

· 综述 ·

经线粒体途径相关信号通路对成骨细胞的影响

张腾¹ 魏鹤翔¹ 张永¹ 吴定² 张成俊^{2*}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1226-06

摘要: 骨质疏松是骨科的常见病症, 是以骨微观结构改变、骨脆性增加、骨量减少为特征的全身代谢性骨质病变。成骨细胞与破骨细胞对骨组织形成、破坏作用的失衡是骨量丢失的主要成因。因此, 抑制成骨细胞的凋亡是治疗骨质疏松的关键。现已知, 成骨细胞的凋亡主要是由线粒体凋亡途径有关的多种信号通路和多种细胞因子作用导致。本文主要对线粒体凋亡途径及相关信号通路 PI3K-Akt、MAPK、Wnt/ β -catenin、NF- κ B 通路和其中的关键靶点作一综述, 并阐述部分信号通路之间的作用及其对成骨细胞凋亡的影响, 对深入研究骨质疏松的发病机制及研发有关治疗新药有重大意义。

关键词: 成骨细胞; 骨质疏松; 线粒体途径; 信号通路

Effects of mitochondrial pathway and related signaling pathways on osteoblastsZHANG Teng¹, WEI Hexiang¹, ZHANG Yong¹, WU Ding², ZHANG Chengjun^{2*}

1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 73000

2. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 73000, China

* Corresponding author: ZHANG Chengjun, Email: zhangchj01@163.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a common condition in orthopedics. It is a systemic metabolic bone lesion which characterized by bone microstructural changes, increased bone fragility, and reduced bone mass. The imbalance between osteoblast formation and destruction by osteoblasts (OB) and Osteoclasts (OC) is the main cause of bone loss. Therefore, inhibiting apoptosis of osteoblasts is the key to treat osteoporosis. It is known that apoptosis of osteoblasts is mainly caused by multiple signaling pathways involved in the mitochondrial apoptotic pathway and various cytokines. This review focuses on the mitochondrial apoptotic pathway, PI3K-Akt, MAPK, Wnt/ β -catenin, NF- κ B pathways and their key targets, and describes the role of some signaling pathways and their effects on osteoblast apoptosis. It has great significance for the in-depth study of the pathogenesis of osteoporosis and the development of new drugs for treatment.

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

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是以骨微观结构改变、骨脆性增加、骨量减少为特征的全身代谢性骨质病变。有关研究表明, 老年人及绝经后的妇女是骨质疏松症的高发人群。目前全球多数国家已开始步入人口老龄化, 因此研究有关骨质疏松的微观机制及防治药物具有重大的临床意义。

骨质疏松主要受成骨细胞 (osteoblast, OB) 的凋亡或破骨细胞 (osteoclast, OC) 的增殖影响发生。导致成骨细胞凋亡的途径中, 线粒体凋亡途径是导致

成骨细胞凋亡的主要途径。通过线粒体途径及相关通路, 可进一步探明骨质疏松的发病机制, 便于更好的治疗骨质疏松。

1 线粒体凋亡途径

线粒体是为细胞供能的主要细胞器, 为细胞正常活动供应能量、传递信号, 参与细胞凋亡等过程。线粒体通透性转位孔 (permeability transition pore, PT 孔) 的开放是引发线粒体凋亡途径的主要原因, PT 孔是由线粒体外膜上的阴离子通道 (voltage dependent anion channel, VDAC) 和线粒体内膜上的腺苷酸转位因子 (adenine nucleotide translocator, ANT) 等组成的。PT 孔开放后, 线粒体内外膜通透

基金项目: 兰州市科技发展计划 (2016-3-121); 兰州大学学生创新创业行动计划 (20190050003); 兰州大学第二医院“萃英学子科研培育”计划 (CYXZ2019-03)

