

骨质疏松症与表观遗传学

谢兵 袁彬彬* 李颖 姜志强

广东省中西医结合医院, 佛山 528200

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 07-0918-06

摘要: 骨质疏松症是老年人常见的退行性疾病, 老龄化的社会结构也使得骨质疏松症具有广泛的发病人群, 其继发骨折的风险较高, 危害性大。骨质疏松症以骨强度下降, 骨折风险增加为特征的一种全身性骨骼系统疾病, 它受年龄、性别、体内性激素水平、遗传、环境等多方面因素的影响。近年来, 随着基因技术的发展, 遗传因素与骨质疏松症的相关研究也逐渐增加, 其热点之一为表观遗传学。表观遗传是不同于传统孟德尔遗传定律, 不通过改变 DNA 序列所致的可遗传的基因表达变化, 它包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、微小 RNA(miRNA)、染色质重塑等。本文就骨质疏松症与表观遗传学的研究现状进行阐述, 旨在揭示骨质疏松症在表观遗传学方面可能的发病机制。

关键词: 骨质疏松症; 表观遗传; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; miRNA

Osteoporosis and epigenetics

XIE Bing, YUAN Binbin, LI Ying, JIANG Zhiqiang

Chinese and Western Medicine Hospital of Guangdong, Foshan 528200, China

Corresponding author: YUAN Binbin, Email: 570927568@qq.com

Abstract: Osteoporosis is a common degenerative disease in the elderly. The aging of the social structure makes the onset of osteoporosis more extensive in the population. It has a high risk of fractures and a hazardous consequence. Osteoporosis is a systemic skeletal system disease characterized by decreased bone strength and increased risk of fracture. It is influenced by age, sex, sex hormone levels in the body, genetics, environment, and other factors. In recent years, with the development of genetic technology, the correlation research between genetic factors and osteoporosis also gradually increases. One of the hot spots is epigenetics. Epigenetics includes DNA methylation, histone modification, miRNA, chromatin remodeling, which is different from the traditional Mendel's law by changing the DNA sequence. This paper elaborates the research status of osteoporosis and epigenetics, aiming at revealing the pathogenesis of osteoporosis in epigenetics.

Key words: Osteoporosis; Epigenetics; DNA methylation; Histone modification; miRNA

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是老年常见病、多发病, 患者诊出率、就诊率低, 但是骨折的风险系数高。在我国, 1999 年第一届骨质疏松诊断标准研讨会对骨质疏松症作了如下定义: 原发性骨质疏松症是以骨量减少, 骨小梁变细、断裂、数量减少, 骨皮质多孔、变薄为特征, 并由此导致骨的脆性增高及骨折危险性增加的一种全身性骨病^[1]。美国国立卫生院 (National Institutes of Health, NIH) 在 2000 年

的骨质疏松症的共识发展会议上也认为骨质疏松症“是一个骨骼系统的疾病, 以骨强度下降, 骨折风险增加为特征”^[2]。随着目前世界经济的发展, 骨质疏松症也日渐受到人民重视, 现在每年 10 月 20 为“国际骨质疏松日”。

对于骨质疏松症的研究, 西方医生经过半个多世纪的研究, 认为中老年人发病率较高^[3]。我国研究的时间稍迟缓, 大约在 80 年代起我国才开始重视, 并估计目前患病人数已达 8 800 万左右, 约占总人口的 1/3, 且有进一步增长趋势^[4]。目前在我国, 60 岁以上骨质疏松症患者约为 2900 万人^[1], 而美国到 2020 年, 65 岁以上的人口将达到五千八百八十万人^[5]。

骨质疏松症与许多因素相关, 如年龄、性别、体

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81001532); 广东省科技计划项目 (2010B030700076); 广东省科技计划项目 (2013B021800162); 广州市珠江科技新星项目 (2012J2200037); 佛山市科技计划项目 (2012AA100662)

* 通讯作者: 袁彬彬, Email: 570927568@qq.com

内性激素水平等密切相关。有研究发现,我国45岁以后随着年龄增加骨密度测定值下降,骨质疏松发生率增加,女性发生率明显高于男性,特别是女性60~64岁由于停经造成骨质疏松症发生率显著增加^[6]。另外,杨永红等^[7]通过研究发现,体重及体重指数与腰椎骨密度和骨矿含量密切相关,体重可以维持并增加骨量,保持适当的体重对预防骨质疏松症的发生有着重要的作用。

