

# 食品中锶功能的研究进展

黄胥莱, 高亚男, 张养东, 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), 农业农村部奶及奶制品质量监督检验测试中心(北京), 动物营养学国家重点实验室, 北京 100193)

**摘要:** 锶对人体健康具有重要意义, 其参与多种生理功能和生化效应, 在保健品和天然药物的开发方面具有巨大发展前景。锶不仅对骨骼、龋齿和心血管疾病具有预防作用, 还能维持生殖健康。此外, 越来越多的研究证实锶还具有抗炎、抗氧化、抑制脂肪生成、抗癌、抗糖尿病、促进血管生成及保护心脏等多种功能。本文综述了锶与钙的关系、锶的安全性和安全阈值及其主要的生理功能, 以为富锶食品的开发和锶在营养学领域的应用提供理论依据。

**关键词:** 食品; 锶; 生理功能; 机体健康

## Research Progress on Strontium Function in Foods

HUANG Xulai, GAO Yanan, ZHANG Yangdong, WANG Jiaqi, ZHENG Nan\*

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

**Abstract:** Strontium is of great significance to human health and participates in various physiological functions and biochemical effects. It has great prospects in the development of health products and natural medicines. Strontium not only has a protective effect on bone diseases, dental caries and cardiovascular diseases, but also maintains reproductive health. In addition, more and more studies have confirmed that strontium also has many functions such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-adipogenesis, anti-cancer, anti-diabetes, pro-angiogenesis and heart protecting functions. In order to provide a theoretical basis for the development of strontium rich foods and the application of strontium in nutrition, this paper reviews the relationship between strontium and calcium, the safety of strontium, and its safety threshold and major physiological functions.

**Keywords:** foods; strontium; physiological functions; body health

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220712-133

中图分类号: TS201.2

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2023)15-0397-10

引文格式:

黄胥莱, 高亚男, 张养东, 等. 食品中锶功能的研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(15): 397-406. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220712-133. <http://www.spkx.net.cn>

HUANG Xulai, GAO Yanan, ZHANG Yangdong, et al. Research progress on strontium function in foods[J]. Food Science, 2023, 44(15): 397-406. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220712-133. <http://www.spkx.net.cn>

锶(strontium, Sr)在自然界和人体组织中普遍存在,是地壳中含量仅次于钙的碱土金属<sup>[1]</sup>。人体锶的摄入量主要取决于饮食中的锶含量,正常成年人每天摄入

的膳食锶质量约为2~4 mg,其中0.7~2.0 mg来自饮用水,1.2~2.3 mg来自食物(蔬菜、谷类、坚果和乳制品)<sup>[2-3]</sup>。人体内的锶大部分经口摄入,少量的锶可通过皮肤、肺

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 中国农业科学院科技创新工程项目(ASTIP-IAS12); 现代农业产业技术体系建设专项(CARS36)

第一作者简介: 黄胥莱(2000—)(ORCID: 0000-0002-1309-6617),女,硕士研究生,研究方向为奶产品营养功能评价。

E-mail: huangxulai\_2000@163.com

\*通信作者简介: 郑楠(1980—)(ORCID: 0000-0002-5365-9680),女,研究员,博士,研究方向为牛奶营养品质。

Email: zhengnan@caas.cn

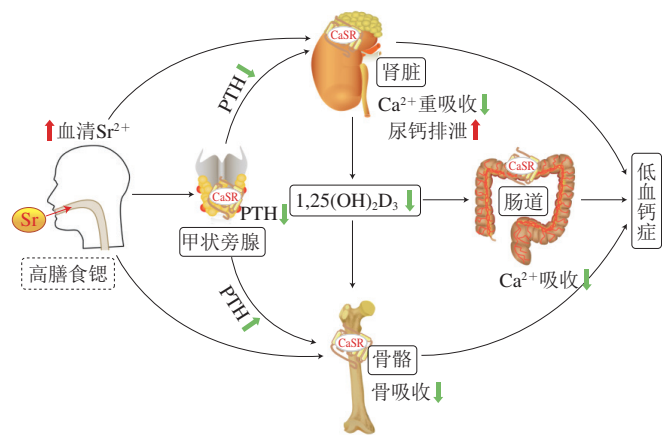
等组织进入人体,由消化道吸收并经血液循环代谢后,最终以粪便、尿液、汗液、乳汁及头发脱落等形式排出体外<sup>[4]</sup>。锶在人体中以 $\text{Sr}^{2+}$ 形式存在,在正常成人中约含320 mg,99%以上分布在骨骼和牙齿中,其余主要存在于血液、头发和肌肉等组织中<sup>[5]</sup>。骨锶和血锶不断交换,使人体中的锶始终维持在动态平衡状态。

锶的化学性质活泼,极易与氧气和水发生反应,在自然界中主要存在于天青石和菱锶矿等主要成分为硫酸锶(strontium sulfate,  $\text{SrSO}_4$ )或碳酸锶(strontium carbonate,  $\text{SrCO}_3$ )的天然锶矿中<sup>[6]</sup>。在自然状态下,锶主要包括4种稳定的天然同位素: $^{88}\text{Sr}$ (82.58%)、 $^{87}\text{Sr}$ (7.0%)、 $^{86}\text{Sr}$ (9.86%)和 $^{84}\text{Sr}$ (0.56%),及29种不稳定的放射性同位素<sup>[7]</sup>。大量体内外研究结果均表明,锶具有促进骨骼和牙齿健康生长、预防和治疗心血管疾病、调节生殖健康等多种生物学功能。此外,锶还与精神抑郁、老年痴呆、小儿麻痹、脑中风等多种疾病的发生密切相关<sup>[8]</sup>。因此,锶在预防和治疗某些重大疾病中发挥着不可替代的作用。本综述聚焦锶的生理功能,归纳总结锶与钙的关系、锶的安全性及安全阈值,以期为富锶产品的开发和锶在营养学领域的应用提供理论依据。

## 1 锶与钙的关系

锶是一种银白色碱土金属元素,原子序数为38,相对密度为2.63 g/mL,熔点为769 °C,沸点为1 384 °C,在元素周期表中与钙同位于第五周期、第IIA族,二者的理化性质相似。锶离子与钙离子虽然结构相似,但锶原子的体积是钙的2.2倍,这可能是导致二者在人与动物体中相互影响的原因之一。

锶和钙之间可能存在协同与拮抗关系。锶和钙对维持骨骼健康具有协同作用,Marie等<sup>[9]</sup>研究发现,低剂量的锶可以促进钙的吸收,降低骨质疏松患者的骨折率。锶能通过钙通道进入细胞,并可通过钙感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)调节细胞内钙水平<sup>[10-11]</sup>。此外,锶还可以通过激活CaSR从而在成骨细胞和破骨细胞的形成过程中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。锶和钙在维持骨骼健康方面还具有拮抗作用,Marie等<sup>[9]</sup>发现锶在高剂量下虽不会导致明显的中毒症状,但高膳食锶会产生不溶性磷酸锶,影响1,25-二羟基维生素 $\text{D}_3$ (1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )的合成和肠道对钙的吸收,导致低血钙症的发生(图1)。此外,锶还会通过离子交换替代骨羟基磷灰石中的钙,导致骨钙含量降低。另一项研究还表明,锶对骨再生的双重作用与钙的浓度有关,在体内和体外实验中均发现,锶在低剂量钙下抑制骨再生,在高剂量钙下促进骨再生<sup>[13]</sup>。



