·综述·

脂肪因子 chemerin 与骨质疏松症的关系展望

陈曾[1*] 徐展望[2] 向亮[1] 张键[1]
1. 中科院深圳先进技术研究院,广东 深圳 518056
2. 山东中医药大学附属医院,济南 250014

中图分类号:R36 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-7108(2015) 02-0231-05

摘要:骨质疏松症是世界常见病、多发病,医学界对骨质疏松症发病机理与防治的研究愈显重要。近年研究表明,各种原因导致的骨量减少常伴有骨髓中脂肪组织含量的增加。骨质疏松的发生可能与骨代谢中成脂和成骨的比例有关。骨髓中脂肪组织在骨形成和造血支持中发挥重要作用,脂肪组织具有内分泌调节功能,释放出一系列重要的分泌性因子,比如:leptin、adiponectin、chemerin、resistin、visfatin 等,在调节骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化过程中起关键作用。chemerin 是新发现的脂肪因子,它在免疫应答、脂质代谢、糖类代谢、炎症反应等生理病理过程中都起着重要的作用。它与 leptin、adiponect 等脂肪因子一样参与骨代谢的调节,对维持骨代谢的平衡起着重要的作用。chemerin 及其受体 CMKLR1 信号传递通路的激活可以调节骨髓间充质干细胞的分化,促进破骨细胞的生成,从而影响影响骨的重建。现在 chemerin/CMKLR1 信号通路影响骨代谢的作用机制还不是很明确,深入研究 chemerin 及其受体与骨质疏松的关系,可以进一步了解骨质疏松症发生机制,为治疗及预防骨质疏松症及提供了新的方向。

关键词:chemerin;骨质疏松症;骨髓间充质干细胞;造血干细胞

The perspective of the relationship between chemerin and osteoporosis

CHEN Zeng[1], XU Zhanwang[2], XIANG Liang[1], ZHANG Jian[1]
1. Advanced Technology Institute of Chinese Science Academy, Shenzhen 518056, Guangdong
2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China
Corresponding author: CHEN Zeng, Email: 452007772@qq.com

Abstract: Osteoporosis is one of the most worldwide common and frequent occurring diseases. Nowadays, the research about the pathogenesis and prevention of osteoporosis become more important. In recent years, studies have shown that decrease of bone mass often accompanies with the increase of fat tissue in the bone marrow. The occurrence of osteoporosis may be associated with the proportion of adipogenesis and osteogenesis. Bone marrow adipose tissue plays an important role in bone formation and hematopoiesis. It has the endocrine function of releasing a series of important secretary factors, such as leptin, adiponectin, chemerin, resistin, and visfatin. Chemerin is a newly identified adipokine and plays an important role in the immune response, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, inflammation, and other physiological and pathological process. Chemerin, like leptin and adiponect, is involved in the regulation of bone metabolism and in maintenance of the balance of bone metabolism. Activation of chemerin and its receptor CMKLR1 pathway may affect bone remodeling by regulating the differentiation of BMSCs and stimulating the formation of the osteoclast. The mechanism of the effect of chemerin/CMKL1 pathway on bone metabolism is not clear. In-depth study of the relationship between chemerin and osteoporosis may further understand the mechanism of osteoporosis development and provide new way for the prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: Chemerin; Osteoporosis; BMSCs; HSC

了解骨质疏松症的发生机制是治疗骨质疏松症及其相关疾病的必要因素。研究表明,2007 年新发现的细胞因子 chemerin 及其受体 CMKLR1 在 BMSCs 分化成成骨细胞或者脂肪细胞的过程中起着决定性的作用。因此,控制 chemerin 在受体水平的信号通道,可能是一个治疗系统性和局灶性骨吸收、骨量丢失的一个有效的途径,特别是,抑制骨髓细胞脂肪化是开发抑制骨量丢失的新药的一个根本性的策略,为开辟骨研究和新药物开发提供新的途

