

· 综述 ·

激素性骨质疏松症发病机制的研究进展

余佩沅¹ 任辉² 沈耿杨¹ 张志达¹ 余翔¹ 黄锦菁¹ 招文华¹ 尚奇¹ 梁德² 杨志东² 江晓兵^{2*}

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 07-0975-06

摘要: 激素性骨质疏松症是临床使用糖皮质激素后常见的副作用, 对于激素性骨质疏松的发病机制, 从信号通路的层面研究来看, 糖皮质激素可以通过抑制骨形成的 Wnt/ β -catenin、BMPs 等信号通路和促进骨吸收的 OPG/RANKL/RANK 等信号通路引起骨质疏松。近年来对自噬通路和非编码 RNA 等通路调节因子的研究发现其对激素性骨质疏松的形成有着重要的作用, 而且部分通路间的交联反应也被证实是激素性骨质疏松发生的介导因素, 这为激素性骨质疏松发病机制的研究提供了新的方向。但是, 我们目前的研究层面很可能只是这个复杂的调控网络中的冰山一角, 许多通路和调节因子的研究仍处于起步阶段, 具体机制很多未完全阐明, 仍需要更多的基础和临床实验去完善这个调控网络。本文拟对激素性骨质疏松的发病信号通路及相关通路调节因子研究现状进行综述, 为该疾病的靶向治疗提供新的研究方向。

关键词: 糖皮质激素; 骨质疏松; 信号通路; 交联反应; 研究进展

Research progress of pathogenesis in glucocorticoid-induced osteoporosis

YU Peiyuan¹, REN Hui², SHEN Gengyang¹, ZHANG Zhida¹, YU Xiang¹, HUANG Jinjing¹, ZHAO Wenhua¹, SHANG Qi¹, LIANG De², YANG Zhidong², JIANG Xiaobing^{2*}

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

* Corresponding author: JIANG Xiaobing, Email: spinedrjxb@ sina.com

Abstract: Glucocorticoid-induced osteoporosis is a common side-effect after using glucocorticoid in clinic. At research level of signal pathway, as regards to the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis, glucocorticoid not only inhibits bone formation through Wnt/ β -catenin, BMPs, and other classical pathways, but also accelerates bone resorption through OPG/RANKL/RANK and other classical pathways and causes osteoporosis. In recent years, the autophagy pathway and non-coding RNA are confirmed to play a significant role in the development of glucocorticoid-induced osteoporosis, and the crosstalk among the signal pathways also induces glucocorticoid-induced osteoporosis. This provides a new research direction in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. However, our current research may be just the top of iceberg of this complex regulatory network. The study of many pathways and regulatory factors are still at the beginning. Many mechanisms are unclear. It needs more basic and clinical trials to improve the regulatory network. The review summarizes the advance of pathogenesis of signal pathways and related regulatory factor in glucocorticoid-induced osteoporosis, aiming to provide a more accurate direction in targeted therapy.

Key words: Glucocorticoid; Osteoporosis; Signal pathway; Crosstalk; Research progress

基金项目: 国家自然科学基金(81674000, 81503591); 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项(2015L01); 广东省自然科学基金(2016A030313645, 2014A030310082); 广东省科学技术厅项目(2014A020221021); 广东省中医药管理局重点项目(20173006); 广州市科技计划(201707010298, 201710010078); 广州中医药大学第一附属医院青年科研人才培养项目(2015QN03); 广州中医药大学第一临床优博培育项目(YB201602)

* 通讯作者: 江晓兵, Email: spinedrjxb@ sina.com

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)在临床疾病的广泛应用, 据统计, 1% 的美国人长期使用 GC 进行治疗, 然而长期使用 GC 具有明显的副作用, 超过 10% 长期使用 GC 的患者被诊断为骨折, 而且伴有明显的骨量流失, 导致激素性骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)的发病率逐年上升, 在骨质疏松症中其发病率居于第三位, 仅次于绝经后骨质疏松及老年性骨质疏松^[1]。GIOP

是一种由 GC 所引起的以骨量减少,骨的微细结构破坏,骨的脆性增加为特征,从而容易发生骨折的全身性骨病^[2]。本文就 GIOP 的发病信号通路研究进行综述,以寻求更好的靶向治疗途径。

