

## 强骨抗萎膏通过调控 MFN2 及抑制内质网应激改善失重状态下大鼠骨丢失

史长华<sup>1</sup>, 田雷瑜<sup>1</sup>, 冯 婧<sup>1</sup>, 李姝玉<sup>1</sup>, 刘军莲<sup>2</sup>, 刘雨梦<sup>1</sup>, 刘嘉鹏<sup>1</sup>, 王 谦<sup>1\*</sup>

(1.北京中医药大学, 北京 100029; 2.中国航天员科研训练中心, 北京 100094)

**摘要:** **目的** 观察强骨抗萎膏对尾吊大鼠骨细胞凋亡和内质网应激的影响,探讨强骨抗萎膏防治模拟失重状态下骨丢失的机制。**方法** 60 只 SD 大鼠分为对照组、模拟失重组、强骨抗萎膏组、阿仑膦酸钠组、骨疏康颗粒组,每组 12 只。采用尾部悬吊模拟失重状态,尾吊 28 d;对照组和模拟失重组给予每日等体积生理盐水灌胃,其它 3 组复制模型,分别每日给予中药强骨抗萎膏 2.4 g/kg,阿仑膦酸钠 0.007 g/kg,骨疏康颗粒 0.26 g/kg 灌胃。持续给药 4 周后处死大鼠,TUNEL 法检测骨细胞凋亡情况;Western blot 法检测葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)和线粒体融合蛋白 2(MFN2)表达,RT-PCR 和 Western blot 检测骨组织中蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK),肌醇依赖性激酶 1 $\alpha$ (IRE1 $\alpha$ )、活化转录因子 6(ATF6)及 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的基因和蛋白表达。**结果** TUNEL 结果显示模拟失重组骨细胞凋亡较对照组增加,强骨抗萎膏可抑制骨细胞凋亡。与对照组大鼠比较,模拟失重组 PERK 基因表达量明显增高( $P<0.05$ ),强骨抗萎膏组较模拟失重组 PERK 基因表达量下降( $P<0.05$ );与对照组比较,模拟失重组的 GRP78、PERK、CHOP 和 ATF6 蛋白含量明显增高( $P<0.05$ ),MFN2 蛋白表达降低( $P<0.05$ ),强骨抗萎膏组较模拟失重组 GRP78、PERK、CHOP 和 ATF6 蛋白含量均明显降低( $P<0.05$ ),MFN2 表达量升高。**结论** 强骨抗萎膏可以改善模拟失重大鼠骨细胞凋亡,通过抑制骨组织内质网应激相关因子 GRP78、PERK、ATF6 和 CHOP,上调 MFN2 表达,从而改善失重条件下的骨丢失。

**关键词:** 失重;骨丢失;内质网应激;线粒体融合蛋白 2;强骨抗萎膏

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2023)04-0093-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.04.018

## Effects of Qiang Gu Kang Wei Extraction on Bone Apoptosis Under Simulated Weightlessness by Modulation of MFN2 and Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress

SHI Changhua<sup>1</sup>, TIAN Leiyu<sup>1</sup>, FENG Jing<sup>1</sup>, LI Shuyu<sup>1</sup>, LIU Junlian<sup>2</sup>,  
LIU Yumeng<sup>1</sup>, LIU Jiapeng<sup>1</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094, China)

**ABSTRACT: Objective** To observe the effects of the Qiang Gu Kang Wei Extraction on bone apoptosis and endoplasmic reticulum stress in tail suspension rats, and to explore the mechanism of the extraction in preventing bone loss in simulated weightlessness. **Methods** 60 SD rats were randomly divided into control group, simulated weightlessness group, Qiang Gu Kang Wei Extraction group, alendronate sodium group and Gushukang granule group, with 12 rats in each group. The tail suspension was used to simulate weightlessness for 28 days. The control group and the simulated weightlessness group were given equal volume of normal saline, while the other three groups were tail suspended and given 2.4 g/kg Qiang Gu Kang Wei Extraction, 0.007 g/kg alendronate sodium, and 0.26 g/kg Gushukang granule by gavage, respectively. After 4 weeks of intragastric administration, rats were sacrificed, and the apoptosis of bone cells was detected by TUNEL. RT-PCR detected transcription levels of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), inositol requiring enzyme 1

