曾诚, 刘诗芸, 徐颍, 等. 黑玉米多糖对糖尿病性骨质疏松大鼠的改善作用及机制研究 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(6): 369−378. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020180

ZENG Cheng, LIU Shiyun, XU Ying, et al. Therapeutic Effects and Mechanisms of Black Corn Polysaccharide on Diabetic Osteoporosis Rats[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(6): 369−378. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020180

· 营养与保健 ·

黑玉米多糖对糖尿病性骨质疏松大鼠的改善作用及机制研究

曾　诚[1], 刘诗芸[2], 徐　颍[3], 韩博皓[1], 杨慧文[3,*]

（1.广东药科大学新药研发中心, 广东广州 510006;
2.汕头大学医学院, 广东汕头 515063;
3.广东药科大学药学院, 广东广州 510006）

摘　要: 目的：探讨黑玉米多糖（Black corn polysaccharide，BPS）对糖尿病性骨质疏松（Diabetic osteoporosis，DOP）大鼠的治疗作用及其机制。方法：采用高脂饮食联合链脲佐菌素构建 DOP 大鼠模型，随机分为模型组、BPS 低剂量组和 BPS 高剂量组、二甲双胍组，另设对照组。使用血糖仪测定大鼠空腹血糖（Fasting blood-glucose，FBG）、饮食饮水量、体重。采集血清、股骨、胫骨样本；ELISA 法测定血清大鼠糖化血红蛋白（Glycosylated hemoglobin，GHb）、大鼠 1,25 二羟基维生素 D3（1,25-$(OH)_2D_3$）、大鼠甲状旁腺激素（Parathyroid hormone，PTH）、大鼠Ⅰ型前胶原氨基端原肽（N-terminal propeptide of type Ⅰ procollagen，PINP）、大鼠抗酒石酸酸性磷酸酶 5b（Tartrate-resistant acid phosphatase 5b，TRACP-5b）、大鼠Ⅰ型胶原交联羧基端肽（Type Ⅰ collagen cross-links the carboxy-terminal peptide，CTX-Ⅰ）、大鼠骨保护素（Osteoprotegerin，OPG）和大鼠核因子 κB 受体活化因子配体（Receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）含量。通过 HE 染色观察进行皮质骨和松质骨的骨形态计量学测量。三点弯曲实验测股骨生物力学参数。免疫组化法观察胫骨中 OPG、RANKL 蛋白表达水平。结果：BPS 可降低 DOP 大鼠的 GHb（$P<0.01$）、FBG（$P<0.01$），下调血清中 TRACP-5b（$P<0.01$）、CTX-I（$P<0.01$）水平并上调 PTH（$P<0.05$）、1,25-（OH）$_2D_3$（$P<0.01$）、PINP、OPG、OPG/RANKL（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）水平。此外，BPS 可上调大鼠胫骨上段静态参数骨小梁面积百分数（Trabecular area，%Tb.Ar）、骨小梁数量（Number of trabeculae，Tb.N）、皮质骨面积（Cortical bone area，Ct.Ar）和骨髓腔面积百分数（Area of bone marrow cavity，%Ma.Ar）值并减少骨小梁分离度（Trabecular bone dissociation，Tb.Sp）值。同时，BPS 可增加大鼠股骨的最大载荷（$P<0.01$）、最大能量吸收（$P<0.01$），骨结构的韧性（$P<0.01$）和股骨的弹性模量（$P<0.01$）。另外，BPS 会增强大鼠骨组织中 OPG 的表达，并抑制 RANKL 的表达。结论：BPS 可有效降低血糖，改善骨代谢紊乱，提高骨强度，从而发挥抗 DOP 的作用，其机制可能与 OPG/RANK/RANKL 信号有关，为 DOP 的药物研发提供一定的理论依据。

关键词: 黑玉米多糖, 2 型糖尿病, 骨质疏松, 骨代谢

中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)06−0369−10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020180

本文网刊:

Therapeutic Effects and Mechanisms of Black Corn Polysaccharide on Diabetic Osteoporosis Rats

ZENG Cheng[1], LIU Shiyun[2], XU Ying[3], HAN Bohao[1], YANG Huiwen[3,*]

（1.Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2.Shantou University School of Medicine, Shantou 515063, China;

收稿日期: 2025−02−24

基金项目: 广州科学技术项目（202201010148）; 2021 年广东省医学研究基金项目（A2021120）; 国家大学生创新创业训练项目（202310573012）。

作者简介: 曾诚（1990−）, 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 药理学, E-mail: zengcheng@gdpu.edu.cn。

*** 通信作者:** 杨慧文（1983−）, 女, 硕士, 高级实验师, 研究方向: 药理学, E-mail: halleyyang@163.com。

3.School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China）

Abstract: In this study, we investigated the therapeutic effects of black corn polysaccharide (BPS) on diabetic osteoporosis (DOP) in rats and sought to elucidate the underlying mechanisms. Methods: A DOP rat model was established by feeding rats a high-fat diet combined with streptozotocin (STZ) injection. The rats were randomly assigned to one of the following five groups: Model, low-dose BPS, high-dose BPS, metformin, and blank control groups. Metabolic parameters, including fasting blood glucose (FBG), food and water intake, and body weight were monitored, and we collected serum, femur, and tibia samples. In addition, using ELISA, we determined the serum levels of glycosylated hemoglobin (GHb), 1,25-$(OH)_2D_3$, parathyroid hormone (PTH), N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I), osteoprotegerin (OPG), and receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL). Furthermore, morphometric measurements of cortical and cancellous bones were performed based on observations of hematoxylin and eosin-stained tissues, whereas femoral biomechanical properties were assessed using a three-point bending test, and the protein expression of OPG and RANKL in tibia was determined immunohistochemically. Results: BPS treatment was found to promote significant reductions in the serum levels of GHb (P<0.01) and FBG (P<0.01), along with reductions in the bone resorption markers TRACP-5b (P<0.01) and CTX-I (P<0.01), and increases in the levels of PTH (P<0.05), 1,25-$(OH)_2D_3$ (P<0.01), PINP, OPG and OPG/RANKL ratio (P<0.05 or P<0.01). BPS also contributed to an improvement in tibial bone microstructure by promoting increases in the percentage trabecular area (%Tb.Ar), trabecular number (Tb.N), cortical bone area (Ct.Ar), and bone marrow cavity area percentage (%Ma.Ar), whilst reducing trabecular separation (Tb.Sp). Moreover, BPS enhanced femoral biomechanical properties, including maximum load (P<0.01), maximum energy absorption (P<0.01), structural toughness (P<0.01), and elastic modulus (P<0.01). In addition, BPS was found to promote upregulated OPG and downregulated RANKL expression in bone tissue. Conclusion: In DOP rats, the administration of BPS effectively improves glycemic control, ameliorates bone metabolic disorders, and enhances bone strength, plausibly via regulation of the OPG/RANK/RANKL signaling pathway. These findings will provide a theoretical basis for developing BPS as a potential therapeutic agent for the treatment of diabetic osteoporosis.

