

• 骨代谢疾病专栏 •

脂肪因子对骨代谢影响的研究进展

王育榕 孙嘉

【摘要】 脂肪因子是主要由脂肪组织分泌,对骨代谢具有重要调节作用的蛋白质。脂肪因子种类繁多,包括脂联素、瘦素、趋化素等。不同脂肪因子对骨代谢的影响不尽相同。脂联素、网膜素-1、丝氨酸蛋白酶抑制剂、内脂素可正向调节骨代谢。趋化素、抵抗素对骨代谢具有负向调节作用。瘦素对骨代谢的影响则表现为直接的正向调节作用和间接的负向调节作用。脂肪因子对骨代谢的调节作用可能为骨质疏松的治疗提供新方向。

【关键词】 脂肪因子;骨代谢

Influence of adipokines on bone metabolism Wang Yurong, Sun Jia. Zhujiang Hospital (Second College of Clinical Medicine), Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Sun Jia, Email: nfmsj@126.com

【Abstract】 Adipokines are proteins mainly secreted by adipose tissue. Adipokines play an important role in the regulation of bone metabolism. There are many kinds of adipokines, such as adiponectin, leptin and chemerin. Their effects on bone remodeling vary in different adipokines. Adiponectin, omentin-1, vaspin, visfatin act positively on bone metabolism. Chemirin and resistin act negatively on bone metabolism. Leptin acts both positively and negatively on bone metabolism in direct and indirect ways. The regulation of adipokines on bone remodeling may provide a new direction for the treatment of osteoporosis.

【Key words】 Adipokines; Bone metabolism

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:95-98)

近年研究发现,脂肪组织不仅是储备能量的器官,同时也是具有多种内分泌、自分泌和旁分泌功能的重要内分泌器官。脂肪组织能分泌多种脂肪因子,包括脂联素、瘦素、抵抗素、内脂素等。这些脂肪因子具有多种功能,目前认为其不仅参与了糖、脂代谢、胰岛素敏感性、心血管功能等生理过程的调节,而且对骨代谢的调节具有重要作用。脂肪因子对骨代谢的影响是近年的研究热点,本文就此进行综述。

1 正常骨代谢的调节

机体正常骨代谢主要以骨重建的方式进行。在骨代谢调节激素和局部细胞因子的协调作用下,骨组织不断吸收旧骨,生成新骨,维持着体内骨转换水平的相对稳定。由间充质干细胞分化的成骨细胞和造血干细胞分化的破骨细胞在该过程中起重要作用,它们介导的骨形成和骨重吸收构成了骨重建的动态过程。

骨保护素(OPG)、核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)和核因子- κ B受体活化因子(RANK)为肿瘤坏死因子配体和受体家族成员,是一组调控破骨细胞发生的细胞因子。由成骨细胞产生的RANKL可作用于前体破骨细胞表面的RANK,促进前体破骨细胞向破骨细胞分化,增强成熟破骨细胞活性,抑制破骨细胞凋亡。由成骨细胞分泌的OPG可与RANKL竞争性地结合前体破骨细胞表面的RANK,从而抑制破骨细胞的分化、活化与成熟,抑制骨吸收。OPG与RANKL比值的变化可动态调节成骨细胞和破骨细胞的分化,对骨重建的调控起重要作用。脂肪因子可通过OPG/RANKL/RANK信号通路调控骨重建,从而对骨代谢进行调节。

2 脂肪因子对骨代谢的影响

2.1 脂联素 脂联素是在1995年发现的由apM1基因编码的脂肪组织特异性蛋白。脂联素主要有两种受体:AdipoR1、AdipoR2。脂联素能作用于骨组织AdipoR1,从而对骨代谢进行调节。

2.1.1 脂联素对骨代谢的影响

2.1.1.1 促进间充质干细胞向成骨细胞分化 间充质干细胞在一定条件下可分化为成骨细胞。脂联素

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2014.02.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300689)

作者单位:510282 广州,南方医科大学珠江医院(第二临床医学院)

