

茶多酚治疗骨质疏松症的研究进展

车晓明¹ 陈亮^{1*} 顾勇¹ 吴雪花²

1. 苏州大学附属第一医院骨科, 江苏 苏州 215006

2. 青海省人民医院药学部, 西宁 810007

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 02-0235-06

摘要: 茶多酚是茶叶中所含有的多酚类化合物的总称, 是一种具有多种生物学活性的高效抗氧化剂, 研究发现茶多酚具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗辐射、抗高血脂、延缓衰老等药理和保健作用, 有关茶多酚的研究目前已成为药学领域的研究热点。近年来有研究认为茶多酚的抗氧化、抗炎功效使其在骨质疏松的预防及治疗方面起着重要的作用。本文就近年来国内外对茶多酚抗骨质疏松的作用及相关机制的研究进展作一综述。

关键词: 茶多酚; 骨质疏松; 抗氧化; 抗炎

Research progress in the treatment of osteoporosis using tea polyphenol

CHE Xiaoming¹, CHEN Liang¹, GU Yong¹, WU Xuehua²

1. Department of Orthopedic Surgery, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China

2. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, China

Corresponding author: CHEN Liang, Email: chenliang_1972@163.com

Abstract: Tea polyphenol is a general name of polyphenol compounds in the tea. It is the most potent antioxidant currently found, with multi-biological functions. Research shows that tea polyphenol has many pharmacological and healthy effects, such as anti-oxidant, anti-inflammatory, antitumor, radioprotective, antihyperlipidemic, and anti-aging. Tea polyphenol has become a hot research topic in the pharmaceutical field. In recent years, some studies have shown that the antioxidant and anti-inflammatory effects of tea polyphenol provide evidence of the prevention and treatment of osteoporosis. This review describes the effect of tea polyphenol on osteoporosis as well as its possible mechanism.

Key words: Tea polyphenols; Osteoporosis; Anti-oxidant; Anti-inflammatory

骨质疏松是一种以骨组织退化、骨量减少, 强度降低、脆性增加、易发生骨折为特征的慢性代谢性疾病, 成骨细胞与破骨细胞功能失衡是导致骨质疏松病理过程的直接原因。国内外研究已证实氧化应激是骨质疏松发病的重要因素, 氧化应激产生的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)对体内的成骨细胞、破骨细胞等氧敏感细胞的活性和功能均有影响^[1]。茶多酚(tea polyphenol, TP)在以往各种流行病学研究和临床实验都验证了其多种药用功效。伴随近年来氧化应激在骨质疏松发病机理中的研究深入, 抗氧化剂茶多酚预防和治疗骨质疏松逐渐成为国内外研究的热点之一。

1 茶多酚简介

茶多酚又名茶鞣质, 是茶叶中类多羟基酚类化合物的总称, 占茶叶总重量的 15% ~ 20%。主要包括儿茶素类、黄烷醇类、黄酮类等。其中以儿茶素含量最多, 在儿茶素成分中表儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin gallate, EGCG)是其中含量最丰富和药用活性最强的成分^[2], 其化学结构如图 1 所示。茶多酚化学结构中邻苯二酚结构决定了其具有高效捕获超氧阴离子能力, 决定其具有极强的清除自由基的能力, 它的氧化还原电位低, 其多邻位酚羟基可提供氢中断或终止自由基的链式反应。同时, 茶多酚可激活自由基的清除体系, 并可通过抑制氧化酶系、络合诱导氧化的过渡金属离子来抑制自由基的产生。茶多酚是一种纯天然的抗氧化剂, 其具有优越的抗氧化能力, 在流行病学调查、临床研究及体外

