

· 综述 ·

基因敲除技术在骨质疏松相关基因研究中的应用

赵国阳 李光飞 徐又佳

中图分类号: R681; Q789 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)08-0749-05

摘要: 基因敲除技术是 21 世纪发展最为迅速的生物高新技术之一。基因敲除是利用同源重组原理使特定的靶基因失活进而实现在其功能缺失的情况下分析靶基因功能的方法。骨质疏松是个复杂的多因素疾病,由遗传和环境因素相互作用,目前已成为世界的健康问题,骨质疏松相关基因的研究是目前研究的热点。本文就基因敲除原理及该技术在骨质疏松中的应用和进展进行综述。

关键词: 基因敲除; 骨质疏松; 动物模型

Application of gene knockout technology in the research of osteoporosis ZHAO Guoyang, LI Guangfei, XU Youjia. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding author: XU Youjia, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

Abstract: Gene knockout technology is one of the fastest growing biotechnologies in the 21st century. The gene knockout disrupts the specific gene to make the null allele by homologous recombination. Thus, it basically makes possible to analyze the effect of the gene at the all-or-nothing situation. Osteoporosis as a complex multifactorial disease is determined by genetic and environmental factors as well as their interactions. Osteoporosis has become one of the major health problems around the world and is a research hot topic at present. This paper reviews the principle of gene knockout technology and its application in the field of osteoporosis.

Key words: Gene knockout; Osteoporosis; Animal model

基因敲除 (gene knockout) 又称基因打靶 (gene targeting), 其传统概念是指同源重组敲除技术即利用 DNA 转化技术将构建的打靶载体导入靶细胞后, 利用载体 DNA 序列与靶细胞内染色体同源 DNA 序列间的重组, 将载体 DNA 定点整合入靶细胞基因组上某一特定的位点, 或与靶细胞基因组上某一确定片段置换, 从而达到基因去除或失活的目的。基因敲除技术是自 20 世纪 80 年代末以来发展起来的一种新型分子生物学技术, 80 年代初胚胎干细胞分离和体外培养的成功奠定了基因敲除的技术基础, 而 1985 年首次证实的哺乳动物中同源重组的存在奠定了基因敲除技术的理论基础。1989 年 Capecchi

等构建出了第一只基因敲除小鼠, 历经 20 年的推广和应用后, 2007 年基因敲除技术得到了诺贝尔奖评审委员会的关注和肯定, 美国科学家 Mario R. Capecchi、Oliver Smithies^[1] 和英国科学家 Martin J. Evans 因为在利用胚胎干细胞对小鼠基因进行定向修饰原理方面的系列发现分享了 2007 年诺贝尔生理学或医学奖。近年来, 随着基因敲除技术的进一步发展, 除了同源重组外, 新的原理和技术也逐渐被应用, 比较成功的有基因的插入突变和 RNAi, 它们同样可以达到基因敲除的目的。基因敲除技术的发明和应用改变了现代生物医学研究的面貌, 并导致了生物医学研究领域中的许多突破性进展。

1 基因敲除的原理和策略

1.1 常规基因敲除

常规基因敲除的基本原理是同源重组。所谓同源重组是指具有相似序列的两条 DNA 会因配对而

基金项目: 江苏省自然科学基金 (BK2008165); 教育部博士点基金 (20103201110020)

作者单位: 215004 苏州, 苏州大学附属第二医院骨科

通讯作者: 徐又佳, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

相互交换产生 DNA 重组的现象。基因敲除的主要步骤包括: (1) 构建重组载体。此载体应包括外源目的基因、同源基因片段和标记基因。(2) 导入受体细胞。常用的方法有电穿孔法和显微注射法。(3) 筛选击中的细胞。常用的方法有正负筛选法、标记基因的特异位点表达法和 PCR 法。(4) 将胚胎干细胞注射到囊胚。(5) 将囊胚植入代孕动物体内培养, 得到嵌合体动物。(6) 再经至少两代遗传得到稳定遗传的纯合体动物。

