·综述·

瘦素与绝经后骨代谢的研究进展

程萌 许良智*
四川大学华西第二医院,成都 610041

中图分类号: R589.5 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2016)07-0929-05

摘要: 绝经后骨质疏松症是由于绝经所导致的骨量减少及骨组织结构变化,使骨脆性增加易于骨折,以及由骨折引起的一系列严重威胁女性健康的并发症。如何找到一种安全,有效的抗骨质疏松症药物,是目前研究的热点。瘦素(leptin)是由肥胖基因编码的一种多肽,主要由脂肪组织分泌,通过瘦素受体(leptin receptor,ObR)发挥其生物学效应。近年来研究发现瘦素除调节糖、脂代谢外,对骨代谢也具有多重调节作用。本文从人体研究、动物实验以及体外研究多个角度,就瘦素与绝经后骨代谢的关系进行了分析,以期为绝经后骨质疏松症的治疗提供新思路。

关键词: 瘦素;绝经后骨质疏松症;骨代谢;成骨细胞;护骨素(OPG)/核因子-κB受体活化因子配体(RANKL)/核因子-κB受体活化因子(RANK)系统

Advance in researches about leptin and postmenopausal bone metabolism

CHENG Meng, XU Liangzhi
West China Second University Hospital, Sichuan, Chengdu, 610041, China
Corresponding author: XU Liangzhi, Email: liangzxu@126.com

Abstract: Postmenopausal osteoporosis is caused by menopause. With the decline of the estrogen, the loss of bone mineral and the deterioration of bone structure lead to the decline of bone strength and increased fracture risk. To find an effective and safe anti-osteoporotic drug is one of the hot-pots in the researches about osteoporosis. Leptin is a polypeptide hormone encoded by OB gene, primarily produced by adipose tissue. Leptin combines with the leptin-receptor to execute its function. Leptin can regulate the metabolism of sugar and lipid. Recent studies showed that leptin has multiple regulation functions to the metabolism of bone. This review will give a summary about the relationship of leptin and postmenopausal osteoporosis.

Key words: Leptin; Postmenopausal osteoporosis; Bone metabolism; Osteoblast; Osteoprotegerin (OPG)/Recep-tor activator of NF-κB ligand (RANKL)/Receptor activator of NF-κB (RANK) System

骨质疏松症是由于多种原因引起的骨代谢失衡,骨吸收大于骨形成从而导致骨量丢失。据统计,全世界约有2亿以上人群患有骨质疏松症,其发病率已跃居常见病、多发病的第七位[1]。2015年最新统计结果显示[2],我国40岁以上人群骨质疏松症发病率为19.74%,其中约2/3为女性。女性由于绝经所导致的骨量减少及骨组织结构变化,使骨脆性增加易于骨折,以及由骨折引起的疼痛、骨骼变形、出现合并症,乃至死亡等一系列并发症,统称绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, POP)。

由于绝经后骨质疏松症是由于体内雌激素水平降低所致,最初应用雌激素替代治疗。常规的激素替代疗法,虽可部分缓解由于绝经后雌激素减少所导致的骨量降低,但雌激素带来的肿瘤及心血管疾病的风险又使得人们对激素的安全性有所顾虑[3]。因此,找到一种安全,有效的抗骨质疏松症药物,是目前研究的热点。瘦素(leptin)是肥胖基因编码的一种多肽,主要由脂肪组织分泌[4],通过瘦素受体(leptin receptor, ObR)发挥其生物学效应。瘦素受体广泛分布于中枢与外周的各种组织,如下丘脑、大脑皮质、垂体、子宫、卵巢、胎盘、肝、肾、骨等组织,提示瘦素对多种组织、器官具有调节作用[5-11]。特别是瘦素受体在成骨细胞中的发现[12,13],推测瘦素对骨代谢也可能具有调节作用。

