

• 综述 •

miR 对骨质疏松骨代谢信号通路影响的研究进展

宋敏¹ 巩彦龙^{1*} 刘涛¹ 董万涛² 李清林¹ 孙定平¹ 周灵通¹

1. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院,甘肃兰州 730000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1195-06

摘要: miR 在骨骼发育、代谢过程中具有重要的生物学功能,能够调控骨细胞生长、分化和功能表达。正常机体中,骨代谢相关信号通路对维持骨骼正常生物学功能意义重大,miR 通过与骨代谢相关的多种信号通路调节成骨细胞/破骨细胞代谢,达到有利于机体的平衡状态。如果 miR 表达失调这种稳态就会失衡,相关信号通路被激活,导致相应的骨代谢疾病,如骨质疏松症。信号通路作为调控骨代谢的重要途径,不同信号通路机制之间存在一定的联系,但是大多数信号通路的确切机制还不明了,各通路之间的相互联系研究较少。随着表观遗传学的发展,miR 通过相关信号通路精密调控骨代谢的机制被逐步阐明。miR 与多种骨质疏松多种信号通路存在密切的关系,成为潜在的检测标志物和治疗靶点。研究 miR 参与调控骨质疏松骨代谢相关信号通路的机制,在骨质疏松的预防、诊治及预后意义重大。本文将从三个方面对近年来 miR 对骨质疏松症骨代谢相关信号通路的研究作以概述。

关键词: miR; 信号通路; 骨代谢; 骨质疏松

The research progress of the effect of miR on bone metabolism signal pathway in osteoporosis

SONG Min¹, GONG Yanlong¹, LIU Tao¹, DONG Wantao², LI Qinlin¹, SUN Dingping¹, ZHOU Lingtong¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Gansu 730000

2. Affiliated Hospital of Gansu TCM University, Gansu 730000, China

Corresponding author: GONG Yanlong, Email: 1096016311@qq.com

Abstract: miR plays an important biological role in skeletal development and metabolism. It regulates bone cell growth, differentiation, and functional expression. In the normal body, the signal pathway of bone metabolism is of great significance to the maintenance of normal biological function of the bone. miR regulates osteoblast/osteoblast metabolism through various signal pathways related to bone metabolism, which is beneficial to the balance of the body. If the of miR expression is imbalance, the related signal pathway is activated, leading to the corresponding bone metabolic diseases such as osteoporosis. Signal pathway is an important way of regulating bone metabolism. There are certain connections between different signal pathways. However, mechanism related to signal pathway is unclear and the related research is few. The mechanism of miR related signal pathways of precise control of bone metabolism has been gradually elucidated with the development of epigenetics. miR is closely related to a variety of osteoporosis signal pathways. It has become a potential detection markers and a therapeutic target. It is of great significance of the study the mechanism of miR-involved regulation of bone metabolism and related signaling pathways, and the prevention, diagnosis, and treatment of osteoporosis. This paper summarizes the research of miR in bone metabolism related signal pathway in osteoporosis in recent years from three aspects.

Key words: miR; Signal pathway; Bone metabolism; Osteoporosis

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种系统性、代谢性骨病,其特征是骨量下降和骨微结构破坏,是

遗传因素、环境因素等共同作用的慢性疾病。随着全球人口的老龄化,OP 在全球的发病率逐年增高,欧洲 50 岁以上人群中,男性发病率 5.9 ~ 7.2%,女性 19.1 ~ 23.5%^[1]。《2013 年中国骨质疏松骨折防治蓝皮书》指出:我国 50 岁以上人群中,OP 总患病率为 15.7%,随着老龄化进程加快,OP 发病率呈快

基金项目: 国家自然科学基金(81360554);甘肃省重点中医药现代制药工程研究院自立项目(YWW-2015049);甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室(BH2010-428)

