

基于 V-ATPase a3 转运蛋白探讨骨质疏松症的分子机制

宋敏¹ 陈秉雄^{1,2*} 陈秉虎² 柴居堂¹ 董万涛³ 蒋宜伟³

1. 甘肃中医学院, 兰州 730000
2. 临洮县人民医院, 甘肃 定西 730500
3. 甘肃中医学院附属医院, 兰州 730020

中图分类号: R31 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 06-0706-05

摘要: 目的 存在于破骨细胞的皱褶缘上的 V-ATPase a3 转运蛋白在骨质疏松症的骨吸收中发挥着重要作用。V-ATPase a3 转运蛋白将 H⁺ 逆浓度梯度转运到密闭区, 溶解无机矿物质, 为水解酶如 CA II、CATK、MMPs 等提供酸性环境, 抑制 V-ATPase a3 转运蛋白已成为治疗骨质疏松症的新靶标, 并深化对 CA II、CATK、MMPs 等水解酶阻滞剂的认识, 从而多渠道、多方位、多靶点地拓展骨质疏松症的治疗。

关键词: V-ATPase a3; 破骨细胞; 骨质疏松症

Exploration of the molecular mechanism of osteoporosis based on the V-ATPase a3 transporter

SONG Min¹, CHEN Bingxiong^{1,2}, CHEN Binghu², CHAI Jutang¹, DONG Wantao³, JIANG Yiwei³

1. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000
2. The People's Hospital of Lintao, Dingxi 730500
3. The Affiliated Hospital of Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

Corresponding author: CHEN Bingxiong, Email: cxx19830802@163.com

Abstract: V-ATPase a3 transporter, which exists in the ruffled border of osteoclasts, plays an important role in bone resorption in osteoporosis. It can transport H⁺ to the closed area to form a high H⁺ concentration zone, thus dissolving inorganic minerals and providing an acidic environment for hydrolytic enzymes including CA II, CATK, and MMPs. The inhibitor of the V-ATPase a3 transporter has become the new target for the treatment of osteoporosis. Deep understanding of the hydrolytic enzymes including CA II, CATK, and MMPs can provide new ideas concerning the multi-channel, multi-dimension, and multi-target treatment of the osteoporosis.

Key words: V-ATPase a3; Osteoclast; Osteoporosis

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的, 致使骨的脆性增加以致易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。OP 的机制目前还不完全清楚, 但是骨形成和骨吸收之间的平衡紊乱这一观点已被广泛接受; 在骨吸收中破骨细胞 (osteoclast, OC) 扮演着重要的角色, 存在于破骨细胞皱褶缘上的 V-ATPase a3 转运蛋白在骨吸收中可能发挥重要的作用, V-ATPase a3 转运蛋白将

胞内的 H⁺ 转运到微环境中, 溶解无机矿物质, 为水解酶提供酸性环境。编码 V-ATPase a3 转运蛋白的 ATP6I 的缺失或变异都会影响 OC 的功能, 进而打破骨形成与骨吸收之间的平衡, 从而影响骨的结构及骨的力学稳定性。关于 V-ATPase a3 转运蛋白在 OC 中作用的研究对阐明骨组织的生理病理机制以及 OP 的防治具有十分重要的意义。本文拟对 V-ATPase a3 转运蛋白在 OC 骨吸收中作用的调控, 从而导致骨质疏松症的发病机制作一探讨。

基金项目: 甘肃省财政厅基本科研项目 (BH2010-028); 甘肃省自然科学基金项目 (1010RJZA160)

