

· 综述 ·

线粒体途径相关信号通路对成骨细胞凋亡的作用

翁文玉 郝烨华 张瑜生 周志昆*

广东医科大学药学院,广东 东莞 523808

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 12-1665-06

摘要: 骨质疏松症是由于多种原因导致的骨质量和骨密度下降,骨微结构遭到破坏,造成骨脆性增加,从而容易发生骨折的一种全身性代谢性骨病变。其中,成骨细胞是促进骨形成的主要功能细胞,是骨质疏松发生的关键细胞,其功能退变和异常凋亡将会引起骨量丢失,诱导骨质疏松发生。因此,探究成骨细胞的凋亡机制对预防和治疗骨质疏松症具有重要意义。其中,线粒体途径是成骨细胞凋亡的主要途径,是由多基因参与、多通路相互作用而形成的复杂过程。因此,本文综述了线粒体途径的凋亡过程及其众多相关信号通路:PI3k/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、Ca²⁺/CaM 信号通路以及其他信号通路和因子(Keap1/Nrf2 信号通路、PHB、FoxO 家族、cAMP/CREB),同时还归纳了这些信号通路在成骨细胞经线粒体途径凋亡的过程中发挥的促进或者抑制作用,以及他们在成骨细胞凋亡中的一些相互作用。这为进一步探究成骨细胞的凋亡机制和骨质疏松的发病机制提供了可靠依据,也为更深入研究安全、有效的抗骨质疏松药物提供了一些可能的作用靶点(如:Akt、ERK、JNK、p38、Ca²⁺、PHB、FoxO3a、CREB、Keap1/Nrf2 等)。

关键词: 成骨细胞;细胞凋亡;线粒体途径;信号通路

The effect of mitochondrial-related signaling pathway on apoptosis of osteoblasts

WENG Wenyu, HAO Yehua, ZHANG Yusheng, ZHOU Zhikun*

Department of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

* Corresponding author; ZHOU Zhikun, Email: zhikunzhou@126.com

Abstract: Osteoporosis is a type of systemic metabolic bone lesion that is prone to bone fractures due to various causes of decreased bone mass and bone density, destruction of bone microarchitecture, and increase of bone fragility. Osteoblasts are the main functional cells that promote bone formation and are the key cells for the development of osteoporosis. Degeneration of osteoblasts and abnormal apoptosis cause bone loss and induce osteoporosis. Therefore, exploring the apoptotic mechanism of osteoblasts is of great significance for the prevention and treatment of osteoporosis. The mitochondrial pathway is the main pathway of osteoblast apoptosis and is a complex process that is formed by the participation of multiple genes and multiple pathways. Therefore, this article reviews the mitochondrial pathway of apoptosis and its many related signaling pathways: PI3k/Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, Ca²⁺/CaM signaling pathway, and other signaling pathways and factors (Keap1/Nrf2 signaling pathway, PHB, FoxO family, cAMP/CREB). The promotion or inhibition of these signaling pathways in the process of osteoblast apoptosis through the mitochondrial pathway, and some of their interactions in osteoblast apoptosis, are also reviewed. This provide a reliable basis for further exploration of the apoptotic mechanism of osteoblasts and the pathogenesis of osteoporosis, as well as provide some possible targets for a more in-depth study of the safety and efficacy anti-osteoporosis drugs (e. g., Akt, ERK, JNK, p38, Ca²⁺, PHB, FoxO3a, CREB, Keap1/Nrf2, etc.).

Key words: osteoblasts; apoptosis; mitochondrial pathway; signaling pathway

骨质疏松(osteoporosis, OP)是老年人和绝经后女性中常发生的全身性代谢性骨病,以骨量减少、骨微结构遭到损坏,导致骨脆性增加、易发生骨折为特

征^[1]。随着人口老龄化的增加,OP已成为一个日趋严重的公共健康问题,给许多国家带来了沉重的经济负担^[2]。截至2017年,中国60岁及以上人口达到2.41亿人,占总人口的17.3%^[3]。在美国和欧洲,有30%的女性患有骨质疏松症,40%的绝经后妇女和30%的男性经历过骨质疏松性骨折^[4]。

