

未折叠蛋白反应调控成骨细胞凋亡在骨质疏松症中的作用机制研究进展

李通 唐莎 崔红旺*

(海南海口海南医科大学第一附属医院, 急救与创伤研究教育部重点实验室, 急诊与创伤外科,
海南省救援研究重点实验室, 海口 570102)

摘要 骨质疏松症是一组影响老年人群健康的代谢性骨病, 其特征表现为骨密度降低及骨结构的破坏。目前, 虽然有多种骨质疏松症的新型治疗药物, 但药物疗效和副作用给临床治疗带来了挑战, 因此深入新型药物的研究具有重要意义。内质网应激通过未折叠蛋白反应激活下游三条通路影响成骨细胞的存活, 然而未折叠蛋白反应中的信号通路的过度激活可诱发出骨细胞凋亡。而抑制未折叠蛋白反应中信号通路的过度激活, 对减少成骨细胞的凋亡有关键作用。基于此, 该文对未折叠蛋白反应调控成骨细胞凋亡在骨质疏松相关疾病中的研究进展作一综述, 为骨质疏松症的临床治疗和基础研究提供新的思路和启发。

关键词 未折叠蛋白反应; 成骨细胞; 凋亡; 骨质疏松症; 调控机制

Advances in the Mechanisms of Unfolded Protein Response-Regulated Osteoblast Apoptosis in Osteoporosis

LI Tong, TANG Sha, CUI Hongwang*

(Key Laboratory of Emergency and Trauma Research of the Ministry of Education, Department of Emergency and Trauma Surgery,
Hainan Provincial Key Laboratory of Rescue Research, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

Abstract Osteoporosis, a metabolic bone disease impacting the elderly, is marked by reduced bone density and structural damage. Despite novel treatments, drug efficacy and side effects pose clinical challenges, making research into new medications crucial. Endoplasmic reticulum stress triggers three downstream pathways via the unfolded protein response to affect osteoblast survival. However, overactivation of signaling pathways in the unfolded protein response can induce osteoblast apoptosis. Suppressing this overactivation is key to reducing osteoblast apoptosis. Consequently, this article reviews the progress of unfolded protein response-mediated osteoblast apoptosis regulation in osteoporosis-related diseases, aiming to offer new insights for osteoporosis treatment and research.

Keywords unfolded protein response; osteoblasts; apoptosis; osteoporosis; regulatory mechanisms

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性骨病, 其特征为骨量减少和骨微结构的破坏。该病的发病率随着年龄的增长而显著增加。据统计, 全球

约有2亿人患有此病, 其中女性的患病率高于男性, 特别是在绝经后的女性中尤为突出^[1]。近年来, 伴随人口老龄化趋势的加剧, OP及其引发的骨折问题

收稿日期: 2025-03-09

接受日期: 2025-05-26

国家自然科学基金(批准号: 81760260)和海南省自然科学基金(批准号: 822RC827、817326)资助的课题

*通信作者。Tel: 18389280273, E-mail: cqchw2013@sina.com

Received: March 9, 2025

Accepted: May 26, 2025

The work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81760260), and the Natural Science Foundation of Hainan Province (Grant No.822RC827, 817326)

*Corresponding author. Tel: +86-18389280273, E-mail: cqchw2013@sina.com

成为全球性的公共卫生挑战^[2]。OP的病理生理过程极为复杂,其核心在于成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡遭到破坏。近年来的研究表明,Wnt/ β -catenin信号通路、Notch信号通路和Hedgehog信号通路也参与调控骨代谢平衡^[3]。此外,研究已证实肠道菌群失调、慢性炎症和氧化应激(oxidative stress, OS)等与OP的发生和进展存在重要关联^[4]。

目前,针对OP的治疗药物主要依赖于抗骨吸收药物和促骨形成药物。有报道认为抗RANKL药物通过抑制RANKL活性阻碍破骨细胞的形成和激活来减少骨吸收,但该类药物在使用过程中仍存在诸多方面的局限性^[5]。长期使用双膦酸盐类药物可能引发下颌骨坏死或非典型性骨折^[2]。大多数药物仅针对RANKL/RANK/OPG这单一通路发挥作用,这使得全面调节骨代谢失衡变得困难^[3]。部分药物因高昂的价格或需要频繁注射给药,导致患者治疗的依从性不佳^[6]。因此,寻找新的药物治疗手段,仍有重要意义。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在维持细胞稳态中扮演着至关重要的角色。而未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)是其调节细胞内稳态的途径之一,最新的研究发现适度的UPR会促进细胞稳态,过度的UPR则会导致成骨细胞发生凋亡^[7-8],从而导致骨代谢失衡,进而诱发OP。因此抑制UPR的经典信号通路,或许对减少成骨细胞的凋亡有关键作用。基于此,本文综述了UPR通过调控成骨细胞凋亡在OP疾病中的作用机制研究进展,为OP的临床治疗和基础研究提供新的思路和启发。

