



啤酒花经抗氧化途径减轻A β 损伤成骨细胞作用研究

夏天爽, 刘晓燕, 蒋益萍, 李晓瑾, 王果平, 辛海量

Hops extract alleviates A β -injury to osteoblasts through antioxidant pathway

XIA Tianshuang, LIU Xiaoyan, JIANG Yiping, LI Xiaojin, WANG Guoping, XIN Hailiang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202103018>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

啤酒花及其活性成分黄腐酚抗糖皮质激素性骨质疏松的作用研究

Effects of *Humulus lupulus* L. and its active ingredient xanthohumol on preventing glucocorticoid-induced osteoporosis
药学实践杂志. 2021, 39(3): 221-225 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202102002

啤酒花抗骨质疏松的应用及展望

Application and prospect of *Humulus lupulus* L. in anti-osteoporosis
药学实践杂志. 2020, 38(6): 492-495 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202007063

啤酒花活性成分黄腐酚抗骨质疏松作用研究

Anti-osteoporotic study on xanthohumol, an active ingredient in *Humulus lupulus* L.
药学实践杂志. 2018, 36(3): 219-223 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.006

四烯甲萘醌保护成骨细胞氧化损伤的作用研究

Study on the protective effect of menatetrenone against the oxidative stress of osteoblasts
药学实践杂志. 2020, 38(6): 523-527 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005047

维生素K对成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收的影响

Effects of vitamin K on osteoblastic bone formation and osteoclastic bone absorption
药学实践杂志. 2020, 38(4): 340-345 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202001077

啤酒花HPLC指纹图谱研究

Study on fingerprint of *Hupulus lupulus* by HPLC
药学实践杂志. 2019, 37(1): 42-45,54 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.010



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

啤酒花经抗氧化途径减轻 A β 损伤成骨细胞作用研究

夏天爽¹, 刘晓燕¹, 蒋益萍¹, 李晓瑾², 王果平², 辛海量¹ (1. 海军军医大学药理学系生药学教研室, 上海 200433; 2. 新疆维吾尔自治区中药民族药研究所, 新疆 乌鲁木齐 830002)

[摘要] 目的 探讨啤酒花改善 β -淀粉样蛋白(A β)损伤成骨细胞的骨形成作用及其机制。方法 以新生 24 h Wistar 大鼠所分离的成骨细胞为研究对象, 用 A β_{1-42} 寡聚体对成骨细胞进行损伤, 并用啤酒花提取物进行药物干预。分别采用 MTT 法、碱性磷酸酶(ALP)活性检测以及茜素红染色法评价成骨细胞的增殖、分化及骨矿化水平, 流式细胞仪检测成骨细胞凋亡。采用蛋白质印迹法检测骨形成相关蛋白及氧化应激 Nrf2、FoxO1 通路蛋白的表达水平, 并用免疫荧光检测 FoxO1 蛋白的入核表达。结果 啤酒花提取物可显著促进 A β 损伤成骨细胞的增殖, 提高 ALP 活性及骨矿化结节水平, 抑制细胞凋亡率, 并促进骨形成相关蛋白 I 型胶原酶(COL-I)及骨桥蛋白(OPN)的表达。此外, 啤酒花提取物可显著激活 A β 损伤成骨细胞的 Nrf2 和 FoxO1 信号通路, 促进该氧化应激信号通路相关蛋白的表达, 通过抗氧化维持骨代谢平衡。结论 本研究表明啤酒花具有减轻 A β 损伤成骨细胞的作用, 初步阐明其作用机制与抗氧化有关, 为抗骨质疏松作用机制及药物研发提供了新思路。