通信作者:孙嘉, Email: nfmsj@126.com

可作用于间充质干细胞 AdipoR1, 促进其向成骨细胞分化, 但具体机制未明。Lee 等^[1]提出脂联素通过提高环氧合酶 2 (COX2) 的表达来促进间充质干细胞向成骨细胞分化。COX2 是成骨刺激因子, 其产物前列腺素 E₂ 能促进骨形成。脂联素可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) / c-Jun 通路增加 COX2 的表达, 促进其向成骨细胞分化; COX2 抑制剂 NS398 能显著降低骨桥蛋白、骨钙蛋白的表达; 另外, 脂联素同时可促进骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 表达, 并受 COX2 抑制剂 NS398 的抑制; 抑制 AdipoR1 表达后, COX2、骨桥蛋白、骨钙蛋白显著减少。这些实验结果表明脂联素作用于间充质干细胞 AdipoR1, 通过激活 p38 MAPK / c-Jun 信号通路提高 COX2 表达, 最终促进 BMP2 生成, 刺激其向成骨细胞分化。

2.1.1.2 促进成骨细胞增殖及分化 成骨细胞能表达 AdipoR1。脂联素可作用于成骨细胞表面 AdipoR1, 促进其增殖及分化。脂联素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK), 提高碱性磷酸酶、骨钙素、I 型胶原的表达和基质矿化, 促进成骨细胞的增殖、分化。阻断 AdipoR1 可抑制上述效应。Huang 等^[12]进一步研究发现, 脂联素通过激活 p38 / 核因子- κ B 通路增加成骨细胞 BMP2 的表达; AMPK 抑制剂可削弱此效应。这些研究结果表明, 脂联素作用于成骨细胞的 AdipoR1, 通过 AMPK / p38 / 核因子- κ B 途径提高 BMP2 的表达, 促进成骨细胞的增殖、分化。

2.1.1.3 抑制破骨细胞生成 脂联素不仅可以通过刺激成骨细胞的增殖来增加骨量, 还可以通过降低破骨细胞的产生, 减少骨吸收。Tu 等^[3]发现脂联素基因敲除小鼠表现出破骨细胞数量增加, 骨生长减缓和骨密度下降; 脂联素可抑制 RANKL 介导的破骨细胞生成, 下调 RANKL 诱导的酸性磷酸酶等破骨细胞调节因子表达, 降低前体破骨细胞的增殖, 增加破骨细胞凋亡。APPL1 是与脂联素受体相互作用的衔接蛋白, 参与脂联素在破骨细胞内的信号转导, 丝/苏氨酸蛋白激酶 1 (Akt1) 对维持破骨细胞的存活和促进其分化具有重要作用。脂联素可显著降低 Akt1 活性, 而 APPL1 的过度表达也可降低 Akt1 活性。这些实验结果表明脂联素抑制破骨细胞的形成是通过 APPL1 介导, 抑制 RANKL / RANK 信号通路中 Akt1 活性完成的。

2.1.2 脂联素对骨密度的影响 研究表明, 脂联素对骨代谢具有积极影响, 能通过多种机制促进骨形成。研究发现, 脂联素与骨密度无关。Ozkurt 等^[4]对 105 例髌部骨折的绝经后土耳其妇女进行研究, 发

现血清脂联素与腰椎骨密度、股骨近端骨密度无关。但多数研究表明脂联素与骨密度呈负相关。Miazgowski 等^[5]在对 57 例年龄 50 ~ 78 岁, 新诊为 2 型糖尿病的波兰女性患者为期 1 年的随访研究中, 发现血清脂联素与腰椎、髌部骨密度呈负相关。Iida 等^[6]在对 111 名 40 ~ 80 岁日本健康女性的研究中, 在校正年龄和体脂百分比后, 同样发现绝经前女性脂联素与腰椎和股骨骨密度呈负相关, 绝经后女性脂联素与前臂远端骨密度呈负相关。该研究提示脂联素能影响绝经前和绝经后妇女不同骨骼的骨密度。Okuno 等^[7]在 114 例日本男性血液透析患者中发现, 血清脂联素与桡骨远端 1/3、桡骨远端、腰椎骨密度呈负相关。多元线性回归分析表明, 在校正年龄、体重、体脂百分比和透析时间后, 血清脂联素仍与桡骨远端 1/3 和桡骨远端存在显著相关性。一项包含 59 项研究的荟萃分析指出, 脂联素和骨密度呈显著负相关, 并且不受性别与绝经状态的影响。而且脂联素的高表达可作为男性椎骨骨折的高危预测指标^[8]。

