

分子信号通路在骨质疏松症发生机制中的研究进展

闫慧明^{1*} 郭静² 安燕¹ 张雪¹

1. 包头医学院第二附属医院风湿免疫科, 内蒙古 包头 014030

2. 包头市中心医院, 内蒙古 包头 014040

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 10-1336-05

摘要: 目的 骨质疏松症正成为影响老年人健康的老年疾病之一, 主要原因是骨吸收大于骨形成, 成骨细胞数量减少和活性下降。目前研究重点主要通过调节骨合成代谢的信号传导通路, 抑制破骨细胞骨吸收, 降低骨转换以达到减少骨量丢失。本文总结了骨代谢相关调控通路, 包括 MAPK 信号转导途径、Notch 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号途径、BMPs 信号通路、PPAR- γ 信号通路、TGF- β 信号通路和 Hedgehog 信号转导途径。多个信号通路相互交叉, 共同参与通路中相关因子的调节, 通过激活或抑制一些关键环节的细胞因子, 在骨代谢过程中发挥了主要作用。

关键词: 骨质疏松症; 信号通路; 进展, 机制

Research progress in molecular signaling pathways on the pathogenesis of osteoporosis YAN Huming¹, GUO Jing², AN Yan¹, ZHANG Xue¹

1. Department of Rheumatology, Baotou Medical College Second Affiliated Hospital

2. Baotou Central Hospital, Baotou, Inner Mongolia, 014030

Corresponding author: Corresponding author: YAN Huming, Email: 15848649068@126.com

Abstract: Osteoporosis is becoming one of the major diseases in old age. It affects the health of the elderly, and was caused by greater bone absorption than bone formation. Current research is focused on regulating bone anabolic signal transduction pathways, inhibiting osteoclast bone absorption, and reduce bone remodeling to reduce bone loss. This article summarizes bone metabolism related regulation pathways, including the MAPK signal transduction pathways, Notch signal pathway, Wnt/ β -catenin signaling pathways, BMPs signaling pathways, PPAR- γ signaling pathways, TGF- β signaling pathways and Hedgehog signal transduction pathways. Multiple signaling pathways cross each other, participate in the regulation of relevant factors in the pathways, through activating or inhibiting cytokines at some key links, and play a major role in bone metabolism.

Key words: osteoporosis; signaling pathways; mechanism; progress

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种多病因引起的, 以骨量减少, 骨组织微观结构退化, 骨脆性增加和骨的力学性能下降为特征的骨退行性慢性代谢性疾病。我国已将骨质疏松列为 3 大重点攻关研究的老年疾病之一^[1]。骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的过程由多个信号通路介导调控。目前认为主要调节骨合成代谢的信号传导通路有 MAPK 信号转导途径、Notch 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号途径、BMPs 信号通路、PPAR- γ 信号通路、TGF- β 信号通路、Hedgehog 信号转导途径, 现将主要通路作一总结。

1 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是广泛存在于真核细胞生物中的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路是 MAPK 中的一种。ERK 信号通路的主要途径是从 ERK1/ERK2 传递到 ERK, 进而磷酸化不同的靶蛋白, 对细胞的增殖、分化进行调控, 进而发挥相应的生物作用^[2]。ERK5 信号通路在维持骨代谢平衡方面具有重要作用, 在细胞外能对各种信号刺激, 如细胞外基质-整合蛋白的结合及机械负荷的刺激等作出反应, 起到一个细胞内外信号导线的作用^[3]; 在细胞内可以促进单核-巨噬细胞系统 (MSCs) 向成骨细胞分化, 对细胞核因子 β 受

*通讯作者: 闫慧明, Email: 15848649068@126.com

体活化因子配体(RANKL)和骨保护素(OPG)的表达条件有着重要作用,并且抑制转录因子 Runx2 mRNA 的表达。抑制 ERK 信号通路可以抑制的 OPG 表达以及降低 RANKL/OPG 的比值^[4]。ERK 信号通路可增强成骨细胞表面表达转录因子 Runx2 mRNA,减少骨吸收,升高骨密度^[5]。

