

· 综述 ·

# ApoE 与骨质疏松症相关性的研究进展

赵付琳<sup>1</sup> 罗祥<sup>1,2</sup> 魏强<sup>1</sup> 张德茂<sup>1,2,3</sup> 白明茹<sup>1,3\*</sup>

1. 四川大学华西口腔医院口腔疾病国家重点实验室, 四川 成都 610041

2. 四川大学华西基础医学与法医学学院生物医学工程研究所, 四川 成都 610041

3. 四川大学华西口腔医院, 四川 成都 610041

中图分类号: R34;R592;R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2023)10-1544-06

**摘要:** 骨质疏松症(osteoporosis, OP)作为一种比较常见的骨代谢疾病,与高血脂症间存在着一定的关联,临床上同时患有这两种疾病的现象比较常见。当骨吸收增加而骨形成减少时,骨代谢失衡,就会发生 OP。载脂蛋白 E(ApoE)是血浆中主要的载脂蛋白之一, ApoE 功能异常是引起高血脂症的关键。近年来依托 ApoE 基因敲除鼠模型,在 ApoE 调节血脂机制及高脂血症与 OP 的发生过程相关性的研究有了诸多新发现,拓宽了固有认知。本文主要汇总了 ApoE 近 5 年与骨相关的研究,分析其影响 OP 的发生过程的机制,从宏观的血脂和细胞层面到微观的氧化应激和炎症层面,总结了 ApoE 对骨代谢的重要调节作用,以期后续研究、新药物筛选及临床应用提供参考依据。

**关键词:** ApoE;骨质疏松;炎症因子;氧化应激

## Research progress in the association between ApoE and osteoporosis

ZHAO Fulin<sup>1</sup>, LUO Xiang<sup>1,2</sup>, WEI Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Demao<sup>1,2,3</sup>, BAI Mingru<sup>1,3\*</sup>

1. State Key Laboratory of Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. Institute of Biomedical Engineering, West China School of Basic Medical Sciences &amp; Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

3. West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

\* Corresponding author: BAI Mingru, E-mail: baimingru@scu.edu.cn

**Abstract:** As a common bone metabolism disease, osteoporosis has a certain correlation with hyperlipidemia. It is common for patients to suffer from these two diseases at the same time. When bone resorption increases and bone formation reduced, the dynamic balance of bone metabolism is broken, and osteoporosis occurs. Apolipoprotein E (ApoE) is one of the main apoproteins in the plasma. The abnormal function of ApoE is the key to cause hyperlipidemia. In recent years, relying on the ApoE gene knockout mouse model, many new discoveries have been made in the mechanism of ApoE regulating blood lipid and the correlation between the occurrence process of hyperlipidemia and osteoporosis, which has broadened the inherent cognition. This paper mainly summarizes the ApoE and bone related research, analyzes the influence of the occurrence of osteoporosis process mechanism from the macro blood lipid and cell level to the micro oxidative stress and inflammation, summarizes the importance of ApoE in regulating bone metabolism, in order to provide reference for subsequent research, new drug screening, and clinical application.

**Key words:** ApoE; osteoporosis; inflammatory factor; oxidative stress

骨质疏松症(osteoporosis, OP)作为一种比较常见的骨代谢疾病,其病理变化主要是骨脆性提高、骨

骼结构损坏以及骨量低等<sup>[1]</sup>。骨代谢包括破骨细胞(osteoclast, OC)介导的骨吸收和成骨细胞(osteoblast, OB)介导的骨形成 2 个过程。正常骨组织的骨量通过骨代谢的动态平衡来维持。当骨吸收速率大于骨形成速率,骨代谢失衡,就会发生 OP。OP 的发生率与年龄增长正相关,而目前我国是老年人口绝对数最大的国家,OP 近年来已成为了一个重要的健康问题<sup>[2]</sup>。治疗及护理 OP 的过程会造

基金项目: 中国博士后科学基金(2022M722249);国家自然科学基金青年科学基金(82001020, 82001062);四川大学专职博士后研发基金项目(2022SCU12029)