* 通信作者: 张成俊, Email: zhangchj01@163.com

性改变,电、化学梯度不能维持,跨膜电位 $\Delta\Psi_m$ 下降,水分进入内膜,导致线粒体基质肿胀,释放出膜间隙的细胞色素 C (Cyt c)、Smac 蛋白 (the second mitochondrial derived activator of caspase) 和凋亡诱导因子 (apoptosis induce factor, AIF)^[1-2]。

线粒体释放出细胞色素 C 后,细胞色素 C 与凋亡蛋白酶活化因子 (apoptosis protease activating factor 1, ApaF-1) 结合,位于细胞质中的 ApaF-1 再与 ATP 结合改变构象,招募 caspase 9 前体, caspase 9 前体自我剪切活化为有活性的 caspase 9 蛋白,有活性的 caspase 9 进一步激活 caspase 3,启动 caspase 级联反应。caspase 蛋白可激活 CAD (caspase-activated Dnase), CAD 是核酸酶的一种,可引起细胞骨架蛋白和核酸水解,致使细胞凋亡^[2]。

从线粒体释放出来的凋亡诱导因子 AIF,与细胞色素 C 和 ApaF-1 通过 caspase 级联反应诱导凋亡有所不同,可直接进入细胞核作用于核酸,在相关酶催化下引起 DNA 大规模断裂和染色质浓缩^[4]。AIF 可不用 caspase 蛋白引起凋亡^[3]。

Smac 蛋白位于线粒体膜间隙中,具有调控凋亡的功能。在线粒体收到凋亡信号时, Smac 蛋白进入胞质与凋亡抑制蛋白结合,阻碍其与 caspase 家族蛋白的结合,从而起到促进凋亡的作用^[5,41]。Smac 蛋白不能主动引发凋亡,但能促进凋亡。

在通过线粒体途径凋亡的过程中,有一组 Bcl-2 家族蛋白可以参与调控,按功能可分为促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白,促凋亡蛋白主要有 Bax、Bak、Bid、Bik 等,抗凋亡蛋白有 Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w 等^[7,42]。促凋亡蛋白主要通过增加 VDAC 通透性,抗凋亡蛋白通过与促凋亡蛋白竞争结合相关位点或阻止促凋亡蛋白与相关位点结合来发挥作用^[6]。

2 线粒体途径相关信号通路

2.1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K (phosphatidylinositol 3-kinases), 是一种由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成的二聚体蛋白质。Akt 又称蛋白激酶 PKB (protein kinase B) 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,拥有 PH 结构域。PI3K 通路受细胞内外信号调节,当细胞因子等信号刺激受体酪氨酸激酶 (RTK) 和 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 时,胞质区酪氨酸残基活化, p85 亚基转移至质膜内表面,磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol 4, 5-diphosphate, PIP2) 受 p110 磷酸化变为磷脂酰肌醇 3, 4, 5-三磷酸

(phosphatidylinositol 3, 4, 5 -trisphosphate, PIP3)^[8], PIP3 募集拥有 PH 结构域的 Akt 至质膜内面, Akt 的 Thr308 残基被 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 磷酸化, Ser473 残基被哺乳动物雷帕霉素目标复合物 (mTORC2) 磷酸化,使得 Akt 被完全激活^[9-10]。完全激活后的 Akt 可作用于 GSK-3 β 、Bcl-2 家族蛋白、FoxO 等的相关基因,调节细胞增殖、凋亡、迁移、生长代谢^[19,43]。PI3K 信号通路的激活,促进了成骨细胞分化标志物碱性磷酸酶 ALP、BMP-2 的表达,有利于成骨细胞的增殖分化^[20]。Xue 等^[40]研究发现,红景天甙可以作用于地塞米松诱导的成骨细胞,可激活 PI3K/Akt 通路,降低了 Bax、细胞色素 C、cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 的表达,同时提高了 Bcl-2 和 p-Akt 的表达。

