

· 综述 ·

骨细胞程序性死亡在骨质疏松中作用的研究进展

崔红旺 蒋电明

【摘要】 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一个全球公共健康问题, 其发病机制尚未完全阐明。近年来研究发现骨细胞过度死亡在 OP 的发病过程中起着重要的作用。随着人类对细胞死亡方式的不断认识, 发现除凋亡以外, 自噬和程序性坏死也被认为是细胞程序性死亡的方式。本文就骨细胞的这三种程序性死亡方式在 OP 发病机制中的作用进行综述。

【关键词】 骨质疏松症; 骨细胞; 凋亡; 自噬; 程序性坏死

Effect of the programmed cell death of osteocyte on osteoporosis Cui Hongwang, Jiang Dianming.

Department of Orthopaedics, First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Jiang Dianming, Email: jdm571026@vip.163.com

【Abstract】 Osteoporosis is a global public health problem, the pathogenesis has not been fully elucidated yet. Osteocytes play a crucial role in the pathophysiological process of osteoporosis. Along with constantly understanding of cell death forms, autophagy and necroptosis are regarded as the other modes of programmed cell death besides apoptosis. This article reviews the roles of the three forms of cell death in the pathogenesis of osteoporosis.

【Key words】 Osteoporosis; Osteocytes; Apoptosis; Autophagy; Necroptosis

随着社会人口老龄化趋势日益加剧, 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 已成为严重的全球健康问题, 其患病率和医疗成本不断增加^[1-2]。预计到 2050 年底, 世界上约 50% 的髋部骨折将发生在亚洲国家^[3]。细胞死亡是人类疾病共同的病理学特征, 器官的衰竭归根结底是功能细胞的死亡。在骨骼重建中, 骨细胞的重要作用引起了越来越多的学者重视。骨细胞呈星形或树突状, 伸出众多突触结构可以互相连接, 并与骨基质表面的成骨细胞和破骨细胞交通, 组成了三维空间的立体网状结构。骨细胞可对外来应力做出反应, 并通过树突将信号传递给骨表面的成骨细胞和破骨细胞来调节骨塑建和重建^[4-7]。可见骨细胞在 OP 的发病过程中起着举足轻重的作用。那么在病理状态下, 如果能阻断骨细胞的过度死亡, 就可能有效维护骨重建中骨吸收和骨形成的平衡。因此明确骨细胞死亡的分子生物学机制, 可为临床治疗 OP 提供新的靶点。本文主要针对骨细胞的程序性死亡在 OP 发病中的作用进行综述。

一、细胞的程序性死亡方式

细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 是机体自我调节的重要路径, 它参与了机体多种生物事件, 如调节机体的形态发生、维持机体内环境的稳态、清除病态细胞等。而程序性死亡的调节机制失常将会诱发机体癌症和退行性病变。以往把凋亡与程序性死亡等同, 但是随着人类对细胞死亡的不断认识, 发现除凋亡外, 还有更多的可调节死亡方式, 如自噬^[8]和程序性坏死^[9]等都应被视为细胞的程序性死亡方式^[10]。

2005 年细胞死亡命名委员会根据细胞死亡的形态学特征将细胞死亡分为: 凋亡、自噬和坏死^[11]。凋亡典型的形态学特征是核固缩、染色质浓聚和核破裂。凋亡细胞最终形成凋亡小体, 被吞噬细胞清除。

凋亡具有快速的执行清除细胞结构和细胞器的功能, 与之相比, 自噬的发生是一种缓慢的过程, 典型的形态特征是单层或双层自噬泡的形成, 最终被溶酶体降解。根据溶酶体吞噬底物方式的不同, 细胞自噬可分为 3 种方式^[12]: 大自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。大自噬即吞噬物被一个双膜结构隔离, 最终与溶酶体融合而自我吞噬。微自噬是指溶酶体直接吞噬胞质成分、胞质内容物、细胞器的一种方式。分子伴侣介导的自噬是借助一些携带有特定五肽片段的可溶性蛋白, 去识别并转运被吞噬物到溶酶体

的自我吞噬方式。自噬是机体防御外来侵袭的一种自我保护现象,在维持细胞稳态、清除受损的细胞器、促进细胞生存等方面起着重要作用^[13]。但是自噬活性过强,对细胞质及细胞器的降解超过了生理界限,细胞就会发生自噬性细胞死亡^[14-15]。

