

锶的成骨机制及富锶食品的研发现状

席雪瑶, 高亚男, 王加启, 郑楠*

(中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 农业农村部奶及奶制品质量安全控制重点实验室, 农业农村部奶产品质量安全风险评估实验室, 北京 100193)

摘要: 锶是人体必需的一种微量元素, 广泛分布于人体组织内, 骨骼是其最大的“储存库”, 约 99%的锶都以离子形式存在于其中。锶可从多方面对骨骼健康产生广泛而深远的影响, 在临床上药物雷奈酸锶可以通过影响骨代谢从而为骨骼健康保驾护航已成为一种共识, 但其是一种人工合成化学品, 安全性远不如天然锶盐类, 故而研发富锶食品从而使人们通过日常膳食途径就可以达到呵护骨健康的目的正在逐渐成为研究热点。该研究就常见骨科疾病的发病类型、锶对骨代谢的作用机制及食品型锶制品的现状与开发进行综述, 重点探讨了锶可同时调节成骨细胞和破骨细胞的双重成骨机制以及富锶食品现状, 为锶在骨科疾病上的应用及富锶食品更好的开发提供理论依据。

关键词: 锶; 骨科疾病; 成骨机制; 双重作用; 富锶食品

文章编号: 1673-9078(2023)09-380-392

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.9.1209

Osteogenic Mechanism of Action of Strontium and Research and Development Status of Strontium-rich Foods

XI Xueyao, GAO Yanan, WANG Jiaqi, ZHENG Nan*

(Institute of Animal Sciences of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Quality and Safety Control of Milk and Dairy Products, Laboratory of Milk Product Quality and Safety Risk Assessment, the Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100193, China)

Abstract: Strontium is an essential trace element widely distributed in human tissues, with bone being its largest "reservoir", in which approximately 99% of strontium is present in the ionic form. Strontium has a considerable impact on bone health, and hence there is wide research consensus that the clinical drug strontium ranelate can protect bone health by influencing bone metabolism. However, as it is a synthetic chemical that is less safe than natural strontium salts, the development of strontium-rich foods which will aid individuals to care for their bone health through their daily dietary routine, has garnered increasing research attention. This paper reviews the types of common orthopedic diseases, the mechanism of action of strontium on bone metabolism, and the current status and development of food-based strontium products, focusing on the dual osteogenic mechanism of strontium regulating both osteoblasts and osteoclasts and the current situation of strontium-rich foods. The findings of this study provide a theoretical basis for the application of strontium in orthopedic diseases and the improved development of strontium-rich foods.

Key words: strontium; orthopedic disease; osteogenesis mechanism; dual action; strontium-rich food

引文格式:

席雪瑶, 高亚男, 王加启, 等. 锶的成骨机制及富锶食品的研发现状[J]. 现代食品科技, 2023, 39(9): 380-392

XI Xueyao, GAO Yanan, WANG Jiaqi, et al. Osteogenic mechanism of action of strontium and research and development status of strontium-rich foods [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(9): 380-392

收稿日期: 2022-09-23

基金项目: 财政部和农业农村部国家现代农业产业技术体系资助(CARS36); 中国农业科学院科技创新工程(ASTIP-IA12)

作者简介: 席雪瑶(1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 奶产品营养功能评价, E-mail: xiyayao0621@163.com

通讯作者: 郑楠(1980-), 女, 博士, 研究员, 研究方向: 牛奶营养品质, E-mail: zhengnan@caas.cn

国家卫健委 2018 年发布的《中国居民骨质疏松症流行病学调查报告》显示, 我国低骨量人群庞大, 40~49 岁人群低骨量率达到 34.0%, 50 岁以上人群低骨量率为 57.4%, 针对骨质流失问题, 在 2021 年 1 月和 2 月分别召开的世界神经外科学会联合会(WFNS)脊柱委员会会议上均达成这样的共识, 即口服钙(Calcium, Ca)是预防骨质流失的有力干预措施^[1]。

Ca 能够影响骨骼健康是广为人知的,但是锶(Strontium, Sr)作为一种同样重要的元素,其对骨骼健康的重要性却一直未被充分认识。现有研究已证实 Sr 和 Ca 具有高度相似性,故 Sr 在各种细胞内过程中常常可以取代 Ca^[2]。Sr 在人体内以 Sr 离子形式存在,含量约 320 g, 99% 存在人体硬组织如骨骼中,在人体内质量分数不低于 0.05%, 为人体必需元素^[3,4]。已有研究证实 Sr 具有双重成骨作用,即同时具有刺激成骨细胞和抑制破骨细胞活性的成骨潜力^[5]。除此以外,近年来的研究还表明 Sr 还在抗炎、抗菌、抗癌、镇痛等方面具有活性效果。

20 世纪 70 年代的报道显示有研究者将 Sr 的毒性定义为主要的关注点,结果显示 Sr 摄入过量可能导致低血钙症和佝偻病的发生^[6,7],但 Sr 作为一种对人体的健康功效具有深远意义的微量元素其每日摄入是不可或缺的,然而当前我国对 Sr 的限量摄入标准尚不明确,那么在 Sr 的摄入方面要达到安全性好、副作用小的目的无疑是通过饮食这一途径,含锶食品在日常生活中较含锶药物具有接触频率更高,原料更易获得的优点。根据美国地质调查局(USGS)的数据显示,全球 Sr 已探明储量最少在 6 230 万 t 以上,其中中国的产量排名位于全球前三,这表明我国拥有较为丰富的 Sr 资源,富锶产品的研发极具前景。本文将对高发骨科疾病进行简介,聚焦 Sr 于骨骼的作用机制以及富锶食品的研发现状进行综述,以期为未来向民众科普锶于骨骼的健康知识,富锶食品的研发以及应用提供更多参考依据。

1 常见骨科疾病发病类型

在门诊患者中,骨科损伤很常见^[8],骨科疾病如骨关节炎、骨肿瘤、骨质疏松症、慢性炎症等不仅会导致运动障碍、其他软组织和器官失去保护或造血功能障碍、影响矿物质稳态,甚至还会使其他功能发生失调^[9],这对人体健康的影响是巨大的。对此,国内外对常见高发骨科疾病做了大量的研究。

1.1 关节炎

关节炎(Arthritis)是一种以炎性滑膜炎为主的系统性疾病,常伴有关节疼痛、肿胀僵硬、活动受限等症状,其患病率随着年龄的增加而增加,严重影响患者的健康和日常生活^[10,11]。

常见关节炎包括骨关节炎(Osteoarthritis, OA)、类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)、银屑病关节炎(Psoriatic Arthritis, PsA)和强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)^[12,13],其中骨关节炎(OA)

是各种肌肉骨骼疾病中最常见的膝关节炎^[14],多发于髌、膝等关节,会为患者带来巨大的疾病负担,目前已成为全球排名第二位的致残疾病^[15],也是成人致残的主要原因之一^[16-18]。软骨细胞自噬功能障碍常被认为是骨关节炎中软骨降解的关键发病机理^[19],但因骨关节炎病理机制复杂,其发病机制尚不完全清楚,一般认为与衰老、肥胖、创伤和机械负荷等常见风险因素相关。

一项 2020 年公布的流行病学结果提示,目前我国 >65 岁人群关节炎整体发病率已达到惊人的 8.1%,且随着人口结构的转变,老龄化的增加,患病人数很可能呈现出继续增加的趋势^[20]。

1.2 骨肿瘤

骨肿瘤(Bone Tumours)是发生于骨骼或其附属组织(血管、神经、骨髓等)中的一种肿瘤。骨肿瘤有良性、恶性之分,良性骨肿瘤容易治愈,预后良好,恶性骨肿瘤发展迅速,预后不佳,死亡率高^[21]。

