

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230509.1600.013\(2023-05-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230509.1600.013(2023-05-10))

氧化应激对骨髓间充质干细胞影响机制的研究进展*

俞卫娟¹,高静媛¹综述,冯林杰²,田发明^{3△}审校

(1. 华北理工大学附属医院全科医学科,河北唐山 063000;2. 中国人民解放军联勤保障部队第 982 医院
创伤科,河北唐山 063000;3. 华北理工大学公共卫生学院,河北唐山 063000)

[摘要] 骨髓间充质干细胞(BMSCs)具有多向分化能力。因其来源可靠,易获取,缺乏免疫原性,具有较强再生能力等特点,已被广泛用于多种疾病的治疗,是骨组织工程理想的种子细胞。大量研究表明,氧化应激已经成为骨代谢疾病中重要的研究领域之一,过度氧化应激可通过对相关因子及信号通路的调控来促进 BMSCs 衰老、凋亡,抑制 BMSCs 增殖和成骨分化,导致骨稳态失衡及骨形成能力下降,甚至发展为代谢性骨病。该文通过汇总近年发表的相关文献,针对氧化应激对 BMSCs 功能的影响及相关机制予以简要综述,以期能为骨代谢疾病提供潜在的治疗新思路。

[关键词] 氧化应激;骨髓间充质干细胞;骨代谢;增殖;凋亡;综述

[中图分类号] R551 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2528-07

Research progress on the influence mechanism of conventional stem cells between bone marrow and oxidation stimulation*

YU Weijuan¹,GAO Jingyuan¹,FENG Linjie²,TIAN Faming^{3△}

(1. Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of North China University of Science and
Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Trauma, the 982 Hospital of
the PLA Joint Service Support Force, Tangshan, Hebei 063000, China;
3. School of Public Health, North China University of Science and
Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] Bone marrow stromal stem cells (BMSCs) have the ability to differentiate into multiple cell types. Due to its reliable source, easy accessibility, low immunogenicity, and strong regenerative ability, it has been widely used in the treatment of various diseases. It is also commonly used as a seeded cell in the field of bone tissue engineering. Numerous studies have demonstrated that oxidative stress is a crucial area of research in bone metabolic diseases. It accelerates the aging and apoptosis of BMSCs, hinders the proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs by regulating related factors and signaling pathways, and ultimately leads to a decline in bone formation ability and an imbalance of bone homeostasis. This can result in the development of metabolic diseases. In this paper, we provide a summary of recent literature on the effects of oxidative stress on the function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) and the underlying mechanisms. The aim is to provide potential new treatment strategies for bone metabolic diseases.

[Key words] oxidative stress; bone marrow mesenchymal stem cells; bone metabolism; proliferation; apoptosis; review

骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)是一种来源于骨髓的细胞,具有多向分化能力,可向骨、软骨、肌、成脂等谱系进行细胞分化^[1-2]。BMSCs 来源可靠,易于从骨髓中分离和扩增,便于获得免疫原性,是组织工程领域理想的种子细胞^[3-4]。在多种组织损伤的动物模型中,BMSCs 均显示出修

复和重建受损组织更快、更好的再生能力,已广泛用于多种疾病的治疗,例如联合基因治疗肿瘤、脊髓损伤移植、自身免疫性疾病、神经系统相关疾病等,同时更是骨组织工程相关领域中的种子细胞^[5-6]。骨稳态的维持取决于成骨谱系细胞和破骨谱系细胞之间的协调代谢活动,可使骨形成和骨吸收处于一种动态平

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81874029);河北省自然科学基金面上项目(H2020209266, H2022209054);河北省省属高等学校基本科研业务费项目(JYG2021005);中央引导地方科技发展资金项目(226Z7709G)。 作者简介:俞卫娟(1994—),医师,硕士,主要从事骨代谢方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: tfm9911316@163.com。

衡^[7-8]。当骨稳态失衡时,便会产生成骨不全症、骨质疏松症、骨折延迟愈合等代谢性骨病^[9-10]。其中基本多细胞单位(basic multicellular unit, BMU)作为调控骨稳态的细胞群,包括不同分化时期的成骨谱系细胞和破骨谱系细胞,而 BMSCs 作为成骨谱系细胞中的起源细胞,在上述疾病发生、发展中发挥了更为重要的作用^[11-12]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)在病理状态下诱导机体产生氧化应激反应,导致细胞内代谢紊乱,损伤蛋白质、脂质、DNA,使 BMSCs 增殖、分化受到抑制,凋亡增加,引起骨形成下降,致使骨代谢异常,骨稳态失衡^[13-15]。本文通过汇总近年发表相关文献,针对氧化应激对 BMSCs 功能的影响及相关机制予以简要综述,有助于为骨代谢疾病提供潜在的治疗新思路。

