Published online www.wanfangdata.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2021.08.011

· 论著 ·

骨质疏松症与慢性心力衰竭的关系

马腾[1] 陈德强[2*] 王卫国[2]
1.山东中医药大学第一临床医学院，山东 济南 250355
2.山东中医药大学附属医院骨科，山东 济南 250355

中图分类号：R681;R285.5 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2021)08-1154-06

摘要：目的 基于生物信息学方法探讨骨质疏松症与慢性心力衰竭的关系。**方法** 分别以骨质疏松及慢性心力衰竭在相关人类疾病数据库(GeneCards、TTD、OMIM)中筛选靶基因，整合后映射两组预测靶点得到交集靶点，通过 STRING v11.0 平台得出靶点 PPI 互作网络，按照 degree 值大小筛选出核心靶点并通过 Metascape 数据库进行 KEGG 通路分析。**结果** 骨质疏松症与慢性心力衰竭的核心交集靶点为 VEGFA、STAT3、IL6、TNF、ESR1、IL10 等，相关通路集中在 PI3K-Akt 信号通路、FoxO 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等。**结论** 骨质疏松症与慢性心力衰竭均是涵盖众多差异表达基因的复杂慢性病，但两种疾病在复杂基因网络背景下依然存在一些高度重合的基因表达，所涉及的信号通路能够同时对两种疾病产生干预作用，这提示两种疾病的分子机制存在密切联系，可能为药物同时调控两种疾病提示潜在靶点。应用生物信息学具有较高的置信度和参考价值，为探索疾病间关系提供了新方向与新思路。

关键词：骨质疏松症；慢性心力衰竭；生物信息学；疾病相互关系

Relationship between osteoporosis and chronic heart failure

MA Teng[1], CHEN Deqiang[2*], WANG Weiguo[2]
1.First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355
2.Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
* Corresponding author: CHEN Deqiang, Email:925719240@qq.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between osteoporosis and chronic heart failure based on bioinformatics method. **Methods** The target genes were screened in related human disease databases (GeneCards, TTD, OMIM) with osteoporosis and chronic heart failure respectively, and the two sets of predicted targets were mapped to obtain the intersection targets. The PPI interaction network of targets was obtained through STRING v11.0 platform. The core targets were selected according to the degree value, and KEGG pathway analysis were carried out through Metascape database. **Results** The core intersection targets of osteoporosis and chronic heart failure are VEGFA, STAT3, IL6, TNF, ESR1, IL10, etc. The related pathways are concentrated in the PI3K-Akt signaling pathway, FoxO signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling Access etc. **Conclusion** Both osteoporosis and chronic heart failure are complex chronic diseases that cover many differentially expressed genes. However, the two diseases still have some highly overlapping gene expressions under the background of complex gene networks, and the signal pathways involved can simultaneously treat the two diseases. These result suggest that the molecular mechanisms of the two diseases are closely related and may suggest potential targets for drug regulation of both diseases at the same time. The application of bioinformatics has high confidence and reference value, which provides a new direction and new idea for exploring the relationship between diseases.

Key words: osteoporosis; chronic heart failure; bioinformatics; disease relationship

骨质疏松症(osteoporosis,OP)作为一种全身性骨代谢疾病，以单位骨量减少为特征，伴随骨微观结构的退化，参与因素复杂多样[1]。国内调查研究[2]显示全国范围内 OP 的总患病率约为 6.6%～19.3%，且随着我国老龄化趋势渐显，预计未来 30 年国内 OP 患者人数将高达 2.12 亿。我国关于慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)的流行病学调查表明，患病人群的比例随着年龄区间增长而急

* 通信作者：陈德强，Email:925719240@qq.com

剧上升[3]。骨质疏松与慢性心衰是有着密切关系的两类慢性疾病，一项纳入 165 例观察对象的对比研究[4]发现，老年慢性心衰患者更易出现骨质疏松，且其心衰级别与骨密度呈负相关。

