

激素型骨坏死与氧化应激

党 玮¹, 杜成砚², 姚红林², 袁能华², 曹 金¹, 熊 山¹, 张顶梅¹, 王 信¹<https://doi.org/10.12307/2022.958>

投稿日期: 2021-12-30

采用日期: 2022-01-30

修回日期: 2022-02-21

在线日期: 2022-03-03

中图分类号:

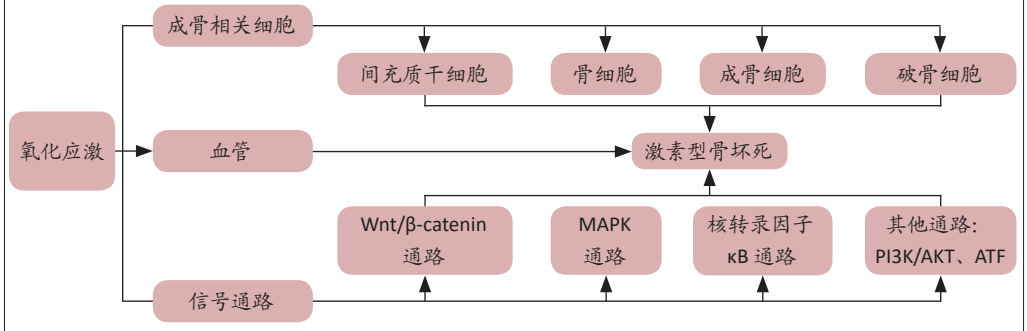
R452; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2023)09-01469-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 激素型骨坏死与氧化应激之间的关系



文题释义:

氧化应激:即氧化作用与非氧化作用失衡,其主要是线粒体损伤并释放大量的活性氧,并造成内源性抗氧化防御机制之间的失调。过量的活性氧会导致细胞和血管功能障碍,最终导致不可逆的细胞损伤和凋亡。

激素型骨坏死:过度使用糖皮质激素会导致患者发生非创伤性骨坏死,其主要表现为骨循环中断或受损,引起局部骨组织内细胞死亡,继而骨结构发生改变,从而导致患者关节功能障碍。

摘要

背景:糖皮质激素诱导骨坏死的确切机制尚不清楚,氧化应激是重要的机制之一。

目的:综述目前已知相关文献,总结激素型骨坏死与氧化应激之间的关系,了解氧化应激在激素型骨坏死中的发病机制。

方法:检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库和PubMed数据库中中与激素型骨坏死和氧化应激的研究进展相关的文献,并通过阅读摘要进行初筛,最终共纳入96篇文章进行综述分析。

结果与结论:①活性氧将间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞及血管之间所形成的信号交流网络紧密地联系在一起,抑制其成骨和血管生成,从而在激素型股骨头坏死中发挥着重要作用;②文章分别阐释了活性氧在骨代谢中的作用情况,其主要通过Wnt/β-catenin、MAPK、核转录因子κB和PI3K/AKT等信号通路调控骨代谢中的细胞增殖、凋亡及分化,从而介导糖皮质激素所导致的骨形成和吸收失衡;③由于目前激素型骨坏死的机制比较复杂,其具体机制过程尚未明确;另外由于目前技术限制,抗氧化策略并未对疾病产生非常显著的影响;④未来应基于现有的相关机制,进一步了解氧化应激在激素型股骨头坏死骨组织损伤中的机制研究;并进一步分析活性氧参与调控的不同信号通路,从而为临床治疗骨坏死提供治疗靶点的研究方向。

关键词:糖皮质激素;骨坏死;氧化应激;骨代谢;骨髓间充质干细胞;成骨细胞;破骨细胞;血管;信号通路;综述

Hormonal osteonecrosis and oxidative stress

Dang Yi¹, Du Chengyan², Yao Honglin², Yuan Nenghua², Cao Jin¹, Xiong Shan¹, Zhang Dingmei¹, Wang Xin¹¹Department of Orthopedics, ²Operating Room, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Dang Yi, Master candidate, Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Du Chengyan, Operating Room, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Dang Yi and Du Chengyan contributed equally to this article.

Corresponding author: Wang Xin, MD, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China**Co-corresponding author:** Zhang Dingmei, MD, Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Abstract

BACKGROUND: The exact mechanism of glucocorticoid induced osteonecrosis is still unclear, and oxidative stress is one of the important mechanisms.遵义医科大学附属医院, ¹骨科, ²手术室, 贵州省遵义市 563003

第一作者: 党玮, 男, 1997年生, 河南省南阳市人, 汉族, 遵义医科大学在读硕士, 主要从事骨缺损早期愈合的基础研究。

共同第一作者: 杜成砚, 1983年生, 汉族, 贵州省遵义市人。

通讯作者: 王信, 博士, 主任医师, 博士生导师, 遵义医科大学附属医院骨科, 贵州省遵义市 563003

共同通讯作者: 张顶梅, 博士, 遵义医科大学附属医院骨科, 贵州省遵义市 563003

<https://orcid.org/0000-0001-7325-0674> (党玮); <https://orcid.org/0000-0001-5015-3396> (王信)

基金资助: 国家自然科学基金(31960209, 31760266), 项目负责人: 王信; 贵州省科技厅基础研发计划(黔科合基础[2020]1Y093), 项目负责人: 王信;

贵州省卫生健康委科学技术基金(gzkwkj2022-108), 项目负责人: 张顶梅; 遵义医科大学研究生科研基金(ZYK63), 项目负责人: 曹金;

遵义医科大学研究生科研基金(ZYK57), 项目负责人: 熊山

引用本文: 党玮, 杜成砚, 姚红林, 袁能华, 曹金, 熊山, 张顶梅, 王信. 激素型骨坏死与氧化应激[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(9):1469-1476.



OBJECTIVE: To summarize the relationship between hormonal osteonecrosis and oxidative stress, and to understand the pathogenesis of oxidative stress in hormonal osteonecrosis by reviewing the currently known relevant literature.

METHODS: CNKI, Wanfang, VIP, CBM and PubMed databases were searched for articles regarding research progress of hormonal osteonecrosis and oxidative stress. After preliminarily screened by reading abstracts, a total of 96 articles were finally included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Reactive oxygen species closely links the signal network formed by mesenchymal stem cells, osteocytes, osteoblasts, osteoclasts, and blood vessels to inhibit their osteogenesis and angiogenesis, thus playing an important role in steroid-induced femoral head necrosis. (2) The article explains separately the role of reactive oxygen species in bone metabolism, which mainly regulates cell proliferation, apoptosis and differentiation in bone metabolism through Wnt/ β -catenin, MAPK, nuclear factor- κ B and PI3K/AKT signaling pathways, thus mediating bone formation and resorption imbalance induced by glucocorticoid. (3) Due to the complex mechanism of hormone osteonecrosis at present, the specific mechanism and process are not clear. In addition, due to the current technical limitations, antioxidant strategies have not had a significant impact on the disease. (4) The mechanism of oxidative stress in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head should be further studied based on existing mechanisms. Furthermore, different signaling pathways involved in reactive oxygen species regulation were further analyzed to provide therapeutic targets for clinical treatment of osteonecrosis.

Key words: glucocorticoid; osteonecrosis; oxidative stress; bone metabolism; bone marrow mesenchymal stem cells; osteoblast; osteoclast; blood vessels; signal pathway; review

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 31960209, 31760266 (to WX); Basic Research Program of Guizhou Science and Technology Department, No. Guizhou Science and Technology Foundation [2020]1Y093 (to WX); Science and Technology Fund of Guizhou Provincial Health Commission, No. gzwkj2022-108 (to ZDM); Graduate Research Fund of Zunyi Medical University, No. ZYK63 (to CJ); Graduate Research Fund of Zunyi Medical University, No. ZYK57 (to XS))

How to cite this article: DANG Y, DU CY, YAO HL, YUAN NH, CAO J, XIONG S, ZHANG DM, WANG X. Hormonal osteonecrosis and oxidative stress. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(9):1469-1476.

