

· 综述 ·

chemerin 信号通路在骨质疏松症中的作用

郭耀¹ 霍建忠² 吴斗² 赵恩哲¹ 张泽华¹ 刑浩¹ 刘强^{2*}

1. 山西医科大学,山西 太原 030001

2. 山西医科大学附属大医院/山西医学科学院,山西 太原 030032

中图分类号: R36 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)12-1671-06

摘要: chemerin 蛋白是一种分泌性的脂肪因子,其生理或病理功能的发挥要求与胞膜上 CMKLR1、GPR1 或 CCRL2 三种受体之一相结合,进而激发不同的下游分子事件或静默 chemerin 信号。chemerin/CMKLR1 信号通路在免疫、脂肪生成、能量代谢以及维持骨量等生理进程中发挥作用。由于 GPR1 与 CMKLR1 在结构上具有较高的相似度,chemerin/GPR1 信号通路也被证明具有类似的功能,目前对这两条信号通路的上下游分子调控机制也有一定的了解。但是,体外实验中 chemerin 结合 CCRL2 后,并未出现可检测到的下游信号激活。在骨质疏松的研究领域,对 chemerin 信号的研究主要集中于与受体 CMKLR1 结合后的分子事件及其调控。chemerin/CMKLR1 信号通路可促进骨髓间充质干细胞(BMSC)成脂分化,抑制其成骨分化,并刺激造血干细胞(HSC)破骨分化,直接影响骨重塑过程,进而引起骨质疏松。干预该通路不仅可以从调控 BMSC 分化方向的角度刺激新骨形成,还可抑制非依赖成骨细胞的破骨细胞生成过程,减少骨吸收,因而具有治疗骨质疏松的潜力。

关键词: chemerin 信号通路;骨质疏松;骨重塑

Biological effects of chemerin signaling on osteoporosis

GUO Yao¹, HUO Jianzhong², WU Dou², ZHAO Enzhe¹, ZHANG Zehua¹, XING Hao¹, LIU Qiang^{2*}

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001

2. Dayi Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Academy of Medical Science, Taiyuan 030032

* Corresponding author: Liu Qiang, Email: liuq360@126.com

Abstract: Chemerin is a secreted adipokine plays multiple physiological or pathological functions through binding three of its cognitive receptors:CMKLR1, GPR1 or CCRL2, so that to stimulate downstream molecular events or silence chemerin signaling. Chemerin/CMKLR1 signaling was involved in immunity, adipogenesis, energy metabolism and bone mass maintenance. Due to the fact that there was a high structural similarity between GPR1 and CMKLR1,chemerin/GPR1 signaling had similar functionality in such progresses, and to date, we already had some information about upstream and downstream molecular regulation of both signaling pathways. However, in vitro studies showed no detectable downstream signaling with binding of chemerin and CCRL2. Researches on osteoporosis mainly focused on molecular events and regulation of CMKLR1 signaling with binding of chemerin. Chemerin/CMKLR1 signaling promoted adipogenesis and inhibited osteogenesis of bone mesenchymal stem cells (BMSC), and stimulated osteoclastogenesis of hematopoietic stem cells (HSC), therefore influence bone remodeling and induce osteoporosis. Interference on this signaling could modulate differentiation of BMSC to increase bone formation and inhibit the osteoblast-independent induction of osteoclastogenesis to decrease bone resorption, thus to have potential in osteoporosis treatment.

Key words: chemerin signaling pathway; osteoporosis; bone remodeling

2007 年,chemerin 被确认为一种新的脂肪因子^[1-2],在随后的研究^[3]中,chemerin 信号通路又被发现广泛参与了体内多种生理及病理过程。chemerin 蛋白主要通过 CMKLR1、GPR1 和 CCRL2 三种受体发挥其生理或病理作用,前两者于 2018 年

被“国际基础和药理学联合会命名和药物分类委员会”分别重新命名为 chemerin 受体 1 和 chemerin 受体 2,并可被缩写为 Chemerin₁ 和 Chemerin₂^[4]。截至目前,尚未发现受体 CCRL2 激活后所引发的下游信号改变,因此该受体并未被重新命名。chemerin 信号通路已被证明通过多种细胞学机制参与了骨质疏松症的病理进程^[5-7],同时动物及人体研究也表