1 UPR的分子机制及其在骨细胞代谢中的作用

1.1 UPR的经典通路

ERS是细胞对内质网腔内错误折叠或未折叠蛋白的累积以及钙离子平衡紊乱等状况所作出的一种适应性反应。这种应激状态激活了UPR,以恢复内质网的稳态^[9]。内质网是细胞内负责蛋白质合成、折叠、转运和钙稳态调控以及脂质生物合成的主要场所。当内质网功能受到氧化应激、炎症反应和钙稳态失衡等内外环境刺激的影响时,这会导致内质网内错误折叠或未折叠蛋白的积累,从而引发UPR^[10]。

UPR涉及三个主要的内质网跨膜蛋白传感

器:肌醇需求酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、双链RNA依赖性蛋白激酶样内质网驻留激酶(PKR-like ER-resident kinase, PERK)和活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)。在正常生理条件下,这些传感器与免疫球蛋白重链结合蛋白(immunoglobulin heavy chain binding protein, GRP78/Bip)结合^[11]。如图1所示,某些长久且持续的刺激诱发细胞UPR发生时,跨膜传感器与Bip解离,触发下游PERK通路、IRE1 α 通路和ATF6通路的激活。UPR的经典信号通路主要通过这三条信号通路来调控细胞的凋亡。

IRE1 α 通过XBP1 mRNA来促进分子伴侣的表达,这一机制有助于增强蛋白质的折叠能力,从而应对内质网中的蛋白质折叠应激状态^[10,12]。PERK通路通过磷酸化eIF2 α 来减少蛋白质的合成,以此减轻内质网的负担,并且通过激活ATF4来应对细胞应激状态^[13]。据报道称,ATF4被激活可以促进诱导蛋白(growth arrest and DNA damage-inducible protein 34, GADD34)和蛋白磷酸酶1(protein phosphatase 1, PP1)形成复合物,来恢复蛋白质正常折叠^[14]。ATF6作为一种转录因子,在应激条件下会被高尔基体中的SP1/SP2片段裁剪后易位至细胞核内,进而上调UPR靶基因的表达,以促进细胞适应ERS^[15-16]。这三条通路的协同作用对于恢复内质网的稳态至关重要。如果这些通路持续被激活,它们最终可能会诱导细胞走向凋亡的路径^[15]。

1.2 UPR对成骨细胞功能的影响

UPR通过经典的信号转导途径显著影响成骨细胞功能。适度的UPR可维持成骨细胞内质网稳态,然而UPR的强度差异可能激活下游不同的通路,从而调控成骨细胞分化、基质合成及凋亡。

PERK/eIF2 α 信号通路在调控成骨细胞的分化和凋亡中发挥着重要的作用。PERK通路主要通过下游ATF4增强骨基质的合成,且与其他通路协同作用促进早期成骨细胞的成骨分化过程^[8,17-18]。在持续UPR下CHOP抑制Bcl-2表达,激活Caspase-3,导致线粒体损伤和细胞凋亡^[19]。PERK可能通过下调Runx2/Osterix抑制细胞过度分化,维持骨稳态^[18]。

IRE1 α /XBP1通路对成骨细胞的主要作用为促进骨成熟和骨基质的合成。近期研究报道指出,在UPR中,ERS感应器IRE1 α 与转录因子XBP1所构成的信号通路能够通过促进成骨细胞转录因子Osterix

