

# 白藜芦醇对 LPS 刺激下 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化的影响

刘子歌 张 晨 宋国瑞 李 燕 刘心蕊 陈德胜

**摘要** **目的** 探讨白藜芦醇对 LPS 刺激下体外破骨细胞形成的作用途径和作用机制。**方法** 小鼠 RAW264.7 巨噬细胞分 3 组培养,即空白组(Sham 组)、LPS 组[空白组 + LPS(1 $\mu$ g/ml)]和 Res 组[LPS 组 + 白藜芦醇(10 $\mu$ mol/L)]。抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)染色法检测各组成熟破骨细胞数量,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测各组上清液中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的含量,荧光定量聚合酶反应法(Q-PCR)检测各组中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达,Western blot 法检测各组核转录因子  $\kappa$ Bp65(NF- $\kappa$ Bp65)与 I $\kappa$ B $\alpha$  中磷酸化蛋白的水平。**结果** TRAP 染色:Res 组 TRAP 染色阳性的破骨细胞数目相比 LPS 组明显减少;ELISA 检测:LPS 组中各炎性细胞因子表达水平较 Sham 组显著升高( $P < 0.05$ ),Res 组较 LPS 组各炎性细胞因子表达显著降低( $P < 0.05$ );Q-PCR 检测:LPS 组 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达水平较 Sham 组明显升高( $P < 0.05$ ),Res 组中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的基因表达明显被抑制( $P < 0.05$ );Western blot 法检测结果显示,Res 组 I $\kappa$ B $\alpha$  和 p65 的磷酸化水平相对于 LPS 组显著降低( $P < 0.05$ )。**结论** 白藜芦醇可以通过 NF- $\kappa$ B 信号通路下调 LPS 刺激下小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  的表达,进而影响破骨细胞的形成,有望作为治疗无菌性松动引起的炎性骨溶解的关键靶点。

**关键词** 白藜芦醇 核因子  $\kappa$ B 信号转导通路 破骨细胞 无菌性松动

中图分类号 R687.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.007

**Effect of Resveratrol on Differentiation of RAW264.7 Cells into Osteoclasts under LPS.** Liu Zige, Zhang Chen, Song Guorui, et al. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University; Basic Medical School, Ningxia Medical University; Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance of Ministry of Education, Key Laboratory of Reproduction and Genetics in Ningxia; Department of Orthopaedics, General Hospital of Ningxia Medical University, Ningxia 750004, China

**Abstract Objective** To explore the effect pathway and mechanism of resveratrol on osteoclast formation in vitro stimulated by LPS. **Methods** Mouse RAW264.7 macrophages were cultured in 3 groups, blank group (Sham group); LPS group: blank group + LPS (1 $\mu$ g/ml); Res group: LPS group + resveratrol (10 $\mu$ mol/L). TRAP staining method was used to detect the number of mature osteoclasts in each group. ELISA method was used to detect the expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in the supernatant of each group. Q-PCR method was used to detect the expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  mRNA in each group. Western blot method was used to detect the levels of phosphorylated proteins in nuclear transcription factor  $\kappa$ Bp65 (NF- $\kappa$ Bp65) and I $\kappa$ B $\alpha$  in each group. **Results** TRAP staining: The number of osteoclasts positive for TRAP staining in the Res group was significantly reduced compared with the LPS group. ELISA detection: the expression levels of inflammatory factors in the LPS group were significantly higher than those in the Sham group ( $P < 0.05$ ), the expression of inflammatory factors in the Res group was significantly lower than that in the LPS group ( $P < 0.05$ ). Q-PCR detection: the expression levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  mRNA in the LPS group were significantly higher than those in the Sham group ( $P < 0.05$ ), and the gene expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in the Res group was significantly inhibited ( $P < 0.05$ ). Western blot detection: the phosphorylation levels of I $\kappa$ B $\alpha$  and p65 in the Res group were significantly reduced compared to the LPS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Resveratrol can down-regulate the expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in mouse RAW 264.7 macrophages stimulated by LPS through the NF- $\kappa$ B signalling pathway, and then affect the formation of osteoclasts. It is expected to be a key target for the treatment of inflammatory osteolysis caused by aseptic loosening.

