

## 荞麦玉米丸纳米制剂对骨质疏松大鼠的改善作用研究

周宁<sup>1\*</sup>, 朱翔<sup>1</sup>, 史小方<sup>1</sup>, 彭家伟<sup>2</sup>, 宋存峰<sup>3</sup>

<sup>1</sup>北京煦堂生物科技有限公司 北京

<sup>2</sup>纳米技术及应用国家工程研究中心 上海

<sup>3</sup>上海交通大学 上海

**【摘要】目的** 探讨荞麦玉米丸纳米制剂对骨质疏松模型大鼠骨密度、骨微结构及骨代谢指标的改善作用。**方法** 采用双侧睾丸切除联合维生素 A 酸灌胃构建大鼠骨质疏松模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组和给药组，并设正常对照组。给药组灌胃荞麦玉米丸纳米制剂（12 mg/kg，每日 3 次）干预 75 天。干预结束后，通过 Micro-CT 检测股骨矿物质密度（BMD）、组织骨密度（TMD）、骨小梁数量（Tb.N）、厚度（Tb.Th）、分离度（Tb.Sp）及结构模型指数（SMI）；采用 ELISA 法检测血清骨碱性磷酸酶（BALP）和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b（TRACP-5b）水平。**结果** 与模型组相比，给药组大鼠的股骨 BMD、TMD、Tb.N 和 Tb.Th 均显著升高（ $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ），Tb.Sp 和 SMI 显著降低（ $P < 0.01$ ）。血清骨形成标志物 BALP 与骨吸收标志物 TRACP-5b 水平亦显著恢复（ $P < 0.01$ ），接近正常对照组水平。**结论** 荞麦玉米丸纳米制剂能有效改善骨质疏松大鼠的骨密度与骨微结构，其作用机制可能与调节骨形成和骨吸收平衡有关，具有良好的开发应用前景。

**【关键词】** 中药复方纳米制剂；荞麦玉米丸；骨质疏松；动物实验

**【收稿日期】**2025 年 11 月 16 日 **【出刊日期】**2025 年 12 月 15 日 **【DOI】**10.12208/j.ircm.20250040

### Research on the ameliorative effect of buckwheat and corn pill nano-formulations on osteoporotic rats

Ning Zhou<sup>1\*</sup>, Xiang Zhu<sup>1</sup>, Xiaofang Shi<sup>1</sup>, Jiawei Peng<sup>2</sup>, Cunfeng Song<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Beijing Xutang Biotechnology Co., Ltd., Beijing

<sup>2</sup>National Engineering Research Center for Nanotechnology and Its Applications, Shanghai

<sup>3</sup>Shanghai Jiao Tong University, Shanghai

**【Abstract】Objective** To investigate the ameliorative effects of a Buckwheat and Corn nano-preparation on bone mineral density (BMD), bone microstructure, and bone metabolism indices in a rat model of osteoporosis. **Methods** An osteoporosis model was established in rats using bilateral orchidectomy combined with vitamin A acid gavage. Successfully modeled rats were randomly divided into a model group and a treatment group, with a normal control group also established. The treatment group was administered the Buckwheat and Corn nano-preparation (12 mg/kg, three times daily) via gavage for 75 days. After the intervention, femoral BMD, tissue mineral density (TMD), trabecular bone number (Tb.N), thickness (Tb.Th), separation (Tb.Sp), and structure model index (SMI) were measured using Micro-CT. Serum levels of bone alkaline phosphatase (BALP) and tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) were detected by ELISA. **Results** Compared with the model group, the treatment group showed significantly increased femoral BMD, TMD, Tb.N, and Tb.Th ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and significantly decreased Tb.Sp and SMI ( $P < 0.01$ ). Serum levels of the bone formation marker BALP and the bone resorption marker TRACP-5b were also significantly restored ( $P < 0.01$ ), approaching levels observed in the normal control group. **Conclusion** The Buckwheat and Corn nano-preparation can effectively improve bone density and microstructure in osteoporotic

\*通讯作者：周宁

rats. Its mechanism of action is likely associated with regulating the balance between bone formation and bone resorption, demonstrating good potential for development and application.

