

· 综述 ·

## 5-羟色胺在骨生物学的研究进展

严颖彬 梁素霞

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)07-0635-05

**摘要** 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)是一种在体内两个不同部位采用两种不同基因合成的单胺类化合物,其骨量调节作用依赖于其合成部位。外周合成的5-HT可充当激素抑制骨形成,而中枢合成的5-HT则充当神经递质通过促进骨形成及抑制骨吸收来正向调控骨量。抑制外周5-HT的合成可能成为一种通过增强骨的合成代谢治疗骨质疏松的新型方法。本文就5-HT在骨生物学的研究进展作一综述。

**关键词:** 5-羟色胺; 低密度脂蛋白受体相关蛋白5; 色氨酸羟化酶; 骨质疏松

**Research progress on the role of 5-hydroxytryptamine in bone biology** YAN Yingbin, LIANG Suxia.

Tianjin Somatological Hospital, Tianjin 300041, China

Corresponding author: YAN Yingbin, Email: 765008072@qq.com

**Abstract** 5-Hydroxytryptamine (5-HT), which is synthesized by two different genes at two different sites, is one of the monoamine compounds. The regulatory effects of 5-HT on bone mass depend on the sites of synthesis. When produced peripherally, 5-HT acts as a hormone to inhibit bone formation. However, when produced in the brain, it acts as a neurotransmitter to exert a positive effect on bone mass by enhancing bone formation and suppressing bone resorption. Inhibition of biosynthesis of the peripheral 5-HT may be a novel therapeutic strategy to treat osteoporosis through strengthening the anabolism of bone. In this review, we summarize the current progress on the role of 5-HT in bone biology.

**Key words:** 5-Hydroxytryptamine; Low density lipoprotein receptor-related protein 5; Tryptophan hydroxylase; Osteoporosis

在骨重建的动态过程中,成骨细胞和破骨细胞的生理功能需要受到精细调节。一些调节是局部的,如成骨细胞通过分泌多种细胞因子精确调控破骨细胞的分化 and 功能;一些调节是激素水平的,如甲状旁腺激素、雌激素、瘦素等对骨量的调节;甚至交感神经系统也可调节骨量<sup>[1]</sup>。最近的研究发现,5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)可通过两种截然不同的、相反的途径调节骨重建<sup>[2]</sup>,该发现可能对骨质疏松具有潜在的治疗价值。下面就5-HT在骨生物学的研究进展作一综述。

### 1 5-HT 简介

5-HT 又名血清素,是一种由中枢神经系统 5-

HT 能神经元和肠嗜铬细胞合成的单胺类物质<sup>[3]</sup>。它具有广泛的生理功能。作为中枢神经递质,它与多种行为紊乱,如焦虑抑郁等密切相关。在外周,它在血小板聚集、血管紧张度调节、心脏正性肌力作用以及胃肠道感觉神经反射、蠕动和分泌等多项生理活动中均发挥重要作用<sup>[3,4]</sup>。其广泛的生理功能归因于受体的多样性,已知的5-HT受体共有14个亚型,均属于G蛋白偶联受体<sup>[3,4]</sup>。

色氨酸羟化酶(Tryptophan hydroxylase, Tph)是利用色氨酸合成5-HT的限速酶。它有两个亚型,Tph1和Tph2,分别负责5-HT的外周<sup>[5]</sup>和中枢<sup>[6]</sup>合成。5-HT不能透过血脑屏障<sup>[7]</sup>,表明中枢和外周合成的5-HT可独立发挥功能。中枢的5-HT由中缝核脑干的突触前神经元合成<sup>[8]</sup>,通过胞吐作用释放到突触间隙。这些神经元的细胞膜表面还具有5-HT转运蛋白(5-HT transporter, 5-HTT),可再摄取5-HT从而调控其作用时间或循环利用之。选择性

作者单位: 300041 天津,天津市口腔医院口腔颌面外科(严颖彬);天津市口腔医院牙体牙髓科(梁素霞)

通讯作者: 严颖彬, Email: 765008072@qq.com

5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 可通过抑制 5-HTT 的功能阻止 5-HT 的再摄取, 导致细胞外 5-HT 的聚集及作用时间延长<sup>[9]</sup>。利用这一原理, 临床上采用 SSRIs 可有效减轻患者的抑郁症状<sup>[10]</sup>。

