

槲皮素防治骨质疏松症的作用机制研究进展

彭玉龙¹, 黄 晶¹, 郝庆飞¹, 曹士航², 孟庆豪¹, 余红超^{3*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000

2. 西安交通大学附属红会医院, 陕西 西安 710054

3. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘 要: 骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病, 寻找安全有效的新型治疗手段已成为骨质疏松症研究领域的热点之一。槲皮素作为一种多酚类化合物, 对骨质疏松症表现出积极的治疗效果, 可通过抗氧化作用、调节炎症因子、具有雌激素样作用、促进骨髓间充质干细胞增殖分化、影响破骨细胞分化和相关信号通路、作用于细胞外基质防治骨质疏松症。综述了槲皮素防治骨质疏松症的作用机制研究进展, 以推动槲皮素在骨质疏松症治疗领域的应用。

关键词: 槲皮素; 骨质疏松症; 抗氧化; 炎症因子; 雌激素样作用; 骨髓间充质干细胞增殖分化; 破骨细胞分化; 信号通路; 细胞外基质

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0788-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.040

Research progress on mechanism of quercetin in prevention and treatment of osteoporosis

PENG Yulong¹, HUANG Jing¹, HAO Qingfei¹, CAO Shihang², MENG Qinghao¹, YU Hongchao³

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. Honghui Hospital Affiliated to Xian Jiaotong University, Xi'an 710054, China

3. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Osteoporosis is a systemic bone disease, and finding safe and effective new treatment methods has become one of the hotspots in the field of osteoporosis research. Quercetin, as a polyphenolic compound, exhibits a positive therapeutic effect on osteoporosis. Quercetin can prevent and treat osteoporosis through antioxidant effects, regulation of inflammatory factors, estrogen like effects, promotion of proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells, influence of osteoclast differentiation and related signaling pathways, and action on extracellular matrix. This article reviews the research progress on mechanism of quercetin in preventing and treating osteoporosis, in order to promote its application in the field of osteoporosis treatment.

Key words: quercetin; osteoporosis; antioxidant effect; inflammatory factor; estrogen like effect; proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cell; osteoclast differentiation; signaling pathway; extracellular matrix

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病, 主要特征为骨密度和骨质量的下降、骨微结构破坏等, 导致骨折风险显著增加^[1]。当前, 骨质疏松症的全球发病率约为 18.3%, 由于人口老龄化的加剧, 预计这个比率将继续上升^[1]。目前骨质疏松症的治疗策略包括激素替代疗法、抗骨吸收药物、骨合成剂、新生物制剂等。虽然这些干预措施在一定程度上缓

解了骨质疏松症症状, 但往往伴随着潜在的不良反应, 并存在个体间的响应差异^[3-4]。因此, 寻找安全有效的新型治疗手段已成为骨质疏松症研究领域的热点之一。中药在骨质疏松症的防治中展现出其多靶点、多途径的作用机制, 具有独特的优势^[5]。近年来, 中药提取物和活性成分具有不良反应小、来源广泛等优点, 已越来越多地被应用于骨质疏

收稿日期: 2024-11-17

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2022SF-538); 陕西省中医流派学派传承工作室建设项目 (陕中医药发[2018]40 号); 咸阳市重点研发计划 (2021ZDYF-SF-0036)

作者简介: 彭玉龙, 男, 硕士研究生, 从事骨与关节退行性疾病的研究。E-mail: 17719635460@163.com

*通信作者: 余红超 (1980—), 男, 副主任医师, 博士, 从事骨与关节退行性疾病的研究。E-mail: yuhongchao1980@163.com

症的治疗中^[6]。槲皮素作为一种多酚类化合物,广泛存在于蔬菜、水果、茶和葡萄酒中,以膳食多酚的形式易于通过日常饮食或补充剂摄入^[7]。槲皮素在体内外均显示出低毒性,并且在多项长期动物研究中并未发现其增加了肿瘤的发生率^[8],这些结果表明槲皮素在饮食摄入量下不会产生不良健康影响。研究发现槲皮素及其衍生物通过抗氧化、抗炎、促进成骨、抑制破骨细胞活性和雌激素样作用对骨质疏松症表现出积极的治疗效果^[9-11]。槲皮素能够减轻氧化应激对成骨细胞的损伤,并促进成骨细胞的成骨分化,从而对抗骨质疏松症的进展^[12]。槲皮素可通过抗氧化作用、调节炎症因子、具有雌激素样作用、促进骨髓间充质干细胞增殖分化、影响破骨细胞分化及相关信号通路、作用于细胞外基质防治骨质疏松症。本文综述了槲皮素防治骨质疏松症的作用机制研究进展,以推动槲皮素在骨质疏松症治疗领域的应用。