骨质疏松症与慢性心衰之间既存在诸如年龄、营养状况和体力活动等高重合度的影响因素[5]，也存在氧化应激反应（oxidative stress，OS）、甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH）异常等相同的病理机制[6-9]。骨钙素、骨桥蛋白等骨源性因素亦能够参与心血管系统的能量代谢，对心血管病变的程度有着多向调节作用[10]。应用生物信息学整合骨质疏松症及慢性心衰的基因数据，不仅能较为科学的从分子层面阐述二者间的作用机制，而且也能够为药物同时干预这两种疾病提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 骨质疏松症-慢性心力衰竭的相关靶点筛选

分别在三大人类疾病数据库（GeneCards、TTD、OMIM）中筛选骨质疏松症与慢性心力衰竭的相关靶点[11-13]。其中 GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）所得 Relevance Score 值的高低与该靶点-疾病联系的密切程度呈正相关，为提高准确性，仅选择 GeneCards 数据库中 score 值排名前 300 的靶基因；仅筛取 TTD 数据库中（http://db.idrblab.net/ttd/）药物状态为验证成功或正处临床试验的靶基因；在 OMIM 数据库（https://omim.org/）的 Gene Map 高级搜索中筛选疾病相关靶基因。随后将两组基因分别通过 Uniprot 数据库（https://www.uniprot.org）转换成 Uniprot ID 筛选已认证靶点同时合并去重，获得已明确认证的疾病靶点。

1.2 骨质疏松症-慢性心力衰竭靶点映射与 PPI 分析

将两组靶点映射以筛取交集靶点，并将其上传至 STRING v11.0 平台（https://string-db.org）构建蛋白相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络模型[14]。将 PPI 网络 TSV 格式导进 Cytoscape3.7.2 平台后，运用平台自带工具栏（tools）中的网络分析仪（network analyzer），在非定向网络条件下，按照节点连接度（degree）高低排列靶点大小及色彩度，按照综合得分值（combined score）排列连线的粗细及色彩度，随后在数据面板（table panel）中选取 degree 值≥11 的靶点制作核心靶点图。

1.3 骨质疏松症-慢性心力衰竭的 KEGG 通路分析

Metascape 数据库（http://metascape.org/gp/index.html）是一个集基因注释、分析于一体的数据资源平台，且每月更新其数据以确保时效性[15]。将两组疾病靶点分别上传至该平台并设置 $P<0.01$、富集因子（enrichment factor）>1.5，以进行两组疾病的 KEGG 通路分析。按 P 值升序排列分别筛取两病的前 35 条 KEGG 通路以取交集，提取分析结果并利用 Cytoscape3.7.2 平台将数据可视化并构建骨质疏松症-慢性心力衰竭交互通路图。

2 结果

2.1 骨质疏松症-慢性心力衰竭的靶点筛选结果

从 GeneCards、TTD、OMIM 数据库分别获得骨质疏松症相关靶点 300、29、42 个，慢性心力衰竭相关靶点 300、11、487 个；经过 Uniprot ID 转换筛选后分别获得骨质疏松症有效靶点 281、19、16 个，慢性心力衰竭有效靶点 292、7、240 个。合并去重后共获得 295 个骨质疏松症有效靶基因，509 个慢性心力衰竭相关靶基因。

2.2 骨质疏松症-慢性心力衰竭靶点映射与 PPI 分析结果

映射骨质疏松症与慢性心力衰竭相关靶点，得到 82 个交集靶点并生成韦恩图（图 1）。经 STRING v11.0 平台在 0.9 高信度下生成相互作用 PPI 网络（图 2），82 个靶点之间有 264 条相互作用关系。以筛选节点连接度（degree）≥11 筛选到核心靶点 18 个（图 3），所获核心靶点均直接或间接影响慢性心力衰竭与骨质疏松。