近年来,对于骨质疏松的研究逐年增多,而尤以对遗传基因因素影响的研究为主^[8]。在对孪生子的研究显示,其骨量的减少、骨代谢功能的变化等取决于遗传因素^[9]。骨密度遗传效力竟然高达60%~80%^[10]。但是这种遗传并非像我们所知道的按照孟德尔遗传定律那样,而更像许多慢性疾病如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、高血压、II型糖尿病等类似。这就是近年来遗传学上的研究热点——表观遗传学(Epigenetics)。

表观遗传学的概念最早是由 Waddington 在1942年提出,他将表观遗传学称为是研究生物发育机制的学科^[11]。到20世纪70年代中期,R. Holliday认为表观遗传学是研究非DNA序列变化所致的可遗传的基因表达变化^[12],这是目前大家比较公认的概念。

随着“表观遗传学”的兴起及相关研究工作的深入开展,这对经典的遗传观念产生了重大的影响。目前,通过研究发现,表观遗传与肿瘤、心血管、神经系统等疾病都有非常密切的关系^[13]。系统来说,表观遗传指所有不通过DNA序列改变就能影响基因表达的、可遗传的调控方式,包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和微小RNA(miRNA)等,其调节的效应有基因组印记、母性效应、基因沉默、核仁显性^[14]。

本文章从DNA甲基化、组蛋白修饰、miRNA三个方面综述表观遗传与骨质疏松症的关系。

1 DNA甲基化与骨质疏松症

DNA甲基化(DNA methylation)主要是将甲基添加到DNA分子上的一个过程,哺乳动物细胞内的DNA甲基化主要发生在胞嘧啶和鸟苷酸(CpG)二核酸中的胞嘧啶(C)上^[15]。

DNA甲基化的反应过程是:DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)将S-腺苷甲硫氨酸上的甲基转移到DNA双链中胞嘧啶的第5位碳原子上,形成5-甲基胞嘧啶(5-mC)。能催化该反应

的DNA甲基转移酶有:DNMT1、DNMT3A、DNMT3B和DNMT3L,其中DNMT1、DNMT3A、DNMT3B直接催化甲基化反应进行,而DNMT3L主要通过催化其他转移酶的活性来完成^[16]。真核生物中,DNA甲基化可分为:持续的低甲基化、诱导的去甲基化、高度甲基化三种状态。

在基因组中,CpG是维持甲基化的位点,DNA双链中的5'-CpG-3'及3'-GpC-5'中的C均会被甲基化。CpG岛(CpG island)是大量未甲基化的CpG所构成的CpG簇,大部分都存在于结构基因的转录起始点和结构基因的启动子当中。DNA高甲基化首先引起DNA双链大沟在三维结构上变化,阻碍甲基化敏感的转录因子(TFs,包括E2F、CREB、AP2、cMyc/Myn、NF-kB、cMyb和ETS等)的DNA结合活性从而引起基因沉默。

硬化蛋白(Sclerostin, SOST)主要是骨形成的负性调节因子,由骨细胞特异性表达,SOST蛋白缺乏会引起骨密度异常升高^[17]。对几个群体的关联研究发现SOST基因的常见变异也与一般人群骨密度的变异相关联^[18]。SOST基因表达通常会受到甲状旁腺激素、雌激素以及转录因子的影响,而有研究发现SOST基因存在临近启动区和外显子1附近两个CpG富集区,且在外显子1附近的DNA甲基化程度都很高而启动子区(成骨细胞)的甲基化程度高于骨细胞。在体外,CpG岛的甲基化阻碍蛋白结合到启动子区,SOST基因去甲基后表达显著上调,揭示SOST基因甲基化在成骨细胞和骨细胞转变过程中起重要作用^[19]。