[关键词] 啤酒花; β -淀粉样蛋白; 成骨细胞; 抗氧化; 骨质疏松

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)06-0509-06

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202103018

Hops extract alleviates A β -injury to osteoblasts through antioxidant pathway

XIA Tianshuang¹, LIU Xiaoyan¹, JIANG Yiping¹, LI Xiaojin², WANG Guoping², XIN Hailiang¹ (1. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Xinjiang Institute of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of *Humulus lupulus* L. extract (HLE) and its mechanism on improving bone formation of A β -injured osteoblasts. **Methods** Osteoblasts isolated from 24 h-old Wistar rats were injured by A β_{1-42} oligomer and intervened with HLE. The proliferation, differentiation and bone mineralization of osteoblasts were determined by MTT assay, alkaline phosphatase (ALP) activity assay and alizarin red staining, respectively. The apoptosis of osteoblasts was detected by flow cytometer. The expression levels of bone formation related proteins, and proteins of Nrf2 and FoxO1 pathways were measured by Western blotting analysis. The intranuclear expression of FoxO1 protein was detected by immunofluorescence. **Results** HLE significantly improved the cell proliferation, ALP activity and bone mineralization, and inhibited the apoptosis of A β -injured osteoblasts. HLE also significantly promoted the expressions of collagen type I (COL-I) and osteopontin (OPN) in A β -injured osteoblasts. HLE notably activated the Nrf2 and FoxO1 signaling pathways in A β -injured osteoblasts by promoting the expressions of related proteins and maintained bone metabolism through relieving oxidative stress. **Conclusion** This study confirms that HLE can alleviate A β -injury to osteoblasts, and preliminarily clarifies the mechanism being related to antioxidation, which provides a new reference for the mechanism research and drugs development for anti-osteoporosis.

[Key words] Hops (*Humulus lupulus* L.); A β ; osteoblast; antioxidation; osteoporosis

骨质疏松症(OP)是一种由骨吸收和骨形成之间的关系失衡造成,以低骨量和骨组织微结构破坏

为特征,导致骨质脆性增加和易于骨折的全身性骨代谢疾病。其中,成骨细胞是骨形成的功能细胞,在维持骨稳态中起到关键作用^[1]。目前,高氧化应激相关的骨丢失已成为骨质疏松研究领域的热点。有研究表明,细胞保护酶是机体对抗氧化应激状态下活性氧(ROS)损伤的主要机制,其活性主要由转录因子 Nrf2 和 FoxO 调控,而二者所介导的氧化应激通路同样被证实具有调节成骨细胞氧化还

[基金项目] 国家自然科学基金(82174079, U1603283, 82004015), 上海市科技支撑专项课题(21S21902600)

[作者简介] 夏天爽, 助教, 研究方向: 生药学, Email: summer6027@126.com

[通信作者] 辛海量, 博士, 副教授, 研究方向: 中药鉴定、资源、药理学研究, Tel: (021)81871309, E mail: hailiangxin@163.com

原平衡以及促进骨形成分化的功能^[2]。与此同时, β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的沉积可使机体 ROS 生成增多,进而抑制成骨细胞的增殖、成骨基质的产生及矿化^[3]。由此可见, A β 沉积偶联的氧化损伤是破坏成骨细胞骨形成,进而引发骨丢失的一大诱因。

啤酒花(Hops, *Humulus lupulus* L.)为桑科葎草属多年生草质蔓生藤本植物,其雌性球穗花序不仅作为啤酒酿造的添加原料,也是全球广泛应用的植物药,在欧洲广泛用于缓解更年期潮热及绝经后骨质疏松症^[4]。我们前期研究发现啤酒花能够促进成骨细胞骨矿化结节的形成,降低活性氧水平,并显著改善 APP/PS1 转基因小鼠的骨丢失^[5-6],但其对外源性 A β 损伤成骨细胞的氧化应激水平及骨形成的影响尚不明确。此外,我们首次确认了氧化应激和 A β 沉积之间的双向关联,及其在老年性骨质疏松症发病中的重要作用^[7-8]。故本文拟以 A β 损伤的成骨细胞为模型,以 Nrf2 和 FoxO1 两条经典氧化应激相关通路为核心,对啤酒花的抗氧化能力及对骨形成干预作用进行探究。

1 材料与amp;方法

1.1 药材及试剂

啤酒花药材购于昌吉市山水啤酒花有限公司(产地:新疆昌吉;批号:PJH-01),经海军军医大学药学院生药学教研室辛海量副教授鉴定为啤酒花 *Humulus lupulus* L. 的雌性球穗花序。称取啤酒花药材粉末 70 g,加入料液比为 1:15 的 75% 乙醇,回流提取 3 次,减压浓缩干燥成浸膏,HPLC 测定得浸膏中主要成分黄腐酚含量为 0.55%^[9],使用前配制成相应浓度(生药量/ml)的提取液。

其他试剂及厂家:A β ₁₋₄₂寡聚体(上海吉尔);N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC,上海碧云天);胎牛血清(Gibco,美国); α -MEM 培养基等细胞培养试剂(天津灏洋);碱性磷酸酶(ALP)染色试剂盒(南京建成);I 型胶原酶(COL-I)、骨桥蛋白(OPN)、核因子-E2-相关因子(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H:醌氧化还原酶(NQO1)、细胞叉头框蛋白 O1(FoxO1)、超氧化物歧化酶(SOD-2)抗体(Abcam,英国)。