1 瘦素与骨代谢的体外研究

骨重建分为骨吸收和骨形成两个相互偶联的过程,分别由破骨细胞和成骨细胞完成。此过程涉及

*通讯作者: 许良智, Email: liangzxu@126.com

成骨细胞系和破骨细胞系的分化、成熟和活化，受多种因素的调控。OPG/RANKL/RANK 系统可能是将成骨细胞与破骨细胞有机联系在一起的关键桥梁。在骨骼系统，RANKL 和 OPG 主要在成骨细胞系中产生，而 RANK 则在破骨细胞系中产生。RANKL 和 OPG 竞争性和 RANK 结合，调节体内的骨代谢。RANKL 能刺激破骨细胞及其前体细胞的分化，抑制破骨细胞的凋亡，被认为是调节破骨细胞分化、成熟的终末因子，而 OPG 则抑制破骨细胞的分化，成熟，并诱导其凋亡，OPG/RANKL/RANK 系统将成骨和破骨的过程巧妙的偶联起来[14,15]。

目前关于瘦素与骨代谢的研究以瘦素与成骨细胞为主。但关于瘦素与成骨细胞的关系并不清楚，且瘦素作用于成骨细胞增殖、分化或矿化的哪个环节也尚未得出一致的结论。

有研究认为瘦素对成骨细胞的增殖、分化及矿化具有促进作用。瘦素能促进原代培养乳鼠成骨细胞以及人成骨肉瘤细胞株的增殖[16,17]。100ng/ml 瘦素能显著提高体外培养的男性骨关节炎患者的成骨细胞碱性磷酸酶（ALP）以及骨钙素（OC）的 mRNA 的表达[18]。且在连续干预 28 天以及 35 天后，瘦素干预组的矿化结节明显多于空白对照组（$P \leq 0.05$）。100 ng/ml 瘦素还能提供人成骨细胞和成骨肉瘤细胞株 788T 矿化能力约 6 倍和 2.5 倍[12]。进一步的研究显示，瘦素的促矿化作用以及细胞基质中 Ca45 的含量均与瘦素的剂量呈正相关[19]。

也有研究认为瘦素对成骨细胞的增殖、分化没有影响。瘦素不能促进非骨关节疾病的成年男性患者成骨细胞数量的增加[20]，且对体外培养的人成骨细胞骨钙素（OC）的 mRNA 的表达没有影响[19]。

关于瘦素对成骨细胞 OPG 以及 RANKL mRNA 表达的影响尚未得出统一结论。但多数研究仍然显示瘦素可以通过影响成骨细胞 OPG 以及 RANKL mRNA 的表达而调节骨代谢。

有研究认为瘦素可以促进 OPG mRNA 表达，降低 RANKL mRNA 表达，从而促进骨形成，抑制骨吸收。当 10 ~ 160 ng/ml 瘦素作用于小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 细胞 24 h 后，能增加 OPG mRNA 表达，同时降低 RANKL mRNA 表达，而且呈浓度依赖性[21]。

还有研究认为瘦素仅调节 RANKL mRNA 表达，对 OPG mRNA 表达没有影响。Lamghari 等人[22]采用瘦素干预 MC3T3-E1 细胞，发现当瘦素浓度为 12 ng/ml 时，RANKL 的表达显著增加，但当瘦素浓度为 24 ng/ml 是则显著抑制 RANKL 表达。但瘦素对 OPG 表达没有影响。

也有研究认为瘦素可以降低 OPG mRNA 的表达，进而促进骨吸收，而参与骨代谢的调节。采用浓度分别为 20 ~ 60 ng/ml 的瘦素干预成骨细胞，发现随着瘦素浓度的增加，其 OPG mRNA 的表达是下降的，而瘦素作用的第 6 天其 OPG mRNA 的表达也远低于瘦素作用的第 1 天以及第 3 天[23]。

由于上述研究选择的成骨细胞来源、瘦素浓度以及研究方法不完全一致，因此尚无法就瘦素与成骨细胞的关系达成统一的结论。在今后的研究中，有必要针对瘦素与成骨细胞增殖、分化、矿化以及 OPG 以及 RANKL mRNA 表达等方面的关系做更为深入、细致的研究。

