

自噬对骨质疏松的影响及中药的调控作用研究进展

李玉曼 马紫童 王 瀚 刘仁慧

摘 要 骨质疏松症发生的根本机制是面对各种刺激时骨形成和骨吸收间平衡的破坏。自噬作为细胞适应应激环境的主要调节方式,在维持骨稳态中发挥重要的调控作用。本文总结了自噬对骨组织细胞的影响和在骨类型骨质疏松症中的作用,以及中药及复方基于自噬对骨质疏松症的调控作用,以期临床治疗骨质疏松症提供理论依据和新思路。

关键词 骨质疏松 自噬 中药

中图分类号 R33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.007

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,骨脆性增加,易发生骨折的一种全身性骨骼疾病。其发病机制主要在于骨形成和骨吸收间的动态平衡的破坏。随着我国进入老龄化社会,OP 的发生率日益增高,严重影响患者身体和心理健康,为社会和家庭增加负担,因此如何防治 OP 成为亟待解决的问题。

自噬是一种在所有真核生物细胞中普遍存在的、进化上保守的过程,具有许多生理功能。自噬可更新长寿蛋白,去除多余或受损的细胞器;针对多种胁迫条件(如营养限制、热以及氧化胁迫)产生细胞应答而被诱导。在细胞的发育和分化中发挥作用。越来越多证据表明自噬参与维持骨代谢平衡,在 OP 的发病机制及防治中起到重要作用。

一、自噬参与骨质疏松症发病机制

自噬参与多种类型的 OP 的发病机制。Rinaldo 等^[1]总结了自噬途径的失调与 OP 之间的可能关系:衰老、长期使用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)和雌激素缺乏可增加骨组织氧化应激,诱导成骨细胞(osteoblast, OB)和骨细胞凋亡,并增加破骨细胞(osteoclast, OC)的骨吸收,从而导致骨丢失。另一方面,氧化应激增加刺激自噬途径,通过降解受损的蛋白质和细胞器,减少细胞应激,抑制 OB 和骨细胞凋亡,减轻骨丢失和 OP。衰老引起的自噬减少会导致氧化应激增加。雌激素缺乏和氧化应激引起的自噬增加活化

OC,而导致骨丢失和随后的 OP。

1. 自噬与绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP): OP 常见于绝经后妇女,由于机体卵巢功能减退和雌激素水平下降,影响骨骼细胞活性并导致骨丢失,是常见的 OP 类型。PMOP 与自噬关系密切,研究表明,卵巢切除大鼠的自噬水平减弱,但过表达的损伤调节自噬因子可能会增加 OB 的自噬水平,抑制增殖并诱导凋亡。雌激素具有增强 OB 线粒体自噬活性的功能,骨细胞区 microRNA 通过胰岛素样生长因子 1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路参与雌激素提高骨细胞自噬活动。激活自噬能够增加骨量,减少骨髓腔内脂肪组织形成,增强骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)成骨分化而减弱其成脂分化^[2]。但也有研究得到了相反的结论,认为卵巢切除大鼠体内自噬水平升高,雌激素可逆转升高的自噬水平,通过调控 GPER 影响 PI₃K/Akt/ mTOR 信号通路抑制 OB 和软骨细胞线粒体自噬^[3]。

2. 自噬与老年性骨质疏松症(senile osteoporosis, SOP): SOP 是增龄等综合因素导致的一种以骨量低下,骨微结构损坏,骨脆性增加,容易发生骨折为特征的全身性骨病。研究发现,衰老小鼠自噬能力下降可诱发 SOP,自噬诱导剂雷帕霉素通过促进 OB 功能活动,减少 OC 数量并抑制 OC 活动,抑制骨细胞凋亡,促进骨细胞自噬,对 SOP 起到了明显的骨保护作用。氧化应激与 SOP 关系密切,随年龄增长,氧化应激水平升高,抗氧化能力减弱,骨量减少,激活自噬能降低 BMMSCs 细胞的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,抑制自噬能提高 BMMSCs 细胞的 ROS 水平,调节自噬可影响细胞周期和细胞凋亡,并恢复大鼠骨丢

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81673993, 81873115);北京市自然科学基金资助项目(7202014)

