

## · 综述 ·

## 骨细胞研究的最新进展

王刚<sup>1</sup>, 陆超锋<sup>1</sup>, 李敏<sup>1</sup>, 应航<sup>1</sup>, 童培建<sup>1,2</sup>

(1. 浙江中医药大学第一临床学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**【摘要】** 骨细胞是骨组织中含量最为丰富、分布最广泛且包埋在矿化骨基质中的细胞, 其寿命可接近机体的寿命。骨细胞通过细胞质树突形成骨细胞和骨表面之间相互通信网络系统, 对维持骨组织的正常生理功能具有重要意义。骨细胞作为骨机械应力的直接感受器, 不仅可以通过释放生物活性因子如 PEG2、NO、ATP 等以及经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路将机械应力信号转化为骨形成或骨吸收的生化信号, 并且将这些生化信号传递到骨组织其他类型细胞并调控其功能活动, 从而引发骨重建功能。骨细胞周围出现的微裂隙会中断微管网络系统, 进而引发骨细胞周围自噬。此外, 骨细胞对调节体内矿物质平衡、脂肪代谢以及造血功能也极为重要。

**【关键词】** 骨细胞; 骨重建; 骨细胞自噬; 造血功能; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.09.021

**Recent progress on osteocyte research** WANG Gang, LU Chao-feng, LI Min, YING Hang\*, and TONG Pei-jian. \*The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

**ABSTRACT** Content of osteocyte in bone tissue is the most abundant, the most widely distributed, and embedding the cells in the mineralized bone matrix, the life can be close to the life of the body. Osteocyte formed by the cytoplasm dendritic communication network system between osteocyte and bone surface, is of great significance to maintaining the normal physiological function of bone tissue. Bone cells as the direct receptor of bone mechanical stress, through the release of bioactive factors such as PEG2, NO, ATP and classic Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway mechanical stress signal can be converted to bone formation and bone resorption of biochemical signals, and the biochemical signals were transfer to the other type cells of the tissue to regulate its function activities and cause bone reconstruction function. The microcracks surrounding osteocyte can disrupt the microtubule network system, cause surrounding osteocyte autophagy. In addition, osteocyte is very important for regulation of the body mineral balance, fat metabolism, and hematopoietic function.

**KEYWORDS** Osteocytes; Bone remodeling; Osteocytes autophagy; Hematopoietic function; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(9): 89-93 www.zggszz.com

近 10 年来, 人们对骨细胞功能以及生物学特性的了解取得了前所未有的进展。由于实验研究的工具和技术在不断的完善和扩展, 骨细胞从一度被认为是仅包围在矿化骨基质中的细胞发展到现在的骨骼代谢、体内矿物质平衡以及造血作用的主要调节者, 尽管如此, 但对骨细胞生物学功能的认识还仅仅是个开端。骨细胞是骨组织中含量最为丰富, 寿命最长, 但也是最易被误解的细胞。除了作为机械应力的直接感受器和维持成骨细胞与破骨细胞之间平衡的调节者之外, 骨细胞还具有调节内分泌功能、维持内环境的稳定、造血以及自噬等功能。为此本文对骨细胞最近研究进展作一篇综述。

## 1 骨细胞的起源和寿命

骨细胞是由成骨细胞分化而来, 其数量超过成年动物骨组织细胞中 95%, 当成骨细胞被包埋在它们合成的骨基质内便分化成具有大量突触结构的骨细胞。有相关研究报道, 每立方毫米骨组织内大约有 10 000 个骨细胞, 每个骨细胞平均有 50 个细胞突触<sup>[1]</sup>。骨细胞位于骨陷窝内, 镶嵌在矿化的细胞外骨基质中, 通过包膜和突触相互连接并与骨表面的细胞连接形成了三维网络状的细胞结构<sup>[2]</sup>。

骨细胞虽然源于成骨细胞, 但在形态上有很大的差异, 与最初的成骨细胞相比, 新生骨细胞的细胞体体积减少 30%, 而成熟骨细胞的细胞体体积减少 70%, 并且细胞外基质和细胞器的功能也逐渐丧失<sup>[3]</sup>。但骨细胞的突起会相对增加, 进而增强骨细胞的感应性, 使它更好地发挥感应细胞的作用<sup>[4]</sup>。此外, 成骨细胞的生命周期往往是数周, 而骨细胞的寿命则比较长, 从形成到凋零大约需要 25 年<sup>[5]</sup>。当然, 它们的实际寿命存在着很大的差异, 至于其取决于