基金项目: 载人航天工程航天医学实验领域项目(HYZHXM05002)

作者简介: 史长华(1983-),女,讲师,E-mail: shichanghua520@sina.com

\* 通信作者: 王 谦(1970-),女,教授,中医药防治糖尿病合并症的机制研究,E-mail: wangqianchai@163.com

alpha(IRE1 $\alpha$ ), activating transcription factor 6 (ATF6), C/EBP homologous protein (CHOP) in bone tissue. Western blot was used to detect the protein expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78), PERK, IRE1 $\alpha$ , ATF6, CHOP and mitofusin 2 (MFN2). **Results** TUNEL results showed that Qiang Gu Kang Wei Extraction inhibited apoptosis. RT-PCR results showed that, compared with the control group, the content of PERK were significantly higher in the simulated weightlessness rgoup ( $P<0.05$ ), while the PERK in the Qiang Gu Kang Wei Extraction group were significantly lower ( $P<0.05$ ). Western blot results showed that, compared with the control group, the content of GRP78, PERK, CHOP and ATF6 were significantly higher and MFN2 was decreased in the simulated weightlessness rgoup ( $P<0.05$ ), while the GRP78, PERK, CHOP and ATF6 were significantly lower and MFN2 was increased in the Qiang Gu Kang Wei Extraction group( $P<0.05$ ). **Conclusion** The Qiang Gu Kang Wei Extraction can reduce bone cells apoptosis of simulated weightlessness rats through inhibiting GRP78, PERK, ATF6 and CHOP, as well as upregulating MFN2 expression in bone tissue, thereby reducing bone loss under weightlessness condition.

**KEY WORDS:** weightlessness; bone loss; endoplasmic reticulum stress; MFN2; Qiang Gu Kang Wei Extraction

太空飞行中的失重引起的骨质疏松,是损害宇航员健康的重要危险因素。失重导致肌肉、骨骼系统结构和功能变化,主要表现为骨质疏松、骨架脱钙和骨性退化等<sup>[1]</sup>。中医药在抑制骨质流失方面历史悠久,被广泛应用于航天医学的研究领域。课题组前期研究发现,强骨抗萎膏可改善失重状态下骨的生物力学特性,促进骨矿盐的沉积,增强骨密度,减少骨质丢失,并能增强骨的代谢功能<sup>[2-4]</sup>。

内质网是蛋白质合成与翻译后修饰,多肽链正确折叠与装配的重要场所。在应激原刺激下,细胞会发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。当细胞内发生错误折叠蛋白累积、自噬不足、钙超载、氧化应激、炎症和缺氧时,ERS被激活<sup>[5]</sup>。适应性 ERS 可以触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)纠正错误折叠蛋白并促进蛋白清除能力<sup>[5-6]</sup>,UPR 通过三个主要分支传递信号:蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK),肌醇依赖性激酶 1(IRE1)和活化转录因子 6(ATF6)途径。ERS 发生时,内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)亲和力下降,与 PERK、IRE1 和 ATF6 分离,然后激活下游信号分子,如 C/EBP 同源蛋白(CHOP)<sup>[7]</sup>。线粒体是细胞产生能量的主要场所。线粒体融合蛋白 MFN2 在调控线粒体运动和细胞凋亡中发挥重要作用<sup>[6,8]</sup>。MFN2 出现在内质网与线粒体结合部位,越来越多的证据表明,内质网和线粒体之间的特定互动和合作是细胞功能所必需的<sup>[8]</sup>。研究发现,在微重力或力学负荷作用下,细胞功能的变化伴随着内质网应激和线粒体分裂融合的运动状态而改变<sup>[9]</sup>,造成细胞凋亡,其发生机理尚未阐明。

本研究在前期研究基础上,着重观察强骨抗萎膏

对模拟失重的尾吊大鼠骨细胞凋亡,内质网应激相关蛋白 GRP78、PERK、IRE1 $\alpha$ 、ATF6 和 MFN2 表达的作用,阐释强骨抗萎膏对失重致骨丢失的影响及其可能的分子机制,为中药临床防治失重后骨丢失提供实验依据。