已知的恶性骨肿瘤包括骨肉瘤(Osteosarcoma, OS)、尤文肉瘤(Ewing Sarcoma, ES)、软骨肉瘤(Chondrosarcoma)和脊索瘤(Chordoma)等^[22]。需要引起注意的是,原发性恶性骨肿瘤虽然仅占所有人类癌症的不到 1%^[23],但恶性程度较高,易致残,患病类型以骨肉瘤最为常见,其次是尤文肉瘤和软骨肉瘤^[24],骨肉瘤常好发于儿童和年轻人^[25],其发病机制较为复杂,前期研究表明其最关键的途径有 Notch 通路,经典 Wnt 通路, NF- κ B (Nuclear Factor Kappa-B) 通路等^[26]。为了有效区分骨肉瘤与其他原发性骨肿瘤, Barger 等^[27]对免疫组织化学标记物如碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)、骨连接蛋白(Osteonectin, ON)、骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)等的的能力进行了评估,结果显示这几种抗体都对骨肉瘤的检测表达高度敏感。

早些年间骨肉瘤的治疗方法通常是多种药物强化治疗和手术切除联合治疗,但近几年来随着研究的深入,该方案已被证明具有显著的药物毒性以及复发率,可能导致患者二次遭受疾病的折磨,故而探索恶性骨肿瘤的发病机制为防癌治癌提供科学支撑,从而减轻患者痛苦是迫在眉睫的^[28,29]。

1.3 骨质疏松

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨骼松质微结构改变为主要特征,伴随着退化性骨质流失,继而可能导致骨折的疾病^[30,31]。

OP 主要分为原发性骨质疏松和继发性骨质疏松,

其中与绝经和衰老相关的原发性骨质疏松症是最常见的代谢性骨病^[32]。目前,大约有 900 万美国成年人患有 OP,预计到 2030 年,这些数字将增加到 1 190 万^[33],且随着年龄的增加该病的发生率也会越来越高,绝经后的女性发生率尤其较高,故而女性被建议从 65 岁开始筛查 OP^[34,35]。OP 常常引发诸多不良后果如肌肉力量下降、脆性骨折率升高等,据预测 2040 年我国年脆性骨折患病率将增加 135%,到 2050 年我国因 OP 引起的骨折人数将近 600 万,相应的医疗费用可高达 1 745 亿元^[36,37]。OP 作为一项全球公共卫生问题,如果其发病率和医疗保健费用继续呈现增加趋势,有可能在未来给世界经济带来严重负担^[38]。

Iwamoto 等^[39]提示当前 OP 的治疗仍是以药物治疗和功能锻炼为主,抑制破骨细胞分化和促进成骨细胞增殖是其主要思路。当前用于骨质疏松的药物主要关注点在骨吸收的抑制或者骨形成的促进的单方面作用^[40],因此,寻找一种能够发挥双重成骨作用的药物至关重要。

1.4 其他

除上述疾病外,近些年来骨科疾病方面同样聚焦了其他的大量研究。Sposen 等^[41]发现肾功能衰竭患者常伴随肾性骨病如甲状旁腺病等,而在选择透析治疗的患者中该病的患病率可能达到 63%,且骨骼状态往往会随着血液透析时间的推移而恶化;Lou 等^[42]以 1 566 名女性和 1 382 名男性作为样本,通过磁共振成像技术(MRI)来对腰椎间盘退变进行评估,发现绝经后妇女椎间盘退变趋势明显;Mokhtari 等^[43]认为软骨发育不全基于 FGFR3 基因突变的罕见遗传疾病,一项以 1 374 名患者(48.8%为女性)为原发性软骨发育不全队列的回顾性研究发现,该病除表现为身材矮小骨骼发育不良外,还可能导致心血管疾病、疼痛、体重过重和睡眠呼吸暂停等不良健康后果。由此可见,骨科疾病对人体的危害不仅仅表现在疾病本身,其可能带来的潜在威胁患者生活的并发症也不容小觑。

骨骼健康取决于骨骼形成和吸收之间的平衡,在这种代谢平衡中破骨细胞和成骨细胞起到重要作用^[44],该平衡一经打破,各种骨骼疾病极有可能接踵而至^[45]。应该引起重视的是,大量的临床和实验研究已经证实饮食摄入,体育锻炼,日晒,肥胖和生活方式如酗酒和吸烟等(图 1)都可能对骨骼产生影响^[46-49],而这些因素往往为人们所忽视,现实情况是当骨缺乏症状被诊断出时,最好的治疗机会通常已经消逝^[50]。因此,深入研究骨代谢的机理并向民众及时科普骨骼健康知识对于优化青少年时期的骨骼发育和

规避晚年骨科疾病可能导致的可怕后果至关重要。

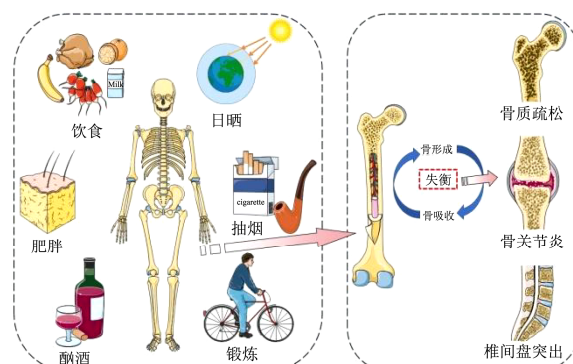


图 1 综合因素对骨骼的影响及可能病变

Fig.1 Effects of combined factors on bone and possible lesions

2 Sr 对骨代谢的作用机制

必需营养素 Ca 在骨骼健康方面能够发挥重要作用已经成为共识^[51],但和 Ca 同属于第 II A 主族的 Sr 的机理研究却长期为人们所忽视。直到 1870 年, Sr 首次被观察到可以自然地融入到喂食小剂量 Sr 盐的动物的骨骼中^[52],这种特殊的碱土金属才引起了人们的重视,伴随研究的深入人们逐渐认识到 Sr 是一种像 Ca 这样的亲骨元素,其不仅表现在加入骨骼的速率与 Ca 非常相似,而且在人体内的代谢情况也与 Ca 极其相似^[53]。

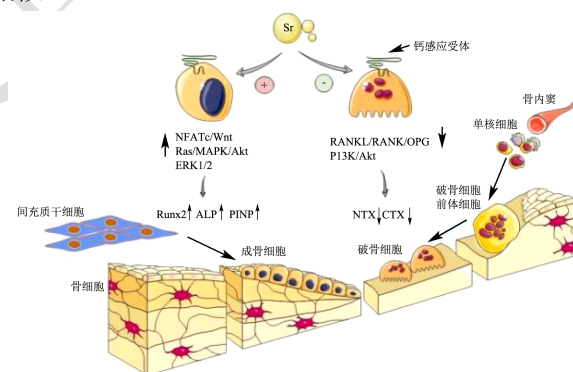


图 2 Sr 对成骨细胞和破骨细胞的分子机制

Fig.2 Molecular mechanism of strontium on osteoblasts and osteoclasts

Sr 与 Ca 的浓度在影响骨再生方面存在双重性,种种研究结果表明 Ca/Sr 的比率而不是 Sr 的绝对水平在促进骨形成和抑制骨吸收过程中起调节作用。一项体外实验结果显示在 Ca 浓度为 1.8 mmol/L 的情况下, Sr 可能通过降低碱性磷酸酶的活性和抑制骨钙素的吸收来抑制成骨细胞的功能;相反,高 Ca 浓度(9 mmol/L)会增强骨再生效果。这一结果与模拟骨组织中的高钙浓度微环境和皮下部分的低钙浓度的体内动物模型的结果也是相吻合的,即 Sr 在用低剂量 Ca 处理时会抑制骨再生,但高剂量 Ca 处理时却能促

