

## · 综述 ·

## WISP1 与骨质疏松症关系的研究进展

杨婷 岳月仪 范雨佳 鲁燕

苏州大学附属第一医院内分泌科 215006

通信作者:鲁燕,Email: lucia1817@163.com

**【摘要】** 骨质疏松症(osteoporosis, OP)的病因主要由成骨细胞(osteoblast, OB)介导的骨形成与由破骨细胞(osteoclast, OC)介导的骨吸收之间的平衡失调,骨形成/骨吸收比例降低,导致进行性骨丢失。Wnt1 诱导信号通路蛋白 1(Wnt1-inducible signaling pathway protein 1, WISP1)是调控 OB 与 OC 分化及活性的关键调节因子,在骨骼发育及骨折愈合过程的各阶段表达,并通过诱导干细胞向 OB 分化、提高 OB 活性及抑制 OC 分化与形成等方式促进骨形成、抑制骨吸收,从而提高骨量。WISP1 在骨骼系统的促进成骨作用使其成为 OP 潜在的治疗靶点。

**【关键词】** 骨质疏松症;WISP1;成骨细胞;破骨细胞

**基金项目:**苏州市民生科技项目(SYS2020073)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200417-04051

**Research progress on the relationship between WISP1 and osteoporosis** Yang Ting, Yue Yueyi, Fan Yujia, Lu Yan. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Lu Yan, Email: lucia1817@163.com

**【Abstract】** The pathogenesis of osteoporosis is the imbalance between bone formation mediated by osteoblasts and bone resorption mediated by osteoclasts, which leading to continuous bone loss. Wnt1-inducible signaling pathway protein 1 (WISP1) is a key regulator regulating the differentiation and activity of osteoblasts and osteoclasts. It is expressed at various stages of bone development and fracture healing, and promotes bone formation, inhibits bone resorption and increases bone mass by inducing stem cells to differentiate into osteoblasts, enhancing osteoblast activity and inhibiting osteoclast differentiation. The osteogenic effect of WISP1 in the skeletal system makes it a potential therapeutic target for osteoporosis.

**【Keywords】** Osteoporosis; Wnt1-inducible signaling pathway protein 1; Osteoblast; Osteoclast

**Fund program:** Suzhou People's Livelihood Science and Technology Project(SYS2020073)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200417-04051

人体骨骼的完整性需要一系列不断重复的骨重建过程维持,即由成骨细胞(osteoblast, OB)介导的骨形成和由破骨细胞(osteoclast, OC)介导的骨吸收之间的动态平衡。骨代谢紊乱会导致骨质疏松症(osteoporosis, OP)、骨关节炎等一系列骨代谢疾病的发生,严重威胁人体特别是中老年人的身体健康。我国是世界上老年人口绝对数最大的国家,流行病学调查显示,我国 50 岁以上人群 OP 患病率女性为 20.7%,男性为 14.4%,OP 已成为我国重要的公共健康问题。Wnt1 诱导信号通路蛋白 1(Wnt1-induc-

ible signaling pathway protein 1, WISP1)作为一种细胞外基质蛋白,是骨形成过程中的关键调节因子,在骨骼发育各阶段均有表达,能诱导骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)增殖并向 OB 系分化,同时还能够抑制 OC 的分化与形成,在骨重建过程中发挥重要作用。近年来多项研究表明, WISP1 通过 Wnt/ $\beta$ -连锁蛋白( $\beta$ -catenin)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)等多种信号转导通路影响骨代谢,与 OP 密切相关,

本文将就此详细阐述。

## 1 WISP1 的结构及特性

WISP1 是一种富含半胱氨酸的分泌型基质细胞蛋白, 又称 CCN4。1998 年, Pennica 等首次鉴定出人 *WISP1* 基因, 并在过表达 *Wnt1* 的乳腺上皮细胞系 C57 MG 中证实 *Wnt1* 诱导 *WISP1* 的表达。人 *WISP1* 基因位于染色体 8q24.1-8q24.3, cDNA 长度为 2 830 bp, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成, 编码含 367 个氨基酸的 *WISP1* 蛋白。

