

破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展

王想福^{1*} 孙凤歧¹ 叶丙霖² 王兴盛² 范有福¹

1. 甘肃省中医院, 兰州 730050

2. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730050

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1420-05

摘要: 破骨细胞是一种巨大的多核细胞, 它的形成和活性异常可导致骨质疏松、类风湿关节炎、关节置换后假体无菌性松动等许多疾病; 骨质疏松症是一种多因素导致的全身代谢性骨骼疾病, 其治疗靶点主要集中在抑制破骨细胞的活性及促进成骨细胞的形成方面, 随着破骨细胞对骨作用的信号通路等骨生物学研究的深入, 一些新的治疗靶点被陆续发现; 目前, OPG / RANKL / RANK 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、一氧化氮和雌激素、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、小眼畸形相关转录因子等信号通路认为与破骨细胞关系密切, 本文就破骨细胞与骨质疏松症关系作一综述, 为骨质疏松症的防治提供相关依据。

关键词: 骨质疏松; 破骨细胞; 研究进展

Research progress in the relationship between osteoclasts and osteoporosis

WANG Xiangfu¹, SUN Fengqi¹, YE Binglin², WANG Xingsheng², FAN Youfu¹

1. Chinese Traditional Medicine Hospital in Gansu Province, Lanzhou 730050, China

2. Institute of Chinese Traditional Medicine in Gansu Province, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: WANG Xiangfu, Email: sunfengqi2001@163.com

Abstract: The osteoclast is a giant multinuclear cell. The abnormality of its formation and activity may cause osteoporosis, rheumatoid arthritis, loose of the prosthesis after artificial joint replacement and many diseases. Osteoporosis is a systemic metabolic bone disease due to many factors. The treatment targets focus on inhibition of osteoclast activity and stimulation of osteoblast formation. Following the research in the effect of osteoclasts on signal pathways of the bone, some new therapeutic targets have been found. Currently, it has been thought that OPG/RANKL/RANK pathway, TNF pathway, NO and estrogens, PPAR γ , etc., are associated with osteoclasts. This paper summarizes the relationship between osteoporosis and osteoclasts, to provide evidences for the treatment and prevention of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Osteoclasts; Research progress

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种全身性的骨代谢性疾病, 以骨量减少、骨微结构损伤, 骨强度下降、骨折危险性增加和易发生骨折为特征的一种全身性疾病。在老年人群中更为多见, 是导致老年人致残的主要原因之一^[1], 随着人口老龄化、生活环境、饮食习惯等影响因素, 骨质疏松症发病率逐年上升, 且发病年龄有提前的趋势。骨质疏松其主要病机为破骨细胞增殖分化, 而破骨细胞的形成与抑制和多种信号通路有关, 如: OPG / RANKL / RANK 信

号通路、肿瘤坏死因子信号通路、一氧化氮和雌激素、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、小眼畸形相关转录因子等, 以上信号通路认为与破骨细胞关系非常密切, 因此, 研究以上信号通路对抑制破骨细胞分化与再吸收及防治骨质疏松症有着重要意义。

1 破骨细胞与骨质疏松症

正常成人的骨骼中破骨细胞与成骨细胞处于一种动态平衡, 使骨组织不断更新, 以维持骨骼的强度和弹性; 骨的动态平衡被破坏后会导致骨的丢失引起骨质疏松。破骨细胞是一种唯一具有溶解骨组织能力的细胞, 在骨重塑中有重要作用。因此, 破骨细胞的功能对骨质疏松的影响具有重要意义, 破骨细

基金项目: 陇原青年创新人才扶持计划项目

* 通讯作者: 王想福, Email: sunfengqi2001@163.com

胞是一种巨大的多核细胞,起源于单核巨噬细胞/单核系造血前体细胞,在骨吸收过程中破骨细胞的形成和活性异常可导致骨质疏松。

破骨细胞起源于造血细胞源的单核前体细胞,通过融合形成一种直径为 20 - 100 μm ,含有 2 - 20 个细胞核,胞浆富含线粒体、溶酶体、核糖体及高尔基体等细胞器,有伪足和突起的形态不规则的细胞^[2]。破骨细胞在形成、分化、去分化、成熟以及凋亡过程中受骨组织局部信号传导、多种细胞因子的影响^[3]。