1.2 条件基因敲除

条件基因敲除 (conditional gene knockout) 是指将某个基因的修饰限制于动物某些特定类型的细胞或发育的某一特定阶段的一种特殊的基因敲除方法。条件基因敲除要利用 Cre-Loxp 和 FLP-FRT 定位重组酶系统, 其中以 Cre-Loxp 系统为常用^[2]。将 Cre 转基因动物与在基因组中锚定 Loxp 序列的动物交配, 因同源重组可致子代动物中特定的靶基因被删除。Cre 可以在特定的组织或细胞中表达, Cre 的表达特异性决定了靶基因的修饰 (删除) 特性而 Cre 的表达水平也影响靶基因在此种组织细胞中进行修饰的效率, 因此实现了基因敲除在空间上的调控。基于 Cre 酶活性具有可诱导的特点, 通过选择某一特定的时间给予诱导剂从而实现了基因敲除在时间上的调控。常见的诱导类型有四环素诱导型、干扰素诱导型、激素诱导型和腺病毒诱导型。条件基因敲除的优点在于: (1) 避免了有些重要基因敲除引起的动物胚胎早期的死亡, 使研究这些基因在胚胎晚期和成年期的功能成为可能; (2) 有些基因在不同的细胞类型中执行不同的功能, 常规基因敲除会导致动物出现复杂的表型, 使研究者在分析时难以确定异常的表型是由一种细胞引起的或者是几种细胞共同引起的, 而具有组织细胞特异性的条件基因敲除也弥补了这一不足。因此近年来条件基因敲除得到了广泛的应用。但条件基因敲除也存在一些不足: (1) 条件基因敲除动物的获得、繁殖、保种和用于研究基因功能显得更为复杂繁琐和耗时; (2) 条件基因敲除动物的建立必须依靠组织或细胞特异性表达的 Cre 的转基因动物的获得, 由于转基因动物转入基因具有随机性, 不同实验室获得的同一启动子驱动表达的 Cre 活性可能存在差异, 这为实验的重复性带来了一定的难度, 而且敲除的效率也不是 100%, 因此条件基因敲除技术并不能替代常规基因敲除技术^[3]。

1.3 大规模随机基因敲除技术

大规模随机基因敲除 (large-scale randomized gene knockout) 技术包括基因诱捕技术和转座子介导的基因敲除技术。基因诱捕 (gene trap) 是将一含报告基因的 DNA 载体随机插入基因组, 产生内源性基因失活突变, 通过筛选得到的插入突变的胚胎干细胞克隆经胚胎注射转化为基因突变的动物模型。研究者利用位点特异性重组酶系统对传统的基因诱捕策略进行了改进使条件性基因诱捕成为可能^[4]。转座子是可在细胞基因组中到处移动的 DNA 序列, 转座子可作为一类诱变剂或突变剂, 当转座子插入一个功能基因中, 将可能对功能基因造成损害, 在切除和粘贴转座中, 对留在原位的缺口的错误修复可导致在此处发生基因突变。近年来转座子介导的基因敲除技术迅速发展, 研究者已成功地在小鼠中应用了一些转座子, 如 L1 反转转座子 (L1 retrotransposon) 和睡美人 (sleeping beauty) 转座子等。在转座子系统基础上同时结合不同的诱导系统可以对基因突变实行时空水平上的调控。基因诱捕技术和转座子介导的基因敲除技术为大规模地研制基因突变动物及构建新的疾病模型提供了良好的途径^[5]。

