大豆苷元通过雌激素样作用防治骨质疏松症的机制研究现状Δ

叶盛航*，张煜薇，孟晓伟，陈丽华，朱卫丰，管咏梅#（江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，南昌 330004）

中图分类号 R285　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2023）20-2556-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.20.20

摘　要　骨质疏松症作为一种高发病率、高致残率的全身性骨病，已成为近年来的研究热点。大豆异黄酮中的大豆苷元可以与雌激素受体结合，模拟雌激素样作用防治骨质疏松症，其作用机制包括：通过激活Wnt信号通路来促进成骨细胞形成和分化，提高骨密度，改善骨组织健康；通过降低核因子κB受体激活蛋白配体/骨保护素比例，下调巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）的表达来抑制破骨细胞分化，减缓骨吸收；协同抗氧化和调节免疫，以达到预防和治疗骨质疏松症的目的。此外，不同剂量的大豆苷元对骨密度和骨质疏松会产生不同的效应，这可能与研究设计、样本选择和个体差异等因素有关。

关键词　大豆苷元；骨质疏松症；雌激素样作用；作用机制

Mechanism research status of daidzein in the prevention and treatment of osteoporosis through estrogen-like effect

YE Shenghang，ZHANG Yuwei，MENG Xiaowei，CHEN Lihua，ZHU Weifeng，GUAN Yongmei（Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine，Ministry of Education，Jiangxi University of Chinese Medicine，Nanchang 330004，China）

ABSTRACT　Osteoporosis，as a systemic bone disease with high incidence rate and high disability rate，has become a research hotspot in recent years. The daidzein in soybean isoflavones can bind with estrogen receptors，simulating the prevention and treatment of osteoporosis with estrogen-like effect. Its mechanism of action includes promoting osteoblast formation and differentiation by activating the Wnt signaling pathway，increasing bone density，and improving bone tissue health；inhibiting osteoclast differentiation and slowing down bone resorption by reducing receptor activator of nuclear factors κB ligand/osteoprotegerin ratio，downregulating the expression of macrophage colony-stimulating factor（M-CSF）；collaborating antioxidant and immune regulation to achieve the goal of preventing and treating osteoporosis. In addition，different doses of daidzein have different effects on bone density and osteoporosis，which may be related to factors such as study design，sample selection，and individual differences.

KEYWORDS　daidzein；osteoporosis；estrogen-like effect；mechanism

骨质疏松症是一种因骨量低下和骨微结构受到破坏，导致骨脆性增加的一种全身性骨病，发病率和致残率均较高。骨质疏松症患者易发生骨折，这对患者的生活质量造成了严重影响。深入研究骨质疏松症的治疗机制对于改善患者的生活质量、缓解其疼痛感以及提高临床治疗效率非常重要。目前，骨质疏松症的致病机制尚未完全阐明，但一般认为该病与雌激素缺乏、衰老、药物作用等有关；而其发病机制主要与生理性骨吸收增加、骨形成减少、激素失衡等有关[1]。雌激素替代疗法已被证实是治疗骨质疏松症的有效方法。然而，许多雌激素类药物在治疗的同时也存在副作用大、适应性差以及依赖性强等问题。基础研究和临床研究均证实，大豆苷元可以通过发挥雌激素样作用，与雌激素受体结合，预防和治疗骨质疏松症[2-3]。本文对大豆苷元通过雌激素样作用防治骨质疏松症的相关研究进行了综述，以期阐明大豆苷元的作用机制，为治疗骨质疏松症提供新的思路。

1　促进成骨细胞形成和分化

成骨细胞是一种骨形成细胞，主要负责在骨组织中合成和沉积新的骨基质，进而促进骨的生长和修复。Wnt信号通路能够促进间充质干细胞朝着成骨细胞系发展，同时抑制其朝软骨细胞系和脂肪细胞系分化，并且还有抑制成骨细胞凋亡的作用[4]。Wnt信号通路紊乱