* 通讯作者: 陈秉雄, Email: cxx19830802@163.com

1 V-ATPase 转运蛋白的概述及意义

V-ATPase 转运蛋白存在于细胞质和细胞器膜

上,其主要是维持细胞器和细胞相对酸性环境^[2]。V-ATPase 转运蛋白是一个由多个亚基组成的复合体,主要有两个结构域:V₀和V₁两个结构域,V₀结构域是质子跨膜的通路;V₁结构域水解ATP供能,为跨膜提供能量。V₀和V₁两个结构域在结构上相互独立,在功能上相互依赖,共同协助完成H⁺的转运。V-ATPase 转运蛋白是OC空泡型质子泵(空泡型H⁺三磷酸腺苷转运酶 Vacuolar H⁺-translocating, ATP-ases, 简称V-ATPases)跨膜部分之一,V-ATPase 转运蛋白活化后将H⁺分泌到细胞外而完成骨吸收功能^[3],其作为一种酶,能够水解ATP,并能利用ATP水解释放出的能量驱动物质跨膜运输,把H⁺转输到细胞外,OC在H⁺协助下完成骨的吸收(如下图1)。

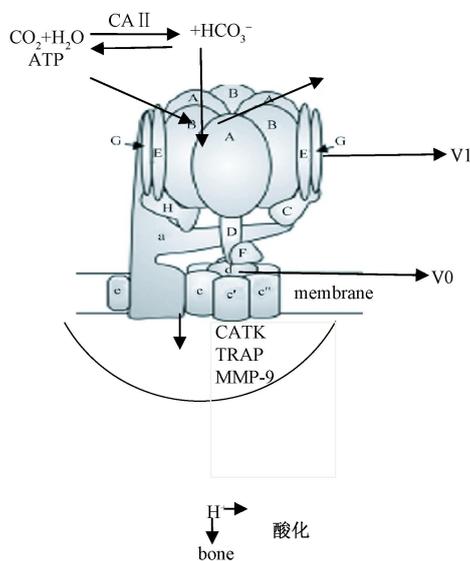


图1 V-ATPase 的结构^[2]及信息通路

Fig. 1 The structure of V-ATPase and its signaling pathway

V-ATPase 转运蛋白至少由13种亚基,a3作为V-ATPase 转运蛋白的一种亚单位,全部集中存在于OC皱褶缘上,是功能性OC的必需成分^[4];V-ATPase 转运蛋白的a3亚型在OC细胞分化前分布于晚期核内体和溶酶体,OC分化时转移至细胞边缘,与细胞膜融合分布于皱褶缘^[5]。位于OC膜上的质子转运系统V-ATPase a3,水解ATP产生能量,逆浓度梯度转运H⁺跨膜转运的能量系统,为OC创造酸性环境,可见V-ATPase a3在破骨细胞骨吸收中不可或缺^[4]。

2 V-ATPase a3 转运蛋白与破骨细胞

OC起源于CD34⁺的骨髓造血干细胞,是一种高度分化的多核巨细胞,也是执行骨吸收的唯一细胞类型。OC的分化主要受到基质细胞和成骨细胞分泌的集落细胞刺激因子(MCS-F)、核因子κB受体活化因子配体(RANKL)及骨保护素(OPG)等因子的刺激和调控^[6];OC在骨髓微环境中在骨髓基质细胞、成骨细胞等细胞的协助下,依赖于多种细胞因子的刺激以调控骨吸收这一复杂的过程。OC的前体到达吸收的位点,形成成熟的OC,在整合素的作用下与骨结合,与矿化基质形成一个密闭的腔隙^[7];OC与骨表面接触后发生极化,胞浆、胞膜折叠形成皱褶缘,皱褶缘依附于骨表面,形成一个环状的封锁带^[8];OC在维持正常的骨骼动态平衡中是必需的,从依附于骨表面,OC的极性发生重组,形成骨吸收特异性的膜区域。而这个特定的膜区域是OC微丝形成的一个特异环状“密封区域”,密封区域是OC与骨矿化基质紧密附着所形成的;密封区域围绕着OC细胞膜的皱褶缘,其顶端存在着很多空泡型V-ATPase a3转运蛋白^[9],V-ATPase a3转运蛋白将H⁺源源不断地泵入这个密封区域,维持这个封闭区域的酸性微环境。碳酸酐酶(CA)在骨吸收中起极为重要的作用,在破骨细胞中大量存在,其释放的酸主要是通过II型碳酸酐酶(CA II)催化,将CO₂溶于水形成H₂CO₃,再次水解成H⁺和HCO₃⁻,再通过OC皱褶缘上的V-ATPase a3转运蛋白泵入密闭区域,创造酸性微环境^[10];在这种酸性微环境中,结晶磷灰石([Ca₃(PO₄)₂]₃Ca(OH)₂)酸化,富含胶原蛋白的骨基质酶解,从而促进骨的吸收。