进骨再生^[54]。Morohashi 等^[55]发现当大鼠接受每天 87.5 μmol 的 Sr 时,骨骼中的 Ca 含量会显著增加,但 Sr 剂量高达 10 倍时则会导致骨 Ca 含量的降低和低钙血症,这与另一项静脉注射高剂量 Sr^{2+} 的研究结果也是相一致的^[56],发生这些情况的原因可能与肠道和肾小管中的 Sr 与 Ca 的竞争吸收/重吸收所导致的钙稳态的紊乱有关^[57]。以上的证据都表明, Sr 和 Ca 于骨骼健康都可以发挥重要作用,但只有当 Sr 和 Ca 的比例在生物体内处于稳态或在某狭窄范围内波动时,才能对骨骼发挥有益的生物学功效。

前期研究已经证实 Sr 是一种通过协调成骨细胞和破骨细胞间的平衡以调节骨转换、维持骨骼稳态的关键生物活性元素^[14,58,59]。综合前人研究,下面主要针对 Sr 对骨骼的双重作用机制(图 2)进行讨论。

2.1 钙感应受体

Sr 在体外发挥刺激成骨细胞功能的同时也能抑制破骨细胞功能,研究最多的指导这种反应的细胞机制涉及 G 蛋白偶联受体钙感受受体,又名钙感应受体(Calcium-Sensing Receptor, CaSR)^[53]。CaSR 属于 G 蛋白偶联受体家族(GPCR),它的结构包括 1 个胞外(n 端)结构域(配体结合位点),7 个跨膜结构域和 1 个胞内(c 端)结构域^[60]。CaSR 可以维持我们体内适当的 Ca 离子稳态,其机制发生主要是通过参与甲状旁腺控制甲状旁腺激素的分泌和调节肾小管中 Ca 离子的重吸收^[61]。

CaSR 已被证明可以控制关键的细胞功能,以响应部分二价阳离子的结合,如 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 等^[62]。Borcioni 等^[63,64]基于此做了相关研究,发现在 Sr 的刺激下 CaSR 主要通过两种方式刺激骨骼的重塑,其不仅可以直接调控骨细胞功能,使其发生生长、分化和凋亡等,也可以间接激活 CaSR 从而启动一系列信号传导,导致破骨细胞凋亡和成骨细胞分化,从而达到增强骨组织的目的。Hamdy 等^[65]在体外实验中使用不同浓度 Sr^{2+} ($\leq 30 \text{ mmol/L}$) 处理兔的成熟破骨细胞,证明 Sr^{2+} 可以在 CaSR 的介导下呈剂量依赖性地刺激成熟破骨细胞的凋亡;Min 等^[66]采用 MC3T3-E1 小鼠胚胎成骨细胞进行验证以后就 Sr 对骨骼的作用是通过 CaSR 介导达成了共识。以上种种研究皆可证实 CaSR 在 Sr 参与刺激骨形成与抑制骨吸收耦合的双重机制中发挥了重要的作用。

2.2 干细胞

间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)是从胚胎(如脐带)和成熟来源(如脂肪组织和骨髓)

中分离出来的多能干细胞^[67],其依赖不同的信号转导途径分化成不同的细胞,如成骨细胞,软骨细胞,脂肪细胞甚至成肌细胞,因此被认为是一种多能细胞^[68,69]。

前期研究表明, Sr 在干细胞的成骨分化过程中起着至关重要的作用,这一观点在体外和体内实验中均得到了证实^[70]。Li 等^[71]将人的 BMSCs 暴露于 0.1 和 1.0 mmol/L 的雷奈酸锶(Strontium Ranelate, SrR)条件下,发现能够显著增加成骨基因 ALP、骨唾液蛋白(Bonesialoprotein, BSP)和骨钙素(Osteocalcin, OCN)的 mRNA 水平;Fan 等^[72]使用大鼠颅骨缺损模型来评估 Sr 的成骨潜力,其组织学和计算机断层扫描结果显示,大鼠体内重塑的骨骼数量呈现出明显增加趋势,从体内实验角度证实了 Sr 可以增强 MSCs 的成骨分化。

有研究报道 Sr 不仅对 BMSCs 的成骨分化具有诱导作用,对其他来源的干细胞也能发生相似的效应。Aimaiti 等^[73]为探究人类脂肪干细胞(hASCs)中骨诱导效率的剂量反应关系,选择(25~500 $\mu\text{mol/L}$) Sr 对其进行诱导,发现细胞外 Ca 沉积以及成骨基因 RUNX2(Runt-Related Transcription Factor 2), I 型胶原蛋白(Type I Collagen, P I NP), ALP 的表达均有所升高,这表明 Sr 促进了 hASCs 的成骨分化。但需要注意的是,虽然在较低 Sr 浓度下 hASCs 的成骨分化被促进,但在较高剂量下, Sr 可能会导致 hASCs 的凋亡,ERK1/2 信号通路被认为在此凋亡过程中起到重要作用。

近来还有研究表明 Sr 盐除了能够刺激间充质干细胞的成骨分化以外,可能对其他祖细胞也具有骨生成的诱导能力,这说明 Sr 的功能作用是多元化的^[74]。

2.3 成骨细胞

适当的骨重塑是由两种相反的机制之间的平衡而维持的:骨形成和骨吸收,其中成骨细胞主要负责骨细胞间物质成分的产生,参与骨形成的过程。成骨细胞是来自多能间充质干细胞的单核特化细胞^[75],骨骼发育和出生后的稳态依赖于成骨细胞的适当分化和活性。

转录因子 Runt 相关转录因子 2 是 Runt 家族的一员,在成骨细胞的整个分化过程中均有表达,而且在诱导间充质干细胞分化为成骨细胞中起到主要的调控作用^[76]。Runx2 由 Runx2 基因编码,该基因也参与诱导骨基质蛋白基因的表达,如骨钙素、P I NP 和 BSP 等^[77]。在一项体外实验中,将 U-33 前成骨细胞暴露于 SrR 中,发现 Runx2 的表达显著增强^[78],同时 Songlin 等^[79]用氯化锶(Strontium Chloride, SrCl_2) (0~3 mmol/L) 处理小鼠颅顶前骨细胞 MC3T3-E1 细胞,在 24 h 后收集条件培养基,发现骨细胞中骨保护

素 (Osteoclastogenesis Inhibitory Factor, OPG) mRNA 表达和蛋白质分泌量显著增加, 证明了 Sr 在成骨细胞中可以发挥作用。此外, p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 Mitogen-Activate Protein Kinase, p38 MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal Kinase, JNK)、骨形态发生蛋白 (Bone Morphogenetic Protein, BMP) 以及经典 WNT 通路等也可以调控 Runx2 的转录活性^[80]。

Sr 显示通过激活多种信号通路使关键成骨基因的表达增加。Wnt 信号通路是调节 BMSCs 成骨分化的主要途径, SrR 诱导了典型和非典型 Wnt 蛋白的表达, 而使用 Wnt 抑制剂后, 这种作用被消除^[81]。同时有研究表明使用 0.25 mmol/L 的 SrR 诱导 SD 大鼠的 BMSCs, 结果显示出比对照组更强的软骨形成能力, 实验结论证明通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路并促进大鼠股骨缺损的软骨再生可以促进 BMSCs 的软骨分化^[82]。

先前的研究提出, Sr 可能像 Ca 一样, 增强大鼠肉瘤基因 (Rat Sarcoma, RAS) /MAPK 信号通路。Peng 等^[83]选择小鼠胚胎来源的间充质干细胞 C3H10T1/2 细胞使其在有 SrCl₂ 的培养基中暴露后提取总蛋白, 发现处理后的细胞中的 ERK1/2 和 p38 MAPK 磷酸化水平有所增加。RAS 作为 ERK1/2 和 p38 的上游调控因子被 Sr 激活, 进而他们使用了 siRNA 靶向敲除 Ras 后发现能够有效抑制 Sr 介导的成骨标志物如 Runx2 的表达, 从而证明了这种作用依赖于 Ras/MAPK 信号通路, 这同样在人胚胎肾 HEK293 细胞中也得到了证明^[84]。