Δ **基金项目** 科技部创新方法工作专项2020年度立项项目（No. 2020IM010500）；国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目（No. 国中医药人教函〔2023〕85号）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药新剂型、新工艺及中药质量控制。E-mail：1070872168@qq.com

通信作者 教授，博士生导师。研究方向：中药新制剂与新技术、食疗学。E-mail：guanym2008@163.com

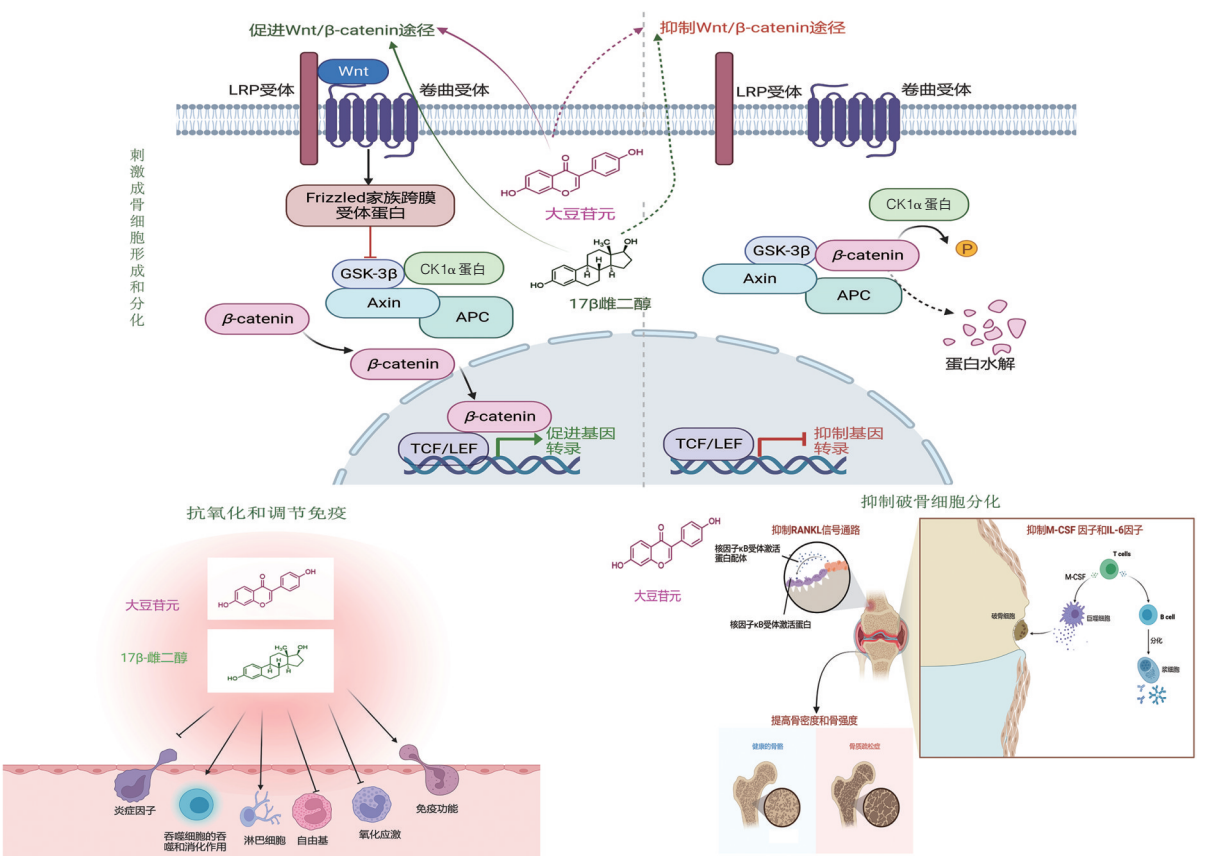
或受到抑制会造成骨形成速度减慢、骨矿化减少、骨重塑失衡、骨组织丢失。这种紊乱的Wnt信号通路也时常发生在骨质疏松症进程中。