0 引言 Introduction

骨坏死又称缺血性骨坏死，是临床上的一种常见疾病，它主要是由于骨内血液循环障碍导致局部骨细胞死亡、骨小梁坏死，继而骨结构发生改变^[1]，其分为创伤性和非创伤性。非创伤性骨坏死主要是由药物、乙醇和凝血异常等因素引起，其中糖皮质激素的使用是其发生的常见原因^[2]。糖皮质激素因具有广泛的药理作用而在临床上被广泛使用，如用作内分泌不足的长期替代疗法，治疗严重感染或炎症等，疗效显著，但长期大剂量使用可造成一系列严重的不良反应，股骨头缺血性坏死便是其中较常见的一种^[3]。糖皮质激素所致的骨缺血坏死发生机制尚不明确，可能与细胞凋亡、凝血功能异常、血管系统紊乱、氧化应激和内皮细胞功能障碍等相关^[4]。

已有研究表明，地塞米松（一种合成型糖皮质激素）可通过诱导活性氧介导氧化损伤，从而影响骨内细胞和血管的活力及功能^[5]。氧化应激的核心是线粒体受损，受损的线粒体释放大量活性氧，破坏细胞内氧化还原平衡^[6]，从而调控细胞命运。氧化应激作为细胞内重要的死亡调控机制之一，深入研究其与激素型骨缺血坏死的关系可以为激素型骨缺血坏死的防治靶点提供理论基础。

因此，文章不仅回顾了氧化应激对间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞及血管的影响，还详细综述了活性氧通过调控信号通路来影响成骨的机制，以进一步了解骨坏死，希望能对抗氧化策略在治疗激素型骨坏死的基础、临床及骨组织工程应用方面的进一步研究提供一些帮助。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2021年10月进行检索。
- 1.1.2 检索文献时限 检索1996年1月至2021年12月PubMed数据库及1997年7月至2021年12月中国知网数据库相关文献。
- 1.1.3 检索数据库 中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库和PubMed数据库。
- 1.1.4 检索词 英文检索词为“Glucocorticoid, Osteonecrosis, Oxidative stress, Bone metabolism, Osteocyte, Osteoblast, Osteoclast, Bone marrow mesenchymal stem cells, The blood vessels, Signal pathway”。中文检索词为“糖皮质激素、骨坏死、氧化应激、骨代谢、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞、血管、信号通路”。

1.1.5 检索文献类型 检索文献类型为研究原著和综述。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 中英文数据库检索策略，见图1。

PubMed 数据库	中国知网数据库
#1 Reactive oxygen species [Title/Abstract]	#1 氧化应激 [标题 / 摘要]
#2 Oxidative stress [Title/Abstract]	#2 活性氧 [标题 / 摘要]
#3 #1 OR #2	#3 #1 OR #2
#4 Bone metabolism [Title/Abstract]	#4 骨代谢 [标题 / 摘要]
#5 Osteocyte [Title/Abstract]	#5 骨细胞 [标题 / 摘要]
#6 Osteoblast [Title/Abstract]	#6 成骨细胞 [标题 / 摘要]
#7 Osteoclast [Title/Abstract]	#7 破骨细胞 [标题 / 摘要]
#8 Bone mesenchymal stem cells [Title/Abstract]	#8 骨髓间充质干细胞 [标题 / 摘要]
#9 The blood vessels [Title/Abstract]	#9 血管 [标题 / 摘要]
#10 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	#10 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 Signal pathway [Title/Abstract]	#11 信号通路 [标题 / 摘要]
#12 #3 AND #10 AND #11	#12 #3 AND #10 AND #11

图1 | 中英文数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 初步检索到中文文献556篇，英文文献4807篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①文章内容与活性氧对激素型骨坏死、间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、血管及相关信号通路密切相关；②同一领域选择新近文献或在权威杂志上发表的文章。

1.2.2 排除标准 筛除重复性研究及与研究目的无关的文献。

1.3 数据提取和文献质量评估 通过阅读标题和摘要初筛，排除与文章目的不符、年代久远及重复性研究，共入选英文文献96篇。认真阅读文献内容，总结相关有效信息并严谨撰写文章。文献检索流程图，见图2。

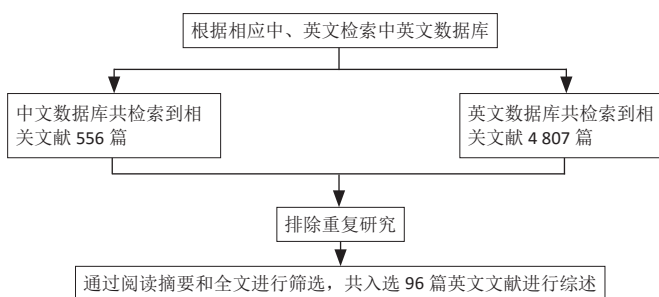


图2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 激素型骨缺血坏死 糖皮质激素是临床上应用较为广泛的一类抗炎和免疫抑制药物,常被用来治疗各种疾病,如关节炎、系统性红斑狼疮、严重的过敏反应和癌症等^[7]。近年来大量研究表明,过度使用糖皮质激素会导致患者发生非创伤性骨坏死,称为激素型骨缺血坏死^[8-10]。激素型骨缺血坏死这一疾病极具挑战性,是骨科领域至今尚未解决的疑难疾病之一。近年来,该病的患病率呈明显上升趋势,仅在中国就有812万非创伤性骨坏死患者^[11],每年仅在美国就有一两万例新增病例,发病年龄也趋于年轻化^[12],这给社会和家庭都带来了严重的负担。

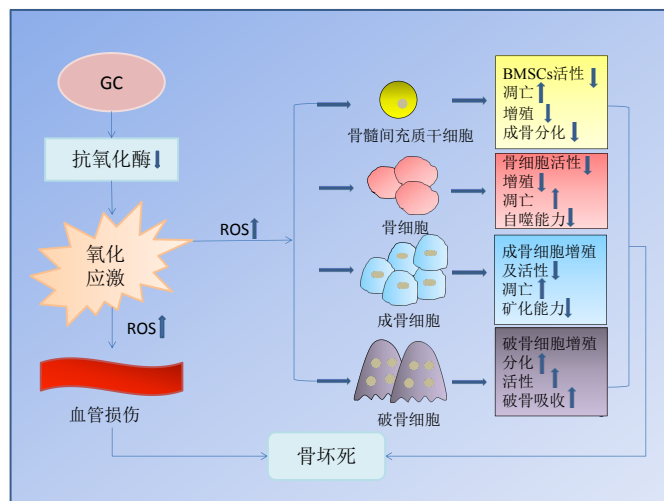
糖皮质激素诱导的骨缺血坏死是一种代谢性疾病,它是由于使用糖皮质激素类药物,从而导致骨头血液供应受损、骨细胞死亡,进而导致骨结构性变化和关节功能障碍等^[3]。该病的发展可能会对骨造成不可逆性的损伤,导致骨和关节功能障碍,严重影响患者的生活质量,若治疗不及时,可能会发展为骨关节炎等严重疾病,因而早期诊断、早期治疗非常重要。因此,阐明其发病机制对于该病的防治具有重要的指导意义。已有研究表明,在糖皮质激素诱导股骨头坏死的过程中,发现骨代谢失衡与氧化应激有关^[13]。抑制糖皮质激素诱导的氧化损伤,可以有效减少成骨细胞和破骨细胞凋亡,保护骨组织^[14]。从目前来讲,激素型骨缺血坏死的机制假说过程尚不明确,研究者们认为这是多种因素共同作用的结果,如血管假说、细胞凋亡和氧化应激等等^[3]。