Key words: black corn polysaccharide; type 2 diabetes; osteoporosis; bone metabolism

糖尿病性骨质疏松症（Diabetic osteoporosis, DOP）是由高血糖引起的一种代谢性骨病，与机体高血糖状态、氧化应激反应、糖脂代谢、骨代谢等多种因素相关，其特征为骨质流失、骨微结构损坏和骨脆性增加[1−2]。这种病症不仅影响患者的生活质量，还增加了经济负担，是一个严重的社会问题。目前，DOP 的治疗主要以抗骨质疏松药物为主，包括双膦酸盐和钙补充剂，但不是继发性骨质疏松症的首选治疗方法，且可能有严重副作用[3]。因此，亟待寻找新的有效药物来治疗 DOP。

研究表明，植物提取物可通过多靶点机制发挥整体治疗作用，在糖尿病及其并发症防治中展示出独特优势[4]。玉米多糖（Polysaccharide）作为重要的植物活性成分[5]，其降血糖作用已被多项研究证实。玉米芯多糖除具有显著的降血糖活性外，还能通过抗氧化、抗炎等途径改善骨代谢异常[6−8]，这为糖尿病性骨质疏松的防治提供了新思路。玉米须多糖在调节血糖的同时，还能通过抑制晚期糖基化终末产物（AGEs）形成、改善氧化应激等机制，减轻高血糖对骨组织的损害，显示出在糖尿病性骨质疏松治疗中的多重药理活性[9−12]。值得注意的是，黑玉米多糖（Black corn polysaccharide, BPS）营养价值更高，含有更丰富的多糖和氨基酸成分，其药理作用也显示出广泛的生物活性，使其在治疗糖尿病性骨质疏松症等方面具有潜在的应用价值[13−15]。目前已知控制血糖，防止氧化损伤是防治骨质疏松的关键手段[16]，提示 BPS 可能对 DOP 具有保护作用，并呈现出开发价值。最近有相关文献报道，BPS 能显著降低糖尿病小鼠的血糖水平[15]。体外实验也显示，BPS 还具有较强的体外抗氧化能力[17]。因此，本研究拟采用高脂饮食联合链脲佐菌素（Streptozotocin, STZ）建立 DOP 大鼠模型，观察 BPS 对 DOP 的作用并初步探讨其机制，为 BPS 应用于 DOP 的防治提供理论依据和实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

SD 雄性大鼠　30 只，6 周龄，购于广东省实验动物中心，动物许可证号：SCXK（粤）2018-0002，动物伦理许可证：gdpulacspf2017614。期间饲养于广东药科大学实验中心 SPF 级实验动物饲养室。环境湿度 50%~70%，温度 20~23 ℃，每天 12 h 光照，饲养期间自由进食饮水。基础饲料由广东药科大学动物实验中心提供，高脂饲料购自北京博爱港生物技术有限公司；STZ、苏木素、伊红　美国 Sigma 公司；盐酸二甲双胍（Metformin, MET）　石家庄普利制药有限公司；二甲苯、无水乙醇　天津市大茂试剂厂；大鼠糖化血红蛋白（Glycosylated hemoglobin, GHb）、大鼠 1,25 二羟基维生素 D3（1,25-$(OH)_2D_3$）、大鼠甲状旁腺激素（Parathyroid hormone, PTH）、大鼠 I 型前胶原氨基端原肽（N-terminal propeptide of type

I procollagen, PINP）、大鼠抗酒石酸酸性磷酸酶 5b（Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP-5b）、大鼠 I 型胶原交联羧基端肽（Type I collagen cross-links the carboxy-terminal peptide, CTX-Ⅰ）、大鼠骨保护素（Osteoprotegerin, OPG）、大鼠核因子 κB 受体活化因子配体（Receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL）ELISA 试剂盒　江苏酶免实业有限公司；透明质酸酶　源叶生物科技有限公司。

JM-A2003 电子天平　德国赛多利斯公司；安稳+三诺血糖仪　三诺生物传感技术股份有限公司；EG1160 石蜡包埋机、RM2500 切片机　德国徕卡公司；TEC-2500 病理组织漂烘仪　History-line Laboratory；Bioquant-Osteo 骨形态学图像分析系统　美国 BIOQUANT 公司。

1.2　实验方法

1.2.1　黑玉米多糖的提取　BPS 主要是由葡萄糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖、甘露糖等组成，其水解产物主要由葡萄糖组成，提取方法参考武易星等[18] 的方法。首先将黑玉米晒干后用酒精浸泡过夜，50 ℃烘干粉碎过筛，1:20 的比例加入去离子水，70 ℃、100 W 超声提取 1 h，3000 r/min、4 ℃离心 10 min 收集上清液，超声水提重复两次，将上清液旋蒸至原体积的 1/5，加入 3 倍体积无水乙醇，4 ℃静置过夜离心后进行冷冻干燥。在此工艺条件下进行 3 次重复验证实验，BPS 含量为 80.57%。

1.2.2　DOP 模型建立及分组给药　选取 30 只 5~6 周龄雄性 SD 大鼠随后随机分为两组（动物伦理许可证：gdpulacspf2017614）：正常对照组（CON，6 只）和造模组（DOP，24 只）。正常对照组给予常规饮食，造模组给予高脂饮食。四周后，造模组禁食 12 h，再给予 STZ 建立 DOP 大鼠模型。于注射后的第 7、10 d 取尾静脉血，检测空腹血糖，血糖浓度≥16.0 mmol/L 则视为造模成功。选择造模成功大鼠，随机分为 4 组：模型组（DOP，6 只）、二甲双胍组（MET，300 mg kg^{-1} d^{-1}，6 只）、BPS 低剂量组（BPSL，200 mg kg^{-1} d^{-1}，6 只）、BPS 高剂量组（BPSH，400 mg kg^{-1} d^{-1}，6 只）。将 MET 粉末、BPS 粉末用纯净水进行溶解。分组后每天灌胃给药一次，CON 组、DOP 组给予一定量的蒸馏水灌胃，共给药十周，除 CON 组外，其余各组大鼠给与高脂饲料喂养。

1.2.3　ELISA 测定血糖、骨代谢和钙代谢指标检测　实验动物每周采集大鼠尾末梢全血，血糖仪检测 FBG 水平。给药结束后，于处死大鼠前一天晚上开始禁食，不禁水。取材当天腹腔注射戊巴比妥钠（45 mg/kg）麻醉，通过心脏取血获取血标本，冰上静置 2 h 后，3000 r/min，4 ℃离心 20 min，收集上清液待用。使用 ELISA 试剂盒检测 GHb，血清骨代谢标志物（TRACP-5b，PINP 和 CTX-Ⅰ）水平和钙调节激素（1,25-$(OH)_2D_3$ 和 PTH）的水平。

1.2.4　骨标本切片及骨形态计量学测量　用解剖刀将左右侧胫骨上端矢状面的纵切面和胫骨中段横切面暴露，随后进行石蜡包埋、切片、HE 染色，封片。将胫骨上段切片置于显微镜下，拍照并测量骨小梁面积百分数（Trabecular area，%Tb.Ar）、骨小梁宽度（Trabecular width，Tb.Wi）、骨小梁数量（Number of trabeculae，Tb.N）、骨小梁分离度（Trabecular bone dissociation，Tb.Sp）。将胫骨中段切片置于显微镜下，拍照并测量皮质骨面积（Cortical bone area，Ct.Ar）、皮质骨面积百分率（%Ct.Ar）、骨髓腔面积百分数（Area of bone marrow cavity，%Ma.Ar）、皮质骨平均厚度（Cortical bone mean thickness，Ct.Th）。