β-连锁蛋白(β-catenin)、T细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancer factor，TCF/LEF)和糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase 3β，GSK-3β)是Wnt信号通路中的关键分子，也是防治骨质疏松症的重要靶点。程丛丛等[5]证实，β-catenin在Wnt信号通路中起正向调节作用，β-catenin活性增加可以促进骨细胞的增殖和分化，进而对骨形成起到积极的促进作用。研究证实，TCF/LEF能够调控Wnt响应基因的表达，促进细胞增殖和发育，维持干细胞自我更新，且TCF/LEF对Wnt信号通路起负向调节作用[6—7]。吴娟等[8]证实，GSK-3β可以通过将β-catenin标记为废弃物，促使其被下游蛋白复合体降解，从而调节Wnt目标基因的表达，对Wnt信号通路起负向调节作用。大豆苷元可以通过促进骨细胞中β-catenin的核转运，提高细胞核内β-catenin的水平[9—10]；同时，还可以降低GSK-3β的活性，抑制其对β-catenin降解作用，使β-catenin在细胞内积累[11]。此外，大豆苷元发挥雌激素样作用还涉及激活Wnt信号通路下游*MYC*、*CCND1*基因转录，抑制Dickkopf相关蛋白1、分泌型卷曲相关蛋白1/2等因子的表达，进而促进成骨细胞的增殖、分化，抑制骨质疏松症的发生和进展[12—13]。上述研究表明，大豆苷元可以通过激活Wnt信号通路来模拟雌激素样作用，从而促进成骨细胞形成和分化，提高骨密度和改善骨组织健康，以达到预防和治疗骨质疏松症的作用(图1)。

2　抑制破骨细胞分化

破骨细胞是一种主要的骨吸收细胞，其主要功能是通过溶解骨组织中的无机盐和蛋白质基质，参与骨组织的吸收和降解。据报道，破骨细胞可以通过分泌溶骨细胞因子和酶(如基质金属蛋白酶9和组织蛋白酶K)，攻击并分解骨基质，使骨组织中的钙和其他矿物质释放出来，导致骨质断裂、疏松，骨密度和骨强度降低，引发骨质疏松症[14]。

RANKL、骨保护素(osteoprotegerin，OPG)和M-CSF作为破骨细胞的主要调控因子，是防治骨质疏松症的重要靶点。王想福等[15]研究发现，RANKL能够与破骨细胞表面的核因子κB受体激活蛋白(receptor activator of nuclear factor-κB，RANK)结合，进而刺激破骨细胞分化、活化和成熟，同时抑制破骨细胞凋亡。虞凡[16]研究发现，RANKL活性过度增加，可导致破骨细胞活性增



LRP：脂蛋白受体相关蛋白；CK1α：酪蛋白激酶1α；Axin：Axis抑制蛋白；APC：别藻蓝蛋白；RANKL：核因子κB受体激活蛋白配体；M-CSF：巨噬细胞集落刺激因子；IL-6：白细胞介素6。

图1　大豆苷元通过雌激素样作用防治骨质疏松症的作用机制

强，骨吸收加速，进而促使骨质疏松发生。OPG可以结合RANKL，从而阻断RANKL与其受体RANK结合，达到延缓破骨细胞分化、抑制过度骨吸收的作用[17]。申萌萌等[18]研究发现，过量的M-CSF可以促进巨噬细胞增加；而过量的巨噬细胞可分泌过量的破骨细胞因子和细胞因子，从而加速破骨细胞的分化，促进骨吸收[19]。

周爱萍[20]研究发现，当雌激素水平降低时，骨吸收增强，骨形成减少，骨密度下降，RANKL/OPG比例增加，促进了骨质疏松的发生。大豆苷元可以通过降低RANKL/OPG比例来模拟雌激素样作用，抑制破骨细胞的分化和活性，从而对抗雌激素缺乏引起的骨质疏松症[21－22]。此外，大豆苷元还可以抑制M-CSF的产生，减少巨噬细胞的生成，降低巨噬细胞的活性，抑制破骨细胞的形成和活化，从而减缓骨吸收，预防骨质疏松[23]。上述研究表明，大豆苷元可以通过降低RANKL/OPG比例，下调M-CSF的表达来模拟雌激素样作用，从而抑制破骨细胞的分化，减缓骨吸收，预防骨质疏松症（图1）。