在OC前体细胞分化成熟的过程中有一系列标志性水解酶产生,如抗酒石酸磷酸酶(TRAP)、基质金属蛋白酶(MMPs)及组织蛋白酶K(CATK)等^[11];OC通过其质膜上V-ATPase a3转运蛋白分泌H⁺来分解骨结构中的无机矿物质,并通过分泌多种水解酶降解有机骨基质,通过各种细胞间的相互作用,以及多种细胞因子的调控,执行骨吸收;OC在骨吸收的执行过程中,依赖于骨表面形成骨吸收的密闭区域,合成并释放酸与水解酶,使无机矿物质溶解,有机胶原纤维降解^[11]。OC细胞膜表面上的皱褶缘,可以增加与骨表面的附着面积,还可以在皱褶缘的突起处合成并释放酸与水解酶等多种活性物质,其在空泡区的V-ATPase a3转运蛋白是骨吸收的重要

组成部分。在这种酸性微环境中,结晶羟磷灰石($[Ca_3(PO_4)_2]_3Ca(OH)_2$)酸化,富含胶原蛋白的骨基质酶解,从而促进骨的吸收,抑制V-ATPase a3转运蛋白的功能可以延缓的骨的吸收,以V-ATPase a3转运蛋白为靶标,已成为治疗OP的新路径。

3 V-ATPase a3 转运蛋白与骨质疏松

随着人民生活水平的提高,人口寿命的延长以及老年型社会的形成,OP及所引发的骨折越来越引起人们的关注。其由多种原因(激素调控、营养因素、物理因素、遗传因素等的异常)引起的骨骼的系统性、代谢性骨病之一,从而导致OC的数量增多且活性增强,骨代谢处于负平衡。在研究中发现病理状态下成骨细胞、骨髓基质细胞等表达RANKL上调,与骨髓单核细胞系细胞膜表面的RANK结合增加,促进OC转化率增加,以及破骨样细胞破骨活性增强,是引发OP的主要原因^[12]。OC在pH 7.4时几乎没有活性,随pH的降低骨吸收作用增强,pH至6.8是骨吸收达到平衡状态,OC的激活酸是起始步骤,细胞外质子在OC吸收陷窝上发挥直接刺激作用^[16]。OC激活致使相关装置蛋白的表达上调,酸性环境可快速增强OC中碳水和酶II、V-ATPase蛋白的表达,并显著上调CATK的表达^[13]。OP是骨的吸收与骨的形成之间平衡失调,致使骨量减少和骨的细微结构发生变化,OC在骨的吸收中扮演重要角色,其骨吸收过程包括移行、黏附及募集于骨表面。OC与骨基质黏附后极化,胞膜皱褶缘回折与骨基质形成密闭区域,形成骨吸收的微环境^[14]。OC与成骨细胞(OB)耦联机制发生失调,会打破骨形成与骨吸收之间的稳态关系,进而引发骨硬化症、骨质疏松等骨稳态失衡性疾病。OC在非活化状态时,V-ATPase转运蛋白依赖于PI3K的活性与F-actin结合,PI3K失活时二者结合^[15]。OP发生的主要机制是骨吸收与骨形成失衡,在细胞学基础上为OC与OB偶联失衡,这种偶联从骨吸收开始,且骨形成只发生在骨吸收部位^[16]。

