

· 论 著 ·

毛蕊花糖苷与⁹⁹Tc-MDP 联合治疗糖皮质激素诱导大鼠骨质疏松的效果及其分子机制研究孙玉兰^{1&*} 刁云鹏^{2&} 孙伟¹ 王琳¹ 李禾¹ 李森¹ 王萍¹ 冯英霞¹ 徐岩¹ 宫宇¹ 王青¹

1. 大连市友谊医院风湿免疫科, 辽宁 大连 116000

2. 大连医科大学转化医学院, 辽宁 大连 116044

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0524-05

摘要: 目的 探索毛蕊花糖苷 (verbascoside, Ver) 联合⁹⁹Tc-亚甲基双膦酸盐 (99-Technetium-methylene diphosphonate, ⁹⁹Tc-MDP) 对糖皮质激素诱导大鼠骨质疏松 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIO) 的治疗作用, 及其分子机制。方法 SD 大鼠连续 8 周肌肉注射地塞米松 (dexamethasone, Dex) 磷酸钠 (1 mg/kg, 1 周 2 次) 建立 GIO 模型。Dex 造模同时, Ver 组、联合组、⁹⁹Tc-MDP 组、模型组大鼠分别给与 Ver (30 mg/kg)、联合⁹⁹Tc-MDP (5 mg/kg)、Ver 联合⁹⁹Tc-MDP (5 mg/kg)、生理盐水, 对照组大鼠不予造模。给药 8 周后检测相关指标。结果 与对照组比较, 模型组的大鼠的体重、股骨干重明显降低, 骨代谢相关血液指标明显异常; 双能 X 线吸收法 (dual-energy X-ray absorption, DXA) 结果显示: 模型组的大鼠全身、腰椎体及股骨骨密度均明显降低; 股骨三点弯曲实验最大载荷、弹性载荷、弹性位移及弹性模量等参数也都明显降低; 进一步 RT-PCR 结果显示, 模型组骨组织中 USP10 及 FLT3 表达明显高于对照组。而毛蕊花糖苷及联合⁹⁹Tc-MDP 治疗均明显改善上述症状。进一步研究发现毛蕊花糖苷组和联合用药组的 USP10/FLT3 表达明显低于⁹⁹Tc-MDP 组及模型组, 而⁹⁹Tc-MDP 组与模型组之间的表达差异无统计学意义。结论 毛蕊花糖苷可以抑制大鼠骨组织 USP10/FLT3 通路的活性, 进而改善 GIO; 毛蕊花糖苷和⁹⁹Tc-MDP 治疗 GIO 大鼠具有良好的药理协同作用, 并且是通过作用不同的分子靶点而完成的。

关键词: 毛蕊花糖苷; ⁹⁹Tc-MDP; 糖皮质激素; 骨质疏松; USP10; FLT3

Therapeutic effect and molecular mechanism of verbascoside combined with ⁹⁹Tc-MDP on glucocorticoid-induced osteoporosis in ratsSUN Yulan^{1&*}, DIAO Yunpeng^{2&}, SUN Wei¹, WANG Lin¹, LI He¹, LI Miao¹, WANG Ping¹, FENG Yingxia¹, XU Yan¹, GONG Yu¹, WANG Qing¹

