

· 综述 ·

白藜芦醇在绝经后骨质疏松症中抗氧化机制的研究进展

邱俊杰¹ 王伟舟² 赵泽玉¹ 袁勇^{1*}

1.昆明医科大学第二附属医院,云南 昆明 650033

2.昆明医科大学第一附属医院,云南 昆明 650032

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1370-05

摘要: 绝经后骨质疏松症(PO)是一种全身性骨骼疾病,由雌激素缺乏和衰老引起,其特征是低骨密度(BMD)和骨组织的微结构恶化,并导致骨质疏松性骨折的风险增高。在 PO 的发生发展过程中,潜在的致病机制是复杂和多方面的,雌激素缺乏是骨吸收增加和骨质流失加速的重要原因。同时,由于雌激素的缺乏和机体的衰老导致氧化应激(OS)水平的升高,是 PO 发生的主要机制之一。针对老年绝经后骨质疏松患者的治疗目前较为有效的是采用雌激素替代疗法,但也增加了患乳腺癌、子宫癌和心血管事件发生的风险。因此,寻找有效的抗氧化应激药物以治疗 PO 受到了越来越多研究者的关注。其中以白藜芦醇(RES)为代表的天然植物化合物,是一种具有抗氧化和抗衰老作用的天然抗氧化剂。它能通过多种通路抑制体内氧化应激,促进成骨分化和减少骨量丢失,并调节骨转换的能力,从而有效治疗 PO。本文就白藜芦醇在 PO 中的抗氧化机制及其研究进展做一综述。

关键词: 白藜芦醇;绝经后骨质疏松;氧化应激

Advances in research on antioxidant mechanism of resveratrol in postmenopausal osteoporosis

QIU Junjie¹, WANG Weizhou², ZHAO Zeyu¹, YUAN Yong^{1*}

1.The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650033, China

2.The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

* Corresponding author; YUAN Yong, Email: yuanyongdoc@163.com

Abstract: Postmenopausal osteoporosis (PO) is a systemic bone disease caused by estrogen deficiency and aging, which is characterized by low bone mineral density (BMD) and microstructural deterioration of the bone tissue, leading to the increase of osteoporotic fracture risk. In the development of PO, the underlying pathogenesis is complex and multi-faceted. Estrogen deficiency is an important cause of increased bone resorption and accelerated bone loss. At the same time, the lack of estrogen and the aging of the body lead to an increase in oxidative stress (OS) levels, which is one of the main mechanisms of PO. Treatment of elderly postmenopausal osteoporosis is currently more effective with estrogen replacement therapy, but it also increases the risk of breast cancer, uterine cancer, and cardiovascular events. Therefore, the search for effective anti-oxidative stress drugs to treat PO has attracted the attention of more and more researchers. The natural plant compound represented by resveratrol (RES) is a natural antioxidant with anti-oxidation and anti-aging effects. It can effectively treat PO through a variety of pathways to inhibit oxidative stress in the body, promote osteogenic differentiation and reduce bone loss, and regulate bone turnover. In this paper, the anti-oxidation mechanism of resveratrol in PO and its research progress are reviewed.

Key words: resveratrol; postmenopausal osteoporosis; oxidative stress

绝 经 后 骨 质 疏 松 症 (postmenopausal

osteoporosis, PO) 由雌激素缺乏和衰老引起,其特征是低骨密度(bone mineral density, BMD)和骨组织的微结构恶化,并增加了骨质疏松性骨折的风险^[1]。PO 的发生除了个体的遗传因素外,也与年龄、饮食、运动量等多方面因素相关。PO 已成为一个全球性的公共卫生问题,据相关资料统计,三分之

基金项目: 云南省科技厅应用基础研究(昆明医科大学联合专项资金项目)(2017FE467-063);昆明医科大学研究生创新基金(2019S045)

* 通信作者: 袁勇, Email: yuanyongdoc@163.com

一的成年女性在其一生中会受到 PO 及相关骨折的影响^[2]。随着全球人口老龄化,骨质疏松症的患病率还将持续上升,因此更好地阐明 PO 潜在的发病机制并寻找有效的抗 PO 药物成为目前的研究热点。

