

# 原发性骨质疏松症肾阴虚证骨组织基因表达谱研究

李生强<sup>1</sup> 冯尔宥<sup>2</sup> 张怡元<sup>2</sup> 邱龙龙<sup>1</sup> 谢冰颖<sup>1</sup> 谢丽华<sup>1</sup> 葛继荣<sup>1\*</sup>

1. 福建省中医药研究院基础医学研究所 福州 350003

2. 厦门大学附属福州市第二医院关节外科 福州 350007

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)12-4215-05

**摘要:** 目的 通过检测原发性骨质疏松症患者骨组织基因表达谱的差异,探讨原发性骨质疏松症肾阴虚证相关基因的信息学特征。方法 随机选择骨质疏松症患者,中医辨证分型为肾阴虚证组 3 例、肾阳虚证组 3 例、无肾虚证组 3 例,并选择正常骨密度人群 3 例设为正常对照组。用人全基因组表达谱芯片检测 4 组人群骨组织基因表达谱,筛选共同的差异表达基因,并对这些差异表达基因进行基因通路等相关功能分析。结果 肾阴虚证组与正常对照组、肾阳虚证组、无肾虚证组的差异表达基因分别为 2378、4026、4071 条,肾阴虚证组与其他 3 组比较共同的差异表达基因有 344 条,这些差异基因参与免疫调节、矿物质吸收、激素合成、组氨酸代谢等 11 条信号通路。结论 原发性骨质疏松症肾阴虚证的相关基因主要与免疫调节、激素合成、组氨酸代谢、矿物质吸收等信号通路相关。

**关键词:** 原发性骨质疏松症; 肾阴虚证; 基因表达谱

## Study of the gene expression profile in the bone tissue with kidney yin deficiency syndromes in primary osteoporosis

LI Shengqiang<sup>1</sup>, FENG Eryou<sup>2</sup>, ZHANG Yiyuan<sup>2</sup>, QIU Longlong<sup>1</sup>, XIE Bingying<sup>1</sup>, XIE Lihua<sup>1</sup>, GE Jirong<sup>1</sup>

1. Institute of Basic Medical Science, Fujian Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003

2. Department of Joint Surgery, the Second Hospital of Fuzhou Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350007, China

Corresponding author: GE Jirong, Email: gjrrjgcy@sohu.com

**Abstract: Objective** To investigate the characteristics of genes expression profiles of kidney yin deficiency in primary osteoporosis by analyzing the difference of gene expression profiles in the bone tissues in patients with primary osteoporosis.

**Methods** Osteoporotic patients were randomly selected. All the patients were divided into kidney yin deficiency group, kidney yang deficiency group, and non-kidney deficiency group according the syndrome differentiation of traditional Chinese medicine. Each group had 3 patients. Another 3 people with normal bone mineral density (BMD) were selected as normal control. Gene expression profiles of the bone tissues in all 4 groups were detected using the human genome-wide expression profile chip. The differentiated expression genes were screened, and the analysis of the related functions of these genes including the pathways was conducted.

**Results** Compared with that in kidney yang deficiency group, non-kidney deficiency group, and normal control group, the number of differentiated expression genes in kidney yin deficiency group was 2378, 4026, and 4071, respectively.

Compared with that in these 3 groups, the number of common differentiated expression gene in kidney yin deficiency group was 344. These genes were involved in 11 pathways, including immunoregulation, mineral absorption, hormone synthesis, and histidine metabolism.

**Conclusion** Related genes of kidney yin deficiency syndromes in primary osteoporosis are mainly related to the signal pathways such as immunoregulation, hormone synthesis, histidine metabolism and mineral absorption.