**【 Keywords 】** Traditional Chinese medicine compound nanopreparation; Buckwheat and corn pills; Osteoporosis; Animal experimentation

骨质疏松症是一种代谢性疾病,其特征在于骨微结构的恶化和骨量减少,导致骨脆性增加和骨折风险增加,多发病于老年人和绝经女性<sup>[1]</sup>。据数据统计,骨质疏松症在 50 岁以上人群发病率为 19.2%,其中女性发病率为 32.1%,男性发病率为 6.9%; 65 岁以上发病率为 32.0%,其中女性为 51.6%,男性为 10.7%<sup>[2]</sup>。中国约有 9000 万人患有骨质疏松,而这一数据将随着人口老龄化不断加剧,给国民经济和健康带来了严重负担<sup>[3]</sup>。目前,临床治疗以双膦酸盐类、甲状旁腺激素类似物、维生素 D、钙剂等西药为主,但长期使用常伴随胃肠道反应、肾功能损伤及过敏等不良反应,且治疗方案具有疗程长、禁忌症多等局限性,导致患者依从性差<sup>[4]</sup>。因此,构建安全、有效且适合长期调理的干预体系,已成为骨质疏松防治研究的重要方向。在此背景下,基于科学配方与循证验证的功能食品,正逐渐成为极具潜力的替代或补充方案。

荞麦被誉为“五谷之王”,除含有丰富的营养物质(如淀粉、维生素、纤维素、脂肪、蛋白质)外,还富含以芦丁为主的黄酮类成分,干粉中约有 65 mg/kg 的芦丁<sup>[5]</sup>。越来越多的研究显示,黄酮类物质是我国传统类中药材抗骨质疏松的主要活性成分,比如淫羊藿中的淫羊藿苷、骨碎补中的总黄酮、杜仲中的芦丁已被证实能够通过改善骨密度、调节骨代谢、促进骨形成、调节相关细胞因子等途径抑制骨质疏松的形成<sup>[6]</sup>。现代药理研究表明,玉米中富含的  $\alpha$ -玉米赤霉醇具有和雌激素一样的功效,通过增强动物体内骨细胞的功能、改善松质骨的微结构、刺激细胞因子促进成骨细胞成熟分化、改善骨形成微环境来发挥抗骨质疏松症的效果,且比雌激素更加安全有效<sup>[7]</sup>。此外,牛奶作为人体优质的钙源,在预防骨质疏松症中发挥重要作用。三者配伍使用,有望通过多途径、多通路协同增效,在改善骨质疏松方面发挥独特优势。

然而,传统制剂受限于水溶性低、粒径大、靶向性差等问题,同时骨髓-血液屏障的存在进一步限制了药物的有效递送,最终导致治疗效果不佳。研究

显示,当粒径介于 20-200 nm 时能够通过骨髓-血液屏障,顺利抵达骨病变部位,从而有效提高治疗效果,降低不良反应<sup>[8,9]</sup>。因此,借助纳米技术,将荞麦、玉米和牛奶共同制备成中药复方纳米制剂,有望提高其改善骨质疏松的功效。本研究旨在通过动物实验评价荞麦玉米丸纳米制剂对骨质疏松症的改善作用,为其后续开发与应用提供坚实的实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

桴盖王荞麦玉米丸纳米制剂(简称:荞麦玉米丸纳米制剂,批号 20241104,北京煦堂生物科技有限公司);维生素 A 酸(批号 RH676330,上海易恩化学技术有限公司);0.9%氯化钠注射液(生理盐水,批号 D24080603,贵州科伦药业有限公司);骨碱性磷酸酶检测试剂盒(m1003415)、抗酒石酸酸性磷酸检测试剂盒(m1003177)购自上海酶联生物科技有限公司。

SPF 级健康 SD 大鼠(6-8 周龄,体重 200-300 g,江苏斯沛福生物技术有限公司,许可证号:SCXK(苏)2022-0006)。实验动物饲养于纳米技术及应用国家工程研究中心,温度控制在(22±2)°C,相对湿度为(50±5)%,自由进食和饮水。