目前的研究表明,PO 的发生与雌激素水平的下降和氧化应激(oxidative stress,OS)水平的升高密切相关。其中,OS 是 PO 最主要的发病机制之一。人体正常状态下的抗氧化机制是完美的,可以通过酶催化和无酶催化消除氧自由基,从而起到抗氧化作用。当氧自由基特别是活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生增多与抗氧化处理自由基的能力不平衡时,导致 OS。OS 发生后可造成对骨细胞和成骨细胞的氧化损伤,骨重建失衡,使骨吸收超过骨形成,从而导致 PO 的发生^[3]。

白藜芦醇(Resveratrol,RES)是一种多酚植物雌激素(反式-3,5,4'-三羟基二苯乙烯),能够从红葡萄、红葡萄藤、花生和虎杖根等植物中提取^[4]。RES 具有增强自身免疫力、抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护心血管等多重功效^[5]。研究表明 RES 可以改变骨细胞的新陈代谢,并具有调节骨转换的能力,是一种天然的抗氧化剂,能有效地防止体内由氧化应激引起的骨量丢失,从而达到治疗 PO 的作用^[6]。RES 亦能够与雌激素受体结合,发挥雌激素样作用,弥补了雌激素缺乏带来的骨质流失^[5]。

1 绝经后骨质疏松与氧化应激

近年来,尽管在了解雌激素缺乏如何诱导 PO 方面取得了显著进展,但 PO 的发生并不能完全归因于雌激素的缺乏。研究发现仅仅通过补充雌激素并不能完全改善由衰老和疾病导致的各种 PO,其潜在的致病机制是复杂和多方面的^[7]。到目前为止,ROS 在 PO 中的作用已被充分证明。在正常生理条件下,ROS 在线粒体中不断产生,但 ROS 的过量积累将导致细胞膜、细胞质以至于最终 DNA 的损伤^[8]。这一系列变化在造成了骨细胞和成骨细胞氧化损伤的同时,刺激破骨细胞从其前体分化,导致骨吸收增加^[9]。也就是说,OS 确实参与了骨量的调节,并且是 PO 的罪魁祸首^[10]。

另外,OS 也与雌激素的缺乏密切相关。体外和动物实验表明,雌激素缺乏增加了 ROS 的产生并减弱了细胞的抗氧化防御能力,导致氧化物质的积累,而这些氧化物质又能够刺激破骨细胞形成,增加骨吸收活性^[11-12]。因此,雌激素具有通过充当抗氧化

剂来保护骨骼抵抗 OS 的能力^[13]。

2 白藜芦醇在治疗绝经后骨质疏松症中的抗氧化机制

RES 作为一种天然的抗氧化剂,可以有效地防止体内由 OS 引起的骨量丢失,从而达到治疗 PO 的作用。其中涉及的抗氧化机制包括:通过激活 SIRT-1 促进间充质干细胞的成骨分化,通过上调 FoxO1 抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化,通过抑制 p66shc 的磷酸化抑制成骨细胞凋亡,通过激活 Wnt/ β -catenin 信号传导促进成骨细胞增殖。RES 还可作用于脂肪细胞和成骨细胞中的几个分子靶标,导致脂肪细胞的减少以及成骨细胞的增加。接下来将对以上几个机制展开描述。

2.1 白藜芦醇通过激活 SIRT-1 促进间充质干细胞成骨分化

间充质干细胞(MSC)是多能细胞,可以分化成不同类型的结缔组织细胞(即成骨细胞、成软骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞等)^[14]。它们的寿命和功能受到 OS 的影响。通常增加的 ROS 可抑制 MSC 增殖,增加衰老,增强脂肪形成但减少成骨分化。在 MSC 中,过多的 ROS 能明显上调与脂肪细胞分化相关的基因,如 PPAR γ 2,同时下调与成骨细胞分化相关的基因,如 Runx2^[15]。已知 SIRT1(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶 sirtuin 的家族成员,被发现是一种抗衰老基因)通过结合核受体辅阻遏物(N-CoR)间接地抑制 PPAR γ 2 的表达,以抑制脂肪生成^[16],并通过激活 RUNX2 依赖性基因转录促进成骨^[15,17]。由 OS 产生的过量 ROS 可导致 SIRT1 蛋白的表达明显受抑,进而使 RUNX2 表达降低,PPAR γ 2 表达增加。因此,在 ROS 过量的情况下,MSC 分化偏向于脂肪细胞^[5]。