*通讯作者: 陈亮, Email: chenliang_1972@163.com

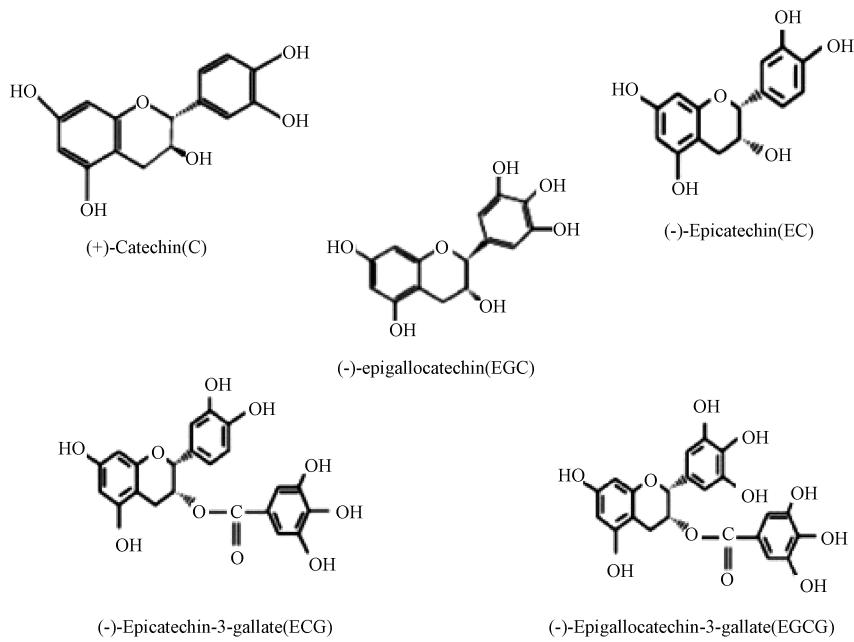


图 1 茶多酚活性成分

(摘自 Chatterjee A et al. Green tea: A boon for periodontal and general health. J Indian Soc Periodontol. 2012 16 (2):161-7)

茶多酚主要活性成分儿茶素 [(+)-Catechin , C] 由 4 种单体组成,它们分别是表没食子儿茶素没食子酸酯 [(-)-epigallocatechin gallate , EGCG]、表没食子儿茶素 [(-)-epigallocatechin , EGC]、表儿茶素没食子酸酯 [(-)-epicatechin gallate , ECG]、表儿茶素 [(-)-epicatechin , EC]

Fig. 1 Active compounds in tea polyphenol (From Chatterjee A et al. Green tea: A boon for periodontal and general health. J Indian Soc Periodontol. 2012 16(2):161-167)

The active compounds in tea polyphenol are from a group of polyphenols called catechins . Four catechins presented in tea polyphenol are : epigallocatechin gallate (EGCG) , epigallocatechin (EGC) , Epicatechin gallate (ECG) , and epicatechin (EC)

细胞培养证实,茶多酚在健康方面有诸多益处,具有抗氧化、抑制炎症、抗肿瘤、防衰老、抗辐射等药理功能^[3]。在茶多酚毒理方面 Isbrucker 等^[4]分别从基因毒性和致畸发育毒性角度动物实验分析 EGCG 毒性,结果显示小鼠体液分析未见任何基因毒性效应,致畸和发育毒性实验也发现没有导致畸形形成的影响。说明茶多酚具有很高的安全性。

2 茶多酚、氧化应激与骨质疏松

2.1 氧化应激与骨质疏松

在过去的 60 年骨质疏松症发病机制的研究中,雌激素作用的认识是骨科领域的重大突破。其研究在骨质疏松研究领域占了压倒性的优势。然而,伴随生理学在对衰老过程的研究,以及对与衰老相关的氧化应激的发现,提示骨质疏松发病机制是更为复杂的过程,需要我们重新评价对骨质疏松发病机制的传统观念^[5]。骨组织始终处于一个不断地

吸收、形成与重建的平衡过程中,在维持这种平衡中成骨细胞、破骨细胞发挥了重要作用,而雌激素水平的下降可打乱这种平衡,使得骨吸收超过骨形成。同时多种细胞因子通过自分泌和旁分泌调节成骨细胞、破骨细胞之间的平衡,一旦这种平衡失调就有可能发生骨质疏松。近年来的流行病学研究显示骨质疏松患者体内处于高氧化应激状态,同时血浆抗氧化剂水平明显降低。最近 Cervellati 等^[6]一项 191 名绝经后骨质疏松女性血清抗氧化标记物检测调查显示,骨质疏松患者体内脂氢过氧化物水平增高,而血清总体抗氧化剂水平均下降,他们考虑雌激素可能作为抗氧化剂有保护骨组织免受氧化应激 (OxS) 的作用。而早年间 Lean 等^[7]研究也报道雌激素缺乏导致破骨细胞内硫醇抗氧化剂浓度降低,活性氧介导的细胞因子过度分泌,使得破骨细胞活性增强导致骨质疏松。Almeida 等^[8]从相反的角度验证了骨骼老化增加氧化应激水平从而导致雌激素减少。

