

间断 PTH 处理调节骨稳态的分子机制

易玲娟 翁土军 陈林

中图分类号: R336; R582 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)06-0532-05

摘要: 骨稳态是成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞负责的骨吸收之间的动态平衡。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)间断处理主要通过增加成骨细胞的数量和活性促进骨形成。体内外研究表明 PTH 促进骨合成的细胞学机制包括:促进前成骨细胞分化为成骨细胞;抑制脂肪细胞的生成;使骨衬细胞重新激活以及抑制成骨细胞的凋亡。PTH 与细胞膜上受体 PTHR1 (parathyroid hormone receptor 1)结合,通过 cAMP/PKA 和 PLC/PKC 传递下游信号。间断 PTH 促骨合成作用的分子机制虽不完全清楚,但目前已有不少 PTH 骨合成信号介导分子的研究报道,如 IGF1, TGF β , Wnt 以及 FGF 等,本文就其研究进展作一综述。

关键词: 甲状旁腺激素(PTH); 骨稳态; 骨质疏松

The molecular mechanism of bone homeostasis regulated by intermittent PTH treatment YI Lingxian, WENG Tujun, CHEN Lin. State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Trauma Center, Institute of Surgery Research, the Third affiliated Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: CHEN Lin, Email: linchen70@163.com

Abstract: Bone homeostasis is a dynamic equilibrium which is associated with bone formation mediated by osteoblasts and bone resorption mediated by osteoclasts. Intermittent PTH treatment increase bone formation by enhancing osteoblast number and activity. Studies in vivo and in vitro have shown that the cellular mechanisms of anabolic effects of PTH include: recruitment of osteoblast precursors, attenuation of adipogenesis, activation of bone lining cells, and inhibition of osteoblast apoptosis. PTH binds to PTHR1 and then activates downstream cAMP/PKA and PLC/PKC signaling. The underlying molecular mechanisms of PTH anabolic effect are incompletely understood, however, there are increasing reports about molecular participants in mediating PTH bone anabolic action, such as IGF1, TGF β , Wnt, and FGF. This paper reviews the recent advances.

Key words: Parathyroid hormone (PTH); Bone homeostasis; Osteoporosis

骨骼一直处于骨吸收和骨形成的动态平衡中,一旦该平衡被打破,骨量将病理性增加或丢失。骨质疏松患者骨骼的骨吸收大于骨形成,导致骨量降低、骨骼微结构退化,致使骨的脆性增加而易骨折。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是2002年经FDA批准的治疗骨质疏松的唯一一个促骨形成类药物。低剂量间断 PTH 处理促进骨合成、增加骨质疏松患者的骨量,但是其分子机制目前尚不明

确。近年来由于遗传修饰技术的大量运用,使 PTH 促骨合成信号分子机制的研究取得了很大进展。本文拟对间断 PTH 促进骨合成代谢的研究进展作一综述。

1 骨形成与骨重建

骨形成过程包括软骨内成骨(endochondral ossification)和膜内成骨(intramembraneous ossification)两种方式。对成年期的骨骼来说,骨形成只发生在骨重建的位置,骨重建包括骨吸收和骨形成两个方面,这是两个相互耦联的过程。骨重建的大致循环过程是:骨吸收→骨形成→骨静止→骨吸收,周而复始的循环。骨重建过程分为3个步骤:

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81000422);国家自然科学基金重点项目(81030036)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学第三附属医院,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,创伤中心实验室,骨代谢与修复中心

通讯作者:陈林,Email: linchen70@163.com

(1)覆盖在骨骼表面的骨衬细胞皱缩;(2)破骨细胞填补在皱缩的骨衬细胞的位置,并将钙化的基质吸收形成骨陷窝;(3)成骨细胞进入骨陷窝重新填充新的骨质,该过程又可以分为:起始阶段,局部的间充质细胞分化为成骨细胞聚集在骨陷窝的底部;然后,一部分成骨细胞被基质包埋成为骨细胞,大部分成骨细胞凋亡;最后,骨陷窝重新被填充上,成骨细胞转变成骨衬细胞覆盖在骨表面。