1 氧化应激

氧化应激是指有机体在受到强烈的热刺激、机械刺激、化学刺激等有害刺激时,引起 ROS 产生过多,使体内抗氧化系统的防御和修复系统功能出现超负荷,导致氧化-抗氧化系统失去平衡,同时机体更倾向于氧化状态,进而对机体产生的一系列病理性氧化损伤^[16]。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是由氧化应激产生的氧化产物,可以作为过氧化指标,反映细胞氧化损伤程度的标志。抗氧化酶包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、血红素加氧化酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等,具有清除自由基的能力,发挥抗氧化功能。

低水平的 ROS 可作为细胞内生理信号分子,为细胞传递信息,调控细胞的增殖与分化。而异常高水平的 ROS 则会增加线粒体膜通透性、线粒体肿胀、线粒体 DNA 损伤。这导致线粒体电子传递链功能障碍、三羧酸循环紊乱、ATP 合成紊乱、跨膜电位降低、细胞色素 C 释放、凋亡因子激活、依赖性凋亡通路形成,抑制 BMSCs 的增殖与分化,最终诱导 BMSCs 凋亡^[17]。氧化应激反应引起 BMSCs 内 DNA、脂质过氧化及信号传导、转录的改变,以及基因表达变化从而使增殖能力降低,抑制分化,促进细胞凋亡^[18-19]。研究发现,氧化应激通过调控相关细胞信号通路,影响内核基因的表达,抑制 BMSCs 的增殖、分化,诱导细胞凋亡,导致骨形成下降、骨量丢失和微观结构退变,进而出现一系列骨代谢疾病^[20]。

2 ROS 对 BMSCs 功能的影响

2.1 对细胞增殖的影响

研究表明,低浓度过氧化氢预处理 BMSCs 可明显上调 SOD 和 CAT 水平,以增强抗氧化损伤能力,促进 BMSCs 增殖,减少细胞凋亡^[21]。缺氧常可引起氧化应激,而当缺氧因子基因被沉默后,ROS 水平下降,细胞内 Ca^{2+} 和 NO 水平升高, BMSCs 存活率上升,促进细胞增殖和迁移^[22]。

相关研究表明,氧化应激可能通过抑制 Nrf2/

HO-1 通路抑制 BMSCs 的增殖能力,降低细胞活性^[23-24]。正常生理情况下,细胞质中的核因子 NF-E2 相关因子(nuclear-factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为关键的抗氧化应激因子与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)蛋白结合并以非活性的状态存在于细胞质中,其通过靶向蛋白酶降解从而保持 Nrf2 的低转录活性。在氧化应激条件下,机体的防御机制开启, Nrf2-Keap1 的相互作用以剂量依赖的方式进行解离, Nrf2 与 Keap1 解离后从细胞质中转移到细胞核,与细胞中防御相关的因子抗氧化反应元件(antioxidant-response element, ARE)结合,调节抗氧化蛋白,使 HO-1 等抗氧化酶表达增多,缓解氧化应激对细胞的损伤程度,逆转氧化应激对 BMSCs 增殖的负性作用^[25-27]。HO-1 是一种催化血红素降解的诱导酶,具有抗炎、抗氧化应激和抗凋亡特性。新的证据显示, HO-1 在维持骨稳态中至关重要,这使得 HO-1 成为骨质疏松治疗的潜在靶点^[28]。既往研究结果表明,异补骨脂素(isopsoralen, IPRN)可以通过抑制氧化应激和细胞凋亡来减少卵巢切除术(OVX)诱导的小鼠骨质流失,并促进 HO-1 诱导 BMSCs 的成骨分化,有望作为雌激素替代剂和天然抗氧化剂用于绝经后骨质疏松的治疗^[29]。CORM-3 是一种携带一氧化物并复制其生物作用的新型化合物,在低剂量时是无毒、安全且现成的 CO 替代品,能改善 OVX 大鼠模型中的 HO-1 及其产物 CO 明显降低的影响,从而延缓 OVX 大鼠体内的骨丢失^[30]。同时,该研究的体外实验表明,补充外源性 CO 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路逆转过氧化氢诱导的线粒体功能障碍,通过调节巨噬细胞极化抑制破骨细胞分化。该研究揭示了低剂量 CO 在骨质疏松症治疗中的作用机制和应用潜力。