\* 通信作者: 白明茹, Email: baimingru@scu.edu.cn

成较高的经济成本而增加家庭负担,且早期 OP 的症状并不明显,所以该病在早期不容易得到人们的重视<sup>[3]</sup>。但 OP 导致的脆性骨折已成为老年患者致残和致死的主要原因之一。目前还没有安全的根治 OP 的方法,原发性骨质疏松症诊疗指南<sup>[4]</sup>强调 OP 的三级防治应贯穿生命全过程。

高脂血症(hyperlipidemia)是影响 OP 发生发展的因素之一,临床上同时患有 OP 和高脂血症的患者并不少见<sup>[5]</sup>。ApoE 作为一种重要的载脂蛋白,可通过调节高脂血症的发生发展过程,而间接影响骨代谢。基于此,本文将对 ApoE 影响 OP 的发生过程的机制的相关研究进行综述,以期从 ApoE 角

度防治高脂血症合并 OP 的患者的参考依据。

## 1 ApoE 对骨的重要调节作用

载脂蛋白(Apo)能够结合并运输脂质至机体各组织进行代谢及利用,目前已鉴定出 20 多种 Apo 亚型,不同的亚型与不同脂蛋白的结合力不同,进而影响不同脂质的代谢(见表 1)。人体内脂蛋白主要包括高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒(chylomicron, CM)等 4 种。

表 1 人体主要载脂蛋白及其功能<sup>[6-8]</sup>

Table 1 Main human apolipoproteins and their functions<sup>6-8</sup>

Apo 亚型	所结合脂蛋白	主要功能
ApoA1	HDL 的主要组成成分	从动脉血管壁反向转运胆固醇而保护心脏
ApoA2	HDL	和富含三酰甘油(triglyceride, TG)的脂蛋白代谢、内脏脂肪积累有关。转基因动物研究表明, ApoA2 有强大的抗炎和抗氧化作用
ApoB	LDL、VLDL	与动脉粥样硬化斑块的形成相关
ApoC3	CM 和 VLDL	调节肝脏输出 VLDL 胆固醇
ApoA4	CM	影响胆固醇逆向转运,减少 LDL 氧化及抑制炎症
ApoA5	CM、VLDL、HDL	影响 TG 水平和整个脂蛋白亚类的分布
ApoE	主要存在于 CM、VLDL 和中密度脂蛋白胆固醇中	参与脂质代谢和胆固醇转运。约 14% 的总胆固醇(total cholesterol, TC)水平变化归因于 ApoE 多态性 <sup>[7]</sup>
ApoF	是一种唾液糖蛋白,存在于人 HDL、LDL 中	能抑制胆固醇转移蛋白介导的 LDL 颗粒的转移
ApoH	循环血浆脂蛋白	和止血、凝血、脂蛋白代谢、抗磷脂自身抗体的形成等有关
ApoL1	HDL	参与 TC 和 TG 的代谢,同时还参与前者的反向运输
ApoJ	HDL	影响胆固醇转运、平滑肌细胞增殖和脂质过氧化
ApoM	主要存在于 HDL	可胆固醇的反向转运与代谢并有多重抗炎功能
Apo(a)		Apo(a)水平的提高及 KIV-2 重复次数的降低,都会提高发生心肌梗塞问题的可能

在生理状态下, ApoE 是决定血胆固醇水平的重要因素之一<sup>[9]</sup>。人 ApoE 基因位于 19 号染色体长臂 13 区的 2 带(19q132),包含 4 个外显子和 3 个内含子,有着 3 种主要的等位基因(ApoE2, ApoE3, ApoE4)。ApoE 的 3 种亚型都参与脂蛋白代谢,但各有侧重,其中 ApoE2 主要运输胆固醇,而另 2 种则主要运输 TG<sup>[10]</sup>。ApoE 氨基末端的主要作用是负责结合低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)受体,而在表面脂蛋白和 ApoE 结合的过程中,羧基末端可以发挥介导的作用。

ApoE 作为 1 种血浆主要载脂蛋白,其生理功能的正常发挥对维持骨量有重要作用。孙金磊<sup>[3]</sup>研究结果显示, APOE E4 等位基因可能是骨质疏松性骨折的重要标志。APOE E4 等位基因携带者 Ward 三角和腰椎 L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub> 段发生骨质疏松性骨折的几率大约是非 APOE E4 等位基因携带者的 3 倍。ApoE