骨髓间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)又被称为骨髓基质干细胞。它们在体外能被不同的诱导因子诱导,分化为骨、软骨、肌肉、脂肪等。张晓蕾通过建立MSCs成骨分化模型,利用DNA甲基化抑制剂5-氮胞苷研究了DNA甲基化对MSCs成骨分化的影响。在成骨分化诱导前用5-氮胞苷预处理MSCs 24小时,其成骨分化效率明显提高,并伴随着基因组整体水平上DNA甲基化修饰的减少。在单基因水平上又检测了成骨分化重要调控基因Dlx5上甲基化修饰水平的变化,发现5-氮胞苷预处理后,Dlx5基因的“CpG island shore”处甲基化水平降低^[20]。

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)不是单一的酶,而是一组同功酶。目前已发现有AKP1、AKP2、AKP3、AKP4、AKP5与AKP6六种同功酶。其中第1、2、6种均来自肝脏,第3种来自骨细胞,

第4种产生于胎盘及癌细胞,而第5种则来自小肠绒毛上皮与成纤维细胞。由成骨细胞分泌并催化骨矿化的碱性磷酸酶,其活性在成骨细胞保持较高水平而在骨细胞逐渐降低。研究发现,人成骨细胞和骨细胞的ALP启动子区具有相反的DNA甲基化谱,前者ALP启动子区呈低甲基化,后者ALP启动子区呈高甲基化,表明DNA甲基化途径可抑制ALP在骨细胞的表达^[21]。

2 组蛋白修饰与骨质疏松症

绝大多数真核生物细胞在生长状态下,DNA以染色质为载体存在,染色质的基本单位是核小体,每个核小体包括一个八聚体的组蛋白以及缠绕其上的DNA,再通过DNA将核小体链接在一起。在八聚体组蛋白的三维结构上,组蛋白亚基的氨基端游离—即氨基端尾巴,又称为组蛋白尾巴。“组蛋白密码”学说^[22,23]认为,通过对组蛋白尾巴上的许多残基的修饰(修饰的方式有甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、SUMO化、ADP-核糖基化、生物素化、脯氨酸异构化等)可形成不同的信号,当被其他的蛋白质识别并产生蛋白质活动时即影响了基因的表达。它即可表达为促进基因的转录,也可以表达为遏制,但同时,组蛋白是高度保守的,其转录后调节对调控染色体的构象和表观遗传,并在调节干细胞的功能中起着重要的作用^[24]。参与组蛋白修饰的酶主要有组蛋白甲基转移酶(histone methyl transferase, HMT)、组蛋白乙酰转移酶(histone acetyl transferase, HAT)、组蛋白激酶(histone kinase)和组蛋白泛素化酶(histone ubiquitylase)等。

组蛋白修饰与DNA甲基化之间也存在着密切的关系,选择性地结合于甲基化DNA的特异转录抑制子MeCP2(methyl-CpG binding protein 2),即甲基化CpG结合蛋白,与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共存于一个复合物中。DNA甲基化调节基因表达与组蛋白去乙酰化之间有密切的关系,MeCP2可抑制依赖或不依赖HDAC的基因转录^[25]。

骨组织改建受系列因子调控,核因子 κ B受体活化因子(RANK)及其受体(RANKL)、骨保护素(OPG)系统是调控骨组织改建的关键信号通路,与骨质疏松有密切关系^[26]。

组蛋白去甲基化酶Jmjd3被证实,通过与miR-146a的共同作用可以调控激活性T细胞细胞核因子(NFATc1)的活性,而NFATc1活化及转移受

RANKL和其相应的受体结合的诱导,并通过诱导多种目的基因的表达来促进破骨细胞的分化^[27]。

KDM4B是另一种组蛋白去甲基化酶,有研究发现组蛋白去甲基化酶KDM4B受到人重组骨形成蛋白(BMP)信号系统调控,并可以通过调节DLX基因族从而促进骨髓间充质干细胞成骨分化,提示我们在KDM4B与骨质疏松症相关^[28]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂的体外实验也表明,组蛋白乙酰化参加了破骨细胞的活性调节。^[29]