Sr 还能刺激成骨细胞中的活化 T 细胞核因子 c1 (Nuclear Factor of Activated T-cells, Cytoplasmic 1, NFATc1) 信号通路^[85]。Fromigué 等^[81]使用小鼠 MC3T3-E1 和原代小鼠成骨细胞, 发现钙调神经磷酸酶 (一种具有磷酸酶活性的蛋白质) 抑制剂能够减弱成骨细胞复制和 SrR 诱导的成骨细胞表型标志物 Runx2、ALP 和 P I NP 的表达, 说明 SrR 能够增加成骨细胞中的 NFATc1 反式激活, 证实了 Sr 能激活成骨细胞中的 NFATc1 信号传导, 其机制是 Sr 激活钙调神经磷酸酶, 它通过去磷酸化作用于 NFATc, 在非活性状态下, 该转录因子在细胞质中被发现, 但在被钙调神经磷酸酶激活后, 它易位到核^[86], 在那里它附着在 Runx2 和 ALP 基因上, 促进成骨生成并增加它们的表达^[85]。

种种研究表明, 含有 Sr 盐的药物具有改变骨平衡以实现骨合成的能力, 在 Sr 的作用下可以观察到骨骼质量增加与骨微结构改善等积极现象, 许多常见骨科疾病如骨折、骨质疏松等的发生率都随 Sr 的摄入呈现降低趋势且呈现剂量依赖性^[87]。

2.4 破骨细胞

破骨细胞是由多个抗酒石酸磷酸酶 (Tartrate Resistant Acid Phosphatase, TRAP) 阳性的源自造血干细胞的循环单核前体细胞融合形成的多核巨细胞^[88,89], 它在骨稳态中担任骨吸收的功能, 溶解骨成分并进行吞噬, 其具体吞噬过程主要是通过含有分泌型溶酶体和肌动蛋白环的褶皱缘进行的^[90]。

一项使用 SrR 对来自颅骨的原代小鼠成骨细胞和破骨细胞进行治疗的实验证实了骨中的双重作用模式, Sr 治疗已被证明可以剂量依赖性地减少破骨细胞的生成, 实验结果说明 Sr 通过对成骨细胞分化和功能的积极作用刺激骨形成, 并通过破坏肌动蛋白细胞骨架组织来降低破骨细胞分化和功能^[91]。

核转录因子 κ B 受体活化因子 (Receptor Activator of NF- κ B, RANK) /核转录因子 κ B 受体活化因子配体 (Receptor Activator of NF- κ B Ligand, RANKL) /OPG 通路是调节破骨细胞成熟以防止骨质流失的关键通路^[92], RANKL 是一种由成骨细胞前体细胞、成骨细胞和骨细胞产生的蛋白质, 是 RANK 受体的配体, 该受体存在于破骨细胞及其前体的表面^[93]。OPG 和 RANK 都是肿瘤坏死因子受体超家族 (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, TNFRSF) 的成员, 它们通过竞争 RANKL 来调节破骨细胞的形成和功能。RANKL 通过 RANK 激活促进破骨细胞发育, 而 OPG 通过隔离 RANKL 来抑制这一过程^[94]。有研究发现 Sr 降低了诱导破骨细胞分化的 RANK 的水平, 表明 Sr 可能直接抑制破骨细胞的分化^[95]。Zhu 等^[96]通过体外实验证明了 Sr 通过阻断 RANKL 诱导的 NF- κ B 通路激活而损害破骨细胞生成, 同时骨髓源性巨噬细胞中破骨细胞形成、破骨细胞生成相关基因表达、破骨细胞骨吸收均有所下降且呈剂量依赖性。

除此以外, 仍有许多研究证明 Sr 对破骨细胞的调控存在其他机制。Blair 等^[97]研究发现除 RANKL 以外的肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) (包括 TNF- α 和 TRAIL) 可修饰 RANK 信号传导。Sun 等^[95]使用 Sr 对小鼠颅顶前骨细胞 MC3T3-E1 细胞进行处理, 发现增强了低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LRP6) / β -连环蛋白 (β -catenin) /OPG 信号通路, 而该信号传导途径可能负责调控破骨细胞生成, 因为 OPG、RANK 存在对 RANKL 的竞争性结合作用, 从而证明了 Sr 间接抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化。同时, RANKL 与 RANK 结合触发信号级联, 也可以激活 NF- κ B、MAPK 和磷脂酰肌醇三激酶 (Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K) /蛋白激酶 B

(Protein Kinase B, Akt) 通路, 刺激破骨细胞生成^[98]。

综上, Sr 在维持骨代谢平衡时可以发挥双重作用, 即同时发挥促进成骨细胞介导的骨形成和抑制破骨细胞介导的骨吸收已经得到了广泛的证实, 此外, Sr 对 BMSCs 增殖和分化、血管形成等均有促进作用^[5]。Marx 等^[53]认为在这种耦合作用下骨骼可以直观表现为骨体积、皮质骨厚度、骨小梁数量的增加以及

骨小梁分离度的减小, 这意味着骨骼微结构的改善、骨矿物质密度的增长、骨生物力学性能的加强。尽管 SrR、SrCl₂、柠檬酸锶 (Strontium Citrate, Sr-citrate)、葡萄糖酸锶 (Strontium Gluconate, GluSr) 早已在大量的动物实验中被使用, 但目前在人体中应用较多的还是 SrR (表 1)^[99-107]。

表 1 Sr 对骨骼健康的影响

Table 1 Effects of strontium on bone health

模型	Sr 品类	处理剂量	处理时间	影响	文献
骨质疏松女性患者	SrR	2 g/d	3 年	↑骨 Sr 含量, ↑骨密度	[108]
绝经后骨质疏松妇女	SrR	2 g/d	1~5 年	↑松质骨中的矿物质沉积率, ↑皮质骨厚度和骨小梁数目, ↓结构模型指数和骨小梁分离度	[109]
绝经后椎体骨质疏松妇女	SrR	500 mg、1 000 mg、2 000 mg/d	2 年	↓椎体畸形率, ↓椎体骨折风险, ↑骨形成标记物 ALP, ↓骨吸收标记物 NTX I	[110]
骨质疏松男性患者	SrR	2 g/d	2 年	↑骨密度, ↑骨形成标记物 ALP, ↓骨吸收标记物 CTX I	[111]
年轻成年食蟹猴	SrR	200、500、1 250 mg/kg B.W	10 周	↑皮质骨和松质骨中的 Sr 含量, ↑骨矿化程度	[103]
去卵巢雌性 Wistar 大鼠	SrR	625 mg/kg B.W	5 d/周, 连续 8 周	↑骨密度和骨矿物质含量, ↑骨小梁参数, ↑骨骼刚度, ↑骨形成标记物 ALP, ↓骨细胞凋亡, ↓骨吸收标记物 NTX	[101]
SD 大鼠的 BMSCs	SrR	0.125、0.25、0.5、1.0 和 2.0 mmol/L	1、3、5、7 d	↑软骨形成, ↓胶原蛋白降解	[82]
12 周龄雄性 CRF 大鼠	SrCl ₂ H ₂ O	0.03 g、0.075 g、0.15 g/100 mL	8 周	↑骨量, ↑骨形成率, ↑成骨细胞活性	[106]
小鼠骨髓单核细胞诱导的破骨细胞	SrCl ₂	0.01、0.1 和 1 mmol/L	14 d	↓破骨细胞形成, ↓总骨吸收坑形成	[107]
斑马鱼	Sr-citrate	0.63%、1.26%、1.89%、2.43% 的饮食锶水平	12 周	↑全身和脊柱骨矿物质密度	[104]
MDO 兔模型	Sr-citrate	675 mg/kg B.W	47 d	↑骨密度, ↑新骨形成, ↑下颌骨的最大负荷	[100]
7~8 周龄 GIOP 大鼠	GluSr	400 mg/kg B.W	12 周	↑骨形成, ↑成骨细胞存活, ↑成骨细胞标志物 OCN、BALP、OPG, ↓破骨细胞分化, ↓破骨细胞标志物 NTX I 和 CTX I	[105]

