风湿免疫科常见病的最新用药进展专题

·综 述·

糖皮质激素性骨质疏松症发病机制的研究进展

王泽昊[1]，孙东倩[1]，李天佐[1]，夏光涛[2]，唐 勇[3*]
（1. 潍坊医学院临床医学院，山东潍坊 261042；2. 山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科，山东济南 250021；
3. 潍坊市人民医院保健科，山东潍坊 261000）

摘要：糖皮质激素性骨质疏松症（glucocorticoid osteoporosis，GIOP）是继发性骨质疏松症（secondary osteoporosis）最常见的表现形式，对患者健康可造成严重不良影响。GIOP 的病理机制较复杂，糖皮质激素对成骨细胞、破骨细胞、骨细胞的影响各不相同，目前 GIOP 发病机制尚不完全明确。现就近年来 GIOP 发病机制研究进展作一综述，以明确 GIOP 治疗方法，从而能开发新型、有效的治疗手段，对减轻个人及社会的经济负担具有重要意义。

关键词：糖皮质激素；骨质疏松；骨细胞
中图分类号：R587.1；R681 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）01-0005-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.002

Research progress on pathological mechanism of glucocorticoid osteoporosis

WANG Zehao[1], SUN Dongqian[1], LI Tianzuo[1], XIA Guangtao[2], TANG Yong[3*]
（*1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261042, Shandong Province, China;
2. Department of Rheumatology and Immunology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China; 3. Department of Health Care, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China*）

Abstract: Glucocorticoid osteoporosis（GIOP） is the most common manifestation of secondary osteoporosis, which can cause serious adverse effects of the patients' health. The pathological mechanism of GIOP is complex. The effects of glucocorticoids on osteoblasts, osteoclasts and osteoblasts are different. At present, the understanding of GIOP is not completely clear. This paper reviewed the research progress on the pathogenesis of GIOP in recent years to help clarify the treatment methods of GIOP and develop new and effective treatment methods, which is of great significance to reduce the economic burden of individuals and society.

Key words: glucocorticoid; osteoporosis; bone cell

现今，糖皮质激素在临床上被广泛应用，包括自身免疫性疾病、器官移植及血液系统疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病等的治疗。据统计全球每年约有 0.5% ～ 2.0% 的患者接受长期糖皮质激素的治疗[1]，然而长期应用外源性糖皮质激素会对人体健康造成严重不良影响，如糖皮质激素性骨质疏松症（glucocorticoid osteoporosis，GIOP）则是骨质疏松症（osteoporosis）最常见的继发性病因及医源性病因[2]。脆性骨折（fragility fracture）是 GIOP 相关的最常见的严重不良事件[3]，亦是患者致残、致死的重要原因之一。然而，我们对 GIOP 发病机制的认识尚不完全明确。现就近年来 GIOP 发病机制研究进展作一综述，有助于明确 GIOP 治疗方法以及开发新型、有效的治疗手段，对减轻个人及社会的经济负担具

收稿日期：2021-10-13
作者简介：王泽昊，硕士研究生，研究方向：风湿免疫疾病诊治。
通信作者：唐勇，主任医师，研究方向：风湿免疫疾病诊治。
基金项目：山东省自然科学基金面上项目：miR-326与Th17/Treg、APE、Ref-1相互作用对自身免疫性肝炎影响研究（ZR2021MH265）

有重要意义。

1 糖皮质激素对骨细胞的直接作用

糖皮质激素会促进破骨细胞生成，抑制成骨细胞产生，刺激骨细胞、成骨细胞凋亡，使骨细胞数目减少、骨吸收增加及骨密度降低，最终导致骨质疏松症。GIOP 的严重程度和骨折风险随着应用糖皮质激素的剂量和持续时间的增加而增加，与较小的累积剂量（＜ 1 000 mg）相比，累积剂量≥ 1 000 mg 与骨折相关性更强 [4]。

