

· 综述 ·

氧化应激对骨重建的影响

程韶^{1,2,3} 舒冰^{1,2,3} 赵永见^{1,2,3} 王晶^{1,2,3} 赵世天^{1,2,3} 陶渝仁^{1,2,3} 杨骏杰^{1,2,3} 张伟强^{1,2,3} 卢盛^{1,2,3}
王拥军^{2,3,4*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

2. 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032

3. 教育部重点实验室(筋骨理论与治法), 上海 200032

4. 上海中医药大学, 上海 201203

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1478-05

摘要: 骨形成和骨吸收之间的协调平衡共同维持着骨重建的稳态。由于衰老、雌激素缺乏等因素引起体内氧化体系与抗氧化体系之间的平衡被打破, 导致活性氧生成增多, 发生氧化应激。近年来的研究发现活性氧所引起的氧化应激反应对骨重建过程中的骨形成和骨吸收均有重要的影响, 机体内积累产生的过多活性氧通过对细胞因子、酶活性以及信号通路的调节, 干预核内基因的转录表达, 最终导致骨髓间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞增殖凋亡或分化功能的异常, 使骨重建失衡, 形成以骨吸收为主的代谢性骨病, 从而引起骨质疏松症。因此, 笔者就近年来氧化应激的产生及氧化应激对骨髓间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞的影响, 骨质疏松症的抗氧化治疗等方面作一综述, 对进一步认识氧化应激在骨重建中的生理病理学机制有着重要意义。

关键词: 氧化应激; 骨重建; 骨质疏松; 骨髓间充质干细胞; 成骨细胞; 骨细胞; 破骨细胞

Oxidative stress in bone remodeling

CHENG Shao^{1,2,3}, SHU Bing^{1,2,3}, ZHAO Yongjian^{1,2,3}, WANG Jing^{1,2,3}, ZHAO Shitian^{1,2,3}, TAO Yuren^{1,2,3}, YANG Junjie^{1,2,3}, ZHANG Weiqiang^{1,2,3}, LU Sheng^{1,2,3}, WANG Yongjun^{2,3,4*}

1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032

2. Spine Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032

3. Key Laboratory of Theory and Therapy of Muscles and Bones, Ministry of Education of China, Shanghai 200032

4. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

* Corresponding author: WANG Yongjun, Email: yjwang88@hotmail.com

Abstract: The balance between bone formation and bone resorption maintains the homeostasis of bone remodeling. Aging, estrogen deficiency and other factors lead to the imbalance between the oxidation system and antioxidant system in the body, Resultsing in increased production of reactive oxygen species and oxidative stress. Recent studies have found that oxidative stress induced by reactive oxygen species plays an important role in bone formation and absorption during bone remodeling. Excessive reactive oxygen species affects the nuclear gene transcriptions through regulation of the cytokine expressions, enzyme activity and related signaling pathways, leading to the proliferative and functional abnormalities of bone marrow mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. The imbalanced bone remodeling may lead to metabolic bone diseases including osteoporosis. Therefore, this article summarized the sources of oxidative stress and its effects on bone marrow mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteocytes and osteoclasts as well as the anti-oxidative treatment of osteoporosis in recent years, which is of great significance to further understand the physiological and pathological mechanism of oxidative stress in bone remodeling.

Key words: oxidative stress; bone remodeling; osteoporosis; bone marrow mesenchymal stem cells; osteoblasts; osteocytes; osteoclasts

基金项目: 国家自然科学基金(81673991, 81730107); 国家重点研发计划(2018YFC1704300); 科技部重点领域创新团队项目(2015RA4002); 教育部创新团队发展计划(IRT1270); 上海市重中之重临床医学中心建设项目(2017ZZ01010); 上海市三年行动计划(ZY(2018-2020)-CCCX-3003); 上海中医药大学杏林学者项目; 上海中医药大学研究生创新培养专项(Y201910)

