

骨质疏松相关信号通路研究进展

查小云 胡子*

复旦大学附属中山医院老年科,上海 200032

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 02-0205-05

摘要: 骨代谢过程包括骨形成及骨吸收,当两者间的平衡被打破后便会出现骨硬化或者骨量减少甚至骨质疏松,其具体的分子调节通路不明。现代研究表明,在骨代谢过程中至少存在 RANKL/RANK/OPG 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、PTH 信号通路、PPAR- γ 信号通路等,各个通路间还存在交叉。通过分子信号通路,可有效促进骨代谢研究,并开发具有治疗骨质疏松的新药。

关键词: 骨质疏松;信号通路;RANKL/RANK/OPG 信号通路;Wnt/ β -catenin 信号通路;PTH 信号通路;PPAR- γ 信号通路

Research progress of signaling pathways in osteoporosis LZHA Xiaoyun, HU Yu

Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: HU Yu, Email: hu.yu@zs-hospital.sh.cn

Abstract: Bone metabolism consists of bone formation and bone resorption. The imbalance between them causes osteosclerosis, osteopenia, or even osteoporosis, but the specific signal pathway remains unknown. Current researches reveal that at least 4 signaling pathways participate in bone metabolism: RANKL/RANK/OPG signaling pathway, Wnt/ β -catenin signaling pathway, PTH signaling pathway, and PPAR- γ signaling pathway. And the cross-talks exist between pathways. Through the signaling pathways, we can promote the study of bone metabolism and develop new drugs to treat osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Signaling pathway; RANKL/RANK/OPG signaling pathway; Wnt/ β -catenin signaling pathway; PTH signaling pathway; PPAR- γ signaling pathway

骨质疏松是以骨量减少、骨微结构退化为特征的,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。随着人口的老齡化,该病的发病率逐渐上升,目前已成为中老年男、女性骨痛、骨折的主要原因之一。目前关于骨质疏松相关信号通路的研究主要涉及 Wnt 信号通路,PTH 信号通路,NF- κ B 信号通路,PPAR- γ 信号通路,现笔者就这几个通路在骨质疏松中的作用机制做一简要综述。

1 骨的生理学

骨是一个动态变化以钙化的基质为框架的多功能器官,含有多种细胞包括软骨细胞、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和造血细胞。在人的整个生命过程中,骨组织在激素信号、旁分泌和自分泌因子和物理压力刺激下不断地进行重塑。骨重塑是一个周期性过程,

它发生在一个叫做基本多细胞单位(BMU)的微环境里^[1],重塑以骨溶解和骨吸收为开端,以骨形成为结束;然而其精确的始发程序还未被完全揭晓。骨骼是一个动态活性组织,它通过持续的重塑来维持其矿化平衡及自身的结构完整。在骨重塑的过程中协调成骨细胞、骨细胞和破骨细胞之间的活性,能保持骨重塑过程的动态偶联平衡,其中成骨细胞(骨形成功能)和破骨细胞(骨吸收功能)在骨重塑过程中起关键作用。成骨细胞和破骨细胞之间的相互调节,是保持骨形成和骨吸收平衡的基础。骨质疏松是由于骨形成和骨吸收之间的平衡被打破所致。

2 骨质疏松相关信号通路

2.1 RANKL/RANK/OPG 信号通路

核因子 Kappa B (NF- κ B) 最初发现是一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子 κ B 序列特异结合并调节 κ 轻链转录的核蛋白因子。随后发现 NF- κ B