ERK5 可能是通过参与调节 SGK 的活性,调控 G1/S 期细胞增殖。碳酸化 SGK 基因组中的 78 号丝氨酸激活 ERKS, ERKS 是细胞生长因子促使细胞进入 S 的关键靶点。而细胞周期蛋白(Cylin)D1 是细胞增殖过程中的关键调控节点^[6]。ERK 将外界刺激信号传递至细胞核,细胞通过分泌细胞因子如转化生长因子(TGF-1)、前列腺素 E₂ 等,可调控骨骼胶原合成、骨细胞增殖与分化。而 ERK1/2 又可继续激活成骨细胞分化的关键性调控因子成骨转录因子 Runx-2 的基因转录和蛋白表达。Runx-2 再促进成骨相关基因碱性磷酸酶、骨钙蛋白(osteocalcin, OCN)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等的表达^[7]。

2 Notch 信号通路

Notch 在成骨细胞分化过程的早期阶段表达时抑制成骨细胞向成熟成骨细胞表型和成骨细胞功能发展,从而抑制骨形成和骨吸收。骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG),核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)和核因子 κ B 受体活化因子配体(ligand of receptor activator of nuclear factor kappa B, RANKL)在骨代谢的调节中发挥着重要的作用,OPG 是 RANKL 的受体,二者结合后主要抑制破骨细胞的成熟分化及骨基质的吸收。RANK 介导的信号是成骨细胞分化、活化的关键阀门之一,是 RANKL 又一受体,RANK 主要通过破骨细胞及其前体细胞表面与 RANKL 结合,进而发挥促进破骨细胞的分化、成熟并阻止破骨细胞迅速凋亡的作用;OPG 与 RANKL 分别作用于成骨和破骨,OPG 可通过竞争性结合 RANK,使成骨细胞生成相对地减少^[8]。RANKL 是调控骨吸收的关键细胞因子,在免疫与骨骼系统的相互交叉对维持骨代谢轴动态平衡起着重要的作用。在骨细胞、增生的软骨细胞等细胞中高度表达,RANKL 在成骨细胞高尔基体中大量储存,对破骨细胞的分化成熟和骨吸收主要作用于下游效应^[9]。OPG 具有抑制骨吸收、增加骨密度、面积和骨强度的关键细胞因子。其主要功能是竞争性的阻断 RANKL 与其功

能性受体 RANK 结合,并形成 OPG/RANKL/RANK 系统,从而封闭成骨细胞诱导的破骨细胞前体细胞分化与融合,并调控破骨细胞的生成、分化、成熟与凋亡,影响其生理功能发挥^[10-12]。OPG 可使 RANKL 保持在胞内,减少其释放至胞膜及胞外^[13]。二者结合后发挥破骨细胞分化的作用,促进骨基质的吸收。

Notch 通过诱导成骨细胞中骨保护素的表达来抑制破骨细胞形成和骨吸收^[14]。抑制 Notch1 的活性可以降低 BMP9 诱导的间充质干细胞的成骨分化,Notch1 在 BMP9 诱导细胞成骨分化中发挥着重要的作用。结果显示,抑制 Notch1 的活性可以降低 BMP9 诱导的 iMEFs 细胞的 ALP 活性,钙盐沉积以及晚期成骨标志物 OPN 和 OCN 的表达;抑制 Notch1 的活性可以导致 BMP9 诱导形成的骨块骨小梁明显减少且不成熟,增加了软骨形成,降低了骨形成的成熟程度^[15]。Notch 信号转导通路也可能参与 BMPs 对成骨细胞的分化,并且与 Smads 通路有一定的交叉^[16]。研究表明 BMP2 可以在转录水平活化 JNK,而 JNK 能改变骨钙素的 mRNA 水平,刺激骨钙素的表达,从而诱导成骨细胞分化^[17]。

3 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 通路具有调节成骨细胞和破骨细胞分化的双重作用。Wnt/ β -catenin 信号通路在成骨细胞的分化、增殖和凋亡过程中起重要的调控作用。研究发现,在人类及鼠类体内 Wnt 信号通路在维持骨代谢方面具有一系列复杂的作用。Wnt 信号通路作用的关键蛋白- β -catenin,存在于细胞质内。Wnt 蛋白通过自分泌或旁分泌方式与位于细胞膜上的 Frizzled 蛋白和共同受体(LRP5/LRP6)相结合,将信号传导至细胞质中,细胞质中的 β -Catenin 转运到细胞核,和转录因子 LEF/TCF 蛋白通过经典的 Wnt/ β -Catenin 信号通路,调控下游基因 c-myc、Cyclin D1、PPAR γ 等的转录表达。分泌 OPG,进而促进骨的形成^[18]。