* 通讯作者: 巩彦龙,Email: 1096016311@qq.com。

速增长态势。由于骨代谢失衡所导致的骨微结构完整性的破坏、正常骨生长和骨吸收之间的平衡代谢失调所引起^[2-3]。在骨质疏松症参与代谢动态平衡的细胞调控分化过程中,存在着多种信号通路,包括参与调节成骨细胞分化、调节破骨细胞分化及钙信号等。1993 年 Lee 等^[4]利用遗传分析的方法在秀丽隐杆线虫中发现第一个 22 个核苷酸的小分子非编码 RNA-lin-4 开始, microRNA (miRNA 或 miR) 被带入了研究领域,但直到 2003 年以后,这种小 RNA 分子的多样性和广泛性才被揭示出来^[5]。研究表明, miR 在 OP 发生、发展、变化过程中发挥重要的作用^[6],参与调控 OP 发生相关的细胞、细胞因子、信号通路等。随着研究的不断进展,对 miR 调控的骨代谢相关研究从量的表象变化已经逐渐过渡到作用机制,进入了更深一步的研究。miR 与多种骨质疏松多种信号通路存在密切的关系,成为潜在的检测标志物和治疗靶向点。本文将从三个方面对近年来 miR 对骨质疏松症骨代谢相关信号通路的调控作用以概述。

1 miR 与成骨细胞分化相关信号通路

骨髓间充质干细胞 (bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMMSCs) 是来源于骨髓的一种多能潜能干细胞,研究表明 BMMSCs 向成骨细胞分化的过程中存在多种信号通路共同参与成骨细胞分化的调控过程^[7]。目前研究较多^[8-9]的调节成骨分化的有 Wnt 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、BMPs/TGF- β 信号通路、Notch 信号通路、IGF₁/ET₁ 信号通路、Hedgehog 信号通路等;并且 miR 已被指出在信号通路参与成骨细胞过程中起重要的调控作用^[10]。随着 miR 成为研究热点,致力于骨代谢领域的学者们已经研究发现了多个 miR,在骨代谢过程中的作用功不可没。

1.1 miR 与 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路与 miR 是胚胎的发育过程及维持机体稳态的关键调节器,Wnt 信号参与生物过程中细胞增殖、分化、衰老及死亡^[11]。由于 19 种不同的 Wnts 和 10 种类型的 Frizzled 受体,表达具有时间和空间的复杂性,与人类多种疾病,包括骨质疏松症、癌症等^[12]。Wnt/ β -catenin 信号通路是调控成骨细胞分化和骨基质形成的关键途径,Wnt/ β -catenin 拮抗剂可以抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,为 POP 的治疗提供一种新的途径^[13]。大部分 Wnt 信号能被 miR 调控。在动物细胞中,miR 微调基因主要是对

其配对的 3'UTR 蛋白 miR 的表达,抑制靶 miR 的翻译和诱导靶向降解^[14]。

Shi 等研究证明^[15] miR-199a-5p 在糖皮质激素对成骨细胞增殖抑制 (GCS) 而引起的激素性骨质疏松症中可能发挥重要的作用,其机制是通过调节 Wnt 信号通路抑制成骨细胞的增殖。研究发现 miR-141-3p 作为 Wnt 靶目标反过来抑制 Wnt 信号,此外 miR-141-3p 通过阻滞细胞 G1 期而抑制人类基质干细胞 (hMSC) 的增殖;miR-141-3p 通过降低碱性磷酸酶活性、基因表达及阻止体外形成矿化基质,而抑制 hMSC 细胞向成骨细胞分化^[16]。Wnt 信号通路作为经典的信号通路,miR 对其的调控具有多途径、时间性和空间性特征。

