

基于 PubMed 数据库对 miR 与骨代谢相关信号通路的文献研究

宋敏¹ 巩彦龙^{1*} 刘涛¹ 董万涛² 黄凯¹ 周灵通¹ 刘小钰¹ 蒋林博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: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 11-1536-05

摘要: **目的** 研究 miR 通过信号通路对骨代谢的调控机制。**方法** 通过检索 PubMed 数据库 2000 年 -2016 年期间 miR 与骨代谢相关信号通路的文献,将相关 miR 的功能进行分析并予以归类。**结果** 总共检索到相关文献 949 篇,符合纳入及排除标准的文献有 140 篇,分析显示 miR 与骨代谢相关信号通路的文献研究主要以经典的信号通路为主,miR 对骨质疏松的作用机制主要表现在对成骨细胞的影响、对破骨细胞的影响、对骨髓间充质干细胞的影响及对钙盐代谢的影响 4 个方面。**结论** miR 通过信号通路对骨代谢的调控具有重要的意义,其可作为诊断与治疗骨质疏松症的血清潜在标志物。

关键词: PubMed 数据库;小分子 RNA;骨代谢;信号通路;骨质疏松

Literature study on miR and bone metabolism related signaling pathway based on PubMed database

SONG Min¹, GONG Yanlong^{1*}, LIU Tao¹, DONG Wantao², HUANG Kai¹, ZHOU Lingtong¹, LIU Xiaoyu¹, JIANG Linbo¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000

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

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

Abstract: Objective To study the regulation mechanism of miR on bone metabolism through signaling pathway. **Methods** The literatures of miR and bone metabolism related signaling pathways were searched from PubMed database from 2000 to 2016. The function of the related miR was analyzed and classified. **Results** A total of 949 articles were retrieved and 140 articles were included according to the inclusion and exclusion criteria. It showed that main studies of miR were related to classical signal pathways. The mechanism of miR on osteoporosis included its impact on osteoblasts, the impact on osteoclasts, the effect on bone marrow mesenchymal stem cells, and the effect in calcium metabolism. **Conclusion** MiR plays an important role in the regulation of bone metabolism through signaling pathways. It can be used as a potential serum marker for the diagnosis and treatment of osteoporosis.

Key words: PubMed database; miR; Bone metabolism; Signaling pathway; Osteoporosis

骨代谢与骨质疏松症密切相关。随着我国人口老龄化进程的加快,骨质疏松症(osteoporosis, OP)发病率呈快速增长态势。在骨质疏松症参与骨代谢动态平衡的细胞调控分化过程中,存在着各种信号

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。自从 1993 年小分子 RNA(miR)被带入研究领域后,这种小分子 RNA 的多样性和广泛性才被揭示出来,miR 在 OP 发生的动态变化过程中发挥重要的作用^[1],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。本文将对 miR

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划(1506RJZA048);甘肃省中药现代制造工程研究院项目(YWW-2015049);甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室开放基金项目(GSMBKY2015-07);甘肃省财政厅基本科研业务课题(BH2010-428);甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2016-17)

* 通讯作者: 巩彦龙,Email:1096016311@qq. com

与骨代谢相关信号通路的文献研究作一阐述。

1 资料与方法

1.1 检索对象

PubMed 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)。

1.2 检索方法

文献类型选择 (ARTICLE) 或 (REVIEW), 时间跨度为 2000 年 - 2016 年, 数据获取时间点为 2016 年 6 月, 应用 Bibexcel 软件分别抽取文献主题词、副主题词和被引文献, 对抽取的数据进行人工筛选, 综合运用 Citespace 和 Pajek 软件进行处理, 并结合专业知识将符合纳入、排除标准的文献分成若干信号通路。

1.3 文献纳入标准

分别从论文题目、摘要、讨论和其他信息等部分, 对检索到的英文文献进行应用主题词、副主题词

及与本研究内容一致性进行评价, 所有被评估的文献均由 2 位研究者独立完成, 再交叉核对结果。

1.4 文献排除标准

对检索到的文献未涉及到主题词、副主题词及与本研究内容无关的文章进行排除。

1.5 统计学处理

对检索的结果采用 Excel 2003 和 SPSS 19.0 软件进行数据统计学分析。

2 结果

2.1 PubMed 数据库文献检索结果

在 PubMed 数据库中, 以主题词 miRNA、miR、microRNA, 副主题词 Signal pathway 和 Bone metabolism 进行检索, 分别检索到对应的主题词文献 346 篇、245 篇、358 篇。