1 抗氧化作用

槲皮素的抗氧化作用在骨质疏松症的治疗中具有重要意义。氧化应激是骨质疏松症发病机制中的关键因素,它主要通过损伤骨细胞和破坏骨微结构,从而加速骨量的丢失^[13-14]。槲皮素可通过调节特异性信号通路以及其广泛的抗氧化活性对骨细胞产生保护作用。

槲皮素作为一种天然多酚类化合物具有显著的抗氧化活性,通过中和自由基和抑制活性氧的产生有效减轻氧化应激对骨骼系统的损害^[15-16]。金杯等^[17]研究发现,槲皮素显著减轻了由甲基乙二醛引起的成骨细胞凋亡,并促进了糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 的磷酸化、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 蛋白的表达。这一发现指出,槲皮素可能通过调节 GSK-3 β /Nrf2 信号通路来发挥其对成骨细胞的保护性作用。余良昆等^[18]研究表明,槲皮素能激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号通路,降低丙二醛 (MDA) 水平,提高超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性,增强细胞的抗氧化能力,从而促进 MC3T3-E1 细胞的增殖。Xiao 等^[19]在铁超载环境下,发现槲皮素通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻氧化应激损伤,减少铁沉积,从而保护骨质。Wang 等^[12]研究发现槲皮素能够显著提高 SOD1、SOD2 的表达,从而减少氧化应激对骨髓间充质干细胞的损害。同时,激活 AMP 活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1 (AMPK/SIRT1) 信号通路,促进骨髓间充质干细胞

的成骨分化。此外,杨玉田等^[20]发现,在模拟微重力条件下,槲皮素能显著提高骨髓间充质干细胞的线粒体膜电位,减少细胞内活性氧的积累,表明其在特殊环境下对抗氧化应激和细胞衰老的潜力。Tsai 等^[21]研究虽聚焦于中枢神经系统,但发现槲皮素在全身不同系统中存在潜在的抗氧化作用,此发现为骨质疏松症的治疗提供了新思路。

2 调节炎症因子

炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 和 IL-6 的过度表达被认为是加速骨质破坏、骨重建失衡的重要因素^[22-24]。槲皮素因其能抑制炎症介质的产生和释放,有效调节炎症反应,在骨质疏松症的治疗中展现出巨大潜力^[25-26]。核因子- κ B (NF- κ B) 是一种关键的转录因子,其激活可促进多种炎症因子的表达,加剧炎症反应和骨吸收^[27]。NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是一种多蛋白复合体,其激活可促进 IL-1 β 的成熟和分泌,进而促进破骨细胞的分化和骨质破坏^[28]。Giordani 等^[29]研究指出,槲皮素通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻骨髓间充质干细胞的炎症反应,对抗细胞衰老,并促进成骨分化。Xiong 等^[30]进一步发现,槲皮素不仅通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥作用,还可能通过调节 NLRP3 炎症小体来降低骨质疏松症相关的炎症介质表达。此外,Feng 等^[31]研究发现,槲皮素不仅能抑制 NF- κ B 信号通路,减少炎症介质的产生,还能逆转 TNF- α 诱导的长链非编码 RNA-Malat1 表达降低,从而增强成骨活性。这些研究进一步证明槲皮素在缓解炎症和保护骨质方面的有效性,为骨质疏松症的治疗提供了新的策略和分子靶点。

3 具有雌激素样作用

槲皮素是一种具有雌激素样作用的天然活性物质,能够与雌激素受体 α (ER α) 和雌激素受体 β (ER β) 特异性结合,模拟雌激素的生理效应,对成骨细胞和破骨细胞的功能产生积极影响^[32]。在绝经后妇女群体中,雌激素替代疗法已被证实能显著降低骨转换标志物的水平,并有效减少骨质流失^[33]。然而,长期使用传统雌激素与乳腺癌和子宫内膜癌等妇科恶性肿瘤的风险增加有关^[34]。由于植物雌激素具有对雌激素受体的选择性亲和力、双向生物效应和较低的生物效力等特点,故其不良反应的发生率较低^[35-37]。目前,很少有关于槲皮素摄入后产生不良反应的报道,且此类反应性质均较温和^[38]。