1. Department of Rheumatology, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116000, Liaoning, China

2. School of Transformation, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China

*The co-first authors

* Corresponding author: SUN Yulan, Email: syl_fs@sina.com

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of verbascoside (Ver) combined with ⁹⁹Tc-methylenediphosphate (⁹⁹Tc-MDP) on glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) in rats and its molecular mechanism. **Methods** SD rats received muscular injection of dexamethasone (Dex) sodium phosphate (1 mg/kg, twice a week) for 8 weeks to establish GIO model. After GIO model was established, rats in Ver group, combined group, ⁹⁹Tc-MDP group, and model group received Ver (30 mg/kg), Ver combined ⁹⁹Tc-MDP (5 mg/kg) ⁹⁹Tc-MDP (5 mg/kg), or normal saline, respectively. Rats in the control group were not modeled. The related indexes were detected after 8 weeks of the drug administration. **Results** Compared with those in rats of the control group, the body weight and weight of the femoral shaft in rats of the model group reduced significantly, and the blood indexes related to bone metabolism were obviously abnormal. The result of dual-energy X-ray absorption (DXA) showed that bone mineral density of the whole body, the lumbar spine, and the femur in the model group decreased significantly. The maximum load, elastic load, elastic displacement, and elastic modulus of the three-point bending test of the femur also reduced significantly. RT-PCR result showed that the expressions of USP10 and FLT3 in the bone tissue of the model group were higher than those in the

* 通信作者: 孙玉兰, Email: syl_fs@sina.com & 共同第一作者

control group. The above symptoms were relieved after the treatment with Ver and ^{99}Tc -MDP. Further study showed that USP10/FLT3 expression in the Ver group and the combination group was significantly lower than that in the ^{99}Tc -MDP group and the model group, but there was no significant difference between the ^{99}Tc -MDP group and the model group. **Conclusion** Ver inhibits the activity of USP10/FLT3 pathway in rat bone tissue and relieves GIO. Ver and ^{99}Tc -MDP have a good pharmacological synergistic effect on the treatment GIO rats. This is accomplished by acting on different molecular targets.

Key words: verbascoside; ^{99}Tc -MDP; glucocorticoid; osteoporosis; USP10; FLT3

骨质疏松症(osteoporosis)是指各种原因导致的骨组织微结构破坏,骨质脆性增加,进而引发骨折的一种代谢性的骨骼系统的疾病^[1],其临床症状主要表现为腰背疼痛、身长缩短以及易发生骨折等,严重影响了患者的身体健康以及生活质量,目前我国的老年人中的患病比例已经超过 50%^[2]。因此,有效预防骨质疏松非常重要。

骨质疏松症按病因分类,主要分为原发性和继发性骨质疏松症,而继发性骨质疏松的众多引发因素里,糖皮质激素引发的骨质疏松(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIO)最为常见^[3-4]。

双膦酸盐是破骨细胞的强有力的抑制剂,临床应用超过 15 年,其对于骨质疏松症以及其他病理性骨折等有很好的防治作用,但是其可以导致患者颌骨发生坏死^[5]。从临床疗效观察来看,目前对于糖皮质激素致骨质疏松症防治方法效果均不佳,不能有效预防骨折的发生。

锝(^{99}Tc)亚甲基双膦酸盐(^{99}Tc -Technetium-methylene diphosphonate, ^{99}Tc -MDP)对骨组织具有良好靶向性,能够治疗由于骨质丢失造成的骨质疏松^[6]。日前, ^{99}Tc -亚甲基双膦酸盐在临床上已经被广泛应用于类风湿关节炎等其他自身免疫性疾病及骨科相关疾病。但是其对于 GIO 的预防作用的研究仍然罕见^[7]。

毛蕊花糖苷(Ver)是一种典型的苯乙醇苷,可显著增加成骨细胞的生长和分化^[8],并可抑制破骨细胞的分化和成熟^[9]。这些表明 Ver 可能有助于预防骨质疏松症。然而,日前尚不清楚 Ver 能否保护骨骼免受糖皮质激素的伤害。因此,本研究旨在探讨 Ver 对糖皮质激素诱导的骨量丢失的改善作用,并阐明潜在的分子机制。

Koh 等^[10]报道 FLT3 在绝经后妇女的骨质疏松症和随后的骨折中发挥作用。此外,FLT3 已被证明在破骨细胞分化和功能中起关键作用^[11]。泛素特异性肽酶(ubiquitin-specific protease, USP)10 是泛素特异性蛋白酶(USP)家族的成员。Weisberg 等^[12]证实 USP10 是稳定 FLT3 所需的去泛

