

甲状旁腺激素促进骨形成机制的研究进展

刘立强 王坤正

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)11-1025-06

摘要: 近年甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)在预防和治疗骨质疏松方面的动物实验和临床研究结果,观察到 PTH 有强力促进骨形成、降低骨折发生率的作用,重组人甲状旁腺激素是唯一上市的促进骨形成药物,本文对其促骨形成机制做一综述。

关键词: 甲状旁腺激素; 骨形成; 成骨细胞; 分化; 凋亡

Research progress in the anabolic mechanism of parathyroid hormone in bone formation LIU Liqiang, WANG Kunzheng, Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China.

Corresponding author: LIU Liqiang, llqiangtri@163.com

Abstract: Objective Recently, animal experiments and clinical studies for prevention and treatment of osteoporosis show that parathyroid hormone (PTH) strongly stimulates bone formation and reduces the incidence of bone fracture. Recombinant human parathyroid hormone is the only drug on the market for stimulating bone formation. This paper reviews its anabolic mechanism in bone formation.

Key words: Parathyroid hormone; Bone formation; Osteoblasts; Differentiation; Apoptosis

甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)是人体内一种重要的激素,具有调节机体钙磷代谢的重要作用,骨组织是其主要的靶器官之一。PTH 在骨代谢中具有促进骨形成与骨吸收的双重效应,它是一把双刃剑^[1]。PTH 对骨组织的调节,在甲状旁腺功能亢进症中能促进骨吸收引起骨质疏松,在间断性小剂量应用下能促进骨质形成,随着美国 FDA 批准特立帕肽(teriparatide,重组人甲状旁腺激素)应用于临床治疗骨质疏松,这一效应越来越引起医学界的注意,因为没有先验的理论表明为什么一种激素如此紧密的与钙平衡和骨重塑的合成效应卷在一起,而且仅仅是在间断应用的方式,这使间断应用 PTH 的合成效应变的迷惑,目前其确切的机制还不是很清楚,现将 PTH 促骨的形成机制研究现状作一综述。

1 PTH 作用的细胞分子机制

PTH 有 I 型和 II 型两种受体,PTH-I 受体主要分布于骨骼及肾脏组织,为经典的 PTH 受体^[2],属

G 蛋白偶联受体(GPCR s)超家族 B 亚族成员,通过与 G 蛋白 Gs、Gi 和 Gq 的偶联,实现对腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷-蛋白激酶 A (PKA) 和磷酸酯酶 C-胞浆钙离子-蛋白激酶 C (PKC) 两条信号传导通路的调节。每天对大鼠注射 PTH(1~34)或 PTH(1~31)产生相同的合成效应,然而,PTH(1~34)激活 cAMP 的产生和 PKC,而 PTH(1~31)只激活 cAMP 的产生^[3]。另外,PTH(3~38)只激活 PKC,不刺激 cAMP 的产生,也不引起合成效应^[4]。因此,普遍认为 PTH 刺激 cAMP 的产生是成骨细胞数量的增加和信号递进传导的起始必备因素。

间断性应用 PTH 可以增加 β -arrestin-2 缺乏的小鼠的松质骨骨小梁的成骨细胞数量,这说明与 β -arrestin 介导的 ERK 信号途径无关。然而,由于 PTH 夸大了破骨细胞基因反应,并不能增加这些小鼠的骨量^[5]。

成骨细胞模型研究和培育大鼠后跗骨显示 PTH 迅速、短暂的增加 Runx2 的 mRNA 和蛋白水平,并且使 PKA 依赖的 Runx2 活性增加^[6]。Runx2 水平的增加可能是依赖 cAMP 的 cyclin D1 表达下降的次级反应,PTH 还可以通过增加 cyclins(一种细胞周期蛋白)依赖的激酶抑制剂来提升 Runx2

作者单位: 71004 西安交通大学医学院第二附属医院骨一科,陕西省西安市西五路 157 号。联系电话:15839863833, Email: llqiangtri@163.com

的活性^[7]。

综上所述, PTH 激活的信号级联反应包括依赖 cAMP 的 PKA 的激活, cyclins 表达的改变, 依赖 cAMP 的激酶抑制剂表达的改变和 Runx2 表达的改变。