**Key words** Resveratrol; Nuclear factor kappa B signalling pathway; Osteoclasts; Aseptic loosening

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760405,81760395,81560364);宁夏自然科学基金资助项目(2018AAC02013);宁夏医科大学校级课题重点项目(XZ2018014)

作者单位:750004 宁夏医科大学临床医学院、宁夏医科大学基础医学院、生育力保持教育部重点实验室宁夏生殖与遗传重点实验室、宁夏医科大学总医院骨一科

通讯作者:陈德胜,电子邮箱:charles\_cds@163.com

人工关节置换术 (total joint arthroplasty, TJA) 被广泛用于治疗严重创伤、骨关节炎和类风湿关节炎等晚期关节疾病<sup>[1]</sup>。然而,据报道,由假体周围骨溶解 (peri-implant osteolysis, PIO) 引起的无菌性松动是假体失败的主要原因,导致超过 1/3 的患者在行 TJA 后的 20 年内还需接受翻修手术<sup>[2]</sup>。尽管翻修手术对于无菌性松动有治疗作用,但是也不能忽视其费用较高、生存期较短和临床效果较差等缺点。有研究证明,植入的假体在后续使用过程中收到多种因素的综合作用会不断释放超高分子聚乙烯、钛、钴和铬等多种纳米级磨损颗粒<sup>[3]</sup>。这些磨损颗粒会进一步刺激单核-吞噬细胞和成纤维细胞的聚集和吞噬,并释放白细胞介素 (interleukin, IL) - 1 $\beta$ 、IL - 6 和肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  (tumour necrosis factor -  $\alpha$ , TNF -  $\alpha$ )、前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 等多种炎性细胞因子,他们可以促进炎性反应并诱导破骨细胞的形成和成熟。研究发现,在磨损颗粒刺激下的骨溶解小鼠模型中有内毒素积聚的现象,其中内毒素主要成分是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 因此骨溶解及骨吸收等可能与 LPS 密切相关<sup>[4]</sup>。

白藜芦醇是一种天然植物产生的有多种益处的多酚,其中最受关注的是预防癌症和神经保护。有研究报道,它还有一定的骨保护作用,在去卵巢的大鼠中,白藜芦醇显著改善了由雌激素缺乏引起的骨丢失<sup>[5]</sup>。在老龄小鼠中,长期喂食含白藜芦醇的食物显著延迟了老年性骨质疏松症的发生<sup>[6]</sup>。多项研究表明,白藜芦醇这种天然物质可能在治疗或预防骨质疏松症方面起作用。然而,白藜芦醇能否有效抑制 PIO 目前尚不清楚。因为破骨细胞在 PIO 中起着关键作用,假设白藜芦醇可以通过抑制破骨细胞的形成来防止骨丢失,从而减缓 PIO。因此,本研究的目的是研究在体外试验中白藜芦醇对破骨细胞形成的影响,以及其在破骨细胞形成过程中可能的作用途径和作用机制。

### 材料与方 法

1. 实验材料:DMEM 高糖培养基、胎牛血清 (美国 Gibco 公司);小鼠巨噬细胞株 RAW264.7 (中国科学院上海细胞库);LPS (美国 Sigma - Aldrich 公司);白藜芦醇 (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 美国 MCE 公司);TNF -  $\alpha$ 、IL - 1 $\beta$  ELISA 试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物技术公司);抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP) 染色试剂盒 (美国 Sigma - Aldrich 公司);Prime Script RT reagent Kit Perfect Real Time RNA 反转