素化酶,并且抑制 USP10 可诱导 FLT3 蛋白的降解。

本课题通过基础研究探讨毛蕊花糖苷及 ^{99}Tc -亚甲基双膦酸盐在预防糖皮质激素致骨质疏松过程中潜在的药理协同作用,并进一步分析 USP10/FLT3 的作用及其意义。

1 材料和方法

1.1 试剂与仪器

地塞米松磷酸钠注射液由济南利民制药有限公司生产,5 mL/支,(批准文号:国药准字 H37021224)、 ^{99}Tc -亚甲基双膦酸盐由成都云克药业有限责任公司生产,剂型分为 A、B 剂:A 剂(液体)含 ^{99}Tc 量为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,B 剂(冻干粉剂)内含亚甲基双膦酸钠 5 mg,氯化亚锡 0.5 mg(批准文号:国药准字:H20000218);毛蕊花糖苷购自大连美仑生物试剂公司;骨密度仪(GE Lunar PRODIGY 型,美国);万能材料试验机(岛津 AG,日本)。

1.2 动物模型

48 只雌性 SD 大鼠(200 ± 20)g 由大连医科大学 SPF 动物实验中心提供,大鼠可以自由采食水和食物。所有动物实验均按照机构指南进行。将 SD 大鼠随机分为 4 组,对照组大鼠正常饲养;其他 4 组大鼠接受肌肉注射地塞米松磷酸钠(1 mg/kg),每周 2 次,制作骨质疏松模型;在 Dex 造模 1 h 后,Ver 组灌胃给予 Ver(30 mg/kg), ^{99}Tc -MDP 治疗组大鼠尾静脉注射 5 mg/kg ^{99}Tc -MDP,联合治疗组大鼠灌胃 Ver 同时,尾静脉注射 5 mg/kg ^{99}Tc -MDP,每周 2 次,连续给药 8 周。造模成功后大鼠常规喂养一周。实验结束时,大鼠腹腔注射 20 g/L 戊巴比妥钠(40 mg/kg)进行麻醉,骨密度测定,同时确定是否造模成功,腹主动脉放血处死并取材备用。

1.3 骨密度测定

双能 X 线吸收法(dual-energy X-ray absorption, DXA)骨密度仪进行扫描,扫描的部位包括全身、腰椎体及股骨。每次扫描时使鼠处于俯卧位,后肢维持在外旋位,股骨与胫骨呈 90°角。

1.4 生物力学参数测定

剔除左侧股骨肌肉及软组织,分别在万能材料试验机进行三点弯曲力学实验检测。支点跨距选择 18 mm;以中点为加压点,加载速率设置 5.0 mm/min;温度 23 °C;周围湿度 60%~70%,测出各组大鼠股骨的最大载荷、弹性载荷、弹性位移及弹性模量等参数。

1.5 血清生化指标检测

采用酶联免疫分析法,根据试剂盒说明书,检测血液中骨形成指标:骨钙素(osteocalcin)及 I 型胶原 N-端肽(procollagen type I N-terminal propeptide);骨吸收指标:I 型胶原交联 C-末端肽(C-terminal telopeptide of type I collagen)。

1.6 Western blot 检测

将股骨头组织用液氮预冷,取出称重后研磨至粉末状,50 mg 骨组织加 200 μ L RIPA 裂解液制备样品。根据 BCA 的程序测定蛋白(BCA),以牛血清白蛋白为标准。蛋白质(20 μ g)用含有 β -巯基乙醇的电泳样品缓冲液和预制的 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,然后转移至 PVDF 膜。在 37 °C 条件下,用含有 5% 脱脂牛奶的 Tris 缓冲液[含 0.1% Tween-20(TBST)]封闭膜 2 h。之后用 1:1000 稀释的一抗 USP10,FLT3 以及 β -肌动蛋白抗体在 4 °C 过夜孵育。随后用 TBST 洗涤,然后用第二抗体孵育。再用 TBST 充分洗涤后,将膜暴露在增强的化学发光试剂(ECL)下。用 Biospectrum-410 多光谱成像系统和化学 HR 相机 410 记录发出的光。在透射紫外光下观察和拍摄蛋白条带。使用 image-pro plus 软件进行半定量分析。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。各组的数据均表示为平均值 $\pm$ 标准差,两组比较采用单因素方差分析。在所有的统计分析中, $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 都可表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ver 及 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 改善 Dex 导致的大鼠体重及股骨干重的下降

