

晚期糖基化终末产物受体及其配体在骨代谢疾病中作用的研究进展

刘晓辉(综述), 崔 舜(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81671560)

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿免疫科
作者简介: 刘晓辉(1996-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 骨关节炎诊治。E-mail: 1577695076@qq.com
通讯作者: 崔 舜(1963-), 女, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 骨代谢疾病及骨关节炎性疾病的诊治。E-mail: cuishun7171@foxmail.com

[摘要] 晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是具有多种配体的免疫球蛋白超家族成员,参与多种疾病的发病机制,包括神经退行性疾病阿尔茨海默病、糖尿病并发症以及多种与衰老、炎症相关的疾病,在调节先天免疫反应中起着关键作用。RAGE 及其配体不仅是多种炎症反应的重要细胞因子,而且在骨髓间充质干细胞、成骨细胞及破骨细胞均表达 RAGE。近年来,关于 RAGE 及其配体在成骨、破骨细胞增殖分化过程,软骨细胞发育过程以及骨重塑中所起到的作用被逐渐认识。该文主要综述了 RAGE 及其配体对骨代谢的影响及作用机制,以揭示慢性炎症相关的骨丢失及骨重塑的调控机制,为骨代谢疾病的治疗提供新思路。

[关键词] 晚期糖基化终末产物受体; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨代谢疾病
[中图分类号] R 684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)02-0201-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.02.19

Research progress of receptor for advanced glycation end products and its ligands in metabolic bone diseases
LIU Xiao-hui, CUI Shun. Department of Rheumatology and Immunology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

[Abstract] Receptor for advanced glycation end products(RAGE), a member of the immunoglobulin super-family transmembrane proteins with multiple ligands, is involved in the pathogenesis of a variety of diseases, including Alzheimer's disease a neurodegenerative disease, diabetes complications, and many diseases related to aging and inflammation. RAGE also plays a key role in regulating the innate immune response. RAGE and its ligands are not only important factors in various inflammatory reactions but also express RAGE in bone marrow mesenchymal stem cells, osteoblasts and osteoclasts. In recent years, the role of RAGE and its ligands in the process of osteoblast and osteoclast proliferations and differentiations, chondrocyte development and bone remodeling has been gradually recognized. In this paper, we mainly review the effects of RAGE and its ligands on bone metabolism and the mechanisms, in order to reveal the regulatory mechanisms of chronic inflammation-related bone loss and bone remodeling, and provide new ideas for the treatment of metabolic bone diseases.

[Key words] Receptor for advanced glycation end products(RAGE); Osteoblast; Osteoclast; Metabolic bone diseases

骨是一种矿化结缔组织,具有四种类型的细胞:骨祖细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。其中成骨细胞由骨髓间充质干细胞分化而来,负责新骨形成;破骨细胞来源于骨髓单核巨噬细胞,由单核细胞融合而成,参与骨吸收。在骨代谢过程中,成骨细胞和破骨细胞通过骨形成和骨吸收来维持骨骼矿化平衡

及自身结构的完整^[1]。骨形成与骨吸收之间的动态平衡也是损伤骨更新与修复的关键,一旦失衡,常导致某些代谢性骨病,如骨质疏松症和炎症性骨病。
1 晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products,RAGE)及其配体概述
RAGE 是免疫球蛋白超家族跨膜蛋白中的一员,

它是一种多配体受体,能够与多种内源性、外源性配体结合,并激活炎症反应^[2]。目前发现可被 RAGE 识别的配体包括晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)、 β -淀粉样肽(amyloid β , A β)、S100 钙粒蛋白家族、补体等^[3,4]。现已发现 RAGE 及其配体在骨骼稳态和疾病进展中起重要作用:AGEs、HMGB1、A β 、S100 钙结合蛋白家族等均能影响成骨细胞活性^[5]。RAGE 在破骨细胞成熟和分化过程中也具有重要意义,研究^[6]发现 RAGE 敲除小鼠表现出破骨细胞功能缺陷,骨吸收活性降低,显示出骨硬化样表型。本文综述了 RAGE 及其配体在骨代谢进程中的最新进展,并揭示了它们在骨代谢疾病(如骨质疏松症、骨关节炎)中的发病机制,为骨代谢疾病的靶向治疗提供新思路。