2.2 文献纳入及排除流程 (图 1)

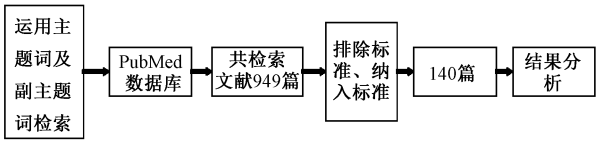


图 1 文献纳入及排除流程图

Fig. 1 Flow chart of literature inclusion and elimination

2.3 miR 与骨代谢相关信号通路文献数量柱状图 (图 2)

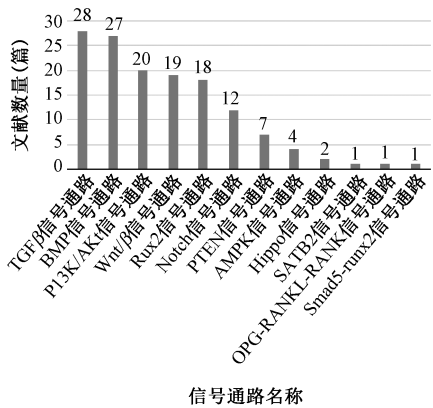


图 2 miR 与骨代谢相关信号通路文献数量柱状图

Fig. 2 Quantity histogram of miR and literatures

2.4 miR 调控的与骨代谢相关信号通路 (表 1)

2.5 主要骨代谢信号通路参与的 miR (表 2)

3 讨论

miR 调控骨代谢意义重大, 尤其是对破骨细

胞和成骨细胞的调节至关重要, 但是 miR 调节骨代谢的主要机制还处于探索阶段。通过从 PubMed 数据库对 miR 与骨代谢相关信号通路文献的研究, 可以发现目前对经典的信号通路研究较多, 如 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, miR 不仅参与调节 Wnt 信号通路并抑制骨结合素的表达, 还可抑制 DKK1 (Wnt 信号通路的抑制剂), 提高 Wnt 信号通路活性而促进成骨分化; PI3K/Akt 信号通路对成骨细胞和破骨细胞具有双重的调节作用, 且具有潜在的成骨特异性作用 miR 通过调节 PI3K/Akt 信号通路可调节其下游的核因子 κB 受体活化因子和巨噬细胞集落刺激因子受体信号, 从而对破骨细胞分化、存活和骨吸收到至关重要的作用; miR 通过转录激活 SP7/Osterix 启动子, 进而调节 Notch 信号通路增强成骨细胞的增殖, 也能调节 Notch 信号通路通过抑制 Wnt 信号经典途径阻止成骨细胞的分化; miR 可通过调节 TGF-β 信号通路而调节成骨细胞对骨钙盐沉积和破骨细胞对骨吸收作用, 进而控制骨密度。

