中国骨质疏松杂志 2014 年 2 月第 20 卷第 2 期 Chin J Osteoporos, February 2014, Vol 20, No. 2
Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.02.021

·综述·

骨代谢信号通路的研究进展

熊燕琴 周筠 雷涛*
同济大学附属同济医院,上海 200065

中图分类号:R58 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-7108(2014)02-0200-05

摘要:骨代谢包括骨形成及骨吸收两方面,受到多种因素的调控,其分子机制涉及遗传基因、信号通路、激素及旁分泌因子等多方面作用,而信号通路在其中起到了重要的调控作用。在目前的骨代谢信号通路研究中,BMP/Smads、Wnt/β-catenin 及 OPG/RANKL/RANK 等 3 条通路已经得到较为深入的研究,并且公认为在骨代谢中起到了关键的信号调节作用,其中 BMP/Smads 及、Wnt/β-catenin 通路主要影响骨形成,而 OPG/RANKL/RANK 则主要影响骨吸收。最新的研究表明,低氧/低氧诱导因子-1a 通路、PDGF、TGF-beta 和 FGF 通路、AKt2 选择通路、G 蛋白信号通路、硫酸已酰肝素和硫酸软骨素通路、黏着斑激酶及胞外信号调节激酶通路等同样对成骨细胞及破骨细胞的分化增殖起到调节作用,并且发现 BMP/Smads 通路和 Wnt/β-catenin 通路之间存在着相互调节作用。对骨代谢信号通路的深入研究,可为骨代谢疾病尤其是骨质疏松症提供潜在的以细胞为基础的治疗新途径。

关键词:骨代谢;信号通路;骨形成;骨吸收;骨质疏松

Research progress in the signal pathways in bone metabolism

XIONG Yanqin, ZHOU Yun, LEI Tao
Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China
Corresponding author: LEI Tao, Email: leitao5899@126.com

Abstract: Bone metabolism consists of bone formation and bone resorption. It is regulated by various factors. At the molecular level, the multifunctional roles of genes, signaling pathways, hormones, and paracrine factors are involved in the regulation of bone metabolism. Among which, the signal pathways play an important role in this process. Currently, in the studies of the bone metabolic signal pathways, BMP/Smads, Wnt/β-catenin, and OPG/RANKL/RANK signal pathways have been deeply studied, and it is generally accepted as key signal pathways in the bone metabolism. BMP/Smads and Wnt/β-catenin pathways mainly affect bone formation, while OPG/RANKL/RANK pathway controls the process of bone resorption. The latest studies show that hypoxia/hypoxia-inducible factor-1a pathway, PDGF, TGF-β and FGF pathway, AKt2 pathway, G protein signaling pathway, heparin sulfate and chondroitin sulfate pathway, and focal adhesion kinase and extra-cellular signal-related kinase pathway also play regulating roles in the differentiation and proliferation of osteoblasts and osteoclasts. The interaction between BMP/Smads pathway and Wnt/β-catenin pathway has also been found. Intensive study on bone metabolism pathway can help to find potential cell-based therapeutic ways for metabolic bone diseases especially for osteoporosis.

Key words: Bone metabolism; Signaling pathways; Bone formation; Bone resorption; Osteoporosis

许多疾病与骨代谢关系密切,尤其是骨质疏松症,主要是骨吸收增加和/或骨形成减少,但涉及的机制较复杂。目前认为,骨代谢主要涉及骨形成及骨吸收两方面,受到多种因素的调控,其分子机制涉及遗传基因、转录控制、信号通路、核蛋白、细胞分裂、激素及旁分泌因子等多方面,而信号通路与骨代谢密切相关,在骨代谢的调控中起主要作用,但分子机制复杂,部分尚未清楚,故本文对骨代谢的信号通路相关研究予以综述。

1 BMP/Smads 信号通路

在骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化、增殖为成骨细胞的过程中,骨形态发生蛋白(BMP)信号转导途径起着中枢性作用。BMP 是骨发育期成骨细胞生成的最初诱导者,它首先结合到Ⅱ型受体二聚体