录试剂盒、Ultra SYBR One Step RNA PCR Kit 荧光定量 PCR 试剂盒 (日本 TaKaRa 生物公司); $\beta$  - actin 抗体、p - NF -  $\kappa$ Bp65、p - I $\kappa$ B $\alpha$  (美国 Cell Signalling 公司)。

2. 细胞培养及分组:按照 Islam 等<sup>[7]</sup>的方法建立体外炎性骨吸收细胞模型。将 RAW264.7 细胞种于含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,在 5% CO<sub>2</sub>、37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱培养。细胞共分为 3 组,即空白组 (Sham 组)、LPS 组 [空白组 + LPS (1  $\mu$ g/ml)] 和 Res 组 [对照组 + 白藜芦醇 (10  $\mu$ mol/L)]。本实验所使用细胞均在 10 代以内。

3. 实验方法:(1)TRAP 染色:将 RAW264.7 细胞以 1  $\times$  10<sup>4</sup> 个/孔接种于 6 孔板,待细胞贴壁后按上述实验方法分组处理,总共培养 5 天,每天换液。第 5 天后 4% 多聚甲醛固定细胞。按说明书配置 TRAP 染液,37 $^{\circ}$ C 生物培养箱中避光孵育 1h,用碱性液冲洗干净,晾干,光镜下观察并计数。(2)ELISA 法检测上清炎症因子表达:按照上述分组方法处理,收集第 5 天细胞培养的上清;800r/min 离心 5min,用以去除细胞,用 ELISA 试剂盒,检测细胞培养上清液中 TNF -  $\alpha$ 、IL - 1 $\beta$  蛋白含量。(3)RNA 提取及 Q - PCR 检测:将 RAW264.7 细胞以 1  $\times$  10<sup>4</sup> 个细胞的密度接种在 6 孔板中,贴壁 24h。然后,加入按照实验分组的完全培养基。隔天换液。培养 5 天后,按照 TRIzol 试剂说明书规范提取总 RNA。引物序列由上海生工设计和合成,详见表 1。反转录试剂盒将总 RNA 反转录成 cDNA,随后放入反转录仪中进行反转录反应。(4)Western blot 法检测:各组细胞培养 5 天后,用细胞蛋白试剂盒提取各组细胞的蛋白,BCA 蛋白定量试剂定量,配置 12% 分离胶溶液,50 微克/孔加入蛋白匀浆,用十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶 (SDS - PAGE) 电泳,硝酸纤维素膜膜 (NC) 转膜,5% BSA 封闭 1h 后,一抗按 1:1500 用 TBST 稀释 4 $^{\circ}$ C 封闭过夜。二抗按 1:10000 用 TBST 稀释室温孵育 2h。加入显色液上机曝光。

表 1 目标基因引物序列

基因	引物序列 (5'→3')
TNF - $\alpha$	上游引物 CCCTCACACTCAGATCATCTT
	下游引物 CTGCTACGACGTGGGCTACAG
IL - 1 $\beta$	上游引物 CCTCGTCTGTGCGACCCATA
	下游引物 CAGGCTTGTGCTCTGCTTGTGA
$\beta$ - actin	上游引物 AGGGTGTGATGCTGGGAATG
	下游引物 GCTGGGTGTTGAAGGCTCTC

4. 统计学方法:通过 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 3 组样本均数的比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 两两比较采用 SNK-q 检验。所有实验均独立重复 3 次, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 白藜芦醇能够抑制 LPS 诱导体外破骨细胞的

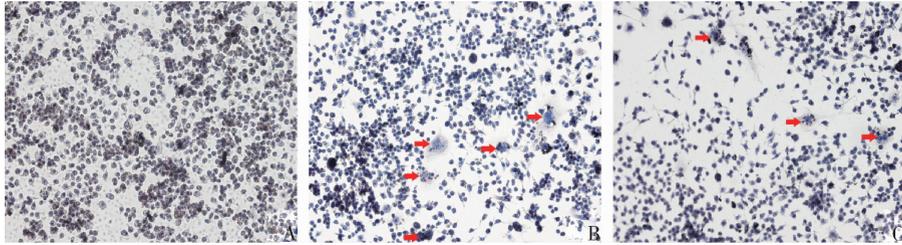


图 1 TRAP 染色下观察各组细胞培养 5 天后破骨细胞的数量 (TRAP,  $\times 200$ )