2 PTH/PTHrP 及其信号通路

PTH是由甲状旁腺主细胞及嗜酸性细胞产生,成熟的PTH含有84个氨基酸残基。研究表明PTH N末端1-34位氨基酸具有整个序列的活性,因此临床上应用的是PTH1-34^[1]。PTH受体可以分为3类:PTHrP, PTHR1, PTHR2, PTHR3。PTHrP是PTH和PTHrP (parathyroid hormone-related protein, 甲状旁腺相关肽)共有的受体,属于G蛋白耦联受体超家族的成员,主要分布于骨骼和肾脏,可通过cAMP/PKA以及PLC/PKC调节下游靶基因的表达。PTHrP2主要分布在胰脏,脑,肾脏以及睾丸等组织,该受体不能与PTHrP结合。此外,Rubin等^[2]从斑马鱼中分离出了PTH/PTHrP3种受体,其中有两种为PTHrP1和PTHrP2的同源物,而PTHrP3在哺乳动物中没有被发现。

PTH/PTHrP与PTHrP1结合启动多个细胞内信号,导致细胞内多个蛋白激酶迅速被激活:①通过Gas激活cAMP-PKA途径。②通过Gaq激活PLC途径,激活的PLC一方面作用于IP₃调节细胞内钙离子信号;另一方面作用于DAG信号,从而激活PKC。③通过Gal2/Gal3激活PLD^[3],导致PKCα转移到细胞膜^[4]。④PTH还可以诱导c-src的磷酸化^[5]。既往的研究表明PTH前两位氨基酸残基主要参与cAMP/PKA途径的激活^[6],而PTH3-38以及PTH7-34激活PLC/PKC信号,促进骨吸收^[7]。

3 PTH调节骨稳态的细胞及分子机制

3.1 PTH促进前成骨细胞分化为成骨细胞

细胞需要退出细胞周期才能进入分化阶段。大量体外实验证明前成骨细胞分化过程中增殖降低,可能的原因是PTH抑制前成骨细胞增殖,促进其分化。在小鼠干骺端,间断PTH处理减少细胞周期标志分子组蛋白4(H4)的表达,增加细胞周期抑制因子p27^{Kip1}和p21^{Cip1}的表达^[8,9]。另有研究表明PTH抑制前成骨细胞增殖过程中cyclinD1的表达减少,

细胞周期抑制因子p27^{Kip1}, p21^{Cip1}和p16的表达增加^[9,10]。Runx2是间充质干细胞向成骨细胞分化的标志基因。Krishnan等^[11]研究表明PTH可以增加Runx2的表达及转录活性,促进前成骨细胞分化为成骨细胞。Jilka等^[12]利用间断PTH处理4~6月龄小鼠,发现该小鼠腰椎骨膜的成骨细胞数量增加2~3倍,并且其成骨细胞数量的增加是通过前成骨细胞的分化实现的。

3.2 PTH抑制脂肪细胞的生成

骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)是一种多潜能干细胞,在细胞因子等的诱导下可以分化为成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞以及脂肪细胞等。过氧化物酶增殖激活受体γ(peroxisome Proliferator-activated receptor, PPARγ)是脂肪细胞分化关键性的调节因子,活化的PPARγ可引起脂肪细胞特异性基因表达^[13]。PTH间断处理通过MAPK信号通路使PPARγ磷酸化,导致其转录活性下降^[14]。由于BMSC既能分化为脂肪细胞也能分化为成骨细胞,脂肪细胞的减少则成骨细胞分化相应增多^[15]。此外,利用PTH间断处理人间充质干细胞的研究发现:地塞米松、胰岛素、异丁基黄嘌呤或者曲格列酮复合物对脂肪细胞形成的诱导作用被PTH阻断^[16]。

3.3 PTH使骨衬细胞转化为成骨细胞

骨衬细胞是覆盖在静止区骨表面的细胞。Dobnig等^[17]报道PTH间断处理通过增加骨衬细胞的活性来增加大鼠骨合成。Gasser等^[18]也发现间断PTH处理8~10h可以快速的将骨衬细胞诱导成可以合成类骨质的成骨细胞。Leaffer等^[19]利用PTH间断处理小鼠后发现,骨松质表面的成骨细胞数量增加,同时覆盖在骨骼表面的骨衬细胞减少;PTH处理停止后,骨松质表面成骨细胞数量减少、骨衬细胞增加。以上研究表明骨衬细胞是静止期的成骨细胞,在PTH间断处理后其成骨细胞活性可以得到恢复。