* 通信作者: 刘强,Email: liuq360@126.com

明血浆 chemerin 水平与骨质疏松症具有相关性^[8-10]。因此,本文在早前相关研究的基础上^[11],进一步总结有关 chemerin 及其受体的最新研究进展,以及通过干预该信号通路治疗骨质疏松症的理论基础。

1 chemerin 信号通路

chemerin 作为一种分泌性蛋白被分泌到胞外后,需要与表达于细胞膜上的相应受体结合,激活下游信号通路而发挥其多样的生物学功能,受体亦可结合 chemerin 后不激活下游通路而发挥其受体清除的效应。

1.1 chemerin

chemerin 因其对白细胞的趋化作用而被命名为“趋化素”。不同物种间 chemerin 的表达虽然在组织分布上略有差异,但无论在人类、大鼠或小鼠体内的肝脏和脂肪组织中均可检测到较高水平的 chemerin 表达^[4]。人类 chemerin 起初被翻译为含有 163 个氨基酸的蛋白质,包括 20 个氨基酸组成的疏水 N 端信号肽,插入区 137 个氨基酸组成含折叠肽抑制素结构域,以及 6 个氨基酸组成的 C 端前片段。其 N 端信号肽在胞外被酶解剪切后,形成含 143 氨基酸的 prochemerin,并具有低度活性,而在胞外被丝氨酸蛋白酶进一步剪切掉 C 端后,形成了最具活性的 chemerin,即氨基酸 21-157^[3]。包括弹性蛋白酶和类胰蛋白酶在内的多种活性酶类都参与 chemerin 的产生过程^[12]。若蛋白酶作用于 prochemerin C 端的不同蛋白切割位点,或者插入数个氨基酸片段,都会显著影响最终生成 chemerin 亚型的生物活性^[13]。

1.2 CMKLR1

CMKLR1 曾被命名为 ChemR23,是最早被发现的 chemerin 受体^[14]。人类 CMKLR1 基因与小鼠分别具有 79% 和 80% 的相似度^[4]。该受体被配体 chemerin 激活后,结合于胞内 $G\alpha_{i/o}$,引起胞内钙释放,并上调胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化,从而降低 cAMP 浓度^[14]。在某些条件下,CMKLR1 也可通过 RhoA/ROCK 通路、上调磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 通路,以及降低 NF- κ B 水平而介导 chemerin 信号^[15-17]。不同亚型的 chemerin 作用于受体 CMKLR1,会引起不同程度的下游分子事件。而除了 chemerin 以外,CMKLR1 也可被脂肪酸衍生分子消退素 E1(resolvin E1)激活,在相关的基础研究当中,resolvin E1 也被用作除 chemerin 以外的

CMKLR1 受体激动剂^[18]。由 ChemoCentryx 公司合成的 CCX832 则可作为有效的小分子拮抗剂^[8],但该化合物并未上市,相关研究的作者大多通过赠予的方式直接或间接从厂家获取该化合物,因而一定程度上限制了对该通路的研究。

chemerin/CMKLR1 信号通路被证明广泛参与了免疫、抗菌、脂肪生成、能量代谢以及维持正常血压等生理过程,也参与了代谢综合征、心血管疾病、癌症和骨质疏松等病理过程^[4,19]。例如,chemerin/CMKLR1 信号通路在炎症过程中发挥作用,但除了早先发现的抗炎效应外,该通路也同样具有促炎效应^[20]。其对炎症的作用可进一步影响高血压和动脉粥样硬化的等心血管疾病的病理进程,也可直接诱发血管收缩而升高血压^[21]。又如,此通路可通过改善胰岛素抵抗而维持葡萄糖稳态^[22],对 II 型糖尿病的积极作用则说明 CMKLR1 激动剂可能有助于此类疾病的治疗。

1.3 GPR1

GPR1 属于 G 蛋白偶联受体,是趋化因子受体家族中的一员,与 CMKLR1 具有 37% 的序列一致性,因而在 CMKLR1 之后也被发现是 chemerin 的受体^[23]。人类 GPR1 基因与小鼠分别具有 79% 和 80% 的相似度^[4]。chemerin 激活 GPR1 后,使受体结合于 $G\alpha_{i/o}$,引起腺苷酸环化酶抑制并增加钙离子流,也可轻度激活 MAPK/胞外信号调节激酶通路^[24]。这些实验结果可部分通过 GPR1 与 CMKLR1 序列的一致性而解释。人工合成的 chemerin 短肽片段 C9 和 C13 也可轻度激活 GPR1,但目前尚未发现该受体有效的拮抗剂^[4]。