Wnt 蛋白是特异性间充质细胞系中的重要调节因子,促进间充质干细胞向成骨细胞分化。但其分子机制尚不明确^[19]。Wnt/ β -catenin 信号通路受细胞内外一系列小分子蛋白的调控,钙黏蛋白(Cad)是一种钙依赖分子黏附蛋白,N Cad 是其中一亚型,成骨细胞生长过程中的产物蛋白,在成骨细胞黏附及分化中起重要作用,钙黏蛋白(Cad)超表达 N Cad 可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,造成成骨细胞功能

障碍,骨形成减少抑制 β -catenin 蛋白或敲除 β -catenin 基因可以造成成骨细胞分化不全, I 型胶原和骨钙素含量降低,从而影响骨组织的形成和矿化^[20];抑制 Axin 复合体对 β -catenin 的降解,使之可进入到核内与 TCF 结合,继而激活靶基因的转录和表达。

成骨细胞中 Wnt 信号途径的抑制因子上调,能够降低骨保护素/受体活化因子配体比值,促进破骨细胞分化成熟;此外,其成纤维细胞样滑膜细胞中 Wnt 信号途径上调,通过诱导细胞因子分泌,活化破骨细胞以及上调基质金属蛋白酶 3 加剧了骨质侵蚀^[21]。通过促进 Wnt 信号通路正向调控因子的表达,或降低负向调控因子对 Wnt 通路的阻断作用,使得 Wnt 信号通路在骨形成过程中发挥更加积极的正向调控作用^[22]。

4 BMPs 信号通路

骨形态蛋白 (Bone morphogenetic protein, BMPs) 属于转移生长因子 TGF- β 超家族中的一员,由骨母细胞产生,对骨形态的发生具有决定性作用。BMP-Smad 信号转导通路能调控成骨细胞的整个生成过程,包括 MSC 定向为成骨细胞,骨原细胞的增殖,成骨细胞的成熟矿化及其与破骨细胞的偶联作用。其主要生物学作用是诱导未分化的间充质细胞增殖及发生成骨分化。BMPs 可诱导骨折周围未分化的间充质细胞,使其分化成软骨细胞和成骨细胞后通过钙盐的沉积而形成新骨,最终使骨组织修复。而其中最重要的是 BMP-2 及 BMP-7。BMP-2 信号途径从细胞表面至胞核的关键转录辅助调节因子。BMP-2 能够增加成骨细胞标志基因骨桥蛋白, Cbfa1, COL1A α 1, 唾液蛋白, 碱性磷酸酶, 脂肪酸偶联蛋白 4 等的表达。BMPs 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶家族中的 p38, 刺激成骨细胞的碱性磷酸酶和骨钙素的表达,最终促进成骨细胞的成骨作用^[23]。BMP 通过经典的 BMP-Smad 信号通路和非经典的 MAPK 信号通路,调转录因子 Osterix 和 Runt-相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor-2, Runx2) 的表达, Runx2 是成骨细胞分化的关键转录因子,促进了成骨分化,启动成骨细胞特异基因的表达,在促进成骨细胞分化中起着重要的作用。

BMP-Smad 信号转导的抑制和缺陷都能显著地下调 Osterix 和 Runx2 的表达。Runx2 可以与 Smad1 和 Smad5 相互作用而增强一些成骨细胞表达碱性磷酸酶、Osterix、Coll、骨粘连蛋白、骨钙蛋白和骨桥

蛋白等。其中碱性磷酸酶是成骨细胞的早期成熟标志,晚期矿化的标志是骨钙素与钙磷等结合形成的结晶。BMP-Smad 信号通路的功能障碍通常会引起骨量和骨形成减少,导致骨质疏松症,而 BMP-Smad 激活信号的过度活化会导致骨硬化症。BMPs 不仅能诱导 Osx、Cbfa1、Dlx 等成骨促进转录因子表达,还能诱导成骨抑制转录因子对成骨进行负调控, BMPs 对 Osterix 的调节比对 Runx2 更为明显,持续的时间也更长^[17]。