“坏死”过去普遍被看作是一种偶发的、不可逆的细胞死亡过程。然而,近年来人们发现某些细胞坏死也是可被调控的^[16]。程序性坏死就是一种由精确的细胞信号通路调控的半胱天冬酶-非依赖性程序性细胞死亡方式,是主动的程序性细胞自噬过程^[17]。在光镜和电镜下,程序性坏死的形态学特征与坏死的形态学特征相似,同样表现为细胞及细胞器的肿胀、胞膜的破裂、崩解,胞质内容物外溢,伴细胞内囊泡的广泛形成^[18]。由于细胞器的膜破裂,使溶酶体内酶外溢至细胞内,结果使细胞降解^[19-21]。这种细胞坏死可以作为外源性信号肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族的死亡因子直接诱导的结果,也可以由内源性信号如 DNA 损伤直接触发^[22-23]。程序性坏死的发生涉及了包括受体相关蛋白激酶(receptor-interacting serine/threonine protein kinase, RIP) 1 和 3 在内的多种促细胞死亡的信号分子。

RIP 家族是一类具有特异丝氨酸、苏氨酸激酶活性的蛋白,结构上都有一段保守的激酶结构域,具有同源的 N 末端却有不同募集域。RIP1 的 C 末端为死亡结构域,通过该结构域能与肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 相互作用,该结构域也与死亡结构域衔接蛋白有关。在 N 末端和 C 末端之间有一段 RIP 同型相互作用模序(RIP homotypic interaction motif, RHIM),约有 35 个氨基酸构成,能介导同源作用,也是 RIP1 和 RIP3 相互作用的结构域^[24]。RIP3 通过 RHIM 与 RIP1 相互作用,形成包含 RIP1-RIP3 二聚体的程序性坏死复合物^[25]。混合谱系激酶样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)是诱导程序性坏死复合小体的核心组件之一,该小体也包含 RIP1 和 RIP3,MLKL 通过激酶样区域绑定到 RIP3,MLKL 对正确定位 RIP3 等组成的复合小体到执行下游功能至关重要^[26]。

二、凋亡、自噬和程序性坏死的联系

由死亡受体、配体诱导的程序性坏死和凋亡在其发生过程中享有着共同的信号通路。决定细胞发生凋亡还是程序性坏死的关键因素是半胱天冬酶(Caspase)的活性。程序性坏死和凋亡可以在同一细胞内发生转换,这与不同的刺激环境有关。在某种环境中,程序性坏死和凋亡能在同一细胞内同时发生^[27-28]。Caspase 依赖的凋亡与 RIP1、RIP3 依赖的程序性坏死可能彼此抑制,当凋亡被抑制或 Caspase-8 缺失时,程序性坏死担任主要的死亡途径^[29-30]。Caspase-8 能够裂解 RIP1 和 RIP3,积极地预防了程序性

坏死信号,有效地终止坏死^[31]。

而自噬可以作为细胞发生程序性坏死下游的一个信号事件。有报道称,在发生程序性坏死的细胞内常常见自噬囊泡,并且程序性坏死信号也可活化自噬,这提示自噬可能是程序性坏死的一种执行机制,自噬和程序性坏死形成正反馈环,彼此促进细胞死亡^[32-33]。由此看来,凋亡、自噬和程序性坏死在体内并非孤立存在,而是彼此互相联系、互相影响。

三、骨细胞的程序性死亡与 OP

(一) 骨细胞的凋亡与 OP

骨细胞能够将外界刺激应力信号转化为生化信号,通过骨细胞-小管结构体系传递信号,调节成骨细胞和破骨细胞的功能。正常生理情况下,机体以骨细胞凋亡的方式完成对异常骨细胞清除,从而维持骨组织结构的内环境稳态^[34]。在老年性 OP 患者中发现:随着年龄的增长,骨细胞的凋亡也随着增加^[35-36]。研究证明:大鼠卵巢切除后 28 d,睾丸切除后 21 d,骨细胞的凋亡均增长 4 倍^[37]。用促性腺激素释放激素类似物治疗子宫内脱位症的未绝经患者 28 d,活检髂骨发现骨细胞凋亡增加了 375%^[38]。应用糖皮质激素引起股骨头坏死的患者,行股骨头置换术时,发现大量凋亡的骨细胞。对老鼠实施长达 56 d 的高剂量泼尼松龙[5.6 mg/(kg·d)]治疗后同样观察到其椎体松质骨内的骨细胞凋亡明显增多^[39]。从这些研究可推论:大量的骨细胞凋亡使骨量丢失,损害了骨组织的微结构,增加了骨脆性;同时骨细胞凋亡破坏了骨细胞-小管结构体系,造成对骨陷窝-小管系统里液体流动的改变,阻碍了骨组织的重建,结果形成了不可修复的骨缺损^[40]。