对骨量的直接影响主要是通过抑制 OC 的形成与分化<sup>[11]</sup>。抑制 RANKL 活化核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,直接抑制 OC 分化。ApoE 还可以抑制 OC 与树突状细胞功能的协同刺激调节因子——OSCAR 的表达,这可能与 OC 形成的功能被抑制相关。此外,现有报道中, ApoE 更多的是通过以下 3 种途径发挥对骨的重要调控作用。

① ApoE 通过调节高脂血症而调控 OP 的发生过程。早期研究证实, ApoE<sup>-/-</sup>小鼠无论饮食正常或高脂均可形成严重的高脂血症<sup>[12]</sup>。而高脂血症一方面通过多条调控通路影响 BMSC,进而对骨细胞的分化增殖产生抑制的作用,并且促进其凋亡;另一方面促进 OC 分化,抑制其凋亡,并增强其活性,打破了骨代谢平衡而造成骨质减少,是 OP 发生的重要原因。

② ApoE 通过影响巨噬细胞 2 种亚型间的相互

转化及其抗原呈递功能,继而调节巨噬细胞炎症因子的释放和氧化应激,而影响骨代谢。

③ApoE 还可以通过调节脂溶性维生素的吸收而间接调控 OP 的发生过程,比如维生素 K 和维生素 D<sup>[13]</sup>。维生素 D 作为 1 种类固醇激素,能调节骨组织代谢及细胞的增殖和分化。在调节 OP 的发生过程方面,维生素 D 受体(vitamin D reagent, VDR)能够加入到骨组织的合成过程中,同时也会对骨组织的分解代谢产生一定的影响。VDR 能够合成骨桥蛋白与骨钙素,对分泌有关细胞因子的过程产生影响。OC 当中的 VDR 能够与 1,25(OH)<sub>2</sub>D 结合,对老化骨组织的清除起到诱导的作用。

## 2 ApoE 通过调节高脂血症而调控骨代谢

高脂血症是 1 种脂代谢紊乱疾病,临床表现为血清 TC、TG、LDL-C 升高及血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低<sup>[14]</sup>。ApoE 的主要作用是促进细胞摄取及清除 LDL,降低 TC。而最新研究发现胆固醇对骨代谢有着明确影响,LDL-C 等胆固醇与骨密度及骨量之间存在负相关关系<sup>[5]</sup>。

### 2.1 ApoE 对 OB 的调控作用

人体内的胆固醇能够起到重要的作用,如使 Hedgehog 激活,对 OB 的分化进行调节等<sup>[15]</sup>;外源性胆固醇抑制 OB 分化,但在体外低于 20 μg/mL 的胆固醇可直接增加成骨功能基因的表达<sup>[16]</sup>;而在 Hedgehog 介导骨髓基质细胞成骨的过程中,内源性胆固醇是必要的。当 ApoE 功能异常,LDL 摄取及清除减少时,会引起 OB 活性降低,成骨相关基因及通路,如 Runx2、TGF-β/BMP 和 Wnt 通路等也会下调。有关研究成果表明,Wnt/β-catenin 能够对 BMSC 到 OB 的分化过程起到促进的作用,同时还能够抑制 BMSC 分化为脂肪细胞。

当 ApoE 功能异常时,血液中增多的 LDL 会被氧化修饰成氧化性 LDL(ox LDL-C)<sup>[17]</sup>。ox LDL-C 能够抑制 BMSC 分化为 OB,使炎症反应激活,有利于提高 IL-1β 水平,促进 TNF 以及 IL-6 等的表达。ApoE 可通过影响 ox LDL-C 的运输从而直接影响骨代谢,ApoE<sup>-/-</sup>小鼠会出现骨量丢失,原因可能是 oxLDL 使 OB 发生凋亡。ApoE 导致的 LDL 堆积也会对 Wnt/β-catenin 起到抑制的作用,从而降低成骨基因水平与有关配体的表达。以上研究表明,当 ApoE 功能异常时,机体会更易患高脂血症,继而会降低成骨相关基因及通路的表达和 OB 的活性,减少骨形成。

