

· 论 著 ·

# 姜黄素联合有氧运动对骨质疏松大鼠骨密度、氧化应激能力及骨组织 NF- $\kappa$ B 的影响

杨青坡<sup>1</sup> 穆合塔尔·买买提热夏提<sup>1</sup> 王法正<sup>1\*</sup> 高广文<sup>2</sup> 付岳松<sup>1</sup>

1.新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院运动医学科,新疆 喀什 844000

2.新疆维吾尔自治区哈密市中心医院骨科,新疆 哈密 839000

中图分类号: R-332;R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0055-05

**摘要:** **目的** 探讨姜黄素联合有氧运动对骨质疏松(osteoporosis, OP)大鼠骨密度、氧化应激能力及骨组织 NF- $\kappa$ B 的影响。**方法** 将 40 只 SPF 雌性健康大鼠通过切除双侧卵巢诱导建立 OP 模型,平均分成 4 组, Dd 组(OP 模型+姜黄素)、Lh 组(OP 模型+姜黄素+有氧运动)、OP 组(OP 模型)、Zc 组(假手术组),通过多种方法检测不同指标水平。**结果** 与 Zc 组对比, Dd 组、Lh 组、OP 组腿股骨骨密度均下降,与 OP 组对比, Dd 组腿股骨骨密度提升,与 Dd 组对比, Lh 组骨密度增长( $P<0.05$ )。Zc 组骨小梁体积百分比[(29.15±5.45)%]显著高于 OP 组[(10.11±4.09)%]( $P<0.05$ ),经姜黄素干预 Dd 组后升高至(24.08±5.03)%,联合运动干预后 Lh 组为(29.55±6.33)%( $P<0.05$ )。GSH-Px、SOD 水平从高到低依次为 Zc 组、Lh 组、Dd 组、OP 组,MDA 水平从高到低依次为 OP 组、Dd 组、Lh 组、Zc 组( $P<0.05$ )。Zc 组骨小梁结构良好未有明显病理改变,OP 组骨小梁病理改变较重,骨小梁粗细不均,排列不规则,且有多处骨髓区未见骨小梁结构, Dd 组较 OP 组有所好转,部分骨髓区无骨小梁结构,排列状态好于 OP 组, Lh 组部分骨小梁结构恢复正常,骨髓区均有骨小梁结构出现,仅有少数排列不均。与 Zc 组对比, OP 组大鼠 NF- $\kappa$ B 水平、蛋白表达上升明显,与 OP 组对比, Dd 组、Lh 组大鼠水平、蛋白表达均有所下降,且 Lh 组水平、蛋白表达低于 Dd 组( $P<0.05$ )。**结论** 姜黄素联合有氧运动能明显改善 OP 大鼠骨密度、氧化应激能力,降低骨组织中 NF- $\kappa$ B 表达。

**关键词:** 姜黄素;有氧运动;骨质疏松;NF- $\kappa$ B;大鼠

## Effect of curcumin combined with aerobic exercise on bone mineral density, oxidative stress, and NF - $\kappa$ B in bone tissue of osteoporotic rats

YANG Qingbo<sup>1</sup>, Muhetaer Maimaitirexiati<sup>1</sup>, WANG Fazheng<sup>1\*</sup>, GAO Guangwen<sup>2</sup>, FU Yuesong<sup>1</sup>

1.Department of Sport Medicine, the First People's Hospital of Kashgar, Kashgar 844000