1.2 miR 与 PI3K-Akt 信号通路

PI3K-Akt 信号通路是骨代谢过程中的重要信号通路。Liu 等^[17]在体外培养的 BMSCs 检测到 miR-210 的表达,随着时间的推移 miR-210 能明显促进血管内皮生长因子 (VEGF) 的活性,抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ) 的表达和增加 ALP、osterix 的表达,表明在体外 miRNA-21 抑制脂肪细胞的分化和促进 BMSCs 向成骨细胞的分化,以及促进雌二醇 (E2) 通过 PI3K/Akt 信号诱导 VEGF 在成骨细胞的表达。Zhu 等^[18]利用 miR 芯片研究表明,高血糖条件下骨髓间充质干细胞 miR-32-5p 的表达下调并且通过 PTEN 介导抑制 PI3K/Akt 信号进而干扰细胞周期进程。也有研究证明高糖条件下 miR-378 表达减少通过靶向调节 CASP3 和激活 PI3K/Akt 通路抑制成骨细胞分化^[19]。Zhao 等发现^[20]过表达的 miR-214 促进破骨细胞分化,反之亦然;进一步发现 miR-214 的功能是通过调控 PI3K/Akt 信号通路上的靶目标磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 实现的;破骨细胞特异的 miR-214 转基因小鼠 (OC-TG214) 体内 PTEN 水平下调,导致破骨细胞活性增加及骨密度减少。此外,研究发现 miR-216a 通过 c-Cbl 调节 PI3K/Akt 信号,从而调控成骨细胞分化^[21]。

1.3 miR 与 BMPs/TGF- β 信号通路

BMPs/TGF- β 信号通路的异常会造成骨相关的疾病,如骨质疏松症等。研究表明^[22] miR-20a 通过 BMP/TGF- β 信号促进成骨细胞分化,成骨细胞分化过程中内源性 miR-20a 表达增加而基因 Bambi 和 Crim1 表达下调,同时成骨细胞调节的 BMP2、BMP4、RUNX2、OSX 的表达升高,而脂肪细胞标记

的 PPAR γ 在成骨细胞表达降低,表明 miR-20a 调控成骨细胞分化中起着重要的作用。在一项去卵巢大鼠牙槽骨形成和骨再吸收研究中^[23],增加山药提取物的量治疗 12 周后,牙槽骨中 rno-mir-20b-5p 和 rno-mir-23b-3p 表达增加,会导致靶基因 TGFBR2/BMPR2、Smad3/4/5 的表达下调,进而抑制 BMPs/TGF- β 信号通路,导致成骨减少。miR 调控 BMPs/TGF- β 信号诱导成骨细胞分化和矿化作用,在将来治疗骨质疏松症时具有重要临床意义。Kushwaha 等^[24]研究表明 BMPs/TGF- β 是 Runx2 表达的主要信号通路,miR-874-3p 能抑制 HDAC1 的表达而增强 Runx2 的转录活性,进而诱导成骨细胞分化和矿化作用,在体内这种调节能显著增加成骨矿化,逆转卵巢切除引起的骨质流失,并增加骨强度。也有研究表明^[25] miR-17-92 家族在多种疾病中能调控 TGF- β 信号通路。

1.4 miR 与 Notch 信号通路

Notch 信号通路影响细胞正常形态发生的多个过程,是骨骼发育和骨骼细胞活性的关键,Notch 信号通路的失调影响人类骨骼相关的疾病包括骨质疏松症等^[26]。Azizidoost 等以关键词为 Notch 信号、骨髓造血干细胞、miR,运用 PubMed 数据库检索 2000 年至 2013 年文献,结果发现 miR-128 和 miR-30 与 Notch 信号通路相关最大^[27]。Bae 等研究表明,miR-34 在成骨细胞分化期间明显诱导 BMP2,在成骨细胞中 miR-34 以非细胞自主方式直接影响其表达的靶目标 Notch 信号通路(包括 Notch1、Notch2 及 Jag1)从而影响了破骨细胞的分化,此外,miR-34c-mediated 转录后调控成骨细胞中的 Notch 信号可能与骨肉瘤发病机制相关^[28]。Chen 等实验验证^[29] miR-34a 对 JAG1(Notch 1 信号通路的一个配体)的表达有促进作用,成骨细胞分化成人骨髓间充质干细胞(hMSC)过程中 miR-34a 表达上调。