此外,激活 Nrf2 的重要上游调控因子磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)也可以降低氧化应激对 BMSCs 的不利影响,增强其增殖、迁移能力^[31]。由于 PI3K/AKT 通路在细胞代谢中的关键作用,包括葡萄糖摄取、糖酵解、脂质合成、核苷酸合成和蛋白质合成,对于 BMSCs 的增殖功能至关重要。研究表明,通过激活 PI3K/AKT/Nrf2 或 PTEN/PI3K/AKT 信号通路,可以保护 BMSCs 免受氧化应激的氧化损伤。硒代 L-甲硫氨酸是一种 ROS 清除剂,可以将过氧亚硝酸盐还原为 L-甲硫氨酸硒氧化物,然后通过谷胱甘肽维持的非酶促反应恢复到其初始状态^[32]。研究表明,硒代 L-甲硫氨酸通过下调磷酸酯酶-张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)表达水平,而上调 p-PI3K、p-AKT 水平及 β -catenin、Runx2 表达水平,抑制过氧化氢对 BMSCs 活力的不利影响,进而提高 BMSCs 增殖率、成骨相关蛋白表达水平。目前,已有相关报道白杨素激活 PI3K/AKT/Nrf2 通路,保护 BMSCs 免受氧化应激的影响,

从而促进糖尿病 SD 大鼠颅骨缺损的骨再生^[33]。

氧化应激还可以通过调控 NMNAT3-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)-SIRT3 等相关通路来调节线粒体功能,从而影响 BMSCs 的增殖。过多的 ROS 会下调沉默信息调控因子样蛋白 3(silent information regulator 3, SIRT3)和上调乙酰化 SOD2,使线粒体基质内超氧化物歧化减少,导致细胞线粒体功能障碍而使抗氧化能力下降,抑制 BMSCs 的分化与增殖^[34]。CHEN 等^[35]研究发现,白藜芦醇以剂量依赖的方式激活 AMPK/PGC-1 α /SIRT3 轴增强 SIRT3 表达,明显减轻糖皮质激素诱导的股骨头坏死(glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head, GIONFH)模型大鼠氧化应激损伤,恢复 BMSCs 成骨潜能,防止 GIONFH 的发生。此外,JIANG 等^[36]研究结果显示,白藜芦醇还可以增强 OVX 小鼠对氧化应激的抵抗力,并通过激活 SIRT1 和 FoxO1 去乙酰以调节包括 SOD 在内下游靶点抗氧化酶的氧化损伤,加速 BMSCs 的成骨作用,可作为治疗骨质疏松症的新药靶点。

此外,相关研究表明氧化应激也可能通过 NMNAT3- NAD^+ -SIRT3 轴上调 SIRT3 依赖的去乙酰化相关蛋白异柠檬酸脱氢-2(isocitrate dehydrogenase 2, Idh2)和叉头转录因子 O3a(forkhead box O3a, FoxO3a)乙酰化水平,从而对线粒体结构和功能的损伤加重,导致 BMSCs 活力下降,增殖能力减弱,阻滞细胞生长^[37-38]。烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶 3(nicotinamide mononucleotide adenylyl transferase 3, NMNAT3)除了在合成 NAD^+ 中发挥重要作用,在氧化应激条件下,过表达 NMNAT3 的 BMSCs 细胞内 NAD^+ 上调, SIRT3 的活性增强,明显改变线粒体中 Idh2 和 FoxO3a 表达,有效改善氧化应激下 BMSCs 的线粒体结构,增加线粒体膜电位,增加 ATP 合成,促进线粒体生物发生调节因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)和核呼吸因子-1(nuclear respiratory factor, NRF1)表达^[39],见图 1。

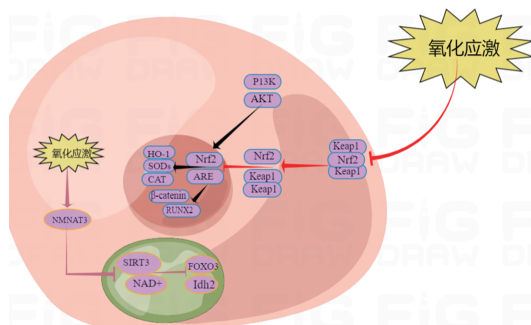


图 1 氧化应激通过相关通路对 BMSCs 增殖的影响示意图

2.2 对细胞分化的影响

BMSCs 是一种多分化的干细胞,其在整个发育过程中一直保持干性,直到被应激源和生理需求触发分

化^[40]。但是 BMSCs 分化成为一种谱系后逐渐丧失向另一种谱系分化的潜能,即 BMSCs 定向成骨细胞分化后会阻止 BMSCs 向其他细胞分化^[41]。BMSCs 的成脂倾向是骨质疏松中海绵样骨形成的主要原因^[42]。氧化应激不仅降低了 BMSCs 活力和增殖指数,而且还明显抑制 BMSCs 成骨方向的分化,反而促进其向成肌、成脂等其他方向分化,使成骨基因(包括 ALP、OPN 和 Runx2)下调,导致骨形成减少,不利于成骨^[43-46]。