*通讯作者:陈曾,Email:452007772@qq.com

径。

1 chemerin 的概述

1.1 chemerin 的发现

chemerin 的受体, CMKLR1 的发现, 要早于 chemerin。1996 年 Owman 等[2] 通过 PCR 技术从人类 B 淋巴细胞文库中鉴定出与趋化物受体高度同源的新 cDNA 序列,命名为 CMKRL1。通过 Northern blot 技术检测,该基因主要表达于脾脏、胸腺、淋巴结以及骨髓细胞中。由于没有找到它的配体, CMKRL1 被长期认为是孤儿受体。1997 年 Nagpal 等[3] 在用他扎罗汀治疗牛皮癣时发现一段新的 cDNA 序列, 命名为为他扎罗汀诱导基因 2 (tazarotene induced gene2, TIG2)。直到 2003 年 Wittamer 等[4] 在人卵巢癌继发腹水中分离纯化得到 TIG2,并证明其是 Owman 等发现的 CMKRL1 的天然配体。直到 2004 年才有报道 TIG2 是白细胞的趋化因子,并正式命名为 chemerin。2007 年 Bozaoglu 等[5] 首次实验证明 chemerin 是一种细胞因子。随后 2008 年,先后有研究报道,chemerin 与 CCRL2 和 GPR1 均表现高亲和的结合能力, 提示, 除了 CMKLR1,CCRL2 和 GPR1 都是 chemerin 的受体,但 3 个受体介导的功能不尽相同[35]。迄今研究显示, chemerin 的表达水平与炎症、肥胖和代谢综合征发病有着重要的关系。

1.2 chemerin 的结构

人类 chemerin 含有 163 个氨基酸,相对分子质量为 18486Da。其基因定位于染色体 7q361. 由 6 个外显子和 5 个内含子组成。chemerin 基因在体内可以表达出一种具有低活性的复合蛋白, 即前体 prochemerin,经细胞外蛋白酶水解作用,prochemerin 可以转变为具有高活性的 chemerin 蛋白[6]。chemerin 主要表达在白色脂肪组织、肝、卵巢等组织中,但近来研究证实其在骨组织中也有较高表达[1]。

1.3 chemerin 的主要生理作用

脂肪因子 chemerin 是一种多靶器官、多功能的蛋白,其具有多样的生物特性。就目前研究来看 chemerin 具有以下主要特性:

(1) chemerin 与炎症反应

chemerin 是一种与 G 蛋白受体 CMKRL1 相互作用的一种趋化蛋白。研究发现[7] 在小鼠模型中 chemerin 通过蛋白酶解反应拥有强力的抗炎作用。其受体 CMKRL1 募集和迁移相应的抗原呈递细胞(主要是巨噬细胞),通过细胞因子 chemerin 的趋化作用,其携有 CMKRL1 的巨噬细胞迁移到炎症部位,进而发挥其抗炎作用,并且血浆 chemerin 水平与炎症反应程度呈正性相关。

(2) chemerin 与肥胖

一个肥胖患者,它的脂肪细胞增多,形成大量的脂肪组织,而且这些脂肪组织在细胞水平及分子水平都发生系统性代谢及炎症方面的改变[8,9]。有关研究认为 chemerin 对脂肪的区域性的分配,尤其是内脏脂肪,有着重要的调控作用。从而对代谢紊乱性肥胖有着潜在的关系[10]。

(3) chemerin 与糖尿病

研究发现重组人 chemerin 及重组鼠 chemerin 可明显促进 3T3-L1 细胞胰岛素刺激的糖摄取[11]。此外,chemerin 可激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF-kB、细胞外信号调节激酶(ERK) -1/2;抑制 ERK 可阻止 chemerin 诱导的胰岛素抵抗[12]。胰腺 β 细胞中 chemerin、cmklrl 信号通路可能成为糖尿病治疗的新治疗靶点。

2 脂肪细胞与骨质疏松症

有人认为骨质疏松症就是骨的"肥胖"造成的,各种原因引起骨量减少,往往会伴随骨髓脂肪细胞的增加[13]。骨髓脂肪细胞作为一个潜在的调控系统可以影响成骨细胞-破骨细胞在骨重建过程中的作用[14]。骨髓脂肪细胞的作用主要体现在可以分泌相关脂肪因子(如 leptin、adiponectin、chemerin、omentin1、resistin、visfatin)促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,并且抑制胞内成骨信号(如 runx2、osterix、β-catenin)的表达,从而影响骨重建[15]。

