

Wnt/ β -catenin 信号通路与肾性骨病

王强^{1,2} 舒冰^{1,2} 赵永见^{1,2} 王拥军^{1,2,3*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032
2. 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032
3. 上海中医药大学康复医学院, 上海 200124

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 12-1618-06

摘要: 大量研究显示 Wnt/ β -catenin 信号通路在肾性骨病发生发展中具有重要作用。本文从生理、病理两个层面综述了 Wnt/ β -catenin 信号通路在肾骨调控中的作用。在生理状态下, Wnt/ β -catenin 信号通路不仅具有调节肾形成祖细胞自我更新与分化, 进而形成足量的肾单位的作用, 而且可以促进多能间充质干细胞分化成骨细胞系, 抑制其向软骨以及脂肪细胞系分化的同时抑制成骨细胞凋亡, 延长其生命, 促进骨形成, 还可以通过调节 OPG 的表达抑制破骨细胞分化和骨吸收。当肾脏受损后, 在 SOST/ DKK1、VitaminD/VDR、FGF23/ α -Klotho、PTH/PTH1R、TGF- β /BMPs 等诸多因素直接或间接影响下, 一方面骨细胞中 Wnt/ β -catenin 信号表达异常, 影响正常的骨形成与骨吸收, 引起骨稳态失衡进而发生骨病, 另一方面肾脏中 Wnt/ β -catenin 信号的异常表达或加速或修复自身损伤, 并进一步影响骨稳态。

关键词: Wnt/ β -catenin 信号通路; 肾性骨病; 维生素 D; 甲状旁腺素; 成纤维细胞生长因子 23; 转化生长因子 β

Wnt/ β -catenin signal pathway in renal osteopathy

WANG Qiang^{1,2}, SHU Bing^{1,2}, ZHAO Yongjian^{1,2}, WANG Yongjun^{1,2,3*}

1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032
 2. Spine Research Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032
 3. Faculty of Rehabilitation Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200124, China
- Corresponding author: WANG Yongjun, Email: yjwang8888@126.com

Abstract: A number of researches have revealed the important roles of wnt/ β -catenin signaling pathway in the pathogenesis of renal osteopathy. This review summarizes how wnt/ β -catenin signaling pathway regulates kidney and bone in pathological and physiological status. In the physiological state, wnt/ β -catenin signaling pathway not only regulates self-renewal and differentiation of nephrogenesis nephron progenitor cells to generate sufficient nephrons, but also regulates the homeostasis of bone: promoting pluripotent mesenchymal stem cells to differentiate into osteoblast lineage rather than differentiate into cartilage or adipocyte lineage, inhibiting osteoblast apoptosis to promote bone formation, and regulating the production of OPG to inhibit osteoclast-mediated bone resorption. After the kidney damage, under the directly or indirectly influence of many factors (such as: SOST, DKK1, VitaminD/VDR, FGF23/ α -Klotho, PTH/PTH1R, TGF- β /BMPs), abnormal signal expression of wnt/ β -catenin pathway in bone affects normal bone formation and bone resorption, leading to unbalancing bone disease. In addition, abnormal wnt/ β -catenin signaling pathway in the kidney may aggravate or repair the self-damage, which in turns affects bone homeostasis.

Key words: Wnt/ β -catenin signaling pathway; Renal osteopathy; Vitamin D; Parathyroid hormone; Fibroblast growth factor 23; Transforming growth factor- β

基金项目: 科技部创新人才推进计划重点领域“创新团队”(2015RA4002); 国家自然科学基金(81403239); 上海市中医药三年行动计划项目(ZY3-CCCX-2-1002); 上海高校实验技术队伍建设计划(lh01.24.001)

* 通讯作者: 王拥军, Email: yjwang8888@126.com

肾性骨病(renal osteopathy)又称肾性骨营养不良(renal osteodystrophy), 是指由慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)引起的体内矿物质和骨代谢紊乱后, 导致骨转化、矿化以及骨量改变的疾病, 临床表现主要包括骨生长障碍、畸形、骨痛以及