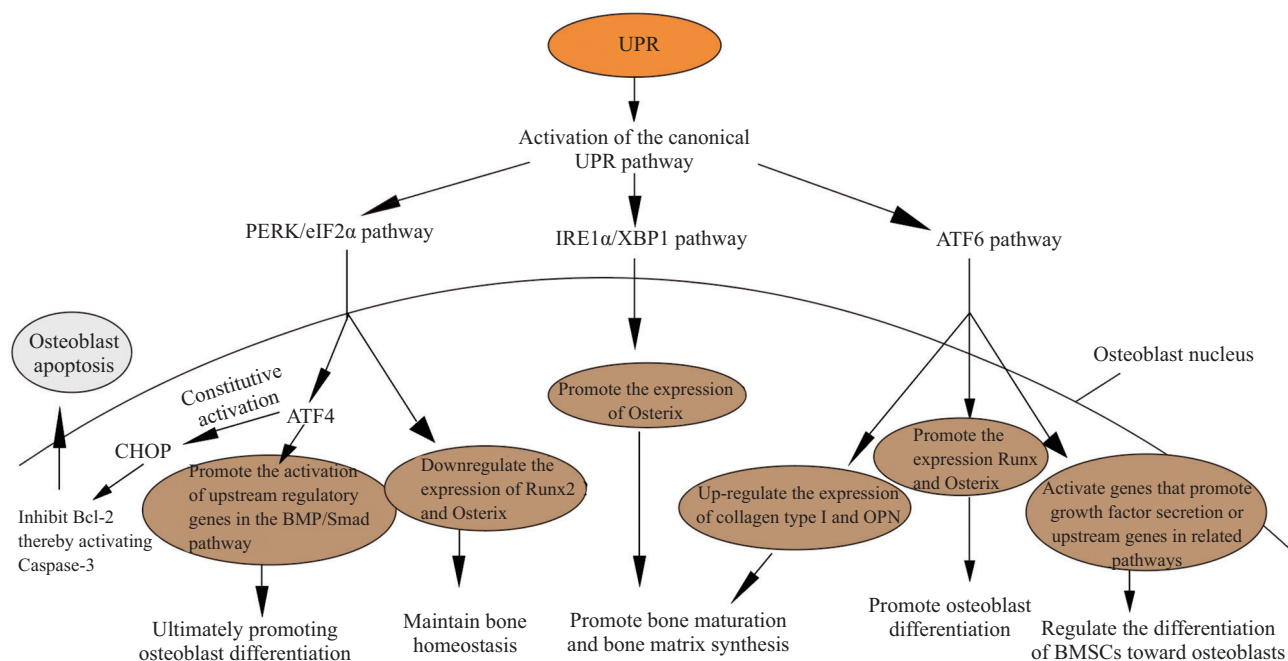


图1 UPR经典通路激活对成骨细胞功能影响的分子机制图

Fig.1 Molecular mechanism diagram of canonical UPR pathway activation affecting osteoblast function

的表达,进而促进骨细胞的成熟^[7]。IRE1 α /XBP1通路在轻度ERS的刺激下,可以通过增强成骨细胞伴侣蛋白的表达能力,进而增强骨细胞蛋白的折叠能力促进骨基质的合成^[20]。IRE1 α 通路还可能调控胆固醇的合成与分泌,优化骨微环境^[20]。

ATF6通路对成骨细胞的主要作用为促进成骨细胞分化和骨基质的合成。ATF6通路可以直接激活Runx和Osterix表达,驱动成骨细胞分化^[7,21]。ATF6通路还可以上调I型胶原蛋白(collagen type I)和OPN等骨基质蛋白的表达^[21]。此外,ATF6通路还可能通过激活促进生长因子分泌的基因或相关通路的上游基因的表达来调控骨间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞分化^[22]。但ATF6信号通路与其他通路的交联以及对BMSCs调节最终是否对成骨细胞有影响还需进一步研究进行证实。

1.3 UPR对其他骨细胞的功能的影响

UPR对其他骨细胞的功能也有重要的影响。BMSCs是一种存在于骨髓中的多能干细胞,具有自我分化的能力。有研究显示UPR可以通过PERK通路过度激活促进BMSCs的凋亡进而影响细胞增殖^[23]。又有研究显示UPR被抑制会使BMSCs凋亡受到抑制,并可能调节自噬水平^[24]。破骨细胞主要负责骨组织的吸收和分解,是骨重塑过程中不可缺少的关键

细胞。它对维持骨骼正常发育、修复和钙磷代谢有着重要意义。如果破骨细胞功能失调则会导致OP、骨肿瘤等疾病的发生。有研究显示UPR可以通过PERK通路促进破骨细胞分化和骨吸收^[9]。进一步的研究显示PERK信号通路通过激活MARK信号通路和自噬来促进破骨细胞的生成。此外,该途径还可通过促进成骨细胞分泌RANKL促进破骨细胞生成^[25]。不仅如此,IRE1 α 通路通过促进NF- κ B、MAPK信号转导或促炎因子的释放来促进破骨细胞生成^[26]。UPR对软骨细胞的凋亡也有促进作用^[27],UPR主要通过IRE1 α 通路促进软骨细胞发生凋亡从而导致骨关节炎等软骨疾病的发生发展^[28]。

2 UPR调控成骨细胞凋亡促进OP的实验室证据

成骨细胞凋亡是骨代谢动态平衡的重要调控机制,它与OP和糖皮质激素性骨坏死等疾病的发生密切相关^[29-30]。近年来诸多体外研究揭示了多种机制参与成骨细胞凋亡的调控,主要包括炎症反应、氧化应激、细胞信号通路失调以及成骨细胞凋亡与其他细胞死亡方式之间的关联等。