3.4 PTH抑制成骨细胞的凋亡

既往已有大量关于间断PTH处理抑制原代成骨细胞或成骨细胞系凋亡的研究。Jilka等^[20]利用PTH间断处理4~5月龄的SAMR1和SAMR6小鼠,结果发现PTH可以增加小鼠骨量;进一步研究发现该处理组小鼠成骨细胞数量没有变化,而是成骨细胞的凋亡减少导致成骨细胞寿命增加。Sowa等^[21]利用间断PTH处理MC3T3-E1细胞以及UMR106细胞系,发现PTH通过增加Smad3的表达减少成骨

细胞的凋亡。进一步的研究^[22]发现,间断 PTH 处理通过稳定成骨细胞端粒酶的功能,进而抑制其凋亡。在 PTH 间断处理的过程中,抗凋亡基因 Bcl2 等的表达增加,促凋亡基因 Bad 等的表达减少。

3.5 PTH 增加破骨细胞的数量

间断 PTH 在增加成骨细胞数量和活性的同时,对破骨细胞也有诱导作用。Iwaniec 等^[23]发现间断 PTH 处理使小鼠成骨细胞和破骨细胞数量均增加。Xu 等^[24]利用间断 PTH 处理 6 月龄小鼠 22d,血清中骨钙素、CTX 以及 TRAP5b 的水平显著增加。Machado 等^[25]利用间断 PTH (10nmol/L) 处理 BMSC 发现 RANKL/OPG 的比率较对照组增加 37 倍。以上研究表明间断 PTH 既可以增加骨合成又可以促进骨吸收。

3.6 PTH 通过细胞因子间接发挥促进骨形成作用

3.6.1 IGF-1:胰岛素生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是促进成骨细胞分化和生存的分子。研究表明间断 PTH 通过 cAMP 依赖的方式促进 IGF-1 的合成^[26]。Bikle 等^[27]利用间断 PTH (80 μ g/kg) 处理 3 月龄 IGF1 -/- 小鼠 2w, 该小鼠胫骨近端的骨膜骨形成率 (bone formation rate, BFR) 以及骨皮质厚度没有增加。Miyakoshi 等^[28]将 5w 龄 IGF1 -/- 小鼠间断 PTH (160 μ g/kg) 处理 10d, 该小鼠股骨髁端 BMD 没有变化, 而野生型小鼠增加 40%。另外, Wang 等^[29]利用建立的成骨细胞特异性敲除 IGF-1 受体的 3 月龄小鼠 (osteoblast-specific IGF-1 receptor null mutation, IGF-1R OBKO), 间断 PTH (80 μ g/kg) 处理 2w 发现该小鼠骨内膜骨形成没有增加。进一步的, Yamaguchi 等^[30]报道了间断 PTH (80 μ g/kg) 处理 10w 龄的胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 敲除小鼠 4w, 发现其股骨、胫骨以及腰椎 BMD 不能增加, 而野生小鼠 BMD 增加 10% ~ 20%。以上研究表明 IGF-1 在传递 PTH 促骨合成信号中不可或缺。

3.6.2 TGF- β :转录生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β) 可以调节成骨细胞的增殖和分化以及破骨细胞的活性。研究^[31]发现: PTH 可以通过 PKC 通路调控 TGF- β 1 的表达以及通过 PKA 通路调控 TGF- β 2 的表达。另有报道^[32], PTH 刺激破骨细胞吸收骨基质释放 TGF- β 1, 释放的 TGF- β 1 促使骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞, 从而增加骨形成。PTH-Smad3 通过抗凋亡作用来扩大 TGF- β 对成骨细胞的合成代谢效应^[33]。提示 TGF- β 信号与 PTH 信号存在相互作用。