微损伤产生的微裂隙会造成骨陷窝-小管系统的中断,激活了骨细胞的凋亡,并且凋亡的骨细胞影响周围液体的流动、营养的运输并造成缺氧环境,从而使骨细胞凋亡增多^[41],另外微裂隙局部骨细胞的丢失信息可传给骨表面的破骨细胞启动骨吸收。另有文献报道,凋亡的骨细胞能够向周围正常骨细胞发出某些细胞因子,使这些正常骨细胞表达大量转录核因子配体活化受体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL),从而促进骨吸收过程^[42]。类似研究也表明,骨细胞凋亡在体内先于破骨细胞骨吸收,这表明骨细胞凋亡触发破骨细胞前体的募集,从而启动骨吸收^[43-46],这可能是 OP 的发病机制之一。

(二) 骨细胞自噬与 OP

自噬是正常软骨代谢过程中一个保护机制^[47]。人体和鼠科动物皮质骨的骨细胞存在自噬现象,在低氧、营养缺乏、应力改变时,骨细胞自噬会增强。这种骨细胞适应微环境变化自噬活性增强的现象是机体的一种自我保护机制^[48]。有研究报道:在糖皮质激素导致的骨丢失过程中,骨细胞的自噬活性增强,而应用自噬特异性抑制剂自噬被抑制时,骨量丢失增多^[49-50]。这说明在糖皮质激素诱导的 OP 过程中自噬活性增强是骨组织的自我保

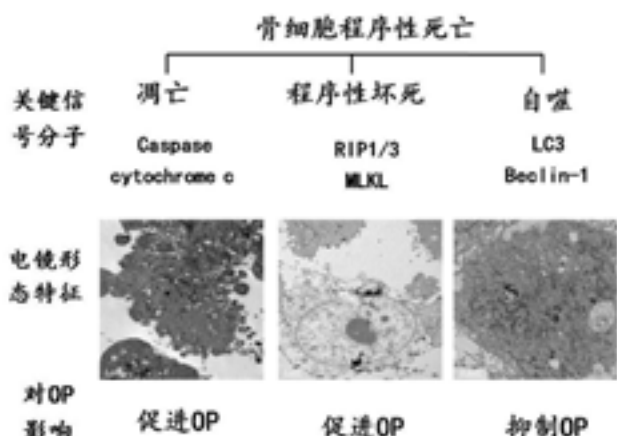
护机制,而在老年性 OP 的动物实验研究中显示随着年龄的增长,骨量的丢失与骨细胞的自噬活性减低相关^[51-53]。可见骨细胞自噬在 OP 发展过程中是一种自我保护机制。目前还未见骨细胞自噬过度引起 OP 的报道。

(三) 骨细胞程序性坏死与 OP

目前认为发生程序性坏死的细胞具有以下特征:(1)具有坏死样的形态学改变,但没有溶酶体的参与;(2)线粒体膜电势缺失;(3)坏死过程中伴随有自噬现象;(4)该过程可以被 necrostatin-1 (Nec-1) 特异性抑制,而不受凋亡抑制剂如 Benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp (zVAD) 的影响^[17]。程序性坏死的小分子抑制剂 Nec-1,可抑制 RIP1 激酶活性,阻止 RIP3 被募集及活化^[54-56]。Nec-1 作为 RIP1 的药物性阻滞剂,可阻止程序性坏死的进行,这在中风、慢性肾衰、心肌梗死及神经退化等一系列疾病中已经被观察到^[57]。已有研究证明在软骨损伤时,Nec-1 可以有效抑制软骨细胞死亡,促进软骨修复^[58]。在糖皮质激素诱导的大鼠 OP 模型中,骨细胞存在 RIP1 和 RIP3 依赖的程序性坏死,应用 Nec-1 可以有效减少骨细胞的程序性坏死而促进成骨^[59]。以上研究表明骨细胞程序性坏死参与了 OP 的发病过程,而应用 RIP1 的小分子抑制剂 Nec-1 可减少骨吸收,促进骨形成。

