

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240306.1049.006\(2024-03-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240306.1049.006(2024-03-06))

## 氧化应激对原发性骨质疏松症的相关护理干预研究进展\*

叶 颖, 胡炯宇, 孙 丽<sup>△</sup>

(陆军军医大学第一附属医院健康管理科, 重庆 400038)

**[摘要]** 氧化应激是导致骨质疏松发生、发展的主要原因之一, 目前关于骨质疏松症的护理干预措施大多与降低氧化应激水平相关, 但仍局限于疾病发生后的阶段, 对亚疾病时期人群的关注较少, 且相关干预措施中的饮食干预仍着重于钙质及维生素 D 的补充, 缺乏抗氧化应激饮食的指导。该文对骨质疏松的发生、发展与氧化应激的关系和机制进行归纳, 并结合当下的骨质疏松症相关护理干预进展, 提出年龄阶梯式骨密度检查结合超早期护理干预的思考, 以期改善人群骨密度水平, 为寻求新的防治骨质疏松症护理干预措施发展方向提供理论基础。

**[关键词]** 骨质疏松症; 氧化应激; 骨密度; 体检; 护理; 综述

**[中图分类号]** R68 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2376-05

### Research progress on nursing intervention of oxidative stress in primary osteoporosis\*

YE Ying, HU Jiongyu, SUN Li<sup>△</sup>

(Department of Health Management, First Affiliated Hospital of Army  
Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** Oxidative stress is one of the main causes leading to the occurrence and development of osteoporosis, and the most of the current nursing interventions on osteoporosis are related to reducing the level of oxidative stress, but they are still limited to the stage after disease occurrence, and less attention is paid to the population in the sub-disease period, moreover the dietary intervention in the related interventional measures still focuses on calcium and vitamin D supplementation, and lacks the guidance of anti-oxidative stress diet. This article summarizes the relationship and mechanism between the occurrence and development of osteoporosis and oxidative stress, by combining with the current progress of osteoporosis related nursing intervention, the consideration of age-stepped bone mineral density examination combined with ultra-early nursing intervention is proposed, in order to improve the level of bone mineral density in the population, and provide a theoretical basis for the development of new nursing intervention measures for the prevention and treatment of osteoporosis.

**[Key words]** osteoporosis; oxidative stress; bone mineral density; physical examination; nursing; review

随着人口老龄化加剧, 骨质疏松症已成为公众非常关注的健康问题。骨质疏松症是一种由于骨量降低及骨微结构恶化导致的疾病, 以骨质脆弱为特征, 严重时骨含量极低甚至会引发骨质疏松性骨折<sup>[1]</sup>。据估计, 在世界范围内 50 岁以上人群中, 1/3 的女性和 1/5 的男性会经历骨质疏松性骨折<sup>[2]</sup>。骨质疏松症通常通过双 X 射线吸收仪 (dual X-ray absorptiometry, DXA) 测量骨密度并进行诊断, 椎体和髌部是骨质疏松相关脆性骨折最常见的区域。既往研究表明, 骨量每减少 10%, 上述区域的骨折风险会增加 1 倍以

上<sup>[3]</sup>。传统观点认为, 骨质疏松症主要是由于激素变化、钙和维生素 D 缺乏及正常衰老等多因素失衡所致。近年来越来越多的研究表明, 骨质疏松症发生、发展可能与过度的氧化应激反应发生相关<sup>[4-5]</sup>。

氧化应激的最主要产物包括活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS), 其引发的细胞损伤是由于自由基过量堆积, 细胞内自由基氧化和抗氧化之间的不平衡所导致, 损伤的结构包括 DNA、蛋白质、细胞壁上的脂质双分子层和其他结构<sup>[6]</sup>。细胞或其内部细胞器的结

构变化能够抑制或激活各种细胞因子包括白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,并抑制祖细胞分化,导致多种细胞功能发生改变,进而引发线粒体上半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)相关凋亡信号启动,严重时导致终末器官损伤<sup>[7]</sup>。线粒体衰老理论表明,持续累积的氧化应激会促进疾病状态和早衰。自线粒体衰老理论提出后,越来越多的研究表明氧化应激反应是导致多种慢性疾病发生、发展的重要致病因素,其中就包括了骨质疏松症<sup>[8]</sup>。