注: GIOP 为糖皮质激素诱导的骨质疏松症; CRF 为慢性肾功能衰竭; MDO 为下颌牵引成骨术。

3 食品型锶制品的现状与开发

前文中提到的药物 SrR 虽已被广泛应用, 但因其是一种非天然的人工合成化合物, 不能被人体主动代谢, 只是被动地排出体外, 因此其效果和安全性不如天然 Sr 盐类^[112]。骨骼是一种富含人体内 90%以上 Sr 元素且在不断代谢的活体组织, 每天都有矿物质的流失, 所以通过饮食来补充 Sr 是必要的, 且最好以天然 Sr 化合物形式补充^[112,113]。因此, 人们正在逐步朝通过生产富集 Sr 的食物从而使人们能够通过正常膳食就

能补充这种有益元素的方向前进。

3.1 开发富锶食品的必要性

Sr 在人体中发挥着重要的作用, 除了本文所述 Sr 作用于骨骼的机制以外, Tang 等^[114]发现 Sr 可能在妊娠高血压的发病机制中发挥潜在的保护作用, Loren 等^[115]发现 10 mmol/L 的 Sr 能够有效刺激小鼠孤雌生殖卵母细胞活化和囊胚发育, Kołodziej ska 等^[116]指出 Sr 还与精神抑郁、老年痴呆症、癌症等疾病发病相关。同时, 一项流行病学调查显示饮水中 Sr 含量水平可能

和多种心血管疾病发病率、心脏病病死率呈现负相关^[117]。值得一提的是, 现有的研究证实至少有 34 种疾病与体内 Sr 含量的减少有关^[118], 这提示科学应用 Sr 的生理调节作用对某些疾病进行预防或治疗可能是具有非凡意义的。

然而一项关于中国地区的 Sr 摄入量研究显示中国人从食物中摄取的 Sr 普遍不足, 平均摄入量仅为国际辐射防护委员会 (ICRP) 参考人推荐值的 44%^[119]。作为人群主要摄 Sr 来源的一项矿泉水调研显示我国不同地区天然淡水含 Sr 量跨度较大, 最低至 13 $\mu\text{g/L}$, 高可达 300 $\mu\text{g/L}$, 虽然平均值为 119 $\mu\text{g/L}$, 但较发达国家来说这个数值并不乐观, 在一定程度上反映出我国个别省市人民可能存在因地理位置、饮食习惯等原因导致 Sr 摄取不足的情况^[120]。为了消除缺乏 Sr 元素给我国人民带来的健康影响, 进一步开发 Sr 资源并对富锶食品进行研发是必要的。

3.2 天然食品中的 Sr 含量

Sr 在地壳中的含量极为丰富, 是一种仅次于 Ca 的碱土金属^[18,121]。人体日常摄入 Sr 的主要途径是饮用水和食品, 有分析研究表明因为食物种类的不同, 其 Sr 含量差别巨大, 常见鱼类和海鲜中的平均 Sr 含量为 9.56 $\mu\text{g/g}$, 各种肉类平均 Sr 含量为 1.20 $\mu\text{g/g}$, 牛奶为 0.50 $\mu\text{g/g}$, 谷物和蔬菜中分别为 5.04 $\mu\text{g/g}$ 和 2.12 $\mu\text{g/g}$ ^[122]。同时, Varo 等^[123]为分析芬兰食品中的 Sr 含量, 根据国家食品消费统计数据估算了每日平均 Sr 摄入量为人 1.9 mg/d, 其中最重要的来源是乳制

品 (35%), 蔬菜和水果 (32%)。

饮用水作为日常生活中最易得到的 Sr 来源引起了各国研究人员的关注, 一项以日本大阪超市里 33 个品牌天然矿泉水为样本的调查显示 Sr 的平均值为 0.90 mg/L^[124], 在德国 908 个矿泉水样本中的 Sr 平均含量为 0.54 mg/L^[125], 而我国国标 (GB 8537-2018) 中规定饮用天然矿泉水中 Sr 的含量为 $\geq 0.2 \text{ mg/L}$, 由此可见当前世界范围内对 Sr 的限量标准尚未完全明确, 各国对于 Sr 的允许添加量并不统一甚至差异较大。值得注意的是, Melnyk 等^[126]发现在食物制备中使用含有溶解 Sr 的自来水也会影响该元素的膳食暴露水平, 故在含饮食的评估中, 应考虑将用含 Sr 水制备的食物中的 Sr 含量也纳入食物总 Sr 含量的一部分。

3.3 富锶食品的研究现状

当前市场上已获得上市许可并可流通的含锶食品还是比较匮乏, 截至目前我们所得知明确标注含有 Sr 的产品只有一部分矿泉水, 如依云、昆仑山、巴黎水、巴马泉等品牌, 但其也并未将 Sr 元素作为产品卖点。

除上述矿泉水外, 国内在 Sr 元素的食品研发方面目前聚焦较多的是各大高校或科研院所与富锶地区当地政府联合打造的富锶农产品, 如贵州省道真县的硒锶茶、山东省沂源县的富锶苹果、甘肃省临泽县的富锶黑小麦、山西省灵丘县的富锶水稻等, 目前我国已知已申请专利的富锶食品有富锶食盐、富锶薯类粉条、富锶淀粉、高锶金针菇、富锶豆芽^[112,127-131]等, 见表 2。

表 2 富锶食品研发现状

Table 2 Status of research and development of strontium-rich foods

富锶食品名称	处理 Sr 浓度	产品 Sr 含量	创新点/优势	文献
富锶矿泉水	$0.02 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-6}$ 含 Sr 卤水	0.4~1.5 mg/L	利用制盐蒸馏水来制备富锶矿泉水, 实现资源再利用, 提高经济性	[132]
富锶食盐	37.5 mg/L 含 Sr 卤水	20~800 mg/kg	Sr 含量可调控	[131]
富锶淀粉	葛茎叶含 Sr 量 46.88~55.45 mg/kg	$\geq 12.73 \text{ mg/kg}$	通过控制过程 pH 值来提升葛淀粉中 Sr 的含量	[130]
高锶金针菇	800~1 000 mg/kg 的 Sr 盐 (SrCl ₂ 、SrCO ₃ 、GluSr 中任一种)	0.35~6.7 mg/kg	食用菌具有较强的富集金属元素的能力, 无机 Sr 可转换成有机 Sr	[112]
富锶豆芽	$0.02 \times 10^{-6} \sim 0.40 \times 10^{-6}$ 含 Sr 水溶液	$0.5 \times 10^{-6} \sim 2.5 \times 10^{-6}$	豆芽是一种较好的富集矿物质的载体	[127]
富锶花生	1 400~1 600 kg/亩施加富 Sr 底肥	0.512~0.542 $\mu\text{g/kg}$	花生种植范围大, 消费者接受程度高	[128]
富锶水稻	0.5% 的 SrI ₂ 水溶液	0.524~0.533 $\mu\text{g/kg}$	播种面大, 年产量高, 生长速度快	[129]
富锶薯	0.787 mg/L 含 Sr 矿泉水	$\geq 0.3 \text{ mg/L}$	生产原料易得、原料利用率高	[133]
富锶酒	0.787 mg/L 含 Sr 矿泉水	$\geq 0.05 \text{ mg/L}$	黄酒是一种低度、保健型的酿造酒, 符合消费需求变化的新趋势	[134]
富锶发菜细胞	富 Sr 培养基中 SrCl ₂ 质量浓度为 0.5~4 mg/L	0~236 $\mu\text{g/g}$	从发菜藻体中分离发菜细胞进行液体悬浮培养, 通过调整培养基的组成成分, 提高发菜细胞的 Sr 含量, 再加工处理后实现工厂化生产	[135]