3　抗氧化和调节免疫

据报道，抗氧化剂有助于中和自由基，减轻氧化应激，从而保护骨骼健康，对预防和减缓骨质疏松症有一定的积极效应[24]。赵瑾凯等[25]报道，多酚类化合物，特别是黄酮类化合物，具有类似雌激素的作用，具有较强的抗氧化活性，可以中和自由基，减轻氧化应激对骨骼组织的损伤，促进骨形成，抑制骨吸收。大豆苷元属于黄酮类化合物异黄酮的一种，具有较强的抗氧化活性，其不仅有助于保护骨组织免受氧化损伤、促进骨细胞的正常功能和新陈代谢，还可以中和自由基等有害物质，减少其对骨骼的不利影响[26]。

骨骼与免疫系统之间的关系密切。早在1972年就有学者发现，经抗原刺激的免疫细胞可以产生破骨细胞激活因子，这种破骨细胞激活因子可刺激破骨细胞生成，使其功能大大增强，导致骨骼失钙、骨质疏松、骨质破坏[27]。IL-1、IL-6和TNF-α是免疫因子中的炎症因子。研究表明，大鼠去势所引起的雌激素缺乏，可导致其外周单核细胞和骨髓干细胞等细胞合成分泌IL-1、IL-6和TNF-α的能力增强[28]。IL-1和TNF-α是目前已知的最强的骨吸收促进因子，其可以通过促进始祖破骨细胞增殖与分化从而增加破骨细胞的数量，并促进破骨细胞成熟。IL-1和TNF-α还能诱导成骨细胞产生IL-6，IL-6不仅能促进早期破骨细胞生成，而且还能刺激正常破骨细胞形成吸收陷窝，从而增强破骨细胞的吸收活性[29]。大豆苷元可以抑制人成骨肉瘤MG-63细胞分泌IL-6，从而抑制破骨细胞分化、成熟，起到抑制骨质疏松的作用[30]。由此可见，大豆苷元可以通过抗氧化和调节免疫，辅助治疗骨质疏松症（图1）。

4　剂量效应

现有研究证实，在治疗骨质疏松症方面，不同剂量的大豆苷元对骨密度和骨质疏松会产生不同的效应[31]。Tanaka等[32]研究发现，在较低浓度下，大豆苷元对破骨细胞特异性基因呈现明显的下调作用，从而抑制破骨细胞分化，有利于防治骨质疏松症。Jin等[33]研究发现，将大豆苷元的浓度控制在0.01～10 μmol/L时可以促进人成骨肉瘤MG-63细胞的增殖，进而抑制破骨细胞活性。包蕾等[34]也证实，低剂量（1×10^{-9} mol/L）的大豆苷元主要通过作用于雌激素受体促进成骨细胞的增殖；高剂量（1×10^{-5} mol/L）的大豆苷元则会通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ来抑制成骨细胞的增殖。杨杨等[35]研究发现，高剂量的大豆苷元在一定程度上也能够有效地改善去势大鼠骨质疏松的症状。由此可见，大豆苷元的剂量效应在不同研究中存在一定的差异，这可能与研究设计、样本选择和个体差异等因素有关。

5　结语

大豆苷元主要通过刺激成骨细胞形成和分化、抑制破骨细胞分化、抗氧化和调节免疫等途径，发挥雌激素样作用从而防治骨质疏松症。虽然大豆苷元在骨质疏松症防治中显示出一定的潜在益处，但仍有一些限制。例如，受限于生物利用度、新陈代谢和子宫内缺乏雌激素等因素，现有临床试验还不足以支持大豆苷元的临床应用，其长期安全性和治疗机制仍需进一步研究。同时，大豆苷元作为植物雌激素样化合物，活性相对较差，可能需要较高的剂量或浓度才能达到明显的调节作用。未来相关学者应加强基础和临床研究，深入探究大豆苷元的治疗机制和安全性，并结合新技术和方法，以期为预防和治疗骨质疏松症提供新的策略。

参考文献

[1] 何姣姣，陈玉林，张敏，等. 肠道菌群在骨质疏松症发病机制中的研究[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29（8）：1197-1202.
HE J J，CHEN Y L，ZHANG M，et al. Study on the role of intestinal microflora in the pathogenesis of osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos，2023，29（8）：1197-1202.

