

lncRNA 对骨质疏松骨代谢相关信号通路影响的研究进展

马智勇 郭成龙*
甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730020

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 04-0547-05

摘要: 长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)参与了多种生物学过程,在基因表达如转录调控、表观遗传修饰及蛋白翻译后修饰等机制中发挥重要作用,若它们缺乏则会导致蛋白质编码能力的缺失,失调的 lncRNA 与骨质疏松密切相关。作为骨质疏松(osteoporosis, OP)骨代谢过程中的生物标志物,lncRNA 调控骨代谢相关信号通路的作用机制复杂,随着表观遗传学的发展,lncRNA 将为 OP 诊断、治疗及判断预后提供新的靶向目标。本文将从 lncRNA 与成骨细胞分化相关信号通路、与破骨细胞分化相关信号通路、与钙相关信号通路三个方面对近年来 lncRNA 与骨质疏松症骨代谢相关信号通路的研究进行综述。

关键词: 长链非编码 RNA;骨质疏松;骨代谢;信号通路

Advances on the effects of lncRNA on bone metabolism related signaling pathways in osteoporosis

MA Zhiyong, GUO Chenglong*
Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China
* Corresponding author; GUO Chenglong, Email: 107228466@ qq. com

Abstract: lncRNA (long non-coding RNAs) is involved in a variety of biological processes and plays an important role in gene expression, such as transcriptional regulation, epigenetic modification and post-translational modification of proteins, which leads to the loss of protein-coding ability. The disorders of lncRNA are closely related to osteoporosis. lncRNA is a biomarker in the metabolic process of osteoporosis and the mechanism of lncRNA regulation of bone metabolism related signaling pathway is complex. With the development of epigenetics, lncRNA will provide a new target for the diagnosis, treatment and prognosis of osteoporosis. In this paper, we summarized the influence of lncRNA on bone metabolism from three aspects: the relationship between lncRNA and osteoblast differentiation-related signal pathway, the relationship between lncRNA and osteoclasts differentiation-related signal pathway, and the relationship between lncRNA and calcium-related signal pathway.

Key words: lncRNA; Osteoporosis; Bone metabolism; Signaling pathway

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是由于骨生长与骨吸收之间代谢平衡失调,导致单位结构内骨量下降、骨微结构被破坏。在参与骨质疏松症骨代谢失衡的动态过程中,主要涉及成骨细胞、破骨细胞等分化与调节,同时骨代谢相关信号通路在此过程中起了重要的调节作用。自从 2002 年 Okazaki 等^[1]首

次提出长链非编码 RNA(long noncoding RNAs, lncRNA)后,研究者们发现^[2] lncRNA 参与了多种生物学过程,包括 lncRNA-DNA、lncRNA-微小 RNA(lncRNA-microRNA/miRNA)和 lncRNA-蛋白(lncRNA-protein)等。lncRNA 很快进入了 OP 的研究领域,不仅研究了 lncRNA 对参与 OP 细胞代谢的调节,而且更深入的研究了 lncRNA 参与调节骨代谢相关信号通路的机制。本文将从 lncRNA 与成骨细胞分化相关信号通路、与破骨细胞分化相关信号通路及与钙相关信号通路三个方面对近年来骨质疏松症骨代谢相关信号通路的调控进行综述。

基金项目: 甘肃省中医药管理局 2017 立项课题(GZK-2017-18);甘肃省重点中医药现代制药工程研究院自立项目(YWW-2015049)
* 通讯作者: 郭成龙,Email: 107228466@ qq. com

1 lncRNA 与成骨细胞分化相关信号通路

成骨细胞要经过成骨细胞的增殖、细胞外基质成熟及矿化、成骨细胞凋亡几个阶段,才能形成骨,在此过程中 lncRNA 起到了重要的作用,能通过调节有关信号通路进而调控成骨细胞的形成和成骨细胞形成骨,其中 Wnt/ β 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、BMPs/TGF- β 信号通路、Notch 信号通路及 Hedgehog 信号通路等备受关注。