5 PPAR- γ 信号通路

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated-receptors, PPARs) 属核受体超家族,包括 α 、 β/δ 及 γ 三个亚型。其中 PPAR- γ 与骨代谢最为密切。PPAR- γ 基因是决定骨髓多能干细胞向脂肪细胞、成骨细胞或破骨细胞分化的关键转录因子。如果 PPAR- γ 长期激活,可使骨髓间充质干细胞向脂肪分化,成骨细胞减少而导致骨丢失。PPAR- γ 激动剂通过抑制 NF- κ B 的转录,抑制 RANKL 信号传递,从而抑制破骨细胞的分化;或通过抑制 TNF- α , 减少骨髓细胞和 RANKL 暴露细胞中破骨细胞的形成^[24]。PPAR- γ 调控成骨细胞分化主要与转录因子多瘤病毒增强因子结合蛋白 2a (Cbfa1) 有关。Cbfa1 通过与顺式作用元件 (cBC) 的结合,激活成骨细胞特异基因 (骨钙素基因,从而调节其他成骨细胞基因的表达,调控成骨细胞系的分化和成熟^[25,26]。有报道 Wnt5a 能够通过弱化 PPAR- γ 诱导的骨髓间充质干细胞脂肪形成从而诱导成骨细胞发生。Ox-PAPCs、Runx2 和 PPAR γ 2 转录因子基因的表达,促进分化脂肪的形成,降低 Runx2 成骨细胞分化,影响成骨分化^[27]。

6 TGF- β 信号通路

TGF- β 是一组广泛存在、功能和结构相关的多肽类生长因子,在骨组织中高表达,对骨骼的生长、形态诱导和修复具有重要影响。TGF- β 本身并无异位成骨能力,但可增加 BMP 诱导生成骨量。TGF- β 能够对由间叶细胞衍生而来的前体细胞进行调节,并促进其分别向软骨细胞、成骨细胞及破骨细胞分化。通过直接修饰 Smad 途径和与非 Smad 蛋白相互作用,使其磷酸化或者通过调节其他信号蛋白来发挥生物学效应。活化的 TGF- β 在胞外开启了信号传递,质膜上具有丝/苏氨酸激酶活性的受体与配基识别并相互作用,在胞外区形成复合物, II 型受体

首先进行自身磷酸化,进而启动激酶活性磷酸化 I 型受体,随后 I 型受体通过对下游靶蛋白的磷酸化将信号从胞外传递到胞内形成复合物,调节 TGF- β 的信号传导^[27]。BMP-2 可以诱导人成骨细胞中 TGF- β 的表达;TGF- β 也可诱导人成骨细胞自身表达并诱导 BMP-2 在成骨细胞中的表达,增加其成骨能力,两者有协同作用。TGF- β 可抑制破骨细胞的活性,对软骨的生长和分化也起着关键作用,通过快速激活 MEK,进一步激活 AKT/NF- κ B 通路,从而抑制破骨细胞的凋亡^[28]。另外,BMP7/OP1 抑制人类 CD14 + 单核细胞破骨细胞的分化^[29]。

Tgif2 通过与 DNA 结合或与 TGF- β 激活的 Smads 相互作用从而抑制 TGF- β 反应基因表达来抑制转录,TGF- β 可促进成纤维细胞及成骨细胞生长,Tgif2 通过抑制 TGF- β 基因表达而抑制成骨细胞的生长分化^[30]。TGF- β 贮存于细胞外基质中,在增加癌症发展和癌症诱导的骨代谢中起着关键作用。研究表明,低浓度的 TGF- β 通过提高 M-CSF 的表达和 RANKL/OPG 的比例,促进 OC 分化,相反在高浓度的 TGF- β 下,其抑制 M-CSF 和 RANKL 的表达,而提高了 OPG 的表达,OC 分化受到抑制^[31]。

7 Hedgehog 信号途径

Hedgehog 信号通路由 Hedgehog 信号蛋白、Ptched (Ptc)、Smoothered (Smo) 特异性受体、Gli 蛋白和下游靶基因组成。Hedgehog 是分泌性的信号蛋白,是启动蛋白,对脊椎动物骨骼系统的形成和发育具有重要的调节作用。Hedgehog 可以在不同阶段调控 Runx2 和 Osx 的表达,以促进 MSCs 向成骨细胞分化,MSCs 向成骨前体细胞分化过程中可能主要作用于 Runx2,而在成骨前体细胞进一步分化为成熟成骨细胞过程中主要作用于 Osx。Hedgehog 信号通路中的 Gli2 可以通过上调 Runx2 的表达,诱导 MSCs 成骨分化;上调 Osx 表达,Osx 位于 Runx2 上游。Gli 作用于 cyclin 调控多种细胞类型的细胞周期。Hedgehog 与其他信号通路作用调节成骨细胞增殖。Gli2 过度表达能诱导 ALP、骨钙素表达,使 MSCs 钙化 Ptc 对 Hedgehog 信号通路起负调节作用,Smo 是 Ptc 下游的信号转导分子,负责细胞内信号传导与靶基因激活,Smo 是激活 Hedgehog 信号传递必需的受体,Gli 蛋白家族是 Hedgehog 信号通路的核内转录因子^[32]。