PTH.甲状旁腺激素(parathyroid hormone)。↑.促进; ↓.抑制; 图4同。

图1 高膳食锶诱发低血钙症的作用机制<sup>[9]</sup>

Fig. 1 Mechanism of hypocalcemia induced by high dietary strontium<sup>[9]</sup>

锶与钙之间的平衡主要取决于肠道吸收和骨转换<sup>[14]</sup>。研究发现,空肠是动物体吸收膳食锶的主要部位,其对 $^{85}\text{Sr}$ 与 $^{45}\text{Ca}$ 的吸收率之比约为0.6~0.7,肾对锶的清除量约为钙的3倍,这均与锶原子的体积较大有关<sup>[15-16]</sup>。锶和钙均可被小肠吸收,并由相似的蛋白质运输储存在骨组织中,且二者都是以肾脏排泄作为主要途径排出体外<sup>[17]</sup>。由于锶的电荷/尺寸比与钙相似,在骨骼或牙齿等结构中,锶可部分或完全替代钙离子与磷酸盐反应,从而有效增加骨矿物质密度,或者通过在牙齿硬组织上沉积矿物质,并在牙齿表面形成吸附层来保护牙釉质,防止牙釉质在摄入食物和饮料期间因与腐蚀性环境接触而溶解<sup>[18-19]</sup>。综上所述,机体中的锶和钙处于一个动态平衡状态,且锶对机体的作用受到钙/锶比值的影响,当稳态被破坏时,钙/锶比值降低对机体可能产生不利影响。锶对骨骼和牙齿等结构的积极影响与锶和钙的结构和理化性质相似及 $\text{Sr}^{2+}$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 与骨矿物质结构中周围阴离子的相互作用有关。

## 2 锶的安全性及安全阈值

### 2.1 锶的摄入量

人体锶的摄入量与饮食中的锶含量有关,不同食物中的锶含量不同(图2)。2012年,法国食品、环境和职业健康安全局进行了第二次总膳食研究(total diet study, TDS),从法国人通常食用的1 319个食物样本中确定了28种矿物质和微量元素的含量,研究结果显示,食用油、肉类、蛋类、乳制品等食品中锶离子的含量较低( $<1\text{ mg/kg}$ ),而海鲜类产品、水果和蔬菜及谷类等食品中锶离子的含量较高,为 $1\sim7\text{ mg/kg}$ <sup>[20]</sup>。

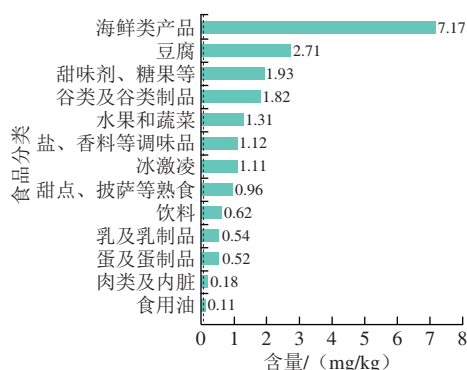


图2 不同食品中锶的含量<sup>[20]</sup>

Fig. 2 Strontium levels in different foods<sup>[20]</sup>

此外，人体中锶的摄入量还与性别和年龄有关（图3）。González-Weller等<sup>[21]</sup>通过电感耦合等离子体发射光谱法对西班牙加那利群岛居民饮食中锶离子的含量进行检测，并对居民每日锶的摄入量进行分析，研究结果显示，坚果中的锶含量较高，为（9.759±5.181）mg/kg，水中的锶质量浓度较低，为（0.121±0.099）mg/L；男性的锶摄入量比女性高，且在男性中，6~10岁年龄段人群的锶摄入量最低，为1.784 mg/d，35~44岁年龄段人群的锶摄入量最高，为2.277 mg/d；在女性中，18~24岁年龄段人群的锶摄入量最低，为1.679 mg/d，45~54岁年龄段人群的锶摄入量最高，为1.941 mg/d。

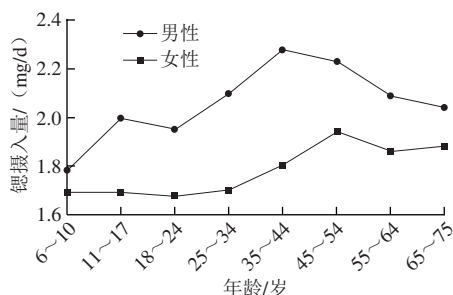


图3 锶的摄入量与性别和年龄的关系<sup>[21]</sup>

Fig. 3 Relationship between strontium intake and sex or age<sup>[21]</sup>

## 2.2 饮用水中的锶对人体健康的影响

锶离子带负电，可以和带负电或部分带负电食物中的生物聚合物（多糖、蛋白质）结合，在食品洗涤和烹饪的过程中，饮用水中的锶水平可能会影响食物中的锶水平<sup>[22]</sup>，我国公共饮用水中锶的质量浓度范围为0.005~3.110 mg/L，平均为0.360 mg/L，不同城市的锶质量浓度存在显著差异，婴儿、儿童、青少年和成人通过公共饮用水平均锶摄入量分别为0.273、0.503、0.633 mg/d和0.784 mg/d，按其他国家的每日总摄入量计算，我国公共饮用水每日锶摄入量占每日总摄入量的24%~42%<sup>[23]</sup>。

因此，饮用水中的锶对人体内的锶平衡至关重要。目前，世界卫生组织尚未制定饮用水中锶含量的标准值。部分国家和地区根据当地水中的锶含量结合其对人体健康的影响等因素，对饮用水中锶的含量进行了限量，但标准不统一。其中中国规定饮用水中锶的质量浓度下限是0.2 mg/L，美国关于饮用水的终生健康建议值上限为4.0 mg/L，加拿大规定饮用水中锶的最大可接受质量浓度为7.0 mg/L。

## 2.3 锶的毒理学研究进展

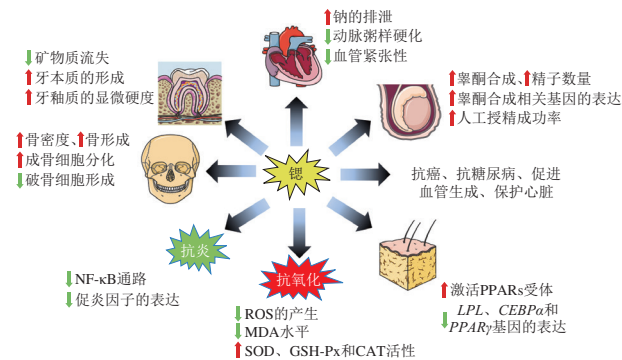
锶盐本身无毒，其安全性与钙的摄入量有关。Morohashi等<sup>[24]</sup>在大鼠饲料中添加不同剂量的碳酸锶（0、87.5、175、875 μmol/d），发现锶的剂量低于175 μmol/d时对大鼠骨中钙含量和钙代谢无毒性作用，且87.5 μmol/d组大鼠骨组织钙含量显著升高，但875 μmol/d组大鼠的钙代谢受到明显抑制，说明锶对大鼠钙代谢的药剂剂量和毒理剂量可能分别为87.5 μmol/d和175 μmol/d。Kroes等<sup>[25]</sup>给40~60 g断奶大鼠分别饲喂0、75、300、1 200 mg/kg  $m_b$ 和4 800 mg/kg  $m_b$ 的SrCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O，假设年轻大鼠每天消耗的饲料约为其体质量的10%，则每组饲喂的锶剂量分别为0、2.5、10、40 mg/kg  $m_b$ 和160 mg/kg  $m_b$ ，研究结果显示，0、2.5 mg/kg  $m_b$ 和10 mg/kg  $m_b$ 组大鼠均未出现不良反应，40 mg/kg  $m_b$ 组大鼠甲状腺质量虽显著增加，但甲状腺的结构和功能均未受到影响，160 mg/kg  $m_b$ 组雄性大鼠表现出甲状腺异常，且雌性大鼠的垂体质量和肝糖原水平均显著降低，因此锶对断奶大鼠的无可见有害作用水平（no observed adverse effect level, NOAEL）为40 mg/kg  $m_b$ 。基于此，世界卫生组织在《简明国际化学品评估文件》中规定锶的每日可耐受摄入量（tolerable daily intake, TDI）和基于健康的指导值为130 μg/kg  $m_b$ <sup>[26]</sup>。柠檬酸锶已作为膳食补充剂或非处方药应用于绝经后骨质疏松症的治疗，其推荐剂量为680 mg/d<sup>[27]</sup>。Chiu等<sup>[27]</sup>给SD大鼠灌胃不同剂量的柠檬酸锶（0、680、1 360 mg/kg  $m_b$ 和2 267 mg/kg  $m_b$ ），评估了柠檬酸锶对SD大鼠胚胎-胎儿发育的潜在毒理作用，发现2 267 mg/kg  $m_b$ 组大鼠眼睛和骨骼均发育异常，而其他剂量组大鼠未发现不良影响，因此柠檬酸锶对SD大鼠产前发育影响的NOAEL为1 360 mg/kg  $m_b$ 。假设年轻大鼠每天消耗的饲料约为其体质量的10%，则摄入1 360 mg/kg  $m_b$ 柠檬酸锶相当于摄入约43 mg/kg  $m_b$ 锶，这与Kroes等<sup>[25]</sup>的研究结果一致。

