

· 综述 ·

# 维生素 E 在骨质疏松症中的影响机制及研究进展

范凯<sup>1,2</sup> 宋敏<sup>1,3\*</sup> 彭斯伟<sup>1</sup> 宋志婧<sup>1</sup> 董万涛<sup>3</sup>

1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

2.甘肃省紧急医疗救援中心,甘肃 兰州 730000

3.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730020

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 08-1218-05

**摘要:** 随着人口老龄化发展趋势的逐步加剧,骨质疏松症作为一种慢性代谢性骨疾病,在病程进展及预后转归上严重影响着人们的健康生活状态。现阶段对于骨质疏松症的有效防治仍是世界公共卫生领域需要解决的焦点问题。骨质疏松症在宏观上表现为骨密度的持续减少,在微观上则揭示了骨重建的内在失衡。营养素中含有多种人体所必须的物质原料,可直接影响机体的生理功能。维生素 E 作为一种必须营养素,与骨代谢联系密切,能够对骨形成及骨吸收产生调控作用。本文旨在通过对二者之间联系的具体阐述,为骨质疏松症的防治策略提供更多的科学理念。

**关键词:** 维生素 E;骨质疏松症;影响机制

## The influence mechanism and research progress of vitamin E in osteoporosis

FAN Kai<sup>1,2</sup>, SONG Min<sup>1,3\*</sup>, PENG Siwei<sup>1</sup>, SONG Zhijing<sup>1</sup>, DONG Wantao<sup>3</sup>

1.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2.Gansu Province Emergency Medical Aid Center, Lanzhou 730000, China

3.The Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

\* Corresponding author: SONG Min, Email: sm@gszy.edu.cn

**Abstract:** With the aging of the population, osteoporosis, as a chronic metabolic bone disease, seriously affects people's healthy life status in terms of its course and prognosis. At present, the effective prevention and treatment of osteoporosis is still the focus problem that needs to be alleviated and solved in the field of world public health. Osteoporosis is manifested as the continuous decrease of bone density on the macro level, but reveals the inherent imbalance of bone reconstruction on the micro level. Nutrients contain a variety of materials necessary for the human body, which can directly affect the physiological function of the body. Vitamin E, as a necessary nutrient, is closely related to bone metabolism and can regulate bone formation and absorption. By elaborating the relationship between the two, more scientific ideas are provided for the prevention and treatment of osteoporosis.

**Key words:** vitamin E; osteoporosis; influence mechanism

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性的骨代谢疾病,以骨微环境发生紊乱、骨小梁受到破坏、骨板稀松变薄为主要结构改变,并伴有疼痛、畸形、骨折等临床症状,极大的降低了人们的生活质量<sup>[1]</sup>。衰老及各种因素引起的激素水平不足是 OP 发生的主要原因,从而导致了骨重建的强度下降。OP 的症状一旦出现,在治疗上很难完全恢复至正常水平,当前对于 OP 的治疗以维持骨重建、纠正骨丢失为主要目的。维生素 E(vitamin E, VE)在功能

上具有促进骨骼生长、维持骨稳态、延缓骨骼退变的作用,可调节骨代谢的正向平衡。本文就维生素 E 在 OP 防治方面取得的最新进展作一综述,以期为进一步的基础研究提供科学依据,拓展 OP 的临床用药思路。

## 1 OP 的风险危害

骨骼是维持机体生理结构稳定的物质基础,骨稳态则是体现该功能的内在机制。骨稳态受到成骨细胞(osteoblast, OB)主导的骨形成与破骨细胞(osteoclast, OC)主导的骨吸收功能的共同调控,在正常状态下呈动态性平衡。当机体的生理机能出现

基金项目: 国家自然科学基金(81960877;81960878)

\* 通信作者: 宋敏,Email: sm@gszy.edu.cn

低态势发展时会造成骨稳态基点的不断下移、骨结构的不断减少,最终导致OP的发生。我国目前患OP的男性人数已超过1 000万,女性则超过4 000万。相关数据显示,中国现有的老年人口已超过2.32亿,预计在2050年超过4.98亿<sup>[2]</sup>,届时OP的患病累计人数可达到2.12亿<sup>[3]</sup>。OP的特征表现以骨组织的微结构退化和骨强度的坚韧性受损为主,致使脆性骨折的发生风险显著上升。骨质疏松性骨折是OP最严重的并发症之一,男性的发病率为13%,女性的发病率为40%,发生部位以髋关节和椎体最为常见。髋关节骨折后第一年的死亡率约为20%,而椎体骨折后可使患者出现背痛、脊柱畸形等症状,并增加了死亡及椎体再次骨折的发生风险。我国于2010年在骨质疏松性骨折上的治疗耗费约94.5亿美元,预估在2050年将达到254.3亿美元<sup>[4]</sup>。因此,在OP的防治过程中进行合理有效的干预,这对于改善老年群体的生存质量、缓解公共卫生的经济负担具有重大意义。

