

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.02.001

Beclin-1 与 P62 在骨质疏松症中的研究进展

欢迎扫码观看
文章视频简介

靳文君 郑琳 罗珊珊 程余婷 巩仔鹏 廖健



通信作者简介:廖健, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 贵州省高层次创新“百层次”人才, 贵州省第三届“百优医师”, 贵州医科大学骨干教师、优秀共产党员、优秀教师、优秀教育工作者, 贵州医科大学附属口腔医院十佳医生。现任贵州医科大学口腔医学院党委委员、副院长。2014年毕业于四川大学华西口腔医学院, 获口腔医学博士学位。2016年至2017年获国家公派留学于美国 Loma Linda 大学, 同期参加美国牙科种植学会 (AAID) 认证的国际顶尖口腔种植大师课程 (Implant Maxi-Courses) 学习并获证书。兼任美国种植牙科学会 (AAID) 会员, 中华口腔医学学会口腔材料学专委会委员, 贵州省口腔医学会口腔修复及口腔种植专委会常委。主持国家自然科学基金项目 3 项、省部级科研项目 6 项 (包括省自然科学基金重点项目 1 项)。已发表专业论文 60 余篇。

【摘要】 骨质疏松症 (OP) 是一种以全身性骨量丢失、骨微结构破坏为特征的骨骼疾病, 根本病因在于由成骨细胞和破骨细胞介导的骨形成与骨吸收动态平衡失调, 骨吸收大于骨形成。而自噬对 OP 的发生、发展起着重要作用, 自噬水平的变化是影响骨平衡的关键因素。研究证实, 自噬相关分子 Beclin-1、P62 通过不同层面直接调控自噬小体的形成, 从而影响 OP 的发生与发展。该文对 Beclin-1、P62 在 OP 中的表达机制、作用特点及靶向治疗作一概述, 为今后 OP 的防治以及进一步研究提供理论基础。

【关键词】 自噬; 骨质疏松症; P62; Beclin-1; 靶向治疗

Research progress in Beclin-1 and P62 in osteoporosis Jin Wenjun [△], Zheng Lin, Luo Shanshan, Cheng Yuting, Gong Zipeng, Liao Jian. [△] School of Stomatology, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China
Corresponding author, Liao Jian, E-mail: liaojian@gmc.edu.cn

【Abstract】 Osteoporosis (OP) is a bone disease characterized by systemic bone loss and destruction of bone microstructure. The fundamental cause is the imbalance between bone formation and bone resorption mediated by osteoblasts and osteoclasts, and bone resorption is greater than bone formation. Autophagy plays an important role in the occurrence and development of osteoporosis, and the change of autophagy level is a key factor affecting bone balance. Studies have confirmed that autophagy-related molecules of Beclin-1 and P62 directly regulate the formation of autophagosomes at different levels, thus affecting the occurrence and development of OP. In this article, the expression mechanism, functional characteristics and targeted therapy of Beclin-1 and P62 in OP were reviewed, aiming to provide a theoretical basis for the prevention, treatment and subsequent research of OP.

【Key words】 Autophagy; Osteoporosis; P62; Beclin-1; Targeted therapy

骨质疏松症 (OP) 是一种以骨量减少、骨微结构破坏为特征的全身破坏性骨疾病, 分为原发性 (绝经、衰老) 和继发性 (药物) OP^[1]。随着老龄化进程的加快, OP 已成为严重危害公众健康的慢性疾病之一。2018 年国家健康委员会发布的我国 OP 的流行病学调查数据显示, 50 岁以上人群中 OP 患病率为 19.2%, 其中中老年女性患

病率达 32.1%, 且 65 岁以上女性高达 51.6%^[2]。近几十年来, 众多学者对 OP 病因机制的研究着重于骨细胞的稳态, 包括细胞功能的维持、分化和应激反应。自噬与自噬相关蛋白在 OP 的发展中起重要作用, 骨形成与骨吸收的平衡与自噬水平的变化密切相关^[3,4]。近年来, 针对 OP 的自噬靶向治疗效果显著, 优势明显。Beclin-1 及 P62

基金项目: 2023年贵州省科技厅重点基金项目 (黔科合基础-ZK [2023] 重点 037)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州医科大学口腔医学院 (靳文君, 郑琳, 罗珊珊, 程余婷, 廖健); 550001 贵阳, 贵州医科大学附属口腔医院 (程余婷, 廖健); 550004 贵阳, 贵州医科大学民族药与中药开发应用教育部工程研究中心 (巩仔鹏)