骨折等^[1]。目前我国尚无肾性骨病发病率的流行病学数据,但研究显示我国 CKD 患病率高达 10.8%,另据 2014 年美国疾病防控中心(CDC)发布说明,全美约有 10% 即 2000 万成年人患有慢性肾病,而这些患者中,肾功能不全晚期尿毒症患者则 100% 都伴有肾性骨病^[2-3]。肾性骨病因其发病率高,危害性大,已成为国际医学界关注的重大疑难病。近期研究显示,wingless related MMTV integration site(Wnt)/ β -catenin 信号通路在肾性骨病发病过程中具有至关重要的作用,本文综述了近年来相关的临床与基础研究,为进一步研究与防治肾性骨病提供新的思路。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号是一条在胚胎期、胎儿期等多个层面调节细胞间相互作用的通路,具有复杂和高度保守的特性。其中 Wnts 蛋白是一类具有调控细胞增殖、分化、凋亡、极性等作用的分泌性糖蛋白,由原癌基因 Wnt 编码,含约 350~400 个氨基酸残基,通过自分泌或旁分泌发挥作用。目前在人类和老鼠身上已发现 19 种 Wnts 蛋白家族成员(包括 Wnt1-Wnt11、Wnt16 等)^[4]。在细胞水平上,Wnts 可以激活下游诸多的级联反应,其中经典的 Wnt/ β -catenin 信号是目前研究最为广泛的通路,至少存在 8 个 Wnt 蛋白(Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt4a、Wnt8、Wnt8b 及 Wnt9)能够激活 β -catenin 信号^[5-6]。该经典信号通路的活性主要取决于细胞质中活性 β -catenin 的含量。胞质中的凌乱蛋白(disheveled, Dvl)、支架蛋白 1 和支架蛋白 2(Axin1 和 Axin2)、结肠腺瘤性息肉病基因蛋白(adenomatosis polyposis coli, APC)和磷酸化糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)组成 β -catenin 降解复合物,可使 β -catenin 磷酸化而失活,并进一步被蛋白酶体降解。Wnt 蛋白能与膜受体 Frizzled(Fzd)以及共同受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5)和 LRP6 结合^[7],抑制胞内 β -catenin 降解复合物的形成,从而抑制 β -catenin 磷酸化,使其处于持续活化状态,进入核内后与核内转录因子 T-cell factor(TCF)以及 Lymphoid enhancer-binding factor(LEF)结合,激活靶基因的转录。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路对肾骨的生理性调控作用

在哺乳动物成长过程中,Wnt/ β -catenin 信号通

路具有调节肾形成祖细胞自我更新与分化,进而形成足量的肾单位的作用,因而它的激活对于肾单位的形成是不可或缺的。例如在输尿管上皮表达的 Wnt9b 以及在前小管聚集处表达的 Wnt4 均能激活该通路,刺激间充质干细胞分化为上皮细胞而形成肾单位,而异常 β -catenin 信号则会导致肾脏发育不良^[8-9]。研究发现后肾脏间充质细胞靶向敲除 β -catenin 后,肾发生相关基因(Wnt4、Lim1 和 Fgf8)表达下调,出现肾单位数目减少,肾脏形成受到抑制的表型;但高表达 β -catenin 后,上皮形成同样受到抑制^[10]。这些结果表明,维持经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的平衡对肾形成是至关重要的,该通路的活性无论是过高还是过低都会导致肾脏发育障碍,但具体调节机制仍有待于进一步研究。