## 2 维生素E的结构功能

维生素E是一种必需的脂溶性维生素,由生育酚(tocopherol, TF)和生育三烯(tocotrienol, TT)两个亚群组成。TF和TT均具有一个长碳植基链的铬甘露环,可通过碳氢化合物中存在于尾部的单键或三个双键结构来区分鉴别。每个亚型又可根据铬甘露核中不同的甲基位置再划分为表型为α、β、γ、δ的4种类似物。维生素E在总体上表现出抗衰老作用,并通过抗氧化、抗炎等特性得以发挥其功能。研究发现维生素E对骨骼的健康状况存在着积极影响。Shi等<sup>[5]</sup>通过一项横断面研究发现绝经后女性体内的血清TF水平与骨密度(bone mineral density, BMD)变化存在着正相关联系,另一项横断面研究发现TF-α有助于绝经前妇女骨量的维持<sup>[6]</sup>。相关实验结果表明TT可有效的预防骨小梁的丢失,Chin等<sup>[7]</sup>在此基础上评价了其在男性OP患者中的治疗效果,但目前对于该观点的临床证据还不够充分。

## 3 维生素E对OP的直接影响

### 3.1 对OB的促进作用

OB是由间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)分化而来,负责骨的形成。OB在成熟分化过程中具有多个阶段的变化,这其中具有多聚体结构的Runt相关转录因子2(runt-related

transcription factor 2, Runx2)和含有三个C2H2型锌指结构的Osx(Osterix)是OB的特异性转录因子,对OB分化的影响十分关键。碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素(OCN)是OB分化的特异性标志物。早期的相关研究<sup>[8]</sup>表明,TF在OB的分化初期对ALP和OCN含量的变化表现为抑制作用,而这种作用则在分化后期消失。通过对TF及TT以纳米乳液的给药方式中发现,两者均可提高OB中Osx、I型胶原(COL1α1)和ALP的活性高表达以促进OB的分化,而TT家族的效果更具优势<sup>[9]</sup>。维生素E可通过Runx2、Osx和OCN基因表达的上调促进钙结节的形成。TT的衍生物ANTT(由10%的TT-γ和90%的TT-δ组成),通过促进骨形成相关基因的表达,使胶原纤维形成和细胞外基质矿化的程度增加,在后续研究中发现其矿化作用的机制是通过抑制RhoA的激活和HMG-CoA还原酶的基因表达而实现的<sup>[10]</sup>。

### 3.2 对OC的抑制作用

OC由造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)中所分化的单核-巨噬细胞融合而成,是具有骨吸收功能的特异性多核细胞。在OC的分化过程中核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)与核因子κB受体活化因子(receptor activator of NF-κB, RANK)的结合对于破骨细胞的活化至关重要。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)可刺激巨噬细胞向OC的分化,而OC的成熟在于RANKL通路的是否激活。TF-α可单独在OC的分化后期产生特异性的抑制作用<sup>[11]</sup>。生育酚琥珀酸酯-α通过抑制OB中RANKL/RANK通路的表达来减少OC生成<sup>[12]</sup>。TT可通过调节RANKL和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的功能表达,对OC的形成及活性表达产生抑制,以减少骨质的流失<sup>[13]</sup>。早些的研究<sup>[14-15]</sup>显示,TT的异构体-α和-γ可抑制OC形成,且不会导致总细胞数的减少,但只有TT-γ在抑制OC活性时显示出更高的安全性。动物实验表明VE可能通过抑制单核细胞和淋巴细胞的产生来达到调控OC的目的<sup>[16]</sup>。