可见氧化应激、雌激素水平下降、骨质疏松是一个彼此影响,恶性循环的过程。这些流行病学研究显示氧化应激与骨质疏松有密切的联系。

2.2 茶多酚抗氧化抑制骨质疏松

茶多酚最早被人们广泛认识,是因其能捕获和解毒 ROS 而具有抗氧化能力。而近期的研究主要要解决茶多酚是否会提高细胞抗氧化酶活性和减少氧化应激损伤,以及茶多酚是否影响抗氧化防御系统,是否会对骨量和骨的微细结构产生有益的影响。Shen 等对去势大鼠组补充茶多酚(400 mg/kg)分别从骨流失^[9]和骨微观结构^[10]方面研究中报道,茶多酚有较好的抑制骨流失效能,并能减轻骨微体系结构退化,并提出可能通过提高谷胱甘肽过氧化物酶的活性,阻止氧化应激在骨重建中的损伤。2011 年^[11]再次报道,茶多酚由于其抗氧化能力通过减弱骨小梁和皮质骨损失,增加骨形成,抑制骨吸收。同时 EGCG 的抗氧化效能有效的减少大鼠体内氧化应激介导的钙沉积。

3 茶多酚、氧化应激与成骨细胞及破骨细胞

3.1 氧化应激与成骨细胞

在成骨细胞的研究中发现骨质疏松的发生不是由于成骨细胞的生物合成能力下降,而是由于成骨细胞的数量下降造成。Shen 等^[9]在大鼠和 Baur 等^[12]在小鼠动物实验表明,氧化应激导致成骨细胞凋亡,减少成骨细胞数量。Arai 等^[13]在 MC3T3-E1 成骨细胞的培养基中加入氧化剂 H₂O₂ 后 MC3T3-E1 细胞的矿化水平降低了一半,同时发现调控转录因子 NF- κ B 相关因子 2 (Nrf2) 的基因表达增加,而骨源性标记物 Runx2、ALP 和 BSP 的基因表达明显减低。在分子生物学机制方面,Manolagas 等^[14]研究显示,氧化应激通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制成骨细胞的分化,增加成骨细胞的凋亡,降低成骨细胞数量和骨形成的速度,从而促使骨质疏松的发生。我国学者 Bai 等^[15]早在 2004 年研究发现氧化应激通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase ERK) 和 ERK 依赖的 NF- κ B 信号通路抑制成骨细胞。最近 Zhang 等^[16]报道,高糖诱导氧化应激在磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/Akt PI3K/Akt) 信号通路介导下抑制成骨细胞。

3.2 茶多酚与成骨细胞

茶多酚能刺激成骨细胞增殖和分化并减少成骨细胞的凋亡,而这种对骨形成的作用无论是基因表

达还是蛋白质水平,都是通过增加碱性磷酸酶 (ALP) 活性和增加骨的矿化而实现的。在分子生物学机制方面,Mount 等^[17]研究显示 EGCG 是通过 Wnt/ β -catenin 信号通路增加 ALP 活性,从而提高成骨细胞的活性,而 Wnt 通路是目前已知控制骨骼发育和骨量的最重要途径。Natsume 等^[18]的研究中报道,EGCG 是通过 PI3K/Akt 途径,而不是 P38MAPK 信号通路抑制 1-磷酸神经鞘氨醇对热休克蛋白 27 的刺激,而实现对成骨细胞的调节。Kamon 等^[19]用细胞培养的方法将 EGCG 加入成骨细胞中,结果显示 EGCG 抑制 MC3T3-E1 成骨细胞凋亡,说明 EGCG 能有效抑制骨吸收。在成骨细胞矿化方面 Chen 等^[20]报道,经过 48 h 的 EGCG (1, 10 μ mol/L) 干预下,Runx2 的 mRNA 表达增加,并提出茶多酚影响骨骼强度提高骨矿化,而这种效应可能是通过 Runx2 调节机制而发挥作用。最近再次报道^[21],对卵巢去势大鼠口服 EGCG (3.4 mg/(kg·d)) 结果证实了茶多酚能减少骨流失并保护骨微体系结构。同时发现骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2 BMP2) 表达明显增加可能导致茶多酚发挥这种效应。