### 1.2 仪器与设备

酶标仪(SynergyLX,美国 BioTek 公司);X 射线断层扫描 CT(2060 型,天津三英精密仪器股份有限公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 骨质疏松模型建立与分组

大鼠双侧睾丸切除术后,连续 2 周每天以 70 mg/kg 维生素 A 酸灌胃诱导骨质疏松,并通过 X 射线断层扫描 CT 扫描验证模型成功构建。随后,随机分为正常对照组、模型对照组、实验组,每组 5 只。正常对照组为健康 SD 大鼠,用等量生理盐水灌胃 75 天;模型对照组、实验组为骨质疏松模型大鼠,分别灌胃生理盐水和荞麦玉米丸纳米制剂(每次 12 mg/kg,每日三次)75 天。

#### 1.3.2 骨组织微观观察

干预结束后,将大鼠处死,收集大鼠股骨组织,用4%多聚甲醛固定,进行Micro-CT扫描。使用NRecon软件重构后以股骨远端骺线距近端50层为起点,选取50层,选择感兴趣的区域,使用CT-AN软件分别对组织骨密度(TMD)、骨矿物质密度(BMD)、骨小梁数(Tb.N)、骨小梁厚度(Tb.Th)和骨小梁分离度(Tb.Sp)进行计算,评价荞麦玉米丸纳米制剂的高效补钙和增加骨密度功效。

### 1.3.3 血清指标检测

干预结束后,将大鼠处死,收集血液,4℃离心(3000 rpm, 15 min)取血清。按照试剂盒说明测定骨碱性磷酸酶(BALP)和抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP-5b)含量,评价荞麦玉米丸纳米制剂补充体内软骨功效。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析,实验数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,经正态性检验符合正态分布,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 高效补钙和增加骨密度功效评价

股骨CT成像结果显示(图1、表1),与正常对照组相比,模型组小鼠股骨密度显著降低,骨组织呈现多孔疏松三维结构,股骨微结构TMD参数由 $101.66 \text{ mg/cm}^3$ 降低到 $72.97 \text{ mg/cm}^3$ ,BMD参数由 $42.14 \text{ mg/cm}^3$ 降低到 $22.53 \text{ mg/cm}^3$ ,表明骨质疏松模型成功建立。与模型组相比,荞麦玉米丸纳米制剂组小鼠骨组织密度明显提高,呈现致密网状结构,与正常对照组小鼠股骨结构相似,TMD和BMD数值均显著升高( $P < 0.01$ )。骨小梁具有承载负荷、传导及分散应力载荷的作用,是影响骨强度的主要因素,临床上常以Tb.N、Tb.Th和Tb.Sp为指标评价骨小梁空间形态结构。结构模型指数(SMI)定义骨小梁板状和杆状的程度,其数值分别为0和3,当发生骨质疏松时,SMI数值增大。图2结果显示,与模型对照组相比,荞麦玉米丸纳米制剂组的骨小梁Tb.N和Tb.Th数值显著增加、Tb.Sp减小和SMI数值显著减小。上述结果表明,荞麦玉米丸纳米制剂能够缓解骨质疏松模型大鼠的症状,具有高效补钙和增加骨密度的功效。