1.5 miR 与 IGF $_1$ /ET $_1$ 信号通路

成骨细胞可表达 IGF-I 因子,IGF-I 促进成骨细胞前体向成骨细胞分化,并促进成熟成骨细胞分泌骨胶原等物质,降低 IGF-I 与人和小鼠的低骨量相关。miR-29 和 miR-365 的表达在成骨细胞分化为 B6 和 C3H 细胞的期间上调,长 3'UTR 在 IGF1 表达差异机制可能是 B6(相对于 C3H 细胞)细胞对 IGF-I 调节增强^[30]。miR-29 家族是细胞外基质合成的负调控因子,因此可以通过抑制 miR-29 活性增加细胞外基质(ECM)产生,抑制 miR-29a 则 IGF1 和 TGF β 1 基因表达增加^[31]。上述实验结果表明,miR

调控的 IGF $_1$ /ET $_1$ 信号与骨量相关。

1.6 miR 与 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 信号通路,可促进 BMMSCs 向成骨细胞分化及成骨细胞增殖,靶向调控 Hedgehog 通路可能逆转成骨细胞数量减少导致的骨量丢失^[32]。抑制 Hedgehog 信号可对抗骨质疏松的发展。miR 突变可能会影响机体发育,成为发育缺陷性疾病罕见病因。Koufaris 等^[33]研究表明 miR-873 和 miR-876 在颅面畸形尤其是巨颅患者意义重大,miR-873 调控的 Hedgehog 信号通路,在颅面骨分化和形成起重要作用。Hedgehog 信号是成骨细胞分化的负调节因子,研究发现其机制是通过抑制 RNA 与 MSI1 结合,进而抑制 miR-148 家族(例如 miR-148b)在 Wnt1 的表达^[34]。可见深入研究 miR 调控 Hedgehog 信号通路机制,在将来能提高骨质疏松的治疗效果。

2 miR 与破骨细胞分化相关信号通路

参与调节破骨细胞分化的信号通路^[35]主要有 OPG-RANKL-RANK 通路、NF- κ B 通路、MAPK 通路、Scr 途径等,这些信号通路在骨代谢即骨的生成及吸收失衡过程中发挥重要的作用,miR 在多种信号通路调控破骨细胞分化的具体机制中都发挥了重要作用。

2.1 miRNA 与 RANK/RANKL/OPG 信号通路

骨重构与 RANK/RANKL/OPG 系统密切相关,激素、细胞因子、生长因子等因素通过作用于 RANK/RANKL/OPG 信号通路而影响骨代谢,RANK 过度表达则出现破骨细胞数量增加,骨吸收速度大于骨生成速度^[36]。

Sugatani T 等^[37]研究发现,RANKL 受体激活 NF- κ B 诱导的破骨细胞受 miR-21 调控,miRNA-21 表达被确定为 RANKL 诱导的破骨细胞形成的一个信号,并且使程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)蛋白水平下调;降低 PDCD4 活性而抑制 c-fos(破骨细胞特异的下游靶基因关键转录因子)表达;RANKL 诱导的 c-fos 基因表达上调 miR-21,miR-21 还可通过影响 RANKL/OPG 的平衡削弱成熟破骨细胞的活性^[38]。miR-503 在绝经后骨质疏松中起着重要作用。Chen 等^[39]研究表明在 CD14(+) PBMCs 细胞中过表达的 miR-503 抑制 RANKL 诱导的破骨细胞的活性;RANKL 与靶目标 miR-503 结合,诱导破骨细胞的分化。Ge 等^[40]研究证实 miR-31 能激活 runx2-mir-31-satb2 环路,导致 RANKL/OPG 和 RANKL/RANK 比率降低进而使破骨细胞失活和抑

制骨基质重塑。绝经后骨质疏松症患者 miRNA-218 低表达,激活 RANKL 刺激破骨细胞前体形成破骨细胞,研究^[41]揭示了 miR-218 抑制 p38mapk-c-fos-nfatc1 环路为破骨细胞和骨吸收的负调节因子。RANK/RANKL/OPG 系统是运动影响骨代谢的主要途径并且与免疫系统相关,因此 miR 通过 RANK/RANKL/OPG 信号通路对破骨细胞的调控具有复杂性,是多种因素共同作用的结果。