## 1 氧化应激与骨代谢的关系

氧化应激能够增加破骨细胞增殖,并减少骨祖细胞向成骨细胞谱系的分化,从而抑制成骨细胞的活性,进而引发骨细胞凋亡的增多而补充减少。氧化应激下破骨细胞生成的增加是由于核因子- $\kappa$ B 配体(nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)受体激活因子上调和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)下调<sup>[9]</sup>。RANKL 是参与激活破骨细胞的一种激动剂,而 OPG 是一种破骨细胞活性抑制剂,它们对骨代谢过程至关重要<sup>[10]</sup>。既往研究表明,随着促氧化剂的增加,骨祖细胞向成骨细胞谱系的分化减少,表现为分化标志物(包括碱性磷酸酶和 I 型胶原等)表达降低<sup>[10]</sup>。RANKL-OPG 的整体比例是稳定成骨细胞和破骨细胞之间活性平衡的关键因素,骨祖细胞向成骨细胞分化的减少进一步减少了 OPG 的产生,因而导致成骨细胞和骨细胞凋亡明显增加<sup>[11]</sup>。随着骨细胞死亡,成骨具有活性的细胞因子减少,导致破骨细胞进一步形成优势<sup>[12-15]</sup>。死亡和垂死的骨细胞也会刺激破骨细胞产生<sup>[16]</sup>。因此,氧化应激引发骨质疏松的机制可能是通过影响成骨细胞和破骨细胞的功能耦联,进而下调骨代谢水平。

目前,临床主要通过血液及尿液中的氧化应激标志物或内源性酶活性标志物评估氧化应激水平,相关标志物主要包括高级氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、还原性谷胱甘肽与氧化性谷胱甘肽比值及下游细胞因子等<sup>[17]</sup>。多项研究通过与 DXA 及定量超声测量骨密度等技术结合,证实氧化应激会影响骨密度水平,并证明氧化应激是骨质疏松症的独立危险因素,破骨细胞和成骨细胞活性可能受到绝经后骨质疏松症中氧化和抗氧化状态失衡的影响<sup>[18-20]</sup>。

## 2 氧化应激的来源

氧化应激反应主要由高细胞线粒体代谢诱因引起,包括创伤、感染、饮食等,甚至在较高的氧气浓度环境中,氧气生成速率提高也会导致氧化应激的发生。日常生活中的烟雾吸入、重金属中毒、其他毒素

浓度提高,以及骨折、手术造成的伤害等是氧化应激较为典型的案例。某些外在的辐射源包括 X 射线、太阳、宇宙源或电磁力等,其产生的辐射也会增加氧化应激。脱水状态、焦虑或抑郁等不良情绪、睡眠不足等都是增加氧化应激的重要媒介。此外,即使吃不含天然氧化剂的食物也会增加氧化应激,因为食物中所包含的糖类和某些饱和脂肪是氧化应激反应的重要底物<sup>[21]</sup>。

## 3 氧化应激产物的生成与代谢

### 3.1 生成

ROS 最常见于细胞的线粒体中(复合物 I 和 III)<sup>[21]</sup>。在细胞线粒体的电子传递过程中,1 个氧分子与 4 个电子、4 个质子结合,形成 2 个水分子。在这个电子传递过程中,有 1%~5% 可能产生超氧离子,或其他不太常见的氢氧化物离子、过氧化离子,这些都是 ROS 形式的活性自由基。在正常的细胞条件下,这些 ROS 形式的活性自由基通过抗氧化酶[超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化物酶等]中成活性较低的过氧化氢分子。ROS 也在其他细胞途径中产生,包括中性粒细胞中用于破坏细菌和病毒的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸循环,嘌呤分解代谢过程中的黄嘌呤氧化酶反应,一氧化氮合成过程中的一氧化氮合酶反应,前列腺素生成途径中的环加氧酶(cyclooxygenase, COX),以及细胞色素 P450 反应等<sup>[22]</sup>。