2 瘦素与骨代谢的动物研究

最初针对瘦素与骨代谢的动物研究是从瘦素缺乏小鼠（ob/ob）以及瘦素受体缺乏小鼠（db/db）的观察上开始的。

6 月龄雌性瘦素缺乏小鼠（ob/ob）以及瘦素受体缺乏小鼠（db/db）均较野生鼠表现出更高的骨量[10]。采用 micro-CT 分析并比较 11 周龄雄性瘦素受体缺乏小鼠（db/db）和野生小鼠骨组织结构差异，发现 db/db 小鼠胫骨近端小梁骨的体积、厚度、数量以及皮质骨体积均显著低于野生型小鼠，第五腰椎小梁骨及皮质骨的厚度也显著低于野生型小鼠[24]。4 周龄雄性 ob/ob 小鼠的骨密度、股骨长度、骨小梁体积及骨矿含量均低于野生小鼠[25]。这提示瘦素的作用可能与小鼠的性别相关。

瘦素对骨代谢的调节可以通过中枢以及外周两方面发挥作用。瘦素在中枢可以抑制骨形成，而在外周则有促进骨形成抑制骨吸收的作用。

对 6 月龄雌性瘦素缺乏小鼠（ob/ob）以及瘦素受体缺乏小鼠（db/db）的脑室灌注瘦素，结果显示野生鼠及 ob/ob 鼠的骨量都明显减少，db/db 鼠则没有改变[10]。

关于瘦素的外周作用，无论是在基因缺陷鼠还是正常鼠均观察到瘦素可以促进骨形成。以 4 周龄雄性 ob/ob 小鼠为研究对象，当外周给予瘦素时，则能显著促进骨形成[25]。对瘦素基因缺乏（ob/ob）小鼠腹腔内注射瘦素能提高血中骨钙素（OC）的浓度[26]。瘦素皮下注射，可以显著促进雌性 ob/ob 鼠腰椎以及股骨干骺端骨形成[27]，提高小鼠骨矿含

量、骨小梁面积及骨小梁数量[28]。还有研究显示，瘦素不仅能促进骨矿化，还可以使骨组织中的成骨细胞活性增加，降低骨脆性[16]，减少因去势导致的骨量丢失[29]。

3 瘦素与绝经后骨质疏松症

关于瘦素受体基因多态性与骨密度的关系研究证实了瘦素与骨代谢具有相关性。一项在 219 例健康中国汉族青年妇女和 102 例中国汉族绝经后骨质疏松妇女中进行的关于瘦素受体的基因多态性(Gln223 Arg)的研究[30]显示：青年妇女组瘦素受体基因 Gln223 Arg 的 GG 基因型组腰椎 2～4 的骨密度高于 GA 和 AA 基因型组，提示瘦素受体基因 Gln223 Arg 与青年女性峰值骨量相关。但该研究并未在绝经后骨质疏松组发现此相关性。而在 1430 名丹麦绝经后妇女(年龄在 60－84 岁)中进行的关于瘦素受体基因 Gln223Arg 的研究[31]显示，Gln223Arg 与股骨颈骨密度、髋骨总骨密度相关(p 值分别为 0.036 和 0.008)，且杂合子的股骨颈骨密度、髋骨总骨密度略低于纯合子。并且 Gln223Arg 还与腰椎骨折相关(OR = 1.76)。另一项在 592 名绝经后韩国妇女中进行的关于瘦素受体基因多态性的研究[32]则显示：瘦素受体 c. 1968 G > CC (L656A)多态性与股骨颈骨密度相关，并且 GG 基因型的骨密度高于 GC 和 CC 基因型组($P = 0.04$)。

