神经调控与骨重建

石少辉* 张智海 吴国平 李茂廷
中国医科大学航空总医院骨科, 北京 100012

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 12-1517-05

摘要: 骨重建是骨骼保持自我更新的过程,以往骨骼重建调节研究主要集中在骨科自分泌、旁分泌等。近年来,神经调控在骨重建过程中方面研究日益增多,并取得一定进展,临床应用中也得到认可。本文通过查阅国内外文献,对神经调控在骨重建过程的作用,从交感神经系统、副交感神经系统、瘦素、神经肽、血清素等方向进行综述,为神经调控在骨骼肌肉领域的进一步研究提供参考。

关键词: 神经系统;神经肽;骨重建

Neural regulation and bone reconstruction

SHI Shaohui*, ZHANG Zhihai, WU Guoping, LI Maoting

Department of Orthopedics, Aviation General Hospital of China Medical University, Beijing 100012, China

Corresponding author: SHI Shaohui, Email: drshishaohui@126.com

Abstract: Bone remodeling is a dynamic equilibrium between bone resorption and bone formation. Previous studies on bone reconstruction have mainly focused on orthopedic autocrine, paracrine, and so on. In recent years, the research on neural regulation and bone reconstruction has increased significantly. Progress has been achieved and the clinical application has also been recognized. By referring to domestic and foreign literatures, this paper summarizes the effect of neural regulation on bone remodeling, from the aspects of sympathetic nervous system, the parasympathetic nervous system, leptin, neuropeptide, and serotonin, etc., in order to provide reference for further study of neural regulation in the musculoskeletal field.

Key words: Nervous system; Neuropeptide; Bone reconstruction

骨代谢活动中骨吸收和骨形成在时间和空间上的紧密偶联过程称为骨重建。以往认为骨重建的调控仅涉及骨的局部因素,自从发现瘦素对骨代谢的调节部分通过中枢交感神经系统进行,越来越多的证据表明神经精神因素参与了骨量调节,在骨重建过程中发挥重要作用,本文主要介绍神经调控在骨重建过程中的作用。

1 交感神经系统与骨重建

交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)是自主神经系统的重要组成部分,由中枢部、交感干、神经节、神经和神经丛组成,广泛分布于外周组织器官。骨组织中有交感和感觉神经纤维存在,其中骨生长板和长骨干骺端密度最大神经系统主要通过组织器官中的肾上腺素能受体(adrenergic

receptor, AR)起作用,骨细胞与破骨细胞均存在AR,目前发现的AR主要有5种亚型,包括 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 。研究表明 $\alpha 1$ 受体激活可以促进骨的形成,而 $\beta 2$ 受体在骨的代谢过程中主要起着抑制作用。尽管SNS通过成骨细胞表面 α 、 β 受体调节骨形成之间存在不一致性,但多数学者认为在SNS调节骨形成的过程中主要起抑制作用。

1.1 SNS对成骨细胞和骨形成的影响

SNS对骨代谢的调节主要是通过组织器官AR受体,特别是 $\beta 2$ 肾上腺素能受体(Adr $\beta 2$)发挥作用。既往研究中发现Adr $\beta 2$ 基因缺乏小鼠表现为骨的生成增加,骨的吸收降低,表现为较高骨量^[1]。同样,缺乏Adr $\beta 2$ 下游调节剂即腺苷酰环化酶小鼠表现为骨量增加且增加生物力学特性,给予非选择性Adr β 受体阻滞剂普萘洛尔后小鼠骨量明显增加,但给予非选择性 β 异丙肾上腺素拮抗剂或 $\beta 2$ 肾上腺素拮抗剂盐酸克伦特罗或沙丁胺醇后,小鼠