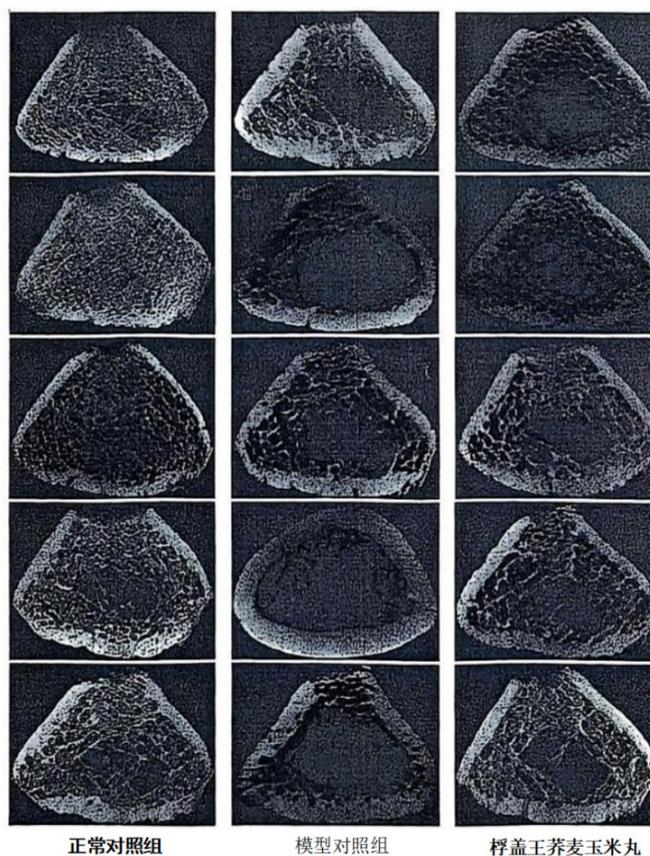


图1 各组大鼠股骨CT成像图(n=5)

表 1 各组大鼠 TMD 和 BMD 结果 (n = 5)

组别	TMD (mg/cm <sup>3</sup> )	BMD (mg/cm <sup>-3</sup> )
正常对照组	101.66 ± 4.487**	42.14 ± 3.294**
模型对照组	72.97 ± 5.340	22.53 ± 3.759
荞麦玉米丸纳米制剂	84.15 ± 3.618*	33.19 ± 3.130*