2 PTH 如何增加成骨细胞的数量

2.1 间断应用 PTH 对成骨细胞凋亡的作用

有实验研究显示, 每天对成年小鼠应用 PTH (3~300 ng/g/day), 连用 28d, 脊柱和前肢的骨密度增加, 并且这两个部位成骨细胞凋亡减少^[8]。研究证实, 在小鼠体内间断性应用 PTH 后成骨细胞的凋亡发生率和骨钙素循环、骨形成率和成骨细胞的数量成负相关。注射 PTH 后检测到凋亡的成骨细胞数量减少, 且有的小鼠成骨细胞凋亡的发生率有 50% 的下降, 并且成骨细胞的数量增加 2 倍。这些结果对证明间断性应用 PTH 来增加成骨细胞的数量是一个重要的、强有力的贡献。并且, 研究者发现 caspases-2, 3, 7 的活性在股骨干骺端提取物中戏剧性的降低, 这些结果和在松质骨中每天注射 PTH 抗成骨细胞凋亡的效应是一致的, 并且这种现象是和(或)在骨骼干骺端的发育中的成骨细胞前体中是普遍存在的^[9]。

近来的试验显示在小鼠椎体骨膜表面成骨细胞凋亡的发生率与松质骨中的成骨细胞相比非常低。因此, 小鼠骨膜皮质骨和松质骨的情况有所不同, 成骨细胞基质合成凋亡的抑制和间断应用 PTH 引起成骨细胞数量增加似乎没用很大帮助。

Lindsey 等报道, 间断性应用 PTH28 天后, 在绝经后女性通过松质骨组织活检, 凋亡的成骨细胞数量是增加的。这些调查者还发现凋亡的成骨细胞和骨形成率之间成正相关, 不像在小鼠中观察到的与间断应用 PTH 呈负相关。PTH 作用于成骨细胞在小鼠和人类之间相反的效果可能是由于这种激素激活存活和死亡信号种属间的差别, 但这好像是不太可能的。需要在 PTH 作用于人类成骨细胞存活上进行更广泛的研究, 来确定在小鼠和人类成骨细胞凋亡率之间的差别。

和小鼠体内研究相一致, 有学者在体外研究证实短期的暴露于 PTH 或 PTHrP, 能抑制依托泊苷(一种拓扑异构酶抑制剂)、血清撤退和地塞米松作用于大鼠、小鼠和人类成骨细胞诱导的凋亡作用^[10]。然而, 在地塞米松存在的情形下, PTH 短暂暴露于融合后的 MC3T3-E1 细胞, 能引起细胞数量

适度的减少。

机械应力学培养成骨细胞显示 PTH 迅速激活抗凋亡信号通路, 那就是 cAMP 介导的 PKA 的激活和次级的磷酸化作用以及诱导凋亡蛋白---Bad 的失活^[8], 并且, 存活基因和成的增加需要 cAMP 反应相耦联蛋白(CREB)和 Runx2 的增加。因此, PTH 短暂地增加 Runx2 的水平和活性^[11], 不仅仅是促进分化, 而且能提高成骨细胞存活信号, 但也可能是促进成骨细胞前体向成骨细胞分化。PTH 刺激 p21Cip1 (可能是一个单独的诱导存活效应)增加, 有助于增加 Runx2, 阻止 caspases 的活性, 阻止凋亡信号调节激酶 1 的诱导凋亡效应^[12]。PTH 同样可以通过扩大 DNA 的修复效应来抑制成骨细胞的凋亡^[13]。实际上, p21Cip1 介导诱导分化和存活效应可能是成骨细胞的 IL-6 因子的作用^[14]。在体外, PTH 的抗凋亡效应仅持续 6h^[8]。

2.2 间断应用 PTH 对成骨细胞前体和成骨细胞的增殖(复制)和分化的效应

2.2.1 成骨细胞前体

用 3H-thymidine 标记的 16 个月龄的大鼠细胞来研究间断应用 PTH 对成骨细胞前体的复制的影响。连续 7 天注射 PTH 后, 松质骨的成骨细胞数量增加, 但是来源于标记的成骨细胞前体的成骨细胞数量所占百分比未受影响。因此, 在 PTH 引起的合成代谢的早期阶段, 松质骨成骨细胞数量的增加不是由于刺激成骨细胞前体的增殖造成的。~对年轻的、成年的、年老的小鼠每天注射 PTH4 周, 通过测定成骨细胞集落形成单位(CFU-OB)的数量, 表明, 间质干细胞的数量不受影响^[15]。

一般认为, 分化必须从细胞周期中脱离, 和 PTH 通过抑制增殖来增加成骨细胞的分化的可能性相一致, 在体内和体外的研究已经显示短期的暴露于 PTH 引起成骨细胞前体从细胞周期中脱离。因此, 间断应用 PTH 能减少组蛋白 H4(细胞周期的遗传标记)在年轻大鼠骨的干骺端(成骨细胞前体复制丰富的部位)的表达^[16]。