基金项目: 浙江省科技厅(编号: 2011R50022-12)

Fund program: Science and Technology Agency of Zhejiang province (No. 2011R50022-12)

通讯作者: 应航 E-mail: yh@zcmu.edu.cn

Corresponding author: YING Hang E-mail: yh@zcmu.edu.cn

素依旧是一系列未知的因素。

## 2 骨细胞的生物学功能

### 2.1 骨组织中机械应力的主要感受器

应力是调节骨代谢及重建的重要因素,强运动量下的运动员表现为体格健硕,而失重状态下的宇航员则表现为骨钙严重丢失<sup>[6]</sup>。作用在骨骼上的应力首先要被感受性细胞感应并将其转化为生化信号。根据谷国良等<sup>[7]</sup>研究表明真核细胞对机械应力的刺激都具有相应的反应,这意味着骨骼内所有的细胞都应是机械应力的感应细胞,包括骨细胞、骨衬细胞、成骨细胞以及破骨细胞都可以认为是力学感受细胞的主要候选者,但破骨细胞因只在骨吸收时形成,故不可能是机械应力的直接感受器,成骨细胞虽然是承受来自基质的各种应力,但毕竟数量有限,只占整个骨系细胞的 5% 左右。而骨细胞遍布于骨基质中并通过细胞膜的多个突触结构互相连接,并且与骨基质表面的细胞连接形成庞大的骨陷窝-小管网络系统,通过骨陷窝-小管网络系统使骨细胞与骨细胞、骨细胞与骨组织其他类型细胞之间具有高度的连通性,具备了感受和传递机械应力信号的结构基础,成为骨系细胞中最主要的力学敏感性细胞<sup>[8]</sup>。因此,骨细胞是力学中刺激骨组织的主要感受细胞。

各种实验研究表明在受到机械应力刺激后,骨细胞中的一些基因和蛋白质的表达发生了改变。如骨组织在受到机械应力加压后,在 1 min 内骨细胞以及骨衬细胞的磷酸葡萄糖脱氢酶被激活<sup>[9]</sup>。加压 2 h 后骨细胞中 mRNA 含量上升,4 h 后生长因子- $\beta$  和胰岛素样生长因子-1 含量明显提高<sup>[10]</sup>。在牙运动模型<sup>[11]</sup>和鼠尺骨骨形成应力模型<sup>[12]</sup>中,由成骨细胞和骨细胞分泌的细胞外基质蛋白牙本质基质蛋白 1 (DMP1) 在几个小时内被激活。在骨细胞树突延伸中起主要作用的膜蛋白 E11/gp38 受到机械刺激 4 h 后即可被激活<sup>[13]</sup>。

### 2.2 骨细胞信号传递途径

骨细胞是对机械应力最敏感的细胞,是骨组织中机械应力的主要感受器,它可以将机械应力转变为骨形成或骨吸收的生化信号,并将这些生化信号通过缝隙连接或旁分泌的形式将相应的电、化学信号传递给效应细胞,促进骨形成和骨吸收<sup>[14]</sup>。其中,缝隙连接在由力学信号转换为生物效应的过程中起着重要的作用。缝隙连接广泛存在于骨细胞与骨细胞、骨细胞与成骨细胞间,尤其在骨细胞突起的末梢之间。此外,在骨细胞样细胞 MLO-Y4 之间,以及其与软骨细胞 MC3T3-E1 之间也存在着缝隙连接<sup>[15]</sup>。这有助于骨细胞将机械信号转化为生化信号<sup>[16]</sup>。

骨细胞受到机械应力信号时树突会延长并释放

可溶性因子前列腺素 2 (PEG2)、一氧化氮 (NO) 以及其他小分子如三磷酸腺苷 (ATP) 等<sup>[17]</sup>。其中一氧化氮在成骨细胞和骨细胞应答机械刺激时数秒之内产生,具有抑制骨吸收,促进骨形成的作用<sup>[18]</sup>。PEG2 是机械应力刺激骨细胞后通过间隙连接向邻近细胞传递信号的调节因子,能将骨组织所受的力学信号转化为生物化学信号,从而调控成骨细胞的增殖<sup>[19]</sup>,并在新骨的形成及改建过程中起着重要的力学信号传导作用<sup>[20]</sup>。