目前，在人体中尚鲜见因口服过多锶而导致中毒症状的报道，但结合动物实验数据可知，锶对机体产生危害的浓度远高于日常饮食中的锶含量，因此推测日常饮食中的锶含量不足以对人体产生危害。综上所述，人体中锶的摄入量除了与饮食中锶的含量有关外，还受性别和年龄的影响。前期研究证实锶的含量与人体健康息息相关，锶的缺乏或者过量都会对机体造成危害<sup>[28]</sup>，因此

有必要对锶进行一定的规范与限量,但是目前关于锶的毒理性研究主要集中在动物模型上,还缺乏相关的人类研究数据支撑,关于锶的最佳摄入量及其在人类健康中的最佳阈值还有待进一步探究。

### 3 锶的主要生理功能

锶在许多组织和器官中均发挥着重要的生理功能,包括促进骨骼健康、预防心血管疾病、调节生殖健康、抗龋齿、抗炎、抗氧化、抑制脂肪生成等作用。此外,锶还具有抗癌、抗糖尿病、促进血管生成和保护心脏等其他功能(图4)。



NF- $\kappa$ B. 细胞核因子 $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B); ROS. 活性氧 (reactive oxygen species); MDA. 丙二醛 (malondialdehyde); SOD. 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase); GSH-Px. 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase); CAT. 过氧化氢酶 (catalase); PPARs. 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors); LPL. 脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase); CEBPA $\alpha$ . CCAAT/增强子结合蛋白 $\alpha$  (CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$ ); PPAR $\gamma$ . 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$ ).

图4 锶的生理功能概括

Fig. 4 Overview of strontium physiological functions

#### 3.1 促进骨骼健康

骨骼是一种动态组织,其始终可以通过建模和重塑来维持功能<sup>[29]</sup>。在正常状态下,骨形成和骨吸收是相互耦合并保持平衡的,其中成骨细胞和破骨细胞在骨重塑过程中起关键作用<sup>[30]</sup>。成骨细胞在骨稳态中负责产生骨细胞间质成分,参与骨形成;破骨细胞通过分泌水解酶,溶解和吞噬骨成分,在骨稳态中负责骨吸收过程<sup>[31]</sup>。随着年龄的增长,骨吸收和骨形成之间的失衡会导致骨转化率和骨丢失的增加<sup>[32]</sup>。骨质疏松是一种以骨量减少、骨脆性和骨折风险增加为特征的疾病,现已成为严重且普遍的公共卫生问题之一<sup>[33]</sup>。

锶可通过参与多种途径调节成骨细胞和破骨细胞的水平,因此锶与骨骼的关系一直以来备受关注。氯化锶、柠檬酸锶和雷奈酸锶等均已证明对骨骼健康具有有益作用(表1)。

表1 不同种类锶对骨骼功能的影响

锶种类	模型	剂量	处理时间	影响	参考文献
乳酸锶	骨质疏松症患者	6.4 g/d	3个月~3年	增加骨密度,减轻骨痛	McCaslin等 <sup>[34]</sup>
碳酸锶	去卵巢大鼠	87.5 $\mu$ mol/d	2周	促进骨形成和骨吸收,但不能恢复至术前水平	Morohashi等 <sup>[35]</sup>
雷奈酸锶	实验性糖尿病大鼠	250 mg/kg	60 d	增加成骨细胞的活性和数量,促进OPN的表达	Matvienko等 <sup>[36]</sup>
1,6-二磷酸果糖锶	去卵巢大鼠	110、220、440 mg/kg	3个月	增加骨密度,改善骨微结构和骨强度,降低H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 和MDA水平,增加血清B-ALP含量,降低NTx和TRACP5b水平,抑制骨髓RANKL表达,促进OPG表达	Ma Bo等 <sup>[37]</sup>
柠檬酸锶	兔下颌骨牵引成骨模型	675 mg/(kg·d)	47 d	增加骨密度,增加骨骼的最大负荷,改善新骨的形成,缩短骨愈合的时间	Taylor等 <sup>[38]</sup>
氯化锶	大鼠关节软骨细胞	0.5、1、2、5、20、100 $\mu$ g/mL	72 h	提高ALP和BMP-4的表达水平	Zhang Jinfeng等 <sup>[39]</sup>
六水氯化锶	人骨髓基质细胞(腓骨和下颌骨)	0.011 3、13、130、360 mg/L	21 d	抑制ALP的表达,促进OPN和OCN基因的表达,促进细胞钙化结节的形成	Bizelli-Silveira等 <sup>[40]</sup>
海带多糖锶	人脐静脉内皮细胞和前成骨细胞	10、50、100、500 $\mu$ g/mL	21 d	促进VEGF和EGFL6的表达(内皮细胞),促进Colla1和OCN的表达(前成骨细胞);抑制IL-6的表达,促进ALP和CD31的表达(内皮+前成骨细胞)	Ma Fenbo等 <sup>[41]</sup>
葡萄糖酸锶	SD大鼠体外+体内实验	1.0 mmol/L+400 mg/(kg·d)	24 h+12周	促进成骨细胞分化,抑制破骨细胞形成	Dai Luping等 <sup>[42]</sup>

注: OPN. 骨桥蛋白 (osteopontin); H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 过氧化氢 (hydrogen peroxide); NTx. I型胶原N末端肽 (type I collagen crosslinked N-telopeptides); TRACP5b. 抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (tartarate-resistant acid phosphatase 5b); RANKL. 核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand); OPG. 骨保护素 (osteoprotegerin); BMP-4. 骨形态发生蛋白4 (bone morphogenetic protein 4); VEGF. 促血管生成因子 (vascular endothelial growth factor); EGFL6. 表皮生长因子样结构域蛋白6 (epidermal growth factor-like domain 6); Colla1. I型胶原 $\alpha$ 1 (collagen type I alpha 1); IL-6. 白细胞介素-6 (interleukin-6); OCN. 骨钙素 (osteocalcin); ALP. 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase); CD31. 血小板内皮细胞黏附分子-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1)。

Ma Fenbo等<sup>[41]</sup>研究发现,锶离子可通过促进成骨细胞生长和抑制破骨细胞形成,增加骨组织密度,大幅降低哺乳动物骨折的风险,其机制可能与锶提高骨特异性碱性磷酸酶 (bone-specific alkaline phosphatase, B-ALP) 活性的能力有关。锶可以促进间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 向成骨细胞分化,通过抑制核因子- $\kappa$ B受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK) 信号通路来抑制破骨细胞的活性<sup>[43]</sup>。此外,锶可以通过成骨细胞上的CaSR发挥作用,促进OPG的表达,抑制RANKL基因的表达,阻止RANKL与RANK的结合,进而抑制破骨细胞的分化和活性<sup>[44]</sup>。体内研究表明,雷奈酸锶处理可使去卵巢 (ovariectomy, OVX) 大鼠表现出骨形成增加和骨吸收减少的特征,从而防止骨小梁丢失并改善骨微结构和强度<sup>[45]</sup>。体外实验表明,锶可以通过激活Ras/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路和下游转录因子 (runt-related transcription factor 2,

Runx2)促进MSCs的成骨分化<sup>[46]</sup>。雷奈酸锶对原代大鼠和人成骨细胞的生成和活性有积极作用,其可促进前成骨细胞的复制并减少成骨细胞的凋亡<sup>[47-48]</sup>。锶可以通过下调Wnt通路抑制剂的表达,阻止 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的降解<sup>[49]</sup>,促进碱性磷酸酶<sup>[50]</sup>、I型胶原蛋白<sup>[51]</sup>、骨唾液酸蛋白(bone sialoprotein, BSP)和OCN<sup>[52]</sup>等成骨细胞分化标志物的表达,对骨形成起促进作用。Rybychyn等<sup>[53]</sup>研究发现,锶通过刺激PI3K/Akt通路和降低硬化蛋白(sclerostin, SOST)的表达激活经典Wnt通路,从而进一步促进成骨细胞的分化,抑制成骨细胞凋亡。此外,锶还可通过Wnt和活化T-细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFATc)/Maf途径促进MSCs分化为成骨细胞,从而导致骨形成和骨量增加<sup>[54]</sup>。