在针对绝经后妇女的研究中发现，血清瘦素水平与骨密度呈正相关[33-36]，且有腰椎骨折的患者其血清瘦素水平低于无骨折患者[33]，血清瘦素水平与骨吸收指标 I 型胶原 C 末端肽(CTX)呈负相关，骨形成指标骨钙素(OC)呈正相关[36]。Jurimae J. 等人[37]针对 35 名年龄在 50－81 岁之间的绝经后妇女进行了长达 12 个月的研究，参与者坚持每周 2 次，每次 60min 的体格训练，结果发现纳入时的瘦素浓度和脂肪含量决定了全身以及股骨颈骨密度的丢失情况。

但也有部分研究认为瘦素水平与骨密度没有相关性，瘦素水平仅与体重指数 BMI 以及脂肪含量相关[38-41]。一项针对 555 名妇女的研究，其中(绝经前 = 261，绝经后 n = 294)平均年龄 49.5 +/－17.2 岁，发现血清瘦素水平与体重指数正相关，但与超声骨密度无相关性[39]。另一项针对 90 名(36 名骨质疏松症，30 名健康，24 名骨量减少)年龄在 53.45 +/－0.87 岁的绝经后妇女研究显示各组之间血清瘦素水平无显著差异，血清瘦素水平与 BMI 呈正相关性，但与骨密度无相关性[41]。

由于瘦素对糖、脂代谢以及骨代谢的多重调节作用，在关于瘦素与绝经后骨质疏松症的研究中，不可避免的受到了绝经后妇女体内其他代谢的干扰，因此可能导致上述研究结果的不一致。在今后的研究中需要更多分层设计的大样本流行病学调查来进一步了解瘦素与绝经后骨质疏松症的关系。

综上所述，无论从人体研究，动物实验还是体外研究中均提示：瘦素对骨代谢具有多重调节作用，瘦素可以通过对成骨细胞增殖、分化以及矿化等多方面影响骨形成，瘦素同时也可以通过调节成骨细胞 OPG/RANKL 基因的表达而影响破骨细胞功能。但现有研究尚无法具体说明瘦素对骨代谢的影响是促进骨吸收还是骨形成，因此极其有必要继续针对瘦素与骨代谢进行更加深入的探讨。

【参考文献】

[1] 袁广琪. 原发性骨质疏松症的诊断和防治[J]. 实用医技杂志, 2010(08): 737-738.
Yuan Guangqi. The diagnosis and treatment of primary osteoporosis [J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2010, 8: 737-738. (in Chinese)

[2] 张智海, 刘忠厚, 石少辉, 等. 中国大陆地区以-2.5SD 为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 1: 1-7 +24.
Zhang Zhihai, Liu Zhonghou, Shi Shaohui, et al. A retrospective literature study of osteoporosis incidence based on －2.5SD criteria in mainland China [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2015, 1: 1-7 +24. (in Chinese)

[3] Alexander IM. Pharmacotherapeutic management of osteoprosis and osteopenia [J]. The Nurse practitioner, 2009, 34(6): 30-40.

[4] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-32.

[5] Kaminski T, Smolinska N, Gajewska A, et al. Leptin and long form of leptin receptor genes expression in the hypothalamus and pituitary during the luteal phase and early pregnancy in pigs [J]. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society, 2006, 57(1): 95-108.

[6] Lin J, Barb CR, Matteri RL, et al. Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary and other tissues in the pig [J]. Domestic animal endocrinology, 2000, 19(1): 53-61.

[7] Morioka T, Asilmaz E, Hu J, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice [J]. The Journal of clinical investigation, 2007, 117(10): 2860-8.

[8] Huang W, Dedousis N, Bandi A, et al. Liver triglyceride secretion and lipid oxidative metabolism are rapidly altered by

leptin in vivo [J]. Endocrinology, 2006, 147(3):1480-7.

[9] Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system [J]. Cell, 2002, 111(3):305-17.

[10] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass [J]. Cell, 2000, 100(2):197-207.

[11] Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction [J]. Nature medicine, 1996, 2(5):585-9.

[12] Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization [J]. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2001, 16(8):1426-33.

[13] Lee YJ, Park JH, Ju SK, et al. Leptin receptor isoform expression in rat osteoblasts and their functional analysis [J]. FEBS letters, 2002, 528(1-3):43-7.