2 RAGE 及其配体影响骨代谢的作用机制

2.1 AGEs 对骨代谢的影响 AGEs 是蛋白质、脂类或核酸的游离氨基与还原糖的羰基之间通过非酶促糖基化反应生成的稳定共价加成物。AGEs 与 RAGE 结合,激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等信号通路,从而调控炎症细胞因子、生长因子和黏附分子的表达^[7,8]。AGEs 与 RAGE 结合,负性调控成骨细胞,与多种炎症疾病的骨丢失机制密切相关。AGEs 可以通过抑制间充质干细胞的迁移和增殖,间接影响成骨细胞形成,导致骨小梁的损失^[9]。此外,AGEs 可以减少骨形成相关基因(如碱性磷酸酶和骨钙素)的表达,并减少骨基质蛋白(如胶原蛋白)的合成和分泌,干扰基质矿化和成熟骨结节形成,从而减弱成骨细胞活性^[10]。AGEs 与 RAGE 相互作用,可以通过以下途径诱导成骨细胞凋亡:一种是激活 caspase-3 信号通路诱导细胞凋亡^[11];另一种是通过增加细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,促进 MAPK 磷酸化,触发内在细胞凋亡途径,最终导致成骨细胞凋亡^[12]。研究^[13]发现,低剂量 AGEs 通过诱导成骨细胞自噬,对其增殖有促进作用,同时降低破骨细胞功能;反之,高剂量 AGEs 则诱导成骨细胞凋亡。AGEs 对破骨细胞影响存在较大争议。研究^[14,15]显示,AGEs 在破骨细胞分化不同阶段所发挥的作用不同。在破骨细胞前体细胞融合阶段,AGEs 显著降低了骨吸收;在破骨细胞分化成熟阶段,AGEs 主要通过增加足小体的数量从而刺激骨吸收。AGEs 还可以通过降低胶原更新和蛋白多糖合成速率,导致关节软骨细胞合成障碍,降低关节软骨细

胞在损伤后维持软骨基质完整性的能力^[16]。此外,细胞自噬能够通过下调金属蛋白酶减少 AGEs 对软骨基质的损伤^[17]。

2.2 HMGB1 对骨代谢的影响 HMGB1 是一种进化上高度保守的染色质结合蛋白,可作为炎症介质在细胞活化、应激、损伤或死亡后释放到细胞外引起炎症反应。HMGB1 能驱动成骨细胞迁移,并促进骨折部位的血管形成,也可以刺激软骨内骨形成^[18]。体外研究^[19]发现, HMGB1 可以激活 MAPK 通路重要的信号分子 P38 和 ERK,促进骨髓间充质干细胞分泌各种细胞因子,以刺激成骨分化。对于破骨细胞, HMGB1 直接作用于骨髓单核巨噬细胞(破骨细胞前体细胞),通过激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)来影响破骨细胞分化的早期阶段。在破骨细胞分化后期, HMGB1 可以通过激活 RAGE 来刺激其分化。凋亡的骨细胞也可以释放 HMGB1 信号,通过增强破骨细胞迁移进而促进骨吸收^[20]。这一现象是微损伤骨正常修复的基础,也是衰老和炎症条件下骨丢失的原因之一。

2.3 S100 家族对骨代谢的影响 S100 家族是一个钙结合蛋白的独特亚家族,能够传导 Ca^{2+} 信号,以自分泌或旁分泌的形式在细胞内外发挥重要生物学活性。其中 S100 蛋白家族成员 S100A4 直接抑制破骨细胞分化,其原因可能是通过诱导成骨细胞产生可溶性 RAGE^[21]。S100A4 还可通过激活 NF- κ B 途径抑制成骨细胞的矿化功能^[22],从而导致骨稳态失衡。研究发现 S100 蛋白家族重要成员 S100A8 能通过促进肌动蛋白环的形成来刺激破骨细胞活性,使骨吸收能力增强。但 S100A8 调控骨代谢的作用不由 RAGE 介导,而是通过结合 TLR4 影响破骨细胞增殖分化^[23]。S100A16 蛋白是 S100 蛋白家族的一个新成员,在不同的组织类型中均有表达^[24]。研究^[25]表明 S100A16 在间充质干细胞分化过程中可抑制成骨分化,促进成脂分化,降低成骨细胞转录因子 2(runt-related transcription factor 2, Runx2)的表达。