**Key words:** Primary osteoporosis; Kidney yin deficiency syndrome; Gene expression profile

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少、

骨组织微细结构破坏导致脆性增加和骨折危险性增加为特征的一种系统性、全身性骨骼疾病。传统中医理论认为肾虚是骨质疏松症的核心病机,在临床上以肾阴虚、肾阳虚及阴阳两虚较为常见<sup>[1]</sup>,但其证的本质仍有待进一步阐明。高通量的基因组

基金项目: 国家自然科学基金(81173280);福建省科技厅省属公益类科研院所基本科研专项(2011R1038-5);福建省卫生厅创新课题(2011-CX-30);福建省卫生厅青年基金项目(2010-I-31)

\* 通讯作者: 葛继荣, Email: gjrrjgcy@sohu.com

学、蛋白质组学、代谢组学等系统生物学技术的发展为中医证本质的研究提供了新的技术平台。本实验采用人全基因组表达谱芯片检测骨质疏松症肾阴虚证组的基因表达谱,与骨质疏松症肾阳虚证组、骨质疏松症无肾虚证组和正常骨密度对照组比较,筛选骨质疏松症肾阴虚证与其他 3 组共同差异基因,探讨肾阴虚证相关基因的信息学特征。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

从福州市第二医院门诊随机选择即将进行髋关节置换术的患者,检测骨密度,依据中医辨证分型,将骨质疏松症患者分为肾阴虚证组 3 例、肾阳虚证组 3 例、无肾虚证组 3 例,正常骨密度对照组(为外伤骨折,检测无骨质疏松症) 3 例,共 12 例,年龄 52~68 岁,平均  $62.35 \pm 4.64$  岁。问卷方式调查受试者生活方式和健康状况等情况。

纳入标准:(1)符合骨质疏松症诊断标准者,参照《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》<sup>[2]</sup>;(2)符合中医证候诊断标准者,参照全国中西医结合虚证与老年病研究专业委员会 1986 年制定的《中医虚证辨证参考标准》<sup>[3]</sup>;(3)患者均知情同意。

排除标准:(1)不符合西医诊断及中医辨证标准者;(2)继发性骨质疏松症者;(3)合并有心脑血管、胃肠道等严重疾病者;(4)肝、肾功能检查异常者。

### 1.2 主要仪器和试剂

双能 X 射线骨密度仪(美国 Hologic Discovery WI),Trizol 试剂(Invitrogen 公司),RNEASY Mini Kit (QIAGEN 公司),人  $4 \times 44K$  全基因组表达谱芯片(Agilent 公司),核酸检测仪 Nanodrop ND-1000 (美国 Thermo scientific),芯片杂交炉(Agilent 公司),基因芯片扫描仪 Agilent DNA Microarray Scanner (Agilent 公司)。

### 1.3 骨密度测定

采用美国 Hologic Discovery WI 型双能 X 线骨密度仪(精度:  $< 1\%$ )检测患者腰椎正位( $L_{2-4}$ )、大转子和 Ward's 区骨密度( $g/cm^2$ )。

### 1.4 RNA 提取与质量验证

从髋关节置换术取下的人股骨头中,取硬质骨 1g,迅速置于液氮中保存。在实验室使用 Trizol 一步法提取人骨组织中的总 RNA,通过 Nanodrop ND-1000 读取 260 nm 和 280 nm 处的吸光度值(A),测定 RNA 溶液的纯度。经 1% 甲醛变性琼脂糖凝胶电

泳,紫外透射光下观察,检测 RNA 的完整性。

### 1.5 基因芯片杂交及扫描

基因芯片检测委托康成生物完成。总 RNA 经线性化扩增后,cy3-UTP 标记,荧光标记后的 cRNAs 采用 RNEASY Mini Kit 纯化,用 Ambion 的 RNA Fragmentation Reagents 对标记好的 cRNAs 进行片段化处理。采用美国 Agilent 公司的人全基因组表达谱芯片( $4 \times 44K$  基因),在芯片杂交炉中  $65^\circ C$  杂交 17 h,然后洗脱、染色,最后用 Agilent DNA Microarray Scanner 扫描仪扫描。

### 1.6 芯片数据处理与分析

杂交后的芯片经芯片扫描仪读取数据点后,将数据导入分析软件,对于两组比值的自然对数绝对值大于 2.0 或小于 0.5 的基因作为差异表达基因。最后通过 NCBI、OMIM、DAVID、KEGG 等数据库对差异表达基因进行相关功能分析。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,组间差异比较采用单因素方差分析法, $P < 0.05$  差异有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 骨质疏松症肾阴虚证差异表达基因的筛选