绝大多数的 5-HT (95%) 在胃肠道的嗜铬细胞合成<sup>[11]</sup>。除作用于胃肠道外, 一部分 5-HT 还进入循环系统, 其中绝大多数 (>95%) 会迅速被血小板利用 5-HTT 摄取<sup>[2, 9]</sup>。其余不到 5% 的 5-HT 以游离形式存在于血浆中, 这部分细胞外 5-HT 的功能未知, 但它可能充当激素作用于远处的靶细胞。

## 2 5-HT 与骨代谢, 5-HT 信号的一种新兴功能

越来越多的证据提示 5-HT 信号与骨代谢有关。成骨细胞、骨细胞 (osteocyte) 和破骨细胞表面均发现有 5-HT 受体和 5-HTT, 刺激这些受体可影响骨细胞 (bone cells) 活性, 而骨细胞 (bone cells) 表面的 5-HTT 可高度特异的再摄取 5-HT<sup>[12-16]</sup>。许多离体实验证实 5-HT 信号对骨细胞 (bone cells) 存在作用, 但结论相互抵触<sup>[17]</sup>。一些证据表明 5-HT 通过刺激骨样细胞 (osteocyte-like cell) 释放前列腺素 E2<sup>[14]</sup> 或与成骨细胞受体结合刺激其增殖<sup>[15, 18]</sup>; 另一些证据则表明 5-HT 抑制成骨细胞增殖<sup>[18, 19]</sup>。5-HT 对破骨细胞的作用同样存在争议。有研究表明低浓度的 5-HT 或 SSRI 可刺激破骨细胞分化, 增强其骨吸收能力, 而高浓度的 SSRI 则抑制破骨细胞的分化及活性<sup>[15]</sup>。另有研究发现即使低浓度的 SSRI 也会抑制破骨细胞的形成<sup>[13]</sup>。

尽管许多在体实验提示 5-HT 促进骨形成<sup>[20-22]</sup>, 然而, 更有力的证据支持 5-HT 信号对骨形成的破坏作用<sup>[17]</sup>。5-HTT 基因敲除小鼠 (5-Htt<sup>-/-</sup>) 表现为骨量减少, 提示增强的 5-HT 信号抑制骨形成<sup>[23]</sup>。给动物使用 SSRIs 导致骨丢失也支持这一观点<sup>[23-25]</sup>。特别的, 一些临床证据也提示 5-HT 对骨形成的破坏作用。如口服 SSRIs 的抑郁症患者与不使用该药的患者相比, 骨折风险及绝经后骨丢失均增加<sup>[26, 27]</sup>。自闭症儿童血清 5-HT 的水平上升, 而其皮质骨厚度明显减少<sup>[28]</sup>。高骨量综合征 (high bone-mass syndrome, HBM) 患者血清 5-HT 水平显著降低<sup>[19, 29]</sup>, 而骨质疏松假性神经胶质瘤 (osteoporosis pseudoglioma, OPPG) 患者血清 5-HT 的水平明显升高<sup>[19]</sup>。

## 3 肠源性 5-HT 介导 Lrp5 的骨骼效应

### 3.1 Lrp5 突变导致的分子信号异常

低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (Low density lipoprotein receptor-related protein 5, Lrp5) 是人类出生后骨形成的主要调节基因之一。Lrp5 的获能性突变 (gain-of-function) 导致 HBM<sup>[30]</sup>, 一种仅在青春早期出现并持续到成年的高骨量表型; Lrp5 的失能性突变 (loss-of-function) 导致 OPPG<sup>[31]</sup>, 一种伴有出生时眼盲和出生后头两年骨量丢失的疾病。这些发现在骨重建和骨质疏松领域具有里程碑式的意义。

Lrp5 是低密度脂蛋白受体家族的一个非典型成员, 它与果蝇的 arrow 基因 (编码无翅蛋白 (Wingless) 的协同受体) 有着最高的同源性, 而无翅蛋白即是果蝇的 Wnt 蛋白<sup>[32]</sup>。经典的 Wnt 信号由  $\beta$ -catenin 介导, 当 Wnt 蛋白与 Frizzles 受体结合后,  $\beta$ -catenin 转位入核, 与转录因子 Lef/Tcf 结合并激活靶基因转录<sup>[33]</sup>。由于 Lrp5 与 arrow 基因的同源性, 及 Lrp5 在体外能上调经典的 Wnt 信号<sup>[34]</sup>, 长期以来, Lrp5 骨骼效应的分子基础被认为是其作为 Wnt 信号的协同受体调节成骨细胞的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号所致<sup>[35]</sup>。