通信作者, 廖健, E-mail: liaojian@gmc.edu.cn

是自噬过程中的关键蛋白,有望成为治疗骨代谢疾病的靶点,本文对两者在OP发病中的分子机制以及靶向Beclin-1、P62治疗OP的研究进展作介绍。

一、自噬概述

自噬又称Ⅱ型细胞死亡,是指在各种应激条件(饥饿、低氧、高温等)影响下,真核细胞通过溶酶体途径对细胞质内的物质进行降解的一种高度保守的物质循环过程^[5]。此外,自噬能够有效地清除细胞内异常和受损的蛋白质,以此来维护细胞内环境的稳定。自噬分为巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬^[3]。巨自噬是目前研究最广泛的自噬过程,以下的自噬均指巨自噬^[6]。自噬的阶段包括起始、延伸、成核、降解^[7]。自噬起始阶段由两大分子复合物介导,分别是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶ULK1、ULK2参与形成的ULK1/ULK2复合物以及由Beclin-1和其他蛋白组成的Ⅲ类磷脂酰肌醇3-激酶(PIK3)复合物,也称为Vps34复合物^[8]。因此Beclin-1可以作为观察自噬起始的标志物^[9]。囊泡的延伸需要Atg12-Atg5-Atg16和微管相关蛋白质轻链3(LC3)-磷脂酰乙醇胺(PE)这2个泛素样结合系统的参与^[10-11]。起初,LC3由ATG4蛋白酶对其前端进行加工而成,以LC3-I的形式存在。而后,LC3-I与磷脂酰乙醇胺(PE)结合形成LC3-II,并融入自噬体的双层膜结构中。此外,聚集的蛋白和受损的细胞器可形成一种泛素化结构,P62能够通过其泛素结构相关域(UBA)与泛素结合,并通过其LC3结合区域(LIR)与LC3-II相互作用。两者结合后可将泛素化聚集体或其他细胞组分募集到自噬体中,促进它们的降解。

二、自噬与OP的关系

1. 自噬与老年性OP(SOP)

SOP是在增龄过程中造成的骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加、易发生骨折的一种骨骼生理性退行性疾病^[12]。研究表明,抑制骨细胞中的自噬引起的骨骼变化类似于由衰老引起的骨骼变化,这种异常的自噬水平可破坏骨代谢,在OP的发生中起促进作用^[13]。骨髓间充质干细胞(BMSC)是成骨分化、维持骨代谢稳态调控的关

键细胞,BMSC衰老引发的细胞活力降低可能是引发OP骨代谢失衡的重要环节^[14]。与健康人相比,OP患者的人来源BMSC表现出与衰老相关的表型,且自噬水平显著降低^[15]。在经自噬激活剂雷帕霉素处理后的老年小鼠中,其自噬水平上调,衰老BMSC的退行性功能恢复,缓解了老年小鼠骨丢失^[16]。以上研究表明,年龄相关性OP与自噬密切相关。

2. 自噬与绝经后OP(PMOP)

绝经后的女性体内雌激素水平大幅度下降,雌激素对骨骼具有保护作用,缺乏雌激素的保护作用会使骨吸收与骨重建的平衡失调,最终导致PMOP。雌激素水平的下降会减少细胞自噬而增加细胞凋亡的易感性^[17]。降低的自噬活性与BMSC的再生能力降低相关,雌激素可抑制细胞凋亡且维持自噬而部分增加骨细胞活力^[17-18]。卵巢切除小鼠表现出成骨分化减少、成脂分化增加,同时其骨髓和BMSC中的自噬均减少,而雷帕霉素可以上调自噬水平,恢复内源性BMSC的功能并减弱PMOP表型^[18]。

3. 自噬与糖皮质激素(GCS)诱导的OP(GIOP)

