

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.039

· 专论与综述 ·

氧化损伤和微重力致骨质疏松症的研究进展*

李爽¹ 李丽^{1Δ} 魏力军^{1Δ} 吴琼¹ 李炳生²

(1 哈尔滨工业大学生命科学与技术学院 黑龙江 哈尔滨 150080;

2 哈尔滨工业大学基础与交叉科学研究院 黑龙江 哈尔滨 150080)

摘要:伴随着人口老龄化日益严重,骨质疏松症作为“悄无声息的流行病”逐渐引起人们的注意。氧化损伤和力学刺激是造成骨质疏松的两个主要原因。一方面氧化损伤可通过刺激 FoxOs 信号通路抑制成骨细胞分化,造成骨质疏松,另一方面机体在长期缺乏负荷刺激时也会发生废用性骨丢失,二者之间存在着紧密的联系。Nrf2 作为细胞应对氧化损伤的主要防御机制,可调控多种抗氧化蛋白酶转录,在氧化损伤所造成的骨质疏松中扮演着重要角色。本文综述了氧化损伤和微重力造成骨质疏松的机制以及 Nrf2 对抗氧化损伤的调节和对修复骨质发育的影响。

关键词:微重力;氧化损伤;骨质疏松;Nrf2

中图分类号:Q593;R68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)07-1376-04

Research Progress of the Oxidative Injury and Microgravity Induced Osteoporosis*

LI Shuang¹, LI Li^{1Δ}, WEI Li-jun^{1Δ}, WU Qiong¹, LI Bing-sheng²

(1 School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang, 150080, China;

2 Academy of Fundamental and Interdisciplinary Sciences, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang, 150080, China)

ABSTRACT: With growing an aging population, the osteoporosis, also called "silent epidemic" has been paid more and more attention. Both oxidative damage and mechanical stimulation are the main reasons to induce osteoporosis. On the one hand, the oxidative damage can lead to osteoporosis by stimulating FoxOs signals to inhibit osteoblast differentiation, on the other hand, the disuse bone loss can also occur due to lack of load force stimuli with time. There is a close correlation between them. Nrf2 is a main defense mechanism against oxidative damage in cells, which can control various antioxidant protease transcription and plays an important role in the osteoporosis caused by oxidative damage. In this paper, we will review the mechanism of the microgravity and oxidative damage to cause the osteoporosis. The Nrf2 how to regulate and control the oxidative damage, as well as the effects on rehabilitating the bone development is also introduced.

Key words: Micro-gravity; Oxidative damage; Osteoporosis; Nrf2

Chinese Library Classification(CLC): Q593; R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1376-04

前言

骨质疏松(Osteoporosis, OP)是最为常见的一类骨科疾病。截止至 2013 年,我国 40 岁以上人群骨质疏松患病率已达 13.2%^[1]。骨组织(Osseous tissue)是由细胞、纤维和基质构成的特殊的结缔组织,基质中的大量钙盐沉积,使骨组织具有一定硬度以起支撑作用构成骨骼系统。骨质疏松是以单位体积内骨组织减少为特征的代谢性骨科疾病,骨组织的减少主要由骨吸收增多所致^[2]。

骨骼系统主要由骨细胞、成骨细胞、破骨细胞和骨髓基质细胞组成,并处于成骨细胞和破骨细胞介导的骨形成和骨吸收的动态平衡中,氧化损伤和力学因素是打破骨代谢平衡的两大原因^[3]。机体处于稳态时,骨骼系统保持完整的结构,并能正常地发挥对机体的机械支撑作用。一旦经受外界刺激,骨代谢平衡被打破,则会导致骨质疏松。

1 骨质疏松的临床及检测

骨质疏松的临床表现为骨骼疼痛、骨脆性增加和易骨折

* 基金项目:国家自然科学基金项目(11474076)

作者简介:李爽(1992-),女,硕士研究生,主要研究方向:空间生物学与发育生物学,电话:18246885840, E-mail: eaglelishuang@163.com

Δ 通讯作者:李丽(1977-),女,博士,副教授,主要研究方向:发育生物学和转基因斑马鱼模型研究,

E-mail: lilili@hit.edu.cn, 电话: 18646301399;

魏力军(1970-),女,博士,教授,主要研究方向:空间生物学和航天医学, E-mail: weilijun@hit.edu.cn, 电话: 13703624138