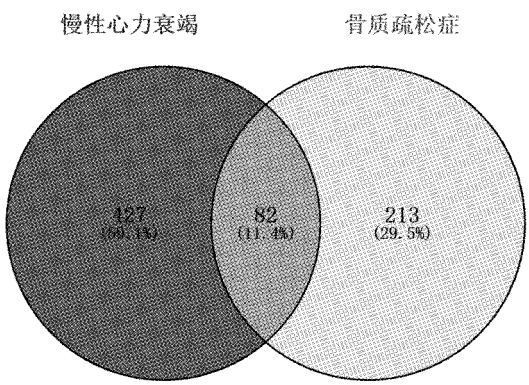

图 1 CHF 与 OP 映射交集靶点韦恩图

Fig.1 Venn diagram of CHF and OP mapping intersection targets

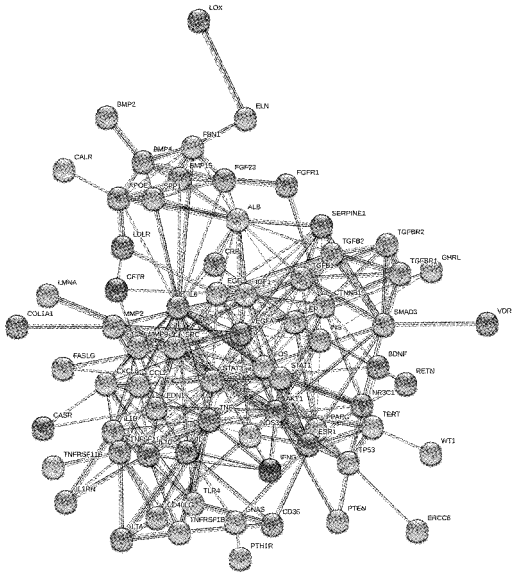

图 2 交集靶点互相作用 PPI 网络图(0.9 高信度)

Fig.2 PPI network diagram of intersection target interaction (0.9 high reliability)

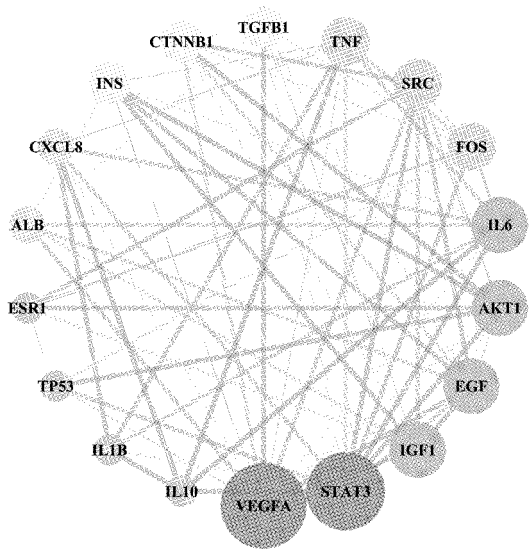

图 3 核心靶点图(核心靶点大小为 degree 值大小)

Fig.3 Core target map (core target size is degree size)

2.3 骨质疏松症-慢性心力衰竭的 KEGG 通路分析结果

经 Metascape 数据库分别获得骨质疏松症和慢性心力衰竭 KEGG 信号通路 167、187 条,以 *P* 值升序排列分别筛取前 35 条 KEGG 通路,共筛选出交互通路 23 条,同时导入 Cytoscape3.7.2 平台构建骨质疏松症-慢性心力衰竭交互通路图(图 4、表 1)。