然而, 临床和实验证据表明, Lrp5 突变导致的骨量异常可能通过另外的机制发挥作用。首先, Lrp5 具有泛宿主性, 它可以和多种配体结合<sup>[36]</sup>。其次, Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠<sup>[37]</sup>, OPPG 患者<sup>[31]</sup>及 HBM 患者<sup>[30]</sup>在出生时并未发现骨量异常, 提示导致骨量异常的配体在发育过程中不表达或未激活; 而已知所有的 Wnt 蛋白在胚胎发育期均发挥重要功能<sup>[33, 38]</sup>。第三, 伴有 Lrp5 获能性突变的 HBM 患者不发生骨肿瘤, 而 Wnt 信号在其他器官的激活会导致肿瘤发生<sup>[39]</sup>。第四, 也是最重要的, 在分化的成骨细胞特异性激活或失活  $\beta$ -Catenin, 尽管也出现相应的骨量异常<sup>[40]</sup>, 但其机制与 Lrp5 的激活或失活不同。后者主要影响成骨细胞增殖, 对破骨细胞并无影响; 前者并不影响成骨细胞增殖, 而是通过改变成骨细胞骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 的分泌间接调节破骨细胞的分化和数量<sup>[40]</sup>。最后, 在成骨前体细胞失活 Lrp5 不影响骨形成, 而在成骨前体细胞失活  $\beta$ -Catenin 会抑制成骨细胞的分化从而抑制骨形成<sup>[41-43]</sup>。上述证据表明, Lrp5 可能通过一种不同于经典 Wnt 通路的方式调节骨量。另外, 尽管在体实验表明, 与野生小鼠相比, Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠成骨细胞的数量明显减少; 但离体细胞培养显示, 两种小鼠成骨

细胞的增殖能力并无差异<sup>[19]</sup>。这表明, Lrp5 失能性突变并非以一种细胞自主的方式调节成骨细胞增殖而可能依赖于细胞外信号。这一观察提示 Lrp5 可能通过另外一种细胞而非成骨细胞来调节骨量。

### 3.2 肠源性 5-HT 介导 Lrp5 的骨量调节作用

Yadav 等<sup>[19]</sup>使用基因芯片技术和条件性基因敲除小鼠确立了肠源性 Lrp5-5-HT-成骨细胞信号通路。首先, Tph1 在 Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠的成骨细胞上调了 1300 倍, 在十二指肠上调了 3 倍; 同时血清 5-HT 水平在 Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠及 OPPG 患者也升高<sup>[19, 41]</sup>。而且, 与出生时 Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠及 OPPG 患者骨量正常相符的是, 血清 5-HT 的水平是在出生后才升高的<sup>[19, 37]</sup>。第二, 给予 Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠低色氨酸饮食降低血清 5-HT 的水平, 但维持脑组织 5-HT 的正常水平可挽救其低骨量表型; 对 Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠使用对氯苯丙氨酸, 一种选择性的 Tph 抑制剂, 可挽救其低骨量表型<sup>[19]</sup>。第三, 将 Tph1 的一个等位基因在 Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠的肠细胞特异性敲除, 也可挽救其低骨量表型<sup>[19]</sup>。第四, 在肠细胞特异性敲除 Tph1, 可导致成骨细胞数量增加, 骨形成增加及高骨量表型; 而在成骨细胞特异性删除 Tph1 没有骨量异常<sup>[19]</sup>。这些结果表明, 在体内通过十二指肠细胞调节 5-HT 的合成是 Lrp5 调节成骨细胞增殖, 促进骨形成唯一明确的途径。