(收稿日期:2017-05-21 接受日期:2017-06-15)

等,主要分为两种:原发性骨质疏松和继发性骨质疏松。原发性骨质疏松有两类,一类是老年性骨质疏松,另一类是绝经后骨质疏松。老年性骨质疏松主要发生于60周岁以后,是衰老引起的氧化损伤所造成的^[9]。绝经后骨质疏松症多见于50周岁绝经后妇女,由于身体中雌激素水平下降,骨吸收作用加强而导致的^[9]。继发性骨质疏松包括的种类较多,主要有内分泌代谢性骨质疏松,药物性骨质疏松,营养缺陷性骨质疏松和废用性骨质疏松。内分泌代谢性骨质疏松主要由内分泌代谢疾病,如糖尿病诱发青少年和成人骨质疏松,表现为骨矿物质密度、骨标记物、甲状旁腺素(Parathyroid hormone, PTH)和胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor 1, IGF1)含量降低,而破骨细胞分化因子(Receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、骨源性碱性磷酸酶(NBAP)和骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)含量升高^[6]。这表示骨组织钙盐沉积不足,即骨吸收能力较高。药物性骨质疏松主要由于治疗疾病时服用糖皮质激素、免疫抑制剂、肝素、抗癌药、甲状腺激素等造成的。以糖皮质激素为例,高剂量的糖皮质激素会抑制成骨细胞的增殖和分化,可在病情允许的情况下尽量降低药物剂量,同时辅以抗骨质疏松药物和适当运动来缓解^[7]。营养缺陷性骨质疏松主要是由于钙、磷元素和维生素摄入不足导致骨钙排出,这种骨质疏松可通过补充元素来治疗和预防。废用性骨质疏松多发于空间飞行,截瘫和长期卧床,由于骨系统长时间缺少负荷力刺激,骨代谢失衡而导致骨丢失^[8]。

RANKL是由成骨细胞和骨髓基质细胞分泌的NF- κ B受体激活剂RANK(Receptor activator of NF- κ B)的配体,RANKL与破骨细胞和破骨细胞前体细胞表面RANK结合后,促进破骨细胞前体细胞分化,诱导破骨细胞增殖和活化,并抑制其凋亡。成骨细胞分泌的OPG,可抑制破骨细胞活性,OPG竞争性地与RANKL结合,抑制RANKL与RANK之间的结合^[9]。体内诸多激素和因子均通过影响OPG和RANKL的表达来调节骨吸收,RANKL/OPG的比值是破骨细胞数量和活性的关键因素和检测骨质疏松性状显著的指标^[10,11]。目前已知的能对骨代谢产生明显影响的因素如缺乏力学刺激,糖皮质激素,VD3等都主要作用于骨髓基质细胞和成骨细胞,细胞将这些刺激转化为RANKL和OPG信号输出来调节骨代谢。ROS促进成骨细胞凋亡的同时也促进RANKL与RANK结合,从而激活NF- κ B/JNK通路诱导破骨细胞转录因子表达,抑制OPG表达,加速骨吸收^[12]。

目前常用的骨质疏松检测指标分两方面,分别是与骨形成有关的指标:骨碱性磷酸酶,骨钙素(Osteocalcin, OC)和骨保护素/RANKL/RANK调节通路成员等;和与骨吸收有关的指标:羟脯氨酸(Hydroxyproline, HOP),抗酒石酸酸性磷酸酶(Tartrate-resistant acidphosphatase, TRACP),吡啶啉和脱氧吡啶啉(Pyridinoline, Pyr PYD, Deoxypyridinoline D, Pyr DPD)^[13]。这些指标能够灵敏、快速、特异性地诊断骨质疏松,也是骨质疏松动物模型中常用检测指标。

2 微重力与骨质疏松

随着人类对地球重力的适应,太空中的微重力环境不仅在宏观上影响这宇航员生活的物理环境和生理环境,也在微观上

影响着宇航员身体细胞内部的分子环境。空间飞行除了会导致生物体出现DNA损伤和类似加速衰老的表型,还会导致有机体快速骨丢失,这种现象与地面骨质疏松十分相似^[14,15]。二十世纪人们就发现空间中的微重力环境会影响宇航员的骨骼系统,导致废用性的骨质疏松,与地面骨质疏松相比空间中的骨丢失速度更快,丢失量也更多且不可地面恢复。