2.4 A β 对骨代谢的影响 A β 是由淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)水解产生,在阿尔茨海默病的发病机制中起着关键作用。A β 在骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞中均有表达^[26]。体内研究^[27]显示,相较于野生鼠,幼年 APP 转基因小鼠骨皮质内矿物质沉积率显著降低,成年小鼠的血清骨钙素水平也较低,表明 APP 在小鼠骨形成中有负面作用。此外, A β 可以通过结合 RAGE 刺激破骨细胞的增殖,增加破骨细胞活性。但 A β 对于

破骨细胞的调控有双相作用,一定浓度的 $A\beta$ 可以刺激破骨细胞的增殖分化,而高浓度的 $A\beta$ 反而对其有抑制作用^[28]。

2.5 补体对骨代谢的影响 补体活性片段 C3a 是 RAGE 的高亲和配体^[4]。补体对骨代谢的作用是由 Sato 团队首次证实的。Sato 等^[29]早期研究表明,将 1,25(OH)2D3 添加到小鼠骨髓基质细胞(ST2)和原代成骨细胞里,补体 C3 逐渐增加,并且 C3 能促进破骨细胞分化。补体对成骨细胞具有调节作用,研究^[30]发现 C5aR 的 mRNA 在成骨分化过程中显著上调,且 C3a、C5a 与炎症因子 IL-1 β 共同刺激可显著诱导成骨细胞炎症因子 IL-6 和 IL-8 的释放。C3a 和 C5a 对破骨细胞生成也具有调节作用,它们可直接诱导破骨细胞形成,同时补体活性片段能通过调节炎症刺激因子 IL-6 的生成进而调控破骨细胞的分化^[30,31]。但补体如何通过结合 RAGE 影响炎症状况下的骨代谢,目前尚无深入的研究。

3 RAGE 及其配体对骨代谢疾病的影响

3.1 RAGE 及其配体对骨关节炎的影响 骨关节炎是常见的骨代谢疾病,属于关节的退行性病变,其特征是关节软骨退化、软骨下骨硬化、骨赘形成、滑膜肥厚增生。骨关节炎中 RAGE 的配体 AGEs 在软骨细胞中大量聚集,软骨中 AGEs 的水平升高会显著减少软骨细胞数量,破坏软骨细胞外基质,并通过增加胶原分子之间的交联,增加软骨的硬度,导致软骨结构和功能破坏^[17]。除了改变软骨细胞的活性外,研究^[32]发现 RAGE 的激活还可以影响滑膜细胞的活性。AGEs 通过激活滑膜细胞上的 RAGE 可以促进细胞产生基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1, MMP1),释放蛋白聚糖,增加软骨降解。除了 AGEs,研究^[33,34]发现 HMGB1 和 S100 蛋白家族 S100A11、S100A4 和 S100B 在软骨细胞中的表达水平同样上调,产生基质金属蛋白酶和多种炎症因子加速软骨组织退行性病变。此外,有证据^[35]显示 HMGB1 从受损或坏死的细胞中释放出来,并与 TLR4 和 RAGE 相互作用以诱导炎症信号,激活先天免疫细胞,并以 RAGE 依赖性方式增加滑膜细胞的侵袭性。在骨关节炎中,骨赘形成也是其主要病理特征之一。关于骨赘形成原因一直具有争议,目前认为骨关节炎骨赘形成的主要原因有软骨降解、成骨细胞骨形成、破骨细胞骨吸收平衡被打破及炎症因子增加造成骨髓微环境破坏^[36]。在骨关节炎中,AGEs 大量积累,在破骨细胞分化的不同阶段影响其吸收^[37]。因此,RAGE 及其配体结合,上调多种炎症