表 1 miR 调控的与骨代谢相关信号通路

Table 1 miR regulated signaling pathways associated with bone metabolism

miR	信号通路	靶目标	功能
miR -218 ^[2]	Wnt/ β -catenin 信号通路	成骨细胞;人分泌型卷曲相关蛋白 2 (sfrp2);人 Dickkopf 相关蛋白 2 (DKK2)	表达增强促进成骨细胞的分化,表达减弱抑制成骨细胞的分化
miR-128 ^[3]	Wnt 信号通路	Wnt3a	调控骨髓间充质干细胞分化
miRNA-29a ^[4]	Wnt 信号通路	糖皮质激素;Wnt-3 a、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 和 β -catenin	抑制剂 DKK-1, Akt 和 ERK 的磷酸化和成骨因子 Runx2 和 yz 骨组织中胰岛素样生长因子 1 活性
miR-27a ^[5]	Wnt / β -catenin 信号通路	sFRP1 蛋白	调控成骨细胞增殖、分化和凋亡
miR-34a ^[6]	Wnt/TCF7 信号通路	survivin 基因	异位表达能抑制前列腺癌骨转移和降低癌细胞增殖
miR-26a ^[7]	Wnt 和 BMP 信号通路	GSK3 β 和 Smad1	调节骨髓间充质干细胞的成骨分化;抑制脂肪干细胞的成骨分化
miR-150 ^[8]	PI3K/Akt 信号通路	骨钙素、碱性磷酸酶	促进成骨细胞成骨功能和促进骨骼矿化
miR-216a ^[9]	PI3K/AKT 信号通路	c-Cbl 基因	减弱地塞米松抑制成骨作用,促进成骨细胞的分化和增加骨形成
miR-214 ^[10]	PTEN/PI3K/Akt 信号通路	巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF) 和 NF- κ B	下调增加破骨细胞活性,减少骨矿物质密度
miR-378 ^[11]	PI3K/Akt 和 CASP-3 信号通路	Runx2、osteorix (OSX)、I 型胶原 (Col I)、骨钙素 (OC) 和骨粘连蛋白 (ON)	高表达减轻高糖抑制的成骨分化
miR-32-5p ^[12]	PI3K/Akt 信号通路	PTEN 蛋白	高糖条件下,过表达能抑制 PTEN 的表达,改善高血糖水平对 PI3K/Akt 信号通路的抑制作用,并促进细胞周期由 G0/G1 期向 G2/M 期和 S 期转化
miR-21 ^[13]	PI3K/Akt 信号通路	Bcl-2 基因; Caspase 3/9 和 Ba 蛋白	高表达增强 Akt 的磷酸化;通过下调 PTEN 而抑制 BMSC 凋亡
miR-124 ^[14]	Notch 信号通路	DLX5; DLX2	调节成骨细胞的分化和间充质干细胞体内骨形成;成骨细胞分化的负调节因子
miR-34c ^[15]	Notch 信号通路	骨形态发生蛋白 2 (BMP2)	矿化缺陷致骨质疏松;促使成骨细胞的增殖、增加破骨细胞活性
miR-34a ^[16]	Notch 信号通路	细胞周期蛋白 D1, CDK4 和 CDK6、E2F 转录因子三、细胞分裂周期蛋白 25	双向调控 hMSC 的增殖和 OB 分化
miR-24 ^[17]	Notch 信号通路	成骨细胞	抑制几丁质酶样 1 (CHI3L1) mRNA 的表达;诱导成骨细胞凋亡和骨形成和矿化
miR-140 ^[18]	TGF- β 信号通路	FGF23 和骨钙素	调节钙、磷代谢
miR-155 ^[19]	TGF- β 和 SAPK/JNK 信号通路	细胞因子信号传导抑制蛋白 1 (SOCS1)	炎症状态下调控成骨分化过程
miR-20a ^[20]	BMP 信号通路	BMP-2 蛋白	过表达抑制骨的矿化过程,调节骨骼的发育
miR-370 ^[21]	BMP-2-Ets1-PTHrP 信号通路	骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)	促进成骨细胞 MC3T3-E1 细胞分化;抑制 BMP-2 诱导前成骨细胞分化
miR-519d ^[22]	AMPK/p38 信号通路	MMP-2 蛋白	调节软骨的生成
miR-365 ^[23]	OPG-RANKL-RANK 信号通路	MMP-9 蛋白	抑制糖皮质激素诱导的骨质疏松
miR-205 ^[24]	SATB2/Runx2 和 ERK/MAPK 信号通路	骨涎蛋白 (BSP)、骨钙素 (OC)	表达下调诱导骨髓间充质干细胞向成骨分化,增强成骨细胞的能力
mir-222-3p ^[25]	smad5-runx2 信号通路	人骨髓间充质干细胞 Runx2 蛋白;Smad1/5/8 蛋白	抑制碱性磷酸酶 (ALP) 活性和基质矿化、抑制人骨髓间充质干细胞的成骨分化
miR-21 ^[26-27]	PTEN/Akt/TGF- β 1 信号通路	CD4 (+)、Foxp3 (+)、调节性 T 细胞	调控骨髓间充质干细胞的免疫调节功能
	BMP9/Smad 信号通路	Smad7 蛋白	表达有助于促进 BMP9 诱导 MMC 成骨的形成
miR-3077-5p 和 miR-705 ^[28]	Runx2 信号通路	HOXA10 和 Runx2 蛋白	间充质干细胞向成骨细胞分化和脂肪细胞分化的启动子的抑制剂
miR-338-3p ^[29]	Hippo 信号通路	FGFR2 基因	调节骨髓间充质干细胞向成骨分化,影响骨质疏松症的发生