其次,Wnt/ β -catenin 信号通路在调节骨稳态方面也具有重要作用,有研究发现在成骨不全症儿童中存在 Wnt1 基因的突变,是导致其骨质疏松性增加、低骨量以及其他相关的组织学改变的原因^[11]。骨稳态主要是指骨形成(成骨细胞)与骨吸收(破骨细胞)两者的动态平衡。一方面,Wnt/ β -catenin 信号通路可以促进多能间充质干细胞分化成成骨细胞系,抑制其向软骨以及脂肪细胞系分化;并抑制成骨细胞凋亡,延长其生命,从而促进骨形成^[12-13]。另一方面,Wnt/ β -catenin 还可以抑制破骨细胞分化和骨吸收。敲除破骨细胞中的 β -catenin,能增加破骨细胞的数目和骨吸收程度,导致骨量降低^[14]。Tcf1 是成骨细胞表达的 2 个 Tcf 亚型之一,研究显示敲除成骨细胞中 Tcf1 的小鼠骨量降低,同时其成骨细胞中骨保护素(osteoprotegerin, OPG)表达降低^[15],而 OPG 可以与 RANK 竞争性结合,抑制破骨细胞分化和骨吸收^[16]。此外,Wnt/ β -catenin 信号通路还可以在骨髓间充质干细胞、软骨细胞和骨细胞中表达,这些因素在调控骨稳态中均起着重要的作用^[17-18]。例如条件性敲除软骨细胞中的 β -catenin 后小鼠出现骨破坏的表型,而条件性激活软骨细胞中的 β -catenin 则出现高骨量的表型^[18]。

3 肾脏受损后 Wnt/ β -catenin 信号通路的变化

在发育过程中,绝大多数的 Wnts 和 Fzd 受体在肾脏中表达或被诱导后表达^[19],而正常成人的肾脏中 Wnt/ β -catenin 信号通路则处于相对沉默状态,当肾脏受到损害时,Wnt/ β -catenin 信号通路则会被重新激活^[20]。研究发现叶酸或缺血再灌注损伤诱导

的急性肾损害后,肾小管上皮细胞中 β -catenin 蛋白表达量明显上调^[21]。同时,梗阻性肾病、糖尿病肾病、阿霉素肾病、残余肾(5/6 肾切除)、多囊性肾病以及慢性移植肾病等多种慢性肾脏病模型中,均出现了 β -catenin 表达上调^[19-20]。此外,肾脏纤维化几乎是所有慢性肾脏病发展到终末期的共同病理特征,近几年来研究发现诸多与肾纤维化有关的 Wnt/ β -catenin 靶点基因,包括纤维连接蛋白、成纤维特异蛋白 1、Snail 蛋白 1、基质金属蛋白酶 7、纤溶酶原激活物抑制剂 1 以及肾素-血管紧张素系统的组成成分等基因^[20]。由于已知 Wnt/ β -catenin 是正常肾单位形成与肾脏发育的关键通路,因此当肾脏损伤后,可以推测重新被激活的 Wnt/ β -catenin 信号可能是对受损肾脏发挥修复与再生作用,而该通路持续的激活也可能是导致慢性肾脏病进展的原因之一。

硬化蛋白(sclerostin, SOST)与 Dickkopf 1 (DKK1)是目前研究最多,也是最为重要的 Wnt/ β -catenin 信号通路的两个抑制物,其作用是主要通过 LRP5/6 共受体结合阻碍具有活性的 Wnt 受体复合物的形成^[22],从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号的转导。其中 SOST 主要由骨细胞、软骨细胞与牙骨质细胞分泌的可溶性糖蛋白。以往研究显示在 CKD 患者中血清 SOST 表达水平增加,与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)成负相关^[23],另外在 jck 小鼠尿毒症骨病骨细胞中的表达量显著增加^[24]。CKD 中高表达的 SOST 主要通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,阻碍间充质干细胞向成熟的骨细胞分化,降低骨形成,调节骨量^[25]。但是目前对于 SOST 血清水平为何增高,以及其是否具有降低 GFR 的作用尚不十分清楚。DKK-1 也是一种糖蛋白,在胚胎形成过程中表达于多种组织中(包括骨组织),通过与 LRP6 以及跨膜蛋白 Kremen1/2 形成复合体,导致 LRP 内吞与降解,减少细胞膜上可用性的 LRP 与 Wnt 配体结合^[26-27],阻断了 Wnt 信号向胞内的传递,从而抑制骨形成,降低骨量^[28]。在单侧输尿管梗阻模型中发现 4 个 DKK1 亚型蛋白的表达均上升^[19],另外在 CKD 早期小鼠模型中发现 DKK1 升高,而利用抗体中和 DKK1 后,小鼠的骨形成和骨量均显著增加,在有效预防肾性骨病的同时,循环中 SOST 的表达水平也明显降低^[29]。