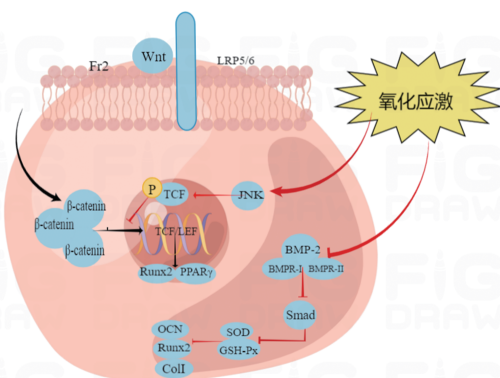
氧化应激可通过调控无翅整合基因(wingless int, Wnt)/ β -catenin 通路抑制 BMSCs 成骨分化。经典 Wnt 信号通路由胞外 Wnt 配体通过卷曲蛋白(Fr2)家族中的 7 次跨膜受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(Lrp5/6)传递信号,使 β -catenin 向细胞核聚集和易位,并与转录因子 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子(T-cell factor/Lymphocyte enhancer factor, TCF/LEF)在细胞核相结合,从而调控下游通路靶基因 Runt 相关转录因子 2(Runx2)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)的表达,而这两个基因分别是成骨和脂肪形成的主转录因子^[46-48]。正常情况下, Wnt/ β -catenin 信号通路在 BMSCs 定向成骨分化中发挥至关重要的作用,使 BMSCs 更趋向于成骨细胞分化^[49]。研究表明,ROS 可能通过激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)信号通路然后直接磷酸化 TCF,导致 β -catenin 与 TCF 结合减少,下调成骨相关因子表达,抑制 BMSCs 成骨分化,使 BMSCs 更趋向于成脂和成软骨方向分化^[50]。相关研究发现,氧化应激可能通过抑制 BMP/Smad 通路降低 SOD 和 GPx 的活性,下调 Runx2、Col I、OCN 等成骨相关基因表达,从而负性调节 BMSCs 的成骨分化,使其倾向于其他方向分化^[51]。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员中的骨形成蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2),在成骨分化中发挥重要作用的。氧化应激反应会抑制 BMP 的表达,使 BMP-2 与其受体(BMPR-I、BMPR-II)之间在细胞表面形成复合物减少,下调 BMPR-I 对 Smad 信号的磷酸化表达;同时, TGF- β 1 与 BMPR-II 的结合减少,抑制 Smad 下游通路激活,使得 Smad 与 Runx2 之间相互作用减少,最终引发炎症级联反应抑制抗氧化酶的活性,减少 BMSCs 的成骨分化^[52]。有研究显示,桃叶珊瑚苷(aucubin, AU)不仅可以通过激活 Nrf2/HO1 信号通路,保护骨折愈合免受氧化应激损伤,还可以部分通过 BMP2/Smads 信号通路促进 BMSCs 成骨,促进骨折愈合^[53]。

氧化应激也可以通过 PI3K/AKT/FoxO1 通路负向调控 BMSCs 向成骨谱系的分化^[54]。过量 ROS 引起的氧化应激会激活 FoxO 信号通路发挥抗氧化功能,同时降低 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平,进而使 ALP 活性、Runx2 和 β -catenin 表达水平下降,导致

BMSCs 的成骨分化能力下降^[55]。此外,过量的 ROS 会促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达,形成一个正反馈回路,即一个恶性循环,可以激活下游靶点 NF- κ B 信号通路,上调 NADPH 氧化酶 (包括 NOX1 和 NOX2) 的表达,下调 SOD1 和 CAT 的表达^[56]。

此外,氧化应激会阻断细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 信号通路,通过下调 ERK 和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 可以抑制成骨分化,上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 激活、LDH 水平,同时,PPAR γ 2 和脂蛋白脂肪酶的表达增加,有利于成脂分化,抑制 BMSCs 成骨谱系分化,使骨形成降低^[57-58],见图 2。