在现代社会,农民和生产者正在摸索更合适的基于农艺和加工的策略来生产高质量的富锶食品,生物强化是生产富锶产品的有效途径,但在加工过程当中常规加工方法如加热、研磨等是否会降低 Sr 含量还不得而知。除此以外,环境条件、农业实践等都可能对动植物产品中的 Sr 含量产生影响。因此,为了提高 Sr 的含量和生物可利用性,我们需要利用高新技术生产富锶食品,同时优化富锶食品的深加工,人类在最大限度地从食品中获得 Sr 这种微量元素方面仍有很长的路要走。

4 结语

Sr 在人体生物学上的功能尤其是在骨骼方面的双重成骨作用是显而易见的,在人口老龄化时代,与老龄相关的骨科疾病与高发病率、高死亡率、医疗保健资源的财务成本以及这些损伤对健康系统造成的社会和经济影响紧密连接,因此这种意义显得更为重要。

目前 Sr 全部的生物学功能、作用机制和限量标准尚未完全明确,这可能是导致富锶产品种类单一,质量良莠不齐的原因;同时由于 Sr 的深入研究和科普宣传还很匮乏,使得富锶食品的发展受到很大程度上的限制。因此 Sr 在人类健康中的作用以及富锶食品的开发仍需要进一步的探究,为 Sr 在营养学上的应用提供更多重要的理论依据。

参考文献

- [1] Zileli M, Fornari M, Costa F, et al. Epidemiology, natural course, and preventive measures of osteoporotic vertebral fractures: WFNS spine committee recommendations [J]. *J Neurosurg Sci*, 2022, DOI: 10.23736/S0390-5616.22.05643-0.
- [2] Hendrych M, Olejnickova V, Novakova M. Calcium versus strontium handling by the heart muscle [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2016, 35(1): 13-23.
- [3] Pasqualetti S, Banfi G, Mariotti M. The effects of strontium on skeletal development in zebrafish embryo [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2013, 27(4): 375-379.
- [4] Nightengale B, Brune M, Blizzard S P, et al. Strontium chloride Sr 89 for treating pain from metastatic bone disease [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52(20): 2189-2195.
- [5] Li D, Chen K, Duan L, et al. Strontium ranelate incorporated enzyme-cross-linked gelatin nanoparticle/silk fibroin aerogel for osteogenesis in OVX-induced osteoporosis [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(3): 1440-1451.
- [6] Omdahl J L, DeLuca H F. Strontium induced rickets: metabolic basis [J]. *Science*, 1971, 174(4012): 949-951.
- [7] Nordio S, Donath A, Macagno F, et al. Chronic hypomagnesemia with magnesium-dependent hypocalcemia. II. A study of the relationship between magnesium, calcium and strontium [J]. *Acta Paediatr Scand*, 1971, 60(4): 449-455.
- [8] Fang J, Wang X, Jiang W, et al. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of diseases associated with orthopedic injuries [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2020, 26(6): 571-585.
- [9] Zhang Z, Zhou J, Liu C, et al. Emerging biomimetic nanotechnology in orthopedic diseases: progress, challenges, and opportunities [J]. *Trends in Chemistry*, 2022, 4(5): 420-436.
- [10] Lawrence R C, Felson D T, Helmick C G, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States [J]. Part II. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 26-35.
- [11] Smolen J S, Aletaha D, McInnes I B. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [12] Schieir O, Tosevski C, Glazier R H, et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1396-1404.
- [13] Wendling D, Hecquet S, Fogel O, et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2022, 89(3): 105344.
- [14] Verma D K, Kumari P, Kanagaraj S. Engineering aspects of incidence, prevalence, and management of osteoarthritis: A review [J]. *Ann Biomed Eng*, 2022, 50(3): 237-252.
- [15] Sarzi-Puttini P, Cimmino M A, Scarpa R, et al. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35(1 Suppl 1): 1-10.
- [16] Huang H T, Cheng T L, Yang C D, et al. Intra-articular injection of (-)-epigallocatechin 3-gallate (EGCG) ameliorates cartilage degeneration in guinea pigs with spontaneous osteoarthritis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(2): 178.
- [17] Bijlsma J W, Berenbaum F, Laffey P. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-2126.
- [18] Vos T, Flaxman A D, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163-2196.
- [19] Yu Y, Zhao J. Modulated autophagy by microRNAs in

- osteoarthritis chondrocytes [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1484152.
- [20] Jie Wei. High prevalence and burden of osteoarthritis in China [J]. *The Lancet Rheumatology*, 2020, 2(3): e127-e128.
- [21] Liu W B, Dong S H, Hu W H, et al. A simple, universal and multifunctional template agent for personalized treatment of bone tumors [J]. *Bioact Mater*, 2021, 12: 292-302.
- [22] Kevin M, Vincent, Kishan, et al. Survey of palliative care use in primary malignant bone tumors: An NCDB review [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16): e23514.
- [23] Flanagan A M, Lindsay D. A diagnostic approach to bone tumours [J]. *Pathology*, 2017, 49(7): 675-687.
- [24] Sun Y, Liu X, Pan S, et al. Analysis of imaging characteristics of primary malignant bone tumors in children [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5801-5810.
- [25] Rathore R, Van Tine B A. Pathogenesis and current treatment of osteosarcoma: perspectives for future therapies [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1182.
- [26] Kushlinskii N E, Fridman M V, Braga E A. Molecular mechanisms and microRNAs in osteosarcoma pathogenesis [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2016, 81(4): 315-328.
- [27] Barger A, Baker K, Driskell E, et al. The use of alkaline phosphatase and runx2 to distinguish osteosarcoma from other common malignant primary bone tumors in dogs [J]. *Vet Pathol*, 2022, 59(3): 427-432.
- [28] Morrow J J, Funnell B I, Alister P W, et al. Positively selected enhancer elements endow osteosarcoma cells with metastatic competence [J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 176-185.
- [29] Liao Y X, Yu H Y, Lyu J Y, et al. Targeting autophagy is a promising therapeutic strategy to overcome chemoresistance and reduce metastasis in osteosarcoma [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(6): 1213-1222.
- [30] Li D, Liu Y, Yang X, et al. The role of probiotics and prebiotics in osteolastogenesis and immune relevance [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(25): 5228-5247.
- [31] Wang C J, McCauley L K. Osteoporosis and periodontitis [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2016, 14(6): 284-291.
- [32] Orlic Z C, Raisz L G. Causes of secondary osteoporosis [J]. *J Clin Densitom*, 1999, 2(1): 79-92.
- [33] Maria S, Swanson M H, Enderby L T, et al. Melatonin-micronutrients osteopenia treatment study (MOTS): A translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblast-osteoclast co-cultures [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(1): 256-285.
- [34] Bijlsma A Y, Meskers C G M, Westendorp R G J, et al. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia [J]. *Ageing Res Rev*, 2012, 11(2): 320-324.
- [35] Johnston C B, M Dagar. Osteoporosis in older adults [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(5): 873-884.
- [36] Si L, Winzenberg T M, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. *Osteoporosis Int*, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [37] Papadopoulou S K, Papadimitriou K, Voulgaridou G, et al. Exercise and nutrition impact on osteoporosis and sarcopenia - the incidence of osteosarcopenia: A narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 449.
- [38] Adami G, Fassio A, Gatti D, et al. Osteoporosis in 10 years time: A glimpse into the future of osteoporosis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720X221083541.
- [39] Iwamoto J. A role of exercise and sports in the prevention of osteoporosis [J]. *Clin Calcium*, 2017, 27(1): 17-23.
- [40] Zhou S, Huang G, Chen G. Synthesis and biological activities of drugs for the treatment of osteoporosis [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 197: 112313.
- [41] Sprague S M. Renal bone disease [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2010, 17(6): 535-539.
- [42] Lou C, Chen H, Mei L, et al. Association between menopause and lumbar disc degeneration: an MRI study of 1,566 women and 1,382 men [J]. *Menopause*, 2017, 24(10): 1136-1144.
- [43] El Mokhtari M, Sellay S, Gaouzi A. L'achondroplasie: à propos de 2 cas [J]. *Annales D'Endocrinologie*, 2016, 77(4): 484-485.
- [44] Yao D, Huang L, Ke J, et al. Bone metabolism regulation: Implications for the treatment of bone diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110494.
- [45] Ahn C B, Je J Y. Bone health-promoting bioactive peptides [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(1): e12529.
- [46] Fini M, Salamanna F, Veronesi F, et al. Role of obesity, alcohol and smoking on bone health [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4(7): 2586-2606.
- [47] Kopiczko A. Determinants of bone health in adults Polish women: The influence of physical activity, nutrition, sun exposure and biological factors [J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238127.
- [48] Fukuharu M, Sato J, Ohsawa I, et al. Effects of lifestyle factors on ultrasonographically determined bone health in