不同基因在序列的相似性可提示其功能的相似性。与 chemerin/CMKLR1 信号通路相似,chemerin/GPR1 信号通路也在代谢综合征和心血管疾病的发生过程中起到了类似的作用。最近,此受体被发现于黄体酮分泌过程中具有调控效应^[25]。此外,GPR1 可作为在人类免疫缺陷病毒与宿主细胞结合的共受体,参与到 HIV 的复制过程^[26]。然而,目前尚无 GPR1 基因在骨质疏松病理过程中的相关研究。

1.4 CCRL2

CCRL2 也是一种七跨膜受体,其胞内结构与通常的趋化因子受体并不相同,而且 CCRL2 激活后不会激发任何下游信号,也未出现受体内化效应,因而被认为是 chemerin 的一种非典型受体^[27-28]。人类 CCRL2 基因与小鼠仅具有 51% 的序列一致性^[29],

明显低于另外两种 chemerin 受体。但是在炎症过程中, CCRL2 可提高炎症局部的 chemerin 浓度, 并将活性 chemerin 呈递给周边表达 CMKLR1 受体的细胞, 同时提高这些细胞与 chemerin 的结合能力, 从而发挥抗炎效应^[29]。在关于间充质干细胞分化的研究中, 进一步验证了 CCRL2 在细胞成脂早期的呈递 chemerin 作用^[7]。

2 chemerin 信号通路与骨重塑

良好的骨髓微环境对于骨骼健康和骨量的维持具有至关重要的作用。在疾病、衰老以及应用药物的情况下, 微环境中某种成分比例及功能的改变, 会经历复杂的调控而影响其他组分的生理功能。骨质疏松时骨基质中胶原变性, 进而导致骨髓间充质干细胞(MSC)难以成骨分化就是一个典型的例子^[30]。在骨髓微环境中, 与骨质疏松的发生直接相关的成分是破骨细胞及成骨细胞, 两者分别起源于骨髓中造血干细胞(HSC)及 MSC, 这两种干细胞的分化方向一定程度上决定了骨质量, 而 chemerin 信号通路则被证明在其分化过程中起到了至关重要的作用。

2.1 chemerin 信号通路与破骨细胞分化

在骨髓基质细胞和成骨细胞分泌的多种细胞因子(如集落刺激因子 M-CSF 和细胞核因子 kappaB 受体活化因子配体 RANKL)的严密调控下^[31], 骨髓中的 HSC 经过单核细胞、巨噬细胞和前破骨细胞最终分化为成熟的破骨细胞^[32]。破骨细胞不但介导骨吸收过程影响骨量, 同时也可通过分泌 Sema4D 抑制成骨细胞生成, 维持成骨细胞与破骨细胞之间的平衡^[33], 共同调节骨稳态。

2013 年, Shanmugam 等^[6]发现 HSC 在 mRNA 水平表达 chemerin 和 CMKLR1, 并可将 chemerin 蛋白分泌至培养基中。在破骨细胞分化前, 向培养基中加入的 chemerin 中和抗体 CmAb 几乎可完全阻断后续的破骨细胞生成。而在去除 CmAb 并通过 IgG 逆转 CmAb 的中和作用之后, HSC 向破骨细胞分化得到了有效的恢复, 从而在逻辑上完整的证明了 chemerin/CMKLR1 信号通路在破骨细胞分化过程中的作用。另外, 转录因子 PPAR γ 可结合于 HSC 基因启动子内的反应原件, 通过激活 c-fos 而促进破骨细胞分化。因此, 通过减少 HSC 分泌 chemerin 蛋白, 或通过中和 chemerin 蛋白而抑制其功能, 或直接抑制破骨细胞分化, 都可以作为未来药物通过干预 chemerin 信号通路调节破骨细胞及减少骨吸收的靶点。