*通讯作者:胡子,Email:hu.yu@zg-hospital.sh.cn

参与细胞生长、分化及炎症反应等基因表达调控^[2, 3]。大量研究表明, NF- κ B 信号通路在骨重塑上具有重要的作用, 且通过与其他信号通路间的交叉, 彼此作用, 影响骨质疏松的发生。核因子- κ B 受体活化素配体(RANKL)是连接于 NF- κ B 受体活化因子(RANK)的一种分泌型破骨细胞形成抑制因子, 由成骨细胞、T 细胞及基质细胞产生并表达于这些细胞表面, RANKL 与 RANK 结合后被激活, 导致 NF- κ B 转移至细胞核内, 使破骨细胞形成基因的转录增多, 最终促进破骨细胞的生成、分化和成熟^[4]。骨保护素(OPG)是 RANKL/RANK 信号通路的内源性调节因子, 可与过量的 RANKL 结合, 防止 RANK 活化, 抑制破骨细胞活性^[5]。OPG/RANKL 比例是影响破骨细胞形成以及下游激素和细胞因子对骨合成和分解代谢发挥作用的重要调节器^[6]。RANKL 功能突变的小鼠由于缺乏破骨细胞而表现出骨硬化^[7]; 而敲除 OPG 基因的小鼠则出现早发型骨质疏松^[8]。很多能够促进或抑制骨吸收的细胞因子和激素如 VD3、PTH、TNF α 、TGF β 等同时也影响 RANKL 和 OPG mRNA 及蛋白水平的表达。但是体内实验发现敲除这些因子的基因对破骨细胞的活动并没有影响^[9], 说明破骨细胞介导的骨重塑依赖 RANKL/RANK/OPG 信号通路。

RANK 含有 TNF 受体相关因子(TRAF,) 结合位点, 如 TRAF1、2、3、4、5、6 结合位点^[10], 这些结合位点对 RANK 激活的 NF- κ B 和 JNK(c-Jun 氨基末端激酶)通路传导具有重要影响。当 TRAF6 结合位点被敲除后, RANK 激活的 NF- κ B 通路失活, 而 JNK 通路则不受影响, 说明 TRAF 是 NF- κ B 信号通路活化所必需, 而对 JNK 信号通路并非必需^[11, 12]。另外, RANKL 活化 c-Src 和 TRAF6 复合物介导的抗凋亡丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt/PKA 信号传导^[13]。近年来又发现另一个重要的 RANKL 信号通路分子调节器——Gcb2 相关粘剂 2(Gab2)。Gab2 关联 RANK 并调节 RANK 诱导的 NF- κ B, Akt 和 JNK 的活化。Gab2 基因失活的小鼠出现骨硬化, 且因破骨细胞分化障碍而致骨吸收减少^[14]。更值得注意的是, Gab2 不仅与小鼠破骨细胞生成有关, 与人类破骨细胞生成也有相关性。应用 siRNA 技术使人外周血中 Gab2 基因失活也出现了破骨细胞生成障碍^[14]。综上, RANKL 与 RANK 结合后激活以下信号传导途径: NF- κ B 通路, Akt/PKA 通路和 JNK 通路。这些通路受调节因子 TRAF, Gab2 和 C-src 的调节。

2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路

WNTs 是许多组织(包括骨组织)发生发展和保持自我更新稳态平衡的重要分泌型糖蛋白。Wnt/ β -catenin 通路作用机制为: Wnt 蛋白与细胞膜受体卷曲蛋白(Fz)和辅助受体脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6)结合, 活化 Fz 受体, 通过骨架蛋白(Dv)和酪蛋白激酶 1(CK1)传递信号, 活化由轴蛋白(axin)、结肠腺瘤性息肉病蛋白(APC)和糖原合成酶激酶 3(GSK 3)组成的复合物, 激活细胞内信号通路。在无 Wnt 信号发生时, GSK 3 磷酸化 β -catenin, β -catenin 通过泛素/蛋白酶体途径降解。而当有 Wnt 信号刺激时, 蛋白复合物解离不发生磷酸化, catenin 在胞浆中积聚并转位入核, 与转录因子 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子(TCF/LEF)结合启动靶基因如 c-myc、cyclin D1 的转录, 促进细胞的增殖或活化。该过程对于骨形成非常关键, 当 Wnt/ β -catenin 通路信号传导发生紊乱时, 产生许多骨骼性或非骨骼性的疾病^[15]。

几年前, 人类 LRP5 突变体和骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征(OPPG)以及高骨量病(HBM)之间的关系被得到证实^[16], 这一发现使人们认识到 Wnt 可能是一个影响骨密度的强调节者和 PTH 信号通路的一个潜在的新靶点。同时也证实了这一突变可以引起硬化性骨病和 van Buchem 综合征, 突变影响了 Wnt 信号通路中的另一组分——Wnt 拮抗剂骨硬化蛋白的表达^[17, 18]。有趣的是, 最初发现 HBM 中 LRP5 单个位点的突变引起 LRP5 与 Wnt 拮抗剂骨硬化蛋白、DKK1 的亲合力下降^[19]。这些人类的突变说明了 Wnt 信号通路在在调节骨密度上的重要作用。这一发现后来在小鼠基因遗传研究中得到证实, 并成为今后探索新的骨合成药物研究领域的焦点。近来, 大量的全基因组关联研究(GWAS)证实 LRP5 是与骨密度密切相关的基因之一^[20], 进一步确证了 Wnt 通路是一个重要的骨量调节器。