作者单位:100069 首都医科大学中医药学院及中医络病研究北京市重点实验室

通讯作者:刘仁慧,教授,博士生导师,电子信箱:gzblrh45@ccmu.edu.cn

失^[2]。

3. 自噬与糖皮质激素性骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP): 研究表明, GC 可诱导骨组织中 BMMSCs、OB、OC、骨细胞自噬, 发挥骨保护作用。而高浓度 GC 损害了 BMMSCs 的增殖, 诱发自噬, 使用自噬抑制剂 3-MA 后进一步抑制 BMMSCs 的增殖并促进其凋亡, 表明自噬能够维持其增殖活力并抑制高浓度 GC 造成的凋亡, 在 GC 刺激的应激环境下保护细胞。在 OB 中 GC 以剂量依赖的方式调节自噬, 随着时间的推移, 自噬水平在 48h 达到峰值, 然后逐渐下降。GC 诱导 OB 凋亡, 抑制 OB 基因的表达, 抑制自噬可进一步促进细胞凋亡和抑制基因表达, 自噬通过与 Bax/Bcl-2 的相互作用是 OB 凋亡的重要调节因子。地塞米松可能通过抑制 Akt/mTOR 信号通路、调节 ROS/SIRT1/FOXO3 通路诱导 OB 或 OC 自噬来发挥其在 GIOP 中的保护作用^[4]。

4. 自噬与糖尿病性骨质疏松症: 研究表明, 糖尿病抑制 OB 骨形成作用强于抑制 OC 骨吸收作用, 减少大鼠骨形成, 降低骨密度。高糖环境 BMMSCs 细胞微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) II 表达增加, 自噬水平升高, 并通过介导 Wnt/ β -catenin 通路中的相关因子表达加强对衰老细胞的吞噬作用并提高其成骨分化的能力。高糖环境抑制 OB 可能与细胞内氧化应激水平升高、线粒体损伤和自噬有关, 通过 ROS-Akt-mTOR 轴及 ERK/p38MAPK 通路影响 OB 自噬, 进而影响其增殖和凋亡。高糖环境影响 OC 是通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路抑制 OC 形成过程中的自噬, 减弱 OC 的形成与功能^[2]。

二、调节自噬防治 OP 的中药及复方研究

OB 和 OC 来源具有同一性, 其间存在生克制化关系, 阳性、阴性调控因子以及阴阳属性的相对性。吴克亮等^[5]研究认为, OB 及其主导的骨生成属于“阴”, OC 及其主导的骨吸收属于“阳”, 二者动态平衡发挥维持骨稳态的作用, 二者失衡造成的骨稳态破坏是 OP 的基本病理改变。从微观层面来说, 自噬利于细胞生存的作用为“阳”, 诱导细胞死亡的作用为“阴”, 细胞通过自噬降解属性为“阴”的无用的细胞器、蛋白质等代谢产物, 化生属性为“阳”的新的分子元素为细胞提供能量, 实现物质和能量的更新, 阴阳此消彼长, 达到平衡。若自噬过度, 则过快过多地分解代谢产物, 造成细胞损伤。若自噬不足, 则代谢产物堆积, 再循环利用能量不足, 不利于细胞生成与存