1.2 实验动物及原代成骨细胞分离培养

新生 24 h Wistar 大鼠,购自上海斯莱克实验动物有限公司[合格证号:2013001831722;许可证号:SYXK(沪)2017-0004]。所有动物实验均符合实验动物伦理学要求。采用二次消化法从新生大

鼠颅盖骨分离得到原代成骨细胞,用含 10% 胎牛血清的 α -MEM 培养液进行培养,取 3~4 代成骨细胞进行后续实验分析。

1.3 成骨细胞增殖及碱性磷酸酶检测

取 3~4 代成骨细胞计算其数目,配制成细胞浓度为 1×10^4 个/ml 细胞悬液接种于 96 孔板,根据前期实验结果^[9]设置分组:空白对照组,模型组(40 μ mol/L A β),阳性对照组(NAC, 2.5 mmol/L),啤酒花提取物低剂量组(HLE, 4 μ g/ml)、中剂量组(HLE, 20 μ g/ml)、高剂量组(HLE, 100 μ g/ml),每组设置 4 个复孔。24 h 后按照上述分组更换为含药培养液。给药 48 h 后采用 MTT 法检测成骨细胞的增殖情况。

取 3~4 代成骨细胞计算其数目,配制成细胞浓度为 5×10^4 个/ml 细胞悬液接种于 24 孔板。24 h 后分别更换为含药培养液(给药浓度同上)。培养过程中每 3 d 更换 1 次含药培养液。第 8 天裂解细胞,收集细胞裂解液,于 4 $^{\circ}$ C、13 800 \times g 离心 5 min。用对硝基苯磷酸二钠法测定细胞 ALP 活性^[10]。参照 ALP 染色试剂盒说明书对成骨细胞进行染色。

1.4 成骨细胞凋亡检测

取 3~4 代成骨细胞计算其数目,配制成细胞浓度为 2×10^5 个/ml 细胞悬液接种于 6 孔板。24 h 后分别更换为含药培养液(给药浓度同上)。给药 48 h 后收集各孔中培养基上清液,加入 200 μ l 0.25% 胰蛋白酶消化 30 s,离心并重悬,参照凋亡检测试剂盒装载探针,室温避光孵育 5 min 后,用流式细胞仪进行凋亡率检测。

1.5 蛋白质印迹检测

取 3~4 代成骨细胞接种于 6 孔板,24 h 后分别更换为含药培养液(给药浓度同上)。给药 48 h 后进行细胞裂解,提取细胞总蛋白,根据 BCA 试剂盒进行蛋白定量。蛋白变性后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,转膜、封闭后,分别加入 COL-I、OPN、Nrf2、HO-1、NQO1、FoxO1 及 SOD-2 抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。用洗膜缓冲液(Tris-buffered saline/Tween-20, TBST)洗膜 3 \times 10 min,加入二抗,室温孵育 30 min。用 TBST 再次洗膜 3 \times 10 min,采用 ECL 试剂进行检测。采用 Tanon Image 软件对蛋白印迹进行半定量分析。

1.6 免疫荧光检测

取 3~4 代成骨细胞配制成浓度为 2×10^4 个/ml 细胞悬液接种于无菌激光共聚焦皿中。24 h 后分别更换为含药培养液(A β , 40 μ mol/L HLE, 100 μ g/ml)。

给药 48 h 后用 4% 的多聚甲醛固定细胞 30 min, PBS 浸洗后用 0.5% Triton X-100 (PBS 配制) 通透 20 min, 并用 5% BSA 封闭液室温封闭 1 h。先后加入 FoxO1 抗体及荧光二抗 (TRITC 标记山羊抗兔抗体) 进行孵育, 加入 DAPI 染液避光孵育 10 min 进行染核。最后洗去多余的 DAPI 染液, 加入少量 PBS 使细胞保持湿润, 并置于荧光显微镜下观察采集图像。

1.7 统计学分析

实验结果以均值±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 选用单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 进行组间变量的比较分析。