### 3.3 对生长因子的调控作用

生长因子(growth factor, GF)是一类储存在细胞外基质中的蛋白质,通过对靶细胞的刺激而发挥重要的功能,如细胞分裂、基质合成和组织分化等,并在骨形成及骨愈合的过程中发挥重要作用。骨折发生后损伤部位会迅速形成血肿微环境,在此期间大量生长因子如转化生长因子-β(transforming

growth factor-β, TGF-β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2))将汇聚于骨折部位,通过对外周细胞的募集作用来促进OB的增殖分化,以助于骨组织内的血管形成及骨折的加速修复。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)也对骨形成具有着促进作用。在维生素E诱导的人型MSCs向OB分化过程中,相比于对照组,TGF-β1的基因表达水平上调高出2倍<sup>[17]</sup>。在OP模型大鼠中,通过对治疗组每日给以定量的TT后发现,BMP-2的表达相比空白组得到了提高<sup>[18]</sup>。TT-γ可阻断甲羟戊酸对OB分化的抑制作用,并促进BMP-2及VEGF-α的表达<sup>[19]</sup>。在OP模型大鼠并诱发右胫骨骨折后,通过给各组分别给以TT、洛伐他汀、TT及洛伐他汀交替服用4周后发现,VEGF-α的基因表达相比对照组(雌激素服用组)有明显提高<sup>[20]</sup>。在摄入高剂量(500 mg/kg)维生素E的大鼠体内,FGF-2表达水平提升明显,但未区分亚型<sup>[21]</sup>。1,25-二羟维生素D作为维生素D的活性物质,可反映骨代谢的水平,FGF-23作为该物质的拮抗剂,会加快OP的进程发展,通过对OP模型大鼠进行TT补充后,可降低FGF-23的蛋白表达水平<sup>[22]</sup>。一些研究<sup>[23]</sup>显示,维生素E可增强老年雄性小鼠的骨结构水平,并提高OCN、COL1α1和IGF-1的mRNA转录水平,而最近的研究<sup>[24]</sup>表明维生素E对IGF-1无明显促进作用,对此种相为悖驳的结论还需要进一步的相关研究。

## 4 维生素E对OP的间接影响

### 4.1 通过氧化机制对OP的影响

多种疾病的发生都受到氧化机制的影响,OP在骨代谢疾病中与氧化机制的相关性最为紧密。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的含量可直接反应出氧化程度的强弱。ROS具有脂溶性特点,通过与细胞膜上脂质的亲和而导致膜结构发生改变,迫使胞内的蛋白组织和核酸受到氧化物的刺激而发生损伤<sup>[25]</sup>。衰老或增龄性改变会增加体内ROS的生成,通过负向调节骨重塑的过程,以加速骨质的流失。ROS可抑制WNT/β-catenin信号通路的传导途径以减少OB的形成。高活性的ROS可加速诱导OB的凋亡,过氧化物可通过刺激M-CSF和RANKL的表达,增高RANKL/OPG的比值,使得OC的数量明显上升。超氧化物歧化酶(superoxide

dismutase, SOD)可对ROS产生歧化作用以加速其分解,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)通过催化谷胱甘肽(glutathione, GSH)对过氧化物的分解以发挥功能。维生素E是一种强效ROS清除剂,可有效地抵抗H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>对MSCs产生的氧化应激损伤<sup>[26]</sup>。氧化应激程度与BMD呈负相关性,在一项临床试验<sup>[27]</sup>中显示,TT-α和抗坏血酸的持续服用可上调SOD及GPX的水平以提高老年人BMD的数值。TT-δ可通过降低ROS并增加OB中GSH的比例含量以增强其活性<sup>[28]</sup>。

### 4.2 通过炎症对OP的影响

越来越多的研究表明,炎症可加剧OP的发生。炎症有利于机体的功能保护,但对骨组织可产生损伤。促炎细胞因子如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素(IL)-1、IL-6、IL-11、IL-15和IL-17,这类物质的生成过多会直接或间接的激活RANKL机制,既抑制了OB的正常分化,又致使OC的过度活化,导致了骨形成不足及骨降解过多状态的出现。维生素E具有良好抗炎作用,通过对T细胞膜功能的保护以降低多种炎性因子的活性<sup>[29]</sup>。TF通过上调抗炎分子A20的激活来抑制核因子-κB(NF-κB)的活化表达<sup>[30]</sup>。李刚等<sup>[31]</sup>通过临床观察发现,与对照组(单用雷洛昔芬)相比,治疗组(维生素E联合雷洛昔芬)可更显著地降低炎性因子以改善绝经后女性的BMD。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)和OP在发病机制上受到许多信号通路的共同调节,包括钙稳态、RANKL/RANK/OPG和Wnt-β-catenin信号通路。在MS合并OP的患者中,IL-6、TNF-α指标的上升可对脂代谢及骨代谢产生双重负向影响<sup>[32]</sup>。目前的循证研究<sup>[33]</sup>表明,维生素E可通过降低IL-2、IL-23、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、血清淀粉样蛋白A(SAA)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)的活性表达以达到抗骨质疏松的作用。

