

· 综述 ·

膳食类黄酮对骨健康影响的观察性研究现状

张元梅^{1,2} 刘俊^{1,2*}

1. 遵义医学院公共卫生学院预防医学实验室, 贵州 遵义 563006

2. 贵州省预防医学实验教学示范中心, 贵州 遵义 563006

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 09-1255-06

摘要: 随着社会人口老龄化, 骨质疏松已成为全人类的重要健康问题, 膳食营养因素是预防骨质疏松症的一个重要可控因素。类黄酮是广泛分布在蔬菜、水果等植物性食物中的一类多酚类化合物, 根据化学结构可将类黄酮分为六类: 黄烷-3-醇、黄酮醇、黄烷酮、异黄酮和花青素。类黄酮具有多种生理效应, 如抗氧化及抗炎等, 很多流行病学研究表明膳食类黄酮对骨健康具有保护作用, 但缺乏完整的综述。因此, 本文检索 Pubmed, Google Scholar, Science Direct, OVID, Web of Science 等数据库后, 纳入所有关于类黄酮与骨健康的横断面研究和队列研究, 排除随机对照试验、干预实验、动物实验、细胞实验、会议总结、综述、书籍、信息不全及无关的文献等, 最后纳入 10 篇。但相同的研究设计较少, 且暴露因素差异较大, 不同的类黄酮摄入量差异很大, 无法将数据合并并进行 Meta 分析, 仅对膳食类黄酮与骨质疏松及骨质疏松性骨折关系的观察性研究进行文献综述, 为骨质疏松的营养预防提供依据。

关键词: 类黄酮; 骨质疏松; 骨密度; 骨质疏松性骨折; 观察性研究

Current status of observational studies on the association between dietary flavonoids and bone health

ZHANG Yuanmei^{1,2}, LIU Jun^{1,2*}

1. Preventive Medicine Laboratory, School of Public Health, Zunyi Medical College, Zunyi 563006

2. Experimental Teaching Demonstration Center for Preventive Medicine of Guizhou Province, Zunyi 563006, China

* Corresponding author; LIU Jun, Email: 7829337@qq.com

Abstract: With the aging of the society, osteoporosis has become an important health problem worldwide. Dietary nutrition is an important controllable factor for the prevention of osteoporosis. Flavonoids are, a class of polyphenolic chemicals, widely distributed in plant foods such as fruits and vegetables. According to the chemical structure, flavonoids were divided into six categories: flavan-3-ol, flavonols, flavone, flavanone, isoflavones and anthocyanins. Flavonoids have many physiological functions, such as strong anti-oxidation and anti-inflammatory effects. A number of epidemiological studies have shown that dietary flavonoids have a protective effect on bone health, but there were no complete review. Therefore, we searched databases such as pubmed, google scholar, science direct, OVID, Web of science and so on. Randomized controlled trials, interventional experiments, animal experiments, cell experiments, conference summaries, reviews, books, incomplete information, and irrelevant literature etc. were excluded, and 10 articles were included in this analysis. However, the study design was rarely the same, the exposure factors varied greatly, and the intake of flavonoids also varied greatly. Thus the data could not be combined using meta-analysis. Therefore, this article only reviewed observational studies of the relationship between dietary flavonoids and osteoporosis and fractures, in order to provide a comprehensive evidence for nutritional prevention of osteoporosis.

Key words: flavonoids; osteoporosis; bone mineral density; osteoporosis fracture; observational study

随着人类寿命延长和老龄化社会的到来, 骨骼健康问题如骨质疏松已成为全人类的重要健康问

题。我国 60 岁以上老龄人口约 2.1 亿, 是老年人口数最多的国家, 也是拥有骨质疏松症患者最多的国家。根据 2006 年调查估算, 我国 50 岁以上人群中约有 7 000 万人患有骨质疏松症, 近 2 亿为低骨量状态^[1]。预计到 2020 年, 我国骨质疏松症患者将

基金项目: 国家自然科学基金(81460497); 遵义医学院博士启动基金(F-706)