## 1 实验动物及试剂

1.1 实验动物 实验采用的 SPF 级雄性 SD 大鼠购自中国食品药品检定研究院 [许可证号:SCXK(京)2017-0005]。按照实验动物使用的 3R 原则给予关怀。

### 1.2 主要试剂和仪器

1.2.1 实验药物和试剂 强骨抗萎膏由航天员科研训练中心提供,由熟地、骨碎补、龟板、怀牛膝等按比例组成(生成批号:2171101)。阿仑膦酸钠(石药集团欧意药业有限公司,批准文号 H20061303)。骨质疏松颗粒(辽宁康辰药业有限公司,批准文号 Z20060270)。BCA 蛋白测定试剂盒、蛋白 Marker 与 ECL 发光试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司;GRP78 和 CHOP 单克隆抗体购自 Abcam 公司,兔抗大鼠 PERK、IRE1 $\alpha$ 、ATF6 和 MFN2 多克隆抗体购自 Cell Signaling 公司;大鼠单克隆抗体 GAPDH 和 HRP 标记的羊抗兔 IgG 购自美国 proteintech 公司;HiFiS-cript gDNA Removal TM RT Master Mix 试剂盒及 UltraSYBR Mixture 购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司。

1.2.2 仪器和设备 Synergy II 型酶标仪(美国 Bio-Tek 公司);荧光定量 PCR 仪(CFX96)、Bio-Rad 垂直电泳系统、Bio-Rad 湿法电转印系统(伯乐生命医学产品有限公司)。

## 2 方法

2.1 动物分组 实验动物分为对照组、模拟失重组、

强骨抗萎膏组、阿仑膦酸钠组,骨疏康颗粒组;大鼠体重质量 400 g 左右,每组 12 只。模拟失重组:按照 Morey-Holton 的尾部悬吊 28 天模拟失重<sup>[10]</sup>。后肢悬垂与头部约成 30° 夹角,大鼠可做旋转活动和自由饮食,光照黑暗时间各 12 h。对照组和模拟失重组为正常饮食和光照,每日灌服生理盐水。其它 3 组按上述方法复制模型,同时分别每日给予强骨抗萎膏 2.4 g/kg;阿仑膦酸钠 0.007 g/kg 和骨疏康颗粒 0.26 g/kg。

2.2 TUNEL 染色检测凋亡 大鼠脱颈处死后,快速分离出完整的股骨组织,取部分骨于 4%多聚甲醛溶

液中固定,脱钙,脱水,石蜡包埋切片,并进行 TUNEL 染色,苏木素复染,脱水封片。在光学显微镜下( $\times 20$ )观察骨细胞凋亡情况。核棕色为阳性,蓝色为阴性,使用 Image J 软件进行统计。

2.3 RT-PCR 检测大鼠骨组织中 PERK、CHOP、IRE1 $\alpha$  及 ATF6 mRNA 的表达水平 分别提取各组大鼠骨组织总 RNA,逆转录成 cDNA 作为 RT-PCR 的模板。由上海生工设计并合成 PERK、CHOP、IRE1 $\alpha$  及 ATF6 的引物序列(表 1),以 GAPDH 作为内参照,通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法比较各组大鼠骨组织 mRNA 的相对含量。

表 1 引物序列

Gene	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')
PERK	CGCCTACCAATGCCACATCTGAG	CCTTCCACCAGAACCACAACGA
IRE1 $\alpha$	CCAGCACCAGCAGTTCCAGAAG	CCGTCCTGAGCCGTGTCTCC
CHOP	CTCAGGAGGAAGAGGAGGAAGACC	TTCCTGCTTGAGCCGTTCGTTTC
ATF6	GAGGCACAGGACACATCAGATGG	GCTGACAAGGAGGTGGAGGAATG
GAPDH	GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA	GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG

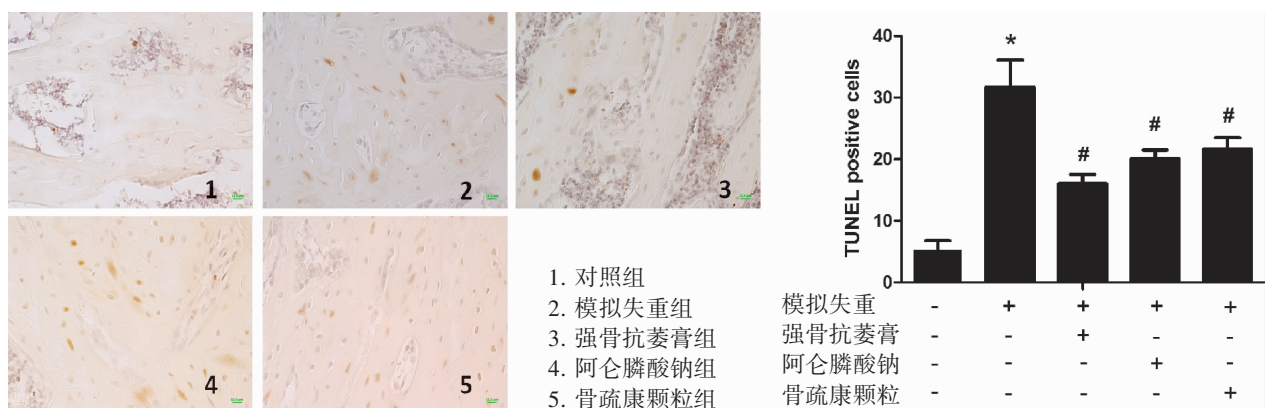
2.4 Western blot 检测大鼠骨组织中 GRP78、PERK、IRE1 $\alpha$ 、ATF6、CHOP 及 MFN2 蛋白的表达水平 提取骨组织蛋白进行浓度测定。Western blot 检测各组大鼠骨组织中 GRP78、PERK、IRE1 $\alpha$ 、ATF6、CHOP 及 MFN2 的表达水平,以 GAPDH 为内参,利用目的蛋白与内参的光密度比值作为相对表达量,对各组数值进行比较分析。

2.5 数据分析 数据若无说明均采用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示。采用统计软件 SPSS 20.0 进行统计

分析。结果中多组比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 骨细胞凋亡检测 TUNEL 染色结果表明,对照组有个别细胞凋亡,与对照组相比,模拟失重组大鼠骨凋亡细胞数量增多( $P < 0.05$ );与模拟失重组相比,强骨抗萎膏组、阿仑膦酸钠组和骨疏康颗粒组凋亡细胞数量减少( $P < 0.05$ ),差异具有统计学意义,见图 1。

