

## · 综述 ·

## AMPK 信号通路对骨代谢的调节作用

王钰钢 范启明 汤亭亭\*

上海市骨科内植物重点实验室,上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科,上海 200011

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 03-0322-05

**摘要:** 最近越来越多的证据显示骨质疏松症可能与肥胖症类似,也与能量代谢紊乱相关。而腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是维持细胞能量平衡以及调节多种代谢相关激素的重要分子,AMPK 激活后可以开启分解代谢通路以产生更多的 ATP,同时会关闭合成代谢通路以减少 ATP 的消耗。已知 AMPK 不仅能被脂肪细胞分泌的脂联素和瘦素激活,还能被抗糖尿病类药物二甲双胍和噻唑烷二酮类激活,而这些脂肪因子和药物都能影响骨代谢,同时最近的研究也表明 AMPK 信号通路对骨代谢有调节作用。体外激活 AMPK 可以影响成骨,基因敲除 AMPK $\alpha$  或  $\beta$  亚基会使小鼠骨量降低,骨形成和骨吸收同时增加但伴有骨重建的负平衡,但是其中涉及的具体机制并不明确。本文就 AMPK 的结构和功能、在骨组织细胞中的作用、与成骨成脂分化平衡的关系作一综述,并分析 AMPK 通路作为骨质疏松症潜在治疗靶点的可能性。

**关键词:** 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK);能量代谢;骨代谢;骨质疏松症

## The regulatory role of AMPK signaling pathway in bone metabolism

WANG Yugang, FAN Qiming, TANG Tingting

Shanghai Key Laboratory of Orthopedic Implants, Department of Orthopedic Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China

Corresponding author: TANG Tingting, Email: tingtingtang@hotmail.com

**Abstract:** Increasing evidence shows that osteoporosis, similar to obesity, could be related to the disorders of energy metabolism. AMP-activated protein kinase (AMPK) plays an important role in the regulation of cellular energy homeostasis and mediates the effect of many hormones on the metabolisms. Once activated, it switches on catabolic pathways that generate ATP and switches off anabolic pathways that consume ATP. AMPK could be activated not only by adiponectin and leptin secreted by adipocytes, but also by antidiabetic drugs such as metformin and thiazolidinediones. Both adipokines and drugs can affect bone metabolism. Recent findings have also indicated that AMPK signaling pathway plays a role in bone metabolism. Activation of AMPK in vitro can affect osteogenesis. Knocking-out of  $\alpha$  or  $\beta$  subunits of AMPK in mice can lead to the decrease of bone mass and the increase of bone formation and resorption with a negative imbalance. But the mechanism involved in this process remains unclear. This paper reviews the structure and function of AMPK, the role of AMPK in bone tissues, and the relationship between osteogenesis and adipogenesis, and discusses the possibility of AMPK as a new therapeutic target in osteoporosis.

**Key words:** AMPK; Energy metabolism; Bone metabolism; Osteoporosis

随着人均寿命的延长及老年人口的不断增加,中国已进入老龄化社会,而作为中老年退行性疾病之一的骨质疏松症及其并发骨折已成为一个严重的社会问题而备受关注。而对骨质疏松症的传统治疗措施是针对破骨细胞或成骨细胞进行治疗,着眼于矫正失衡的骨重建状态。但最近的研究发现,骨代

谢和其它内分泌系统存在密切的关系,同时越来越多的研究证据显示骨质疏松症在某种程度上类似于肥胖症,可能也与能量代谢紊乱相关<sup>[1,2]</sup>。最新的研究表明成骨细胞分泌的非羧基化骨钙素能调控葡萄糖代谢,进而影响能量代谢;同时能量代谢也能通过瘦素、下丘脑、交感神经等调节骨质生成,影响成骨<sup>[3-5]</sup>。这进一步说明了骨与能量代谢间的相互关系。同时在大部分骨骼中发生的骨重塑活动是个极其耗能的过程,骨组织需要不断的调节由营养物质产生的能量,以保证骨的生长和代谢。

基金项目: 国家自然科学基金(81000778);上海教委重点学科(J50206)