* 通信作者: 刘俊, Email: 7829337@qq.com

增至 2.866 亿人,髌部骨折人数将达 163.82 万,而至 2050 年,我国骨质疏松症患者将多达 5.333 亿。据 2015 年预测,我国 2015、2035 和 2050 年用于主要骨质疏松性骨折(腕部、椎体和髌部)的医疗费用将分别高达 720 亿元、1320 亿元和 1 630 亿元^[2]。对骨质疏松症及骨质疏松性骨折的治疗和护理,需要投入巨大的人力和财力,造成沉重的医疗和社会负担。因此,对骨质疏松的预防显得尤为重要。膳食是骨质疏松症预防的一个重要可控因素,蛋白质、维生素 D、钙等营养素的充分供给是骨骼健康的保证。除传统的营养素外,最近研究发现膳食类黄酮与骨健康也可能存在关联,但关于膳食类黄酮与骨健康的关系还缺乏综述。因此,本文就膳食类黄酮对骨质疏松及骨质疏松性骨折的观察性研究进行综述。

1 简介

类黄酮(flavonoid)化合物属于多酚类,是广泛分布在植物性食物中的一类植物化学物,在水果、蔬菜、种子、香料、草药、茶叶、可可和葡萄酒中尤其丰富。目前已经确定的类黄酮超过 5 000 种^[3]。根据化学结构可将类黄酮分为六类:黄烷-3-醇(也称为黄烷醇或儿茶素)、黄酮醇、黄酮、黄烷酮、异黄酮和花青素^[4]。类黄酮的主要膳食来源在亚组之间差别很大。黄酮醇(例如槲皮素、山奈酚和杨梅黄酮)是植物食品中最丰富的类黄酮化合物,主要存在于多叶蔬菜、苹果、洋葱、西兰花和浆果中。黄酮(例如芹菜素和木犀草素)和花青素在谷物、多叶蔬菜和草药中的含量相对较少。儿茶素(例如表儿茶素)在茶、苹果、葡萄、巧克力和红酒中含量丰富。黄烷酮(例如柚皮素和橙皮素)主要发现于橘子果实和其他果实。异黄酮(例如大豆黄素和染料木素),主要存在于大豆和大豆产品中^[5]。类黄酮具有多种生理功能,对多种疾病具有保护作用,系统综述已经阐明类黄酮对心血管疾病^[6]、癌症^[7]、免疫^[8]、死亡^[9]的关系,但膳食类黄酮对骨健康的作用还不是很明确。因此,本文检索了 Pubmed, Google Scholar, Science Direct, OVID, Web of Science 等数据库从建库至今的文献,关键词为:①(bio) flavonoids, flavonols, flavones, anthocyanidins, flavanones, flavan-3-ols, catechins, proanthocyanidins, quercetin, myricetin, kaempferol, isorhamnetin, apigenin and luteolin; ② bone OR fracture OR BMD OR Osteoporosis。纳入横断面研究

和队列研究,排除随机对照试验、干预实验、动物实验、细胞实验、会议总结、综述、书籍、信息不全及无关的文献等,最后纳入 10 篇,纳入流程如图 1。但因相同暴露因素且研究设计相同的研究较少,暴露因素种类及摄入量差异较大,有的研究是按每 1000 kcal 能量计算每天膳食类黄酮摄入量,有些研究是按总能量计算每天的膳食摄入量,无法将数据采用 Meta 分析的方法合并。因此仅对膳食类黄酮与骨质疏松及骨质疏松性骨折关系的观察性研究进行文献综述。