[2] 孙强. 大豆苷元对大鼠糖皮质激素性骨质疏松的预防作用研究[D]. 西安：第四军医大学，2013.
SUN Q. Protective effect of daidzein on glucocorticoid-induced osteoporosis rats[D]. Xi'an：The Fourth Military Medical University，2013.

[3] 陈嘉序，陈如扬，连媛，等. 大豆异黄酮的生物转化及功能活性研究进展[J]. 食品研究与开发，2021，42（9）：176-182.
CHEN J X，CHEN R Y，LIAN Y，et al. Progress in microbial conversion and functional activity of soy isoflavones [J]. Food Res Dev，2021，42（9）：176-182.

[4] 张清文，卫俊杰. 糖尿病性骨质疏松症发病机制的研究进展[J]. 现代临床医学，2022，48(5)：378-380.
ZHANG Q W，WEI J J. Research progress on pathogenesis of diabetic osteoporosis[J]. J Mod Clin Med，2022，48(5)：378-380.

[5] 程丛丛，李云秀，袁海涛，等. Wnt/β-catenin通路成分Axin和TCF_4在卵巢癌中的研究进展[J]. 中国生育健康杂志，2021，32(1)：83-84，101.
CHENG C C，LI Y X，YUAN H T，et al. Research progress of Wnt/β-catenin pathway components Axin and TCF_4 in ovarian cancer[J]. Chin J Reprod Heath，2021，32(1)：83-84，101.

[6] 刘彦邑，黄艳. Wnt通路对不同组织中巨噬细胞功能影响的研究进展[J]. 中国药学杂志，2019，54(14)：1132-1136.
LIU Y Y，HUANG Y. Advances in research on the effects of Wnt pathway on macrophage function in different tissues[J]. Chin Pharm J，2019，54(14)：1132-1136.

[7] 曾克武，王学美，富宏，等. 淫羊藿苷通过Wnt/β-catenin信号通路抑制淀粉样蛋白$A\beta_{25\text{-}35}$所诱导的神经毒性[J]. 中国药学杂志，2011，46(22)：1719-1722.
ZENG K W，WANG X M，FU H，et al. Inhibition of β-amyloid protein（$A\beta_{25\text{-}35}$）-induced neurotoxicity by icariin via Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Chin Pharm J，2011，46(22)：1719-1722.

[8] 吴娟，吴勇军，李智，等. 肿瘤中Dapper蛋白家族表观遗传调控的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2019，24(12)：1434-1440.
WU J，WU Y J，LI Z，et al. Epigenetic regulation of Dapper family proteins in cancer[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther，2019，24(12)：1434-1440.

[9] KIM M H，PARK J S，SEO M S，et al. Genistein and daidzein repress adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells via Wnt/β-catenin signalling or lipolysis[J]. Cell Prolif，2010，43(6)：594-605.

[10] 张洁，田艾. M2巨噬细胞参与骨再生相关信号通路的作用与机制[J]. 中国组织工程研究，2023，27(2)：314-321.
ZHANG J，TIAN A. Advances in the signaling pathway of M2 macrophages involved in bone regeneration[J]. Chin J Tissue Eng Res，2023，27(2)：314-321.

[11] 王晨越，吴莉沙，汤承博，等. Wnt/β-连环蛋白通路在免疫检查点抑制剂耐药中作用的研究进展[J]. 上海大学学报(自然科学版)，2023，29(2)：224-233.
WANG C Y，WU L S，TANG C B，et al. Progress in research on the role of the Wnt/β-catenin pathway in immune checkpoint inhibitor resistance[J]. J Shanghai Univ Nat Sci Ed，2023，29(2)：224-233.