研究表明,首先炎症反应对成骨细胞凋亡有影响,即可以诱导成骨细胞凋亡的发生^[31]。其次氧化应激也是导致成骨细胞凋亡的关键因素之一^[32],研

究表明活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的升高会诱导成骨细胞发生氧化应激,进而激活凋亡相关信号通路^[32]。信号通路失调会导致成骨细胞发生凋亡,例如MAPK通路的过度激活诱导成骨细胞发生凋亡^[33]。最近骨细胞程序性坏死、焦亡、自噬以及铁死亡等其他细胞死亡方式已成为研究的焦点。研究显示骨细胞自噬和凋亡之间存在着复杂的关系,亦有报道称骨细胞发生自噬可以减少细胞凋亡的发生^[34]。铁过载毒性作用会导致成骨细胞发生凋亡^[35]。因此,探究这些细胞死亡方式与成骨细胞凋亡之间的相互关联,对于深入理解OP的发病机制具有重要的科学意义。

近年来,基于动物和人体模型的研究揭示了通过干预UPR可以有效降低成骨细胞的凋亡水平,进而改善OP。在一项糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)患者的研究中发现,糖尿病可以诱发ERS的发生,当褪黑素抑制UPR中PERK通路时,成骨细胞的凋亡减少^[36]。此外,在一项小鼠绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)模型的相关研究中发现,当UPR被抑制时,成骨关键蛋白Runx2、Osterix和ALP等的表达明显上调,同时成骨细胞凋亡相关蛋白Caspase-3和BAX的表达水平明显下降^[8]。综上所述,UPR调控成骨细胞凋亡在糖尿病性骨质疏松症和PMOP中有重要意义。然而,人类模型与动物模型在生理结构、信号转导途径特异性、微环境复杂性、生物标志物的不一致性以及疾病诱导和病理过程等方面存在显著差异。未来研究应致力于通过多模型联合验证、临床样本辅助分析以及跨物种比较研究,深入探讨UPR对成骨细胞凋亡的调控作用及其与OP之间的关联。

3 UPR调控成骨细胞凋亡与不同类型OP的关联

3.1 OP的概述

OP是一组包括原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症的疾病谱系。其中原发性骨质疏松症主要包括PMOP、老年性骨质疏松症(senile osteoporosis, SO)和特发性骨质疏松症(idiopathic osteoporosis, IOP)^[37]。而继发性骨质疏松症的常见原因包括内分泌疾病、消化道疾病和长期使用药物等^[38]。在临床实践中,PMOP和老年性骨质疏松症是原发性骨质疏松症最为普遍的两种类型。近年来,临床上由于

激素药物使用的显著增加,激素相关性骨质疏松症的发病率亦有所上升,其中以糖皮质激素导致的继发性骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)最为典型^[39]。

3.2 UPR调控成骨细胞凋亡与原发性骨质疏松症

老年性骨质疏松症是一种老年人随着年龄的增长,出现骨量减少、骨微结构的破坏,从而导致骨质疏松性增加、骨折风险升高的全身性代谢性骨病。该病通常发生在70岁以后,是原发性骨质疏松症的一种类型。其病因主要与年龄、激素水平、营养和慢性炎症有重要关联。最近,有研究证实UPR在老年性骨质疏松症中扮演着双重角色。UPR中仅有激活eIF2 α 信号有助于清除衰老的BMSCs和维持老年小鼠的骨骼完整性^[40]。可见在清除衰老骨细胞方面,UPR可能发挥重要作用。这对于维持骨稳态、减轻炎症反应和延缓老年性骨质疏松症具有重要意义。过度的UPR可能导致成骨细胞凋亡,甚至加剧老年性骨质疏松症。有研究证实炎症反应通过调节UPR促进成骨细胞凋亡^[31]。可见在老年性骨质疏松症中成骨细胞凋亡的调控机制与UPR紧密相关,并且主要受到炎症反应的影响。未来从减少炎症所诱发的UPR来延缓老年性骨质疏松症或许是一个有前景的研究方向。

PMOP则是指女性在绝经后,由于卵巢功能退化,导致雌激素水平下降,从而引起骨微结构受损、骨量减少和骨密度下降的一种退行性病变。在一项探讨PERK激活剂对卵巢切除大鼠炎症介导的OP疗效研究中发现,未使用PERK激活剂的OP大鼠体内OPN和OCN下降且促炎因子表达量增加^[41]。可见炎症因子和UPR经典通路都参与了PMOP的发生。而炎症是UPR促进成骨细胞凋亡的原因之一^[31]。进一步的研究证实UPR被激活后,PMOP小鼠会因此发生成骨细胞凋亡而导致骨量减少^[8]。综上所述,UPR可能通过炎症来调控PMOP的发生发展。

3.3 UPR调控成骨细胞凋亡与继发性骨质疏松症

糖尿病性骨质疏松症是指在糖尿病基础上发生的以单位体积骨量减少、骨质疏松性增加、骨折风险增高为特点的代谢性骨病^[42]。它是糖尿病的常见慢性并发症之一。近年来,研究显示UPR与OP的发生及进展之间存在紧密联系。在一项以糖尿病性骨质疏松模型为基础的研究中发现,褪黑素可以抑制UPR经典通路的激活,减少了成骨细胞的凋亡,从而减少了骨质的流失^[36]。相关的临床研究亦发现,在OP患者