*通讯作者:石少辉,Email:drshishaohui@126.com

骨量明显减少^[2]。当成骨细胞交感神经系统的 Adr β 2 通路被激活后,环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化被阻碍^[3],引起下游 cloc 基因表达,进而抑制 c-myc 的表达,导致细胞周期蛋白 D1 下调,进而抑制成骨细胞的增殖,最终引起骨量减少。除 Adr β 2 外,Adr α 1 也参与骨的代谢。Suzuki 等研究发现肾上腺素可激活 Adr α 1,从而增强小鼠成骨样细胞生长期 DNA 合成以及碱性磷酸酶(ALP)活性,进一步研究表明,肾上腺素与 Adr α 1 结合后,通过 Adr α 1 激活可增加骨代谢活性,促进骨的生成。尽管 SNS 通过 Adr α 1 和 Adr β 2 调节骨形成的结论不一致,但目前认为交感神经兴奋的结果是抑制成骨细胞活性,降低骨的生成。

1.2 SNS 对破骨细胞和骨吸收的影响

SNS 对破骨细胞的调节也是通过 Adr β 2 起作用。IL-6、IL-11 和 PGE2 等对破骨细胞的分化和功能调节起到重要作用, β 受体激动剂激动后可激活骨细胞生成因子如 IL-6、IL-11 和前列腺素 E₂ 等,以增加破骨细胞的活性,从而减低骨量。以往研究发现,小鼠脑室内注射脂多糖后可通过交感神经纤维增加其颅盖骨 IL-6 表达, β 受体激动剂不仅可以减低小鼠的骨量,还可以减弱小鼠骨的机械性能。此外,组织细胞学发现,破骨细胞数量增加,覆盖面积也增加,这提示 β 受体参与介导 SNS 对破骨细胞的调节。 β 受体除可以直接调节破骨细胞外,还可以通过调节成骨细胞分泌因子间接影响破骨细胞。从野生型和 Adr β 2^{-/-}小鼠提取成骨细胞、破骨细胞进行研究发现,肾上腺素激动剂可通过增加成骨细胞细胞核因子 κ B 受体活化因子配基(RANKL)的表达来间接刺激破骨细胞的分化^[4]。SNS 对破骨细胞的调节主要通过 β 2 受体来完成,最近研究发现 α 1 受体也参与骨的吸收过程^[5],小鼠 α 1 受体激活后可通过激活蛋白激酶通路促进成骨样细胞 RANKL 表达,相反 α 1 受体阻滞后可降低 RANKL 表达水平。SNS 既可以通过 β 2 受体,也可通过 α 1 受体调节成骨细胞 RANKL 基因表达。小鼠神经节和破骨细胞进行共同培养时,可发现两者之间存在神经突-细胞通讯, α 1 受体阻滞剂可阻断两者之间通讯,而 α 1 受体激动剂可增加两者之间信号传导,进而增加破骨细胞中 IL-1 表达。由此可见,SNS 既可以通过 Adr β 2 也可通过 Adr α 1 的激活来增加兴奋破骨细胞,从而增加骨的吸收。

2 副交感神经系统与骨代谢

除交感神经系统外,副交感神经系统在骨代谢调控方面也起到重要作用。副交感神经主要神经递质是乙酰胆碱,乙酰胆碱有 5 种毒蕈碱样乙酰胆碱受体(M1R~5R)。其中 M3 受体(M3R)是目前被证实的惟一影响骨代谢的毒蕈碱受体^[6]。M3R 在骨细胞中较弱表达,但在中枢神经元中较强表达,这提示 M3R 通过中枢神经系统调节骨代谢。M3 毒蕈碱受体和特异 M3 毒蕈碱受体神经元转录因子基因敲除小鼠交感神经活性增加,引起骨形成的减少和骨的吸收增加,导致低骨量表现,而成骨细胞特异性 M3 毒蕈碱受体^{-/-}小鼠并不表现出骨质异常,这表明副交感神经通过靶向神经元影响骨量代谢,副交感神经和 SNS 之间的平衡系统共同调节骨的代谢。

