

甲状旁腺激素经不同信号通路调节骨代谢的研究进展

宋蒙胜^{1,2}, 余霄¹, 戎鹏泽², 庞清江¹

(1.中国科学院大学宁波华美医院骨科, 宁波 315010; 2.宁波大学医学院, 宁波 315211)

【摘要】 甲状旁腺激素是目前广泛应用于临床中的抗骨质疏松骨形成促进剂。然而, 由于其小剂量、间歇性促进骨形成以及大剂量、连续性促进骨吸收的双向调节作用, 使得甲状旁腺激素在骨质疏松症的治疗中有待进一步优化。因此, 立足于甲状旁腺激素调节骨代谢的分子机制, 总结甲状旁腺激素主要经如下信号通路调节骨代谢: (1)Gs/cAMP/PKA 信号通路, 是甲状旁腺激素调节骨组织代谢引起骨形成或骨吸收效应的主要机制。(2)G_{q11}/PLC/PKC 信号通路, 其主要功能为抑制成骨作用。(3)nonPLC/PKC 信号通路, 目前认为其发挥成骨效应, 但具体内容尚不完全明确。(4) β -arrestin 信号通路, 能通过受体脱敏及内吞机制仅产生成骨作用而无破骨的激活。对甲状旁腺激素激活的上述 4 条主要信号通路的内容及作用进行文献综述, 以期找寻更好的骨形成促进剂。其中, SOST 及 Dickkopf-1 单克隆抗体是新颖的靶向药物, 特异性激活 nonPLC/PKC 信号通路或 β -arrestin 信号通路的甲状旁腺激素相关肽值得进一步开发和应用。

【关键词】 甲状旁腺激素; 信号通路; 骨质疏松

中图分类号: R681

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.06.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Progress of parathyroid hormone regulating bone metabolism via different signaling pathways SONG Meng-sheng, YU Xiao*, RONG Peng-ze, PANG Qing-jiang. *Department of Orthopaedics, Huamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, Zhejiang, China

ABSTRACT Parathyroid hormone is one kind of osteoanabolic agents widely used in clinic for osteoporosis. However, parathyroid hormone needs to be further optimized in the treatment of osteoporosis due to its two-way regulatory effect of bone formation with low-dose intermittent treatment and bone resorption with high-dose continuous treatment. Hence, based on the molecular mechanism of parathyroid hormone regulating bone metabolism, we conclude that parathyroid hormone regulates bone metabolism mainly through the following signaling pathways: (1) Gs/cAMP/PKA signaling pathway, which is the main mechanism of parathyroid hormone regulating bone metabolism to lead to bone formation or bone resorption. (2) G_{q11}/PLC/PKC signaling pathway, whose main function is to inhibit osteogenesis. (3) nonPLC/PKC signaling pathway, which is considered to play osteogenic effect, but whose specific content is not completely clear. (4) β -arrestin signaling pathway, which can only induce osteogenesis without osteoclastic activation by receptor desensitization and endocytosis. In this work, we will review the specific contents and functions of the four main signaling pathways activated by parathyroid hormone to find more optimal osteoanabolic agents. Among them, SOST and Dickkopf-1 monoclonal antibodies are novel targeted drugs. Parathyroid hormone-related peptide that specifically activates the nonPLC/PKC signaling pathway or β -arrestin signaling pathway is worthy of further development and application.

KEYWORDS Parathyroid hormone; Signaling pathway; Osteoporosis

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是甲

状旁腺主细胞分泌的多肽类激素, 由 1-84 个氨基酸组成。其类似物是目前治疗骨质疏松症的促骨形成类代表性药物, 如特立帕肽(teriparatide), 为 PTH 氨基端 1-34 活性片段^[1]。PTH 与在骨组织中的 1 型甲状旁腺激素受体(parathyroid hormone type 1 receptor, PTH1R)结合后发挥调节骨代谢的作用^[2]。然而, PTH 具有小剂量、间断性促进骨形成, 大剂量、连续性促进骨吸收的双向调节作用, 这种特殊的作用使得 PTH 未达到理想中的效果^[3]。因此, 值得进一步改