表 2 主要骨代谢信号通路参与的 miR

Table 2 The major bone metabolic signaling pathways related to miR.

信号通路	部分 miR
Runx2 信号通路	miR-133,miR-338-3p,miR-443,miR-15b,miR-26 a,miR-2861,miR-208,miR-146 a,miR-93
Osterix 信号通路	miR-93,miR-143,miR-145,miR-214,miR-34,miR-31,miR-142,miR-138,miR -637
Wnt 信号通路	miR-218,miR-128,miRNA-29 a/c,miR-27 a,miR-34 a,miR-26 a,miR-335-5p,miR-27,miR-375
PI3K/Akt 信号通路	miR-150,miR-216 a,miR-214,miR-378,miR-32-5p,miR-21
BMP 信号通路	miR-20 a,miR-370,miR-142-3p,miR-210
Notch 信号通路	miR-124,miR-34c,miR-34 a,miR-24
TGF-β 信号通路	miR-140,miR-155,miR-29b

miR 对骨的形成是必不可少的,其对骨质的调控作用具有双向性,多数 miR 对骨的形成具有积极的作用,也有部分 miR 对骨的形成具有副作用。根据相关研究^[30],miR-106b 通过 BMP-2 信号通路在成骨细胞分化过程的高表达是一种负调控机制,有助于促进骨质疏松症的发生,Collison^[30]于体外培养的骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC),在 MSC 向成骨细胞诱导过程中发现,miR-106b 在此过程中抑制 MSC 向成骨细胞分化,在糖皮质激素导致的骨质疏松小鼠体内,miR-106b 的表达高于健康小鼠体内的表达。过量的糖皮质激素可调节 miR-29 a、miR-34 a-5p 的过表达,降低 Akt、GSK3β 的磷酸化、减少骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的表达,促进 β-链蛋白的降解、RANKL 的表达,进一步促进骨的吸收并能延长破骨细胞的寿命。然而,正常量的糖皮质激素可调节 miR-29 a、miR-34 a-5p 的表达,通过干扰细胞骨架结构抑制破骨细胞对骨的降解能力。可见抑制负调节骨量 miR 的表达可能是潜在的治疗骨质疏松及骨缺损的新策略^[31]。

医学影像技术通常用于检测低骨量,但是却无法判别恶化的骨质量。miR 作为骨重塑监测物,有可能作为一种新的骨健康的敏感标志物,用以帮助监测、诊断和治疗骨质疏松。Bedene 等^[32]研究了骨质疏松症患者体内 miR 与骨密度、骨小梁积分及骨折风险度之间的关系,结果发现,结合 miR-148 a-3p 对骨的作用表明,miR 可作为潜在的骨质疏松症相关病理变化的血浆生物标志物。在绝经后骨质疏松症患者血清中,miR 可以作为一个可靠的、无创性检测的生物标志物,用于辅助诊断绝经后骨质疏松症。研究发现^[33],绝经后骨质疏松症妇女骨量减少时血清中 miR-30b-5p、miR-103-3p、miR-142-3p、miR-328-3p 表达显著下调 ($P < 0.05$),与骨密度呈正相关。Yavropoulou 等^[34]研究表明在骨质疏松症妇女血清中 mir-21-5p 表达显著降低,发生脊椎骨折风险的敏感性和特异性分别是 66% 和 77%。Seeliger 等^[35]