成骨细胞分泌的 OPG 和 RANKL 对破骨细胞的分化、成熟和信号传递起着重要的调节作用。在骨组织中, Wnt 信号通路激活后, 成骨细胞核内的 TCF/LEF 转录因子被激活, 启动骨合成代谢相关基因的表达, 如刺激骨形成标记物和 RANKL 抑制因子 OPG 的表达, 从而发挥促进骨形成和抑制骨吸收的作用。另一方面, Wnt 信号通路受内源性的拮抗因子如骨硬化蛋白和 DKK1 家族的负调节。这两者都与 LRP5/6 结合, 干扰 Wnt 蛋白与 LRP5/6 结合, 从而阻断 Wnt- β catenin 信号通路的活化^[21]。另外

DKK1 与 LRP5/6 和 Kremen 受体发生反应介导受体配体复合物的内化^[22]。其他内源性 Wnt 拮抗剂如可溶性 Fz 受体(SFRP)或者 Wnt 抑制因子与 Wnt 配体结合,不仅阻碍经典的 Wnt 信号通路,同时也影响非经典的信号通路效应,其具体机制仍待进一步探讨^[21]。

2.3 PTH 信号通路

甲状旁腺素(PTH)是由甲状旁腺分泌的一种多肽类激素,通过促进肠道钙吸收和肾脏对钙离子的重吸收,刺激骨细胞和破骨细胞介导的骨钙释放来调节机体内钙离子浓度处于正常水平。PTH 主要与 PTH 受体(PTHr)结合而发挥其生物功能。PTH1R 是 II 型 G 蛋白偶联受体。PTH 信号通路是另一条参与骨合成代谢的信号通路。PTH1R 有 2 条信号通路^[21]:1、Gs α 偶联的依赖 cAMP 的蛋白激酶 A 信号途径;2、Gq/11 偶联的 PLC-蛋白激酶 C 信号途径。有很多的体外研究来明确 PTH1R 信号通路在骨骼上的具体作用。例如,Guo 等^[23]发现表达突变性 PTH1R 的小鼠(DSEL)能够刺激腺苷环化酶却不能激活 PLC 信号通路。在 10 周龄的时候,DSEL 突变的小鼠表现出低小梁骨量,说明了 PTH1R 介导的 PLC 信号通路的激活在维持体内骨代谢平衡上具有重要作用^[23]。同时,PTH 结合 PTH1R 后能够激活 Wnt 信号通路。PTH 增加了骨基质中成骨细胞前体的稳定性,促进成骨细胞的成熟,抑制成骨细胞凋亡,从而增加成骨细胞的数量和功能^[24]。

对原发性甲状旁腺功能亢进者的骨组织进行分析使人们认识到了 PTH 在骨重建中的作用^[21]。持续暴露在高剂量 PTH 中的骨组织表现出骨转化率和骨吸收的明显增强,同时成骨细胞的数量和骨形成率(BFR)也增加。虽然骨小梁骨密度通常没有太明显的改变或者只有轻微的增加,但骨吸收的增加导致皮质骨孔隙增多。研究发现^[25],成骨细胞能够表达 PTH1R,对 PTH 的反应是不仅增加成骨细胞的增殖和分化,而且也增加了 RANKL 的分泌。RANKL 结合破骨细胞前体后促进破骨细胞的分化成熟,促进破骨细胞的产生和骨吸收。这些说明了 PTH 起作用的机制:刺激破骨细胞活动,抑制肾小管对磷的回收,从而引起骨吸收。动物实验已经证实短期使用重组人 PTH(rhPTH)能够使得 PTH 促骨形成和促骨吸收的作用分离^[26],这使得 rhPTH 具有很好的应用和 market 发展前景。