1.2.5　骨生物力学测量　于测量前一天将大鼠股骨在 4 ℃过夜，后于生理盐水中浸泡 1 h 使骨标本恢复至室温后即可进行实验。使用万能试验机进行股骨三点弯曲试验，设置参数，使股骨完全断裂，测得样本最大载荷（Maximum load）、最大能量吸收（Energy absorption）、弹性桡度（Radiance of elasticity）、弹性模量（Elastic modulus）、最大应力（Maximum stress）等生物力学参数。

1.2.6　免疫组织化学染色检测大鼠骨组织 OPG 和 RANKL 表达　将骨组织切片（5 μm）置于 60 ℃的干燥箱中 3 h 脱蜡和水化，然后用 PBS 溶液洗涤 3 次后，将组织切片置于 60 ℃柠檬酸盐缓冲液（pH6.0）中 30 min 进行抗原修复，然后用山羊血清（10%）封闭切片 30 min，PBS 溶液洗涤 3 次后，将切片与一抗大鼠骨保护素（Osteoprotegerin，OPG）、大鼠核因子 κB 受体活化因子配体（Receptor activator of NF-κB ligand，RANKL）在 4 ℃下孵育过夜，然后与相应的二抗在室温下放置 2 h。DAB 染色 30 s，苏木精在室温下复染 2 min，然后干燥和安装。在光学显微镜下观察染色切片并拍照。

1.3　数据处理

数据以（$\overline{X}$±SD）表示，两组间比较采用 *t*-students 检验；多组之间采用 One way ANOVA 检验，$P<0.05$ 则差异具有统计学上的显著性，所得数据使用 GraphPad prism 8.0 进行统计分析。

2　结果与分析

2.1　BPS 对 DOP 大鼠空腹血糖和糖化血红蛋白的影响

长期的血糖和血脂控制不良是导致糖尿病患者骨质疏松的主要原因[19]；高血糖会对骨形成和骨吸收产生影响。本研究采用高脂饮食联合 STZ 建立 DOP 大鼠模型，观察到模型大鼠出现典型的糖尿病症状，其血糖和 GHb 升高。在血糖方面，如表 1 所示，给药前，各组 DOP 大鼠 FBG 均高于 CON 组但组间并无显著性差异（$P>0.05$），并且均高于 16.0 mmol/L，说明造模成功。给药 10 周后，MET、BPSL 和 BPSH 组治疗组 FBG 较 DOP 组均显著下

表 1 各组大鼠空腹血糖的水平比较($\overline{X}$±SD, n=6)

Table 1 Comparison of fasting blood glucose levels in rats in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

分组	第0周	第2周	第4周	第6周	第8周	第10周
CON	5.72±0.49	5.88±0.40	5.75±0.42	5.65±0.24	5.35±0.48	5.72±0.28
DOP	18.05±2.05**	18.13±0.90**	18.34±0.96**	18.97±0.90**	18.90±1.16**	19.72±1.42**
MET	18.15±0.96	17.10±1.12	16.51±1.46#	15.87±1.43##	15.52±1.62##	15.32±2.35##
BPSL	17.95±1.37	18.08±1.06	17.95±0.64	17.58±1.29	17.07±1.30#	16.58±1.14##
BPSH	18.02±0.68	17.58±1.17	16.95±1.07#	16.43±1.57##	15.97±0.73##	15.67±1.48##

注: **表示与CON比较, P<0.01; #表示与DOP比较, P<0.05, ##表示P<0.01, 表2同。

降(P<0.01), 降糖效果随给药剂量增加而提高。同样, 刘爱茹等[20] 在健脾益气活血汤治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松的疗效中发现, 用健脾益气活血汤治疗后与治疗前相比, FBG 水平降低, 具有显著性差异(P<0.05)。在糖化血红蛋白方面, 如图 1 所示, 与 CON 组相比, DOP 大鼠的 GHb 明显升高(P<0.01); 与 DOP 组相比, MET 组和 BPSH 组大鼠 GHb 均显著降低(P<0.01), 提示 BPS 可恢复 DOP 大鼠的血糖调节能力, 具有良好的降糖效果。

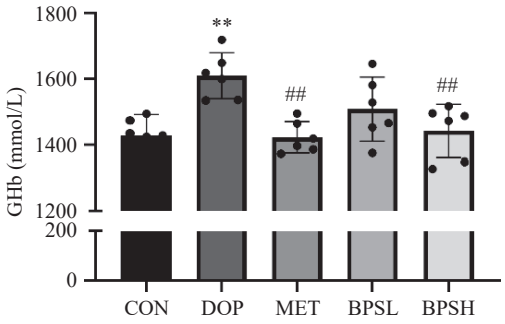


图 1 各组大鼠糖化血红蛋白水平比较($\overline{X}$±SD, n=6)

Fig.1 Comparison of glycosylated hemoglobin levels in rats in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

注: *表示与 CON 比较, P<0.05, **表示 P<0.01; #表示与 DOP 比较, P<0.05, ##表示 P<0.01, 图 2~图 4、图 6、图 8、图 11 同。

2.2 BPS 对 DOP 大鼠钙调节激素的影响

钙代谢平衡与机体代谢状态密切相关[21]。研究发现, 糖尿病可导致钙代谢失衡, 从而引发骨质疏松[22]。PTH 和 1,25-$(OH)_2D_3$ 是调控机体钙代谢平衡的关键激素[23]。其中, PTH 通过促进骨钙动员和增强钙的重吸收作用来维持血钙水平稳定; 而 1,25-$(OH)_2D_3$ 作为活性形式的维生素 D 能直接提高肠道上皮细胞对钙的吸收[24−25]。实验结果如图 2 所示, 与 CON 组相比, DOP 组大鼠血清 PTH、1,25-$(OH)_2D_3$ 水平均显著降低(P<0.01)。与 DOP 组相比, BPSL 和 BPSH 组大鼠血清 PTH 和 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平均显著升高(P<0.05 或 P<0.01), 且 BPSH 组效果更好, 提示 BPS 可减轻 DOP 大鼠的钙调节激素紊乱, 并且可能通过调节 PTH 和 1,25-$(OH)_2D_3$ 来促进钙的重吸收以维持机体内部的钙平衡。

2.3 BPS 对 DOP 大鼠血清骨代谢指标的影响

糖尿病可以导致骨代谢异常, 包括骨形成和骨吸收的失衡[26]。而 PINP 是骨形成过程中的一个标志物, 可以间接反映骨转换状况[27]。OPG 是一种抑制破骨细胞生成的效应因子, 它会干扰基质细胞与破骨细胞之间的相互作用, 来诱导破骨细胞凋亡[28]。RANKL 是一种细胞因子, 在调节骨重塑和免疫系统功能中起着至关重要的作用[29]。OPG/RANKL 比值是骨吸收过程状态的一个重要指标, 对骨形成和骨质流失至关重要, 可能是影响成骨细胞和破骨细胞代谢反应的关键因素[30]。TRACP-5b 是一种酸性磷酸酶的同工酶, 由破骨细胞分泌, 反映破骨细胞的活性[31−32], CTX-Ⅰ是一种胶原降解标志物, 它的水平能够反映破骨细胞的骨吸收活性, 而这些指标的变化会严重影响骨代谢平衡[33]。实验结果如图 3 所示, 与 CON 组相比, DOP 组大鼠血清 PINP、OPG、OPG/RANKL 水平显著降低(P<0.05 或 P<0.01), TRACP-5b、CTX-Ⅰ水平显著升高(P<0.01), 说明 DOP 大鼠存在骨代谢异常。与 DOP 组相比, MET 组和 BPSL 组大鼠血清 PINP、OPG、OPG/RANKL 水平显著升高(P<0.05 或 P<0.01), TRACP-5b、CTX-Ⅰ水平极显著降低(P<0.01)。在杨明明等[34] 对利拉鲁肽联合阿仑膦酸钠治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松症的效果研究中展现出类似的结果, 治疗后患者的 PINP 水平