活。这与 OP 中骨稳态失衡的病理状态相契合。目前中药基于自噬防治 OP 的作用机制研究以单味药为主。

1. 单味药研究

(1) 补阳药: 肾藏精, 主骨生髓, 基于中医理论, 肾虚精亏是导致 OP 的主要病机, 故临床主要采用补肾法治疗。淫羊藿、巴戟天、仙茅具有补肾阳、强筋骨之功效。淫羊藿主要成分淫羊藿苷能够改善卵巢切除所致 PMOP 大鼠骨微结构, 上调自噬相关蛋白的表达。增强 BMMSCs 成骨和矿化能力, 上调成骨相关蛋白 BMP2、RUNX2 和自噬相关蛋白 LC3 的表达, 下调 p62 蛋白的表达。改善自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤引起的骨小梁数目减少、骨小梁厚度和骨皮质变薄的加剧^[6]。体外研究中, 淫羊藿苷能增加小鼠前体成骨细胞株 (MC3T3-E1) 自噬体的数量, 上调成骨分化标志物 collagen I、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨钙素 (osteocalcin, OCN)、Runx2 及自噬相关基因 ULK1、FIP200、ATG13 的 mRNA 和蛋白的表达; 提取 7~10 天龄的 SD 雄性大鼠膝关节软骨细胞, 淫羊藿苷通过下调 NF- κ B 信号通路减弱肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 诱导的软骨细胞凋亡, 激活自噬过程^[7]。仙茅有效成分仙茅苷可在用游离铁螯合剂去铁胺处理的铁超载 OB 细胞中抑制抗氧化酶上游蛋白 FOXO1 磷酸化, 升高 FOXO1, 从而升高其下游蛋白抗氧化酶和自噬相关蛋白 LC3B 水平, 促进 OB 自噬, 抑制铁超载引起的 OB 的氧化损伤, 增强 OB 骨形成的作用^[8]。巴戟天有效成分水晶兰苷通过 Akt/mTOR 通路增强自噬介导抗氧化作用, 保护氧化应激暴露中的 OB^[9]。

(2) 补气药: 人参可大补脾脏、肾脏、心脏、肺之气, 其有效成分人参皂苷 Rb2 能抑制去势小鼠 NF- κ B 信号通路和调控 mTOR 介导的自噬信号通路抑制 OC 形成和分化^[10]。甘草具有补脾益气之效, 在体外培养的 RAW 264.7 细胞以及体内腹腔注射中, 发现其有效成分异甘草素可阻断 NF- κ B 通路下调自噬, 从而抑制体外 OC 分化和体内 OC 形成和炎性骨吸收^[11]。红景天具有益气活血之效, 其有效成分红景天苷能在 PMOP 患者中通过调控缺氧诱导因子 1 α 多肽 (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α) 介导的自噬从而抵抗骨细胞凋亡, 拮抗氧化应激改善 OP^[12]。

(3) 活血化瘀药: 川芎具有活血行气、祛风止痛的功效, 其有效成分川芎嗪能够通过 AMPK/mTOR

途径诱导自噬从而保护高 GC 刺激的成骨分化的抑制和 BMMSCs 的凋亡^[2]。牛膝具有逐瘀通经、补肝肾、强筋骨的功效,其有效成分牛膝甾酮在体外可通过上调成骨分化相关基因 collagen I、OPG、OPN、OCN 的表达及刺激自噬体的形成从而促进 OB 分化。 β -蜕皮甾酮可下调 GIOP 大鼠中自噬相关蛋白 Beclin1、ATG5、LC3 I/II 和凋亡^[13, 14]。

(4) 清热药:穿心莲具有清热解毒凉血、消肿、燥湿的功效,其有效成分穿心莲内酯在体外能够通过抑制 TNF- α 激活的自噬相关 NF- κ B 通路保护和促进 BMMSCs 成骨分化;通过抑制 NF- κ B 通路的活化还可抑制 OC 分化,从而抑制骨丢失;通过调控 ERK 通路促进 OB 增殖、激活 Wnt/ β -catenin 促进成骨分化,从而增加骨合成^[15]。知母具有清热泻火、滋阴润燥的功效,其有效成分芒果苷可在由叔丁基过氧化氢构建的软骨细胞损伤模型中通过激活 AMPK 信号通路增加软骨细胞自噬并减少凋亡^[16]。苦参具有清热燥湿、杀虫利尿的功效,其有效成分苦参碱可通过调控 NF- κ B/AKT/MAPK 通路,抑制破骨细胞生成,抑制炎症反应,减轻卵巢切除小鼠 OP 症状^[17]。

2. 中药化学成分研究

白藜芦醇是一类天然多酚化合物,来源于虎杖、葡萄等多种植物,表现出多种活性。白藜芦醇能增强 GIOP 大鼠模型 SIRT1 活性,抑制 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路,促进 OB 自噬,影响 RAW 264.7 细胞自噬而抑制 OC 分化,诱导由 H₂O₂ 构建的 OB 和软骨细胞氧化应激状态下的自噬,以降低氧化应激水平,保护 OB 存活,抑制软骨细胞增生^[18]。