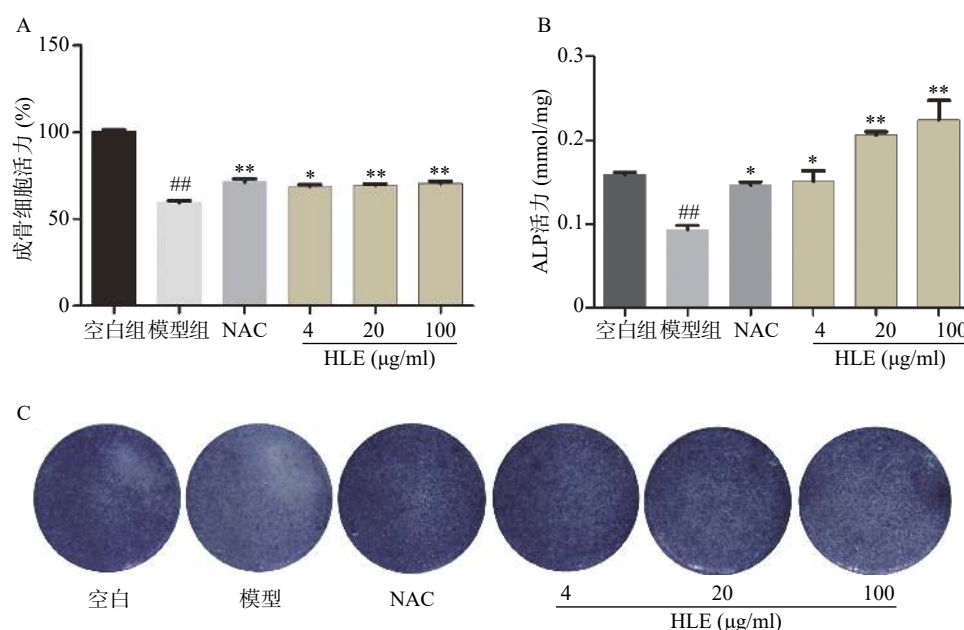


图1 啤酒花提取物对 A β 损伤成骨细胞增殖 (A) 及 ALP 活性 (B-C) 的影响 (n=4)
$P < 0.01$, 与空白组比较; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与模型组比较

2.2 啤酒花提取物抑制 A β 损伤成骨细胞凋亡

如图 2 所示, 与空白组相比, A β 损伤提高了成骨细胞的凋亡率, 而啤酒花提取物 (20, 100 $\mu\text{g/ml}$) 可显著抑制 A β 损伤成骨细胞的凋亡。提示啤酒花提取物对 A β 诱导的成骨细胞具有较强的抗凋亡作用。

2.3 啤酒花提取物促进 A β 损伤成骨细胞中骨形成相关蛋白表达

如图 3 所示, A β 损伤成骨细胞后, 细胞中骨形成相关蛋白 COL-I 和 OPN 的表达显著降低。给予啤酒花提取物 (20, 100 $\mu\text{g/ml}$) 干预后, COL-I 及 OPN 的表达显著增加, 提示啤酒花可显著促进 A β 损伤成骨细胞的骨形成。

2.4 啤酒花提取物调节 Nrf2 氧化应激通路

采用 Western blot 分析 A β 和啤酒花提取物对成骨细胞中 Nrf2 及其下游抗氧化酶 HO-1 和 NQO1

2 结果

2.1 啤酒花提取物促进 A β 损伤成骨细胞增殖, 提高 ALP 活性

如图 1A 所示, 与空白组相比, A β 损伤成骨细胞后, 其增殖能力显著降低。药物治疗后, 低、中、高剂量的啤酒花提取物均可显著促进 A β 损伤成骨细胞的增殖。另一方面, 与空白组比, A β 显著降低了成骨细胞的 ALP 活性, 而啤酒花提取物显著逆转了 A β 损伤成骨细胞的 ALP 活性, 促进成骨细胞的分化 (图 1B-C)。

的影响。结果显示, A β 显著抑制了成骨细胞中 Nrf2 及其下游蛋白 HO-1 和 NQO1 的表达; 而低、中、高剂量的啤酒花提取物均可显著促进 A β 损伤成骨细胞中 Nrf2、HO-1 及 NQO1 的表达 (图 4), 提示其能够通过介导 Nrf2 信号通路发挥抗氧化作用。