注: 与模型对照组比较, \*p<0.05, \*\*p<0.01

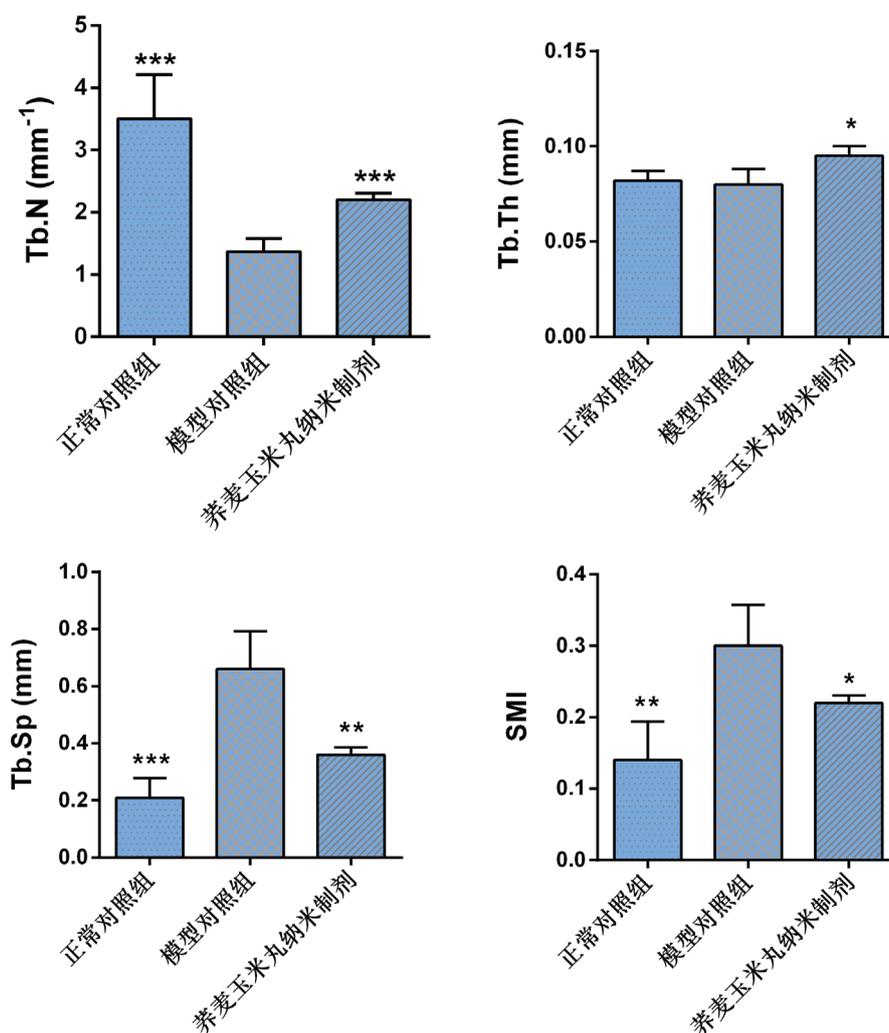


图 2 各组大鼠骨小梁数 (Tb.N)、骨小梁厚度 (Tb.Th)、骨小梁分离度 (Tb.Sp) 和结构模型指数 (SMI) 结果 (n = 5)

与模型对照组比较, \*p<0.05, \*\*p<0.01

## 2.2 补充体内软骨功效评价

BALP 是成骨细胞的一种细胞外酶,其增殖、分化和成熟与骨骼的正常生长发育有着密切的联系,是一种骨形成的标志物和检测成骨细胞活动状态的重要指标;TRACP-5b 是破骨细胞的标志酶,当破骨细胞在溶解骨矿物质和降解骨基质时,会向血液中释放 TRACP-5b,其水平越高,表示骨吸收活动越活

跃<sup>[10,11]</sup>。通过 ELISA 测定血清中 BALP 和 TRACP-5b 含量评估骨形成情况,结果见图 3。模型组大鼠血清中 BALP 和 TRACP-5b 含量较正常对照组显著减少 (P<0.01),同时荞麦玉米丸纳米制剂组小鼠血清中 BALP 和 TRACP-5b 含量较模型对照组显著增加 (P<0.01),说明荞麦玉米丸纳米制剂具有促进骨形成功效。

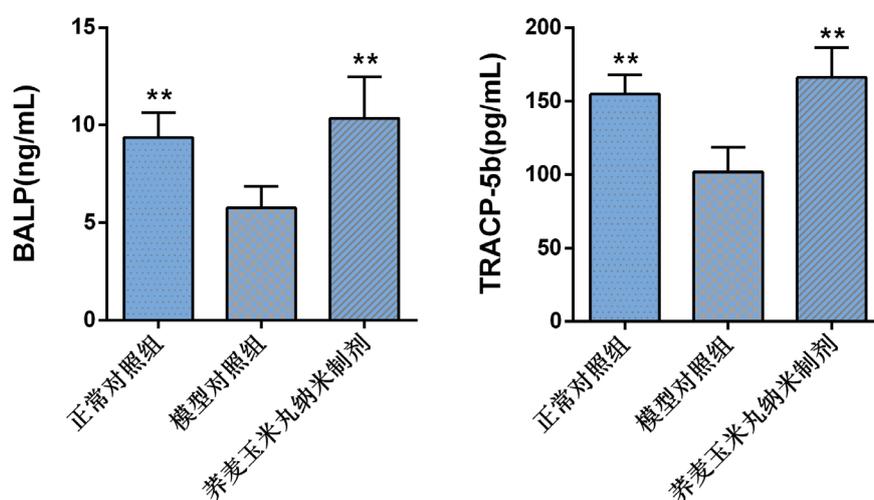


图3 各组大鼠血清中 BALP 和 TRACP-5b 含量 (n = 5)

