

· 综述 ·

交感神经对骨质疏松骨代谢的影响及其临床应用

迟宏杰 陈丽霞* 刘淑芬 赵肖奕

中国医学科学院北京协和医院,北京 100730

中图分类号: R451 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0590-05

摘要: 随着老龄化时代的到来,骨质疏松的防治已成为重要的公共卫生问题。近年来研究发现,交感神经与骨代谢之间存在相关性,即交感神经张力增高导致骨合成代谢下降,分解代谢增加,造成骨量流失和骨结构破坏。值得注意的是,不同类型、不同剂量的交感神经阻滞剂可能对骨代谢的影响不同,动物实验和人类实验结果也存在差异。啮齿动物中,选择性 β_2 受体阻滞剂和非选择性 β 受体阻滞剂均起到骨保护作用。然而对于人类,研究显示更倾向于选择性 β_1 受体阻滞剂更有利于提高骨质量。关于剂量研究结果显示,低剂量 β 受体阻滞剂更有利于抑制骨吸收,减少局部炎症反应,促进骨生成。然而,高剂量 β 受体阻滞剂对骨代谢可能没有作用,甚至抑制成骨细胞活性,造成骨量流失增加。由此可知, β 受体阻滞剂剂量的差异可能对骨骼的代谢产生重要影响。此外,还出现了新型的给药方式如经皮离子电渗普萘洛尔脂质体等。目前,交感神经对骨代谢的影响临床研究仍处于起步阶段,为骨质疏松的防治提供了新的思路。

关键词: 骨质疏松;交感神经; β -受体阻滞剂;骨代谢

Effect of sympathetic nerve on bone metabolism in osteoporosis and its clinical application

CHI Hongjie, CHEN Lixia*, LIU Shufen, ZHAO Xiaoyi

Peking Union Medical University Hospital, Beijing 100730, China

* Corresponding author: CHEN Lixia, Email: clx727@126.com

Abstract: With the advent of the aging era, the prevention and treatment of osteoporosis has become an important public health problem. In recent years, it has been found that there is a correlation between sympathetic nerve and bone metabolism, i.e., increased sympathetic tone leading to decreased bone anabolism and increased catabolism leading to loss of bone mass and destruction of bone structure. It is worth noting that different types and doses of sympathetic blockers may have different effects on bone metabolism. There are also differences between animal experiments and human experiments. In rodents, both selective β_2 blockers and non-selective beta blockers play a role in bone protection. However, in humans, studies have shown that the preference for selective β_1 blockers is more conducive to improving bone quality. The result of the dose study show that low-dose beta blockers are more beneficial in inhibiting bone resorption, reducing local inflammatory response, and promoting bone formation. However, high-dose beta blockers may have no effect on bone metabolism, and may even inhibit osteoblast activity, leading to increased bone loss. It can be seen that the difference in the dose of beta blocker may have an important impact on bone metabolism. In addition, new modes of administration such as transcutaneous iontophoresis of propranolol liposomes have emerged. At present, the clinical study of the influence of sympathetic nerve in bone metabolism is still in initial stage. This may provide a new idea for the prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; sympathetic nerve; beta-blocker; bone metabolism

骨质疏松症是以骨量减少,骨微结构的破坏为特征的全身性骨骼系统退化性病变。美国 NIH 对骨质疏松定义为:以骨强度受损为特征的骨骼疾病,导致骨折危险性增加。骨强度主要反映在两个方

面:骨量(骨密度)和骨质量,骨质量指的是微结构、骨转化率、微损伤累积(例如微骨折)、骨矿化程度。骨质量下降是正常骨量下发生骨质疏松性骨折的原因。骨质疏松可能造成患者疼痛、身长缩短、驼背畸形,甚至发生骨折,造成了大量的医疗支出^[1],被认为是十种医疗费用最昂贵的慢性疾病之一,并且患病率在全球范围内呈增长趋势^[2]。对于绝经后妇

* 通信作者: 陈丽霞, Email: clx727@126.com

女来说,骨质疏松性骨折的发病率比中风、心肌梗死和乳腺癌的总和更多^[3]。在中国大于 50 岁的人群中,10.4%的男性和 31.2%的女性具有高骨质疏松风险^[4]。因此,骨质疏松的防治已成为重要公共卫生问题。