总之,骨是一个代谢活跃的器官,具有一个庞大的生长因子库,整个生命周期中都在不断的进行吸

收与重建,已经发现有多种细胞因子对成骨过程具有重要的调节作用,可诱导成骨、促进细胞增殖和胶原合成、促进成骨和血管生长,以及在骨吸收重塑方面发挥作用。近年来随着发病机制研究的不断深入,但将这些研究应用到临床还有一段距离,但我们相信研究成果必将在骨质疏松的防治中发挥重要作用。

【参 考 文 献】

- [1] 黄火强. 骨质疏松症发病机理及临床药物治疗[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 17(3): 205-208.
Huang HQ. The pathogenesis and clinical treatment of osteoporosis [J]. Labeled Immunoassay and Clinical Medicine, 2012, 17(3): 205-208.
- [2] McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascade inhibitors: how mutations can result in therapy resistance and how to overcome resistance[J]. Oncotarget, 2012, 3(10): 106-111.
- [3] Lai CF, Chaothary L, Aurora F, et al. ERK is essential for growth, differentiation, integrin expression, and cell function in human osteoblastic cells[J]. Biochem, 2001, 276(17): 14443.
- [4] Matsushita T, Chany Y, Kawanami A, et al. Extracellular signal regulated kinase 1 (ERK1) and ERK2 play essential roles in osteoblast differentiation and in supporting osteoblastogenesis[J]. Mol cell Biol, 2009, 29(21): 5843-5857.
- [5] 王剑, 郑洪新, 张锦萍, 等. 补肾、健脾、活血中药复方对糖皮质激素性骨质疏松大鼠肾组织 Runx2 mRNA 及蛋白表达影响的比较研究[J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(4): 54-58.
Wang J, Zheng HX, Zhang JP, et al. Comparative study the effects of kidney, spleen, activating blood circulation on traditional Chinese on mRNA Runx2 and protein expression in renal tissue of glucocorticoid induced osteoporosis rats[J]. Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 34(4): 54-58.
- [6] 良功. MAPK 家族在成骨细胞分化过程中调控作用的研究[D]. 兰州大学, 2015.
Liang G. The role of MAPK in the regulation of osteoblast differentiation[D]. Lanzhou University, 2015.
- [7] Schaeffer HJ, Weber MJ. Mitogen-activated (protein) kinases: specific messages from ubiquitous messengers. Molecular and cellular biology, 1999, 19(4): 2435-2444.
- [8] Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(7): 3540-3545.
- [9] Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression[J]. Nat Med, 2011, 17(10): 1231-1234.
- [10] Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength [J]. Curr Opin