### 2.2 ApoE 对 OC 的调控作用

OC 的分化受 RANK/RANKL/OPG 通路影响<sup>[18]</sup>。RANKL 与 OPG 间可以发生竞争性结合,所以后者会对前者与 RANK 的结合产生阻碍,进而使抑制 OC 分化。有关研究成果表明,如果 RANKL/OPG 相对较大,那么发生 OP 的可能也相对较高。高胆固醇能上调 OC 活性,促进 OC 分化成熟,其机制有以下 3 点:①下调 Wnt/β-catenin,增高 NF-κB 水平,激活 RANKL/RANK/OPG 通路;调高骨组织中 RANKL 的表达,同时降低 OPG 的表达;②上调破骨基因表达<sup>[19]</sup>,患有高脂血症的小鼠 TRAP 与 c-Fos 水平也相对较高;③增多的 oxLDL 直接刺激成骨细胞 RANKL 并诱发炎症反应。也有研究人员指出,TLR2 也能够在对 Lox-1 进行诱导后使其表达提高,从而对 OC 的形成产生促进的作用。但是也有一些研究成果表明,oxLDL 与 LDL 能够对 OC 的形成起到抑制的作用,这一点仍需进一步实验研究。

且近几年研究发现高脂血症时机体炎症反应和氧化应激明显增强。研究发现骨组织间隙中持续聚集的脂质会发生氧化及糖基化修饰,促进 TNF-α, ox-LDL 的生成。TNF-α, ox-LDL 能与 LRP5/6 结合,通过多种信号途径可以对血管平滑肌细胞与钙化因子的成骨转化起到促进的作用,加快钙化的过程,从而促进 OP 的发展。贾艾玲等<sup>[20]</sup>指出,小鼠中患有高脂血症的 iNOS 水平较高,而 eNOS 与抗氧化酶水平较低。典型的氧化应激标志物(如脂质过氧化产物和 NADPH 氧化酶)均与高脂血症有关<sup>[21]</sup>。而炎症因子和氧化应激均对骨代谢有着重要调节作用,后文将详述。

## 3 APOE 通过影响巨噬细胞而调控骨代谢

巨噬细胞在不同的环境和炎症因子刺激下,会形成经典活化炎症表型(M1 型)巨噬细胞和替代激活抗炎表型(M2 型)巨噬细胞 2 种细胞亚型<sup>[22]</sup>,且 2 种细胞可以相互转化<sup>[23]</sup>,极化前的细胞亚型被称为 M0 型。不同的巨噬细胞亚型对骨稳态的作用不同:M0 型巨噬细胞维持骨组织的生理状态;而 M1/M2 型巨噬细胞参与骨修复过程<sup>[24]</sup>。M1 型巨噬细胞主要参与初期炎症的进展,能够分泌 MMP、TNF-α、iNOS 和 IL-6 等多种促炎因子。M2 型巨噬细胞具有抗炎效应,主要促进后期骨修复,能分泌 IL-10 和 TGF-β,而分泌的这 2 种物质又能调节巨噬细胞极化,生成更多 M2 型巨噬细胞,M2 型巨噬细胞与其产物互相促进,通过抑制多种炎症细胞和因子,减

轻炎症反应<sup>[25]</sup>。

ApoE 对巨噬细胞的调控也有直接和间接两种方式。ApoE 能直接影响巨噬细胞的抗原提呈功能,干扰其炎性通路的信号传导,促进其分泌免疫抑制因子 IL-10 并抑制其释放炎症因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、NO 和 TNF- $\alpha$  等。ApoE 所结合的脂质也能够和巨噬细胞膜发生直接的作用,改变巨噬细胞中炎症因子的表达。而间接影响则主要是,当 ApoE 功能异常导致高脂血症时,机体内增多的 oxLDL 与单核-巨噬细胞表面受体结合,刺激其大量摄取 oxLDL,转变为泡沫细胞,产生大量炎症因子,启动炎症反应<sup>[26]</sup>。血清脂质增多还能促进产生促炎细胞因子的多型核白细胞的生成。雷浪<sup>[12]</sup>研究发现高脂血症小鼠分离的巨噬细胞体外产生 iNOS 能力下降。髓系细胞表达髓系细胞触发受体 (triggering receptors expressed on myeloid cells, TREMs) 属于免疫球蛋白超家族,其中的 TREM-1 在 CD14 的单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞表面表达,能放大 TLR 通路信号传递,而 TLR 通路可以激活 NF- $\kappa$ B 通路促进 iNOS 产生,进而促进炎症效应<sup>[27]</sup>。