的骨组织中, GRP78和CHOP的表达水平显著升高, 这表明UPR可能是OP发生的一个关键病理机制(图2)^[43]。综合上述, 在糖尿病性骨质疏松症疾病中, 我们可以认为UPR有可能通过促进成骨细胞凋亡导致OP。因此未来仍需致力于丰富UPR调控成骨细胞凋亡在糖尿病性骨质疏松症的动物和人体模型方面的研究(表1)。

糖皮质激素导致的骨质疏松症是指长期使用糖皮质激素引起的骨密度降低和骨质量下降, 进而

导致骨折风险增加的骨骼疾病^[39]。它是继发性骨质疏松症最常见的类型。研究显示过量的糖皮质激素会抑制成骨细胞的增殖和分化, 并促进成骨细胞的凋亡, 最终导致骨形成减少^[29]。又有研究显示过量的糖皮质激素会触发UPR进而导致骨细胞发生凋亡^[44]。此外, 高剂量的地塞米松通过促进钙离子内流依赖性诱导激活ATF6途径、磷酸化PERK和磷酸化IRE1 α 来激活CHOP表达, 诱导成骨细胞UPR介导的细胞凋亡^[45]。可见在糖皮质激素导致的骨质疏松

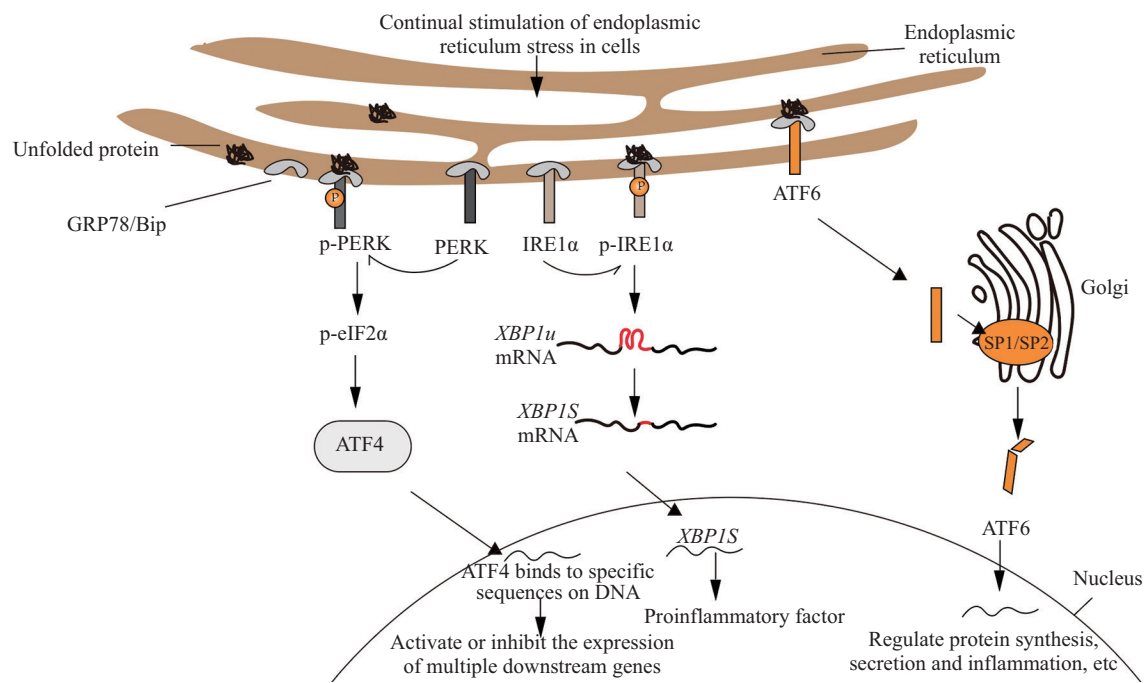


图2 骨质疏松症中UPR反应调控成骨细胞凋亡的机制图(根据参考文献[47]修改)

Fig.2 Mechanism diagram of UPR reaction regulating osteoblast apoptosis in osteoporosis (modified from reference [47])