1 GIOP 经典的发病信号通路

GC 介导的骨质疏松症的形成途径主要通过抑制骨形成信号通路调控蛋白或促进骨吸收信号通路调控蛋白的合成或释放,最终造成骨量的流失。

GC 抑制 Wnt 信号通路,从而抑制骨形成。Wnt 信号通路与一些蛋白质的相互作用密切相关,对各种细胞和组织的发育和功能具有重要作用^[3,4]。越来越多的证据^[5,6]表明:Wnt/ β -catenin 信号通路也是控制成骨细胞(osteoblast, OB)代谢方面的重要分子机制之一,是成骨形成的必要条件。然而研究证明,GC 通过上调 Wnt 抑制因子 DKK-1 和 sclerostin 的表达,激活 GSK-3 β 和使 β -catenin 失去稳定性,衰减 Wnt 信号通路,下调 OB Wnt 信号通路,从而抑制 Wnt/ β -catenin 经典途径。

RANKL 由 OB 分泌,其结合并激活位于破骨细胞(osteoclast, OC)前体表面的受体 RANK,诱导破骨的形成。OPG 则是 RANKL 的天然抑制剂,能够抑制 RANKL 与 OC 上受体 RANK 结合^[7,8]。研究表明,GC 不仅能促进 OC 生成和抑制 OPG 产生,并且刺激 OB 谱系产生 OPG 受体,与 RANKL 竞争 OPG,从而促进骨的吸收导致骨量减少,骨强度降低。另有研究^[9-11]结果表明 hRANKL 敲除老鼠,通过抑制 RANKL 系统能防止激素性骨量减少和强度下降。

BMPs 是诱导非成骨细胞分化为成熟成软骨细胞、OB 的关键蛋白,对促进新生骨和软骨形成有重要^[12,13]。GC 可以拮抗 BMP-2 促进 OB 分化成熟、诱导软骨和新生骨形成的过程^[14]。另有研究^[15]发现 GC 可以通过影响 BMP 下游 > 50 kb 的编码序列而抑制 BMP 的转录,且对 BMP-2 和 BMP-4 的抑制作用更为明显。

GC 作用于骨代谢分子信号通路已经有一定的研究,除了上述所报道的分子信号通路以外,对于 GIOP 经典研究还包括 PTH、Hippo、NF- κ B、IGF-1 通路等,在此不再作详细描述。

2 GIOP 通路机制的研究进展

近年来,自噬相关信号通路已被证实在 OB 分化或 OC 退变过程中起到重要作用,而非编码 RNA

作为通路的调节因子和新型标志物,可作为 GIOP 发病机制研究另一新方向。

2.1 自噬

自噬是指一个吞噬或降解自身细胞质蛋白或细胞器,以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新的过程^[16]。人体随着年龄增长,体内自噬水平不断下降,这是年龄增长造成骨强度下降的一个原因^[17]。mTOR 在上游影响自噬诱导阶段负性调控自噬水平,而自噬通过参与调节 OC 的活性而调节骨吸收,mTOR 通路的抑制会促进自噬,同时 mTOR 的抑制可以降低 OC 的活性,减少 OC 数量 mTOR 是负性调控自噬水平的主要信号通路,自噬通过参与调节 OC 的活性而调节骨吸收,同时通过抑制 mTOR 以调节 OB 分化促进骨形成。而 LC3、Beclin1 蛋白是典型的自噬体的标志物^[18]。

高水平的 GC 对 OC 的自噬有促进作用,GC 诱导后 OC 的 LC3-I 和 LC3-II 的表达增加,同时对负向调控自噬水平的 AKT、p70S6K mRNA 的表达有明显抑制作用^[19]。研究 GC 对 OB 自噬水平的影响发现,低水平的 GC 对 OB 的自噬有一定促进作用,高水平的 GC 对 OB 的自噬是有抑制作用^[20]。

通过上述可见 GC 对 OB 的自噬作用与浓度相关,生理剂量的 GC 作用于 OB 与 OC,相互之间拮抗,保持骨量的平衡。如 GC 超过生理剂量,骨代谢则会失衡,OC 自噬水平的增加,OB 自噬减少是引起骨强度下降的一个重要原因。