基金项目: 国家自然科学基金(81774344)

* 通信作者: 周志昆,Email:zhikunzhou@126.com

因此,如何有效地预防和治疗骨质疏松已成为现代医学研究的迫切问题。

有研究表明骨量的保持不仅取决于破骨细胞的吸收功能和成骨细胞(osteoblast, OB)的成骨功能,还取决于成骨细胞和破骨细胞的产生率和凋亡率的差异^[5],成骨细胞和破骨细胞的异常凋亡被认为是骨质疏松发病的重要致病机制,其中,成骨细胞凋亡的增加和成骨细胞数量的下降被认为是引起骨量丢失的关键发病机制^[5],因此,预防成骨细胞的凋亡也将成为治疗骨质疏松的有效策略。

目前,细胞凋亡的途径主要有三条:线粒体途径、死亡受体途径和内质网途径,其中,线粒体途径是主要的凋亡途径^[6]。线粒体介导的凋亡信号通路的激活诱导 OB 凋亡,促进骨质疏松症的发生^[7]。因此,探索 OB 经线粒体途径凋亡的分子机制,对于研究 OP 的发病机制,以及预防和治疗 OP 具有重要意义。近年研究表明,成骨细胞经线粒体途径凋亡的相关信号通路有:磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3k)/Akt、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Ca²⁺/CaM 和其他信号通路等。

本文通过综述线粒体途径相关信号通路和因子对 OB 凋亡的作用,来为进一步研究安全、有效的抗骨质疏松药物提供依据和新的作用靶点。

1 线粒体途径介导的成骨细胞凋亡

线粒体既是细胞生命活动的控制中心,也是细胞凋亡的中心^[8]。线粒体跨膜电位 $\Delta\Psi_m$ 的下降是线粒体介导的细胞凋亡的第一步^[7]。众多凋亡诱导因素导致线粒体通透性转运孔(MPT)破坏或开放, $\Delta\Psi_m$ 下降,线粒体通透性增强,促进了细胞色素 C(Cyt C)和细胞凋亡诱导因子(AIF)从线粒体中释放,从而激活线粒体的半胱天冬酶(caspase)依赖性和非依赖性凋亡途径^[7, 9]。释放到细胞质中的 Cyt C 特异性地结合接头蛋白 Apaf-1,同时直接募集大量 caspase 9 并使之活化,进而诱导 caspase 级联反应,激活 caspase 3,切割聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP, 一种 DNA 修复酶),引发不可逆的 caspase 依赖性细胞凋亡^[7]。释放到细胞质中的 AIF 聚集,易位到细胞核,引起 DNA 断裂,从而激活了线粒体 caspase 非依赖性凋亡途径^[9]。

在线粒体途径介导的凋亡过程中, Bcl-2 蛋白家族的活性与其密切相关。Bcl-2 蛋白家族位于线粒

体外膜上,根据其功能和结构上不同分为三个亚家族:①促凋亡 BH3 唯一蛋白(Bad、Bid、Bik、Bim、Bmf、Hrk、NOXA、PUMA 等),②抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-W、Mcl-1、BFL-1/A1),③促凋亡效应分子(Bax、Bak、Bok)^[10]。众多研究表明,线粒体内 Bcl-2、Bcl-xL 蛋白表达的增加会抑制成骨细胞凋亡,而 Bad、Bax、Bak、Bim 等蛋白表达的增加则会促进成骨细胞的凋亡^[7, 11-12]。Jilka 等^[5]敲除大鼠的 Bak 和 Bax 基因进行研究,结果显示, Bak 和 Bax 基因缺乏的大鼠中成骨细胞凋亡的数量显著减少。

线粒体是活性氧(ROS)的重要来源,如:超氧化物(O₂⁻)和过氧化氢(H₂O₂),而过量的 ROS 会诱导氧化应激反应,破坏线粒体的呼吸链,引起线粒体功能障碍^[13]。过量 ROS 可以激活 Bid,改变线粒体膜通透性,促使 Cyt C 释放,引起细胞凋亡^[14]。可见,过量 ROS 引起的氧化应激会引起依赖于线粒体的细胞凋亡。