2.2 氧化应激 氧化应激被定义为活性氧产生和内源性抗氧化防御机制之间的失调(即氧化与非氧化作用失衡)^[15],主要表现为活性氧水平增加。活性氧包括多种活性分子和自由基,如超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基,在有氧呼吸过程中,其电子传递链上产生的分子可以影响细胞信号和稳态等生物功能^[16]。活性氧主要来源于线粒体,具有调节细胞稳态功能和介导细胞内信号等生理作用,是调节细胞增殖、存活、代谢、凋亡、分化和迁移的必需物质^[17]。过量的活性氧破坏细胞内氧化还原平衡,导致线粒体DNA突变,使细胞发生不可逆损伤,从而导致疾病发生^[16, 18]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是一种产生活性氧的酶系统。在骨骼中,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶来源的活性氧诱导成骨细胞或破骨细胞的线粒体功能障碍和凋亡,从而造成成骨细胞和破骨细胞的骨稳态失衡,最终导致骨组织弱化,并可能引发骨缺血坏死^[17, 19-21]。氧化应激与骨稳态密切相关,活性氧过量产生导致大鼠成骨细胞凋亡,并抑制其增殖和成骨功能,最终引发骨病^[22],而使用活性氧清除剂N-乙酰半胱氨酸清除体内过量活性氧可逆转氧化应激诱导的成骨细胞凋亡^[23-24]。

2.3 氧化应激在激素型骨缺血坏死中的作用

2.3.1 氧化应激与骨代谢 骨组织由多种细胞构成,主要包括促进骨形成的成骨细胞、促进骨吸收的破骨细胞以及成熟骨组织内的骨细胞等^[25]。骨组织具有强大的自我修复能力,在正常情况下,成骨细胞和破骨细胞协同作用,共同维持骨形成和骨吸收平衡^[5]。间充质干细胞可分化为成骨细胞,从而调节成骨细胞和破骨细胞之间的平衡。活性氧可以直接影响间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞和破骨细胞的活力和功能^[26-27],见图3。

氧化应激对骨髓间充质干细胞的影响:骨髓间充质干细胞是一种多能性细胞,具有自我更新和多种分化潜能,它可以分化成软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞等多种细胞类型^[28]。由于成骨细胞和脂肪细胞分化之间相互联系,骨髓间充质干细胞分化成一种谱系后逐渐丧失向另一种谱系分化的潜能^[29]。



图注:糖皮质激素通过氧化应激释放活性氧,其可调节骨髓间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞及破骨细胞活性、凋亡、增殖及分化,同时介导血管损伤,从而影响骨代谢。GC为糖皮质激素;ROS为活性氧;BMSCs为骨髓间充质干细胞

图3 | 氧化应激在骨代谢中的作用机制图

研究发现氧化应激诱导骨髓间充质干细胞凋亡,而使用青蒿素降低活性氧水平后,其活性得到改善^[30]。此外,活性氧水平增加可诱导骨髓间充质干细胞线粒体功能障碍,促进细胞凋亡^[31]。抑制活性氧生成还可促进骨髓间充质干细胞细胞周期,从而促进细胞增殖^[32]。另有研究者使用白藜芦醇抑制内源性活性氧生成,发现其可促进衰老骨髓间充质干细胞的成骨分化^[33]。因此,活性氧可通过诱导氧化应激,损害骨髓间充质干细胞抗氧化防御系统,对其活性、凋亡、增殖以及成骨分化产生不利影响。

氧化应激对骨细胞的影响:骨细胞是骨组织最丰富的细胞,在骨重建中发挥多种功能,包括调节成骨和破骨细胞吸收^[34]。骨坏死本质上就是骨细胞的死亡,高剂量的糖皮质激素治疗增加了骨细胞凋亡^[35-36],这是骨缺血坏死的重要原因^[21]。骨细胞作为一种力学传感器,在骨损伤和修复中发挥作用,其丢失会破坏骨细胞-小管网络从而破坏骨结构,糖皮质激素可以通过改变骨细胞陷窝周围骨组织的弹性模量增加骨脆性,从而影响骨细胞功能^[37]。在骨重塑过程中,细胞内氧化还原状态发生变化,氧化应激抑制骨细胞活性^[17]。糖皮质激素处理骨细胞可显著提高细胞活性氧水平,清除活性氧则可阻止骨细胞凋亡^[26]。WANG等^[38]使用特立帕肽处理骨细胞,发现其可降低糖皮质激素增加的细胞活性氧水平,促进细胞增殖。由此可见,特立帕肽通过抑制活性氧在成骨过程中发挥着重要作用。此外,KAR等^[39]发现,活性氧增加导致骨细胞自噬活性下降,自噬激活为细胞抗氧化应激提供了保护,抑制自噬增加了活性氧诱导的骨细胞死亡。这些研究说明氧化应激可影响骨细胞活性、增殖及自噬等,从而介导糖皮质激素诱导的骨细胞凋亡。

氧化应激对成骨细胞的影响:成骨细胞来源于间充质干细胞,对于维持骨量和骨骼发育是不可或缺的,可分化为骨细胞并调控骨基质矿化^[40-41]。在激素型骨缺血坏死中,成骨细胞凋亡且功能减退,导致骨丢失^[42]。暴露在地塞米松环境下,成骨细胞内活性氧水平增加,通过抑制碱性磷酸酶、成骨特异性转录因子(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)、I型胶原、骨形态发生蛋白2、骨连接素和骨钙素等多种成骨标志物的表达从而导致细胞功能障碍,引起细胞死亡^[18, 43]。活性氧清除剂通过消除体内活性氧的产生,逆转氧化应激诱导的成骨细胞凋亡^[23-24],增加成骨细胞活性^[44],并诱导前成骨细胞的分化^[45]。PENG等^[46]

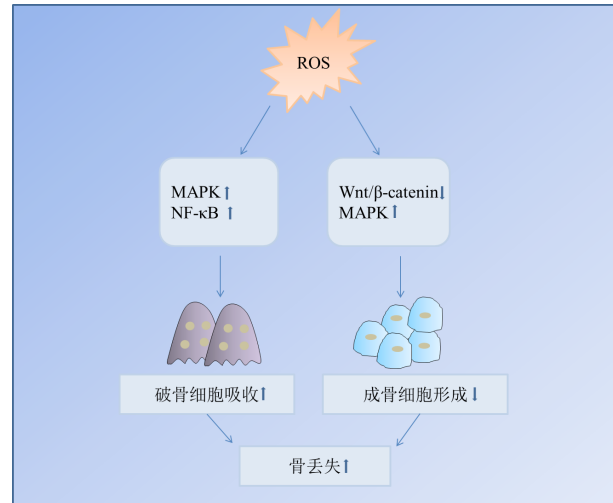
的研究发现,地塞米松引起活性氧水平增加促进了成骨细胞凋亡,使用N-乙酰半胱氨酸消除过量活性氧显著降低细胞凋亡比例。过多生成的活性氧损伤成骨细胞的脂质和蛋白质合成,不仅导致细胞损伤和凋亡^[41],还会使得细胞周期阻滞且增殖能力下降^[47]。此外,成骨细胞黏附有助于骨基质的合成和矿化^[48],活性氧过度产生会损害这一过程^[49]。综上,活性氧不仅可抑制成骨细胞的增殖与分化、降低成骨活性以及增加细胞凋亡,还可影响成骨矿化能力,最终导致成骨功能障碍、骨形成降低。