黄酮类成分槲皮素通过上调自噬相关基因 LC3 和 Beclin1 和凋亡相关基因 caspase-3 的表达,下调凋亡相关基因 Bcl-2 的表达,减轻雌激素缺乏诱导的 OP^[19]。山奈酚是一种广泛存在于各种植物中的膳食生物类黄酮,对新生大鼠、GC 诱导的 OP 模型、卵巢切除诱导的 OP 模型和骨折模型均有保骨作用,通过抑制脂肪生成、炎症、氧化应激、破骨细胞自噬和成骨细胞凋亡,激活成骨细胞自噬,达到骨保护作用,自噬通路 MAPK、mTOR 参与其抗 OP 作用^[18]。此外,一些黄酮类成分如高良姜素、淫羊藿苷 II、芦丁等通过调控自噬以保护 BMMSCs 的生存并促进成骨细胞的分化^[2]。

欧前胡素来源于白芷、防风等植物,可通过提高自噬水平恢复去势大鼠 BMMSCs 向成骨分化的能力,治疗 PMOP^[20]。鸢尾素可降低自噬底物 p62 水

平,升高 LC3B 水平,通过激活自噬促进体外培养的老鼠小鼠 BMMSCs 骨向分化的能力^[21]。防己有效成分防己诺林碱可通过提高自噬相关蛋白 ATG5 和 Beclin1 增加自噬来预防 GC 诱导的 OP 大鼠骨质流失^[22]。葛根的有效成分葛根素可通过激活 AMPK/LC3 信号通路或下调 miR-204 表达致 LC3B 表达增加上调自噬增强 OB 增殖和分化,还可通过 Akt/mTOR 通路诱导 OC 自噬。脱氢木香内酯通过下调整合素 β 3、蛋白激酶 C- β 和 ATG5 表达,抑制破骨细胞的迁移和溶酶体生物发生和分泌,从而抑制破骨细胞的活化^[2]。香豆素衍生物蛇床子素在雌激素缺乏诱导的 OP 模型中通过上调自噬相关基因 Beclin1 和 LC3 的 mRNA 和蛋白表达水平诱导自噬,促进 BMMSCs 成骨分化^[23]。此外,紫丁香苷通过上调 LC3 II 的表达诱导自噬促进成骨分化。益母草碱通过 PI₃K/Akt/mTOR 通路激活自噬促进大鼠 BMMSCs 向成骨细胞分化。熊果苷通过上调地塞米松引起的自噬抑制改善小鼠 GIOP。

3. 中药复方研究

(1) 补肾壮骨方药:二至丸(墨旱莲、女贞子)可降低自噬相关基因 mTOR、ATG5、Beclin1、p62 表达从而抑制 OC 分化来改善 GC 所致的斑马鱼 OP 症状^[24]。左归丸和右归丸(熟地黄、炒山药、枸杞子、山茱萸等)均可升高去卵巢大鼠 BMMSCs 自噬水平^[4]。滋阴补肾方(生龙骨、生牡蛎、桑寄生、续断、淫羊藿、天花粉、黄连)通过上调 Wnt/ β -catenin 信号通路显著增加 OB 数量,增加骨量,治疗糖尿病合并去卵巢 OP 大鼠^[25]。

(2) 补肾健脾方药:培本固疏方(人参、鹿角片、龟板、仙桃草等)通过抑制卵巢切除 OP 大鼠自噬相关 NF- κ B 通路抑制 OC 分化和成熟,并减少机体晚期糖基化终末产物的堆积抗氧化应激,进一步减少 NF- κ B 的表达,从而增加骨密度,提高骨强度,改善骨代谢^[26]。续苓健骨方(川续断、白术、陈皮、赤芍、红花、甘草等)治疗卵巢切除所致大鼠 OP 模型过程中筛选差异 miRNA 的表达,发现自噬通路参与其作用^[27]。

(3) 补肾活血方药:补正续骨丸(何首乌、自然铜、骨碎补、续断等)通过调节自噬相关 mTOR1 信号通路糖体蛋白 S6 激酶 1、真核细胞翻译起始因子 4E 蛋白的表达抑制骨吸收,从而对卵巢切除所致 PMOP 大鼠模型及 OP 性骨折有一定防治作用^[28]。补肾通络方能够通过降低自噬相关基因 ATG5、ATG7A 的表