Pang 等^[39]研究表明, 槲皮素能通过雌激素受体途径增强下游基因 *Runx2*、*OSX* 和 *OPN* 的表达, 并通过激活骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路, 促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化。Konar 等^[40]发现, 槲皮素通过模拟雌激素作用, 改变酪氨酸残基周围的微环境和极性来诱导 BMP-2 的构象变化, 增强 BMP-2 的热稳定性和成骨活性, 促进成骨细胞的增殖和分化。Wong 等^[41]发现槲皮素通过与 ER β 亚型结合, 激活由雌激素受体介导的信号通路, 显示雌激素样作用, 促进成骨细胞的增殖和矿化。Li 等^[42]进一步揭示了槲皮素通过调控特定的环状 RNA, 进而影响 miR-326-5p 与成骨和成脂分化相关 mRNA 的相互作用, 逆转了 ER α 缺乏导致的骨髓间充质干细胞成骨能力下降和成脂分化增强。具体来说, ER α 和槲皮素可能通过调节 circRNA-136/miR-326-5p/Runx2 轴和 circRNA-136/miR-326-5p/PPAR γ 轴来影响骨髓间充质干细胞的分化方向。这些发现表明, 通过靶向 circRNA 和 miRNA 之间的相互作用, 槲皮素可能对 ER α 缺乏症的骨质疏松症治疗具有潜在的应用价值。

4 促进骨髓间充质干细胞增殖分化

骨髓间充质干细胞在多种组织中的多向分化潜能而备受关注, 可分化为成骨细胞和脂肪细胞, 这个过程对于维持骨组织健康具有重要意义^[43-44]。近年来, 有众多研究发现槲皮素及其衍生物在促进骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化方面显示出潜在影响。张波等^[45]发现槲皮素通过剂量相关性促进骨髓间充质干细胞增殖, 并显著提升成骨关键标志物 ALP、Runx2 的表达。另外, 他们发现槲皮素对 *SATB2* 基因的表达具有上调作用。然而该研究主要集中于体外实验, 体内效果和具体机制尚需动物模型和临床研究验证。Bian 等^[46]进一步研究发现槲皮素通过 H19/miR-625-5p 轴调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨髓间充质干细胞成骨分化的机制, 并强调了剂量-效应关系和体内验证的必要性。

5 影响破骨细胞分化和相关信号通路

破骨细胞由造血干细胞分化而来, 具有强大的骨吸收能力, 破骨细胞的过度活跃是导致骨质疏松症发生的关键因素^[47-50]。核因子- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 由多种细胞产生, 是促进破骨细胞生成和骨吸收的核心信号分子^[51]。Zhou 等^[52]发现, 槲皮素通过剂量相关方式影响 RANKL/OPG 信号通路, 抑制破骨细胞的活性, 发挥抗骨质疏松症

作用。Yang 等^[53]使用槲皮素对去卵巢小鼠的骨质疏松症模型干预, 发现体内外的 c-fos、c-Src 激酶和 NFATC1 蛋白表达减少, 且破骨细胞的肌动蛋白环数量显著减少, 表明槲皮素可通过 c-fos/c-Src/NFATC1 信号通路抑制破骨细胞的分化, 从而发挥抗骨质疏松效应, 同时通过激活 BMP-2/Smad4 信号通路促进成骨细胞增殖。刘昭明等^[54]研究发现槲皮素通过降低自噬基因 *TRAP*、*CTSK*、*NFATC-1* 表达抑制破骨细胞的分化, 表现为破骨细胞的数量和活性降低, 从而减缓骨质的破坏。

6 作用于细胞外基质

骨细胞外基质是维持骨骼完整性的关键成分, 其中 I 型胶原蛋白是骨细胞外基质中最丰富的胶原蛋白类型, 且骨质疏松症的发生与 I 型胶原蛋白的异常分泌密切相关^[55-56]。此外, 已有多项研究发现槲皮素对 I 型胶原蛋白合成具有积极的影响。冯建军等^[57]发现 200 mg 槲皮素通过类雌激素样作用显著提高了大鼠股骨干骺端的 I 型胶原蛋白含量, 并降低血清骨钙素水平。郑红等^[58]进一步研究发现槲皮素可提高骨形成标志物 I 型前胶原 N-前肽, 并降低骨吸收标志物 C-末端肽的含量, 显著提升 BMP-2、Smad4 的 mRNA 和蛋白表达水平, 表明槲皮素可能通过激活 BMP-2/Smad4 信号通路促进成骨细胞分泌 I 型胶原蛋白的能力, 从而对抗骨质疏松症的发展。此外, 在骨关节炎和椎间盘退变性疾病中也发现槲皮素可以抑制基质金属蛋白酶的活性, 而这些酶在骨细胞外基质的降解中起重要作用^[59-61]。