### 3.2 代谢

ROS 和 RNS 代谢机制包括酶促过程和非酶促过程,参与酶促过程的抗氧化酶包括 SOD,过氧化物酶及谷胱甘肽还原酶等。这些酶遍布整个细胞,保护 DNA、酶、激素、细胞膜和细胞器及其他细胞器和结构的完整性,使其免受 ROS 的损伤<sup>[1]</sup>。白蛋白是人体最常见的蛋白质,作为一种丰富而重要的非酶抗氧化剂,其结构中的二硫键可以轻易中和羟基自由基和过氧亚硝酸盐形式的 ROS 和 RNS<sup>[21]</sup>。除白蛋白外,雌激素也是一种强大的抗氧化剂,可以通过直接刺激抗氧化酶的过表达对自由基进行清除<sup>[6]</sup>。绝经后妇女大多缺乏雌激素,因此绝经后的妇女出现骨质疏松症的概率大大提高。此外,其他内源性非酶抗氧化剂还包括谷胱甘肽和  $\alpha$ -硫辛酸<sup>[8]</sup>。谷胱甘肽是细胞中含量最多的非酶抗氧化剂之一,其稳态的改变可能是导致氧化损伤失控的重要因素<sup>[5, 23]</sup>。

## 4 防治骨质疏松症中氧化应激的干预机制

### 4.1 减少氧化应激

健康的生活习惯能减少氧化应激,包括避免吸烟、饮酒和非法药物,保持良好的睡眠习惯,限制心理压力源,冥想等,有助于改善体内的天然抗氧化防

御<sup>[23]</sup>。不良生活习惯引发的神经兴奋性会对下丘脑-垂体-肾上腺轴的生理功能造成影响,最终导致一个由谷氨酸兴奋毒性、氧化应激及线粒体动力学组成的恶性循环<sup>[23-24]</sup>。除此之外,保持充足的水分也是减少氧化应激的重要方式之一。MDA 是 ROS 降解多不饱和脂肪酸时产生的一种活性醛,是氧化应激的常见标志物<sup>[24]</sup>。LIU 等<sup>[25]</sup>的研究表明,缺水会导致 MDA 水平升高并产生脂质过氧化,而水分及电解质的补充能使这种氧化应激得到缓解。除此之外,一项针对 56 736 例女性的流行病学研究表明,甜品、烘焙产品、苏打水及白面包等食物的高摄入会使人发生骨质疏松性髌部骨折的概率提高 31%<sup>[26]</sup>。因此,保持健康的饮食习惯也是减少氧化应激对骨密度损伤的重要方式。

#### 4.2 增加抗氧化防御

增加抗氧化防御的最行之有效的一个措施是增加抗氧化剂的摄入,其可来源于食物或是加工提取的抗氧化物质。加工提取的抗氧化物质是通过提取硒、叶黄素及虾青素等维生素或矿物质,制备治疗和预防药物,以控制氧化应激及其对疾病状态的影响<sup>[27-28]</sup>。与富含抗氧化剂的天然食物相比,维生素和矿物质补充剂的功效各不相同。与氧化应激相关的疾病状态,如心血管疾病和糖尿病,尤其是骨质疏松症,服用抗氧化剂的治疗效果并不理想<sup>[23]</sup>。同时,食物在加工后会丢失大量抗氧化物质和纤维成分。研究表明,植物性食物中纤维成分无法被消化酶所分解,也有助于抗氧化<sup>[1]</sup>。因此,全植物性食物结合了复杂的营养、纤维和抗氧化剂,以补充剂无法复制的方式进行着协同工作<sup>[29]</sup>。