*WISP1* 属于 CCN 蛋白家族, 该家族包含 6 个细胞外基质蛋白, 由最初发现的 3 个家族成员命名, 即富含半胱氨酸的分泌蛋白 61 (cysteine-rich protein 61, CYR61/CCN1)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF/CCN2) 和肾母细胞瘤过度表达基因分泌蛋白 (nephroblastoma overexpressed gene, NOV/CCN3), 后纳入 *WISP1*/CCN4、*WISP2*/CCN5 和 *WISP3*/CCN6。CCN 家族成员共同的结构特征为以下 4 个功能结构域: (1) 胰岛素生长因子结合蛋白区域。(2) *vw* 因子 C 型重复区域。(3) 凝血酶敏感蛋白 1 型重复区域。(4) 半胱氨酸富集区域。既往研究表明, *WISP1* 在 OB、心肌细胞、肝细胞、神经细胞、结肠、肺、肌细胞以及脂肪细胞等多种组织细胞中表达<sup>[1]</sup>, 并在调节细胞存活、细胞增殖、炎性损伤、创伤修复、血管生成和肿瘤发生等过程中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。

## 2 WISP1 与 OP

OP 是一种以骨量降低, 骨组织微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病, 可分为原发性和继发性两大类, 多见于绝经后女性和老年男性。OP 的发生主要是由于骨重建失衡, 骨形成/骨吸收比例降低, 导致进行性骨丢失。近年来多项遗传学研究表明 *WISP1* 基因与人体骨密度密切相关<sup>[3,4]</sup>, 且动物实验证实 *WISP1* 基因敲除小鼠骨中矿物质减少、骨厚度减少、生物学强度降低<sup>[5]</sup>, 而 *WISP1* 基因过表达小鼠骨密度及骨小梁厚度增加<sup>[6]</sup>, 提示 *WISP1* 在 OP 中扮演重要角色。

2.1 *WISP1* 与成骨 *WISP1* 作为 OB 分化的转录调节因子, 在骨骼发育各阶段表达, 并随细胞向 OB 方向分化而增加<sup>[7]</sup>。在 French 等<sup>[8]</sup>构建的小鼠发育模型中, *WISP1* 于第 10.5 天开始在多能间充质细胞

中表达, 随发育进程在骨骼间充质中表达逐渐增加, 在新分化的 OB 中达到峰值; 第 15.5 天后, 所有 OB 内均检测到 *WISP1* 的表达。多项研究表明, *WISP1* 不仅可以促进间充质细胞的增殖, 还能够调节多种 OB 分化标志物的表达。Inkson 等<sup>[7]</sup>的体外实验证实, 无论是外源性注射重组人 *WISP1* 还是细胞转染 *WISP1* 均能促进 BMSC 的有丝分裂。*WISP1* 处理后的 BMSC 中 OB 特异性基因碱性磷酸酶和骨桥蛋白 mRNA 的表达显著增加, 提示 *WISP1* 诱导 BMSC 向 OB 方向分化。在使用 *WISP1* 基因敲减及过表达的质粒分别转染血管周围干细胞 (perivascular stem cell, PSC) 后, 结果显示 *WISP1* 敲减 PSC 中, *Runt* 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX2)、碱性磷酸酶、骨钙素等成骨标志物的基因表达显著减少, 而过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 、脂蛋白脂肪酶等成脂标志物表达显著增加, 与之相反, PSC 中 *WISP1* 过表达, 成骨标志物表达显著增加而成脂标志物表达显著减少<sup>[9]</sup>。这些研究表明 *WISP1* 在多种来源的干细胞中均可发挥促成骨、抑制成脂的作用。

2.1.1 *WISP1* 与 *Wnt*/ $\beta$ -catenin *Wnt* 信号转导通路在骨代谢调节中的重要作用已被广泛认可, 大量研究证明该通路能够提高 OB 活性、增加基质矿化, 从而促进骨形成、增加骨量。经典 *Wnt* 信号通过卷曲蛋白受体家族和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6) 共受体转导至  $\beta$ -catenin 信号级联, 将  $\beta$ -catenin 从酪蛋白激酶 1 $\alpha$  和糖原合酶激酶 3 $\beta$  的磷酸化作用中释放出来, 并使其向细胞核内转移, 与 T 细胞因子/淋巴增强因子家族转录因子等形成核复合体, 从而募集共激活因子并诱导 *WISP1* 等靶基因的转录。