2.2.2 成骨细胞

短期暴露于 PTH 也显示对成骨细胞系和从发育的大鼠的初级松质骨中分离出来的成骨细胞的复制产生迅速的抑制效应^[17]。和 PTH 迅速、短暂的增加 Runx2 水平和活性的能力相结合起来, PTH 引起细胞从细胞周期中脱离, 可能是促进成骨细胞分化的部分机制。局部产生自分泌或旁分泌生长因子, 或在骨吸收过程中分泌生长因子, 可能是通过

PTH 起始的诱导分化事件完成所必须的。从年轻的卵巢切除的大鼠骨髓中分离出来的细胞,间断性 PTH 刺激培养后,和对照组相比,显示矿化结节增加^[18]。而且,间断应用 PTH 促进从鼠骨髓来源的成骨细胞前体形成小骨^[19]。总之,PTH 可以通过介导成骨细胞的增殖和分化来调节骨的生长^[20]。

2.3 脂肪形成的减少

间断应用 PTH 增加成骨细胞的数量也许和降低 PPAR γ 对成骨细胞分化的主要副作用有关。体外研究已显示携带 PTHrP 的成脂细胞前体,PTH 受体激活引起 PPAR γ 的磷酸化且抑制它的反式激活活性^[21]。另外,每天用 PTH 培养人间叶干细胞 1 小时,能抑制地塞米松、胰岛素,甲基黄嘌呤和曲列格酮相混在一起时促进脂肪细胞的发育,并且 PTH 的抑制效应已经证实是被 cAMP 激活的 PKA 所介导^[22]。有趣的是,PTH 抑制脂肪形成的作用在 PTH 持续作用的细胞中没有发现。更重要的一点是,发现在猴子身上间断应用 PTH 的合成效应和骨髓中的脂肪细胞减少相一致^[23]。

2.4 间断应用 PTH 对衬里细胞活性的影响

Leaffer 等人报道间断应用 PTH 后,大鼠松质骨表面成骨细胞数量的增加相应的伴随着骨表面静止的衬里细胞数量的减少^[24]。停止 PTH 应用后,成骨细胞数量下降而衬里细胞数量增加。基于以上证据,这些研究者提出间断应用 PTH 后引起衬里细胞恢复成骨细胞表型这一观点。这种学说提供了一种对于应用 PTH 后静止的骨表面成骨细胞迅速呈现的潜在的解释。然而,在小鼠每天注射 PTH 后,观察到因衬里细胞太少而不能解释需要成骨细胞填充扩展的松质骨表面和增加骨细胞的数量和密度^[25]。而且近几年在人类身上的研究已证实,成骨细胞和衬里细胞数量的相互变化可以解释衬里细胞被成骨细胞取代来填充陷窝和迁移至邻近的静止骨表面^[26,27]。当重塑很少或缺失的时候,衬里细胞的活性也被作为依据提出解释 PTH 介导的成骨细胞数量的增加,但 PTH 刺激成骨细胞分化的能力能达到同样的结果。他们对于 PTH 的反应可以看作他们本身是受 PTH 影响的因子,这可以认为是一种对于衬里细胞生物合成性能的更好理解,因此,在 PTH 介导的合成代谢中,衬里细胞的角色需要进一步证实。

2.5 成骨细胞源性的内分泌和旁分泌调节因子作用

PTH 可以刺激成骨细胞及骨基质细胞产生各种细胞因子如胰岛素样生长因子 1 (IGF-I)、转化生长因子 (TGF) 等,后者再以自分泌,旁分泌的方式来

调节成骨细胞功能。

PfeilschiRer 等给大鼠每日皮下注射 hPTH (1-34),发现骨密度 (BMD) 增加,同时检测到骨基质中的 IGF-1 和 TGF- β 浓度升高,但是血液循环中的 IGF-1 水平无变化^[28],提示 IGF-1 和 TGF- β 可能是 PTH 刺激成骨细胞产生的局部调节因子。Bikle 等给正常的小鼠每日皮下注射 PTH (80mg/Kg) 后测定胫骨的骨矿含量、骨形成速度、骨皮质厚度以及反映成骨细胞活性的多种标志如骨钙素、ALP、I 型胶原的 mRNA 水平发现,IGF-1 基因去除的小鼠上述各项指标的水平均低于野生型小鼠^[29]。PTH 可刺激体内成骨细胞产生 TGF- β 外,PTH (1~34) 也能上调体外培养的人成骨细胞 TGF- β 基因转录及培养液中游离 TGF- β 的水平^[30]。这均提示 TGF- β 可能参与介导了 PTH 的促成骨作用。