破骨细胞是单核巨噬细胞系统的粒巨噬细胞集落,是在骨髓基质细胞分泌的多种因子作用下由单核细胞前体融合而成。由巨噬细胞克隆刺激因子(M-CSF)、核因子 Kappa B(NF- κ B)配体激活受体(RANKL)刺激分化产生。转录因子 NF- κ B 受体活化因子配体(RANKL),肿瘤坏死因子家族(TNF)以及巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)在破骨细胞前体细胞分化、活化过程中起重要作用。RANKL 与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的 RANK 结合后,促进其分化、增殖、多核化及骨吸收活性^[4],熊琦等^[5]研究发现体内 RANKL 的增高与破骨细胞的激活存在一定相关性。

1.1 破骨细胞与 OPG/RANKL/RANK 信号通路

OPG/RANKL/RANK 信号通路在骨质疏松症的发病机制中起重要作用,OPG 的主要作用是成骨,而 RANKL 的主要作用是破骨,因此,要通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路促进 OPG 表达,或者抑制 RANKL 表达可以治疗骨质疏松^[6]。

OPG/RANKL/RANK 在破骨细胞分化过程中不但解释了破骨细胞在分化、成熟、凋亡过程中的信号传导及整个信号调控过程,而且为骨代谢疾病的治疗提供了理论依据^[7,8]。骨保护素(osteoprotegerin,OPG)是一种肝素结合型分泌性糖蛋白,有单体和二聚体,属于单拷贝基因,位于染色体的 8 q23 - 24 位点,其蛋白由 401 个氨基酸组成,属于肿瘤坏死因子受体超家族中的一员,分子量分别为 60ku 和 119ku。骨组织中的 OPG 主要由成骨细胞中产生,并随细胞的分化成熟而增加,是目前发现的能直接负向调控破骨细胞的调控因子。RANKL 属于跨膜蛋白,胞内区较短为氨基末端,胞外区较长为羧基末端。人类 RANKL 基因位于染色体的 13q14 位点,RANKL 基因启动子结构区含有维生素 D 和糖皮质激素反应元件。RANKL(细胞核因子 κ B 受体活化因子配体)是 OPG 的配体,是肿瘤坏

死因子超家族中的一员。RANKL 主要与破骨细胞表面的特异性受体 RANK 结合,进而刺激破骨细胞分化、活化和成熟,同时抑制破骨细胞凋亡。研究表明,RANKL 和 M-CSF 能取代成骨细胞来诱导破骨细胞分化成熟;同时,破骨细胞前体的分化、成熟离不开 RANKL 和 M-CSF 的存在,说明 RANKL 对破骨细胞的分化成熟有正向调控作用^[9]。而 OPG 能与 RANKL 竞争性结合 RANK,从而阻断由 RANKL 引起的破骨细胞前体分化、存活和融合,抑制成熟破骨细胞活化剂骨吸收活性,最终导致破骨细胞凋亡^[10,11]。

RANKL-RANK-OPG 是诱导破骨细胞分化的重要途径。Simonet 等^[12]发现骨保护素(OPG)的缺少能导致严重的骨质疏松。骨保护素可与 RANK 竞争结合 RANKL 调控前体破骨细胞中 RANKL 的活性,从而调控骨吸收量。朱亮亮等^[13]证实重组人源性 rhOPG-Fc 及 rhRANK 可阻碍 RANKL 与前体破骨细胞表面的 RANK 结合对破骨细胞的形成产生抑制作用。目前有许多激素和药物就是通过调控 RANKL 和 OPG 来促进或抑制破骨细胞的分化达到治疗骨质疏松的目的^[14]。