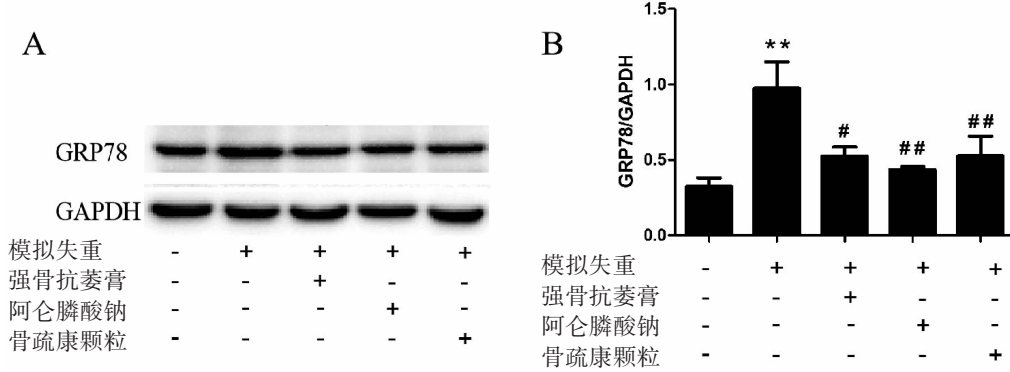


注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与模拟失重组相比,# $P < 0.05$ 。

图 1 各组大鼠细胞凋亡情况

3.2 Western blot 检测各组大鼠骨组织内质网应激分子 GRP78 蛋白的表达 Western blot 的结果显示,GRP78 蛋白表达量模拟失重组明显高于对照组

( $P<0.05$ ),强骨抗萎膏组、阿仑膦酸钠组和骨疏康颗粒组较模拟失重组显著降低( $P<0.05$ ),见图 2。



A:GRP78 蛋白电泳图;B:GRP78 蛋白表达量。

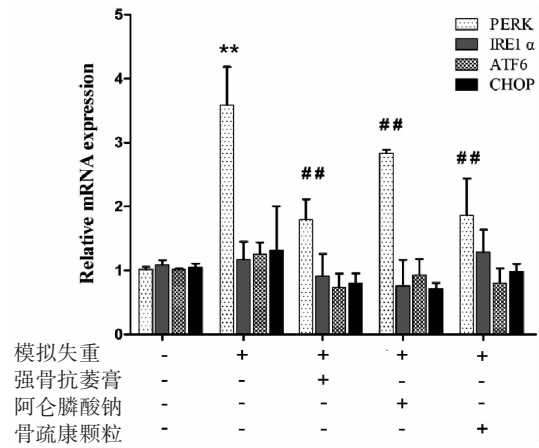
注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模拟失重组相比,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

图 2 各组大鼠骨组织 GRP78 蛋白表达

3.3 各组大鼠骨组织内质网应激相关通路分子 PERK、CHOP、IRE1 $\alpha$  和 ATF6 mRNA 的表达水平

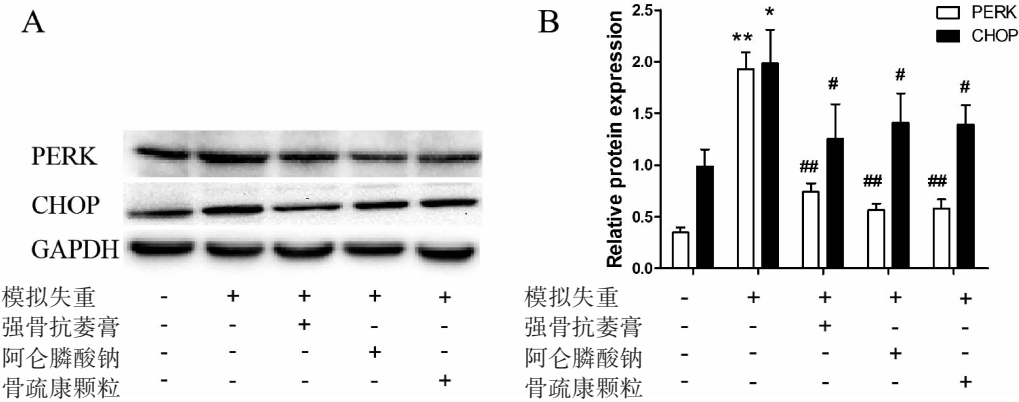
RT-PCR 检测结果显示模拟失重组 PERK mRNA 表达显著高于对照组( $P<0.01$ ),强骨抗萎膏组、阿仑膦酸钠组和骨疏康颗粒组较模拟失重组明显降低 ( $P<0.01$ )。CHOP、IRE1 $\alpha$  和 ATF6 mRNA 表达量水平在各组间无明显差异,见图 3。

3.4 Western blot 检测各组大鼠骨组织 PERK 及 CHOP 蛋白的表达 Western blot 的结果显示,PERK 和 CHOP 蛋白表达量模拟失重组明显高于对照组( $P<0.05$ ),强骨抗萎膏组、阿仑膦酸钠组和骨疏康颗粒组较模拟失重组显著降低( $P<0.05$ ),见图 4。



