

· 综述 ·

MicroRNA 调控成骨分化与骨质疏松症相关性研究进展

姜徽¹ 谢兴文² 李宁¹

1. 甘肃中医学院, 兰州 730000

2. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730050

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 03-0338-06

摘要: 成骨分化抑制或减弱是骨质疏松症发病的重要因素之一, 通过对骨代谢相关微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 的深入研究, 发现其表达与成骨分化密切相关, 本文通过对 miRNA 调控成骨分化的研究现状及其机制作详细阐述, 旨在为骨质疏松症的发病与诊疗提供一定的理论依据。

关键词: MicroRNA; 骨髓间充质干细胞; 成骨分化; 信号通路; 骨质疏松症

Research progress in micro RNA regulated osteogenic differentiation and osteoporosis

JIANG Wei¹, XIE Xingwen², LI Ning¹

1. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000

2. Gansu Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: XIE Xingwen, Email: 827975272@qq.com

Abstract: The inhibition or weakening of osteogenic differentiation is one of the important factors of osteoporosis. The in-depth researches of bone metabolism-related microRNA (miRNA) reveal a close relationship between the expression of miRNA and osteogenic differentiation. This paper elaborates the research status of osteogenic differentiation regulated by miRNA and its mechanisms, aiming at providing a theoretical basis for the pathogenesis and treatment of osteoporosis.

Key words: miRNA; Bone marrow mesenchymal stem cells; Osteogenic differentiation; Signal pathway; Osteoporosis

引言

骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 具有多向分化潜能, 可分化为成骨细胞、脂肪细胞、神经细胞等多种类型, 是目前组织工程、基因疗法和细胞替代疗法中备受关注的种子细胞。微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 可对基因表达进行调控, 广泛影响细胞增殖、分化、凋亡及疾病的发生与发展。近十年, 《Science》杂志评选的“年度十大科技突破”中与 miRNA 相关的研究成果前后多次入选, 逐渐成为生命科学研究领域的焦点^[1]。骨代谢相关 miRNA 通过密切参与成骨分化相关信号通路, 在调控骨髓间充质干细胞成骨分化过程中发挥着重要作用。研究显示骨质疏松症发病过程中存在 miRNA 的异常表达, 故通过调控 miRNA 表达可为该病的诊疗提供新的思路与方法。现将

miRNA 对骨髓间充质干细胞成骨分化的调控及其与骨质疏松症的相关性研究进展作一综述。

1 microRNA 及其作用机制

miRNA 家族广泛地存在于各种生物的真核细胞中, 在细胞分子水平它具有特异性调控细胞生长、分化、凋亡的功能, 进而可以调控机体的生长发育、疾病的发生发展。miRNA 具有茎环结构, 长度约为 17 ~ 25 个核苷酸, 平均长度 22nt, 是一种在细胞分化、组织发育阶段特异性表达, 主要参与基因转录后调节的内源性非编码蛋白单链小分子 RNA。1993 年首个 miRNA lin-4 在秀丽新小杆线虫时序性发育调控的研究中被发现^[2]。目前研究发现, 人类基因中编码 miRNA 的基因大约占总基因群的 3%, 然而这些少量的 miRNA 却调控着 40% ~ 90% 的人类蛋白编码基因^[3]。

编码基因先在细胞核内被 RNA 聚合酶 II 转录剪切行成初级转录物 (primary RNA), pri-miRNA 被

RNaseIII 酶 Drosha 进一步剪切成为长约 80nt, 具有 stem-loop 环结构的前体 miRNA (miRNApreursor, pre-miRNA)。在核膜转运蛋白 (Exportin5) 的作用下, 将前体 miRNA 从核内转运到细胞质中, 经核糖核酸内切酶 Dicer 的剪切, 成为长约 18 ~ 25nt 的 miRNA: miRNA 双螺旋结构, 其中一条链随即被水解, 另一条链与 Argonaute 蛋白家族结合, 成为具有生物功能的成熟单链 miRNA, 同时形成 miRNA/Ago 核糖核酸蛋白复合体, 即 miRNA 的 RNA 诱导沉默复合体 (miRNP/RISC)。成熟的 miRNA 可以与靶 mRNA 部分互补, 通过与 3' -UTR 的碱基配对的方式, 来识别 mRNA 靶点并与之结合, 导致靶 mRNA 降解或抑制翻译, 执行基因沉默, 抑制靶基因蛋白的表达。