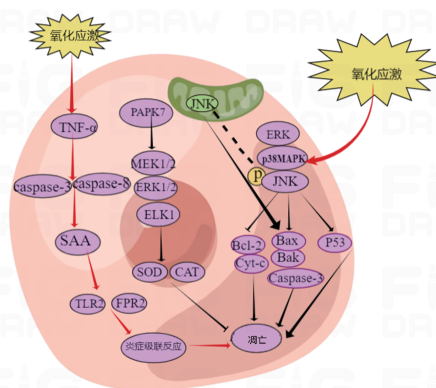
LRP:脂蛋白受体相关的蛋白 5/6;OB:成骨细胞。

图 2 氧化应激通过相关通路对 BMSCs 分化的影响示意图

2.3 对细胞凋亡的影响

在氧化应激过程中,BMSCs 的端粒长度缩短,细胞发生了复制性衰老,其增殖、分化能力均降低。氧化应激通过抑制关键的 DNA 修复因子 (如 53BP1),引起不可逆的细胞周期阻滞、细胞增殖抑制,而且衰老相关 β -半乳糖苷酶的活性增加及激活 p53、p21 等细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子表达增多,进而促进 BMSCs 的衰老过程,诱导 BMSCs 凋亡^[59]。ROS 水平的升高促进了 JNK 的磷酸化,该激酶从细胞质转移到线粒体,导致 caspase-3 激活,随后凋亡^[60]。其次,在过氧化氢诱导的 BMSCs 模型中,氧化应激会上调促凋亡蛋白 Bax、Bak 和 caspase-3 的表达,同时下调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达,增强细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-c) 释放,进一步激活 caspase 级联反应,促进 caspase 诱导的 BMSCs 凋亡^[61-62]。此外,过多的电离辐射诱导机体内产生 TNF- α ,触发激活 caspase-3 和 caspase-8;同时激活下游血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA) 等相关表达的细胞因子,并通过 Toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2) 和甲酰肽受体 2 (formyl peptide receptor 2, FPR2) 两个受体来调节炎症反应因子,进而诱发炎症级联反应,触发 ROS 积累和持续的氧化应激,激活 DNA 损伤相关蛋白的表达,均可明显诱导 BMSCs 凋亡^[63]。

ROS 可诱导 ERK、JNK、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinases, p38MAPK) 等丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族通路的激活,激活细胞凋亡因子、p53、p38MAPK 和 DNA 损伤反应途径,诱导 BMSCs 衰老和凋亡^[64]。MARK 家族是氧化应激最重要的下游信号通路之一,通常被认为是细胞存活、增殖和凋亡的调节因子。ERK 通路是 MAPK 通路中的一个重要家族,主要由 3 个核心蛋白激酶 (RAF、MEK 和 ERK) 组成,相互间顺序激活,共同组成一个准确高效的信号传递网络,发挥其调节作用。帕金森病蛋白 7 (parkinson disease protein 7, PARK7) 作为氧清除剂、抗氧化应激蛋白,在 BMSCs 存活中起着重要作用。过表达 PARK7 可上调 BMSCs 中 MEK1/2、ERK1/2 和 E26 转录因子 1 (ELK1) 的磷酸化水平,增加 ERK1/2 核易位和 SOD 表达水平,促进 BMSCs 抗氧化应激过程,有效降低 ROS 和 MDA 水平,保护线粒体膜电位,改善过氧化氢诱导的 BMSCs 凋亡^[65],见图 3。



P53:衰老相关因子;PAPK7:帕金森病蛋白 7。

图 3 氧化应激通过相关通路对 BMSCs 凋亡的影响示意图

3 小结与展望

综上所述,氧化应激已经成为骨代谢疾病中重要的研究领域之一,其通过对多种信号因子及信号通路的调控来抑制骨形成生理过程中 BMSCs 的增殖和分化,促进细胞衰老、凋亡,导致骨形成能力下降及骨稳态失衡,最终造成骨代谢异常。目前,已有部分研究以 Nrf2/HO1、ERK1/2、PI3K/AKT/Nrf2 及 SIRT3、FoxO1 等相关信号通路相关因子或竞争性抑制 MAPK 家族信号通路为靶点抑制氧化应激和炎症反应,同时促进 BMSCs 的成骨分化、成骨细胞的生成、血管生成、抗氧化应激、脂肪细胞凋亡和破骨细胞凋亡等积极的影响,协调骨代谢,有望作为开发骨质疏松症、骨折等骨代谢疾病的潜在治疗药物新靶点^[66]。深入了解氧化应激对 BMSCs 的影响及机制对于开发新的促进骨形成药物,乃至骨质疏松、骨折、骨缺损等临床干预具有重要意义,后续研究中应进一步明确氧化应激对 BMSCs 的分子机制和级联网络,并探索开发相关靶向干预或联合干预,为上述疾病的治疗提供