2 线粒体途径相关信号通路对成骨细胞凋亡的作用

2.1 PI3k/Akt 信号通路与成骨细胞凋亡

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)是一种具有磷脂酰肌醇激酶和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶双重活性的脂类激酶,由调节性 p85 亚基和催化性 p110 亚基组成^[15]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt 又称为蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB),拥有一个 PH 域。当生长因子和细胞因子等一系列细胞外信号与受体酪氨酸激酶(RTK)和 G-蛋白偶联受体(GPCRs)结合时,酪氨酸残基发生自身磷酸化,PI3K 的 p85 亚基进入到质膜的内表面,催化细胞膜内层的磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(PIP2)被 p110 亚基磷酸化,形成磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(PIP3), PIP3 分别与 Akt 和三磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(PDK1)的 PH 域结合,使 Akt 的 S124、T450 位点磷酸化和使 PDK1 磷酸化,磷酸化的 PDK1 和哺乳动物雷帕霉素靶复合物(mTORC2)再分别使 Akt 的 T308、S473 位点磷酸化,从而完全激活 Akt^[16]。激活后的 Akt 作用于下游因子,调节细胞生命活动。

当 PI3k/Akt 信号通路激活后,进而作用于线粒体途径的 Bcl-2 蛋白,从而主导成骨细胞经线粒体途径的凋亡。丹参素通过上调 PI3k/Akt 信号通路,减少了 MC3T3-E1 成骨细胞中促进凋亡的相关蛋白 Bax、AIF、Cyt C 的表达,从而抑制成骨细胞凋亡^[17]。

而 PI3K/Akt 特异性抑制剂 LY294002 可以下调 p-Bad 的表达,上调 Bad 的表达,进而上调了 Bax/Bcl-2 (促进 Bax 表达,抑制 Bcl-2 表达)和 caspase-3 的表达,结果表明 PI3K/Akt 途径的失活通过下调 p-Bad 来部分阻断成骨细胞中的抗凋亡作用^[18]。Bin 等^[19]研究也表明,流体切应力抗 TNF- α 导致的成骨细胞凋亡,激活 PI3k/Akt 信号通路,活化的 Akt 使 FoxO3a 磷酸化,降低 Bim 和 caspase-3 的表达。综合这些研究表明,由 PI3k 激活的 Akt,可以进一步通过抑制 Bad、Bim、Bax 等促凋亡蛋白的表达,促进 Bcl-2 和 Bcl-xL 抗凋亡蛋白的表达,减少线粒体途径 Cyt C、AIF、caspase-9、caspase-3 等相关促凋亡分子的表达,抑制 OB 经线粒体途径的凋亡。

此外,PI3k/Akt 还可以与其他信号通路相互作用,可以进一步激活 FoxO3a^[19]、CREB^[20] 等多种转录因子,从而抵抗氧化应激所导致的线粒体功能障碍,抑制 OB 的凋亡。因此,PI3k/Akt 信号通路是预防和治疗骨质疏松的关键性靶点。

2.2 MAPK 信号通路与成骨细胞凋亡

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路是由 MAPK 激酶激酶 (MAPKKK)、MAPK 激酶 (MAPKK/MEK/MKK) 和 MAPK 组成的三步连续磷酸化级联,三者又分别含有不同的亚族,MAPKKK 含有 Raf 亚族 (B-Raf、A-Raf、Raf-1)、MEKK 亚族 (MEKK1-4)、ASK1 和 MST, MAPKK 含有 MEK1/2、MKK3 和 MKK6, MAPK 含有 ERK1/2、ERK5、p38、JNK 等亚族^[15]。四种主要的 MAPKs: JNK、ERK1/2、ERK5、和 p38 被各种生物和物理化学应激物激活后,在应激反应中起关键作用,包括细胞增殖、分化,细胞因子产生和细胞的生存、凋亡等^[21]。