2.4 Wnt/ β -catenin 信号通路与 PTH 信号通路之间

的交叉对话

在过去几年,普遍认为 Wnt 信号通路在 PTH 促进骨合成代谢上有重要的作用,这就提出了一个新的问题:这是 2 条不同的促进骨合成代谢的途径,还是这 2 条途径最终是合二为一的呢?事实上,Wnt/ β -catenin 信号通路与 PTH 信号通路之间存在交叉。PTH 和 Wnt 信号通路都能够刺激骨基质干细胞的增殖,确保基质细胞稳定分化为成骨细胞,而经典的 Wnt 信号通路则抑制骨基质干细胞向软骨细胞和脂肪细胞分化。2 条信号通路都能增加成骨细胞的矿物沉积率和骨形成率。另外,Wnt 信号通路刺激 OPG 的产生,OPG 是 RANKL 的诱饵受体,它能够抑制破骨细胞的分化和行使功能。然而,PTH 则刺激 RANKL 的产生,RANKL 和破骨细胞前体上 RANK 结合后促进破骨细胞的成熟,从而刺激破骨细胞的分化,行使功能最后促进骨吸收^[24]。研究发现 PTH 能够使 GSK3 β 失活^[27]、稳定 β 链蛋白^[28]。另外,PTH 与 PTH1R 结合后,PTH1R 与 LRP6 形成复合物,使得具有破坏性的复合物(即由轴蛋白、APC 和 GSK 3 组成的复合物)的解离^[29],从而避免 β 链蛋白被降解而激活了 Wnt 信号途径。PTH 还能够作用于骨细胞减少 Wnt 抑制因子骨硬化蛋白^[30]和 DKK1 的表达^[31]。这些内源性抑制因子的减少导致了自身分泌 Wnt 信号途径的增强,且 PTH 对敲除 LRP5 基因的小鼠并不发挥其促骨合成代谢的作用^[30]。综上所述,PTH 和 Wnt 信号通路通过多种机制增加骨形成,但只有 Wnt 通路抑制骨吸收,而 PTH 通过诱发成骨细胞分泌 RANKL 而激活破骨细胞。因此,尽管 PTH 可能存在其他增加骨周转频率,促进骨合成的信号途径,PTH1R 对 Wnt 下游的信号通路的作用已经明确了 PTH 对促进骨形成的积极效应。

2.5 PPAR- γ 信号通路

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是调目标基因表达的核内受体转录因子超家族成员,PPAR γ 主要表达于脂肪组织及免疫系统,与脂肪细胞分化、机体免疫及胰岛素抵抗,糖脂代谢和肿瘤发生关系密切^[32-34],是胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物(troglitazone, TZDs)作用的靶分子。PPAR γ 有两个亚型:PPAR γ 1 和 PPAR γ 2,PPAR γ 1 表达于大多数组织,而 PPAR γ 2 仅表达于脂肪细胞上。已证实 PPAR γ 2 是调节脂肪细胞形成和脂肪细胞代谢功能的关键调控因子。TZDs 作用于 PPAR γ 上,因其具有降糖用而被广泛应用于 2 型糖尿病的治疗。新近

的临床和动物研究发现, TZDs 对骨代谢有不良反应, 表现为骨量流失或骨折^[35-37]。相反的是, PPAR γ 基因杂合子的小鼠表现出高骨量, 骨髓脂肪减少^[38]。相似的, 抑制 PPAR γ 下游靶点夜蛋白促进骨形成, 抑制脂肪细胞生成^[39]。由此可见, PPAR γ 是调节骨髓间充质干细胞分化的重要调节因子, PPAR γ 通路激活后促进脂肪细胞形成而抑制成骨细胞生成。Runx 相关基因 2 (Runx2) 基因被认为是成骨标志性基因。研究发现, PPAR γ 活化不仅下调 Runx2 的表达, 还抑制 Runx2 与成骨细胞特异性反应元件 OSE2 结合, 减低骨钙素的表达^[40]。骨形成蛋白 2 (BMP2) 能够上调 Runx2 水平, 并且促进骨碱性磷酸酶 (ALP) 和骨钙素的合成, 对成骨细胞分化和成熟起着重要作用^[41]。有研究指出, 激活 PPAR γ 后, NF- κ B 下游骨形成信号环氧合酶 2 (COX2) 的表达受到抑制从而下调 BMP2 的表达^[42]。激活后的 PPAR γ 还能阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路, 使得骨髓间充质干细胞中的 BMP2 表达受抑制, 从而诱导其成脂分化^[43, 44]。综上所述, PPAR γ 通过自身通路及其和其他信号通路间的交叉对话对骨代谢发挥调节作用。除了影响骨髓间充质干细胞向不同细胞系分化外, PPAR γ 激活后还能增加成骨细胞和骨细胞的凋亡, 其可能的机制为减少 IGF1, 刺激破骨细胞前体 FOS 的表达而促进破骨细胞生成^[45]。因此, PPAR γ 通路拮抗剂可改变骨髓间充质干细胞分化方向 (抑制成脂分化而促进成骨分化), 且通过抑制破骨细胞形成而达到治疗骨质疏松的目的。