2 基因敲除技术在骨质疏松相关基因研究中的应用

骨质疏松是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的使骨的脆性增加易于发生骨折的一类疾病。大量研究证实, 骨质疏松的发生是由多个遗传因子和环境因子共同决定的, 遗传因素可解释 60% ~ 80% 骨密度的变化。近年来对骨质疏松相关基因的研究已成为骨质疏松病因学研究的热点。迄今近 100 种骨质疏松相关基因被研究, 主要包括以下几个方面: (1) 细胞因子、生长因子及其受体; (2) 调节钙平衡的激素及其受体; (3) 性激素及其受体; (4) 骨基质及其他相关方面^[6]。随着基因敲除技术的发展与成熟, 研究者们广泛地把基因敲除技术用于骨质疏松相关基因领域的研究, 并已建立了成熟的骨质疏松转基因动物模型。下面挑选几种基因做简要的叙述。

2.1 骨保护素 (OPG)

骨保护素 (OPG) 属于肿瘤坏死因子受体超家族成员之一。OPG 由成骨细胞分泌, 它能竞争性地与破骨细胞分化因子相结合, 抑制破骨细胞的成熟发育, 抑制骨转换。1998 年 Mizuno 等^[7] 和 Bucay 等^[8] 分别报道 OPG 基因敲除纯合子小鼠可以存活,

表现出严重的骨质疏松症。以后有关研究 OPG 基因敲除小鼠模型的文章陆续发表。我国于 2005 年在上海南方模式动物中心建立了以 129 系小鼠为背景的该型小鼠模型。对该模型的研究显示, OPG 基因敲除小鼠全身 BMD 及股骨承受载荷能力明显下降。骨形态计量学分析表明骨体积明显下降。值得注意的是该模型小鼠骨质 BMP-2 和 Runx2 mRNA 表达明显增加, 血清 ALP 明显升高。这表明 OPG 基因敲除小鼠骨吸收活性增强伴随继发性成骨活性提高, 该模型小鼠发生了高转换型骨质疏松^[9]。

2.2 β -转化生长因子(TGF- β)

TGF- β 信号通路在调节多种组织和器官的细胞增殖、分化、迁移和凋亡等过程中起重要作用, 大量的 TGF- β 贮存于骨基质中, 是骨骼发育的重要调节者。Smad4 是 TGF- β 信号的中心介导者。1996 年日本学者 Masanobu Oshina 等^[10]报道了 TGF- β 1 全身敲除小鼠因胚胎早期发生造血功能和血管生成的严重障碍而难以存活。1998 年美国学者 Geiser 等^[11]成功构建了 TGF- β 1 基因敲除小鼠, 发现部分小鼠可以存活, 幸存的小鼠形体较小并伴有严重的多脏器淋巴细胞和单核细胞浸润, 它们通常也在 3~6 周左右死亡。近年来随着基因敲除技术的发展, 出现了第二代 TGF 基因和 TGF 相关基因敲除的小鼠模型。2008 年我国学者杨晓^[12]成功构建了成骨细胞、软骨细胞特异性 smad4 基因敲除小鼠模型, 解决了胚胎早期动物死亡的问题, 该模型小鼠存在成骨细胞和破骨细胞明显减少, 骨形成和骨吸收下降, 说明该模型小鼠发生了低转换型骨质疏松。

2.3 成纤维细胞生长因子受体 2(FGFr2)

FGFr2 属于酪氨酸酶受体家族。FGFr2 信号通路在胚胎发育、骨骼发育和血管生成等多种生物信号通路中有着重要的生物学功能。FGFr2 基因失活或点突变将引起人类颅缝早闭和骨骼发育不良。FGFr2 完全敲除小鼠胚胎将在 10 天左右因多器官发生障碍而死亡^[13], 若只敲除 FGFr2 的 b 外显子将出现新生鼠致死性的表型, 包括肢体发育的缺失^[14], 而将 FGFr2 基因在成骨细胞和软骨细胞特异性敲除则弥补了上述全身敲除的不足, 该模型小鼠生存良好, 但出现了侏儒症和全身骨密度降低, 而且成骨细胞的增殖和合成代谢也受到影响^[15]。

2.4 维生素 D 受体(VDR)