2 miRNA 调控骨髓间充质干细胞成骨分化

骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 潜在多向分化潜能, 在一定诱导条件下可定向分化为成骨细胞。BMSCs 作为骨组织工程中最有希望的一类种子细胞, 已被广泛应用于临床研究与疾病诊疗中。BMSCs 在成骨分化过程是个复杂的过程, 受到多条信号通路及相关基因表达的共同作用。目前, 越来越多的研究表明, miRNA 与细胞增殖、成骨分化密切相关, 它可以通过调节靶基因 mRNA 的表达, 来调控成骨分化信号通路中各种关键调节因子及受体的水平, 从而完成对 BMSCs 成骨分化的精确调控。Oskowitz^[4] 等利用小干扰 RNA (smallinterfering RNA, siRNA) 来抑制 hMSCs 中 Dicer 和 Drosha 的表达, 发现 hMSCs 向成骨细胞分化能力减弱, 并筛选出 19 种 hMSCs 向成骨细胞分化过程中表达量上调的 miRNA。Li^[5] 等在 BMP2 诱导骨髓基质干细胞向成骨细胞分化过程中发现 miRNA 发生显著变化, 25 个 miRNA 中 22 个 miRNA 下调, 这些 miRNA 的靶基因均可能是多个成骨通道的成分。另有研究发现^[6] miR-489, miR-27a 和 miR-148b 在调节成骨分化中有重要作用, 其中 miR-489, miR-27a 通过二者共同靶点 AHSG、PEX7RD 上调骨分化, 而 miR-148b 则下调骨分化, 并且 miR-148b, miR-27a 可能是通过抑制粒钙蛋白 (GCA) 而发挥负调节作用。将 Peptide-15 与成骨细胞共培养发现^[7], 11 个 miRNA 上调, 5 个 miRNA 下调。此外在研究 Titanium (纯钛) 和成骨细胞共培养过程中显示^[8], 存在 11 个上调的 miRNA 和 2 个下调的 miRNA。对 miRNA 调控成骨分化的研究和了解还非常有限, 现将目前研究

结果作一总结。

2.1 成骨分化正向调控相关 miRNA

Hu 等^[9] 在研究间充质干细胞系 hFOB1.19 细胞向成骨细胞分化的过程中, 发现 miRNA-142-3p 抑制 APC 基因的蛋白表达并且激活 Wnt 通路。miRNA-142-3p 的表达量与成骨分化呈正相关, 即随着 miRNA-142-3p 表达逐渐增多, hFOB1.19 细胞成骨分化能力逐渐增强。反之, 抑制 miRNA-142-3p 的表达, 则对其成骨分化有抑制作用。Mizuno^[10] 等证实 miR-210 在 BMP-4 诱导骨髓基质细胞 ST2 成骨分化过程中表达显著上调。进一步研究将 AevR1b 作为 miR-210 的候选靶基因, 发现 miR-210 转染组的成骨标志物 ALP、OC、osterix 表达均上调。结果显示 miR-210 对 ST2 成骨分化起正向调节作用。另据研究显示, miR-29b^[11] 是 MC3T3 细胞骨分化正性调节因子, 通过作用于 HDAC4、TGFB3、ACVR2A (activin A receptor type IIA)、CTNBP1 和 DUSP2 等靶基因直接下调成骨细胞分化抑制物 (组蛋白脱乙酰化酶、转化生长因子 β 3、II A 型活化素 A 受体) 表达量促进成骨细胞分化。这些因子在骨分化的过程中发挥抑制作用。同时, miR-29b 还能下调胶原基因 Col1a1、Col5a3、Col4a2, 3' 端非编码区序列活性, 抑制胶原合成, 促进骨质矿化。miR-26a 通过抑制转录因子 Smad1 的表达促进成骨细胞分化^[12]; miR-26a 与 Smad1 的表达成负相关, 与成骨分化过程中的一系列基因, 如 ALP、I 型胶原、RUNX2、Ocn 成正相关; 这些结果表明 miR-26a 在成骨分化过程中发挥正调控作用。王海鹏等^[13] 证实 miRNA-30a-5p 在 MSCs 定向成骨分化过程中具有一定的促进作用。Li H 等研究发现, 在 BMP2 诱导的 ST2 细胞成骨分化中, 转染前体序列 Pre-miR-2861 使之过表达后发现, 成骨标志物 ALP、OC 以及 Runx2 表达均增加, 转染其反义核苷酸序列后得到的结果相反, 表明 miR-2861 对成骨分化具有正性调控作用。进一步研究证实 HDAC5 是 miR-2861 的靶基因^[14]。PPAR γ 是决定 MSC 分化的方向的关键因子, 在 BMPs-Chf α 1/Runx2 信号通路中它通过抑制 Runx2 的转录以及下调 BMPs 表达促进成脂分化, 抑制成骨分化。He 等^[15] 研究发现 miR-20b 通过抑制 PPAR γ 、Bambi 和 Crim1 来激活 BMPs/Runx2 信号通路, 促进细胞的成骨分化。另有研究发现, 在成骨前体细胞定向分化过程中, 随着 miRNA-764-5p 逐渐升高, CHIP 蛋白表达逐渐降低, 且 miRNA-764-5p 可以靶向结合 CHIP 3' 非编码区, 通过抑制 CHIP