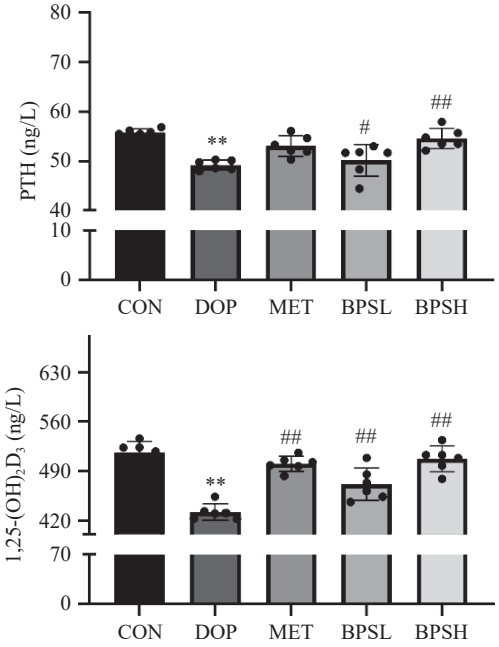


图 2 各组大鼠血清钙、磷代谢标志物的影响($\overline{X}$±SD, n=6)

Fig.2 Effects of serum calcium and phosphorus metabolism markers in rats in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

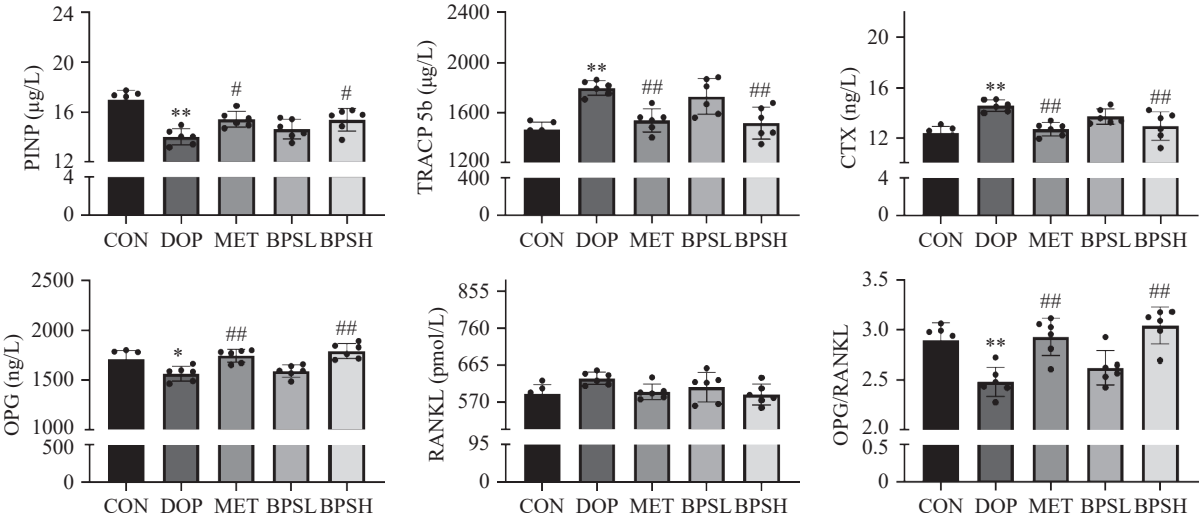


图 3　各组大鼠骨代谢指标的水平($\overline{X}$±SD, n=6)

Fig.3　Level of bone metabolism indexes in rats in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

升高(P<0.05)，CTX 水平降低(P<0.05)；另一研究结果也表明治疗后 TRACP-5b 水平降低(P<0.05)，具有统计学差异[35]。因此 BPS 可以通过增加骨形成，减少骨吸收，抑制 DOP 大鼠的骨转化率降低。

2.4　BPS 对 DOP 大鼠胫骨上段和中段静态参数的影响

静态参数是反映骨量变化及骨小梁形态变化的重要指标。骨小梁面积百分数(%Tb.Ar)、骨小梁宽度(Tb.Wi)、骨小梁数量(Tb.N)与骨量呈正相关，意味着这些参数的增加通常伴随着骨量的提升；骨小梁分离度(Tb.Sp)与骨量呈负相关，其增加往往表示骨量减少或骨结构破坏。在武艺等[36]研究 miR-129-3p 模拟物对尾吊小鼠发生骨流失的影响中，通过股骨扫描分析发现，模型组较空白组骨小梁数量减少，而治疗组骨小梁增多，接近空白组，其他结果与之相似，而骨小梁分离度表现出相反的趋势，在本研究中也有类似结果，如图 4 和图 5 所示，与 CON 组相比，DOP 组大鼠的 %Tb.Ar、Tb.Wi、Tb.N 水平均明显下降，Tb.Sp 水平明显增加(P<0.05，P<0.01)，说明 DOP 大鼠骨小梁结构遭到破坏。与 DOP 组相比，BPSL、BPSH 组大鼠 %Tb.Ar、Tb.N 水平均上调明显，Tb.Sp 水平显著下调(P<0.05，P<0.01)；Tb.Wi 水平有上升趋势，但无显著性差异(P>0.05)，证明 BPS 可减缓 DOP 大鼠的骨小梁结构破坏。HE 染色结果进一步显示，与 CON 组相比，DOP 组骨小梁明显稀疏、断裂增多、排列紊乱，呈现典型的骨质疏松样改变。与 DOP 组相比，BPSH 组骨小梁密度明显增加，结构趋于规整，断裂减少，表明 BPS 能够有效改善 DOP

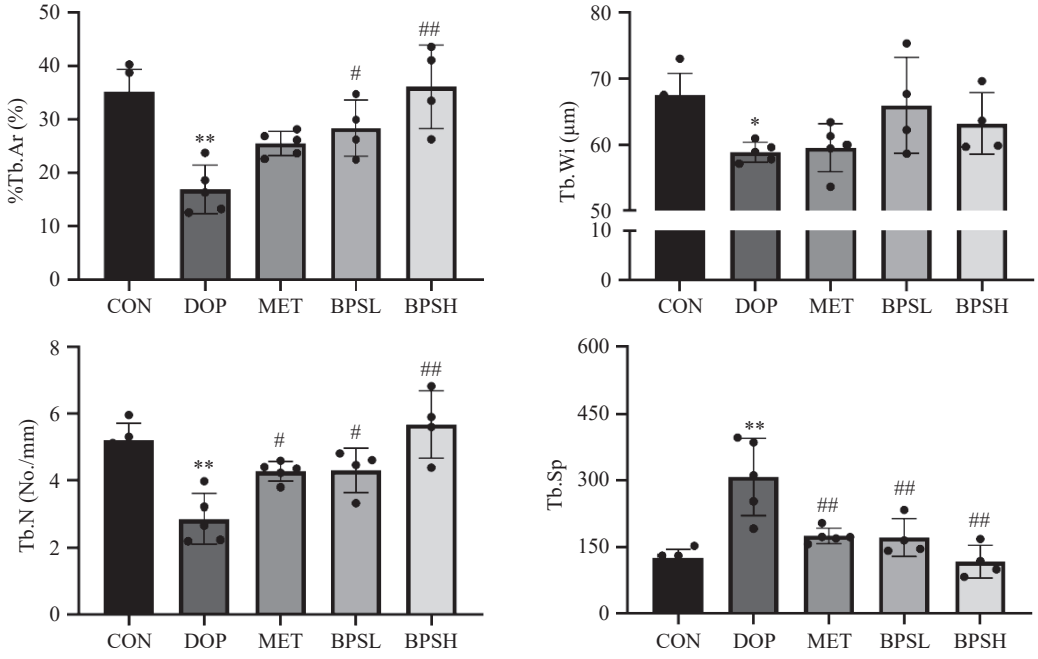


图 4　各组大鼠胫骨上段静态参数的水平比较($\overline{X}$±SD, n=6)