临床研究发现脂联素与骨密度呈负相关, 与实验研究相矛盾。可能原因如下: 首先, 血清脂联素水平受年龄、性别、种族、伴随疾病 (如糖尿病) 等多种因素影响。此外, 临床研究检测的是血清脂联素水平而不是骨组织的脂联素水平。血清脂联素水平并不能真实反映骨组织中的脂联素水平, Mödder 等^[9]发现绝经后妇女外周血脂联素比骨髓脂联素水平高。而骨组织中脂联素直接作用于骨组织, 才能真实反映脂联素对骨密度的影响^[4]。基于此, 如果临床研究能检测骨组织中的脂联素水平, 则可能得到与实验研究相一致的结论, 但仍需要更多的研究证实。

2.2 瘦素 瘦素是在 1994 年发现的第一个脂肪因子, 其受体属于 I 类细胞因子受体家族, 广泛存在于心、脑、脂肪、骨等组织中。瘦素可通过作用于外周骨组织和中枢神经系统瘦素受体, 直接或间接地调节骨代谢。

2.2.1 瘦素对骨代谢的调节 瘦素对骨代谢具有双向调节作用。瘦素与脑干和骨组织受体结合后, 表现出相反的骨代谢调节效应: 瘦素作用于脑干受体, 可抑制骨形成; 作用于骨组织受体, 可促进骨形成。

2.2.1.1 作用于外周骨组织直接促进骨形成 骨髓基质细胞表达瘦素受体, 并具有向成骨细胞和脂肪细胞分化的潜能。瘦素可以作用于骨髓基质细胞,

使其向成骨细胞分化,同时抑制其向脂肪细胞分化。Um 等^[10]研究发现,瘦素抑制骨髓干细胞和牙周膜干细胞向脂肪细胞分化,促进其向成骨细胞分化。

成骨细胞也可表达瘦素受体,与瘦素结合后,可促进成骨细胞的增殖,提高骨质矿化,增加骨形成。Turner 等^[11]对瘦素基因缺乏小鼠的研究中观察到骨生长和骨形成的下降,皮下注射瘦素后,骨生长和骨形成明显增加。Zhang 等^[12]通过抑制成骨细胞瘦素受体的表达,导致骨化和骨矿化减弱,骨吸收增强。Zeadin 等^[13]研究发现瘦素能抑制糖原合酶激酶-3 β 活性,诱导成骨细胞分化,增加骨桥蛋白和骨唾液蛋白的表达,提示糖原合酶激酶-3 β 参与瘦素调控外周骨代谢的信号转导。

瘦素不仅能通过促进成骨细胞增殖、分化来增加骨形成,也可通过抑制破骨细胞生成来降低骨吸收。瘦素能增加骨髓基质细胞 OPG 的表达,降低 RANKL 表达,从而抑制破骨细胞的生成。

2.2.1.2 作用于中枢神经系统间接抑制骨形成 瘦素可通过提高交感神经兴奋性,抑制骨形成。成骨细胞表面有 β_2 肾上腺素能受体,瘦素可间接作用于下丘脑腹内侧核增强交感神经活性,交感神经兴奋释放的去甲肾上腺素与成骨细胞 β_2 肾上腺素能受体结合后,促进成骨细胞生成 RANKL,继而抑制骨形成。

瘦素作用于中枢神经系统激活交感神经,引起骨量减少。以往研究认为,瘦素通过直接结合位于下丘脑的瘦素受体,继而激活交感神经系统。近年研究发现,下丘脑瘦素受体缺乏并不影响瘦素的中枢骨量调节作用,提示瘦素并非直接作用于下丘脑瘦素受体。最近研究表明瘦素是通过直接作用于脑干的瘦素受体,抑制脑干 5-羟色胺的合成和释放,引起 5-羟色胺与下丘脑腹内侧核 5-羟色胺受体结合减少,解除其对交感神经的抑制作用,最终导致骨量减少^[14]。

2.2.2 瘦素对骨密度的影响 瘦素影响骨代谢的机制已较为明确,但瘦素与骨密度关系的临床研究未取得一致结果。研究表明瘦素与骨密度之间的关系并不确定。Legiran 和 Brandi^[15]对印度尼西亚绝经后肥胖女性的研究发现,瘦素与骨密度呈正相关。Rhie 等^[16]发现韩国青春期前女孩血清瘦素与骨密度呈正相关。但 Do 等^[17]对 109 例巴西肥胖青少年的研究中,在校正体重后发现瘦素与骨密度呈负相关。Anagnostis 等^[18]对 81 例希腊男性血友病患者的研究发现,血清瘦素与骨密度呈负相关。而在一项对 3 075 例年龄在 70 ~ 79 岁美国健康人的为期 10 年随访研究