蛋白的表达促进成骨分化^[16]。

2.2 成骨分化负向调控相关 miRNA

Itoh 等^[17]将 miR-208 模拟物转入 MC3T3-E1, 成骨诱导发现 ALP 活性降低且相关成骨分化标记因子表达量下调(如 osteonectin、RUNX2), 并将转录因子 Ets1 作为靶点验证了其在成骨细胞分化过程中发挥负调控作用。另外他们还发现 miR-141 和 miR-200a 可能通过抑制 Dlx5 基因的翻译显著下调 BMP-2 诱导的 MC3T3-E1 细胞的分化^[18]。Wei 等^[19]证实, miRNA-34b 和 miRNA-34c 不但可以通过阻碍 CyclinD1、CDK4 和 CDK6 的蛋白积累从而抑制成骨细胞的增殖, 而且还能够通过降低 SATB2 的蛋白表达抑制成骨细胞的最终分化成熟。另有研究表明 miRNA-144 通过靶向调节抑制钙粘蛋白 11 (Cad-11) 的表达, 抑制 Cad-11、Runx2 和 ALP 的表达对间充质干细胞的成骨分化起负向调控的作用^[20]。miRNA-637 是灵长类动物特异性 miRNA, 在间充质干细胞向成骨细胞分化过程中表达降低, 说明其与成骨分化呈负相关。而作用机制可能是通过调节 Osterix 的水平抑制间充质干细胞向成骨细胞分化^[21]。Inose 等^[22]通过基因芯片技术筛选 BMP-2 诱导间充质干细胞 C2C12 成骨分化过程中差异表达的 miRNA。发现 miR-206 显著下调, 推测其在 C2C12 成骨分化中可能起重要调控作用。在进一步研究 miR-206 的调控机制中发现 miR-206 通过靶基因连接蛋白 43 (Cx43) 调节成骨分化, 其在成骨细胞中的表达随着成骨分化的进行而逐渐降低。如果过表达, miR-206 会抑制成骨分化, 相反敲除 miR-206 则会促进成骨分化作用。miR-125b 通过调整细胞的增殖参与成骨细胞的定向分化。在 BMP4 诱导 ST2 细胞定向成骨分化过程中, miRNA-125b 水平逐渐降低。miR-125b 通过抑制靶基因酪氨酸激酶 (ErbB2), 抑制 ST2 细胞碱性磷酸酶和骨钙素表达, 从而抑制 ST2 增殖和分化^[23]。Gao 等^[24]通过分离和培养 hMSCs, 并且进行成骨分化, 观察分化前后 miRNA 表达变化, 发现了低表达的 miRNA: hsa-miR-31、hsa-miR-106a、hsa-miR-148a, 并且认为这些 miRNAs 可能作用于 RUNX2、CBFB 和 BMPs。Wang 等^[25]发现老年骨折患者的骨组织骨量降低而 miRNA-214 水平显著升高。进一步体内试验证实 miRNA-214 对骨形成具有负向调节作用。同时体外实验证实, 过表达的 miRNA-214 可与活化转录因子 4 (ATF4) 靶向结合, 抑制成骨分化。另有研究证实, miR-146a 在成骨分化过程中水平降低, 且负向调控