在 1998 年 Klein、2002 年 Yokota、2010 年 Shanmugam 等分别首次报道 leptin、adiponectin、chemerin 等脂肪因子与骨矿密度存在相关性并且直接或间接的参与骨代谢活动[16,17,1]。研究表明瘦素可以影响骨髓基质细胞分化促进成骨细胞生成,同时抑制破骨细胞,使骨量增加[18]。已知性激素的缺乏可以促发并且加重骨质疏松,而 leptin 可能还是性腺与骨量之间的调节因子。其通过与下丘脑受体结合,调节下丘脑-垂体-性腺轴,间接调节骨生成[19-21]。许多研究显示 adiponectin 尤其是高分子了的多聚体(HMW)在骨代谢过程中有着一定调控作用[22],研究发现在全身脂联素灌服处理牙周炎小鼠模型后,牙槽骨骨量丢失明显减少,破骨细胞的活性及炎症细胞的趋化能力明显减弱。这充分说明了

脂联素具有抑制破骨细胞生成的作用[23]。Luo 等研究发现,adiponectin 可以诱导 RANKL 的表达,抑制 OPG 的表达,从而调控 OPG/RANKL/RANK 系统促进破骨细胞形成,影响骨形成代谢。但 adiponectin 对 OPG/RANKL/RANK 系统的作用机制有待进一步研究,有效的干预 adiponectin 与 OPG/RANKL/RANK 系统之间信号通路,可能会对骨质疏松症的防治提供一个新的治疗靶点[24]。由此看来脂肪因子与骨质疏松症的发生发展有着重要的关系。

3 chemerin 与骨质疏松症

3.1 chemerin 与 BMSCs

目前骨质疏松症的发病确切机制仍不十分明了,但是大量的研究表明,从细胞水平来看,保持正常骨量主要取决于骨髓间充质细胞(BMSCs)的分化[25]。从骨的形成过程可以看出,骨同体内其他器官一样具有发育、增龄、衰老的过程和受损后的再生能力,在这些过程中间充质干细胞 BMSCs 发挥起始和主导作用。衰老的骨髓间充质干细胞同老龄骨质疏松患者骨形成减少间的关系便成了研究的重点[26]。这些 BMSCs 是具有分化多样性的,在相关信号通路的调节下可以分化成成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等。正常状态下,BMSCs 脂肪化和成骨化之间的平衡态是倾向于向成骨细胞分化从而促进骨组织的形成。但是在某些疾病状态下,比如骨质疏松症,这种平衡态就会转向脂肪分化,从而进一步加重骨骼骨量的丢失,最终形成骨质疏松。BMSCs 最终分化形态需要靠细胞外的一些信号分子来调控,比如维生素 D、雌激素就能够很好的抑制 BMSCs 脂肪化,促进成骨分化[27]。研究发现 leptin、adiponectin 等脂肪因子能够诱导 BMSCs 成骨分化,还能抑制脂肪分化。2010 年 Shanmugam 等首次报道 chemerin 能够影响骨髓间充质细胞成骨分化,我们考虑 chemerin 跟 leptin、adiponectin 等脂肪因子一样,直接或间接的参与了骨代谢过程,从而与骨质疏松症有着一定潜在的关系。

为了探索 chemerin/ CMKRL1 信号通路对 BMSCs 成脂分化的影响,Shanmugam 等研究发现 chemerin 与其同源受体 CMKLR1、CCRL2 在前成骨细胞 7F2 和骨髓间充质干细胞向成骨细胞或者脂肪细胞分化过程中起决定因素。chemerin 的表达和分泌促进这些细胞向脂肪细胞发生分化。利用 RNAi 技术基因沉默 chemerin 或 CMKLR1 阻碍脂肪细胞分化、克隆扩增以及 BMSCs 的增殖。与之相反,chemerin 或 CMKLR1 的基因沉默将增加成骨细胞骨相关活性基因的表达以及促进矿化作用。脂肪转录因子 PPARγ 的过表达能够诱导 Chemerin 的分泌来补救基因沉默的负面影响。值得注意的是,PPAR-γ 与 Chemerin 之间相互作用关系的建立有利于揭示 chemerin 在骨髓间充质干细胞成脂或者成骨分化中作用机制。因此以 chemerin/CMKRL1 信号通路作为研究目标,可能会为骨质疏松症的治疗提供一个新的途径。