\* 通讯作者: 汤亭亭, Email: tingtingtang@hotmail.com

腺苷酸活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是细胞内主要的能量感受器,也是细胞内能量和代谢平衡的重要调节器。AMPK 在骨组织生理活动中也发挥着作用。体外研究<sup>[6-8]</sup>显示 AMPK 可以调控骨组织细胞的分化和功能,同时体内研究<sup>[6, 9]</sup>表明 AMPK $\alpha$  或  $\beta$  亚基敲除的小鼠会出现骨量下降,但是其中 AMPK 涉及的信号通路并不明确。尽管如此,AMPK 激活可以促进骨形成和骨量增加,使得 AMPK 信号通路对骨生理的研究具有重要意义。本文就 AMPK 的结构和功能、在骨组织细胞中的作用、与成骨成脂分化平衡的关系作一综述,并分析 AMPK 通路作为骨质疏松症潜在治疗靶点的可能性。

## 1 作为细胞能量调节器的 AMPK 的结构和功能

### 1.1 AMPK 的结构

AMPK 是由催化亚基  $\alpha$ 、调节亚基  $\beta$  和  $\gamma$  三个不同亚基构成的异源三聚体蛋白,其结构在进化过程中高度保守<sup>[10]</sup>。所有真核生物中均含有 AMPK 或其同源蛋白家族,比如酵母中的 SNF1 (sucrose non-fermenting-1, SNF1)<sup>[11]</sup>。在哺乳动物中,AMPK 的三个亚基共由 7 个基因编码( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ ),所以  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  的组合有 12 种,各个组合存在于不同的亚细胞位置,各自受到特异的调控<sup>[12]</sup>。 $\alpha$  亚基的 N 末端是起催化作用的核心部位,含有一个典型的丝/苏氨酸蛋白激酶结构域,其中苏氨酸 172 位点及其磷酸化对 AMPK 的活性调节起重要作用;而  $\alpha$  亚基的 C 末端区域主要负责其与  $\beta$  和  $\gamma$  亚基的联系;在两个区域的中间有一个自抑制结构域,它可以抑制激酶活性<sup>[12, 13]</sup>。 $\beta$  亚基就像一个支架,它可把  $\alpha$  和  $\gamma$  亚基连接起来。 $\beta$  亚基 N 端含有糖原结合域, C 末端结构域可与  $\alpha$  和  $\gamma$  亚基结合,是形成三聚体的关键<sup>[13]</sup>。 $\gamma$  亚基含有一个 N 末端结构域,一段短小的用于和  $\beta$  亚基结合的结构域以及 C 端的 4 个串联的高度保守的 CBS (胱硫醚- $\beta$ -合成酶的首字母缩写) 基序, CBS 基序可与 AMP (一磷酸腺苷)、ADP (二磷酸腺苷) 和 ATP (三磷酸腺苷) 结合,与 AMPK 的活性调节有关<sup>[14]</sup>。

### 1.2 AMPK 的功能和活性调节

AMPK 的主要作用是保持细胞内的能量平衡。比如在运动、肌肉收缩或者组织缺氧时,细胞因为代谢刺激能量下降,即 AMP/ATP 比率升高,此时

AMPK 就会激活。一旦激活后,AMPK 通过上调分解代谢相关基因,比如葡萄糖转运载体 4 (GLUT4)<sup>[15]</sup> 和 PPAR $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )<sup>[16]</sup>,增加 ATP 的生成;同时抑制合成代谢,通过抑制 mTOR 通路抑制细胞生长及蛋白合成<sup>[12, 17]</sup>,减少 ATP 的消耗,恢复 AMP/ATP 比率<sup>[18]</sup>。

AMPK 作为能量调控器,参与许多代谢活动,所以它的活性调节涉及复杂的信号通路和调控机制。目前认为 AMPK 的活性主要受细胞中 AMP/ATP 比率的调节,AMP/ATP 比率升高,则 AMPK 激活,其中 AMP 是调节 AMPK 的关键。AMP 与  $\gamma$  亚基结合,从而促进  $\alpha$  亚基 Thr-172 被上游蛋白激酶磷酸化,同时抑制 Thr-172 被丝苏氨酸磷酸酶 PP2C $\alpha$  去磷酸化,导致 AMPK 变构激活<sup>[12, 19]</sup>。而哺乳动物中,AMPK 的主要上游蛋白激酶为 LKB1-STRAD-MO25 复合物 (LKB1 为肿瘤抑制因子) 和 CaMKK (钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶)。尽管只有 AMP 才能导致 AMPK 的变构激活,但是最新的研究发现 ADP 与 AMPK $\gamma$  亚基结合也有促进磷酸化和抑制去磷酸化的作用,从而提高 AMPK 的活性;另外提高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平,也能不依赖 AMP 而单纯通过激活 CaMKK $\beta$  而提高 AMPK 的活性<sup>[14]</sup>。