## 4 ApoE 调控骨代谢的主要分子机制

### 4.1 炎症因子

ApoE 与高脂血症的发生关系密切,而血脂水平的升高能上调多种炎症因子<sup>[28]</sup>。研究证实,胆固醇通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进 IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-8 等炎症因子的表达。且血脂水平增高后引起的脂肪细胞生成,又进一步导致机体内炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  水平上升<sup>[29]</sup>。ApoE 本身还具有一定的抗炎作用。在急性损伤中,ApoE 可能抑制依赖白介素的 T 淋巴细胞的增殖,减少过氧化物的生成,减轻氧化和炎症的损伤。而在慢性损伤中,当机体需要时,大量的 ApoE 被分泌到细胞外基质,维持脂质的平衡,参与清除氧自由基<sup>[30]</sup>。ApoE 能够与小胶质细胞表面的 TREM2 结合,而且二者均可抑制促炎性细胞因子的产生,使抗炎作用具有协同效应<sup>[31]</sup>。

人体局部因子以及激素水平都会对 OC 与 OB 的存活、数量、活性等产生一定的影响。炎症因子如 IL-6、IL-4、IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等,能激活炎症信号相关通路<sup>[32]</sup>,促进 ROS 的表达,加快 MSC 向脂肪细胞的形成,还可能抑制 OB 活性,导致 OP 形成。TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 等会促进 OC 生成,进而造成宿主骨组织的破坏。其中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  由脂肪组织分泌产生,在炎症微环境起到决定作用<sup>[33]</sup>。

TNF- $\alpha$  对骨微环境的调节具有双向性。一方面 TNF- $\alpha$  能促进 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 MMPs 的上调表达<sup>[12]</sup>,可通过激活一些炎症信号通路来促进骨吸收并抑制骨形成。另一方面,作为一种细胞因子,TNF- $\alpha$  能够对 OPG/RANK/RANKL 信号转导而起到调节的作用,在低浓度状态下协同 RANKL,提高 OC 的活性以及数量,平衡骨代谢;还能通过与 OB 受体结合,提高 GM-CSF、IL-6 以及 RANKL 等的水平,从而促进 OC 的生成。还能够提高破骨性调节因子的水平,加快骨吸收。在炎症较为严重的情况下,TNF- $\alpha$  可加速 OC 分泌 TNF- $\beta$ ,加速骨破坏<sup>[34]</sup>。同时 TNF- $\alpha$  可减少 OB 的生成、成熟,加速 OB 凋亡,抑制骨形成。

其他的炎症因子也能通过不同的机制来影响 OP 的发生过程。前列腺素-2 与 IL-6 可协同提高 RANKL 等表达,调节破骨前体细胞的分化,同时还能够影响破骨前体细胞的活性<sup>[20]</sup>。RANKL 的表达会受 IL-1 的影响而上调,并且对 RANK 的敏感度也会增加,加快 OC 的形成,提高骨吸收的速度。IL-2、IL-4、IL-8 和 IL-17 等也能促进骨吸收,抑制骨形成<sup>[35-36]</sup>。但 IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 均具有抑炎作用,可抑制骨吸收。

### 4.2 氧化应激

氧化应激指机体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成增加或/和清除活性氧族的能力降低,导致 ROS 家族在体内或细胞内蓄积而引起的氧化损伤过程。ROS 抑制成骨家属谱系细胞的增殖分化,刺激 OB 和骨髓基质细胞的 RANKL 的表达,促进 OC 形成和分化,对 OP 的发生起着重要促进作用。ROS 中的 NO、氧自由基以及超氧阴离子等会促进脂质氧化物的形成。后者属于 1 项氧化应激损伤的重要指标,可辅助判断氧化应激损伤的情况。前述的 ox-LDL 即是脂质氧化产物的一种。