3.2 chemerin 与 HSC

骨质疏松症及其他骨量丢失疾病是由于骨转换代谢失常,骨吸收高于骨重建,从而导致骨微观结构改变,骨量减少[28]。正常骨量的维持需要成骨细胞(osteoblasts)和破骨细胞(osteoclasts)的协调作用,保证骨形成与骨吸收达到代谢平衡[29]。成骨细胞和破骨细胞分别由骨髓间充质干细胞(BMSCs)和骨髓造血干细胞(HSC)独立分化而来[30]。引起骨量丢失的骨代谢疾病比如骨质疏松症一般都与骨吸收相对性提高有关,因此抑制破骨细胞生成可能会对骨质疏松症导致的骨量丢失产生潜在的治疗效果[31]。

脂肪因子 chemerin 是一种分泌蛋白,具有调节炎症反应、免疫功能以及肿瘤的演化等多种生物特性[32]。研究发现 chemerin 及其受体 CMKRL1 可以调节骨髓间充质干细胞(BMSCs)成脂分化和成骨分化[1]。Dranse 等[33]研究表明,chemerin 信号通路的阻断将抑制造血干细胞向破骨细胞分化,从而揭示了 chemerin 新的功能。与造血干细胞相比,MSCs 和 MSC-分化成的细胞类型(例如成骨细胞和脂肪细胞)都可以较高水平的表达和分泌 chemerin,而 CMKLR1 受体在造血干细胞中较高的表达。因此,与 RANKL 的功能类似,chemerin 可能有助于介导成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用,促进骨形成/骨吸收之间的自我平衡。也有可能是 chemerin 高水平分泌有骨髓间充质细胞的数目有关(例如脂肪细胞),从而引发骨质疏松。Denosumab 是一种在临床上治疗骨质疏松的抗体药物,通过中和 RANKL 抑制破骨细胞活性提高骨密度,降低绝经后妇女骨量减少或骨质疏松而引起的骨折风险[34]。研究发现造血干细胞表达 chemerin 和 CMKLR1 mRNA,并将 chemerin 蛋白分泌到细胞外的培养基中。在诱导破骨细胞的培养基中加入 chemerin 抗体,显著抑制造血干细胞向

破骨细胞发生分化,且减少相关骨 marker 基因的表达。这种效应在 RAW264.7 细胞模型中得到印证,中和 chemerin 将抑制与破骨细胞形成相关的 NFAT2,fos,Itgb3,Src 基因的表达。chemerin 抗体的中和作用能够降低破骨细胞分化表明 chemerin 的中和抗体也将具备用于治疗骨质疏松等疾病的应用价值。认为它可能对 HSC 分化成破骨细胞以及骨内稳态的平衡也有很重要的作用。

4 结语

chmerin 作为新发现的脂肪因子,它在骨代谢的多个方面都有一定的间接或直接的关系。因此它可能对骨质疏松症的发生、发展有着负性调节的作用。而这为我们治疗骨质疏松症开辟新的途径,我相信今后有关 chemerin 与骨质疏松症的关系的研究会不断增多。

【参 考 文 献】

[1] Shanmugam Muruganandan, Alexandra A Roman, Christopher J Sinal, et al. Role of Chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells Journal of Bone and Mineral Research, 2010,25(2):222-234.

[2] Owman C, Nilsson C, Lolait SJ. Cloning of cDNA encoding a putative chemoattractant receptor [J]. Genomics, 1996, 37: 187-194.

[3] Nagpal S, Patel S, Jacobe H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin[J]. J Invest Dernatol,1997, 109(1):91-95.

[4] Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids [J]. J Exp Med, 2003, 198(7):977-985.