研究揭示了 miR 不仅可以作为骨质疏松诊断的生物标志物,还可用于治疗骨质疏松症及作为骨质疏松骨折愈合过程的判定标志物。

骨代谢过程主要有两个方面,即骨形成与骨吸收,骨代谢紊乱导致的骨质疏松症受多种因素的调控,其中 miR 对骨代谢的调节机制复杂,包括了多种 miR 及信号通路、激素、细胞、腺体等多方面作用的参与,而 miR 对信号通路的调节在其中起到了重要的作用。现今的研究以经典信号通路为主,如参与影响骨形成的 BMP/Smads、Wnt/β-catenin 信号通路等,参与影响骨吸收的 OPG/RANKL/RANK 信号通路等,通过复杂的调节机制,miR 对骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞等的调节,进一步影响骨的代谢。随着 miR 通过相关信号通路对骨代谢调控机制的深入研究,miR 可为骨质疏松症提供潜在的诊断及治疗的新途径,其临床意义深远。

【 参 考 文 献 】

[1] 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. 中国骨质疏松杂志,2014,20(1):84-90. Zhou MW, Guo TF, Li SH, et al. Advances in research on the effects of miRNA on bone metabolism. Chin J Osteopor,2014,20(1):84-90. (in Chinese)

[2] Zhang WB, Zhong WJ, Wang LA. Signal-amplification circuit between miR-218 and Wnt/β- catenin signal promotes human adipose tissue-derived stem cells osteogenicdifferentiation. Bone, 2014,9(58):59-66.

[3] Wu R, Tang Y, Zang W, et al. MicroRNA - 128 regulates the differentiation of rat bone Mesench-ymal stem cells into neuron-like cells byWnt signaling. Mol Cell Biochem,2014,387(1-2):151-158.

[4] Wang FS, Chuang PC, Lin CL, et al. MicroRNA-29a protects against glucocorticoid-induced bone loss and fragility in rats by orchestrating boneacquisition and resorption. Arthritis Rheum, 2013,65(6):1530-1540.

[5] Guo D, Li Q, Lv Q, et al. MiR-27a targets sFRP1 in hFOB cells to regulate proliferation, apoptosis and differentiation. PLoS One, 2014,9(3):e91354.