基金项目:国家自然科学基金资助课题(30872726)
* 通讯作者:雷涛,Email:leitao5899@126.com

上,然后Ⅱ型受体磷酸化Ⅰ型受体的 GS 区,后者进一步磷酸化 BMP 特异的 Smads-1,5 和 8,使 BMP 活化,Smads 蛋白再进一步转位至细胞核内充当转录增强子,与相关转录因子核心结合蛋白(Cbfα1 / Runx2)和 Osterix 相互作用[1,2],从而影响成骨相关基因的转录,然后骨前体细胞进一步分化并启动成骨细胞特异性因子(如碱性磷酸酶、Ⅰ型胶原和骨钙蛋白)的表达,从而促进骨的形成。

在此过程中,核心结合因子 cbfα1 是脊椎动物成骨细胞分化的关键调节因子[3],其作为核蛋白与成骨细胞上的特异顺式作用元件结合,从而激活骨钙素的表达,并调节所有关键成骨细胞基因的表达,控制成骨细胞的成骨速率及进一步的成骨过程。Cbfα1 在前脂肪细胞中过表达,还能诱导脂肪细胞向成骨细胞方向转变,形成矿化结节[4]。一旦 cbfαl 基因缺失,将没有其它平行通路可取代 cbfαl 的作用。

而 Osterix 是一种含有锌指结构的成骨细胞特异性转录因子[5],其作为 cbfαl/RunX2 的下游基因发挥作用,使成骨前体细胞转化为成骨细胞,并负向调控 Sox9 和 Sox5 表达,阻止骨祖细胞向软骨细胞分化。Nakashima 等[6]认为,Osterix 基因启动使成骨前体细胞转化为成骨细胞,发挥骨形成的功能,分泌骨钙素、骨唾液蛋白及骨连接蛋白等细胞外基质。此外,Zhang 等[7]还发现 Osterix 可通过两条路径负向调控 β-catenin 信号通路:一是促使 Wnt 抗体 Dkk1 表达,抑制成骨细胞增殖;二是抑制 β-catenin1 /TCF 信号通路,从而抑制 Wnt 信号通路,减少成骨细胞增殖。

2 Wnt /β-catenin 信号通路

Wnt 蛋白是一类分泌性的富含半胱氨酸的糖基化蛋白,可在多种细胞中表达。正常功能状态下,大部分胞质内的 B-catenin 被束缚在由细胞膜向胞内伸出的 E-钙粘着蛋白上,其余部分与大肠腺瘤样蛋白和轴素多聚蛋白复合物结合,有利于胞浆中糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β)磷酸化上述复合物结合的 β-catenin,被磷酸化后的 β-catenin 易被泛素一蛋白酶体系统降解,从而保持胞质内游离 β—catenin 浓度处于相对较低的状态。

当 Wnt 通路活化时,Wnt 蛋白与细胞表面特异性受体卷曲蛋白(frizzled,Fz)结合,并进一步与辅助受体——低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/LRP6)结合形成功能性连接受体复合体,Fz 可进一步作用于胞质蓬乱蛋白(Dishevelled, Dvl),使胞浆内的 Dvl 高度磷酸化从而被激活,活化后的 Dvl 蛋白抑制了 GSK-3β 活性,继而拮抗 GSK-3β 对 β-catenin 的磷酸化、降解作用,使胞质内 β-catenin 含量积聚并移至核内,与一种具有双向调节功能的转录因子即 T 细胞因子(T cell factor /lymphoid enchancer factor, TCF /LEF)相互作用[8], T-Cell Factor 被激活,从而介导 canonical Wnt 通路,调节下游靶基因的转录和表达[9]。

Wnt/β-catenin 信号通路在胚胎干细胞的发育分化、骨形成及胰岛素的分泌中均起着重要作用。Wnt 信号通路的感受器 LRP6 常染色体错译变异,会减弱 Wnt 介导的转录,这和早期骨质疏松、冠心病及其它代谢综合征如高血压、糖尿病相关。而 LRP5 基因的不同突变类型可导致两种截然相反的表型:一种是功能丧失性突变,可以导致骨量减少;另一种是功能获得性突变,能够使骨量增高并降低骨折的风险[10],显示出 LRP5 在骨量积累过程中具有十分重要的作用。Wnt 通路基因敲除和转基因鼠模型表明,经典 Wnt 通路能调节成骨细胞的分化、骨基质的形成及矿化等环节,并影响破骨细胞的发生及骨吸收[11]。