2.5 啤酒花提取物调节 FoxO1 抗氧化通路

采用免疫荧光及 Western blot 分析 A β 和啤酒花提取物对成骨细胞中 FoxO1 信号通路的影响。结果显示, 与空白组相比, A β 显著降低了成骨细胞中的 FoxO1 含量, 而啤酒花提取物 (100 $\mu\text{g/ml}$) 可显著下调 FoxO1 的表达, 且使其更多聚集在细胞核内 (图 5A)。此外, 啤酒花提取物 (4, 20, 100 $\mu\text{g/ml}$) 还可显著促进 A β 损伤成骨细胞中 FoxO1 及其下游蛋白 SOD-2 的表达, 提示啤酒花能够通过介导 FoxO1 信号通路发挥抗氧化作用。

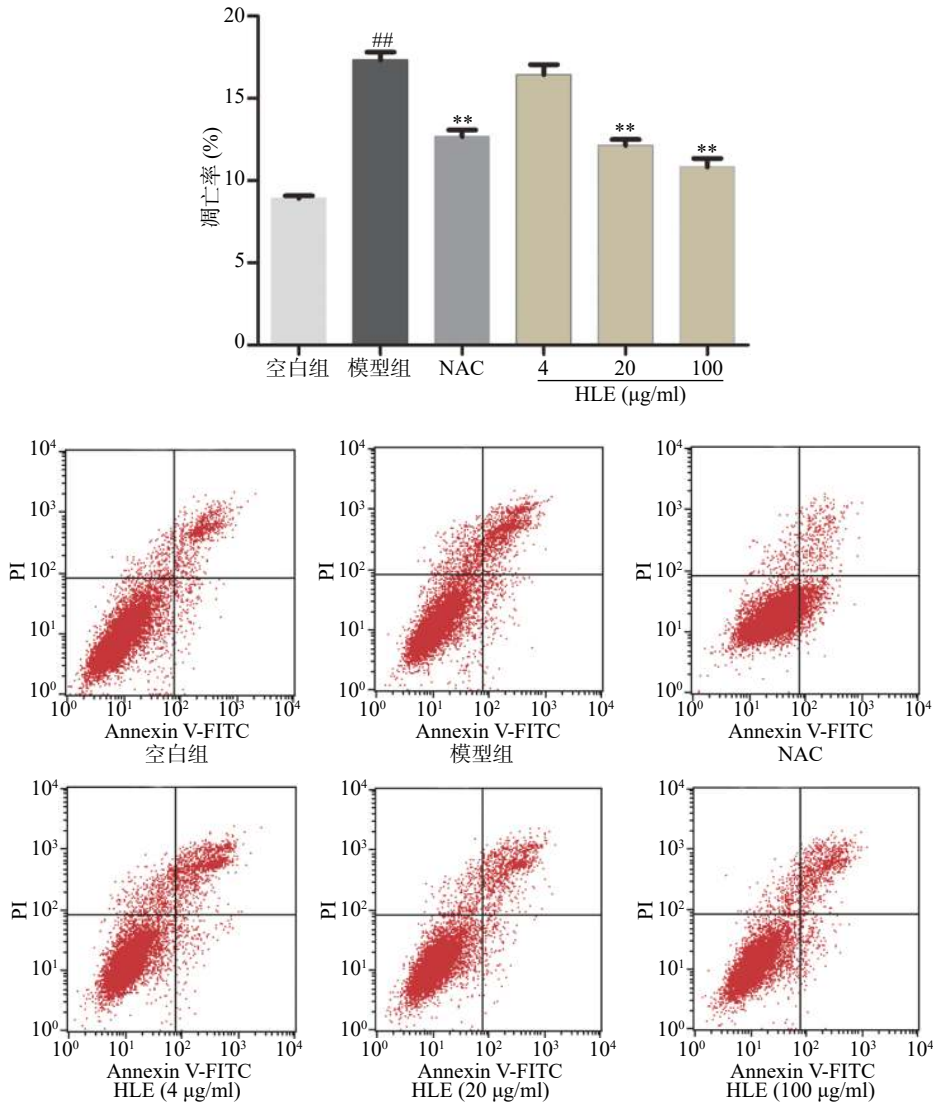


图2 啤酒花提取物对Aβ损伤成骨细胞凋亡的影响 (n=3)