新的思路。

参考文献

- [1] SONG Y, HU S, ZHANG J, et al. Fractionated irradiation of right thorax induces abscopal damage on bone marrow cells via TNF- α and SAA[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9964.
- [2] SHU H S, LIU Y L, TANG X T, et al. Tracing the skeletal progenitor transition during postnatal bone formation[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12):2122-2136.
- [3] DERUBEIS A R, CANCEDDA R. Bone marrow stromal cells (BMSCs) in bone engineering: limitations and recent advances[J]. *Ann Biomed Eng*, 2004, 32(1):160-165.
- [4] 李磊, 郑怀亮, 寇玉, 等. 髓芯减压联合骨髓间充质干细胞治疗早期股骨头坏死的病理学变化[J]. *重庆医学*, 2018, 47(27):3490-3493.
- [5] YAN Z, SHI X, WANG H, et al. Neurotrophin-3 promotes the neuronal differentiation of BMSCs and improves cognitive function in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:629356.
- [6] SUN J Y, YANG F, WANG L L, et al. Delivery of coenzyme Q10 loaded micelle targets mitochondrial ROS and enhances efficiency of mesenchymal stem cell therapy in intervertebral disc degeneration[J]. *Bioact Mater*, 2023, 23:247-260.
- [7] ZHANG Y, LUO G, YU X. Cellular communication in bone homeostasis and the related anti-osteoporotic drug development[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(7):1151-1169.
- [8] 杨洲, 高静媛, 田发明. Wnt 信号通路在骨稳态中的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(1):109-113.
- [9] 李宏元, 杨柳, 靳宪辉. 缺氧诱导因子与骨稳态失衡类疾病的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(33):5393-5399.
- [10] ZOU M L, CHEN Z H, TENG Y Y, et al. The smad dependent TGF- β and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:593310.
- [11] CUI Y, HUANG T, ZHANG Z, et al. The potential effect of BMSCs with miR-27a in improving steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):21051.
- [12] KIM J M, LIN C, STAVRE Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2073.
- [13] VATNER S F, ZHANG J, OYDANICH M, et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64:101194.
- [14] SHEN X, FANG K, YIE K H R, et al. High proportion strontium-doped micro-arc oxidation coatings enhance early osseointegration of titanium in osteoporosis by anti-oxidative stress pathway[J]. *Bioact Mater*, 2022, 10:405-419.
- [15] 程韶, 舒冰, 赵永见, 等. 氧化应激对骨重建的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(10):1478-1482.
- [16] BAO F, CHEN Y, DEKABAN G A, et al. An anti-CD11d integrin antibody reduces cyclooxygenase-2 expression and protein and DNA oxidation after spinal cord injury in rats[J]. *J Neurochem*, 2004, 90(5):1194-1204.
- [17] REN M, YANG S, LI J, et al. Ginkgo biloba L. extract enhances the effectiveness of syngeneic bone marrow mesenchymal stem cells in lowering blood glucose levels and reversing oxidative stress[J]. *Endocrine*, 2013, 43(2):360-369.
- [18] BADILA A E, RADULESCU D M, ILIE A, et al. Bone regeneration and oxidative stress: an updated overview[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2):318.
- [19] YANG R, CHEN J, ZHANG J, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D protects against age-related osteoporosis by a novel VDR-Ezh2-p16 signal axis[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(2):e13095.
- [20] LI X, ZHAN J, HOU Y, et al. Coenzyme Q10 regulation of apoptosis and oxidative stress in H₂O₂ induced BMSC death by modulating the Nrf-2/NQO-1 signaling pathway and its application in a model of spinal cord injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:6493081.
- [21] WANG L, ZHANG F, PENG W, et al. Preincubation with a low-dose hydrogen peroxide enhances anti-oxidative stress ability of BMSCs[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):1-9.
- [22] CHEN C, YAN S, QIU S, et al. HIF/Ca²⁺/NO/ROS is critical in Roxadustat treating bone fracture by stimulating the proliferation and migration of BMSCs[J]. *Life Sci*, 2021, 264:118684.
- [23] WEN C, HUANG C, YANG M, et al. The secretion from bone marrow mesenchymal stem cells pretreated with berberine rescues neurons