注:与对照组相比,\*\* $P<0.01$ ;与模拟失重组相比## $P<0.01$ 。

图 3 各组大鼠骨组织 PERK、CHOP、IRE1  $\alpha$  和 ATF6 mRNA 的表达



A:PERK 和 CHOP 的蛋白电泳图,B:PERK 和 CHOP 蛋白表达量。

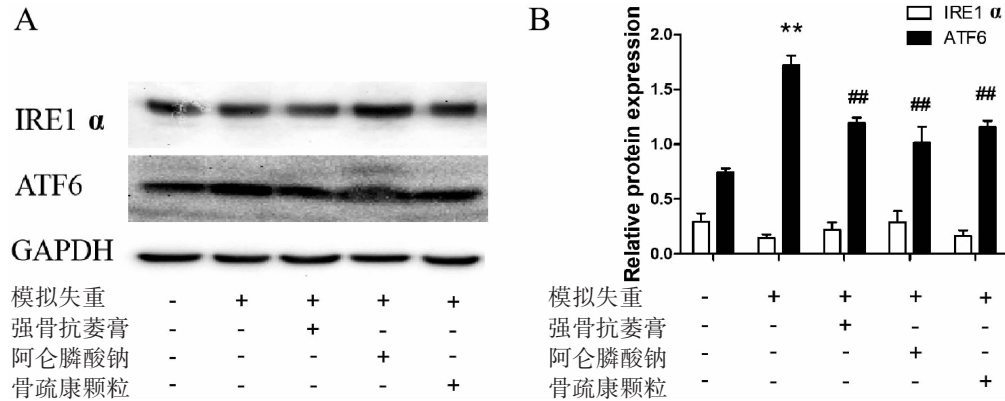
注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模拟失重组相比,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

图 4 各组大鼠骨组织 PERK 及 CHOP 蛋白表达



3.5 Western blot 检测各组大鼠骨组织 IRE1 $\alpha$  和 ATF6 蛋白的表达 Western blot 的结果显示,IRE1 $\alpha$  蛋白表达量各组间无明显差异。ATF6 蛋白表达量模

型组明显高于对照组( $P<0.01$ ),强骨抗萎膏组、阿仑膦酸钠组和骨疏康颗粒组较模拟失重组显著降低( $P<0.01$ ),见图 5。



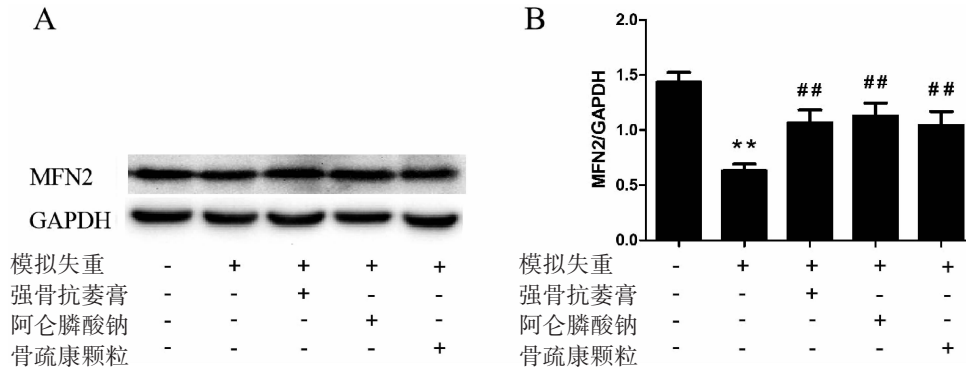
A: IRE1 $\alpha$  和 ATF6 的蛋白电泳图, B: IRE1 $\alpha$  和 ATF6 蛋白表达量。

注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模拟失重组相比,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

图 5 各组大鼠骨组织 IER1 $\alpha$  和 ATF6 蛋白表达

3.6 Western blot 检测各组大鼠骨组织 MFN2 蛋白的表达 Western blot 结果显示,MFN2 蛋白表达量模拟失重组明显低于对照组 ( $P<0.01$ ), 强骨抗萎膏

组、阿仑膦酸钠组和骨疏康颗粒组较模拟失重组显著增高( $P<0.01$ ),见图 6。



A: MFN2 的蛋白电泳图, B: MFN2 蛋白表达量。

注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模拟失重组相比,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

图 6 各组大鼠骨组织 MFN2 蛋白的表达

#### 4 讨论

中医认为“肾主骨”,骨骼改变与肾密切相关<sup>[11]</sup>。故较多研究者从肾论治,开展中医药改善失重大鼠承重骨丢失的相关研究<sup>[12]</sup>。本课题组近年选用强骨抗萎膏治疗骨质疏松取得较好疗效<sup>[2-4]</sup>。强骨抗萎膏主要由熟地、骨碎补、龟板、怀牛膝等组成。骨碎补药用部分为水龙骨科附生蕨类的干燥根茎,主要活性成分为黄酮类化合物。研究表明,骨碎补或其提取物能促进成骨细胞和破骨细胞的增殖和分化,并调节成骨细胞