因子,打破骨内平衡可能会成为骨关节炎骨赘形成的重要机制。

3.2 RAGE 及其配体对骨质疏松的影响 骨质疏松是一种常见的全身性骨病,其特征为骨量低,骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,易骨折。RAGE 及其配体结合能够通过增加促炎因子和免疫调节因子来促进破骨细胞骨吸收,在多种炎症疾病所造成的骨质疏松中扮演重要角色。AGEs 对糖尿病并发骨质疏松的发病机制起重要作用。糖尿病背景下 AGEs 大量形成和积累,AGEs 及其受体 RAGE 结合可诱导成骨细胞和破骨细胞产生氧化应激,继而引起炎症反应,从而参与糖尿病骨质疏松发病机制^[38]。AGEs-RAGE 的相互作用还能抑制成骨细胞的增殖和分化,从而导致糖尿病患者骨密度降低^[10,11]。虽然 AGEs 对破骨细胞的作用争论较大,但是在体外分化的 RAGE 蛋白缺陷破骨细胞中,破骨细胞分化被抑制,骨吸收功能降低^[6]。AGEs-RAGE 系统还能抑制骨髓间充质干细胞迁移以及向成骨细胞的分化^[9],从而间接导致糖尿病患者的骨质疏松症。抑制骨基质中 AGEs 的产生,阻断成骨细胞、破骨细胞和骨髓间充质干细胞之间的 AGEs-RAGE 系统,可能成为治疗糖尿病骨质疏松的新策略。RAGE 的另一配体 $A\beta$ 能抑制成骨细胞的增殖及功能^[27],依龄性调控破骨细胞功能^[28],导致成骨-破骨细胞耦联失衡,这是造成阿尔茨海默病患者骨质疏松的重要原因。此外,HMGB1 也被认为是一种骨活性细胞因子,凋亡骨细胞释放 HMGB1 信号促进破骨细胞迁移是炎症条件下骨质疏松的重要原因^[20]。另外补体系统对骨代谢的研究在近年也取得一定进展。体内实验研究^[39]表明,补体 C3 在卵巢切除术后参与小鼠骨内稳态调控,缺乏补体 C3 可减少骨质流失,改善骨小梁微结构及骨骼机械性能,这为女性绝经后骨质疏松提供了新的治疗思路。

4 结语

RAGE 作为固有免疫的重要因子,在骨代谢疾病中发挥了重要作用。本文综述了 RAGE 及其配体在骨代谢进程研究的最新进展,并揭示了它们在骨代谢疾病(例如骨质疏松、骨关节炎)中的发病机制。目前,研究者已经针对 RAGE 及其配体在骨代谢中的作用开发出一些小分子抑制剂,如 TTP488,它可以抑制 RAGE 结合多种配体的能力;FPS-ZM1 能够防止成骨细胞和骨细胞中 RAGE 介导的线粒体功能障碍和细胞凋亡^[3]。这些小分子抑制剂在骨代谢疾病的治疗应用中具有很大潜能。除此之

外,研究者还发现血管紧张素受体阻滞剂厄贝沙坦,能通过抑制 AGEs-RAGE 介导的氧化应激造成的有害影响,在糖尿病相关的骨损伤中起保护作用^[40]。目前对于 RAGE 及其多种配体在骨骼系统中所发挥的作用仍处在初步研究阶段,它们在骨代谢进程中涉及的不同受体,多种细胞类型,各种细胞因子之间的相互作用及信号通路等尚未完全被发现,相关骨代谢疾病的靶向治疗应用也有待进一步探索。