表1 不同OP中成骨细胞发生UPR的相关分子与凋亡相关分子的关联

UPR经典通路相关蛋白分子 Proteins associated with the canonical UPR pathway	成骨细胞凋亡相关蛋白分子 Proteins associated with osteoblast apoptosis	OP类型 Types of osteoporosis	参考文献 Reference
PERK $\uparrow$, CHOP $\uparrow$	Bcl-2 $\downarrow$	Glucocorticoid-induced osteoporosis	[44]
PERK $\uparrow$, IRE1 α $\uparrow$, ATF6 $\uparrow$, CHOP $\uparrow$	Caspase-3 $\uparrow$, Caspase-12 $\uparrow$	Glucocorticoid-induced osteoporosis	[45]
PERK $\uparrow$, eIF2 α $\uparrow$, IRE1 α $\uparrow$, ATF6 $\uparrow$, CHOP $\uparrow$	Bcl-2 $\downarrow$, Caspase-3 $\uparrow$	Glucocorticoid-induced osteoporosis	[46]
PERK $\uparrow$, IRE1 α $\uparrow$, ATF6 $\uparrow$, CHOP $\uparrow$	Bcl-2 $\downarrow$, Caspase-3 $\uparrow$, Caspase-12 $\uparrow$	Senile osteoporosis	[31]
PERK $\downarrow$, eIF2 α $\downarrow$, CHOP $\downarrow$, ATF4 $\downarrow$	Caspase-3 $\downarrow$, p21 $\downarrow$, Bcl-xL $\downarrow$	Diabetic osteoporosis	[36]
PERK $\downarrow$, eIF2 α $\downarrow$, IRE1 α $\downarrow$, ATF6 $\downarrow$	Bcl-2 $\uparrow$, Caspase-3 $\downarrow$	Postmenopausal osteoporosis	[8]

$\uparrow$: 上调; $\downarrow$: 下调。
 $\uparrow$: increased; $\downarrow$: decreased.

症的发生过程中,成骨细胞的凋亡可能与UPR有重要关联(图2)。未来,在糖皮质激素所致的骨质疏松症的发生发展中,我们通过调控UPR下游经典通路从而减少成骨细胞凋亡,或许对治疗该疾病具有重要的临床意义。

4 UPR靶向调控成骨细胞凋亡对OP的治疗潜力

UPR靶向调控成骨细胞的凋亡为OP的治疗药物提供了新的研究方向。抑制UPR的小分子药物可能通过减少成骨细胞的凋亡,显著改善了骨微结构。2-APB名为2-氨基乙氧基二苯硼酸盐,是一种抑制储存钙离子释放进入细胞的钙拮抗剂^[48]。研究显示,2-APB能够降低CHOP的表达水平使骨细胞免受UPR所介导的凋亡,因此该药物可能对恢复骨稳态有重要意义^[45]。此外,有研究显示4-phenylbutyric acid可以治疗小鼠成骨不全症,其机制主要为4-PBA可以抑制UPR的发生^[49]。而进一步的研究证实4-PBA可以显著抑制UPR从而保护成骨细胞免于凋亡^[31,46]。近期研究揭示了多种UPR的小分子抑制剂,包括GRP78抑制剂BIP inducer X、IRE1 α 通路抑制剂KIRA6、PERK通路抑制剂GSK260614以及ATF6通路抑制剂Ceapin-A7等。未来,探究这些抑制剂对成骨细胞凋亡的影响及其在OP中的作用,有望成为研究领域的的一个重要方向。此外,针对研究UPR靶向调控成骨细胞凋亡对OP的治疗具有巨大潜力。然而在组织特异性、长期安全性和生物标志物的开发等诸多临床转化方面仍存在挑战。为实现药物在骨组织中的靶向递送,亟待开发新型递送技术。例如,可利用与成骨细胞表面受体具有高亲和力的配体,以增强药物在骨组织的蓄积能力。此外,还可通过系统性靶向调控凋亡相关基因的表观遗传修饰,避免永久性基因突变。近期,外泌体研究备受关注,相关研究主要借助基因工程手段,对间充质干细胞来源的外泌体进行改造,通过装载抗凋亡微小RNA,并利用外泌体的固有靶向特性,显著提升药物递送效率。综上所述,靶向UPR调控网络的治疗药物具有广阔的应用前景,但需克服临床转化中的技术难题。

5 结语和展望

UPR参与成骨细胞凋亡的调控在OP中的核心作用逐渐成为研究焦点。UPR不仅在成骨细胞分化

中有重要的作用,还可通过调控成骨细胞凋亡从而影响OP的发生和发展。针对抑制UPR中的信号通路开展研究将为我们对OP的新型靶点药物的研究提供丰富的理论依据。

此外,目前研究已证实UPR通过PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP信号转导途径调控成骨细胞凋亡。但IRE1 α 通路和ATF6通路是否可以调控成骨细胞的凋亡而影响其与破骨细胞的功能平衡,导致骨代谢失衡,还尚未有足够多的研究来证实。目前的研究仍存在局限性,例如,UPR与成骨细胞凋亡之间的相互作用具体机制有待深入研究。动物模型与临床实际状况之间存在差异,且缺乏针对特定细胞类型的精确调控策略。未来的研究方向应着重于利用单细胞技术解析成骨细胞的异质性,开发基因编辑工具以实现靶向干预,并探索基于UPR调控成骨细胞凋亡对OP的个性化治疗药物。这些研究进展有望为OP的防治提供新的思路和启发。