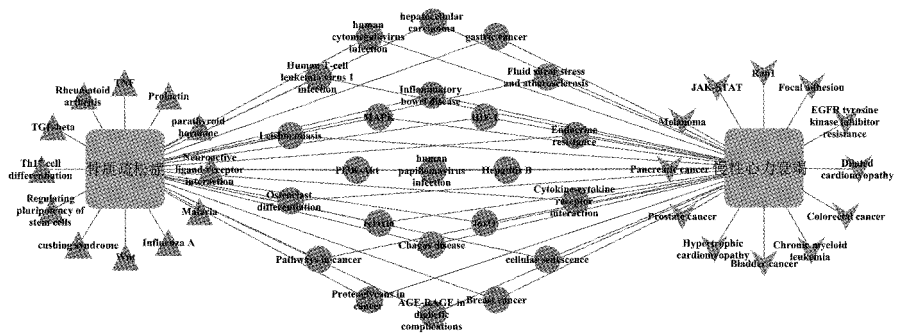

图 4 骨质疏松症与慢性心力衰竭的交互通路

Fig.4 The interactive pathways between osteoporosis and chronic heart failure

注:图中 Signaling pathway 已被省略;圆形代表交互通路,三角形代表骨质疏松症相关通路,V 字形代表慢性心力衰竭相关通路。

3 讨论

通过对近年来临床资料的分析,发现骨质疏松症和慢性心衰这两类疾病相互关联、相互影响[16]。本研究应用生物信息学寻找两病庞大基因网络中的交集部分,通过映射得出骨质疏松症与慢性心衰的核心交集靶点为 VEGFA、STAT3、IL6、TNF、ESR1、IL10 等;通过 KEGG 通路分析发现,骨质疏松症与慢性心衰之间涉及多条共同信号通路,包括 PI3K-Akt 信号通路、FoxO 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、血液剪切力与动脉粥样硬化通路和糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等。

VEGFA 作为一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,在心脏发育、血管生成、调节血管通透性等方面均起到重要作用,VEGFA 的下调表达被认为是引起心血管疾病的因素之一[17];国外有研究[18]表明,VEGFA 在骨骼血液供应中承担重要作用,VEGFA 下调是导致骨质疏松症的原因之一。STAT3 参与心力衰竭过程的机制十分广泛,心肌细胞凋亡、心肌能量代谢、炎症细胞因子、肾素-血管紧

表 1 骨质疏松症与慢性心力衰竭的 23 条交互通路

Table 1 23 interactive pathways between osteoporosis and chronic heart failure

基因本体	通路描述	名称
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路
hsa04380	Osteoclast differentiation	破骨细胞分化
hsa05200	Pathways in cancer	癌症的通路
hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	细胞因子与细胞因子受体的相互作用
hsa04068	FoxO signaling pathway	FoxO 信号通路
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	PI3K-Akt 信号通路
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	HIF-1 信号通路
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	血液剪切应力与动脉粥样硬化
hsa04010	MAPK signaling pathway	MAPK 信号通路
hsa05224	Breast cancer	乳腺癌
hsa05205	Proteoglycans in cancer	癌症中的蛋白聚糖
hsa05321	Inflammatory bowel disease	炎症性肠病
hsa05161	Hepatitis B	乙肝
hsa05140	Leishmaniasis	利什曼病
hsa05142	Chagas disease	恰加斯病
hsa01522	Endocrine resistance	内分泌抵抗
hsa05226	gastric cancer	胃癌
hsa05166	Human T-cell leukemia virus 1 infection	人类 T 细胞白血病病毒 1 感染
hsa05225	hepatocellular carcinoma	肝细胞癌
hsa04926	relaxin signaling pathway	松弛素信号通路
hsa05165	human papillomavirus infection	人类乳头瘤病毒感染
hsa05163	human cytomegalovirus infection	人类巨细胞病毒感染
hsa04218	cellular senescence	细胞衰老

张素系统等均受到 STAT3 的调节[19]；在骨修复、骨重塑等过程中，STAT3 同样有着重要价值，Nicolaidou 等[20]发现通过上调 STAT3 的局部表达，可以对成骨细胞的形成起到正向作用。IL6、TNF、IL10 等炎症细胞因子所参与的炎症反应是骨质疏松症和慢性心衰的共有病理机制之一。早期的国外研究[21-22]已经表明，IL6 和 TNF-α 等炎性标志物的水平与慢性心衰患者的 NYHA 分级直接相关，IL10 则可以通过对炎症因子的抑制作用而调护心衰患者的心肌组织[23]；同样，TNF 和 IL6 凭借其多效性在骨重塑过程中体现重要作用[24]，其中 TNF-α 可以从多种途径促进破骨细胞形成，还会通过抑制骨保护素（OPG）的合成而降低骨量[25]，IL6 能够激发破骨细胞增殖作用，还可以通过作用于 RANK-RANKL 功能轴来阻碍 OPG 的表达，进而推动骨质疏松的形成[26]，IL10 则被证明能够减缓破骨细胞活性而成为小鼠骨质疏松程度的正向因素[27]。Fatima 等[28]发现 ESR1 对脂肪组织中的 VEGFA 有积极调节作用，进而推动血管生成、减缓炎性反应；雌激素（estrogen）与其受体 ESR1 结合后的通过多机制、多途径参与调节骨代谢、提高骨密度的作用也被广泛证实[29]。