2.6 硬化蛋白和 Wnt 信号

PTH 应用小鼠或大鼠后,引起硬化蛋白 mRNA (Sost 基因在骨细胞中唯一表达的结果) 水平短暂性的降低,这种效果是迅速的,和骨细胞中 PTHR1 表达的直接激活相伴随^[31-32]。PTH 同样迅速降低 UMR-106 骨细胞中 Wnt 信号拮抗剂 (分泌卷曲相关蛋白-2) 的表达。因此,间断应用 PTH 可能通过激活 Wnt 信号来增加成骨细胞的数量,促进成骨细胞的分化且有助于成骨细胞和成骨细胞前体活性的提高。而且,间断应用 PTH 也能减弱糖皮质激素对 Wnt 信号通路的抑制^[33]。有关于 LRP5 受体介导的 Wnt 信号的独立研究,这些研究显示 LRP5 介导的 Wnt 信号可能对间断性应用 PTH 对松质骨有部分的合成效应,至少对于雄性小鼠是这样^[34-35]。

2.7 破骨细胞源性因子

间断的 PTH 诱发 RANKL 短暂的增加^[36],结果是短暂的增加破骨细胞的吸收活性。来自骨基质的成骨细胞源性生长因子的释放可能是成骨信号的另外来源,这有助于 PTH 介导的合成代谢。RANKL 同样可以刺激来自破骨细胞的成骨源性因子的分泌^[37]。间断应用 PTH 可以增加成骨生长因子从骨基质或破骨细胞的释放,但这可通过促进吸收自动抵消,尤其在应用的后期。促进吸收的负面影响是可以克服的,可以通过短期的 PTH 的应用来使骨形成效应最大化和诱导吸收效应最小化^[38-39]。

2.8 间断性引用 PTH 加强内源性 PTHrP 的成骨效应

近来的证据证明 PTHrP (成骨细胞前体和骨细胞产生的),是细胞因子和生长因子网络中重要的

一员,调控着成骨细胞的分化和存活^[40-42]。在成骨细胞系中,PTHrP 的特定缺失,能引起骨量的减少,这可能与骨髓中成骨细胞前体的减少、成骨细胞数量的减少及成骨细胞凋亡增多有关^[42]。

PTHrP 的持续升高(在恶性肿瘤时出现),通过 RANKL 合成的激活引起破骨细胞形成和骨吸收增加。因此,在正常的环境下,骨细胞暴露于 PTHrP 必须是间断的,确保 PTHR1 的激活结果是成骨作用而不是分解代谢^[43]。根据成骨细胞和骨细胞前体产生的 PTHrP 在诱导分化和诱导存活方面的作用,推测每天注射 PTH 仅仅促进源自 PTHrP 的 PTHR1 的激活。

2.9 间断应用 PTH 对骨质疏松的治疗效应

糖皮质激素引起的骨质疏松中成骨细胞数量减少是由于生成减少和凋亡增加^[44]。而且,临床研究已经确定,在已经确定的疾病中间断应用 PTH 能引起骨量引人注目的增加^[45],尽管这种合成效应在同时给予 PTH 和氢化泼尼松的小鼠中被减弱^[46]。

这些发现指出,在糖皮质激素存在的情况下,单纯骨细胞凋亡的减少来增加骨的形成是一个很重要的机制。因此,间断应用 PTH 抑制糖皮质激素诱导的成骨细胞凋亡给 PTH 逆转糖皮质激素诱导的骨量减少提供了强有力的帮助。然而,由于在 PTH 应用初期,成骨细胞数量很少,因此 PTH 单纯增加成骨细胞活性的效应是很小的。PTH 逆转糖皮质激素的抗成骨细胞形成能力还没有完全得到证实,但这些效应同样有助于表明在糖皮质激素过量存在的情况下 PTH 存在合成效应。并且,近来的报道间断应用 PTH 后在老年患者中椎骨骨量的增加比年轻人要有轻微的增多,然而骨折风险的降低却不依赖于年龄的大小^[47]。和早期提及的一样,在小鼠中,随着年龄的增长,成骨细胞凋亡也增加^[48]。成骨细胞生成随着年龄下降,也许是一般的前体细胞向脂肪细胞分化的缘故^[49-50]。已得到在年龄较大的小鼠中 PPAR γ 的增加能强烈的抑制骨形成的初步的证据^[51]。PTH 可以减轻年龄较大的小鼠的氧化应激反应,同样可以促进骨的合成代谢^[52]。