Fig.4　Comparison of the levels of static parameters in the upper tibia of rats in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

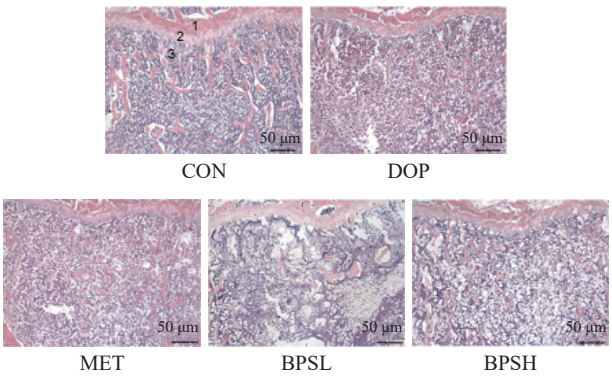


图 5 大鼠胫骨上段 HE 染色结果图(400×)

Fig.5 HE staining results of upper tibia of rats (400×)

注: 1 到 3 分别代表浅表区、软骨区和软骨下区。

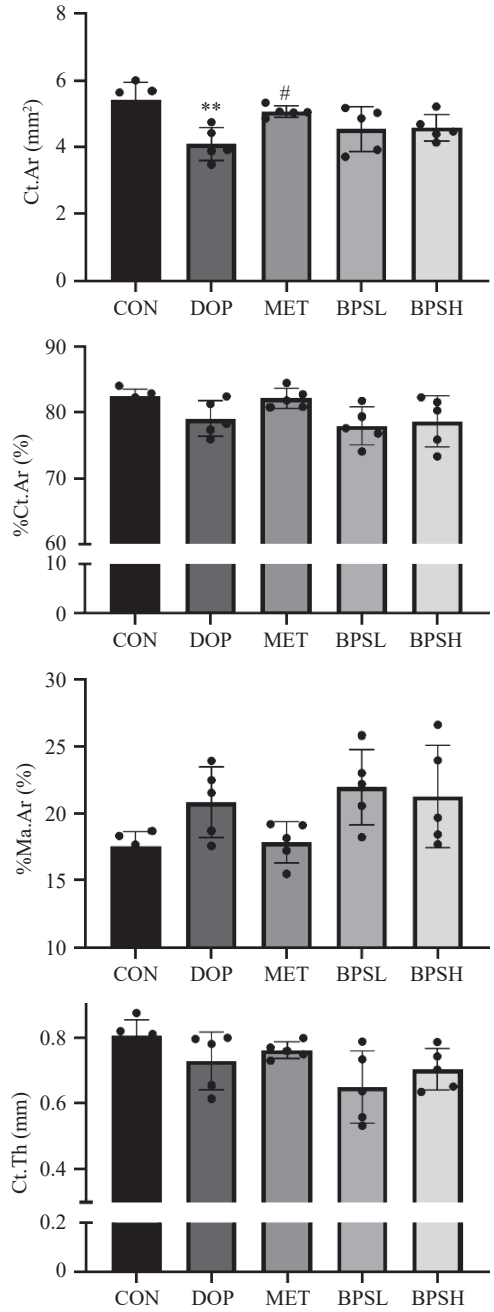


图 6 各组大鼠胫骨中段参数的比较($\overline{X}$±SD, n=6)

Fig.6 Comparison of mid-tibial parameters in rats in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

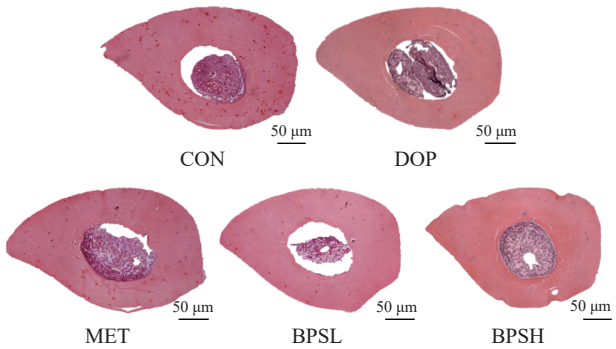


图 7 各组大鼠胫骨中段 HE 染色结果图(400×)

Fig.7 HE staining results of mid-tibia of rats in each group (400×)

大鼠的骨微结构破坏。皮质骨面积(Ct.Ar)、皮质骨面积百分率(%Ct.Ar)、骨髓腔面积百分数(%Ma.Ar)、皮质骨平均厚度(Ct.Th)均可反映胫骨中段皮质骨骨量的多少。实验结果如图 6 和图 7 所示, 与 CON 组相比, DOP 组大鼠胫骨中段静态参数 Ct.Ar 水平显著降低(P<0.01)。与 DOP 组相比, BPSL、BPSH 组大鼠胫骨中段静态参数 Ct.Ar、%Ma.Ar 有升高趋势, 但无显著性差异(P>0.05)。HE 染色结果显示, 与 CON 组相比, DOP 组皮质骨明显变薄、连续性差, 骨皮质表面不规则。与 DOP 组相比, BPSH 组大鼠皮质骨厚度和连续性较 DOP 组有所改善, 骨皮质结构趋于正常, 这一变化在一定程度上提示了黑玉米多糖对 DOP 大鼠胫骨中段皮质骨骨量丢失的预防作用。

2.5 BPS 对 DOP 大鼠股骨生物力学参数影响

骨质量包括骨的结构、骨量和骨的强度 3 个方面, 而骨生物力学参数的检测是评价骨质量不可缺少的指标[37]。大鼠骨生物力学测试以弯曲试验最适用, 故本研究采用三点弯曲试验对 DOP 大鼠股骨生物力学参数进行测量, 包括最大载荷、骨结构韧性、骨结构硬度、最大吸收能量、弹性模量。在现有研究中, 如王云飞等[38] 对金丝桃苷激活 Sirt1/AMPK 自噬通路改善糖尿病骨质疏松大鼠骨代谢和骨结构的机制研究中发现与空白组相比, DOP 组最大载荷和弹性模量显著降低(P<0.05); 与 DOP 组相比, 治疗组最大载荷和弹性模量显著升高(P<0.05)。同样在本研究中如图 8 所示, 与 CON 组相比, DOP 组大鼠股骨的最大载荷、最大能量吸收、骨结构韧性、骨结构硬度均极显著降低(P<0.01)。与 DOP 组相比, MET 组、BPSL 组、BPSH 组大鼠股骨的最大载荷、最大能量吸收、骨结构韧性均极显著升高(P<0.01), MET 组、BPSH 组大鼠股骨的弹性模量极显著升高(P<0.01), 说明 BPS 可延缓大鼠股骨强度下降。