[14] Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases [J]. Jama, 2004, 292(4):490-5.

[15] Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2007, 92(12):4514-21.

[16] Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo [J]. The Journal of endocrinology, 2002, 175(2):405-15.

[17] Burguera B, Brunetto A, Garcia-Ocana A, et al. Leptin increases proliferation of human steosarcoma cells through activation of PI (3)-K and MAPK pathways [J]. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2006, 12(11): BR341-9.

[18] Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling [J]. Journal of cellular biochemistry, 2002, 85(4):825-36.

[19] Handschin AE, Trentz OA, Hemmi S, et al. Leptin increases extracellular matrix mineralization of human osteoblasts from heterotopic ossification and normal bone [J]. Annals of plastic surgery, 2007, 59(3):329-33.

[20] 李双庆，赵红莉，魏松全，等. Leptin 对人成骨细胞增殖和功能的影响[J]. 华西医大学报, 2001. 32(2): p. 240-242.
Li Shuangqing, Zhao Hongli, Wei Songquan, et al. The effect of leptin on proliferation and function of human osteoblast [J]. Journal of WCUMS, 2001. 32(2): 240-242. (in Chinese)

[21] 刘爱茹，董进. 瘦素对小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 增殖及 OPG/RANKL mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 08: 552-555.
Liu Airu, Dong Jing, Leptin effect on the proliferation and OPG/RANKL mRNA expression in MC3T3-E1 osteoblast of mice [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2008, 08: 552-555. (in Chinese)

[22] Lamghari M, Tavares L, Camboa N, et al. Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts [J]. Journal of cellular biochemistry, 2006, 98(5):1123-9.

[23] 李晓佳，魏松全，李双庆，等. 瘦素对成骨细胞骨保护蛋白 mRNA 表达的影响初探 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 04: 47-49 +37.
Li Xiaojia, Wei Songquan, Li Shaungqin, et al. Regulation of osteoprotegerin mRNA levels by leptin in human osteoblast-like cells [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2004, 4: 47-49 + 37. (in Chinese)

[24] Williams GA, Callon KE, Watson M, et al. Skeletal phenotype of the leptin receptor-deficient db/db mouse [J]. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2011, 26(8):1698-709.

[25] Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice [J]. Regulatory peptides, 2000, 92(1-3):73-8.

[26] Goldstone AP, Howard JK, Lord GM, et al. Leptin prevents the fall in plasma osteocalcin during starvation in male mice [J]. Biochemical and biophysical research communications, 2002, 295(2):475-81.

[27] Turner RT, Kalra SP, Wong CP, et al. Peripheral leptin regulates bone formation [J]. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2013, 28(1):22-34.

[28] Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, et al. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice [J]. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2005, 20(6):994-1001.

[29] Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats [J]. Endocrinology, 2001, 142(8):3546-53.

[30] 矫杰，孟迅吾，邢小平，等. 北京地区汉族妇女瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性和骨密度的关系. 中华内科杂志, 2004, 43(4):276-9.
Jiao Jie, Meng Xunwu, Xing Xiaoping, et al. Bone mineral density and leptin receptor polymorphism Gln223Arg in Han women in Beijing [J]. Zhonghua nei ke za zhi, 2004, 43(4): 276-9. (in Chinese)

[31] Fairbrother UL, Tanko LB, Walley AJ, et al. Leptin receptor genotype at Gln223Arg is associated with body composition, BMD, and vertebral fracture in postmenopausal Danish women [J]. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2007, 22(4):544-50.

[32] Lee HJ, Kim H, Ku SY, et al. Association between polymorphisms in leptin, leptin receptor, and beta-adrenergic receptor genes and bone mineral density in postmenopausal Korean women [J]. Menopause, 2014, 21(1):67-73.

[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 Unversity (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 differentiationprogram[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. Ostcogcnic 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 ostcoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (12):3666-3677.

[46] 刘大勇,郃勇,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)