结果如表 1 所示,模型组大鼠体重增加明显要低于正常对照组大鼠;但相对于模型组,各治疗组大鼠体重均增长明显。同时,糖皮质激素能使大鼠股骨干重明显下降,而各治疗组能明显预防骨质疏松症大鼠股骨干重的下降。

表 1 Ver 及 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 改善 GIO 大鼠体重及股骨干重的下降(g, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Ver and $^{99}\text{Tc-MDP}$ relieve the weight loss and dry weight loss of the femur in GIO rats(g, $\bar{x}\pm s$)

组别	实验前体重	实验后体重	实验后股骨干重
对照组(n=12)	209.5 $\pm$ 34.8	254.1 $\pm$ 32.3	0.49 $\pm$ 0.05
模型组(n=12)	211.6 $\pm$ 31.1 [*]	214.5 $\pm$ 29.3 [*]	0.37 $\pm$ 0.04 [*]
$^{99}\text{Tc-MDP}$ 组(n=12)	212.4 $\pm$ 29.3 [#]	230.4 $\pm$ 31.9 [#]	0.44 $\pm$ 0.03 [#]
Ver 组(n=12)	217.1 $\pm$ 26.5 [#]	238.4 $\pm$ 41.1 [#]	0.44 $\pm$ 0.05 [#]
联合组(n=12)	214.5 $\pm$ 37.2 [#]	237.3 $\pm$ 34.2 [#]	0.47 $\pm$ 0.04 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与对照组比较,^{*} $P>0.05$ 。

2.2 Ver 及 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 改善 Dex 导致的大鼠骨密度及骨生物力学参数的下降

通过 DXA 骨密度仪扫描(图 1),结果如表 2 所示。与正常对照组比较,模型组大鼠全身、腰椎体及股骨骨密度明显降低;而治疗组均能使骨质疏松症大鼠各部位骨密度显著升高。三点弯曲实验中,最大载荷、弹性模量、弹性位移和弹性载荷都有明显降低(见表 3);而治疗组均能改善糖皮质激素所致的上述骨生物力学参数的下降。

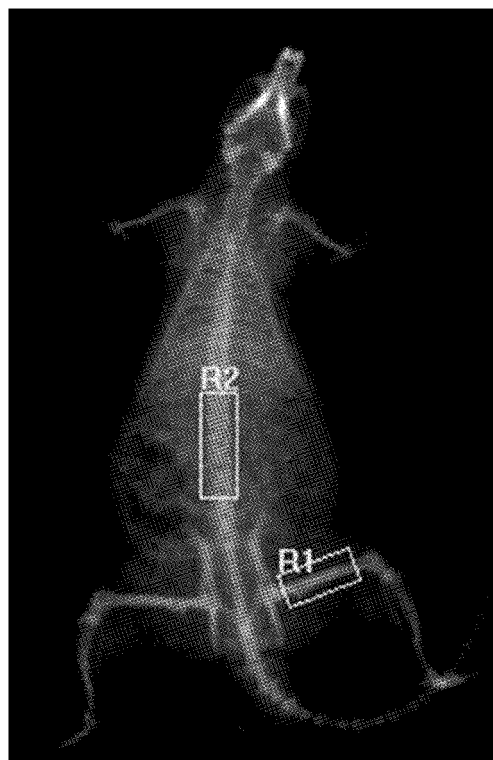


图 1 双能 X 线吸收法扫描模型大鼠全身骨密度(R1 股骨;R2 腰椎)