与模型对照组比较, \*\* $p < 0.01$

### 3 讨论

目前, 骨质疏松症动物模型的种类繁杂, 按建模方法不同分为诱导法和基因工程法两种, 诱导法包括手术诱导法、药物诱导法、物理机械诱导法、饮食及环境诱导法等, 基因工程法包括转基因建模法、基因突变建模法<sup>[12]</sup>。本研究通过“切除睾丸+维生素 A 甲酸”联合使用, 构建男性高转换骨质疏松模型, 评价荞麦玉米丸纳米制剂改善骨质疏松的功效。Micro-CT 作为评价骨质疏松模型的金标准, 结果显示模型组大鼠股骨微结构疏松多孔, 出现明显镂空现象, 与文献<sup>[13]</sup>报道一致, 而经荞麦玉米丸纳米制剂灌胃后能明显改善骨质疏松表型特征, 且骨小梁相关评价指标 (Tb.N、Tb.Th 和 Tb.Sp) 出现回调。破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成比例失调是骨质疏松的重要诱因。本研究构建的骨质疏松症模型大鼠血清中 BALP 和 TRACP-5b 明显低于正常组, 提示模型大鼠骨重塑条件严重失衡, 而荞麦玉米丸纳米制剂能显著提高 BALP 和 TRACP-5 的含量, 与正常组基本一致。上述结果表明该制剂具有高效补钙、增加骨密度和补充体内软骨功效, 对骨质疏松症起到干预和改善作用。

以荞麦、玉米和牛奶为主要组成部分的荞麦玉米丸纳米制剂, 为改善骨质疏松症提供了物质基础。中医理论认为, 肾主骨生髓, 骨骼的健康与肾脏功能密切相关。荞麦具有健脾消积、下气宽肠等功效,

通过健脾可促进后天之本对肾脏的滋养, 从而为骨骼生长提供充足的营养物质; 玉米具有调中开胃、益肺宁心等作用, 能促进脾胃运化, 有助于营养物质的吸收, 为骨骼健康提供支持; 牛奶在传统医学和现代营养学中都被视为营养佳品, 富含钙等多种营养成分, 可直接为骨骼补充钙质<sup>[14]</sup>。

现代药理研究表明, 黄酮类成分是荞麦发挥抗骨质疏松的主要活性成分, 包括芦丁、槲皮苷、异槲皮苷、槲皮素、山奈酚等。ABDUL 等<sup>[15]</sup>构建糖皮质激素性骨质疏松大鼠模型, 评价芦丁的功效。结果表明, 芦丁能保持皮质板厚度和加强新的胶原蛋白形成, 改善骨质疏松性牙槽骨的影像学和组织学改变。另一研究结果显示, 芦丁可能通过 Akt/雷多霉素靶蛋白信号通路调控 FNDC1 水平和自噬, 增加骨密度和骨小梁数, 从而改善卵巢切除导致的骨质疏松症状<sup>[16]</sup>。玉米中的主要成分  $\alpha$ -玉米赤霉醇是一种真菌类植物雌激素, 具有雌激素样生物学效应, 已被证实能够一定程度上逆转骨质疏松症状<sup>[7]</sup>。Zong 等研究结果显示,  $\alpha$ -玉米赤霉醇不仅可以增加去卵巢骨质疏松模型大鼠的雌激素、降低骨钙素、碱性磷酸酶和抗酒石酸酸性磷酸酶的含量, 从而改善骨质疏松症状; 还可以增强骨细胞的功能, 促进骨折端骨痂生长, 从而促进骨折的愈合<sup>[17]</sup>。此外,  $\alpha$ -玉米赤霉醇在体外已被证实能够诱导骨髓间充质干细胞定向转化为成骨细胞, 增加成骨细胞的数目, 并抑

制破骨细胞的形成, 从而对抗骨质疏松的发生过程<sup>[18,19]</sup>。钙是维持骨骼矿物盐含量与强度的核心元素, 充足且高效的钙摄入对延缓增龄性骨丢失至关重要<sup>[20]</sup>。牛奶具有天然的高钙含量、适宜的钙磷比以及维生素 D 等促吸收因子, 已被公认为膳食钙的优质来源。因此, 荞麦、玉米、牛奶三者配伍, 在改善骨质疏松模型大鼠症状方面起到协同增效、相得益彰的作用。

值得一提的是, 纳米技术的引入进一步增强了荞麦、玉米和牛奶三者协同改善骨质疏松症的功效。由于骨组织硬度大、渗透性差和生理生化过程特殊, 传统制剂很难使药物转运至病灶部位, 使得治疗效果往往差强人意。中药纳米制剂通过改变骨靶向药物的物理化学性质(如饱和溶解度、溶出速度)、药物响应性(如 pH、温度敏感性)以及生物学特性(受体-配体特异性结合), 进而提到药物在病灶部位的药物蓄积量和生物利用度, 最终实现减毒增效的目的<sup>[21]</sup>。本研究的荞麦玉米丸纳米制剂, 主要是通过将药物尺寸纳米粒来改善其理化性质, 从而增强其抗骨质疏松症的功效。