[6] Chen WY, Liu SY, Chang YS, et al. MicroRNA-34a regulates

- WNT/TCF7 signaling and inhibits bone metastasis in Ras-activated prostate cancer. *Oncotarget*, 2015, 6(1):441-457.
- [7] Su X, Liao L, Shuai Y, et al. MiR-26a functions oppositely in osteogenic differentiation of BMSCs and ADSCs depending on distinct activation and roles of Wnt and BMP signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2015, 6(8):1851-1863.
 - [8] Dong CL, Liu HZ, Zhang ZC, et al. The influence of MicroRNA-150 in osteoblast Matrix mineralization. *J Cell Biochem*, 2015, 116(12):2970-2979.
 - [9] Li H, Li T, Fan J, et al. miR-216a rescues dexamethasone suppression of osteogenesis, promotes osteoblast differentiation and enhances bone formation, by regulating c-Cbl-mediated PI3K/ AKT pathway. *Cell Death Differ*, 2015, 22(12):1935-1945.
 - [10] Zhao C, Sun W, Zhang P, Ling S, et al. miR-214 promotes osteoclastogenesis by targeting Pten/PI3k/Akt pathway. *RNA Biol*, 2015, 12(3):343-353.
 - [11] 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. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10):7249-7261.
 - [12] 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. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(4):526-531.
 - [13] Lv C, Hao Y, Han Y, et al. Role and mechanism of microRNA-21 in H₂O₂-induced apoptosis in bone marrow mesenchymal stem cells. *J Clin Neurosci*, 2016, 22(27):154-160.
 - [14] Qadir AS, Um S, Lee H, et al. miR-124 negatively regulates osteogenic differentiation and in vivo bone formation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*, 2015, 116(5):730-742.
 - [15] Bae Y, Yang T, Zeng HC, et al. miRNA-34c regulates Notch signaling during bone development. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(13):2991-3000.
 - [16] Chen L, Holmström K, Qiu W, et al. MicroRNA-34a inhibits osteoblast differentiation and in vivo bone formation of human stromal stem cells. *Stem Cells*, 2014, 32(4):902-912.
 - [17] Jin T, Lu Y, He QX, et al. The role of MicroRNA, miR-24, and its target CH3L1 in osteomyelitis caused by staphylococcus aureus. *J Cell Biochem*, 2015, 116(12):2804-2813.
 - [18] Green D, Dalmay T, Fraser WD. Role of miR-140 in embryonic bone development and cancer. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(10):863-873.
 - [19] Wu T, Xie M, Wang X, et al. miR-155 modulates TNF- α -inhibited osteogenic differentiation by targeting SOCS1 expression. *Bone*, 2012, 51(3):498-505.
 - [20] Tiago DM, Marques CL, Roberto VP, et al. Mir-20a regulates in vitro mineralization and BMP signaling pathway by targeting BMP-2 transcript in fish. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 543:23-30.
 - [21] Itoh T, Ando M, Tsukamasa Y, et al. Expression of BMP-2 and Ets1 in BMP-2-stimulated mouse pre-osteoblast differentiation is regulated by microRNA-370. *FEBS Lett*, 2012, 586(12):1693-1701.
 - [22] Tsai CH, Tsai HC, Huang HN, et al. Resistin promotes tumor metastasis by down-regulation of miR-519d through the AMPK/p38 signaling pathway in human chondrosarcoma cells. *Oncotarget*, 2015, 6(1):258-270.
 - [23] Li G, Bu J, Zhu Y, et al. Curcumin improves bone microarchitecture in glucocorticoid-induced secondary osteoporosis mice through the activation of microRNA-365 via regulating MMP-9. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12):15684-15695.
 - [24] Hu N, Feng C, Jiang Y, et al. Regulatory effect of Mir-205 on osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells (BMSCs): possible role of SATB2/Runx2 and ERK/MAPK pathway. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5):10491-10506.
 - [25] Yan J, Guo D, Yang S, et al. Inhibition of miR-222-3p activity promoted osteogenic differentiation of hBMSCs by regulating Smad5-RUNX2 signal axis. *Biophys Res Commun*, 2016, 470(3):498-503.
 - [26] Wu T, Liu Y, Fan Z, et al. miR-21 modulates the immunoregulatory function of bone marrow mesenchymal stem cells through the PTEN/Akt/TGF- β 1 pathway. *Stem Cells*, 2015, 33(11):3281-3290.
 - [27] Song Q, Zhong L, Chen C, et al. miR-21 synergizes with BMP9 in osteogenic differentiation by activating the BMP9/Smad signaling pathway in murine multilineage cells. *Int J Mol Med*, 2015, 36(6):1497-1506.
 - [28] 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. *Cell Death Dis*, 2013, 4(4):130-141.
 - [29] Liu H, Sun Q, Wan C, et al. MicroRNA-338-3p regulates osteogenic differentiation of mouse bone marrow stromal stem cells by targeting Runx2 and Fgf2. *J Cell Physiol*, 2014, 229(10):1494-1502.
 - [30] Collison J. Bone; miR-106b promotes osteoporosis in mice. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(3):130-139.
 - [31] Komori T. Glucocorticoid signaling and bone biology. *Horm Metab Res*, 2016, 48(11):755-763.
 - [32] Bedene A, Mencej Bedrač S, Ješe L, et al. MiR-148a the epigenetic regulator of bone Homeostasis is increased in plasma of osteoporotic postmenopausal women. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(17):519-526.
 - [33] Yavropoulou MP, Anastasilakis AD, Makras P, et al. Expression of microRNAs that regulate bone turnover in the serum of postmenopausal women with low bone mass and vertebral fractures. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2):169-176.
 - [34] Chen J, Li K, Pang Q, et al. Identification of suitable reference gene and biomarkers of serum miRNAs for osteoporosis. *Sci Rep*, 2016(6):36347.
 - [35] Seeliger C, Karpinski K, Haug AT, et al. Five freely circulating miRNAs and bone tissue miRs are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(8):1718-1728.

(收稿日期:2017-03-17;修回日期:2017-06-18)