3 瘦素与骨重建

瘦素是一种源于脂肪细胞的激素,通过瘦素受体发挥对骨和能量代谢的调控,瘦素受体共有 6 种异构体,主要在下丘脑表达,此外肝脏、肺、肾脏、胰腺、脂肪细胞和骨髓中也有表达。瘦素通过中枢和外周两种途径调节骨的代谢。

3.1 瘦素通过中枢神经系统调节骨代谢

瘦素对骨代谢影响主要通过下丘脑途径抑制成骨细胞的骨形成过程。Ducy 等^[7]发现瘦素基因缺陷和瘦素受体基因缺陷小鼠(ob/ob、db/db)均表现为骨形成增加和骨矿物质沉积率增加。给 ob/ob 小鼠脑室内注射瘦素后可致其骨密度下降,而此时外周血循环中并未检测到瘦素;外周循环给予输注瘦素后则不出现以上改变,这表明瘦素具有强烈的中枢性抑制骨形成的作用。实验研究表明,合成血清素的脑干神经元可表达瘦素受体,脑室内注射瘦素可以减少野生型小鼠脑干神经元血清素的合成及释放^[8],而 ob/ob 小鼠的下丘脑具有高浓度的血清素,将该小鼠下丘脑血清素浓度恢复至正常水平后,可改善其骨表型,这表明瘦素抑制骨形成是通过血清素在脑干和下丘脑神经元之间作为神经递质发挥介导作用。

3.2 瘦素通过 SNS 参与骨代谢调节

SNS 是瘦素通过中枢神经系统调节骨代谢的下游介导体。瘦素通过减少脑源性血清素的合成,减少对 SNS 的抑制,进而增强 SNS 的活性,然后通过作用于成骨细胞表达的肾上腺 β 2 受体发挥作用。此外,在瘦素通过下丘脑腹内侧核增强交感神经的

活性体外实验中,应用异丙肾上腺素处理的成骨细胞可以引起 $\text{Ad}\beta 2$ 缺乏小鼠的破骨细胞前体的分化。而向脑室内注射瘦素并不能阻止因 $\text{Ad}\beta 2$ 缺乏小鼠导致的骨吸收改变,提示瘦素通过交感神经通路 $\text{Ad}\beta 2$ 调节破骨细胞形成,此外成骨细胞 $\text{Ad}\beta 2$ 被激活还可引起 RANKL 的表达从而增加骨的吸收。

3.3 瘦素通过神经肽调节骨代谢

瘦素还可与下丘脑神经肽如神经介素 U (NMU) 和神经肽 Y (NPY) 相互作用参与骨代谢的调节。以往研究发现:NMU 和 NPY 缺乏小鼠均表现为骨形成增加^[9],但 NMU 缺乏小鼠未表现出瘦素或交感神经系统介导的骨形成抑制效应,且分子生物钟基因的表达出现下调,这提示 NMU 可能通过某种机制影响分子生物钟基因的表达,从而参与瘦素对骨重建的调节。此外瘦素与下丘脑弓形核受体结合还可诱导可卡因-安非他明调节转录肽 (CART) 基因的表达,降低成骨细胞 RANKL 的表达,进而使骨吸收减少^[10-11],但确切的机制尚进一步研究。

4 神经肽 Y 与骨重建

NPY 是由中央和外周神经元共同分泌的神经递质,并经常与去甲肾上腺素同时分泌,其具有发卡样的三维结构及 PP-折叠,该折叠结构对调节 NPY 与其受体的结合至关重要。NPY 广泛分布于中枢神经系统的下丘脑、大脑皮质、脑干、纹状体及边缘系统等部位,且在下丘脑弓状核中含量最高。NPY 也可在外周成骨细胞和骨细胞中表达,在体外用机械负荷后表达减少^[12]。既往研究中发现野生型小鼠的中枢神经元过度表达 NPY 后骨的形成减少^[13],NPY 缺失小鼠的体重未发生改变,但表现出高代谢骨表型^[14],NPY 受体缺乏后,同样表现出骨量增加,这说明 NPY 和骨的形成呈负相关。骨组织由感觉神经和自主神经支配,NPY 与去甲肾上腺素 (NA) 共同储存于交感神经纤维中,当受到外界刺激时共同释放。骨组织内不仅 NPY 神经纤维可分泌 NPY,而且非神经细胞也可分泌 NPY。由此可见 NPY 可以通过多个系统调节机体代谢,其中一部分作用是调节骨的重建。