2.2 miRNA 与 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 活化是成熟破骨细胞存活和发挥功能的重要调节因子,雌激素及细胞因子与受体结合能抑制 NF- κ B 的表达,使 NF- κ B 维持在一个正常的水平,这有利于成骨细胞的增殖分化,OP 雌激素及其受体缺乏,使 NF- κ B 活化而抑制了成骨细胞的增殖和分化。Dela Rica L 等^[42]从来源于人主要单核细胞分析在破骨细胞分化过程中 miR 表达的变化,显示 miR-212/132 簇和 miR-99b/let-7e/125a 簇迅速上调,这些 miR 的耗竭抑制破骨细胞的分化;首次发现这两个 miR 簇直接调控 NF- κ B 通路。Liao 等^[43]发现过多的 TNF- α 和活性氧引起雌激素缺乏导致 NF- κ B 信号通路上 miR-705 和 miR-3077-5p 上调,并通过 3'UTR 的靶基因 HOXA10 和 RUNX2 mRNA 抑制骨髓间充质干细胞分化和促进脂肪细胞分化。大量 miR 发现在失调的 ZFP36L2 和 KLF13, β IL-2RG、TGF- β 1 和 CD74 失调介导的免疫变化与雌激素缺乏相互作用引起 NF- κ B 的功能失调,引起骨代谢异常^[44]。

2.3 miR 与 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogenactivated protein kinases, MAPKs)受到信号分子刺激后发生磷酸化而活化,活化的 MAPK 参与细胞多种生理过程。MAPK 信号通路包括三种主要激酶 MAP3K、MAPKK 和 MAPK;主要包括 ERK1/2 通路、JNK 通路、P38 通路和 ERK5 通路。miR-205 已被证实参与成骨过程,miR-205 通过 ERK 和 p38 MAPK 磷酸化,对骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化具有负调控作用^[45]。Tan 等^[46]在 hBM-MSCs 和汗腺样细胞(sweat gland-like cells) microRNA 差异表达谱的研究中,发现在 MAPK/Erk、Wnt/ β -Catenin、EDA/EDAR、NF- κ B 信号通路有 18 个 miR 的表达发生了变化,其中以 miR-146a-5p、miR-6812-5p 的变化最明显。

3 miR 与钙信号相关信号通路

游离的钙离子在细胞内是重要的第二信使,参

与调控细胞的增殖、分化、运动、凋亡等各个生理病理过程。钙离子可通过激活细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、钙调蛋白激酶 II(CaMK II)和环单磷酸腺苷(cAMP)等多种钙依赖蛋白参与骨形成。ERK1/2 参与成骨细胞增殖、分化、凋亡的每个环节,对于骨形成极为重。有研究^[47]表明 miR-494 在钙离子激活 ERK1/2 信号表达明显上调,抑制 BMP-2 诱导 C2C12 向成骨细胞分化,并下调 Osx mRNA,表明 miR-494 能负向调控成骨细胞的成熟。Wang 等^[48]研究表明 miRNA-29a 能调节 Wnt 信号的多种成分(主要包括 Wnt-3a、糖原合成酶激酶-3 β 和 β -catenin),Wnt 信号激活抑制 DKK-1、Akt、ERK 的磷酸化,进一步抑制骨组织中成骨因子 Runx2 和胰岛素样生长因子 1 的表达。也有研究^[49]表明在 hBM-MSCs 分化过程中 miR-138 下调影响整合素/FAK/ERK 信号转导而抑制黏着斑激酶成骨作用。钙离子与钙调蛋白(CaM)结合后激活钙调蛋白激酶 II,可通过 CaMK II-NF-ATc 信号通路促进成骨过程。miR 通过调控 CaMK II-NF-ATc 信号通路,在骨质疏松骨代谢过程中发挥重要作用。