BMSC 成骨分化, 过表达 miR-146a 导致 Runx2 表达降低; 转染 antago-miR-146a 可以补救 Runx2 表达的降低。有学者研究比较了 ST2、C2C12、C3H10T1/2, hMSCs 及小鼠长骨骨髓基质细胞中 miR-204 的作用, 发现 miR-204 及其同系物 miR-211 的作用靶点是 Runx2 的 3' 端非编码区, 同时发现 miR-204 过表达能够抑制成骨能力, 增强成脂分化作用^[27]。周维^[28]等发现过表达外源性 miR-125b 可作用于 Cbfb β 非翻译区, 从而负性调节 C3H10T1/2 细胞中 Cbfb β 蛋白及 mRNA 的表达, 导致成骨分化受到抑制。另有研究发现在小鼠原代成骨细胞体外矿化过程中发现 miRNA-93 明显降低, 且与成骨细胞体外矿化能力成显著的负相关性^[29]。该成骨分化过程中不仅 miRNA-93 可以作用于其靶基因 Osterix, Osterix 还可以结合 miRNA-93 的启动子区, 抑制 miRNA-93 的表达, 二者形成一个反馈系统, 相互调节共同调控成骨细胞的分化成熟。Eskildsen 等^[30]研究证实 miR-138 通过抑制靶基因成簇黏附激酶 (FAK), 抑制 FAK-ERK1/2 信号通路, 导致下游的 Runx2 和 OSX 的磷酸化作用降低, 从而达到抑制成骨分化的目的。同时发现 miR-138 过表达能够使得异位成骨能力下降 85%; 如果 miR-138 作用被抑制, 成骨能力会增强 60%。

3 miRNA 与骨质疏松症的相关性研究及应用前景

骨质疏松症 (Osteoporosis) 是一种以骨量减少, 骨微结构破坏, 导致骨脆性增加, 骨折危险性增加为特征的全身性代谢骨病。防治骨质疏松症及其并发症已逐渐成为骨科领域亟待解决的严重问题之一。骨质疏松症治疗药物的未来发展方向包括 Wnt 信号通路、RANK 配体途径和抑制组织蛋白酶 K 的发展^[31], 其中 Wnt 信号通路是目前骨骼系统相关疾病发病机制和骨代谢研究的新热点, 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路在成骨细胞的增殖、分化及骨形成过程中起关键作用^[32]。Wnt 信号通路中主要因子 Wnt 配体、 β -catenin 及转录因子 Runx2 表达与功能的改变, 从而影响成骨细胞的增殖、分化、骨基质的形成和矿化, 进而导致骨量的变化^[33]。Wnt/ β -catenin 信号通路中的 miRNA 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路作为成骨细胞分化调控途径之一, 在成骨分化中发挥重要作用^[34]。目前, 一些研究显示异常表达的 miRNAs, 特异性地调控骨形成相关信号通路