4.1 NPY2 受体与骨重建

NPY 主要通过与其受体结合来调节骨的代谢。NPY 的受体 (NPYR) 属于 G 蛋白偶联受体家族,包括 Y1、Y2、Y3、Y4 和 Y5 5 种受体。NPY 对骨重建

的调节主要是以交感神经为中介通过下丘脑中的 NPY2R 来完成,NPY2R 在脑中有广分布泛。既往研究发现,NPY2R 缺乏的小鼠表现为骨生成率增加和高骨量^[15],这是由于成骨细胞的活性增加所致,但其矿物质沉降率和骨吸收参数未发生改变,且也未检测到其他影响骨代谢的内分泌因子,这充分说明 NPY2R 缺失导致骨代谢改变时通过下丘脑途径发生作用。另一实验中发现下丘脑神经元敲除 NPY2R 后,机体只是表现出松质骨轻度降低,而皮质骨量不受影响^[16]。这提示:下丘脑 NPY2R 介导的骨重建是通过神经元群体而非单纯一种 NPY 神经元来完成。

4.2 NPY1 受体与骨重建

NPY1R 是另一调节骨代谢的 NPY 受体,其在脑中分布最为广泛,特别是在下丘脑室旁核中。NPY1R 外周组织中(如结肠、胰腺等)均有分布。NPY1R 及其 mRNA 在皮质骨和小梁骨的成骨细胞中亦有表达,且在细胞分化时表达升高。NPY1R 不仅促进成骨细胞前体细胞向成骨细胞分化,而且增加成熟成骨细胞的活性^[17],NPY1R 缺乏小鼠的骨形成与吸收同时增加,但最终表现为骨量增加^[18],在有条件敲除下丘脑 NPY1R 后,骨的代谢并未受到影响,这说明 NPY1R 对骨的代谢调节作用是非中枢性的,而是中枢调控骨代谢的一个重要下游调控元件。NPY1R 在骨代谢稳态的调控作用有待进一步研究。

总之,NPY 是机体组织中分布较多的一种神经肽,主要通过结合中枢神经系统、周围神经系统及骨组织内的 NPY1R 和 NPY2R 来调节成骨细胞及破骨细胞的活性,在骨形成、骨吸收及骨愈合的调节中起重要作用,但其具体的调控机制尚需进一步深入研究。

5 神经介素 U

神经介素 U (neurodynin U, NMU) 是于 1985 年首次从猪脊髓中发现并分离提纯出的一种神经介质,广泛分布于中枢神经系统和外周组织器官中。一般认为 NMU 负责调节食欲方面起重要作用,最近研究表明 NMU 在骨代谢方面也起重要作用^[19]。

NMU 的两个特异性受体即 NMU1R 和 NMU2R。NMU2R 主要在中枢神经系统中表达,且大多数局限于大脑的某些特定区域。NMU-/-小鼠表现高骨量表现型与骨形成增加,中枢灌注 NMU 后其骨生成减少表现为低骨量给予外源瘦素后,能有效地减轻

NMU 基因缺乏引起的肥胖小鼠的体重,但中枢灌注瘦素不影响大鼠下丘脑 NMU 基因的表达。这表明 NMU 对摄食行为与能量代谢的调节作用是独立于瘦素的信号通路^[20]。重要的是,在 NMU^{-/-}小鼠,瘦素小鼠脑室内输注给予异丙肾上腺素治疗并不会降低骨量,这表明 NMU 通过瘦素和交感神经系统介导骨的代谢^[21],但 NMU 在骨代谢调节作用有待进一步证实。