OC是骨吸收的执行细胞,其功能的异常致使骨形成与骨吸收失衡,是骨质疏松症的病理基础,OC皱褶缘上的V-ATPase a3转运蛋白对骨吸收起关键性的作用,其V-ATPase a3转运蛋白主要是逆浓度梯度转运 H^+ 的能量转运系统,在骨吸收中酸化脱矿^[17]。OC拥有高度特殊的质子转运系统,通过释放胶原酶和水解酶降解骨基质中的有机矿物质使其快速的溶解,如组织蛋白酶K(CATK)、酸性磷酸酶

(TRAP)、基质金属酶-9(MMP-9)等降解I型胶原纤维和基质蛋白^[9];存在于OC细胞膜上CA II,不但可以为骨吸收提供酸源,还可以影响OC的分化、成熟和黏附,并且对组织蛋白酶等一些水解酶的分泌产生由促进作用^[18];CA II不但能够催化 CO_2 与 H_2O 的水和,而且参与骨组织的钙化与矿化过程^[19];在骨吸收过程中CA II与V-ATPase a3转运蛋白共同创造酸性微环境,位于OC微粒体的TRAP,通过皱褶缘分泌到密闭腔隙,降解骨基质中的矿化底物^[20];在V-ATPase a3转运蛋白所创造的酸性环境中,成熟CATK自动暴露催化基质降解的活性部位,在微环境中先酸化骨矿物质,继而降解骨基质,形成骨陷窝^[21]。这种机制的形成致使单位体积内骨量减少、骨的细微结构发生变化,骨小梁变细、变稀及断裂,骨的强度下降、脆性增加。

OC主要生理学功能是执行骨吸收,OC的激活仍需要在酸性环境中,其激活包括吸收密闭区相关装置蛋白的表达上调,以及CA II和V-ATPase a3转运蛋白的表达和骨吸收因子(如RANKL/PTH等)活化,并且能够上调CATK的大量表达^[16];V-ATPase a3转运蛋白的主要功能是将 H^+ 转运出细胞外,处于静止状态OC的V-ATPase a3转运系统位于胞浆的空泡膜系统,当OC活化时粘附于骨表面,空泡膜系统向附近的细胞膜表面移行并与其融合,致使其结构骨架发生改变^[9];这些空泡系统募集OC皱褶缘上与细胞膜融合,分布于OC皱褶缘上V-ATPase a3转运蛋白将 H^+ 转运出细胞生成酸性环境,再通过非能量依赖性交换机制分泌 Cl^- 维持细胞内外的电荷平衡,维持OC相对稳定的pH值^[22]。 H^+ 的产生由CA II催化产生,由V-ATPase a3转运蛋白转运,酸性环境有影响CA II和多种水解酶,产生正反馈调节。 H^+ 通过以下反应溶解无机骨基质, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 8H^+ \rightarrow 6HPO_4^{2-} + 10Ca^{2+} + 2H_2O$ 所形成的 Ca^{2+} 和磷酸经细胞外液进入血液^[23]。

4 V-ATPase a3 转运蛋白抑制剂对于骨质疏松症的影响

激素调控、免疫功能、遗传等因素的异常,致使OC数量的增加和活性的增强,使骨吸收加速、骨的丢失量增加,导致骨质疏松症的发生。随着V-ATPase a3转运蛋白、CA II、CATK、MMPs等水解酶信息通路研究的深入化,抗骨吸收药物已日新月异,其通过与受体的结合或旁路途径,直接或间接抑制