ApoE 能够抑制氧化应激<sup>[37]</sup>,而 ApoE 功能异常引起的炎症因子分泌增多能促进氧化应激的发生。日前多数学者认为机体氧化应激与炎症因子是互相促进的关系。一方面,ROS 能激活 NF- $\kappa$ B 炎症通路上调 IL-6 等炎症因子的表达,加剧局部炎症。贾艾玲等<sup>[20]</sup>研究表明,高脂血症时机体抗氧化酶 (SOD、GSH、CAT) 和 eNOS 含量显著降低,清除自由基的能力下降,进而引发氧化应激。高脂血症时增多的脂质能上调 NADPH 氧化酶活性,增强胞内 ROS 生成,对氧化应激反应起到促进的作用。另一方面,某些炎症介质能诱导血管中的促炎因子、iNOS 的表

达,产生过量 NO<sup>[33]</sup>。ApoE 生理功能的正常发挥能抑制炎症因子的释放,抑制机体 ROS 的生成,从而抑制破骨活性并促进 OB 分化,减少骨吸收并增加骨形成而减缓 OP 的发生发展。

## 5 总结及展望

Alay 等<sup>[38]</sup>对 452 名绝经后妇女做了一项病例对照研究,结果显示高脂血症与 OP 有相关性。ApoE 的抗炎和抗氧化作用能够抑制 OP 的发生发展。且 ApoE 作为 1 种重要的载脂蛋白,其生理功能的正常发挥也能减缓高脂血症的发生。近几年围绕 ApoE 对 OP 的影响与相关机制的研究,拓宽了对 ApoE 生理病理作用的既往认知,对临床高脂血症合并 OP 患者的治疗提出了新的观点。例如,此前全长 ApoE 制备难度较大,外源性补充 ApoE 难以实现,但近年来 ApoE 拟肽(ApoE mimic peptide)的出现使得这个问题出现了转机。ApoE 拟肽是由 ApoE 全蛋白受体结合区氨基酸残基序列合成的小分子多肽,一般由十几位氨基酸组成<sup>[39]</sup>。但 ApoE 拟肽对 OP 的治疗效果目前还无人报道。还需对有关问题进行进一步研究,从而更好的指导实践。