1.1 糖皮质激素对成骨细胞的影响

糖皮质激素可通过减少成骨细胞谱系细胞的复制减少其数目，并通过减少可能分化为成熟成骨细胞的细胞池影响成骨细胞分化及功能 [5-6]。糖皮质激素对成骨细胞信号通路有几种直接影响，如 Wnt/β- 联蛋白信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator activated receptor，PPAR）γ2、Kruppel 样因子（Kruppel like factor，KLF）15，CCAAT/ 增强子结合蛋白（CCAAT enhancer-binding protein，CCAAT/EBP，C/EBP）α 及脂肪细胞脂肪酸结合蛋白（adipocyte fatty acid binding protein，AP）2[7]。糖皮质激素主要通过抑制 Wnt/β- 联蛋白信号通路以直接影响骨形成，同时通过上调 PPARγ2、KLF15、C/EBPα 和 AP2[8]，使多功能前体细胞减少向成骨细胞的分化，进而减少成骨细胞数量。

糖皮质激素可诱导成骨细胞的前体骨髓基质细胞向脂肪细胞表型分化 [9-11]。其机制包括诱导 C/EBP 家族的核因子 [12] 及 PPARγ2，两者在脂肪的形成中均起到重要作用 [13]。糖皮质激素抑制成骨细胞分化的另一种机制是通过抑制 Wnt/β- 联蛋白信号传导 [14]，Wnt 信号是成骨细胞生成的关键调节器 [15]，Wnt/β- 联蛋白信号具有阻碍破骨细胞分化和增强成骨细胞分化的作用。当 Wnt 不存在时，β- 联蛋白被糖原合成酶激酶 3β（glycogen synthetase kinase-3β，GSK-3β）磷酸化，然后被泛素化降解；当 Wnt 存在时，与低密度脂蛋白受体相关蛋白（low density lipoprotein receptor related protein，LRP）-5 及 LRP-6 的共受体结合，从而抑制 GSK-3β 活性。而当 GSK-3β 失活时，稳定的 β- 联蛋白与转录因子结合以调节基因表达 [14]。因此，Wnt/β- 联蛋白信号的缺失可导致成骨细胞数目减少，并促进了破骨细胞的形成。

Dickkopf 是一种的拮抗剂，Wnt 共受体 LRP-6 的细胞外片段可结合 Dickkopf，阻止 Wnt 与其受体复合物结合。而糖皮质激素可增强 Dickkopf 的表达，并将 GSK-3β 维持在活性状态，最终导致 β- 联蛋白的失活 [15-16]。糖皮质激素还可影响胰岛素样生长因子（insulin like growth factor，IGF）1 基因及其结合蛋白，并影响Ⅰ型胶原蛋白的合成，使胶原蛋白酶产生增加。其中Ⅰ型胶原蛋白是骨基质蛋白的主要组成成分 [13]，而 IGF 刺激骨胶质合成，独立影响骨基质形成和细胞复制。Ⅰ型胶原蛋白及 *IGF1* 基因及其结合蛋白的减少，两者共同作用导致可用于矿化的骨胶质减少 [17-18]。

骨髓间充质干细胞（bone mesenchymal stem cell，BMSC）是一种具备多向分化能力的成体干细胞 [19]，在一定环境和培养条件下，可诱导分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞、神经细胞及血管内皮细胞等 [20-21]。因此，BMSC 对骨骼发育及骨转换至关重要。近年研究显示，Notch 信号通路与 BMSC 的增殖、分化与凋亡密切相关，在骨代谢起到重要作用，当其出现异常时可发生骨骼发育不良（skeletal dysplasia）、骨质疏松（osteoporosis）、骨质软化症（osteomalacia）等疾病 [22]。Notch 的表达增加与骨生成减少有关，在糖皮质激素的刺激下，Notch 的生成亦可增加 [23]。最近的一项研究表明，糖皮质激素抑制成骨细胞中 Notch 靶基因 *HEY1*、*HEY2* 及 *HEYL* 的表达，且 *HEY2*、*HEYL* 已被证明可增加骨量 [24]。暴露于生理剂量糖皮质激素的成骨细胞可通过诱导自噬，导致成骨细胞活力增强，而高剂量的糖皮质激素则通过诱导细胞凋亡，导致成骨细胞活力降低 [25]。