氧化应激对破骨细胞的影响:破骨细胞来自造血祖细胞,是造血前体细胞衍生的多核细胞,它具有骨吸收功能。形成成熟的破骨细胞需依赖于核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)^[50]。破骨细胞的分化和活性可通过RANKL与核因子κB受体活化因子(receptor activator of nuclear factor Kappa B, RANK)相互作用来激活,介导骨吸收^[51]。破骨细胞过度活跃是糖皮质激素诱导股骨头坏死的重要原因^[52]。活性氧在破骨细胞的形成和骨吸收中起着至关重要的作用,其可以控制破骨细胞的分化成熟^[53]。此外,活性氧可促进破骨细胞增殖^[38]。研究发现,过氧化氢可显著增加破骨细胞数量和活性^[54],而抗氧化剂则降低破骨细胞的分化和活性^[17]。活性氧是骨丢失的关键要素,不管哪种活性氧清除剂都可以通过去除活性氧抑制破骨吸收。HAN等^[55]使用三白草酮减少活性氧的产生,发现其显著降低与破骨相关基因如碳酸酐酶II、基质金属蛋白酶9和抗酒石酸酸性磷酸酶表达水平,从而抑制破骨吸收。另有报道,百里醌可通过抑制活性氧生成,从而下调破骨相关基因抗酒石酸酸性磷酸酶、树突状细胞特异性跨膜蛋白等表达,抑制破骨细胞形成^[56]。这些研究证实了活性氧可促进破骨细胞增殖、分化并增强其活性,从而促进破骨吸收,这可能是糖皮质激素诱导骨坏死的重要机制之一。因此,通过降低活性氧水平抑制破骨细胞增殖分化,最终起到修复坏死区骨组织的作用。

2.3.2 氧化应激对血管的影响 糖皮质激素诱导骨缺血坏死的两大基础是细胞凋亡和缺血^[57]。血管作为营养提供者,它在骨组织中至关重要,并在骨重塑中发挥着重要作用。研究表明,血管异常导致血栓形成和栓塞,进而导致骨缺血坏死的发生^[58]。另有研究表明,股骨头缺血坏死患者随着骨内压逐渐增高,窦道受压,静脉血管淤滞,最终引起动脉阻塞,导致骨缺血性坏死^[59]。为了防止糖皮质激素诱导的骨缺血坏死,保护血管就显得非常重要。

活性氧不仅对骨代谢有调控作用,而且对血管有重要的调控作用。糖皮质激素可通过产生大量的活性氧直接作用于内皮细胞,对其造成损伤,导致骨毛细血管数量减少,凝血-纤溶系统紊乱,血栓形成,严重降低骨小梁的血供^[59-60]。一氧化氮是内皮细胞衍生的舒张因子,是内皮依赖性血管舒张反应的重要血管活性物质。活性氧干扰血管内皮中的一氧化氮表达和影响血管内皮细胞合成,从而损害血管^[60]。此外,缺氧诱导因子1α在血管生成中发挥着重要作用,活性氧可抑制其表达^[61]。HU等^[62]在高糖环境下培养骨特异性血管内皮细胞,发现细胞内活性氧水平增高,缺氧诱导因子1α和成骨调节因子均表达下降,而在使用抗氧化剂后细胞功能障碍得以改善,这表明活性氧诱导的血管内皮细胞损伤可造成血管数目减少和功能障碍,进而损害血管和骨生成的偶联机制,从而导致骨形成受损。由此可知,活性氧可通过损伤血管介导糖皮质激素诱导的骨缺血坏死。血管生成可为坏死区骨组织修复提供养料,从而在修复骨坏死过程中发挥重要作用。但由于氧化应激在联系血管生成和骨生成方面的具体机制有待进一步阐明,因此,后续研究可将其作为激素性股骨头坏死的研究重点。

2.4 活性氧通过信号通路影响骨坏死 根据相关实验研究表明,目前氧化应激在激素性骨坏死骨组织修复过程中有多条信号通路参与,其中主要以干预Wnt/β-catenin、MAPK、核转录因子κB等通路来促进骨吸收、抑制骨形成,从而降低骨量,见图4。



图注:氧化应激通过介导一系列信号通路调控骨代谢,其促进破骨细胞的吸收,同时抑制成骨细胞的形成。在骨骼中,过多的ROS通过对破骨细胞和成骨细胞进行双重调控从而降低骨量。MAPK为丝裂原活化蛋白激酶信号通路;NF-κB为核转录因子κB信号通路;Wnt/β-catenin为Wnt/β-连环蛋白信号通路

图4 | 活性氧(ROS)通过多种信号通路介导激素性骨坏死的作用机制图

2.4.1 Wnt/β-catenin 信号通路 Wnt/β-catenin 信号通路又称为典型的Wnt信号通路,是一个进化保守的信号轴,参与细胞的分化、增殖和凋亡等生理过程^[63],该信号通路参与调节成骨细胞和骨细胞^[64-65]。在Wnt配体缺失的情况下,胞质β-catenin被磷酸化,磷酸化的β-catenin被蛋白酶系统进一步泛素化并迅速降解,以防止在细胞质积累;Wnt配体存在时,细胞质中蓄积β-catenin,可易位到细胞核,与相关转录因子结合启动成骨细胞分化相关基因转录^[63, 66-69]。升高的活性氧通过转移β-catenin池,抑制成骨分化并导致骨细胞和成骨细胞凋亡增加^[20, 70]。此外,活性氧还可通过增强叉头盒O表达,减弱小鼠成骨细胞祖细胞中β-catenin转录,抑制Wnt/β-catenin信号通路,从而降低成骨细胞增殖,减弱骨形成^[71]。这些研究提示,活性氧可通过直接或间接作用于Wnt/β-catenin信号通路,从而参与糖皮质激素诱导的骨缺血坏死。由此可见,活性氧通过介导Wnt/β-catenin信号通路,无论在细胞增殖、凋亡方面,还是结合骨组织工程应用上,对于治疗激素性股骨头坏死都具有十分重要的研究价值。

2.4.2 MAPK 信号通路 MAPKs是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶的一个家族,其家族成员包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERKs)、c-JunN端激酶(c-Jun N terminal kinase, JNKs)和p38 MAPKs,参与信号转导、细胞分化、增殖、凋亡和免疫应答等^[72-73]。ERK和p38 MAPKs可磷酸化成骨细胞分化的主要调控因子RUNX2,从而促进成骨分化;而JNK在破骨细胞的凋亡、形成和分化中发挥着重要作用^[74-75]。此外,MAPK/EPK信号通路参与间充质干细胞的增殖、存活及分化过程,激活该信号通路可促进细胞增殖,提高细胞活力^[76],若该通路失活可阻断成骨细胞分化,促进间充质干细胞分化为脂肪细胞^[77]。活性氧可以抑制MARK磷酸酶,从而提高MARK表达^[41]。在原代成骨细胞和骨髓间充质干细胞中,过氧化氢通过刺激ERK1/2磷酸化,导致成骨细胞分化受损^[78]。氧化应激还

可通过激活 JNK, p38 和 ERK1/2 介导 RANKL 刺激的破骨细胞分化^[79]。由此可见,氧化应激通过调节 MAPK 信号通路调节骨稳态,从而参与糖皮质激素诱导的骨坏死过程。