食物中抗氧化能力最强的是植物性食物,主要通过其氧自由基吸收能力(oxygen radical absorption capacity,ORAC)的数值变化来进行<sup>[27]</sup>。ORAC 值越高,清除氧自由基的能力越强。但是,ORAC 值只是在新陈代谢前对食物进行测量,测量结果提示食物清除自由基的能力。某些全植物性食物的 ORAC 值相对较低,但对氧化应激有相当大的影响。例如西兰花的 ORAC 值相对较低,但其氧化应激影响远高于 ORAC 所评估的数值<sup>[1]</sup>。维生素 D 既往被认为对治疗骨质疏松症有益,是由于其能调节钙平衡,而实际则可能是它在氧化应激中的免疫调节作用<sup>[28]</sup>。萝卜硫素也被证实具有较强的抗氧化能力,主要来源于食物制备或咀嚼过程中细胞壁破坏后产生的酶作用<sup>[29]</sup>。大量的动物研究结果显示,各种食物对骨密度发挥了影响,某些抑制骨的更新和吸收,而另一些则刺激骨的形成。石榴、豆类可以防止骨质流失,刺激成骨细胞分化,减少炎症<sup>[30-32]</sup>。多摄入浆果中的多酚也能增

加骨量<sup>[30]</sup>,而硫辛酸则会促进成骨细胞形成和改善骨密度<sup>[31]</sup>。鼠尾草和迷迭香中的鼠尾草酸已被证明可以减少 RANKL 诱导的氧化应激和破骨细胞生成<sup>[30]</sup>,槟榔果被证明可以抑制刺激骨吸收的 ROS 释放<sup>[31]</sup>。这些动物和体外研究为临床防治骨质疏松症提供了探索的理论基础,遗憾的是,作为改善人类骨密度的应用,这些研究的实际疗效仍需更多临床研究去论证。

### 5 防治骨质疏松症的护理干预措施

近年来,针对骨质疏松症的护理研究热点呈现从单一的入院后或社区教育向提高生活质量、延续性综合性护理干预的多元化发展的趋势。综合护理干预从心理、饮食及日常生活等方面入手,采用量表评估、健康宣教、生活指导及功能锻炼指导等方式相结合对患者进行护理干预,已在临床治疗骨质疏松症上取得成效<sup>[32-33]</sup>。

#### 5.1 心理护理

骨质疏松症多发生于老年患者,其所引发的骨质疏松相关性骨折往往使患者本人不仅需要承受心理上的痛苦与折磨,同时还面临生活无法自理、拖累子女、医疗费用支出等内心煎熬。这些不良情绪所带来的心理压力增加也是氧化应激产生的原因之一,在影响患者治疗效果的同时甚至会导致其骨质疏松症的进一步加重。尹宁<sup>[33]</sup>针对骨质疏松患者的心理健康采用骨质疏松健康信念量表进行实时评估,并根据量表评分及时予以心理护理干预。结果表明,及时的心理护理干预能够提升骨质疏松患者的健康信念,减轻因焦虑情绪引发的氧化应激,同时改善了患者的预后及生活质量。

#### 5.2 疼痛护理

骨质疏松症患者在疾病后期常出现腰背部的疼痛<sup>[34]</sup>。疼痛是高细胞线粒体代谢诱因之一,缺乏科学有效的护理干预措施会导致患者疼痛加剧,进而使下丘脑-垂体-肾上腺轴的兴奋性增强,强化氧化应激的发生。而疼痛护理主要是针对骨质疏松症患者发病后出现的疼痛进行充分评估,并通过非药物护理干预措施进行缓解,包括音乐治疗、运动调节及理疗等<sup>[35]</sup>。叶琼珠<sup>[36]</sup>针对骨质疏松患者采用视觉模拟自评量表评估患者疼痛水平,并通过创造安静、舒适的病房环境,及时调整患者体位,热敷与冰敷等理疗措施相结合等护理方式减轻患者的疼痛,从而在一定程度上缓解了患者的疼痛及睡眠质量,有助于患者的病情恢复。

#### 5.3 围手术期护理

围手术期内的患者面临心理上的压力及生理上的不适,在该种环境下极易发生跌倒、扭伤等,形成二

次创伤甚至骨折,二次创伤的发生会给患者情绪带来进一步打击<sup>[37]</sup>,同时,损伤与心理压力上升也会导致氧化应激产物的迅速产生及堆积,不利于术后恢复。因此,围手术期护理主要针对发生骨质疏松性骨折患者术后康复及相关注意事项进行护理,包括拐杖的正确使用、合理的功能锻炼宣教等,帮助患者平稳度过围手术期,预防二次骨折的发生。彭辉<sup>[38]</sup>提出建立骨质疏松症患者术后 48 h 绿色通道病房及相关护理干预措施,包括功能锻炼、饮食和生活指导等,有效地缩短了患者的平均住院时间及恢复时间。

