62-67.
- [39] Swioklo S, Watson K A, Williamson E M, *et al.* Defining key structural determinants for the pro-osteogenic activity of flavonoids [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(11): 2598-2608.
- [40] 闵珺. 槲皮素对卵巢去势大鼠骨代谢的影响及其作用机制的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [41] Huang Y Y, Wang Z H, Deng L H, *et al.* Oral administration of quercetin or its derivatives inhibit bone loss in animal model of osteoporosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6080597.

【责任编辑 解学星】