1.1 lncRNA 调节 Wnt/ β 信号通路

β -catenin 是经典的 Wnt 信号通路中调节成骨分化的最关键因子,Wnt/ β 信号能调节成骨细胞的分化、增殖及功能发挥,其不仅直接影响多功能干细胞向成骨细胞分化,而且在脂肪细胞及前脂肪细胞定向分化为成骨细胞的过程中起关键作用。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSc) 是具有向成骨细胞分化功能的多功能潜能干细胞,lncRNA p21 对 BMMSc 的影响中显示^[3],沉默 lncRNA p21 后通过调节 Wnt/ β 信号通路能促进 BMMSc 分泌血管内皮细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子和 β -catenin 蛋白表达,进而促进 BMMSc 向成骨细胞的分化。Chen 等^[4]研究表明在成骨细胞中 lncRNA TUG1 通过 Wnt/ β 信号通路能促进 β -catenin、Caspase-3、Bax、MMP3 的表达,抑制 Bcl-2 和蛋白多糖的表达,进而抑制成骨细胞细胞凋亡和衰老,促进细胞增殖。此外,lncRNA 作为一种竞争性内源性 RNA,与 miRNA 相互竞争而抑制或促进其靶基因 FoxO1 的表达,FoxO1 基因能影响 Wnt 信号通路而调节骨形成过程中的关键因子 β -catenin 的表达^[5]。lncRNA 通过调节 Wnt/ β 信号通路对成骨细胞分化的调节是复杂、综合的过程。

1.2 lncRNA 调节 PI3K-Akt 信号通路

PI3K-Akt 信号通路存在于多种细胞系中,是细胞存活的主要途径,其调控的靶蛋白是骨形成和骨重建的基础。PI3K-Akt 信号通路激活后能促进成骨细胞的增殖,而减弱其活性后能促进成骨细胞的分化^[6]。MALAT1 是第一个发现与癌症相关的 lncRNA,涉及多种骨肿瘤的发生与发展。Dong 等^[7]研究表明在骨肿瘤细胞中,敲除 MALAT1 后抑制成骨细胞内增殖细胞核抗原 (PCNA)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、PI3K p85 α 和 Akt 表达,从而减弱了成骨细胞的增殖。

1.3 lncRNA 调节 Notch 信号通路

Notch 信号通路能够监控成骨细胞的基质沉淀活动,保持机体骨代谢的平衡,Notch 信号激活后能促进成骨细胞增殖,进而增加骨量。研究显示 lncRNA 能调节 Notch 信号通路促使间充质干细胞 (MSCs) 向成骨细胞分化,其可能机制是 lncRNA-AK096529/003ups/AK056311 通过下调 Smurf1 基因的表达,而减缓 Rmx2 的降解,以促进 MSCs 向成骨细胞分化^[8,9]。lncRNA 在许多生理和病理过程中发挥重要的调控作用。Liao 等^[10]研究 lncRNA H19 通过 BMP9 调控 BMMSc 成骨分化过程中显示,在 BMP9 刺激 BMMSc 的早期阶段 lncRNA H19 表达显著上调,随后又迅速下降并逐渐恢复到基础水平,这与 BMP9 诱导的成骨细胞标志物的表达相关,此过程中无论是 lncRNA H19 表达或沉默,都导致一组预测的 miR 的靶向 Notch 配体和受体的表达增加,最终使 BMP9 诱导 BMMSc 在体内外向成骨细胞分化,这是通过有效地激活 Notch 信号通路实现的。

1.4 lncRNA 调节 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 信号通路不仅能作用于转录因子 Runx2、Osx、 β -catenin 等促进 MSCs 向成骨细胞分化,而且能促进成骨细胞的增殖。Chan 等^[11]研究 Hedgehog 信号在骨肉瘤发生发展中的作用时,制备了细胞内有上调的 Hedgehog 信号通路成骨细胞,从而导致成骨细胞过度成骨性生长,研究结果显示,lncRNA H19 的异常表达能诱导上调 Hedgehog 信号通路与 Yes 相关蛋白 1 (yes-associated protein 1, YAP1) 的表达,使成骨细胞过度异常增殖。