2.4.3 核转录因子 κB 信号通路 核转录因子 κB 由一系列转录因子组成,包括 p65/RelA, RelB, cRel, p50 和 p52,在炎症、免疫、细胞增殖、分化和生存中发挥关键作用^[80]。有研究发现,核转录因子 κB 信号通路的激活与糖皮质激素相关股骨头坏死密切相关^[81]。核转录因子 κB 是一种重要的氧化还原敏感转录因子,可调节破骨细胞和成骨细胞,在骨形成和骨吸收中发挥重要作用^[82],抑制核转录因子 κB 可导致骨形成增加和骨吸收减少^[83]。RANKL 是核转录因子 κB 信号通路的重要调控因子^[84],其可通过诱导核转录因子 κB 活化,刺激破骨细胞标记基因的表达,从而促进破骨细胞前体细胞分化形成成熟的破骨细胞^[83, 85]。RANKL 刺激破骨细胞产生活性氧,用抗氧化剂预处理破骨细胞可降低 RANKL 诱导的核转录因子 κB 的激活^[86],表明 RANKL 通过活性氧诱导核转录因子 κB 活化促进破骨形成。活性氧还可通过激活核转录因子 κB,促进破骨细胞形成和活性^[87]。有研究发现,作为一种强抗氧化剂,硫辛酸可以通过抑制活性氧产生和核转录因子 κB 的活化,从而抑制 RANKL 诱导骨髓前体细胞中破骨细胞生成^[88]。核转录因子 κB 活性主要由核因子 κB 抑制蛋白调控,活性氧通过核因子 κB 抑制蛋白 α(NF-κappa-B inhibitor alpha, IκBα) 磷酸化来激活核转录因子 κB^[89]。已有研究表明,谷胱甘肽过氧化物酶过表达导致活性氧水平下降,通过抑制 IκB-α 磷酸化,破坏磷酸化 IκB-α 的特异性蛋白水解,从而导致核转录因子 κB 激活^[90]。综上所述,文章认为活性氧在核转录因子 κB 信号交流网络中,可通过传递 RANKL 来调节破骨细胞的生物活动,介导破骨生成,最终可能导致骨缺血坏死等疾病发生。

2.4.4 其他信号通路 除上述通路外,活性氧还可通过磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶/蛋白激酶 B(Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、激活转录因子(Activating transcription factor, ATF)等信号通路参与激素型骨缺血坏死的过程^[20, 91]。例如,PI3K/AKT 信号通路参与细胞增殖、分化、侵袭和凋亡等过程^[92]。PI3K 的激活导致 AKT 的磷酸化和激活,AKT 通过增强抗凋亡蛋白的表达和抑制促凋亡蛋白的活性来促进细胞存活^[93]。激活 PI3K/AKT 信号通路是大鼠成骨细胞增殖分化的必要条件^[94],通过使用具有较强抗氧化活性的四甲基吡嗪预处理,FANG 等^[95]发现其促进骨髓间充质干细胞中 p-AKT 的表达。这证明 PI3K/AKT 信号通路参与了四甲基吡嗪对抗氧化应激诱导的骨髓间充质干细胞凋亡。CHEN 等^[96]也指出,ATF-3 在刺激活性氧产生后,促进了小鼠成骨细胞中 RANKL 基因表达增加。由此可知,无论是体内还是体外实验,皆证实了在氧化应激的条件下,许多关键通路参与骨细胞的增殖、分化和凋亡。每种途径都代表一种潜在的治疗方法,可通过这些信号通路进一步研究设计防止骨丢失的抗氧化策略。

2.5 氧化应激与骨形成

2.5.1 活性氧对骨形成的影响 活性氧不仅可以诱导氧化应激直接作用于骨髓间充质干细胞、骨细胞和成骨细胞,损害其抗氧化防御系统,还可以通过介导 Wnt/β-catenin、MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路抑制骨形成:①活性氧增加可诱导 MAPK 磷酸化,导致成骨细胞功能受损;②活性氧可通过减弱成骨细胞中 β-catenin 转录,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,从而减弱骨形成;③ PI3K 的激活导致 AKT 磷酸化和激活,AKT 通过增强抗凋亡蛋白的表达和抑制促凋亡蛋白的活性来促进细胞存活。活性氧可通过介导 PI3K/AKT 信号通路参与骨缺血坏死的发生。氧化应激对骨形成影响汇总表,见表 1。

表 1 | 氧化应激对骨形成影响汇总表

研究者	发表年份	干预对象	检验结果	作用机制	主要结论
BAI 等 ^[78]	2004	成骨细胞、骨髓间充质干细胞和成骨细胞的标志物	碱性磷酸酶、I 型胶原、骨钙素、成脂标志物的基因表达上调	H ₂ O ₂ 通过刺激 ERK1/2 磷酸化,导致成骨细胞分化受损	氧化应激通过调节 MAPK 信号通路调节骨稳态
ZHANG 等 ^[99]	2013	成骨细胞	成骨标志物的基因表达下调,成脂标志物的基因表达上调	氧化应激通过激活 PI3K/AKT 通路介导高糖诱导的原代大鼠成骨细胞成脂分化	ROS 过度产生可影响成骨矿化能力
IYER 等 ^[71]	2013	成骨细胞	成骨细胞数量增加,骨量增加	ROS 可增强 FOXO 表达,减弱成骨细胞中 β-catenin 转录,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,从而降低成骨细胞增殖,减弱骨形成	ROS 可作用于 Wnt/β-catenin 信号通路,抑制成骨分化,从而参与糖皮质激素诱导的骨坏死
FANG 等 ^[95]	2017	骨髓间充质干细胞	骨髓间充质干细胞的活力增加,细胞凋亡降低	通过 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路调控凋亡相关蛋白的表达	PI3K/AKT 信号通路诱导的骨髓间充质干细胞凋亡
ZHU 等 ^[13]	2018	成骨细胞	成骨细胞凋亡	蛋白氧化产物给药通过激活 NOX 导致 ROS 过度产生,ROS 增加诱导 MAPK 磷酸化,最终导致成骨细胞凋亡	在糖皮质激素诱导股骨头坏死中,骨代谢失衡与氧化应激有关
FANG 等 ^[90]	2019	骨髓间充质干细胞	骨髓间充质干细胞凋亡数目减少	使用青蒿素降低 ROS 水平,抑制氧化应激诱导的骨髓间充质干细胞凋亡,细胞活性得到改善	氧化应激在诱导骨髓间充质干细胞凋亡中发挥着重要作用
ZHOU 等 ^[33]	2019	骨髓间充质干细胞	骨髓间充质干细胞成骨分化增加	白藜芦醇抑制内源性 ROS 生成,促进衰老骨髓间充质干细胞的成骨分化	ROS 通过诱导氧化应激,损害骨髓间充质干细胞抗氧化防御系统
FAN 等 ^[14]	2021	骨细胞	骨细胞凋亡增加	NOX 表达显著增加,刺激 ROS 水平增高,进而参与糖皮质激素诱导的骨细胞氧化损伤	氧化应激导致骨细胞凋亡,损伤骨组织,在激素型骨坏死过程中发挥着重要作用
PENG 等 ^[46]	2021	成骨细胞	成骨细胞凋亡增加	糖皮质激素通过 ROS/JNK/c-Jun 信号通路诱导成骨细胞凋亡和自噬	糖皮质激素引起 ROS 水平增加促进了成骨细胞凋亡,促进骨缺血坏死

表注: H₂O₂ 为过氧化氢; ROS 为活性氧; FOXO 为叉头盒 O; NOX 为 NADPH 氧化酶; Wnt/β-catenin 为 Wnt/β-连环蛋白信号通路; MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶信号通路; PI3K/AKT 为磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路; EPK 为细胞外信号调节激酶; JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶

2.5.2 活性氧与骨吸收的关系 活性氧可通过促进破骨细胞的形成和增加破骨细胞活性来调节骨吸收:① RANKL 与 RANK 相互作用可刺激破骨细胞的分化及活性,过量的活性氧可通过上调 RANKL 的表达促进骨吸收;② RANKL 是核转录因子 κB 信号通路的重要调控因子,其可通过活性氧诱导核转录因子 κB 活化,刺激破骨细胞标记基因的表达,从而促进破骨细胞分化成熟;③ 氧化应激通过调节 MAPK 信号通路调节骨代谢,其可通过激活 JNK、p38 MAPKs 和 ERK1/2 介导 RANKL 刺激的破骨细胞分化;④ 活性氧水平增高导致氧化还原失衡,破骨细胞形成及活性增加;使用抗氧化药物下调活性氧水平,可抑制破骨细胞形成,减少骨吸收。氧化应激对骨吸收影响汇总表,见表 2。