PI3K-Akt 信号通路被认为是成骨细胞和破骨细胞之间功能关系的核心通路，对骨组织的相对稳态发挥着重要作用[30]。强胜林等[31]通过对补肾固本方研究发现抑制 PI3K/AKT/m TOR 信号通路激活，可以保护小梁结构作用，下调破骨细胞分化；杨嘉豪等[32]在对温阳消饮方的研究中表明，调控 PI3K-Akt 信号通路可以减缓相关细胞凋亡，对心功能的提升及心肌损伤的缓控都有正面作用。FoxO 同样属于促炎因子相关通路一种，参与包括骨质疏松及慢性心衰的炎症调节。孙振双[33]发现通过药物抗氧化应激作用下调 FoxO 的转录水平，可以刺激成骨能力，并一定程度上减缓骨代谢率；易登良等[34]关于硫氢化钠（NaHS）的实验发现通过对 FoxO1 信号通路施加影响，可以实现调控细胞自噬、炎症反应、氧化应激等过程进而保护心肌的目的。国内外均有研究[35-36]表明，HIF-1 通路活性程度与破骨细胞水平呈正相关，而慢性心衰炎性反应所致局部长期低氧状态，亦可以使 HIF-1 通路水平上调，加重心脏损伤度。MAPK 信号通路在心肌细胞的多种生理病理过程中被广泛涉及，通过调节 MAPK 通路传导能够改善心肌纤维化，从而对慢性心衰的调治具有重要意义[37]；MAPK 信号通路与间充质干细

胞(MSCs)等具有成骨分化功能的细胞关系密切,有研究[38]显示胶原蛋白肽(collagen peptide)可以由该通路介导,上调成骨细胞和MSCs的分化水平。综上所述,骨质疏松症和慢性心衰与诸多信号通路相互关联、相互影响。

本研究依据生物信息学找到骨质疏松症与慢性心力衰竭的关联靶点及信号通路,并通过基因可视化,能够更加清晰的表达两者的相互作用网络关系,还可以为药物同时调控这两种疾病提示潜在靶点。当然,这种基因靶点的信息整合受限于生物信息技术的发展水平及疾病数据库的时效性,同时对于基因表达量及激活程度等也需随数据的完善而进一步开展研究。

【参考文献】

[1] Alejandro P, Constantinescu F. A review of osteoporosis in the older adult: An update[J]. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2018, 44(3): 437-451.

[2] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等.我国近5年来骨质疏松症流行病学研究现状[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):253-258.

[3] 王华,梁延春.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

[4] 林岳武,林小芬,邱艳.老年人慢性心力衰竭与骨质疏松的相关性研究[J].吉林医学,2020,41(4):948-950.

[5] Carbone Laura, Buzková Petra, Fink Howard A, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study[J]. European Heart Journal, 2010, 31(1): 77-84.

[6] Camelia CD. Oxidative stress and heart failure[J]. Archives of the Balkan Medical Union, 2019, 54(2): 219-221.

[7] Nojiri H, Saita Y, Morikawa D, et al. Cytoplasmic superoxide causes bone fragility owing to low-turnover osteoporosis and impaired collagen cross-linking[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2011, 26(11): 2682-2694.

[8] John Terrovitis, Panagiotis Zotos, Elissavet Kaldara, et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance [J]. European Journal of Heart Failure, 2012, 14(3): 326-332.

[9] Altay Hakan, Zorlu Ali, Binici Suleyman, et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure[J]. The American Journal of Cardiology, 2012, 109(2): 252-256.

[10] 邓静,陈垦,周梦迪,等.血清骨因子水平与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(4):389-392.

[11] Stelzer G, Rosen R, Plaschkes I, et al. The genecards suite: from gene data mining to disease genome sequence analysis[J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2016, 54(1): 1-33.