A. Sham 组; B. LPS 组; C. Res 组。红色箭头标识表示染色呈阳性的破骨细胞

2. 白藜芦醇能够降低 LPS 刺激下小鼠 RAW264.7 巨噬细胞中炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达水平:用 ELISA 试剂盒分别检测 3 组细胞上清的炎性因子表达, 评价白藜芦醇的抗炎作用。白藜芦醇对这两种炎性细胞因子有显著的抑制效果, Sham 组、LPS 组和 Res 组的 TNF- $\alpha$  含量分别

形成: TRAP 是破骨细胞特异性的标志酶, TRAP 染色是鉴定破骨细胞分化成熟的金标准, 多核且 TRAP 呈现阳性 (酒红色) 的细胞便可鉴定为是破骨细胞。在对照组中可以观察到较多体积较大、酒红色、内含多个细胞核的破骨细胞。而 Res 组中应用白藜芦醇干预后, 染色呈阳性的破骨细胞数目明显减少 (图 1)。

为  $24.78 \pm 2.06$ 、 $555.32 \pm 17.23$  和  $216.41 \pm 12.02$  pg/ml, IL-1 $\beta$  含量分别为  $40.55 \pm 1.84$ 、 $223.05 \pm 5.94$  和  $71.40 \pm 3.42$  pg/ml。LPS 组中各炎性细胞因子较 Sham 组显著升高 ( $P < 0.05$ ), Res 组较 LPS 组显著降低 ( $P < 0.05$ , 图 2 中 A、B)。

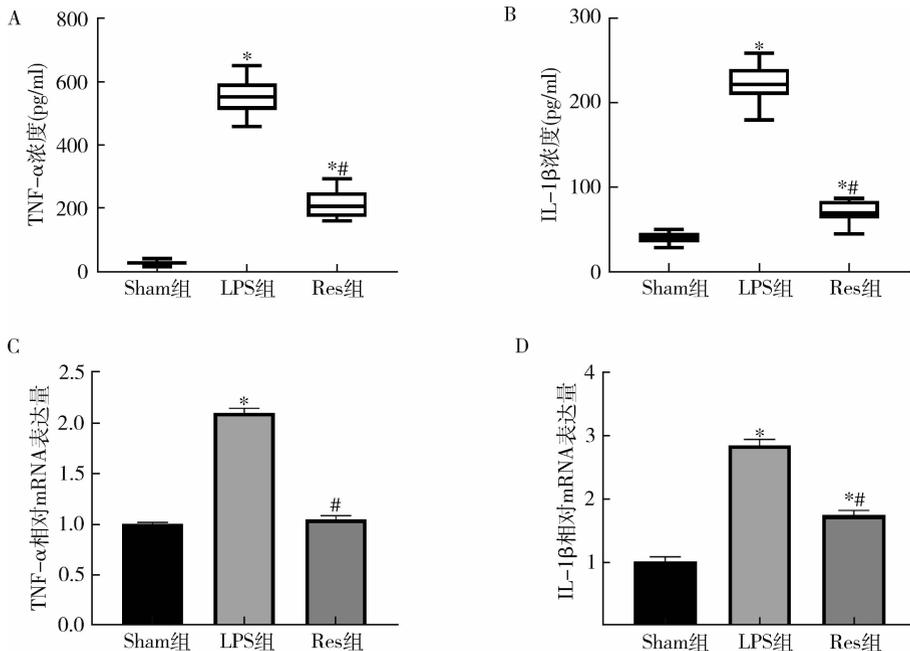


图 2 白藜芦醇对 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  的影响

与 Sham 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 LPS 组比较, #  $P < 0.05$