### 1.3 AMPK 的激活剂

除了生理性的激活方式 (肌肉收缩) 及病理性应激 (高温、低糖、缺氧) 以外,许多激素和药物在体内外都可以激活 AMPK。其中最早报道可以激活 AMPK 的化合物是 5-氨基-4 甲酰胺咪唑核糖核苷酸 (AICAR),它是合成的 AMP 类似物,在细胞内会转化为 ZMP,可以结合到 AMPK 的  $\gamma$  亚基而模拟 AMP 对 AMPK 的变构激活作用<sup>[20]</sup>。二甲双胍、TZDs、脂联素 (Adiponectin)、瘦素 (Leptin)、胃饥饿素 (Ghrelin) 等都是通过间接方式激活 AMPK,其中具体的机制并不完全明确;但是通过影响线粒体耦合和细胞内的能量状态,从而改变 AMP/ATP 比率的机制在上述激素和药物激活 AMPK 中发挥了部分作用<sup>[21]</sup>。另外有两个小分子物质可以在体内外直接激活 AMPK。一个是 A-769662,它与 AMP 的作用类似,可以变构激活 AMPK 同时抑制  $\alpha$  亚基 Thr172 去磷酸化;不同的是 A-769662 与 AMPK 的  $\beta$  亚基结合而不是  $\gamma$  亚基<sup>[18, 21]</sup>。另一个是 PT1,它可以作用于 AMPK $\alpha$  亚基的自抑制结构域,减轻自抑制结构域对激酶活性的抑制而激活 AMPK<sup>[18, 21]</sup>。

## 2 AMPK 在骨组织细胞中的作用

### 2.1 骨组织细胞中 AMPK 的表达谱

AMPK 在不同的组织中有不同的亚基组合。而  $\alpha 1$  亚基是骨组织细胞中 AMPK 的主要催化亚基亚型,这点与脂肪组织类似,但不同于骨骼肌、心脏和肝脏。这提示  $\alpha 1$  亚基可能在骨代谢中起了主要作用。Kim、Kasai、Quinn 和 Shah 等<sup>[6, 9, 22, 23]</sup> 运用 RT-PCR 和 Western Blot 的方法证实了  $\alpha 1$  亚基在骨组织、原代成骨细胞、原代破骨细胞和成骨细胞系中均呈现高表达。另外  $\alpha 2$  亚基在成骨细胞和骨组织中表达较低,在 ROS17/2.8 细胞和破骨细胞中没有表达。 $\beta 1$  和  $\beta 2$  亚基在骨组织细胞中表达相当。而  $\gamma$  亚基呈现不同表达。 $\gamma 1$  亚基是骨组织细胞中  $\gamma$  亚基的主要亚型, $\gamma 2$  亚基在成骨细胞中表达很低而在破骨细胞中不表达,而  $\gamma 3$  亚基只在 ROS17/2.8 成骨细胞中被证实有表达。

### 2.2 AMPK 活化对骨组织细胞的影响

许多体外实验在研究 AMPK 激活剂对成骨分化的作用时多采用 MC3T3E1 细胞,即小鼠颅盖骨来源的前成骨细胞系。Kasai T 等<sup>[23]</sup> 的研究显示激活 AMPK 能明显抑制成骨分化;他们发现二甲双胍及降低葡萄糖(AMPK 激活方式之一)都能明显抑制 MC3T3E1 和大鼠来源的原代成骨细胞的成骨分化;二甲双胍能抑制 Runx2 及成骨分化指标如骨钙素、骨桥蛋白、骨涎蛋白的表达;同时过表达持续活化的 AMPK $\alpha$  也能抑制 MC3T3E1 成骨分化。然而 Kanazawa 和 Jang 等<sup>[24, 25]</sup> 的研究却呈现了相反的状况,他们发现二甲双胍有促进 MC3T3E1 成骨分化的作用。Kanazawa 认为二甲双胍是通过激活 AMPK,从而促进 eNOS 和 BMP2 的表达来促进成骨分化的<sup>[24]</sup>。而 Jang 认为二甲双胍能促进 MC3T3E1 细胞内小异二聚体伴侣(SHP)的表达,而 SHP 可与转录因子 Runx2 作用促进成骨;并且这成骨效应可被 AMPK 的抑制剂 Compound C 及过表达失活型 AMPK 逆转<sup>[25]</sup>。由此可见,关于 AMPK 活化对成骨分化的具体作用及相关机制依旧存在争议。