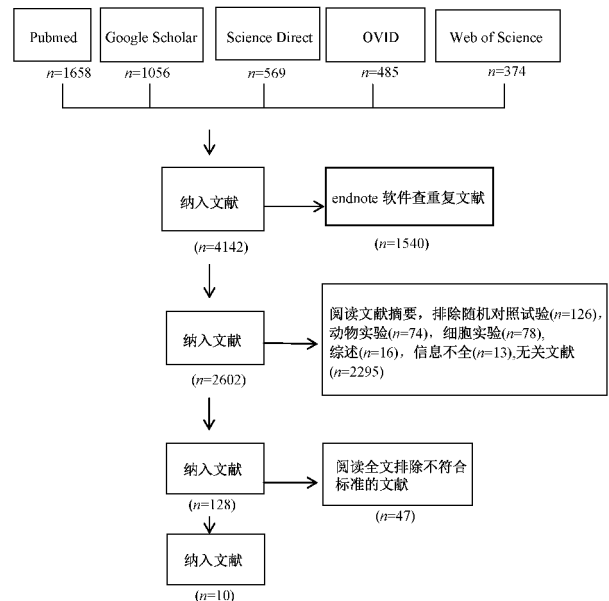


图 1 文献检索及筛选结果

Fig. 1 Articles retrieved and assessed for eligibility

2 类黄酮对骨骼健康的影响

2.1 类黄酮与人体骨密度关联的横断面研究

对于膳食类黄酮是否具有骨质保护作用,各国学者针对不同地区的人群进行了研究,日前有四项横断面研究报道膳食类黄酮与骨密度的关系,两项为大豆异黄酮的研究,两项为类黄酮及其亚类的研究。Kritzsilverstein 等^[10]通过对 208 位绝经后南加州女性(45~74 岁)常规饮食异黄酮摄入量与骨矿物质密度和骨代谢关系的研究发现,异黄酮摄入量越高的妇女脊柱处的骨密度越高,膳食异黄酮(染料木黄酮和黄豆苷)的摄入能够保护骨矿物质密度和骨代谢引起的绝经后妇女骨质流失。此外,也有研究报道类黄酮对围绝经期妇女骨密度的影响,Hardcastle 等^[11]研究发现类黄酮摄入量与股骨颈(FN)和腰椎(LS)骨密度(bone mineral density,

BMD)之间存在正相关(FN $r = 0.054$, LS $r = 0.036$, $P \leq 0.05$), BMD 的年变化百分比与原花青素和儿茶素的摄入量相关($P \leq 0.05$), 黄烷酮与骨吸收指标呈负相关(PYD $r = -0.049$, DPD $r = -0.057$, $P \leq 0.001$)。除国外研究, 国内也有相关研究报道两者间的关系, 张喆庆等^[12]研究年龄段为 55 ~ 64 岁的中国中老年人(2239 名女性, 1078 名男性)骨密度和膳食黄酮之间的关系, 发现类黄酮的摄入对女性腰椎、股骨颈骨密度的保护有重要作用, 且对骨密度有积极影响的主要成分为黄烷-3-醇, 黄酮, 原花色素, 黄酮醇, 黄酮类, 但男性膳食摄入类黄酮后的骨密度没有改变。然而, Cheung 等^[13]探讨了中国南方成年男性(年龄段为 20 ~ 39 岁)的骨矿物密度与类黄酮摄入量关系, 发现类黄酮对男性腰椎和股骨颈骨密度也有积极作用。因此, 张喆庆等人发现的男女结果差异可能是因为男性样本量比女性少一半的原因, 类黄酮与骨密度的关系不存在性别差异。总之, 现有的横断面研究均表明膳食类黄酮摄入与骨密度呈正相关。

2.2 类黄酮与人体骨密度关联的队列研究

除了横断面研究, 目前也有 3 项队列研究探讨了膳食类黄酮与骨密度变化的关系。美国妇女健康状况研究(Women's Health Across the Nation, SWAN)包括了一项 42 ~ 52 岁不同种族、不同人种(非裔美国人、白种人、中国人和日本人)的 2 年随访研究, 发现中国人膳食大豆异黄酮摄入量低于日本人, 骨密度也低于日本人, 且在中国人群未发现染料木黄酮摄入量与骨密度有关, 却在日本人中发现染料木黄酮摄入量与骨密度呈正相关, 最高组比最低组 BMD 高约 7.7%^[14], 而其它人群摄入量太低未能分析。Michelle 等^[15]在对乳腺癌患者进行 5 年随访发现, 大豆异黄酮摄入最低组, 与最高四分位数组(≥ 62.64 mg/d)相比, BMD 下降 1.95% (95% CI: -3.54, -0.36%), 其骨质疏松症风险增加 69% (95% CI: 1.09, 2.61)。此外, 英国曾在双胞胎(2194 例双卵双胞胎, 966 例单卵双生)中探索女性类黄酮摄入量与骨密度关系, 并完成 5 年随访。研究表明类黄酮摄入量与双胞胎脊柱骨密度呈正相关, 其中类黄酮亚类中花青素的影响程度最大, 黄酮次之, 且在脊柱和髌部, 摄入量最高五分位数组比最低摄入量组的骨密度高, 分别为 0.034 g/cm² (3.4%) 和 0.029 g/cm² (3.1%), 0.021 g/cm² 和 0.026 g/cm²。此外, 亚类黄酮醇和聚合物较高摄入量也对脊柱 BMD(分别为 0.021 g/cm² 和 0.024 g/