GIOP是继发性OP的常见形式之一。GCS会破坏成骨细胞的增殖能力,同时增强破骨细胞的存活能力和骨吸收,增加骨密度降低和骨折风险。当细胞受到GCS刺激时,可通过激活相应的细胞信号通路促进破骨细胞自噬过程的启动。在小鼠模型中,GIOP组的自噬受抑制,成骨细胞的数量减少75%^[19]。GCS促进破骨细胞的形成,破骨细胞特异性自噬相关蛋白缺失的小鼠表现出对GCS诱导的骨质流失的抵抗^[20]。因此,通过调控自噬改善GIOP过程中骨形成相关细胞的功能状态、提高成骨能力,有望成为治疗GIOP的新方法。

三、Beclin-1、P62与OP

1. Beclin-1与OP

1.1 Beclin-1结构及蛋白功能

Beclin-1最初被鉴定为Bcl-2结合蛋白,是自噬机制的组分,并且对于Ⅲ类PI3K-Vsp34复合物和自噬膜成核的形成至关重要^[9,21]。Beclin-1在自噬通路中处于中心节点,与多种蛋白相互作用调控自噬体形成与成熟,进而与OP的发生和发展密切相关。Beclin-1与酵母自噬基因Atg 6

高度同源,由450个氨基酸组成,该蛋白含有12个外显子,位于人类17号染色体的长臂上^[21]。Beclin-1主要通过3个结构域与其他蛋白结合形成多个复合体来调控自噬通路,通过这些结构域能够募集参与自噬体成核的几种自噬蛋白,并为参与自噬体形成和成熟的重要自噬蛋白提供平台。

1.2 Beclin-1在OP中的表达

Beclin-1参与调控自噬与细胞凋亡之间的反馈作用,与炎症骨代谢疾病的发生和发展密切相关。炎症反应在骨代谢中起着重要的调节作用,过度或持续的炎症反应会导致骨质流失^[22]。Beclin-1参与调控TNF- α 、IL-1 β 等炎症细胞因子的合成和分泌^[23]。TNF- α 的存在可阻碍成骨细胞分化和促进破骨细胞分化,TNF- α 基因敲除的小鼠会出现自噬增强导致的骨降解^[24-25]。相关研究报道,破骨细胞中Beclin-1的缺乏会导致小鼠松质骨骨量减少、皮质骨增厚,并且伴有软骨细胞的分化缺陷^[26]。在人骨关节炎患者和去卵巢诱导的骨质疏松小鼠模型中,Beclin-1的表达均下调^[18,27]。以上提示,Beclin-1可能会成为骨相关疾病研究的重点。

2. P62与OP

2.1 P62结构及蛋白功能

P62蛋白由SQSTM1基因编码,蛋白大小为62 kDa,位于第5号染色体上,由8个外显子组成,包含440个氨基酸^[28-29]。P62具有多个功能结构域,包括2个核定位信号(NLS)、核输出信号(NES)、LC3相互作用区(LIR)和泛素相关(UBA)结构域等。P62含丰富的结构域和功能,是信号传导途径中的重要组成部分。在骨代谢疾病发生发展的过程中,P62通过与相关蛋白质的相互作用来调控不同的信号通路,包括核转录因子 κ B(NF- κ B)、NF-E2相关因子2(NRF2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及细胞凋亡等^[30]。

2.2 P62在OP中的表达

P62蛋白通过激活NF- κ B通路促进破骨细胞的自噬,故可影响骨生成及缓解炎症反应限制骨代谢紊乱^[31-33]。NF- κ B通路参与调节炎症条件下P62的表达,P62的上调依赖于NF- κ B通路的激活^[34]。P62不仅能作为NF- κ B的靶基因发挥作用,还可通过自噬依赖性或非依赖性途径影响NF- κ B

通路活化的能力^[35]。研究显示,P62基因突变与Paget骨病(PDB)高发病率存在相关性。基因突变的P62会引起蛋白功能异常,进而影响破骨细胞的调控和骨骼的正常代谢。具体来说,P62基因突变可引起破骨细胞的异常活跃而引发骨骼类疾病PDB^[36]。P62也将有望成为骨相关疾病研究的重要方向。

四、以Beclin-1与P62为靶点治疗OP的研究进展

1. 西药

1.1 雌二醇

雌激素替代疗法和选择性雌激素受体调节剂被用于治疗PMOP^[37]。雌激素可通过上调Atg 7或Beclin-1直接激活破骨细胞前体细胞的自噬,从而促进破骨细胞的生成;但雌激素也可通过抑制NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)信号而阻断RANKL诱导的破骨前体细胞的自噬激活,若这个抑制程度超过雌激素对自噬的直接促进作用,则会表现出抑制破骨的作用^[38]。