1.5 lncRNA 调节 BMPs/TGF- β 信号通路

BMPs 是 TGF- β 超家族中的一员,有多种亚型。BMPs/TGF- β 信号通路可通过经典的 Smad 通路与非经典的 P38 通路调控 BMMSc 内 Runx2 基因的表达^[12],进而调控 BMMSc 向成骨细胞分化,同时还能调节成骨细胞的分化和功能,在骨质疏松骨代谢平衡中发挥重要作用。Wei 等^[13]研究显示 lncRNA HOTAIR 通过 BMPs/TGF- β 信号通路调节 miR-17-5p 及其靶基因 Smad7 而调节成骨分化和增殖。Xu 等^[14]研究 lncRNA HIF1 α -1 在成骨细胞分化及其靶向调节 Sirtuin1 (SIRT1) 蛋白时发现,其调节机制是激活了 BMMSc 内的 BMPs/TGF- β 通路而干扰 SIRT1 的表达。lncRNA HIF1 α -AS1 下调后则 SIRT1 蛋白过表达。进一步研究显示 lncRNA HIF1 α -AS1 下调 HOXD10 而干扰组蛋白乙酰化,导致成骨细胞分化的抑制,表明 HIF1 α -AS1 是成骨细胞分化的关键因子,有望成为治疗骨质疏松症的基因治疗剂。

lncRNAs 正在成为转录和转录后水平的重要调控因子,在人骨髓间充质干细胞(hMSC)向成骨细胞分化中起着不可或缺的作用,但是其作用和功能仍需进一步研究。有研究认为^[15],新型通路 H1/miR-675/TGF- β /Smad3/HDAC 能调控 hMSCs 向成骨细胞分化,这可以作为提高体内骨形成潜在的治疗骨质疏松症的目标。

2 lncRNA 与破骨细胞分化相关信号通路

在骨质疏松发生的骨代谢过程中,破骨细胞是仅有的具有溶解骨组织功能的细胞,在骨代谢平衡中发挥着重要作用^[16],破骨细胞在形成、增殖、分化、成熟以及凋亡过程中受多种信号通路的影响,越来越多的研究显示 lncRNA 对此类信号通路的调控作用意义重大,并且这种调控机制是复杂、综合、全面的过程,目前 lncRNA 调控信号通路对破骨细胞影响机制的报道较少,但也有部分报道,如 RANK/RANKL/OPG 通路、MAPK 通路、PPAR- γ 通路等。

2.1 lncRNA 调节 RANK/RANKL/OPG 信号通路

RANK/RANKL/OPG 信号通路调控破骨细胞的增殖、分化、成熟及凋亡,该系统激活后可延缓破骨细胞的凋亡,通过复杂的机制后促骨基质的吸收,导致 OP 的发生。Che 等^[17]研究 RANK/RANKL/OPG 信号调节人成骨细胞株 hFOB 1.19 时发现,在骨代谢失衡的病理状态下 lncRNA MALAT1 调 RANK/RANKL/OPG 通路,使骨模型中破骨细胞活化和重塑破骨细胞活性。

2.2 lncRNA 调节 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路是普遍存在于真核生物细胞内介导细胞反应的重要信号转导系统,其主要包括 ERK1/2 通路、JNK 通路、P38 通路和 ERK5 通路。在骨质疏松症骨代谢失衡过程中,活化的 MAPK 信号通路能促进破骨细胞的增殖和分化。在骨组织中成骨细胞分泌的 RANKL 作用于未分化破骨细胞的 RANK 而激活 MAPK 信号通路,最终诱导其分化为破骨细胞。BMSc 分化是由细胞外环境中的机械刺激和分子信号精确调控的,其涉及转录和转录后水平调控的复杂通路。Zhang 等^[18]研究 BMSc 分化为成骨细胞或破骨细胞过程中 lncRNA 的表达谱和功能时发现,lncRNA xr-111050 通过调控 MAPK 信号通路调节 BMSc 分化为成骨或破骨细胞,结果显示 BMSc 可成为骨损伤后骨再生和修复的最有希望的细胞类型。