1.2 糖皮质激素对破骨细胞的影响

破骨细胞在两种必需的细胞因子［巨噬细胞集

落刺激因子（macrophage colony stimulating factor，MCSF）及核因子 -κB 受体激活剂（nuclear factor-κB receptor activator，RANκ）］的影响下分化[26-27]。MCSF 是来自成骨细胞的旁分泌因子，可增强破骨细胞的分化和活性，糖皮质激素可影响其表达增强。RANκ 配体（RANκ ligand，RANκL）- 骨保护素（osteoprotegerin，OPG）信号通路亦受糖皮质激素的影响[27-28]。OPG 对 RANκL 有极强的抑制作用，可影响 RANκL 与 RANκ 结合，故糖皮质激素对破骨细胞的作用主要通过改变 RANκL 和 OPG 的平衡而实现。糖皮质激素通过在基质细胞和成骨细胞中增强 MCSF 和 RANκL 的表达，降低 OPG 的表达，诱导 RANκL 与 OPG 比值增加[20]。糖皮质激素还可增强白介素（interleukin，IL）-6 的表达，抑制干扰素 -β 的表达，减少成熟破骨细胞的凋亡[29-30]。故在糖皮质激素的影响下，破骨细胞生成数量增加、凋亡数量减少及活性增强[31]。

1.3 糖皮质激素对骨细胞的影响

骨细胞对调节成骨细胞及破骨细胞的活性发挥着核心作用，可调节骨组织的构成及信号通路传导。糖皮质激素可诱导骨细胞凋亡，并破坏骨骼的应力传感功能以及骨细胞腔隙周围骨组织的弹性模量，对骨骼造成永久不良影响，最终导致关节塌陷[32]。同时，糖皮质激素可使血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）表达下降，使骨骼血管生成作用、水合作用及骨强度降低[33]。糖皮质激素可抑制腔隙 - 微管内液体的流动，并通过骨细胞凋亡影响骨强度[34-35]。此外，糖皮质激素亦可能通过抑制 Wnt 信号通路，诱导骨细胞产生菌核蛋白和 Dickkopf 相关蛋白 1，从而损害成骨细胞的功能，然而这种机制有待进一步研究。

2 糖皮质激素对骨代谢的间接影响

糖皮质激素可通过对人体产生的各种激素（如促性腺激素、甲状旁腺激素等）和细胞因子（如 IL-6、VEGF 等）的作用，对骨组织的代谢产生间接影响。

2.1 糖皮质激素对钙平衡的影响

有研究显示，糖皮质激素可通过抵抗维生素 D 的作用和减少十二指肠中特定钙通道的表达以抑制钙在胃肠道中的吸收[34]，亦可抑制肾小管对钙的重吸收。这些低钙刺激可能导致破骨细胞活力增强，甚至引发继发性甲状旁腺功能亢进（secondary hyperparathyroidism），综合作用诱导骨钙释放，导致钙离子浓度代偿性升高。

2.2 糖皮质激素对促性腺激素的影响

糖皮质激素可抑制促性腺激素分泌，导致雌激素和睾丸激素分泌减少，相关细胞因子增加，增强骨吸收[36]。

2.3 糖皮质激素对 VEGF 的影响

VEGF 在骨组织的形成与修复过程中发挥着重要作用，因此 VEGF 亦是骨形成因子[33]。VEGF 可直接增强成骨细胞的活性，刺激其分化，抑制其凋亡，同时可刺激骨骼血管的生成。糖皮质激素主要通过抑制 VEGF 的活性以影响骨血管的产生，阻碍内皮细胞形成血管、为骨组织提供营养以及排除代谢产物[37-38]。成骨细胞由骨祖细胞分化而来，Kusumbe 等[39] 和 Ramasamy 等[40] 的研究证实，在小鼠骨组织中存在一种 H 亚型血管，大量骨祖细胞围绕其生存[41-42]。申前进等[38] 的研究表明，长期应用糖皮质激素可使 H 型血管数目减少。故人体内成骨细胞及软骨细胞会刺激 VEGF 的分泌，使 H 型血管数目增加，促进骨组织形成[43-44]。

2.4 激活成骨细胞局部肾素 - 血管紧张素系统（renin angiotensin system，RAS）

骨血流量增加可刺激骨量增多、骨强度增加及骨折愈合[45]。血管紧张素（angiotensin，Ang）Ⅱ可上调 VEGF，激活血管炎症，刺激血管内皮形成，同时还可降低成骨细胞活性[46-47]。已证实 Ang Ⅱ可减少骨对钙的吸收[48]，故局部 RAS 对骨组织的形成及骨密度具有重要影响。有研究表明，糖皮质激素可刺激成骨细胞，升高局部 RAS 水平[49]，故笔者推测局部 RAS 激活可能是 GIOP 的原因之一。