1.2 甲状旁腺激素(PTH)

PTH和特立帕肽作为合成代谢药物,能激活自噬以保护骨细胞免受氧化应激并抑制细胞凋亡级联的激活^[39-40]。PTH的间歇性释放可通过上调Beclin-1表达增加自噬活性,从而刺激骨形成^[40]。此外,PTH还可通过增强自噬过程预防骨关节炎诱导的骨损伤。

1.3 骨保护素(OPG)

OPG属于双磷酸盐类药物、骨吸收抑制剂。该类物质可通过抑制骨骼中骨吸收细胞的活性,缓解OP的进展,从而起到保护骨骼的作用^[41]。在经OPG处理的小鼠破骨细胞中,LC3-II水平升高,P62水平降低,伴随破骨细胞活性下降,说明OPG可以诱导破骨细胞的自噬,降低骨吸收活性^[42]。

2. 中药

2.1 山柰酚

山柰酚是一种天然的黄酮类化合物。大量文献表明,山柰酚具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤以及免疫调节等多种生物活性^[43-45]。目前,已有研究证实山柰酚活性单体具有骨保护作用,其能调节BMSC、成骨细胞及破骨细胞的活性,可用于防治OP^[46]。Kim等^[47]发现,山柰酚在RANKL诱导

的小鼠破骨细胞形成过程中,通过下调 P62 的表达抑制破骨细胞的自噬过程,并诱导细胞凋亡。此外, P62 能够与泛素化的蛋白质结合并相互作用,调节泛素化蛋白质周转,介导蛋白质聚集,充当自噬和细胞凋亡信号之间的分子开关^[39]。由此推测山柰酚可通过降解 P62 来抑制自噬激活的细胞凋亡。

2.2 芦丁

芦丁是杜仲中的一种天然黄酮类化合物,可能在 OP 中发挥重要作用^[48]。研究表明,芦丁通过激活自噬降低 P62 蛋白水平,促进体外培养的老齡小鼠 BMSC 骨向分化能力,逆转卵巢切除大鼠的骨质疏松表型,并重建骨稳态^[49]。

2.3 葛根素

葛根素是一类以异黄酮类化合物为主要活性的中药,其具有潜在的抗 OP 作用且可保护软骨细胞、改善骨关节炎等^[50]。体内研究显示,葛根素保护骨关节炎小鼠的软骨免于被自噬抑制剂和 Beclin-1 抑制剂逆转导致的损伤,表明该药可作为自噬相关疾病的潜在治疗药物。

2.4 淫羊藿苷

淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的一种天然黄酮类化合物,具有类雌激素作用,包括抗炎、改善 OP 等^[51]。Liang 等(2019年)的研究显示,淫羊藿苷可能通过增加自噬活性加强 BMSC 的成骨分化来减少卵巢切除诱导的骨丢失。此外,杨冰璇等(2022年)发现,前成骨细胞 MC3T3-E1 成骨分化的潜在机制可能与淫羊藿苷提高该细胞自噬相关。

五、总结与展望

OP 是临床常见的骨代谢类疾病。自噬对于骨稳态变化具有重要调控作用,其中 Beclin-1、P62 作为自噬关键蛋白,参与了 OP 的发生发展。然而,以往有关自噬的研究着重于其在肿瘤、癌症方面的作用机制,自噬对 OP 的机制研究相对较少。上调 Beclin-1 并下调 P62 可抑制 OP 的发生发展,而 Beclin-1 过表达或抑制 P62 表达可促进 OP,由此表明过低或过高的自噬水平均不利于骨稳态的建立。目前,以细胞自噬为切入点,靶向治疗 OP 的研究已深入开展。近年来,中医药在治疗 OP 方面的研究明显增多,但以 Beclin-1、P62 为关键靶点防治 OP 尚缺少体内或体外研究