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(编号:2018ky156);宁波市自然科学基金(编号:2019A610242);浙江省中医药科技计划(编号:2020ZB225);中国科学院大学宁波华美医院“华美重点研究基金”(编号:2019HMZDKY14)

Fund program: Medical Scientific Research Foundation of Zhejiang Province (No. 2018ky156)

通讯作者:余霄 E-mail: yuxiao19@163.com

Corresponding author: YU Xiao E-mail: yuxiao19@163.com

进、优化 PTH 或甲状旁腺激素相关肽 (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP), 甚至寻找最佳的骨形成促进剂。目前已有许多研究发现, 不同剂量及使用方式所造成的不同效应跟 PTH 结合 PTH1R 后激活不同的信号通路有关。PTH1R 是一种 G 蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptor, GPCR), PTH 与其相结合后激活的主要信号通路总结起来包括: (1)Gs/cAMP/PKA 信号通路。(2) $G_{q,11}$ /PLC/PKC 信号通路。(3)nonPLC/PKC 信号通路。(4) β -arrestin 信号通路等^[4]。本文将对有关上述 PTH 调节骨代谢的 4 种主要信号通路内容及作用的研究进展进行综述总结。

1 Gs/cAMP/PKA 信号通路

Gs/cAMP/PKA 通路作为目前被研究最多的信号通路, 是 PTH 调节骨组织代谢的主要机制。不同剂量及使用方式均会影响该通路下游分子的激活, 从而产生不同的生物效应。

间歇性 PTH 在成骨细胞和骨细胞中主要通过 Gs/cAMP/PKA 信号通路发挥其合成代谢作用。已知 G 蛋白是一种由 α 、 β 、 γ 3 个亚基组成的三聚体蛋白。PTH 与 PTH1R 结合后激活 G 蛋白 α 亚基 Gs 亚型^[2,4-5]。Gs 进一步激活腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC) 合成第二信使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)。细胞内 cAMP 的一个主要靶点是蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 后者磷酸化一系列关键因子传递信号下行^[5]。首先, 转录因子环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 其 Ser 133 被 PKA 及 Ser 129 被糖原合酶激酶-3 (glycogen synthetase kinase-3, GSK-3) 磷酸化后激活, 启动转录活动。同时, 磷酸化的 CREB 刺激转录因子激活蛋白 1 家族 (activator protein 1, AP1) 表达, 如 c-fos 和 c-jun, 两者在骨形成及骨改建中发挥重要作用^[5]。PKA 还能通过刺激 3 型胶原酶启动子 (collagenase-3 promoter) 磷酸化并激活 RUNX2。转录因子 RUNX2 属于 RUNX 家族, 负责一系列成骨相关基因转录, 其靶基因包括细胞生长调节因子, 如骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP), 胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF), 信号蛋白如 Wnt 蛋白, 细胞外基质形成和血管生成调节因子等, 进而促进成骨细胞分化成熟^[6]。RUNX2 还能调节成骨细胞中抗凋亡基因 Bcl-2 和 P21 发生转录, 抑制促凋亡基因 Bad 转录以及凋亡诱导因子 CARP-1 (cell division cyde and apoptosis regular protein 1) 活性, 从而使细胞凋亡受到抑制, 成骨细胞数量得到增加^[7]。PKA 及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 均能作用于 Raf,

激活 Raf/MEK/ERK MAPK 信号通路, 而 RUNX2 也可作为下游分子被细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 激活^[8]。最近, Thouverey 等^[9]研究表明, 间歇性 PTH 作用下, PKA 也激活下游 p38 α 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 促进成骨细胞成熟与分化。成骨细胞中 MAPK 的缺失将显著削弱 PTH 的成骨作用。邱奕雁等^[10]还发现 PKA 可能促进共转录因子 CITED1 进入细胞核, 促进成骨细胞骨钙素及碱性磷酸酶的表达, 参与调节骨形成。