cm²)有增高作用, 且较高的黄烷酮摄入量与髌部 BMD(0.008 g/cm²)呈正相关^[16]。综上所述, 类黄酮摄入量与 BMD 呈正相关, 支持植物性食物中类黄酮对骨骼健康的作用。其中主要研究大豆异黄酮与骨密度的关系, 仅一项研究报道了类黄酮及亚类与骨密度的关系, 但因膳食摄入量不同, 骨密度有很大差别, 且对不同人群的影响也不同, 对身体不同部位骨密度的影响也有差异, 但目前缺乏中国人群的队列研究。

2.3 类黄酮与骨质疏松性骨折关联的队列研究

骨质疏松性骨折是由于骨密度降低导致的骨骼脆性骨折。日前有三个队列研究探索类黄酮化合物与骨质疏松性骨折的关系, 其中一项包括了大部分类黄酮化合物亚类, 两项为大豆异黄酮的研究。中国上海的队列研究探讨大豆异黄酮与中国绝经后妇女大豆摄入量与骨折风险关系, 该研究纳入 40 ~ 70 岁绝经后妇女 75000 人并随访研究 5 年时间, 该研究发现摄入大豆(含大豆蛋白和异黄酮)食物可能会降低绝经后妇女的骨折风险, 特别是早期绝经后妇女。将大豆异黄酮摄入量进行五等分, 与最低组相比, 第 2、3、4、5 组的骨折的 RR(95% 置信区间)分别是 0.75 (0.65 ~ 0.87)、0.67 (0.58 ~ 0.78)、0.72 (0.61 ~ 0.84)、0.65 (0.55 ~ 0.78), 且随着摄入量的增加, 骨折风险呈显著降低趋势^[17]。在新加坡华人中的研究结果与之类似, Koh 等^[18]对 276 名男性和 692 名女性膳食大豆与髌部骨折风险研究表明, 膳食大豆(大豆蛋白和大豆异黄酮)能保护女性的髌部骨折, 但与男性骨折没有相关, 且大豆异黄酮高摄入量的女性与低摄入量女性相比骨折风险降低约 30%。但是在随访 < 5 年中没有发现摄入大豆异黄酮能降低髌骨骨折风险, 随访 > 5 年, 大豆异黄酮摄入最高组与最低组相比骨折的相对危险度(95% 置信区间)为 0.72 (0.56 ~ 0.93)。该研究表明大豆异黄酮对骨折影响可能存在性别的差异和时间的差异, 提示大豆异黄酮作用时间可能较长, 可能至少 5 年才能发现其有益效应^[17]。仅一项队列研究^[19]报道了类黄酮及亚类对骨质疏松性骨折的影响, 该研究对澳大利亚 1188 名 75 岁以上妇女随访 10 年发现, 与类黄酮摄入量最低的女性相比, 摄入最高(> 1461 mg/d)的妇女骨折风险较低, 其中总骨质疏松性骨折(HR: 0.65; 95% CI: 0.47, 0.88), 重度骨质疏松性骨折(HR: 0.66; 95% CI: 0.45, 0.95)和髌部骨折(HR: 0.58; 95% CI: 0.36, 0.95); 此外还发现类黄酮亚类中的黄酮醇, 黄烷-3-醇和

黄酮与骨折风险呈显著负相关。因为三项研究中两项是在绝经期后妇女当中进行的研究,一项为男性和女性人群的研究,三项研究一直认为类黄酮特别是大豆异黄酮对骨质疏松性骨折具有保护作用,但