^{##} P<0.01, 与空白组比较; ^{**} P<0.01, 与模型组比较

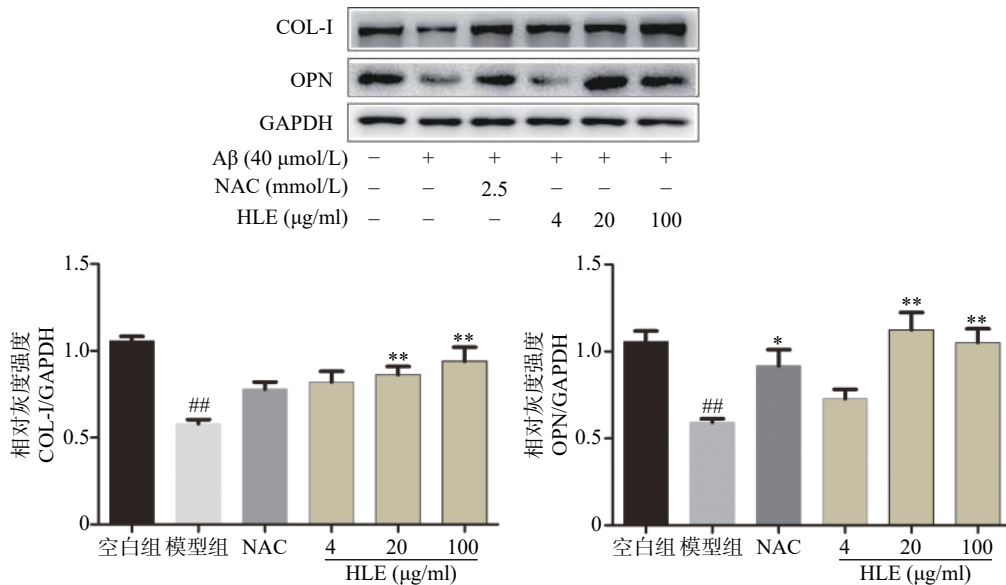


图3 啤酒花提取物对Aβ损伤成骨细胞中COL-1及OPN表达的影响 (n=3)

^{##} P<0.01, 与空白组比较; ^{*} P<0.05, ^{**} P<0.01, 与模型组比较

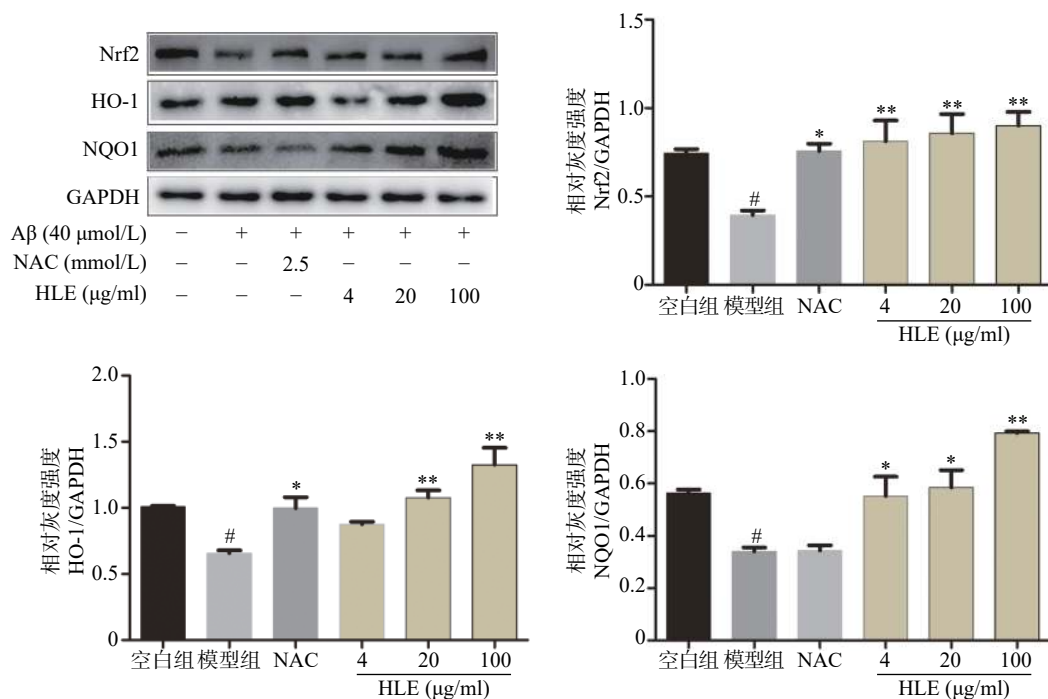


图4 啤酒花提取物对Aβ损伤成骨细胞中Nrf2、HO-1及NQO1表达的影响(n=3)