骨结构的形成是在生长发育时不断的骨代谢重建过程中,通过对外界环境刺激的适应而逐渐建立起的一种最适合其功能的建筑学结构,这一过程对力学刺激尤为敏感^[16]。Kobayashi等人发现力学刺激能促进细胞分泌OPG和RANKL调节骨代谢^[17]。若骨骼长期地缺乏力学刺激,就会发生废用性骨丢失。目前有三种模型常用于废用性骨质疏松的研究,分别是人长期卧床模型,鼠尾吊模型和各种骨细胞模型。对23.4岁的成年男子进行5周的水平卧床实验显示,髌骨损失量达3.2%,胫骨损失为0.7%,并且发生在小梁区的骨丢失多于发生在皮质区的骨丢失^[18]。研究人员利用人长期卧床模型和鼠尾吊模型来模拟空间中的微重力效应,发现快速的骨丢失现象也出现在模型中。利用模拟微重力回旋器在斑马鱼胚胎发育不同阶段处理早期胚胎发现,模拟微重力会造成斑马鱼体长缩短,颅骨矿化面积减少,副蝶骨弯曲,有孔,脊索骨化作用延迟,说明模拟微重力能够造成斑马鱼成骨作用减弱^[19]。模拟微重力条件能够抑制成骨细胞标志蛋白I型胶原(Coll10a1a),骨碱性磷酸酶等的表达,而破骨细胞相关的羧脯氨酸和胶原交联物则呈现正常或略微升高的状态^[20]。即模拟微重力所诱导的骨质疏松是通过降低骨形成,促进骨吸收两方面实现的。这些模型能够在一定程度上揭示微重力造成的骨丢失机制,为航空医学有关研究提供依据和思考。

3 氧化损伤与骨质疏松

3.1 氧化损伤造成骨质疏松的机制

雌激素的缺乏是造成绝经后妇女骨质疏松的主要原因,而如今越来越多的证据显示衰老导致的氧自由基(Reactive oxygen species, ROS)积累也是造成骨质疏松的关键因素^[21]。骨吸收加快,成骨作用减弱是骨质疏松的病理基础,正常的骨系统一旦接受外界因子如激素、氧自由基刺激,以及力学刺激的缺乏,都会发生骨质疏松^[22]。FoxOs是细胞中重要的抗氧化防御分子,可通过不同的激酶作用于不同磷酸化位点实现在核质之间的穿梭。ROS通过激活JNK通路来磷酸化FoxO,磷酸化的FoxO从胞质入核,启动核中FoxO介导的抗氧化酶类基因的转录,如超氧化物歧化酶(SOD),SOD能催化H₂O₂分解为H₂O和O₂,修复DNA损伤,延长细胞周期,从而弱化ROS的损伤作用^[23]。FoxO表达于早期间充质细胞,在经受ROS刺激时可将 β -catenin从Wnt信号通路中解离出来并与之结合,启动FoxO转录清除ROS,下调RANKL表达,促进破骨细胞凋亡和成骨细胞的增殖^[24,25]。随着年龄的增长,机体进入衰老状态,清除ROS的能力也逐渐退化,未清除的ROS可上调破骨细胞增殖分化相关基因并促进成骨细胞凋亡,导致骨密度减小,骨细胞数量减少。

骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)除了可定向分化为成骨细胞,还可分化为脂肪细胞和

软骨细胞。而 ROS 可降低 BMSCs 向成骨细胞分化的能力,同时还抑制成骨细胞的增殖,促进成骨细胞凋亡使成骨细胞数量减少。张岳等人研究发现同正常鼠相比衰老模型鼠的 BMSCs 中 ROS 和 MDA 含量上升,SOD 活性降低,同时存在细胞周期阻滞和分泌细胞因子能力下降的情况^[26]。Byun C 等人用 H₂O₂ 处理人骨髓基质细胞(hBMSC)发现,ROS 水平在处理组明显升高,引起的细胞损伤和 DNA 损伤更为明显^[27]。

综上,氧化损伤除了会影响机体的免疫和代谢能力,还可从去路和来路两个方面共同影响骨质发育。RANKL/OPG 通路可作为骨质疏松研究和防治的重要手段。若能从氧化损伤的修复方面着手骨质疏松的治疗或许能够开发新的治疗方法。