Fig.1 Bone mineral density of rats in model group scanned with DEXA (R1: the femur; R2: the lumbar vertebrae)

表2 Ver及⁹⁹Tc-MDP改善大鼠的各部位骨密度的下降($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)**Table 2** Ver and ⁹⁹Tc-MDP relieve the decrease of bone mineral density in GIO rats ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

组别	全身骨密度	腰椎体骨密度	股骨骨密度
对照组(n=12)	0.164±0.004	0.221±0.004	0.182±0.007
模型组(n=12)	0.112±0.010 [*]	0.168±0.008 [*]	0.137±0.010 [*]
⁹⁹ Tc-MDP组(n=12)	0.147±0.007 [#]	0.195±0.020 [#]	0.168±0.010 [#]
Ver组(n=12)	0.145±0.008 [#]	0.199±0.007 [#]	0.165±0.005 [#]
联合组(n=12)	0.158±0.006 [#]	0.207±0.010 [#]	0.178±0.010 [#]

注:与对照组比较,^{*}P<0.05;与模型组比较,[#]P<0.05。**表3** Ver及⁹⁹Tc-MDP改善大鼠股骨生物力学参数的下降($\bar{x} \pm s$)**Table 3** Ver and ⁹⁹Tc-MDP relieve the decrease of femoral biomechanical parameters in GIO rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	弹性模量/(MPa)	最大载荷/(N)	弹性载荷/(N)	弹性位移/(mm)
对照组(n=12)	2563±125.6	256±19.5	208±17.6	0.45±0.02
模型组(n=12)	2131±148.6 [*]	177±35.1 [*]	131±26.3 [*]	0.33±0.02 [*]
⁹⁹ Tc-MDP组(n=12)	2413±129.8 [#]	230±41.6 [#]	180±31.8 [#]	0.41±0.04 [#]
Ver组(n=12)	2387±164.8 [#]	223±41.8 [#]	177±35.2 [#]	0.39±0.04 [#]
联合组(n=12)	2477±159.4 [#]	241±44.5 [#]	181±28.7 [#]	0.42±0.04 [#]

注:与对照组比较,^{*}P<0.05;与模型组比较,[#]P<0.05。

2.3 Ver及⁹⁹Tc-MDP改善Dex导致的大鼠骨代谢相关血液指标异常

结果如表4所示。与正常对照组比较,模型组大鼠骨形成指标:骨钙素明显降低,PINP无明显改变;骨吸收指标:CTX-1同样明显降低;而治疗组均能使上述骨代谢指标显著改善。

表4 Ver及⁹⁹Tc-MDP改善大鼠骨代谢指标($\text{pg}/\text{mL}, \bar{x} \pm s$)**Table 4** Ver and ⁹⁹Tc-MDP relieve bone metabolism indexes in rats ($\text{pg}/\text{mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	BCP	PINP	CTX-1
对照组(n=12)	2011.6±133.1	85.3±7.1	48.3±6.8
模型组(n=12)	1571.5±114.2 [*]	83.7±10.2	39.2±7.2 [*]
⁹⁹ Tc-MDP组(n=12)	1779.8±129.5 [#]	82.6±9.9	45.4±7.9 [#]
Ver组(n=12)	1784.6±122.8 [#]	83.5±11.5	45.6±6.5 [#]
联合组(n=12)	1809.3±131.5 [#]	84.8±13.2	47.4±7.1 [#]