7 其他作用机制

Feng 等^[62]研究发现槲皮素可通过调节肠道菌群-短链脂肪酸-炎症信号轴改善去卵巢大鼠的肠道菌群结构和炎症状态, 从而有效缓解了骨质疏松症的骨量流失。Vakili 等^[63]发现槲皮素可能通过调节自噬基因 *LC3*、*BECN1* 和凋亡基因 *Caspase-3* 的表达来调控骨细胞自噬和凋亡过程, 从而预防卵巢切除诱导的骨质疏松症; 还发现槲皮素与维生素 E 联用也具有同样的效果, 这为骨质疏松症的预防提供了新的思路。此外, Sun 等^[64]发现槲皮素通过 G 蛋白偶联受体家族 C 组 6 成员 A/AMP 活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (GPRC6A/AMPK/mTOR) 信号通路调节葡萄糖和脂质代谢, 有效改善了因睾酮缺乏诱导的骨质疏松症症状。Lan 等^[65]发现槲皮素通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 通路抑

制铁突变, 显著提高骨髓间充质干细胞在 H_2O_2 刺激下的活性, 并推动了其成骨分化。

8 结语和展望

槲皮素作为一种安全有效的天然化合物, 在骨质疏松症治疗中的应用前景广阔。本文总结了槲皮素在骨质疏松症治疗中的多维作用机制, 总结了其在抗氧化、抗炎、调节骨代谢、促进骨形成、抑制骨吸收、雌激素样作用方面的潜在疗效。研究表明, 槲皮素通过激活 AMPK/SIRT1、BMP-2/Smad4、Nrf2/HO-1 等信号通路增强成骨细胞功能, 抑制破骨细胞活性, 从而对抗骨质疏松症的进展。此外, 槲皮素在调节骨细胞自噬与凋亡、肠道菌群影响骨健康机制的发现, 为骨质疏松症的新型治疗策略开发提供了新的视角。

尽管槲皮素在骨质疏松症治疗中表现出了较好的效果, 但多数研究仍局限于体外实验和动物模型, 缺乏大规模临床试验的支持。未来的研究应聚焦于以下方向: (1) 开展大规模临床试验, 验证槲皮素在骨质疏松症治疗中的安全性和有效性, 特别是在不同人群(如老年人、绝经后妇女)中的治疗效果和安全性; (2) 探索联合治疗策略。研究槲皮素与其他药物或治疗方法(如物理疗法、营养补充等)联合治疗骨质疏松症的潜力, 以及不同剂量对疗效的影响, 以确定最佳剂量方案; (3) 评估预防策略中的作用。深入探究槲皮素在骨组织工程和再生医学中的应用, 以及在骨质疏松症预防策略中的作用, 特别是在高风险人群中的应用潜力。通过这些研究, 可以进一步推动槲皮素在骨质疏松症治疗领域的应用, 为患者提供更安全有效的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ensrud K E, Crandall C J. Osteoporosis [J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(1): ITC1-ITC16.
- [2] Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, *et al.* The global prevalence of osteoporosis in the world: A comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. *J Orthop Surg*, 2021, 16(1): 609.
- [3] 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]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(11): 818-839.
- [4] Langdahl B L. Overview of treatment approaches to osteoporosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(9): 1891-1906.
- [5] 杨子娴, 林青, 黄嘉家, 等. 中成药治疗绝经后骨质疏松症的系统评价再评价 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4121-4131.
- [6] 侯博, 李东楠, 张永政, 等. 中药单体成分治疗糖皮质激素性骨质疏松症的机制及应用研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 63(32): 92-96.
- [7] Carrillo-Martinez E J, Flores-Hernández F Y, Salazar-Montes A M, *et al.* Quercetin, a flavonoid with great pharmacological capacity [J]. *Mol Basel Switz*, 2024, 29(5): 1000.
- [8] Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca J F, *et al.* A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of *in vivo* toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(11): 2179-2205.
- [9] 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.
- [10] Feng Y, Dang X, Zheng P, *et al.* Quercetin in osteoporosis treatment: A comprehensive review of its mechanisms and therapeutic potential [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 22(3): 353-365.
- [11] Deng T T, Ding W Y, Lu X X, *et al.* Pharmacological and mechanistic aspects of quercetin in osteoporosis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338951.
- [12] 王龙飞, 高玉海, 谢高倩, 等. 槲皮素改善骨质疏松的作用机制研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(3): 714-718.
- [13] Kimball J S, Johnson J P, Carlson D A. Oxidative stress and osteoporosis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(15): 1451-1461.
- [14] Fontani F, Marcucci G, Iantomasi T, *et al.* Glutathione, N-acetylcysteine and lipoic acid down-regulate starvation-induced apoptosis, RANKL/OPG ratio and sclerostin in osteocytes: Involvement of JNK and ERK1/2 signalling [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96(4): 335-346.
- [15] Boots A W, Haenen G R M M, Bast A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 585(2-3): 325-337.
- [16] Messer J G, Hopkins R G, Kipp D E. Quercetin metabolites up-regulate the antioxidant response in osteoblasts isolated from fetal rat calvaria [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(9): 1857-1866.
- [17] 金杯, 戴盼盼, 孙旺, 等. 槲皮素对甲基乙二醛诱导的成骨细胞凋亡保护作用研究 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(18): 1914-1920.
- [18] 余良昆, 李勇, 钟发明, 等. 槲皮素调控 Nrf2/HO-1 信