及转录因子的表达,从而与骨质疏松症的发生密切相关。

Li^[35]等在研究 ST2 细胞成骨分化时发现,在 BMP-2 介导的成骨分化过程中,miR-2861 通过抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC5)的表达,抑制 Runx2 降解,从而促进骨形成。而在进一步临床实验中发现,原发性骨质疏松症患者体内 premiR-2861 纯合子发生突变,导致 miR-2861 表达量明显下调,HDAC5 表达异常升高,Runx2 被高表达的 HDAC5 严重降解,抑制了成骨分化作用,最终导致了原发性骨质疏松症的发生。该研究结果提示 miR-2861 的异常表达与导致原发性骨质疏松症的发生关系密切。有研究发现 miR-26a 在骨质疏松症模型动物 BMSCs 中表达异常。通过检测骨质疏松模型组和假手术组 BMSCs 中 miR-26a 的表达,发现骨质疏松模型组 BMSCs 中 miR-26a 表达明显降低。提示骨质疏松症发生与 BMSCs 的成骨分化能力下降有关,miR-26a 是骨质疏松症的负向调控因子^[36]。另有研究证实局部粘着斑激酶(FAK)在骨质疏松症患者的成骨细胞中表达下调,而 miR-138 能够抑制 FAK 的表达,对 MSCs 的成骨分化进行负向调控,提示 miR-138 可能调控了骨质疏松症的发生^[30]。Wang 等^[37]在 hFOB1.19 细胞成骨分化过程中发现,miR-27 通过激活与骨质疏松症关系密切的 Wnt 信号通路促进 hFOB1.19 的成骨分化。进一步实验证实腺瘤性结肠息肉肉蛋白(APC)为 miR-27 的靶基因。而 APC 通过作用其靶点 β -Catenin,涉及对 Wnt 信号通路的调控。miR-27 通过抑制 APC 表达,促进 β -catenin 的高表达,从而正向调控了成骨分化。有学者发现,miRNA-218 通过抑制 DKK2、SOST、SFRP2,激活并对 Wnt 信号通路进行负性调控,激活后的 Wnt 信号通路又上调 miRNA-218 表达,二者通过正反馈对 BMSCs 成骨分化进行正向调控^[38]。另据实验证实,用 Wnt 通路激活剂(氯化锂)和抑制剂(Dkk-1)干预成骨细胞分化,结果它们分别下调和上调 miR-29 的表达^[39]。Kapinas^[40]进一步实验发现在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,miR-29a/miR-29c 可与骨粘连蛋白(osteonection)靶向结合并显著下调其表达,从而抑制成骨分化作用。DKK1 是 Wnt 信号通路抑制剂,可以竞争性抑制 LRP5/6 与 Wnt 蛋白的结合。Zhang^[41]等在研究小鼠胚胎成骨细胞中发现 miR-335-5p 上调,并能显著下调其潜在靶点 Dkk1 的表达,从而提高 Wnt 通路的活性,增强 β -catenin 的表达,促进成骨分化。

4 总结与展望

miRNA 是生命科学领域研究中的重要调控分子,是生物体内复杂信号系统的重要补充,在机体生理病理发展过程中发挥着显著作用。随着 miRNA 调控干细胞定向分化介导骨形成相关研究的逐步深入,已经发现了一些在成骨分化过程中作用突出的特异性 miRNA 及其作用靶点。骨质疏松症作为一种全身性骨代谢疾病,它的发病与诊疗可能与 miRNA 的特异性表达关系密切。目前已经有人通过临床及动物实验发现了一些在骨质疏松症中异常表达的 miRNA,如 miR-2861、miR-26a、miR-138 等,而在对骨质疏松症成骨相关信号通路的研究中也证实了存在一些对 Wnt 信号通路精确调节的 miRNA,如 miR-27、miR-218、miR-29a/miR-29c、miR-335-5p 等。然而骨质疏松症是受成骨能力和破骨能力共同作用的,目前 miRNA 在破骨细胞分化及相关信号通路中的研究并不多,进一步研究可以从调控破骨细胞分化或相关的 OPG/RANKL 信号通路的角度来探索在此过程中特异性表达的 miRNA,从而达到抑制骨吸的目的。通过对这些特异性 miRNA 的不断发现和深入研究,可以更好地帮助研究骨质疏松症的发病机制,并可能提出新的诊断依据,为该病的靶向治疗提供一个全新的技术平台。由于现阶段我们对 miRNA 的认识和研究还十分有限,对于数目庞大未知的特异性 miRNA,我们需要努力去探索;对于已知的特异性 miRNA 还要继续深入研究,明确其功能、调控机制、作用靶点、作用剂量、活性因素、表达时序性及不同 miRNA 在同一生命过程中相互之间的联系。通过全面系统地深入认知 miRNA 对生物过程的调控,为骨代谢疾病寻求安全有效的诊疗途径,最终用于临床诊治,使患者受益。

【参考文献】

- [1] Lim LP, Glasner ME, Yekta S, et al. Vertebrate microRNA genes. *Science*, 2003, 299(5612): 1540.
- [2] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-4*. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [3] Hu R, Li H, Liu W, Yang L, Tan YF, Luo XH. Targeting miRNAs in osteoblast differentiation and bone formation. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(10): 1109-1120.
- [4] Oskowitz AZ, Lu J, Penforis P, et al. Human multipotent stromal cells from bone marrow and microRNA: regulation of differentiation and leukemia inhibitory factor expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(47): 18372-18377.