2.Department of Orthopedics, Hami Central Hospital, Hami 839000, China

\* Corresponding author: WANG Fazheng, Email: baiyitianshi0022@ sina.com

**Abstract: Objective** To explore the effect of curcumin combined with aerobic exercise on bone density, oxidative stress ability, and NF- $\kappa$ B in bone tissue of osteoporotic rats. **Methods** Forty SPF female healthy rats were induced to establish an OP model by removing bilateral ovaries. They were divided into 4 groups equally, Dd group (OP model + curcumin), Lh group (OP model + curcumin + aerobic exercise), OP Group (OP model), and Zc group (sham operation group). The levels of different index were detected with different method. **Results** Compared with the Zc group, bone mineral density (BMD) of the femur in the Dd, Lh, and OP groups decreased. Compared with the OP group, BMD of the femur increased in the Dd group. Compared with the Dd group, BMD in the Lh group increased ( $P<0.05$ ). The percentage of trabecular bone volume in the Zc group (29.15±5.45)% was significantly higher than that in the OP group (10.11±4.09)% ( $P<0.05$ ). After curcumin intervention, it increased to (24.08±5.03)% in Dd group, and it was (29.55±6.33)% in Lh group ( $P<0.05$ ). The levels of GSH-Px and SOD from high to low were in Zc group, Lh group, Dd group, and OP group. The levels of MDA from high to low were in OP group, Dd group, Lh group, and Zc group ( $P<0.05$ ). The trabecular structure of the Zc group was good and there was no obvious pathological changes. The pathological changes in the trabecular bone in the OP group were serious. The trabecular bone was uneven in thickness and arranged

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2018D01C014)

\* 通信作者: 王法正, Email: baiyitianshi0022@ sina.com

irregularly. There were multiple bone marrow areas with no trabecular structure in OP group. In Dd group, some bone marrow areas had no trabecular structure, and the arrangement state was better than that in OP group. In Lh group, part of the bone trabecular structure returned to normal, and there was bone trabecular structure in the bone marrow area, with only a few uneven arrangement. Compared with that in Zc group, the NF- $\kappa$ B level and protein expression in OP group increased significantly. Compared with those in OP group, the NF- $\kappa$ B level and protein expression in Dd group and Lh group decreased, and they were lower in Lh group than in Dd group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Curcumin combined with aerobic exercise significantly improves BMD and oxidative stress in OP rats, and reduces the expression of NF- $\kappa$ B in the bone tissue.

**Key words:** curcumin; aerobic exercise; osteoporosis; NF- $\kappa$ B; rat

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 患者临床特征较为明显, 骨量减少、骨组织结构突变为特征, 是老年人群中多发的骨骼系统疾病<sup>[1]</sup>。现代医学认为, 骨质疏松是由于骨骼形成能力低于骨吸收速度所致, 临床西医的治疗药物价格偏高、患者耐受程度、药物吸收程度不同, 远期疗效欠佳<sup>[2]</sup>。机体组织由于老化、炎症、雌激素缺乏等原因使线粒体损伤, 发生氧化应激反应, 导致 NF- $\kappa$ B 炎症信号的激活, 减少骨细胞形成, 使骨细胞增殖, 分化能力降低, 加重病情<sup>[3-4]</sup>。姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗纤维化、抗病毒及免疫调节等药理作用, 其对骨质疏松亦有一定的防治作用, 但关于其作用机制尚未完全阐明<sup>[5]</sup>。运动干预在改善骨质疏松上有重要作用, 且不会增加患者肾脏负担, 还能减少药物对患者身体的进一步损害<sup>[6]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂和仪器

姜黄素 200 mg/kg (南京景竹生物), Trizol 试剂 (浙江 AMEKO), 逆转录试剂盒 (武汉赛维尔), RPMI-1640 培养基 (上海一研), 直线数字化双能 X 线骨密度仪 (法国迈迪)。

### 1.2 模型建立和分组

自广东省医学实验动物中心购买 40 只体重为 180~225 kg 的 SPF 级雌性大鼠, 按照骨密度水平平均分成 4 组, Dd 组 (OP 模型+姜黄素)、Lh 组 (OP 模型+姜黄素+有氧运动)、Op 组 (OP 模型)、Zc 组 (假手术组)。

### 1.3 治疗方法和有氧运动

姜黄素干预方法参考文献 [7]。大鼠自由活动, Lh 组除正常活动外每日还要进行跑台训练, 前 2 周适应性训练。跑步速度从最开始的 10 m/min 逐渐增加到 25 m/min, 训练时间从最开始的 15 min/d 逐渐增加到 60 min/d, 从第三周开始, 每天的训练时间固定为 60 min/d, 共训练 10 周<sup>[8]</sup>。

### 1.4 骨密度、氧化应激能力测定

血清 NOS、SOD 活力、MDA 水平检测: 取大鼠尾静脉血, 离心分离血清, 运用生化法测血清中 NOS、SOD 活力、MDA 水平。骨密度: 采血完毕后, 麻醉大鼠处死, 取股骨, 利用 X 射线骨密度仪测定大鼠股骨密度。组织提取参考文献 [8]。