- 号通路抗氧化应激的机制研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2023, 35(6): 78-82.
- [19] Xiao J, Zhang G, Chen B, *et al.* Quercetin protects against iron overload-induced osteoporosis through activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Life Sci*, 2023, 322: 121326.
- [20] 杨玉田, 轩莹莹, 高玉海, 等. 槲皮素对微重力引起骨髓间充质干细胞衰老的影响研究 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 38-45.
- [21] Tsai C F, Chen G W, Chen Y C, *et al.* Regulatory effects of quercetin on M1/M2 macrophage polarization and oxidative/antioxidative balance [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 67.
- [22] Zhou Y, Qian C, Tang Y, *et al.* Advance in the pharmacological effects of quercetin in modulating oxidative stress and inflammation related disorders [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11): 4999-5016.
- [23] Redlich K, Smolen J S. Inflammatory bone loss: Pathogenesis and therapeutic intervention [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3): 234-250.
- [24] Torres H M, Arnold K M, Oviedo M, *et al.* Inflammatory processes affecting bone health and repair [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(6): 842-853.
- [25] Li Y, Yao J, Han C, *et al.* Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [26] 周霄楠, 韩超, 宋鹏琰, 等. 木犀草素和槲皮素体外抗炎作用研究 [J]. 动物医学进展, 2017, 38(10): 56-61.
- [27] Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123: 14-21.
- [28] Jiang N, An J, Yang K, *et al.* NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 752546.
- [29] Giordani C, Matakchione G, Giuliani A, *et al.* Pro-osteogenic and anti-inflammatory synergistic effect of orthosilicic acid, vitamin K2, curcumin, polydatin and quercetin combination in young and senescent bone marrow-derived mesenchymal stromal cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8820.
- [30] Xiong Y, Huang C W, Shi C, *et al.* Quercetin suppresses ovariectomy-induced osteoporosis in rat mandibles by regulating autophagy and the NLRP3 pathway [J]. *Exp Biol Med* (Maywood NJ), 2023, 248(23): 2363-2380.
- [31] Feng L, Yang Z, Hou N, *et al.* Long non-coding RNA Malat1 increases the rescuing effect of quercetin on TNF- α impaired bone marrow stem cell osteogenesis and ovariectomy-induced osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5965.
- [32] Khosla S, Oursler M J, Monroe D G. Estrogen and the skeleton [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(11): 576-581.
- [33] Cauley J A. Estrogen and bone health in men and women [J]. *Steroids*, 2015, 99(Pt A): 11-15.
- [34] Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy-current recommendations [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2022, 81: 8-21.
- [35] 陈佳芳, 雷磊. 中药植物雌激素防治早发性卵巢功能不全的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5372-5376.
- [36] 朱迪娜, 王磊, 王思彤, 等. 植物雌激素的研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1422-1429.
- [37] Słupski W, Jawień P, Nowak B. Botanicals in postmenopausal osteoporosis [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1609.
- [38] Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, *et al.* Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(1): doi: 10.1002/mnfr.201700447.
- [39] Pang X G, Cong Y, Bao N R, *et al.* Quercetin stimulates bone marrow mesenchymal stem cell differentiation through an estrogen receptor-mediated pathway [J]. *BioMed Res Int*, 2018, 2018: 4178021.
- [40] 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.
- [41] Wong R W K, Rabie A B M. Effect of quercetin on bone formation [J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(8): 1061-1066.
- [42] Li X, Chen R, Lei X, *et al.* Quercetin regulates ER α mediated differentiation of BMSCs through circular RNA [J]. *Gene*, 2021, 769: 145172.
- [43] Yang X, Yang J, Lei P, *et al.* LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis [J]. *Aging*, 2019, 11(20): 8777-8791.
- [44] An F, Wang X, Wang C, *et al.* Research progress on the role of lncRNA-miRNA networks in regulating adipogenic and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1210627.
- [45] 张波, 胡凌云, 苟林, 等. 槲皮素对人骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响及分子机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1765-1769.
- [46] 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.
- [47] Teitelbaum S L. Bone resorption by osteoclasts [J]. *Science*,