#### 4 结论

综上所述, 荞麦玉米丸纳米制剂能够通过促进调整骨形成和骨吸收的平衡, 有效改善骨质疏松大鼠的骨代谢异常与骨微结构损伤, 展现出良好的抗骨质疏松活性。其功效主要源于组方中荞麦黄酮、玉米  $\alpha$ -玉米赤霉醇与牛奶钙源的协同作用, 并得益于纳米技术对药物生物利用度的提升。因此, 该制剂作为一种安全有效的潜在天然药物干预策略, 对于骨质疏松的防治具有重要的应用前景。

#### 参考文献

- [1] Foessel I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(9): 520-533.
- [2] 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(04): 317-318.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 章振林. 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.
- [4] Song S, Guo Y, Yang Y, et al. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108168.
- [5] 阎红. 荞麦的应用研究及展望 [J]. *食品工业科技*, 2011, 32(01): 363-365.
- [6] 韩旭, 李英华, 洪洋. 富含黄酮类化合物的中药材在骨质疏松治疗中的研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2025, 17(18): 107-114.
- [7] 方晔, 邹斌, 赵劲民, 等.  $\alpha$ -玉米赤霉醇在雌激素缺乏所致骨质疏松症中的研究进展 [J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(05): 870-872.
- [8] Bakir M, Dawalibi A, Mufti MA, et al. Nano-drug delivery systems for bone metastases: Targeting the tumor-bone microenvironment [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(5).
- [9] Zheng L, Zhuang Z, Li Y, et al. Bone targeting antioxidative nano-iron oxide for treating postmenopausal osteoporosis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 14: 250-261.
- [10] 盛岑卓, 汪叶青, 姚晓聪, 等. 补益牛膝丸治疗骨质疏松症的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(01): 15-20+54.
- [11] 郑修竹, 朱春雨, 梁彦博, 等. 冬凌草甲素对绝经后骨质疏松小鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(06): 799-805.
- [12] 赵阳, 杨勇, 孟志成, 等. 骨质疏松症动物模型构建方法的研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 63(04): 95-99.
- [13] Cao L, Yang K, Yuan W, 等. Melatonin mediates osteoblast proliferation through the stim1/orai1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 851663.
- [14] 谢梦洲. 中医药膳学(新世纪第三版). [M]: 中国中医药出版社, 2016:39,40,115.
- [15] Abdul-Fattah Baraka N, Fathallah Ahmed N, Ismail Hussein S. The effect of rutin hydrate on glucocorticoids induced osteoporosis in mandibular alveolar bone in albino rats (radiological, histological and histochemical study) [J]. *Saudi Dent J*, 2022, 34(6): 464-472.
- [16] Xiao Y, Wei R, Yuan Z, 等. Rutin suppresses *fncl* expression in bone marrow mesenchymal stem cells to inhibit postmenopausal osteoporosis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10): 6680-6690.

- [17] Zong S, Wei B, Xiong C, 等. The role of alpha-zearalanol in reversing bone loss induced by ovarian hormone deficiency in rats [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(2): 136-143.
- [18] 邹斌, 宗少晖, 曾高峰, 等. A-玉米赤霉醇影响小鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(06): 835-840.
- [19] Liu L, Guo Y, Chen X, 等. Three-dimensional dynamic culture of pre-osteoblasts seeded in ha-cs/col/nhap composite scaffolds and treated with alpha-zal [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, 44(8): 669-677.
- [20] Rizzoli R, Biver E, Brennan-Speranza TC. Nutritional intake and bone health [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(9): 606-621.
- [21] 徐丹, 郭苗苗, 张芸, 等. 纳米制剂技术在骨靶向给药系统中的应用进展 [J]. *中国药师*, 2012, 15(02): 180-182+264.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**