进一步研究发现, 在成骨细胞表达的 3 种 5-HT 受体 Htr1b, Htr2b, 和 Htr2a 中, Htr2a 全基因组敲除 (Htr2a<sup>-/-</sup>) 及 Htr2b 成骨细胞特异性敲除 (Htr2b<sub>os</sub><sup>-/-</sup>) 的小鼠在出生后的 1 个月或 3 个月并未出现骨量异常, 而 Htr1b 基因敲除小鼠 (Htr1b<sup>-/-</sup>) 在这两个时点出现了成骨细胞数目增加及高骨量表型<sup>[19]</sup>。这表明循环的 5-HT 是通过与成骨细胞的 Htr1b 结合发挥作用的。5-HT 与成骨细胞的 Htr1b 受体结合后, 会抑制环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的生成及蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 介导的 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding, CREB) 的磷酸化。在成骨细胞特异性敲除 Creb 基因导致低骨量表型, 降低 Htr1b<sup>-/-</sup>小鼠的 CREB 水平可挽救其高骨量表型<sup>[19]</sup>。另外, 对 Lrp5<sup>-/-</sup>小鼠、Tph1<sup>-/-</sup>小鼠及 Htr1b<sup>-/-</sup>小鼠的基因分析表明 CyclinD1, D2, 和 E1 是转录因子 CREB 的靶基因<sup>[19]</sup>。这些证据表明成骨细胞是肠源性 5-HT 的靶细胞, 而 Htr1b/PKA/CREB/cyclins 信号级联介导了肠源性 5-HT 对成骨细胞增殖的调节。

## 4 脑源性 5-HT 与骨重建

既然肠源性 5-HT 能调节骨量, 那么脑源性的呢? 研究发现, 与 Tph1<sup>-/-</sup>小鼠的高骨量表型相反, Tph2<sup>-/-</sup>小鼠除了厌食和能耗增加外, 还存在严重的低骨量表型, 表现为骨形成减少及骨吸收增加<sup>[44]</sup>。进一步分析发现, 这种严重的骨丢失是由交感神经活性增强介导的<sup>[44]</sup>。因此, 脑源性 5-HT 不但能调节食物摄入与能量消耗, 还是一个有力的骨量正向调节因子。Tph2<sup>-/-</sup>小鼠的复杂表型正好与瘦素缺陷小鼠 (ob/ob 小鼠) 相反。瘦素 (Leptin) 是一种脂肪源性的调节骨量、食物摄入及能量代谢的激素<sup>[45-47]</sup>。虽然其功能的发挥要求弓形核和下丘脑腹内侧核的协同, 但瘦素并不直接作用于它们, 因为在弓形核或下丘脑腹内侧核特异性失活瘦素的唯一受体 ObRb, 并不能复制 ob/ob 小鼠或 od/od 小鼠 (全基因组敲除 ObRb) 高骨量、低能耗及摄食增加的复杂表型<sup>[46]</sup>。

而一些证据表明, 5-HT 可能介导了瘦素的某些中枢功能。首先, 合成 5-HT 的中缝核脑干神经元同时表达瘦素受体 ObRb<sup>[44, 48]</sup>。其次, 注射于侧脑室的瘦素会聚集于中缝核的 5-HT 能神经元, 提示这些神经元可能会与瘦素发生反应<sup>[49]</sup>。另外, 瘦素可影响不同脑区 5-HT 的更新及转运, 特别是它可抑制脑干神经元释放 5-HT<sup>[44]</sup>。更直接的证据在于在脑干的 5-HT 能神经元特异性失活瘦素受体 ObRb 可复制 ob/ob 小鼠的复杂表型<sup>[44]</sup>。在脑室内注射瘦素可减少野生小鼠脑干神经元 5-HT 的合成及释放<sup>[44]</sup>。ob/ob 小鼠的下丘脑具有高浓度的 5-HT, 将该处的 5-HT 浓度恢复至正常水平可挽救 ob/ob 小鼠的复杂表型<sup>[44]</sup>。这些证据表明, 脑源性 5-HT 对骨量、食欲及能量消耗的调节是通过瘦素抑制脑干神经元 Tph2 的表达来实现的。进一步的研究表明, 脑源性的 5-HT 与下丘脑腹内侧核神经元表面的 5-HT 受体 Htr2c 结合后激活钙调蛋白激酶 IV (calmodulin kinase IV, CaMKIV), 活化的 CaMKI 又可使 CREB 的 133 位丝氨酸磷酸化而激活, 激活的 CREB 通过抑制交感神经元的兴奋性促进骨量增长<sup>[50]</sup>。

## 5 问题与展望

Lrp5 如何影响肠嗜铬细胞 Tph1 的表达以及肠源性 5-HT 如何到达骨细胞 (bone cells) 表面并与其相互作用并不清楚。肠源性 5-HT 也不能解释