6 血清素

血清素 (serotonin) 又称 5-羟色胺 (5-hydroxy tryptamine, 5-HT), 是另外一种调节骨重建的神经递质, 色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, TPH) 是血清素合成过程中的限速酶。它有两个亚型, TPH1 和 TPH2, 分别负责 5-HT 的外周和中枢的合成。5-HT 不能透过血脑屏障, 表明中枢和外周合成的 5-HT 可独立发挥功能。绝大多数 (95%) 的 5-HT 由胃肠道的嗜铬细胞合成, 外周的血清素能直接激活成骨细胞的血清素受体而抑制骨的形成, 与此相反, 中枢神经系统合成的血清素作为神经递质而促进骨的形成^[22]。

中枢来源的 5-HT 是完全由中枢神经的 TPH2 的作用产生的单胺化合物, 其在骨重建、食欲和能量消耗 3 个方面起重要作用。TPH2^{-/-}小鼠除了厌食和能耗增加外, 还存在严重的低骨量表型, 表现为骨形成减少及骨吸收增加, 这种小鼠的骨表型正好与瘦素缺陷小鼠 (ob/ob 小鼠) 相反^[23], 进一步分析发现, TPH2^{-/-}小鼠大脑缺乏 5-HT, 但血清 5-HT 水平未改变, 这种基因缺失导致严重的骨丢失是由 SNS 性增强介导的。这表明为了调节骨量, TPH2 表达血清素神经元细胞需要抑制食欲和能量消耗以及瘦素合成。

5-HT 神经元受体广泛存在于脑中, 小鼠缺乏 5-HT 神经元受体后, 瘦素拮抗骨量和减退食欲的作用受阻。而在弓状核或腹内侧下丘脑中缺乏瘦素受体的小鼠, 表现为正常骨量, 这表明 5-HT 对瘦素调节起到关键作用。首先, 合成 5-HT 的中缝核脑干神经元同时表达瘦素; 其次, 注射于侧脑室的瘦素会聚集于中缝核的 5-HT 能神经元, 提示这些神经元可能会与瘦素发生反应; 另外, 瘦素可抑制脑干神经元 5-HT 释放^[8]。因此中枢性血清素通过结合于 5-HT 受体而对骨量起作用。由于血清素不能穿越血脑屏障, 因此, 改变外周血清素的水平后, 中枢性 5-HT 水平不会改变。目前观点是, 当由周围产生血

血清素时, 血清素作为激素能直接抑制骨形成, 相反, 当在大脑中产生时, 血清素作为神经递质可以通过增加骨形成和限制骨吸收而发挥骨代谢调节作用。

7 可卡因-安非他明调节转录肽与骨重建

可卡因-安非他明调节转录肽 (cocaine-and amphetamine-regulated transcript, CART) 是参与骨重建另外一种神经递质, CART 除了在中枢神经系统广泛表达外, 如下丘脑神经元, 也可在胰腺等外周组织表达。CART^{-/-}基因缺陷小鼠表现为低骨量, 这是由于 CART 缺乏后, 机体小鼠破骨细胞数量增加, 导致骨吸收增加所致, 第三脑室给予外源性重组 CART 后, 小鼠骨代谢并未发生改变^[24]。但给予外源性 CART 后, 外周血清浓度增加会导致骨量增加, 然而, 进一步实验研究发现: 雄性转基因小鼠给予 CART 后骨量未改变, 雌性转基因小鼠给予 CART 后骨量增加, 雌性小鼠卵巢切除后外源性 CART 引起骨量增多作用完全中断^[25]。CART 调节骨的重建与卵巢有一定关联, CART 作为一种神经肽, 可能通过外周循环调节骨的代谢, 其具体调节机制需进一步研究。