综上所述,锶可促进成骨细胞生长,同时抑制破骨细胞形成,在骨骼中具有双重药理作用。除雷奈酸锶外,许多锶盐也均具有预防骨质疏松症和保护骨骼的作用,对维持骨骼功能具有重要意义。

### 3.2 抗龋齿功能

龋齿是一种由溶解牙齿矿物质的有机酸引起的慢性多因素疾病,其与脱矿和再矿化之间的不平衡有关,会导致矿物质流失和牙齿硬物质组织的破坏,如果不及时治疗,可能引起蛀牙的发生<sup>[55]</sup>。Joseph等<sup>[56]</sup>研究报道,锶能提高仓鼠臼齿的抗龋齿能力。Curzon等<sup>[57]</sup>对美国威斯康星州的1 313名12~14岁儿童进行龋齿检查,发现龋齿患病率与饮用水中锶质量浓度呈二次曲线关系,且饮用水中锶质量浓度为5~6 mg/L的城镇儿童龋齿患病率最低。

羟基磷灰石是牙釉质和牙本质中主要的无机成分,牙本质中的龋齿缺陷和牙釉质的丧失可能会影响牙髓的质量,从而导致牙齿强度下降和脆性增加。Okayama等<sup>[58]</sup>将羟基磷灰石在1.0 mol/L硝酸锶中浸泡24 h,发现与未经处理的羟基磷灰石相比,其模量和弯曲强度均有所上升。Dai Linlu等<sup>[59-60]</sup>研究发现,在羟基磷灰石晶格中掺入锶可以抑制羟基磷灰石的溶解,提高羟基磷灰石的生物活性和稳定性。牙釉质中的锶含量与饮用水和食物等外界环境中的锶含量密切相关<sup>[61]</sup>。当大鼠饮用水中锶质量浓度不高于10 mg/L时,牙釉质中的锶含量与饮用水中的锶含量呈正相关;当饮用水中的锶质量浓度高于10 mg/L时,牙釉质中的锶含量大约保持在300  $\mu\text{g/g}$   $m_0$ <sup>[62-63]</sup>。Wang Yinlin等<sup>[64]</sup>以人类牙釉质样品为研究对象,发现在酸性溶液中加入一定浓度的锶离子可以有效降低酸性溶液对牙釉质表面的侵蚀作用。

综上所述,锶具有抗龋齿能力,对维持牙齿健康具有重要意义。但是,目前锶对预防龋齿的作用机制尚不清楚,有待进一步研究。

### 3.3 预防心血管疾病

心血管疾病包括心律失常、冠心病、高血压和心肌梗死等疾病,是导致全球死亡率升高的主要原因之一<sup>[65]</sup>。含一定浓度锶的矿泉水可促进血管内皮细胞的增殖,影响内皮细胞中内皮素(endothelin, ET)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的分泌,降低血管紧张性<sup>[66]</sup>。梁国荣<sup>[67]</sup>和刘汉林<sup>[68]</sup>等分别分析了冠心病患者头发和全血中的锶水平,结果发现其锶水平均显著低于正常对照组。Dawson等<sup>[69]</sup>研究表明,钠/锶比值异常与多种心血管疾病相关,饮用水钠/锶比值和尿钠/锶比值分别与动脉粥样硬化发生率呈显著正相关和负相关,其作用机制可能是锶在肠内与钠存在竞争性吸收,锶的存在减少了人体对钠的吸收,增加了人体内钠的排泄,从而对心血管疾病起到预防作用。李牧等<sup>[70]</sup>以自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)为研究对象,发现锶可减少SHR血压的波动,延缓其血压升高,从而预防高血压,其作用机制可能是锶盐通过抑制NF- $\kappa$ B通路,抑制血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等的表达,从而减轻血管壁损害。李牧等<sup>[71]</sup>以高脂饲养的实验性兔为研究对象,发现锶可预防动脉粥样硬化的斑块形成,其作用机制可能与减轻血管内皮损伤及改善脂质代谢有关。Tang Yi等<sup>[72]</sup>对5 432名孕妇进行调研发现,妊娠高血压风险增加与尿锶水平较低显著相关,且在35岁以下的年轻孕妇中这种相关性更显著,说明锶在预防妊娠高血压的发生中起重要作用。综上所述,锶可以通过在肠内与钠竞争性吸收,抑制NF- $\kappa$ B通路,减少VCAM-1和ICAM-1的表达,进而发挥预防心血管疾病的作用。

### 3.4 调节生殖健康

世界卫生组织预测,不孕不育或将成为21世纪继肿瘤和心血管疾病的第三大疾病。目前,全世界约有4 850万对夫妇受到不孕不育的影响<sup>[73]</sup>。在我国,不孕不育发病率高达25%,且呈上升趋势<sup>[74]</sup>。因此,维持和调节生殖健康十分重要。Marín-Briggiler等<sup>[75]</sup>研究报道,  $\text{Sr}^{2+}$ 能有效替代 $\text{Ca}^{2+}$ 维持人类精子获能。Okada等<sup>[76]</sup>研究了氯化锶处理后猪精子活力、顶体形态及受精能力的变化,发现锶离子对猪精子的受精能力变化有积极影响。Feng Yu等<sup>[77]</sup>研究表明,1,6-二磷酸果糖锶(strontium fructose 1,6-diphosphate, FDP-Sr)能通过调节睾丸中P450胆固醇侧链裂解酶(P450 cholesterol side chain cleavage, P450scc)和 $3\beta$ -羟基类固醇脱氢酶( $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase,  $3\beta$ -HSD)基因的表达,缓解腺嘌呤诱导的男性性腺功能减退。胡莹莹等<sup>[78]</sup>以大鼠为研究对象,发现FDP-Sr可以改善少精子症,增加附睾精子数量和睾丸内酶活性,提高睾酮含量,改善

睾丸功能。Miao Yu等<sup>[79]</sup>评估了非放射性锶暴露与人类精液质量之间的关系,发现尿锶浓度与精子计数、浓度和活性呈显著正相关,说明以锶离子形式存在的非放射性锶对精液质量有积极影响。除了与男性生殖健康有关外,锶还会影响女性卵细胞的功能。吕应梅<sup>[80]</sup>报道,锶是构成细胞膜的必需成分,缺锶会对卵细胞的形成造成影响,即使形成了卵细胞质量也不高,甚至出现虽受孕却极易流产的现象。研究表明,与钙离子载体处理观察到的钙振荡模式相比,氯化锶处理的钙振荡模式与自然受精过程中的模式更为相似<sup>[81]</sup>。据相关研究报道,对不孕患者进行氯化锶治疗可以使其成功怀孕并分娩,且这些婴儿从出生到12个月的身体和智力发育均正常<sup>[82-84]</sup>。Kim等<sup>[85]</sup>以8对受精率低或完全受精失败的夫妇为研究对象,发现用氯化锶激活卵母细胞后,受精率和高质量卵裂胚胎的比例增加。临床试验结果表明,在胞浆内单精子注射后,用含有锶离子的培养液激活人工卵母细胞可以提高受精率、临床妊娠率和活产率<sup>[86-87]</sup>。

综上所述,锶不仅对提高人类精液质量有积极作用,还可以通过抑制氧化应激、调节睾酮和睾酮合成相关基因的表达水平等方式来改善男性生殖健康。此外,锶还会影响女性卵细胞的形成和功能,对人工授精成功率的提高和不孕不育的预防及治疗均具有重要意义。