4 展望

骨代谢包括骨形成和骨吸收,成骨细胞和破骨细胞是该过程的重要功能细胞,是保持骨平衡、维持正常骨量的关键。这种平衡关系被打破,就会导致骨代谢疾病,常见的如骨质疏松症等。对骨代谢的研究,是骨质疏松症病因研究的重要基础。骨代谢调控机制复杂,包括信号通路、细胞、细胞因子、激素等。信号通路作为调控骨代谢的重要途径,不同信号通路机制之间存在一定的联系,共同作用从而调节成骨细胞分化、破骨细胞分化,但是大多数信号通路的确切机制还不明了,各通路之间的相互联系研究较少,需要我们进一步深入探讨。

随着表观遗传学的发展,miR 通过相关信号通路精密调控骨代谢被带进了研究领域。miR 作为小分子非编码 RNA,在调控骨细胞分化、维持骨细胞功能、维持骨形成/骨吸收平衡方面起着重要作用。随着对 miR 功能的深入研究,发现 miR 的表达异常、会影响靶 mRNA 亲和力,增加骨质疏松的易感性。miR 作为新的生物学标记,调控骨代谢相关信号通路的机制复杂;又因为骨质疏松症是遗传因素与环境因素共同作用的结果,所以在研究遗传因素的同时又避免不了环境因素的影响。阐明 miR 调控信号通路而影响骨代谢的机制,将在临床中靶向

治疗骨质疏松症提供理论依据。

【参 考 文 献】

- [1] E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergård, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden [J]. Archives of Osteoporosis, 2013, 11(8): 136.
- [2] Ferrari SL. Osteoporosis: a complex disorder of aging with multiple genetic and environmental determinants [J]. World Rev Nutr Diet, 2005, 95: 35-51.
- [3] 张萌萌. 中国老年学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(11): 1263-1272.
Zhang Mengmeng. Osteoporosis Committee of China Gerontological Society bone metabolic biochemical index clinical application expert consensus [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(11): 1263-1272. (in Chinese)
- [4] Lee RC, Feinbaum RI, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes smallRNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [5] Pourrajab F, Vakili Zarch A, Hekmatimoghaddam S, et al. MicroRNAs: easy and potent targets in optimizing therapeutic methods in reparative angiogenesis [J]. Cell. Mol, 2015, (19), 12: 2702-2714.
- [6] 周明旺, 郭铁峰, 李盛华, 等. 微小 RNA (miRNA) 对骨组织代谢影响的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(1): 84-90.
Zhou Mingwang, Guo Tiefen, Li Shenghua, et al. Advances in research on the effects of miRNA on bone metabolism [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(1): 84-90. (in Chinese)
- [7] 潘京华, 黄浩, 查振刚. 间充质干细胞向成骨细胞分化中的 Wnt 信号通路 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 30(40): 7144-7149.
Pan Jinghua, Huang Hao, Cha Zhenggang. Wnt signaling pathway in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 30(40): 7144-7149. (in Chinese)
- [8] Sung-Ho Kook, Jung Sun Heo, Jeong-Chae Lee. Crucial roles of canonical Runx2-dependent pathway on Wnt1-induced osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2015, 402(1-2): 213-223.
- [9] Je HJ, Ju Ri P, Eun-Sun J, et al. Adipose tissue-derived stem cells in the ovariectomy-induced postmenopausal osteoporosis rat model [J]. Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2015, 12(1): 28-36.
- [10] Eskildsen T, Taipaleenmaki H, Stenvang J, et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(15): 6139-44.
- [11] Kim W, Kim M, Jho E, et al. Wnt/beta-catenin signalling: from plasma membrane to nucleus. Biochem [J]. 2013, 450(1): 9-21.