2.6 BPS 对 DOP 大鼠 OPG/RANKL 蛋白表达的影响

在骨质疏松症中, OPG/RANKL 系统发挥着重要作用[39]。该信号系统涉及到由成骨细胞及其前体产生的骨保护素 OPG 和破骨细胞前体表面的

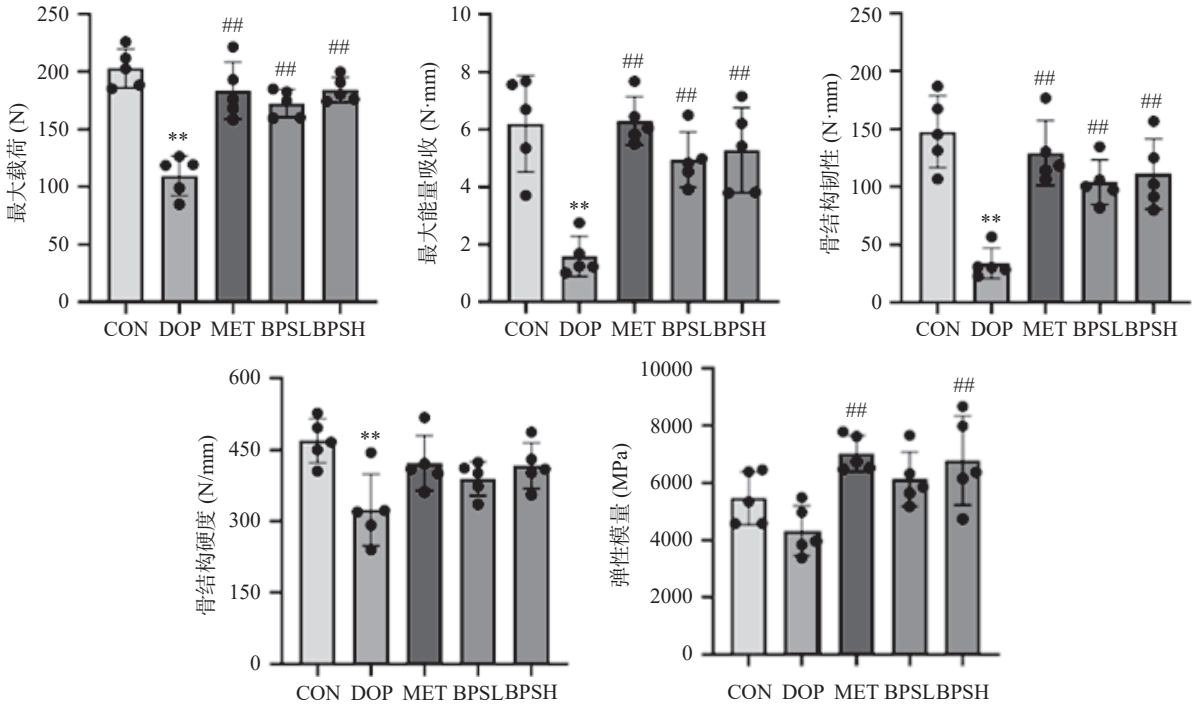


图 8　各组大鼠股骨生物力学参数比较（$\overline{X}$±SD, n=6）

Fig.8　Comparison of femoral biomechanical parameters of rats in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

表 2　各组大鼠 OPG、RANKL 蛋白相对表达量（$\overline{X}$±SD, n=6）

Table 2　Relative expressions of OPG and RANKL proteins in each group ($\overline{X}$±SD, n=6)

分组	OPG/GAPDH	RANKL/GAPDH	OPG/RANKL
CON	1.13±0.09	0.56±0.06	2.01±0.14
DOP	0.23±0.05**	0.89±0.09**	0.25±0.06**
MET	0.44±0.08##	0.78±0.07#	0.56±0.07##
BPSL	0.39±0.10##	0.81±0.09	0.48±0.05##
BPSH	0.74±0.06##	0.52±0.06##	1.42±0.06##

RANKL 之间的相互作用。RANKL 与破骨细胞前体表面的 RANK 结合，激活了多种信号通路，从而促进了破骨细胞分化和功能增强。然而，OPG 通过竞争性地结合到 RANK 上，抑制了破骨细胞分化和功能[40]。OPG-RANKL-RANK 信号系统在生理状态下对于维持骨代谢平衡至关重要。在刘馨鸿等[41]对基于 JNK-OPG/RANKL 信号轴探讨萸蓉壮骨膏对绝经后骨质疏松大鼠的骨保护机制研究中发现模型组较空白组 OPG 蛋白表达水平降低，而治疗组较模型组 RANKL 蛋白表达水平显著升高，这与本研究的趋势一致。如表 2 所示，与 CON 组相比，DOP 组 OPG 的相对表达量降低（P<0.01），而 RANKL 相对表达量升高（P<0.01），OPG/RANKL 比值下降（P<0.01）。BPS 干预后，OPG 表达显著上调（P<0.01），RANKL 表达下调（BPSH 组 P<0.01），OPG/

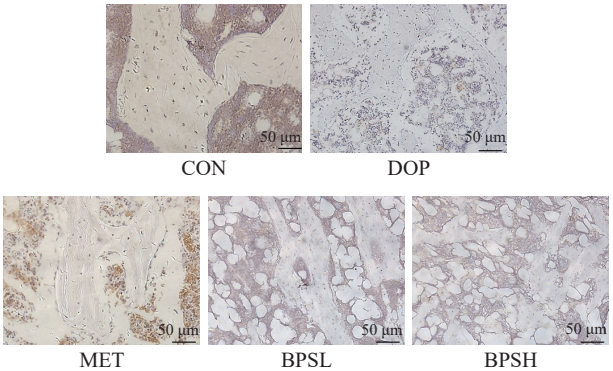


图 9　各组大鼠胫骨上段 OPG 免疫组织化学染色图（400×）

Fig.9　Immunohistochemical staining of OPG in the upper tibia of rats in each group (400×)

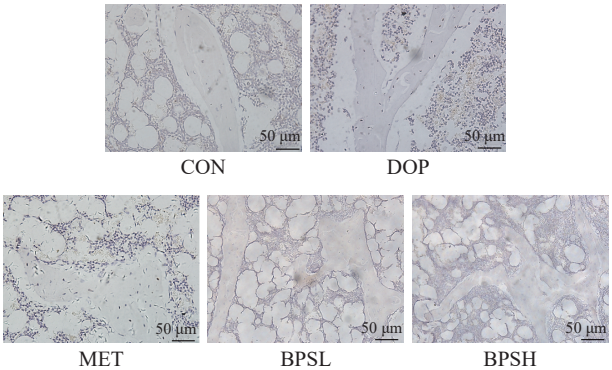


图 10　各组大鼠胫骨上段 RANKL 免疫组织化学染色图（400×）

Fig.10　RANKL immunohistochemical staining of the upper tibia of rats in each group (400×)