中,Barbour 等^[19]发现瘦素与髌部、腰椎骨小梁、全身骨密度的变化无关。King 等^[20]发现西班牙和高加索绝经前中年妇女骨密度与瘦素也无明显相关性。

瘦素对骨密度的影响呈多样化的可能原因是瘦素可通过中枢和外周两种途径对骨代谢进行完全相反的调节^[17]。瘦素直接作用于外周骨组织,可正向调节骨代谢;间接作用于脑干和下丘脑,可负向调节骨代谢。这两种调节方式的平衡可产生瘦素对骨密度的不同影响。瘦素与骨密度的相关性取决于哪一种调节方式占主导地位。

2.3 其他脂肪因子 除脂联素和瘦素外,近年不断发现有新的脂肪因子,如趋化素(chemirin)、抵抗素(resistin)、网膜素、丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)、内脂素(visfatin)等,它们对调节骨代谢也有重要作用。

2.3.1 趋化素 趋化素是在 2007 年首次确定的脂肪因子,主要在白色脂肪等组织中表达。趋化素可促进破骨细胞生成,间接抑制成骨细胞分化。Muruganandan 等^[21]发现趋化素可增加骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化;抑制趋化素或其受体的表达可终止骨髓间充质干细胞的增殖和成脂肪细胞分化;敲除趋化素或其受体基因可刺激骨形成和矿化,增加成骨标志物的表达,表明趋化素可刺激骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,间接抑制其向成骨细胞分化,从而抑制骨形成。在后续对造血干细胞的研究中还发现,利用抗体中和趋化素可抑制破骨细胞生成;重新注入趋化素可恢复造血干细胞向破骨细胞分化,表明趋化素可促进破骨细胞生成^[22]。

2.3.2 抵抗素 抵抗素是 2001 年发现的特异性表达于白色脂肪组织的分泌型多肽,属于抵抗素样分子/FIZZs(found in inflammatory zone)家族。抵抗素可通过蛋白激酶 C 和蛋白激酶 A 途径刺激成骨细胞增殖,但对成骨细胞成熟的影响极其微弱,只能略微增加 I 型胶原 mRNA,对骨钙蛋白、碱性磷酸酶的表达没有明显作用。抵抗素还可通过激活核因子- κ B 启动子,显著促进破骨细胞生成,增加破骨细胞数量。另外,Zhang 等^[23]对 336 例中国绝经后女性的研究还发现抵抗素与骨密度呈负相关。

2.3.3 网膜素 网膜素是 2003 年发现的高选择性表达于网膜脂肪组织的脂肪因子。网膜素包括网膜素-1 和网膜素-2,网膜素-1 是循环中主要亚型,对骨形成具有促进作用。Xie 等^[24]对卵巢切除小鼠的研究发现,网膜素-1 能改善雌激素缺乏小鼠的骨量减少。体外研究发现,网膜素-1 抑制破骨细胞形成、成骨细胞分化,促进成骨细胞增殖。进一步研究表明网

膜素-1 可通过 Akt 信号途径促进成骨细胞表达 OPG, 抑制其表达 RANKL, 从而抑制破骨细胞生成。网膜素-1 可增加 Akt 磷酸化水平, 提高其活性; 通过 Akt 抑制剂的预处理, 成骨细胞 OPG 和 RANKL 的基础表达没有受影响, 但抑制了网膜素-1 对 OPG 表达的促进和对 RANKL 表达的抑制作用^[25]。Assadi 等^[26]对多发性硬化症患者的研究发现, 血清网膜素水平与股骨骨密度、骨桥蛋白和骨钙素呈正相关。

2.3.4 丝氨酸蛋白酶抑制剂 丝氨酸蛋白酶抑制剂是在 2005 年发现的脂肪因子, 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族。丝氨酸蛋白酶抑制剂主要在内脏脂肪组织中表达, 可抑制成骨细胞凋亡, 减少破骨细胞生成。Zhu 等^[27]发现丝氨酸蛋白酶抑制剂可通过 MAPK/细胞外信号调节激酶信号通路抑制成骨细胞凋亡。Kamio 等^[28]发现丝氨酸蛋白酶抑制剂能阻断 RANK/RANKL 通路, 抑制骨髓细胞和 RAW264.7 前体破骨细胞形成破骨细胞。