此外，糖皮质激素激活 RAS 可使 *RUNX2* 基因水平下调[50]，*RUNX2* 基因作为成骨细胞分化特异性转录因子及骨形成的重要因子，可促进促成骨全化细胞因子的表达。糖皮质激素引起骨局部血流量减少，以及 *RUNX2* 基因参与骨代谢相关通路的机制仍需进一步研究。

2.5 糖皮质激素对骨骼肌的影响

骨骼肌是糖皮质激素对人体作用的重要靶点，糖皮质激素对骨骼肌代谢有着重要的调控作用。过量使用糖皮质激素可使骨骼肌代谢失衡，诱发骨骼肌萎缩及近端肌无力，导致应力减弱而直接降低骨强度[51]。故除糖皮质激素对骨细胞的直接作用外，其对肌肉的分解代谢作用可能亦会导致骨质疏松及骨折风险增加。

2.6 自噬（autophagy）

研究显示，自噬在维持骨代谢中具有重要作用，细胞自噬可能与骨质疏松的发生发展密切相关。BMSC 是骨组织细胞的原始细胞，BMSC 向成骨细胞分化是骨形成的重要基础。近年来的研究提示，自噬是 BMSC 的一种保护机制[52]。患者应用高剂量糖皮质激素时，自噬相关指标 LC3 表达减少，成骨细胞自噬活性下降[53-54]，从而导致成骨细胞生存能力下降，加剧骨量丢失。然而，自噬与成骨细胞分化不良间的关系目前尚未完全明确。

3 结语

糖皮质激素还可抑制 IGF1 的表达。IGF1 通过刺激Ⅰ型胶原蛋白合成，促进骨形成，抑制骨胶原降解及成骨细胞凋亡[55-56]。甲状旁腺激素可逆转糖皮质激素对成骨细胞 IGF1 表达的影响，这一观察结果可能有助于解释甲状旁腺激素可有效治疗 GIOP 的原因[57]。

糖皮质激素分别通过经典 Wnt/β- 联蛋白信号通路和 RANκ、RANκL-OPG 信号通路调控成骨细胞骨形成及破骨细胞的骨吸收作用。骨形成及骨吸收的失衡导致 GIOP 的发生。此外，糖皮质激素可通过间接影响性腺激素、神经肌肉系统及局部骨组织 RAS，进而影响血管内皮细胞、干扰骨代谢，增加骨折风险。同时 GIOP 的发病相关分子信号通路、自噬及各通路信号间的交联与作用亦对 GIOP 影响较大，但仍需进一步探究 GIOP 的发病机制，以帮助研发更多、更佳的新型治疗方案。

参考文献：

[1] Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(1): 3-14.

[2] Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis update[J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(4): 388-393.

[3] Yang YJ, Zhu Z, Wang DT, *et al*. Tanshinol alleviates impaired bone formation by inhibiting adipogenesis *via* KLF15/PPARγ2 signaling in GIO rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(4): 633-641.

[4] Yamauchi M. Secondary osteoporosis. Glucocorticoid excess-related osteoporosis[J]. Clin Calcium, 2018, 28(12): 1635-1640.

[5] Amiche MA, Abtahi S, Driessen JH, *et al*. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study[J]. Arch Osteoporos, 2018, 13(1): 1-10.

[6] Shen GY, Ren H, Shang Q, *et al*. Let-7f-5p regulates TGFBR1 in glucocorticoid-inhibited osteoblast differentiation and ameliorates glucocorticoid-induced bone loss[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(10): 2182-2187.

[7] 赵锐，王译晗，朱悦，等. 调控成骨细胞分化的信号通路及细胞因子研究进展 [J]. 中国医学创新，2021, 18(5): 171-176.

[8] Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update[J]. Endocrine, 2018, 61(1): 7-16.

[9] Meszaros K, Patocs A. Glucocorticoids Influencing Wnt/β-catenin pathway; multiple sites, heterogeneous effects[J]. Molecules, 2020, 25(7): 1489.