[5] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome [J]. Endocrinology,2007, 148(10):4687-4694.

[6] Yan QD, Chertov O, Oppenheim JJ, et al. The role of mamma1ian an tim ierobia1 peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive inununity cell [J]. Mol Life Sci,2001, 58:978-989.

[7] Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity [J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2010, 21(11): 660-667.

[8] Guzel EC, Celik C, Abali R, et al. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(6):419-422.

[9] Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes [J]. Clin Endocrinol,2010,72:342-348.

[10] Hamdy O, et al. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. Curr. Diabetes Rev, 2006,2:367-373.

[11] Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes[J]. FEBS Lett, 2008, 582 (5): 573-578.

[12] Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells [J]. Diabetes, 2009, 58 (12): 2731-2740.

[13] Clifford J Rosen, Mary L Bouxsein. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone [J]. Nature,2006,2(1):35-43.

[14] Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. Cell Mol Life Sci, 2009,66:236-253.

[15] Muruganandan S, et al. The impact of bone marrow adipocytes on osteoblast and osteoclast differentiation. IUBMB Life, 2014, 66: 147-155.

[16] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest,2005,115(12):3318-3325.

[17] Zhao LJ,Jiang H,Papasian CJ,et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. J Bone Miner Res,2008,23(1):17-29.

[18] Soheilykhah S, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, et al. Maternal serum leptin concentration in gestational diabetes [J]. Taiwan J Obestet Gynecol,2011,50(2):149-153.

[19] Gordeladze JO, Reseland JE. A united model for the act ion of leptin on bone turnover. Cell Biochem, 2003, 88: 706-712.

[20] Reseland JE, Gordeladze JO. Role of lept in in bone growth: central player or peripheral supporter? FEBS Lett, 2002, 528: 40-42.

[21] Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inherit ance of morbid obesity associated with melanocort in 4 recept ordeficiency. J Clin Invest, 2000, 106: 271-279.

[22] Magni P, Dozio E, Galliera E, et al. Molecular aspect s of adipokinebone interactions. Curr Mol Med, 2010, 10(6): 522-525.

[23] Zhang L, Meng S, Tang Y, et al. Adiponectin ameliorates experimental periodontitis in diet-induced obesity mice. Plos One, 2014,9(5):e97824.

[24] Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway [J]. Bone Miner Res, 2006, 21(10): 1648-1656.

[25] Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. J Cell Sci, 1992,102:341-351.

[26] Zhang Y, Xie RL, Croce CM, et al. A program of microRNAs controls osteogenic lineage progression by targeting transcription factorRunx2. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 9863-9868.

(下转第 240 页)

canonical Wnt signalling pathway regulates deer antler regeneration. Dev Dyn, 2006,235(5):1390-1399.

[18] Natsume H, Adachi S, Takai S. (-)-Epigallocatechin gallate attenuates the induction of HSP27 stimulated by sphingosine 1-phosphate via suppression of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in osteoblasts. Int J Mol Med, 2009,24(2):197-203.

[19] Kamon M, Zhao R, Sakamoto K. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate suppressed the differentiation of murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. Cell Biol Int, 2009, 34(1):109-116.

[20] Chen CH, Ho ML, Chang JK, et al. Green tea catechin enhances osteogenesis in a bone marrow mesenchymal stem cell line. Osteoporos Int, 2005, 16(12):2039-2045.

[21] Chen CH, Kang L, Lin RW. (-)-Epigallocatechin-3-gallate improves bone microarchitecture in ovariectomized rats. Menopause, 2013, 20(6):687-694.

[22] Bai XC, Lu D, Liu AL, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblast. Biol Chem, 2005, 280(17): 1497-1506.

[23] Vaaraniemi J, Hallleen JM, Kaarlonen K, et al. Intracellular machinery for matrix degradation in bone-resorbing osteoclasts. J Bone Miner Res, 2004, 19(9):1432-1440.

[24] Hyeon S, Lee H, Yang Y, et al. Nrf2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation. Free Radic Biol Med, 2013, 65:789-799.