2.3.5 内脂素 内脂素是 2005 年发现的特异性表达于内脏脂肪的脂肪因子。内脂素可增加 I 型胶原表达, 提高成骨细胞分化和矿化, 同时抑制破骨细胞产生, 对骨代谢的调节具有积极影响。Li 等^[29]研究发现内脂素抑制剂 FK866 可降低骨髓间充质干细胞的矿化, 减少骨形成。Moschen 等^[30]研究还发现内脂素可抑制前体破骨细胞向抗酒石酸酸性磷酸酶阳性多核细胞分化, 抑制破骨细胞生成。

综上所述, 脂肪因子与骨代谢的关系极为密切。脂肪因子对骨代谢的调节作用将促进临床骨质疏松的治疗。丝氨酸蛋白酶抑制剂、内脂素、网膜素-1 能抑制破骨细胞生成, 为临床治疗骨质疏松提供理论支持。脂联素与骨密度呈负相关, 是潜在的骨质疏松发病危险预测指标。脂联素与瘦素对骨代谢的调节效应和对骨密度的影响并不一致, 这需要更深入的研究来阐明。随着研究的深入, 将有更多的脂肪因子被鉴定, 其对骨代谢的影响也会得到更清楚的认识, 为骨质疏松的治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Lee HW, Kim SY, Kim A Y, et al. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells[J]. Stem Cells, 2009, 27(9): 2254-2262.
- [2] Huang CY, Lee CY, Chen MY, et al. Adiponectin increases BMP-2 expression in osteoblasts via AdipoR receptor signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2010, 224(2): 475-483.
- [3] Tu Q, Zhang J, Dong LQ, et al. Adiponectin inhibits osteoclastogenesis and bone resorption via APPL1-mediated suppression of Akt1[J]. J Biol Chem, 2011, 286(14): 12542-12553.
- [4] Ozkurt B, Ozkurt ZN, Altay M, et al. The relationship between serum adiponectin level and anthropometry, bone mass, osteoporotic fracture risk in postmenopausal women [J]. Eklem Hastalik Cerrahisi, 2009, 20(2): 78-84.
- [5] Miazgowski T, Noworyta M, Safranow K, et al. Serum adiponectin, bone mineral density and bone turnover markers in post-menopausal women with newly diagnosed Type 2 diabetes: a 12-month follow-up[J]. Diabet Med, 2012, 29(1): 62-69.
- [6] Iida T, Domoto T, Takigawa A, et al. Relationships among blood leptin and adiponectin levels, fat mass, and bone mineral density in Japanese pre-and postmenopausal women[J]. Hiroshima J Med Sci, 2011, 60(4): 71-78.
- [7] Okuno S, Ishimura E, Norimine K, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in male hemodialysis patients [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(7): 2027-2035.
- [8] Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(9): 2703-2713.
- [9] Mödder UI, Roforth MM, Hoey K, et al. Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women[J]. Bone, 2011, 49(2): 202-207.
- [10] Um S, Choi JR, Lee JH, et al. Effect of leptin on differentiation of human dental stem cells[J]. Oral Dis, 2011, 17(7): 662-669.
- [11] Turner RT, Kalra SP, Wong CP, et al. Peripheral leptin regulates bone formation[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(1): 22-34.
- [12] Zhang J, Li T, Xu L, et al. Leptin promotes ossification through multiple ways of bone metabolism in osteoblast: a pilot study[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(8): 758-762.
- [13] Zeadin MG, Butcher MK, Shaughnessy SG, et al. Leptin promotes osteoblast differentiation and mineralization of primary cultures of vascular smooth muscle cells by inhibiting glycogen synthase kinase (GSK)-3beta[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(4): 924-930.
- [14] Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin - dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure[J]. Cell, 2009, 138(5): 976-989.
- [15] Legiran S, Brandi ML. Bone mass regulation of leptin and postmenopausal osteoporosis with obesity[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2012, 9(3): 145-149.
- [16] Rhie YJ, Lee KH, Chung SC, et al. Effects of body composition, leptin, and adiponectin on bone mineral density in prepubertal girls[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(8): 1187-1190.
- [17] Do Prado WL, de Piano A, Lazaretti-Castro M, et al. Relationship between bone mineral density, leptin and insulin concentration in Brazilian obese adolescents[J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(5): 613-619.
- [18] Anagnostis P, Vakalopoulou S, Charizopoulou M, et al. Is there any association between leptin levels and bone mineral density in haemophilic men?[J]. Arch Med Sci, 2013, 9(3): 459-465.
- [19] Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, et al. The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(6): 1699-1710.
- [20] King GA, Deemer SE, Thompson DL. Relationship between