SSRIs 对骨量的负性效应。尽管应用 SSRI 会暂时性的升高血浆 5-HT 的浓度<sup>[51]</sup>,但应用 1-2 周后会显著降低全血及血浆 5-HT 的水平<sup>[51, 52]</sup>,按照肠源性 5-HT 抑制骨形成的观点<sup>[19]</sup>,这些患者应表现为骨量增加而非实际上的骨量丢失。相对应的,在 5-Htt<sup>-/-</sup>小鼠,一种良好复制慢性应用 SSRIs 导致骨量减少的动物模型,其血浆中的 5-HT 几乎不能检测到<sup>[44]</sup>,这一现象也与肠源性 5-HT 抑制骨形成的观点相抵触。一种合理的解释为,血浆 5-HT 浓度的降低并非 SSRIs 使用者低骨量表型的原因。SSRIs 可能通过直接抑制骨细胞 (bone cells) 表面的 5-HTT,导致局部微环境中 5-HT 的浓度上升从而抑制成骨细胞的增殖;而 5-Htt<sup>-/-</sup>小鼠低骨量表型的原因也可能与此相同<sup>[9]</sup>。另一种合理的解释是,使用 SSRIs 的患者和 5-Htt<sup>-/-</sup>小鼠在血浆 5-HT 浓度降低的同时,其脑源性 5-HT 浓度也降低。尽管血浆 5-HT 浓度降低能促进骨量增长,但由于低浓度的脑源性 5-HT 对骨形成的抑制作用占主导地位,最终表现为低骨量表型<sup>[44]</sup>。最后,抑制 5-HTT 导致的骨量丢失还可能由于尚未发现的周围或中枢机制导致。

尽管如此,肠源性 5-HT 作为抑制骨形成但并不影响骨吸收的骨量负性调控因子对骨质疏松的治疗具有潜在的应用前景<sup>[19, 53, 54]</sup>。Tph1 纯合性缺失小鼠 (Tph1<sup>-/-</sup>) 可抵抗卵巢切除诱导的骨质疏松;Tph1 杂合性缺失小鼠 (Tph1<sup>+/-</sup>),尽管血清 5-HT 水平仅降低 42%,仍可有效抵抗卵巢切除诱导的骨质疏松<sup>[19]</sup>。更重要的是,啮齿类动物口服 Tph1 的一种小分子抑制剂 LP533401 后,可通过单纯的促进骨形成完全挽救卵巢切除诱导的骨质疏松<sup>[54]</sup>。由于 LP533401 导致血清 5-HT 的降幅 < 50%,因此不会导致凝血障碍及肠运动紊乱;而且 LP533401 也不会透过血脑屏障影响 Tph2 的功能<sup>[54]</sup>。这些结果提示抑制肠源性 5-HT 的生物合成可能是一种新的治疗骨质疏松的方法。

### 【参 考 文 献】

- [1] Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25: 629-648.
- [2] Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *J Cell Biol*, 2010, 191: 7-13.
- [3] Jonnakuty C, Gragnoli C. What do we know about serotonin? *J Cell Physiol*, 2008, 217: 301-306.
- [4] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 355-366.
- [5] Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, 2003, 299: 76.
- [6] Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, et al. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*, 2004, 305: 217.
- [7] Mann JJ, McBride PA, Brown RP, et al. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49: 442-446.
- [8] Maurer-Spurej E, Pittendreich C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost*, 2004, 91: 119-128.
- [9] Warden SJ, Robling AG, Haney EM, et al. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone*, 2010, 46: 4-12.
- [10] Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med*, 2005, 3: 449-456.
- [11] Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 2007, 132: 397-414.
- [12] Blizotes MM, Eshleman AJ, Zhang XW, et al. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone*, 2001, 29: 477-486.
- [13] Battaglini R, Fu J, Spate U, et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 1420-1431.
- [14] Blizotes M, Eshleman A, Burt-Pichat B, et al. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone*, 2006, 39: 1313-1321.
- [15] Gustafsson BI, Thommesen L, Stunes AK, et al. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J Cell Biochem*, 2006, 98: 139-151.
- [16] Hirai T, Tokumo K, Tsuchiya D, et al. Expression of mRNA for 5-HT<sub>2</sub> receptors and proteins related to inactivation of 5-HT in mouse osteoblasts. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109: 319-323.
- [17] Warden SJ, Haney EM. Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from in vitro and animal-based studies. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2008, 8: 121-132.
- [18] Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, et al. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem*, 2001, 276: 28961-28968.
- [19] Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*, 2008, 135: 825-837.
- [20] Battaglini R, Vokes M, Schulze-Spate U, et al. Fluoxetine treatment increases trabecular bone formation in mice. *J Cell Biochem*, 2007, 100: 1387-1394.
- [21] Collet C, Schiltz C, Geoffroy V, et al. The serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor controls bone mass via osteoblast recruitment and