3.6.3 Wnt: Wnt 信号途径在骨发育和骨骼疾病中发挥了十分重要的作用。Wnt 信号拮抗剂 Frizzled 相关蛋白 1 (Frizzled-related protein-1, FRP-1) 敲除或者过表达使 PTH 促骨合成作用减弱^[34,35]。Wnt 共受体 LRP6 -/- 小鼠可以阻断 PTH 对 CREB 和 ERK 的磷酸化, 抑制成骨细胞分化标志基因 OC 的表达^[36,37]; PTH, PTHR1 以及 LRP6 可以形成一个三元复合物, 使 LRP6 快速磷酸化, 从而稳定 β -catenin 的表达^[38]。然而, 作为 Wnt 共受体之一, 研究发现 LRP5 在 PTH 促骨形成信号中不是必须的^[39]。成年期骨骼中 SOST 编码的 sclerostin 是 Wnt/ β -catenin 信号途径中 β -catenin 的抑制剂。SOST 过表达导致骨质疏松, SOST 敲除小鼠出现骨质硬化症。在野生小鼠中 PTH 可以抑制 SOST 的表达, 从而增加骨密度以及骨皮质厚度, 但 SOST 过表达或敲除小鼠 PTH 处理后其骨形成作用减弱。这说明骨形成抑制分子 SOST 被 PTH 抑制后有利于 PTH 的促骨形成作用^[40]。此外, PTH 对于 Wnt 信号途径中的其他分子的相互作用仍然是研究的热点。

3.6.4 FGF/FGFR: 成纤维细胞生长因子/成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor, FGF/FGFR) 在骨骼生长发育中具有重要作用。其中 FGFR3 功能获得性点突变可以引起多种骨骼遗传性疾病, 如软骨发育不全 (achondroplasia, ACH)、季肋发育不全 (hypochondroplasia, HCH)、致死性骨发育不全 (thanatophoric dysplasia, TD) 以及严重软骨发育不全伴发育迟缓以及黑棘皮症 (severe achondroplasia with developmental delay & acanthosis nigricans, SADDAN) 等; 而 FGFR3 敲除小鼠表现为骨量减少。作为 FGFR3 的配体之一, FGF2 敲除小鼠表现为骨小梁体积, 矿物质沉积率以及骨形成率显著减少。Hurley 等^[41,43]利用间断 PTH 处理 FGF2 敲除小鼠, 发现该小鼠骨密度没有增加。体外研究显示 PTH1-34 不能增加 FGF2 敲除的成骨细胞 cyclinD1-cdk4/6/Runx2 以及 Bcl-2/Bax 的表达, 说明 FGF2 敲除抑制了 PTH1-34 促进成骨细胞的增殖、分化以及抗凋亡的作用; 并且 PTH1-34 对破骨细胞的诱导作用也由于 FGF2 的敲除受损。此外, 有研究^[44]表明在 MC3T3-E1 细胞和新生颅骨成骨细胞中, PTH1-34 间断处理可以增加 FGF2、FGFR1 以及 FGFR2 的表达。

4 展望

PTH 在骨骼发育和骨质疏松的治疗中发挥重

要的作用,虽然在这个领域的研究已经取得了很大的进展,但仍然有很多问题需要解决。PTH 通过 cAMP/PKA 和 PLC/PKC 对下游信号进行调节,但是 PTH 与其他途径的“crosstalk”目前尚不完全清楚。除经典的 PTH/PTHrP 受体,其他的 PTH 或 PTHrP 受体在骨代谢中生理机制还未阐明。此外,PTH 应用于临床治疗骨质疏松疾病的副作用还不是很确切。以往有促骨合成药和抑骨吸收药联合应用的研究,如 PTH 和阿伦磷酸盐,但是给药时间和剂量不同,作用也不相同。因此 PTH 联合用药的研究也很关键。研究清楚这些问题,将为更好的治疗人类骨质疏松疾病提供实验支持和理论依据。