参考文献

- [1] Chen X, Wang Z, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions [J]. *Connect Tissue Res*, 2018,59(2):99–107.
- [2] Teissier T, Boulanger É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging [J]. *Biogerontology*, 2019,20(3):279–301.
- [3] Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease [J]. *Annu Rev Med*, 2018,69:349–364.
- [4] Ruan BH, Li X, Winkler AR, et al. Complement C3a, CpG oligos, and DNA/C3a complex stimulate IFN- α production in a receptor for advanced glycation end product-dependent manner [J]. *J Immunol*, 2010,185(7):4213–4222.
- [5] Plotkin LI, Essex AL, Davis HM. RAGE signaling in skeletal biology [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019,17(1):16–25.
- [6] Zhou Z, Immel D, Xi CX, et al. Regulation of osteoclast function and bone mass by RAGE [J]. *J Exp Med*, 2006,203(4):1067–1080.
- [7] Xie J, Méndez JD, Méndez-Valenzuela V, et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) [J]. *Cell Signal*, 2013,25(11):2185–2197.
- [8] Cortizo AM, Lettieri MG, Barrio DA, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) induce concerted changes in the osteoblastic expression of their receptor RAGE and in the activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK) [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003,250(1–2):1–10.
- [9] Yang K, Wang XQ, He YS, et al. Advanced glycation end products induce chemokine/cytokine production via activation of p38 pathway and inhibit proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010,9:66.
- [10] Franke S, Siggelkow H, Wolf G, et al. Advanced glycation end-products influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2007,113(3):154–161.
- [11] Liu J, Mao J, Jiang Y, et al. AGEs induce apoptosis in rat osteoblast cells by activating the caspase-3 signaling pathway under a high-glucose environment in vitro [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2016,178(5):1015–1027.
- [12] Zhu SY, Zhuang JS, Wu Q, et al. Advanced oxidation protein products induce pre-osteoblast apoptosis through a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent, mitogen-activated protein kinases-mediated intrinsic apoptosis pathway [J]. *Aging Cell*, 2018,17(4):e12764.
- [13] Meng HZ, Zhang WL, Liu F, et al. Advanced glycation end products affect osteoblast proliferation and function by modulating autophagy via the receptor of advanced glycation end products/Raf protein/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase/extracellular signal-regulated kinase (RAGE/Raf/MEK/ERK) pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015,290(47):28189–28199.
- [14] Li Z, Li C, Zhou Y, et al. Advanced glycation end products biphasically modulate bone resorption in osteoclast-like cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016,310(5):E355–E366.
- [15] 丁晓倩, 胡 赞, 罗 丹, 等. 晚期糖基化终末产物对破骨细胞分化不同阶段的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2020,40(4):573–579.
- [16] DeGroot J, Verzijl N, Budde M, et al. Accumulation of advanced glycation end products decreases collagen turnover by bovine chondrocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2001,266(2):303–310.
- [17] Huang W, Ao P, Li J, et al. Autophagy protects advanced glycation end product-induced apoptosis and expression of MMP-3 and MMP-13 in rat chondrocytes [J]. *Biomed Res Int*, 2017,2017:6341919.
- [18] Li Q, Yu B, Yang P. Hypoxia-induced HMGB1 in wound tissues promotes the osteoblast cell proliferation via activating ERK/JNK signaling [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(9):15087–15097.
- [19] Feng L, Xue D, Chen E, et al. HMGB1 promotes the secretion of multiple cytokines and potentiates the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the Ras/MAPK signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2016,12(6):3941–3947.
- [20] Davis HM, Valdez S, Gomez L, et al. High mobility group box 1 protein regulates osteoclastogenesis through direct actions on osteocytes and osteoclasts in vitro [J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(10):16741–16749.
- [21] Yoshida T, Flegler A, Kozlov A, et al. Direct inhibitory and indirect stimulatory effects of RAGE ligand S100 on sRANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *J Cell Biochem*, 2009,107(5):917–925.
- [22] Kim H, Lee YD, Kim MK, et al. Extracellular S100A4 negatively regulates osteoblast function by activating the NF- κ B pathway [J]. *BMB Rep*, 2017,50(2):97–102.
- [23] Grevers LC, de Vries TJ, Vogl T, et al. S100A8 enhances osteoclastic bone resorption in vitro through activation of Toll-like receptor 4: implications for bone destruction in murine antigen-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011,63(5):1365–1375.
- [24] Marenholz I, Heizmann CW. S100A16, a ubiquitously expressed EF-hand protein which is up-regulated in tumors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004,313(2):237–244.
- [25] Li D, Zhang R, Zhu W, et al. S100A16 inhibits osteogenesis but stimulates adipogenesis [J]. *Mol Biol Rep*, 2013,40(5):3465–3473.
- [26] McLeod J, Curtis N, Lewis HD, et al. Gamma-secretase-dependent cleavage of amyloid precursor protein regulates osteoblast behavior [J]. *FASEB J*, 2009,23(9):2942–2955.
- [27] Xia WF, Jung JU, Shun C, et al. Swedish mutant APP suppresses osteoblast differentiation and causes osteoporotic deficit, which are ameliorated by N-acetyl-L-cysteine [J]. *J Bone Miner Res*, 2013,28(10):2122–2135.