2.2 chemerin 信号通路与成骨细胞分化

骨髓微环境中的成骨细胞起源于 BMSC, 经历前成骨细胞和未成熟成骨细胞而分化为成熟成骨细胞^[5]。循环中骨源性前体细胞虽然可以被诱导成骨, 但与骨质疏松的发生并无直接关联。骨髓中的成骨细胞可以在发挥成骨作用后走向凋亡, 也可被矿化基质包埋而形成终末分化的骨细胞, 少部分则进一步形成骨衬细胞, 覆盖于骨表面^[33]。如前所述, 由成骨细胞分泌的 RANKL, 可通过结合破骨细胞表面的 RANK 而激活破骨细胞, 这一过程可被骨保护素(OPG)竞争性抑制, 从而将骨重塑维持在正常的水平^[34]。

成骨细胞分化过程中受到 Wnt/ β -catenin、RANKL-RANK-OPG 和 BMP-2/Smads 信号通路的严密调控, 其中 Wnt/ β -catenin 信号通路又分为经典 Wnt 通路、Wnt/钙离子通路和 Wnt 细胞极性通路^[33]。2016 年, Shanmugam 等^[35]发现 MSC 中的 CMKLR1 是一种新的 Wnt 应答基因, 通过负反馈抑制促成骨的 Wnt 信号, 而 chemerin/CMKLR1 信号通路可以抑制经典 Wnt 通路中的核心因子 β -catenin 的表达、亚细胞定位以及转录活性, 进而抑制成骨细胞生成。这一研究进一步充实了其团队于 2010 年提出的观点^[7], 即 chemerin/CMKLR1 信号具有调节骨髓前体细胞成脂和成骨分化的作用。

2.3 chemerin 信号通路与脂肪细胞分化

尽管 BMSC 数量不足骨髓内细胞总量的万分之一, 但其作为多能干细胞, 除了可分化为成骨细胞, 还可分化为软骨细胞、肌肉细胞和脂肪细胞^[36]。BMSC 的成骨和成脂分化具有竞争性的关系^[37], 成脂增加就意味着成骨减少, 这种竞争性的分化关系与骨质疏松的发生直接相关^[5]。在骨质疏松等疾病状态下, 骨髓中脂肪组织蓄积、脂肪细胞的数量增加的同时, 往往伴随着 BMSC 成骨能力减弱。脂肪细胞不仅可以通过减少成骨细胞数量和下调相关信号通路而间接影响骨形成, 还可通过 PPAR γ 介导的非依赖成骨细胞的方式直接激活破骨细胞, 刺激骨吸收^[38]。

chemerin 早已于 2007 年被证明可通过 CMKLR1 调控成脂分化过程^[36]。在此过程中, 脂肪细胞标志物 PPAR γ 表达显著增加。2011 年, Shanmugam 等^[39]在分析 chemerin 基因序列时发现其启动子中含有 PPAR γ 反应原件, 并进一步通过染色质免疫共沉淀的方法确认了 PPAR γ 与该反应原件的关联性, 因而确认 chemerin 是一种 PPAR γ 应答

基因。尽管在 chemerin 和/或 CMKLR1 敲低的条件下,过表达 PPAR γ 并不能完全恢复 BMSC 的成脂分化,但是,即使在非成脂细胞中过表达 PPAR γ 也能显著提高 chemerin 的表达和分泌。

PPAR γ 不仅刺激 BMSC 成脂分化,抑制成骨分化,还可上调破骨细胞功能,因而是脂肪细胞、成骨细胞和破骨细胞的共同调控中的一个关键节点^[40]。Wnt 在刺激成骨的同时,通过成骨细胞和破骨细胞在骨重塑过程中的广泛联系而抑制骨吸收,还可直接抑制细胞的成脂分化过程,而激活经典 Wnt 通路甚至可以使成熟脂肪细胞去分化^[41],使其转分化为成骨细胞成为可能,因此可作为三种细胞调控的另一节点^[42]。chemerin/CMKLR1 信号通路与 PPAR γ 和 Wnt 有着密切的关联,并通过相关上下游信号与成骨和破骨过程中的其他信号通路形成了复杂的调节网络,任何调控这些关键因子表达和功能的药物都可能通过此通路直接或间接影响脂肪细胞、成骨细胞和破骨细胞的分化和功能,从刺激成骨和抑制破骨两个角度恢复骨量,从而达到治疗骨质疏松的目的。