1.2 破骨细胞与肿瘤坏死因子信号通路

破骨细胞是在 RANKL-RANK-OPG 多种因子的共同参与下,至少通过 NF- κ B、MAPK 和 PI₃K-蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB)等多信号通路信号传导来实现。

RANKL 与 RANK 结合形成三聚体,随后接头分子募集 TNF 受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor,TRAF)-6,TRAF-6 通过 NF- κ B 抑制蛋白激酶(inhibitor- κ -binding kinases,I κ K)和 NF- κ B 诱导性激酶(NF- κ B-inducible kinase,NIK)活化 NF- κ B 来调节破骨细胞成熟、分化或死亡。TRAF-6 使 c-Src 激活,c-Src 刺激 PI₃K 使丝氨酸-苏氨酸激酶(serine-threonine kinase,STK)活化,STK 又通过效应器来抑制破骨细胞死亡,调节破骨细胞骨架的重置和细胞移动,促进其存活^[15]。

RANKL 与 RANK 结合后引起酪氨酸(tyrosine,Tyr)激酶活化,通过 SH2 结构域募集生长因子受体结合蛋白(growth factor receptor binding protein,GRB)-2。GRB-2 与鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor,GEF)结合,并与 Ras 相互作用,活化细胞膜上 MAPKK 激酶(mitogen-activated protein kinase kinase,MAPKK),接着 MAPKK 以及 ERK-1、2 顺序活化,调节 c-FOS 将成熟的巨噬细

胞转变成破骨细胞前体^[16]。

鼠肉瘤病毒同源蛋白(ras homology, Rho)家族通过受体酪氨酸激酶介导发生中心激酶 NIK 活化,依次激活 MAPKK 激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKKK),最终活化 JNK,诱导激活蛋白(activator protein, AP)-1 活化,AP-1 启动基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)刺激破骨细胞前体分化、融合、活化破骨细胞^[17]。

RANKL 与 RANK 结合后促进 MAPK-细胞外信号调节激酶(mitogenactivated protein kinase extracellular signal-regulated kinase, MEK)-6 磷酸化,激活 P38MAPK 促进破骨细胞分化。P38 也可以通过转录因子 c-Fos 与 NFATc1 来影响破骨细胞的分化、成熟^[18]。

TNF- α 可以刺激成骨细胞产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocytemacrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和白细胞介素(interleukin, IL)-6 等因子,诱使破骨细胞前体分化为破骨细胞,但整个过程要有 IL-1 参与,IL-1 能增强 OPC 融合和破骨细胞生存^[19]。

IL-1 的拮抗剂(IL-1Ra)可以阻断 TNF- α 的诱导作用,TNF- α 主要通过结合肿瘤坏死因子受体(soluble tumor necrosis factor receptor, TNFR)-1 启动破骨细胞或破骨细胞前体表面的 NF- κ B、JNK、P38、ERK 和 STK 等信号通路促进破骨细胞前体分化成破骨细胞^[20,21]。

此外,干扰素- γ 和 IL-4 以及其他 TNF 家族成员,如肿瘤坏死因子相关程序性细胞死亡诱导配体(necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)干扰 RANKL 诱导破骨细胞分化,破骨细胞的分化并非仅以 NF- κ B 介导,而且需要 ERK、JNK 或 P38MAPK, NFAT-1、2 等多信号通路的参与转化。

2 破骨细胞与一氧化氮和雌激素

成骨细胞和血管内皮细胞是骨内 NO 的主要来源,一氧化氮(nitric oxide, NO)对破骨细胞有抑制作用,NO 所产生的血管内皮 NO 合酶介导雌激素的合成及其在骨内的机械拉伸响应^[22]。雌激素的减少会引起破骨细胞的骨吸收比成骨细胞的骨形成异常增加,从而导致整体骨量下降;雌激素不但作用于破骨细胞促进其凋亡,还能通过抑制 RANKL 和增加骨保护素调控破骨细胞,雌激素活化能够调控许多细胞因子,如 TNF α , IL-1B, IL-6, M-CSF, GM-CSF 等,雌激素的非基因效应,可能是通过雌激素受体- α