3 展望与挑战

以上研究表明对 RANK/RANKL/OPG 通路、Wnt- β catenin 通路、PTH 通路、NF- κ B 通路进行干预研究, 以各信号通路为靶点开发各种新型骨质疏松治疗药物, 具有良好的社会效益, 将是广大骨质疏松患者的福音。但是针对各通路的临床治疗骨质疏松药物具有良好应用前景的同时也存在着局限性。各型治疗骨质疏松药物常伴有一些不良反应, 如 RANKL 拮抗剂 Denosumab 存在诱导下颌骨坏死的风险^[46]。更需值得注意的是上述 RANK 通路和 Wnt 通路与肿瘤发生相关, PTH 也有诱发骨肉瘤的风险^[47], 因此在临床中这类抗骨质疏松药物的应用应谨慎。另外, 由于上述各信号通路并非是完全独立的, 这使得未来骨质疏松的治疗变得更加复杂。为获得更为有效、安全的治疗骨质疏松药需要更多的临床实验研究, 探究各种新型药物之间的相互作

用, 为临床实践提供更多可靠的循证医学证据。

【 参 考 文 献 】

- [1] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis [J]. *Endocrine Reviews*, 2000, 21 (2) : 115-137.
- [2] Karin M, Greten FR. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5 (10) : 749-759.
- [3] Courtois G, Gilmore T D. Mutations in the NF- κ B signaling pathway: implications for human disease [J]. *Oncogene*, 2006, 25 (51) : 6831-6843.
- [4] Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation [J]. *Cell*, 1998, 93 (2) : 165-176.
- [5] Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, et al. Serum osteoprotegerin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195 (2) : e135-e141.
- [6] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 (1) : 2-12.
- [7] Douni E, Rintotas V, Makrinou E, et al. A RANKL G278R mutation causing osteopetrosis identifies a functional amino acid essential for trimer assembly in RANKL and TNF [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (4) : 784-798.
- [8] Amizuka N, Shimomura J, Li M, et al. Defective bone remodelling in osteoprotegerin-deficient mice [J]. *J Electron Microsc (Tokyo)*, 2003, 52 (6) : 503-513.
- [9] Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20 : 795-823.
- [10] Darnay BG, Besse A, Poblenz AT, et al. TRAFs in RANK signaling [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 597 : 152-159.
- [11] Yen ML, Hsu PN, Liao HJ, et al. TRAF-6 dependent signaling pathway is essential for TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces osteoclast differentiation [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6) : e38048.
- [12] Poblenz AT, Jacoby JJ, Singh S, et al. Inhibition of RANKL-mediated osteoclast differentiation by selective TRAF6 decoy peptides [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359 (3) : 510-515.
- [13] Izawa T, Zou W, Chappel JC, et al. c-*Src* links a RANK/ α v β 3 integrin complex to the osteoclast cytoskeleton [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32 (14) : 2943-2953.
- [14] Wada T, Nakashima T, Oliveira-dos-Santos AJ, et al. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis [J]. *Nat Med*, 2005, 11 (4) : 394-399.
- [15] Glass DN, Karsenty G. *In vivo* analysis of Wnt signaling in bone [J]. *Endocrinology*, 2007, 148 (6) : 2630-2634.
- [16] Levasseur R, Lacombe D, de Vernejoul MC. LRP5 mutations in