3 miRNA与骨质疏松症

miRNA是非编码单链RNA,是长度为20~25 bp的高度保守的小分子RNA,广泛存在于真核生物中^[30,31]。miRNA在进化上具有高度的保守性,能够通过靶向mRNA特异性的碱基互补配对,引起靶mRNA降解或者抑制其翻译,从而对基因进行转录后的表达调控。尽管miRNA基因不编码蛋白质,但其编码的RNA在生物整个生命过程中发挥着重要作用^[32]。并且在各类小分子RNA中,miRNA具有最广泛的基因调节功能^[33]。

miRNA的生成必须通过Dicer酶(双链RNA专一的RNA内切酶)对从折叠的发夹状转录前体的一条臂上切割得来。体外实验发现,破骨细胞特异性Dicer酶的缺失可抑制破骨细胞介导的骨吸收过程,提示miRNA在破骨细胞生成及骨吸收过程中发挥了正性调控作用^[34]。

成骨细胞可调节破骨细胞的活性,破骨细胞也能影响成骨分化,其机制均可能涉及miRNA调控。miRNA的表达异常、与靶miRNA亲和力的降低会影响它调控的下游途径,增加骨质疏松的易感性^[35]。如miR-155、miR-211^[36]和miR-214^[37]和可下调一些破骨细胞分化抑制性基因的表达而促进破骨细胞的分化。

文章中前面已提到DNA甲基化可以MSCs成骨化的调控引起骨质疏松,同样的,通过miRNA阵列分析显示, MSCs向成骨细胞分化过程中,一些miRNA表达水平的变化会影响目的基因的转录,进而调控MSCs成骨分化^[38]。通过小鼠实验发现,在骨质疏松发生过程中,miR-705的过度表达,引起MSCs成骨成脂分化平衡的打破,降低干细胞的骨形成能力^[39]。

Indian hedgehog, Runx2, Osterix(Osx),以及Wnt信号通路是成骨细胞定向分化中的转录因子和信号调控通路。人特异性富含AT序列结合蛋白

(Satb2)是 OSX 下游的靶目标^[40], miR-23a ~ 27 a ~ 24-2 复合物可通过对 2(SATB2)的负向调控抑制成骨过程。Hassan MQ 等发现 miR-29a 和 miR-29c 参与调节 Wnt 信号通路并抑制骨结合素的表达^[41]。相反, Kapinas K 等也证实 miR-335-5p 抑制 Dkk1 (Wnt 信号通路的抑制剂), 提高 Wnt 信号通路活性, 促进成骨分化^[42]。

人脂肪源基质细胞(hADSCs)具有再生能力强, 低衰老性的特点, 同时与骨髓间充质干细胞一样, 也可以经诱导分化成软骨细胞、成骨细胞等, hADSCs 的分化对改善骨质疏松有重要影响。Luzi E 研究表明靶向 SMAD1 转录因子的 miRNA-26a 调节 hADSC 成骨分化^[43]。

局部黏附激酶(FAK)信号途径是成骨分化中骨力学信号传导的一个关键环节, miR-138 可抑制 FAK 的表达, 阻碍成骨过程^[44]; Runx2 是干细胞分化为成骨细胞中的重要转录因子, 在小鼠体内 miR-2861 基因沉默试验中发现 Runx2 蛋白表达减少, 骨形成受抑制, 骨量减少^[45]。

4 结语

骨质疏松症与表观遗传学的相关性在许多研究项目中也得到了验证。刘大勇等通过建立雌激素缺乏骨质疏松小鼠的实验动物模型, 比较骨质疏松症模拟组与假手术组发现小鼠骨髓间充质干细胞中组蛋白去乙酰化酶 3 mRNA 表达水平显著降低, 提示雌激素缺乏导致骨髓间充质干细胞去乙酰化状态改变可能是骨形成障碍的重要原因之一^[46]。另外, 也有报道称, 通过检测骨质疏松症模型动物实验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 BMSCs 的成骨分化能力下降与骨质疏松症的发生有密切关系^[47]。

综上所述, 表观遗传机制影响着骨骼发育、骨代谢及发生骨质疏松的风险, 但是具体的影响机制尚不能阐明。根据报道发现的 miRNA 种类繁多, 一个 miRNA 会可调控多基因, 一个基因也可以由多个 miRNA 调控, 这对于进一步的研究而言将面临着相当大的挑战。目前, 随着分子生物学的不断发展, 新技术的广泛应用, 表观遗传学与骨相关疾病的关系将逐渐被阐明, 这对于疾病的诊断及研究新的治疗方法都具有非常重要的作用。

【参 考 文 献】

[1] 文天林, 孙天胜, 王玲. 骨质疏松症的流行病学、病因和分类

[J]. 人民军医, 2010, 53(9): 662-663.