达抑制破骨细胞分化,显著改善泼尼松龙诱导的斑马鱼 OP 症状^[29]。

(4)滋补肝肾方药:抗疏强骨合剂(黄芪、熟地黄、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、当归、丹参、三七、延胡索、白芍、骨碎补、牛膝、甘草)通过降低骨组织中自噬相关蛋白 LC3 II、Beclin1 的含量,抑制自噬达到治疗去势 OP 的作用^[30]。

三、展望

OP 与中医“骨痹”、“骨痿”症状相似,基于中医“肾主骨”的理论,中医药主要通过补肾的方法防治 OP,且能通过整体观念对患者进行综合治疗,结合病证特点进行辨证施治,在防治 OP 方面具有其独特优势。但对其治疗机制的研究有待进一步加强,对自噬相关机制的研究更是从近几年才开始的。自噬与中医肾阴阳理论关系密切,在骨代谢以及 BMMSCs、OB、OC、骨细胞的增殖、分化、代谢与生理功能行使中有重要的调控作用。自噬的过度或不足都会引起阴阳失衡,打破骨形成和骨吸收之间的平衡,不利于骨稳态和骨代谢,介导 OP 的发生和发展。但自噬在维持骨稳态过程中发挥正向还是负向的作用未有定论,治疗过程中过度激活或抑制自噬可能对骨代谢产生不利影响,目前临床尚无自噬调控药物用于防治 OP 的评估,中药的双向调节作用可能会在维持自噬于适度水平的方面发挥作用,进而维持肾中阴阳的平衡以及骨重建平衡,调控自噬可能成为治疗 OP 的新思路。

参考文献

- 1 Rinaldo FS, Sasso GR, Simoes MJ, *et al.* Osteoporosis and autophagy: what is the relationship? [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2017, 63(2): 173–179
- 2 Li X, Xu JK, Dai BY, *et al.* Targeting autophagy in osteoporosis: from pathophysiology to potential therapy [J]. Ageing Res Revi, 2020, 62: 101098
- 3 成冬, 郭磊, 姜天龙, 等. 17β -雌二醇通过 GPR30 和 PI3K/Akt 信号通路影响 ATDC5 软骨细胞线粒体自噬的机制[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(4): 289–294
- 4 尚奇, 任辉, 沈耿杨, 等. 基于肾阴阳理论探讨自噬在激素性骨质疏松症中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3300–3303
- 5 吴克亮, 林晓生, 吴小绸, 等. 基于中医“阴阳自和”理论探讨自噬在骨质疏松症中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 915–918
- 6 姜涛, 凌翠敏, 陈庆真, 等. 淫羊藿苷通过提高自噬促进成骨细胞分化防治骨质疏松[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17): 2643–2649
- 7 Mi BB, Wang JQ, Liu Y, *et al.* Icariin activates autophagy via down-regulation of the NF- κ B signaling-mediated apoptosis in