有研究^[16]表明,在流体剪切力抑制 TNF- α 诱导的凋亡实验中,激活 PI3K-Akt 通路后, Akt 活化后降低了 caspase-3 和 Bim 的表达,抑制了成骨细胞的凋亡。PI3K-Akt 通路通过调控 caspase、Bcl-2 家族蛋白的方法抑制凋亡。除此之外, PI3K 还可通过磷酸化 GSK-3 β , 促进 β -catenin 的堆积,进而增强经典 Wnt 信号通路^[21], 促进细胞增殖。

PI3K 通路对成骨细胞的作用主要表现在促进增殖分化和抑制凋亡两方面,在骨组织层面表现为促进骨形成,增加骨量的作用。该通路对治疗骨质疏松方面具有重大意义,而 Akt 是该通路的核心靶点,故未来可研究作用于 Akt 的药物来治疗骨质疏松。

2.2 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 是一族高度保守的丝/苏氨酸蛋白激酶家族,在细胞的许多生命活动都起了重要作用。MAPK 信号传导由 MAPKKK、MAPKK、MAPK 的三个核心激酶逐层级联化反应组成。其中 MAPK 信号通路主要有四种,以其组件命名为 JNK 通路、ERK5 通路、p38 通路、ERK1 /2 通路^[11]。

2.2.1 JNK 通路: Jun 氨基末端激酶 ((c-Jun N-terminal kinase, JNK) 是 JNK 通路的核心物质,关键靶点。JNK 的编码基因包括三种: JNK1、JNK2、JNK3。JNK 通路可由细胞因子、细胞毒性物质、电离辐射等激活, JNK 通路激活顺序一般为 ASK1、MEKK1 激活 MKK4/7, MKK4/7 又激活 JNKS。JNKS 又可以激活部分 Bcl-2 家族成员以及提高早期生长反应因子 (early growth response 1, EgR-1)、环氧酶 2 (cyclo-oxygenase-2, COX-2)、骨桥素和 c-

fos 的表达^[32,44]。Chen^[22]等的研究表明,补骨脂素可抑制 JNK 途径,下调 p-ASK、p-JNK、Bax 的表达,上调 Bcl-2 的表达来抑制成骨细胞凋亡。Guo 等^[28]的研究表明,通过 LPS 激活 JNK 通路,胞内 p-JNK 水平提高,提升了 Bad 和 caspase-3 的表达,降低了 Bcl-2 的表达,激活 caspase-3,诱使成骨细胞自线粒体途径凋亡。JNK 不仅是线粒体途径诱发凋亡的关键物质,也可参与诱发内质网途径导致凋亡。阻断 JNK 通路可显著抑制成骨细胞的凋亡,对治疗骨质疏松有积极意义。

2.2.2 p38 通路:激活 p38 通路的物质与 JNK 相似,由炎症因子(TNF α , IL-1 或 IL-6)及应激刺激(紫外辐射、热或渗透性休克)等刺激。P38 通路的激活途径一般由 Mlk1-3、MEKK1-4、TAK、ASK1 /2 激活 MEK3 和 MEK6,再由 MEK3 和 MEK6 进一步激活 P38。P38 激活后可激活转录因子 NF- κ B、ATF-2、Elk-1、MEF-2、Stat1、Max、p53 等^[23]。Yu 等^[24]研究表明,地塞米松诱导成骨细胞凋亡的过程中,激活了 p38 信号通路,用葛根素抑制 p38 通路,降低 p-p38MAPK 的表达,可见 caspase-3 表达下调。此外,彭鑫^[35]研究发现,激活的 p38 MAPK 可引起 I κ B 激酶增加,激活 NF- κ B 信号通路,促进细胞凋亡。Bai 等^[38]研究表明,在体外用大剂量地塞米松处理成骨细胞,可引起 ASK1 和 p38 表达水平升高,激活 p38 通路,促使成骨细胞凋亡。由此可见,p38 通路可以促使成骨细胞凋亡,抑制骨形成,促进骨质疏松的发展进程。研发抑制 p38 通路的药物有利于预防或治疗骨质疏松。