- [12] Kim M, Jho E. Cross-talk between Wnt/ β -catenin and Hippo signaling pathways: a brief review. BMB Reports [J], 2014, 47(10): 540-545.
- [13] Wolski H, Drwiska-Matelska N, Seremak-Mrozikiewicz A, et al. The role of Wnt/ β -catenin pathway and LRP5 protein in metabolism of bone tissue and osteoporosis etiology [J]. Ginek Pol, 2015, 86(4): 311-4.
- [14] Song JL, Nigam P, Tektas SS, et al. microRNA regulation of Wnt signaling pathways in development and disease [J]. Cell Signal, 2015, 27(7): 1380-91.
- [15] Shi C, Huang P, Kang H, et al. Glucocorticoid inhibits cell proliferation in differentiating osteoblasts by microRNA-499a targeting of WNT signaling [J]. J Mol Endocrinol, 2015, 54(3): 325-37.
- [16] Qiu W, Kassem M, et al. miR-141-3p inhibits human stromal (mesenchymal) stem cell proliferation and differentiation [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(9): 2114-21.
- [17] Liu XD, Cai F, Liu L, et al. MicroRNA-210 is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promotion of VEGF expression and osteoblast differentiation [J]. Biol Chem, 2015, 396(4): 339-47.
- [18] Zhu G, Chai J, Ma L, et al. Downregulated microRNA-32 expression induced by high glucose inhibits cell cycle progression via PTEN upregulation and Akt inactivation in bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun [J], 2013, 433(4): 526-31.
- [19] You L, Gu W, Chen L, et al. MiR-378 overexpression attenuates high glucose-suppressed osteogenic differentiation through targeting CASP3 and activating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 7249-61.
- [20] Zhao C, Sun W, Zhang P, et al. miR-214 promotes osteoclastogenesis by targeting Pten/PI3k/Akt pathway [J]. RNA Biol, 2015, 12(3): 343-53.
- [21] Li H, Li T, Fan J, Li T, et al. miR-216a rescues dexamethasone suppression of osteogenesis, promotes osteoblast differentiation and enhances bone formation, by regulating c-Cbl-mediated PI3K/AKT pathway [J]. Cell Death Differ, 2015, 22(12): 1935-45.
- [22] Zhang JF, Fu WM, He ML, et al. MiRNA-20a promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by co-regulating BMP signaling [J]. RNA Biol, 2011, 8(5): 829-38.
- [23] Zhang Z, Song C, Zhang F, et al. Rhizoma Dioscoreae Extract Protects against Alveolar Bone Loss in Ovariectomized Rats via microRNAs Regulation [J]. Nutrients, 2015, 7(2): 1333-1351.
- [24] Kushwaha P, Khedgikar V, Sharma D, et al. MicroRNA 874-3p Exerts Skeletal Anabolic Effects Epigenetically during Weaning by Suppressing Hdac1 Expression [J]. J Biol Chem, 2016 Feb 19; 291(8): 3959-66.
- [25] Mestdagh P, Boström AK, Impens F, et al. The miR-17-92 microRNA cluster regulates multiple components of the TGF- β pathway in neuroblastoma [J]. Mol Cell, 2010, 40(5): 762-73.
- [26] Zanolini S, Canalis E, et al. Notch signaling in skeletal health and