骨质疏松症肾阴虚证组与正常对照组相比,筛选差异表达基因 2378 条,其中表达上调 1426 条,表达下调 952 条。骨质疏松症肾阴虚证组与肾阳虚证组相比,筛选差异表达基因 4026 条,其中表达上调 2354 条,表达下调 1672 条。骨质疏松症肾阴虚证组与无肾虚证组相比,筛选差异表达基因 4071 条,其中表达上调 2110 条,表达下调 1961 条。骨质疏松症肾阴虚证组分别与其他 3 组比较,有 344 条共同差异表达基因,上调的有 286 条,下调的有 58 条。这些差异表达的基因,按功能对其进行大致分类,与免疫调节、矿物质吸收、骨钙代谢、信号转导及核转录因子相关的基因的表达变化见表 1。

### 2.2 骨质疏松症肾阴虚证组与其他 3 组比较的共同差异表达基因 GO 基因信息学分析

对 344 条差异表达基因进行 GO 基因信息学分析,发现这些差异表达基因参与了 122 个生物学代谢途径,其中主要包括:参与生化过程调节,如氮化合物的代谢过程调节,细胞代谢过程调节,生物合成过程调节;参与分子功能,如金属离子结合,蛋白、核酸结合,激素受体结合等。此外,这些差异基因还是细胞的重要化学组成。

表 1 原发性骨质疏松症肾阴虚证与其他 3 组骨组织比较部分差异基因

Table 1 Differentiated genes in the bone tissue with kidney-yin deficiency syndromes in primary osteoporosis compared with the genes in the bone tissues in the other 3 groups.

基因名 GeneSymbol	基因系列号 Gene bank Accession	表达调节 Regulation	倍数变化 (与正常组比较) Fold Change	P 值 (与正常组比较) P value
<b>免疫相关</b>				
CCL4L1	AY766452	下调	4.75	0.0003
CCL8	NM_005623	下调	9.07	8.05944E-05
LY9	NM_001033667	下调	2.05	0.0006
PRSS16	NM_005865	下调	7.06	0.0002
PTGR1	NM_012212	下调	21.45	4.44967E-06
LILRA6	NM_024318	下调	141.30	7.58355E-05
FCGBP	NM_003890	下调	4.21	0.025
MS4A2	NM_000139	下调	13.59	4.67986E-06
NCR3	NM_147130	下调	3.52	0.001
IL-32	NM_001012633	上调	2.16	0.007
<b>通道、转运相关基因</b>				
TRPM3	NM_001007471	上调	3.02	0.0001
TRPM7	NM_017672	上调	7.59	5.3669E-05
KCNK2	NM_001017424	上调	2.81	0.001
COL4A6	NM_033641	上调	9.20	0.026
KCNN4	NM_002250	下调	2.55	9.80837E-05
SLC25A27	NM_004277	上调	7.34	0.019
SLC14A1	NM_001146037	下调	3.36	0.003
SLC47A1	NM_018242	下调	4.71	0.012
SLC39A10	NM_020342	上调	2.08	0.001
<b>骨钙代谢相关基因</b>				
CNN3	NM_001839	上调	5.41	0.004
NECAB3	NM_031232	上调	2.00	0.022
LIMCH1	NM_014988	上调	3.35	0.012
CAMKK2	NM_172215	上调	6.89	0.002
BMPR2	NM_001204	上调	2.77	0.0007
BBX	NM_020235	上调	2.33	0.01
BBS9	NM_014451	上调	2.23	0.007
THBS4	NM_003248	下调	4.85	0.0001
CLDN23	NM_194284	下调	3.98	5.02075E-06
COL9A3	NM_001853	下调	3.69	0.0002
ITGAX	NM_000887	下调	5.03	4.66869E-05
MYO5B	NM_001080467	下调	2.09	0.005
FBLN1	NM_001996	上调	3.10	0.003
<b>信号转导</b>				
STAT3	NM_213662	上调	5.29	0.0009
IL6ST	NM_002184	上调	3.02	0.002
TNFSF13B	NM_006573	下调	2.42	0.0003
PTP4A1	NM_003463	上调	7.49	2.233E-06
OR3A3	NM_012373	下调	2.16	0.0003
WNT4	NM_030761	上调	2.18	0.002
FFAR3	NM_005304	上调	2.48	0.01
ADAM17	NM_003183	上调	2.22	0.014
EPHB1	NM_004441	上调	3.71	0.0007
ADAM17	NM_003183	上调	2.22	0.014
<b>转录调控</b>				
FOXF1	NM_001451	上调	2.17	0.002
FOXG1	NM_005249	上调	25.63	0.0001
ZNF518A	NM_014803	上调	3.97	0.007
ARNT	NM_001668	上调	11.85	0.001
GATA6	NM_005257	上调	2.90	0.0005
ATXN3	NM_004993	上调	5.52	0.0008
ZNF615	NM_198480	上调	3.07	0.006
LASS3	NM_178842	上调	2.96	0.01
FOSB	NM_006732	下调	49.90	0.0004
<b>细胞凋亡</b>				
KIAA1967	NM_021174	上调	15.20	3.01072E-05
ZBTB16	NM_006006	上调	4.54	0.0004
CUL2	NM_003591	上调	4.31	0.014
UTP11L	NM_016037	上调	8.00	0.008
PDCD7	NM_005707	上调	9.67	9.67351E-05
OLR1	NM_002543	上调	2.12	0.02
TXNDC5	NM_030810	下调	3.75	2.20753E-05