参考文献 (References)

- [1] CLYNES M A, HARVEY N C, CURTIS E M, et al. The epidemiology of osteoporosis [J]. Br Med Bull, 2020, 133(1): 105-17.
- [2] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis [J]. Lancet, 2019, 393(10169): 364-76.
- [3] KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11): 898-907.
- [4] XU X, JIA X, MO L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Bone Res, 2017, 5: 17046.
- [5] LI X, CHENG L. The clinical trial landscape of anti-RANKL agents for osteoporosis: current status and future directions [J]. Osteoporos Int, 2025, 36(3): 573-5.
- [6] EASTELL R, ROSEN C J, BLACK D M, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society* clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1595-622.
- [7] WU T, JIANG Y, SHI W, et al. Endoplasmic reticulum stress: a novel targeted approach to repair bone defects by regulating osteogenesis and angiogenesis [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 480.
- [8] 常宇博, 潘博文, 魏立伟, 等. 基于内质网应激诱导的骨细胞凋亡探究骨松强骨方减轻去卵巢小鼠骨丢失的作用与机制[J]. 中国中药杂志(CHANG Y B, PAN B W, WEI L W, et al. Effect and mechanism of Gusong Qianggu Decoction on reducing bone loss in ovariectomized mice by targeting endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of osteocytes [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi), 2024, 49(11): 2981-90.
- [9] GUO J, REN R, SUN K, et al. PERK controls bone homeostasis through the regulation of osteoclast differentiation and function [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 847.
- [10] YANG Y, LU D, WANG M, et al. Endoplasmic reticulum stress