已知 RES 是 SIRT1 的活化剂,通过激活 SIRT1,上调了 RUNX2 和骨钙素(OCN)的表达,同时抑制了脂肪形成中的 PPAR γ 2 表达,从而促进了自发性骨生成,并阻止了间充质祖细胞的脂肪形成^[18]。所以,在 OS 导致的 SIRT1 蛋白表达明显受抑的情况下,RES 以其抗氧化作用激活了 SIRT1 并促进了 MSC 的成骨分化,从而发挥了抗 PO 的作用。

2.2 白藜芦醇通过上调 FoxO1 抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化

破骨细胞受各种促破骨细胞生成以及抗破骨细胞生成细胞因子的影响,可分别刺激或抑制其活性^[19]。已有研究表明,这些细胞因子可以直接通过

与其位于破骨细胞上的特异性受体结合或经由 NF- κ B(RANK)/RANKL/ OPG 系统对破骨细胞产生影响^[20]。RANKL 是肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员,通过与 RANK 形成复合物来触发破骨细胞生成并增加骨质流失,是骨量丢失的主要介质^[21]。OPG 作为 RANKL 的抑制剂,与 RANK 相结合以拮抗 RANKL 的作用,从而抑制骨量丢失^[22]。

在更年期,铁超载及其促发的 OS 会引起骨生成的生化标志物显著下降,并通过 OPG / RANKL 信号传导途径增强破骨细胞生成^[5]。动物实验表明,通过 ROS 介导的反应,铁可以诱导氧化和抗氧化的不平衡,使 Runx2、OCN 和 I 型胶原蛋白表达减少,导致小鼠的骨质流失。而 RES 能够反转过量铁导致的以上变化,并维持小鼠的抗氧化/促氧化平衡^[23]。RES 还能够通过改善 OS 状态增强 OPG / RANKL 的比例(即 OPG 的表达增强与 RANKL 的表达降低),抑制破骨细胞生成,最终减弱骨吸收并防止体内骨量丢失^[24]。

在分子水平上,已证实 RES 抑制 PO 中破骨细胞的生成以及对氧化损伤的保护是通过抑制 PI3K/AKT 信号通路上调 FoxO1 的转录活性实现的^[25]。在 ROS 发生时,细胞通过上调抗氧化酶或 DNA 损伤修复基因的表达来保护自身免受 ROS 的不利影响。该反应包括去磷酸化和 FoxOs 转录因子的活化^[25]。FoxOs 转录因子属于叉头框蛋白家族中的一个亚类,它由四个成员组成: FoxO1, FoxO3a, FoxO4 和 FoxO6,主要参与细胞凋亡、DNA 修复和清除 ROS 过程^[26]。国内外多项研究^[27]表明, FoxO1 可通过激活下游抗氧化基因的表达同时上调抗氧化酶(谷胱甘肽过氧化酶和超氧化物歧化酶)的表达来抵消 ROS 的产生,发挥重要的抗 OS 作用。而 FoxO1 的活化通常受 PI3K/AKT 信号通路的抑制,阻止 FoxO1 易位进入细胞核,从而抑制了 FoxO1 的抗氧化作用。Bartell 等^[28]阐明 M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)和 RANKL 通过激活 AKT 抑制 FoxO1 转录降低了过氧化氢酶蛋白的水平,并促进了破骨细胞中过氧化氢(H_2O_2)的生成,而 H_2O_2 的产生有助于破骨细胞的形成和骨吸收,以此形成的恶性循环导致了 PO 的发生。动物实验表明,用 RES 治疗去卵巢大鼠,通过抑制 PI3K/AKT 信号通路上调 FoxO1 的转录活性, FoxO1 的转录被激活,提高了抗氧化酶水平,并抑制破骨细胞中 H_2O_2 的产生,最终抑制破骨细胞生成。因此, FoxO1 可能是 RES 发挥抗 PO 作用的新型有效靶标^[24]。