* 通信作者: 王拥军, Email: yjwang88@hotmail.com

骨重建过程中稳态的维持依赖于骨组织的形成与吸收功能之间的动态平衡,即骨形成相关细胞如骨髓间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞与破骨细胞之间活性的平衡,一旦此平衡被打破,便会产生骨质疏松症、骨质硬化症等代谢性骨病^[1]。近年来的研究表明^[2-3],活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的氧化应激反应(oxidative stress, OS)会引起骨重建稳态的改变,使骨吸收增加、骨形成减少,从而导致骨质疏松症的发生。因此,对骨质疏松症研究的重点逐步从以雌激素为中心转向为以氧化应激为中心^[4],为骨质疏松症的防治提供了新的思路。

1 氧化应激的产生

在线粒体通过呼吸链氧化磷酸化生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的过程中,伴随着电子的漏出。呼吸链漏出的电子与氧分子(O_2)在细胞色素 P-450、单氧酶等酶的作用下生成超氧阴离子 $O_2^{\cdot-}$,此为细胞内初级 ROS。之后超氧阴离子进一步通过一系列酶促反应形成羟自由基($OH^{\cdot}$)和过氧化氢(H_2O_2)等次级活性氧,此途径为细胞内 ROS 产生的主要来源,同时其他酶系如还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶、环氧化酶、醛氧化酶、二氢乳清酸脱氢酶、色氨酸双加氧酶、一氧化氮合酶、黄嘌呤氧化酶,也有助于细胞内 ROS 的产生^[3]。此外,在衰老、雌激素缺乏、炎症细胞因子刺激、生长因子、环境毒素、化疗药物、紫外线或电离辐射刺激下机体内也会产生 ROS^[4-5]。正常情况下,细胞内的 ROS 作为次级信使,在调节信号通路、炎症反应、组织修复、细胞的增殖凋亡等过程中发挥着重要作用^[6]。

机体针对 ROS 拥有一套完整的抗氧化系统,包括抗氧化酶体系和非酶类抗氧化体系,以防止 ROS 产生过多。抗氧化酶包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)^[7],非酶类抗氧化物包括有抗坏血酸(维生素 C)、维生素 E、类胡萝卜素、类黄酮、辅酶 Q10、白蛋白等^[8]。随着机体的衰老,细胞内线粒体功能及抗氧化防御功能下降,使机体内 ROS 的产生与抗氧化清除失衡,引起氧化应激,导致细胞中脂质、糖类、蛋白质、DNA 等大分子物质发生空间结构的变性、断裂^[9-10],进而造成对细胞的氧化损伤。过量的 ROS 也增加了线粒体外膜的通透性,使促凋亡

因子细胞色素 C 漏出,引起细胞凋亡^[11]。同时随着年龄增长,骨组织中 ROS 也日益增多^[12],通过对细胞因子、酶活性以及信号通路的调节,影响核内基因的转录表达,促使骨髓间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞的凋亡和破骨细胞的增殖分化,使骨重建失衡,形成以骨吸收为主的代谢性骨病,从而导致骨质疏松症。因此,ROS 对于骨重建而言是一把双刃剑,一方面是调节骨重建生理过程的重要信号分子,另一方面当其过量时也会成为有害物质影响骨重建的病理过程。

2 氧化应激对骨重建的影响

2.1 氧化应激对骨髓间充质干细胞的影响

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有多种分化潜能,能够向成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞分化^[13]。近年来研究表明,ROS 能够通过 Wnt/ β -catenin(Wingless Int1, Wnt)、磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶(phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/AKT)、p53、非嘌呤非嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1(Apurinic/aprimidinic endonuclease-1/Redox Factor-1, APE/REF-1)等多条信号通路的转导途径,诱导 BMSCs 的衰老凋亡、削弱其增殖和成骨分化能力,导致成骨细胞生成减少、骨量降低,使骨重建失衡。经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路能够通过抑制脂肪形成相关转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding protein, C/EBP)和过氧化物酶增殖活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR γ)的表达使 BMSCs 更趋向于成骨细胞分化,在 BMSCs 定向分化中起到相当重要的作用^[14]。Song 等^[14]研究表明,在敲除小鼠前成骨细胞中的 β -catenin 后,PPAR γ 的表达增加,前成骨细胞分化为脂肪细胞,导致骨量减少和骨髓脂肪化。随着 ROS 的增多引起的氧化应激,导致 PPAR γ 表达增加,激活蛋白酶体降解 β -catenin^[15],由此削弱了 BMSCs 通过 Wnt/ β -catenin 途径向成骨细胞定向分化,使成骨细胞生成减少脂肪细胞生成增多,从而影响骨形成及骨重建。PI3K/AKT 信号通路参与了细胞在应激状态下的生理调控,AKT 磷酸化后提高了 p38 β 的活性,使细胞内 ROS 水平降低,并抑制凋亡分子氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal protein kinase, JNK)的表达增加 BMSCs 的抗凋亡能力^[16]。BMSCs 中 ROS 增多时,通过 p53 及其下游 p21Cip1(CDK-interacting protein1)抑制细