2.2.3 ERK1/2 通路:ERK1/2 通路受细胞因子、生长因子、激素、渗透压等刺激激活,激活途径是先激活 Ras 再激活 Raf,Raf 通过 MEK1/2 将信号传递给 ERK1/2 并激活 ERK^[11]。ERK 使许多与胞质胞膜相连的底物 c-RaF-1、MEK 和磷脂酶 A2 等磷酸化,且移入胞核可磷酸化一系列促使成骨细胞增殖的转录因子如 ELK-1、SAP、AP-1 等,促使细胞增殖^[33]。HK 等^[25]研究表明,胶原蛋白水解物可诱使 ERK1/2 磷酸化,促进成骨细胞的分化增殖。给随后建立了骨质疏松模型的小鼠口服胶原蛋白水解物,小鼠腰椎骨密度上升。Li 等^[34]的研究表明,激活 ERK1/2 后,Bcl-2 表达下调,Bax 表达上调,Bax/Bcl-2 比值升高,促使细胞凋亡。因此,这一通路对成骨细胞的具体作用存在争议,尚不明确。

2.2.4 ERK5 通路:ERK5 信号通路可由高渗透压、生长因子、流体剪切力、氧化剂等激活。ERK5 的激

活途径为激活 MEKK2/3 后,在通过 MEK5 激活 ERK5。Bin 等^[27]研究表明,流体剪切力通过 ERK5 途径抑制 TNF- α 诱导的成骨细胞凋亡,活化的 ERK 进入胞核导致 Bad 磷酸化,p-Bad 被胞质中的蛋白阻隔,进入不了线粒体。通过减少线粒体中的 Bad,可以抑制其引起的线粒体途径 caspase-3 的活化。此外 p-ERK5 还可激活 p-Akt,减少 Bim 的表达,对抗 TNF- α 导致的凋亡^[26]。有关研究往往通过 ERK5 通路对抗 TNF- α 等诱导的凋亡。见图 1。

2.3 Wnt/ β -catenin 信号通路

信号通路未被激活时, β -catenin 被糖原合酶激酶(glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、Axin、蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1)、腺瘤病大肠杆菌(APC)、蛋白磷酸酶 2 A(PP2A)等组成的蛋白复合体结合,使 β -catenin 被定向泛素化,从而被降解^[13]。Wnt 信号被激活时,与 Frizzled 和低密度脂蛋白相关蛋白(LRP5/6)等结合,蛋白复合体被磷酸化,招募 Axin 从而使 GSK-3 β 与蛋白受体复合物分离^[14]。 β -catenin 不能被失去了结合物的 GSK-3 β 磷酸化, β -catenin 堆积在细胞中,进入细胞核后与 LEF/TCF 转录因子家族结合,启动下游靶基因(如 c-myc、Cyclin D1 等)的转录^[12,45]。Kang^[36]的研究表明,激活后的 Wnt/ β -catenin 信号通路,使 Bcl-2 转录上调,抑制 caspase-8 及 caspase-3 活性,抑制细胞凋亡。Wei 等^[29]在研究敲除了 β -catenin 基因的小鼠时发现,激活 β -catenin 可抑制破骨细胞的分化。另有研究^[30]表明,可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节脂肪来源的干细胞促使其向成骨细胞分化。Man 等^[39]研究发现,熊果苷可提高 β -catenin 和 Runx2 的表达水平,激活经典 Wnt 信号通路,促使成骨细胞增殖分化。

激活经典 Wnt 信号通路的主要作用是促进成骨细胞增殖分化^[31],抑制破骨细胞分化,且该通路促使成骨细胞增殖的作用较强,是影响骨量增减的关键通路。而影响该通路的开关因素,就是 β -catenin 的堆积程度。从这个角度研发针对调节 β -catenin 的药物可以较好的调节骨量变化。

2.4 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一个核转录因子家族,P50、P52、REL、REL-A 和 REL-B 组成了该家族。该家族成员除 REL-B 外,均可相互结合形成同二聚体或异二聚体。REL-B 只可以与 p50 或 p52 组成二聚体。通路未被激活时 NF- κ B 通常与 I κ B 结合形成复合物,使 NF- κ B 失去活性。在细胞因子类(TNF- α 、IL-1、IL-