RANKL 比值显著恢复(P<0.01)。免疫组化染色结果进一步显示(图 9, 图 10), DOP 组 OPG 表达减弱而 RANKL 阳性细胞数增多; BPS 各给药组则呈现 OPG 表达增强、RANKL 阳性细胞数减少的趋势。此外, 对染色图像进行的半定量分析(图 11)进一步量化证实, BPS 能剂量依赖性地上调 OPG 表达、抑制 RANKL 表达(P<0.01)。以上结果提示 BPS 可逆转 DOP 导致的 OPG/RANKL 比值下降, 抑制骨吸收并促进骨形成, 从而改善 DOP 大鼠的骨代谢紊乱。

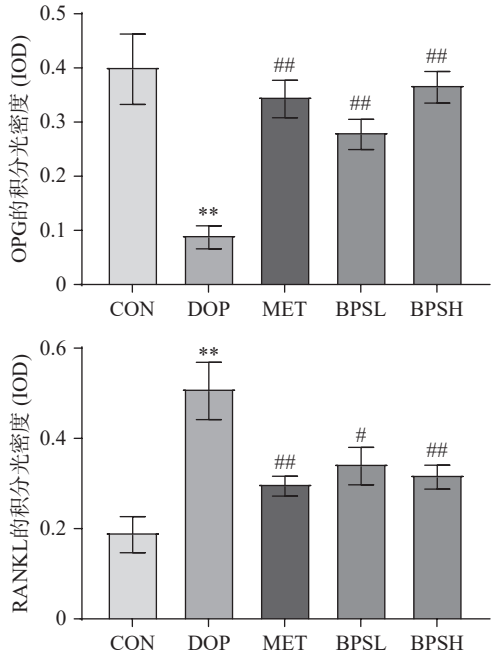


图 11 各组大鼠胫骨上段 OPG 和 RANKL 免疫组织化学染色量化分析

Fig.11 Immunohistochemical staining of OPG and RANKL in the upper tibia of rats in each group

3 结论

本研究通过高脂饮食联合链脲佐菌素(STZ)成功构建糖尿病性骨质疏松(DOP)大鼠模型, 系统评价了黑玉米多糖(BPS)的干预效果。关键结果表明, BPS 能显著降低 DOP 大鼠的空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(GHb)水平(P<0.01), 同时通过调节钙代谢激素(PTH、1,25-$(OH)_2D_3$)和骨代谢标志物(PINP、TRACP-5b、CTX-Ⅰ、OPG/RANKL), 改善骨形成与骨吸收的失衡状态。此外, BPS 干预显著提升了胫骨骨小梁面积百分数(%Tb.Ar)、骨小梁数量(Tb.N)及皮质骨面积(Ct.Ar), 并降低骨小梁分离度(Tb.Sp), 表明其能有效修复骨微结构损伤。生物力学分析进一步证实, BPS 可增强股骨的最大载荷、弹性模量和能量吸收能力(P<0.01), 提示其能显著提升骨骼力学性能。免疫组化结果显示, BPS 通过上调 OPG 表达、抑制 RANKL 表达, 调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路, 从而抑制破骨细胞活性并促进骨形成。这些发现揭示了 BPS 通过多靶点协同作用(降糖、抗氧化、抗炎及直接调控骨代谢)发挥治疗效果的潜力, 尤其是其通过 OPG/RANKL 系统恢复骨稳态的作用, 为开发兼具降糖和骨保护功能的天然药物提供了新思路, 为 BPS 在防治 DOP 中的作用和机制研究提供了一定的参考价值。然而, BPS 的具体活性成分、分子靶点及长期用药安全性仍需进一步研究, 此外当前研究还存在一些限制, 需要进一步利用基因干扰技术和体外细胞实验来确认 BPS 防治 DOP 的潜在作用机制。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] WU Bo, FU Zhaoyu, WANG Xinyu, et al. A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 1052592.

[2] ZHENG Hongxing, CHEN Dejing, ZU Yuexin, et al. Chondroitin sulfate prevents STZ induced diabetic osteoporosis through decreasing blood glucose, antioxidative stress, anti-inflammation and OPG/RANKL expression regulation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(15): 5303.

[3] MA Mingyang, ZENG Huiling, YANG Pei, et al. Drug delivery and therapy strategies for osteoporosis intervention[J]. Molecules, 2023, 28(18): 6652.

[4] WANG Tao, ZHANG Deqin, LI Yuhong, et al. Regulation effects on abnormal glucose and lipid metabolism of TZQ-F, a new kind of Traditional Chinese Medicine[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 128(3): 575−582.

[5] SONG Zongyan, XIONG Xiong, HUANG Gangliang. Ultrasound-assisted extraction and characteristics of maize polysaccharides from different sites[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2023, 95: 106416.

[6] HERNÁNDEZ-GARCÍA Y R, LUZARDO-OCAMPO I, GAYTÁN-MARTÍNEZ M, et al. Corn cob and corn silk-based ingredients possess bioaccessible and antioxidant phenolic compounds displaying anti-inflammatory effects *in vitro*[J]. Food & Function, 2024, 15(24): 12069−12082.

[7] PEI Wenhui, DENG Junping, WANG Peng, et al. Sustainable lignin and lignin-derived compounds as potential therapeutic agents for degenerative orthopaedic diseases: A systemic review[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 212: 547−560.

[8] ARORA S, SINGH D, RAJPUT A, et al. Plant-based polysaccharides and their health functions[J]. Functional Foods in Health and Disease, 2021, 11(4): 179.

[9] JIA Yanan, LI Nannan, WANG Qirou, et al. Effect of Fe (III), Zn (II), and Cr (III) complexation on the physicochemical properties and bioactivities of corn silk polysaccharide[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 189: 847−856.

[10] ISLAM F, IMRAN A, AFZAAL M, et al. Nutritional, functional, and ethno-medical properties of sweet corn cob: A concurrent review[J]. International Journal of Food Science and Technology, 2023, 58(5): 2181−2188.

[11] MADA S B, SANI L, CHECHET G D. Corn silk from waste material to potential therapeutic agent: A mini review[J]. Fuw