### 3.5 抗炎功能

炎症是机体对体内外伤害性刺激所产生的一种防御反应,可能会导致各种疾病的发生。锶具有抗炎作用,可被用于减轻炎症造成的组织损伤。小鼠颅骨溶解模型中,锶可以通过抑制NF- $\kappa$ B通路的激活,从而抑制促炎因子IL-1 $\beta$ 的表达<sup>[88]</sup>。在骨关节炎大鼠模型中,锶通过降低大鼠关节液中IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的水平发挥抗炎镇痛作用<sup>[89]</sup>。在实验性骨关节炎犬模型中,发现雷奈酸锶可以通过抑制软骨中关键蛋白酶和滑膜中IL-1 $\beta$ 的表达,促进关节炎大鼠的镇痛,进而发挥其抗炎作用<sup>[90]</sup>。在酵母多糖诱导的颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)炎症大鼠模型中,雷奈酸锶可以通过降低TNF- $\alpha$ 的表达来发挥其抗炎镇痛作用,且该疾病模型的作用机制独立于IL-1 $\beta$ /血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达<sup>[91]</sup>。在体外实验中,杜仲多糖较杜仲多糖更有利于促进巨噬细胞的增殖,降低IL-1 $\beta$ 的表达水平,在调节骨免疫环境方面发挥抗炎作用<sup>[92]</sup>。Wei Lingfei等<sup>[93]</sup>研究发现,锶离子还可以降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的促炎因子的表达,并抑制人牙周膜细胞的早期成骨分化。Yu Hao等<sup>[94]</sup>以大鼠胫骨的软骨细胞为研究对象,发现无论是否存在IL-1 $\beta$ ,雷奈酸锶均可以抑制软骨细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,

促进II型胶原(type II collagen, Col-II)、聚集蛋白聚糖(aggrecan)和蛋白聚糖(proteoglycan, PG)的合成,并减弱IL-1 $\beta$ 诱导的 $\beta$ -catenin含量的增加,从而减轻炎症反应。

综上所述,锶在体内和体外均可发挥抗炎作用。但目前针对锶抗炎作用的研究对象主要集中在动物模型上,还缺乏相关的人类研究数据支持。

### 3.6 抗氧化功能

氧化应激可以看作是氧化剂和抗氧化剂之间的失衡,ROS的过量产生和细胞抗氧化防御系统的缺乏都会导致内源性氧化应激<sup>[95]</sup>。ROS过量积累时会诱导组织细胞脂质过氧化、DNA氧化损伤、细胞膜的完整性被破坏甚至细胞凋亡,最终导致机体产生疾病<sup>[96-97]</sup>。Barneo-Caragol等<sup>[98]</sup>研究了正常妊娠过程中孕妇体内锶水平与氧化应激之间的关系,发现在妊娠晚期时锶的水平极显著增加,其可能与怀孕期间生理上发生的氧化损伤升高有关。在去卵巢大鼠模型中,雷奈酸锶可降低大鼠的MDA水平,增加SOD、GSH-Px和CAT活性,对大鼠的氧化损伤具有预防作用<sup>[99]</sup>。在糖尿病大鼠模型中,FDP-Sr可以通过抑制ROS的产生,显著缓解糖尿病引起的细胞凋亡和血清睾酮下降,进而发挥抗氧化作用<sup>[100]</sup>。目前,关于锶发挥抗氧化功能的作用机制研究较少,有待进一步挖掘。

### 3.7 抑制脂肪生成

骨髓MSC的脂肪细胞分化受PPAR $\gamma$ 2的控制,当PPAR $\gamma$ 2受到抑制时,会减少脂肪细胞分化;当PPAR $\gamma$ 2过表达或激活时会促进脂肪生成<sup>[101]</sup>。Vidal等<sup>[102]</sup>以人骨髓MSC为研究对象,发现锶可能通过激活脂肪细胞中的PPARs,从而抑制脂肪生成。体内外实验均表明,锶可以减少骨髓间充质细胞中脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)、增强子结合蛋白 $\alpha$ (enhancer-binding protein-alpha, CEBP $\alpha$ )和PPAR $\gamma$ 等脂肪细胞基因的表达,从而抑制脂肪分化和脂肪形成<sup>[103]</sup>。目前,关于锶抑制脂肪生成的研究主要集中在骨组织中。

### 3.8 其他功能

除了以上的功能外,锶还具有抗癌、抗糖尿病、促进血管生成及保护心脏等多种作用。Bai Yansen等<sup>[104]</sup>研究发现,锶可减少多环芳烃暴露引起的染色体损伤,说明锶可能在预防癌症方面发挥重要作用。在肥胖型糖尿病小鼠模型中,锶可通过调节小鼠肾脏和胰腺中相关基因的表达降低血糖水平,并提高其对瘦素、胰岛素和脂联素等激素的耐受性,从而发挥抗糖尿病作用<sup>[105]</sup>。此外,锶还可以促进成骨和血管生成,刺激VEGF的表达<sup>[106-107]</sup>。在激素型胫骨头坏死动物模型中,雷奈酸锶可明显改善兔胫骨的病理损伤,促进VEGF的表达,其作用机制可能与转化生长因子(transforming growth factor,

TGF)- $\beta$ 1/BMP2通路的激活有关<sup>[108]</sup>。Xing Min等<sup>[109]</sup>将锶离子的复合水凝胶注入小鼠梗死的心肌中,发现锶离子可显著减轻脑缺血/再灌注(60/20 min)引起的功能恶化和疤痕形成,抑制心肌纤维化、促进血管生成并减少心肌细胞凋亡,揭示了锶离子对心脏的保护作用,同时也为缺血性心脏病的治疗提供了新方法。综上所述,锶具有多种有益功能,但对于其发挥各种功能的详细作用机制以及是否存在互作关系,还有待进一步挖掘。

#### 4 结 语

锶具有多种生理功能,包括促进骨骼健康、预防心血管疾病、调节生殖健康、抗龋齿、抗炎、抗氧化、抑制脂肪生成等作用。此外,大量动物研究也发现,锶还具有抗癌、抗糖尿病、促进血管生成和保护心脏等其他功能。人体中的锶主要通过食物和饮用水摄取,当锶摄入不足时可能会引起代谢紊乱、四肢乏力等症状,而锶摄入过量则可能导致低血钙症的发生。因此,适量的锶对维持人体健康具有重要意义。但是,目前许多结果都是基于动物模型或体外研究,关于食品中锶的安全限值、最佳摄入量及其在人类健康中的作用与作用机制仍需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] SEREGIN I V, KOZHEVNIKOVA A D. Distribution of cadmium, lead, nickel, and strontium in imbibing maize caryopses[J]. Russian Journal of Plant Physiology, 2005, 52(4): 565-569. DOI:10.1007/s11183-005-0084-8.
- [2] SCHROEDER H A, TIPTON I H, NASON A P. Trace metals in man: strontium and barium[J]. Journal of Chronic Diseases, 1972, 25(9): 491-517. DOI:10.1016/0021-9681(72)90150-6.
- [3] YEKTA S, SADEGHI M. Investigation of the Sr<sup>2+</sup> ions removal from contaminated drinking water using novel CaO NPs@MOF-5 composite adsorbent[J]. Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, 2018, 28(3): 1049-1064. DOI:10.1007/s10904-017-0765-8.
- [4] PILMANE M, SALMA-ANCANE K, LOCA D, et al. Strontium and strontium ranelate: historical review of some of their functions[J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 78: 1222-1230. DOI:10.1016/j.msec.2017.05.042.
- [5] SUNDARAMOORTHY P, KALAINATHAN S. Crystal growth and characterization studies of SMHP single crystal in silica gel medium and laser induced nucleation reduction process[J]. Biochemical Engineering Journal, 2007, 35(2): 244-249. DOI:10.1016/j.bej.2006.12.027.
- [6] GUPTA D K, DEB U, WALTHER C, et al. Strontium in the ecosystem: transfer in plants via root system[M]// GUPTA D K, DEB U, WALTHER C, et al. Behaviour of strontium in plants and the environment. Cham: Springer, 2018: 1-18. DOI:10.1007/978-3-319-66574-0\_1.
- [7] KUKE D, SHUJUAN L, YINGXUE H, et al. Simulating the transfer of strontium-90 from soil to leafy vegetables by using strontium-88[J]. Water Air & Soil Pollution, 2016, 227(11): 414. DOI:10.1007/s11270-016-3098-2.
- [8] KOODZIEJSKA B, STPIEŃ N, KOLMAS J. The influence of strontium on bone tissue metabolism and its application in osteoporosis treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(12): 6564. DOI:10.3390/IJMS22126564.
- [9] MARIE P J, AMMANN P, BOIVIN G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone[J]. Calcified Tissue International, 2001, 69(3): 121. DOI:10.1007/s002230010055.
- [10] CHATTOPADHYAY N, QUINN S J, KIFOR O, et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation[J]. Biochemical Pharmacology, 2007, 74(3): 438-447. DOI:10.1016/j.bcp.2007.04.020.
- [11] FERNÁNDEZ J M, MOLINUEVO M S, SEDLINSKY C, et al. Strontium ranelate prevents the deleterious action of advanced glycation endproducts on osteoblastic cells via calcium channel activation[J]. European Journal of Pharmacology, 2013, 706(1/2/3): 41-47. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.02.042.
- [12] PI M, QUARLES L D. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2004, 19(5): 862-869. DOI:10.1359/JBMR.040114.
- [13] 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]. Journal of Materials Chemistry B, 2018, 6(15): 2332-2339. DOI:10.1039/c8tb00306h.
- [14] 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. DOI:10.1007/s12576-016-0487-7.
- [15] MARCUS C S, LENGEMANN F W. Absorption of Ca<sup>45</sup> and Sr<sup>85</sup> from solid and liquid food at various levels of the alimentary tract of the rat[J]. Journal of Nutrition, 1962, 77: 155-160. DOI:10.1093/jn/77.2.155.
- [16] NIELSEN S P. The biological role of strontium[J]. Bone, 2004, 35(3): 583-588. DOI:10.1016/j.bone.2004.04.026.
- [17] VAN DEN BERKHOF Y S, GANT C M, MAATMAN R, et al. Correlations between plasma strontium concentration, components of calcium and phosphate metabolism and renal function in type 2 diabetes mellitus[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2018, 48(9): e12987. DOI:10.1111/eci.12987.
- [18] QUERIDO W, ROSSI A L, FARINA M. The effects of strontium on bone mineral: a review on current knowledge and microanalytical approaches[J]. Micron, 2016, 80: 122-134. DOI:10.1016/j.micron.2015.10.006.
- [19] WANG Y L, CHANG H H, CHIANG Y C, et al. Strontium ion can significantly decrease enamel demineralization and prevent the enamel surface hardness loss in acidic environment[J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2019, 118(1): 39-49. DOI:10.1016/j.jfma.2018.01.001.
- [20] MILLOUR S, NOËL L, CHEKRI R, et al. Strontium, silver, tin, iron, tellurium, gallium, germanium, barium and vanadium levels in foodstuffs from the Second French Total Diet Study[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2012, 25(2): 108-129. DOI:10.1016/j.jfca.2011.10.004.
- [21] GONZÁLEZ-WELLER D, RUBIO C, GUTIÉRREZ Á J, et al. Dietary intake of barium, bismuth, chromium, lithium, and strontium in a Spanish population (Canary Islands, Spain)[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 62: 856-868. DOI:10.1016/j.ftc.2013.10.026.
- [22] MELNYK L J, DONOHUE M J, PHAM M, et al. Absorption of strontium by foods prepared in drinking water[J]. Journal of Trace