- osteoporosis-pseudoglioma syndrome and high-bone-mass disorders[J]. *Joint Bone Spine*, 2005,72(3):207-214.
- [17] van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist[J]. *J Exp Med*, 2004,199(6):805-814.
- [18] Loots GG, Kneissel M, Keller H, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease[J]. *Genome Res*, 2005,15(7):928-935.
- [19] Ellies DL, Viviano B, McCarthy J, et al. Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity[J]. *J Bone Miner Res*, 2006,21(11):1738-1749.
- [20] Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis [J]. *Endocr Rev*, 2010,31(5):629-662.
- [21] Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(2):311-325.
- [22] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases[J]. *Dev Cell*, 2009,17(1):9-26.
- [23] Guo J, Liu M, Yang D, et al. Phospholipase C signaling via the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor is essential for normal bone responses to PTH[J]. *Endocrinology*, 2010,151(8):3502-3513.
- [24] 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]. *J Biol Chem*, 2003,278(50):50259-50272.
- [25] Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, et al. Mechanisms underlying catabolic and anabolic functions of parathyroid hormone on bone by combination of culture systems of mouse cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010,109(4):755-763.
- [26] Ma YL, Zeng QQ, Porras LL, et al. Teriparatide [rhPTH (1-34)], but not strontium ranelate, demonstrated bone anabolic efficacy in mature, osteopenic, ovariectomized rats [J]. *Endocrinology*, 2011,152(5):1767-1778.
- [27] Suzuki A, Ozono K, Kubota T, et al. PTH/cAMP/PKA signaling facilitates canonical Wnt signaling via inactivation of glycogen synthase kinase-3beta in osteoblastic Saos-2 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2008,104(1):304-317.
- [28] Tobimatsu T, Kaji H, Sowa H, et al. Parathyroid hormone increases beta-catenin levels through Smad3 in mouse osteoblastic cells[J]. *Endocrinology*, 2006,147(5):2583-2590.
- [29] Wan M, Yang C, Li J, et al. Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein-related protein 6 [J]. *Genes Dev*, 2008,22(21):2968-2979.
- [30] O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes [J]. *PLoS One*, 2008,3(8):e2942.
- [31] Guo J, Liu M, Yang D, et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation[J]. *Cell Metab*, 2010,11(2):161-171.
- [32] Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma[J]. *Annu Rev Biochem*, 2008,77:289-312.
- [33] Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006,7(12):885-896.
- [34] Kawai M, Sousa KM, MacDougald OA, et al. The many facets of PPARgamma: novel insights for the skeleton [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010,299(1):E3-E9.
- [35] Wang C, Li H, Chen SG, et al. The skeletal effects of thiazolidinedione and metformin on insulin-resistant mice [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012.
- [36] van Lierop AH, Hamdy NA, van der Meer RW, et al. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012,166(4):711-716.
- [37] Sardone LD, Renlund R, Willett TL, et al. Effect of rosiglitazone on bone quality in a rat model of insulin resistance and osteoporosis[J]. *Diabetes*, 2011,60(12):3271-3278.
- [38] Akune T, Ohba S, Kamekura S, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors[J]. *J Clin Invest*, 2004,113(6):846-855.
- [39] Kawai M, Green CB, Lecka-Czernik B, et al. A circadian-regulated gene, Nocturnin, promotes adipogenesis by stimulating PPAR-gamma nuclear translocation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,107(23):10508-10513.
- [40] Jeon MJ, Kim JA, Kwon SH, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts [J]. *J Biol Chem*, 2003,278(26):23270-23277.
- [41] Ryoo HM, Lee MH, Kim YJ. Critical molecular switches involved in BMP-2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal cells[J]. *Gene*, 2006,366(1):51-57.
- [42] Lin TH, Yang RS, Tang CH, et al. PPARgamma inhibits osteogenesis via the down-regulation of the expression of COX-2 and iNOS in rats[J]. *Bone*, 2007,41(4):562-574.
- [43] Gustafson B, Eliasson B, Smith U. Thiazolidinediones increase the wingless-type MMTV integration site family (WNT) inhibitor Dickkopf-1 in adipocytes: a link with osteogenesis[J]. *Diabetologia*, 2010,53(3):536-540.
- [44] Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009,13(5):593-603.
- [45] Kawai M, Modder UI, Khosla S, et al. Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011,10(2):141-156.
- [46] Akhtar NH, Afzal MZ, Ahmed AA. Osteonecrosis of jaw with the use of denosumab [J]. *J Cancer Res Ther*, 2011,7(4):499-500.
- [47] Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, et al. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma [J]. *Osteoporos Int*, 2010,21(6):1041-1045.

骨质疏松相关信号通路研究进展

作者: [查小云](#), [胡予](#), [LZHA Xiaoyun](#), [HU Yu](#)
作者单位: [复旦大学附属中山医院老年科, 上海, 200032](#)
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_zggzsszz201402022.aspx