4 肾性骨病中 Wnt/ β -catenin 信号通路与其他分子的相互作用

矿物质代谢紊乱是肾性骨病的主要病理表现,

主要是由于包括钙、磷、甲状旁腺素(parathormone, PTH)、维生素 D(Vitamin D, VD)、成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor23, FGF23)等在内的体内稳态失衡所引起的^[1],其中尤以钙磷代谢紊乱导致骨病的发生最为直接,而 Wnt/ β -catenin 信号通路与相关分子相互作用在肾性骨病发病中具有重要影响。

4.1 1,25(OH)₂D/Vitamin D receptor (VDR)

1,25(OH)₂D 是 VD 的主要活性成分,肾性骨病中肾功能不全易导致近端肾小管 α 羟化酶不能有效地羟基化 25(OH)D 形成足量的 1,25(OH)₂D 激活 VDR,常伴发甲状旁腺功能亢进,引起进一步钙磷代谢紊乱。临床上常用帕立骨化醇作为其治疗药,主要成分类似于 1,25(OH)₂D。在阿霉素肾病中,骨化醇既可以通过抑制多种 Wnt 亚型(Wnt4、Wnt7a、Wnt7b 和 Wnt10a)的表达,又可以诱导 VDR 竞争性地与核内 β -catenin 结合,阻断肾脏 β -catenin 介导的靶基因转录,说明维生素 D 是一个潜在的 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂^[30]。因此 CKD 中维生素 D 及其活性代谢物通常严重不足^[31],可能是肾脏 Wnt/ β -catenin 信号高表达的原因之一。另外,1,25(OH)₂D 与其受体还可以调节成骨细胞与骨细胞的相关基因(LRP5、Runx2、PHEX、TRPV6 以及 RANKL 等)参与骨重建^[32]。

4.2 FGF23/ α -Klotho

FGF23 是一种磷调节激素,主要由成熟的成骨细胞与骨细胞分泌,主要功能是通过下调肾脏近段小管膜表面的钠-磷转运蛋白刺激肾脏中磷的排出。近期研究发现在 CKD 早期血磷水平尚无明显变化时,CKD 患者 FGF23 就较正常人升高 2 倍^[33],是肾性骨病的早期生物标志物。跨膜蛋白 α -Klotho 是一种由肾小管表达的 FGF23 受体辅助因子,进入循环后成为可溶性 α -Klotho(s-Klotho),研究表明 CKD 患者中 s-Klotho 的含量远比正常人低,与 eGFR 和血清钙成正相关,而与血清磷呈负相关^[34]。注射具有生物活性的 FGF23 后, α -klotho 敲除小鼠和 FGF23/ α -klotho 双敲除小鼠血清磷水平均低于 WT 小鼠和 FGF23 敲除小鼠,说明外源性 FGF23 可以减少血清磷的含量,且并不依赖于 α -Klotho^[35]。同时临床试验发现经过磷结合剂治疗的患者出现血清 SOST 表达水平降低的表现^[36]。由此可以推测 FGF23 可能通过降低血清磷的水平,间接调节 SOST 水平,从而影响骨或肾组织中的 Wnt/ β -catenin 信号转导。另外在生理条件下,Klotho 可以通过其 KL1 区域与多

种 Wnt 配体结合(包括 Wnt1、Wnt4 以及 Wnt7a),而这些 Wnt 的亚型在肾损害后表达均增高,Klotho 可以与其相结合能阻断 Wnt 介导的 β -catenin 的激活,抑制其靶基因的表达,防治肾脏纤维化^[37]。