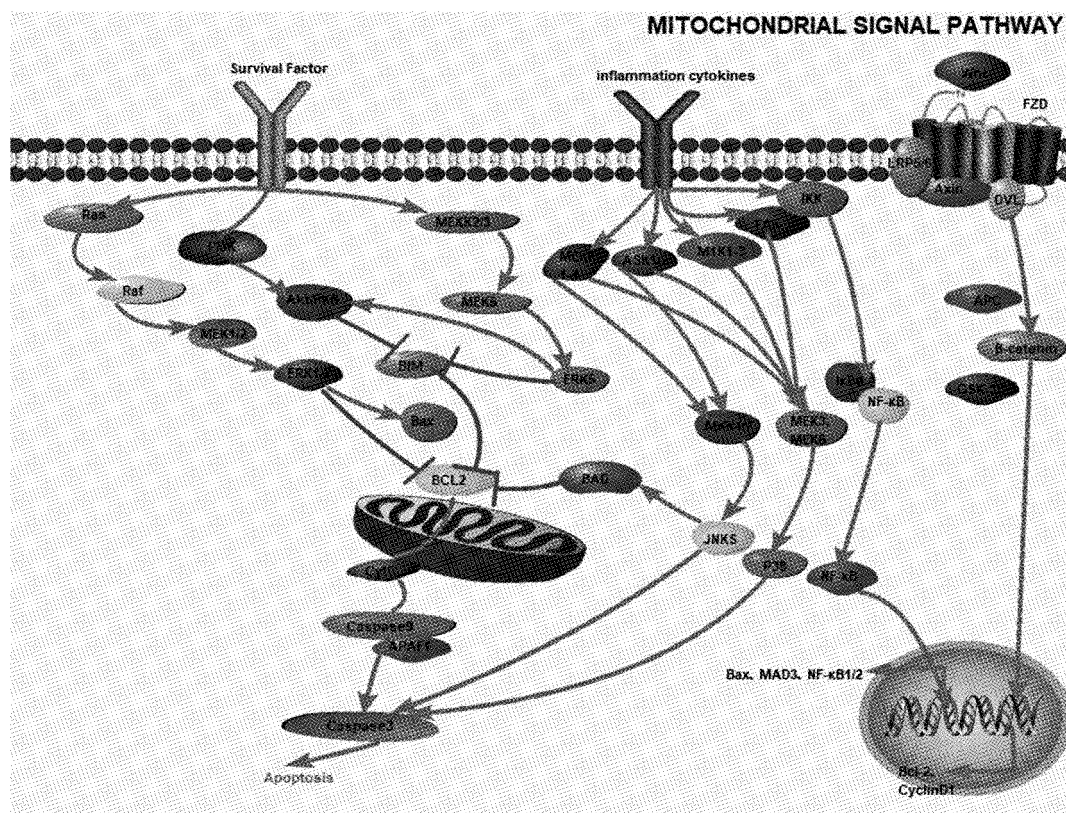


图1 成骨细胞内各相关信号通路、细胞因子经线粒体途径调控细胞凋亡示意图

Fig.1 Schematic diagram of regulation of apoptosis by mitochondrial pathway in various related signaling pathways and cytokines in osteoblasts

2), 病度感染及 X 射线及紫外射线等对细胞施加刺激后, 以上刺激激发的第二信使促使 I κ B 降解, NF- κ B 产生活性。激活的 NF- κ B 转移向核中, 选择上调 NF- κ B1 (编码 p105)、NF- κ B2 (编码 p100)、p Rel、Bcl-3 和 MAD3 (编码 I κ B α) 等基因^[18,46]。彭鏊^[35]的研究表明, 激活的 NF- κ B 转入核内与 Bax 基因上的位点结合, 促进 Bax 的表达, 从而 Bax/Bcl-2 比值上升, 促使细胞凋亡。庞同涛^[37]的研究也表明, NF- κ B 表达增加、通路激活, 可使下游的 Bcl-2 表达下调, 促进成骨细胞凋亡, 抑制增殖。