- Elements in Medicine and Biology, 2019, 53: 22-26. DOI:10.1016/j.jtemb.2019.01.001.
- [23] PENG H, YAO F, XIONG S, et al. Strontium in public drinking water and associated public health risks in Chinese cities[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2021, 28(18): 23048-23059. DOI:10.1007/s11356-021-12378-y.
- [24] MOROHASHI T, SANO T, YAMADA S. Effects of strontium on calcium metabolism in rats I. a distinction between the pharmacological and toxic doses[J]. The Japanese Journal of Pharmacology, 1994, 64(3): 155-162. DOI:10.1254/jjp.64.155.
- [25] KROES R, DEN TONKELAAR E M, MINDERHOUD A, et al. Short-term toxicity of strontium chloride in rats[J]. Toxicology, 1977, 7(1): 11-21. DOI:10.1016/0300-483x(77)90033-6.
- [26] WATTS P, HOWE P. Strontium and strontium compounds[M]. World Health Organization, 2010: 30-31.
- [27] CHIU C Y, CHIU H C, LIU S H, et al. Prenatal developmental toxicity study of strontium citrate in Sprague Dawley rats[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2019, 101: 196-200. DOI:10.1016/j.yrtph.2018.12.003.
- [28] 位秀丽, 张秀琴, 周毅德. 锶与人体健康关系[J]. 微量元素与健康研究, 2020, 37(5): 70-72.
- [29] MANZINI B M, MACHADO L M R, NORITOMI P Y, et al. Advances in bone tissue engineering: a fundamental review[J]. Journal of Biosciences, 2021, 46(1): 1-18. DOI:10.1007/s12038-020-00122-6.
- [30] ALTMAN-SINGLES A R, JEONG Y, TSENG W J, et al. Intermittent parathyroid hormone after prolonged alendronate treatment induces substantial new bone formation and increases bone tissue heterogeneity in ovariectomized rats[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2017, 32(8): 1703-1715. DOI:10.1002/jbmr.3165.
- [31] KOŁODZIEJSKA B, STEPIEŃ N, KOLMAS J. The influence of strontium on bone tissue metabolism and its application in osteoporosis treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(12): 6564. DOI:10.3390/IJMS22126564.
- [32] TAN S, ZHANG B, ZHU X, et al. Deregulation of bone forming cells in bone diseases and anabolic effects of strontium-containing agents and biomaterials[J]. BioMed Research International, 2014, 2014: 814057. DOI:10.1155/2014/814057.
- [33] KHOSLA S, RIGGS B L. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis[J]. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America, 2005, 34(4): 1015-1030. DOI:10.1016/j.ecl.2005.07.009.
- [34] MCCASLIN F E, JANES J M. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis[C]// Proceedings of Staff Meetings of the Mayo Clinic, 1959, 34: 329-334.
- [35] MOROHASHI T, SANO T, HARAI K, et al. Effects of strontium on calcium metabolism in rats II. strontium prevents the increased rate of bone turnover in ovariectomized rats[J]. The Japanese Journal of Pharmacology, 1995, 68(2): 153-159. DOI:10.1254/jjp.68.153.
- [36] MATVIEIENKO L M, MATVIEIENKO R Y, FASTOVETS O O. Effects of strontium ranelate on alveolar bone in rats with experimental diabetes mellitus[J]. Wiadomości Lekarskie Medical News, 2022, 75: 151-155.
- [37] MA Bo, ZHANG Qi, WU Di, et al. Strontium fructose 1,6-diphosphate prevents bone loss in a rat model of postmenopausal osteoporosis via the OPG/RANKL/RANK pathway[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2012, 33(4): 479-489. DOI:10.1038/aps.2011.177.
- [38] TAYLOR B A, BEZUHLY M, BRACE M, et al. Effect of strontium citrate on bone consolidation during mandibular distraction osteogenesis[J]. The Laryngoscope, 2017, 127(7): E212-218. DOI:10.1002/lary.26623.
- [39] ZHANG Jinfeng, ZHU Xiaoyan, KONG Yezi, et al. Strontium stimulates alkaline phosphatase and bone morphogenetic protein-4 expression in rat chondrocytes cultured *in vitro*[J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2019, 55: 15-19. DOI:10.1016/j.jtemb.2019.05.008.
- [40] BIZELLI-SILVEIRA C, ABILDTRUP L A, SPIN-NETO R, et al. Strontium enhances proliferation and osteogenic behavior of bone marrow stromal cells of mesenchymal and ectomesenchymal origins *in vitro*[J]. Clinical and Experimental Dental Research, 2019, 5(5): 541-550. DOI:10.1002/cre2.221.
- [41] MA Fenbo, ZHANG Yuanjun, HU Liqiu, et al. Strontium *Laminarin* polysaccharide modulates osteogenesis-angiogenesis for bone regeneration[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 181: 452-461. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.03.136.
- [42] DAI Luping, CHEN Xuemei, XIONG Yu, et al. Strontium gluconate potentially promotes osteoblast development and restores bone formation in glucocorticoid-induced osteoporosis rats[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2021, 554: 33-40. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.02.100.
- [43] SAIDAK Z, MARIE P J. Strontium signaling: molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2012, 136(2): 216-226. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.07.009.
- [44] NAGY V, PENNINGER J M. The RANKL-RANK story[J]. Gerontology, 2015, 61(6): 534-542. DOI:10.1159/000371845.
- [45] BAIN S D, JEROME C, SHEN V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants[J]. Osteoporosis International, 2009, 20(8): 1417-1428. DOI:10.1007/s00198-008-0815-8.
- [46] PENG S, ZHOU G, LUK K D, et al. Strontium promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the Ras/MAPK signaling pathway[J]. Cellular Physiology & Biochemistry, 2009, 23(1/2/3): 165-174. DOI:10.1159/000204105.
- [47] PENG S, LIU X S, WANG T, et al. *In vivo* anabolic effect of strontium on trabecular bone was associated with increased osteoblastogenesis of bone marrow stromal cells[J]. Journal of Orthopaedic Research, 2010, 28(9): 1208-1214. DOI:10.1002/jor.21127.
- [48] AMMANN P, SHEN V, ROBIN B, et al. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact male and female rats[J]. Osteoporosis International, 2002, 13: S24-S24.
- [49] YANG F, YANG D, TU J, et al. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and *in vivo* bone formation by activating Wnt/ctenin signaling[J]. Stem Cells, 2011, 29(6): 981-991. DOI:10.1002/stem.646.
- [50] MARIE P J, HOTT M, MODROWSKI D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2005, 20(6): 1065-1074. DOI:10.1359/jbmr.2005.20.6.1065.
- [51] DELANNOY P, BAZOT D, MARIE P J. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice[J]. Metabolism-Clinical & Experimental, 2002, 51(7): 906-911. DOI:10.1053/meta.2002.33360.
- [52] BUEHLER J, CHAPPUIS P, SAFFAR J L, et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*) [J]. Bone, 2001, 29(2): 176-179. DOI:10.1016/s8756-3282(01)00484-7.