8 黑皮质素系统与骨重建

黑皮质素系统 (melanocortin system, MSH) 是一个复杂的家族, 根据其结构不同分为 α -MSH、 β -MSH、 δ -MSH 和 ACTH。MSH 主要是由下丘脑神经元分泌, 亦可在胃肠道、皮肤、性腺等外周部位产生。MSH 通过其受体 (MCR) 发挥作用, MCR 属于 G 蛋白偶联受体^[26], MCR 受体激活后可使细胞 cAMP 激活而发挥骨代谢调节作用。MCR 有 5 种亚型 (MCR1 ~ 5), MCR 即可在外周骨细胞、成骨细胞表达, 也可在中枢神经系统表达, 其中 MCR3、MCR4、MCR5 在中枢神经系统中表达。MSH 中枢性调节骨的代谢作用是通过下丘脑神经元 MCR4 而发挥作用, 缺乏 MCR4 基因患者骨吸收降低, 表现为骨密度增加^[27]。MSH 可直接作用于破骨细胞前体向破骨细胞分化, 还可促进软骨细胞及成骨细胞增殖。在体外骨髓细胞培养时, α -MSH 直接促进破骨细胞的形成, 提示 α -MSH 可直接作用于骨细胞^[28]。虽然目前研究提示 MSH 与骨代谢密切相关, 但其具体的分子机制需进一步实验研究。

9 大麻素受体与骨重建

大麻中的主要活性成分是大麻素 (cannabinoid),

CB)。内源性大麻素系统通过 CB1-R 和 CB2-R 两个大麻素受体介导其骨重建活性,这两个受体相互作用抑制 G 蛋白表达^[29]。CB1-R 主要存在在中枢神经系统,而 CB2-R 主要在外周组织表达。CB1-R 在外周成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞、脂肪细胞表达。CB1-R 失活小鼠的 BMD 增加,且 CB1-R 失活后能免除卵巢切除引发的骨丢失^[30],这是由于 CB1 的缺失不仅抑制了成骨细胞对 RANKL 的分泌,而且同时降低了破骨细胞前体细胞对 RANKL 的反应性, CB1 缺失还可激活 cAMP/CREB 通路导致骨髓间充质干细胞分化为脂肪细胞,成骨细胞减少,从而表现高代谢活性,减少骨的丢失。CB2-R 缺陷小鼠虽然其皮质骨厚度不变,但表现为松质骨损失和骨皮质疏松,但其矿物沉积率和骨形成率都增加。这种低骨质量高转换率的表型同绝经后骨质疏松症的表型^[31],这是由于 CB2-R 信号通过直接刺激基质细胞/成骨细胞和抑制单核细胞/破骨细胞两种途径抑制 RANKL 的表达,从而起到调节骨代谢作用。