### 【 参 考 文 献 】

- [ 1 ] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [ J ]. Am J Med, 1993, 94 ( 6 ): 646-650.
- [ 2 ] 林贤灿,吴建军,黄宏兴,等.我国基层骨质疏松症防治的问题及策略[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(11):1678-1682.
- [ 3 ] 孙金磊. APOE 基因多态性与骨质疏松性骨折易感性关系的研究[D]. 济南:山东大学,2018.
- [ 4 ] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
- [ 5 ] 乔铭新,朱丹,万乾炳.高胆固醇对骨代谢影响的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(11):1632-1636,1645.
- [ 6 ] 夏斌,刘天宇,孙忠东.载脂蛋白与急性心肌梗死的相关性研究进展[J].医学综述,2021,27(17):3394-3400.
- [ 7 ] 王小婉,李欣宇,徐康媛,等.载脂蛋白基因多态性与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J].医学综述,2022,28(12):2320-2325.
- [ 8 ] 付琳,李瑾.载脂蛋白基因多态性与冠心病发病风险关系的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(4):667-672.
- [ 9 ] 张蕊,赵福梅,丛洪良.载脂蛋白 E 的合成、结构及功能[J].吉林医学,2019,40(6):1369-1372.
- [ 10 ] 贺云,赵宏伟,齐冬梅,等.ApoE4 转基因小鼠在阿尔茨海默病研究中的应用进展[J].中国实验动物学报,2022,30(8):1128-1140.
- [ 11 ] Ascone G, Di Ceglie I, Walgreen B, et al. High LDL levels lessen bone destruction during antigen-induced arthritis by inhibiting osteoclast formation and function [ J ]. Bone, 2020, 130:115-140.
- [ 12 ] 雷浪.高脂血症影响载脂蛋白 E 基因敲除小鼠对牙龈卟啉单胞菌的先天免疫并促进牙周病进展的研究[D].福州:福建医科大学,2012.
- [ 13 ] 张晓红,范春,高玉丽,等.维生素 D 受体基因多态性与种植体周围骨丧失的相关性在作或不作牙周炎中国人中的研究[J].中国口腔种植学杂志,2017,22(2):51-56.
- [ 14 ] 王小刚,赵娟,李悦,等.高脂血症发病机制及治疗研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(12):196-200.
- [ 15 ] Li K, Xiu C, Zhou Q, et al. A dual role of cholesterol in osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells [ J ]. J Cell Physiol, 2019, 234 ( 3 ): 2058-2066.
- [ 16 ] Zhou Y, Deng T, Zhang H, et al. Hypercholesterolaemia increases the risk of high-turnover osteoporosis in men [ J ]. Mol Med Rep, 2019, 19:4603-4612.
- [ 17 ] 贾志强,肖芳萍,曹皓,等.血清 LDL/HDL 比值与冠状动脉病变的相关性[J].中国临床研究,2022,35(6):765-769+774.
- [ 18 ] 陈瀚宇,徐颖鹏,李鼎鹏,等. RANK/RANKL/OPG 系统在骨性关节炎与骨质疏松相关性中的作用机制[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(1):86-88.
- [ 19 ] Suh JS, Kim SYJ, Lee SH, et al. Hyperlipidemia is necessary for the initiation and progression of atherosclerosis by severe periodontitis in mice [ J ]. Mol Med Rep, 2022, 26 ( 2 ): 273.
- [ 20 ] 贾艾玲,张宇航,刁元元,等.刺五加乙酸乙酯部位对 ApoE<sup>(-/-)</sup> 动脉粥样硬化小鼠肠道菌群的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(5):108-115.
- [ 21 ] Daiber A, Hahad O, Andreadou I, et al. Redox-related biomarkers in human cardiovascular disease - classical footprints and beyond [ J ]. Redox Biol, 2021, 42:101875.
- [ 22 ] Zhu X, Lee CW, Xu H, et al. Phenotypic alteration of macrophages during osteoarthritis: a systematic review [ J ]. Arthritis Res Ther, 2021, 23 ( 1 ): 110.
- [ 23 ] 纳仁高娃,米焱,吕丽. IRF5 通过 MyD88/TGF-β1/Smads 信号通路介导 Ang II 诱导巨噬细胞的极化和炎症反应[J].免疫学杂志,2022,38(10):846-853,861.
- [ 24 ] 黎富尧,武敬文,江千舟,等.巨噬细胞维持骨稳态及促进骨修复的作用机制概述[J].现代免疫学,2020,40(3):245-247,251.
- [ 25 ] 张智鑫. 转化生长因子 β1 在 APOE<sup>(-/-)</sup> 小鼠中通过调节巨噬细胞极化稳定颈动脉粥样斑块的作用研究 [ D ]. 太原:山西医科大学,2020.
- [ 26 ] Boufenzar A, Carrasco K, Jolly L, et al. Potentiation of NETs release is novel characteristic of TREM-1 activation and the pharmacological inhibition of TREM-1 could prevent from the deleterious consequences of NETs release in sepsis [ J ]. Cell Mol Immunol, 2021, 18 ( 2 ): 452-460.
- [ 27 ] 樊碧娆,姚伟娟.氧化型低密度脂蛋白受体在动脉粥样硬化发病机制中的作用[J].中国病理生理杂志,2020,36(10):

- 1897-1901.
- [28] Dias IH, Taiwo R, Ma D. The blood-brain barrier models to study apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9):1973-1974.
- [29] 武欢. 基于 SCAP/SREBP-2 通路介导的胆固醇代谢及炎症反应探讨电针对高脂血症大鼠的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [30] 龚靖. 载脂蛋白 E 对脂多糖诱导 NMO 样星形胶质细胞损伤的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- [31] 陈翔, 李广站, 王玉琴, 等. 载脂蛋白 E 和 II 型髓系细胞受体在脂多糖诱导的小胶质细胞炎症反应中的作用 [J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(1): 46-49.
- [32] 罗虹. 高脂饮食诱导性肥胖对大鼠正畸牙移动骨改建的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [33] 李艳, 孙珂焕, 白芳, 等. 高脂血症相关疾病发病机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(4): 84-87.
- [34] 郭琪. 龟鹿三黄汤调节机体炎症微环境改善骨代谢防治乳腺癌骨质疏松临床对照研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [35] 李春亮, 罗成林, 朱海勇, 等. 骨质疏松合并压缩性骨折患者 Th17 细胞功能测定及其与骨代谢的相关性分析 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 10: 1145-1148.
- [36] 陈杨畅, 金珍木, 项光博, 等. 二磷酸盐对各年龄段骨质疏松患者的疗效及其对细胞因子的影响 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(3): 391-395+400.
- [37] 许娟. 载脂蛋白 E (ApoE) 通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活和氧化应激减轻小鼠过敏性气道炎症 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [38] Alay I, Kaya C, Cengiz H, et al. The relation of body mass index, menopausal symptoms, and lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1): 61-66.
- [39] 李晶巍. ApoE 拟肽对阿尔茨海默病的治疗作用及其机制的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- (收稿日期: 2023-03-06; 修回日期: 2023-04-03)