- chondrocytes[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 605
- 8 Zhang QL, Zhao L, Shen Y, *et al.* Curculigoside protects against excess-iron-induced bone loss by attenuating Akt-FoxO1-dependent oxidative damage to mice and osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019: 9281481
- 9 Yao SH, Liu XY, Jiang YP, *et al.* Monotropin attenuates oxidative stress via Akt/mTOR-mediated autophagy in osteoblast cells[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109566
- 10 柳嘉伟, 苏柯, 黄鑫, 等. 人皂苷 Rb2 体内抑制破骨细胞的作用及其机制研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(4): 293–298
- 11 Liu S, Zhu LX, Zhang J, *et al.* Anti-osteoclastogenic activity of isoliquiritigenin via inhibition of NF- κ B-dependent autophagic pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2016, 106: 82–93
- 12 张申尧, 董克芳, 王凡. 红景天苷抵抗骨细胞凋亡的作用和对绝经后骨质疏松患者的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3624–3629
- 13 姜涛, 邵敏, 陈庆真, 等. 牛膝甾酮干预 SD 大鼠成骨细胞的增殖与分化[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3636–3642
- 14 Tang YH, Shuang YZH, Wei XD, *et al.* β -Ecdysterone promotes autophagy and inhibits apoptosis in osteoporotic rats[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1591–1598
- 15 丁丁, 车千红, 徐樱溪, 等. 穿心莲内酯通过抑制 TNF- α 活化的 NF- κ B 信号途径保护和促进成骨分化[J]. 2019, 25(3): 316–319, 334
- 16 Li Y, Wu YS, Jiang KX, *et al.* Mangiferin prevents TBHP-induced apoptosis and ECM degradation in mouse osteoarthritic chondrocytes via restoring autophagy and ameliorates murine osteoarthritis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019: 8783197
- 17 Chen X, Zhi X, Pan PP, *et al.* Matrine prevents bone loss in ovariectomized mice by inhibiting RANKL-induced osteoclastogenesis[J]. FASEB J, 2017, 31(11): 4855–4865
- 18 Guo YF, Su T, Yang M, *et al.* The role of autophagy in bone homeostasis[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(6): 4152–4173
- 19 Sina Vakili, Zal Fatemeh, Mostafavi Pour Zohreh, *et al.* Quercetin and vitamin E alleviate ovariectomy-induced osteoporosis by modulating autophagy and apoptosis in rat bone cells[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3495–3509
- 20 谭亮, 王小娇, 肖炜. 欧前胡素通过提高自噬水平缓解大鼠雌激素缺乏性骨质疏松[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1542–1547
- 21 孙磊, 董科明, 翟羽, 等. 鸢尾素通过激活自噬促进老龄小鼠 BMSCs 骨向分化的体外研究[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2020, 21(5): 257–260
- 22 徐志平, 卞龙艳, 闻纯. 防己诺林碱对糖皮质激素诱导雄性骨质疏松大鼠影响的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 323–327
- 23 Zheng XD, Yu Y, Shao B, *et al.* Osteohle improves therapy for osteoporosis through increasing autophagy of mesenchymal stem cells[J]. Exp Anim, 2019, 68(4): 453–463

(下转第 48 页)

的细胞器产生伤害。因此,电镜观察有助于发现毒物对人体的早期损害作用。在本实验中,电镜下观察到对照组肝细胞水肿,分析原因可能是在固定过程中发生挤压。低剂量组肝细胞水肿、细胞核异形。中、高剂量组发现肝细胞灶性坏死,随着亚砷酸钠染毒剂量的增大,肝脏损伤情况随之明显。这与徐梦伟等^[17]和张露露等^[18]报道结果一致。在电镜观察下,低剂量组肝组织病变不明显,随着亚砷酸钠染毒剂量的增加,肝细胞水肿更加明显,中、高剂量组出现肝血窦充血,细胞核畸形,异染色质和毛细胆管明显增生,狄氏间隙胶原纤维增生。这与谢瑶芸等^[19]研究的随着亚砷酸钠染毒剂量的增大,肝脏的病理变化也随之加重的结论一致。

本实验通过观察 SD 大鼠肝脏病理形态学变化发现,亚慢性饮水砷暴露会造成肝脏超微结构变化,且随着亚砷酸钠剂量的增加,肝脏的病理变化也随之加重。同时,SD 大鼠尿砷含量增高,肝脏重量下降。由于砷中毒严重威胁人体健康,因此,深入研究砷暴露致肝损伤机制对于预防肝损伤至关重要。

参考文献

- 1 Mo TT, Dai H, Du H, *et al.* Gas chromatography - mass spectrometry based metabolomics profile of hippocampus and cerebellum in mice after chronic arsenic exposure[J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(2): 103 - 111
- 2 Loomis D, Guha N, Hall AL, *et al.* Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs[J]. *Occupat Environ Med*, 2018, 75(8): 593 - 603
- 3 姚芹, 吴顺华, 汤红英, 等. 亚砷酸钠亚慢性染毒对小鼠肝脏肾脏的损伤作用[J]. *新疆医科大学学报*, 2010, 33(12): 1388 - 1390
- 4 于慧敏, 王茜, 夏荣香, 等. 不同价态砷染毒大鼠肾脏砷代谢产物与相关代谢酶的关联性[J]. *中华地方病学杂志*, 2014, 33(2): 150 - 154
- 5 Minatel BC, Sage AP, Anderson C, *et al.* Environmental arsenic ex-