- Pharmacol, 2005, 5(6): 618-625.
- [11] Sasaki N, Kusano E. Bone and bone related biochemical examinations. Bone and collagen related metabolites, Measurement and Clinical role of OPG[J]. Clin Calcium, 2006, 16(6): 956-962.
- [12] 熊燕琴, 周筠, 雷涛. 骨代谢信号通路的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2): 200-204.
- Xiong YQ, Zhou J, Lei T. Research progress of bone metabolism signal pathway[J]. Chin J Osteoporos, 2014, 20(2): 200-204.
- [13] Ostrowski MC, A new role for OPG: putting RANKL in its place [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(9): 1905-1906.
- [14] 孙明宏, 卢丽霞, 赵刚. Notch 信号通路在骨与骨病中的研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(6): 1029-1032.
- Sun MH, Lu LX, Zhao G. Research progress of Notch signaling pathway in bone and bone [J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2014, 17(6): 1029-1032.
- [15] 张文文. BMP9 需通过调控 Notch 信号传导通路诱导间充质干细胞成骨分化作用及其机制的初步研究[D]. 重庆医科大学, 2013.
- Zhang WW. BMP9 need to regulate the Notch signaling pathway to induce mesenchymal stem cells into osteogenic differentiation and its mechanism [D]. Medical University of Chongqing, 2013.
- [16] 黄宏兴, 王广伟. 骨形态发生蛋白与骨质疏松症[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50): 9409-9412.
- Huang HX, Wang GW. Bone morphogenetic protein and osteoporosis [J]. Tissue Engineering Research and Clinical Rehabilitation in China, 2010, 14(50): 9409-9412.
- [17] 李丽莉. BMP-Smad 信号通路的调节及其在成骨分化中的作用[D]. 山东大学, 2013.
- Li LL. Regulation of BMP-Smad signaling pathway and its role in osteogenic differentiation [D]. Shandong University, 2013.
- [18] 杨念恩. 不同方式运动对生长期小鼠骨合成代谢和 Wnt 信号通路的影响[D]. 华东师范大学, 2014.
- Yang NE. Effects of different ways of exercise on bone metabolism and Wnt signaling pathway in growing mice [D]. East China Normal University, 2014.
- [19] 李红丽. Wnt 信号途径对破骨细胞分化成熟的直接调控[D]. 重庆医科大学, 2013.
- Li HL. Direct regulation of Wnt signaling pathway on differentiation and maturation of osteoclasts [D]. Medical University of Chongqing, 2013.
- [20] 彭杨茜子, 刘庆梅. Rspol 通过 wet/ β -catenin 信号通路调节成骨细胞分化的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(4): 504-507.
- Peng YQZ, Liu QM. Rspol regulates the development of osteogenic differentiation by wet/ β -catenin signaling pathway [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(4): 504-507.
- [21] 刘艳玲, 李方兵, 赵曦. Wnt 信号通路在成骨细胞中的作用: 成骨还是破骨? [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(33): 5366-5370.
- Liu YL, Li FB, Zhao X. The role of Wnt signaling pathway in osteoblasts: osteogenesis or osteoclast? [J]. Research on Chinese Organizational Engineering, 2014, 18(33): 5366-5370.
- [22] Polakis P. The many ways of Wnt in cancer. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(1): 45-51.
- [23] 李安娜. BMP-Smad 信号通路在成骨与破骨细胞生成中的作用[J]. 山东大学, 2014.
- Li AN. Role of BMP-Smad signaling pathway in the formation of osteoblasts and osteoclasts [J]. Shandong University, 2014.
- [24] Eui-Sic C, Myoung-Kyun K, Young-Ok S, et al. The effect of Rosiglitazone on osteoblastic differentiation, osteoclast formation and bone resorption [J]. Molecules and Cells, 2012, 33: 173.
- [25] Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies [J]. Expert Opin Ther Targets, 2009, 13(5): 593.
- [26] 杨建, 刘坚, 邓伟民, 等. 骨代谢相关基因调控通路的研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2014, 32(3): 280-282.
- Yang J, Liu J, Deng WM, et al. Research progress of gene regulatory pathways related to bone metabolism [J]. The People's Liberation Army Journal of Preventive Medicine, 2014, 32(3): 280-282.
- [27] Huang F, Chen YG. Regulation of TGF- β receptor activity [J]. Cell Biosci, 2012, 2: 9.
- [28] Anne G, Elizabeth W, Bradl Y, et al. TGF- β coordinately activates TAK1/MEK/AKT/NF κ B and SMAD pathways to promote osteoclast survival [J]. Experimental Cell Research, 2008, 314(15): 2725.
- [29] Thomas Maurer, Gerald Zimmermann, Susanne Maurer, et al. Inhibition of osteoclast generation: A Novel Function of the Bone Morphogenetic Protein 7/Osteogenic Protein 1 [J]. Mediators Inflamm, 2012, 17: 1209.
- [30] 江晓兵, 任辉, 林顺鑫, 等. miR-34a 调节骨稳态在骨质疏松中的应用前景[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 882-887.
- Jiang XB, Ren H, Lin SX, et al. The application prospect of miR-34a in the regulation of bone homeostasis in osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(7): 882-887.
- [31] 王链链, 郭晓英. 破骨细胞分化过程中的信号通路及信号因子的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6): 742-748.
- Wang LL, Guo XY. Progress in the research of signal pathway and signal factors in the process of osteoclast differentiation [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(6): 742-748.
- [32] 罗明, 黄宏兴, 黄红, 等. 信号通路与骨质疏松症[J]. 中国骨伤, 2014, 27(2): 169-172.
- Luo M, Huang HX, Huang H, et al. Signaling pathway and osteoporosis [J]. Chin J Orthop Traumatol, 2014, 27(2): 169-172.

(收稿日期: 2016-02-12, 修回日期: 2016-02-28)