- disease[J]. *Eur J Endocrinol* 2013, 168(6): 95-103.
- [27] Azizidoost S, Bavarsad MS, Bavarsad MS, et al. The role of notch signaling in bone marrow niche[J]. *Hematology* 2015, 20(2): 93-103.
- [28] 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.
- [29] Chen L, Holmström K, Qiu W, et al. MicroRNA-34a inhibits osteoblast differentiation and in vivo bone formation of human stromal stem cells[J]. *Stem Cells* 2014, 32(4): 902-12.
- [30] Smith SS, Kessler CB, Shenoy V, et al. IGF-I 3' untranslated region: strain-specific polymorphisms and motifs regulating IGF-I in osteoblasts[J]. *Endocrinology* 2013, 154(1): 253-62.
- [31] James EN, Delany AM, Nair LS. Post-transcriptional regulation in osteoblasts using localized delivery of miR-29a inhibitor from nanofibers to enhance extracellular matrix deposition[J]. *Acta Biomater* 2014, 10(8): 3571-80.
- [32] Luo M, Huang HX, Huang H, et al. Hedgehog signaling pathway and osteoporosis[J]. *Zhongguo Gu Shang* 2014, 27(2): 169-72.
- [33] Koufaris C, Papagregoriou G, Kousoulidou L, et al. Haploinsufficiency of the miR-873/miR-876 microRNA cluster is associated with craniofacial abnormalities[J]. *Gene* 2015, 561(1): 95-100.
- [34] Hong IS, Lee HY, Choi SW, et al. The effects of hedgehog on RNA binding protein Msi1 during the osteogenic differentiation of human cord blood-derived mesenchymal stem cells[J]. *Bone* 2013, 56(2): 416-25.
- [35] Sunny O, Abarikwu. Anti-inflammatory effects of kolaviron modulate the expressions of inflammatory marker genes, inhibit transcription factors ERK1/2, p-JNK, NF-κB, and activate Akt expressions in the 93RS2 Sertoli cell lines[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2015, 401(1-2): 197-208.
- [36] Tu P, Duan P, Zhang RS, et al. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women[J]. *Osteoporos Int* 2015, 26(1): 179-85.
- [37] Sugatani T, Vacher J, Hruska KA, et al. A microRNA expression signature of osteoclastogenesis[J]. *Blood* 2011, 117(13): 3648-57.
- [38] Pitari MR, Rossi M, Amodio N, et al. Inhibition of miR-21 restores RANKL/OPG ratio in multiple myeloma-derived bone marrow stromal cells and impairs the resorbing activity of mature osteoclasts[J]. *Oncotarget* 2015, 6(29): 27343-58.
- [39] Chen C, Cheng P, Xie H, et al. MiR-503 regulates osteoclastogenesis via targeting RANK[J]. *J Bone Miner Res* 2014, 29(2): 338-47.
- [40] Ge J, Guo S, Fu Y, et al. Dental Follicle Cells Participate in Tooth Eruption via the RUNX2-MiR-31-SATB2 Loop. [J]. *J Dent Res* 2015, 94(7): 936-44.
- [41] Qu B, Xia X, Yan M, et al. miR-218 is involved in the negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by partial suppression of p38MAPK-c-Fos-NFATc1 signaling: Potential role for osteopenic diseases[J]. *Exp Cell Res* 2015, 338(1): 89-96.
- [42] De la Rica L, García-Gómez A, Comet NR, et al. NF-κB-direct activation of microRNAs with repressive effects on monocyte-specific genes is critical for osteoclast differentiation[J]. *Genome Biol* 2015, 16(16): 2-17.
- [43] Liao L, Yang X, Su X, et al. Redundant miR-3077-5p and miR-705 mediate the shift of mesenchymal stem cell lineage commitment to adipocyte in osteoporosis bone marrow[J]. *Cell Death & Disease* 2013; 4(4): e600-611.
- [44] Ma M, Luo S, Chen X, et al. Immune system-related differentially expressed genes, transcription factors and microRNAs in post-menopausal females with osteopenia[J]. *Scand J Immunol* 2015, 81(3): 214-20.
- [45] Hu N, Feng C, Jiang Y, et al. Regulative Effect of Mir-205 on Osteogenic Differentiation of Bone Mesenchymal Stem Cells (BMSCs): Possible Role of SATB2/Runx2 and ERK/MAPK Pathway[J]. *Int J Mol Sci* 2015, 16(5): 10491-506.
- [46] Tan Z, Chen Y, Zhao H, et al. Differential expression profile of microRNAs between human bone marrow mesenchymal stem cells and sweat gland-like cells[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015, 95(32): 2626-9.
- [47] Mosakhani N, Pazzaglia L, Benassi MS, et al. MicroRNA expression profiles in metastatic and non-metastatic giant cell tumor of bone[J]. *Histol Histopathol* 2013, 28(5): 671-8.
- [48] Wang FS, Chuang PC, Lin CL, et al. MicroRNA-29a protects against glucocorticoid-induced Bone loss and fragility in rats by orchestrating bone acquisition and resorption. *Arthritis Rheum* 2013, 65(6): 1530-40.
- [49] Van Wijnen AJ, van de Peppel J, van Leeuwen JP, et al. MicroRNA functions in osteogenesis and dysfunctions in osteoporosis[J]. *Curr Osteoporos Rep* 2013, 12(2): 72-82.

(收稿日期: 2016-04-12; 修回日期: 2016-06-18)