的验证,故未来应将临床与基础研究紧密结合起来,并对中医药靶向调控 Beclin-1、P62 进行更为系统化的研究,充分发挥中医药抗 OP 的优势。

参 考 文 献

- [1] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
Xia W B, Zhang Z L, Lin H, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary osteoporosis (2017)[J]. Chin J Osteoporos, 2019, 25(3): 281-309.
- [2] Wang L, Yu W, Yin X, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China Osteoporosis Prevalence Study[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2121106.
- [3] Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 222-256.
- [4] Trojani M C, Santucci-Darmanin S, Breuil V, et al. Autophagy and bone diseases[J]. Joint Bone Spine, 2022, 89(3): 105301.
- [5] Klionsky D J, Abdel-Aziz A K, Abdelfatah S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)[J]. Autophagy, 2021, 17(1): 1-382.
- [6] Klionsky D J, Abdalla F C, Abeliovich H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy[J]. Autophagy, 2012, 8(4): 445-544.
- [7] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(6): 349-364.
- [8] Park J M, Seo M, Jung C H, et al. ULK1 phosphorylates Ser30 of BECN1 in association with ATG14 to stimulate autophagy induction[J]. Autophagy, 2018, 14(4): 584-597.
- [9] Hill S M, Wrobel L, Rubinsztein D C. Post-translational modifications of Beclin 1 provide multiple strategies for autophagy regulation[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(4): 617-629.
- [10] Luo Y, Jiang C, Yu L, et al. Chemical biology of autophagy-related proteins with posttranslational modifications: from chemical synthesis to biological applications[J]. Front Chem, 2020, 8: 233.
- [11] Karow M, Fischer S, MeBling S, et al. Functional characterisation of the autophagy ATG12~5/16 complex in Dictyostelium discoideum[J]. Cells, 2020, 9(5): 1179.
- [12] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国实用内科杂志,2019,39(1):38-61.
Ma Y Z, Wang Y P, Liu Q, et al. 2018 China guideline for diagnosis and treatment of senile osteoporosis[J]. Chin J Pract Intern Med, 2019, 39(1): 38-61.
- [13] Su W, Lv C, Huang L, et al. Glucosamine delays the progression of osteoporosis in senile mice by promoting osteoblast autophagy[J]. Nutr Metab, 2022, 19(1): 75.