经典 NF- κ B 通路的激活主要降低成骨细胞的代谢能力, 还可通过阻碍 Smad 蛋白发挥作用来降低成骨细胞的增殖分化能力, 促进成骨细胞凋亡为其次要作用。

3 小结与展望

综上, 本文介绍了线粒体途径及相关信号通路对成骨细胞的影响。其中, PI3K/Akt、ERK5、Wnt/ β -catenin 信号通路促进成骨细胞增殖分化, JNK 通路、P38、NF- κ B 通路抑制成骨细胞增殖分化。大多

信号通路可直接调节线粒体途径中的 caspase、Bcl-2 家族蛋白等关键靶点的调节, 从而通过抑制凋亡来促使凋亡, 还可通过调控细胞增殖分化过程中的关键物质及其转录因子来影响成骨细胞。

当前有关成骨细胞的研究, 仍将细胞的增殖、凋亡等活动笼统地划分在三大途径里。未来有关成骨细胞的研究应更多侧重于各途径信号通路之间的联系影响上, 力求将影响成骨细胞增殖、凋亡的各物质包容在一个统一的体系中。在相关疾病的治疗上, 深入研究不同药物、激素、胞内外因子作用于各通路关键靶点上的效果, 将已有的科研成果转化为临床成果, 以解决骨质疏松等病症的治疗问题。

【参 考 文 献】

- [1] Xu F, Ren L, Song M, et al. Fas- and mitochondria-mediated signaling pathway involved in osteoblast apoptosis induced by AlCl₃ [J]. Biological Trace Element Research, 2017, 184 (Suppl 1):1-13.
- [2] Cavalcante GC, Schaan AP, Cabral GF, et al. A cell's fate: an overview of the molecular biology and genetics of apoptosis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20 (17):4133.