与中间蛋白 P130 Cas 介导并涉及 Src 通路影响破骨细胞前体的分化。

在破骨细胞及其前体中还有许多其他类型的受体,例如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 受体、类固醇家族受体、G-蛋白偶联受体、IL-1 以及非酪氨酸激酶细胞因子[瘦蛋白和糖蛋白 130(glycoprotein, GP130)]等对于破骨细胞功能的影响也非常重要^[23]。

3 破骨细胞与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)是调节能量代谢的核内受体转录因子超家族成员,是一种成脂转录因子,PPAR- γ 通路激活后促进脂肪细胞形成而抑制成骨细胞生成,PPAR γ 影响骨髓间充质干细胞向不同细胞系分化,并刺激破骨细胞前体 FOS 的表达而促进破骨细胞生成。因此,PPAR- γ 通路可改变骨髓间充质干细胞分化方向,抑制破骨细胞形成达到治疗骨质疏松的目的^[24,25]。

4 破骨细胞与小眼畸形相关转录因子(MITF)

小眼畸形相关转录因子(MITF)是 1942 年 Hertxig 发现的,MITF 蛋白属于 Tfe 转录因子超家族成员,能够以二聚体形式结合以“CANNTG”为核心的 E-盒或 M-盒序列,起到调控目标基因转录表达的作用。小眼畸形最早发现于突变小鼠,其主要表现:小眼畸形、皮毛和视网膜的色素减退,其相关基因被称为 mi 位点。2000 年发现 MITF 参与破骨细胞的发育、分化与功能调节,有研究证实,MITF 调节破骨细胞中众多相关基因的转录,如抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、组织蛋白酶 K、破骨细胞相关受体(OSCAR)、氯离子通道-7(Clcn7)、骨硬化相关跨膜蛋白-1(Ostm1)和 E-钙粘蛋白等。无论在 MITFmi/mi 突变的小鼠模型还是 MITFmi/mi 突变的小鼠破骨样细胞中,都能检测到与破骨细胞众多功能相关基因的表达受到明显抑制,导致破骨细胞功能异常^[26]。

5 破骨细胞与骨质疏松关系

骨质疏松是由于骨代谢的失衡,骨代谢是破骨细胞溶解和成骨细胞形成的动态平衡过程;正常情况下,成骨细胞的造骨量和破骨细胞的吸收量处于

动态平衡当中,一旦这种平衡被打破,成骨细胞就会减少,破骨细胞增加引起骨质疏松的发生。

在人的生命过程中,骨组织在激素信号、旁分泌和自分泌因子和物理压力刺激下不断地进行重塑。骨重塑是以骨溶解和骨吸收为开端,以骨形成为结束,其精确的始发程序还未被完全揭晓。骨骼通过持续的重塑来维持其矿化平衡及自身的结构完整。在骨重塑的过程中协调成骨细胞、骨细胞和破骨细胞之间的活性,能保持骨重塑过程的动态平衡^[27]。破骨细胞在骨重塑过程中的重要作用使得其成为骨质疏松的研究重点,随着现代科学技术的不断进步,需要研究破骨细胞在骨生理和病理过程中的作用,通过生化、生物技术阐明激素、生长因子等影响骨平衡的分子机制。

破骨细胞接触骨质后引起细胞骨架重排,细胞骨架重排后在破骨细胞吸收分泌中作用的还有待深入研究。近几年破骨细胞的分化和溶骨能力被认为是细胞内吞和分泌功能的作用,破骨细胞溶酶体的分泌,不仅参与骨组织的降解,还极有可能与骨组织的矿化沉积、骨的重塑偶联有关,因此,破骨细胞相关分子机制的深入研究为骨质疏松的防治具有重要意义。