3 chemerin 信号通路与骨质疏松症

chemerin 信号通路已被证明可调控骨重塑过程,然而有关该通路在动物乃至人体中生物学作用的研究尚处于起步阶段。2017 年,Erivan 等^[8]在研究高脂饮食诱发血脂异常的小鼠模型时,通过形态计量学检测发现牙槽骨量的减少,这一现象与牙槽组织中 chemerin 和 CMKLR1 的 mRNA 表达升高是相伴随出现的,而进一步通过 CMKLR1 选择性抑制剂 CCX832 治疗模型小鼠则可有效抑制骨丢失,从而说明 chemerin/CMKLR1 信号通路对于血脂异常小鼠的骨稳态具有至关重要的作用。同样是在 2017 年,Li 等^[43]学者通过 Micro CT 和组织学检测发现雄性 GPR1 缺失小鼠骨密度低于野生型小鼠,同时在基因缺失小鼠体内也检测到血清睾酮水平的降低。这些证据提示 chemerin/GPR1 信号通路可能直接或间接与睾酮合成相关联,从而调控骨重塑。尽管在动物水平的研究支持激活 chemerin 信号通路可能诱导骨质疏松症的发生,然而不同的人体血清 chemerin 水平与骨质疏松症的相关性研究却出现了相互矛盾的结果,这与人种、性别、年龄、基础疾病以及服药状况等变量可能有关,而所测量骨密度的部位不同也可能导致结果存在差异。因此,chemerin 信号通路在人体中的生物学作用仍有待于

进一步探索。

4 总结

综上所述,chemerin 蛋白可结合于 CMKLR1、GPR1 和 CCRL2 三种受体激发不同的下游分子事件,从而发挥多样的生理和病理功能。在骨质疏松领域的研究当中,与骨质疏松的发生直接相关的骨吸收和骨形成过程均被证明与 chemerin/CMKLR1 信号通路有着密切联系。该通路不仅刺激 HSC 破骨分化,也在抑制 BMSC 成骨分化的同时,使之倾向于分化为脂肪细胞。PPAR γ 和 Wnt 是共同调节这三种细胞分化与功能的关键节点,可分别作用于 chemerin 和 CMKLR1 而严密调控此信号通路。因此,骨质疏松的分子调控涉及到复杂的调控网络,chemerin 信号通路和网络中的众多节点有着广泛的联系,进而通过调节骨重塑水平而影响骨质疏松症的病理进程。

【参 考 文 献】

- [1] Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism [J]. J Biol Chem, 2007, 282(38): 28175-28188.
- [2] Bozaoglu K, Bolton K, Mcmillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome [J]. Endocrinology, 2007, 148(10): 4687-4694.
- [3] Mattern A, Zellmann T, Beck-sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin [J]. IUBMB Life, 2014, 66(1): 19-26.
- [4] Kennedy AJ, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIII: Chemerin Receptors CMKLR1 (Chemerin1) and GPR1 (Chemerin2) Nomenclature, Pharmacology, and Function [J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(1): 174-196.
- [5] Muruganandan S, Sinal CJ. The impact of bone marrow adipocytes on osteoblast and osteoclast differentiation [J]. IUBMB Life, 2014, 66(3): 147-155.
- [6] Muruganandan S, Dranse HJ, Rourke JL, et al. Chemerin neutralization blocks hematopoietic stem cell osteoclastogenesis [J]. Stem Cells, 2013, 31(10): 2172-2182.
- [7] Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(2): 222-234.
- [8] Ramos-junior ES, Leite GA, Carmo-silva CC, et al. Adipokine Chemerin Bridges Metabolic Dyslipidemia and Alveolar Bone Loss in Mice [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(5): 974-984.
- [9] Terzoudis S, Malliaraki N, Damilakis J, et al. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease [J]. Eur J

- Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(7): 814-819.
- [10] He J, Li JC, Xie H, et al. Serum Chemerin Levels in relation to Osteoporosis and Bone Mineral Density: A Case-Control Study [J]. Dis Markers, 2015, 2015: 786708.
 - [11] 陈曾, 徐展望, 向亮, 等. 脂肪因子 chemerin 与骨质疏松症的关系展望 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 231-234.
 - [12] Parlee SD, Mcneil JO, Muruganandan S, et al. Elastase and tryptase govern TNF α -mediated production of active chemerin by adipocytes[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51072.
 - [13] Wittamer V, Gregoire F, Robberecht P, et al. The C-terminal nonapeptide of mature chemerin activates the chemerin receptor with low nanomolar potency[J]. J Biol Chem, 2004, 279(11): 9956-9962.
 - [14] Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids [J]. J Exp Med, 2003, 198(7): 977-985.
 - [15] Jiang Y, Liu P, Jiao W, et al. Gax suppresses chemerin/CMKLR1-induced preadipocyte biofunctions through the inhibition of Akt/mTOR and ERK signaling pathways[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(1): 572-586.
 - [16] Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. CMKLR1 and GPR1 mediate chemerin signaling through the RhoA/ROCK pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 417(C): 36-51.
 - [17] Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution[J]. Inflamm Res, 2015, 64(2): 85-95.
 - [18] Herova M, Schmid M, Gemperle C, et al. ChemR23, the receptor for chemerin and resolvin E1, is expressed and functional on M1 but not on M2 macrophages[J]. J Immunol, 2015, 194(5): 2330-2337.
 - [19] De paula FJA, Rosen CJ. Structure and Function of Bone Marrow Adipocytes[J]. Compr Physiol, 2017, 8(1): 315-349.
 - [20] Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(11): 660-667.
 - [21] Kennedy AJ, Yang P, Read C, et al. Chemerin Elicits Potent Constrictor Actions via Chemokine-Like Receptor 1 (CMKLR1), not G-Protein-Coupled Receptor 1 (GPR1), in Human and Rat Vasculature[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(10): e004421.
 - [22] Helfer C, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders [J]. J Endocrinol, 2018, 238(2): R79-R94.
 - [23] Barnea G, Strapps W, Herrada G, et al. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(1): 64-69.
 - [24] Rourke JL, Muruganandan S, Dranse HJ, et al. Gpr1 is an active chemerin receptor influencing glucose homeostasis in obese mice[J]. J Endocrinol, 2014, 222(2): 201-215.
 - [25] Yang YL, Ren LR, Sun LF, et al. The role of GPR1 signaling in mice corpus luteum[J]. J Endocrinol, 2016, 230(1): 55-65.
 - [26] Tokizawa S, Shimizu N, Huiyu L, et al. Infection of mesangial cells with HIV and SIV: identification of GPR1 as a coreceptor [J]. Kidney Int, 2000, 58(2): 607-617.
 - [27] Mazzotti C, Gagliostro V, Bosio D, et al. The Atypical Receptor CCRL2 (C-C Chemokine Receptor-Like 2) Does Not Act As a Decoy Receptor in Endothelial Cells [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1233.
 - [28] Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); two multifunctional receptors with unusual properties [J]. Exp Cell Res, 2011, 317(5): 674-684.
 - [29] Zabel BA, Nakae S, Zuniga L, et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis[J]. J Exp Med, 2008, 205(10): 2207-2220.
 - [30] Mauney J, Volloch V. Progression of human bone marrow stromal cells into both osteogenic and adipogenic lineages is differentially regulated by structural conformation of collagen I matrix via distinct signaling pathways[J]. Matrix Biology, 2009, 28(5): 239-250.
 - [31] Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling [J]. J Biol Chem, 2010, 285(33): 25103-25108.
 - [32] Jr MS. The origin of osteoclasts: evidence, clinical implications and investigative challenges of an extra-skeletal source [J]. J Journal of Oral Pathology, 2010, 12(4): 226-256.
 - [33] 刘忠厚. 骨内科学[M]. 北京:化学工业出版社, 2015.
 - [34] Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, et al. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated[J]. Endocrinology, 2000, 141(12): 4768-4776.
 - [35] Muruganandan S, Govindarajan R, McMullen NM, et al. Chemokine-Like Receptor 1 Is a Novel Wnt Target Gene that Regulates Mesenchymal Stem Cell Differentiation [J]. Stem Cells, 2017, 35(3): 711-724.
 - [36] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing[J]. Stem Cells, 2007, 25(11): 2739-2749.
 - [37] Bianco P, Robey P G, Saggio I, et al. "Mesenchymal" stem cells in human bone marrow (skeletal stem cells): a critical discussion of their nature, identity, and significance in incurable skeletal disease [J]. Hum Gene Ther, 2010, 21(9): 1057-1066.
 - [38] Negishi-koga T, Shinohara M, Komatsu N, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1473-1480.
 - [39] Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, et al. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis[J]. J Biol Chem, 2011, 286(27): 23982-23995.