注:与对照组比较,^{*}P<0.05;与模型组比较,[#]P<0.05。

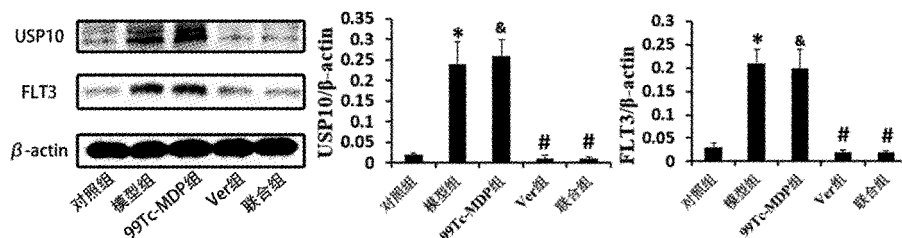
2.4 Ver降低Dex导致的大鼠骨组织中USP10及FLT3的上调

Western blot结果(图1)表明模型大鼠骨组织内USP10和FLT3的表达比空白组明显增加。而Ver组及联合治疗组均能使骨质疏松症大鼠骨组织中USP10/FLT3显著降低。值得注意的是,两Ver治疗组之间USP10和FLT3的表达没有显著差异,而模型组与⁹⁹Tc-MDP治疗组之间差异无统计学意义,说明⁹⁹Tc-MDP并不影响USP10/FLT3信号通路,即Ver与⁹⁹Tc-MDP治疗GIO的分子机制不同。

3 讨论

糖皮质激素被广泛用于治疗炎症及免疫调节紊乱性疾病。然而,长期连续使用会导致如骨质疏松、增加骨折风险等不良反应^[13-14]。双膦酸盐类为目前在防治糖皮质激素诱导的骨质疏松药物中疗效最为显著,能够增加骨密度及降低脊柱骨折的风险,双膦酸盐类药物能够对糖皮质激素诱导的骨质疏松有预防与治疗的效果。但有报道发现双膦酸盐可以导致颌骨坏死,这一现象称为双膦酸盐相关性颌骨坏死。

而我国自主研发的新药锝(⁹⁹Tc)亚甲基双膦酸盐中的⁹⁹Tc可通过清除自由基,调节免疫功能;另一方面,MDP作为双膦酸盐类化合物,对骨组织尤其病变骨具有良好靶向性,主要被骨中羟磷灰石晶体吸附和与未成熟胶原结合,以修复病灶骨,同时它又能抑制破骨细胞活性,防止羟基磷灰石晶体溶解,抑制骨吸收。改变病骨细胞生存的微环境,抑制和修复骨病灶,防止病理性骨折。近年来⁹⁹Tc-亚甲基双膦酸盐在国内已广泛应用于自身免疫性疾病及骨科疾病,并已取得了较好的效果,无明显的下颌骨坏死及发热等不良反应,值得注意的是,尽管锝亚甲基双膦酸盐目前使用安全,但其具有一定的辐射,临床应

**图2** Ver对USP10、FLT3蛋白的表达的影响

注:柱状图显示了由 β -actin标准化后的各蛋白的相对表达比。与对照组比较,^{*}P<0.05;与模型组比较,[#]P<0.05;与模型组比较,[#]P<0.05。

Fig.2 Effect of Ver on the protein expressions of USP10 and FLT3 in GIO rats

注意患者安全使用。因此,有理由认为⁹⁹Tc-MDP 对风湿免疫疾病患者具有免疫抑制和预防骨质疏松的双重临床意义。

在该研究中,成功建立 GIO 大鼠模型后,模型组大鼠的体重、股骨干重明显降低,骨代谢相关血液指标明显异常,骨钙素是成骨细胞特有的一种分泌蛋白,其血液含量可直接反映成骨细胞的活性,被认为是骨形成或骨转换过程中敏感的生化指标^[15-16],在该研究中,GIO 大鼠血液中的骨钙素含量明显降低,而另一种骨形成指标 PINP^[17]并无明显改变;CTX-1 存在于成熟的骨胶原中,当破骨细胞溶解骨胶原时被释放,CTX-1 是日前公认骨吸收指标^[18],而在该研究中,Dex 导致模型大鼠 CTX-1 含量明显降低,其机制有待研究。同时 DXA 骨密度测定提示大鼠全身、腰椎体及股骨骨密度均明显降低;股骨三点弯曲实验弹性模量、最大载荷、弹性位移和弹性载荷都明显降低;Western blot 结果显示,模型组骨组织中 USP10 及 FLT3 表达较对照组明显增加。而经过毛蕊花糖苷治疗后,上述症状都明显改善,⁹⁹Tc-MDP 联合治疗效果更佳明显。同时值得注意的是,毛蕊花糖苷能够使得 GIO 大鼠骨组织中 USP10/FLT3 蛋白表达明显降低,但⁹⁹Tc-MDP 治疗组与模型组之间 USP10/FLT3 蛋白表达没有显著差异,说明 Ver 与⁹⁹Tc-MDP 治疗 GIO 的分子机制不同。