而关于 AMPK 活化与骨吸收关系的文献相对较少。Lee 等<sup>[26]</sup> 的研究显示 AMPK 对核因子  $\kappa B$  受体活化因子配体(RANKL)有负向调控作用。他们发现 Compound C 可通过抑制骨髓来源破骨细胞前体的 AMPK $\alpha 1$  从而提高 RANKL 的表达,加强骨吸收。同样,Yamaguchi 等<sup>[27]</sup> 也发现脂联素可通过 AMPK 通路抑制 TNF- $\alpha$  或 RANKL 诱导的破骨细胞

分化和成熟。另外,Mai 等<sup>[28]</sup> 发现二甲双胍作用于成骨细胞时,可上调骨保护素(OPG),抑制 RANKL 的表达,从而抑制破骨细胞的分化和活性,而且 OPG 的上调情况可以被 AMPK 和 CaMKK 的抑制剂明显逆转。这些研究都表明 AMPK 可能在破骨细胞活化和骨吸收中也发挥着部分作用。

### 2.3 AMPK 亚基基因敲除小鼠的骨组织细胞表型

关于 AMPK 通路对骨代谢的作用,最有力证据来自于 AMPK $\alpha$  或  $\beta$  亚基基因敲除小鼠的骨组织分析。遗传学上来说,在许多小鼠种属中 AMPK 催化亚基是过剩的,因此单纯基因敲除 AMPK $\alpha 1$  或  $\alpha 2$ ,小鼠可以存活,但是同时敲除  $\alpha 1$  和  $\alpha 2$  是致命的。Daval 等<sup>[29]</sup> 的报告显示 AMPK $\alpha 1$  基因敲除小鼠的体重与野生型并无明显差异,但是它们的脂肪含量比野生型要少。而 Shah 等<sup>[6]</sup> 发现 AMPK $\alpha 2$  在骨组织中表达量很低,AMPK $\alpha 2$  基因敲除小鼠胫骨骨量与野生型没有差异;而 AMPK $\alpha 1$  基因敲除小鼠与野生型相比,皮质骨量和松质骨量都有明显减少。AMPK $\alpha 1^{-/-}$  小鼠松质骨体积减小 39.2%,骨小梁数目减少 31.1%,骨小梁厚度减小 12.2%;骨皮质指数也有减小,但骨长度没有变化。另外 Quinn 等<sup>[9]</sup> 报道 AMPK $\beta 1$  或  $\beta 2$  基因敲除小鼠的松质骨密度和骨量较野生型都有所减少,但它们的成骨细胞数和破骨细胞数并没有明显差异,他们认为 AMPK 可能影响的是骨组织细胞的功能而不是分化。最近 Jeyabalan<sup>[30]</sup> 的研究发现,AMPK $\alpha 1^{-/-}$  小鼠的骨形成和骨吸收同时增加,但吸收超过形成,最终表现为骨代谢的负平衡和骨量的减少。他们认为 AMPK 基因的敲除导致细胞学水平上成骨分化的增加或成骨细胞生命周期的延长,而这个发现和部分体外的细胞学研究结果<sup>[29, 30]</sup> 并不一致。显然 AMPK 对骨组织的确切作用尚有待进一步探索。

### 2.4 AMPK 通路可能作用的靶点

AMPK 影响骨代谢的机制还不清楚。AMPK 可以调节主要的代谢通路,所以极有可能某些骨代谢通路也是通过 AMPK 调节的。有文献报道 AMPK 可通过磷酸化组蛋白去乙酰化酶 5(HDAC5)促进  $\beta$ -catenin 转录<sup>[31]</sup>,因此 AMPK 可能通过影响 Wnt/ $\beta$ -actin 通路影响成骨细胞分化。另一条对骨代谢非常重要的通路是甲羟戊酸通路(mevalonate pathway)<sup>[32]</sup>。而 AMPK 可通过抑制 HMG-CoA 还原酶调节甲羟戊酸通路<sup>[24, 33]</sup>,因而 AMPK 可能由此影响骨代谢,Kanazawa I 等<sup>[34]</sup> 的研究也支持这一观点。