3.2 Nrf2 与骨质疏松的关系

核转录相关因子 2(NF-E2-related factor 2,NRF-2)是细胞应对亲电子试剂、ROS 和 RNS 刺激的关键因子,表达于成骨细胞,破骨细胞和骨细胞等多种细胞中^[28]。Nrf2 是亮氨酸拉链蛋白家族的一员,该家族有 4 个成员,其中 Nrf1 和 Nrf2 表达于几乎所有细胞中^[29]。细胞处于稳态时,Nrf2 与胞质中的 Keap1 结合,当细胞经受亲电子试剂攻击或 ROS 积累较多时,Nrf2 与 Keap1 解离,入核后 Nrf2 与核内 smaf 形成异二聚体,与抗氧化反应元件 ARE 结合,启动下游抗氧化酶类基因等的表达^[30]。近年研究显示 Nrf2-ARE 通路启动转录的下游基因有两百多个,包括血红素加氧酶(HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)、苯醌还原酶 1(NQO1)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、过氧化氢酶(CAT)等^[31,32]。这些抗氧化酶类可通过催化氧自由基转化为无毒物质或增加其亲水性的方式,促进其排出体外来发挥其抗氧化作用^[33]。

Nrf2 信号通路除了对癌症预防、延缓衰老方面有很大疗效外,在氧化还原失衡导致的骨质脆弱中也起着重要作用^[34]。Sun 等人将野生型小鼠和 Nrf2 基因敲除小鼠卵巢切除,Nrf2^{-/-}小鼠大腿骨小梁密度和脊椎骨的皮质区面积显著减小,RANKL 含量在 Nrf2^{-/-}显著增高,表明 Nrf2 的缺乏能够增强骨吸收作用^[35]。同时,Nrf2^{-/-}小鼠体内的骨源性细胞中 ROS 有所增加,刺激骨源性细胞产生向破骨细胞分化的趋势,并导致骨吸收增加,破坏骨微结构^[36,37]。Kim J 等人将 Nrf2 敲除小鼠培养三周后,发现小鼠体内成骨细胞数量比正常组减少 12 倍,BMSCs 数量也显著减少^[38]。Nrf2 对于诱导的骨质疏松也起重要作用,放射线(Ionizing radiation, IR)是重要的癌症治疗手段,然而 IR 治疗的一大副作用是通过氧化损伤途径引起患者骨质疏松。Rana T 等人用 IR 照射 Nrf2^{+/+}和 Nrf2^{-/-}小鼠后肢发现,IR 照射能够使骨体积,骨面积和骨密度以及骨细胞数量都显著减少。有趣的是,Nrf2^{-/-}小鼠本身不经 IR 照射骨结构就已明显减少,利用 NAC(ROS 清除剂)治疗后,对于 Nrf2^{+/+}组能够部分缓解骨质疏松,而 Nrf2^{-/-}组则不能^[39],这表明氧化损伤造成的骨质疏松可被 Nrf2 调节。

综上,Nrf2 对骨代谢的调控是双向的,Nrf2 表达不足时,细胞内抗氧化酶类表达降低,ROS 积累,促进破骨细胞增殖和分化,骨吸收作用增强;同时抑制成骨细胞活性,骨形成作用减弱^[40,41]。Nrf2 信号通路一方面可间接通过清除细胞内累积的 ROS 来截断 ROS 对细胞的损伤作用,另一方面可间接调节 RANKL/OPG 基因的表达来调控骨代谢,在骨代谢的平衡和调节过程中都起着十分关键的作用。这也预示着 Nrf2 可以作为

骨质疏松治疗的重要药物靶点。

4 结语

微重力和氧化损伤都能够诱导骨质疏松这一点毋庸置疑,是否微重力条件通过增强或导致氧化损伤作用而诱发骨质疏松这一点尚无定论。研究表明,Nrf2 作为细胞内源性氧化应激防御机制能够在一定程度上缓解氧化损伤,这为氧化损伤为主要病因的疾病治疗开启新的研究思路和治疗方法。Nrf2 在骨微结构的建成和骨代谢过程中起重要作用,也为骨质疏松的治疗和研究空间提示了新方向。

参考文献(References)