转录因子活性<sup>[13-14]</sup>。骨碎补总黄酮可促进 IL-1 $\beta$  介导的软骨肉瘤细胞的增殖并抑制细胞凋亡<sup>[15]</sup>。本实验中强骨抗萎膏组较模拟失重组降低了成骨细胞凋亡,说明强骨抗萎膏在一定程度上可以缓解失重状态下骨丢失的进程。

GRP78 是 ERS 中一个重要的分子伴侣,被认为是 ERS 的标志性蛋白之一。在长时间或过强的 ERS 反应时,UPR 的所有 3 个分支 PERK、IRE1 以及 ATF6 与 GRP78 分离后,均可诱导 CHOP 的转录表达。

CHOP 是 ERS 介导细胞凋亡的特异转录分子<sup>[16]</sup>。本实验中,与对照组相比,模拟失重大鼠骨组织 GRP78、PERK 和 ATF6 表达量显著增高,说明失重使实验动物骨组织发生了 ERS。模拟失重组与对照组相比 CHOP 表达水平升高,表明 CHOP 途径可能是失重环境引起大鼠骨组织细胞凋亡的机制之一;与模拟失重组比较,强骨抗萎膏、阿仑膦酸钠和骨疏康颗粒组,GRP78、PERK、ATF6 和 CHOP 蛋白表达降低,说明强骨抗萎膏能减轻 ERS 程度与抑制 GRP78、PERK、ATF6 和 CHOP 蛋白表达有关。本研究发现强骨抗萎膏降低了 ATF6 和 CHOP 的蛋白水平,而不影响其 mRNA 的表达,推测强骨抗萎膏可能通过增加 ATF6 和 CHOP 的降解而不是降低其产生来调节 ATF6 和 CHOP。

MFN2 是一种含有 757 个氨基酸高度保守的线粒体蛋白,具有 GTPase 活性。MFN2 位于线粒体外膜上,在线粒体融合中起关键作用。早在 2008 年,研究发现,MFN2 富集在内质网和线粒体之间的接触点,调节内质网和线粒体的形态<sup>[17]</sup>。在 MFN2 敲低的细胞中,内质网和线粒体之间的距离增加,导致线粒体 Ca<sup>2+</sup>摄取受损,干扰线粒体 Ca<sup>2+</sup>平衡<sup>[18-19]</sup>。也有学者发现,MFN2 表达降低后增加了内质网和线粒体之间的距离,使细胞对钙离子凋亡信号更敏感<sup>[20]</sup>。另有研究表明,MFN2 高表达通过促进内质网的钙离子大量涌入线粒体,造成线粒体钙超载引发凋亡<sup>[21]</sup>,具体机制有待进一步探索。本研究证实,失重状态可诱导内质网应激和细胞凋亡,MFN2 表达降低,强骨抗萎膏可增加 MFN2 的表达,提高 MFN2 能保护骨组织免受内质网应激引起的细胞凋亡,在一定程度上保护失重状态下骨组织的丢失。提示强骨抗萎膏可通过上调 MFN2 的表达缓解失重带来的内质网应激损伤。

综上所述,强骨抗萎膏能明显降低骨组织细胞凋亡水平,减缓 ERS 进程,其机制可能与调控 MFN2 的表达、抑制 ERS 的激活有关,但具体的分子机制有待于进一步探讨。

#### 参考文献:

[1] RUGGIU A,CANCRDDA R. Bone mechanobiology, gravity and tissue engineering: effects and insights[J]. Journal of Tissue Engineering Regenerative Medicine, 2015, 9(12):

1339-1351.