- Japanese women [J]. Public Health, 2001, 115(2): 146-151.
- [49] Bevilacqua G, D'Angelo S, Linaker C, et al. Physical activity and diet in a global pandemic: An investigation of the impact of COVID-19 on factors relevant for musculoskeletal health at two different stages of the lifecourse [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 882399.
- [50] Wojtyś E M. Bone health [J]. Sports Health, 2020, 12(5): 423-424.
- [51] Pedrera-Zamorano J D, Calderon-García J F, Roncero-Martin R, et al. The protective effect of calcium on bone mass in postmenopausal women with high selenium intake [J]. J Nutr Health Aging, 2012, 16(9): 743-748.
- [52] Papillon, M F. Recherches expérimentales sur les modifications de la composition immédiate des os. C. R. Acad [J]. Sci, 2022, 71: 372-374.
- [53] Marx D, Rahimnejad Yazdi A, Papini M, et al. A review of the latest insights into the mechanism of action of strontium in bone [J]. Bone Rep, 2020, 12: 100273.
- [54] Xie H, Gu Z, He Y, et al. Microenvironment construction of strontium-calcium-based biomaterials for bone tissue regeneration: The equilibrium effect of calcium to strontium [J]. J Mater Chem B, 2018, 6(15): 2332-2339.
- [55] Morohashi T, Sano T, Yamada S. Effects of strontium on calcium metabolism in rats. I. A distinction between the pharmacological and toxic doses [J]. Jpn J Pharmacol, 1994, 64(3): 155-162.
- [56] Krachler M, Wirmsberger G, Irgolic K J. Trace element status of hemodialyzed patients [J]. Biol Trace Elem Res, 1997, 58(3): 209-221.
- [57] Hendrix Z J, Alcock N W, Archibald R M. Competition between calcium, strontium, and magnesium for absorption in the isolated rat intestine [J]. Clin Chem, 1963, 12: 734-744.
- [58] Geng Z, Sang S, Wang S, et al. Optimizing the strontium content to achieve an ideal osseointegration through balancing apatite-forming ability and osteogenic activity [J]. Biomater Adv, 2022, 133: 112647.
- [59] Cijun Shuai, Hang Sun, Chengde Gao, et al. Biosilicate scaffolds for bone regeneration: Influence of introducing SrO [J]. RSC Advances, 2017, 7: 21749-21757.
- [60] Saidak Z, Marie P J. Strontium signaling: molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis [J]. Pharmacol Ther, 2012, 136(2): 216-226.
- [61] D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006, 50(4): 628-639.
- [62] Goltzman D, Hendy G N. The calcium-sensing receptor in bone - mechanistic and therapeutic insights [J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(5): 298-307.
- [63] Borciani G, Ciapetti G, Vitale-Brovarene C, et al. Strontium functionalization of biomaterials for bone tissue engineering purposes: A biological point of view [J]. Materials (Basel), 2022, 15(5): 1724.
- [64] Cheshmedzhieva D, Ilieva S, Permyakov E A, et al. $\text{Ca}^{2+}/\text{Sr}^{2+}$ selectivity in calcium-sensing receptor (CaSR): Implications for strontium's anti-osteoporosis effect [J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1576.
- [65] Hamdy N A. Strontium ranelate improves bone microarchitecture in osteoporosis [J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(14): iv9-iv13.
- [66] Pi M, Quarles L D. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(5): 862-869.
- [67] Malekpour K, Hazrati A, Zahar M, et al. The potential use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for orthopedic diseases treatment [J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18(3): 933-951.
- [68] Yamaguchi A, T Komori, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1 [J]. Endocr Rev, 2000, 21(4): 393-411.
- [69] Wang J, Liu S, Shi J, et al. The role of lncRNAs in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2020, 15(3): 243-249.
- [70] Sealy C. Strontium stimulates stem cells to form bone [J]. Materials Today, 2019, 27: 5-6.
- [71] Li Y, Li J, Zhu S, et al. Effects of strontium on proliferation and differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 418(4): 725-730.
- [72] Yang F, Yang D, Tu J, et al. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and *in vivo* bone formation by activating Wnt/catenin signaling [J]. Stem Cells, 2011, 29(6): 981-991.
- [73] Aimaiti A, Maimaitiyiming A, Boyong X, et al. Low-dose strontium stimulates osteogenesis but high-dose doses cause apoptosis in human adipose-derived stem cells via regulation of the ERK1/2 signaling pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 282.
- [74] Choudhary S, Halbout P, Alander C, et al. Strontium ranelate promotes osteoblastic differentiation and mineralization of

- murine bone marrow stromal cells: Involvement of prostaglandins [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(7): 1002-1010.
- [75] Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [76] Shen L, Hu G, Karner C M. Bioenergetic metabolism in osteoblast differentiation [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2022, 20(1): 53-64.
- [77] Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, et al. *Osf2/Cbfa1*: A transcriptional activator of osteoblast differentiation [J]. *Cell*, 1997, 89(5): 747-754.
- [78] Zhu L L, Zaidi S, Peng Y, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 355(2): 307-311.
- [79] Peng S, Liu X S, Huang S, et al. The cross-talk between osteoclasts and osteoblasts in response to strontium treatment: involvement of osteoprotegerin [J]. *Bone*, 2011, 49(6): 1290-1298.
- [80] Franceschi R T, 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.
- [81] Fromigué O, Marie P J, Lomri A. Bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor-beta2 interact to modulate human bone marrow stromal cell proliferation and differentiation [J]. *J Cell Biochem*, 1998, 68(4): 411-426.
- [82] Yu H, Liu Y, Yang X, et al. Strontium ranelate promotes chondrogenesis through inhibition of the *Wnt/β-catenin* pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 296.
- [83] Peng Songlin, Zhou Guangqian, Luk Keith D K, et al. Strontium promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the *Ras/MAPK* signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 23(1-3): 165-174.
- [84] Chattopadhyay N, Quinn S J, Kifor O, et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(3): 438-447.
- [85] Marx D, Yazdi A R, Papin M, et al. A review of the latest insights into the mechanism of action of strontium in bone [J]. *Bone Rep*, 2020, 12: 100273.
- [86] Crabtree G R, Olson E N. NFAT signaling: Choreographing the social lives of cells [J]. *Cell*, 2002, 109(Suppl): S67-79.
- [87] Boivin G, Marie P J, Ammann P, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone [J]. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(3): 121-129.
- [88] Takegahara N, Kim H, Mizuno H, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) - induced incomplete cytokinesis in the polyploidization of osteoclasts [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(7): 3439-3454.
- [89] ZENG Zhiyong, CHUN Junmin. Cell-cell fusion: Human multinucleated osteoclasts [J]. *Open Life Sciences*, 2009, 4(4): 543-548.
- [90] Vninen H K, JariSalo, PetriLehenkari. Mechanism of osteoclast mediated bone resorption [J]. *Ann Chir Gynaecol*, 1988, 77(5-6): 193-196.
- [91] Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption *in vitro* [J]. *Bone*, 2008, 42(1): 129-138.
- [92] Trouvin A P, Goëb V. Receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss [J]. *Clin Interv Aging*, 2010, 5: 345-354.
- [93] 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.
- [94] Nelson C A, Warren J T, Wang M W, et al. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor [J]. *Structure*, 2012, 20(11): 1971-1982.
- [95] Sun T, Li Z, Zhong X, et al. Strontium inhibits osteoclastogenesis by enhancing LRP6 and *β-catenin*-mediated OPG targeted by miR-181d-5p [J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2019, 13(1): 85-97.
- [96] Zhu S, Hu X, Tao Y, et al. Strontium inhibits titanium particle-induced osteoclast activation and chronic inflammation via suppression of NF-κB pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36251.
- [97] Blair H C, L J Robinson, M Zaidi. Osteoclast signalling pathways [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 328(3): 728-738.
- [98] Stanisławowski M, Z Kmiec. The participation of RANK, RANKL and OPG in tumor osteolysis [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2009, 63: 234-241.
- [99] Wohl G R, Chettle D R, Pejović-Milić A, et al. Accumulation of bone strontium measured by *in vivo* XRF in rats supplemented with strontium citrate and strontium ranelate