- 2000, 289(5484): 1504-1508.
- [48] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, *et al.* Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5169.
- [49] Sims N A, Martin T J. Osteoclasts provide coupling signals to osteoblast lineage cells through multiple mechanisms [J]. *Ann Rev Physiol*, 2020, 82: 507-529.
- [50] Chandrabalan S, Dang L, Hansen U, *et al.* A novel method to efficiently differentiate human osteoclasts from blood-derived monocytes [J]. *Biol Proced Online*, 2024, 26(1): 7.
- [51] 王梦蝶, 吴虹, 王荣慧, 等. RANKL介导的诱导破骨细胞分化的相关经典信号通路研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(7): 898-902.
- [52] 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.
- [53] Yang Y, Wei Q, An R, *et al.* Anti-osteoporosis effect of *Semen Cuscutae* in ovariectomized mice through inhibition of bone resorption by osteoclasts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114834.
- [54] 刘昭明, 关智宇, 蒋太平, 等. 由“从瘀论治”理论探讨三七中槲皮素对破骨细胞分化的自噬调控机制 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(12): 1740-1744.
- [55] Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, *et al.* Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization [J]. *Differ Res Biol Divers*, 2024, 136: 100757.
- [56] Licini C, Vitale-Brovarone C, Mattioli-Belmonte M. Collagen and non-collagenous proteins molecular crosstalk in the pathophysiology of osteoporosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 49: 59-69.
- [57] 冯建军, 邹浩, 朱海燕, 等. 槲皮素对去卵巢大鼠血清骨钙素和股骨I型胶原蛋白水平的影响 [J]. *中医正骨*, 2016, 28(7): 10-13.
- [58] 郑红, 唐薇, 角建林, 等. 槲皮素通过促进成骨分化治疗去势骨质疏松症大鼠的分子机制 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 16-20.
- [59] Wang D, He X, Wang D, *et al.* Quercetin suppresses apoptosis and attenuates intervertebral disc degeneration via the SIRT1-autophagy pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 613006.
- [60] Wang Q, Ying L, Wei B, *et al.* Effects of quercetin on apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes induced by oxidative stress-mediated pyroptosis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(2): e22951.
- [61] 袁小亮, 李林福, 施伟梅, 等. 槲皮素对关节软骨中MMP-13、TIMP-1表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(2): 283-285.
- [62] Feng R, Wang Q, Yu T, *et al.* Quercetin ameliorates bone loss in OVX rats by modulating the intestinal flora-SCFAs-inflammatory signaling axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112341.
- [63] Vakili S, Zal F, Mostafavi-Pour Z, *et al.* Quercetin and vitamin E alleviate ovariectomy-induced osteoporosis by modulating autophagy and apoptosis in rat bone cells [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3495-3509.
- [64] Sun J, Pan Y, Li X, *et al.* Quercetin attenuates osteoporosis in orchietomy mice by regulating glucose and lipid metabolism via the GPRC6A/AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 849544.
- [65] Lan D, Qi S, Yao C, *et al.* Quercetin protects rat BMSCs from oxidative stress via ferroptosis [J]. *J Mol Endocrinol*, 2022, 69(3): 401-413.

[责任编辑 解学星]