[12] Wang YX, Zhang S, Li FC, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics [J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(D1): D1031-D1041.

[13] Joanna JS, Hamosh A. Searching online Mendelian inheritance in man (OMIM): a knowledgebase of human genes and genetic phenotypes[J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2017, 58(27): 1-12.

[14] Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(D1): D607-D613.

[15] Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 1523.

[16] Ge G, Li J, Wang Q. Heart failure and fracture risk: A meta-analysis[J]. Osteoporosis International, 2019, 30: 1903-1909.

[17] Tykhomyrov AA, Nedzvetsky VS, Zabida AA, et al. l-Arginine treatment improves angiogenic response and reduces matrix metalloproteinase activity in chronic heart failure patients with coronary artery disease[J]. PharmaNutrition, 2018, 6(4): 137-146.

[18] Costa N, Paramanathan S, Donald DM, et al. Factors regulating circulating vascular endothelial growth factor (VEGF): Association with bone mineral density (BMD) in post-menopausal osteoporosis[J]. Cytokine, 2009, 46(3): 376-381.

[19] 尹琴,周华,戎靖枫,等.信号转导子和转录激活子3与慢性心力衰竭研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(5):495-499.

[20] Nicolaidou V, Wong MM, Redpath AN, et al. Monocytes induce STAT3 activation in human mesenchymal stem cells to promote osteoblast formation[J]. PLoS ONE, 2017, 7(7), e39871.

[21] Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. 白细胞介素6在心力衰竭患者中的临床意义[J].中华高血压杂志,2019,27(10):999.

[22] Byrkjeland R, Nilsson BB, Westheim AS, et al. Inflammatory markers as related to disease severity in patients with chronic heart failure: Limited effects of exercise training [J]. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2011, 71(7): 598-605.

[23] Kaur K, Dhingra S, Slezak J, et al. Biology of TNF alpha and IL-10, and their imbalance in heart failure[J]. Heart Failure Reviews, 2009, 14(2): 113-123.

[24] Lin CC, Li TC, Liu CS, et al. Associations of TNF-α and IL-6 polymorphisms with osteoporosis through joint effects and interactions with LEPR gene in Taiwan: Taichung community health study for elders (TCHS-E)[J]. Molecular Biology Reports, 2016, 43(10): 1179-1191.

[25] García-López S, Villanueva R, Meikle MC. Alterations in the synthesis of IL-1β, TNF-α, IL-6, and their downstream targets RANKL and OPG by mouse calvarial osteoblasts in vitro: Inhibition of bone resorption by cyclic mechanical strain[J]. Frontiers in Endocrinology, 2013, 4(4): 160.

(下转第1173页)

stem cells into functional chondrocytes by a small molecule that induces Sox9[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(4):672-681.

[3] Bi HU, Wang D, Liu X, et al. Long non-coding RNA H19 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by regulating microRNA-140-5p/SATB2 axis[J]. J Biosci,2020,45:56.

[4] Zhu WW, Guo MK, Wu Y, et al. CD41-deficient exosomes from non-traumatic femoral head necrosis tissues impair osteogenic differentiation and migration of mesenchymal stem cells[J].Cell Death Dis,2020, 11(4):293.

[5] Vaca-González JJ,Clara-Trujillo S,Guillot-Ferriols M,et al.Effect of electrical stimulation on chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells cultured in hyaluronic acid - Gelatin injectable hydrogels[J]. Bioelectrochemistry, 2020, 134:107536.

[6] Zwickl H, Niculescu-Morzsa E, Halbwirth F, et al. Correlation analysis of SOX9, -5, and -6 as well as COL2A1 and aggrecan gene expression of Collagen I implant-derived and osteoarthritic chondrocytes[J]. Cartilage, 2016, 7(2):185-192.

[7] Ghiasi M, Qomi RT, Nikbakht M, et al. Expression of collagen type I and II, aggrecan and SOX9 genes in mesenchymal stem cells on different bioscaffolds[J]. Tehran Univers Med J, 2015, 73(3):158-167.