骨细胞的另一个合成途径是经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径,该途径在机械应力刺激后 1 h 内被激活。研究证实 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨细胞的分化、增殖及凋亡过程中发挥着重要的作用<sup>[21]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中 Wnt 蛋白与其受体复合体相结合,该复合体包括低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP),如 LRP-5、LRP-6 以及卷曲蛋白 (frizzled, Fz)。当 Wnt 与 LRP-5、Fz 结合蓬松蛋白 (Dsh) 被激活后,LRP-5 胞浆侧尾端被磷酸化,最终导致蛋白复合体通过 Axin 与 LRP-5 尾端结合。结合 LRP-5 的 Axin 和受到抑制的 GSK-3 可导致未被磷酸化的 Wnt/ $\beta$ -catenin 释放进入胞浆内。随后,Wnt/ $\beta$ -catenin 迅速转移至细胞核内,通过一系列目前还不是很清楚的机制影响基因的转录<sup>[22]</sup>。

### 2.3 骨细胞的重建功能

众所周知,成骨细胞和破骨细胞之间的相互协调是骨重建平衡的基本要求<sup>[23]</sup>。成骨细胞的主要功能是合成和分泌骨胶原,形成骨基质,并释放钙离子,使基质钙化而完成骨形成。破骨细胞主要分布在骨质表面,向需要消除的局部骨组织释放酸液,溶解无机矿物质,排入血液,将骨组织内的有机物溶解。通过这两个基本步骤,骨吸收及骨形成总是相继发生在同一部位,而且是以相同顺序进行的,即破骨细胞的破骨作用过程→成骨细胞的成骨作用过程。大量研究表明,骨细胞是维持骨形成与骨吸收平衡的主要调节者。

骨细胞可以向破骨细胞发送信号并在特定条件下诱导破骨细胞形成或抑制破骨细胞形成。Tan 等<sup>[24]</sup>实验研究表明用于培养破骨细胞的骨细胞培养基受到 7 dyn/cm<sup>2</sup>, 5 Hz 的脉动剪切力 1 h 后,破骨细胞的形成显著减少,进而阻碍骨吸收的发生。在没有促骨因子的条件下,分离的禽类骨细胞以及骨细胞样细胞 MLO-Y4 能够使骨细胞树突状突起表达 RANK 以及形成巨噬细胞集落刺激因子从而诱导破骨细胞的形成<sup>[25]</sup>。此外,骨细胞还可以通过自身凋亡诱导破骨细胞的形成而引起骨吸收的增加。Zahm 等<sup>[26]</sup>研究表明骨细胞凋亡发生在微损伤处,且会向

破骨细胞发送相关信号促进骨吸收。研究人员发现在微小损伤处骨细胞中 Bax(细胞凋亡的标志物)的表达立即上升, Bcl-2(抗细胞凋亡的标志物)的表达也随之上升, 即损伤的骨细胞会发送骨吸收的信号, 而正常的骨细胞则通过积极的保护机制来抑制其信号。但是, 死亡骨细胞与活性骨细胞发送的骨吸收信号是否是同一信号目前还不清楚。

骨细胞也可以向成骨细胞发送信号并在特定条件下促进骨形成或者抑制骨形成。力学刺激后骨细胞通过间隙连接或释放信号分子至培养基内促进成骨细胞的活性。研究表明, 分离的原代鸡胚颅骨细胞在遭受流体剪切力后, 会释放可溶性因子抑制成骨细胞的增殖而促进成骨细胞的分化<sup>[27]</sup>。Taylor 等<sup>[28]</sup>研究表明, 将骨细胞和成骨细胞置于同一培养基进行培养, 而仅对骨细胞施加 4.4 dyn/cm<sup>2</sup> 的恒定低剪切应力, 1 h 后骨细胞可以通过细胞间隙连接向成骨细胞释放 Ca<sup>+</sup> 进而促进成骨细胞碱性磷酸酶(ALP) 活性增强。