也有研究发现, 间歇性 PTH 作用下 Gs/cAMP/PKA 信号通路介导的骨形成作用还与 Wnt/ β -catenin 信号通路存在交联。Suzuki 等^[11]研究表明, Gs/cAMP/PKA 信号通路介导 GSK-3 β 的磷酸化及失活作用, β -catenin 降解受到抑制, 进而胞质内积聚的 β -catenin 发生核转移, 激活 T 细胞因子 TCF/LEF, 增强核内靶基因的转录和表达, 以此促进成骨细胞成熟分化, 并抑制其凋亡。Wan 等^[12]还发现 PKA 能诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路内的低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LRP6) 磷酸化, 提高 β -catenin 稳定性而增加骨量。近年来, 药物靶向治疗骨质疏松症成为新的研究热点。如于 2019 年被 FDA 批准用于治疗绝经后伴高骨折风险骨质疏松症的 Romosozumab, 为硬骨素 (sclerostin) 的 IgG 单克隆抗体^[13]。硬骨素是骨细胞中 SOST 基因编码的糖蛋白, 其占据 LRP5/6 上 Wnt 蛋白结合位点, 是典型的 Wnt 通路抑制剂。PTH 间歇性使用可经 Gs/cAMP/PKA 信号通路抑制体内 SOST 基因表达, 减少硬骨素合成, 从而增加 BMD 值^[14]。此外, 在成骨细胞中, PTH 经 Gs/cAMP/PKA 信号通路还能抑制另一种 Wnt 通路抑制剂 Dickkopf-1 (Dkk1) 的表达^[15]。但 PTH 经 Gs/cAMP/PKA 信号通路抑制 SOST 及 Dickkopf-1 表达的具体作用过程及详细机制尚不清楚, 相应的基础研究仍需进一步展开。

然而, PTH 激活 Gs/cAMP/PKA 信号通路经上述途径诱导成骨作用的同时, 还影响核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activation of nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 系统促进破骨细胞生成。RANKL 由成骨细胞分泌, 其与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 受体结合后, 激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 诱导破骨细胞成熟分化。OPG 是 RANKL 的诱导受体, 与 RANKL 结合后, 抑制 RANK 活化, 从而减少骨吸收^[16]。Lee 等^[17]通过细胞培养实验发现, 连续性 PTH 激活 Gs/cAMP/PKA 信号通路, 增强成骨细胞 RANKL 表达, 导致 RAN-

KL/OPG 比例上升,破骨细胞生成增加。Ricarte 等^[18]进一步探究其中具体机制表明,PKA 磷酸化其下游的盐诱导激酶 SIK2/3,解除后者对 CREB 转录调节共激活因子 CRTC2/CRTC3 的磷酸化及失活作用,促使 CRTC2/CRTC3 发生核转位,从而增加 RANKL 表达。因此,在连续性、大剂量 PTH 作用下,破骨作用将强于成骨作用,最终发生骨吸收。鉴于上述机制,为了削弱 PTH 的骨吸收作用,最大化其促骨形成能力,Abaloparatide 作为一种 PTHrP,更加亲和 PTH1R 的 RG 构象,产生短暂信号反应,增强下游信号,发挥出比特立帕肽更强的成骨效果^[19]。但由于其作用机制同样为 Gs/cAMP/PKA 信号通路的激活,产生的骨吸收作用依然存在,这促使尝试寻找其他仅产生成骨作用的信号通路。

2 G_{q11}/PLC/PKC 信号通路

PTH 与 PTH1R 结合后还激活 G 蛋白 α 亚基 Gq 及 G11 亚型。G_{q11} 促进磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 催化磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸 (phosphatidylinositol 4,5-diphosphate, PIP2) 水解形成第二信使肌醇三磷酸 (inositol trisphosphate, IP3) 和二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG)。其中,IP3 增加细胞内钙浓度,DAG 进一步激活 PKC。相较于 AC,PLC 的激活依赖更高浓度的激动剂或受体^[2,5]。目前认为 G_{q11}/PLC/PKC 信号通路在骨骼中的主要功能为抑制成骨作用。