骨硬化蛋白是一种 *Wnt* 信号转导通路的细胞外抑制剂, 其阻止了 LRP 与卷曲蛋白受体的结合, 从而阻断了 *Wnt* 通路的信号转导, 针对硬化蛋白的抗体已进入临床试验阶段并被证实能够促进骨形成、抑制骨吸收和增加骨密度。Nioi 等<sup>[10]</sup>对去卵巢大鼠给予硬化蛋白抗体治疗后, 收集大鼠腰椎骨细胞并分析其中各项 *Wnt* 通路靶基因的表达, 发现与经典 *Wnt* 信号相关的基因并未广泛激活, 仅 5 个基

因出现了显著且持续的上调, *WISP1* 即为其中之一。在对成骨不全症的儿童应用硬化蛋白抗体治疗后, 其骨组织中的 *WISP1* 表达也出现显著上调<sup>[11]</sup>。这表明 *WISP1* 是经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在骨细胞中发挥成骨作用的特异性靶点。

与此同时, Kawaki 等<sup>[12]</sup> 在研究中将 *WISP1* 添加到 OB 培养物中, 发现其能够上调  $\beta$ -catenin 的表达, 从而促进 Wnt 信号转导。在 *WISP1* 基因敲除小鼠的 BMSC 中也发现了  $\beta$ -catenin 及其靶基因的表达降低<sup>[5]</sup>。这些研究提示 *WISP1* 除作为 Wnt 通路的靶基因发挥成骨作用外, 还能够正反馈调节 Wnt 通路的信号转导, 从而进一步促进 Wnt 通路的成骨作用。

**2.1.2 *WISP1* 与 TGF- $\beta$ /BMP** TGF- $\beta$  超家族由一大类结构及功能相关的多肽生长因子组成, 在细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多个过程中发挥重要作用, TGF- $\beta$  与 BMPs 同属该超家族成员, 大量研究证实 TGF/BMP 信号通路在骨骼生长过程中发挥复杂作用。经典 TGF- $\beta$ /BMP 信号通路通过 I 型和 II 型跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体的复合物转导, 使受体调节型 Smads (R-Smads, 含 Smad1/2/3/5/8) 磷酸化并与通用型 Smad (Co-Smad, 含 Smad4) 组成复合物, 该复合物转运至细胞核发挥转录因子作用, 调控下游靶基因表达。

*WISP1va* 是一种缺乏外显子 3 的 *WISP1* 剪接变体, 其编码的蛋白缺少 TGF- $\beta$ /BMP 结合域。在体外细胞实验中, 向 BMSC 内单独转染全长 *WISP1* 及 *WISP1va* 均未对其分化产生明显影响, 而在加入 TGF- $\beta$ 1 后, BMSC 向 OB 分化明显增加, 而缺乏 TGF- $\beta$ /BMP 结合域的 *WISP1va* 则仍未产生明显促成骨作用<sup>[7]</sup>。提示 *WISP1* 可能为 TGF- $\beta$  的上游因子, 需要 TGF- $\beta$  介导来发挥诱导 BMSC 向 OB 分化的作用。

多项研究证实 *WISP1* 可增强 BMP2 活性、促进其调节成骨, 且二者间存在协同作用。

Ono 等<sup>[6]</sup> 将 *WISP1* 转染 BMSC 后进行的体外细胞培养及小鼠皮下植入实验均表明单独转染 *WISP1* 无明显促成骨作用, 而 *WISP1* 基因敲减慢病毒转染 BMSC 后植入小鼠皮下则显示成骨分化能力减弱、骨形成减少, 提示 *WISP1* 可能通过调节下游因子影响成骨。进一步进行 BMP2 转染及 *WISP1*/BMP2 联合转染实验, 发现联合转染较单独转染 BMP2 促成骨

作用增强, 且明显增强了 Smad1/5/8 的磷酸化, 免疫印迹分析也显示 *WISP1* 直接与 BMP2 结合, 并增加 BMP2 与 BMSC 的结合。Van den Bosch 等<sup>[13]</sup> 在软骨细胞中进行的实验也显示, *WISP1* 可降低转化生长因子诱导的 Smad2/3 C-末端磷酸化, 增加人和小鼠软骨细胞 Smad1/5/8 C-末端磷酸化水平。这提示 *WISP1* 能够通过增强 Smad1/5/8 磷酸化、增强 BMP2 与 BMSC 结合的方式来提高 BMP2 活性。