#### 2.4 骨细胞调节矿物质平衡的作用

骨细胞不仅具有感受机械应力作用, 也具有调节体内矿物质平衡。在骨细胞中, 牙本质基质蛋白 1(DMP1), X 染色体上磷酸盐调节中性肽链内切酶(PHEX) 和成纤维细胞生长因子 23(FGF23) 这 3 个关键分子的表达对体内磷平衡起重要作用<sup>[29]</sup>。具有矿化作用的 DMP1、PHEX 以及 FGF23 在骨细胞中都高度表达, 当 DMP1 和 PHEX 表达升高时, 骨细胞对 FGF23 的分泌会减少从而大幅度增加肾脏对磷酸盐的重吸收率, 无机磷酸盐的循环率也大大增加, 从而引起骨基质矿化。相反, 当 DMP1 和 PHEX 表达不足时, 骨细胞对 FGF23 的分泌会增加从而减少肾脏对磷酸盐的重吸收率, 无机磷酸盐的循环率也会随之下降, 从而引起骨基质的矿化不足而出现骨质疏松症。

骨细胞对维持骨细胞周围和骨基质中 Ca<sup>+</sup> 平衡也具有重要作用。骨细胞可以通过表达甲状旁腺激素受体(PTH, 体内 Ca<sup>+</sup> 平衡调节器) 来维持 Ca<sup>+</sup> 平衡, Wysolmerski<sup>[30]</sup> 研究表明, 当小鼠在低钙饮食的前提下, 骨细胞中缺乏 PTH1R 的小鼠会出现体内 Ca<sup>+</sup> 平衡紊乱。当骨细胞的维生素 D 受体损伤时, 受试动物将无法在维生素 D 的刺激下从骨骼中“动员”Ca<sup>+</sup>, 也就意味着骨细胞中维生素 D 信号具有将储存在骨骼中的钙元素转移到血液的功能<sup>[31-32]</sup>。

#### 2.5 骨细胞自噬

骨细胞自噬是指骨细胞在受到各种应压力后出现的细胞死亡或凋亡, 或者是细胞通过代谢性应力而出现的一种生存机制的现象, 其过程主要包括损

伤的骨细胞或细胞器或蛋白质聚合物的自行降解和再利用<sup>[33]</sup>。当在维持细胞器的正常生理功能时或细胞生存的生理过程中, 自噬是一种正常的生理现象, 然而一旦自噬功能进入病理状态将会导致损伤的细胞器或蛋白质在细胞内积累、线粒体生产过剩的自由基而引起功能紊乱、DNA 的损伤等, 最终引起细胞死亡。

自噬是一种多步骤的细胞过程, 其中包括 RANKL、mTOR 和 AMPK $\alpha$  等途径<sup>[34]</sup>, 能引起特定细胞器和溶酶体中大分子物质发生退化。在骨组织中, 地塞米松和糖皮质激素通过释放间隙连接蛋白 43 可以诱发骨自噬现象, 但能被罗霉素 A 抑制<sup>[35]</sup>。

骨细胞的生存能力会随着年龄老化而减低, 而为什么生存能力会下降以及下降的机制如何仍是未知因素。不管怎样, 调节自噬的基因一旦受到抑制就会导致损伤的线粒体、氧化性应激、细胞凋亡大幅度升高。除此之外, 相对于细胞核 DNA, 每个细胞中线粒体 DNA 的数量随着年龄的升高会大量增加, 即标志着骨细胞的自噬能力将随着年龄的增大而不断下降<sup>[36]</sup>。老龄化性的骨量丢失是造成老人骨质疏松症和骨质疏松性骨折的主要原因, 但其骨量丢失的分子机制尚不明确。Chen 等<sup>[37]</sup> 最近研究表明, 抑制骨细胞自噬的活性可以减少老年人群骨量的丢失, 这对治疗老年性骨质疏松症有着极其重要的意义。