- posure: from genetic susceptibility to pathogenesis[J]. *Environ Int*, 2018, 112: 183 - 197
- 6 朱凯, 张爱华, 董令, 等. 辅助性 T 细胞 - 17 与调节性 T 细胞浸润在砷致大鼠肝脏损伤中的作用[J]. *中华地方病学杂志*, 2018, 37(7): 536 - 540
 - 7 戴研平, 高晓勤. 慢性砷染毒对大鼠睾丸肝细胞生长因子及其受体 c - Met 表达的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2017, 34(8): 670 - 673
 - 8 周晴, 陈伟, 席淑华. 砷致癌机制研究进展[J]. *中华地方病学杂志*, 2017, 36(12): 933 - 936
 - 9 Jha SK, Mishra VK, Damodaran T, *et al.* Arsenic in the groundwater: occurrence, toxicological activities, and remedies[J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2017, 35(2): 84 - 103
 - 10 刘振宇, 王克维, 酆芒, 等. 砷致肝细胞凋亡的研究进展[J]. *中华地方病学杂志*, 2019, 5: 418 - 421
 - 11 王甜, 赵哲仪, 穆银贵, 等. 亚砷酸钠所致 L - 02 人肝细胞损伤与 p14ARF 表达下调及 MDM2、p53 表达增加有关[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(6): 507 - 512
 - 12 孔畅, 杨林生, 李海蓉, 等. 内蒙古某饮水型砷中毒病区人群体内砷蓄积与砷代谢的年内变化特征[J]. *环境化学*, 2018, 37(11): 2335 - 2341
 - 13 李静, 韩俊洋, 张露, 等. 新疆奎屯地区砷暴露致肝损伤现状调查[J]. *新疆医科大学学报*, 2015, 38(2): 231 - 234
 - 14 高怡, 仇玉兰, 田凤洁, 等. 低浓度饮水砷暴露大鼠体内各脏器组织中砷的分布[J]. *环境与健康杂志*, 2011, 2: 125 - 127
 - 15 高怡, 仇玉兰, 田凤洁, 等. 饮水砷暴露大鼠血砷、尿砷和组织砷含量测定分析[J]. *山西医科大学学报*, 2011, 1: 33 - 36
 - 16 宋秋楠, 郑玉建, 马艳, 等. 亚慢性砷暴露对大鼠血液和尿液砷含量及运动功能发育的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(5): 562 - 566
 - 17 徐梦伟, 任冬燕, 孙高峰, 等. 亚砷酸钠对 SD 大鼠脏器损伤的实验研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41(2): 193 - 198
 - 18 张露露, 吴顺华, 李静. 亚砷酸钠致大鼠肝纤维化的实验观察[J]. *环境与健康杂志*, 2015, 32(11): 953 - 957, 1035
 - 19 谢瑶芸, 胡汉华, 汤建安, 等. 砷剂对大鼠子代各器官组织超微结构的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2002, 1: 1 - 3

(收稿日期: 2021 - 05 - 17)

(修回日期: 2021 - 05 - 30)

(上接第 34 页)

- 24 田涛, 傅强, 朱健奎, 等. 二至丸治疗斑马鱼骨质疏松模型效益观察及破骨细胞自噬机制[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(3): 352 - 357
- 25 孙勤国, 徐鸿婕, 罗蒙, 等. 滋阴补肾方对糖尿病合并去卵巢骨质疏松大鼠的作用及对 Wnt/ β - catenin 信号的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3): 419 - 424
- 26 孙菁, 李佳洋, 沈冰瑶, 等. 培本固疏方对去势大鼠骨代谢及骨生物力学的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(8): 1109 - 1113
- 27 李生强, 陈赛楠, 谢冰颖, 等. 续苓健骨方对骨质疏松模型大鼠 miRNA 表达谱的作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26

(11): 1561 - 1566

- 28 于岩松, 柳柳, 那俊夫, 等. 补正续骨丸对去卵巢大鼠骨量及其相关骨折的作用机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(7): 889 - 894
- 29 谭登, 张玉, 张农山, 等. 补肾通络方对骨质疏松斑马鱼效应评价及破骨细胞自噬机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(7): 79 - 85
- 30 朱伟, 李智斌, 杨利学, 等. 抗疏强骨合剂对去势骨质疏松模型大鼠骨组织中自噬相关蛋白表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(25): 2752 - 2756

(收稿日期: 2021 - 03 - 21)

(修回日期: 2021 - 04 - 18)