3.3 氧化应激与破骨细胞

早在 90 年代初发现氧化应激增加破骨细胞的分化和功能。随后 Bai 等^[22]发现活性氧通过细胞外信号调节激酶 (ERKs) 和蛋激酶的 cAMP 反应元件结合蛋白 (PKA-CREB) 途径刺激破骨细胞内核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 的基因表达来调节破骨细胞的活性和促进骨吸收。Vaaraniemi 等^[23]研究发现破骨细胞通过向细胞膜与骨表面之间的吸收腔隙分泌酸和溶酶体酶类如组织蛋白酶 K 等而促进骨吸收的。而近期 Hyeon 等^[24]报道,氧化应激可能通过 Nrf2 控制氧化反应基因的表达,调节细胞氧化还原状态从而抑制 RANKL 介导破骨细胞分化。Kanzaki 等^[25]的近期研究也发现细胞内 ROS 的调节信号通过 Nrf2/Kelch 样 ECH 联合蛋白 1 (Nrf2/Keap1) 信号通路调节 RANKL 的基因表达,从而调节破骨细胞活性。

3.4 茶多酚与破骨细胞

茶多酚可以抑制破骨细胞分化,诱导破骨细胞凋亡。Oka 等^[26]将 EGCG (100 μ mol/L) 添加到成熟大鼠破骨细胞前体细胞和成熟破骨细胞的研究中发现 EGCG 干预组较观察组多核破骨细胞数量明显减少,并且基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 表达水平明显降低,考虑 EGCG 通过抑制基质金属蛋

白酶来抑制破骨细胞的形成和分化。Lin 等^[27]报道,EGCG 通过显著减少核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)诱导的 NF- κ B 的转录活动和核运输来干扰 RANKL,从而抑制破骨细胞的分化。另有研究^[28]表明茶多酚通过调节金属蛋白酶活性而抑制破骨细胞,从而减少骨的吸收。

4 茶多酚、抗炎与骨质疏松

4.1 炎症因子与骨质疏松

类似于氧化应激对骨质疏松的影响,系统慢性炎症也会导致骨质疏松症的发展。慢性炎症持续激活免疫系统,干扰骨形成和吸收之间的平衡,引起骨质流失。一些炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素等通过诱导 M-CSF (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和 RANKL 的表达刺激破骨细胞形成和骨吸收^[29]。TNF- α 还能通过激活转化生长因子- β (TGF- β) 直接刺激破骨细胞形成,抑制破骨细胞凋亡,延长破骨细胞生存时间。IL-1 能介导 TNF- α 对破骨细胞的诱导作用,同时也能抑制破骨细胞凋亡和诱导细胞粘附分子-1 (ICAM-1) 形成。IL-6 通过与 RANKL-RANK-骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 轴的相互作用,发挥其对破骨细胞及骨吸收的诱导和促进作用。IL-10 可通过下调 IL-1、IL-6、TNF- α ,抑制破骨细胞的激活;IL-10 还能上调 OPG 的水平,下调 RANKL 和 M-CSF 的产生,从而抑制破骨细胞的分化^[30]。虽然炎症因子是骨质疏松症发病的独立因素还是雌激素缺乏导致的继发结果,还需进一步研究,但可以肯定,炎症因子参与骨质疏松症发病的病理生理过程。

4.2 茶多酚抑制炎症因子治疗骨质疏松

茶多酚在类风湿性关节炎及骨性关节炎的研究中发现,可通过抑制脂质过氧化反应,对转录因子 NF- κ B 的调控作用,限制可诱导型 NO 合成酶的表达等途径减少 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子的释放而起到抗炎作用。在骨质疏松方面早在 2003 年 Choi 等^[31]首次报道,茶多酚活性成分能通过减少 TNF- α 和 IL-6 促进成骨细胞 MC3T3-E1 的生存和 ALP 活动抑制成骨细胞的凋亡。随后,Takai 等^[32]在 MC3T3-E1 成骨细胞研究中发现,EGCG 通过 SAPK/JNK 途径抑制血小板源生长因子-BB 而降低 IL-6 和 IL-6 mRNA 表达。在近期的研究中 Shen 等^[33]在一项观察大鼠体内绿茶多酚抑制炎症因子影响骨微观结构和强度的研究中发现绿茶多酚可能通过抑制脂多糖(LPS)介导的 TNF- α 等炎症因子而