内分泌信号和机械应力刺激几十年来一直被认为是骨质疏松的决定性因素。近年来,神经系统对与骨骼的调节作用越来越引起临床医生和科学家们的注意。骨骼作为神经系统的靶器官,受交感神经

系统支配。交感神经活性增加能够提高骨转化率,使骨吸收快于骨生成,造成骨量流失并增加骨折风险。其机制可能有如下几点:交感神经节后神经元释放儿茶酚胺,与成骨细胞上 β 受体结合,激活 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)信号^[5],以抑制成骨细胞转录因子如 ATF4,并增强促进破骨细胞分化的 NF- κ B 配体(RANKL)的表达^[6]。此外,中枢神经系统来源 5-羟色胺可以通过降低交感神经张力发挥骨保护作用,使骨骼的分解代谢活性下降^[7-8]。

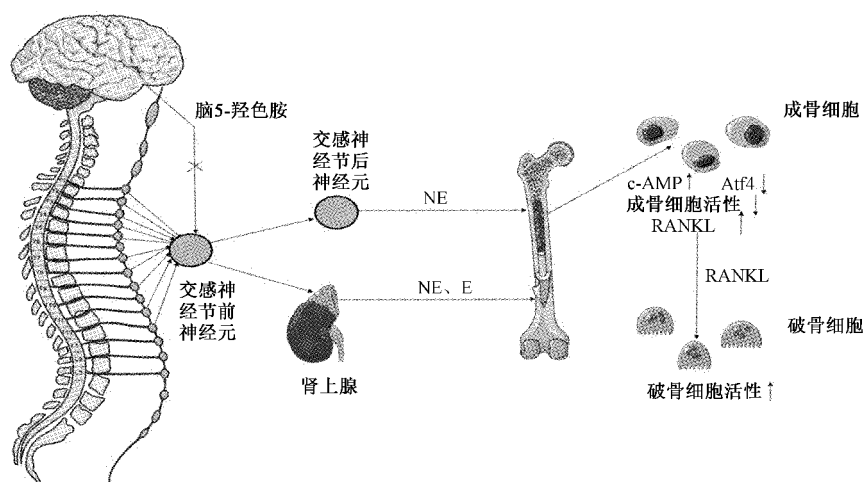


图 1 交感神经系统对成骨细胞、破骨细胞的影响

Fig.1 Effects of sympathetic nervous system on osteoblasts and osteoclasts

1 交感神经活动增强导致骨量减少

交感神经活动性与骨小梁体积分数、骨小梁厚度以及骨形成标志物—I 型胶原的血清氨基末端前肽和血浆骨桥蛋白和水平呈负相关关系^[9],提示交感神经活动性升高,骨微结构遭到破坏,骨质量和骨密度呈现相应的下降。

β 受体激动剂对骨质有破坏作用,动物实验发现,小鼠皮下应用四种不同剂量(每天 5 μ g/g, 25 μ g/g, 50 μ g/g 或 100 μ g/g)的异丙肾上腺素 2 周,微计算机断层扫描(μ CT)显示,试验组小鼠与对照组相比股骨松质骨体积分数(BV/TV)下降约 35.7%,腰椎骨力学性质遭到破坏。并且,该研究发现破骨细胞数量和比例增加,证明了 β 受体阻断剂通过增强骨吸收诱导骨量丢失^[10]。此外, Katsumura 等^[11]发现异丙肾上腺素对成骨细胞的细胞周期产生影响。他们应用活体成像系统——基于荧光泛素化的细胞周期指示剂(FUCCI),发现 β 受体激动剂(异丙肾上腺素)抑制成骨细胞从静息状态进入细胞增殖周期阶段,减少了增殖期细胞数量,同时抑制

成骨细胞在 G1 期的迁移速度。

在人类体内实验中同样发现交感神经活动增加与骨微结构破坏存在相关性。Farr 等^[12]发现绝经后妇女的交感神经活动与绝经前女性相比高 2.4 倍,调整年龄后发现交感神经张力越大,I 型胶原的血清氨基末端前肽和血浆骨桥蛋白水平越低。提示增加的 β 肾上腺素能信号可能介导绝经后妇女的骨质流失。同样,交感神经激活对超重中年人的骨骼健康产生负面影响。在调整年龄,性别和体重后,肌肉交感神经系统活动与总骨矿物质含量和腿部骨密度呈显著负相关^[13]。此外,一些引起交感神经过度兴奋的疾病如嗜铬细胞瘤^[14]、抑郁症^[15]等,均会出现骨量下降和骨微结构受损,其中骨小梁骨量丢失更为明显。由此可见,交感神经张力增加破坏了骨骼稳态,导致骨量丢失增加;相反,失交感神经支配可以促进新骨的形成与骨改建。