是否存在性别差异需要进一步的研究证实。而且除大豆异黄酮外,其它类黄酮亚类对骨质疏松性骨折的作用还需要更多的队列研究进行探索。具体情况见表 1。

表 1 类黄酮对骨健康的观察性研究
Table 1 Observational studies of flavonoids and bone health

作者	发表时间	研究设计	中位随访时间(年)	研究因素	结局	对象	校正因素	暴露结局的详细关系
Xianglan Zhang ^[17]	2005 年	队列研究	4.5	大豆异黄酮	骨折	年龄 40~70 岁的 75 000 名中国妇女	年龄,受教育水平,家庭年收入, BMI,常规锻炼时间,吸烟,喝酒, 糖尿病,膳食摄入	大豆异黄酮摄入量进行五等分,与最低组相比,第 2、3、4、5 组的骨折的 RR(95% 置信区间)分别是 0.75 (0.65~0.87)、0.67 (0.58~0.78)、0.72 (0.61~0.84)、0.65 (0.55~0.78),且随着摄入量的增加,骨折风险呈显著降低趋势
Cael Myers, Richard L Prince ^[19]	2015 年	队列研究	10.0	类黄酮	骨折	年龄大于 75 岁 1 188 名澳大利亚妇女	年龄,吸烟,饮酒,蛋白质的摄入, 运动,钙的摄入,能量,糖皮质激素,双膦酸盐,治疗(钙),再发骨折	与总黄酮摄入量最低的女性相比,摄入最高的妇女患任何骨质疏松性骨折风险较低(HR:0.65; 95% CI: 0.47,0.88),主要骨质疏松性骨折(HR:0.66; 95% CI:0.45,0.95)和髌部骨折(HR:0.58; 95% CI:0.36, 0.95)
Woon-Puay Koh, Anna H. Wu ^[18]	2009 年	队列研究	7.1	大豆异黄酮	骨折	276 名男性和 692 名女性	BIM,吸烟状态,体育锻炼,黑茶, 绿茶,钙的摄入,大豆蛋白,大豆异黄酮的量。	随访<5 年中没有发现摄入大豆异黄酮能降低髌骨骨折风险,随访>5 年,大豆异黄酮摄入最高组与最低组相比骨折的相对危险度(95% 置信区间)0.72(0.56~0.93)
Gail A. Greendale, Gordon FitzGerald ^[14]	2002 年	队列研究	4	大豆异黄酮	骨密度	42~52 岁非裔美国人(n=497),白种人(n=1 003),中国人(n=200),日本人(n=227)	身高,年龄,体重,饮酒,锻炼,吸烟状态,钙摄入量,雌激素运用,颈椎和股骨颈的骨密度,是否出生在美国,是否有甲状腺机能亢进。	调整后的摄入最高三分位数人群的平均骨密度(BMD)比最低三分位数组女性高 7.7%(P=0.02); 股骨颈骨密度增加 12%。
Ailsa Welch, Alex MacGregor ^[16]	2012 年	队列研究	5	类黄酮	骨密度	年龄 18~79 岁的 3 160 名英国双胞胎登记妇女	激素治疗法、是否抽烟、锻炼的强度、月经状态、骨密度、饮食	花色素对脊柱和髌部的骨密度作用高达 0.034 g/cm ² (3.4%) 和 0.029 g/cm ² (3.1%)。黄酮摄入第五分位时脊柱和髌部骨密度为 0.021 g/cm ² 和 0.026 g/cm ² ,亚类黄酮醇和聚合物较高摄入量也对脊柱 BMD(分别为 0.021 g/cm ² 和 0.024 g/cm ²)有增高作用,且较高的黄酮摄入量与髌部 BMD (0.008 g/cm ²)呈正相关
Michelle L. Baglia ^[15]	2015 年	队列研究	5	大豆异黄酮	骨密度	20~75 岁 1 587 名乳腺癌患者	年龄,受教育水平,放疗,化疗,雌激素受体状态孕激素受体状态,他莫昔芬,诊断年数	大豆异黄酮摄入最低组,与最高四分位数组(≥ 62.64 mg/d)相比,BMD 下降 1.95% (95% CI: -3.54, -0.36%),其骨质疏松症风险增加 69% (95% CI:1.09,2.61)
DONNA KRITZ-SILVERS-TEIN ^[10]	2002 年	横断面研究	-	异黄酮	骨密度	年龄 45~74 岁 208 位绝经后南加州妇女	钙摄入,年龄,身高,体重,BIM, 绝经年份,抽烟状况,锻炼身体 3 次以上的情况,饮酒,种族划分	异黄酮摄入量越高的妇女脊柱处的骨密度越高,膳食异黄酮(染料木黄酮和黄豆苷)的摄入能够保护骨矿物质密度和骨代谢在绝经后妇女的骨质流失