## (上接第 1512 页)

- [20] Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism [J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 437-453.
- [21] Cho DH, Kim JK, Jo EK. Mitophagy and Innate Immunity in Infection [J]. *Mol Cells*, 2020, 43(1): 10-22.
- [22] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803.
- [23] Wen JH, Li DY, Liang S, et al. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 946832.
- [24] Xiao L, Xiao Y. The autophagy in osteoimmunology: self-eating, maintenance, and beyond [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 490.
- [25] Behera J, Ison J, Tyagi A, et al. Mechanisms of autophagy and mitophagy in skeletal development, diseases and therapeutics [J]. *Life Sci*, 2022, 301: 120595.
- [26] Clement MV, Luo L. Organismal aging and oxidants beyond macromolecules damage [J]. *Proteomics*, 2020, 20(5-6): e1800400.
- [27] Ngoi NY, Liew AQ, Chong SJF, et al. The redox-senescence axis and its therapeutic targeting [J]. *Redox Biol*, 2021, 45: 102032.
- [28] Guo X, Wu Z. GABARAP ameliorates IL-1 $\beta$ -induced inflammatory responses and osteogenic differentiation in bone marrow-derived stromal cells by activating autophagy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11561.
- [29] Xin S, Li SM, Gao L, et al. CHNQG-00603 promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by the miR-452-3p-mediated autophagy pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 779287.
- [30] Li Y, Chen G, He Y, et al. Ebselen rescues oxidative-stress-suppressed osteogenic differentiation of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells via an antioxidant effect and the PI3K/Akt pathway [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 55: 64-70.
- [31] Zhuang J, Hang R, Sun R, et al. Multifunctional exosomes derived from bone marrow stem cells for fulfilled osseointegration [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 984131.
- [32] Liu F, Fang F, Yuan H, et al. Suppression of autophagy by FIP200 deletion leads to osteopenia in mice through the inhibition of osteoblast terminal differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(11): 2414-2430.
- [33] Xiao Y, Ding Y, Zhuang J, et al. Osteoimmunomodulation role of exosomes derived from immune cells on osseointegration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 989537.
- [34] Nollet M, Santucci-Darmanin S, Breuil V, et al. Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis [J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 1965-1977.
- [35] Thomas N, Choi HK, Wei X, et al. Autophagy regulates craniofacial bone acquisition [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 105(5): 518-530.
- [36] Zhao Y, Chen G, Zhang W, et al. Autophagy regulates hypoxia-induced osteoclastogenesis through the HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2): 639-648.
- [37] Arai A, Kim S, Goldshteyn V, et al. Beclin1 modulates bone homeostasis by regulating osteoclast and chondrocyte differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(9): 1753-1766.
- [38] Li G, Park JN, Park HJ, et al. High cholesterol-induced bone loss is attenuated by arctiin via an action in osteoclasts [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4483.
- [39] Zeng Z, Zhou X, Wang Y, et al. Mitophagy-A new target of bone disease [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1420.
- [40] Li H, Li D, Ma Z, et al. Defective autophagy in osteoblasts induces endoplasmic reticulum stress and causes remarkable bone loss [J]. *Autophagy*, 2018, 14(10): 1726-1741.
- (收稿日期: 2022-12-03; 修回日期: 2023-02-04)