Guo 等^[20]应用一种 DSEL 突变小鼠,该小鼠能表达突变的 PTH1R,可以激活 Gs/cAMP/PKA 信号通路,但不能激活 G_{q11}/PLC/PKC 信号通路。结果表明,与野生型小鼠相比,DSEL 突变小鼠软骨化骨过程异常,表现为骨化延迟及软骨细胞增生,提示 G_{q11}/PLC/PKC 信号通路在骨骺软骨细胞中的作用与 Gs/cAMP/PKA 信号通路相反,前者延缓软骨细胞增殖但加速软骨细胞分化。进一步体内实验发现,正常饮食时,DSEL 突变小鼠骨量仅轻度减少,这提示 G_{q11}/PLC/PKC 信号通路在骨代谢中的作用可能并不占主导地位。Ogata 等^[21]建立了 Gq 基因过表达的转基因小鼠,发现该种小鼠松质骨和皮质骨均出现骨量丢失,表明 Gq/PLC/PKC 信号通路在骨发育和骨形成中的抑制作用。尽管研究也指出,Gq/PLC/PKC 信号通路明显抑制成骨细胞的分化而非其增殖。进一步对 Gq 及 G11 基因双重敲除的小鼠予 PTH 注射治疗,结果显示其骨体积及骨转换均高于野生型小鼠,再次印证上述 Gq/PLC/PKC 信号通路的抑制作用^[22]。Dela Cruz 等^[23]采用类似实验,利用 G11 基因过表达的转基因小鼠证明了 G11/PLC/PKC 信号通路的激活将抑制骨形成。因此,G_{q11} 抑制剂的发现

或合成有望成为未来抗骨质疏松药物研发方向之一。

最近,Li 等^[24]建立去势雄性小鼠骨质疏松性骨折模型并间断性皮下注射 hPTH(1-34)和一种 PLC 通路缺陷的 PTHrP[GR(1-34)],结果显示 2 周时两组骨折区域的骨密度及骨质量均有提升,但 GR(1-34) 组血清中抗酒石酸酸性磷酸酶及局部组织中破骨细胞数量均较少,这表明 hPTH(1-34)激活的 PLC 通路能快速促进骨折区域破骨细胞生成,介导骨吸收作用。该研究还指出,4 周时两组骨折愈合情况无显著差异。由于骨折愈合过程中骨吸收与骨形成相互伴随,虽然 GR(1-34)组早期骨折区域骨吸收较慢较弱,骨形成也随之受到影响,但远期骨折愈合结果并未受到明显影响。此外,GR(1-34)相对较弱的骨吸收作用亦可作用于非骨折区域,促进非骨折区骨量增加。因此,PLC 通路的阻断可为设计新的用于治疗骨质疏松性骨折的 PTHrP 提供思路。

3 nonPLC/PKC 信号通路

PTH 除了能激活上述两大常规信号通路外,研究发现其还能激活 nonPLC/PKC 信号通路。nonPLC/PKC 是指 PKC- δ 的激活不依赖于 PLC 的激活。该条通路主要是由 PTH(29-34)序列与 PTH1R 相互作用介导的^[25]。

目前对于 nonPLC/PKC 信号通路的骨代谢作用已有不少研究,主要是基于 GR(1-28)和 GR(1-34)两种 PTHrP 来进行对比研究。GR(1-28)只能激活 Gs/cAMP/PKA 信号通路,而不能激活 G_{q11}/PLC/PKC 以及 nonPLC/PKC 信号通路;GR(1-34)既能激活 Gs/cAMP/PKA 信号通路也能激活 nonPLC/PKC 信号通路,但不能激活 G_{q11}/PLC/PKC 信号通路^[25-30]。通过调整两种 PTHrP 的比例使其产生相同的 cAMP 激活效应,那么两种 PTHrP 的唯一差别仅仅在于能否激活 nonPLC/PKC 信号通路。

体外实验中,Yang 等^[25]利用上述 PTHrP 对前成骨细胞 MC3T3-E1 进行培养,结果证明 GR(1-34)比 GR(1-28)具有更强的促分化能力。这提示 non-PLC/PKC 信号通路的激活能促进成骨细胞分化,加快细胞成熟。此外,在长时间(48h)作用下,该通路的激活能抑制成骨细胞凋亡^[26],但其凋亡抑制效应的相关机制尚不清楚。体内实验中,Yang 等^[27]予 C57BL/6J 小鼠间断性皮下注射 PTH(1-34)及前文所述的两种 PTHrP,发现 nonPLC/PKC 信号通路的激活能加速骨小梁生长,显著增加小鼠胫骨骺处骨小梁的数量及体积,并增加骨密度。Li 等^[28]在上述基础上进一步探索发现,nonPLC/PKC 信号通路的激活有助于重建骨小梁,增加骨痂量,进而加快去势