4.3 PTH/PTH1R

PTH 是由甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素,通常在 CKD3 期时开始增加,此时患者的血清钙磷仍处于正常水平^[38]。随着肾功能的减弱,肾脏与骨组织开始增加对 PTH 的抵抗,迫使人体产生高水平的 PTH 维持正常的骨矿化与代谢^[39]。研究发现 SOST 是 PTH 的靶基因,提高血清 PTH 的含量可以直接抑制骨细胞内 SOST 的转录,进而促进 Wnt 信号的转导,增加成骨细胞数量^[40-41]。其次,外源性 PTH 还可以通过上调受体复合蛋白(FZD-1 和 LRP6)的表达,减少抑制蛋白 DKK-1 的表达,而上调 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性^[42]。这可能部分解释临床上过多应用维生素 D 或钙盐,抑制血清 PTH,导致无动力性骨病的发生。此外,PTH 可以不通过 Wnt,而通过多途径绑定其受体 PTH1R 激活 β -catenin,包括:(1)在 Wnt 缺失情况下与 LRP6 结合激活 LRP5/LRP6 信号;(2)通过 cAMP 信号直接激活 β -catenin;(3)间接激活破骨细胞影响成骨细胞中的 β -catenin 活性^[43]。PTH 含量的增加导致 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,骨形成与骨吸收速率加快,这可能也是导致肾性骨病向高转化型发生的原因之一。

4.4 TGF- β /BMPs

在骨细胞中最为丰富的转化生长因子 TGF- β (transforming growth factor- β)是一种致纤维因子,病理条件下对骨转换起着关键性的作用。TGF- β 超家族主要由 TGF- β s、Nodal、Activin 和骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs) 4 个部分组成^[44]。临床上终末期肾病患者 TGF- β 1 蛋白显著升高,被认为是导致纤维化以及皮质骨孔隙度增加的原因^[45],还有研究表明 TGF- β 抗体干预能减轻 jck 小鼠和腺嘌呤诱导的肾功能不全大鼠的高转化性骨丢失程度,因此认为 TGF- β 与高转化型骨病的发生密切相关,且 TGF- β 抗体减轻高转化性骨病的部分作用是通过促进成骨细胞 β -catenin 的表达实现的^[46]。此外,研究发现 CKD 患者血清 BMP2 水平明显增高^[47],而 BMP2 可以通过刺激间充质干细胞表达 Wnt、LRP 以及 Fz 受体调节核内 β -catenin 信号,表明在成骨分化过程中 Wnt 和 BMP2 存在相互作用^[48]。同样 CKD 中肾脏所表达的 BMP5、7 处于

高表达状态,具有拮抗 CKD 进展的作用^[49-50]。另外经过 BMP 干预的成骨细胞表达 HesR1、TCF、LEF 和 Herp2 等种转录因子,而这些因子也均涉及 Wnt 信号^[51]。

5 小结

生理状态下,Wnt/ β -catenin 信号通路对肾骨具有调节作用,既是肾脏发育形成的重要因素,又是调节骨平衡的重要杠杆。当肾脏损伤受损后,在 VitaminD/VDR、FGF23/ α -Klotho、PTH/PTH1R、TGF- β /BMPs 等诸多因素的作用下,一方面成骨细胞或骨细胞中 Wnt/ β -catenin 信号表达异常,影响正常的骨形成与骨吸收,引起骨稳态失衡进而发生骨病,另一方面肾脏中 Wnt/ β -catenin 信号的异常表达或加速或修复自身损伤,并进一步影响骨组织病变。由此 Wnt/ β -catenin 信号通路在肾性骨病发病过程中具有至关重要的作用,但是目前对该通路在肾性骨病中的具体作用机制尚不明确,尤其是对肾脏损害后重新激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节作用,相应的靶基因是否直接参与了骨病的发生尚无研究。

【参考文献】

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2009, 113 (suppl): S1-130.
- [2] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention: National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010, Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, CDC, 2010.
- [4] Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *EMBO J*, 2012, 31 (12): 2670-2684.
- [5] Zhang Z, Iglesias DM, Corsini R, et al. WNT/ β -catenin signaling is required for integration of CD24 + renal progenitor cells into glycerol-damaged adult renal tubules. *Stem Cells Int*, 2015, 2015 (18): 391043.
- [6] DiRocco DP, Kobayashi A, Taketo MM, et al. Wnt4/ β -catenin signaling in medullary kidney myofibroblasts. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24 (9): 1399-1412.
- [7] Bryan T, MacDonald, Xi He. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/catenin signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4