作者	发表时间	研究设计	中位随访时间(年)	研究因素	结局	对象	校正因素	暴露结局的详细关系
Antonia C Harcastle, Lorna Aucott ^[11]	2011 年	横断面研究	-	类黄酮	骨密度	3 230 名苏格兰妇女	年龄, 身高, 体重, BMI, 体育锻炼, 类黄酮摄入量, 目前是否抽烟, 激素替代治疗和绝经状态, 生活水平	类黄酮摄入量与股骨颈(FN)和腰椎(LS)BMD 之间存在正相关(FN $r = 0.054$, LS $r = 0.036$, $P \leq 0.05$), BMD 的年变化百分比与原花青素和儿茶素的摄入量相关($P \leq 0.05$), 类黄酮与骨吸收指标呈负相关(PYD $r = -0.049$, DPD $r = -0.057$, $P \leq 0.01$)
Z. -q. Zhang & L. -p. He & Y. -h ^[12]	2014 年	横断面研究	-	类黄酮	骨密度	2 239 名中国妇女(56.0 ~ 63.3 岁)和 1 078 男子(58.0 ~ 66.7 岁)	年龄, BMI, 能量摄入, 锻炼, 吸烟状态, 钙摄入量, 多种维生素食用, 绝经年限, 雌激素运用(女性)	摄入较高总黄酮及黄酮醇, 黄酮-3-醇, 黄酮和原花青素的女性在 WB, LS 和 FN 具有更高的 BMD($P < 0.05$)。总黄酮摄入量最高(相对于最低)四分位数的妇女, 全身骨密度(LSD)分别为 0.020 (1.91%) g/cm ² , 0.021 (2.51%) g/cm ² 和 0.013 (1.99%) g/cm ² , 类黄酮摄入量越高, 整体 BMD 增高($P < 0.041$)和 FN($P < 0.022$)。在男性中, 任何部位的总黄酮和亚类的消耗与 BMD 之间没有显著的正相关
Elaine Cheung, Cheung Ching-Lung ^[13]	2015 年	横断面研究	-	类黄酮	骨密度	957 名中国南方成年妇女和 386 名 20 ~ 39 岁的男子	男女性别的植物雌激素和骨密度, 年龄, BMI, 钙摄入, 吸烟, 饮酒史, 怀孕次数(女), 受教育程度, 锻炼水平, 血清雌二醇(男和女), 睾酮素(只是男性)	饮食木脂素摄入量与腰椎骨密度显著相关($\beta = 0.093$; $P = 0.009$)以及股骨颈($P = 0.04$)。黄酮类摄入量也与腰椎 BMD 呈正相关($\beta = 0.075$; $P = 0.04$), 但异黄酮摄入量与腰椎负相关成年男性的脊柱 BMD($\beta = 0.024$; $P = 0.01$)

3 类黄酮化合物对骨骼的潜在机制

存在于各种植物食品中的黄酮类化合物都可能促进骨骼健康, 对预防晚期骨质流失起到一级预防作用和辅助治疗高氧化应激或慢性炎症。随着年龄的增加, 炎症细胞因子和活性氧的产生也增加(ROS, 也称为氧化应激), 并且炎症和氧化应激都可能参与骨损失的发病机理^[20]。此外, 类黄酮可以对骨转换发挥抗氧化作用^[21]。也可以通过影响成骨细胞和破骨细胞分化的细胞信号通路来增强骨形成和抑制骨吸收, 包括刺激骨形成的 Wnt- β -连环蛋白和 BMP 通路, 同时还具有消炎作用^[22]。且已经发现炎症细胞因子(TNF α , IL-1, IL-6, IL-7 和 IL-17)通过诱导 RANKL 的表达来模拟破骨细胞形成和骨吸收^[23]。此外, 类黄酮中的雌激素防止骨吸收, 抑制破骨细胞形成, 并刺激破骨细胞凋亡^[24]。也可以通过上调信号通路来防止骨质流失促进成骨细胞功能, 减轻氧化应激或慢性低度炎症的影响^[25]。由此可知类黄酮减少骨吸收及促进骨形成的作用是多方面的。