Stavros C 等[12]发现年龄依赖的疾病如骨代谢、脂代谢以及糖代谢疾病都源于一个共同的 Wnts 通路:β-catenin、T-Cell Factor、Forkhead Box O(FOXO)和 Oxidative Stress。其中 Oxidative Stress(氧化应激)类似 Wnt/β-catenin 信号通路,影响到基本细胞的转化过程:包括干细胞的形成和分化,并与年龄相关,易发展年龄相关疾病。研究表明, Oxidative Stress 是年龄相关骨丢失的主要因素,可导致成骨细胞数量和骨形成的下降。β-catenin 作为 FOXO 的辅助因子,近来被用作防御 Oxidative Stress 的主要因子。

此外,Laudes[13]研究发现,Wnt 信号通路中几个 Wnt 家族成员可以在脂肪形成的早期阶段发生抑制作用,减少人类间充质干细胞分化成前脂肪细胞。相反,Wnt 通路的内源性抑制物却会提高脂肪细胞的形成。从病理生理角度看,在 Wnt 通路体系中,基因的多态性已被证明和肥胖、2 型糖尿病相关,某种 Wnt 分子参与了脂肪组织中的炎症反应[14]。Jennifer R Stevens 等[15]研究发现在 Wnt 蛋白的信号途径中,Wnt10b 是骨形成中 canonical WNT 配合体表达物,对于 BMSCs 的活动是独特的。Wnt10b 缺陷导致年龄相关的骨丢失及进行性的间充质干细胞

减少,因此,在衰老与疾病相关环境中,研究 WNT 配合体和它们各自潜在的独特作用是非常重要的。

3 OPG/RANKL/RANK 信号通路

核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)与核因子 κB 受体活化因子(receptor activator of NF-κB, RANK) 结合对破骨细胞存活、分化和活化是非常关键的[16]。RANK 的激活导致下游信号通路 NF-KB, P38kinase, C-Jun 和 N-terminal kinase JNK 的激活。RANK 通路是促进骨吸收的重要途径,可能成为主要的靶向抗骨吸收剂[17]。

而在 OPG/RANKL/RANK 信号通路中,骨保护素(OPG)属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族,主要由成骨细胞前体和间质细胞产生,具有抑制破骨细胞分化及吸收活性的一种分泌型糖蛋白,其作为诱饵受体与 NF-KB 受体活化因子配体 RANKL 发生竞争性结合,抑制 RANKL 与 RANK 的相互作用,从而封闭成骨细胞诱导的破骨细胞前体分化与融合,调控破骨细胞的分化、增殖与凋亡,并影响其生理功能。

OPG 水平降低或者 RANKL/OPG 比值升高导致破骨细胞活性增加,促进破骨细胞的分化成熟。例如在风湿性关节炎中,骨损部位的局部 RANKL/OPG 比值升高,重组 OPG 可以完全抑制骨损部位破骨细胞的吸收活性[18]。相反,在骨肉瘤中 OPG 水平很高而 RANKL/OPG 比值降低,破骨细胞的活性受到抑制,使得成骨细胞快速增殖。OPG 在骨质疏松症、风湿性关节炎、Paget 病以及恶性骨组织疾病如骨肉瘤、巨细胞瘤等的发病机制、预防和治疗中具有重要作用,研究表明骨质疏松性骨折与 OPG 基因多态性相关[19]。