- [2] LI D J, CHEN Z H, LIU Z L, et al. Qiang Gu Kang Wei Prescription increases bone mineral density of load-bearing bone in tail suspended rats [J]. Space Medicine & Medical Engineering, 2016, 29(1): 1-8.
- [3] 李勇枝, 石宏志, 范全春, 等. 强骨抗萎膏对骨细胞代谢及血液流变学的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(2): 382-384.
- [4] 范全春, 李勇枝, 白桂娥, 等. 强骨抗萎膏对模拟失重大鼠骨代谢影响的观察[J]. 航天医学与医学工程, 2003, 16(2): 107-109.
- [5] ZHOU H, WANG S, HU S, et al. ER-mitochondria microdomains in cardiac ischemia-reperfusion injury: a fresh perspective[J]. Front Physiol, 2018, 9: 755.
- [6] BOCCI M, SJILUND J, KURZEJAMSKA E, et al. Activin receptor-like kinase 1 is associated with immune cell infiltration and regulates CLEC14A transcription in cancer [J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 117-131.
- [7] ADAMS C J, KOPP M C, LARBURU N, et al. Structure and molecular mechanism of ER stress signaling by the unfolded protein response signal activator IRE1[J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 11.
- [8] LIU J, XU Y, WU Q, et al. Sirtuin1 protects hair follicle stem cells from TNFalpha-mediated inflammatory stress via activating the MAPK-ERK-Mfn2 pathway[J]. Life Sci, 2018, 212: 213-224.
- [9] 李双, 杨肖, 孙联文. 微重力条件下细胞内质网应激的研究进展[J]. 航天医学与医学工程, 2020, 33(1): 82-87.
- [10] MOREY-HOLTON E, GLOBUS R K, KAPLANSKY A, et al. The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data [J]. Adv Space Biol Med, 2005, 10: 7-40.
- [11] 王春雷, 孙清林, 胥柯, 等. 补肾益骨方联合阿仑膦酸钠对 2 型糖尿病并发骨质疏松患者疗效和骨密度的影响[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(12): 54-56.
- [12] 何涵宇, 刘宏艳, 郭义. 中医药在失重生理效应中的实验研究综述[J]. 航天医学与医学工程, 2021, 34(3): 266-271.
- [13] SONG S H, YU Q, WANG Z Z, et al. Research progress of Drynariae Rhizoma in the prevention and treatment of osteoporosis[J]. Chemistry of Life, 2015, 35(1): 73-80.
- [14] LI Y, KANG Q, RONG C, et al. Effect of drynaria total flavonoids on the proliferation, differentiation, mineral-

- ization, and apoptosis of MLO-Y4 cells[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(5):592-598.
- [15] 陈颖颖,李冬霞,杜梦梦,等. 骨碎补总黄酮对 IL-1 $\beta$  介导的软骨肉瘤细胞 SW1353 干预的最适浓度范围[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2):206-209.
- [16] CHEN S, LI X, ZHANG X, et al. PCV2 and PRV coinfection induces endoplasmic reticulum stress via PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP and IRE1-XBP1-EDEM pathways [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):4479.
- [17] BRITO O M, SCORRANO L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria[J]. Nature, 2008, 456(7222):605-610.
- [18] YUAN M, GONG M, ZHANG Z, et al. Hyperglycemia induces endoplasmic reticulum stress in atrial cardiomyocytes, and Mitofusin -2 downregulation prevents mitochondrial dysfunction and subsequent cell death[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020:6569728.
- [19] SCHNEEBERGER M, DIETRICH M O, SEBASTIAN D, et al. Mitofusin 2 in POMC neurons connects ER stress with leptin resistance and energy imbalance[J]. Cell, 2013, 155(1):172-187.
- [20] FILADI R, GREOTTI E, TURACCHIO G, et al. Mitofusin 2 ablation increases endoplasmic reticulum-mitochondria coupling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(17):2174-2181.
- [21] WANG W, XIE Q, ZHOU X, et al. Mitofusin -2 triggers mitochondria Ca<sup>2+</sup> influx from the endoplasmic reticulum to induce apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Letters, 2015, 358(1):47-58.

(收稿日期:2022-12-07)

欢迎投稿 欢迎订阅

网址(唯一): <http://xb.ynutcm.edu.cn/>

E-mail(唯一): [ynzyxyxb@126.com](mailto:ynzyxyxb@126.com)