[28] Cui S, Xiong F, Hong Y, et al. APPswe/A β regulation of osteoclast activation and RAGE expression in an age-dependent manner [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(5): 1084 – 1098.

[29] Sato T, Hong MH, Jin CH, et al. The specific production of the third component of complement by osteoblastic cells treated with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ [J]. FEBS Lett, 1991, 285(1): 21 – 24.

[30] Ignatius A, Schoengraf P, Kreja L, et al. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1 β [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(9): 2594 – 2605.

[31] Tu Z, Bu H, Dennis JE, et al. Efficient osteoclast differentiation requires local complement activation [J]. Blood, 2010, 116(22): 4456 – 4463.

[32] Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(1): 253 – 263.

[33] Nefla M, Holzinger D, Berenbaum F, et al. The danger from within: alarmins in arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(11): 669 – 683.

[34] Cecil DL, Johnson K, Rediske J, et al. Inflammation-induced chondrocyte hypertrophy is driven by receptor for advanced glycation end products [J]. J Immunol, 2005, 175(12): 8296 – 8302.

[35] Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, et al. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 434(1 – 2): 171 – 179.

[36] 鲁轩源, 钱宇. 骨关节炎中骨赘形成及影响因素的研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(1): 52 – 58.

[37] Asadipooya K, Uy EM. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature [J]. J Endocr Soc, 2019, 3(10): 1799 – 1818.

[38] Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes [J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(14): 2096 – 2102.

[39] Mackay DL, Kean TJ, Bernardi KG, et al. Reduced bone loss in a murine model of postmenopausal osteoporosis lacking complement component 3 [J]. J Orthop Res, 2018, 36(1): 118 – 128.

[40] Cheng YZ, Yang SL, Wang JY, et al. Irbesartan attenuates advanced glycation end products-mediated damage in diabetes-associated osteoporosis through the AGEs/RAGE pathway [J]. Life Sci, 2018, 205: 184 – 192.

[收稿日期 2020 – 10 – 08] [本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式
刘晓辉, 崔舜. 晚期糖基化终末产物受体及其配体在骨代谢疾病中作用的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(2): 201 – 205.

新进展综述

冠心病合并抑郁症的研究进展

刘安邦, 马欢(综述), 耿庆山(审校)

基金项目: 广东省自然科学基金项目(编号:2019A1515011224)

作者单位: 510080 广州, 广东省人民医院(广东省医学科学院)心内科

作者简介: 刘安邦(1996 –), 男, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 心血管内科疾病与双心疾病的诊治。E-mail: mclab@mail.scut.edu.cn

通讯作者: 耿庆山(1966 –), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 心身医学、双心医学等。E-mail: gengqsh@163.com

[摘要] 冠心病的发病率和病死率较高, 目前抑郁症已被研究证实是冠心病发生和不良预后的独立危险因素, 两者共病可互为因果, 相互影响, 共同使患者病情恶化。冠心病合并抑郁症是双心医学中常见的疾病, 现对冠心病合并抑郁症的发病特点、共病机制、早期筛查与评估治疗等方面的研究进展作一综述。

[关键词] 冠心病; 抑郁症; 共病; 双心医学

[中图分类号] R 749 [文献标识码] A [文章编号] 1674 – 3806(2021)02 – 0205 – 05
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2021.02.20

Research progress in coronary heart disease complicated with depression LIU An-bang, MA Huan, GENG Qing-shan. Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China

[Abstract] Coronary heart disease (CHD) is a disease with high morbidity and mortality, and depression has now been proven to be an independent risk factor for the occurrence and poor prognosis of CHD. Both of them can