3 展望

体外和体内的证据表示短暂的 PTHR1 的活性,激活多种交错的通路,从而引起细胞存活信号的增加,减少成骨细胞前体的增殖,促进分化,增加成骨生长因子的量和活性。成骨细胞数量的增加来填充破骨细胞吞噬留下的空腔。然而,目前需要解决的

有以下几点:诱导分化和诱导存活的通路的相对重要性;需要确定在松质骨和皮质骨中间断应用 PTH 增加成骨细胞的效应是否不同;在动物和人类的研究中相互矛盾的结论,尤其是对于 PTH 介导的存活信号的作用,需要进一步研究。

【参考文献】

- [1] Ling Qin, Liza J. Raggatt and Nicola C. Partridge Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*, 2004, 15(2): 60-65.
- [2] Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol*, 2005, 187: 311-325.
- [3] 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: 81-87.
- [4] 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. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 384-392.
- [5] Ferrari SL, Pierroz DD, Glatt V, et al. Bone response to intermittent parathyroid hormone is altered in mice null for b-arrestin2. *Endocrinology*, 2005, 146: 1854-1862.
- [6] Krishnan V, Moore TL, Ma YL, et al. PTH bone anabolic action requires Cbfa1/Runx2-dependent signaling. *Mol Endocrinol*, 2003, 17: 423-435.
- [7] Shen R, Wang X, Drissi H, et al. CyclinD1-Cdk4 induce Runx2 ubiquitination and degradation. *J Biol Chem*, 2006, 281: 16347-16353.
- [8] 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: 50259-50272.
- [9] Onyia JE, Miller B, Hulman J, et al. Proliferating cells in the primary spongiosa express osteoblastic phenotype *in vitro*. *Bone*, 1997, 20: 93-100.
- [10] Chen HL, Demiralp B, Schneider A, et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein exert both pro- and anti-apoptotic effects in mesenchymal cells. *J Biol Chem*, 2002, 277: 19374-19381.
- [11] Krishnan V, Moore TL, Ma YL, et al. PTH bone anabolic action requires Cbfa1/Runx2-dependent signaling. *Mol Endocrinol*, 2003, 17: 423-35.
- [12] Gartel AL, Tyner AL. The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1: 639-649.
- [13] Matthew Schnoke, Sharon B. Midura, Ronald J. Midura. Parathyroid hormone suppresses osteoblast apoptosis by augmenting DNA repair. *Bone*, 45 (2009) 590-602.
- [14] Bellido T, O'Brien CA, Roberson PK, et al. Transcriptional Activation of the p21WAF1, CIP1, SDI1 gene by interleukin-6