2.2.1 MAPK/JNK 信号通路与成骨细胞凋亡: MAPK/c-Jun N 末端激酶 (JNK) 信号通路是由 ASK1、MEKK1 激活 MKK4/7,进而激活 JNK1/2/3,活化的 JNK 激活下游因子,引起一系列细胞生命活动^[15]。众多研究显示,当 MAPK/JNK 信号通路被激活时,JNK 的磷酸化状态显著增加,c-Jun 的 mRNA 和蛋白表达均显著上调,JNK 进而抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,而促进促凋亡蛋白 (Bax, caspase9, caspase3 和相关凋亡因子配体)的增加,从而调控 OB 凋亡^[22]。Guo 等^[23]研究表明,脂多糖 (LPS) 通过激活 JNK 途径,显著提高了 p-JNK 的蛋白水平,降低了 MC3T3-E1 成骨细胞中 Bcl-2 的表达,上调了 Bax 和 caspase-3 的 mRNA 的表达,激活 caspase-3 的活性,诱导 OB 经线粒体途径凋亡。JNK

特异性抑制剂 SP600125 的预处理则可增强抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,抑制 Bax 从细胞质转运到线粒体,阻断线粒体中 Cyt C 的释放和 caspase-3 的激活,抑制成骨细胞凋亡^[24]。可见,MAPK/JNK 信号通路促进 OB 经线粒体途径凋亡,而阻断该信号通路的传导可以是一种抗 OB 凋亡的有效手段。

2.2.2 MAPK/ERK1/2 信号通路与成骨细胞凋亡: MAPK/细胞外信号调节激酶 (ERK)1/2 信号通路由 Raf 同工酶 B-Raf、A-Raf、Raf1 激活 MEK1/2,再进一步激活 ERK1/2,进而作用于下游因子,调节细胞活动^[15]。目前,有研究表明,MAPK/ERK1/2 信号通路会抑制成骨细胞的凋亡。Chen 等^[25]研究表明,姜黄素通过激活 ERK1/2 通路,上调 p-ERK1/2 的表达,抑制由地塞米松 (Dex) 诱导的 Bcl-2 下调和 Bax 上调,从而抑制线粒体中 Cyt C 的释放,抑制 Caspase-3 的激活和其导致的 PARP 的裂解,最终抑制细胞凋亡,保护 OB 免受 Dex 诱导的细胞凋亡。Zhu 等^[26]研究也表明,Vaspin 促进 ERK1/2 磷酸化,上调 Bcl-2 的表达,下调 Bax 的表达,降低人成骨细胞的凋亡。而另一部分研究却表明,ERK1/2 信号通路会促进成骨细胞的凋亡。Nam 等^[27]研究表明,槲皮素通过激活 ERK 引起线粒体依赖性机制诱导成骨细胞凋亡,ERK1/2 活化,促进 Bax 的表达,诱导细胞凋亡。Zhao 等^[28]研究也表明,镉 (Cd) 可以诱导 OB 的凋亡,通过增加 ERK1/2 的磷酸化,降低线粒体跨膜电位 $\Delta\Psi_m$,增强 caspase-3 的活性,而 ERK1/2 抑制剂 (U0126) 则消除了 Cd 诱导的细胞凋亡。这些研究显示,MAPK/ERK1/2 信号通路参与了 OB 经线粒体途径的凋亡,但其对于凋亡的具体作用存在一定争议,其调控机制尚不十分明确。

2.2.3 MAPK/ERK5 信号通路与成骨细胞凋亡: MAPK/细胞外信号调节激酶 5 (ERK5,也称为 BMK1) 信号通路由 MEKK2/3 激活 MEK5,进而激活 ERK5,活化的 ERK5 作用下游因子,也参与了抗凋亡的途径^[21]。Bin 等^[29]研究表明,流体剪切应力 (FSS) 通过激活 ERK5 信号通路阻断 TNF- α 诱导的 MC3T3-E1 成骨细胞凋亡,活化的 ERK5 可以从细胞质穿梭至细胞核,导致 Bad 磷酸化, p-Bad 被细胞质中的 14-3-3 蛋白质隔离,阻止其转移至线粒体,抑制 Bad,从而抑制其诱导的线粒体途径 caspase-3 的活化。此外,Bin 等^[19]研究还发现,FSS 通过激活 p-ERK5,进一步激活 p-Akt,活化 FOXO3a,从而减少 Bim 的表达,抗 TNF 导致的 OB 凋亡。这些结果提示 ERK5 信号通路在 FSS 介导的成骨细胞抗凋亡作