**2.1.3 *WISP1* 与甲状旁腺激素** 甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 对骨骼的作用具有双向性, 其同时作用于 OC 与 OB, 既能增强 OC 活性、促进骨吸收、使骨钙释放入血, 也能促进 BMSC 分化为 OB、促进骨形成、增加骨量。基于这项特性, PTH 以不同的给药方式作用于骨骼会导致不同的结果, 低剂量间断给药能够增加骨密度、加快骨重建、降低骨折发生率, 而持续长期大剂量给药将导致骨吸收大于骨形成、骨量丢失、骨折风险增加。

为探索低剂量间断 PTH 治疗促进成骨的分子机制, Saidak 等<sup>[14]</sup> 给予小鼠低剂量 PTH 治疗, 结果显示 BMSC 和 OB/骨细胞中 *WISP1* 表达均明显增加, 从而提高了 OB 活性, 有效增加了中轴骨骨量。这表明 PTH 可能通过激活 *WISP1* 介导 OB 的活化。Jilka 等<sup>[15]</sup> 的研究验证了这一猜想, 他们首先比较了 PTH 处理与 NF- $\kappa$ B 受体激活蛋白配体 (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL) 处理小鼠的骨量, 发现 PTH 处理小鼠松质骨质量保持, 而 RANKL 处理小鼠骨量丢失, 这提示 PTH 通过 OC 途径之外的通路介导促成骨作用。进一步研究显示, PTH 处理激活了经典 Wnt 信号通路, 增加了 *WISP1* 等 Wnt 通路靶基因的表达, 且降低了 Wnt 通路抑制剂硬化蛋白的水平。该研究表明 PTH 除激活 OC 使骨基质释放出促成骨因子外, 还激活了 OB 相关的经典 Wnt 信号通路, 上调 *WISP1* 等靶基因水平, 从而促进成骨, 提高骨量。

**2.1.4 *WISP1* 与机械刺激** 骨骼组织在整个生命过程中会不断经历重塑以适应日常机械负荷, 施加机械刺激能够促进骨形成, 而去除机械刺激则会导致骨丢失。Case 等<sup>[16]</sup> 首先在 OB 中证实机械刺激能够在无 LPR5 介导 Wnt 信号的情况下使  $\beta$ -catenin 活性增加、在胞质中迅速累积, 并在 30 min 内移位至

细胞核,随后上调 WISP1 的表达。随后该团队在 BMSC 中验证了这一结论,机械刺激使  $\beta$ -catenin 激活、WISP1 表达上调,并进一步证实这种反应导致脂肪形成减少和 OB 特性增强。这提示 WISP1 为机械刺激作用于骨骼组织中各阶段细胞使其向成骨方向转化的靶点。

**2.2 WISP1 与破骨** OB 通过产生 RANKL 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 调节 OC 的形成。其中 RANKL 通过与受体 RANK 结合,促进 OC 分化、发育和发挥骨吸收作用。OPG 则通过竞争性结合 RANK,抑制 RANKL 与 RANK 间的作用,从而抑制 OC 形成与发挥功能。近期研究显示 OB 中的经典 Wnt 信号通路除作用于 OB 外,还能抑制 OC 的形成。用糖原合酶激酶 3 $\beta$  抑制剂氯化锂处理的破骨前体细胞形成抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 阳性细胞 (即 OC) 的能力受到抑制<sup>[17]</sup>。 $\beta$ -catenin 基因敲除小鼠 OPG 表达减少,OC 数量增加,而  $\beta$ -catenin 高活性小鼠则表现出骨量增加和 OC 数量减少。这提示经典 Wnt 通路可能通过上调 OPG 表达使 OPG/RANKL 值升高,从而影响 OC 分化与形成,故推测 WISP1 这一经典 Wnt 通路靶基因可能在 OC 形成的调控中发挥作用。Maeda 等<sup>[5]</sup>的研究证实了这一猜想,WISP1 基因敲除的破骨前体细胞在体外诱导和移植至小鼠体内后,均形成了更多的 TRAP 阳性细胞。同时,Chang 等<sup>[18]</sup>将小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW 264.7 与 RANKL 一起培养时,观察到 OC 的数量显著增加,而在加入 WISP1 处理后,这种 OC 的生成被显著抑制,提示 WISP1 抑制 RANKL 依赖的 OC 的形成。以上研究均表明 WISP1 是 OC 分化和形成的负调控因子。