VDR 编码基因位于 12q13-14, 长 43kb, 由 9 个外显子组成。VDR 是编码维生素 D₃ 的细胞核激素受体, 是调节钙、磷代谢和骨骼矿化的重要激素, 其

功能的改变将影响骨矿代谢和骨密度。Endo 等^[16]和 Burne 等^[17]分别于 2003 年和 2005 年报道了 VDR 基因敲除小鼠模型的特点, 该模型小鼠表现为生长发育迟缓、骨质软化及继发性甲状旁腺功能亢进、低钙血症等内分泌系统的改变。Endo 等还发现模型小鼠存在肌纤维发育的障碍, 模型小鼠在第三周时肌纤维的直径与野生型小鼠相比少 20%, 到第八周时肌纤维的这种改变更加明显。因此认为 VDR 基因敲除小鼠的生长发育障碍是骨代谢、内分泌代谢和肌纤维发育的改变共同作用的结果。

2.5 雌激素受体(ER)

雌激素受体(ER)基因位于 6q25.1 上, 包括 8 个外显子和 7 个内含子, 长约 140 kb。雌激素对于机体生殖系统有着重要的作用, 这在雌激素基因敲除的动物模型已得到充分的显示。但雌激素对骨代谢的影响也是众所周知的。雌激素对于正常的骨重建是重要的, 绝经后妇女和卵巢切除的动物实验导致的骨质疏松均是由于雌激素的缺乏引起, 而绝经后妇女雌激素替代治疗能预防部分骨丢失。1994 年 Korach^[18]成功地敲除了大鼠雌激素基因的外显子 2, 发现不论雄性和雌性大鼠 BMD 均减少 20~25%。2000 年 Curtis Hewitts^[19]敲除了小鼠 ER α 基因, 发现模型小鼠股骨长度、直径和 BMD 均减低, 而敲除 ER β 基因则没有这种变化, 这说明 ER α 在骨代谢中具有重要作用。

2.6 载脂蛋白 E(APOE)

APOE 作为一种糖蛋白, 其主要功能为清除血浆中的脂蛋白, 尤其是乳糜微粒。缺乏 APOE 会导致血液循环中富含胆固醇的物质积累而更加容易引起动脉粥样硬化灶的形成。1992 年美国洛克菲勒大学生遗传与代谢实验室和北卡罗莱那大学病理遗传实验室构建了 APOE 基因敲除小鼠。这种小鼠正常或高脂饮食均可形成严重的高脂血症和动脉粥样硬化病灶, 成为研究动脉粥样硬化的理想动物模型。但近年研究认为乳糜微粒是维生素 K 的主要转运蛋白, 维生素 K 是骨钙素基因翻译后羧化所必需, 而高比例的羧化骨钙素和 BMD 成负相关, 因此 APOE 基因同样与骨质疏松关系密切。2005 年 Schilling 等^[20]首先进行了 APOE 基因敲除小鼠的骨代谢的研究, 发现该模型小鼠骨量增加。2010 年王敏等^[21]发现该模型小鼠骨量在 28 周龄时达到一高峰值, 其骨小梁数量增多, 厚度明显增厚, 间隔明显变窄。进一步研究显示股骨 OPG 表达增强, RANKL 未见明显改变。因此认为, 骨吸收功能减弱可能是

APOE 基因敲除小鼠骨量增加的机制之一。

3 基因敲除技术在骨质疏松领域的应用前景

3.1 研究基因功能

基因敲除是在整体动物水平研究基因功能的一种直接有效的方法,同时也是跟踪特定基因功能的时空表达规律,研究基因表达调控机制的有效手段。后基因组时代的主要任务就是研究大量基因的功能。目前基因敲除技术已在机体许多疾病的研究中得以广泛的应用,同样也推广到骨质疏松领域。除了对上述传统的与骨质疏松、骨代谢相关的基因要进行敲除研究外,对于近几年新发现的与骨质疏松、骨代谢相关的基因或信号传导通路如 PI3K/AKT 信号通路、Notch 信号通路等的研究也不可缺少地要运用基因敲除技术^[21,22]。这些研究不仅使我们从深层次上认识了骨质疏松、骨代谢的生理机制,而且还扩展了我们对骨质疏松干预的思路。