### 1.5 骨小梁体积百分比检测

将低温保存骨组织, 采用全自动图像数字化学分析仪检测骨小梁体积百分比 (TBV%): 指骨小梁体积占骨髓腔总体积的百分比。

### 1.6 HE 染色

将大鼠右侧胫骨切片后, 甲醛溶液固定, 脱水时用乙醇溶液, 石蜡包埋后切片 4  $\mu$ m, 封闭时中性树脂, 苏木精和伊红染色液复染分别为 6~8 min 和 10 s, 于显微镜下观察骨组织结构改变情况。

### 1.7 RT-PCR 检测 NF- $\kappa$ B 水平变化

将胰蛋白酶加入大鼠右侧胫骨组织中进行消化反应, 总 RNA 采用 rizo 法来提取, 总 RNA 提取反转录成 cDNA, 按全说明书进行实验, 内参采用  $\beta$ -actin, 60 $^{\circ}$ C, 10 min, 95 $^{\circ}$ C, 72 $^{\circ}$ C, 各 30 s, 95 $^{\circ}$ C, 5 min, 循环次数以 40 为准, 实验次数至少 3 次, 用相对定量  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算 NF- $\kappa$ B 表达。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

|                | 基因 | 引物序列                               |
|----------------|----|------------------------------------|
| NF- $\kappa$ B | F  | 5'-GCA TTC TGA CCT TGC CTA TCT-3'  |
|                | R  | 5'-CTC CAG TCT CCG AGT GAA GC-3'   |
| $\beta$ -actin | F  | 5'-CCA CCC ATG GCA AAT TCC-3'      |
|                | R  | 5'-TGG GAT TTC CAT TGA TGA CAAG-3' |

### 1.8 Western blot 法检测 NF- $\kappa$ B 蛋白表达

取大鼠右侧胫骨组织用 PBS 溶液来洗涤, 并与胰蛋白酶提取液按照 1:100 进行混合, 使组织完全裂解, 成为 E 溶液; 在 EP 管中按照 1:100 比例加入胰蛋白酶提取液 2 mL, 使组织完全裂解成为 F 溶液, 把 E 和 F 溶液以 80:1 的体积进行摇匀, 放入 37.5 $^{\circ}$ C 的保温箱中 20 min, 冷却后计算 NF- $\kappa$ B 蛋白

浓度。

### 1.9 统计学分析

用 SPSS 19.0 软件对各组的指标变化情况进行统计和分析,用均值 $\pm$ 标准差表示计算出的结果,Dd 组、Lh 组、Op 组、Zc 组进行对比,采用 $\chi^2$ 或  $t$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 骨密度变化情况

与 Zc 组比较,其余 3 组腿股骨骨密度均下降( $P<0.05$ ),与 Op 组比对,Dd 组腿股骨骨密度提升( $P<0.05$ ),与 Dd 组比对,Lh 组骨密度增长( $P<0.05$ )。见图 1。

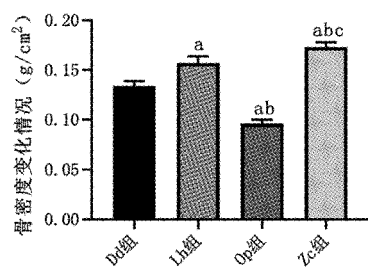


图 1 各组大鼠骨密度变化情况

Fig.1 Changes of bone mineral density of rats in each group

注:与 Dd 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Lh 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 Op 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 骨小梁体积百分比比较

Zc 组骨小梁体积百分比[(29.15 $\pm$ 5.45)%]显

著高于 Op 组[(10.11 $\pm$ 4.09)%]( $P<0.05$ ),Dd 组后升高至(21.08 $\pm$ 5.03)%,联合运动干预后 Lh 组为(25.55 $\pm$ 6.33)%,均与 Op 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.3 氧化应激能力

骨质疏松大鼠 Op 组 GSH-Px、SOD 值下降、MDA 值升高( $P<0.05$ ),运动联合药物干预后 Lh 组大鼠 GSH-Px、SOD 值升高、MDA 值下降( $P<0.05$ ),4 组氧化应激能力比对差距显著( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠氧化应激能力