- with oxidative damage through activation of the Keap1-Nrf2-HO-1 signaling pathway[J]. *Neurotox Res*, 2020, 38(1):59-73.
- [24] 王斌, 赵明, 陈志勇, 等. 芦丁对梗阻性肾病大鼠肾脏氧化应激损伤及 Nrf2/HO-1 通路的影响[J]. *重庆医学*, 2019, 48(2):212-216.
- [25] ZU G, ZHOU T, CHE N, et al. Salvianolic acid A protects against oxidative stress and apoptosis induced by intestinal ischemia-reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6):2320-2332.
- [26] WANG Y F, CHANG Y, ZHANG X, et al. Salidroside protects against osteoporosis in ovariectomized rats by inhibiting oxidative stress and promoting osteogenesis via Nrf2 activation[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99:154020.
- [27] ZHANG F, PENG W, ZHANG J, et al. New strategy of bone marrow mesenchymal stem cells against oxidative stress injury via Nrf2 pathway: oxidative stress preconditioning[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12):19902-19914.
- [28] ZHOU X M, YUAN W X, XIONG X, et al. HO-1 in bone biology: potential therapeutic strategies for osteoporosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:791585.
- [29] LI H, WANG C, JIN Y, et al. Anti-postmenopausal osteoporosis effects of isoprosalen: a bioinformatics-integrated experimental study[J]. *Phytother Res*, 2022, 37(1):231-251.
- [30] JIN C, LIN B H, ZHENG G, et al. CORM-3 attenuates oxidative stress-induced bone loss via the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:5098358.
- [31] LI Y, WANG X. Chrysin attenuates high glucose-induced BMSC dysfunction via the activation of the PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:165-182.
- [32] LI Y, HE Y, CHEN G, et al. Selenomethionine protects oxidative-stress-damaged bone-marrow-derived mesenchymal stem cells via an antioxidant effect and the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 408(2):112864.
- [33] ZHOU W, LIU Y, SHEN J, et al. Melatonin increases bone mass around the prostheses of OVX rats by ameliorating mitochondrial oxidative stress via the SIRT3/SOD2 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4019619.
- [34] JIN Z H, WANG S F, LIAO W. Zoledronic acid accelerates osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells by attenuating oxidative stress via the SIRT3/SOD2 pathway and thus alleviates osteoporosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4):2095-2101.
- [35] CHEN L, WANG B Z, XIE J, et al. Therapeutic effect of SIRT3 on glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via intracellular oxidative suppression[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 176:228-240.
- [36] JIANG Y, LUO W, WANG B, et al. Resveratrol promotes osteogenesis via activating SIRT1/FoxO1 pathway in osteoporosis mice[J]. *Life sciences*, 2020, 246:117422.
- [37] WANG T, ZHANG F, PENG W, et al. Overexpression of NMNAT3 improves mitochondrial function and enhances antioxidative stress capacity of bone marrow mesenchymal stem cells via the NAD⁺-Sirt3 pathway[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1):BSR20211005.
- [38] 安庆, 惠坤, 朱东宁. 下调 miRNA-217 对 UVB 诱导人皮肤成纤维细胞氧化损伤及 Sirt1/FoxO1 通路的影响[J]. *重庆医学*, 2022, 51(11):1801-1806.
- [39] 王涛, 彭吾训, 张飞, 等. NMNAT3 调节 NAD⁺ 水平对兔 BMSCs 线粒体功能及其抗氧化应激能力影响的研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(5):621-629.
- [40] PIERCE J L, BEGUN D L, WESTENDORF J J, et al. Defining osteoblast and adipocyte lineages in the bone marrow[J]. *Bone*, 2019, 118:2-7.
- [41] BAEK K H, OH K W, LEE W Y, et al. Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures[J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(3):226-235.
- [42] KARADENIZ F, OH J H, JO H J, et al. Dracunculin inhibits adipogenesis in human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells by activating AMPK and Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2):653.
- [43] YE Y, LIU Q, LI C, et al. miR-125a-5p Regulates osteogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells under oxidative stress[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:6684709.
- [44] ZHANG F, PENG W, ZHANG J, et al. P53 and

- Parkin co-regulate mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to promote the repair of early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):1-16.
- [45] 贾双双, 李伟阳, 刘欣, 等. 转化生长因子- β 1 通过产生活性氧诱导骨髓间充质干细胞分化为肌成纤维细胞[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47(5):737-742.
- [46] HUANG P, YAN R, ZHANG X, et al. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities[J]. *Pharmacol therapeut*, 2019, 196:79-90.
- [47] KANG S, BENNETT C N, GERIN I, et al. Wnt signaling stimulates osteoblastogenesis of mesenchymal precursors by suppressing CCAAT/enhancer-binding protein α and peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19):14515-14524.
- [48] 甘东浩, 陈德强, 谭国庆, 等. 从信号交联角度探讨骨髓脂肪化在原发性骨质疏松中的作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8):1176-1180.
- [49] WANG X, TIAN Y, LIANG X, et al. Bergamottin promotes osteoblast differentiation and bone formation via activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Food Funct*, 2022, 13(5):2913-2924.
- [50] WANG Y N, JIA T T, FENG Y, et al. Hyperlipidemia impairs osseointegration via the ROS/Wnt/ β -catenin pathway[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(6):658-665.
- [51] LI C, WANG Q, GU X, et al. Porous Se@SiO₂ nanocomposite promotes migration and osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cell to accelerate bone fracture healing in a rat model[J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14:3845.
- [52] QI Y, WANG H, CHEN X, et al. The role of TGF- β 1/Smad3 signaling pathway and oxidative stress in the inhibition of osteoblast mineralization by copper chloride[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2021, 84:103613.
- [53] WANG K, ZHOU C, LI L, et al. Aucubin promotes bone-fracture healing via the dual effects of anti-oxidative damage and enhancing osteoblastogenesis of hBM-MSCs[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):1-13.
- [54] LIU M, DING H, WANG H, et al. Moringa oleifera leaf extracts protect BMSC osteogenic induction following peroxidative damage by activating the PI3K/AKT/FoxO1 pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 169(1):1-14.
- [55] LI Y, CHEN G, HE Y I, 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.
- [56] QIU X, WANG X, QIU J, et al. Melatonin rescued reactive oxygen species-impaired osteogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells in the presence of tumor necrosis factor- α [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:6403967.
- [57] FANG J, SILVA M, LIN R, et al. Artemisinin reverses glucocorticoid-Induced injury in bone marrow-derived mesenchymal stem cells through regulation of ERK1/2- CREB signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5574932.
- [58] XIE W X, LI F, HAN Y, et al. Neuropeptide Y1 receptor antagonist promotes osteoporosis and microdamage repair and enhances osteogenic differentiation of bone marrow stem cells via cAMP/PKA/CREB pathway[J]. *Aging*, 2020, 12(9):8120-8136.
- [59] CHEN X, LI M, YAN J, et al. Alcohol induces cellular senescence and impairs osteogenic potential in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Alcohol Alcohol*, 2017, 52(3):289-297.
- [60] 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-p90rsk-CREB pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):1-18.
- [61] ZHANG Y M, ZHANG L Y, ZHOU H, et al. Astragalus polysaccharide inhibits radiation-induced bystander effects by regulating apoptosis in bone mesenchymal stem cells(BMSCs)[J]. *Cell cycle*, 2020, 19(22):3195-3207.
- [62] TARANTINO G, SCOPACASA F, COLAO A, et al. Serum Bcl-2 concentrations in overweight-obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(48):5280.
- [63] 刘宝峰, 咎双江, 骆伟舜, 等. 夏枯草提取物对子痫前期大鼠氧化应激损伤及 AMPK/p62/Nrf2 通路的影响[J]. *重庆医学*, 2022, 51(11):1813-1817.