#### 2.6 骨细胞的造血功能

在正常生理情况下, 造血功能主要依赖于造血干细胞及其骨髓微环境相互作用与协调。成骨细胞是骨髓造血干细胞微环境的重要组成部分, 通过细胞表面蛋白和分泌一些细胞因子来调节造血干细胞的成熟与增殖<sup>[38-39]</sup>。破骨细胞作为骨髓微环境的重要成员之一, 在造血调控、免疫调节和肿瘤相关病理过程中扮演重要角色<sup>[40]</sup>。而骨细胞主要是通过诱导 Gs- $\alpha$  机制来控制骨髓细胞的生成进而调节造血功能。诱导 Gs- $\alpha$  能影响粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 的生成。有研究表明, 骨细胞中缺乏 Gs- $\alpha$  的小鼠会出现嗜中性白细胞增多症, 血小板减少症和脾肿大<sup>[41]</sup>。这种造血现象既不是固有的造血细胞, 也不依赖于成骨细胞, 而是由于 Gs- $\alpha$  缺乏的骨细胞使骨髓微环境发生改变的结果。富含骨细胞的骨移植条件培养基在体外能大量促进骨髓样细胞集落的形成, 但是能被 G-CSF-中性抗体阻断, 这表明骨细胞衍生的 G-CSF 在骨髓样细胞的生成中起到关键性作用。由于骨细胞对骨髓造血干细胞的作用研究甚少, 其具体作用以及机制还不是很清楚, 但是其在细胞表面形成的微管系统依然被认为是骨髓造血干细胞微环境的主要调节器<sup>[42]</sup>。

除上述功能外,骨细胞也具有参与肌肉重建的功能。Jähn 等<sup>[43]</sup>研究表明肌肉收缩和拉伸力量可以引起骨合成代谢刺激,并且肌肉衰减症可以引起继发性骨质疏松症。此外,骨细胞还具有调节骨髓微环境和控制胸腺淋巴细胞增殖的功能,且与下丘脑一起控制脂肪代谢,但这是否通过神经网络介导还有待确定<sup>[44]</sup>。

### 3 展望

毫无疑问,对骨细胞的研究正逐渐成为骨生理学的热点,并受到越来越多研究人员的重视,然而对骨细胞的生物学功能的了解与认识依然是冰山一角,因此需要做大量的研究去探讨与挖掘其功能,例如骨细胞是如何感受机械应力以及其反应机制又是如何?诱导骨细胞应答的必须应力是多少?骨细胞是怎样将机械应力转变成生化信号?成骨细胞分化成骨细胞标志性分子有哪些?在造血过程中骨细胞的作用机制是什么?骨细胞又是怎样感知磷酸盐的?这些悬而未定的问题将需要更好的工具和体外模型研究促进进一步了解其复杂的生理功能。通过对其生理功能的进一步了解,可以让研究者寻找到更好的特效药物,从而对骨骼、肌肉、血液、脂肪等相关疾病做出更恰当的治疗。