也有研究^[21]发现,GC 能够影响 BMSCs 的增殖分化,而 BMSCs 体内自噬的作用有助于 BMSCs 增殖和防止凋亡,是应对 GC 造成骨量流失的重要途径。目前针对自噬与 GIOP 之间关系的研究已经取得了一定的进展。其具体通路机制复杂,还未能完全阐明,但是研究显示,自噬的作用影响了 GIOP 的发病、治疗的各个阶段,若加以研究,自噬途径将在预防和治疗 GIOP 领域发挥巨大作用。

2.2 非编码 RNA

非编码 RNA 家族作为一种新型的通路调控因子,参与调节细胞的增殖、分化及代谢等生理过程,也参与调节机体的各种病理过程,对骨代谢过程有着重要影响作用。

2.2.1 miRNA

miRNA 是长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,广泛存在于真核生物中,每个 miRNA 可以有多个靶基因,而若干个 miRNA 也可以调节同一个基因,通过这样的复杂调节网络而影响细胞增殖、

分化及凋亡。Runx2 和其下游 Osterix 是 miRNA 的作用靶点, miRNA 通过与其相互作用而调节骨代谢^[22]。Runx2 是促进 OB 分化和骨质形成的重要因子, 其可促进骨钙素、碱性磷酸酶 (ALP) 等促成骨因子表达。Osterix (OSX) 是继 Runx2 后发现的促进 OB 分化的另一重要因子。且 miRNA 水平能反应 BMSCs 分化作用, 部分 miRNA 在 BMSCs 向 OB 分化过程中表达减少^[23]。

有研究^[24]发现在 GIOP 动物模型中的 miRNA 表达发生了显著变化, 以 miR-672-5p 的上调和 miR-146 a-5p 的下调最为明显, 这表明它们有可能参与骨代谢的调节。在体外实验方面, miR-106b 在体外能负向调控 BMSCs 的分化, 抑制 OB 成熟分化, 且在 GIOP 模型小鼠中表达增加^[25]。GC 可诱导 OC 分化且抑制了 miR-338-3p 的表达, 增加骨吸收, 且这可能与 RANKL 通路有所关联^[26]。而 Liang 等^[27]发现, miR-124 可以减少 GC 受体的表达, 从而阻止了 GC 对骨形成的抑制作用。另外, GC 也能下调 miR34 a 表达^[28], 而 miR34 a 能通过靶基因对骨代谢、干细胞增殖与分化、OB、OC 的增殖与分化、细胞周期及细胞凋亡与自噬等均具有重要调控作用^[29]。这些基础实验研究表明, miRNA 作为一种重要的通路调控因子, 无论从成骨还是破骨通路, miRNA 都能从中影响骨代谢, 而且在 GC 的调控下, 不少的 miRNA 都有不同的上调或下调, 而通过对这些特异性 miRNA 的不断发现和深入研究, 为今后开展更多 miRNA 相关临床实验打下坚实的基础。

而在临床方面, 已有学者发现在激素性股骨头坏死的患者血浆中, miR-1207-5p 和 miR-887 的表达明显上调, 明显下调的是 miR-96-5p 和 miR-576-5p, 这说明 miRNA 在 GC 影响骨代谢当中起了一定作用, 那么在 GIOP 患者血清中这些 miRNA 是否也存在上调或下调呢? 这也是值得我们以后思考和研究。

miRNA 的种类繁多, 且调控网络复杂, 但 miRNA 特异性较高, 可作为新的生物学标记, 若加以研究, 深入认识其生物学效应, 更好地帮助研究 GIOP 的发病机制, 并可能提出新的诊断依据, 为该病的靶向治疗提供一个全新的技术平台。由于现阶段我们对 miRNA 的认识和研究还十分有限, 对于数目庞大未知的特异性 miRNA, 我们需要努力去探索; 对于已知的特异性 miRNA 还要继续深入研究, 明确其功能、调控机制、作用靶点、作用剂量、活性因素、表达时序性及不同 miRNA 在同一生命过程中相

互之间的联系对靶向治疗 GIOP 必有重大帮助。

2.2.2 lncRNA

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是指长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, lncRNA 不止在遗传信息中承担载体的角色, 而且更多地承担了对细胞周期、分化的调控功能, 从而对骨代谢形成重要作用。