破骨细胞具有再吸收骨组织的独特能力,近年来对破骨细胞的研究取得了较大进展,但是,破骨细胞功能和结构变化受多种因子调节,了解这些因子的作用可为治疗破骨细胞骨吸收引起的骨质疏松提供新思路,破骨细胞是在 RANKL 和 M-CSF 的共同刺激下分化成熟形成的,但是这一过程相当复杂,受多种细胞因子参与并调控,这些因子主要包括白细胞介素、转化生长因子、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等,通过自分泌和旁分泌的作用,影响成骨细胞和破骨细胞的分化、增生、成熟和活化,调节骨吸收和骨重建之间的平衡。

骨质疏松的控制与治疗受到越来越多的医生和研究者关注,由于其发病机制的研究并不完全,临床现有的治疗方法相对有限,因此,深入研究 OPG / RANKL / RANK 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、一氧化氮和雌激素、过氧化物酶体增殖物激活受体、小眼畸形相关转录因子等信号通路可为骨质疏松的治疗提供新的思路。

6 展望

目前,骨质疏松的防治相当有限,骨质疏松已给社会带来了沉重的精神和经济负担,并且容易并发

骨折等疾病。分子信号通路在骨质疏松防治方面取得了较大的进步,部分信号通路对骨质疏松症患者骨量的调控靶点作用已进入临床试验,但研究成果的临床转化仍需要较长的时间,以各信号通路为靶点开发各种新型骨质疏松治疗药物将是未来治疗骨质疏松的方向;但是,各信号通路并非是完全独立的,各信号通路之间有无相关性?靶点的促进或阻断能否在人体内起到骨形成和骨吸收的作用?信号通路的促进或阻断对体内其他分子机制有无影响?这是信号通路未来研究急需解决的问题。这样使得骨质疏松的治疗变得更加复杂,所以,深入了解骨质疏松的发病机制,抑制破骨细胞的形成有利于减少骨吸收,深入研究破骨细胞更有利于为骨质疏松的防治提供新途径。

【参 考 文 献】

- [1] Shanb AA, Youssef EF. The impact of adding weight bearing exercise versus nonweight bearing programs to the medical treatment of elderly patients with osteoporosis [J]. Family Community Med, 2014, 3: 176-181.
- [2] 云帆,王瑞,赵建宁. 破骨细胞的骨吸收机制[J]. 中国骨伤, 2014, 27(6): 529-532.
YUN Fan, WANG Rui, ZHAO Jianing. Osteoclast mechanism of bone resorption [J]. China fractures, 2014, 27(6): 529-532.
- [3] 俞素静,童培建,吴承亮. 破骨细胞形成过程中的融合与分裂[J]. 中华骨科杂志, 2013, 33(1): 82-88.
YU Suojing, TONG Peijian, WU Chengliang, et al. The fusion and division during osteoclasts formation [J]. Chin J Orthop, 2013, 33(1): 82-88.
- [4] 王宁,刘玉杰. 骨质疏松的发病机制与危险因素[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(5): 537-540.
WANG Ning, LIU Yujie. risk factors and the pathogenesis of osteoporosis [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2013, 12(5): 537-540.
- [5] 熊琦,张里程,张立海,等. 重组人骨保护素与重组核因子 kb 活化因子受体蛋白对破骨前体细胞分化的影响[J]. 中国骨伤, 2013, 26(4): 324-327.
XIONG Qi, ZHANG Licheng, ZHANG Lihai, et al. Restructuring bone protection element with nuclear factor KB activation factor receptor proteins affect bone precursor cells differentiation [J]. China, 2013, 26(4): 324-327.
- [6] 曾羿,沈彬. 分子信号通路在骨质疏松防治中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 305-309.
ZENG Yi, SHEN Bin. Research progress of molecular signaling pathways in prevention and treatment of osteoporosis [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2014, 20(3): 305-309.
- [7] Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent

- bone loss[J]. Clin Interv Aging, 2010,5:345-354.
- [8] Santini D, Galluzzo S, Zoccoli A, et al. New molecular targets in bone metastases[J]. Cancer Treat Rev, 2010,36 (Suppl3):S6-10.
- [9] Jules J, Ashley JW, Feng X. Selective targeting of RANK signaling pathways as new therapeutic strategies for osteoporosis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010,14 (9):923-934.
- [10] Saika M, Inoue D, Kido S, et al. 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2 via estrogen receptor-alpha[J]. Endocrinology, 2001,142 (6):2205-2212.
- [11] 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.
- [12] Simonet W, Lacey D, Dunstan C, et al. Osteoprotegerin; a novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. Cell, 1997,89 (2):309-319.
- [13] 朱亮亮, 包倪荣, 周利武, 等. 正常健康人群外周血液中 OPG 和 sRANKL 浓度测定[J]. 中国骨伤, 2010,23 (2):87-89.
- ZHU Liangliang, BAO Nirong, ZHOU Liwu, et al. The normal healthy people of OPG and sRANKL concentration in peripheral blood [J]. China fractures, 2010, 23 (2): 87-89.
- [14] Hofbauer LC, Schopper M. Clinical implications of the OPG/RANKL/RANK system for bone and vascular disease[J]. JAMA, 2004,292 (4):490-495.
- [15] Liu W, Wang S, Wei S, et al. Receptor activator of NFkappaB (RANK) cytoplasmic motif, 369PFQEP373, plays a predominant role in osteoclast survival in part by activating Akt/PKB and its downstream effector AFX/FOXO4[J]. J Biol Chem, 2005, 280 (52):43064-43072.
- [16] Li X, Hu Y, Jin Z, et al. Silica-induced TNF-alpha and TGF-beta1 expression in RAW264.7 cells are dependent on Src-ERK/AP-1 pathways[J]. Toxicol Mech Methods, 2009, 19 (1):51-58.
- [17] Lawson C, Lim ST, Uryu S, et al. FAK promotes recruitment of talin to nascent adhesions to control cell motility[J]. J Cell Biol, 2012, 196 (2):223-232.
- [18] Huang H, Chang EJ, Ryu J, et al. Induction of c-Fos and NFATc1 during RANKL-stimulated osteoclast differentiation is mediated by the p38 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006,351 (1):99-105.
- [19] 赵熠, 蔡育, 王贻宁. 破骨细胞前体细胞的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2011,38 (6):670-673.
- ZHAO Yi, CAI Yu, WANG Yining. The research progress of osteoclast precursor cells [J]. International journal of oral medicine, 2011, 38 (6): 670-673.
- [20] Wei S, Kitaura H, Zhou P, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis[J]. J Clin Invest, 2005,115 (2):282-290.
- [21] Feng X. Regulatory roles and molecular signaling of TNF family members in osteoclasts[J]. Gene, 2005,350 (1):1-13.
- [22] Blair HC, Robinson LJ, Zaidi M. Osteoclast signalling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328 (3):728-738.
- [23] 孟庆阳, 郑嵘, 朱阳. 破骨细胞分化因子及其信号转导通路[J]. 国际口腔医学杂志, 2015,42 (2):189-193.
- MENG Qingyang, ZHENG Rong, ZHU Yang. Osteoclast differentiation factor and its signal transduction pathways [J]. International journal of oral medicine, 2015, and (2): 189-193.
- [24] van Lierop A, Hamdy NA, van der Meer RW, et al. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Endocrinol, 2012,166 (4):711-716.
- [25] Kawai M, Modder U1, Khosla S, et al. L, merging therapeutic opportunities for skeletal restoration[J]. Nat Rev Drug Discov, 2011,10 (2):141-156.
- [26] 金小冬, 卢丽, 李青南. MITF 在破骨细胞中的作用研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,20 (5):547-550.
- JIN Xiaodong, LU Li, LI Qingnan. MITF research progress in the role of osteoclast [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2014, 20 (5): 547-550.
- [27] 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 Xiaoyun, HU Yu. Osteoporosis related signaling pathway research progress[J]. Chinese journal of osteoporosis, 2014, 20 (2): 205-209.

(收稿日期: 2015-07-12)