胞周期蛋白依赖性激酶/细胞周期蛋白 (cyclin-dependent kinase cyclin, CDK/cyclin) 复合体的活性,促使 BMSCs 的衰老,p53 转录因子还可上调 Bax (Bcl-2 Associated X protein)、Bak (Bcl-2 homologous antagonist killer) 等促凋亡因子,下调 B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-x (B cell lymphoma-x, Bcl-x) 等抗凋亡因子来促使 BMSCs 的凋亡^[17]。APE/REF-1 酶能够修复 ROS 对机体造成的氧化性损伤,通过 APE/REF-1 信号途径可阻碍细胞内 ROS 的聚集,防止 BMSCs 的衰老、调控其分化^[18]。

2.2 氧化应激对成骨细胞的影响

成骨细胞 (osteoblast, OB) 来源于 BMSCs,负责合成、分泌、矿化细胞外基质,参与骨形成。Wnt/ β -catenin 通路的激活能够促进 BMSCs 的增殖、OB 分化以及抑制 OB 的凋亡^[19]。 β -catenin 蛋白是 Wnt/ β -catenin 通路中的关键蛋白,该通路激活后 β -catenin 能够进入细胞核,激活转录因子 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF),引起成骨相关基因 Runx2、Osterix 的表达,促进 OB 分化。FoxO 转录因子家族能够保护细胞免于 ROS 损伤以及维持骨内稳态,当细胞中 ROS 增多时,引起 FoxO 的基因表达上调,转录后能够使抗氧化酶包括线粒体中的 MnSOD (SOD2) 和细胞中 CAT 的表达增加,以清除 ROS^[20],通过对细胞抗氧化特性的调节,调节细胞的增殖分化,从而调控 BMSCs 向 OB 分化^[4]。 β -catenin 作为 FoxO 转录的激活因子,当 ROS 过多时,为了抵抗氧化应激的影响,引起 FoxO 与 Wnt 通路竞争性结合 β -catenin 增多,从而将细胞内有限的 β -catenin 从 Wnt 通路中的 TCF/LEF 转录转向 FoxO 转录,导致 OB 的生成和增殖分化减少,降低了骨形成^[21]。随着机体衰老导致氧化应激增加,促使 FoxO 结合了更多的 β -catenin,使 Wnt/ β -catenin 通路的表达降低,从而导致骨形成减少和骨量丢失,这或许可以解释老年性骨质疏松症的发病机制。以上研究证实,ROS 能够干预 OB 的增殖分化,进而影响骨重建。

2.3 氧化应激对骨细胞的影响

在成骨细胞成熟的过程中大约有 20%^[22] 的成骨细胞嵌入到其分泌的细胞外基质中,成为类骨质骨细胞,之后随着类骨质的矿化及骨细胞树突的逐渐形成,最终发育为成熟骨细胞,骨细胞能够将其对机械载荷的反应信号通过树突向骨表面的成骨细胞和破骨细胞进行传递并调节它们的活性^[23]。最近