[#]P<0.05,与空白组比较; ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01,与模型组比较

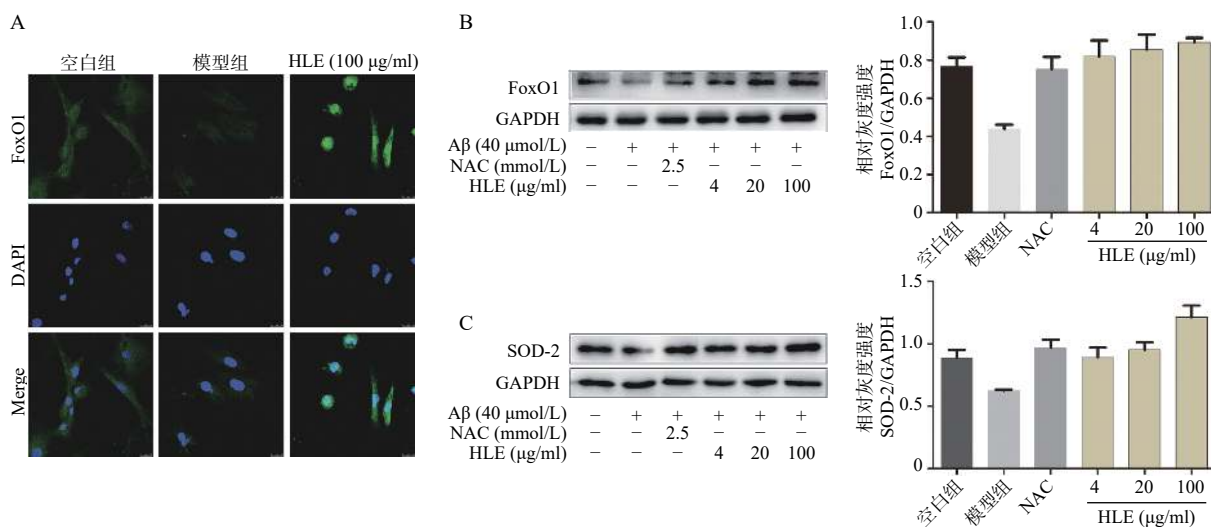


图5 啤酒花提取物对Aβ损伤成骨细胞中FoxO1及SOD-2表达的影响(n=3)

[#]P<0.05, ^{##}P<0.01,与空白组比较; ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01,与模型组比较

3 讨论

成骨细胞是骨形成的主要功能细胞,在骨形成过程中经历增殖、分化、矿化和凋亡四个阶段。其中,成骨细胞的增殖水平反映骨形成的强弱,其分泌的ALP是成骨细胞分化阶段的关键酶^[11],可介导骨组织矿化。在骨形成相关蛋白中,COL-I是骨细胞外基质的主要成分之一,约占骨总蛋白的80%^[12],而OPN是一种骨基质糖蛋白,能够促进成骨细胞的黏附和分化^[13],二者均为成骨细胞分化成熟的标志。此外,Aβ沉积会引起机体的氧化损伤,在骨代

谢中可降低骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化,破坏成骨细胞的活性和功能,抑制骨形成^[14]。我们前期研究同样发现过量的Aβ在聚集过程中会产生大量的活性氧,使机体处于高氧化应激状态,反过来又刺激Aβ产生和聚集,形成Aβ与氧化损伤相偶联^[15]。该机制在老年性骨质疏松症发病中处于特别重要的位置,并受到学界关注^[16]。本研究中,啤酒花提取物可显著逆转Aβ损伤所致的成骨细胞增殖水平下降、ALP活性降低,以及COL-I和OPN的低表达,表明其可显著促进成骨细胞的成熟分化;并抑制Aβ损伤成骨细胞的凋亡,表明其可显著

改善 A β 沉积所致成骨细胞的活性损伤, 促进骨形成, 在维持骨稳态中发挥重要作用。

Nrf-2 信号通路是典型的抗氧化通路, 能够拮抗各种原因引起的氧化应激。激活 Nrf2 信号通路不仅能够抑制氧化损伤成骨细胞的凋亡, 促进骨形成^[17], 而且能够拮抗 A β 诱导的细胞损伤^[18-19]。应激状态下, Nrf-2 转移入核内, 与基因中的抗氧化反应元件结合, 启动下游 II 相代谢酶基因的表达和转录, 以增加细胞对氧化应激的抵抗作用, 使细胞免于凋亡^[20]。FoxO1 为调节成骨细胞氧化还原平衡和成骨功能的主要转录因子, 其入核可激活下游 SOD-2 抗氧化酶, 调控细胞内的氧化还原平衡, 并促进成骨细胞的增殖与分化, 在骨代谢中同样发挥着重要作用^[20]。本研究结果表明, 啤酒花可激活 A β 损伤成骨细胞的 Nrf-2 和 FoxO1 信号通路, 促进该氧化应激信号通路中相关蛋白的表达, 增加成骨细胞对氧化应激的抵抗作用, 使其免于凋亡, 进而促进成骨细胞增殖与分化。提示啤酒花具有通过抗氧化而调控骨代谢、维持骨稳态之应用潜力。