2.3 lncRNA 调节 PPAR γ 信号通路

PPAR γ 可通过自身通路及 Wnt/ β 通路、NK- κ B 等通路的交互作用对骨代谢发挥调节作用,通过复杂的调节机制不仅影响 BMSc 向不同细胞系分化,而且其激活后还能加快成骨细胞、骨细胞的凋亡和促进破骨细胞生成,导致骨代谢平衡紊乱而引发骨质疏松。Tong 等^[19]研究显示循环中的 lncRNAs 和单核细胞等直接参与破骨细胞的分化,如 lncRNA DANCER 诱导血液循环中的单核细胞表达白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),而促进了女性绝经后低骨密度(BMD)并伴有骨吸收。Hao 等^[20]在研究去卵巢小鼠下颌骨骨质疏松症相关 lncRNA 表达谱时发现,骨细胞过度表达的 lncRNA-mmu-16032-PI428960544 和 lncRNA-mmu-6597-PI428990136 调节 PPAR γ 和胰岛素信号通路降低了雌性小鼠的骨量和加速的骨丢失,PPAR γ 通路抑制后通过促进破骨细胞生成加速下颌骨骨丢失。lncRNA 及其复杂的调控网络与雌激素缺乏引起的骨质疏松相关,在治疗 OP 时 lncRNAs 潜在的治疗和生物标志物的功能已经受到越来越多的关注,并且 PPAR γ 通路拮抗剂可改变 BMSc 分化方向(抑制成脂分化而促进成骨分化),且通过抑制破骨细胞形成而达到治疗 OP 的目的。

3 lncRNA 与钙相关信号通路

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。钙离子与钙调蛋白(CaM)结合后激活 CaMK II,可通过 CaMK II-NF-ATc 信号通路促进成骨过程^[21]。lncRNA 通过调节与钙相关信号而参与调控细胞的增殖、分化、运动、凋亡等各个生理病理过程。陈娟等^[22]研究 lncRNA 在绝经后骨质疏松症肾阴虚证中的表达特征及调控网络分析显示,经过比较骨质疏松肾阴虚证有 8 个共同差异表达 lncRNA 参与钙离子代谢信号等信号转导通路的调控。Hadji 等^[23]研究了 lncRNA H19 基因 DNA 甲基化能通过沉默 Notch1 信号而促进钙化性主动脉瓣矿化,其机制是在主动脉瓣成骨活性的 Notch1 的调控下表达成骨关键基因如 Runx2 和 BMP2,结果显示钙化性主动脉瓣疾病过程中 lncRNA H19 基因启动子甲基化异常与 lncRNA H19 高表达相关,进而通过干扰 Notch1 信号的表达最终促进成骨细胞的活性。lncRNA H19 基因控制印迹基因网络(IGN)中胰岛素样生长因子 2(IGF2)的表达,在胚胎发育和个体

生长过程中有重要作用。Liu 等^[24] 研究显示, lncRNA H19 基因激活后能调节间充质干细胞的多分化(如向骨细胞、软骨细胞分化), 促进肌肉骨骼系统再生。

4 展望

既往认为, lncRNA 几乎不编码蛋白质且无特殊生物学功能, 被认为是转录中的“噪音”。但到目前为止越来越多的证据表明, lncRNA 在基因表达如转录调控、表观遗传修饰及蛋白翻译后修饰等多种机制中发挥重要作用, 人们逐渐认识到这个基因“富矿”在多种生物学过程起着关键作用, 包括细胞生长、转录调控和分化等, 若它们缺乏则会导致蛋白质编码能力的缺失, 失调的 lncRNA 与人类疾病密切相关, 包括骨肌疾病、癌症等。lncRNA 对 OP 发病的调控及治疗意义重大, 其通过信号通路对骨代谢调控的作用机制目前仍处于研究阶段, 随着研究技术的发展和研究方法的深入, lncRNA 对骨代谢信号通路的关键调控机制将会进一步被阐明, 其对骨代谢调控机制的阐明将使它在治疗 OP 方面发挥巨大的临床应用潜力。lncRNA 作为 OP 骨代谢生物标志物, lncRNA 调控骨代谢相关信号通路的作用方式及对 OP 病理变化的影响, 可作为今后 OP 诊断、治疗及判断预后的新的靶向目标。

【 参 考 文 献 】

[1] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60, 770 full-length cDNAs. *Nature*, 2002, 420(6915) :563-573.