- (12);7880.
- [8] Carroll TJ, Park JS, Hayashi S, et al. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell*, 2005, 9(9):283-292.
 - [9] Schmidt-Ott KM, Barasch J. WNT/beta-catenin signaling in nephron progenitors and their epithelial progeny. *Kidney Int*, 2008, 74(8):1004-1008.
 - [10] Park JS, Valerius MT, McMahon AP. Wnt/beta-catenin signaling regulates nephron induction during mouse kidney development. *Development*, 2007, 134(13):2533-2539.
 - [11] Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, et al. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*, 2013, 50(5):345-348.
 - [12] Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development*, 2006, 133(16):3231-3244.
 - [13] Almeida M, Han L, Bellido T, et al. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by β -catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*, 2005, 280(50):41342-41351.
 - [14] Wei Wei, Daninel Zeve, Jae Myoung Suh, et al. Biphasic and dosage-dependent regulation of osteoclastogenesis by β -catenin. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(23):4706-4719.
 - [15] Donald A, Glass H, Peter Bialek, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*, 2005, 8(5):751-764.
 - [16] Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, 93(2):165-176.
 - [17] Yves Sabbagh, Fabiana Giorgetti Gracioli, Stephen O'Brien, et al. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8):57-72.
 - [18] Wang B, Jin H, Zhu M, et al. Chondrocyte beta-catenin signaling regulates postnatal bone remodeling through modulation of osteoclast formation in a murine model. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1):107-120.
 - [19] He W, Dai C, Li Y, et al. Wnt/beta-catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4):765-776.
 - [20] Roderick JT, Zhou D, Zhou LL, et al. Wnt/ β -catenin signaling and kidney fibrosis. *Kidney Int Suppl*, 2014, 4(1):84-90.
 - [21] Zhou D, Li Y, Lin L, et al. Tubule-specific ablation of endogenous β -catenin aggravates acute kidney injury in mice. *Kidney Int*, 2012, 82(5):537-547.
 - [22] Roland Baron, Georges Rawadi. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*, 2007, 148(6):2635-2643.
 - [23] Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(5):819-823.
 - [24] Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S, et al. Repression of osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8):1757-1772.
 - [25] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*, 2013, 19(2):179-192.
 - [26] Bafico A, Liu G, Yaniv A, et al. Novel mechanism of Wnt signaling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/Arrow. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(7):683-686.
 - [27] Mao B, Wu W, Davidson G, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature*, 2002, 417(6889):664-667.
 - [28] Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(6):934-945.
 - [29] Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al. CKD-Induced Wingless/Integration1 Inhibitors and Phosphorus Cause the CKD - Mineral and Bone Disorder. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(8):1760-1773.
 - [30] He W, Kang YS, Dai C, et al. Blockade of Wnt/ β -catenin Signaling by Paricalcitol Ameliorates Proteinuria and Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1):90-103.
 - [31] Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(1):139-156.
 - [32] Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, et al. Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(Suppl 2):2-10.
 - [33] Mariano R, Arnold J, Felsenfeld. PTH, FGF-23 and early CKD nephrology dialysis transplantation, 2008, 23(11):3391-3393.
 - [34] Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, et al. Soluble α -Klotho serum levels in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:872193.
 - [35] Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, et al. In vivo genetic evidence of klotho-dependent functions of fgf23 in regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J*, 2009, 23(2):433-441.
 - [36] de Oliveira RB, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Disturbances of Wnt/ β -catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(10):2510-2517.
 - [37] Zhou LL, Li YJ, Zhou D, et al. Loss of klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/ β -Catenin signaling. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(5):771-785.
 - [38] Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*, 2007, 71(1):31-38.