### 4.3 通过miRNA对OP的影响

在表观遗传学近十年的发展中,关于微小RNA(microRNA, miRNA)多样广泛的功能研究取得了长足的进步与突破。miRNA的长度为20~22 nt,是一类进化保守、结构稳定的内源性非编码短链RNA,通过对信使RNA(messenger RNA, mRNA)转录后蛋白的抑制作用而发挥功能。对于OB来说,Runx2是OB分化过程中的公认启动子,miRNA-21-5p通过靶向与SMAD7的3'-UTR端结合使其下调而促进Runx2的合成<sup>[34]</sup>。miRNA-133a-5p通过与Runx2的3'-UTR端的结合,抑制了Runx2在mRNA水平

上的表达量,使 ALP、OCN 和骨桥蛋白(OPN)的含量降低<sup>[35]</sup>。miRNA-27a-3p 通过降低 Osx 的表达在功能上抑制了 OB 前体的分化<sup>[36]</sup>。DDK-1 作为 Wnt/β-catenin 信号通路的阻断剂可明显抑制 OB 的增殖分化,而 miRNA-30 能够下调 DKK-1 的表达来纠正对 OB 的拮抗作用<sup>[37]</sup>。在 OC 的分化中,miRNA-29a 可与 RANKL 的 3'-UTR 端结合来抑制 RANKL 的分泌而减少 OC 的形成<sup>[38]</sup>。miRNA-146a 通过抑制 OPG 的活性表达,以增加体外 OC 的数量<sup>[39]</sup>。PI3K/AKT 信号通路可提高细胞的存活率,miRNA-142-5p 通过对该信号通路的活化作用,间接促进了 OC 前体的分化<sup>[40]</sup>。维生素 E 通过改变 miRNA 的浓度而实现调控功能,如 miRNA-21、miRNA-30、miRNA-146 等<sup>[41-42]</sup>。迄今关于维生素 E 与影响骨代谢 miRNA 之间的相关研究仍较为鲜见,随着 miRNA 在骨代谢作用机制中的深入研究,二者的共同调控靶点可能会被发现,并在骨稳态的均衡中起到关键作用。

## 5 结语

目前,随着全球人口老龄化程度的加剧,导致 OP 发病率的逐年上升,俨然成为了世界各国所面临的医疗难题。维生素 E 作为常用的营养素补充剂,一方面能够减轻骨微环境的破坏,还能调节雌激素、甲状旁腺素的释放水平,从而促进骨代谢的正向平衡。临幊上,对于维生素 E 防治 OP 的日用推荐剂量尚未达成共识。Zhou 等<sup>[43]</sup>在一项前瞻性队列研究中通过 Meta 分析后得出,增加维生素 E 的摄入量可降低骨质疏松性骨折的发生风险。Shen 等<sup>[44]</sup>通过临床观察发现,绝经期女性服用维生素 E 持续 12 周后,高剂量组(600 mg/d)和低剂量组(300 mg/d)都能通过降低骨吸收率、提高骨转换率起到防止骨丢失的治疗作用。两组间在疗效方面无显著差异,且高剂量服用组在药物安全方面未出现不良事件<sup>[45]</sup>。我国地域环境复杂,饮食习惯存在差异,导致了维生素 E 日常摄入水平的不均衡。因此,对于维生素 E 最佳摄入剂量的深入研究仍是当下亟待解决的科学问题。