小鼠骨质疏松性骨折愈合。这些实验共同证明了 nonPLC/PKC 信号通路在促进骨形成及骨折愈合中的重要作用。

然而 nonPLC/PKC 信号通路的具体内容及中介信号分子尚不完全清楚。最近, Tong 等^[29]研究表明, nonPLC/PKC 信号通路又可分为两种: 一种与 PTH (1-28) 序列相关, 且依赖 PKA 激活; 另一种与 PTH (29-34) 序列相关, 但不依赖 PKA 激活。两种 non-PLC/PKC 信号通路均能抑制成骨细胞凋亡, 增强成骨细胞分化能力。鉴于此, 特异性激活 nonPLC/PKC 信号通路 (即上述第 2 种不依赖 PKA 激活的 non-PLC/PKC 信号通路) 的 PTHrP 已成功合成, 并初步证明其拥有与具备全信号通路的 PTH(1-34) 相当的成骨能力, 但其分子量较小, 且对破骨细胞的激活作用较弱^[30]。这种强成骨、弱破骨的作用优点对于抗骨质疏松症的治疗更为理想, 而其小分子量的特点, 有望改变既往 PTH 需皮下注射的使用方式。由于 nonPLC/PKC 信号通路的具体内容尚不完全明确, 且特异性激活该信号通路的 PTHrP 缺乏更多的试验, 因而需要更多的研究进行深入。

4 β -arrestin 信号通路

与 $G_s/cAMP/PKA$ 信号通路及 $G_{q/11}/PLC/PKC$ 信号通路不同的是, β -arrestin 信号通路发挥促骨形成作用不依赖 G 蛋白的激活^[31]。 β -arrestin 有 β -arrestin 1 和 2 两种异构体。间歇性 PTH 作用下, β -arrestin2 作为负调节蛋白与磷酸化的 PTH1R 结合形成复合体, 阻止后者激活 G 蛋白, 从而发挥受体脱敏作用。进而复合体被内吞降解, 部分受体可通过再循环至细胞膜。这最终导致依赖 G 蛋白激活的相关通路如 $G_s/cAMP/PKA$ 信号通路下行受到抑制, cAMP 合成减少, 成骨细胞活性下降, 从而升高 OPG/RANKL 比值, 减少破骨细胞生成, 减弱骨吸收^[32]。此外, β -arrestin 2 发挥支架蛋白功能, 与 ERK1/2、p38 及 JNK 结合并诱导 PTH1R 泛素化, 激活 MAPK 信号通路, 最终促进成骨细胞增殖与分化并抑制其凋亡^[33]。依赖 G 蛋白激活的 PKA 及 PKC, 其激活 ERK1/2 迅速但作用短暂, 而 β -arrestin 信号通路介导的 ERK1/2 激活缓慢却持久, 因而发挥的成骨作用时间更长^[10]。

bPTH(7-34) 是一种特异性激活 β -arrestin 信号通路的 PTHrP。Gesty-Palmer 等^[34]动物实验研究表明, 间歇性皮下注射 PTH(1-34) 和 bPTH(7-34), 两者均表现良好的促骨形成效应。由于 β -arrestin 信号通路独特的受体脱敏及内吞机制, 不激活 G 蛋白从而不促进破骨吸收作用, 因此, bPTH(7-34) 与 PTH(1-34) 的不同点在于前者不引起血钙和骨吸收标志

物的升高。或许, β -arrestin 信号通路仅促进成骨而不增加破骨的作用特点在抗骨质疏松症治疗中更具优势。

5 展望

随着老龄化社会的发展, 骨质疏松症的治疗显得愈加重要。特立帕肽作为最早及最广泛应用于临床的骨形成促进剂, 在治疗骨质疏松症中占有重要地位, 但值得进一步优化。目前对于 PTH 调节骨代谢的 4 条主要信号通路具体内容及作用机制已有不少研究, 但仍存在许多未知部分, 其中 nonPLC/PKC 信号通路具体机制尚不明确, 具有更大的探索价值。期望更彻底地理解 PTH 激活的各条信号通路内容及机制, 借此不断优化目前的 PTH 及 PTHrP, 抑或找寻新的靶向骨形成促进剂。SOST 及 Dickkopf-1 单克隆抗体, 作为新颖的靶向药物, 在骨形成促进剂中别具一格; 而特异性激活 nonPLC/PKC 信号通路以及特异性激活 β -arrestin 信号通路的 PTHrP, 因各自具备独特的优点, 值得进一步开发及应用。