WEN Tianlin, SUN Tiansheng, WANG Ling. The epidemiology, etiology and classification of osteoporosis[J]. People's Military Surgeon, Vol. 53, No. 9, September, 2010; 662-663 (in Chinese).

[2] Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001; 285: 785-795.

[3] Kado DM, Browner WS, Paler MoL, et al. Vertebral Fractures and Mortality in Older Women: Prospective Study[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(11): 1215-1220.

[4] 胡蕴玉. 骨与关节十年与中国[J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23(3): 76-78.

HU Yunyu. Ten years of bones and joints in China[J]. Foreign Medical Sciences Section of Endocrinology, 2003, 23(2): 76-78 (in Chinese).

[5] Scheiber LB 2nd, Torregorsa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Semin Arthritis Rheum, 1998, 27(4): 245-61.

[6] 乔芳, 常静. 骨质疏松流行病学调查分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(30): 271-272.

QIAO Fang, CHANG Jing. Investigation and analysis of osteoporosis epidemiological[J]. China Prac Med, Oct 2012, Vol. 7, No. 30: 271-272 (in Chinese).

[7] 杨永红, 何成奇, 王维. 骨质疏松患者体重及体重指数与腰椎骨密度和骨矿含量关系的临床研究[J]. 现代预防医学, 2008, 35(9): 1745-1748.

YANG yong-hong, HE Cheng-qi, WANG Wei. Clinical research of relationship between bm and bmi with bmd and bmc of lumbar vertebra in osteoporosis sufferers[J]. Modern Preventive Medicine, 2008, Vol. 35, No. 9: 1745-1748 (in Chinese).

[8] Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada[J]. CMAJ, 2002, 167(10 Suppl): S1-S34.

[9] 龚慧慈, 刘海伦. 骨密度的遗传学[J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23(2): 84-85.

GONG Huici, LIU Hailun. Genetics of bone density[J]. Foreign Medical Sciences Section of Endocrinology, 2003, 23(2): 84-85 (in Chinese).

[10] Huang QY, Kung AWC. Genetics of osteoporosis. Mol Genet Metab, 2006, 88(4): 295-306.

[11] Choudhuri S. From Waddington's epigenetic landscape to small noncoding RNA: Some important milestones in the history of epigenetics research[J]. Toxicology Mechanisms and Methods, 2011, 21(4): 252-274.

[12] Wu CT, Morris JR. Genes, genetics and epigenetics: a correspondence[J]. Science, 2001, 293: 1103-1105.

[13] 李文, 边育红, 褚晓倩. 表观遗传学及其与疾病相关性[J]. 中国细胞生物学报, 2013, 35(2): 229-233.

LI Wen, BIAN Yuhong, CHU Xiaoqian. Epigenetics and Its Correlation with Disease[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2013, 35(2): 229-233 (in Chinese).