- [53] RYBCHYN M S, SLATER M, CONIGRAVE A D, et al. An Akt-dependent increase in canonical Wnt signaling and a decrease in sclerostin protein levels are involved in strontium ranelate-induced osteogenic effects in human osteoblasts[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(27): 23771-23779. DOI:10.1074/jbc.M111.251116.
- [54] SAIDAK Z, HAÏ E, MARTY C, et al. Strontium ranelate rebalances bone marrow adipogenesis and osteoblastogenesis in senescent osteopenic mice through NFATc/Maf and Wnt signaling[J]. *Aging Cell*, 2012, 11(3): 467-474. DOI:10.1111/j.1474-9726.2012.00804.x.
- [55] WONG A, SUBAR P E, YOUNG D A. Dental caries: an update on dental trends and therapy[J]. *Advances in Pediatrics*, 2017, 64(1): 307-330. DOI:10.1016/j.yapd.2017.03.011.
- [56] JOSEPH M, GEDALIA I, FUKS A. Effect of strontium and fluoride administration on caries resistance of hamster molars[J]. *Journal of Dental Research*, 1977, 56(8): 924-924.
- [57] CURZON M E J, SPECTOR P C, IKER H P. An association between strontium in drinking water supplies and low caries prevalence in man[J]. *Archives of Oral Biology*, 1978, 23(4): 317-321. DOI:10.1016/0003-9969(78)90025-0.
- [58] OKAYAMA S, AKAO M, NAKAMURA S, et al. The mechanical properties and solubility of strontium-substituted hydroxyapatite[J]. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 1991, 1(1): 11-17. DOI:10.3233/BME-1991-1103.
- [59] DAI Linlu, MEI Maylei, CHU Chunhung, et al. Mechanisms of bioactive glass on caries management: a review[J]. *Materials*, 2019, 12(24): 4183. DOI:10.3390/ma12244183.
- [60] DAI Linlu, NUDELMAN Fabio, CHU Chunhung, et al. The effects of strontium-doped bioactive glass and fluoride on hydroxyapatite crystallization[J]. *Journal of Dentistry*, 2021, 105: 103581. DOI:10.1016/j.jdent.2021.103581.
- [61] 任艳丽, 王建林. 锶的生物学效应研究进展[J]. *北京联合大学学报*, 2018, 32(1): 44-49.
- [62] SPECTOR P C, LANG C C, PARMETER D. Strontium in surface enamel of rat molars[J]. *Caries Research*, 1978, 12(5): 264-267. DOI:10.1159/000260343.
- [63] ELLIOTT J C. The problems of the composition and structure of the mineral components of the hard tissues[J]. *Current Orthopaedic Practice*, 1973, 93: 313-345. DOI:10.1097/00003086-197306000-00037.
- [64] WANG Yinlin, CHANG Haohueng, CHIANG Y C, et al. Strontium ion can significantly decrease enamel demineralization and prevent the enamel surface hardness loss in acidic environment[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2019, 118(1): 39-49. DOI:10.1016/j.jfma.2018.01.001.
- [65] PIPE A. Cardiovascular disease prevention: challenges remain; opportunities grow[J]. *Current Opinion in Cardiology*, 2018, 33(5): 498-499. DOI:10.1097/HCO.0000000000000551.
- [66] 蔺艳, 张莹茜, 盘强文, 等. 锶矿泉水对人血管内皮细胞的增殖和功能的影响[J]. *中国食品卫生杂志*, 2013, 25(2): 136-139. DOI:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.15.031.
- [67] 梁国荣, 沈吕南, 胡炳熊, 等. 肺心病和冠心病患者头发中微量元素的研究[J]. *上海第二医学院学报*, 1985(5): 324-327; 386.
- [68] 刘汉林. 冠心病全血微量元素谱的分析研究[D]. 济南: 山东大学, 1988: 73-91. DOI:10.7666/d.Y050588.
- [69] DAWSON E B, FREY M J, MOORE T D, et al. Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1978, 31(7): 1188-1197. DOI:10.1079/PNS19770057.
- [70] 李牧, 杨佳琳, 杨庭树, 等. 微量元素锶对幼年自发性高血压大鼠血压升高的预防作用及其作用机制探讨[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(12): 2259-2264. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2012.12.024.
- [71] 李牧, 杨佳琳, 杨庭树, 等. 微量元素锶对实验性兔动脉粥样硬化斑块形成的影响[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(12): 17-19; 22. DOI:10.3969/j.issn.1673-7210.2012.12.007.
- [72] TANG Yi, XIA Wei, XU Shunqing, et al. Association of urinary strontium levels with pregnancy-induced hypertension[J]. *Current Medical Science*, 2021, 41(3): 535-541. DOI:10.1007/s11596-021-2366-6.
- [73] AGARWAL A, MULGUND A, HAMADA A, et al. A unique view on male infertility around the globe[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2015, 13(1): 1-9. DOI:10.1186/s12958-015-0032-1.
- [74] ZHOU Z, ZHENG D, WU H, et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study[J]. *BJOG*, 2018, 125(4): 432-441. DOI:10.1111/1471-0528.14966.
- [75] MARÍN-BRIGGILER C I, VAZQUEZ-LEVIN M H, GONZALEZ-ECHVERRÍA F, et al. Strontium supports human sperm capacitation but not follicular fluid-induced acrosome reaction[J]. *Biology of Reproduction*, 1999, 61(3): 673-680. DOI:10.1095/biolreprod61.3.673.
- [76] OKADA K, PALMIERI C, DELLA SALDA L, et al. Viability, acrosome morphology and fertilizing capacity of boar spermatozoa treated with strontium chloride[J]. *Zygote*, 2008, 16(1): 49-56. DOI:10.1017/S0967199407004479.
- [77] FENG Yu, ZHANG Qi, DAI Dezai, et al. Strontium fructose 1,6-diphosphate rescues adenine-induced male hypogonadism and upregulates the testicular endothelin-1 system[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2007, 34(11): 1131-1137. DOI:10.1111/j.1440-1681.2007.04693.x.
- [78] 胡莹莹, 张琪, 马博, 等. 果糖二磷酸锶对雷公藤多甙所致的大鼠少精子症的治疗作用[J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(5): 396-400. DOI:10.13263/j.cnki.nja.2011.05.010.
- [79] MIAO Yu, LIU Lin, LIU Chong, et al. Urinary biomarker of strontium exposure is positively associated with semen quality among men from an infertility clinic[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 208: 111694. DOI:10.1016/j.ecoenv.2020.111694.
- [80] 吕应梅. 微量元素与人类生殖关系的研究状况[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2010, 8(2): 6-7. DOI:10.3969/j.issn.1672-2639.2010.02.004.
- [81] SUGANUMA R, WALDEN C M, BUTTERS T D, et al. Alkylated imino sugars, reversible male infertility-inducing agents, do not affect the genetic integrity of male mouse germ cells during short-term treatment despite induction of sperm deformities[J]. *Biology of Reproduction*, 2005, 72(4): 805-813. DOI:10.1095/biolreprod.104.036053.
- [82] CHEN J, QIAN Y, TAN Y, et al. Successful pregnancy following oocyte activation by strontium in normozoospermic patients of unexplained infertility with fertilisation failures during previous intracytoplasmic sperm injection treatment[J]. *Reproduction, Fertility and Development*, 2010, 22(5): 852-855. DOI:10.1071/RD09268.
- [83] KIM J W, CHOI J L, YANG S H, et al. Live birth after SrCl<sub>2</sub> oocyte activation in previous repeated failed or low fertilization rates after ICSI of frozen-thawed testicular spermatozoa: case report[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2012, 29(12): 1393-1396. DOI:10.1007/s10815-012-9887-7.
- [84] KYONO K, NAKAJO Y, NISHINAKA C, et al. A birth from the transfer of a single vitrified-warmed blastocyst using intracytoplasmic sperm injection with calcium ionophore oocyte activation in a