[10] Han L, Wang B, Wang R, *et al*. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 377.

[11] Kato T, Khanh VC, Sato K, *et al*. Elevated expression of Dkk-1 by glucocorticoid treatment impairs bone regenerative capacity of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. Stem

Cells Dev, 2018, 27(2): 85-99.

[12] Smith A, Yu X, Yin L. Diazinon exposure activated transcriptional factors CCAAT-enhancer-binding proteins α(C/EBPα) and peroxisome proliferator-activated receptor γ(PPARγ) and induced adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes[J]. Pestic Biochem Physiol, 2018, 150: 48-58.

[13] Nishimura R, Hata K, Kida J. Regulation of osteoblasts and chondrocytes by Wnt signaling[J]. Clin Calcium, 2019, 29(3): 299-307.

[14] Glass 2nd DA, Bialek P, Ahn JD, *et al*. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation[J]. Dev Cell, 2005, 8(5): 751-764.

[15] Reinhold S, Blankesteijn WM. Wnt/β-Catenin inhibitor dickkopf 1: a novel predictor for cardiovascular and cerebrovascular events[J]. Arterioscl Throm Vas, 2019, 39(2): 121-123.

[16] Holdsworth G, Greenslade K, Jose J, *et al*. Dampening of the bone formation response following repeat dosing with sclerostin antibody in mice is associated with up-regulation of Wnt antagonists[J]. Bone, 2018, 107: 93-103.

[17] Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, *et al*. Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms[J]. J Biol Chem, 1995, 270(44): 26607-26612.

[18] 王玲 , 袁伟杰 , 谷立杰 , 等 . 糖皮质激素诱导胰岛素样生长因子 1 降低对原发性肾病综合征患者骨代谢的影响 [J]. 中华肾脏病杂志 , 2011, 27(2): 82-86.

[19] Dong CL, Liu XH, Wu L. Research and development of osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Chin J Orthopa Trauma, 2019, 32(3): 288-292.

[20] 雷乐 , 张玲莉 , 杨杰 . Notch 信号通路在骨髓间充质干细胞及骨代谢疾病中的功能研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志 , 2020, 26(9): 1364-1369.

[21] Wang J, Liu S, Li J, *et al.* Roles for miRNAs in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 197.

[22] 王新伟 , 赵英杰 , 常艳 , 等 . 间充质干细胞治疗骨关节炎软骨损伤 : 作用、应用与问题 [J]. 中国组织工程研究 , 2021, 25(31): 5053-5058.

[23] 徐莹 , 田野 . 糖皮质激素影响间充质干细胞成骨分化的实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志 , 2019, 25(4): 493-496.

[24] Zanotti S, Yu J, Adhikari S, *et al.* Glucocorticoids inhibit notch target gene expression in osteoblasts[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(7): 6016-6023.

[25] Zhang S, Liu Y, Liang Q. Low-dose dexamethasone affects osteoblast viability by inducing autophagy *via* intracellular ROS[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 4307-4316.

[26] Fukuma Y, Sakai E, Komaki S, *et al*. Rutaecarpine attenuates osteoclastogenesis by impairing macrophage colony stimulating factor and receptor activator of nuclear factor κB ligand-stimulated signalling pathways[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45(8): 863-865.

[27] Abe T, Sumi K, Kunimatsu R, *et al*. The effect of mesenchymal stem cells on osteoclast precursor cell differentiation[J]. J Oral Sci, 2019, 61(1): 30-35.

[28] Luo G, Li F, Li X, *et al*. TNF-α and RANκL promote osteoclastogenesis by upregulating RANκ *via* the NF-κB pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6605-6611.

[29] 王玲 , 袁伟杰 , 谷立杰 , 等 . 糖皮质激素诱导胰岛素样生长因子 1 降低对原发性肾病综合征患者骨代谢的影响 [J]. 中华肾脏病杂志 , 2011, 27(2): 82-86.

[30] 于超平 , 姚建晗 , 高原 , 等 . 白细胞介素 -6 与骨质疏松相关研究进展 [J]. 新乡医学院学报 , 2017, 34(11): 1040-1043.

[31] Figliomeni A, Signorini V, Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(6): 948-958.