2.5.3 氧化应激在联系血管生成和骨生成方面发挥着重要作用 ① 血管内皮细胞通过释放多种舒张因子如一氧化氮来调节血管张力,而活性氧可干扰血管内皮中一氧化氮表达,影响血管内皮合成,进而损害血管;② 缺氧诱导因子 1α 促进血管生成,而活性氧可抑制其表达,损伤血管内皮细胞,进而损害血管和骨生成的偶联机制,从而损伤骨形成。氧化应激对血管化影响汇总表,见表 3。

表 2 | 氧化应激对骨吸收影响的研究汇总

研究者	发表年份	干预对象	检测结果	作用机制	主要结论
HA 等 ^[66]	2004	破骨细胞	RANKL 刺激破骨细胞产生 ROS, 抗氧化剂预处理破骨细胞可降低 RANKL 诱导 NF-κB 激活	RANKL 通过 ROS 诱导 NF-κB 活化促进破骨形成	ROS 在 RANKL 诱导的 NF-κB 信号通路激活和破骨细胞形成中起着重要作用
LEE 等 ^[79]	2005	破骨细胞	ROS 在 RANKL 诱导破骨细胞分化中的水平增加	ROS 可通过激活 JNK、p38 MAPKs 和 ERK1/2 介导 RANKL 刺激的破骨细胞分化	氧化应激可通过调节 MAPK 信号通路调节骨代谢
KIM 等 ^[88]	2006	破骨细胞	抗氧化剂硫辛酸抑制破骨细胞分化	硫辛酸主要通过抑制 ROS 产生和 NF-κB 的活化, 从而抑制骨髓前体细胞中破骨细胞生成	ROS 在 NF-κB 信号交流网络中, 可通过传递 RANKL 来调节破骨细胞的生物活动, 介导破骨生成
HAN 等 ^[55]	2007	破骨细胞	破骨细胞生成减少	三白草酮减少 ROS 的产生, 其显著降低与破骨相关基因表达水平, 从而抑制破骨吸收	ROS 是促进破骨吸收的关键要素
BAEK 等 ^[54]	2010	破骨细胞	破骨细胞数量增加	氧化应激通过刺激 RANKL 和 M-CSF 诱导破骨细胞数量及活性增加	氧化应激促进骨质吸收增加, 降低骨量
AN 等 ^[56]	2016	破骨细胞	破骨细胞形成减少	百里酞可通过抑制 ROS 产生, 从而下调破骨相关基因, 抑制破骨细胞形成	氧化应激在破骨细胞形成和骨吸收中至关重要
CHEN 等 ^[52]	2020	破骨细胞	破骨细胞数量及活性升高	糖皮质激素的使用导致细胞抗氧化酶下调, ROS 水平升高进而导致氧化还原失衡, 破骨细胞数量/活性升高	破骨细胞过度活动是糖皮质激素诱导股骨头坏死的重要原因
SITHOLE 等 ^[53]	2021	破骨细胞	破骨细胞形成和吸收减少	GPR120 信号可能通过抑制 ROS 的产生来抑制破骨细胞的形成和吸收	通过抗氧化应激减少破骨吸收也许是治疗骨病的重要策略

表注: RANKL 为核因子 κB 受体活化因子配体; RANK 为核因子 κB 受体活化因子; ROS 为活性氧; NF-κB 为核转录因子 κB; M-CSF 为巨噬细胞集落刺激因子; GPR120 为 G 蛋白偶联受体 120

表 3 | 氧化应激对血管化影响的研究汇总

研究者	发表年份	干预对象	检测结果	作用机制	主要结论
IUCHI 等 ^[60]	2003	人脐静脉内皮细胞	随着地塞米松诱导的过氧化氢产生, 细胞内过氧亚硝酸盐含量显著增加, NO 含量显著降低	ROS 干扰血管内皮中的 NO 表达和影响血管内皮细胞合成, 从而损害血管	ROS 可通过损伤血管介导糖皮质激素诱导的骨缺血坏死
HU 等 ^[62]	2021	血管内皮细胞	细胞内 ROS 水平增高, HIF-1α 和成骨调节因子均表达下降	ROS 抑制 HIF-1α 转录, 导致血管内皮细胞损伤, 进而损害血管和骨生成的偶联机制	氧化应激在联系血管生成和骨生成方面起着重要作用

表注: ROS 为活性氧; HIF-1α 为缺氧诱导因子 1α; NO 为一氧化氮

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 激素型骨坏死是一个多种因素及机制共同作用的过程, 既往研究证实, 氧化应激可以通过抑制成骨和血管生成, 在激素型股骨头坏死领域发挥着重要作用。活性氧可通过将一些重要物质靶向传递给细胞, 从而刺激多条通路, 调控骨代谢的生物过程, 最终共同作用造成骨组织缺损和丢失。但目前相关机制研究较为零散, 未有一个系统性的总结, 未能在整体上有效阐释活性氧通过多种信号通路介导糖皮质激素诱导骨坏死的作用机制, 从而进一步延缓信号通路调控在该领域的临床应用。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 作者通过整理近年来氧化应激在激素型骨坏死的相关研究发现, 活性氧通过将相关细胞

因子转移至靶细胞, 将骨髓间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞及血管之间所形成的信号交流网络紧密地联系在一起, 抑制成骨分化和血管生成, 从而介导糖皮质激素诱导的骨坏死, 造成骨缺损和丢失。而且总结目前的相关机制研究发现, 活性氧主要通过 Wnt/β-catenin、MAPK、核转录因子 κB 和 PI3K/AKT 等信号通路调节骨代谢中细胞增殖、凋亡以及分化, 从而促进破骨吸收及抑制成骨分化。针对目前抗氧化治疗骨坏死的研究现状, 以期能为日后相关治疗靶点研究提供一些思考与参考。

3.3 综述的局限性 由于目前激素型骨坏死的机制比较复杂, 其具体机制过程尚未明确。目前相关性研究多集中于单种信号通路异常, 未能在文章中系统总结出信号通路机制方面的具体情况。另外由于目前技术限制, 抗氧化策略并未完全成熟, 相关信号通路作为治疗靶点的研发机制仍有待进一步开发研究。

3.4 综述的重要意义 活性氧可通过影响骨髓间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞和血管的功能, 导致细胞凋亡和血液循环功能障碍, 骨质平衡遭到破坏, 机械支撑结构受损, 骨结构发生改变, 最终导致糖皮质激素诱导的骨缺血坏死发生。就目前研究状况而言, 关于氧化应激在激素型骨缺血坏死发生发展中作用机制的研究虽然取得很大的进步, 但由于骨系统代谢活跃, 受到多种生长因子和信号通路调控, 在一些疾病中, 抗氧化策略并未对疾病起到非常积极的影响。因此, 通过阐明氧化应激与各种细胞因子及信号通路的相互作用, 从而保持骨形成和骨吸收之间的平衡, 有望成为临床上预防和治疗骨缺血坏死的一种新的策略思想。

3.5 课题专家组对未来的建议 基于现有的相关机制, 开展抗氧化在激素型骨坏死骨组织修复中的机制研究; 通过进一步深入研究氧化应激与激素型骨坏死相关信号通路的联系, 从而为临床应用提供一定的前提与基础。

致谢: 感谢遵义医科大学图书馆及遵义医科大学附属医院提供的电子数据资源平台, 感谢所有对文章提出宝贵意见和修改建议的老师及同事。

作者贡献: 文章设计和成文由党伟完成。文献整理者为杜成砚。王信和张顶梅参与审校和终审定稿。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明); 出版前经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重; 经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- GUERADO E, CASO E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. *Injury*. 2016;47 Suppl 6:S16-S26.
- KERACHIAN MA, SEGUIN C, HARVEY EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(3-5):121-128.
- WANG A, REN M, WANG J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature. *Gene*. 2018;671:103-109.
- CHANG C, GREENSPAN A, GERSHWIN ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun*. 2020;110:102460.
- BAI SC, XU Q, LI H, et al. NADPH oxidase isoforms are involved in glucocorticoid-induced preosteoblast apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9192413.