#### 参考文献

- Palumbo C, Palazzini S, Zaffe D, et al. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes[J]. *Acta Anat (Basel)*, 1990, 137(4): 350-358.
- Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(9): 1457-1469.
- 汤小康,程婉. 骨细胞分离培养及其与成骨细胞鉴别比较的实验研究[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(3): 227-231.  
Tang XK, Cheng W. Experimental study on the isolated culture of osteocytes and identification of osteoblasts in rats[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2013, 26(3): 227-231. Chinese with abstract in English.
- Kulkarni RN, Bakker AD, Everts V. Inhibition of osteoclastogenesis by mechanically loaded osteocytes: involvement of MEPE[J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(5): 461-468.
- Kalajzic I, Matthews BG, Torreggiani. In vitro and in vivo approaches to study osteocyte biology[J]. *Bone*, 2013, 54(2): 296-306.
- 吴飞飞,应航. 骨细胞及其功能研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(12): 161-165.  
Wu FF, Ying H. Research progress in the osteocyte and its function [J]. *Zhongguo Gu Zhi Shu Song Za Zhi*, 2010, 16(12): 161-165. Chinese.
- 谷国良, Kalervo H. 骨细胞的功能: 生物学研究和机理探讨[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2009, 2(1): 1-12.  
Gu GL, Kalervo H. Osteocyte function biology and mechanisms[J]. *Zhonghua Gu Zhi Shu Song He Gu Kuang Yan Ji Bing Za Zhi*, 2009, 2(1): 7-9. Chinese.
- Graham JM, Ayati BP, Holstein SA, et al. The role of osteocytes in targeted bone remodeling: a mathematical model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63884.
- Ehrlich PJ, Noble BS, Jessop HL, et al. The effect of in vivo mechanical loading on estrogen receptor alpha expression in rat ulnar osteocytes[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(9): 1646-1655.
- Rodrigues TL, Foster BL, Silverio KG, et al. Hypophosphatasia-associated deficiencies in mineralization and gene expression in cultured dental pulp cells obtained from human teeth[J]. *J Endod*, 2012, 38(7): 907-912.
- Li C, Xie X, Wang X, et al. Differential expression and localization of dentin matrix protein 1 (DMP1) fragments in mouse submandibular glands[J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(2): 231-239.
- Yang W, Lu Y, Kalajzic I, et al. Dentin matrix protein 1 gene cis regulation: use in osteocytes to characterize local responses to mechanical loading in vitro and in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(21): 20680-20690.
- Prideaux M, Loveridge N. Extracellular matrix mineralization promotes E11/gp38 glycoprotein expression and drives osteocytic differentiation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36786.
- Uzer G, Pongkitwitoon S, Ian C, et al. Gap junctional communication in osteocytes is amplified by low intensity vibrations in vitro[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90840.
- Shimizu K, Stopfer M. Gap junctions[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(23): 1026-1031.
- Wróbel E, Leszczynska J, Przybylski J. Role of Gap junctions in bone tissue[J]. *Postepy Biochem*, 2011, 57(4): 411-417.
- Kamel MA, Holladay BR, Johnson ML. Potential interaction of prostaglandin and Wnt signaling pathways mediating bone cell responses to fluid flow[J]. *J Bone Min Res*, 2006, 21(1): S92.
- Joiner DM, Tayim RJ, McElderry JD. Aged male rats regenerate cortical bone with reduced osteocyte density and reduced secretion of nitric oxide after mechanical stimulation[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(5): 484-494.
- 胡军, 郑向明, 陈新民. 静态机械拉伸应变对牙周膜成纤维细胞前列腺素 E<sub>2</sub> 分泌量的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2003, 6(6): 558-562.  
Hu J, Zheng XM, Chen XM. Effects of static tensile strain on the production of prostaglandin E<sub>2</sub> by human periodontal ligament fibroblasts[J]. *Shi Yong Kou Qiang Yi Xie Za Zhi*, 2003, (6): 558-562. Chinese.
- Hagino H, Kuraoka M, Kameyama Y, et al. Effect of a selective agonist for prostaglandin E receptor subtype EP4 (ONO-4819) on the cortical bone response to mechanical loading[J]. *Bone*, 2005, 36(3): 444-453.
- Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the treatment of osteoporosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(2): 121-132.
- 谢健, 童培建, 肖鲁伟. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调节软骨代谢作用于骨坏死疾病的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(7): 613-617.  
Xie J, Tong PJ, Xiao LW. Progress on Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway regulating the cartilage metabolism in osteonecrosis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2013, 26(3): 613-617. Chinese with abstract in English.
- Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(4): 219-227.