- [1] 韩亚军,帖小佳,伊力哈木·托合提. 中国中老年人骨质疏松症患病率的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7): 1129-1134
Han Ya-jun, Tie Xiao-jia, Yilihamu Tuoheti. Meta-analysis on the prevalence rate of osteoporosis in the middle-aged and elderly in China [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2014, 18 (7): 1129-1134
- [2] Nakamura M, Udagawa N, Matsuura S, et al. Osteoprotegerin Regulates Bone Formation through a Coupling Mechanism with Bone Resorption[J]. Endocrinology, 2003, 144(12): 5441-5449
- [3] Vatsa A, Smit TH, Klein-Nulend J. Extracellular NO signalling from a mechanically stimulated osteocyte[J]. Journal of Biomechanics, 2007, 40(1): S89-95
- [4] 李超,喻大军,杨枢. 原发性骨质疏松症非药物治疗的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2014, 30(4): 133-136
Li Chao, Yu Da-Jun, Yang Shu. The Updated Progress in the Study of Non-drug Treatment for Osteoporosis [J]. Journal of Baotou Medical College, 2014, 30(4): 133-136
- [5] Meng Xia-Ji, Qi Yu. Primary osteoporosis in postmenopausal women [J]. Maturitas, 2015, 82(3): 315-320
- [6] Tsentidis C, Gougiotis D, Kossiva L, et al. Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: a multivariate cross-sectional analysis [J]. Osteoporosis International, 2015, 1-13
- [7] Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis [J]. Rheumatic diseases clinics of North America, 2016, 42(1): 177-189
- [8] 宋淑军,司少艳,张建中,等.模拟微重力环境对骨代谢的影响[J].中国骨质疏松杂志, 2009, 15(6): 463-465
Song Shu-jun, Si Shao-yan, Zhang Jian-zhong, et al. Impact of simulated microgravity on bone metabolism [J]. Chin J Osteoporosis, 2009, 15(6): 463-465
- [9] Sigl V, Penninger JM. RANKL/RANK-from bone physiology to breast cancer[J]. Cytokine & growth factor reviews, 2014, 25(2): 205-214
- [10] Stolina M, Adamu S, Ominsky M, et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2005, 20(10): 1756-1765
- [11] Guerrini MM, Takayanagi H. The immune system, bone and RANKL [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2014, 561: 118-123
- [12] 易莉娟,田旭,宋国敏.氧化应激与糖尿病骨质疏松症相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 99-103
Yi Li-juan, Tian Xu, Song Guo-min. The study progress of the rela-