[12] PENG S L，GAO Y J，SHI S R，et al. LncRNA-AK137033 inhibits the osteogenic potential of adipose-derived stem cells in diabetic osteoporosis by regulating Wnt signaling pathway via DNA methylation[J]. Cell Prolif，2022，55(1)：e13174.

[13] 柯可，谢志坚，杨晓峰. 黄酮类化合物对成骨细胞作用机制的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志，2015，34(2)：81-86.
KE K，XIE Z J，YANG X F. Research progress on effect and mechanism of flavonoids on osteoblast[J]. Chin J N Drugs Clin Remedies，2015，34(2)：81-86.

[14] 章文娟，谢保平，李伟娟，等. 补骨脂素抑制破骨细胞形成及其机制的实验研究[J]. 第三军医大学学报，2017，39(7)：641-645.
ZHANG W J，XIE B P，LI W J，et al. Inhibitory effect of psoralen on osteoclast formation and its underlying mechanism *in vitro*[J]. J Third Mil Med Univ，2017，39(7)：641-645.

[15] 王想福，孙凤歧，叶丙霖，等. 破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2015，21(11)：1420-1424.
WANG X F，SUN F Q，YE B L，et al. Research progress in the relationship between osteoclasts and osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos，2015，21(11)：1420-1424.

[16] 虞凡. il-17rc基因敲除对小鼠椎体松质骨结构的影响[D]. 南昌：南昌大学，2022.
YU F. Using transgenic mice to explore the effect of il-17rc gene knockout on bone metabolism[D]. Nanchang：Nanchang University，2022.

[17] 李家乐，罗达胜，郑刘杰，等. 人骨关节炎软骨细胞上调成骨细胞中骨保护素的作用途径[J/OL]. 中国组织工程研究，2023：1-8(2023-08-29)[2023-09-03]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1581.R.20230828.1448.012.html. DOI：10.12307/2024.419.
LI J L，LUO D S，ZHENG L J，et al. Human osteoarthritic chondrocytes up-regulate the expression of osteoprotegerin in osteoblasts via the Indian hedgehog signaling pathway [J/OL]. Chin J Tissue Eng Res，2023：1-8(2023-08-29)[2023-09-03]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1581.R.20230828.1448.012.html. DOI：10.12307/2024.419.

[18] 申萌萌，刘雁峰. uNK/M-CSF/NO通路与子宫内膜容受性[J]. 中华中医药杂志，2017，32(4)：1650-1653.
SHEN M M，LIU Y F. Investigation of uNK/M-CSF/NO pathway and endometial receptivity[J]. China J Tradit Chin Med Pharm，2017，32(4)：1650-1653.

[19] 陈红梅，王友莲. 破骨细胞在类风湿关节炎致骨破坏病理变化中的作用及其调控[J]. 中国骨质疏松杂志，2016，22(9)：1168-1173.
CHEN H M，WANG Y L. Function and regulation of the osteoclast in the pathological changes of bone destruction

in rheumatoid arthritis[J]. Chin J Osteoporos, 2016, 22(9): 1168-1173.

[20] 周爱萍. 绝经激素治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2023, 38(6): 45-48.
ZHOU A P. Research progress of menopausal hormone therapy for osteoporosis[J]. Chin J Urban Rural Enterp Hyg, 2023, 38(6): 45-48.

[21] 王川, 祁琳, 陈雨萌, 等. 大豆苷元对人成骨样MG-63细胞OPG及RANKL表达的调节作用[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 803-809.
WANG C, QI L, CHEN Y M, et al. Effect of daidzein on OPG and RANKL expression in human osteoblast-like MG-63 cells[J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(6): 803-809.

[22] 李硕, 王建. 大豆异黄酮临床应用的研究进展[J]. 大豆科学, 2020, 39(4): 633-640.
LI S, WANG J. Research progress on the clinical application of soybean isoflavones[J]. Soybean Sci, 2020, 39(4): 633-640.