3. 白藜芦醇下调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达: q-PCR 实验结果显示, LPS 组 TNF- $\alpha$  和 IL-

1 $\beta$  mRNA 的表达水平较 Sham 组明显升高 ( $P < 0.05$ ); 而相比 LPS 组的刺激, 在加入白藜芦醇后,

Res 组中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的基因表达明显被抑制 ( $P < 0.05$ , 图 2 中 C、D)。

#### 4. 白藜芦醇调控 I $\kappa$ B $\alpha$ 和 p65 蛋白的磷酸化影响

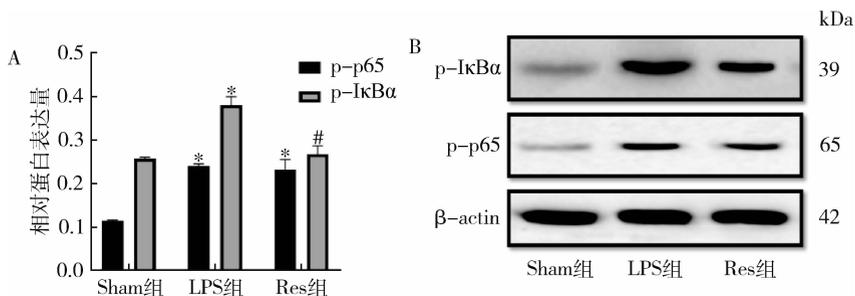


图 3 Western blot 法分析各组 RAW264.7 中 I $\kappa$ B $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B p65 蛋白磷酸化情况  
与 Sham 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 LPS 组比较, #  $P < 0.05$

### 讨 论

人工全关节置换术是治疗终末期关节疾病的有效方法<sup>[8]</sup>。然而,继发于 PIO 的无菌性松动是人工关节置换术失败的主要原因<sup>[9]</sup>。虽然确切的机制尚不清楚,但许多研究已经报道了破骨细胞在 PIO 的发展中起着重要的作用<sup>[10]</sup>。因此,破骨细胞被认为是治疗溶骨性疾病的主要靶点。骨代谢内环境由破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成调控,在健康个体中,二者维持功能平衡,但当破骨细胞增多、功能亢进时就可能导致骨破坏疾病的发生。事实上,许多已知的靶向针对破骨细胞功能的药物,如双膦酸盐,雷尼酸锶和红霉素,已经被证明可以抑制由磨损颗粒诱导的骨吸收作用<sup>[11~14]</sup>。然而,这些药物的不良反应(发烧、胃溃疡、颌骨坏死和不典型骨折),以及它们受限的生物利用度的限制,限制了它们在 PIO 长期治疗上的使用。因此,许多研究者将重点放在了对不良反应较小的天然化合物上。

白藜芦醇最早在 1924 年被发现,其具有抗氧化、抗炎症、抗衰老、肝保护和改善血脂异常的能力。有研究指出白藜芦醇可以通过抑制软骨细胞凋亡而引起预防骨关节炎的作用<sup>[15]</sup>。LPS 是革兰阴性杆菌外膜的主要组成成分,在骨组织中,它能够通过促进 Connexin43 蛋白与基因的表达,从而促进破骨细胞增多,从而增强骨吸收功能<sup>[16]</sup>。本研究采用 LPS 刺激下小鼠 RAW264.7 巨噬细胞模拟的炎性骨溶解模型,在细胞水平研究白藜芦醇在破骨细胞形成过程中可能的作用途径和作用机制。

破骨细胞从 1873 年被发现以来,关于其起源就一直存有广泛的争议。但是现在已经证明破骨细胞是一种终末细胞,与体内的成骨细胞同源,都是由巨

NF- $\kappa$ B 通路: Western blot 法检测结果显示,Res 组磷酸化的 I $\kappa$ B $\alpha$  和 p65 的水平相对于 LPS 组有显著的降低 ( $P < 0.05$ , 图 3)。