OC的功能,最终实现阻止骨的吸收。CA II抑制剂(如乙酰唑胺)能减少不断分化成熟的OC,并且能使成熟的OC吸收活性明显下降,致使骨陷窝的数量和吸收面积明显减少^[19]; Plecomacrolides 抗生素家族中的 Bafilomycin A1 和 concanamycin A, 属于链霉菌属,在低浓度时抑制 V-ATPase,使其功能受限,高浓度时触发 OC 程序性死亡,而对其他骨细胞没有细胞毒性作用^[24]; benzolactone enamides 家族之抑制哺乳动物的 V-ATPase,对 V-ATPase 蛋白的抑制效果与 Bafilomycin A1 和 concanamycin A 相当,而对于肝肾和骨 OC 样巨细胞瘤的 V-ATPase 仅为前者的 1/10^[25]。以及 chondropsins 家族对于不同种属 V-ATPase 蛋白的抑制效果各不相同^[26],随着对该酶的逐步认识,希望藉此能发现及筛选出更有效的、高选择性的抑制剂,影响 V-ATPase 转运蛋白的泌酸功能,阻断 OC 的骨吸收,继而 V-ATPase 抑制剂终会成为治疗 OP 的新型药物。;组织蛋白酶 K (CATK)在 OC 中高表达的蛋白酶,出现在骨吸收的活跃部位,抑制 CATK 的表达可以减少骨吸收与胶原的分解^[27,28];以及近年来生物疗法的兴起,ATPase a3mRNA 慢病毒的成功制备,高效抑制大鼠 OC ATPase a3,为研究 ATPase a3 在 OC 中的作用机制及基因治疗奠定基础,从而为 OC 的功能相对或者绝对亢盛提供病理基础^[29],在基因领域给 OP 的治疗带来了新的研究与治疗思路。

5 展望

1997年诺贝尔化学奖授予了3位从事ATPase研究的科学家以来,ATPase的研究与日俱增。随着分子生物学及细胞生物学等边缘学科向骨科领域的渗入,以及对V-ATPase a3转运蛋白复杂的结构和作用机制研究的深入,特异性的抑制OC的V-ATPase a3转运蛋白已成为治疗OP的新靶点;进而深化CA II、CATK、MMPs等水解酶阻滞剂的认识,针对V-ATPase a3基因疗法的兴起。将对OP进行多渠道、多方位、多靶点的防治提供新的思路。

【 参 考 文 献 】

- [1] 何伟,张俐,王维佳,等主编. 骨病临床研究[M]. 北京:北京科学技术出版社,2006:322-329.
He W, Zhang L, Wang WJ, et al. Bone disease clinical research [M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2006:322-329.
- [2] 游海燕,邓云,覃文新. V-ATPases 的功能及其抑制剂的研究[J]. 生命科学,2009,21(4):499-503.
You HY, Deng Y, Qin WX. Progress in the functions of V-ATPases and its inhibitors [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2009, 21(4): 499-503.
- [3] Cipriano DJ, Wang Y, Bond S, et al. Structure and regulation of the vacuolar ATPases. Biochim Biophys Acta, 2008, 1777(7-8): 599-604.
- [4] Rousselle AV, Heymann D. Osteoclastic acidification pathways during bone resorption[J]. Bone, 2002, 30:533-540.
- [5] Toyomura T, Murata Y, Yamamoto A, et al. From Lysosomes to the plasma membrane: localization of vacuolar-type H⁺-ATPase with the a3 isoform during osteoclast differentiation [J], J Biol Chem, 2003, 278(24): 22023-22030.
- [6] Roberlo Pacifici. Editorial: Cytokines, Estrogen, and Postmenopausal Osteoporosis-The Second Decade [J]. Endocrinology, 2008, 139(6): 2659-2661.
- [7] 王丽娜,肖国强,郭旭昌. 破骨细胞及其功能的调控[J]. 中国临床康复, 2006, 10(33): 130-132.
Wang LN, Xiao GQ, Guo XC. Osteoclastic cell and its functional adjustment. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2006, 10(33): 130-132.
- [8] Schlesinger PH, Blair HC, Teitelbaum SL, et al. Characterization of the Osteoclast Ruffled Border Chloride Channel and Its Role in Bone Resorption[J]. J Biol Chem, 2007, 272(6): 18636-18643.
- [9] 狄升蒙,田宗成,高翔,等. 破骨细胞的研究进展[J]. 细胞生物学杂志, 2009, 31(6): 792-798.
Di SM, Tian ZC, Gao X, et al. Recent progress on the researches of osteoclast [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2009, 31(6): 792-798.
- [10] 杜文喜,肖鲁伟,吴承亮,等. 两种不同培养方法对破骨细胞 ATPase a3 基因表达和骨吸收活性的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(1): 28-32.
Du WX, Xiao LW, Wu CL, et al. Effect of Two Different Cultural Methods on Osteoclast Bone Absorption Activity and Expression of ATPase a3 Gene [J]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2009, 33(1): 28-32.
- [11] 黄怡,李玉坤. 破骨细胞功能与形成相关调节因子研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(1): 51-53.
Huang Y, Li YK. Research progress on the related factors of regulation of osteoclast function and formation. International Journal of Orthopaedics, 2009, 30(1): 51-53.
- [12] 张里程,张立海,黄鹏,等. 重组核因子 κB 受体蛋白对破骨细胞活性的抑制作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 33(14): 6099-6102.
Zhang LC, Zhang LH, Huang P, et al. Receptor activator of nuclear factor kappa B protein inhibits osteoclast activity [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 33(14): 6099-6102.
- [13] Komarova SV, Pereverzev A, Shum JW, et al. Convergent signaling by acidosis and receptor activator of NF-κB ligand (RANKL) on the calcium/calcieneurin/NFAT pathway in osteoclasts. Proceedings of the National Academy of Sciences of