- [5] Li Z, Hassan MQ, Volinia S, et al. A microRNA signature for aBMP2-induced osteoblast lineage commitment program. PNAS, 2008, 105(37):13906-13911.
- [6] Schoolmeesters A, Eklund T, Leake D, Vermeulen A, Smith Q, Force Aldred S, et al. Functional profiling reveals critical role for miRNA in differentiation of human mesenchymal stem cells. PLoS One, 2009, 4(5):e5605.
- [7] Palmieri A, Pezzetti F, Brunelli G, et al. Peptide-15 changes miRNA expression in osteoblast-like cells. Implant Dent, 2008, 17(1):100-108.
- [8] Palmieri A, Pezzetti F, Avantaggiato A, et al. Titanium acts on osteoblast translational process. J Oral Implants, 2008, 34(4):190-195.
- [9] Hu W, Ye Y, Zhang W, et al. miR-142-3p promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling. Mol Med Report, 2013, 7(2):689-693.
- [10] Mizuno Y, Tokuzawa Y, Ninomiya Y, et al. miR-210 promotes osteoblastic differentiation through inhibition of AcvR1b. FEBS Lett, 2009, 583:2263-2268.
- [11] Li Z, Hassan MQ, Jafferji M, et al. Biological Functions of miR-29b Contribute to Positive Regulation of Osteoblast Differentiation. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(23):15676-15684.
- [12] Luzi E, Marini F, Sala SC, et al. Osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells is modulated by the miR-26a targeting of the SMAD1 transcription factor. J Bone Miner Res, 2008, 23(2):287-295.
- [13] Wang Haipeng, Gao Jie, Zhang Xiaoping, et al. Function expression and verification of human miR-30a-5p in the inducing hBMSCs into osteoblasts. CHINA MEDICAL HERALD, 2011, 8(16):23-26.
- [14] Li H, Xie H, Liu W, et al. A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans. J Clin Invest, 2009, 119:3666-3677.
- [15] He J, Zhang JF, Yi C, Lv Q, Xie WD, Li JN, et al. miRNA-mediated functional changes through co-regulating function related genes. PLoS One, 2010, 5(10):e13558.
- [16] Guo J, Ren F, Wang Y, et al. miR-764-5p promotes osteoblast differentiation through inhibition of CHIP/STUB1 expression. J Bone Miner Res, 2012, 27(7):1607-1618.
- [17] Itoh T, Takeda S, Akao Y. MicroRNA-208 modulates BMP-2-stimulated mouse preosteoblast differentiation by directly targeting Vetserythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1. J Biol Chem, 2010, 285(36):27745-27752.
- [18] Itoh T, Nozawa Y, Akao Y. MicroRNA-141 and -200a are involved in bone morphogenetic protein-2-induced mouse preosteoblast differentiation by targeting distal-less homeobox 5. J Biol Chem, 2009, 284(29):19272-19279.
- [19] Wei J, Shi Y, Zheng L, et al. Karsenty, miR-34s inhibit osteoblast proliferation and differentiation in the mouse by targeting SATB2. J Cell Biol, 2012, 197(4):509-521.
- [20] Kang Xia, Kang Fei, Yang Bo, et al. miRNA-144 inhibiting osteogenesis of mesenchymal stem cells by targeting cadherin-11. J Third Mil Med Univ, 2013, 35(10):922-926.
- [21] Zhang JF, Fu WM, He ML, et al. MiR-637 maintains the balance between adipocytes and osteoblasts by directly targeting Osterix. Mol Biol Cell, 2011, 22(21):3955-3961.
- [22] Inose H, Ochi H, Kimura A, Fujita K, Xu R, Sato S, et al. A microRNA regulatory mechanism of osteoblast differentiation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(49):20794-20799.
- [23] Mizuno Y, Yagi K, Tokuzawa Y, Kanesakiyatsuka Y, Suda T, Katagiri T, et al. miR-125b inhibits osteoblastic differentiation by down-regulation of cell proliferation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 368(2):267-272.
- [24] Gao J, Yang T, Han J, Yan K, Qiu X, Zhou Y, et al. MicroRNA expression during osteogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow. J Cell Biochem, 2011, 112(7):1844-1856.
- [25] Wang X, Guo B, Li Q, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. Nat Med, 2013, 19(1):93-100.
- [26] Kuang Wei, Tan Jiali, Zhang Hongmei, et al. miR-146a down regulates the osteogenic differentiation of murine bone marrow mesenchymal stem cells. BME & Clin Med, 2011, 15(5):413-416.
- [27] Huang J, Zhao L, Xing L, Chen D. MicroRNA-204 Regulates Runx2 Protein Expression and Mesenchymal Progenitor Cell Differentiation. Stem Cells, 2010, 28(2):357-364.
- [28] Zhou Wei, Xie Zhao, Xu Jianzhong. Effect of miR-125b on expression of Cbfb in C3H10T1/2 cells. J Third Mil Med Univ, 2012, 34(11):1048-1051.
- [28] Yang L, Cheng P, Chen C, et al. miR-93/Sp7 function loop mediates osteoblast mineralization. J Bone Miner Res, 2012, 27(7):1598-1606.
- [30] Eskildsen T, Taipaleenmaki H, Stenvang J, Abdallah BM, Ditzel N, et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108(15):6139-6144.
- [31] Bone H. Future directions in osteoporosis therapeutics. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012, 41(3):655-661.
- [32] Xie Xingwen, Li Shenghua, Zhao Yongli, et al. Research progress of the mechanisms of Wnt Signaling pathway in the differentiation of osteoblasts by bone mesenchymal stem cells. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(12):1103-1106.
- [33] Jia Zhongbao, Zhang Liu, Tian Faming. The research progress of key factors in Wnt/ β -catenin signaling pathway in osteoblasts. Chinese Journal of Osteoporosis, 2012, 18(1):1103-1106.
- [34] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. J Clin Invest, 2006, 116(5):1202-1209.
- [35] Li H, Xie H, Liu W, Hu R, Huang B, Tan YF, et al. A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans. J Clin Invest, 2009, 119(12):3666-3677.