- prebiotics[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(6):1620-1633.
- [23] Mack DR. Probiotics in inflammatory bowel diseases and associated conditions[J]. *Nutrients*, 2011, 3(2):245-264.
- [24] Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2014, 229(11):1822-1830.
- [25] Wu HL, Kim MY, Han JH. Icaritin Metabolism by Human Intestinal Microflora Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model[J]. *Molecules*, 2016, 21(9):1158-1168.
- [26] 杜欢, 徐僮, 李海娇, 等. 粪便类藏药的文献考证及研究现状[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5):1054-1061.
- [27] Kimoto-Nira H, Mizumachi K, Okamoto T, et al. Influence of longterm consumption of a *Lactococcus lactis* strain on the intestinal immunity and intestinal flora of the senescence-accelerated mouse[J]. *Br J Nutr*, 2009, 102(2):181-185.
- [28] Garcia-Vieyra MI, Del Real A, Lopez MG. Agave fructans: their effect on mineral absorption and bone mineral content[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2014, 17(11):1247-1255.
- [29] Roberfroid MB, Cumps J, Devogelaer JP. Dietary chicory inulin increases whole body bone mineral density in growing male rats[J]. *Journal of Nutrition*, 2002, 132(12):3599-3602.
- [30] Takahara S, Morohashi T, Sano T, et al. Fructooligosaccharide consumption enhances femoral bone volume and mineral concentrations in rats[J]. *Journal of Nutrition*, 2000, 130(7):1792-1795.
- [31] Weaver CM, Martin BR, Nakatsu CH, et al. Galactooligosaccharides improve mineral absorption and bone properties in growing rats through gut fermentation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(12):6501-6510.
- [32] Shiga K, Nishimukai M, Tomita F, et al. Ingestion of difructose anhydride III, a non-digestible disaccharide, improves postgastrectomy osteopenia in rats[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2006, 41(10):1165-1173.
- [33] Sadeghi AA. Bone mineralization of broiler chicks challenged with salmonella enteritidis fed diet containing probiotic (*Bacillus subtilis*) [J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2014, 6(3-4):136-140.
- [34] 黄月, 武晓, 薄云海, 等. 基于 RP-UPLC-MS 和 HILIC-UPLC-MS 的骨疏丹对糖皮质激素性骨质疏松模型大鼠干预作用的尿液代谢组学研究[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(23):2045-2052.
- [35] Gao MX, Tang XY, Zhang FX, et al. Biotransformation and metabolic profile of Xian-Ling-Gu-Bao capsule, a traditional Chinese medicine prescription, with rat intestinal microflora by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry analysis[J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(4):4160-4174.
- [36] Xu J, Zhao L, Tong X, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. *Isme Journal*, 2015, 9(3):552-562.
- [37] Wei X, Tao J, Xiao S, et al. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota[J]. *Scientific Reports*. 2018, 8(1):3685.

(收稿日期: 2018-03-27; 修回日期: 2018-04-30)

(上接第 1675 页)

- [40] Yuan Z, Li Q, Luo S, et al. PPAR γ and Wnt Signaling in Adipogenic and Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells[J]. *Current Stem Cell Research Therapy*, 2016, 11(3):216-225.
- [41] Gustafson B, Smith U. Activation of canonical wingless-type MMTV integration site family (Wnt) signaling in mature adipocytes increases beta-catenin levels and leads to cell dedifferentiation and insulin resistance[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(18):14031-14041.
- [42] Xu C, Wang J, Zhu T, et al. Cross-Talking Between PPAR and WNT Signaling and its Regulation in Mesenchymal Stem Cell Differentiation[J]. *Current Stem Cell Research Therapy*, 2016, 11(3):247-254.
- [43] Li J, Xiang L, Jiang X, et al. Investigation of bioeffects of G protein-coupled receptor 1 on bone turnover in male mice[J]. *J Orthop Translat*, 2017, 10:42-51.

(收稿日期: 2018-09-05; 修回日期: 2018-09-28)