Table 2 Oxidative stress capacity of rats in each group

| 组别   | GSH-Px<br>(U/mL)                  | MDA<br>(nmol/mL)               | SOD<br>(U/mL)                    |
|------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Dd 组 | 197.23 $\pm$ 5.78                 | 6.32 $\pm$ 0.16                | 141.56 $\pm$ 5.56                |
| Lh 组 | 245.03 $\pm$ 6.71 <sup>a</sup>    | 4.95 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>   | 165.16 $\pm$ 5.89 <sup>a</sup>   |
| Op 组 | 182.16 $\pm$ 7.32 <sup>ab</sup>   | 7.51 $\pm$ 0.19 <sup>ab</sup>  | 85.32 $\pm$ 4.03 <sup>ab</sup>   |
| Zc 组 | 325.65 $\pm$ 10.36 <sup>abc</sup> | 2.67 $\pm$ 0.11 <sup>abc</sup> | 177.26 $\pm$ 6.24 <sup>abc</sup> |
| F    | 697.152                           | 1848.657                       | 551.148                          |
| P    | <0.001                            | <0.001                         | <0.001                           |

注:与 Dd 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Lh 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 Op 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 HE 染色

Zc 组骨小梁结构良好未有明显病理改变,Op 组骨小梁病理改变较重,骨小梁粗细不均,排列不规则,且有多处骨髓区未见骨小梁结构,Dd 组较 Op 组有所好转,部分骨髓区无骨小梁结构,排列状态好于 Op 组,Lh 组部分骨小梁结构恢复正常,骨髓区均有骨小梁结构出现,仅有少数排列不均。见图 2。

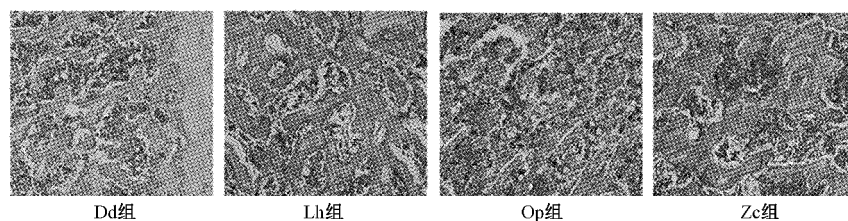


图 2 各组大鼠 HE 染色( $\times 200$ )

Fig.2 HE staining of rats in each group ( $\times 200$ )

### 2.5 RT-PCR 检测 NF- $\kappa$ B mRNA 水平变化

与 Zc 组比对,Op 组大鼠 NF- $\kappa$ B mRNA 水平上升( $P<0.05$ ),与 Op 组比对,Dd 组、Lh 组大鼠 NF- $\kappa$ B mRNA 水平均下降( $P<0.05$ ),且 Lh 组 NF- $\kappa$ B mRNA 水平低于 Dd 组( $P<0.05$ )。见图 3。

### 2.6 Western blot 法检测 NF- $\kappa$ B 蛋白表达

与 Zc 组比对,Op 组 NF- $\kappa$ B 蛋白上升( $P<$

0.05),与 3 组大鼠 NF- $\kappa$ B 蛋白下降( $P<0.05$ ),且 Lh 组 NF- $\kappa$ B 蛋白表达低于 Dd 组( $P<0.05$ )。见图 4。

## 3 讨论

姜黄素从姜科植物根茎中提取出来,在抑制过氧化反应较为出色,同时具有抗炎作用<sup>[9-10]</sup>。NF-

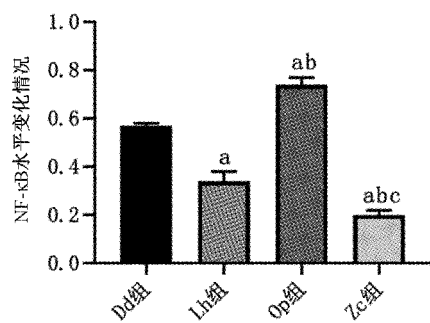


图3 各组大鼠 NF-κB mRNA 水平变化情况

Fig.3 Changes of NF-κ B mRNA level of rats in each group

注:与 Dd 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Lh 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 Op 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