**2.3 WISP1 与骨折修复** 骨质疏松性骨折指在受到轻微创伤后或日常活动中即发生的骨折,常发生于椎体、髌部、前臂远端等部位,是 OP 最危险的并发症。骨折后的再生修复过程可分为血肿炎症机化期、原始骨痂形成期及骨痂改造塑形期,在各阶段均可检测到 WISP1 的表达。在大鼠生长板损伤模型中,Macsai 等<sup>[19]</sup>采集损伤部位组织并进行了基因表达分析,证实 WISP1 在骨桥形成全过程中表达。French 等<sup>[8]</sup>发现 WISP1 于小鼠骨折后第 5 天开始在原始骨痂的间充质干细胞中表达,防止骨折处软骨

细胞提前分化,促进骨折处间充质细胞的生长和聚集,随后表达于编织骨岛的 OB 中,并在第 14 天时达到高峰。该研究表明 WISP1 在骨折修复过程中表达,并促进间充质干细胞生长和聚集、促进 OB 增殖和分化,从而促进成骨、骨痂生长及外骨痂桥接。

### 3 WISP1 的治疗潜力

传统抗 OP 药物主要为骨吸收抑制剂,如双膦酸盐、降钙素、雌激素等。其中双膦酸盐是第一种被推荐用于治疗 and 预防绝经后 OP 的骨吸收抑制剂,但其常引起胃肠道不良反应,并可导致下颌骨坏死、心房纤颤等不良反应。长期应用雌激素可能增加女性患子宫内膜癌和乳腺癌的风险。且仅使用骨吸收抑制剂并不能弥补已经丢失的骨量,而目前唯一被批准上市的骨形成刺激剂 PTH 在刺激新骨形成的同时也会刺激骨吸收,导致其疗效不稳定<sup>[20]</sup>。因此,探索更加精准的靶向骨形成刺激剂,研究与成骨相关的信号通路中的关键蛋白并将其作为治疗靶点是抗 OP 药物未来的发展趋势。

WISP1 作为成骨刺激剂,在临床治疗相关研究中已初步展现出治疗潜力。氟磷灰石能够诱导成骨标志物基因表达上调、促进骨愈合,其作为植入物或涂层材料已被广泛应用于临床。在应用氟磷灰石组织工程支架第 14 天后,人牙髓干细胞中 WISP1 表达上升 1 倍,并出现明显的成骨分化<sup>[21]</sup>。此外,Kohara 等<sup>[22]</sup>将 WISP1、BMP2 加入具有缓释作用的明胶海绵中,并将其植入小鼠皮下观察其异位成骨情况,结果表明同时含有 WISP1 及 BMP2 的明胶海绵植入小鼠异位成骨较单一 BMP2 明胶海绵植入小鼠异位成骨明显增加。这些研究提示 WISP1 不仅在已知的骨骼相关治疗中作为促成骨因子发挥关键作用,还具有作为成骨刺激剂应用于临床的潜力。