【参 考 文 献】

- [1] Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002, 111 (3):305-317.
- [2] Sato T, Arai M, Goto S, et al. Effects of propranolol on bone metabolism in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334 (1): 99-105.
- [3] Kajimura D, Hinoi E, Ferron M, et al. Genetic determination of the cellular basis of the sympathetic regulation of bone mass accrual. *J Exp Med*, 2011, 208 (4): 841-851.
- [4] Kajimura D, Hinoi E, Ferron M, et al. Genetic determination of the cellular basis of the sympathetic regulation of bone mass accrual. *J Exp Med*, 2011, 208 (4): 841-851.
- [5] Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*, 2005, 434 (7032): 514-520.
- [6] Shi Y, Oury F, Yadav VK, et al. Signaling through the M (3) muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity. *CeD Metab*, 2010, 11 (3): 231-238.
- [7] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 2000, 100 (2): 197-207.
- [8] Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, et al. Leptin targets in the mouse brain. *J Comp Neurol*, 2009, 514 (5): 518-532.
- [9] Wong IP, Nguyen AD, Khor EC, et al. Neuropeptide Y is a critical modulator of leptin's regulation of cortical bone. *J Bone Miner Res*, 2013, 28 (4): 886-898.
- [10] Akieda-Asai S, Poleni PE, Date Y. Coinjection of CCK and leptin reduces food intake via increased CART/TRH and reduced AMPK phosphorylation in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306 (11): E1284-1291.
- [11] Lee SJ, Verma S, Simonds SE, et al. Leptin stimulates neuropeptide Y and cocaine amphetamine-regulated transcript coexpressing neuronal activity in the dorsomedial hypothalamus in diet-induced obese mice. *J Neurosci*, 2013, 33 (38): 15306-15317.
- [12] Igwe JC, Jiang X, Paic F, et al. Neuropeptide Y is expressed by osteocytes and can inhibit osteoblastic activity. *J Cell Biochem*, 2009, 108 (3): 621-630.
- [13] Baldock PA, Sainsbury A, Allison S, et al. Hypothalamic control of bone formation: Distinct actions of leptin and γ 2 receptor pathways. *Bone Miner Res*, 2005, 20 (10): 1851-1857.
- [14] Baldock PA, Lee NJ, Driessler F, et al. Neuropeptide Y knockout mice reveal a central role of NPY in the coordination of bone mass to body weight. *PLoS One*, 2009, 4 (12): e8415.
- [15] Baldock PA, Allison S, McDonald MM, et al. Hypothalamic regulation of cortical bone mass: Opposing activity of Y2 receptor and leptin pathways. *J Bone Miner Res*, 2006, 21 (10): 1600-1607.
- [16] Shi YC, Lin S, Wong IP, et al. NPY neuron-specific Y2 receptors regulate adipose tissue and trabecular bone but not cortical bone homeostasis in mice. *PLoS One*, 2010, 5 (6): e11361.
- [17] Lee NJ, Doyle KI, Sainsbury A, et al. Critical role for Y1 receptors in mesenchymal progenitor cell differentiation and osteoblast activity. *J Bone Miner Res*, 2010, 25 (8): 1736-1747.
- [18] Baldock PA, Allison SJ, Lundberg P, et al. Novel role of Y1 receptors in the coordinated regulation of bone and energy homeostasis. *J Biol Chem*, 2007, 282 (26): 19092-19102.
- [19] Mitchell JD, Maguire JJ, Davenport AP. Emerging pharmacology and physiology of neuromedin U and the structurally related peptide neuromedin S. *Br J Pharmacol*, 2009, 158 (1): 87-103.
- [20] Sato S, Hanada R, Kimura A, et al. Central control of bone remodeling by neuromedin U. *Nat Med*, 2007, 13 (10): 1234-1240.
- [21] Cirmanová V, Bayer M, Stárka L, et al. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res*, 2008, 57 (Suppl 1): S143-151.
- [22] Ducy P, Karsenty C. The two faces of serotonin in bone biology. *J Cell Biol*, 2010, 19 (1): 7-13.
- [23] Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin—dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, 2009, 138 (5): 976-989.
- [24] Singh MK, Eleftheriou F, Karsenty G. Cocaine and amphetamine-regulated transcript may regulate bone remodeling as a circulating molecule. *Endocrinology*, 2008, 149 (8): 3933-3941.
- [25] Gerrits HJ, Bakker NE, van de Ven-de Laet CJ, et al. Gender-specific increase of bone mass by CART peptide treatment is ovary-dependent. *J Bone Miner Res*, 2011, 26 (12): 2886-2898.
- [26] Beltramo M, Campunella M, Tarozzo G, et al. Gene expression profiling of melanocortin system in neuropathic rats supports a role in nociception. *Brain Res Mol/Brain Res*, 2003, 118 (1-2): 111-118.
- [27] Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *Clin Invest*, 2000, 106 (2): 271-279.
- [28] Cornish J, Callon KE, Mountjoy KG, et al. α -melanocyte-stimulating hormone is a novel regulator of bone. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284 (6): E1181-1190.
- [29] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, 2002, 54 (2): 161-202.
- [30] Idris AI, van't Hof RJ, Greig IR, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med*, 2005, 11 (7): 774-779.
- [31] Ofek O, Karsak M, Leclerc N, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (3): 696-701.

(收稿日期: 2014-12-28)