参考文献

- [1] 张凯, 王毅, 王学谦. 重组甲状旁腺激素与骨质疏松关系的研究新进展[J]. 中国骨伤, 2006, 19(6): 383-384. ZHANG K, WANG Y, WANG XQ. Advanced progress on the relationship between parathyroid and osteoporosis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2006, 19(6): 383-384. Chinese with abstract in English.
- [2] Ehrenmann E, Schöppe J, Klenk C, et al. New views into class B GPCRs from the crystal structure of PTH1R[J]. FEBS J, 2019, 286(24): 4852-4860.
- [3] 李伟龙, 孟越, 余霄, 等. 甲状旁腺素联合唑来膦酸对骨质疏松骨折愈合的作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(3): 274-283. LI WL, MENG Y, YU X, et al. Effects of parathyroid hormone combined with zoledronic acid on healing of osteoporotic fracture[J]. Zhonghua Gu Zhi Shu Song He Gu Kuang Yan Ji Bing Za Zhi, 2018, 11(3): 274-283. Chinese.
- [4] Sutkeviciute I, Clark LJ2, White AD, et al. PTH/PTHrP receptor signaling, allostery, and structures[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(11): 860-874.
- [5] Syrovatkina V, Alegre KO, Dey R, et al. Regulation, signaling, and physiological functions of G-proteins[J]. J Mol Biol, 2016, 428(19): 3850-3868.
- [6] Pearman AT, Chou WY, Bergman KD, et al. Parathyroid hormone induces c-fos promoter activity in osteoblastic cells through phosphorylated cAMP response element (CRE)-binding protein binding to the major CRE[J]. J Biol Chem, 1996, 271(41): 25715-25721.
- [7] Chukkappalli S, Levi E, Rishi AK, et al. PTHrP attenuates osteoblast cell death and apoptosis induced by a novel class of anti-cancer agents[J]. Endocrine, 2016, 51(3): 534-544.
- [8] Gesty-Palmer D, Chen M, Reiter E, et al. Distinct beta-arrestin-and G protein-dependent pathways for parathyroid hormone receptor-stimulated ERK1/2 activation[J]. J Biol Chem, 2006, 281(16): 10856-10864.