- [3] Kroemer G, Martin SJ. Caspase-independent cell death [J]. *Nature Medicine*, 2005, 11(7):725-730.
- [4] Modjtahedi N, Giordanetto F, Madeo F, et al. Apoptosis-inducing factor: vital and lethal [J]. *Trends in Cell Biology*, 2006, 16(5):264-272.
- [5] Saita S, Nolte H, Fiedler KU, et al. PARL mediates Smac proteolytic maturation in mitochondria to promote apoptosis [J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(4):318-328.
- [6] Zhou F, Ying Y, Da X. Bcl - 2 and Bcl - xL play important roles in the crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Febs Journal*, 2011, 278(3):403-413.
- [7] Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2017, 25(1):65-80.
- [8] Takai S, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt plays a role in sphingosine 1-phosphate-stimulated HSP27 induction in osteoblasts [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2006, 98(5):1249-1256.
- [9] Moriishi T, Kawai Y, Komori H, et al. Bcl2 deficiency activates FoxO through Akt inactivation and accelerates osteoblast differentiation. [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86629.
- [10] Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB /Akt pathway [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(9):a011189.
- [11] 张艳苹,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.
- [12] Mulholland DJ, Dedhar S, Coetzee GA, et al. Interaction of nuclear receptors with the Wnt/beta-catenin/Tcf signaling axis: Wnt you like to know? [J]. *Endocrine Reviews*, 2005, 26(7):898.
- [13] Mao W, Wordinger RJ, Clark AF. Functional analysis of disease-associated polymorphism LRP5 [J]. *Mol Vis*, 2011, 17:894-902.
- [14] Semenov MV, Zhang X, He X. DKK1 antagonizes Wnt signaling without promotion of LRP6 internalization and degradation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(31):21427-21432.
- [15] Wang Z, Tang E, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kappaB [J]. *NatMed*, 2009, 15:682-689.
- [16] Yamazaki M, Fukushima H, Shin M, et al. Tumornecrosis is factor α represses bone morphogenetic protein (BMP) signaling by interfering with the DNA binding of smads through the activation of NF- κ B [J]. *JBiolChem*, 2009, 284:35987-35995.
- [17] 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.
- [18] Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D, et al. 30 years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168(1):37-57.
- [19] Moon JB, Kim JH, Kim K, et al. Akt induces osteoclast differentiation through regulating the GSK3 β /NFATc1 signaling cascade. *J Immunol*, 2012, 188(1):163-169.
- [20] Wu CM, Chen PC, Li TM, et al. Si-wu-tang extract stimulates bone formation through PI3K /Akt /NF-kappaB signaling pathways in osteoblasts [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13:277.
- [21] Case N, Ma M, Sen B, et al. Beta-catenin levels influence rapid mechanical responses in osteoblasts [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(43):29196.
- [22] Chen S, Wang Y, Yang Y, et al. Psoralen inhibited apoptosis of osteoporotic osteoblasts by modulating IRE1-ASK1-JNK pathway [J]. *BioMed Research International*, 2017:1-9.
- [23] Plotnikov A, Zehorai E, Procaccia S, et al. The MAPK cascades: signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation [J]. *Biochimica Biophysica Acta*, 2011, 1813:1619-1633.
- [24] Yu DD, Zhao DY, Orthopedics DO. Puerarin inhibited MC3T3-E1 human osteoblast clees apoptosis through P38MAPK pathway [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2017, 27(5):7-12.
- [25] Kim HK, Kim MG, Leem KH. Osteogenic activity of collagen peptide via ERK /MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2013, 18:15474-15489.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Wei W, Zeve D, Suh JM, et al. Biphasic and dosage-dependent regulation of osteoclastogenesis by β -catenin [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(23):4706-4719.
- [30] Bandara N, Gurusinge S, Lim SY, et al. Molecular control of nitric oxide synthesis through eNOS and caveolin-1 interaction regulates osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells by modulation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2016, 7(1):182.
- [31] Shi YC, Worton L, Esteban L, et al. Effects of continuous activation of vitamin D and Wnt response pathways on osteoblastic proliferation and differentiation [J]. *Bone*, 2007, 41(1):87-96.
- [32] 李定宁,郑诚功,裴正健.剪切应力诱导成骨相关基因表达的研究 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2006, 8(10):911-913.
- [33] Boilly B, Vercoutter-Edouart AS, Hondermarck H, et al. FGF signals for cell proliferation and migration through different pathways [J]. *Cytokine Growth Facwr Rev*, 2000, 11(4):295-302.
- [34] Li XF, Wu SG, Xu M, et al. Effect of grape seed proanthocyanidin on the proliferation of H9C2 cells through regulating ERK1/2 pathway [J]. *China Pharmacist*, 2018, 21(9):1535-1538.