- the United States of America, 2005, 102(7):2643-2648.
- [14] Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 2000, 289: 1504-1508.
- [15] Chen SH, Bubb MR, Yarmola EG, et al. Vacuolar H⁺-ATPase binding to microfilaments: regulation in response to phosphatidylinositol 3-kinase activity and detailed characterization of the actin-binding site in subunit B. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009, 279(9):7988-7998.
- [16] 韩金祥, 主编. 骨分子生物学[M]. 北京: 科学出版社. 2010, 353-371.
Han JX. Bone molecular biology[M]. Beijing: Science Press. 2010. 353-371.
- [17] 李鹏辉, 田宗成, 商澎. 破骨细胞骨吸收功能的检测方法[J]. 生物学杂志, 2012, 29(4):74-77.
Li PH, Tian ZC, Shang P. The detection methods of bone resorption function of osteoclasts[J]. *Journal of Biology*, 2012, 29(4):74-77.
- [18] Shin MM, Kim YH, Kim SN, et al. High extracellular Ca²⁺ alone stimulates osteoclast formation but inhibits in the presence of other osteoclastogenic factors[J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2003, 35(3):167.
- [19] Ramanan R, Kannan K, Sivanesan SD, et al. Bio-sequestration of carbon dioxide using carbonic anhydrase enzyme purified from *Citrobacter freundii*. *World J Microbiol Biotechnol*, 2009, 25(6): 981-987.
- [20] Price CP, Kiwan A, Vader C, et al Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption [J]. *Clin Chem*, 1995, 41:641-643.
- [21] 何伟涛, 刘康, 孙金谔, 等. 组织蛋白酶 k 与骨质疏松症治疗的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(9):670-673.
He WT, Liu K, Sun JX, et al. Recent progress on the researches of cathepsin k and treatment of osteoporosis disease[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2008, 14(9):670-673.
- [22] Rousselle AV, Heymann D. Osteoclastic acidification pathways during bone resorption[J]. *Bone*, 2002, 30(4):533-540.
- [23] 文剑明, 郑铭豪. 破骨细胞的形成、功能及细胞因子的调节[J]. 中国骨质疏松杂志. 1998, 4(1):64-67.
Wen JM, Zhen MH. Osteoclast function and formation. and the cell factors of regulation [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 1998, 4(1):64-67.
- [24] Xu J, Feng HT, Wang C, et al. Effects of bafilomycin A₁: an inhibitor of vacuolar H⁺-ATPases on endocytosis and apoptosis in RAW cells and RAW cell-derived osteoclasts [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 88(6):1256-1264.
- [25] Niikura K, Nakajima S, Takano M, et al. FR177955, a novel vacuolar ATPase inhibitor, exerts not only an inhibitory effect on bone destruction but also anti-inflammatory effects in adjuvant-induced arthritic rats[J]. *Bone*, 2007, 40(4):888-894.
- [26] Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H⁺-ATPase. *Curr Pharm Des*, 2006, 8:309-318.
- [27] Selinger CI, Day CJ, Morrison NA, et al. Optimized transfection of diced siRNA into mature primary human osteoclasts: inhibition of cathepsin k mediated bone resorption by siRNA. *J Cell Biochem*, 2005, 96:996-1002.
- [28] 田昊, 沈志强. Cathepsin K 在骨质疏松症中的作用[J]. 昆明医学院学报, 2012, 33(1B):191-193.
Tian H, Shen ZQ. Roles of Cathepsin K in Osteoporosis [J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2012, 33(1B):191-193.
- [29] 杜文喜, 童培建, 吴承亮, 等. 大鼠 ATPase a3 基因 siRNA 筛选及慢病毒载体构建[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(2):218-221.
Du WX, Tong PJ, Wu CL, et al. Construction of a Lentiviral Vector for Small Interfering RNA of Rat ATPase a3 Gene[J]. *Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 35(2):218-221.