- 7416.
- [26] LIU L, CHEN G, CHEN T, et al. si-SNHG5-FOXF2 inhibits TGF- β 1-induced fibrosis in human primary endometrial stromal cells by the Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):479.
- [27] NÜSSLEIN-VOLHARD C, WIESCHAUS E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*[J]. Nature, 1980, 287(5785):795-801.
- [28] LIU M W, SU M X, TANG D Y, et al. Ligustrazin increases lung cell autophagy and ameliorates paraquat-induced pulmonary fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR and hedgehog signalling via increasing miR-193a expression[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1):35.
- [29] ZHANG Q, WANG L, WANG S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):78.
- [30] ZHOU X, WANG P, MA Z, et al. Novel interplay between sonic hedgehog and transforming growth factor- β 1 in human nonalcoholic steatohepatitis [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(2):154-160.
- [31] 王奕翔, 武露明, 王一青, 等. 音猬因子信号通路在宫腔粘连纤维化中的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(3):247-251.
- [32] CHUNG S I, MOON H, JU H L, et al. Hepatic expression of Sonic Hedgehog induces liver fibrosis and promotes hepatocarcinogenesis in a transgenic mouse model[J]. J Hepatol, 2016, 64(3):618-627.
- [33] LIANG R, ŠUMOVÁ B, CORDAZZO C, et al. The transcription factor GLI2 as a downstream mediator of transforming growth factor- β -induced fibroblast activation in SSc [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(4):756-764.
- [34] LIN X, ZHANG Y, PAN Y, et al. Endometrial stem cell-derived granulocyte-colony stimulating factor attenuates endometrial fibrosis via sonic hedgehog transcriptional activator Gli2 [J]. Biol Reprod, 2018, 98(4):480-490.
- [35] 李建省, 王英明, 闫燕顺, 等. 自噬在肾间质纤维化中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19):274-282.
- [36] CHUN Y, KIM J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18):9765.
- [37] ZHANG Y, VASHEGHANI F, LI Y H, et al. Cartilage-specific deletion of mTOR upregulates autophagy and protects mice from osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(7):1432-1440.
- [38] WEI C, PAN Y, ZHANG Y, et al. Overactivated sonic hedgehog signaling aggravates intrauterine adhesion via inhibiting autophagy in endometrial stromal cells [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9):755.
- [39] ZHANG S, LI P, YUAN Z, et al. Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):61.
- [40] XUE X, CHEN Q, ZHAO G, et al. The overexpression of TGF- β and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF- κ B signaling pathway [J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0146159.
- (收稿日期:2022-12-30 修回日期:2023-04-22)
(编辑:冯甜)

(上接第 2534 页)

- [64] WANG A, YANG Q, LI Q, et al. Ginkgo Biloba L. extract reduces H₂O₂-induced bone marrow mesenchymal stem cells cytotoxicity by regulating mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways and oxidative stress [J]. Med Sci Monit, 2018, 24:3159.
- [65] ZHANG F, PENG W, ZHANG J, et al. PARK7 enhances antioxidative-stress processes of BMSCs via the ERK1/2 pathway [J]. J Cell Biochem, 2021, 122(2):222-234.
- [66] WONG S K, CHIN K Y, IMA-NIRWANA S. Quercetin as an agent for protecting the bone: a review of the current evidence [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):6448.
- (收稿日期:2022-12-01 修回日期:2023-04-15)
(编辑:张芃捷)