[14] 康静婷, 梁前进, 梁辰, 等. 表观遗传学研究进展[J]. 科技导

- 报,2013,31(19):66-74.
- KANG Jingting, LIANG Qianjin, LIANG Chen, et al. Overview on Epigenetics and Its Progress [J]. Science & Technology Review, 2013,31(19):66-74 (in Chinese).
- [15] Nakao M. Epigenetics: Interaction of DNA methylation and chromatin [J]. Gene, 2001, 278(1/2):25-31.
- [16] Nelissen E C, van Montfort A P, Dumoulin J C, et al. Epigenetics and the placenta [J]. Human Reproduction Update, 2011, 17(3):397-417.
- [17] 秦龙娟, 丁达霞, 崔璐璐, 等. SOST 基因的表达调控 [J]. 遗传, 2013, 35(8):939-947.
- QIN LongJuan, DING DaXia, CUI LuLu, et al. Expression and regulation of the SOST gene [J]. HEREDITAS (Beijing), 2013, 35(8):939-947 (in Chinese)
- [18] Uitterlinden AG, Arp PP, Paepers BW, Charmley P, Proll S, Rivadeneira F, Fang Y, van Meurs JB, Britschgi TB, Latham JA, Schatzman RC, Pols HA, Brunkow ME. Polymorphisms in the sclerostosis/van Buchem disease gene (SOST) region are associated with bone-mineral density in elderly whites [J]. Am J Hum Genet, 2004, 75(6):1032-1045.
- [19] Delgado-Calle J, Sañudo C, Bolado A, Fernández AF, Arozamena J, Pascual-Carra MA, Rodríguez-Rey JC, Fraga MF, Bonewald L, Riancho JA. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(4):926-937.
- [20] 张晓蕾. DNA 甲基化对骨髓间充质干细胞成骨分化的作用 [D]. 浙江:浙江大学, 2010:1-36.
- ZHANG Xiaolei. The Role of DNA Methylation in Osteogenic Differentiation from Mesenchymal Stem Cells [D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2010:1-36. (in Chinese)
- [21] Delgado-Calle J, Sañudo C, Sanchez Verde L, et al. Epigenetic; regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage [J]. Bone, 2011, 49:830-838.
- [22] 蒋智文, 刘新光, 周中军. 组蛋白修饰调节机制的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(10):1252-1259.
- JIANG Zhiwen, LIU Xinguang, ZHOU Zhongjun. Research progress of self regulation mechanism of histone modification [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2009, 36(10):1252-1259. (in Chinese)
- [23] 王维, 孟智启, 石放雄. 组蛋白修饰及其生物学效应 [J]. 遗传, 2012, 34(7):810-818.
- WANG Wei, MENG Zhiqi, SHI Fangxiong. Modification and biological role of histone. HEREDITAS (Beijing), 2012, 34(7):810-818. (in Chinese)
- [24] 姚睿, 范志朋. 组蛋白去甲基化酶 KDM4B 促进根尖牙乳头干细胞中成骨和成牙本质分化 [J]. 北京口腔医学, 2013, 21(4):181-184.
- YAO Rui, FAN Zhipeng. Histone demethylase KDM4B enhanced the osteogenic and dentinogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla [J]. Beijing Journal of Stomatology, 2013, 21(4):181-184 (in Chinese).
- [25] Theisen JW, Gucwa J S, Yusufzai T, et al. Biochemical analysis of histone deacetylase-independent transcriptional repression by MeCP2 [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(10):7096-7104.
- [26] 高贝, 申晓靖, 武蕾. RANK/RANKL/OPG 系统及靶点治疗的研究进展 [J]. 中国卫生产业, 2012, 15:169-170.
- GAO Bei, SHEN Xiaojing, WU Lei. Research progress in the treatment of RANK/RANKL/OPG system and target [J]. China Health Industry, 2012, 15:169-170. (in Chinese)
- [27] Nakasa T, Shibuya H, Nagata Y, et al. The inhibitory effect of microRNA-46a expression on bone destruction in collagen-induced arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63:1582-1590.
- [28] Ye L, Fan Z, Yu B, et al. Histone Demethylases KDM4B and KDM6B Promote Osteogenic Differentiation of Human MSCs [J]. Cell Stem Cell, 2012, 11(1):50-61.
- [29] Cantley MD, Fairlie DP, Bartold PM, et al. Inhibitors of histone deacetylases in class I and class II suppress human osteoclasts in vitro [J]. J Cell Physiol, 2011, 226:3233-3241.
- [30] O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression [J]. Nature, 2005, 4(7043):839.
- [31] Bartell DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory function [J]. Cell, 2009, 136(2):215-233.
- [32] 刘强, 郑秀峰, 辛永红. miRNA 研究进展 [J]. 重庆医学, 2009, 38(15):1970-1972.
- LIU Qiang, ZHONG Xiufeng, XIN Yonghong. Progress in miRNA Research [J]. Chongqing Medicine, 2009, 38(15):1970-1972. (in Chinese)
- [33] Chen CZ. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors [J]. N Engl J Med, 2005, 353(17):1768.
- [34] Mizoguchi F, Izu Y, Hayata T, et al. Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption [J]. J Cell Biochem, 2010, 109:866-875.
- [35] Bae Y, Yang T, Zeng HC, et al. MiRNA-34c regulates Notch signaling during bone development [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(13):2991-3000.
- [36] Mann M, Barad Q, Agami R, et al. miRNA-ased mechanism for the commitment of multipotent progenitors to a single cellular fate [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107:15804-15809.
- [37] Wang X et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. Nat Med 2013;19:93-100.
- [38] Gao J, Yang T, Han J, et al. MicroRNA expression during osteogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow [J]. J Cell Biochem, 2011, 12:1844-1856.
- [39] 杨晓红. miR-705 对绝经后骨质疏松小鼠的骨髓间充质干细胞分化功能异常的调控作用 [D]. 陕西, 第四军医大学, 2013:1-90.
- YANG Xiaohong. Regulatory effect of miR-705 to the BMMSCs Differentiation of function abnormality in postmenopausal osteoporosis mice [D]. Shanxi, Fourth Military Medical University, 2013:1-90. (in Chinese)