### 2.3 骨质疏松症肾阴虚证差异表达基因 Pathway 分析

对差异表达基因进行 pathway 分析,发现这些基因参与了11条信号通路,包括免疫调节、矿物质吸收、激素生物合成、内质网蛋白质加工、鞘磷脂代谢、蛋白消化与吸收、NF- $\kappa$ B 等信号通路。

## 3 讨论

中医证研究一直是中医基础领域的重要内容,中医证本质的研究是一项长期、艰巨又重大的关键科学问题。李氏<sup>[4]</sup>认为,证是对疾病某一阶段机体整体反应状态的病理概括。沈自伊院士<sup>[5]</sup>认为,遵循中医学研究本身的内在规律,充分利用功能基因组学的研究成果,建立中医证的表达谱,将是21世纪中医药学的主要发展趋势。方氏<sup>[6]</sup>认为,在疾病模型基础上通过辨证,再对主要的病变组织利用基因芯片技术检测,可以了解证与证、证与病、证与体质之间的差异,并揭示证和辨证论治在基因水平上的机制与因果关系。与血液白细胞或体外培养的骨细胞比较,从骨组织中直接提取总 RNA 研究骨质疏松症更能整体、客观地反映骨组织内基因表达的情况,更能了解活体中的骨代谢状态。

因此,本研究采用病证结合的方式,以高通量基因芯片技术对骨质疏松症肾阴虚证进行分子实质的探索。与前期课题组从血液细胞入手的肾阴虚证、肾阳虚证基因芯片结果<sup>[7-8]</sup>相比,骨组织基因芯片差异表达的基因数目更多,涉及的信号通路也更多,原发性骨质疏松症肾阴虚证的相关基因与免疫功能、矿物质吸收、组氨酸代谢、激素合成等多种信号通路均相关。

### 3.1 免疫功能相关基因

参与免疫调节、炎症反应的基因有 CCL4L1、CCL8、LY9、PRSS16、PTGR1、LILRA6、FCGBP、MS4A2、NCR3、IL-32 等10条,除 IL-32 出现表达上升外,其他基因均呈下调趋势。CCL4L1 结构与 CCL4 相似,可能具有类似生物学功能,后者通过结合细胞受体 CCR5 可以阻止 HIV 病毒入侵。CCL8 是 CC 细胞因子超家族成员,能够通过和细胞表面的细胞因子受体相结合,激活参与炎症反应中的多种细胞,如 T 细胞, NK 细胞等<sup>[9]</sup>。LY9 又称为 CD229,属于 SLAM 家族调节性受体,与衔接分子 SAP 发生作用,参与免疫应答<sup>[10]</sup>。本实验结果显示肾阴虚证免疫代谢相关基因表达水平下调,提示骨质疏松症肾阴虚证病人免疫水平降低。已有许多研