- [J]. Bone, 2013, 52(1): 63-69.
- [100] Taylor B A, Bezuhly M, Brace M, et al. Effect of strontium citrate on bone consolidation during mandibular distraction osteogenesis [J]. Laryngoscope, 2017, 127(7): E212-E218.
- [101] Aveline P, Cesaro A, Mazor M, et al. Cumulative effects of strontium ranelate and impact exercise on bone mass in ovariectomized rats [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3040.
- [102] Ammann P, Shen V, Robin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(12): 2012-2020.
- [103] Farlay D, Boivin G, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(9): 1569-1578.
- [104] Siccaldi A J, Padgett-Vasquez S, Garriss H W, et al. Dietary strontium increases bone mineral density in intact zebrafish (*Danio rerio*): A potential model system for bone research [J]. Zebrafish, 2010, 7(3): 267-273.
- [105] Dai L, Chen X, Xiong Y, et al. Strontium gluconate potently promotes osteoblast development and restores bone formation in glucocorticoid-induced osteoporosis rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 554: 33-40.
- [106] Schrooten I, Behets G J, Cabrera W E, et al. Dose-dependent effects of strontium on bone of chronic renal failure rats [J]. Kidney Int, 2003, 63(3): 927-935.
- [107] Wornham D P, Hajjawi M O, Orriss I R, et al. Strontium potently inhibits mineralisation in bone-forming primary rat osteoblast cultures and reduces numbers of osteoclasts in mouse marrow cultures [J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2477-2484.
- [108] Bärenholdt O, Kolthoff N, Nielsen S P. Effect of long-term treatment with strontium ranelate on bone strontium content [J]. Bone, 2009, 45(2): 200-206.
- [109] Arlot M E, Jiang Y, Genant H K, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(2): 215-222.
- [110] Manette C, Collette J, Sarlet N, et al. Comprehensive therapy in osteoporosis using a single drug: from ADFR to strontium ranelate [J]. Curr Med Chem, 2006, 13(13): 1585-1590.
- [111] Kaufman J M, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 592-601.
- [112] 曾宪灵,陈红曼,徐丽敏,等.一种培育高锶金针菇的栽培料及其制备方法:中国,CN 105523811B [P]. 2019-02-01.
- [113] Weaver C M. Nutrition and bone health [J]. Oral Diseases, 2016, 31(7): 1188-1197.
- [114] Tang Y, Xia W, Xu S Q, et al. Association of urinary strontium levels with pregnancy-induced hypertension [J]. Curr Med Sci, 2021, 41(3): 535-541.
- [115] Loren J, Lacham-Kaplan O. The employment of strontium to activate mouse oocytes: Effects on spermatid-injection outcome [J]. Reproduction, 2006, 131(2): 259-267.
- [116] Kołodziejska B, Stepień N, Kolmas J. The influence of strontium on bone tissue metabolism and its application in osteoporosis treatment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6564.
- [117] Dawson E B, Frey M J, Moore T D, et al. Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas [J]. Am J Clin Nutr, 1978, 31(7): 1188-1197.
- [118] Curtis E M, Cooper C, Harvey N C. Cardiovascular safety of calcium, magnesium and strontium: What does the evidence say? [J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(3): 479-494.
- [119] 陈如松,尹协瑜,冀绍伟,等.中国正常人体内元素含量的检测研究[J].辐射防护通讯,1998,1:17-28,36.
- [120] 秦俊法,潘伟清.饮用天然矿泉水的锶限量指标[J].广东微量元素科学,2001,1:16-23.
- [121] Seregin I V, Kozhevnikova A D. Distribution of cadmium, lead, nickel, and strontium in imbibing maize caryopses [J]. Russ J Plant Physiol, 2005, 52: 565-569.
- [122] Schroeder H A, Tipton I H, Nason A P. Trace metals in man: Strontium and barium [J]. J Chronic Dis, 1972, 25(9): 491-517.
- [123] Varo P, Saari E, Paaso A, et al. Strontium in Finnish foods [J]. Int J Vitam Nutr Res, 1982, 52(3): 342-350.
- [124] Usuda K, Kono K, Dote T, et al. Survey of strontium in mineral waters sold in Japan: Relations of strontium to other minerals and evaluation of mineral water as a possible dietary source of strontium [J]. Biol Trace Elem Res, 2006, 112(1): 77-86.
- [125] Birke, M, Rauch U, Harazim B, et al. Major and trace elements in German bottled water, their regional distribution, and accordance with national and international standards [J]. Journal of Geochemical Exploration, 2010, 107(3): 245-271.
- [126] Melnyk L J, Donohue M J, Pham M, et al. Absorption of strontium by foods prepared in drinking water [J]. J Trace Elem Med Biol, 2019, 53: 22-26.
- [127] 赵思明,詹伟明,丁俊青等.一种富锶豆芽的快速生产方法:中国,CN 102342236B[P]. 2013-03-06.
- [128] 钟传新,阳艳华.富锶花生的种植方法:中国,CN 107889712A

- [P]. 2018-04-10.
- [129] 钟传新,阳艳华.富锶水稻的种植方法:中国,CN 107873439A [P].2018-04-06.
- [130] 苏益,马立英.一种富锶淀粉的制备方法:中国,CN12931875A [P].2021-06-11.
- [131] 赵雪冰,刘德华,戴玲妹,等.富锶食盐的制备及锶元素含量调控方法:中国,CN 108740960B[P].2021-05-04.
- [132] 赵雪冰,刘德华,周自圆,等.制盐蒸馏水制备的饮用富锶矿泉水及其方法和系统:中国,CN 110563212A[P].2019-12-13.
- [133] 余亚芳.一种富锶酱的生产方法:中国,CN 103371356A[P]. 2013-10-30.
- [134] 余亚芳.一种富锌富锶黄酒的生产方法:中国,CN 103789142A[P].2014-05-14.
- [135] 郭金英,朱蓓茹,任国艳.一种富锶发菜细胞及其培养方法:中国,CN 104845908B[P]. 2018-08-31.