[32] Zhou M, Liu L, Xu Y, *et al.* Effects of osteoblast autophagy on glucocorticoid-induced femoral head necrosis[J]. Jt Dis Relat Surg, 2020, 31(3): 411-418.

[33] Buettmann EG, Mckenzie JA, Migotsky N, *et al.* VEGFA from early osteoblast lineage cells(Osterix+) is required in mice for fracture healing[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(9): 1690-1706.

[34] Zhu Z, Li S, Yu H, *et al*. Correlation between continuation of glucocorticoid treatment and risk of femoral head collapse: a retrospective cohort study of patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head after hip-preserving interventions[J]. Orthopade, 2021, 50(2): 143-149.

[35] Deng J, Silver Z, Huang E, *et al*. The effect of calcium and vitamin D compounds on bone mineral density in patients undergoing glucocorticoid therapies: a network meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(2): 725-734.

[36] 胡斌 . Tomatidine 通过调控破骨细胞分化减少雌激素缺乏导致的骨量丢失的实验研究 [D]. 浙江杭州 : 浙江大学 , 2019.

[37] Lu Y, Yu Q, Guo W, *et al*. Effect of glucocorticoids on the

function of microvascular endothelial cells in the human femoral head bone[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(3): 345-353.

[38] 申前进, 吕珊, 阳文新, 等. 糖皮质激素通过抑制内皮细胞形成骨血管导致骨质疏松的实验研究[J]. 颈腰痛杂志, 2019, 40(6): 727-731.

[39] Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone[J]. Nature, 2014, 507(7492): 323-328.

[40] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Wang L, *et al*. Endothelial Notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone[J]. Nature, 2014, 507(7492): 376-380.

[41] Lu J, Zhang H, Cai D, *et al*. Positive-feedback regulation of subchondral H-type vessel formation by chondrocyte promotes osteoarthritis development in mice[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(5): 909-920.

[42] Zhang J, Pan J, Jing W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration[J]. Cell Prolif, 2020, 53(9): e12874.

[43] 叶香兰, 黄志强, 付长龙, 等. H型血管在治疗骨质疏松症中的调节作用探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(11): 43-47.

[44] Chien SY, Tsai CH, Liu SC, *et al*. Noggin inhibits IL-1β and BMP-2 expression, and attenuates cartilage degeneration and subchondral bone destruction in experimental osteoarthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 927.

[45] Prisby RD, Ramsey MW, Behnke BJ, *et al*. Aging reduces skeletal blood flow, endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide bioavailability in rats[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(8): 1280-1288.

[46] Mo C, Ke J, Zhao D, *et al*. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism[J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(6): 772-779.

[47] Akagi T, Mukai T, Mito T, *et al*. Effect of angiotensin Ⅱ on bone erosion and systemic bone loss in mice with tumor necrosis factor-mediated arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4145.

[48] 赵志平, 王向宇, 潘慧, 等. 血管紧张素转换酶在骨疾病中的作用与机制研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(11): 2155-2158.

[49] 朱伟东, 杨佩, 刘晓辉, 等. ACEI对糖皮质激素处理的成骨细胞局部RAS的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(4): 549-553.

[50] 陈伟健, 晋大祥, 谢炜星, 等. *Runx2*基因参与骨代谢相关通路的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(4): 557-560.

[51] 黄蓓, 刘隆福, 蒋铁建. 糖皮质激素与肌少症[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(5): 486-492.

[52] 万永鲜. 自噬对骨质疏松间充质干细胞成骨分化能力的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017: 1-85.

[53] Wang L, Heckmann BL, Yang X, *et al*. Osteoblast autophagy in glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 3207-3215.

[54] Wang T, Liu X, He C. Glucocorticoid-induced autophagy and apoptosis in bone[J]. Apoptosis, 2020, 25(3): 157-168.

[55] Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021: 111052.

[56] Wu L, Zhang G, Guo C, *et al*. Intracellular Ca^{2+} signaling mediates IGF-1-induced osteogenic differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527(1): 200-206.

[57] Qiu T, Crane JL, Xie L, *et al*. IGF-I induced phosphorylation of PTH receptor enhances osteoblast to osteocyte transition[J]. Bone Res, 2018, 6: 5.

(编辑：虞 瑛)