综上所述,WISP1 在骨骼系统中通过多种重要信号通路调节骨代谢,具有诱导各级干细胞增殖并向 OB 系分化、促进成骨进程、抑制骨吸收、促进骨折修复等作用,是 OP 治疗的有力潜在靶点。但因其分子机制复杂,如何精确靶向调节 WISP1 活性仍需进一步深入研究,以发挥 WISP1 在 OP 中的治疗潜力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Yarbeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. Wingless-type inducible signaling pathway protein-1 (WISP1) adipokine and glucose homeostasis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10): 16966-16970. DOI: 10.1002/jcp.28412.
- [2] Deng W, Fernandez A, McLaughlin SL, et al. Wnt1-inducible signaling pathway protein 1 (WISP1/CCN4) stimulates melanoma invasion and metastasis by promoting the epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294 (14): 5261-5280. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006122.
- [3] Wang X, Salimi S, Deng Z, et al. Evaluation of WISP1 as a candidate gene for bone mineral density in the Old Order Amish [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 7141. DOI: 10.1038/s41598-018-25272-4.
- [4] 王星. 骨形态发生蛋白 9 (BMP9) 促进骨质疏松骨折的创伤愈合 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017. 83-88.
- [5] Maeda A, Ono M, Holmbeck K, et al. Wnt1-induced secreted protein-1 (WISP1), a novel regulator of bone turnover and Wnt signaling [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (22): 14004-14018. DOI: 10.1074/jbc.M114.628818.
- [6] Ono M, Inkson CA, Kilts TM, et al. WISP-1/CCN4 regulates osteogenesis by enhancing BMP-2 activity [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26 (1): 193-208. DOI: 10.1002/jbmr.205.
- [7] Inkson CA, Ono M, Kuznetsov SA, et al. TGF-beta1 and WISP-1/CCN4 can regulate each other's activity to cooperatively control osteoblast function [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104 (5): 1865-1878. DOI: 10.1002/jcb.21754.
- [8] French DM, Kaul RJ, D'souza AL, et al. WISP-1 is an osteoblastic regulator expressed during skeletal development and fracture repair [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165 (3): 855-867. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63348-2.
- [9] Meyers CA, Xu J, Asatrian G, et al. WISP-1 drives bone formation at the expense of fat formation in human perivascular stem cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 15618. DOI: 10.1038/s41598-018-34143-x.
- [10] Nioi P, Taylor S, Hu R, et al. Transcriptional profiling of laser capture microdissected subpopulations of the osteoblast lineage provides insight into the early response to sclerostin antibody in rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30 (8): 1457-1467. DOI: 10.1002/jbmr.2482.
- [11] Surowiec RK, Battle LF, Schlecht SH, et al. Gene expression profile and acute gene expression response to sclerostin inhibition in osteogenesis imperfecta bone [J]. *JBM Plus*, 2020, 4 (8): e10377. DOI: 10.1002/jbm4.10377.
- [12] Kawaki H, Kubota S, Suzuki A, et al. Differential roles of CCN family proteins during osteoblast differentiation: Involvement of Smad and MAPK signaling pathways [J]. *Bone*, 2011, 49 (5): 975-989. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.033.
- [13] Van den Bosch MH, Blom AB, Van Lent PL, et al. Canonical Wnt signaling skews TGF-beta signaling in chondrocytes towards signaling via ALK1 and Smad 1/5/8 [J]. *Cell Signal*, 2014, 26 (5): 951-958. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.021.
- [14] Saidak Z, Le Henaff C, Azzi S, et al. Low-dose PTH increases osteoblast activity via decreased Mef2c/Sost in senescent osteopenic mice [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223 (1): 25-33. DOI: 10.1530/JOE-14-0249.
- [15] Jilka RL, O'Brien CA, Bartell SM, et al. Continuous elevation of PTH increases the number of osteoblasts via both osteoclast-dependent and-independent mechanisms [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25 (11): 2427-2437. DOI: 10.1002/jbmr.145.
- [16] Case N, Xie Z, Sen B, et al. Mechanical activation of beta-catenin regulates phenotype in adult murine marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Res*, 2010, 28 (11): 1531-1538. DOI: 10.1002/jor.21156.
- [17] Albers J, Keller J, Baranowsky A, et al. Canonical Wnt signaling inhibits osteoclastogenesis independent of osteoprotegerin [J]. *J Cell Biol*, 2013, 200 (4): 537-549. DOI: 10.1083/jcb.201207142.
- [18] Chang AC, Chen PC, Lin YF, et al. Osteoblast-secreted WISP-1 promotes adherence of prostate cancer cells to bone via the VCAM-1/integrin alpha4beta1 system [J]. *Cancer Lett*, 2018, 426: 47-56. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.03.050.
- [19] Macsai CE, Georgiou KR, Foster BK, et al. Microarray expression analysis of genes and pathways involved in growth plate cartilage injury responses and bony repair [J]. *Bone*, 2012, 50 (5): 1081-1091. DOI: 10.1016/j.bone.2012.02.013.
- [20] 胡咏新, 郑仁东, 刘洲君, 等. 2017 年骨质疏松年度进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38 (6): 423-425. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2018.06.016.
- [21] Guo T, Cao G, Li Y, et al. Signals in stem cell differentiation on fluorapatite-modified scaffolds [J]. *J Dent Res*, 2018, 97 (12): 1331-1338. DOI: 10.1177/0022034518788037.
- [22] Kohara H, Tabata Y. Enhancement of ectopic osteoid formation following the dual release of bone morphogenetic protein 2 and Wnt1 inducible signaling pathway protein 1 from gelatin sponges [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (24): 5726-5732. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.035.

(收稿日期: 2020-04-17)

(本文编辑: 刘欣)