[23] LU M N, XIE K G, HUANG K, et al. Effects of soybean isoflavone on metabolism of rat osteoblasts and cytokines *in vitro*[J]. J Food Sci, 2020, 85(4): 1302-1306.

[24] 《中国骨质疏松杂志》骨代谢专家组. 骨代谢生化指标临床应用专家共识: 2023修订版[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(4): 469-476.
Bone Metabolism Expert Group of *Chinese Journal of Osteoporosis*. Expert consensus on clinical application of biochemical indicators of bone metabolism: 2023 revision [J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(4): 469-476.

[25] 赵瑾凯, 应剑, 王勇, 等. 茶与乳制品中关键成分的相互作用及对健康的影响[J]. 中国食物与营养, 2023, 29(5): 39-44.
ZHAO J K, YING J, WANG Y, et al. Interaction of key ingredients in tea and dairy products and its effects on health [J]. Food Nutr China, 2023, 29(5): 39-44.

[26] 邵瑾. 羟基化大豆苷元衍生物的合成及其体外抗氧化活性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
SHAO J. Synthesis and *in vitro* antioxidant activity study of hydroxylated of derivatives daidzein[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2020.

[27] HORTON J E, RAISZ L G, SIMMONS H A, et al. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes[J]. Science, 1972, 177(4051): 793-795.

[28] 石少辉. 去势大鼠胫骨形态计量学改变及骨髓基质细胞IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-β mRNA的表达[D]. 天津: 天津医科大学, 2004.
SHI S H. The changes of histomorphometry of tibia and expression of IL-1, IL-6, TNF-α and TGF-β mRNA on bone marrow stromal cells in ovariectomized rats[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2004.

[29] 陈潇. LPS调控破骨相关炎症因子表达及机制探讨[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
CHEN X. LPS mediate the osteoclastogenesis-related cytokines and mechanism involved[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2016.

[30] 李乐飞, 金鑫, 李程育, 等. 大豆苷元抑制人成骨样MG-63细胞分泌IL-6的分子机制研究[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2018, 27(6): 467-471.
LI L F, JIN X, LI C Y, et al. Molecular mechanism of daidzein on inhibiting IL-6 secretion in human osteoblast-like MG-63 cells[J]. J Logist Univ PAP Med Sci, 2018, 27(6): 467-471.

[31] 王如梦. 联合法大豆苷元的制备及其生物活性评价[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2020.
WANG R M. Preparation and bioactivity evaluation of aglycone by combined method[D]. Harbin: Harbin University of Commerce, 2020.

[32] TANAKA M, FUJII S, INOUE H, et al. (S)-equol is more effective than (R)-equol in inhibiting osteoclast formation and enhancing osteoclast apoptosis, and reduces estrogen deficiency-induced bone loss in mice[J]. J Nutr, 2022, 152(8): 1831-1842.

[33] JIN X, SUN J, YU B, et al. Daidzein stimulates osteogenesis facilitating proliferation, differentiation, and antiapoptosis in human osteoblast-like MG-63 cells via estrogen receptor-dependent MEK/ERK and PI3K/Akt activation[J]. Nutr Res, 2017, 42: 20-30.

[34] 包蕾, 邹世恩, 张绍芬. 雌激素受体和过氧化物酶体增殖物激活受体γ介导大豆苷元对骨形成的量效作用[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(2): 165-172.
BAO L, ZOU S E, ZHANG S F. Dose-dependent effects of daidzein in regulating bone formation through estrogen receptors and peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. J Chin Integr Med, 2011, 9(2): 165-172.

[35] 杨杨, 张娜, 王如梦, 等. 不同剂量大豆苷元对去卵巢大鼠骨质疏松的影响[C]//中国食品科学技术学会第十七届年会摘要集. 西安, 2020: 162.
YANG Y, ZHANG N, WANG R M, et al. Effects of aglycone at different doses on osteoprosis in ovariectomized rats[C]// Abstracts of the 17th Annual Meeting of CIFST. Xi'an, 2020: 162.

（收稿日期: 2023-04-28　修回日期: 2023-09-12）
（编辑: 邹丽娟）