用中发挥重要作用。因此, ERK5 信号通路可能成为抗骨质疏松症新药的一个治疗靶点。

2.2.4 MAPK/p38 信号通路与成骨细胞凋亡: MAPK/p38 信号通路由 ASK1、TAK1 激活 MKK3/6, 再进一步激活 p38^[15]。Yang 等^[30]研究表明, 白介素 (IL-1 α) 可以增加 p38-MAPK 的磷酸化, 下调 MC3T3-E1 细胞中 Bcl-2 的表达, 而显著上调 Bax 和 caspase-3 的 mRNA 表达和蛋白水平, 促进 OB 经线粒体途径的凋亡。Guo 等^[31]研究表明, 用槲皮素预处理下调 p-p38MAPK 蛋白的表达, 则显著恢复了 Bcl-2 和 Bcl-xL 的下降表达, 降低了 Bax 的表达, 从而抑制了 Cyt C 和 caspase-3 的表达, 抑制 LPS 诱导的 OB 经线粒体凋亡途径的凋亡。可见, 这些药物或因子通过激活或抑制 MAPK/p38 信号通路, 进而影响 Bcl-2 家族蛋白的活性, 发挥着促进或抑制 OB 经线粒体途径的凋亡的作用。

2.3 Ca^{2+} /CaM 信号通路与成骨细胞凋亡

Ca^{2+} /CaM 信号通路的激活是由细胞外信号与受体结合, 激活 GPCRs, 进而激活磷脂酶 C (PLC), 活化的 PLC 使磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (PIP₂) 分解为 DAG 和三磷酸肌醇 (IP₃), 后者作用于内质网 IP₃ 受体, 使内质网中的 Ca^{2+} 释放, 胞液中 Ca^{2+} 浓度增加, 激活钙调蛋白 (CaM) 形成 Ca^{2+} /CaM 复合物, 进

而使钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (CaM-PK) 磷酸化, 作用于下游因子, 引起生理效应。

Ha 等^[32]研究表明, Cd 激活 Ca^{2+} /CaM 信号通路, 破坏细胞内 Ca^{2+} 浓度的平衡, 使 Ca^{2+} 增加, 促进 Ca^{2+} /CaM 复合物的形成, Ca^{2+} /CaM 复合物激活三个效应蛋白: 钙调蛋白依赖性磷酸二酯酶 (CaM-PDE)、钙调蛋白依赖性激酶激酶 (CAMKK) 和钙调蛋白依赖性激酶 II (CAMKII)。其中, 活化的 PDE 激活 ERK, 诱导 OB 凋亡, 而活化的 CAMKK, 则抑制 ERK, 抑制 OB 凋亡。另有研究表明, AlCl₃ 使细胞内 Ca^{2+} 增加, 促进 Ca^{2+} /CaM 复合物的形成, 进而使 CaMKII 磷酸化, 活化的 p-CaMKII 诱导氧化应激, 破坏线粒体呼吸链, 引起 OB 凋亡^[33]。可见, Ca^{2+} /CaM 信号通路会与 ERK 交互作用来发挥对 OB 的抗凋亡或促凋亡作用。

2.4 其他信号通路和因子与成骨细胞凋亡

2.4.1 Keap1/Nrf2 信号通路: Keap1-Nrf2 信号通路在保护细胞免受氧化应激损害方面发挥着重要作用^[34]。Liu 等^[35]的研究表明, SFP 激活 Keap1-Nrf2 信号通路, 促进其下游因子 HO1 和 NQO1 增加, 从而减弱 Dex 诱导的 caspase 活化、PARP 切割, 即通过调节 Nrf2 途径来抑制 Dex 诱导 ROS 过量产生的 OB 凋亡。