## 2.5 AMPK 通路对成骨成脂分化平衡的调节

成骨细胞和脂肪细胞有共同的前体细胞—间充质干细胞(MSC)。骨髓中两种细胞同时存在,多种转录因子以及细胞内外的多种信号通路共同调节 MSC 的成骨成脂分化; PPAR $\gamma$  促进成脂分化抑制成骨,而 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路和 Runx2 促进成骨分化抑制成脂<sup>[35]</sup>。zhao 等<sup>[36]</sup>的体外研究表明 AMPK 能磷酸化  $\beta$ -catenin,抑制 PPAR $\gamma$ ,抑制成脂分化。并且 AMPK 也可直接通过磷酸化 PPAR $\gamma$  的共激活因子调节 PPAR $\gamma$  的活性<sup>[37, 38]</sup>。另外 AMPK 还可以影响骨髓前体细胞的 Runx2 表达。同时骨组织细胞分化或发挥作用时都伴随着代谢通路的变化,因为无论是骨基质生成和矿化还是骨吸收都需要大量的 ATP<sup>[39, 40]</sup>。所以 AMPK 活化可能是骨骼感应能量状态的一个信号,通过能量需求决定向成骨或成脂分化,同时也可能指引骨骼进行适宜的骨重建反应。

## 3 骨质疏松症的潜在治疗靶点—AMPK 通路?

以上的实验及临床数据提示我们调控 AMPK 通路可影响骨代谢。由于 AMPK 可以调节分解代谢和合成代谢通路的平衡,AMPK 可能成为治疗骨质疏松的一个新的靶点。目前有体外实验提示激活 AMPK 通路能促进骨形成抑制骨吸收,同时 AMPK 亚基因敲除小鼠也呈现低骨量的现象。但是并没有体内实验显示激活 AMPK 可以促进成骨。另外有一些文献对于 AMPK 的激活剂 AICAR 以及 TZDs 的作用仍存在争议。AICAR 在小鼠的体外和体内实验中都有促进骨吸收的作用<sup>[9]</sup>,而 TZDs 作为糖尿病治疗药在服用后多导致骨丢失<sup>[41, 42]</sup>,但 AMPK 活化是否在其中发挥了作用了还没有被证实。由于在这些研究中使用的激活 AMPK 的药物并不是特异性的激活剂,而且由于 AMPK 在细胞内的广泛作用,使得这些特异性激活剂很难在体内试验中应用。考虑到 AMPK 在不同组织中亚基组合也不同,如果针对不同组织的 AMPK 开发特异性选择激活剂,则可以很好的解决这些问题。过去几十年的研究揭示了 AMPK 在糖尿病、肥胖症、胰岛素抵抗、癌症以及心血管疾病中的重要生理作用,但要阐明 AMPK 活化在各组织中的作用,在整体水平有什么累积效应,还有很多难题需要攻克。

## 【参 考 文 献】

[1] Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis

the obesity of bone? Nat Clin Pract Rheumatol, 2006, 2(1): 35-43.

- [2] Reid IR. Relationships between fat and bone. Osteoporos Int, 2008, 19(5): 595-606.
- [3] Confavreux CB. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism. Kidney Int Suppl, 2011(121): p. S14-9.
- [4] Fernandez-Real Jm Fau-Ricart, W., Ricart W. Osteocalcin; a new link between bone and energy metabolism. Some evolutionary clues. (1473-6519 (Electronic)).
- [5] Baldock P. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. (1663-2826 (Electronic)).
- [6] Shah M. AMP-activated protein kinase (AMPK) activation regulates in vitro bone formation and bone mass. Bone, 2010, 47(2): 309-49.
- [7] Kim EK. Human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by AMP-activated protein kinase. J Cell Physiol, 2012, 227(4): 1680-7.
- [8] Jang WG. AMP-activated protein kinase (AMPK) positively regulates osteoblast differentiation via induction of Dlx5-dependent Runx2 expression in MC3T3E1 cells. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404(4): 1004-9.
- [9] Quinn JM. Germline deletion of AMP-activated protein kinase beta subunits reduces bone mass without altering osteoclast differentiation or function. FASEB J, 2010, 24(1): 275-85.
- [10] Carling D. AMP-activated protein kinase: new regulation, new roles? Biochem J, 2012, 445(1): 11-27.
- [11] Carling D. The AMP-activated protein kinase cascade—a unifying system for energy control. Trends Biochem Sci, 2004, 29(1): 18-24.
- [12] Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(10): 774-85.
- [13] Oakhill JS, Scott JW, Kemp BE. Structure and function of AMP-activated protein kinase. Acta Physiologica, 2009, 196(1): 3-14.
- [14] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4): 251-62.
- [15] McGee SL. AMP-activated protein kinase regulates GLUT4 transcription by phosphorylating histone deacetylase 5. Diabetes, 2008, 57(4): 860-7.
- [16] Canto C Fau-Gerhart-Hines Z. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD + metabolism and SIRT1 activity. (1476-4687 (Electronic)).
- [17] Shaw RJ. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth. Acta Physiol (Oxf), 2009, 196(1): 65-80.
- [18] Fogarty S, Hardie DG. Development of protein kinase activators: AMPK as a target in metabolic disorders and cancer. Biochim Biophys Acta, 2010, 1804(3): 581-91.
- [19] Lage R. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy

- homeostasis. *Trends Mol Med*, 2008, 14(12): 539-49.
- [20] Zhou G, Sehbat IK, Zhang BB. AMPK activators—potential therapeutics for metabolic and other diseases. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 196(1): 175-90.
- [21] Zhang BB, G. Zhou, C. Li. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 407-16.
- [22] Kim JE. AMPK activator, AICAR, inhibits palmitate-induced apoptosis in osteoblast. *Bone*, 2008, 43(2): 394-404.
- [23] Kasai T. Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity. *J Cell Physiol*, 2009, 221(3): 740-9.
- [24] Kanazawa I. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(3): 414-9.
- [25] Jang WG. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone*, 2011, 48(4): p. 885-93.
- [26] Lee YS. AMP kinase acts as a negative regulator of RANKL in the differentiation of osteoclasts. *Bone*, 2010, 47(5): 926-37.
- [27] Yamaguchi N. Adiponectin inhibits induction of TNF- $\alpha$ /RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling. *FEBS Lett*, 2008, 582(3): 451-6.
- [28] Mai QG. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10): 2902-9.
- [29] Daval M. Anti-lipolytic action of AMP-activated protein kinase in rodent adipocytes. *J Biol Chem*, 2005, 280(26): 25250-7.
- [30] Jayabalan J. Mice lacking AMP-activated protein kinase  $\alpha$ 1 catalytic subunit have increased bone remodelling and modified skeletal responses to hormonal challenges induced by ovariectomy and intermittent PTH treatment. *J Endocrinol*, 2012, 214(3): 349-58.
- [31] Zhao JX. AMP-activated protein kinase regulates beta-catenin transcription via histone deacetylase 5. *J Biol Chem*, 2011, 286(18): 16426-34.
- [32] Yamashita M. Simvastatin inhibits osteoclast differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 and RANKL through regulating MAPK, AKT and Src signaling. *Regul Pept*, 2010, 162(1-3): 99-108.
- [33] Oliaro-Bosso S. Regulation of HMGCoA reductase activity by policosanol and octacosadienol, a new synthetic analogue of octacosanol. *Lipids*, 2009, 44(10): 907-16.
- [34] Kanazawa I, Fau-Yamaguchi T. Activation of AMP kinase and inhibition of Rho kinase induce the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through endothelial NOS and BMP-2 expression. (0193-4849 (Print)).
- [35] Takada I, Fau-Kouzmenko, AP, S. Kouzmenko, Ap Fau-Kato, Kato S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. (1759-4804 (Electronic)).
- [36] Zhao J. AMP-activated protein kinase (AMPK) cross-talks with canonical Wnt signaling via phosphorylation of beta-catenin at Ser 552. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395(1): 146-51.
- [37] Jager S. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(29): 12017-22.
- [38] Leff T. AMP-activated protein kinase regulates gene expression by direct phosphorylation of nuclear proteins. (0300-5127 (Print)).
- [39] Komarova Sv, Fau-Ataullakhanov, F. I., R. K. Ataullakhanov, Fi Fau-Globus, and Globus RK. Bioenergetics and mitochondrial transmembrane potential during differentiation of cultured osteoblasts. (0363-6143 (Print)).
- [40] Kim Jm, Fau-Jeong D. Osteoclast precursors display dynamic metabolic shifts toward accelerated glucose metabolism at an early stage of RANKL-stimulated osteoclast differentiation. (1015-8987 (Print)).
- [41] Schwartz Av, Fau-Sellmeyer, D. E. and D. E. Sellmeyer, Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with Type 2 diabetes. (1744-764X (Electronic)).
- [42] Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes; use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, 2010, 8(4): 178-84.

(收稿日期: 2013-03-27)

AMPK 信号通路对骨代谢的调节作用

作者: [王钰钢](#), [范启明](#), [汤亭亭](#), [WANG Yugang](#), [FAN Qiming](#), [TANG Tingting](#)  
作者单位: [上海市骨科内植物重点实验室, 上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科, 上海 200011](#)  
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)

ISTIC

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(3)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201403023.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403023.aspx)