- [9] Thouverey C, Caverzasio J. Suppression of p38 α MAPK signaling in osteoblast lineage cells impairs bone anabolic action of parathyroid hormone[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(5):985–993.
- [10] 邱奕雁, 郑羽晨, 郭伟壮, 等. cAMP/PKA/CITED1 信号通路介导的甲状旁腺激素在骨代谢中的作用机制[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(1):10–14.
QIU YY, ZHENG YC, GUO WZ, et al. Role of parathyroid hormone in bone metabolism mediated by cAMP/PKA/CITED1 signaling pathway[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yan Jiu*, 2020, 33(1):10–14. Chinese.
- [11] Suzuki A, Ozono K, Kubota T, et al. PTH/cAMP/PKA signaling facilitates canonical Wnt signaling via inactivation of glycogen synthase kinase-3 β in osteoblastic Saos-2 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1):304–317.
- [12] Wan M, Yang C, Li J, et al. Parathyroid hormone signaling through low-density lipoprotein-related protein 6[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(21):2968–2979.
- [13] Shakeri A, Adanty C. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: A review[J]. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2020, 27(1):e25–e31.
- [14] Wein MN. Parathyroid Hormone signaling in osteocytes[J]. *JBM R Plus*, 2017, 2(1):22–30.
- [15] Guo J, Liu M, Yang D, et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(2):161–171.
- [16] Sun P, Wang M, Yin GY. Endogenous parathyroid hormone (PTH) signals through osteoblasts via RANKL during fracture healing to affect osteoclasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(4):850–856.
- [17] Lee SK, Lorenzo JA. Regulation of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin mRNA expression by parathyroid hormone is predominantly mediated by the protein kinase a pathway in murine bone marrow cultures[J]. *Bone*, 2002, 31(1):252–259.
- [18] Ricarte FR, Le Henaff C, Kolupaeva VG, et al. Parathyroid hormone (1–34) and its analogs differentially modulate osteoblastic Rankl expression via PKA/SIK2/SIK3 and PP1/PP2A–CRTC3 signaling[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(52):20200–20213.
- [19] Leder BZ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs in osteoporosis therapy[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(2):110–119.
- [20] Guo J, Chung UI, Kondo H, et al. The PTH/PTHrP receptor can delay chondrocyte hypertrophy in vivo without activating phospholipase C[J]. *Dev Cell*, 2002, 3(2):183–194.
- [21] Ogata N, Kawaguchi H, Chung UI, et al. Continuous activation of G α q in osteoblasts results in osteopenia through impaired osteoblast differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(49):35757–35764.
- [22] Ogata N, Shinoda Y, Wettschreck N, et al. G α q signal in osteoblasts is inhibitory to the osteoanabolic action of parathyroid hormone[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15):13733–13740.
- [23] Dela Cruz A, Grynblas MD, Mitchell J. Overexpression of G α 11 in Osteoblast Lineage Cells Suppresses the Osteoanabolic Response to Intermittent PTH and Exercise[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 99(4):423–434.
- [24] Li W, Yuan L, Tong G, et al. Phospholipase C signaling activated by parathyroid hormone mediates the rapid osteoclastogenesis in the fracture healing of orchietomized mice[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1):311.
- [25] Yang D, Guo J, Divieti P, et al. Parathyroid hormone activates PKC-delta and regulates osteoblastic differentiation via a PLC-independent pathway[J]. *Bone*, 2006, 38(4):485–96.
- [26] 胡少宇, 童国军, 孟越, 等. 甲状旁腺激素通过非依赖 PLC 的 PKC 途径抑制成骨细胞的凋亡[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(6):785–789.
HU SY, TONG GJ, MENG Y, et al. Parathyroid hormone inhibits the apoptosis of osteoblast MC-3T3E1 cells through a non-PLC-dependent protein kinase C pathway[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2016, 36(6):785–789. Chinese.
- [27] Yang D, Singh R, Divieti P, et al. Contributions of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor signaling pathways to the anabolic effect of PTH on bone[J]. *Bone*, 2007, 40(6):1453–1461.
- [28] Li WL, Yu X, Huang ZP, et al. Effect of parathyroid hormone on healing in osteoporotic fractures via a phospholipase C-independent pathway[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3):1200–1207.
- [29] Tong G, Meng Y, Hao S, et al. Parathyroid hormone activates phospholipase C (PLC)-independent protein kinase C signaling pathway via protein kinase A (PKA)-dependent mechanism: a new defined signaling route would induce alternative consideration to previous conceptions[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:1896–1906.
- [30] 何友华. 磷脂酶 C 非依赖的蛋白激酶 C 信号通路在甲状旁腺素调节骨与肌肉代谢中的作用初探[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
HE YH. The preliminary research of PLC-independent PKC signaling pathway in PTH peptide on bone and muscle metabolism [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2018. Chinese.
- [31] Sarkar K, Joedicke L, Westwood M, et al. Modulation of PTH1R signaling by an ECD binding antibody results in inhibition of β -arrestin 2 coupling[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):14432.
- [32] Bouxsein ML, Pierroz DD, Glatz V, et al. Beta-arrestin2 regulates the differential response of cortical and trabecular bone to intermittent PTH in female mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(4):635–643.
- [33] Zhang Q, Xiao K, Liu H, et al. Site-specific polyubiquitination differentially regulates parathyroid hormone receptor-initiated MAPK signaling and cell proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(15):5556–5571.
- [34] Gesty-Palmer D, Yuan L, Martin B, et al. β -arrestin-selective G protein-coupled receptor agonists engender unique biological efficacy in vivo[J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(2):296–314.

(收稿日期:2020-10-20 本文编辑:王玉蔓)