Trends in Science & Technology Journal, 2020, 5(3): 816−820.
[12] CHANG C C, YUAN W, ROAN H Y, et al. The ethyl acetate fraction of corn silk exhibits dual antioxidant and anti-glycation activities and protects insulin-secreting cells from glucotoxicity[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2016, 16(1): 432.
[13] VEREDIANO T A. Effect of black corn (*Zea mays* L.) on adipogenesis, inflammation, oxidative stress and intestinal health *in vivo*[D]. Pro-Reitoria de Pesquisa e Pos-Graduacai - UFV, Doutor em Ciência da Nutrição, 2023.
[14] AGRIZZI V T, STAMPINI D M H, KOLBA N, et al. Black corn (*Zea mays* L.) soluble extract showed anti-inflammatory effects and improved the intestinal barrier integrity *in vivo* (*Gallus gallus*)[J]. Food Research International, 2022, 157: 111227.
[15] ZHANG Zhong, ZHANG Wangsong, DU Xianfeng. Hypoglycemic effects of black glutinous corn polysaccharides on alloxan-induced diabetic mice[J]. European Food Research and Technology, 2010, 230(3): 411−415.
[16] McCORMICK R K. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility[J]. Alternative Medicine Review, 2007, 12(2): 113−145.
[17] 王燕, 段雪伟, 张敏君, 等. 响应面法优化黑玉米粒多糖提取工艺及其抗氧化活性分析[J]. 食品工业科技, 2023, 44(22): 191−200. [WANG Yan, DUAN Xuewei, ZHANG Minjun, et al. Optimization of extraction process of polysaccharide from black corn kernel by response surface method and analysis of its antioxidant activity[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(22): 191−200.]
[18] 武易星, 王燕, 叶志明, 等. 黑玉米多糖对糖尿病肾损伤小鼠的保护作用[J]. 现代食品科技, 2025, 41(8): 20−28. [WU Yixing, WANG Yan, YE Zhiming, et al. Protective effect of black corn polysaccharide on renal injury in diabetic mice[J]. Modern Food Science & Technology, 2025, 41(8): 20−28.]
[19] ZHAO Xin, SUN Jianbin, XIN Sixu, et al. Correlation between blood lipid level and osteoporosis in older adults with type 2 diabetes mellitus: A retrospective study based on inpatients in Beijing, China[J]. Biomolecules, 2023, 13(4): 616.
[20] 刘爱茹, 高娟娟, 刘德峰, 等. 健脾益气活血汤治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松的疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(11): 60−64. [LIU Airu, GAO Juanjuan, LIU Defeng, et al. Efficacy of spleen-invigorating, qi-invigorating and blood-invigorating decoction in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 51(11): 60−64.]
[21] LEMMER I L, WILLEMSEN N, HILAL N, et al. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders[J]. Molecular Metabolism, 2021, 47: 101169.
[22] WONGDEE K, KRISHNAMRA N, CHAROENPHANDHU N. Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: Negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption[J]. The Journal of Physiological Sciences, 2017, 67(1): 71−81.
[23] 田欣, 陈珺, 黄慧灵, 等. 橘红素对去卵巢大鼠子宫及血清激素、骨代谢和炎症因子的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(4): 249−255. [TIAN Xin, CHEN Jun, HUANG Huiling, et al. Effects of tangeretin on uterus, serum hormones, bone metabolism and inflammatory factors in ovariectomized rats[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2023, 37(4): 249−255.]
[24] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(11): 1263−1272. [ZHANG Mengmeng. Expert consensus of clinical application of the bone metabolic and biochemical markers, by Osteoporosis Committee of Chinese Gerontological Society[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(11): 1263−1272.]
[25] CHRISTAKOS S. Recent advances in our understanding of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 regulation of intestinal calcium absorption[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2012, 523(1): 73−76.
[26] GHODSI M, LARIJANI B, ALI K A, et al. Mechanisms involved in altered bone metabolism in diabetes: A narrative review[J]. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 2016, 15(1): 52.
[27] MATTIA L, DAVIS S, MARK-WAGSTAFF C, et al. Utility of PINP to monitor osteoporosis treatment in primary care, the POSE study (PINP and Osteoporosis in Sheffield Evaluation)[J]. Bone, 2022, 158: 116347.
[28] 李跃, 于玮炜, 高宏飞. OPG/RANKL/RANK 系统对牙槽骨改建的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(11): 1294−1298. [LI Yue, YU Weiwei, GAO Hongfei. Research progress in osteoprotectin/receptor activator of nuclear factor-κB ligand/receptor activator of nuclear factor-κB system on alveolar bone remodeling[J]. Journal of Changchun University of Chinese Medicine, 2024, 40(11): 1294−1298.]
[29] FREEMAN C, A S M D, A S P. Unraveling the intricacies of OPG/RANKL/RANK biology and its implications in neurological disorders: A comprehensive literature review[J]. Molecular Neurobiology, 2024, 61(12): 10656−10670.
[30] NI Xiangmin, WU Bin, LI Shuo, et al. Equol exerts a protective effect on postmenopausal osteoporosis by upregulating OPG/RANKL pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 108: 154509.
[31] 王燕, 刘岩, 张伟, 等. 绝经后 2 型糖尿病患者骨质疏松影响因素及骨转换特点[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(9): 1506−1508. [WANG Yan, LIU Yan, ZHANG Wei, et al. Factors of bone mass and bone turnover characteristics in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(9): 1506−1508.]
[32] GOSSIEL F, UGUR A, PEEL N F A, et al. The clinical utility of TRACP-5b to monitor anti-resorptive treatments of osteoporosis[J]. Osteoporosis International, 2022, 33(6): 1357−1363.
[33] TSAO H M, HUANG M C, LIU T H, et al. Association of bone turnover markers and craving reduction in patients with alcohol use disorder during withdrawal: Exploring the role of bone-brain axis[J]. Alcohol, Clinical & Experimental Research, 2024, 48(12): 2294−2302.
[34] 杨明明, 张友生, 姚媛莉, 等. 利拉鲁肽联合阿仑膦酸钠治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松症的效果[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(6): 212−216. [YANG Mingming, ZHANG Yousheng, YAO Yuanli, et al. Effect of liraglutide combined with alendronate sodium on type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2024, 39(6): 212−216.]
[35] 滕加文, 陈文明, 李宝锋. 加味右归丸联用骨康胶囊治疗糖尿病骨质疏松的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(12): 89−92. [TENG Jiawen, CHEN Wenming, LI Baofeng. Clinical study on the treatment of diabetic osteoporosis with Jiawei Yougui Pill combined with Gukang Capsule[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 52(12): 89−92.]
[36] 武艺, 安梓栋, 庞永杰, 等. miR-129-3p 模拟物对尾吊小鼠发生骨流失的影响[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(4): 703−709. [WU Yi, AN Zidong, PANG Yongjie, et al. Effect of miR-129-3p

mimetic on bone loss in tail-suspended mice[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2025, 41(4): 703−709.]
[37] 吴天秀, 廖进民, 陈艳, 等. 氟化物对幼年大鼠股骨生物力学参数的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(11): 1967−1970. [WU Tianxiu, LIAO Jinmin, CHEN Yan, et al. Effects of fluorid on biomechanical parameters of the femur in young rats[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(11): 1967−1970.]
[38] 王云飞, 王会方, 史栋梁, 等. 金丝桃苷激活 Sirt1/AMPK 自噬通路改善糖尿病骨质疏松大鼠骨代谢和骨结构的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 434−444. [WANG Yunfei, WANG Huifang, SHI Dongliang, et al. Hyperoside improves bone metabolism and bone structure in diabetic osteoporosis rats *via* Sirt1/AMPK signaling pathway[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2023, 39(3): 434−444.]
[39] TOBEIHA M, MOGHADASIAN M H, AMIN N, et al. RANKL/RANK/OPG pathway: A mechanism involved in exercise-induced bone remodeling[J]. BioMed Research International, 2020, 2020(1): 6910312.
[40] LIANG Qilin, XU Huange, YU Long, et al. Binding-induced fibrillogenesis peptide inhibits RANKL-mediated osteoclast activation against osteoporosis[J]. Biomaterials, 2023, 302: 122331.
[41] 刘馨鸿, 郭超, 宋冰, 等. 基于 JNK-OPG/RANKL 信号轴探讨萸蓉壮骨膏对绝经后骨质疏松大鼠的骨保护机制[J/OL]. 中国骨质疏松杂志, 1−15[2025-04-28]. https://link.cnki.net/urlid/11.3701.R.20240921.1432.002. [LIU Xinhong, GUO Chao, SONG Bing, et al. Exploring the bone protection mechanism of Cistanche Zhuang Bone Paste on postmenopausal osteoporosis rats based on JNK-OPG/RANKL signaling axis[J/OL]. Chinese Journal of Osteoporosis, 1−15[2025-04-28]. https://link.cnki.net/urlid/11.3701.R.20240921.1432.002.]