四、总结

虽然对 PCD 的信号通路以及关键信号分子识别的研究取得了巨大的进步,但是对这些程序性死亡信号通路调控机制的了解却是甚少。这将限制这些理论在实践中应用。例如,自噬就像一把“双刃剑”,既可以对细胞作出保护作用,也可以引起自噬过度而致细胞死亡^[60-61]。程序性死亡为一种可调控的细胞死亡方式,不再只存在于某种情况下,某个特殊细胞系中,而是一个在机体的发育、稳态、免疫反应和病理生理过程中常见的现象。鉴于不同程序性死亡方式对骨细胞的作用(图 1),进一步探讨程序性死亡的信号转导和调节机制将有助于开发防治 OP 新的分子靶向药物。



注: cytochrome c: 细胞色素-c; LC3: light chain 3, 微管相关蛋白轻链 3; Beclin-1, BECN1 基因

图 1 骨细胞程序性死亡示意图

参 考 文 献

- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures [J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1761-1767.
- 邱贵兴. 老年骨质疏松性骨折的治疗策略 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2015, 1(1): 1-5.
- Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection [J]. Osteoporos Int, 1992, 2(6): 285-289.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(2): 229-238.
- Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction [J]. Cell Metab, 2007, 5(6): 464-475.
- Burger EH, Klein-Nulend J, Smit TH. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon--a proposal [J]. J Biomech, 2003, 36(10): 1453-1459.
- Rocheffort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(9): 1457-1469.
- Tsujimoto Y, Shimizu S. Another way to die: autophagic programmed cell death [J]. Cell Death Differ, 2005, 12(Suppl 2): 1528-1534.
- Wu W, Liu P, Li JY. Necroptosis: an emerging form of programmed cell death [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(3): 249-258.
- Jain MV, Paczulla AM, Klonisch T, et al. Interconnections between apoptotic, autophagic and necrotic pathways: implications for cancer therapy development [J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(1): 12-29.
- Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, et al. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications [J]. Cell Death Differ, 2007, 14(7): 1237-1243.
- Wang CW, Klionsky DJ. The molecular mechanism of autophagy [J]. Mol Med, 2003, 9(3-4): 65-76.
- Martinet W, Agostinis P, Vanhoecke B, et al. Autophagy in disease: a double-edged sword with therapeutic potential [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(9): 697-712.
- Klionsky DJ. Autophagy revisited: a conversation with Christian de Duve [J]. Autophagy, 2008, 4(6): 740-743.
- Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism [J]. Oncogene, 2004, 23(16): 2891-2906.
- Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Curr Opin Cell Biol, 2004, 16(6): 663-669.
- Dunai Z, Bauer PI, Mihalik R. Necroptosis: biochemical, physiological and pathological aspects [J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(4): 791-800.
- De Almagro MC, Vucic D. Necroptosis: pathway diversity and characteristics [J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 39(3): 56-62.
- Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate [J]. Genes Dev, 2006, 20(1): 1-15.
- Luke CJ, Pak SC, Askew YS, et al. An intracellular serpin regulates necrosis by inhibiting the induction and sequelae of lysosomal injury [J]. Cell, 2007, 130(6): 1108-1119.
- Conus S, Simon HU. Cathepsins: key modulators of cell death and inflammatory responses [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(11): 1374-1382.
- Xu Y, Huang S, Liu ZG, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 signaling to mitochondria in necrotic cell death requires RIP1/ TRAF2-mediated JNK1 activation [J]. J Biol Chem, 2006, 281(13): 8788-8795.
- Zong WX, Ditsworth D, Bauer DE, et al. Alkylating DNA damage stimulates a regulated form of necrotic cell death [J]. Genes Dev, 2004, 18(11): 1272-1282.
- Declercq W, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. RIP kinases at the