究<sup>[11-13]</sup>表明,免疫力低下是肾阴虚证的表现之一。本研究中,这10条基因表达下调,提示肾阴虚患者存在体内免疫功能紊乱。

### 3.2 通道、转运蛋白相关基因

与金属离子代谢相关的基因有 TRPM3、TRPM7、KCNK2、COL4A6、KCNN4、SLC25A27、SLC14A1、SLC47A1、SLC39A10 等9条。TRPM 通道是 TRP 通道超家族的一员,包括 TRPM1-TRPM8 8个成员,其中 TRPM1、TRPM2、TRPM3 和 TRPM8 主要参与调控细胞  $Ca^{2+}$  的平衡,而 TRPM6 和 TRPM7 是调控细胞  $Mg^{2+}$  平衡的关键通道<sup>[14]</sup>。在本实验中,TRPM3 和 TRPM7 的表达均有上升,说明了骨组织代谢的紊乱。KCNN4 是淋巴细胞胞内钙激活的钾离子通道蛋白的一部分,激活后能引起膜超极化,促进钙的流入<sup>[15]</sup>。本研究中, KCNN4 表达下降,未能促进钙的流入。钙离子是目前公认的第二信使,调节着许多重要的细胞功能。细胞内钙离子内环境失衡是导致细胞死亡的最后共同途径。从芯片结果可以看出,肾阴虚证病人骨组织已出现通道蛋白的基因表达的紊乱,从而使机体基本代谢出现失衡。

### 3.3 骨钙代谢相关基因

与骨代谢相关的基因有 CNN3、NECAB3、LIMCH1、CAMKK2、FOSB、BMPR2、BBX、BBS9、THBS4、CLDN23、COL9A3、ITGAX、MYO5B、FBLN1 等14条。CNN3 为 Calponin 家族成员,在成骨细胞中表达比较高,近年的研究表明, CNN 是负调节的因子,过度表达 CNN1 会阻止成骨细胞,促进破骨细胞形成,从而降低骨密度<sup>[16]</sup>。在本研究中,肾阴虚证病人 CNN3 表达提高,反而降低了骨密度。此外,研究表明 IL-32 能促进破骨细胞分化,但不能激活破骨细胞<sup>[17]</sup>。CNN3 及 IL-32 在肾阴虚证病人中表达提高,促进破骨细胞的形成与分化,降低了骨密度。

总之,本研究在病证结合的基础上,应用基因芯片技术研究绝经后骨质疏松症肾阴虚证的基因表达谱。结果表明,绝经后骨质疏松症肾阴虚证与免疫、骨钙代谢、细胞信号转导等相关,揭示了肾阴虚证病人多免疫力低下的分子实质可能与免疫功能相关基因表达下降相关。而在其他骨钙代谢、离子通道、转运蛋白等相关基因方面,也表现出基因表达的紊乱。本研究只是对原发性骨质疏松症肾阴虚证相关基因的初步探讨,今后笔者将以“异病同证”为思路,同时从其他疾病的肾阴虚证入手,进一步探讨肾阴虚证的分子内涵。

(下转第1253页)

- femoral head , neck , and bone resorption. The orthopedic Journal ,1997 ,17( 11) : 256-259.
- [ 9 ] Turner CH. Bone strength: current concepts. Ann NY Acad Sci 2006 ,1068: 429-446.
- [ 10 ] Kuruvilla K ,Kenny AM ,Raisz LG ,et al. Importance of bone mineral density measurements in evaluating fragility bone fracture risk in Asian Indian men. Osteoporosis Int 2010 3( 1) : 56-61.
- [ 11 ] Faulkner KG , Wacker WK , Barden HS , et al. Femur strength index Predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. Osteoporosis Int ,2006 ,17( 4) : 593-599.
- [ 12 ] Pulkkinen P , Partanen J , Jaloaara P , et al. Combination of bone mineral density and upper femur geometry improves the prediction of hip fracture. Osteoporosis Int , 2004 ,15( 4) : 274-280.
- [ 13 ] Bergot C ,Benson V ,Meaner A ,et al. Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. Osteoporosis Int , 2002 ,13( 7) : 542-550.
- [ 14 ] ZHANG Yang , LEI Wei ,WU Zixiang. Biomechanical evaluation of the effect of femoral neck fracture about geometric factors and bone mineral density. Chinese Journal of Osteoporosis 2009 ,15( 1) : 32-35.
- [ 15 ] LI Yu , LIAO Ying , HUANG Xuanhui. Proximal femur geometry structure combined with bone mineral density prediction of osteoporotic hip fracture risk of feasibility analysis. Chinese journal of clinical medical imaging ,2012 23( 6) : 410-415.
- [ 16 ] DAI Heling , SUN Tiansheng , LIU Zhi. Hip bone mineral density and geometry structure and the incidence of hip fracture. Chinese journal of gerontology ,2013 33( 1) : 294-297.