噬细胞分化和自我融合而形成的<sup>[17]</sup>。本实验中所采用的小鼠 RAW264.7 细胞与小鼠骨髓巨噬细胞 (bone marrow macrophage, BMM) 普遍用于破骨细胞相关的体外实验研究。而体外诱导 RAW264.7 细胞产生破骨细胞是一种比较成熟的体外培养破骨细胞的方法。相比 BMM 原代细胞的提取,RAW264.7 具有细胞个体差异小、体外易于扩增、无需分离纯化等方法提纯和鉴定,更有利于对破骨细胞相关研究的开展。

炎性骨病中骨生长重建机制尚不明确,而通过研究 LPS 介导下的炎性骨病中破骨细胞的分化和活性调控机制,对于明确其规律具有重大意义,同时也能为感染性骨疾病的治疗提供新方向。LPS 所诱导的炎性骨溶解反应主要是通过刺激巨噬细胞、成纤维细胞、成骨细胞及 T 淋巴细胞等分泌大量的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、和 IL-6 等炎性细胞因子引起。本研究的 TRAP 结果也显示,Res 组中破骨细胞数目与大小与 LPS 组比较显著下降。研究表明,骨溶解与破骨细胞过度活动和骨吸收密切相关<sup>[18]</sup>。因此,探讨破骨细胞与假体松动的关系具有重要的研究价值。炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等已被证实可以诱导破骨细胞前体细胞生成,进而加速人工关节假体周围骨溶解,最终导致无菌性松动<sup>[19]</sup>。因此,调控炎性相关骨溶解效应在骨科研究中具有重要作用。白藜芦醇可显著降低在 LPS 刺激下的小鼠 RAW264.7 巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达,ELISA 对细胞培养上清的检测结果也证实了这一点。提示白藜芦醇对 LPS 刺激下骨吸收的保护作用部分归因于其抑制促炎性细胞因子的产生。

经典的 NF- $\kappa$ B 是一种异源二聚体,主要存在于

细胞质中。它在炎症过程中被激活,上调细胞因子的产生,以维持炎症的级联反应<sup>[20]</sup>。在 TNF -  $\alpha$ 、LPS 的刺激下,I $\kappa$ B $\alpha$  被磷酸化和降解,NF -  $\kappa$ B 二聚体释放并移位到细胞核,通过与这些基因的启动子结合来促进其靶基因的转录;NF -  $\kappa$ B 还可以被核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor -  $\kappa$ B ligand, RANKL)通过与破骨细胞前体膜上的核因子 -  $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator of NF -  $\kappa$ B, RANK)受体结合,从而促进破骨细胞的成熟、促进骨吸收。Franzoso 等<sup>[21]</sup>早在 1997 年就研究证实,NF -  $\kappa$ B p50/p52 基因敲除小鼠不能产生成熟的破骨细胞。因此,阻断 NF -  $\kappa$ B 信号被认为是抑制破骨活性和减缓磨损颗粒诱导的骨溶解的有效方法。本研究通过 Western blot 法证实,白藜芦醇通过减少 I $\kappa$ B $\alpha$  和 p65 的磷酸化来抑制 NF -  $\kappa$ B 的激活。

综上所述,本研究证实白藜芦醇有效地减轻了 LPS 诱导的小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞炎症骨吸收模型,这可能是通过调控 NF -  $\kappa$ B 信号转导通路来实现的。这些结果进一步支持了白藜芦醇的骨保护作用,并为白藜芦醇公认的抗炎和骨保护作用提供了新的机制见解。