(下转第 1636 页)

- 21(12):1473-1475. (in Chinese)
- [12] 边平达, 应奇峰, 李秀央, 等. 80 岁以上高龄老人骨密度与骨转换标志物的相关性研究. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3):206-209.
- Bian PD, Ying QF, Li XY, et al. On the relationship between bone mineral density and bone turnover markers in subjects aged 80 and above. Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30(3):206-209. (in Chinese)
- [13] Ivaska KK, Gerdhem P, Vaananen HK, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res, 2010, 25(2):393-403.
- [14] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int, 2011, 22(2):391-420.
- [15] Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of therapy and the incorporation of a drug holiday. HSSJ, 2016, 12(1):66-73.
- [16] 边平达, 陈锦平. 80 岁以上的高龄老年骨质疏松症的规范诊治及其注意事项. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6):757-760.
- Bian PD, Chen JP. Standard diagnosis and treatment and attentions in elder osteoporosis patients of 80-year and over. Chin J Osteoporos, 2015, 21(6):757-760. (in Chinese)
- [17] Kyriakos G, Vidal-Casarego A, Fernandez-Martinez MN, et al. Impact of NOGG and NOF guidelines on the indication for bone mineral density in routine clinical practice. J Clin Densitom, 2015, 18(4):533-538.
- [18] 边平达, 寿张轩. 特立帕肽在绝经后骨质疏松症患者中的选择性应用. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(3):77-78.
- Bian PD, Shou ZX. Selection of subjects on teriparatide in postmenopausal osteoporosis: a review. Chin J New Drugs Clin Rem, 2016, 35(3):158-162. (in Chinese)
- [19] Suzuki Y, Wakabayashi T. Management of osteoporosis associated with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Calcium, 2015, 25(12):1825-1834.
- [20] Lam FM, Pang MY. Correlation between tibial measurements using peripheral quantitative computed tomography and hip areal bone density measurements in ambulatory chronic stroke patients. Brain Jnj, 2016, 30(2):199-207.
- (收稿日期: 2016-06-14; 修回日期: 2016-09-04)

(上接第 1622 页)

- [39] Massry SG, Coburn JW, Lee DB, et al. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. Ann Intern Med, 1973, 78(3):357-364.
- [40] Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. Bone, 2005, 37(2):148-158.
- [41] Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. Bone, 2007, 40(6):1434-1446.
- [42] Kulkarni NH, Halladay DL, Miles RR, et al. Effects of parathyroid hormone on Wnt signaling pathway in bone. J Cell Biochem, 2005, 95(6):1178-1190.
- [43] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. Nat Med, 2013, 19(2):179-192.
- [44] Guo X, Wang XF. Signaling cross-talk between TGF-beta/BMP and other pathways. Cell Res, 2009, 19(1):71-88.
- [45] Duarte ME, Carvalho EF, Cruz EA, et al. Cytokine accumulation in osteitis fibrosa of renal osteodystrophy. Braz J Med Biol Res, 2002, 35(1):25-29.
- [46] Liu S, Song W, Boulanger JH, et al. Role of TGF-beta in a mouse model of high turnover renal osteodystrophy. J Bone Miner Res, 2014, 29(5):1141-1157.
- [47] Dalfino G, Simone S, Porreca S, et al. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecular link between oxidative stress and vascular stiffness in chronic kidney disease. Atherosclerosis, 2010, 211(2):418-423.
- [48] Papathanasiou I, Malizos KN, Tsezou A. Bone morphogenetic protein-2-induced Wnt/beta-catenin signaling pathway activation through enhanced low-density-lipoprotein receptor-related protein 5 catabolic activity contributes to hypertrophy in osteoarthritic chondrocytes. Arthritis Res Ther, 2012, 14(2):82.
- [49] Wetzel P, Haag J, Câmpian V, et al. Bone morphogenetic protein-7 expression and activity in the human adult normal kidney is predominantly localized to the distal nephron. Kidney Int, 2006, 70(4):717-723.
- [50] Bramlage CP, Müller GA, Tampe B, et al. The role of bone morphogenetic protein-5 (BMP-5) in human nephrosclerosis. J Nephrol, 2011, 24(5):647-655.
- [51] Soltanoff CS, Yang S, Chen W, et al. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009, 19(1):1-46.
- (收稿日期: 2016-08-28; 修回日期: 2016-10-23)