4 展望

综上所述, 膳食类黄酮能促进人体骨骼的健康结论是一致的。无论是对骨密度和骨折的横断面研究还是队列研究, 都表明摄入类黄酮特别是大豆异黄酮可以减少妇女骨密度的丢失和降低骨折风险。目前的研究极少有关于男性膳食类黄酮摄入量与骨健康的研究, 且还没有足够的证据表明大豆黄酮对骨健康的保护作用存在性别差异, 而类黄酮亚类对骨健康的研究特别是队列研究还较少, 需要更多的前瞻性研究证实类黄酮亚类对骨健康的作用。

【参考文献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2017 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
Chinese Medical Association osteoporosis and bone mineral disease branch. Primary osteoporosis guidelines (2017) [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone and Mineral Diseases, 2017, 10(5): 413-443. (in Chinese)
- [2] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7): 1929-1937.

- [3] Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism[J]. *Nutrition*, 2002, 18(1):75-81.
- [4] Graf BA, Milbury PE, Blumberg JB. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2005, 8(3):281-290.
- [5] Jin H, Leng Q, Li C. Dietary flavonoid for preventing colorectal neoplasms[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, 8(8):CD009350.
- [6] Wang X, Ouyang YY, Liu J, et al. Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *British Journal of Nutrition*, 2014, 111(1):1-11.
- [7] Bo Y, Sun J, Wang M, et al. Dietary flavonoid intake and the risk of digestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24836.
- [8] Miglio C. Flavonoids and Immune Function in Human: A Systematic Review [J]. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 2015, 55(3):383-395.
- [9] Liu XM, Liu YJ, Huang Y, et al. Dietary total flavonoids intake and risk of mortality from all causes and cardiovascular disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017: 1601003.
- [10] Kritsilverstein D, Goodmangruen DL. Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women[J]. *Journal of women's health & gender-based medicine*, 2002, 11(1):69-78.
- [11] Hardcastle AC, Aucott L, Reid DM, et al. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(5):941-947.
- [12] Zhang ZQ, He LP, Liu YH, et al. Association between dietary intake of flavonoid and bone mineral density in middle aged and elderly Chinese women and men[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(10):2417-2425.
- [13] Cheung E, Ching-Lung C, Sahni S, et al. Lignan and Flavonoid Intakes are Associated with Bone Mineral Density (BMD) in Southern Chinese Adult Men [J]. *Osteoporosis & Sarcopenia*, 2015, 1(2):145.
- [14] Greendale GA, Fitzgerald G, Huang MH, et al. Dietary soy isoflavones and bone mineral density: results from the study of women's health across the nation [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2002, 155(8):746-754.
- [15] Baglia ML, Gu K, Zhang X, et al. Soy isoflavone intake and bone mineral density in breast cancer survivors [J]. *Cancer Causes & Control*, 2015, 26(4):571-580.
- [16] Welch A, MacGregor A, Jennings A, et al. Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(9):1872-1878.
- [17] Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women [J]. *Archives of Internal Medicine*, 2005, 165(16):1890-1895.
- [18] Koh WP, Wu AH, Wang R, et al. Gender-specific associations between soy and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2009, 170(7):901-909.
- [19] Myers G, Prince RL, Kerr DA, et al. Tea and flavonoid intake predict osteoporotic fracture risk in elderly Australian women: a prospective study [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2015, 102(4):958-965.
- [20] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(3):266-300.
- [21] Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(3):771-786.
- [22] Ward WE. Flavonoid Intake and Bone Health [J]. *Journal of Nutrition in Gerontology & Geriatrics*, 2012, 31(3):239-253.
- [23] Shen CL, von Bergen V, Chyu MC, et al. Fruits and dietary phytochemicals in bone protection [J]. *Nutr Res*, 2012, 32(12):897-910.
- [24] Khosla S, Melton III LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed [J]? *J Bone Miner Res*, 2011, 26(3):441-451.
- [25] Welch AA, Hardcastle AC. The effects of flavonoids on bone [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(2):205-210.

(收稿日期: 2017-11-22; 修回日期: 2018-03-09)