4 其他信号通路

4.1 低氧/低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1a 通路

低氧/低氧诱导因子 HIF-1a 通路对成骨细胞与破骨细胞耦联作用及其发生机制日益受到关注。HIF-1a 是组织细胞在低氧状态下由激活基因编码的转录因子,在常氧条件下其氧感应元件 HIF-1a 上的氧依赖降解结构域(ODD)被活性脯氨酰羟化酶(PHD)羟化,然后结合 VHL 蛋白进入蛋白酶体被降解,而在低氧或缺氧环境中 PHD 活性消失或降低,导致 HIF-1a 聚积并转运至细胞与 β 亚基结合,激活 HIF 敏感的靶基因如 VEGF 而发挥作用。在骨发育、代谢、骨折愈合及肿瘤等过程中均存在不同程度的低氧环境,从而激活 HIF 信号通路,VEGF 作为 HIF-1a 最直接的靶基因之一通过信号转导来调控血管生成和骨形成[20]。Wan 等[21]还发现 HIF-1a 通路可调控成骨细胞 OPG/RANKL 的表达而影响破骨细胞的分化功能,当低氧/HIF-1a 通路被激活时,成骨细胞可抑制破骨细胞的分化功能,当低氧/HIF—1a 通路被阻断时,则成骨细胞促进破骨细胞的分化功能。

4.2 PDGF、TGF-beta 和 FGF 的信号通路

Ng 等[22]发现 PDGF、TGF-beta 和 FGF 的信号通路对于间充质干细胞的分化非常关键,阻止任何一条路径将减慢干细胞的生长,而激活这 3 条路径可大大提高其生长与分化。其中 TGF-β 对骨有主要调节作用,它主要是通过 ALK-5、SMAD3、PKA 和 PI3K 路径调节 β-catenin 信号通路及人类间充质干细胞的成骨细胞分化,通过 ALK5、PKA 和 JNK 路径调节成骨细胞生成。研究表明 TGF-β 对 BMSCs 的作用与细胞分化阶段有关,它早期促进增殖,而晚期促进分化。且这种作用与 TGF-B 剂量有关,低浓度时主要促进增殖,并有轻微的诱导分化能力,而高浓度时则抑制增殖、促进分化,TGF-β 不仅能抑制 BMSCs 向脂肪细胞分化,而且对糖皮质激素和成纤维细胞生长因子所诱导的 BMSCs 向脂肪细胞分化也有抑制作用[23]。在 FGF 信号通路中,FGF 和 FGFR 可调节成软骨细胞活性, 促进骨细胞增殖。

4.3 AKt2 选择通路

Akt2 调节 RUNK2 基因表达,成为骨形成分化的决定因子。该通路促使 BMP-2 介导的成骨细胞分化,而 BMPS 通过与骨形成转录因子 DLX3、DLX5 和 RUNX2 相互作用,同时与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)结合,促使骨祖细胞向成骨细胞分化[24]。

4.4 G 蛋白信号通路

异源三聚体 G 蛋白亚基体 α(G protein alpha - subunit, Gsα)激活 G 蛋白耦合受体的下游 CAMP 依赖通路,其调节骨形成机制主要是提高 Wnt 信号通路,促使间充质干细胞分化为成骨细胞,同时抑制定型成骨细胞分化,使骨形成最佳质量和强度[25]。

4.5 硫酸乙酰肝素和硫酸软骨素通路

硫酸乙酰肝素(Heparan sulfate, HS)和硫酸软骨素(Chondroitin sulfate, CS)蛋白多糖通过调节生长因子活性及形态发生梯度影响许多生化过程,包

括干细胞移植、组织形态发生、创伤修复和新血管形成。实验表明用肝素酶及软骨素酶水解 HS 和 CS 链,破坏 HS 和 CS 通路,可减少 HS 和 CS 的表达,从而增加成骨基因的表达,提高 PSMAD1/5/8 表达,增加 BMP 通路,活化 LEF1,增加 canonical Wnt 信号通路[26]。

4.6 黏着斑激酶及胞外信号调节激酶通路

黏着斑激酶 focal adhesion kinase (FAK) 及胞外信号调节激酶 extra -cellular singal-related kinase (ERK)可诱导间充质干细胞形成骨表型。FAK 是一种络氨酸激酶,其依赖中心粘附部位整合到胞外的基体而被活化,可组合几类复杂的信号分子,以启动下游信号通路包括:有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路,从而促进中胚层组织发育及干细胞分化[27]。研究表明,MAPK 通路可刺激成骨基因和功能的表达;持续激活 ERK2,促成骨细胞分化;磷酸化 Smad-1,激活 P38,促 Alp 表达及成骨细胞活化;磷酸化及活化 Runx2[28]。