- transiently with catch-up possibly through Runx 2 modulation. Bone, 2010, 46(3): 732-741.
- [5] Okyay E, Ertugrul C, Acar B, et al. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis. Maturitas, 2013.
- [6] Yamaguchi M. Nutritional factors and bone homeostasis: synergistic effect with zinc and genistein in osteogenesis. Molecular and cellular biochemistry, 2012, 366 (1-2): 201-221.
- [7] Lin Wei, Li Xudong, Tang Kuangyun, et al. Zinc ions improve the stability of titanium implants under the condition of osteoporosis. Chinese Journal of Tissue Engineering Research ISTIC, 2013 (29).
- [8] Yang Maowei, Liang Dan, Guo Baolei, The effect of different concentration of zinc sulfate on the gene expression of osteoprotegerin and cell proliferation of MC3T3-E1 osteoblasts Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17 (12): 1037-1040.
- [9] Liang D, Yang M, Guo B, et al. Zinc inhibits H₂O₂-induced MC3T3-E1 cells apoptosis via MAPK and PI3K/AKT pathways. Biological trace element research, 2012, 148(3): 420-429.
- [10] Zhu lei. The role of the microelements in prevention and treatment of osteoporosis. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2012, 8: 029.
- [11] Liu Jiayuan, Cao Junling. Selenium deficiency is a potential risk factor for osteoporosis Foreign Medical Sciences (Section of Medgeography, 2008: 105-106.
- [12] Ocaña-Peinado F M, Olea-Serrano F. Association between dietary antioxidant quality score (DAQs) and bone mineral density in Spanish women. Nutr Hosp, 2012, 27 (6): 1886-1893.
- [13] Liu H, Bian W, Liu S, et al. Selenium protects bone marrow stromal cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation by suppressing oxidative stress and ERK signaling pathway. Biological trace element research, 2012, 150(1-3): 441-450.
- [14] Chang Xiaoxia, Wu Jie, Ren Mulan. Trace elements and postmenopausal osteoporosis Chinese Journal of osteoporosis, 2006, 12 (6): 635-638.
- [15] Vekariya K K, Kaur J, Tikoo K. Alleviating anastrozole induced bone toxicity by selenium nanoparticles in SD rats. Toxicology and applied pharmacology, 2013.
- [16] Lüthen F, Bulnheim U, Müller P D, et al. Influence of manganese ions on cellular behavior of human osteoblasts in vitro. Biomolecular engineering, 2007, 24(5): 531-536.
- [17] Marie PJ, Anann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic Potential of strontium in bone. Calcif Tissue Int 2001, 69(3): 121-129.
- [18] Zhong Caiyun, Ma Fenglou, Xie Huiwen, et al. Analysis of nutrition and bone density of Some elderly people in Nanjing. Journal of Nanjing Medical University, 1996, 16 (2): 153-155
- [19] Liao Wensheng, Dai Kerong, Ma Tingting, et al. Analysis of trace elements in iliac cancellous bone of old patients with hip fracture. Chinese Journal of Osteoporosis, 2001, 7 (2): 113-115
- [20] Bae Y J, Kim M H. Manganese supplementation improves mineral density of the spine and femur and serum osteocalcin in rats. Biological trace element research, 2008, 124(1): 28-34.
- [21] Peng S, Liu X S, Zhou G, et al. Osteoprotegerin deficiency attenuates strontium-mediated inhibition of osteoclastogenesis and bone resorption. Journal of Bone and Mineral Research, 2011, 26(6): 1272-1282.
- [22] Meunier P J, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine, 2004, 350(5): 459-468.
- [23] Nie Wei, Li Xiaolin, Jiang Lianghua, et al. The evaluation of efficacy of strontium ranelate on osteoporotic bone pain and bone mineral density Chinese Journal of osteoporosis, 2011, 17 (05): 419-423.