#### 5.4 延续性护理

延续性护理主要是依托信息化技术的发展,借助微信等网络沟通平台对出院后的患者甚至其家属及同伴进行护理干预。延续性护理的内容主要包括日常饮食指导、健康知识宣教及疾病认知相关论文知识的传授等,能增强患者及其周围人群的健康观念,提高其自我效能和生活质量<sup>[39]</sup>。日常生活不良习惯的改善,将会有效地减少氧化应激反应的发生,从而有效减少因骨质疏松症导致的二次入院。

关于骨质疏松症患者的护理干预呈现多元化发展状态,且根据目前的护理干预进展,绝大多数护理干预措施都与减轻骨质疏松症患者的氧化应激水平相关,并在改善骨质疏松症患者的预后上取得了一定的临床成效。然而,目前这些护理干预相关性研究虽然大多与控制氧化应激反应产生的诱因相关,但极少有研究专门涉及氧化应激相关性护理干预措施的研究。前文已经综述了氧化应激反应机制,饮食在骨质疏松症患者中因氧化应激导致的骨流失起着至关重要的作用。但目前骨质疏松症相关性护理干预措施中仍着重于钙质及维生素 D 的补充,并未从骨流失的源头予以控制。近年来,骨质疏松症发生人数逐年上升并呈现年轻化趋势。骨质疏松症早期常无明显表现,不易引起人们的重视。KENNEL 等<sup>[40]</sup>研究了 22 篇关于骨质疏松症健康信念和骨质疏松症不足认知的研究论文,发现大多数人对骨密度健康的认知水平评分较低,尤其是 50 岁以下男性人群。经过 DXA 筛查后,高达 50.3% 的人有不同程度的骨质减少。因此,改变人群健康观念,建立骨质疏松症相关性风险意识,完善并制订年龄阶梯式骨密度检查和相关护理干预方案等措施迫在眉睫。年龄阶梯式骨密度检查结合超早期护理干预将会是今后防治骨质疏松症的一个重要方向,其具体措施包括倡导人群进行定期健康体检,针对特定人群制订完善的干预措施并确定随访时间。其中,特定人群不仅包括骨质疏松症患者,还应包括健康体检后出现骨密度下降风险的亚疾病人群;干预方案包括设计食物 ORAC 值评估手册,指

导骨质疏松症及风险人群多食用高 ORAC 值的食物,补充钙和维生素 D,指导建立低氧化应激生活习惯(戒烟、限酒、定期运动、保证睡眠),依靠信息化平台建设定期跟踪随访并对相关人群进行健康宣教等。

#### 6 小结及展望

骨质疏松症或骨密度下降等发生率近年呈逐年上升及年轻化趋势,氧化应激是影响骨密度的主要原因,因此防治骨质疏松症的关键是控制氧化应激反应的发生、发展。随着技术的发展,定量 CT、DXA 等测量骨密度仪器层出不穷,骨密度检测的精确度明显提高,这有助于发现患有早期骨质疏松症的人群,并及时予以相应非药物护理干预措施。应制订年龄阶梯式骨密度检查结合超早期护理干预,根据年龄设计阶梯式的健康体检方案,提高骨密度检查项目在普通人群体检中的优先级,早期发现风险人群,对其进行包括健康生活指导、饮食宣教及心理干预,结合延续性护理等当下前沿性护理干预措施,形成系统性骨质疏松症防治护理干预方案。

#### 参考文献

- [1] KIMBALL J S, JOHNSON J P, CARLSON D A. Oxidative stress and osteoporosis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(15): 1451-1461.
- [2] 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疗指南(2022)[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [3] 何琦非, 李夏, 姜骆永, 等. 维生素缺乏对老年人髌部骨折的影响[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2023, 28(1): 27-32.
- [4] MANOLAGAS S C. The quest for osteoporosis mechanisms and rational therapies: how far we've come, how much further we need to go[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(3): 371-385.
- [5] IANTOMASI T, ROMAGNOLI C, PALMINI G, et al. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3772.
- [6] AGIDIGBI T S, KIM C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3576.
- [7] ZHA L, HE L, LIANG Y, et al. TNF-alpha contributes to postmenopausal osteoporosis by

- synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018,102:369-374.
- [8] TAN B L, NORHAIZAN M E, LIEW W P. Nutrients and oxidative stress: friend or foe? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018,20(18):9719584.
- [9] YARIBEYGI H, SATHYAPALAN T, ATKIN SL, et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,20(21):8609213.
- [10] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021,39(1):19-26.
- [11] ZHANG Y, LIANG J, LIU P, et al. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: potential mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Front Endocrinol*, 2022,13:1063815.
- [12] DELGADO-CALLE J, BELLIDO T. The osteocyte as a signaling cell[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1):379-410.
- [13] WANG K, LE L, CHUN B M, et al. A novel osteogenic cell line that differentiates into GFP-tagged osteocytes and forms mineral with a bone-like lacunocanalicular structure [J]. *J Bone Miner Res*, 2019,34(6):979-995.
- [14] RAMTANI S, SANCHEZ J F, BOUCETTA A, et al. A coupled mathematical model between bone remodeling and tumors: a study of different scenarios using Komarova's model[J]. *Bio-mech Model Mechanobiol*, 2023, 22 (3): 925-945.
- [15] MILOVANOVIC P, BUSSE B. Micropetrosis: osteocyte lacunar mineralization in aging and disease[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023,21(6): 750-757.
- [16] MARCUCCI G, DOMAZETOVIC V, NEDIANI C, et al. Oxidative stress and natural antioxidants in osteoporosis: novel preventive and therapeutic approaches[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2):373.
- [17] KIMBALL J S, JOHNSON J P, CARLSON D A. Oxidative stress and osteoporosis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021,103(15):1451-1461.
- [18] QIAN C, JIANG Y, SUN Y, et al. Changes in the texture and flavor of lotus root after different cooking methods[J]. *Foods*, 2023,12(10): 2012.
- [19] CHANDRA A, RAJAWAT J. Skeletal aging and osteoporosis: mechanisms and therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(7):3553.
- [20] MIRMIRAN P, HADAVI H, MOTTAGHI A, et al. Effect of dietary patterns on oxidative stress in patients with metabolic syndrome: Tehran lipid and glucose study[J]. *Caspian J Intern Med*, 2018,9(4):376-385.
- [21] SNYDER N A, SILVA G M. Deubiquitinating enzymes (DUBs): regulation, homeostasis, and oxidative stress response[J]. *J Biol Chem*, 2021,297(3): 101077.
- [22] GHONIMI N A, ELSHARKAWI K A, KHY-AL D S M, et al. Serum malondialdehyde as a lipid peroxidation marker in multiple sclerosis patients and its relation to disease characteristics [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 51: 102941.
- [23] WARENSJO L E, BYBERG L, HOIJER J, et al. Combinations of dietary calcium intake and mediterranean-style diet on risk of hip fracture: a longitudinal cohort study of 82 000 women and men[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40 (6): 4161-4170.
- [24] JI M, GONG X, LI X, et al. Advanced research on the antioxidant activity and mechanism of polyphenols from hippophae species: a review [J]. *Molecules*, 2020,25(4):917.
- [25] LIU J, BAI R, LIU Y, et al. Isolation, structural characterization and bioactivities of naturally occurring polysaccharide-polyphenolic conjugates from medicinal plants: a reievw[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018,107(2):2242-2250.
- [26] MACH N, MOROLDO M, RAU A, et al. Understanding the holobiont: crosstalk between gut microbiota and mitochondria during long exercise in horse[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 656204.
- [27] WIMALAWANSA S J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging[J]. *Biology*, 2019,8(2):30.
- [28] CAKIR I, LINING P P, HADLEY C K, et al. Sulforaphane reduces obesity by reversing leptin resistance[J]. *Elife*, 2022, (下转第 2387 页)