Tong 等^[30]发现骨质疏松患者中的 lncRNA-DANCR 表达呈现高表达, 同时 DANCR 对 TNF α 、IL-6 等影响 OC 的炎症因子的表达有促进作用。Li 等^[31]在骨质疏松大鼠模型发现 lncRNA-H19 可以通过抑制 Wnt 信号通路, 进一步促进 Dkk-4 的表达, 从而抑制骨形成。

虽然 lncRNA 已被证实在动物模型的骨代谢过程中有一定的调控作用, 但对 lncRNA 的研究仍处于起步阶段, 仍需大量的基础及临床相关实验去证实 lncRNA 对骨代谢影响的作用, 且目前对 lncRNA 与 GIOP 的靶向研究仍较缺乏, GC 对 lncRNA 影响的需要进一步研究。

3 通路间的交联反应 (crosstalk)

各信号通路和调节因子已被证实对 GIOP 的形成有着重要作用, 而随着信号通路研究的不断深入, 发现各通路或调节因子之间有相互联系的, 因为细胞不是一个独立的个体, 每个细胞之间都可以通过发送信号进行细胞间的交流, 而且细胞间可以通过几个不同信号系统进行相互联系, 细胞间通过这种“串话”可以调节细胞的生物反应, 从而影响机体发育和调节体内平衡。

3.1 Wnt 与其他通路的交联

上文提到 Wnt 信号在影响骨形成方面有重要作用, 而研究发现, Wnt/ β -catenin 与 OPG/RANKL/RANK 两通路在影响骨代谢作用中是有相互“串话”, GC 可以通过抑制 Wnt 信号通路的 β -catenin 来下调 OPG 的表达, 从而诱导 RANKL 的生成, 而 Dkk-1 作为 Wnt/ β -catenin 信号的负向调控因子, 在 GIOP 模型中也可以通过抑制 BMSCs 向 OB 分化, 进一步减少 OPG 的表达, 上调 RANKL/OPG 的比例, 促进骨吸收^[32]。

另外, Wnt/ β -catenin 与 BMP 拮抗 GIOP 骨量流失过程中通路间也是有相互联系的, Wnt 可以促进 BMSCs 不断分化, 成为成骨前体细胞, 由于 Wnt 信号的作用, 可以不断维持细胞的前体状态, 而 BMP 却有促进成骨前体细胞分化为成熟的 OB, 虽然它们

对成骨前体细胞有着相反的作用,但是一旦成骨前体细胞分化成为成熟的 OB, Wnt 与 BMP 之间发生协同作用,促进 OB 进一步成熟分化,分泌 ALP,加强骨形成。可见 Wnt 与 BMP 之间在骨形成的不同阶段分别发生拮抗或者协同作用^[33]。

Hippo 信号通路也是影响骨代谢的一个重要通路,TAZ (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif) 是 Hippo 信号下游的一个激活因子。研究发现,GC 可以促进 TAZ 的表达,且 TAZ 对 Wnt/ β -catenin 通路有抑制作用,通过促进 β -catenin 的磷酸化降解,抑制 catenin 转位入核与启动靶基因的结合,从而抑制了骨形成^[34]。

虽然 Wnt/ β -catenin 作为经典的骨代谢通路,已经有大量的基础和临床相关的研究,但 Wnt/ β -catenin 通路靶向因子多,与其他通路关键因子的 crosstalk 调控网络复杂,在未来仍有一定的研究潜力。

3.2 自噬与其他通路的交联

高燕等^[35]探讨了自噬与 BMPs 间的关系,发现 BMP-2 能有效促进细胞株 C2C12、MC3T3-E 成骨分化,成骨分化指标 ALP、SP7 等增高,与此同时,自噬标志物 LC3-II 和 LC3-II/LC3-I 反映的自噬水平也随着成骨分化而先增强后减弱。而 3-甲基腺嘌呤 (3-Methyladenine, 3-MA) 是一种不依赖 mTOR 通路的自噬抑制剂,当其作用在 C2C12、MC3T3-E 细胞时,随着水平增高,细胞成骨分化明显受抑制,ALP 的表达降低,而这很可能是 BMP-2 受体被阻断所造成的。

另有学者也研究了自噬与 OPG/RANKL/RANK 通路之间的相关联系,利用 RANKL 诱导小鼠巨噬细胞 RAW264.7 分化为成熟 OC,而在此过程中自噬相关标志物 LC3-II 表达增多,这表明自噬参与了 RANKL 所诱导的破骨分化过程^[36]。