- crossroads of cell death and survival [J]. *Cell*, 2009, 138(2): 229-232.
- 25 O'donnell MA, Ting AT. NF κ B and ubiquitination: partners in disarming RIPK1-mediated cell death [J]. *Immunol Res*, 2012, 54(1/3): 214-226.
- 26 Sun L, Wang H, Wang Z, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase [J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 213-227.
- 27 Han WD, Xie JS, Li L, et al. Necrostatin-1 reverts shikonin-induced necroptosis to apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2009, 14(5): 674-686.
- 28 Galluzzi L, Joza N, Tasdemir E, et al. No death without Life: vital functions of apoptotic effectors [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(7): 1113-1123.
- 29 Tischner D, Manzl C, Soratroi C, et al. Necrosis-like death can engage multiple pro-apoptotic Bcl-2 protein family members [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(11): 1197-1209.
- 30 Yu L, Alva A, Su H, et al. Regulation of an ATG7-beclin 1 program of autophagic cell death by caspase-8 [J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1500-1502.
- 31 Mocarski ES, Upton JW, Kaiser WJ. Viral infection and the evolution of caspase 8-regulated apoptotic and necrotic death pathways [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(2): 79-88.
- 32 Ch'en IL, Beisner DR, Degterev A, et al. Antigen-mediated T cell expansion regulated by parallel pathways of death [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(45): 17463-17468.
- 33 Bell BD, Leverrier S, Weist BM, et al. FADD and caspase-8 control the outcome of autophagic signaling in proliferating T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16677-16682.
- 34 Noble BS, Stevens H, Loveridge N, et al. Identification of apoptotic changes in osteocytes in normal and pathological human bone [J]. *Bone*, 1997, 20(3): 273-282.
- 35 Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Esteves JL, et al. Voluntary exercise has long-term in vivo protective effects on osteocyte viability and bone strength following ovariectomy [J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(6): 443-454.
- 36 Dunstan CR, Evans RA, Hills E, et al. Bone death in hip fracture in the elderly [J]. *Calcif Tissue Int*, 1990, 47(5): 270-275.
- 37 Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis [J]. *Am J Med*, 2000, 108(2): 153-164.
- 38 Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, et al. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(9): 3128-3135.
- 39 Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(1): 97-103.
- 40 Felson DT, Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone [J]. *Lancet*, 1987, 1(8538): 902-906.
- 41 Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1): 60-67.
- 42 Kennedy OD, Herman BC, Laudier DM, et al. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations [J]. *Bone*, 2012, 50(5): 1115-1122.
- 43 Aguirre JJ, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4): 605-615.
- 44 Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, et al. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(4): 597-605.
- 45 Verborgt O, Tatton NA, Majeska RJ, et al. Spatial distribution of Bax and Bcl-2 in osteocytes after bone fatigue: complementary roles in bone remodeling regulation? [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(5): 907-914.
- 46 Cheung WY, Simmons CA, You L. Osteocyte apoptosis regulates osteoclast precursor adhesion via osteocytic IL-6 secretion and endothelial ICAM-1 expression [J]. *Bone*, 2012, 50(1): 104-110.
- 47 Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, et al. Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(3): 791-801.
- 48 Zahm AM, Bohensky J, Adams CS, et al. Bone cell autophagy is regulated by environmental factors [J]. *Cells Tissues Organs*, 2011, 194(2/4): 274-278.
- 49 Xia X, Kar R, Gluhak-Heinrich J, et al. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(11): 2479-2488.
- 50 Jia J, Yao W, Guan M, et al. Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate [J]. *FASEB J*, 2011, 25(10): 3366-3376.
- 51 Onal M, Piemontese M, Xiong J, et al. Suppression of autophagy in osteocytes mimics skeletal aging [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24): 17432-17440.
- 52 Chen K, Yang YH, Jiang SD, et al. Decreased activity of osteocyte autophagy with aging may contribute to the bone loss in senile population [J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 142(3): 285-295.
- 53 Carroll B, Hewitt G, Korolchuk VI. Autophagy and ageing: implications for age-related neurodegenerative diseases [J]. *Essays Biochem*, 2013, 55: 119-131.
- 54 Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. RIP kinases initiate programmed necrosis [J]. *J Mol Cell Biol*, 2009, 1(1): 8-10.
- 55 Degterev A, Hitomi J, Germscheid M, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(5): 313-321.
- 56 Vandenabeele P, Declercq W, Van Herreweghe F, et al. The role of the kinases RIP1 and RIP3 in TNF-induced necrosis [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(115): re4.
- 57 Zhu Y, Cui H, Gan H, et al. Necroptosis mediated by receptor interaction protein kinase 1 and 3 aggravates chronic kidney injury of subtotal nephrectomised rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(4): 575-581.
- 58 Gilbert SJ, Singhrao SK, Khan IM, et al. Enhanced tissue integration during cartilage repair in vitro can be achieved by inhibiting chondrocyte death at the wound edge [J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(7): 1739-1749.
- 59 Feng M, Zhang R, Gong F, et al. Protective effects of necrostatin-1 on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 144(Pt B): 455-462.
- 60 Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- 61 Gurusamy N, Das DK. Is autophagy a double-edged sword for the heart? [J]. *Acta Physiol Hung*, 2009, 96(3): 267-276.

(收稿日期: 2015-10-08)

(本文编辑: 杨娜)