起到在骨微体系结构中的防护。在另一项选用红茶多酚类物质茶黄素抑制炎症因子的研究^[34]中发现,在骨髓巨噬细胞中茶黄素通过封锁 NF- κ B 和 MAPK 信号通路抑制脂多糖(LPS)介导的 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)。近期 Joo 等^[35]在 EGCG 对骨髓巨噬细胞的作用研究中也发现,EGCG 可能通过阻断 NF- κ B 和 MAPK 信号通路防止 LPS 介导的促炎基因表达。由此可见茶多酚能有效地抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子,抑制成骨细胞凋亡并促进其生长。在这过程中对 LPS 的抑制可能是茶多酚发挥这种功效的关键环节。

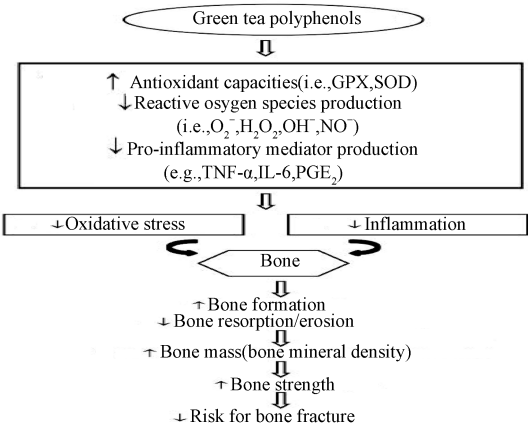


图 2 茶多酚通过抗氧化应激、抗炎治疗骨质疏松过程 (摘自 Chwan-Li Shen et al, Green Tea and Bone Health: Evidence from Laboratory Studies, Pharmacol Res. 2011 August; 64(2): 155-161)

茶多酚通过增加抗氧化能力,减少活性氧的产生和减少促炎性介质产生而抑制氧化应激以及炎症。这种作用可以增加骨形成,减少骨吸收以及增加骨量。(GPX:谷胱甘肽过氧化物酶;SOD:超氧化物歧化酶;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;IL-6:白介素 6;PGE2:前列腺素 E2)

Fig. 2 The process of tea polyphenol treats osteoporosis through anti-oxidative stress and anti-inflammatory (From Chwan-Li Shen et al, Green Tea and Bone Health: Evidence from Laboratory Studies, Pharmacol Res. 2011 August; 64(2): 155-161)

Tea polyphenol counteracts with oxidative stress and inflammation through increasing antioxidant capacities, inhibiting reactive oxygen species production and pro-inflammatory mediator production. This effect can improve bone formation and bone mass, at the same time it can decrease bone resorption. (GPX: Glutathione peroxidase; SOD: superoxide dismutase; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; IL-6: interleukin-6; PGE2: Prostaglandin E2)

5 茶多酚其他抗骨质疏松可能的机制

5.1 通过激活 VEGF 调节机制促骨形成

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 通过促内皮细胞增殖参与骨代谢, 在骨形成过程中对血管生成起重要作用, 外源性 VEGF 也可以直接作用于成骨细胞促进其增殖与分化。茶多酚生物活性成分 EGCG 显著增强 PGF2 α 诱导的 VEGF 的合成, 并增强成骨细胞成骨。同时 PGF2 α 本身可刺激成骨细胞的增殖, 抑制其分化。在 MC3T3-E1 成骨样细胞中, 也已证实儿茶素通过激活 p42/p44MAPK 信号转导通路以及 SAPK/ JNK 通路, 上调 PGF2 α 而起到刺激 VEGF 合成, 促进成骨细胞成骨^[36]。

5.2 通过抑制热休克蛋白 27 调节机制促骨形成

茶多酚生物活性成分能通过热休克蛋白 27 (HSP27) 调节机制增强成骨细胞成骨, Hayashi 等^[37]最早报道, 在 MC3T3-E1 细胞中, EGCG 通过抑制 SAPK/JNK 途径, 抑制 TGF- β 诱导的 HSP27 产生。Yamauchi 等^[38]报道 EGCG 通过抑制 p44/p42MAPK 途径, 抑制前列腺素 2 (PGD₂) 刺激介导的 HSP27 产生。尽管 HSP27 在成骨细胞的生理意义尚未阐明, 但 EGCG 很可能通过抑制 p44/p42MAPK 途径或 SAPK/JNK 途径调节 HSP27 感应, 从而促进成骨过程。