2 降低交感神经张力对骨代谢的影响

交感神经过度兴奋导致骨质流失,抗交感神经作用可能成为改善骨骼健康的可行选择。Serkan

等^[16]报道,长时间(大于 5 年)应用 β 受体阻滞剂的高血压患者上颌骨密度总体上高于长时间应用钙通道阻滞剂的患者。然而,不同类型和不同剂量和抗交感神经药物对骨代谢影响存在差异。

2.1 抗交感神经药物类型差异对骨代谢影响

啮齿动物实验显示, β_1 和 β_2 受体对骨代谢的影响不同^[17]。交感神经释放的肾上腺素和去甲肾上腺素作用于成骨细胞的 β_2 受体,通过上调 RANKL 促进破骨细胞分化,导致骨吸收增加,骨结构破坏。 β_2 受体阻滞剂可以减少骨量下降^[6]。同样,非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔可以减少骨质流失,控制骨稳态并促进再生^[18]。然而 β_1 肾上腺素受体信号的激活却可以减少失重造成的骨密度下降,维持成骨细胞功能^[19]。并在骨骼对机械刺激的适应性调节和骨生长期间促进合成代谢^[20]。

在人类研究中,不同类型的抗交感神经药物,对骨代谢影响也存在差异,但研究结果与动物实验不同。动物实验中 β_2 受体阻滞剂和非选择性 β 受体阻滞剂都有利于骨量的维持, β_1 肾上腺素能信号则促进骨的合成代谢。而在人类研究中,选择性 β_1 受体阻滞剂促进骨密度增加,而非选择性 β 受体阻滞剂对骨骼似乎没有积极作用。Veldhuis-Vlug 等^[21]进行了一项随机对照试验,该实验纳入了 32 名健康的绝经后妇女,结果表明服用非选择性 β 受体阻滞剂——普萘洛尔 80 mg/d,12 周后血清骨形成标志物——骨胶原 I 型前肽(PINP)和骨再吸收的标志物 C 型末端交联端肽(CTX)的水平与空白对照组相比差异无统计学意义。另外一项针对绝经后妇女的随机对照试验应用普萘洛尔 160 mg/d,结果甚至显示普萘洛尔对骨量产生负面影响^[22]。以上结果提示,非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔在人类中未能显现出与动物实验相似的促进骨再生的作用。然而,选择性阻断 β_1 受体更有利于人类骨健康,促进骨生成和抑制骨量丢失,降低骨折风险。Toulis 等^[23]的对 16 项涉及 1 644 570 名受试者的数据进行 Meta 分析结果显示,在去除性别、骨折部位和药物剂量等因素的条件下,接受 β_1 受体阻滞剂治疗的患者骨折风险较对照组降低约 15%。提示 β_1 受体阻滞剂可以预防骨质疏松,提高骨质量。同样,包含 501 924 名高血压患者的回顾性队列显示,与其他类型的抗高血压药物相比, β_1 受体阻滞剂在调整混杂因素后降低了骨折的风险。相反,非选择性 β 受体阻滞剂不能预防骨折^[24]。最近,Khosla 等^[25]进行的一项随机对照研究也支持 β 阻滞剂调节骨代谢