5 总结

实际上骨代谢非常复杂,涉及到多种信号通路,并且各条通路间还会相互协调和影响。从目前已知的研究结果来看,BMP /Smads 及 Wnt 通路影响着骨形成的一系列过程,包括 BMSCs 的形成、分化及增殖为成骨细胞;而 OPG/ RANKL/ RANK 通路则抑制 RANK 骨吸收通路,从而促进骨形成。虽然 BMP/Smads 和 Wnt 信号通路足以调节骨细胞生长与分化,但是在骨形成中 BMP/Smads 还与其它信号通路如 AKt2 选择通路或 MAPK cascade 路径之间存在相互调节,Wnt 信号通路也和 PDGF、TGF-beta、FGF 或 G 蛋白信号等通路之间存在相互调节作用。

展望未来,Wnt 信号通路调节骨代谢是一个复杂的网络,仍需大量的研究来明确。未来关注的焦点可能是 LRP5 /6 的结构、功能、活性的调节过程及其在成骨发育与重建中的作用。已经发现在 Wnt 通路中,存在胞外拮抗 LRP5 /6 的核内蛋白 Dickkopf (DKK) 家族[29], Kremem 家族, secreted Frizzled—related protein (sFRP)[30] 以及硬化蛋白(sclerostin)[31]等,DKKl 蛋白与细胞膜上的 LRP5/6 结合,再结合 Kremen2,促使胞膜 LRP6 内陷,使其从 Wnt 受体复合物脱离,阻止经典 Wnt 信号下传,抑制了 Wnt 通路效应。此外,BMP 或 FGF 通路等调节骨祖细胞向成骨细胞分化作用,这为骨代谢疾病提供了可能潜在的以细胞为基础的治疗新途径。

【参 考 文 献】

[1] Liu T, Gao Y, Sakamoto K, et al. BMP-2 promotes differentiation of osteoblasts and cobondroblasts in Runx2-dificent cell lines. J Cell Physiol, 2007, 211(3): 728-735.

[2] Nohe A, Keating E, Knaus P, et al. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. J Cell Signal, 2004, 16(3): 291-299.

[3] Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science, 2000, 289(5484): 1501-1504.

[4] Zhang Xin, Yang Min, Lin Lin-ao, et al. Overexpression of Cbfα1 enhancing osteoblastic dinffrentiation in adipose-derived stem cells. Chinese Journal of Surgery, 2008, 46(8): 610-613.

[5] K. Nakashima, X. Zhou, G. Kunkel, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell, 2002, 108: 17-29.

[6] Nakashima K, de Crombrugg HB. Transcriptional mechanisms in osteoblast differentiation and bone formation. Trends Genet, 2003, 19(8): 458-466.

[7] Zhang C, Cho K, Huang Y. Inhibition of Wnt signaling by the osteoblast -specific transcription factor Osterix. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 6936-6941.

[8] Glass DA, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. Dev Cell, 2005, 8: 751-764.

[9] Li Ping-hua, Liu Yu-yu, Cui Liao. Regulating effects of Wnt signaling pathway on differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into osteoblasts and adipocytes. Journal of Clinacal Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(10): 1749-1754.

[10] Bart O Williams, Karl L Insogna. Perspective where Wnts went: the exploding field of Lrp5 and Lrp6 signaling in bone. J Bone Miner Res, 2009, 24: 171-178.

[11] Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts an bone diseases. J Gene, 2004, 341: 19-39.

[12] Stavros C Manolagas, Maria Almeida. Gone with the Wnts: B-catenin, T-cell factor, Forkhead Box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. Molecular Endocrinology, 2007, 21(11): 2605-2614.

[13] Laudes M. Role of WNT signalling in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes. J Mol Endocrinol, 2011, 46(2): R65-72.

[14] Woo-KyunKim, Vicente Meliton, Sotirios Tetradis, et al. Osteogenic oxysterol, 20(s) -hydroxycholesterol, induces notch target gene expression in bone marrow stromal cells. J Bone and Mineral Research, 2010, 25(4): 782-795.