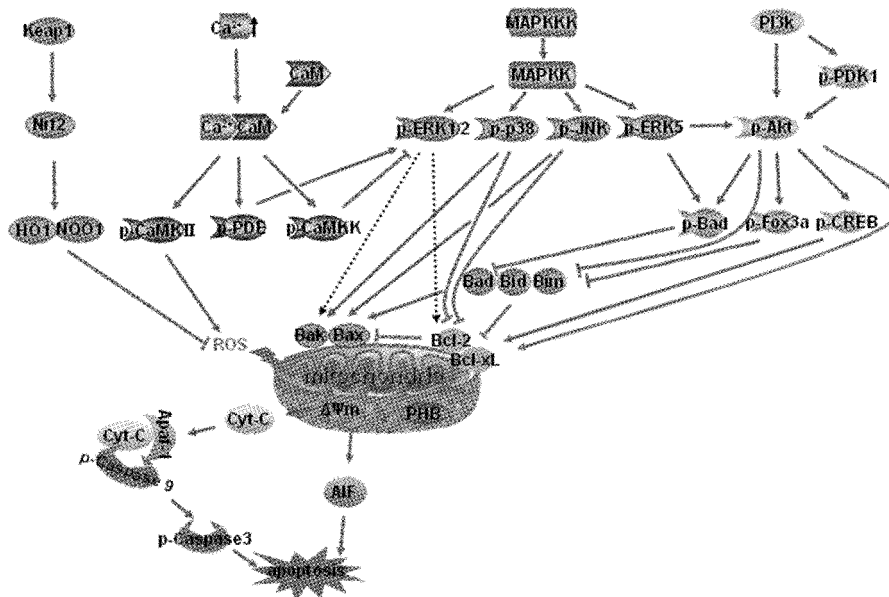


图 1 OB 经线粒体途径凋亡及其相关的各信号通路和因子的作用示意图。

Fig.1 The schematic diagram of the apoptosis of OB by mitochondrial pathway and the effects of its related signaling pathways and factors

2.4.2 PHB: 抗增值蛋白 (PHB, 包括 PHB1 和 PHB2) 是位于线粒体内膜一种蛋白质, 与氧化应激

的产生有关, PHB 1 与 PHB 2 的相互作用对呼吸链和线粒体膜通透性的稳定起着重要作用^[36]。

Sripathi 等^[37]研究发现,敲除 PHB 基因,可以上调促凋亡因子(BAK 和 caspases)的表达,下调抗凋亡分子 Bcl-xL 的表达。而 PHB 的过表达却会下调 Bcl-2 的表达,引起凋亡^[38]。同时,PHB 还与多条信号通路有关,如 Akt2、CaMK 可以激活 PHB,而 PHB 则可以作用于 PI3K/Akt、Raf/MEK/ERK 信号通路、CytC 和 Bcl-2 等^[36]。此外,抗骨质疏松药物黄芪三仙汤和艾香汤剂均能引起 OB 中 PHB 表达的明显差异^[39-40]。这些研究表明 PHB 参与了抑制或促进线粒体途径凋亡的过程,PHB 可以作为研究抗骨质疏松药物的一个新靶点。

2.4.3 Fox O 家族: Fox O 家族是一个重要的转录调节器,与多种功能细胞的关键蛋白质有关,主要包括四个成员:Fox O1、Fox O3a、Fox O4 和 Fox O6^[41]。其中,Fox O3a 与细胞凋亡密切相关,Fox O3a 由 Akt 直接激活^[41]。流体切应力抗 TNF- α 诱导的 OB 凋亡,激活 PI3K/Akt 信号通路,Akt1 使 Fox O3a 磷酸化,p-Fox O3a 抑制 Bim 的表达,减少 caspase-3,从而抵御氧化应激,抗 OB 凋亡^[19]。

2.4.4 cAMP/CREB: cAMP/CREB 转录因子的 Ser133 位点能够被 Akt/PKB 磷酸化,p-CREB 促进 Bcl-2、Mcl-1 的表达^[42],抑制抗毒素 A (AMA) 诱导的线粒体功能障碍,从而阻止 OB 凋亡^[20]。