主要是通过阻断 β_1 受体信号传导。他们将 155 名绝经后妇女随机分配到 5 个治疗组中:安慰剂组,普萘洛尔 20 mg,每天 2 次;普萘洛尔 40 mg,每天 2 次;阿替洛尔 50 mg/d;奈必洛尔,5 mg/d。这些药物的 β_1 -AR 选择性梯度[普萘洛尔(非选择性)<阿替洛尔(相对 β_1 -AR 选择性)<奈比洛尔(高度 β_1 -AR 选择性)]。结果显示,只在选择性 β_1 受体阻滞剂阿替洛尔和奈比洛尔组中发现桡骨远端骨矿物质密度增加,并且骨吸收标志物 I 型胶原蛋白的血清 C-端肽减少。此研究是首次在人类体内进行的探究 β_1 受体对骨代谢影响的 RCT 临床实验,发现选择性阻断 β_1 受体对人体骨骼健康具有重要作用,对临床应用推广具有重要意义。同时,此研究还有几个问题尚待解决:①该研究中存在因不能耐受而脱落的受试者,应用 β 受体阻滞剂对血压正常的骨质疏松患者的安全性问题尚未评估,尽管动物实验显示,低剂量的 β 受体阻滞剂可以有效减少骨量丢失同时对心脏功能几乎没有影响^[26]。②该研究只进行了 20 周,仍有待在临床实验探讨选择性 β_1 受体阻滞剂对骨骼的长期效应。③动物研究中发现 β 受体阻滞剂的剂量相关,且低剂量更有利于成骨作用。未来的实验可以设置梯度剂量,以探究最合适的应用量。④此研究探究了 β 受体阻滞剂对于骨密度的影响,对于骨微结构的改善作用尚未验证。对于部分疾病状态下如糖尿病等,可能发生骨量正常而骨质量下降导致的骨折,因此骨微结构和骨强度也应该被纳入评价范围。

然而,可乐定作为中枢性降低交感神经的药物,反而增加了骨吸收。单次口服 0.3 mg 可乐定使血清 I 型胶原的 C 末端交联端肽(CTX)水平提高,I 型前胶原前肽(PINP)水平不受可乐定的影响^[27],从而否定了可乐定对骨质疏松的改善作用。

2.2 抗交感神经药物剂量差异对骨代谢影响

动物实验显示, β 受体阻滞剂对于骨质疏松的防治作用与剂量相关。0.1 mg/kg 和 5 mg/kg 的普萘洛尔,降低了大鼠的骨吸收以及 ICAM-1 和 RANKL 的表达。然而,仅 0.1 mg/kg 的普萘洛尔降低 IL-1 β ,TNF- α 和 CTX 水平以及增加 OPG 的表达。从而表明低剂量的普萘洛尔与高剂量相比,更有利于抑制骨吸收,减少局部炎症反应,促进骨生成^[28]。然而,较大剂量的 β 受体阻滞剂对骨骼健康可能不会产生积极影响。Arai 等^[29]使用 0.1 mg/kg、1 mg/kg 和 10 mg/kg 的选择性 β_2 肾上腺素能受体拮抗剂丁氧胺处理骨量减少的大鼠,发现只有

0.1 mg/kg、1 mg/kg 的 β 受体阻滞剂组骨组织组织形态学改善,血浆骨钙素水平增加,提示成骨细胞活性增加,而 10 mg/kg 组无明显改变。另一项研究显示,剂量为 10 mg/kg 的普萘洛尔不仅没有改善骨骼参数,还对骨骼系统造成了有害影响^[30]。以上结果表明,低剂量的 β 肾上腺素能受体拮抗剂可通过阻断交感神经系统过度活动对骨质疏松症骨代谢产生积极影响,然而,高剂量的 β 肾上腺素能受体拮抗剂可能没有作用甚至产生消极作用。

人类体内实验也显示,高剂量的 β 受体阻滞剂不能刺激骨形成,甚至还可以降低成骨细胞的活性。Reid 等^[22] 纳入 41 名绝经后妇女,进行随机安慰剂对照实验,普萘洛尔剂量为 160 mg/d,结果显示:在普萘洛尔治疗的前 2 周,血清骨钙素下降了近 20%,并且下降趋势随着时间的推移而增加,I 型胶原的血清 C-末端端肽也显示出小幅下降。其他成骨细胞标志物如前胶原 I 型 N-末端前肽和总碱性磷酸酶活性并没有显著改变。与动物实验中结论互相支持,高剂量 β 受体阻滞剂对骨代谢没有作用,甚至存在导致骨量流失的相反作用。由此可知, β 受体阻滞剂使用的剂量的差异可能对骨骼的代谢产生重要影响,因此,仍有待大规模临床实验以确定 β 受体阻滞剂用于治疗骨质疏松的合适的剂量范围。