(收稿日期: 2013-08-02, 修回日期: 2013-11-07)

(上接第 689 页)

- [13] 姚银辉, 陈慧慧, 鲁澄宇. 他汀类药物对糖尿病性骨质疏松患者骨钙素和骨密度影响的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(3):263-268.
Yao YH, Chen HH, Lu CY. The effect of statins on BGP and BMD of diabetic osteoporosis patients: A systematic review[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2012, 18(3):263-268.
- [14] Pagkalos J, Cha JM, Kang Y, et al. Simvastatin induces osteogenic differentiation of murine embryonic stem cells [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, 25(11):2470-2478.
- [15] Chuengsamarn S, Rattannamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, et al. Effects of statins vs. non statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia[J]. *Bone*, 2010, 46(4):1011-1015.
- [16] Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, et al. Simvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand through modulation of NF- κ B pathway [J]. *International Journal of Cancer*, 2008, 123(8):1733-1740.
- [17] 林华, 陈新, 张咏梅, 等. 绝经后骨质疏松骨量与血脂利塞膦酸钠干预的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(8):590-592.
Lin H, Chen X, Zhang YM, et al. The related variety analysis of bone mineral density and blood lipid in postmenopausal osteoporosis patients with risedronate treatment [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2009, 15(8):590-592.
- [18] 杨丽元, 管思明, 方欣. 阿伦膦酸钠对动脉钙化组织中骨保护素表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(8):623-627.
Yang LY, Guan SM, Fang X. The Effect of Alendronate On the Expression of Osteoprotegerin in Rats Calcified Aorta Tissue [J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2008, 16(8):623-627.

(收稿日期: 2013-06-17, 修回日期: 2013-08-11)

基于 V-ATPase $\alpha 3$ 转运蛋白探讨骨质疏松症的分子机制

作者: 宋敏, 陈秉雄, 陈秉虎, 柴居堂, 董万涛, 蒋宜伟, SONG Min, CHEN Bingxiong,
CHEN Binghu, CHAI Jutang, DONG Wantao, JIANG Yiwei

作者单位: 宋敏, 柴居堂, SONG Min, CHAI Jutang(甘肃中医学院, 兰州, 730000), 陈秉雄, CHEN
Bingxiong(甘肃中医学院, 兰州 730000; 临洮县人民医院, 甘肃定西 730500), 陈秉虎
, CHEN Binghu(临洮县人民医院, 甘肃定西, 730500), 董万涛, 蒋宜伟, DONG Wantao, JIANG
Yiwei(甘肃中医学院附属医院, 兰州, 730020)

刊名: 中国骨质疏松杂志 **ISTIC**

英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis

年, 卷(期): 2014(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201406027.aspx