可见自噬在成骨和破骨的通路调控中都有一定作用,但由于 3-MA 可能存在着非特异性,若能对其自噬相关基因进行敲除研究,可以提供更明确的证据。

3.3 miRNA 与其他通路的交联

miRNA 作为一种新型的调控因子,也参与和其他信号通路的“串话”,研究^[37]发现,GC 促进 miR-214 的表达,且利用 BMP-2 诱导 BMSCs 成骨分化的过程中,miR-214 作为 OSX 通路的抑制剂参与了调节,抑制了 OB 形成。miR-29 a 通过 Wnt 信号通路促进 OB 分化,加强骨细胞形成,能有效拮抗 GC 所

造成的骨量流失^[38]。细胞成骨分化过程中,发现 miR-27 通过激活与骨形成关系密切的 Wnt 信号通路促进 hFOB1.19 的成骨分化。证实了腺瘤性结肠息肉病蛋白 (APC) 为 miR-27 的靶基因。APC 通过作用其靶点 β -catenin,涉及对 Wnt 信号通路的调控。miR-27 通过抑制 APC 表达,促进 β -catenin 的高表达,从而正向调控了成骨分化^[39]。

miRNA 和自噬对细胞的调控对维持人体骨量平衡有重要作用,miRNA 能够调节包括自噬在内的许多细胞进程,而细胞的自噬在维持 miRNA 内环境稳定发挥一定作用,两者之间有一定的联系^[40]。You 等^[41]研究发现,miR-378 的过度表达可以抑制成骨分化,而这很可能是通过自噬相关通路 PI3K-Akt 所完成的。而 Sun 等^[42]也发现 miR-20 a 能作用于巨噬细胞时,能明显下调 LC3、Beclin1 等自噬相关标志物的表达,可见两通路间的交联对调控骨代谢有一定作用,但两者之间的“串话”对 GIOP 的形成机制仍不明确。

4 小结

寻找 GIOP 相关分子信号通路上的作用靶点并进行相关的靶向治疗,是有效防治 GIOP 的重要途径。目前对 GIOP 的发病相关分子信号通路的研究不断深入,从最开始的 Wnt/ β -catenin、OPG/RANKL/RANK 等经典信号,到近年来对自噬、非编码 RNA 和 crosstalk 的研究。各个通路间相互联系,相互作用,共同构成了调控 GIOP 发病的信号网络。然而,我们目前的研究层面很可能只是这个复杂的调控网络中的冰山一角,许多通路和调节因子的研究仍处于起步阶段,大部分通路研究也仅局限于单一信号通路,虽然现有研究证实部分通路间的 crosstalk 能够调控 GIOP 的发生,但具体机制很多仍未阐明。

但是,由于信号通路的作用位点明确,而针对信号通路的靶向治疗效果也更精确。因为通路间并非是完全独立的,这使得未来 GIOP 的治疗变得更加复杂。为获得更为有效、安全的 GIOP 靶向治疗药物,针对目前的研究现状,仍需要更多的基础及临床实验研究,探究各种新型靶向药物之间的相互作用,为临床实践提供更多可靠的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of rheumatology guideline for the prevention and treatment of

- glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(8):1095-1110.
- [2] 方楚玲, 田京. 糖皮质激素性骨质疏松发病机制与预防[J]. 医学综述, 2015, 33(7):1606-1609.
- Fang CL, Tian J. Pathogenesis and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Medical Recapitulate*, 2015, 33(7):1606-1609. (in Chinese)
- [3] Glass DN, Karsenty G. In vivo analysis of Wnt signaling in bone [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6):2630-2634.
- [4] 查小云, 胡予. 骨质疏松相关信号通路研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2):205-209.
- Zha XY, Hu Y. Research progress of signaling pathways in osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(2):205-209. (in Chinese)
- [5] Butler JS, Queally JM, Devitt BM, et al. Silencing Dkk1 expression rescues dexamethasone-induced suppression of primary human osteoblast differentiation [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11:210.
- [6] Marenzana M, Greenslade K, Eddleston A, et al. Sclerostin antibody treatment enhances bone strength but does not prevent growth retardation in young mice treated with dexamethasone [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8):2385-2395.
- [7] Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss [J]. *Clin Interv Aging*, 2010, 5:345-354.
- [8] Kim H, Choi HK, Shin JH, et al. Selective inhibition of RANK blocks osteoclast maturation and function and prevents bone loss in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4):813-825.
- [9] 张彦秋, 王春生, 王坤正, 等. 长期应用糖皮质激素对大鼠骨组织中 HMGB1、RAGE、OPG、RANKL 表达的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(5):907-911.
- Zhang YQ, Wang CS, Wang KZ, et al. Influence of long term application glucocorticoid on expressions of HMGB1, RAGE, OPG and RANKL in bone tissue of rats. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2015, 41(5):907-911. (in Chinese)
- [10] Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y, et al. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(3):E587-593.
- [11] Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppet M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(5):1427-1437.
- [12] Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic protein receptors: functional roles of Smad proteins [J]. *Bone*, 1999, 25(1):91-93.
- [13] Haaijman A, D'Souza RN, Bronckers AL, et al. BMP-7 affects mRNA expression of type I, II, X collagen, and matrix Gla protein in ossifying long bones in vitro [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(11):1815.
- [14] Aeberli D, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoid sensitivity [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45:937-943.
- [15] Luppen CA, Chandler RL, Noh T, Mortlock DP, Frenkel B. BMP-2 vs. BMP-4 expression and activity in glucocorticoid-arrested MC3T3-E1 osteoblasts: Smad signaling, not alkaline phosphatase activity, predicts rescue of mineralization [J]. *Growth Factors*, 2008, 26(4):226-237.
- [16] Jilka RL, O'Brien CA. The role of osteocytes in age-related bone loss [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(1):16-25.
- [17] Onal M, Piemontese M, Xiong J, et al. Suppression of autophagy in osteocytes mimics skeletal aging [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24):17432-17440.
- [18] Sugatani T, Hruska KA. Akt1/Akt2 and mammalian target of rapamycin/Bim play critical roles in osteoclast differentiation and survival, respectively, whereas Akt is dispensable for cell survival in isolated osteoclast precursors [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(5):3583-3589.
- [19] Shi J, Wang L, Zhang H, et al. Glucocorticoids: Dose-related effects on osteoclast formation and function via reactive oxygen species and autophagy [J]. *Bone*, 2015, 79:222-232.
- [20] Piemontese M, Onal M, Xiong J, et al. Suppression of autophagy in osteocytes does not modify the adverse effects of glucocorticoids on cortical bone [J]. *Bone*, 2015, 75:18-26.
- [21] Jia J, Yao W, Guan M, et al. Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate [J]. *FASEB J*, 2011, 25(10):3366-3376.
- [22] 陈煦, 王新力, 邹远康, 等. 微小 RNA 在骨质疏松症治疗中的作用及机制的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(6):786-790.
- Chen X, Wang XL, Zou YK, et al. Research advance and mechanism of miRNA in the treatment of osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2016, 22(6):786-790. (in Chinese)
- [23] Li Z, Hassan MQ, Volinia S, et al. A microRNA signature for BMP2-induced osteoblast lineage commitment program [J]. *PNAS*, 2008, 105(37):13906-13911.
- [24] 李鹏飞, 孙楠. 激素干预对大鼠成骨细胞 miRNA 表达的影响 [J]. 广东医学, 2016, 37(9):1261-1264.
- Li PF, Sun N. Differential expression of miRNA between normal osteoblasts and those after hormone intervention in rats [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2016, 37(9):1261-1264. (in Chinese)
- [25] Liu K, Jing Y, et al. Silencing miR-106b accelerates osteogenesis of mesenchymal stem cells and rescues against glucocorticoid-induced osteoporosis by targeting BMP2 [J]. *Bone*, 2017, 97:130-138.
- [26] Zhang XH, Geng GL. MicroRNA-338-3p inhibits glucocorticoid-induced osteoclast formation through RANKL targeting [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 26:15(3).
- [27] Liang YN, Tang YL. MiR-124 contributes to glucocorticoid resistance in acute lymphoblastic leukemia by promoting proliferation, inhibiting apoptosis and targeting the glucocorticoid receptor [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 172:62-68.
- [28] Murray MY, Rushworth SA, Zaitseva I, et al. Attenuation of dexamethasone-induced cell death in multiple myeloma is mediated by miR-125b expression [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12