2.3 普萘洛尔不同的给药方式对骨代谢效应也可能产生差异

普萘洛尔具有亲脂性,Benjamin^[31] 利用这一特点将脂质体为载体的低剂量(0.05 mg/kg)普萘洛尔经皮离子电渗疗法导入卵巢切除大鼠,发现其与皮下注射相比,不仅显著增加了胫骨近端的骨密度和骨小梁厚度,而且在第四腰椎中也发现了 BV/TV 和骨密度显著增加。并且脂质体普萘洛尔透皮离子电渗疗法治疗,可以实现低剂量,持续时间较长的给药,可以作为一种比较新型 β 受体阻滞剂给药方式。

综上所述,对于人类,低剂量的选择性 β_1 受体阻滞剂可能最有利于促进骨质疏松患者骨再生,抑制骨凋亡,一些新型的给药方式如经皮离子电渗疗法也可以作为治疗选择。

3 总结与展望

交感神经张力增高导致骨量下降,骨微结构破坏,动物实验和人类实验均证实阻断交感神经将对促进成骨、抑制破骨,对于预防骨质疏松和减少骨折发生具有积极作用。目前研究结果显示,交感神经

张力增高与某些疾病状态(如绝经后、糖尿病、失重)骨质疏松的发生相关,低剂量选择性 β_1 受体阻滞剂可能对维持人类骨量具有积极作用。降低交感神经活性从另一个的角度为骨质疏松的防治开辟了新的视角。此外,对于双膦酸盐等药物有禁忌症或难治性骨质疏松, β 受体阻滞剂提供了新的选择。关于抗交感神经作用对骨代谢的影响,尽管有多项队列研究和病例对照研究,但只是在最近才有一项 RCT 实验发表,证明选择性 β_1 受体阻滞剂对骨质疏松骨代谢的积极影响,今后有待更多随机对照研究和真实世界研究以证实其有效性。目前, β_1 受体阻滞剂已被广泛用于治疗高血压、偏头痛、充血性心力衰竭和其他心血管疾病。然而,对于无高血压症状的患者, β 受体阻滞剂的安全性、可耐受性和成本-效益比仍有待检验。

【参考文献】

- [1] Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(21):2096-2097.
- [2] Osteoporosis; a roadmap to close the treatment gap[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(11): 833.
- [3] Singer A, Exuzides A, Spangler L, et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States[J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(1):53-62.
- [4] Zhu H, Fang J, Luo X, et al. A survey of bone mineral density of healthy Han adults in China[J]. Osteoporos Int, 2010, 21(5):765-772.
- [5] Oury F, Yadav VK, Wang Y, et al. CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons[J]. Genes Develop, 2010, 24(20):2330-2342.
- [6] Motyl KJ, Rosen CJ. The skeleton and the sympathetic nervous system: it's about time! [J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2012, 97(11):3908.
- [7] Mar ía José Ortuño, Robinson ST, Subramanyam P, et al. Serotonin-reuptake inhibitors act centrally to cause bone loss in mice by counteracting a local anti-resorptive effect[J]. Nat Med, 2016, 22(10):1170-1179.
- [8] Lavoie B, Lian JB, Mawé GM. Regulation of bone metabolism by serotonin[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1033:35.
- [9] Chen LZ, Kan Y, Zhang ZY, et al. Neuropeptide initiated mast cell activation by transcutaneous electrical acupoint stimulation of acupoint LI4 in rats[J]. Sci Rep, 2018, 8:13921.
- [10] Kondo H, Togari A. Continuous treatment with a low-dose β -agonist reduces bone mass by increasing bone resorption without suppressing bone formation[J]. Calcif Tissue Int, 2011, 88(1): 23-32.
- [11] Katsumura S, Ezura Y, Izu Y, et al. Beta adrenergic receptor