6 结语

骨质疏松症是骨吸收大于骨形成的代谢失衡结果。增强成骨细胞的活性以及减少破骨细胞可以帮助恢复骨代谢平衡和限制骨质疏松骨质疏松症的发展。已有越来越多的体外实验、动物实验以及流行病学调查证据证明茶多酚生物活性成分可以预防骨质疏松症。茶多酚主要是由于通过抗氧化、抗炎途径以及通过与此相关的各种信号通路来实现对骨质疏松的干预。未来如何将目前研究的成果应用于人类是至关重要的。目前的研究多基于动物实验和细胞培养的观察, 缺乏大量的临床资料。同时老年骨质疏松患者更容易出现髋部以及脊柱的骨折。而目前动物研究的证据大多显示增加 BMD 并没有测试骨强度和抗骨折能力, 同时这些动物数据主要集中在长骨中, 而对髋部以及脊柱的数据较少。此外缺乏从先进的成像技术角度评估茶多酚对增强骨质强度的作用。

【 参 考 文 献 】

- [1] Mario M, Pamela P, Matteo F, et al. Laser-induced osteoblast proliferation is mediated by ROS production. *Lasers in Medical Science*, 2014, DOI 10. 11007/s10103-014-4556x.
- [2] Kim HS, Quon MJ, Kim JA. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol*, 2014, 10(2):187-195.
- [3] Qiao J, Kong X, Kong A, et al. Pharmacokinetics and biotransformation of tea polyphenols. *Curr Drug Metab*, 2014, 15 (1):30-36.
- [4] Isrucker RA, Bausch J, Edwards JA, et al. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 1: genotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44(5):626-635.
- [5] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev*, 2010, 31(3):266-300.
- [6] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(2):333-338.
- [7] Lean JM, Jaqger CJ, Kirstein B, et al. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology*, 2005, 146(2):728-735.
- [8] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem*, 2007, 282(37):27285-27297.
- [9] Shen CL, Wang P, Guerrieri J, et al. Protective effect of green tea polyphenols on bone loss in middle-aged female rats. *Osteoporosis Int*, 2008, 19(7):979-990.
- [10] Shen CL, Yeh JK, Stoecker BJ, et al. Green tea polyphenols mitigate deterioration of bone microarchitecture in middle-aged female rats. *Bone*, 2009, 44(4):684-690.
- [11] Shen CL, Cao JJ, Dagda RY. Supplementation with green tea polyphenols improves bone microstructure and quality in aged, orchidectomized rats. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(6):455-463.
- [12] Baur A, Henkel J, Bloch W, et al. Effect of exercise on bone and articular cartilage in heterozygous manganese superoxide dismutase (SOD2) deficient mice. *Free Radical Research*, 2011, 45(5):550-558.
- [13] Arai M, Shibata Y, Pugdee K, et al. Effects of reactive oxygen species (ROS) on antioxidant system and osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells. *IUBMB Life*, 2007, 59(1):27-33.
- [14] Manolagas SC. Defense! Defense! Defense: scavenging H2O2 while making cholesterol. *Endocrinology*, 2008, 149(7):3264-3266.
- [15] Bai XC, Lu D, Bai J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF- κ B. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(1):197-207.
- [16] Zhang Y, Yang JH. Activation of the PI3K/Akt pathway by oxidative stress mediates high glucose-induce increase of adipogenic differentiation in primary rat osteoblasts. *J Cell Biochem*, 2013, 114(11):2595-2602.
- [17] Mount JG, Muzylak M, Allen S, et al. Evidence that the