3.2 建立骨质疏松动物模型

一个好的骨质疏松模型对其病理机制和临床治疗的研究非常重要。目前骨保护素基因敲除小鼠模型已经作为骨质疏松研究领域的一种新的转基因动物模型。它与经典的去势大鼠模型相比有明显的优越性:(1)一些基因敲除鼠已经建系,具有清晰的遗传背景,能够在 SPF 环境下进行干预,尽量排除了外界环境对实验的干扰及所选动物的基本差异;(2)出生后早期即可出现骨质疏松,可以缩短实验时间;(3)未进行手术干预,不会造成模型动物的负氮平衡,对体内性激素相关内环境影响不大^[9]。但是转基因动物的价格昂贵,建立新的转基因动物过程繁杂,技术难度较大无疑限制了它的应用。随着基因敲除技术的日益成熟和完善,转基因动物的培育技术会不断改进,培育的成本也会逐渐下降,可为骨质疏松的深入研究提供广阔的空间。

【参 考 文 献】

- [1] Guo Xiaoqiang, Oliver Smithies. Hereditas (Beijing), 2007, 29: 649-650.
- [2] Trih KR, Morrison SL. Site-specific and directional gene replacement mediated by Cre recombinase. Journal of Immunological Methods, 2004, 244: 185-193.
- [3] Li Fu-bing, Zhao Ling, Lu Xiu-min et al. Generation of differentiated osteoblast specific fgfr1 knockout mice. Acta Academiae Medicinae Militaris Teriae, 2008, 30(4): 280-283.
- [4] Teng Yan, Yang Xiao. Gene targeting: the beginning of a new era in genetics. Hereditas (Beijing), 2007, 29(11): 1291-1298.
- [5] Cadnanos J, Bradley A. Generation of an inducible and optimized piggybac transposon system. Nucleic Acids Res, 2007, 35(12): 87.
- [6] Gao Guo-yi, Wang Jian. Progress of the study on the gene related to osteoporosis. Medical Recapitulate, 2009, 15(22): 3382-3385.
- [7] Mizuno A, Amizuka N, Irie K, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor osteoprotegerin. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 247: 610-615.
- [8] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. Gene Dev, 1998, 12: 1260-1268.
- [9] Chen Zi-Xian, Sheng Ze-jin, Shao Yun-chao, et al. Preliminary baseline observation of osteoporosis on osteoprotegerin-deficient mice. Fudan Univ J Med Sci, 2007, 34(3): 373-377.
- [10] Masanobu Oshima, Hiroko Oshima, Makoto M. Taketo, et al. TGF- β receptor type II deficiency results in defects of Yolk Sac Hematopoiesis and Vasculogenesis. Developmental Biology, 1996, 179: 297-302.
- [11] Geiser AG, Zeng QQ, Sato M, et al. Decreased bone mass and bone elasticity in mice lacking the transforming growth factor-beta 1 gene. Bone, 1998, 23(2): 87-93.
- [12] Yang Xiao. The function of Smad4 mediated transforming growth factor- β in regulating bone development and maintaining bone homeostasis. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2008, 20(2): 166-170.
- [13] Xu X, Weinstein Mi, Li C, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mediated loop between FGF8 and FGF10 is essential for limb induction. Development, 1998, 125: 753-765.
- [14] De Moerloose, L., Spencer-Dene, B., Revest, et al. An important role for the III b isoform of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in mesenchymal-epithelial signaling during mouse organogenesis. Development, 2007, 127: 483-492.
- [15] Kai Yu, Jingsong Xu, Zhonghao Liu, et al. Conditional inactivation of FGF receptor 2 reveals an essential role for FGF signaling in the regulation of osteoblast function and bone. Development, 2003, 130: 3063-3074.
- [16] Endo L, Lnoe D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. Endocrinology, 2003, 144: 5138-5144.
- [17] Burne TH, Mc Grath JJ, Eyles DW, et al. Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice. Behav Brain Res, 2005, 157: 299-308.
- [18] Korach KS. Insight from the study of animals lacking functional estrogen receptor. Science, 1994, 266(5199): 1524-1527.
- [19] Curtis Hewitt, S., Korach, K. S.. Steroid receptor knockout models: phenotypes and responses illustrate interactions between receptor signaling pathway in vivo. Adv. Pharmacol, 2000, 47: 357-380.