- stimulation suppresses cell migration in association with cell cycle transition in osteoblasts-live imaging analyses based on FUCCI system[J]. *J Cell Phys*, 2016, 231(2):496-504.
- [12] Farr JN, Nisha C, Barnes JN, et al. Relationship of sympathetic activity to bone microstructure, turnover, and plasma osteopontin levels in women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11):4219-4227.
- [13] Lambert E, Phillips S, Tursunaliyeva A, et al. Inverse association between sympathetic nervous system activity and bone mass in middle aged overweight individuals[J]. *Bone*, 2018, 111:123-128.
- [14] Kim BJ, Kwak MK, Ahn SH, et al. Lower bone mass and higher bone resorption in pheochromocytoma: Importance of sympathetic activity on human bone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8):2711-2718.
- [15] Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, et al. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system[J]. *Proceed Natl Acad Sci*, 2006, 103(45):16876-16881.
- [16] Serkan AK, Sedat G, Yusuf A, et al. Long-term effects of antihypertensive medications on bone mineral density in men older than 55 years[J]. *Clin Intervent Aging*, 2014, 9:509-513.
- [17] Florent E. Impact of the autonomic nervous system on the skeleton[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3):1083-1112.
- [18] Chen H, Hu B, Lv X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):181.
- [19] Swift JM, Hogan HA, Bloomfield SA. β -1 adrenergic agonist mitigates unloading-induced bone loss by maintaining formation[J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2013, 45(9):1665-1673.
- [20] Pierroz DD, Bonnet N, Bianchi EN, et al. Deletion of β -adrenergic receptor 1, 2, or both leads to different bone phenotypes and response to mechanical stimulation[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6):1252-1262.
- [21] Veldhuis-Vlug AG, Tanck MW, Limonard EJ, et al. The effects of beta-2 adrenergic agonist and antagonist on human bone metabolism: A randomized controlled trial[J]. *Bone*, 2015, 71:196-200.
- [22] Reid IR, Lucas J, Wattie D, et al. Effects of a beta-blocker on bone turnover in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9):5212.
- [23] Toulis KA, Hemming K, Stergianos S, et al. β -Adrenergic receptor antagonists and fracture risk: a meta-analysis of selectivity, gender, and site-specific effects[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(1):121-129.
- [24] Song HJ, Lee J, Kim YJ, et al. β 1 selectivity of β -blockers and reduced risk of fractures in elderly hypertension patients[J]. *Bone*, 2012, 51(6):1008-1015.
- [25] Khosla S, Drake MT, Volkman TL, et al. Sympathetic β 1-adrenergic signaling contributes to regulation of human bone metabolism[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11):4832-4842.
- [26] Bonnet N, Benhamou CL, Malaval L, et al. Low dose beta-blocker prevents ovariectomy-induced bone loss in rats without affecting heart function[J]. *J Cell Phys*, 2008, 217(3):819-827.
- [27] Limonard EJ, Schoenmaker T, de Vries TJ, et al. Clonidine increases bone resorption in humans[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(3):1063-1071.
- [28] Rodrigues WF, Madeira M, Silva TD, et al. Low dose of propranolol down-modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(7):2140-2151.
- [29] Arai M, Sato T, Takeuchi S, et al. Dose effects of butoxamine, a selective β 2-adrenoceptor antagonist, on bone metabolism in spontaneously hypertensive rat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 701(1-3):7-13.
- [30] Folwaczna J, Pytlík M, Sliwiński L, et al. Effects of propranolol on the development of glucocorticoid-induced osteoporosis in male rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(4):1040-1049.
- [31] Benjamin T, Shyh K, Wei-Hsin T, et al. Liposomal encapsulation for systemic delivery of propranolol via transdermal iontophoresis improves bone microarchitecture in ovariectomized rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4):822-827.

(收稿日期: 2019-04-29; 修回日期: 2019-05-19)

(上接第 569 页)

- [11] Li Y, Qian W, Wang D, et al. Resveratrol relieves particulate matter (mean diameter < 2.5 μ m)-induced oxidative injury of lung cells through attenuation of autophagy deregulation[J]. *J Appl Toxicol*, 2018, 38(9):1251-1261.
- [12] 许丹, 律颖, 朱小语, 等. 小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7)的培养及其在诱导破骨细胞中的应用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(10):1355-1360.
- [13] He X, Andersson G, Lindgren U, et al. Resveratrol prevents RANKL-induced osteoclast differentiation of murine osteoclast progenitor RAW 264.7 cells through inhibition of ROS production

[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 401(3):356-362.

- [14] 裴凌鹏. 反式白藜芦醇对破骨细胞分化的影响[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2008, 36(6):114-116.
- [15] 冯燕陵. FoxO1 介导白藜芦醇、葛根素抑制破骨细胞生成和活性的机制研究[D]. 兰州大学, 2018.
- [16] Ng F, Tang BL. Sirtuins' modulation of autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(12):2262-2270.
- [17] Li L, Tan J, Miao Y, et al. ROS and Autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(5):615-621.

(收稿日期: 2019-05-08; 修回日期: 2019-05-28)