【参 考 文 献】

- [1] Swarthout JT, D'Alonzo RC, Selvamurugan, N, et al. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene*, 2002, 282(1-2):1-17.
- [2] Juppner H. Receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide: exploration of their biological importance. *Bone*, 1999, 25(1):87-90.
- [3] Singh AT, Gilchrist A, Voyno-Yasenetskaya T, et al, Gα12/Gα13 subunits of heterotrimeric G proteins mediate parathyroid hormone activation of phospholipase D in UMR-106 osteoblastic cells. *Endocrinology*, 2005, 146(5):2171-2175.
- [4] Radeff JM, Singh AT, Stern PH, Role of protein kinase A, phospholipase C and phospholipase D in parathyroid hormone receptor regulation of protein kinase Calpha and interleukin-6 in UMR-106 osteoblastic cells. *Cell Signal*, 2004, 16(1):105-114.
- [5] Izbicka E, Niewolna M, Yoneda T, et al, pp60 c-src expression and activity in MG-63 osteoblastic cells modulated by PTH but not required for PTH-mediated adenylate cyclase response. *JBMR*, 1994, 9(1):127-132.
- [6] Whitfield JF, Morley P, Willick GE, et al. Stimulation of the growth of femoral trabecular bone in ovariectomized rats by the novel parathyroid hormone fragment, hPTH-(1-31) NH₂ (Ostabolin). *Calcif Tissue Int*, 1996, 58(2):81-87.
- [7] Armento-Villareal R, Ziambaras K, Abbasi-Jarhomi SH, et al. An intact N terminus is required for the anabolic action of parathyroid hormone on adult female rats. *JBMR*, 1997, 12(3):384-392.
- [8] Onyia JE, Bidwell J, Herring J, et al. *In vivo*, human parathyroid hormone fragment (hPTH 1-34) transiently stimulates immediate early response gene expression, but not proliferation, in trabecular bone cells of young rats. *Bone*, 1995, 17(5):479-484.
- [9] Qin L, Li X, Kyun-Ko JK, et al. Parathyroid hormone uses multiple mechanisms to arrest the cell cycle progression of osteoblastic cells from G1 to S phase. *J Biol Chem*, 2005, 280:3140-3111.
- [10] Datta NS, Chen C, Berry JE, et al. PTHrP signaling targets cyclin D1 and induces osteoblastic cell growth arrest. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(6):1051-1064.
- [11] Krishnan V, Moore TL, Ma YL, et al. PTH bone anabolic action requires Cbfa1/Runx2-dependent signaling. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(3):423-435.
- [12] Jilka RL, O'Brien CA, Afshan Ali A, et al. Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts. *Bone*, 2009, 44:275-286.
- [13] 唐文洁, 李玛琳, 洪岸. 间充质干细胞的特性与分化诱导研究进展. *中国科学 C 辑 生命科学*, 2006, 36(6):486-492.
- [14] Chan GK, Deckelbaum RA, Bolivar I, et al. PTHrP inhibits adipocyte differentiation by down-regulating PPARγ activity via a MAPK-dependent pathway. *Endocrinology*, 2001, 142(11):4900-4909.
- [15] 董友, 郭昭庆, 宋存理. PPARγ 在糖皮质激素诱导的骨质疏松中的表达. *中国比较医学杂志*, 2003, 13(3):150-154.
- [16] Rickard DJ, Wang FL, Rodriguez-Rojas AM, et al. Intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) as well as a non-peptide small molecule agonist of the PTH1 receptor inhibits adipocyte differentiation in human bone marrow stromal cells. *Bone*, 2006, 39(6):1361-1372.
- [17] Dobnig Turner. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology*, 1995, 136:3632-3638.
- [18] Gasser JA, Kneissel M, Thomsen JS, et al. PTH and interactions with bisphosphonates. *J Musculoskel Neuron Interate*, 2000, 1:53-56.
- [19] Leafier D, Sweeney M, Kellerman LA, et al. Modulation of osteogenic cell ultrastructure by RS-23581, an analog of human parathyroid hormone (PTH)-related peptide-(1-34), and bovine PTH-(1-34). *Endocrinology*, 1995, 136:3624-3631.
- [20] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*, 1999, 104(4):439-446.
- [21] Sowa H, Kaji H, Iu MF, et al. Parathyroid hormone-Smad3 axis exerts anti-apoptotic action and augments anabolic action of transforming growth factor beta in osteoblasts. *J Biol Chem*, 2003, 278:52240-52252.
- [22] Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, et al. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts: a putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem*, 2003, 278(50):50259-50272.
- [23] Conover CA. Insulin-like growth factors and the skeleton. In: Canalis E, editor. *Skeletal growth factors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [24] Xu MS, Choudhary S, Voznesensky O, et al. Basal bone phenotype and increased anabolic response to intermittent parathyroid hormone in healthy male COX2 knockout mice. *Bone*, 2010, 47:341-352.