综上,研究结果说明,毛蕊花糖苷能抑制 GIO 大鼠 USP10/FLT3 通路的活性,降低 USP10/FLT3 的蛋白表达来改善 Dex 引起的大鼠骨质疏松;而毛蕊花糖苷和⁹⁹Tc-MDP 治疗 GIO 大鼠具有良好的药理协同作用,并且是通过作用不同的分子靶点而完成的。

【参 考 文 献】

- [1] Chen H, Zhou X, Fujita H, et al. Age-related changes in trabecular and coarct bone microstructure [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:213-234.
- [2] 刘俊丽,宋淑军,司少艳,等. 骨胶原肽与柠檬酸钙对去卵巢大鼠骨丢失的预防及治疗效果[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4): 334-339.
- [3] 张学武. 2010 年美国风湿病学会最新糖皮质激素诱导的骨质疏松共识备受关注[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 1(3): 145-146.
- [4] Overman RA, Yeh JY, Deal CL, et al. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(2): 294-298.
- [5] 赵红薇,张弢,邱婷婷. 双膦酸盐对糖皮质激素性骨质疏松有效性和安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(12): 1423-1433.
- [6] 高乐女,钟兵,王勇. 锝[⁹⁹Tc]-亚甲基二膦酸盐治疗骨质疏松症的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(8): 1094-1099.
- [7] 关飞,邹霓,陈美璞. 锝[⁹⁹Tc]-亚甲基二膦酸盐治疗糖皮质激素相关骨质疏松症的临床疗效观察[J]. *健康前沿*, 2017, 12: 26.
- [8] Van Kiem P, Quang TH, Huong TT, et al. Chemical constituents of *Acanthus ilicifolius* L. and effect on osteoblastic MC3T3E1 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(7): 823-829.
- [9] Lee SY, Lee KS, Yi SH, et al. Acteoside suppresses RANKL-mediated osteoclastogenesis by inhibiting c-Fos induction and NF- κ B pathway and attenuating ROS production [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80873.
- [10] Koh JM, Oh B, Lee JY, et al. Association of FLT3 polymorphisms with low BMD and risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(11): 1752-1755.
- [11] Servet-Delprat C, Arnaud S, Jurdic P, et al. Flt3+ macrophage precursors commit sequentially to osteoclasts, dendritic cells and microglia [J]. *BMC Immunol*, 2002, 3:15.
- [12] Weisberg EL, Schauer NJ, Yang J, et al. Inhibition of USP10 induces degradation of oncogenic FLT3 [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(12): 1207-1215.
- [13] Sambrook PN. Glucocorticoid osteoporosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(21): 1877-1883.
- [14] 余佩沅,任辉,沈耿杨,等. 激素性骨质疏松症发病机制的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*. 2018, 24(7): 975-980.
- [15] Eastell R, Chen P, Saag KG, et al. Serum osteocalcin concentrations in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide [J]. *Bone*, 2009, 44: S441.
- [16] 马子阳,吴献毅,张彦军,等. 胰岛素样生长因子 1 对 2 型糖尿病合并骨质疏松中骨钙素表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(5): 686-689.
- [17] Kregge JH, Lane NE, Harris JM, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 2159-2171.
- [18] Okuno S, Inaba M, Kitatani K, et al. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 501-509.

(收稿日期: 2018-12-26; 修回日期: 2019-03-21)