3 结语

综上所述,线粒体途径相关的众多信号通路因子对 OB 的凋亡发挥着促进或抑制的作用(如图 1 所示)。其中 PI3K/Akt、MAPK/ERK5 信号通路的激活,MAPK/JNK、MAPK/p38 等信号通路的抑制,是抑制 OB 凋亡,防治骨质疏松的关键,因此,Akt、ERK、JNK、p38、Ca²⁺、PHB、FoxO3a、CREB、Keap1/Nrf2 等因子可以作为研究抗骨质疏松药物的关键作用靶点。

【参 考 文 献】

- [1] Svedbom A, Ivergård M, Hernlund E, et al. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland [J]. Arch Osteoporos, 2014, 9:187.
- [2] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(7):2023-2034.
- [3] 韩秉志. 全国 60 岁及以上人口数量达 2.41 亿 [N]. 经济日报, 2018-2-27(6).
- [4] Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis [J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(1):46-56.
- [5] Jilka RL, O'Brien CA, Roberson PK, et al. Dysapoptosis of osteoblasts and osteocytes increases cancellous bone formation but exaggerates cortical porosity with age [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(1):103-117.
- [6] Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(1):95-100.
- [7] Xu F, Ren L, Song M, et al. Fas- and mitochondria-mediated signaling pathway involved in osteoblast apoptosis induced by AlCl₃ [J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 184(1):173-185.
- [8] Sehyo CC, Anne HB, Nathan RB. Autophagy capacity and sub-mitochondrial heterogeneity shape Bnip3-induced mitophagy regulation of apoptosis [J]. Cell Commun Signal, 2015, 13: 37.
- [9] 曹军军, 杨茂伟, 郭宝磊, 等. 高糖通过线粒体途径诱导成骨细胞凋亡 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2012(12): 1109-1114.
- [10] Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1):65-80.
- [11] Tian Q, Wu S, Dai Z, et al. Iron overload induced death of osteoblasts in vitro: involvement of the mitochondrial apoptotic pathway [J]. Peer J, 2016, 4:e2611.
- [12] 邓强, 张亚楼, 盛伟斌. 氯化钠致人成骨细胞凋亡相关基因分析 [J]. 中国组织工程研究, 2015(46):7391-7395.
- [13] Sinha K, Das J, Pal PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [J]. Arch Toxicol, 2013, 87(7):1157-1180.
- [14] Garcia-Perez C, Roy SS, et al. Bid-induced mitochondrial membrane permeabilization waves propagated by local reactive oxygen species (ROS) signaling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(12):4497-4502.
- [15] 张艳华, 沈志强. 骨质疏松相关信号通路的研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(1):59-64.
- [16] Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(9):a011189.
- [17] 王秉义, 潘剑. 丹参素拮抗氧化应激所致骨质疏松并通过 PI3K/Akt 通路减少成骨细胞的凋亡 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1):1-5, 11.
- [18] Song F, Wang Y, Jiang D, et al. Cyclic Compressive Stress Regulates Apoptosis in Rat Osteoblasts: Involvement of PI3K/Akt and JNK MAPK Signaling Pathways [J]. PLoS One, 2016, 11(11):e0165845.
- [19] Bin G, Bo Z, Jing W, et al. Fluid shear stress suppresses TNF- α -induced apoptosis in MC3T3-E1 cells: Involvement of ERK5-AKT-FoxO3a-Bim/FasL signaling pathways [J]. Exp Cell Res, 2016, 343(2):208-217.
- [20] Choi EM, Lee YS. Involvement of PI3K/Akt/CREB and redox changes in mitochondrial defect of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. Toxicol In Vitro, 2011, 25(5):1085-1088.
- [21] Nithianandarajah-Jones GN, Wilm B, Goldring CE, et al. ERK5: structure, regulation and function [J]. Cell Signal, 2012, 24(11):2187-2196.