[15] Jennifer R Stevens, Gustavo A Miranda-Carboni, Meredith A Singer, et al. Wnt10b deficiency results in age-dependent loss of bone mass and progressive reduction of mesenchymal progenitor cells. J Bone Miner Res, 2010, 25(10): 2138-2147.

[16] Wang Hua-bei. The present research situation of OPG/RANKL/RANK signaling pathway in the bone related diseases. Chinese Journal of Clinical Research, 2012, 25 (1):80-81.

[17] Sun Wook Cho, Hyun Jin Sun, Jae-Yeon Yang, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing RANK-Fc of CXCR4 prevents bone loss in ovariectomized mice. J Molecular Therapy, 2009, 17(11):1979-1987.

[18] Haynes DR, Crotti TN, Loric M, et al. Osteopretegerin an d receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cels in the human rheumatoid arthritic joint. Rheumatology(Oxford), 2001, 40(6): 623-630.

[19] Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, et al. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with esteopo retic fractures. J Bone Miner Res, 2002, 17(7): 1245-1255.

[20] Shao Jin, Deng Lian-fu. Regulatory mechanism of VHL/HIF signaling in bone development and related diseases. International Joural of Orthopaeics, 2009, 30(4):254-256.

[21] Wan C, Shao J, Gilbert SR, et al. Role of HIF-1 alpha in skeletal development. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192: 322-326.

[22] Ng F, Boucher S, Koh S, et al. PDGF, TGF-beta, and FGF signaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells (MSCs): transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of MSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages. Blood, 2008, 112 (2): 295-307.

[23] Jia Yi-jie, Tian Jing. Stem cells treatment for osteoporosis: Possibility and feasibility. Journal of Clinacal Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2012, 16(1):148-152.

[24] Mukherjee A, Wilson EM, Rotwein P. Selective signaling by Akt2 promotes bone morphogenetic protein 2-mediated osteoblast differentiation. Mol Cell Biol, 2010, 30(4): 1018-1027.

[25] Wu JY, Aarnisalo P, Bastepe M, et al. Gsα enhances commitment of mesenchymal progenitors to the osteoblast lineage but restrains osteoblast differentiation in mice. J Clin Invest, 2011, 121(9): 3492-3504.

[26] Manton KJ, Leong DF, Cool SM, et al. Disruption of heparan and chondroitin sulfate signaling enhances mesenchymal stem cell-derived osteogenic differentiation via bone morphogenetic protein signaling pathways. Stem Cells, 2007, 25(11): 2845-2854.

[27] Roman M Salasznyk, Robert F Klees, Adele Boskey, et al. Activation of FAK is necessary for the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on laminin-5. Journal of Cellular Biochemistry, 2007, 100:499-514.

[28] Ge C, Xiao G, Jiang D, et al. Critical role of the extracellular signalregulated kinase -MAPK pathway in osteoblast differentiation and skeletal development. J Cell Biol, 2007, 176 (5):709-718.

[29] Glantschnig H, Hampton R, Wei N, et al. Fully human anti-DKK1 antibodies increase bone formation and resolve osteopenia in mouse models of estrogen-deficiency induced bone loss. J Bone Miner Res, 2008, 23: S60.

[30] Bodine PV, Stauffer B, Ponce-de-Leon H, et al. A small molecule inhibitor of the Wnt antagonist secreted frizzled-related protein (SFRP)-1 stimulates bone formation. J Bone Miner Res, 2007, 22:S1-S4.

[31] Li X, Warmington K, Niu QT, et al. Increases in BMD observed with anti-sclerostin antibody treatment are reversible: A longitudinal ovariectomized rat study. J Bone Miner Res, 2008, 23:S60.

(收稿日期:2013-02-01;修回日期:2013-04-21)

骨代谢信号通路的研究进展

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 熊燕琴， 周筠， 雷涛， XIONG Yanqin， ZHOU Yun， LEI Tao
作者单位： 同济大学附属同济医院,上海,200065
刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC
英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis
年，卷(期)： 2014(2)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201402021.aspx