(收稿日期: 2013-11-19)

(上接第 342 页)

- [36] Fan Longkun, Hua Zequan, Jin Yan, et al. Regulative Function of miR-26a in Enhancing the Differentiation Capacity of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Osteoblasts. Journal of China Medical University, 2012, 41(7): 591-606.
- [37] Wang T, Xu Z. miR-27 promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 402(2): 186-189.
- [38] Hassan MQ, Maeda Y, Taipaleenmaki H, et al. miR-218 directs a Wnt signaling circuit to promote differentiation of osteoblasts and osteomimicry of metastatic cancer cells. J Biol Chem, 2012, 287 (50): 42084-42092.
- [39] Case N, Ma M, Sen B, et al. Beta-catenin levels in uence rapid mechanical responses in osteoblasts. Biol Chem, 2008, 283 (43): 29196-29205.
- [40] Kapinas K, Kessler CB, Delany AM. miR-29 suppression of osteonectin in osteoblasts: regulation during differentiation and by canonical Wnt signaling. Cell Biol chem, 2009, 108: 216-224.
- [41] Zhang J, Tu Q, Bonewald LF, et al. Effects of miR-335-5p in modulating osteogenic differentiation by specifically down regulating Wnt antagonist DKK1. Bone Miner Res, 2011, 26(8): 1953-1963.

(收稿日期: 2013-8-21)

MicroRNA 调控成骨分化与骨质疏松症相关性研究进展

作者：[姜徽](#)，[谢兴文](#)，[李宁](#)，[JIANG Wei](#)，[XIE Xingwen](#)，[LI Ning](#)
作者单位：[姜徽, 李宁, JIANG Wei, LI Ning\(甘肃中医学院, 兰州, 730000\)](#)，[谢兴文, XIE Xingwen\(甘肃省中医药研究院, 兰州, 730050\)](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#)

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

年，卷(期)：2014(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403026.aspx