[2] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long noncoding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1) : 47-62.

[3] Xia W, Zhuang L, Deng X, et al. Long noncoding RNAp21 modulates cellular senescence via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep*, 2017, 7 (7) :7039-7047.

[4] Chen J, Jia YS, Liu GZ, et al. Role of lncRNA TUG1 in intervertebral disc degeneration and nucleus pulposus cells via regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491 (3) :668-674.

[5] Wang L, Wu F, Song Y, et al. Long noncoding RNA related to periodontitis interacts with miR - 182 to upregulate osteogenic differentiation in periodontal mesenchymal stem cells of periodontitis patients. *Cell Death Dis*, 2016, 7(8) :e2327.

[6] 范文斌, 包倪荣, 赵建宁. PI3K/Akt 信号通路在骨代谢中的作用. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(19) :1958-1962.

Fan WB, Bao NR, Zhao JN. The role of PI3K/Akt signaling

pathway in bone metabolism. *Chinese Journal of orthopaedics*, 2013, 21(19) :1958-196. (in Chinese)

[7] Dong Y, Liang G, Yuan B, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating the PI3K/Akt pathway. *Tumour Biol*, 2015, 36(3) :1477-1486.

[8] 赵培庆, 王连庆, 李涛. 间充质干细胞成骨分化过程中长链非编码 RNA 调控作用研究进展. *中国医药导报*, 2015, 12 (18) :35-38.

Zhao PQ, Wang LQ, Li T. Research progress in long chain non coding RNA regulation during osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *China Medical herald*, 2015, 12(18) : 35-38. (in Chinese)

[9] 罗嘉全, 黄路, 刘会文, 等. hMSC 成骨分化相关 lncRNA 的筛选和初步鉴定. *中山大学学报: 医学科学版*, 2014, 72(24) : 6403-6413.

Luo JQ, Huang L, Liu HW, et al. Screening and preliminary identification of lncRNA related to osteogenic differentiation of hMSC. *Journal of Zhongshan University: Medical science edition*, 2014, 72(24) :6403-6413. (in Chinese)

[10] Liao J, Yu X, Hu X, et al. Oncotarget. lncRNA H19 mediates BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) through Notch signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (32) :53581-53601.

[11] Chan LH, Wang W, Yeung W, et al. Hedgehog signaling induces osteosarcoma development through Yap1 and H19 overexpression. *Oncogene*, 2014, 33(40) :4857-4866.

[12] 张波, 耿彬, 谭小义, 等. MAPK 信号通路 with 骨质疏松关系的研究进展. *中国矫形外科志*, 2014, 22(23) :2161-2164.

Zhang B, Gen B, Tan XY, et al. Advances in the study of the relationship between MAPK signaling pathway and osteoporosis. *Chinese Journal of Orthopaedic surgery*, 2014, 22(23) : 2161-2164. (in chinese)

[13] Wei B, Wei W, Zhao B, et al. Long non-coding RNA HOTAIR inhibits miR - 17-5p to regulate osteogenic differentiation and proliferation in non-traumatic osteonecrosis of femoral head. *PLoS One*, 2017, 12(2) :e0169097.

[14] Xu Y, Wang S, Tang C, et al. Upregulation of long non-coding RNA HIF 1 α -anti-sense 1 induced by transforming growth factor - β -mediated targeting of sirtuin 1 promotes osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5) :7233-7238.

[15] Huang Y, Zheng Y, Jia L, et al. Long Noncoding RNA H19 Promotes Osteoblast Differentiation Via TGF - β 1/Smad3/HDAC Signaling Pathway by Deriving miR - 675. *Stem Cells*, 2015, 33 (12) :3481-3492.

[16] 王想福, 孙凤歧, 叶丙霖, 等. 破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(11) :1420-1424.