2.3 白藜芦醇通过抑制 p66shc 的磷酸化抑制成骨细胞凋亡

年龄依赖性骨量减少与 ROS 水平的逐渐增加、骨中衔接蛋白 p66shc 的磷酸化有关^[29], Almeida 等^[30]的实验证明了 p66shc 是 H_2O_2 造成成骨细胞凋亡的重要介质。p66shc 是一种氧化还原酶,可增加线粒体 ROS 生成并刺激细胞凋亡。细胞内 ROS 增加时, p66shc 通过在 Ser36(丝氨酸 36)处的 PKC β (促凋亡信号激活蛋白激酶 C β)介导下发生磷酸化而被激活,并将氧化信号转化为凋亡信号。磷酸化的 p66shc 易位至线粒体,并作为氧化还原酶通过产生 H_2O_2 来扩增 ROS,增加的 H_2O_2 导致细胞线粒体通透性转换孔打开继而导致细胞凋亡^[31]。RES 可通过抑制 p66shc 的磷酸化,阻止成骨细胞凋亡,消除了 OS 对成骨细胞的不利影响,发挥抗 PO 作用^[30]。

P66shc 磷酸化使 ROS 产生增多导致的许多后果之一是使以 NF- κ B 为靶标的转录增加^[32]。NF- κ B 是广泛存在于真核细胞中的一种转录因子,在未受刺激的细胞中, NF- κ B 因其与内源性 I κ B 激酶(IKK)的紧密结合而被隔离在细胞质中。ROS 产生增多使 IKK 的磷酸化和降解破坏了这种关联,导致 NF- κ B 活化并允许 NF- κ B 易位到细胞核中,一方面使成骨细胞功能受抑,另一方面使 RANK 与 RANKL 相互作用促进了破骨细胞的分化^[33]。Wang 等^[22]的研究证实, RES 通过激活 IKK 表达,抑制了 PO 大鼠 NF- κ B 的表达,使破骨细胞分化受抑。已发现雌激素受体(ER)以配体依赖的方式直接抑制 NF- κ B 的转录。由于 ER 在成骨细胞中表达,在生理条件下雌激素可能负调节 NF- κ B 的活性。然而,在 PO 的发病机制中,由于缺乏雌激素,这种负调节可能会减少,从而导致成骨细胞中基础 NF- κ B 活性的升高,继而使骨形成减少,骨吸收增加,导致了 PO 的发生^[32-33]。RES 以其雌激素样作用直接抑制 NF- κ B 转录,维持骨形成,抑制骨吸收,以此来对抗 PO 的发生发展^[5]。

2.4 白藜芦醇通过激活 Wnt/ β -catenin 信号传导促进成骨细胞增殖

研究表明, Wnt/ β -catenin 信号传导的激活可促进成骨细胞增殖^[34]。当 Wnt 配体与卷曲受体结合时,该信号通路即被激活。同时 β -catenin 在细胞质中积累并易位到细胞核中^[35],在那里它与 T 细胞因子/淋巴细胞生长因子(TCF / LEF)结合进入复合体,从而促进多种靶基因的转录,包括那些参与成骨

细胞分化和存活的基因^[36]。Wnt 信号传导可以被几种细胞外和细胞内抑制剂下调。后者包括 FoxOs。FoxOs 通过与 β -catenin 结合并阻止 β -catenin 与 TCF / Lef 的结合而下调 Wnt 信号传导^[37]。

在 OS 状态下,成骨细胞通过 FoxOs 与 β -catenin 竞争性结合,增加自由基清除酶的转录从而发挥抗氧化作用。其代价是减少了 β -catenin 与 TCF 的结合^[38],使 β -catenin / TCF 介导的转录转变为 FoxOs 介导的转录,并导致 β -catenin 的减少,由此使 Wnt 信号通路的传导受到影响,抑制了成骨细胞的增殖和分化,最终形成了 OS 诱导的 PO^[39]。然而 Sirt1 能使 FoxOs 发生脱乙酰化从而抑制 FoxOs 与 β -catenin 的结合,增加成骨细胞祖细胞的增殖、成骨细胞的数量和骨骼的形成^[40]。RES 通过激活 Sirt1,减少 FoxOs 与 β -catenin 的结合,并抑制 β -catenin 数量的下降,继而激活 Wnt / β -catenin 信号传导促进成骨细胞增殖^[34]。