- tionship between the oxidative stress and diabetic osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(1): 99-103
- [13] Farahmand P, Marin F, Hawkins F, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Osteoporosis International, 2013, 24(12): 2971-2981
- [14] Li N, An L, Hang H. Increased Sensitivity of DNA Damage Response-Deficient Cells to Stimulated Microgravity-Induced DNA Lesions: e0125236[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0125236
- [15] 王振恒,赵建宁,王瑞.骨质疏松动物模型研究进展[J].中国骨质疏松杂志, 2012, 18(7): 656-662
Wang Zhen-heng, Zhao Jian-ning, Wang Rui. Research progress in osteoporotic models[J]. Chin J Osteoporos, 2012, 18(7): 656-662
- [16] 王力,赵文志,李斌,等.生长因子参与应力作用下骨重建[J].中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(33): 6198-6201
Wang Li, Zhao Wen-zhi, Li Bin, et al. Growth factor participates in bone reconstruction under stress[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(33): 6198-6201
- [17] Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, et al. Force-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression[J]. Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research, 2000, 15(10): 1924-1934
- [18] Rittweger J, Simunic B, Bilancio G, et al. Bone loss in the lower leg during 35 days of bed rest is predominantly from the cortical compartment[J]. Bone, 2009, 44: 612-618
- [19] Edsall SC, Franz-Odenaal TA. An Assessment of the Long-Term Effects of Simulated Microgravity on Cranial Neural Crest Cells in Zebrafish Embryos with a Focus on the Adult Skeleton: e89296 [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89296
- [20] 孙联文,庄逢源.微重力导致航天员骨质疏松的研究进展[J].中华航空航天医学杂志, 2004, 15(1): 54-58
Sun Lian-wen, Zhuang Feng-yuan. Researches of microgravity induced osteopenia in cosmonauts [J]. Chin J Aerospace Med, 2004, 15(1): 54-58
- [21] 王蓓,林启旺,白玉玲,等.氧化应激和骨代谢水平与老年原发性骨质疏松症间的相互关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 192-195
Wang Le, Lin Qi-wang, Bai Yu-ling, et al. The relationship between oxidative stress and bone turnover in the elder people with Osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(2): 192-195
- [22] Xu Zhong-shi, Wang Xin-yu, Xiao De-ming, et al. Hydrogen sulfide protects MC3T3-E1 osteoblastic cells against H₂O₂-induced oxidative damage-implications for the treatment of osteoporosis[J]. Free radical biology & medicine, 2011, 50(10): 1314-1323
- [23] 崔燎,杨亚军.FoxO / Wnt 通路在氧化应激介导的骨质疏松中的调控机制[J].中国药理学通报, 2013, 29(1): 27-30
Cui Liao, Yang Ya-jun. Regulation mechanism of FoxO/Wnt pathway in osteoporosis mediated by oxidative stress[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013, 29(1): 27-30
- [24] Bartell S, Kim H, Ambrogini E, et al. FoxO proteins restrain osteoclastogenesis and bone resorption by attenuating H₂O₂ accumulation [J]. Nature Communications, 2014, 5: 3773
- [25] Manolagas SC. From Estrogen-Centric to Aging and Oxidative Stress: A Revised Perspective of the Pathogenesis of Osteoporosis[J]. Endocrine Reviews, 2010, 31(3): 266-300
- [26] 张岳,余瑾,张艺,等.衰老可致间充质干细胞氧化损伤修复能力降低[J].中国组织工程研究, 2013, 17(10): 1801-1808
Zhang yue, Yu Jin, Zhang Yi, et al. Aging reduces oxidative damage repair ability of mesenchymal stem cells[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 17(10): 1801-1808
- [27] Byun C, Koh J, Kim DK, et al. α -lipoic acid inhibits TNF- α -induced apoptosis in human bone marrow stromal cells [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2005, 20(7): 1125-1135
- [28] Uruno A, Yagishita Y, Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system and diabetes mellitus [J]. Archives of biochemistry and biophysics, 2015, 566: 76-84
- [29] Dinkova-Kostova AT, Wang XJ. Induction of the Keap1/Nrf2/ARE pathway by oxidizable diphenols[J]. Chemico-Biological Interactions, 2011, 192(1): 101-106
- [30] Lu M, Ji J, Jiang Z, et al. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update [J]. Medicinal Research Reviews, 2016, 36(5): 924-63
- [31] 6330Kaspar J W, Niture S K, Jaiswal A K. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2009, 47(9): 1304-1309
- [32] Zenkov NK, Menshchikova EB, Tkachev VO. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system as a pharmacological target [J]. Biochemistry (Moscow), 2013, 78(1): 19-36
- [33] Munday R, Munday CM. Induction of Phase II Detoxification Enzymes in Rats by Plant-Derived Isothiocyanates: Comparison of Allyl Isothiocyanate with Sulforaphane and Related Compounds [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52(7): 1867-1871
- [34] Lee JH, Khor TO, Shu L, et al. Dietary phytochemicals and cancer prevention: Nrf2 signaling, epigenetics, and cell death mechanisms in blocking cancer initiation and progression [J]. Pharmacology and Therapeutics, 2013, 137(2): 153-171
- [35] Sun Y X, Xu A H, Yang Y, et al. Role of Nrf2 in bone metabolism[J]. Journal of Biomedical Science, 2014, 22(1): 1-7
- [36] Ibáñez L, Ferrándiz ML, Brines R, et al. Effects of Nrf2 deficiency on bone microarchitecture in an experimental model of osteoporosis [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 2014: 1-9
- [37] Hyeon S, Lee H, Yang Y, et al. Nrf2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2013, 65(6): 789-799
- [38] Kim J, Singhal V, Biswal S, et al. Nrf2 is required for normal postnatal bone acquisition in mice[J]. Bone Research, 2014, 2 (4): 231-240
- [39] Rana T, Schultz MA, Freeman ML, et al. Loss of Nrf2 accelerates ionizing radiation-induced bone loss by upregulating RANKL[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2012, 53(12): 2298-2307
- [40] 2Hyeon S, Lee H, Yang Y, et al. Nrf2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65: 789-799
- [41] 3Kanzaki H, Shinohara F, Kajiya M, et al. The Keap1/Nrf2 protein axis plays a role in osteoclast differentiation by regulating intracellular reactive oxygen species signaling [J]. J Biol Chem, 2013, 288(32): 23009