研究表明^[22,24],成熟骨细胞在骨重建的过程中起到了核心的调节作用,除了对成骨细胞和破骨细胞的活性调节外,骨细胞还可通过移除替代骨陷窝周围的有机和无机成分,重塑骨陷窝周围的生物学微环境,以维持骨的功能活力及正常的矿化水平。ROS 不仅能够诱导骨细胞的凋亡,抑制骨质矿化和骨形成,还可促进破骨细胞的增殖分化,增强骨吸收,导致骨转换亢进和骨量丢失^[2,25]。骨细胞能够分泌多种因子调节成骨细胞、破骨细胞的活性及骨重建的过程,其中最主要的是核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 和骨硬化蛋白 (sclerostin)^[26]。RANKL 能够和 RANK 结合促进破骨细胞的增殖分化提高破骨细胞的活性;OPG 由 Wnt/ β -catenin 信号通路激活后所产生,能够和 RANKL 绑定结合,从而抑制破骨细胞的活性;sclerostin 是骨细胞分泌的 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制蛋白,对骨形成起到负性调节作用^[22]。有学者^[27-28]研究表明,ROS 能够激活 JNK 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2) 信号通路引起骨细胞中 RANKL 及 sclerostin 的表达上调,OPG 的表达下调,使 RANKL/OPG 的比值升高,并激活 caspase-3 诱导骨细胞的凋亡。即 ROS 能够诱导骨细胞的凋亡降低骨形成,从而打破骨形成与骨吸收之间的动态平衡,改变骨重塑的过程。

2.4 氧化应激对破骨细胞的影响

破骨细胞 (osteoclast, OC) 来源于骨髓造血干细胞,是一种多核细胞,通过向细胞外分泌 HCl 和溶解酶来溶解周围骨组织,因此能量消耗巨大,胞内含线粒体丰富,而线粒体所产生的 ROS 尤其是 H_2O_2 对 OC 的增殖分化及功能的调控具有重要的作用。Baek 等^[29]向人来源的骨髓单核细胞中加入 H_2O_2 培养后发现, H_2O_2 能够增加 OC 的活性,促进抗酒石酸酸性磷酸酶的表达,刺激巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、RANKL 的表达,使 RANKL/OPG 的比值升高,导致 OC 数量增加,表明氧化应激参与 OC 的生成,可引起骨吸收的增强,骨量的减少。肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor α , TNF- α) 作为骨吸收诱导剂,不仅能够促进破骨前体细胞的增殖分化,提高其对破骨因子 RANKL 的敏感性,增强骨吸收,还可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 BMSCs 向 OB 的分化^[30-31]。RANKL 也称为与 TNF 相关的激活诱导细

胞因子,在成骨细胞、骨细胞、干细胞和 T 细胞中均有表达^[32],通过与 OC 前体细胞表面的 RANK 结合,调节 OC 的成熟分化。OPG 可由成骨细胞、骨细胞等分泌,作为 RANKL 的诱导受体,阻止 RANKL 与 RANK 的结合,调节 OC 的增殖分化,抑制骨吸收。与 Baek 等^[29]研究证实的 ROS 直接参与骨吸收不同,有学者研究表明 ROS 还能够通过激活 ERK、JNK、NF- κ B 等信号通路,上调 RANKL、TNF- α 的表达,下调 OPG 的表达,提高骨吸收功能,间接地影响骨重建过程^[4,27,32]。因此,ROS 一方面能够通过直接或间接的作用促进破骨前体细胞向破骨细胞的分化,提高破骨细胞的活性及数目,加强骨吸收;另一方面 ROS 还可抑制 BMSCs 向 OB 的分化降低骨形成,从而进一步导致骨吸收增加。

3 骨质疏松症的抗氧化治疗

由于氧化应激及 ROS 在骨重建过程中的重要作用,因此对于使用抗氧化物治疗骨质疏松症的研究引起了越来越多学者的关注。体内外实验研究表明,食物中所含的多酚类化合物具有抗氧化特性,能够预防心血管疾病、糖尿病、骨质疏松症等疾病^[33]。绿茶中含有多种类型的茶多酚,具有抗氧化特性,能够减少骨量和骨基质中胶原的流失,抑制成骨细胞的衰老,降低破骨细胞的分化及骨吸收,预防卵巢切除大鼠骨质疏松症的形成^[34-35]。白藜芦醇是一种天然多酚类抗氧化物,能够提高骨质疏松患者的骨密度及骨碱性磷酸酶的表达^[36]。Tou^[37]研究表明,白藜芦醇能够通过降低老龄大鼠和卵巢切除大鼠的氧化应激,防止骨量丢失。中药丹参成分中丹参酚酸类的结构和白藜芦醇极其相似,也是天然抗氧化的有效成分,能提高机体 SOD 的活性,清除 ROS,减少氧化应激引起的骨质疏松大鼠中成骨细胞的凋亡^[38]。黄酮类化合物具有抗氧化、促进成骨、抑制破骨等作用。其中骨碎补总黄酮、淫羊藿总黄酮、大豆异黄酮等黄酮类化合物已被证实具有抗骨质疏松的活性,其相应的活性成分有柚皮苷、淫羊藿苷、大豆苷元等^[39]。吴新涛等^[40]通过使用柚皮苷的主要代谢产物柚皮素干预 H₂O₂ 处理后的成骨细胞,结果表明柚皮素促进在氧化应激条件的成骨细胞增殖,抑制其凋亡,上调 Bcl-2 并下调 Bax、Caspase-3 表达。孙振双等^[41]则使用中药汤剂温肾固疏方观察其对去卵巢大鼠骨密度、骨代谢及氧化应激指标的影响,结果表明中药汤剂温肾固疏方能够增加骨形成,降低骨吸收,提高血清中 SOD 的水平,具有抗