- [16] Papathanasiou I, Malizos KN, Tsezou A. Bone morphogenetic protein-2-induced Wnt/beta-catenin signaling pathway activation through enhanced low-density-lipoprotein receptor-related protein 5 catabolic activity contributes to hypertrophy in osteoarthritic chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R82.
- [17] Tang N, Song WX, Luo J, et al. BMP-9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal progenitors requires functional canonical Wnt/beta-catenin signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8B): 2448-2464.
- [18] Kamiya N, Ye L, Kobayashi T, et al. BMP signaling negatively regulates bone mass through sclerostin by inhibiting the canonical Wnt pathway[J]. *Development*, 2008, 135(22): 3801-3811.
- [19] Egermann M, Lill CA, Griesbeck K, et al. Effect of BMP-2 gene transfer on bone healing in sheep[J]. *Gene Ther*, 2006, 13(17): 1290-1299.
- [20] Gruodyte R, Jürimäe J, Saar M, et al. The relationships among bone health, insulin-like growth factor-1 and sex hormones in adolescent female athletes[J]. *J Bone Miner Metab*, 2010, 28(3): 306-313.
- [21] Lloyd SA, Simske SJ, Bogren LK, et al. Effects of combined insulin-like growth factor 1 and macrophage colony-stimulating factor on the skeletal properties of mice[J]. *In Vivo*, 2011, 25(3): 297-305.
- [22] Breen ME, Laing EM, Hall DB, et al. 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor-I, and bone mineral accrual during growth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): E89-E98.
- [23] Lombardi G, Di Somma C, Vuolo L, et al. Role of IGF-I on PTH effects on bone[J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(7 Suppl): 22-26.
- [24] Chen L, Jiang W, Huang J, et al. Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) potentiates BMP-9-induced osteogenic differentiation and bone formation[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(11): 2447-2459.
- [25] Husted LB, Harsløf T, Gonzalez-Bofill N, et al. Haplotypes of promoter and intron 1 polymorphisms in the COL1A1 gene are associated with increased risk of osteoporosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 84(2): 85-96.
- [26] González-Bofill N, Husted LB, Harsløf T, et al. Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(4): 1145-1156.
- [27] Jin H, Evangelou E, Ioannidis JP, et al. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(3): 911-921.

(收稿日期: 2013-09-10)

(上接第 98 页)

- leptin, adiponectin, bone mineral density, and measures of adiposity among pre-menopausal Hispanic and Caucasian women[J]. *Endocr Res*, 2010, 35(3): 106-117.
- [21] 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.
- [22] Muruganandan S, Dranse HJ, Rourke JL, et al. Chemerin neutralization blocks hematopoietic stem cell osteoclastogenesis[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(10): 2172-2182.
- [23] Zhang H, Xie H, Zhao Q, et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women[J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(10): 707-711.
- [24] Xie H, Xie PL, Luo XH, et al. Omentin-1 exerts bone-sparing effect in ovariectomized mice[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(4): 1425-1436.
- [25] Xie H, Xie PL, Wu XP, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(2): 296-306.
- [26] Assadi M, Salimipour H, Akbarzadeh S, et al. Correlation of circulating omentin-1 with bone mineral density in multiple sclerosis: the crosstalk between bone and adipose tissue[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24240.
- [27] Zhu X, Jiang Y, Shan PF, et al. Vaspurin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway[J]. *Amino Acids*, 2013, 44(3): 961-968.
- [28] Kamio N, Kawato T, Tanabe N, et al. Vaspurin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells[J]. *Connect Tissue Res*, 2013, 54(2): 147-152.
- [29] Li Y, He X, Li Y, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) affects the lineage fate determination of mesenchymal stem cells: a possible cause for reduced osteogenesis and increased adipogenesis in older individuals[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(11): 2656-2664.
- [30] Moschen AR, Geiger S, Gerner R, et al. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease[J]. *Mutat Res*, 2010, 690(1-2): 95-101.

(收稿日期: 2013-09-10)