- [22] Li X, Han Y, Guan Y, et al. Aluminum induces osteoblast apoptosis through the oxidative stress-mediated JNK signaling pathway[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 150(1-3):502-508.
- [23] Guo C, Yuan L, Wang JG, et al. Lipopolysaccharide (LPS) induces the apoptosis and inhibits osteoblast differentiation through JNK pathway in MC3T3-E1 cells[J]. *Inflammation*, 2014, 37(2):621-631.
- [24] Li G, Wang M, Hao L, et al. Angiotensin II induces mitochondrial dysfunction and promotes apoptosis via JNK signalling pathway in primary mouse calvaria osteoblast[J]. *Arch Oral Biol*, 2014, 59(5):513-523.
- [25] Chen Z, Xue J, Shen T, et al. Curcumin alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis by protecting osteoblasts from apoptosis in vivo and in vitro[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(2):268-276.
- [26] Zhu X, Jiang Y, Shan PF, et al. Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway[J]. *Amino Acids*, 2013, 44(3):961-968.
- [27] Nam TW, Yoo CI, Kim HT, et al. The flavonoid quercetin induces apoptosis and inhibits migration through a MAPK-dependent mechanism in osteoblasts[J]. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26(6):551-560.
- [28] Zhao H, Liu W, Wang Y, et al. Cadmium induces apoptosis in primary rat osteoblasts through caspase and mitogen-activated protein kinase pathways[J]. *J Vet Sci*, 2015, 16(3):297-306.
- [29] Bin G, Cuifang W, Bo Z, et al. Fluid shear stress inhibits TNF- α -induced osteoblast apoptosis via ERK5 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(1):117-123.
- [30] Guo C, Yang XG, Wang F, et al. IL-1 induces apoptosis and inhibits the osteoblast differentiation of MC3T3-E1 cells through the JNK and p38 MAPK pathways[J]. *Intern J Mol Med*, 2016, 38(1):319-327.
- [31] Guo C, Yang RJ, Jang K, et al. Protective Effects of Pretreatment with Quercetin Against Lipopolysaccharide-Induced Apoptosis and the Inhibition of Osteoblast Differentiation via the MAPK and Wnt/ β -Catenin Pathways in MC3T3-E1 Cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4):1547-1561.
- [32] Ha TT, Burwell ST, Goodwin ML, et al. Pleiotropic roles of Ca²⁺/calmodulin-dependent pathways in regulating cadmium-induced toxicity in human osteoblast-like cell lines[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 260:18-27.
- [33] Cao Z, Liu D, Zhang Q, et al. Aluminum Chloride Induces Osteoblasts Apoptosis via Disrupting Calcium Homeostasis and Activating Ca²⁺/CaMKII Signal Pathway[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 169(2):247-253.
- [34] Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer[J]. *Redox Biol*, 2013, 1:45-49.
- [35] Lin H, Wei B, Li G, et al. Sulforaphane reverses glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblastic cells through regulation of the Nrf2 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8:973-982.
- [36] Zhou TB, Qin YH. Signaling pathways of prohibitin and its role in diseases[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2013, 33(1):28-36.
- [37] Sripathi SR, He W, Atkinson CL, et al. Mitochondrial-nuclear communication by prohibitin shuttling under oxidative stress[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(39):8342-8351.
- [38] Kathiria AS, Neumann WL, Rhees J, et al. Prohibitin attenuates colitis-associated tumorigenesis in mice by modulating p53 and STAT3 apoptotic responses[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(22):5778-5789.
- [39] Zhu Z, Xue LM, Han T, et al. Antiosteoporotic effects and proteomic characterization of the target and mechanism of an Er-Xian Decoction on osteoblastic UMR-106 and osteoclasts induced from RAW264.7[J]. *Molecules*, 2010, 15(7):4695-4710.
- [40] Guo CC, Zheng LH, Fu JY, et al. Antiosteoporotic Effects of Huangqi Sanxian Decoction in Cultured Rat Osteoblasts by Proteomic Characterization of the Target and Mechanism[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015:514063.
- [41] Farhan M, Wang H, Gaur U, et al. FOXO Signaling Pathways as Therapeutic Targets in Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(7):815-827.
- [42] Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival[J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1):59-71.

(收稿日期: 2018-03-18;修回日期: 2018-05-10)