- globozoospermic patient[J]. Fertility and Sterility, 2009, 91(3): 931. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.10.002.
- [85] KIM J W, KIM S D, YANG S H, et al. Successful pregnancy after SrCl<sub>2</sub> oocyte activation in couples with repeated low fertilization rates following calcium ionophore treatment[J]. Systems Biology in Reproductive Medicine, 2014, 60(3): 177-182. DOI:10.3109/19396368.2014.900832.
- [86] FAWZY M, EMAD M, MAHRAN A, et al. Artificial oocyte activation with SrCl<sub>2</sub> or calcimycin after ICSI improves clinical and embryological outcomes compared with ICSI alone: results of a randomized clinical trial[J]. Human Reproduction, 2018, 33(9): 1636-1644. DOI:10.1093/humrep/dey258.
- [87] NOROZI-HAFSHEJANI M, TAVALAEE M, AZADI L, et al. Effects of assisted oocyte activation with calcium-ionophore and strontium chloride on *in vitro* ICSI outcomes[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2018, 21(11): 1109. DOI:10.22038/ijbms.2018.30422.7331.
- [88] ZHU S, HU X, TAO Y, et al. Strontium inhibits titanium particle-induced osteoclast activation and chronic inflammation via suppression of NF- $\kappa$ B pathway[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 1-11. DOI:10.1038/srep36251.
- [89] DE MELO NUNES R, MARTINS M R, DA SILVA JUNIOR F S, et al. Strontium ranelate analgesia in arthritis models is associated to decreased cytokine release and opioid-dependent mechanisms[J]. Inflammation Research, 2015, 64(10): 781-787. DOI:10.1007/s00011-015-0860-7.
- [90] PELLETIER J P, KAPOOR M, FAHMI H, et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 $\beta$  in the synovium[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2013, 72(2): 250-257. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201710.
- [91] ALVES S M, ABREU S C, LEMOS J C, et al. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of strontium ranelate on the zymosan-induced temporomandibular joint inflammatory hypernociception in rats depend on TNF- $\alpha$  inhibition[J]. Pharmacological Reports, 2017, 69(4): 764-772. DOI:10.1016/J.PHAREP.2017.03.007.
- [92] DENG Y, MA F, RUIZ-ORTEGA L I, et al. Fabrication of strontium *Eucommia ulmoides* polysaccharides and *in vitro* evaluation of their osteoimmunomodulatory property[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 140: 727-735. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.08.145.
- [93] WEI Lingfei, JIANG Yuxi, ZHOU Wenjuan, et al. Strontium ion attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory cytokine expression and lipopolysaccharide-inhibited early osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells[J]. Journal of Periodontal Research, 2018, 53(6): 999-1008. DOI:10.1111/jre.12599.
- [94] YU Hao, LIU Yan, YANG Xiangwen, et al. The anti inflammation effect of strontium ranelate on rat chondrocytes with or without IL-1 $\beta$  *in vitro*[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2022, 23(3): 1-10. DOI:10.3892/etm.2022.11131.
- [95] OTT M, GOGVADZE V, ORRENIUS S, et al. Mitochondria, oxidative stress and cell death[J]. Apoptosis, 2007, 12(5): 913-922. DOI:10.1007/s10495-007-0756-2.
- [96] KAWATA A, MURAKAMI Y, SUZUKI S, et al. Anti-inflammatory activity of  $\beta$ -carotene, lycopene and tri-*N*-butylborane, a scavenger of reactive oxygen species[J]. In Vivo, 2018, 32(2): 255-264. DOI:10.21873/invivo.11232.
- [97] RAO P S, KALVA S, YERRAMILI A, et al. Free radicals and tissue damage: role of antioxidants[J]. Free Radicals & Antioxidants, 2011, 1(4): 2-7. DOI:10.5530/ax.2011.4.2.
- [98] BARNEO-CARAGOL C, MARTÍNEZ-MORILLO E, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ S, et al. Strontium and oxidative stress in normal pregnancy[J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2018, 45: 57-63. DOI:10.1016/j.jtemb.2017.09.021.
- [99] YALIN S, SAGIR O, COMELEKOGLU U, et al. Strontium ranelate treatment improves oxidative damage in osteoporotic rat model[J]. Pharmacological Reports, 2012, 64(2): 396-402. DOI:10.1016/S1734-1140(12)70780-6.
- [100] TANG X Y, ZHANG Q, DAI D Z, et al. Effects of strontium fructose 1,6-diphosphate on expression of apoptosis-related genes and oxidative stress in testes of diabetic rats[J]. International Journal of Urology, 2008, 15(3): 251-256. DOI:10.1111/j.1442-2042.2007.01980.x.
- [101] SADIE-VAN GIJSEN H, HOUGH F S, FERRIS W F. Determinants of bone marrow adiposity: the modulation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 activity as a central mechanism[J]. Bone, 2013, 56(2): 255-265. DOI:10.1016/j.bone.2013.06.016.
- [102] VIDAL C, GUNARATNAM K, TONG J, et al. Biochemical changes induced by strontium ranelate in differentiating adipocytes[J]. Biochimie, 2013, 95(4): 793-798. DOI:10.1016/j.biochi.2012.11.008.
- [103] FOURNIER C, PERRIER A, THOMAS M, et al. Reduction by strontium of the bone marrow adiposity in mice and repression of the adipogenic commitment of multipotent C3H10T1/2 cells[J]. Bone, 2012, 50(2): 499-509. DOI:10.1016/j.bone.2011.07.038.
- [104] BAI Yansen, FENG Wei, WANG Suhan, et al. Essential metals zinc, selenium, and strontium protect against chromosome damage caused by polycyclic aromatic hydrocarbons exposure[J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(2): 951-960. DOI:10.1021/acs.est.5b03945.
- [105] MAEHIRA F, ISHIMINE N, MIYAGI I, et al. Anti-diabetic effects including diabetic nephropathy of anti-osteoporotic trace minerals on diabetic mice[J]. Nutrition, 2011, 27(4): 488-495. DOI:10.1016/j.nut.2010.04.007.
- [106] KARGOZAR S, LOTFIBAKHSHAIESH N, AI J, et al. Strontium- and cobalt-substituted bioactive glasses seeded with human umbilical cord perivascular cells to promote bone regeneration via enhanced osteogenic and angiogenic activities[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 58: 502-514. DOI:10.1016/j.actbio.2017.06.021.
- [107] ZHAO F, LEI B, LI X, et al. Promoting *in vivo* early angiogenesis with sub-micrometer strontium-contained bioactive microspheres through modulating macrophage phenotypes[J]. Biomaterials, 2018, 178: 36-47. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.06.004.
- [108] PAN F Y, LI Z M, LIU X W, et al. Effect of strontium ranelate on rabbits with steroid-induced osteonecrosis of femoral head through TGF- $\beta$ 1/BMP2 pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(3): 1000-1006. DOI:10.26355/eurrev\_202002\_20150.
- [109] XING Min, JIANG Yun, BI Wei, et al. Strontium ions protect hearts against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Science Advances, 2021, 7(3): eabe0726. DOI:10.1126/sciadv.abe0726.