- canonical Wnt signalling pathway regulates deer antler regeneration. *Dev Dyn*, 2006, 235(5):1390-1399.
- [18] Natsume H, Adachi S, Takai S. (-)-Epigallocatechin gallate attenuates the induction of HSP27 stimulated by sphingosine 1-phosphate via suppression of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in osteoblasts. *Int J Mol Med*, 2009, 24(2):197-203.
- [19] Kamon M, Zhao R, Sakamoto K. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate suppressed the differentiation of murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Cell Biol Int*, 2009, 34(1):109-116.
- [20] Chen CH, Ho ML, Chang JK, et al. Green tea catechin enhances osteogenesis in a bone marrow mesenchymal stem cell line. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):2039-2045.
- [21] Chen CH, Kang L, Lin RW. (-)-Epigallocatechin-3-gallate improves bone microarchitecture in ovariectomized rats. *Menopause*, 2013, 20(6):687-694.
- [22] Bai XC, Lu D, Liu AL, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblast. *Biol Chem*, 2005, 280(17):1497-1506.
- [23] Vaaranemi J, Hallen JM, Kaarlonen K, et al. Intracellular machinery for matrix degradation in bone-resorbing osteoclasts. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(9):1432-1440.
- [24] Hyeon S, Lee H, Yang Y, et al. Nrf2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:789-799.
- [25] Kanzaki H, Shinohara F, Kajiya M, et al. The Keap1/Nrf2 protein axis plays a role in osteoclast differentiation by regulating intracellular reactive oxygen species signaling. *Biol Chem*, 2013, 288(32):23009-23020.
- [26] Oka Y, Iwai S, Amano H, et al. Tea polyphenols inhibit rat osteoclast formation and differentiation. *J Pharmacol Sci*, 2012, 118(1):55-64.
- [27] Lin RW, Chen CH, Wang YH, et al. (-)-Epigallocatechin gallate inhibition of osteoclastic differentiation via NF-kappa B. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(4):1033-1037.
- [28] Yun JH, Pang EK, Kim CS, et al. Inhibitory effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate on the expression of matrix metalloproteinase-9 and on the formation of osteoclasts. *J Periodontal Res*, 2004, 39(5):300-307.
- [29] Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanisms. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 4(55):33-35.
- [30] Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(2):123-132.
- [31] Choi EM, Hwang JK. Effects of (+)-catechin on the function of osteoblastic cells. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(4):523-526.
- [32] Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, et al. (-)-Epigallocatechin gallate reduces platelet-derived growth factor-BB-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK. *Mediators Inflamm*, 2008, DOI: 10.1155/2008/291808.
- [33] Shen CL, Yeh JK, Samathanam C, et al. Green tea polyphenols attenuate deterioration of bone microarchitecture in female rats with systemic chronic inflammation. *Osteoporosis International*, 2011, 22(1):327-337.
- [34] Seewan K, Young EJ. Theaflavin inhibits LPS-induced IL-6, MCP-1, and ICAM-1 expression in bone marrow-derived macrophages through the blockade of NF-kB and MAPK signaling pathways. *Chonnam Med J*, 2011, 47(2):104-110.
- [35] Joo SY, Song YA, Park YL, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits LPS-induced NF-kB and MAPK signaling pathways in bone marrow-derived macrophages. *Gut Liver*, 2012, 6(2):188-196.
- [36] Tokuda H, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. (- / -)-epigallocatechin gallate enhances prostaglandin F2alpha-induced VEGF synthesis via upregulating SAPK/JNK activation in osteoblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2007, 100(5):1146-1153.
- [37] Hayashi K, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. (-)-Epigallocatechin gallate reduces transforming growth factor beta-stimulated HSP27 induction through the suppression of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase in osteoblasts. *Life Sci*, 2008, 82(19-20):1012-1017.
- [38] Yamauchi J, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. (-)-epigallocatechin gallate inhibits prostaglandin D2-stimulated HSP27 induction via suppression of the p44/p42 MAP kinase pathway in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2007, 77(3-4):173-179.

(收稿日期: 2014-05-13, 修回日期: 2014-07-13)

(上接第 234 页)

- [27] Duque G, Macoritto M, Kremer R. 1,25(OH)₂D₃ inhibits bone marrow adipogenesis in senescence accelerated mice (SAM-P/6) by decreasing the expression of peroxisome proliferator-activated receptor g2 (PPARG2). *Exp Gerontol*, 2004, 39:333-338.
- [28] Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6:121-145.
- [29] Nakahama K. Cellular communications in bone homeostasis and repair. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67:4001-4009.
- [30] Blair HC, Carrington JL. Bone cell precursors and the pathophysiology of bone loss. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1068:244-249.
- [31] Cao X. Targeting osteoclast-osteoblast communication. *Nat Med*, 2011, 17:1344-1346.
- [32] Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol*, 2010, 185:3728-3739.
- [33] Helen J. Dranse, Jillian L Rourke. Chemerin neutralization blocks hematopoietic stem cell steoclastogenesis. *J Stem Cells*, 2013, 31:2172-2182.
- [34] Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*, 2012, 27:694-701.
- [35] Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); two multifunctional receptors with unusual properties [J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(5):674-684.

(收稿日期: 2014-05-08, 修回日期: 2014-06-11)