骨质疏松及抗氧化应激作用。鉴于氧化应激与动脉粥样硬化及骨质疏松症之间密切的联系^[15],通常用于高脂血症的辛伐他汀类药物,由于其具有抗氧化的特性,Moon 等^[42]将其用于骨质疏松方面的研究,结果表明辛伐他汀能够减少单核巨噬细胞(破骨细胞前体细胞)中 ROS 的生成,下调破骨细胞形成的相关通路,抑制破骨细胞的生成分化,降低其骨吸收活性,为骨质疏松症及病理状态的骨吸收提供了新的治疗思路。

4 小结

综上所述,氧化应激通过对相关分子和信号通路的调节引起了骨重建的生理过程中骨髓间充质干细胞成骨分化减弱、成骨细胞的生成减少、骨细胞凋亡增加、破骨细胞活性增强等细胞增殖分化的改变,介导了骨质疏松症的发生发展,但其具体作用机制尚未完全阐明,今后仍需通过基础研究进一步探究氧化应激在骨重建及骨质疏松症中的作用机制。同时,我国拥有丰富的中医药资源,立足于中药抗氧化的研究或许可为骨质疏松的防治提供新的方法,具有良好的科研前景。

【参考文献】

- [1] Kular J, Tickner J, Chim SM, et al. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level[J]. *Clinical Biochemistry*, 2012, 45(12):863-873.
- [2] Domazetovic V. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017, 14(2):209-216.
- [3] Filatre E, Toumi H. Reactive oxygen species and exercise on bone metabolism: friend or enemy? [J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(4):341-346.
- [4] Manolagas, Stavros C. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis[J]. *Endocrine Reviews*, 2010, 31(3):266-300.
- [5] Ray P, Huang BW, Tsui Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(5):981-990.
- [6] Koustini S. FoxOs: Unifying links between oxidative stress and skeletal homeostasis[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2011, 9(2):60-66.
- [7] Baur A, Henkel J, Bloch W, et al. Effect of exercise on bone and articular cartilage in heterozygous manganese superoxide dismutase (SOD2) deficient mice[J]. *Free Radical Research Communications*, 2011, 45(5):550-558.
- [8] Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility[J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014, 28(6):684-703.
- [9] Almeida M, Charles A, O'Brien. Basic biology of skeletal