- [25] Machado do Reis L, Kessler CB, Adams DJ, et al. Accentuated osteoclastic response to parathyroid hormone undermines bone mass acquisition in osteonectin-null mice. *Bone*, 2008, 43:264-273.
- [26] Leaffer D, Sweeney M, Kellerman LA, et al. Modulation of osteogenic cell ultrastructure by RS-23581, an analog of human parathyroid hormone (PTH)-related peptide-(1-34), and bovine PTH-(1-34). *Endocrinology*, 1995, 136:3624-3631.
- [27] Bikle DD, Sakata T, Leary C, et al. Insulin-like growth factor I is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on mouse bone. *JBMR*, 2002, 17:1570-1578.
- [28] Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, et al. Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. *Endocrinology*, 2001, 10:4349-4356.
- [29] Wang Y, Nishida S, Boudignon BM, et al. IGF-I receptor is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *JBMR*, 2007, 22:1329-1337.
- [30] Yamaguchi M, Ogata N, Shinoda Y, et al. Insulin receptor substrate-1 is required for bone anabolic function of parathyroid hormone in mice. 2005, 146(6):2620-2628.
- [31] Wu Y, Kumar R. Parathyroid hormone regulates transforming growth factor beta1 and beta2 synthesis in osteoblasts via divergent signaling pathways. *JBMR*, 2000, 15(5):879-884.
- [32] Tang Y, Wu X, Lei W, et al. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat Med*, 2009, 15(7):757-765.
- [33] Sowa H, Kaji H, Iu MF, et al. Parathyroid hormone-Smad3 axis exerts anti-apoptotic action and augments anabolic action of transforming growth factor beta in osteoblasts. *J Biol Chem*, 2003, 278(52):52240-52252.
- [34] Bodine PV, Seestaller-Wehr L, Kharode YP, et al. Bone anabolic effects of parathyroid hormone are blunted by deletion of the Wnt antagonist secreted frizzled-related protein-1. *J Cell Physiol*, 2007, 210(2):352-357.
- [35] Yao W, Cheng Z, Shahnazari M, et al. Overexpression of secreted frizzled-related protein 1 inhibits bone formation and attenuates parathyroid hormone bone anabolic effects. *JBMR*, 2010, 25(2):190-199.
- [36] Gesty-Palmer D, Chen M, Reiter E, et al. Distinct beta-arrestin- and G protein-dependent pathways for parathyroid hormone receptor-stimulated ERK1/2 activation. *J Biol Chem*, 2006, 281(16):10856-10864.
- [37] Tyson DR, Swarthout JT, Partridge NC, et al. Increased osteoblastic c-fos expression by parathyroid hormone requires protein kinase A phosphorylation of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response element-binding protein at serine 133. *Endocrinology*, 1999, 140(3):1255-1261.
- [38] Wan M, Yang C, Li J, et al. Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein-related protein 6. *Genes Dev*, 2008, 22(21):2968-2979.
- [39] Iwaniec UT, Wronski TJ, Liu J, et al. PTH stimulates bone formation in mice deficient in Lrp5. *JBMR*, 2007, 22(3):394-402.
- [40] Kramer I, Loots GG, Studer A, et al. Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice. *JBMR*, 2010, 25(2):178-189.
- [41] Hurley MM, Okada Y, Xiao L, et al. Impaired bone anabolic response to parathyroid hormone in *Fgf2*^{-/-} and *Fgf2*^{+/-} mice. *BBRC*, 2006, 341(4):989-994.
- [42] Sabbieti MG, Agas D, Xiao L, et al. Endogenous FGF-2 is critically important in PTH anabolic effects on bone. *J Cell Physiol*, 2009, 219(1):143-151.
- [43] Okada Y, Montero A, Zhang X. Impaired osteoclast formation in bone marrow cultures of *Fgf2* null mice in response to parathyroid hormone. *J Biol Chem*, 2003, 278(23):21258-21266.
- [44] Hurley MM, Tetradis S, Huang YF, et al. Parathyroid hormone regulates the expression of fibroblast growth factor-2 mRNA and fibroblast growth factor receptor mRNA in osteoblastic cells. *JBMR*, 1999, 14(5):776-783.

(收稿日期:2011-04-20)