(下转第 748 页)

- [6] Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg*, 2004, 14:1157-1164.
- [7] Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg*, 2000, 232(4):515-529.
- [8] Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone level: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(7):4119-4123.
- [9] Mahdy T, Atia S, Farid M, et al. Effect of roux-en Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity: mansoura experiences. *Obes Surg*, 2008, 18(12):1526-1531.
- [10] Johnson JM, Maher JW, Samuel I, et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(8):1106-1110.
- [11] De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci*, 2005, 329(2):57-61.
- [12] Gong K, Gagner M, Pomp A, et al. Micronutrient deficiencies after laparoscopic gastric bypass: recommendations. *Obes Surg*, 2008, 18(9):1062-1066.
- [13] Ybarra J, Sánchez-Hernández I, Gich T, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg*, 2005, 15(3):330-335.
- [14] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of Vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(3):690-693.
- [15] John BJ, Irakulla S, Abulafi AM, et al. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(11):1511-1523.
- [16] Compber CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: A review. *Obes Surg*, 2008, 18(2):220-224.
- [17] Slater GH, Ren CF, Siegel N, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8(1):48-55.
- [18] Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom JD, et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3):1061-1065.
- [19] Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, et al. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res*, 2004, 12(1):40-47.
- [20] 张增利, 刘忠厚. 骨质疏松研究新进展. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(2):107-112.
- [21] 刘蜜, 姜萍. 饮食诱导肥胖及肥胖抵抗与脂肪细胞因子. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(6):62-65.
- [22] Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7):3177-3183.
- [23] 张蒙娟, 董进. 瘦素对成骨细胞增殖及 Collagen I 和 Cbfa1 mRNA 表达的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 6(3):177-180.
- [24] Gómez JM, Vilarrasa N, Masdevall C, et al. Regulation of bone mineral density in morbidly obese women: a cross-sectional study in two cohorts before and after bypass surgery. *Obes Surg*, 2009, 19(3):345-350.
- (收稿日期:2011-01-17)
- (上接第 752 页)
- [20] Schilling AF, Schinke T, Munch E, et al. Increased bone formation in mice lacking apolipoprotein E. *Bon Miner Res*, 2005, 20:274-282.
- [21] Wang Min, Zhao Li-ling, Li Xian-ping, et al. Changes in bone mineral density and microarchitecture with advancing age in the male apolipoprotein E knockout mice. *Chin J Endocrinol Metab*, 2010, 26(5):406-410.
- [22] Kawamura N, Kugimiya F, Ushima Y, et al. Akt 1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLOS ONE*, 2007, 2(10):e1058.
- [23] Hilton MJ, Tu XL, Wu XM, et al. Notch signaling maintains bone marrow mesenchymal progenitors by suppressing osteoblast differentiation. *Nature medicine*, 2008, 14(3):306-314.
- (收稿日期:2011-01-17)

基因敲除技术在骨质疏松相关基因研究中的应用

作者: [赵国阳](#), [李光飞](#), [徐又佳](#), [ZHAO Guoyang](#), [LI Guangfei](#), [XU Youjia](#)
作者单位: [苏州大学附属第二医院骨科, 苏州, 215004](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201108024.aspx