- aging: Role of stress response pathways [J]. *Journals of Gerontology*, 2013, 68(10):1197-1208.
- [10] Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging[J]. *Cell*, 2005, 120(4):490-495.
- [11] Pervaiz S, Taneja R, Ghaffari S. Oxidative stress regulation of stem and progenitor cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(11):2777-2789.
- [12] Jilka RL, Almeida M, Ambrogini E, et al. Decreased oxidative stress and greater bone anabolism in the aged, when compared to the young, murine skeleton with parathyroid hormone administration[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(5):851-867.
- [13] Wang D, Jiang X, Lu A, et al. BMP14 induces tenogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro [J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2018, 16(2):1165-1174.
- [14] Song L, Liu M, Ono N, et al. Loss of wnt/ β -catenin signaling causes cell fate shift of preosteoblasts from osteoblasts to adipocytes[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(11):2344-2358.
- [15] Almeida M, Ambrogini E, Han L, et al. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(40):27438-27448.
- [16] Zhang W, Su X, Gao Y, et al. Berberine protects mesenchymal stem cells against hypoxia-induced apoptosis in vitro [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2009, 32(8):1335-1342.
- [17] Mimeault M, Batra SK. Recent insights into the molecular mechanisms involved in aging and the malignant transformation of adult stem/progenitor cells and their therapeutic implications [J]. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(2):94-112.
- [18] Jun-Young Heo, Jing K, Kyoung-Sub Song, et al. Downregulation of APE1/Ref-1 Is Involved in the Senescence of Mesenchymal Stem Cells [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(6):1455-1462.
- [19] Wan Y, Lu C, Cao J, et al. Osteoblastic Wnts differentially regulate bone remodeling and the maintenance of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Bone*, 2013, 55(1):258-267.
- [20] Kousteni S. FoxO1: A molecule for all seasons[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(5):912-917.
- [21] Iyer S, Ambrogini E, Bartell SM, et al. FOXOs attenuate bone formation by suppressing Wnt signaling[J]. *J Clin Investigation*, 2013, 123(8):3409-3419.
- [22] Prideaux M, Findlay DM, Atkins GJ. Osteocytes: The master cells in bone remodelling[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 28:24-30.
- [23] Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell and more[J]. *Endocrine Reviews*, 2013, 34(5):658-690.
- [24] Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94:25-34.
- [25] Jilka RL, Noble B, Weinstein RS. Osteocyte apoptosis [J]. *Bone*, 2013, 54(2):264-271.
- [26] Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling[J]. *Calcified Tissue International*, 2014, 94(1):25-34.
- [27] Fontani F, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Glutathione, N-acetylcysteine and lipoic acid down-regulate starvation-induced apoptosis, RANKL/OPG ratio and sclerostin in osteocytes: Involvement of JNK and ERK1/2 signalling[J]. *Calcified Tissue International*, 2015, 96(4):335-346.
- [28] Kobayashi K, Nojiri H, Saita Y, et al. Mitochondrial superoxide in osteocytes perturbs canalicular networks in the setting of age-related osteoporosis[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:9148.
- [29] Baek KH, Oh KW, Lee WY, et al. Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures[J]. *Calcified Tissue International*, 2010, 87(3):226-235.
- [30] Sang C, Zhang Y, Chen F, et al. Tumor necrosis factor alpha suppresses osteogenic differentiation of MSCs by inhibiting semaphorin 3B via Wnt/ β -catenin signaling in estrogen-deficiency induced osteoporosis[J]. *Bone*, 2016, 84:78-87.
- [31] Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism[J]. *Immunol Rev*, 2010, 208(1):154-168.
- [32] Callaway DA, Jiang JX. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2015, 33(4):359-370.
- [33] Scalbert A, Manach C, Morand C, et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2005, 45(4):287-306.
- [34] Shen CL, Yeh JK, Cao JJ, et al. Green tea and bone health: Evidence from laboratory studies[J]. *Pharmacological Research*, 2011, 64(2):155-161.
- [35] Bu SY, Lerner M, Stoecker BJ, et al. Dried plum polyphenols inhibit osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 and inflammatory mediators[J]. *Calcified Tissue International*, 2008, 82(6):475-488.
- [36] Orstrup M. Resveratrol increases bone mineral density and bone alkaline phosphatase in obese men: A randomized placebo-controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12):4720-4729.
- [37] Tou JC. Evaluating resveratrol as a therapeutic bone agent: preclinical evidence from rat models of osteoporosis[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2015, 1348(1):75-85.
- [38] 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.
- [39] 苏艳杰, 陈亚辉, 崔燎. 植物黄酮抗骨质疏松作用研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(5):562-568.
- [40] 吴新涛, 石晶, 高乐才, 等. 柚皮素对氧化应激所致成骨细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *河北医药*, 2016, 38(19):2915-2918.
- [41] 孙振双, 徐道明, 朱媛媛, 等. 温肾固疏方调控去卵巢大鼠氧化应激及骨代谢指标的机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(6):740-744.
- [42] Moon HJ, Kim SE, Yun YP, et al. Simvastatin inhibits osteoclast differentiation by scavenging reactive oxygen species [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2011, 43(11):605-612.

(收稿日期: 2018-12-11; 修回日期: 2018-12-30)