- (13): 2144-2153.
- [29] Rokavec M, Li H, Jiang L, et al. The p53/miR-34 axis in development and disease [J]. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6(3): 214-230.
- [30] Tong X, Gu PC, Xu SZ, et al. Long non-coding RNA-DANCR in human circulating monocytes: a potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2015, 79(5): 732-7.
- [31] Li B, Liu J. LncRNA-H19 Modulates Wnt/ β -catenin Signaling by Targeting Dkk4 in Hindlimb Unloaded Rat [J]. *Orthop Surg*, 2017, 9(3): 319-327.
- [32] Kondo T, Kitazawa R, Yamaguchi A, et al. Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(1): 335-345.
- [33] Zhang R, Oyajobi BO, Harris SE, et al. Wnt/ β -catenin signaling activates Bone morphogenetic protein 2 expression in osteoblasts [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 145-156.
- [34] Imajo M, Miyatake K, Iimura A, et al. A molecular mechanism that links Hippo signalling to the inhibition of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *EMBO J*, 2012, 31(5): 1109-1122.
- [35] 高燕, 程晨. 骨形态发生蛋白 2 诱导 C2C12 和 MC3T3-E1 的成骨分化与自噬 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(20): 3236-3241.
- Gao Y, Cheng C. Bone morphogenetic protein 2-induced C2C12 and MC3T3-E1 osteoblast differentiation and autophagy [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18(20): 3236-3241. (in Chinese)
- [36] 徐亦文, 曹阳. 自噬在破骨细胞分化过程中的调控作用 [J]. *现代免疫学*, 2016, 36(5): 400-404.
- Xu YW, Cao Y. Autophagy regulates the differentiation of osteoclasts [J]. *Current Immunology*, 2016, 36(5): 400-404. (in Chinese)
- [37] Shi K, Lu J, Zhao Y, et al. MicroRNA-214 suppresses osteogenic differentiation of C2C12 myoblast cells by targeting Osterix [J]. *Bone*, 2013, 55: 487-494.
- [38] Wang FS, Chuang PC. MicroRNA-29a protects against glucocorticoid-induced bone loss and fragility in rats by orchestrating bone acquisition and resorption [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(6): 1530-1540.
- [39] Wang T, Xu Z. miR-27 promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(2): 186-189.
- [40] Gengyang Shen, Hui Ren. Implications of the Interaction Between miRNAs and Autophagy in Osteoporosis [J]. *Calcified Tissue International*, 2016, 99: 1-12.
- [41] You L, Gu W. 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: 7249-7261.
- [42] Sun KT, Chen MY. MicroRNA-20a regulates autophagy related protein-ATG16L1 in hypoxia-induced osteoclast differentiation [J]. *Bone*, 2015, 73: 145-153.

(收稿日期: 2018-01-19; 修回日期: 2018-02-07)

(上接第 974 页)

- [26] Bain SD, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int*, 2009, 20(8): 1417-28.
- [27] Boyd SK, Szabo E. Increased bone strength is associated with improved bone microarchitecture in intact female rats treated with strontium ranelate: a finite element analysis study. *Bone*, 2011, 48(5): 1109-1116.
- [28] Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis Results of a 2-year study. *Osteoporos Int*, 2012, 23(1): 305-315.
- [29] Durosier-Izart C, Biver E, Merminod F, et al. Peripheral skeleton bone strength is positively correlated with total and dairy protein intakes in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(2): 513-525.
- [30] Graeff C, Marin F, Petto H, et al. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 2013, 52(2): 568-577.
- [31] Liu XS, Shane E, McMahon DJ, et al. Individual trabecula segmentation (ITS)-based morphological analysis of microscale images of human tibial trabecular bone at limited spatial resolution. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(9): 2184-93.
- [32] 赵文韬, 蒋宜伟, 张晓刚, 等. 有限元分析在骨质疏松症临床研究的应用进展. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(8): 1058-1062.
- Zhao WT, Jiang YW, Zhang XG, et al. Progress on the application of finite element analysis in clinical study of osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2016, 22(8): 1058-1062.
- [33] Poole KE, Treece GM, Ridgway GR, et al. Targeted regeneration of bone in the osteoporotic human femur. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16190.

(收稿日期: 2017-10-31; 修回日期: 2017-12-10)