- [24] Tan SD, de Vries TJ, Kuijpers-Jagtman AM, et al. Osteocytes subjected to fluid flow inhibit osteoclast formation and bone resorption [J]. Bone, 2007, 41(5): 745-751.
- [25] Kamel MA, Picconi JL, Lara-Castillo N, et al. Activation of  $\beta$ -catenin signaling in MLO-Y4 osteocytic cells versus 2T3 osteoblastic cells by fluid flow shear stress and PGE<sub>2</sub>: Implications for the study of mechanosensation in bone [J]. Bone, 2010, 47(5): 872-881.
- [26] Zahm AM, Bohensky J, Adams CS, et al. Bone cell autophagy is regulated by environmental factors [J]. Cells Tissues Organs, 2011, 194(2-4): 274-278.
- [27] Vezeridis PS, Semeins CM, Chen Q, et al. Osteocytes subjected to pulsating fluid flow regulate osteoblast proliferation and differentiation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 348(3): 1082-1088.
- [28] Gaylor AF, Saunders MM, Shingle DL, et al. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(1): C545-552.
- [29] Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell and more [J]. Endocr Rev, 2013, 34(5): 658-690.
- [30] Wysolmerski JJ. Osteocytes remove and replace perilacunar mineral during reproductive cycles [J]. Bone, 2013, 54(2): 230-236.
- [31] Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23 [J]. Annu Rev Med, 2010, 61: 91-104.
- [32] Ryan JW, Reinke D, Kogarra M, et al. Novel targets of vitamin D activity in bone: action of the vitamin D receptor in osteoblasts, osteocytes and osteoclasts [J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(14): 1683-1688.
- [33] Yao W, Dai W, Jiang JX, et al. Glucocorticoids and osteocyte autophagy [J]. Bone, 2013, 54(2): 279-284.
- [34] Sambandam Y. CXCL13 activation of c-Myc induces RANK ligand expression in stromal/preosteoblast cells in the oral squamous cell carcinoma tumor-bone microenvironment [J]. Oncogene, 2013, 32(1): 97-105.
- [35] Plotkin LL. Connexin 43 and bone: not just a gap junction protein [J]. Actual Osteol, 2011, 7(2): 79-90.
- [36] Onal M, Piemontese M, Xiong J, et al. Suppression of autophagy in osteocytes mimics skeletal aging [J]. J Biol Chem, 2013, 288(3): 17432-17440.
- [37] Chen K, Yang YH, Jiang SD, et al. Decreased activity of osteocyte autophagy with aging may contribute to the bone loss in senile population [J]. Histochem Cell Biol, 2014.
- [38] Porter RL, Calvi LM. Communications between bone cells and hematopoietic stem cells [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 473(2): 193-200.
- [39] Chitteti BR, Kobayashi M, Cheng Y, et al. CD166 regulates human and murine hematopoietic stem cells and the hematopoietic niche [J]. Blood, 2014, 124(4): 519-529.
- [40] Arai A, Mizoguchi T, Harada S, et al. Fos plays an essential role in the upregulation of RANK expression in osteoclast precursors within the bone microenvironment [J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt12): 2910-2917.
- [41] Fulzele K, Krause DS, Panaroni C, et al. Myelopoiesis is regulated by osteocytes through G $\alpha$  dependent signaling [J]. Blood, 2013, 121(6): 930-939.
- [42] Kalajic I, Matthews BG, Torreggiani E, et al. In vitro and in vivo approaches to study osteocyte biology [J]. Bone, 2013, 54(2): 296-306.
- [43] Jähn K, Lara-Castillo N, Brotto L, et al. Skeletal muscle secreted factors prevent glucocorticoid induced osteocyte apoptosis through activation of  $\beta$ -catenin [J]. Eur Cell Mater, 2012, 24: 197-209.
- [44] Sato M, Asada N, Kawano Y, et al. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism [J]. Cell Metab, 2013, 18(5): 749-758.

(收稿日期: 2014-05-20 本文编辑: 王玉蔓)

·读者·作者·编者·

## 2016 年《中国骨伤》杂志征订启事

《中国骨伤》(ISSN1003-0034, CN11-2483) 杂志是中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的专业性学术期刊, 是中国期刊方阵双奖期刊, 是美国《医学索引》(IM/MEDLINE) 等国内外著名数据库收录期刊。

《中国骨伤》杂志的办刊宗旨是坚持中西医并重原则, 突出中西医结合特色, 执行理论与实践、普及与提高相结合的方针。主要报道中医、西医和中西医结合在骨伤科领域的科研成果、理论探讨和临床诊疗经验, 反映我国骨伤科在医疗、科研工作中的新进展, 以促进国内外骨伤科的学术交流。《中国骨伤》杂志设有专家述评、临床研究、基础研究、骨伤论坛、经验交流、影像分析、诊治失误、手法介绍、临床病例报告、文献综述、继续教育园地、科研思路与方法、国内外骨伤科医学动态以及医学书刊评价等栏目。

凡订阅《中国骨伤》杂志并参加继续教育园地试题答题者可获继续教育 I 类或 II 类学分(全年 12 分)。

《中国骨伤》杂志为月刊, 每月 25 日出版, 期刊内页采用 80 g 亚光铜版纸, 国际通用 16 开大版本, 96 页, 单价 30.00 元, 全年价 360.00 元。国内外公开发售, 全国各地邮局订阅, 邮发代号: 82-393, 国外代号 M587。如错过征订机会, 可向《中国骨伤》杂志社直接订阅。

联系地址: 北京市东城区东直门内南小街甲 16 号《中国骨伤》杂志社; 邮编: 100700; 电话: (010)84020925, 64014411-2693; 网址: <http://www.zggszz.com> E-mail: [zggszz@sina.com](mailto:zggszz@sina.com)。