- type cytokines. A prerequisite for their pro-differentiating and anti-apoptotic effects on human osteoblastic cells. *J Biol Chem* 1998, 273:21137-21144.
- [15] Knopp E, Troiano N, Boussein M, Sun Bh, Lostritto K, Gundberg C, et al. The effect of aging on the skeletal response to intermittent treatment with parathyroid hormone. *Endocrinology*, 2005, 146: 1983-1990.
- [16] Onyia JE, Miller B, Hulman J, et al. Proliferating cells in the primary spongiosa express osteoblastic phenotype *in vitro*. *Bone*, 1997, 20:93-100.
- [17] Qin L, Li X, Ko JK, Partridge NC. Parathyroid hormone uses multiple mechanisms to arrest the cell cycle progression of osteoblastic cells from G1 to S phase. *J Biol Chem*, 2005, 280: 3104-3111.
- [18] Kostenuik PJ, Harris J, Halloran BP, Turner RT, Morey-Holton ER, Bikle DD. Skeletal unloading causes resistance of osteoprogenitor cells to parathyroid hormone and to insulin-like growth factor-I. *J Bone Miner Res*, 1999, 14:21-31.
- [19] Pettway GJ, Schneider A, Koh AJ, et al. Anabolic actions of PTH (1-34): use of a novel tissue engineering model to investigate temporal effects on bone. *Bone*, 2005, 36:959-970.
- [20] Glenda J. Pettway, Jeffrey A. Meganck, Amy J. Koh et al. Parathyroid hormone mediates bone growth through the regulation of osteoblast proliferation and differentiation. *Bone*, 42 (2008):806-818.
- [21] Chan GK, Deckelbaum RA, Bolivar I, Goltzman D, Karaplis AC. PTHrP inhibits adipocyte differentiation by down-regulating PPAR γ activity via a MAPK-dependent pathway. *Endocrinology*, 2001, 142:4900-4909.
- [22] 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, 39:1361-1372.
- [23] Chan GK, Deckelbaum RA, Bolivar I, et al. PTHrP inhibits adipocyte differentiation by down-regulating PPAR γ activity via a MAPK-dependent pathway. *Endocrinology*, 2001;142:4900-4909.
- [24] 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.
- [25] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*, 1999, 104:439-446.
- [26] Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. *J Bone Miner Res*, 2006, 21:366-373.
- [27] Ma YL, Zeng Q, Donley DW, et al. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2006, 21:855-864.
- [28] Pfeischi Rer J, Laukhuf F, Muller-Beckmann B, et al. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor beta 1 in rat bone. *J Clin Invest*, 1995, 96(2):767-774.
- [29] 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. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(9):1570-1578.
- [30] Wu Y, Kumar R. Parathyroid hormone regulates transforming growth factor β 1 and β 2 synthesis in osteoblasts via divergent signaling pathways. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(5):879-884.
- [31] Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone*, 2005, 37:148-158.
- [32] Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*, 2005, 146:4577-4583.
- [33] Kumi Hayashi, Toru Yamaguchi, Shozo Yano, et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: Potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis Masahiro Yamamoto, Toshitsugu Sugimoto. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 379 (2009):261-266.
- [34] Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*, 2006, 116:1202-1209.
- [35] Almeida M, Han L, Bellido T, et al. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by β -catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*, 2005, 280:41342-41351.
- [36] Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) *in vivo* is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*, 2001, 142:4047-4054.
- [37] Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med*, 2005, 11:76-81.
- [38] Iida-Klein A, Lu SS, Cosman F, Lindsay R, Dempster DW. Effects of cyclic vs. daily treatment with human parathyroid hormone (1-34) on murine bone structure and cellular activity. *Bone*, 2007, 40:391-398.
- [39] Cosman F, Nieves J, Zion M, Woelfert L, Luckey M, Lindsay R. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med*, 2005, 353:566-575.
- [40] Chen X, Macica CM, Ng KW, Broadus AE. Stretch-induced PTH-related protein gene expression in osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 2005, 20:1454-1461.
- [41] Miao D, Li J, Xue Y, et al. Parathyroid hormone-related peptide is required for increased trabecular bone volume in parathyroid hormone-null mice. *Endocrinology*, 2004, 145:3554-3562.
- [42] Miao D, He B, Jiang Y, et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest*, 2005, 115:2402-2411.

- [43] Martin TJ. Osteoblast-derived PTHrP is a physiological regulator of bone formation. *J Clin Invest*, 2005, 115:2322-2324.
- [44] Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*, 1998, 102:274-282.
- [45] Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest*, 1998, 102:1627-1633.
- [46] Oxlund H, Ortoft G, Thomsen JS, et al. The anabolic effect of PTH on bone is attenuated by simultaneous glucocorticoid treatment. *Bone*, 2006, 39:244-252.
- [47] Marcus R, Wang O, Satterwhite J, et al. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2003, 18:18-23.
- [48] Manolagas SC, Almeida M, Han L, et al. Decreased defense against reactive oxygen species: a common pathogenetic mechanism of the effects of aging and estrogen deficiency on bone. *J Bone Miner Res*, 2005, 20:S94.
- [49] Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*, 2005, 146:1226-1235.
- [50] Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, et al. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology*, 2001, 2:165-171.
- [51] Jilka RL, Wynne RA, Chen X, et al. The pathogenesis of age-related bone loss in mice involves increased production of PPAR γ -activating oxidized lipids derived from the lipoxygenase Alox15. *J Bone Miner Res*, 2005, 20:S36.
- [52] Robert L. Jilka, Maria Almeida, Elena Ambrogini, et al. Weinstein and Starros C. Manolagas. Decreased oxidative stress and greater bone anabolism in the aged, when compared to the young, murine skeleton with parathyroid hormone administration. *Aging Cell*, 2010, 9:851-867.

(收稿日期: 2011-06-30)

甲状旁腺激素促进骨形成机制的研究进展

作者: [刘立强](#), [王坤正](#), [LIU Liqiang](#), [WANG Kunzheng](#)
作者单位: [71004, 西安交通大学医学院第二附属医院骨一科陕西省西安市](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201111021.aspx