[25] Kanzaki H, Shinohara F, Kajiya M, et al. The Keap1/Nrf2 protein axis plays a role in osteoclast differentiation by regulating intracellular reactive oxygen species signaling. Biol Chem, 2013, 288(32):23009-23020.

[26] Oka Y, Iwai S, Amano H, et al. Tea polyphenols inhibit rat osteoclast formation and differentiation. J Pharmacol Sci, 2012, 118(1):55-64.

[27] Lin RW, Chen CH, Wang YH, et al. (-)-Epigallocatechin gallate inhibition of osteoclastic differentiation via NF-kappa B. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(4):1033-1037.

[28] Yun JH, Pang EK, Kim CS, et al. Inhibitory effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate on the expression of matrix metalloproteinase-9 and on the formation of osteoclasts. J Periodontal Res, 2004, 39(5):300-307.

[29] Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanisms. Clin Exp Rheumatol, 2009, 4(55): 33-35.

[30] Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2010, 54(2):123-132.

[31] Choi EM, Hwang JK. Effects of (+)-catechin on the function of osteoblastic cells. Biol Pharm Bull, 2003, 26(4):523-526.

[32] Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, et al. (-)-Epigallocatechin gallate reduces platelet-derived growth factor-BB-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK. Mediators Inflamm, 2008, DOI: 10.1155/2008/291808.

[33] Shen CL, Yeh JK, Samathanam C, et al. Green tea polyphenols attenuate deterioration of bone microarchitecture in female rats with systemic chronic inflammation. Osteoporosis International, 2011, 22(1):327-337.

[34] Seewan K, Young EJ. Theaflavin inhibits LPS-induced IL-6, MCP-1, and ICAM-1 expression in bone marrow-derived macrophages through the blockade of NF-κB and MAPK signaling pathways. Chonnam Med J, 2011, 47(2): 104-110.

[35] Joo SY, Song YA, Park YL, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits LPS-induced NF-κB and MAPK signaling pathways in bone marrow-derived macrophages. Gut Liver, 2012, 6(2):188-196.

[36] Tokuda H, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R,. et al. (-/-)-epigallocatechin gallate enhances prostaglandin F2alpha-induced VEGF synthesis via upregulating SAPK/JNK activation in osteoblasts. Journal of Cellular Biochemistry, 2007, 100(5): 1146-1153.

[37] Hayashi K, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. (-)-Epigallocatechin gallate reduces transforming growth factor beta-stimulated HSP27 induction through the suppression of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase in osteoblasts. Life Sci, 2008, 82(19-20): 1012-1017.

[38] Yamauchi J, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. (-)-epigallocatechin gallate inhibits prostaglandin D2-stimulated HSP27 induction via suppression of the p44/p42 MAP kinase pathway in osteoblasts. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2007, 77(3-4):173-179.

(收稿日期: 2014-05-13, 修回日期: 2014-07-13)

(上接第 234 页)

[27] Duque G, Macoritto M, Kremer R. 1,25(OH)$_2$D$_3$ inhibits bone marrow adipogenesis in senescence accelerated mice (SAM-P/6) by decreasing the expression of peroxisome proliferator-activated receptor g2(PPARg2). Exp Gerontol, 2004, 39:333-338.

[28] Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. Annu Rev Pathol, 2011, 6:121-145.

[29] Nakahama K. Cellular communications in bone homeostasis and repair. Cell Mol Life Sci, 2010, 67:4001-4009.

[30] Blair HC, Carrington JL. Bone cell precursors and the pathophysiology of bone loss. Ann NY Acad Sci, 2006, 1068: 244-249.

[31] Cao X. Targeting osteoclast-osteoblast communication. Nat Med, 2011, 17:1344-1346.

[32] Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. J Immunol, 2010, 185: 3728-3739.

[33] Helen J. Dranse, Jillian L Rourke. Chemerin neutralization blocks hematopoietic stem cell steoclastogenesis. J Stem Cells, 2013, 31:2172-2182.

[34] Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res, 2012, 27:694-701.

[35] Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); two multifunctional receptors with unusual properties [J]. Exp Cell Res, 2011, 317(5): 674-684.

(收稿日期: 2014-05-08, 修回日期: 2014-06-11)