Wang XF, Sun FQ, Ye BL, et al. Research progress of relationship between osteoclast and osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(11) :1420-1424. (in Chinese)

[17] Che W, Dong Y, Quan HB. RANKL inhibits cell proliferation by regulating MALAT1 expression in a human osteoblastic cell line

- hFOB 1. 19. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2015, 61 (1) : 7-14.
 - [18] Zhang W, Dong R, Diao S, et al. Differential long noncoding RNA/mRNA expression profiling and functional network analysis during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther, 2017, 8 (1) : 30-43.
 - [19] Tong X, Gu PC, Xu SZ, et al. Long non-coding RNA-DANCR in human circulating monocytes: A potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79 (5) : 32-37.
 - [20] Hao L, Fu J, Tian Y, et al. Systematic analysis of lncRNAs, miRNAs and mRNAs for the identification of biomarkers for osteoporosis in the mandible of ovariectomized mice. Int J Mol Med, 2017, 40 (3) : 689-702.
 - [21] Chen Zhang, Cassandra Lynn Miller, Edward M. Brown, et al. The calcium sensing receptor: from calcium sensing to signaling. Science China Life Sciences, 2015, 58 (1) : 14-27.
 - [22] 陈娟, 谢丽华, 李生强, 等. lncRNA 在绝经后骨质疏松症肾阴虚证中的表达特征及调控网络分析. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21 (5) : 553-559.
Chen J, Xie LH, Li SQ, et al. Expression characteristics and regulatory network of lncRNA in postmenopausal women with kidney yin deficiency syndrome Analysis. Chin J Osteoporos, 2015, 21 (5) : 553-559. (in chinese)
 - [23] Hadji F, Boulanger MC, Guay SP, et al. Guay SP1 Altered DNA Methylation of Long Noncoding RNA H19 in Calcific Aortic Valve Disease Promotes Mineralization by Silencing NOTCH1. Circulation, 2016, 134 (23) : 1848-1862.
 - [24] Liu Y, Li G, Zhang JF. The role of long non-coding RNA H19 in musculoskeletal system: A new player in an old game. Exp Cell Res, 2017, 7 (17) : 30477-30482.
(收稿日期: 2017-09-28; 修回日期: 2017-11-02)
-
- (上接第 546 页)
- [29] 徐小文, 王亮, 马远征, 等. 男性酒精性股骨头坏死骨密度及血清 25 羟维生素 D 水平研究. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21 (5) : 570-573.
Xu XW, Wang L, Ma YZ, et al. Study of bone mineral density and 25-OH vitamin D level in male patients with alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. Chin J Osteoporos, 2015, 21 (5) : 570-573. (in Chinese)
 - [30] Wei W, Wei B, Liu X, et al. IGF-1 and IGFBP-3 polymorphisms predict risk for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Int J Clin Exp Pathol, 2016, 9 (11) : 11928-11935.
 - [31] Maïmoun L, Coste O, Galtier F, et al. Bone mineral density acquisition in peripubertal female rhythmic gymnasts is directly associated with plasma IGF1/IGF-binding protein 3 ratio. Eur J Endocrinol, 2010, 163 (1) : 157-164.
 - [32] Song Y, Du Z, Ren M, et al. Significant associations of SOX9 gene polymorphisms and gene expression with the risk of osteonecrosis of the femoral head in a han population in northern China. Bio Med Research International, 2016, 35 (12) : 836-844.
 - [33] Zhang C, Yang F, Cornelia R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 is a positive regulator of Sox9 activity in femoral head osteonecrosis. Bone, 2011, 48 (3) : 507-513.
 - [34] Adesida AB, Mulet S, Jomha NM. Hypoxia mediated isolation and expansion enhances the chondrogenic capacity of bone marrow mesenchymal stromal cells. Stem Cell Res Ther, 2012, 3 (2) : 1-13.
 - [35] Xu Z, Xu K, Ding S, et al. Serum metabolomic study for detecting biomarkers of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. Metabolomics, 2017, 13 (6) : 73.
(收稿日期: 2017-09-19; 修回日期: 2017-10-26)