- [6] MIURA Y. Oxidative stress, radiation-adaptive responses, and aging. *J Radiat Res.* 2004;45(3):357-372.
- [7] GESSI S, MERIGHI S, BOREA PA. Glucocorticoid's pharmacology: past, present and future. *Curr Pharm Des.* 2010;16(32):3540-3553.
- [8] WEINSTEIN RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):595-611.
- [9] FENG ZH, ZHENG WH, TANG Q, et al. Fludarabine inhibits STAT1-mediated up-regulation of caspase-3 expression in dexamethasone-induced osteoblasts apoptosis and slows the progression of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in rats. *Apoptosis.* 2017;22(8):1001-1012.
- [10] ZALAVRAS C, SHAH S, BIRNBAUM MJ, et al. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2003;13(2-4):221-235.
- [11] ZHAO D, ZHANG F, WANG BJ, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *J Orthop Translat.* 2020;21:100-110.
- [12] PETEK D, HANNOUCHE D, SUVA D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev.* 2019;4(3):85-97.
- [13] ZHU SY, ZHUANG JS, WU Q, et al. Advanced oxidation protein products induce pre-osteoblast apoptosis through a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent, mitogen-activated protein kinases-mediated intrinsic apoptosis pathway. *Aging Cell.* 2018;17(4):e12764.
- [14] FAN ZQ, BAI SC, XU Q, et al. Oxidative stress induced osteocyte apoptosis in steroid-induced femoral head necrosis. *Orthop Surg.* 2021;13(7):2145-2152.
- [15] VAN DER POL A, VAN GILST WH, VOORS AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):425-435.
- [16] AGIDIGBI TS, KIM C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3576.
- [17] DOMAZETOVIC V, MARCUCCI G, IANTOMASI T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):209-216.
- [18] KUBO Y, DRESCHER W, FRAGOULIS A, et al. Adverse effects of oxidative stress on bone and vasculature in corticosteroid-associated osteonecrosis: potential role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in cytoprotection. *antioxid redox signal.* 2021;35(5):357-376.
- [19] WERNER SL, SHARMA R, WOODRUFF KA, et al. CSF-1 in osteocytes inhibits nox4-mediated oxidative stress and promotes normal bone homeostasis. *JBM R Plus.* 2020;4(7):e10080.
- [20] WAUQUIER F, LEOTOING L, COXAM V, et al. Oxidative stress in bone remodelling and disease. *Trends Mol Med.* 2009;15(10):468-477.
- [21] CALDER JD, BUTTERY L, REVELL PA, et al. Apoptosis-a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(8):1209-1213.
- [22] UENO T, YAMADA M, IGARASHI Y, et al. N-acetyl cysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *J Biomed Mater Res A.* 2011;99(4):523-531.
- [23] FENG H, LI ZY, DU J, et al. Dual function of peroxiredoxin I in lipopolysaccharide-induced osteoblast apoptosis via reactive oxygen species and the apoptosis signal-regulating kinase 1 signaling pathway. *Cell Death Discov.* 2018;4:47.
- [24] DU J, FENG W, SUN J, et al. Ovariectomy upregulated the expression of Peroxiredoxin 1 & 5 in osteoblasts of mice. *Sci Rep.* 2016;6:35995.
- [25] NOLLET M, SANTUCCI-DARMANIN S, BREUIL V, et al. Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis. *Autophagy.* 2014;10(11):1965-1977.
- [26] YINJ, HAN L, CONG W. Alpinumisoflavone rescues glucocorticoid-induced apoptosis of osteocytes via suppressing Nox2-dependent ROS generation. *Pharmacol Rep.* 2018;70(2):270-276.
- [27] CHEN XJ, SHEN YS, HE MC, et al. Polydatin promotes the osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by activating the BMP2-Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;112:108746.
- [28] RUIZ M, COSENZA S, MAUMUS M, et al. Therapeutic application of mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(1):33-42.
- [29] MURUGANANDAN S, ROMAN AA, SINAL CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(2):236-253.
- [30] FANG J, ZHAO X, LI S, et al. Protective mechanism of artemisinin on rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells against apoptosis induced by hydrogen peroxide via activation of c-Raf-Erk1/2-p90(rsk)-CREB pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):312.
- [31] WEI H, LI ZW, HU SS, et al. Apoptosis of mesenchymal stem cells induced by hydrogen peroxide concerns both endoplasmic reticulum stress and mitochondrial death pathway through regulation of caspases, p38 and JNK. *J Cell Biochem.* 2010;111(4):967-978.
- [32] SUN LY, PANG CY, LI DK, et al. Antioxidants cause rapid expansion of human adipose-derived mesenchymal stem cells via CDK and CDK inhibitor regulation. *J Biomed Sci.* 2013;20(1):53.
- [33] ZHOU T, YAN YR, ZHAO CC, et al. Resveratrol improves osteogenic differentiation of senescent bone mesenchymal stem cells through inhibiting endogenous reactive oxygen species production via AMPK activation. *Redox Rep.* 2019;24(1):62-69.
- [34] CAPULLI M, PAONE R, RUCCI N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:3-12.
- [35] COMPTON JT, LEE FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(19):1659-1668.
- [36] JILKA RL, NOBLE B, WEINSTEIN RS. Osteocyte apoptosis. *Bone.* 2013;54(2):264-271.
- [37] CANALIS E, MAZZIOTTI G, GIUSTINA A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319-1328.
- [38] WANG T, HAN C, TIAN P, et al. Role of teriparatide in glucocorticoid-induced osteoporosis through regulating cellular reactive oxygen species. *Orthop Surg.* 2018;10(2):152-159.
- [39] KAR R, RIQUELME MA, HUA R, et al. Glucocorticoid-induced autophagy protects osteocytes against oxidative stress through activation of MAPK/ERK signaling. *JBM R Plus.* 2019;3(4):e10077.
- [40] NAKASHIMA K, DE CROMBRUGGHE B. Transcriptional mechanisms in osteoblast differentiation and bone formation. *Trends Genet.* 2003;19(8):458-466.
- [41] TAO H, GE G, LIANG XL, et al. ROS signaling cascades: dual regulations for osteoclast and osteoblast. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2020;52(10):1055-1062.
- [42] CHEN F, ZHANG L, OUYANG YP, et al. Glucocorticoid induced osteoblast apoptosis by increasing E4BP4 expression via up-regulation of Bim. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(6):640-647.
- [43] NIE Z, DENG S, ZHANG L, et al. Crocin protects against dexamethasone-induced osteoblast apoptosis by inhibiting the ROS/Ca²⁺ mediated mitochondrial pathway. *Mol Med Rep.* 2019;20(1):401-408.
- [44] XU G, LI X, ZHU ZY, et al. Iron overload induces apoptosis and cytoprotective autophagy regulated by ROS generation in Mc3t3-E1 cells. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(10):3781-3792.
- [45] PINNA A, BAGHBADERANI MT, HERNANDEZ VV, et al. Nanoceria provides antioxidant and osteogenic properties to mesoporous silica nanoparticles for osteoporosis treatment. *Acta Biomater.* 2021;122:365-376.
- [46] PENG P, NIE ZG, SUN F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway. *FEBS Open Biol.* 2021;11(1):312-321.
- [47] WANG Z, YANG XY, YANG SY, et al. Sodium fluoride suppress proliferation and induce apoptosis through decreased insulin-like growth factor-I expression and oxidative stress in primary cultured mouse osteoblasts. *Arch Toxicol.* 2011;85(11):1407-1417.
- [48] FERNANDES GV, CAVAGIS AD, FERREIRA CV, et al. Osteoblast adhesion dynamics: a possible role for ROS and LMW-PTP. *J Cell Biochem.* 2014;115(6):1063-1069.
- [49] ZHANG Y, YANG JH. Activation of the PI3K/Akt pathway by oxidative stress mediates high glucose-induced increase of adipogenic differentiation in primary rat osteoblasts. *J Cell Biochem.* 2013;114(11):2595-2602.
- [50] GINGERY A, BRADLEY E, SHAW A, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase coordinately activates the MEK/ERK and AKT/NFkappaB pathways to maintain osteoclast survival. *J Cell Biochem.* 2003;89(1):165-179.