- and the unfolded protein response: emerging regulators in progression of traumatic brain injury [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 156.
- [11] LIANG W, QI W, GENG Y, et al. Necroptosis activates UPR sensors without disrupting their binding with GRP78 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(39).
- [12] LIN J, LIU H, FUKUMOTO T, et al. Targeting the IRE1 α /XBP1s pathway suppresses CARM1-expressing ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5321.
- [13] LI H, PAN W, LI C, et al. Heat stress induces calcium dyshomeostasis to subsequent cognitive impairment through ERS-mediated apoptosis via SERCA/PERK/eIF2 α pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 280.
- [14] 张熙坚, 赵振群, 刘万林. 激素性股骨头缺血坏死发病机制中的内质网应激[J]. 中国组织工程研究(ZHANG X J, ZHAO Z Q, LIU W L. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2021, 25(11): 1759-65.
- [15] ZHANG W, SHI Y, OYANG L, et al. Endoplasmic reticulum stress-a key guardian in cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 343.
- [16] LEI Y, YU H, DING S, et al. Molecular mechanism of ATF6 in unfolded protein response and its role in disease [J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e25937.
- [17] LI R, SUN K. Regulation of chondrocyte apoptosis in osteoarthritis by endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(6): 750-63.
- [18] WEI J, SHENG X, FENG D, et al. PERK is essential for neonatal skeletal development to regulate osteoblast proliferation and differentiation [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 217(3): 693-707.
- [19] YOSHIDA H, HAZE K, YANAGI H, et al. Identification of the cis-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose-regulated proteins. Involvement of basic leucine zipper transcription factors [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(50): 33741-9.
- [20] YANG Z, HUO Y, ZHOU S, et al. Cancer cell-intrinsic XBP1 drives immunosuppressive reprogramming of intratumoral myeloid cells by promoting cholesterol production [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(12): 2018-35, e8.
- [21] XIAO Y, XIE X, CHEN Z, et al. Advances in the roles of ATF4 in osteoporosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115864.
- [22] WANG S, HU B, DING Z, et al. ATF6 safeguards organelle homeostasis and cellular aging in human mesenchymal stem cells [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 2.
- [23] CHENG S, LIU X, GONG F, et al. Dexamethasone promotes the endoplasmic reticulum stress response of bone marrow mesenchymal stem cells by activating the PERK-Nrf2 signaling pathway [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(3): e00791.
- [24] LIU D, TANG W, ZHANG H, et al. Icariin protects rabbit BMSCs against OGD-induced apoptosis by inhibiting ERs-mediated autophagy via MAPK signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117730.
- [25] HUANG W, GONG Y, YAN L. ER stress, the unfolded protein response and osteoclastogenesis: a review [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1050.
- [26] ZHANG L, BAO D, LI P, et al. Particle-induced SIRT1 down-regulation promotes osteoclastogenesis and osteolysis through ER stress regulation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 300-6.
- [27] YU C, ZHANG Z, XIAO L, et al. IRE1 α pathway: a potential bone metabolism mediator [J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(10): e13654.
- [28] HUANG R, HUI Z, WEI S, et al. IRE1 signaling regulates chondrocyte apoptosis and death fate in the osteoarthritis [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 118-27.
- [29] CHEN M, FU W, XU H, et al. Pathogenic mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 70: 54-66.
- [30] WANG L T, CHEN L R, CHEN K H. Hormone-related and drug-induced osteoporosis: a cellular and molecular overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5814.
- [31] KONG Y, ZHANG Y, CAI Y, et al. METTL3 mediates osteoblast apoptosis by regulating endoplasmic reticulum stress during LPS-induced inflammation [J]. *Cell Signal*, 2022, 95: 110335.
- [32] DENG S, DAI G, CHEN S, et al. Dexamethasone induces osteoblast apoptosis through ROS-PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 602-8.
- [33] ZHENG L W, WANG W C, MAO X Z, et al. TNF- α regulates the early development of avascular necrosis of the femoral head by mediating osteoblast autophagy and apoptosis via the p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(9): 1881-9.
- [34] LIU F, ZHANG W L, MENG H Z, et al. Regulation of DMT1 on autophagy and apoptosis in osteoblast [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(3): 275-83.
- [35] XIA Y, GE G, XIAO H, et al. REPIN1 regulates iron metabolism and osteoblast apoptosis in osteoporosis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 631.
- [36] ZHOU R, MA Y, TAO Z, et al. Melatonin Inhibits Glucose-Induced Apoptosis in Osteoblastic Cell Line Through PERK-eIF2 α -ATF4 Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 602307.
- [37] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 章振林. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学(CHINESE SOCIETY OF OSTEOPOROSIS AND BONE MINERAL RESEARCH, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, ZHANG Z L. Guideline for diagnosis and treatment of primary osteoporosis, 2022 [J]. *Chinese General Practice*), 2023, 26(14): 1671-91.
- [38] 雷嫋嫋, 李卓, 郭蔚莹. 继发性骨质疏松发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志(LEI M M, LI Z, GUO W Y. Pathogenesis of secondary osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*), 2018, 24(11): 1514-20.
- [39] 中国医师协会风湿免疫科医师分会, 中华医学会风湿病学分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 2020版中国糖皮质激素性骨质疏松症防治专家共识[J]. 中华内科杂志(CHINESE RHEUMATOLOGY AND IMMUNOLOGY MEDICAL ASSOCIATION, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION RHEUMATOLOGY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION OSTEOPOROSIS AND BONE MINERAL DASES, NATIONAL CLINICAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR SKIN AND IMMUNE DISEASES. Chinese consensus on the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis, 2020 [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*), 2021, 60(1): 13-21.
- [40] LI L, HU G, XIE R, et al. Salubrin-mediated activation of

- eIF2 α signaling improves oxidative stress-induced BMSCs senescence and senile osteoporosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 610: 70-6.
- [41] TANG B M, LI Z W, WANG Z Y. PERK activator CCT020312 prevents inflammation-mediated osteoporosis in the ovariectomized rats [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(4): 342-8.
- [42] 张婧, 程璐璐, 何金花, 等. 2型糖尿病性骨质疏松中骨相关细胞铁死亡机制研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志* (ZHANG J, CHENG L L, HE J H, et al. Research progress on ferroptosis mechanisms in bone-related cells in type 2 diabetic osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*), 2025, 31(2): 302-7.
- [43] ZHANG P, YE Q H, ZHU W X, et al. Association of serum and local GRP78 and CHOP expressions with disease progression in patients with non-traumatic osteonecrosis of femoral head [J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 108.
- [44] TAO S C, YUAN T, RUI B Y, et al. Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway [J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 733-50.
- [45] GUO Y, HAO D, HU H. High doses of dexamethasone induce endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by promoting calcium ion influx-dependent CHOP expression in osteoblasts [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(12): 7841-51.
- [46] YANG J, WU Q, LÜ J, et al. 4-Phenyl butyric acid prevents glucocorticoid-induced osteoblast apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(4): 366-74.
- [47] AN Y, WANG X, GUAN X, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in cardiovascular disease [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(1): 158-74.
- [48] BOOTMAN M D, COLLINS T J, MACKENZIE L, et al. 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) is a reliable blocker of store-operated Ca²⁺ entry but an inconsistent inhibitor of InsP3-induced Ca²⁺ release [J]. *FASEB J*, 2002, 16(10): 1145-50.
- [49] DURAN I, ZIEBA J, CSUKASI F, et al. 4-PBA treatment improves bone phenotypes in the Aga2 mouse model of osteogenesis imperfecta [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(4): 675-86.