- [13] 郝晓云, 兰丽珍. 甲状腺疾病与骨生长发育关系的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(4): 404-406.
- [14] 马江涛, 柴爽, 万雷, 等. 维生素 D 缺乏对骨和骨外作用研究进展[J/OL]. 中国骨质疏松杂志; 1-10 [2019-07-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3701.R.20190513.1519.004.html>.
- [15] Wayamsidha M, Arun C, Basanta S, et al. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease- A cross-sectional observational study[J]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019, 23(1): 731-734.
- [16] 王大斌, 江雪, 陈燕玲, 等. 新发 Graves 甲亢患者血清 25(OH)D 水平相关因素研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(5): 641-645.
- [17] Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence[J]. Medicine, 2017, 96(31): 16-18.
- [18] 赵长英, 卞西伦, 王明霜, 等. 维生素 D 缺乏与 Graves 病及其并发症关系的临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(6): 814-818.
- [19] 柴勇, 赵宏艳, 刘红, 等. 基于脏腑辨证理论探讨骨质疏松症的中医治疗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(3): 302-304.
- [20] 刘美英. 甲亢合并骨质疏松的药物治疗观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(44): 8857, 8859.
- [21] 张政强. 骨化三醇治疗甲亢性骨质疏松症的效果[J]. 中外医学研究, 2017, 15(6): 143-144.
- [22] 胡雅婷, 汪亚军. 骨化三醇治疗甲亢性骨质疏松症的疗效及其对 OPG 及 RANKL 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(25): 35-36.
- [23] 贾文娟, 刘峰, 张莹. 甲亢性骨质疏松症的治疗方案研究[J]. 中国实用药, 2018, 13(28): 123-124.
- [24] 董坤伦. 维生素 K2 结合钙剂在甲状腺功能亢进症继发骨质疏松症中的临床应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 218-221.
- [25] 马彦, 李磊, 姜群群, 等. 参芪消癭颗粒联合阿仑膦酸治疗甲亢性骨质疏松的疗效分析[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(9): 1017-1019.
- [26] 马建, 马丽娜, 赵永法, 等. 杜仲饮子治疗甲亢性骨质疏松临床观察[J]. 四川中医, 2018, 36(4): 131-133.
- [27] 郑晓东. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进症及对患者骨代谢指标和骨密度的影响[J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 27-30.
- [28] 马玉棋. 中药内服外敷治疗老年甲亢继发骨质疏松症的疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1695-1696.

(收稿日期: 2019-05-22; 修回日期: 2019-09-12)

(上接第 1230 页)

- [35] 彭臻. 水蛭素通过 p38 MAPK/IKK/NF- κ B 通路调节大鼠血运障碍皮瓣炎症反应及细胞凋亡相关因子表达的研究[D]. 广西医科大, 2016.
- [36] Kang L. Relationship between Wnt/ β -Catenin signal pathway in gastric carcinoma cell line SGC-7901 and the expression of Caspase-8, Caspase-3 and Bcl-2 [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 34(6): 690-693.
- [37] 庞同涛. 骨质疏松发病与 Bcl-2, CXCL12 基因表达的关系[D]. 山东大学, 2018.
- [38] Bai S, Xu Q, Li H, et al. NADPH oxidase isoforms are involved in glucocorticoid-induced preosteoblast apoptosis [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 1-10.
- [39] Man X, Yang L, Liu S, et al. Arbutin promotes MC3T3E1 mouse osteoblast precursor cell proliferation and differentiation via the Wnt/ β catenin signaling pathway [J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(6): 4637-4644.
- [40] Xue XH, Feng ZH, Li ZX, et al. Salidroside inhibits steroid-induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/Akt signaling pathway: In vitro and in vivo studies [J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 17(3): 3751-3757.
- [41] Saita S, Nolte H, Fiedler KU, et al. PARL mediates Smac proteolytic maturation in mitochondria to promote apoptosis [J]. Nature Cell Biology, 2017, 19(4): 318-328.
- [42] Hatok J, Racay P. Bcl-2 family proteins: master regulators of cell survival. [J]. Biomolecular Concepts, 2016, 7(4): 259-270.
- [43] Shrivastava S, Jeengar MK, Reddy VS, et al. Anticancer effect of celastrol on human triple negative breast cancer: Possible involvement of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis and PI3K/Akt pathways [J]. Experimental and Molecular Pathology, 2015, 98(3): 313-327.
- [44] Templin AT, Samarasekera T, Meier DT, et al. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain ameliorates amyloid-induced b-cell apoptosis and JNK pathway activation [J]. Diabetes, 2017, 66(10): 2636-2645.
- [45] Zhu XB, Lin WJ, Lv C, et al. MicroRNA-539 promotes osteoblast proliferation and differentiation and osteoclast apoptosis through the AXNA-dependent Wnt signaling pathway in osteoporotic rats [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(10): 8346-8358.
- [46] Qu X, Mei J, Yu Z, et al. Lenalidomide regulates osteocytes fate and related osteoclastogenesis via IL-1 β /NF- κ B/RANKL signaling [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 501(2): 547-555.

(收稿日期: 2019-08-02; 修回日期: 2019-11-04)