【参考文献】

- LEE W C, GUNTUR A R, LONG F X, et al. Energy metabolism of the osteoblast: implications for osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(3): 255-266.
- TAO H, GE G, LIANG X, et al. ROS signaling cascades: dual regulations for osteoclast and osteoblast[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(10): 1055-1062.
- CORNELIUS C, KOVERECH G, CRUPI R, et al. Osteoporosis and alzheimer pathology: Role of cellular stress response and hormetic redox signaling in aging and bone remodeling[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 120.
- AGHAMIRI V, MIRGHAFORVAND M, MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI S, et al. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2016, 23: 130-135.
- 夏天爽, 林柳悦, 蒋益萍, 等. 苦味酸类成分蛇麻酮和葎草酮对大鼠成骨细胞和破骨细胞的干预作用[J]. *第二军医大学学报*, 2019, 353(01): 33-38.
- SUN X L, ZHANG J B, GUO Y X, et al. Xanthohumol ameliorates memory impairment and reduces the deposition of β -amyloid in APP/PS1 mice via regulating the mTOR/LC3II and Bax/Bcl-2 signalling pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, rgab052, Epub ahead of print.
- 辛海量, 张巧艳. 肾浊新说[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(8): 1946-1947.
- 辛海量, 张巧艳. 肾浊本质要素探析[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(12): 2960-2962.
- XIA T S, LIN L Y, ZHANG Q Y, et al. *Humulus lupulus* L. extract prevents ovariectomy-induced osteoporosis in mice and regulates activities of osteoblasts and osteoclasts[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(1): 31-38.
- 张乃丹. 基于分子对接策略的熟地黄防治糖尿病性骨质疏松症有效成分及其作用机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- CHATZIRAVDELI V, KATSARAS G N, LAMBROU G I. Gene expression in osteoblasts and osteoclasts under microgravity conditions: a systematic review[J]. *Curr Genomics*, 2019, 20(3): 184-198.
- RUSSO C, LAZZARO V, GAZZARUSO C, et al. Proinsulin C-peptide modulates the expression of ERK1/2, type I collagen and RANKL in human osteoblast-like cells (Saos-2)[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 442: 134-141.
- DAMSONGSANG P, CHAIKIAWKEAW D, PHOOLCHAROEN W, et al. Surface-immobilized plant-derived osteopontin as an effective platform to promote osteoblast adhesion and differentiation[J]. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 173: 816-824.
- YANG B, LI S F, CHEN Z, et al. Amyloid β peptide promotes bone formation by regulating Wnt/ β -catenin signaling and the OPG/RANKL/RANK system[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 3583-3593.
- ZHAO L, LIU S, WANG Y, et al. Effects of Curculigiside on Memory Impairment and Bone Loss via Anti-Oxidative Character in APP/PS1 Mutated Transgenic Mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133289.
- MANOLAGAS S C. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(3): 266-300.
- JIN W, ZHU X, YAO F, et al. Cytoprotective effect of Fufang Lurong Jiangu capsule against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in bone marrow stromal cell-derived osteoblasts through the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109676.
- JIAO C L, GAO F, OU L, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside (TSG) antagonizes A β -induced hippocampal neuron injury by suppressing mitochondrial dysfunction via Nrf2-dependent HO-1 pathway[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 96: 222-228.
- SOTOLONGO K, GHISO J, ROSTAGNO A. Nrf2 activation through the PI3K/GSK-3 axis protects neuronal cells from A β -mediated oxidative and metabolic damage[J]. *Alzheimer's Res Ther*, 2020, 12(1): 13.
- SIQUEIRA M F, FLOWERS S, BHATTACHARYA R, et al. FOXO1 modulates osteoblast differentiation[J]. *Bone*, 2011, 48(5): 1043-1051.

【收稿日期】 2021-03-17 【修回日期】 2021-06-01

【本文编辑】 李睿旻