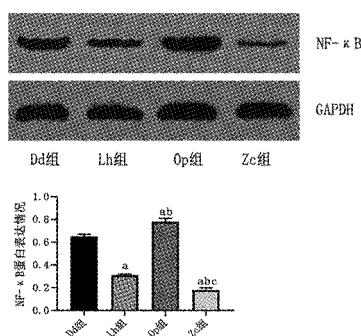


图4 各组大鼠 NF-κB 蛋白表达变化

Fig.4 Changes of NF-κ B protein expression of rats in each group

注:与 Dd 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Lh 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 Op 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

κB 转录调控众多疾病因子,不少研究均已证实 NF-κB 在 OP 的发生、发展过程中有重要作用<sup>[11]</sup>。研究显示,适度舒适的有氧运动会使大脑分泌一种生物活性物质,可与脑循环的免疫细胞结合,帮助免疫细胞维持正常功能,增加抗氧化酶 SOD 等活性,通过调控细胞对 OP 患者骨组织起到保护作用<sup>[12-13]</sup>。

OP 大鼠组织中 GSH-Px、SOD 活性降低,使不饱和脂肪酸受到攻击,导致组织细胞膜磷脂出现过氧化,通过有氧运动干预手段提升其活性后,病情能得到明显改善<sup>[14]</sup>。OP 患者机体组织细胞呈现过氧化状态,自由基的氧化性改变,发生糖基化,导致抗氧化系统功能异常使骨质疏松症状加重,而姜黄素清除自由基的作用。有研究者证实,姜黄素对去卵巢绝经后 OP 大鼠、甲酸诱导 OP 大鼠的骨组织均有保护作用,促进骨小梁再生,提高骨密度并通过诱导抗氧化酶将多种超氧化物、过氧化物进行分解或

还原从而起到抗氧化的作用。

有文献报道,炎症信号最先转入细胞膜中,通过细胞中 I-κB 激酶等途径使增加 NF-κB 活性进行特异性识别,出现基因转录和调控引发炎症损伤,NF-κB 的活性增加引起免疫抑制,使 OP 处于进展状态。本实验中大鼠由于雌激素缺乏出现骨质疏松症状,而雌激素缺乏会使机体出现氧化应激及炎症反应,导致骨小梁数量减少、厚度变薄、骨密度降低等状况发生。有研究证实,姜黄素可作用于靶基因减弱 NF-κB 活性,对炎症因子的释放产生抑制效果,能够显著抑制果酸、雌激素缺乏大鼠的 OP 发展进程。目前临床上已经把运动和药物治疗联合在一起,大量文献表明骨质疏松后经过临床治疗和运动训练是可以改善患者的病情,有些患者还可以提高生活自理能力,骨质疏松患者没有经过长期的运动训练仅仅依靠药物治疗,恢复的能力和患者的体质和心理状况,都远不及参加运动和临床一起治疗的患者的恢复程度<sup>[15]</sup>。

综上所述,姜黄素联合有氧运动能明显改善 OP 大鼠骨密度、氧化应激能力,降低骨组织中 NF-κB 表达。

## 【参 考 文 献】

- [1] Wang L, Heckmann BL, Yang X, et al. Osteoblast autophagy in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Cellular Physiology, 2019, 234(4):3207-3215.
- [2] Gunendi Z, Ozyemisci-Taskiran O, Demirsoy N. The effect of 4-week aerobic exercise program on postural balance in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Rheumatology International, 2008, 28(12):1217-1222.
- [3] 陈鹏,李杨,胡伟文,等.绝经后骨质疏松症 TNF-α 通过激活 NF-κB 促进 RANKL 诱导的破骨细胞形成[J].基因组学与应用生物学,2019, 38(2):482-487.
- [4] 马欢.胰岛素受体底物 1 通过 PI3K/Akt 通路下调大鼠成骨细胞 NFκB 和 BAX 表达促进成骨细胞增殖[D].石家庄:河北医科大学,2014.
- [5] 许东亮,彭朝晖,熊关才.姜黄素对骨质疏松大鼠种植体骨结合的促进作用[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(4):877-881,987.
- [6] Liu X, Cai F, Zhang Y, et al. Celastrol, an NF-κB inhibitor, ameliorates hypercalciuria and articular cartilage lesions in a mouse model of secondary osteoporosis [J]. J Pharmacological Sciences, 2016, 130(4):204-211.
- [7] 赵伟,孙国志.不同实验动物间用药量换算[J].畜牧兽医学报,2010,32(5):52-53.
- [8] Iijima H, Aoyama T, Ito A, et al. Exercise intervention increases expression of bone morphogenetic proteins and prevents the progression of cartilage-subchondral bone lesions in a post-