3 总结与展望

绝经后骨质疏松症是一种与衰老有关的常见病,由于雌激素缺乏导致骨量减少,结构恶化,骨强度降低,骨折风险增加。绝经后骨质疏松症是一个主要的公共问题,据估计全球每年有 900 万例骨折,因此阐明其潜在的发病机制,制定有效的预防策略势在必行。雌激素缺乏被认为是骨质疏松症的主要原因,但最近的流行病学证据和机理研究表明,衰老和相关的活性氧增加是近端致病因素。氧化应激随着衰老而增加,这与绝经后骨质疏松症的病理生理学有关。白藜芦醇是一种具有抗氧化和抗衰老作用的天然抗氧化剂。它可以通过多种通路抑制氧化应激,改变骨细胞的新陈代谢,并具有调节骨转换的能力,可强烈地防止体内由氧化应激引起的骨量损失,从而治疗绝经后骨质疏松。其中涉及的机制包括:激活 SIRT-1 促进间充质干细胞的成骨分化,上调 FoxO1 抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化,抑制 p66shc 磷酸化从而抑制成骨细胞凋亡,激活 Wnt / β -catenin 信号传导促进成骨细胞增殖。其还可作用于脂肪细胞和成骨细胞中的几个分子靶标,导致脂肪细胞的减少以及成骨细胞的增加。同时,随着对于白藜芦醇在绝经后骨质疏松中的研究与进展,白藜芦醇的有益作用已广为人知,但其部分作用机制还有待研究,需要我们共同努力,让白藜芦醇更好的造福人类。

【参 考 文 献】

- [1] Silva I, Branco J C. Denosumab: recent update in postmenopausal osteoporosis[J]. Acta Reumatol Port, 2012, 37 (4): 302-313.
- [2] Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, et al. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries [J]. Arch Osteoporos, 2014, 9: 182.
- [3] 孙振双, 耿元卿, 张丽君, 等. 氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22 (8): 1063-1067.
- [4] Baolin L, Inami Y, Tanaka H, et al. Resveratrol inhibits the release of mediators from bone marrow-derived mouse mast cells in vitro[J]. Planta Med, 2004, 70(4): 305-309.
- [5] 陈楠, 饶嘉, 李成江. 白藜芦醇抗骨质疏松的研究机制进展[J]. 中国校医, 2019, 33(5): 392-396.
- [6] Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, et al. Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 253(3): 859-863.
- [7] Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale [J]. J Clin Invest, 2006, 116 (5): 1186-1194.
- [8] Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function [J]. Physiol Rev, 2002, 82(1): 47-95.
- [9] Bai XC, Lu D, Liu AL, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblast [J]. J Biol Chem, 2005, 280(17): 17497-17506.
- [10] Rached MT, Kode A, Xu L, et al. FoxO1 is a positive regulator of bone formation by favoring protein synthesis and resistance to oxidative stress in osteoblasts [J]. Cell Metab, 2010, 11(2): 147-160.
- [11] Saeidnia S, Abdollahi M. Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273(3): 442-455.
- [12] Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss [J]. J Clin Invest, 2003, 112(6): 915-923.
- [13] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(2): 333-338.
- [14] Baksh D, Song L, Tuan RS. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy [J]. J Cell Mol Med, 2004, 8(3): 301-316.
- [15] Denu RA, Hematti P. Effects of oxidative stress on mesenchymal stem cell biology [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 2989076.
- [16] Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma [J]. Nature, 2004, 429(6993): 771-776.
- [17] Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase

- [J]. Science, 2004, 303(5666): 2011-2015.
- [18] Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(10): 2552-2563.
- [19] Lee SH, Kim TS, Choi Y, et al. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system[J]. BMB Rep, 2008, 41(7): 495-510.
- [20] Zupan J, Komadina R, Marc J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues[J]. J Biomed Sci, 2012, 19: 28.
- [21] Ito S, Hata T. Crystal structure of RANK ligand involved in bone metabolism[J]. Vitam Horm, 2004, 67: 19-33.
- [22] Wang X, Chen L, Peng W. Protective effects of resveratrol on osteoporosis via activation of the SIRT1-NF-kappaB signaling pathway in rats[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 5032-5038.
- [23] Zhao L, Wang Y, Wang Z, et al. Effects of dietary resveratrol on excess-iron-induced bone loss via antioxidative character[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(11): 1174-1182.
- [24] Feng YL, Jiang XT, Ma FF, et al. Resveratrol prevents osteoporosis by upregulating FoxO1 transcriptional activity [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 202-212.
- [25] Liu JW, Chandra D, Rudd MD, et al. Induction of prosurvival molecules by apoptotic stimuli: involvement of FOXO3a and ROS [J]. Oncogene, 2005, 24(12): 2020-2031.
- [26] Katoh M, Katoh M. Human FOX gene family (Review)[J]. Int J Oncol, 2004, 25(5): 1495-1500.
- [27] Subauste AR, Burant CF. Role of FoxO1 in FFA-induced oxidative stress in adipocytes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(1): E159-164.
- [28] Bartell SM, Kim HN, Ambrogini E, et al. FoxO proteins restrain osteoclastogenesis and bone resorption by attenuating H₂O₂ accumulation[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3773.
- [29] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids[J]. J Biol Chem, 2007, 282(37): 27285-27297.
- [30] Almeida M, Han L, Ambrogini E, et al. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF-kappaB in osteoblastic cells via a PKCbeta/p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens [J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(10): 2030-2037.
- [31] Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, et al. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals[J]. Nature, 1999, 402(6759): 309-313.
- [32] Pantano C, Reynaert NL, Van Der Vliet A, et al. Redox-sensitive kinases of the nuclear factor-kappaB signaling pathway [J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(9-10): 1791-1806.
- [33] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects[J]. J Clin Invest, 2005, 115(12): 3318-3325.
- [34] Li P, Wang Y, Liu X, et al. Atypical antipsychotics induce human osteoblasts apoptosis via Wnt/beta-catenin signaling[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2019, 20(1): 10.
- [35] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease[J]. Cell, 2006, 127(3): 469-480.
- [36] Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors[J]. Development, 2006, 133(16): 3231-3244.
- [37] Almeida M. Unraveling the role of FoxOs in bone--insights from mouse models[J]. Bone, 2011, 49(3): 319-327.
- [38] 刘进进. FoxO1/β-catenin 信号通路在成骨细胞氧化应激中的作用及机制研究[D]. 兰州大学, 2014.
- [39] Zhao XL, Chen JJ, Zhang GN, et al. Small molecule T63 suppresses osteoporosis by modulating osteoblast differentiation via BMP and WNT signaling pathways [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10397.
- [40] Kim HN, Han L, Iyer S, et al. Sirtuin1 suppresses osteoclastogenesis by deacetylating FoxOs [J]. Mol Endocrinol, 2015, 29(10): 1498-1509.

(收稿日期: 2019-08-21;修回日期: 2019-10-23)

(上接第 1332 页)

- [12] Qiao L, Liu D, Li C G, et al. MiR-203 is essential for the shift from osteogenic differentiation to adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(18): 5804-5814.
- [13] Valdimarsson O, Kristinsson JO, Stefansson SO, et al. Lean mass and physical activity as predictors of bone mineral density in 16-20-year old women [J]. J Intern Med, 1999, 245(5): 489-496.
- [14] Cohen A, Fleischer J, Freeby M J, et al. Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center[J]. J Womens Health (Larchmt), 2009, 18(1): 79-84.
- [15] Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, et al. Determinants of bone mineral density in young Australian women; results from the Safe-D study[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(9): 2619-2631.

(收稿日期: 2019-10-12;修回日期: 2019-11-02)