- [14] Qadir A, Liang S, Wu Z, et al. Senile osteoporosis: the involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (1): 349.
- [15] Wan Y, Zhuo N, Li Y, et al. Autophagy promotes osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cell derived from osteoporotic vertebrae[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488 (1): 46-52.
- [16] Ma Y, Qi M, An Y, et al. Autophagy controls mesenchymal stem cell properties and senescence during bone aging[J]. *Aging Cell*, 2018, 17 (1): e12709.
- [17] Florencio-Silva R, Sasso G R S, Sasso-Cerri E, et al. Effects of estrogen status in osteocyte autophagy and its relation to osteocyte viability in alveolar process of ovariectomized rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 406-415.
- [18] Qi M, Zhang L, Ma Y, et al. Autophagy maintains the function of bone marrow mesenchymal stem cells to prevent estrogen deficiency-induced osteoporosis[J]. *Theranostics*, 2017, 7 (18): 4498-4516.
- [19] Yao W, Dai W, Jiang L, et al. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27 (1): 283-294.
- [20] Lin N Y, Chen C W, Kagwiria R, et al. Inactivation of autophagy ameliorates glucocorticoid-induced and ovariectomy-induced bone loss[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (6): 1203-1210.
- [21] Menon M B, Dhamija S. Beclin 1 phosphorylation - at the center of autophagy regulation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 137.
- [22] Zhang S, Ni W. High systemic immune-inflammation index is relevant to osteoporosis among middle-aged and older people: a cross-sectional study[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11 (8): e992.
- [23] Su Y L, Kortylewski M. Beclin-1 as a neutrophil-specific immune checkpoint[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (12): 5079-5081.
- [24] Luo G, Li F, Li X, et al. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- κ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (5): 6605-6611.
- [25] Tong X, Ganta R R, Liu Z. AMP-activated protein kinase (AMPK) regulates autophagy, inflammation and immunity and contributes to osteoclast differentiation and function[J]. *Biol Cell*, 2020, 112 (9): 251-264.
- [26] 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.
- [27] Zhou X, Li J, Zhou Y, et al. Down-regulated ciRS-7/up-regulated miR-7 axis aggravated cartilage degradation and autophagy defection by PI3K/AKT/mTOR activation mediated by IL-17A in osteoarthritis[J]. *Aging*, 2020, 12 (20): 20163-20183.
- [28] Islam M A, Sooro M A, Zhang P. Autophagic regulation of p62 is critical for cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (5): 1405.
- [29] Berkamp S, Mostafavi S, Sachse C. Structure and function of p62/SQSTM1 in the emerging framework of phase separation[J]. *FEBS J*, 2021, 288 (24): 6927-6941.
- [30] Park J Y, Sohn H Y, Koh Y H, et al. Curcumin activates Nrf2 through PKC δ -mediated p62 phosphorylation at Ser351[J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 8430.
- [31] Jeong S J, Zhang X, Rodriguez-Velez A, et al. p62/SQSTM1 and selective autophagy in cardiometabolic diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31 (6): 458-471.
- [32] Sabbieti M G, Marchegiani A, Sufianov A A, et al. P62/SQSTM1 beyond autophagy: physiological role and therapeutic applications in laboratory and domestic animals[J]. *Life*, 2022, 12 (4): 539.
- [33] Shaik N A, Nasser K K, Alruwaili M M, et al. Molecular modelling and dynamic simulations of sequestosome 1 (SQSTM1) missense mutations linked to Paget disease of bone[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39 (8): 2873-2884.
- [34] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 164 (5): 896-910.
- [35] Lappas M. The adaptor protein p62 mediates nuclear factor κ B activation in response to inflammation and facilitates the formation of prolabor mediators in human myometrium[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24 (5): 762-772.
- [36] Michalski M N, Williams B O. A quest for clarity in bone erosion: the role of sequestosome 1 in Paget's disease of bone[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (24): 9542-9543.
- [37] Dural O, Ulusoy H E, Tikiz M A, et al. Effects of hormone replacement therapy on low bone mineral density in adolescents and young women with hypogonadism: comparison of oral and transdermal 17 beta-estradiol administration[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2022, 35 (6): 634-637.
- [38] Cheng L, Zhu Y, Ke D, et al. Oestrogen-activated autophagy has a negative effect on the anti-osteoclastogenic function of oestrogen[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (4): e12789.
- [39] Wang X Y, Jiao L Y, He J L, et al. Parathyroid hormone 1-34 inhibits senescence in rat nucleus pulposus cells by activating autophagy via the m-TOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18 (3): 2681-2688.
- [40] Zhu L, Chen J, Zhang J, et al. Parathyroid hormone (PTH) induces autophagy to protect osteocyte cell survival from dexamethasone damage[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4034-4040.
- [41] Bucay N, Sarosi I, Dunstan C R, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification[J]. *Genes Dev*, 1998, 12 (9): 1260-1268.
- [42] Zhao H, Sun Z, Ma Y, et al. Antiosteoclastic bone resorption activity of osteoprotegerin via enhanced AKT/mTOR/ULK1-mediated autophagic pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (3): 3002-3012.
- [43] Rakha A, Umar N, Rabail R, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids: a review[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 156: 113945.
- [44] Nejabati H R, Roshangar L. Kaempferol: a potential agent in

- the prevention of colorectal cancer [J]. *Physiol Rep*, 2022, 10 (20): e15488.
- [45] Imran M, Rauf A, Shah Z A, et al. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: a comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2019, 33 (2): 263-275.
- [46] 袁真, 闵璐, 王恺, 等. 杜仲黄酮类 3 种药物成分治疗大鼠骨质疏松的比较研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24 (2): 244-248.
- Yuan Z, Min J, Wang K, et al. Effects of different pharmacological components of eucommia ulmoides flavonoids on postmenopausal osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2018, 24 (2): 244-248.
- [47] Kim C J, Shin S H, Kim B J, et al. The effects of kaempferol-inhibited autophagy on osteoclast formation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (1): 125.
- [48] Wang Q L, Huo X C, Wang J H, et al. Rutin prevents the ovariectomy-induced osteoporosis in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (8): 1911-1917.
- [49] Xiao Y, Wei R, Yuan Z, et al. Rutin suppresses FNDC1 expression in bone marrow mesenchymal stem cells to inhibit postmenopausal osteoporosis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (10): 6680-6690.
- [50] Li G, Rao H, Xu W. Puerarin plays a protective role in chondrocytes by activating Beclin1-dependent autophagy [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85 (3): 621-625.
- [51] He C, Wang Z, Shi J. Pharmacological effects of icariin [J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 179-203.
- (收稿日期: 2023-09-09)
(本文编辑: 洪悦民)