参考文献

- 1 Bockhorn LN, Goytia RN, Laughlin MS, *et al.* Increased orthopedic specialization lowers costs and improves outcomes in total joint arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(7): 76 - 79
- 2 Kim EC, Park J, Noh G, *et al.* Effects of moderate intensity static magnetic fields on osteoclastic differentiation in mouse bone marrow cells. [J]. *Bioelectromagnetics*, 2018, 39(5): 394 - 404
- 3 Jämsen E, Pajarinen J, Lin TH, *et al.* Effect of aging on the macrophage response to titanium particles[J]. *J Orthopaed Res*, 2020, 38(2): 405 - 416
- 4 Zhou X, Zhang C, Wang X, *et al.* Berberine inhibits lipopolysaccharide - and polyethylene particle - induced mouse calvarial osteolysis in vivo[J]. *J Surg Res*, 2012, 173(2): e47 - e52
- 5 Liu ZP, Li W X, Yu B, *et al.* Effects of trans - resveratrol from *Polygonum cuspidatum* on bone loss using the ovariectomized rat model [J]. *J Med Food*, 2005, 8(1): 14 - 19
- 6 Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, *et al.* Resveratrol attenuates ovariectomy - induced hypertension and bone loss in stroke - prone spontaneously hypertensive rats[J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2000, 46(2): 78 - 83

- 7 Islam S, Hassan F, Tumurkhuu G, *et al.* Bacterial lipopolysaccharide induces osteoclast formation in RAW 264. 7 macrophage cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360(2): 346 - 351
- 8 刘子歌, 宋国瑞, 张晨, 等. 人工关节置换术后感染高危因素的研究现状[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(31): 17 - 20
- 9 Wang R, Wang Z, Ma Y, *et al.* Particle - induced osteolysis mediated by endoplasmic reticulum stress in prosthesis loosening[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(11): 2611 - 2623
- 10 Deng Z, Wang Z, Jin J, *et al.* SIRT1 protects osteoblasts against particle - induced inflammatory responses and apoptosis in aseptic prosthesis loosening[J]. *Acta Biomater*, 2017, 49(2): 541 - 554
- 11 王鑫, 徐小龙. 双膦酸盐的分子生物学机制及临床应用进展[J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2015, 9(1): 120 - 122
- 12 Helmi M, AlOsaimy S, Goodson JM, *et al.* Annual alveolar bone loss in older adults taking oral bisphosphonate: a retrospective cohort study [J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 260
- 13 Geng T, Sun S, Chen X, *et al.* Strontium ranelate reduces the progression of titanium particle - induced osteolysis by increasing the ratio of osteoprotegerin to receptor activator of nuclear factor -  $\kappa$ B ligand in vivo[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3829 - 3836
- 14 Gannon SC, Cantley MD, Haynes DR, *et al.* Azithromycin suppresses human osteoclast formation and activity in vitro[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(5): 1098 - 1107
- 15 Lei M, Wang J, Xiao D, *et al.* Resveratrol inhibits interleukin 1 $\beta$  - mediated inducible nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes by activating SIRT1 and thereby suppressing nuclear factor -  $\kappa$ B activity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2 - 3): 73 - 79
- 16 曾立, 徐永明, 邢更彦. 脂多糖对破骨细胞生成及骨吸收功能作用及其机制研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(5): 568 - 574
- 17 Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, *et al.* Identification of a novel arthritis - associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1 [J]. *Nature Immunol*, 2019, 20(12): 1631 - 1643
- 18 赵建宁. 全髋关节置换术后骨溶解的基础探索与临床诊治[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(4): 337 - 343
- 19 Amarasekara DS, Yun H, Kim S, *et al.* Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks [J]. *Immun Network*, 2018, 18(1): 10 - 28
- 20 李振喜. keap1 - Nrf2 与 NF -  $\kappa$ B 信号通路相关性研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(4): 14 - 18
- 21 Franzoso G, Carlson L, Xing L, *et al.* Requirement for NF -  $\kappa$ B in osteoclast and B - cell development[J]. *Genes Dev*, 1997, 11(24): 3482 - 3496

(收稿日期: 2020 - 03 - 17)

(修回日期: 2020 - 03 - 24)