- [51] HENRIKSEN K, NEUTZSKY-WULFF AV, BONEWALD LF, et al. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone*. 2009;44(6):1026-1033.
- [52] CHEN K, LIU YH, HE JB, et al. Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts. *Int J Biol Sci*. 2020;16(11):1888-1900.
- [53] SITHOLE C, PIETERSE C, HOWARD K, et al. GPR120 inhibits rankl-induced osteoclast formation and resorption by attenuating reactive oxygen species production in RAW264.7 Murine Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10544.
- [54] BAEK KH, OH KW, LEE WY, et al. Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(3):226-235.
- [55] HAN KY, YANG D, CHANG EJ, et al. Inhibition of osteoclast differentiation and bone resorption by sauchinone. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(6):911-923.
- [56] AN J, HAO DJ, ZHANG Q, et al. Natural products for treatment of bone erosive diseases: The effects and mechanisms on inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:118-131.
- [57] ZHANG Q, LV J, JIN L. Role of coagulopathy in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Int Med Res*. 2018;46(6):2141-2148.
- [58] JONES LC, MONT MA, LE TB, et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol*. 2003;30(4):783-791.
- [59] Kerachian MA, HARVEY EJ, COURNOYER D, et al. Avascular necrosis of the femoral head: vascular hypotheses. *Endothelium*. 2006;13(4):237-244.
- [60] IUCHI T, AKAIKE M, MITSUI T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2003;92(1):81-87.
- [61] XIAO HJ, GU ZY, WANG GX, et al. The possible mechanisms underlying the impairment of HIF-1 α pathway signaling in hyperglycemia and the beneficial effects of certain therapies. *Int J Med Sci*. 2013;10(10):1412-1421.
- [62] HU XF, XIANG G, WANG TJ, et al. Impairment of type H vessels by NOX2-mediated endothelial oxidative stress: critical mechanisms and therapeutic targets for bone fragility in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Theranostics*. 2021;11(8):3796-3812.
- [63] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/beta-catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):165.
- [64] BONEWALD LF, JOHNSON ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*. 2008;42(4):606-615.
- [65] KARNER CM, LONG F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(9):1649-1657.
- [66] HE S, TANG S. WNT/beta-catenin signaling in the development of liver cancers. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110851.
- [67] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell*. 2012;149(6):1192-1205.
- [68] PAI SG, CARNEIRO BA, MOTA JM, et al. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):101.
- [69] MAEDA K, TAKAHASHI N, KOBAYASHI Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(1):15-23.
- [70] MANOLAGAS SC, ALMEIDA M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol*. 2007;21(11):2605-2614.
- [71] IYER S, AMBROGINI E, BARTELL SM, et al. FOXOs attenuate bone formation by suppressing Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3409-3419.
- [72] XU F, XU JX, XIONG X, et al. Salidroside inhibits MAPK, NF-kappaB, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation. *Redox Rep*. 2019;24(1):70-74.
- [73] CALLAWAY DA, JIANG JX. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(4):359-370.
- [74] IKEDA F, MATSUBARA T, TSURUKAI T, et al. JNK/c-Jun signaling mediates an anti-apoptotic effect of RANKL in osteoclasts. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):907-914.
- [75] DAVID JP, SABAPATHY K, HOFFMANN O, et al. JNK1 modulates osteoclastogenesis through both c-Jun phosphorylation-dependent and-independent mechanisms. *J Cell Sci*. 2002;115(Pt 22):4317-4325.
- [76] LIANG JQ, LU F, GAN B, et al. Low-dose tubacin promotes BMSCs proliferation and morphological changes through the ERK pathway. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1446-1459.
- [77] MIYAOKA Y, TNANKA M, NAIKI T, et al. Oncostatin M inhibits adipogenesis through the RAS/ERK and STAT5 signaling pathways. *J Biol Chem*. 2006;281(49):37913-37920.
- [78] BAI XC, LU D, BAI J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314(1):197-207.
- [79] LEE NK, CHOI YG, BAIK JY, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. *Blood*. 2005;106(3):852-859.
- [80] OECKINGHAUS A, GHOSH S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(4):a000034.
- [81] PEI J, FAN LH, NAN K, et al. Excessive activation of TLR4/NF-kappaB interactively suppresses the canonical wnt/beta-catenin pathway and induces SANFH in SD rats. *Sci Rep*. 2017;7(1):11928.
- [82] JIMI E, AOKI K, SAITO H, et al. Selective inhibition of NF-kappa B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nat Med*. 2004;10(6):617-624.
- [83] KIM K, KIM JH, KIM I, et al. TRIM38 regulates NF-kappaB activation through TAB2 degradation in osteoclast and osteoblast differentiation. *Bone*. 2018;113:17-28.
- [84] LI J, YANG MY, LU CY, et al. Tuna bone powder alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis via coregulation of the NF-kappaB and Wnt/beta-catenin signaling pathways and modulation of gut microbiota composition and metabolism. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(5):e1900861.
- [85] KIM JH, KIM N. Signaling pathways in osteoclast differentiation. *Chonnam Med J*. 2016;52(1):12-17.
- [86] HA H, KWAK HB, LEE SW, et al. Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts. *Exp Cell Res*. 2004;301(2):119-127.
- [87] LEPETSOS P, PAPAVALASSILOU KA, PAPAVALASSILOU AG. Redox and NF-kappaB signaling in osteoarthritis. *Free Radic Biol Med*. 2019;132:90-100.
- [88] KIM HJ, CHANG EJ, KIM HM, et al. Antioxidant alpha-lipoic acid inhibits osteoclast differentiation by reducing nuclear factor-kappaB DNA binding and prevents in vivo bone resorption induced by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(9):1483-1493.
- [89] MORGAN MJ, LIU ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. *Cell Res*. 2011;21(1):103-115.
- [90] KRETZ-REMY C, MEHLEN P, MIRAULT ME, et al. Inhibition of I kappa B-alpha phosphorylation and degradation and subsequent NF-kappa B activation by glutathione peroxidase overexpression. *J Cell Biol*. 1996;133(5):1083-1093.
- [91] ZHAN J, YAN ZJ, ZHAO MY, et al. Allicin inhibits osteoblast apoptosis and steroid-induced necrosis of femoral head progression by activating the PI3K/AKT pathway. *Food Funct*. 2020;11(9):7830-7841.
- [92] MA P, GU B, XIONG W, et al. Glimepiride promotes osteogenic differentiation in rat osteoblasts via the PI3K/Akt/eNOS pathway in a high glucose microenvironment. *PLoS One*. 2014;9(11):e112243.
- [93] DOWNWARD J. PI 3-kinase, Akt and cell survival. *Semin Cell Dev Biol*. 2004;15(2):177-182.
- [94] MA P, GU B, MA JL, et al. Glimepiride induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinase/Akt pathway. *Metabolism*. 2010;59(3):359-366.
- [95] FANG Y, CHU LS, LI L, et al. Tetramethylpyrazine protects bone marrow-derived mesenchymal stem cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis through PI3K/Akt and ERK1/2 pathways. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(12):2146-2152.
- [96] CHEN JR, SHANKAR K, NAGARAJAN S, et al. Protective effects of estradiol on ethanol-induced bone loss involve inhibition of reactive oxygen species generation in osteoblasts and downstream activation of the extracellular signal-regulated kinase/signal transducer and activator of transcription 3/receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand signaling cascade. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):50-59.

(责任编辑: WJ, ZN, ZH)