- traumatic rat knee model[J]. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2016, 37(8):1063-1071.
- [9] Li G, Bu J, Zhu Y, et al. Curcumin improves bone microarchitecture in glucocorticoid-induced secondary osteoporosis mice through the activation of microRNA-365 via regulating MMP-9[J]. *Int J Clin Exper Pathology*, 2015, 8(12):15684.
- [10] 马如风. 姜黄素通过调节组织蛋白酶 K 改善高脂诱导 C57BL/6J 小鼠骨结构和骨质量的实验研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(10):1446-1451.
- [11] Zhou Z, Zhang L. The mechanism of NF- $\kappa$ B signaling pathway in the development of osteoarthritis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2012, 18(1): 78-82.
- [12] Geng CM, Chen QG, Zhang J, et al. Clinical observation of tendon acupuncture combined with exercise training in the treatment of primary osteoporosis low back pain[J]. *Chin National Folk Med*, 2019, 28(12): 108-110.
- [13] Chen MS, Lin TC, Jiang BC. Aerobic and resistance exercise training program intervention for enhancing gait function in elderly and chronically ill Taiwanese patients[J]. *Public Health*, 2015, 23(8):1114-1124.
- [14] Ray Marks DG. Postmenopausal osteoporosis and aerobic exercise: A review of the literature[J]. *Current Rheumatology Reviews*, 2006, 2(3):289-301.
- [15] Zhao C, Hou H, Chen Y, et al. Effect of aerobic exercise and raloxifene combination therapy on senile osteoporosis[J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28(6):1791-1794.
- (收稿日期: 2020-03-18; 修回日期: 2020-05-28)
- 
- (上接第 54 页)
- [18] Wanachewin O. Sesamin stimulates osteoblast differentiation through p38 and ERK1/2 MAPK signaling pathways[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 71.
- [19] Iba K, Takada J, Yamashita T. The serum level of bone-specific alkaline phosphatase activity is associated with aortic calcification in osteoporosis patients[J]. *J Bone Miner Metab*, 2004, 22(6): 594-596.
- [20] Kabaek IA, Soung DY, Naik A, et al. Teriparatide (1 - 34 human PTH) regulation of Osterix during fracture repair[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 105(1): 219-226.
- [21] Horiuchi K, Kimura T, Miyamoto K, et al. Conditional inactivation of TACE by a Sox9 promoter leads to osteoporosis and increased granulopoiesis via dysregulation of IL-17 and G-CSF1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 2093-2101.
- [22] Khalid O, Baniwal SK, Purcell DJ, et al. Modulation of Runx2 activity by estrogen receptor- $\alpha$ : Implications for osteoporosis and breast cancer [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 5984-5995.
- [23] Handschin AE, Egermann M, Trentz O, et al. Cbfa-1 (Runx-2) and osteocalcin expression by human osteoblasts in heparin osteoporosis in vitro[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006, 12(4): 465-472.
- [24] Franceschi RT, Xiao G. Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2: Responsiveness to multiple signal transduction pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 88(3): 446-454.
- [25] Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/PeBP2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor- $\alpha$ [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4): 2695-26701.
- [26] Caudio A, Privitera F, Battaglia K, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/b-catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10):3744-3750.
- [27] Rossini M, Catti D, Adami S. Involvement of WNT/b-catenin signaling in the treatment of osteoporosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(2):121-132.
- [28] Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/b-catenin signaling within and from osteocytes[J]. *Bone*, 2013, 54(2): 244-249.
- [29] Zhou J, He H, Yang L, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on bone mass and Wnt/b-catenin signaling pathway in ovariectomized rats[J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(4): 274-282.
- [30] 陈清河, 陈闻佳, 曾维铨. 骨质疏松合并骨关节炎患者血清中 Wnt 通路调节因子研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(12):1721-1724, 1729.
- (收稿日期: 2020-02-09; 修回日期: 2020-03-23)