(下转第 933 页)

- [33] Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women [J]. *Clinical endocrinology*, 2001, 55(3):341-7.
- [34] Grigorie D, Neacsu E, Marinescu M, et al. Circulating osteoprotegerin and leptin levels in postmenopausal women with and without osteoporosis [J]. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*, 2003, 41(4):409-15.
- [35] Agbaht K, Gurlek A, Karakaya J, et al. Circulating adiponectin represents a biomarker of the association between adiposity and bone mineral density [J]. *Endocrine*, 2009, 35(3):371-9.
- [36] Roux C, Arabi A, Porcher R, et al. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women [J]. *Bone*, 2003, 33(5):847-52.
- [37] Jurimae J, Kums T, Jurimae T. Adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in physically active older women: longitudinal associations [J]. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2009, 160(3):381-5.
- [38] Odabasi E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2000, 142(2):170-3.
- [39] Hadji P, Bock K, Gotschalk M, et al. The influence of serum leptin concentration on bone mass assessed by quantitative ultrasonometry in pre and postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2003, 44(2):141-8.
- [40] Shaarawy M, Abassi AF, Hassan H, et al. Relationship between serum leptin concentrations and bone mineral density as well as biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis [J]. *Fertility and sterility*, 2003, 79(4):919-24.
- [41] Yilmazi M, Keles I, Aydin G, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *Endocrine research*, 2005, 31(2):133-8.

(收稿日期: 2015-09-22)

(上接第 922 页)

- [40] ZHANG Chi. Molecular mechanisms of osteoblast-specific transcription factor Osterix effect on bone formation [J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2012, 44(5):659-665.
- [41] Hassan MQ, Gordon JA, Beloti MM, et al. A network connecting Runx2, SATB2, and the miR-23a ~ 27a ~ 24-2 cluster regulates the osteoblast differentiation program [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:19879-19884.
- [42] Kapinas K, Kessler C, Ricks T, et al. miR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feed-back loop [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:25221-25231.
- [43] Luzi F, 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]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(2):287-295.
- [44] Eskildsen T, Taipaleenmaki H, Stenvang J, et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108:6139-6144.
- [45] 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]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12):3666-3677.
- [46] 刘大勇, 邵勇, 王梅蕊, 等. 组蛋白去乙酰化酶在卵巢切除小鼠骨髓间充质干细胞中的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(10):1514-1520.
- Liu Dayong, Tai Yong, Wang Meirui, et al. Histone deacetylases mRNA profile in mesenchymal stem cells derived from ovariectomized mice [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18(10):1514-1520. (in Chinese)
- [47] 姜徽, 谢兴文, 李宁. MicroRNA 调控成骨分化与骨质疏松症相关性研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(3):338-346.
- JIANG Wei, XIE Xingwen, LI Ning. Research progress in micro RNA regulated osteogenic differentiation and osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, 20(3):338-346. (in Chinese)

(收稿日期: 2014-11-12)