## 【参考文献】

- [1] 巩彦龙,宋敏,董万涛,等.日本增骨方治疗老年原发性骨质疏松的随机对照临床试验研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(5):676-679+701.
- [2] 陈艳玲,刘子峰,李贤德,等.2015-2050 年中国人口老龄化趋势与老年人口预测[J].中国社会医学杂志,2018,35(5):480-483.
- [3] 白耀辉,谢兴文,李鼎鹏,等.我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):253-258.
- [4] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. Osteoporosis International, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [5] Shi WQ, Liu J, Cao Y, et al. Association of dietary and serum vitamin E with bone mineral density in middle-aged and elderly Chinese adults: a cross-sectional study [J]. The British Journal of Nutrition, 2016, 115(1): 113-120.
- [6] Odai T, Terauchi M, Hirose A, et al. Bone mineral density in premenopausal women is associated with the dietary intake of α-tocopherol: A cross-sectional study [J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2474.
- [7] Chin KY, Ima-Nirwana S. The role of tocotrienol in preventing male osteoporosis-A review of current evidence [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(6): 1355.
- [8] Soeta S, Higuchi M, Yoshimura I, et al. Effects of vitamin E on the osteoblast differentiation [J]. Journal of Veterinary Medical Science, 2010, 72(7): 951-957.
- [9] Song LS, Zhang ZX, Wang Y, et al. Effects of nano-emulsion preparations of tocopherols and tocotrienols on oxidative stress and osteoblast differentiation [J]. Archives of Biological Sciences, 2017, 69(1): 149-156.
- [10] Hasan WNW, Chin KY, Ghafar NA, et al. Annatto-derived tocotrienol promotes mineralization of MC3T3-E1 cells by enhancing BMP-2 protein expression via inhibiting RhoA activation and HMG-CoA reductase gene expression [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2020, 14: 969-976.
- [11] Ochi H, Takeda S. The two sides of vitamin E supplementation [J]. Gerontology, 2015, 61(4): 319-326.
- [12] Kim B, Kim HH, Lee ZH. α-tocopherol succinate inhibits osteolytic bone metastasis of breast cancer by suppressing migration of cancer cells and receptor activator of nuclear factor-κB ligand expression of osteoblasts [J]. Journal of Bone Metabolism, 2018, 25(1): 23-33.
- [13] Radzi NFM, Ismail NAS, Alias E. Tocotrienols regulate bone loss through suppression on osteoclast differentiation and activity: A systematic review [J]. Current Drug Targets, 2018, 19(9): 1095-1107.
- [14] Brooks R, Kalia P, Ireland D C, et al. Direct inhibition of osteoclast formation and activity by the vitamin E isomer gamma-tocotrienol [J]. International Journal for Vitamin & Nutrition Research, 2011, 81(6): 358-367.
- [15] Ha H, Lee JH, Kim HN, et al. α-Tocotrienol inhibits osteoclastic bone resorption by suppressing RANKL expression and signaling and bone resorbing activity [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2011, 406(4): 546-551.
- [16] Johnson SA, Feresin RG, Soung DY, et al. Vitamin E suppresses ex vivo osteoclastogenesis in ovariectomized rats [J]. Food & Function, 2016, 7(3): 1628-1633.
- [17] Piek E, Sleumer LS, Someren EPV, et al. Osteo-transcriptomics of human mesenchymal stem cells: accelerated gene expression and osteoblast differentiation induced by vitamin D reveals c-MYC as an enhancer of BMP2-induced osteogenesis [J]. Bone, 2010, 46(3): 613-627.
- [18] Kok-Yong C, Saif AM, Norazlina M, et al. The effects of tocotrienol and lovastatin co-supplementation on bone dynamic