[8] Liu CF, Samsa WE, Zhou G, et al. Transcriptional control of chondrocyte specification and differentiation[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 62:34-49.

[9] 于斐,张培训,寇玉辉.人工软骨支架材料研究进展[J].中华肩肘外科电子杂志, 2018, 6(3):233-238.

[10] Lefebvre V, Angelozzi M, Haseeb A. SOX9 in cartilage development and disease[J]. Curr Opin Cell Biol, 2019, 61:39-47.

[11] Song H, Park KH. Regulation and function of SOX9 during cartilage development and regeneration[J]. Semin Cancer Biol, 2020,67(1):12-23.

[12] Symon A, Harley V. SOX9: A genomic view of tissue specific expression and action[J].Int J Biochem Cell Biol, 2017, 87:18-22.

[13] Deshmukh V, Hu H, Barroga C, et al. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(1):18-27.

[14] 汪建样, 殷嫦嫦, 邬亚华, 等. GDF-5 和 Dex 通过 Wnt/β-catenin 信号通路促进 rBMSCs 体外成软骨分化[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(12):1624-1629.

[15] 汪建样, 殷嫦嫦, 武翠翠, 等. 淫羊藿素通过 Wnt/β-catenin 信号通路促进 BMSCs 成软骨分化[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(4):694-699.

[16] Fang M, Alfieri CM, Hulin A, et al. Loss of β-catenin promotes chondrogenic differentiation of aortic valve interstitial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(12):2601-2608.

[17] Chen K, Cheng P, Zhou M, et al. Sox9 suppresses the hypertrophy of chondrocytes by inhibiting wnt/β-catenin signaling pathway[J]. J Orthop Translat, 2016, 7:134.

(收稿日期: 2020-09-01;修回日期: 2020-09-16)

(上接第 1158 页)

[26] Wei Y, Sun X, Hua M, et al. Inhibitory effect of a novel antirheumatic drug T-614 on the IL-6-Induced RANKL/OPG,IL-17, and MMP-3 expression in synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients[J]. BioMed Research International, 2015, 2015:214683.

[27] 严正杰,戴有金,侯道荣.白介素-10 对去卵巢小鼠骨质疏松的作用[J].中国医药导报,2017,14(10):39-42,63.

[28] Fatima LA, Campello RS, Santos R de Souza, et al. Estrogen receptor 1 (ESR1) regulates VEGFA in adipose tissue[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1):16716.

[29] 张荫荫.雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(5):704-708.

[30] 陈亚辉,龚忠勤,崔燎.PI3K/Akt 信号通路在骨质疏松病理过程中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(3):356-360.

[31] 强胜林,刘涛,贾永龙,等.补肾固本方对大鼠骨质疏松模型中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路表达的调控研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):983-987.

[32] 杨嘉豪,崔瑞琴,周波,等.温阳消饮方对慢性心力衰竭大鼠 PI3K-Akt 信号通路表达及相关凋亡蛋白的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(1):145-149.

[33] 孙振双. 温肾固疏方调控 FoxO/Wnt 信号通路抗氧化应激防治绝经后骨质疏松的机制研究[D].南京:南京中医药大学,2017.

[34] 易登良,曾奇虎,刘星,等.硫氢化钠对糖尿病心肌病大鼠心脏保护作用及对 JNK/FoxO1/Bcl-2 信号通路的影响[J].天津医药,2019,47(6):619-623,674.

[35] 钟航,曹参,杨静,等.HIF-1 信号通路与绝经后骨质疏松的关系研究[J].四川大学学报(医学版),2017,48(6):862-868.

[36] Victor Nizet, Randall S Johnson. Interdependence of hypoxic and innate immune responses[J]. Nature Reviews Immunology, 2009, 9(9):609-617.

[37] Reyes David RA, Gomes Mariana J, Rosa Camila M, et al. N-Acetylcysteine influence on oxidative stress and cardiac remodeling in rats during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 44(6):2310-2321.

[38] 何琳琳.胶原蛋白肽防治骨质疏松症研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):1078-1082.

(收稿日期: 2020-09-17;修回日期:2020-10-08)