- proliferation. *FASEB J*, 2008, 22: 418-427.
- [22] Gustafsson BI, Westbroek I, Waarsing JH, et al. Long-term serotonin administration leads to higher bone mineral density, affects bone architecture, and leads to higher femoral bone stiffness in rats. *J Cell Biochem*, 2006, 97: 1283-1291.
- [23] Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, et al. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology*, 2005, 146: 685-693.
- [24] Warden SJ, Hassett SM, Bond JL, et al. Psychotropic drugs have contrasting skeletal effects that are independent of their effects on physical activity levels. *Bone*, 2010, 46: 985-992.
- [25] Warden SJ, Nelson IR, Fuchs RK, et al. Serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition causes bone loss in adult mice independently of estrogen deficiency. *Menopause*, 2008, 15: 1176-1183.
- [26] Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 1240-1245.
- [27] Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 188-194.
- [28] Hediger ML, England LJ, Molloy CA, et al. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38: 848-856.
- [29] Frost M, Andersen TE, Yadav V, et al. Patients with high-bone-mass phenotype owing to Lrp5-T253I mutation have low plasma levels of serotonin. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 673-675.
- [30] Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1513-1521.
- [31] Gong Y, Slee RB, Fukui N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 2001, 107: 513-523.
- [32] Wehrli M, Dougan ST, Caldwell K, et al. arrow encodes an LDL-receptor-related protein essential for Wingless signalling. *Nature*, 2000, 407: 527-530.
- [33] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, 20: 781-810.
- [34] Mao J, Wang J, Liu B, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cell*, 2001, 7: 801-809.
- [35] Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*, 2007, 148: 2635-2643.
- [36] Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors. *Cell Signal*, 2007, 19: 659-671.
- [37] Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol*, 2002, 157: 303-314.
- [38] Freese JL, Pino D, Pleasure SJ. Wnt signaling in development and disease. *Neurobiol Dis*, 2010, 38: 148-153.
- [39] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell*, 2006, 127: 469-480.
- [40] Glass DA, 2nd, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*, 2005, 8: 751-764.
- [41] Yadav VK, Arantes HP, Barros ER, et al. Genetic analysis of Lrp5 function in osteoblast progenitors. *Calcif Tissue Int*, 2010, 86: 382-388.
- [42] Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, et al. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell*, 2005, 8: 739-750.
- [43] Hill TP, Spater D, Taketo MM, et al. Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell*, 2005, 8: 727-738.
- [44] Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, 2009, 138: 976-989.
- [45] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 2000, 100: 197-207.
- [46] Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab*, 2006, 4: 341-348.
- [47] Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002, 111: 305-317.
- [48] Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, et al. Leptin targets in the mouse brain. *J Comp Neurol*, 2009, 514: 518-532.
- [49] Fernandez-Galaz MC, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin uptake by serotonergic neurones of the dorsal raphe. *J Neuroendocrinol*, 2002, 14: 429-434.
- [50] Oury F, Yadav VK, Wang Y, et al. CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons. *Genes Dev*, 2010, 24: 2330-2342.
- [51] Rothman RB, Zolkowska D, Baumann MH. Serotonin (5-HT) transporter ligands affect plasma 5-HT in rats. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1139: 268-284.
- [52] Zolkowska D, Baumann MH, Rothman RB. Chronic fenfluramine administration increases plasma serotonin (5-hydroxytryptamine) to nontoxic levels. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324: 791-797.
- [53] Yadav VK, Ducy P. Lrp5 and bone formation: A serotonin-dependent pathway. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1192: 103-109.
- [54] Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, et al. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis. *Nat Med*, 2010, 16: 308-312.

(收稿日期: 2010-11-22)

## 5-羟色胺在骨生物学的研究进展

作者: [严颖彬](#), [梁素霞](#), [YAN Yingbin](#), [LIANG Suxia](#)  
作者单位: [严颖彬, YAN Yingbin\(天津市口腔医院口腔颌面外科, 天津, 300041\)](#), [梁素霞, LIANG Suxia\(天津市口腔医院牙体牙髓科\)](#)  
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)  
年, 卷(期): 2011, 17(7)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201107021.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201107021.aspx)