- histomorphometry and bone morphogenetic protein-2 expression in rats with estrogen deficiency [J]. *Nutrients*, 2017, 9(2):143.
- [19] Shah AK, Yeganehjoo H. The stimulatory impact of d- $\delta$ -Tocotrienol on the differentiation of murine MC3T3-E1 preosteoblasts [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2019, 462(21):173-183.
- [20] Ibrahim N, Mohamed N, Soelaiman I, et al. The effects of targeted deliveries of lovastatin and tocotrienol on ossification-related gene expressions in fracture healing in an osteoporosis rat model [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2015, 12(10):12958-12976.
- [21] Tennant KG, Leonard SW, Wong CP, et al. High-dietary alpha-tocopherol or mixed tocotrienols have no effect on bone mass, density, or turnover in male rats during skeletal maturation [J]. *Journal of Medicinal Food*, 2017, 20(7):700-708.
- [22] Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. The effects of tocotrienol on bone peptides in a rat model of osteoporosis induced by metabolic syndrome: the possible communication between bone cells [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019, 16(18):3313.
- [23] Arjmandi BH, Juma S, Beharka A, et al. Vitamin E improves bone quality in the aged but not in young adult male mice [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2002, 13(9):543-549.
- [24] Janjuha R, Bunn D, Hayhoe R, et al. Effects of dietary or supplementary micronutrients on sex hormones and IGF-1 in middle and older age: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1457.
- [25] Agidigbi TS, Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(14):3576.
- [26] Bhatti FUR, Mehmood A, Latief N, et al. Vitamin E protects rat mesenchymal stem cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress invitro and improves their therapeutic potential in surgically-induced rat model of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 25(2):321-331.
- [27] Ruiz-Ramos M, Vargas LA, Goes TIFVD, et al. Supplementation of ascorbic acid and alpha-tocopherol is useful to preventing bone loss linked to oxidative stress in elderly [J]. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 2010, 14(6):467-472.
- [28] Casati L, Pagani F, Limonta P, et al. Beneficial effects of  $\delta$ -tocotrienol against oxidative stress in osteoblastic cells: studies on the mechanisms of action [J]. *Springer Open Choice*, 2020, 59(5):1975-1987.
- [29] Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation [J]. *Jubmb Life*, 2019, 71(4):487-494.
- [30] Yang C, Jiang Q. Vitamin E  $\delta$ -tocotrienol inhibits TNF- $\alpha$ -stimulated NF- $\kappa$ B activation by up-regulation of anti-inflammatory A20 via modulation of sphingolipid including elevation of intracellular dihydroceramides [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 64:101-109.
- [31] 李刚, 陈磊. 维生素E联合雷洛昔芬对绝经后女性骨质疏松症影响的临床观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 833-836.
- [32] Chin KY, Wong SK, Ekeuku SO, et al. Relationship between metabolic syndrome and bone Health - An evaluation of epidemiological studies and mechanisms involved [J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2020, 13:3667-3690.
- [33] Shuid AN, Das S, Mohamed IN. Therapeutic effect of Vitamin E in preventing bone loss: An evidence-based review [J]. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 2019, 89(5-6):1-14.
- [34] Li LJ, Jiang DM. Hypoxia-responsive miRNA-21-5p inhibits Runx2 suppression by targeting SMAD7 in MC3T3-E1 cells [J]. *Wiley-Blackwell Online Open*, 2019, 120(10):16867-16875.
- [35] Zhang W, Wu Y, Shiozaki Y, et al. miRNA-133a-5p inhibits the expression of osteoblast differentiation-associated markers by targeting the 3 UTR of RUNX2 [J]. *DNA and Cell Biology*, 2018, 37(3):199-209.
- [36] Xu Y, Li D, Zhu Z, et al. miR-27a-3p negatively regulates osteogenic differentiation of MC3T3E1 preosteoblasts by targeting osterix [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 22(3):1717-1726.
- [37] Martine C, Francesco P, Kan CWS, et al. MicroRNA-30 family members inhibit breast cancer invasion, osteomimicry, and bone destruction by directly targeting multiple bone metastasis-associated genes [J]. *Cancer Research*, 2018, 78(18):5259-5273.
- [38] Lian WS, Ko JY, Chen YS, et al. MicroRNA-29a represses osteoclast formation and protects against osteoporosis by regulating PCAF-mediated RANKL and CXCL12 [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(10):705.
- [39] Zhao J, Huang M, Zhang X, et al. MiR-146a deletion protects from bone loss in OVX mice by suppressing RANKL/OPG and M-CSF in bone microenvironment [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2019, 34(11):2149-2161.
- [40] Lou Z, Peng Z, Wang B, et al. miR-142-5p promotes the osteoclast differentiation of bone marrow-derived macrophages via PTEN/PI3K/AKT/FoxO1 pathway [J]. *Journal of Bone & Mineral Metabolism*, 2019, 37(5):815-824.
- [41] Tang XL, Xu MJ, Li ZH, et al. Effects of vitamin E on expressions of eight microRNAs in the liver of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2013, 34(6):1470-1475.
- [42] Rashidi B, Hoseini Z, Sahebkar A, et al. Anti-Atherosclerotic effects of vitamins D and E in suppression of atherogenesis [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2017, 232(11):2968-2976.
- [43] Zhou P, Shao R, Wang H, et al. Dietary vitamin A, C, and E intake and subsequent fracture risk at various sites: A meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Medicine*, 2020, 99(35):e20841.
- [44] Shen CL, Yang S, Tomison MD, et al. Tocotrienol supplementation suppressed bone resorption and oxidative stress in postmenopausal osteopenic women: a 12-week randomized double-blinded placebo-controlled trial [J]. *Osteoporos International*, 2018, 29(4):881-891.
- [45] Chwan-Li S, Shu W, Shengping Y, et al. A 12-week evaluation of annatto tocotrienol supplementation for postmenopausal women: safety, quality of life, body composition, physical activity, and nutrient intake [J]. *Bmc Complementary & Alternative Medicine*, 2018, 18(1):198.

(收稿日期: 2020-10-30; 修回日期: 2021-03-13)