( 收稿日期: 2013-06-04)

( 上接第 1218 页)

## 【 参 考 文 献 】

- [ 1 ] GE JR , CHEN K , WANG HM. Study on Syndrome Differentiation Type of TCM in Primary Osteoporosis. Journal of Fujian College of Traditional Chinese Medicine 2005 ,15( 1) : 9-11.
- [ 2 ] Subject group for diagnostic criteria of osteoporosis , Osteoporosis committee of China elderly society. Chinese osteoporosis recommended diagnostic criteria ( Second Draft) . Chinese Journal of Osteoporosis 2000 6( 1) : 1-3.
- [ 3 ] SHEN ZY , WANG WJ. Deficiency syndrome of TCM syndrome differentiation reference standard. Chinese Journal of Integrative Medicine ,1986 6( 10) : 598.
- [ 4 ] LI CD , GAN HJ , LU YH ,et al. Study on differentiation of health state based on the principle of differentiation of syndrome elements. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy 2011 26( 4) : 754-757.
- [ 5 ] SHEN ZY. 21st century - Combine traditional Chinese and western medicine to the genome era. Chinese Journal of Integrative Medicine 2000 20( 11) : 808-810.
- [ 6 ] FANG ZQ. Current Situation of Micro Array Technology and Its Application in Experimental Study of Basic Chinese Medicine. Acta Universitatis Traditionis Medicinalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai 2001 ,15( 1) : 17-49.
- [ 7 ] XIE LH , ZHAO YP , CHEN K ,et al. Bioinformatics analysis of genes expression profiles of postmenopausal osteoporosis with kidney yin deficiency. Journal of clinical rehabilitative tissue engineering research 2011 ,15( 15) : 2833-2837.
- [ 8 ] GE JR , XIE LH , CHEN K , et al. Analysis of differential expression genes in postmenopausal osteoporosis patients with Kidney Yang deficiency. Chin J Osteoporosis ,2012 ,18( 2) : 134-138.
- [ 9 ] Gong W , Howard OM , Turpin JA ,et al. Monocyte chemotactic protein-2 activates CCR5 and blocks CD4/CCR5 - mediated HIV-1 entry/replication. J Biol Chem ,1998 ,273( 8) : 4289-4292.
- [ 10 ] Sayós , J , Martín M , Chen A ,et al. Cell surface receptors Ly-9 and CD84 recruit the X-linked lymphoproliferative disease gene product SA. Blood ,2001 ,97( 12) : 3867-3874.
- [ 11 ] KONG YQ , YAN HF , GUO WJ. Relationship between Chronic nephritis patients serum TNF alpha IL - 2 and kidney Yin deficiency syndrome. Chinese Journal of Integrative Medicine , 2005 25( 4) : 310.
- [ 12 ] SHI ZG , YU X , ZHANG SQ. Effect of Zhi Bo Di Huang pill on immune function of young rats with kidney Yin deficiency caused by adrenal cortical hormone. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae 2006 ,12( 1) : 62-64.
- [ 13 ] LI L. Changes of peripheral serum IL-6 TNF $\alpha$  levels of perimenopausal women with shenjin asthenia and clinical effect of Dabuyin Decoction treatment. Journal of liaoning university of traditional Chinese medicine 2010 ,12( 3) : 136-137.
- [ 14 ] ZHANG L , YANG CX , HE XS. Recent advances in the study of regulation effect of TRPM family in cellular calcium/magnesium homeostasis. Basic & Clinical Medicine 2013 33( 3) : 370-373.
- [ 15 ] Wei AD , Gutman GA , Aldrich R ,et al. International Union of Pharmacology. LII. Nomenclature and molecular relationships of calcium-activated potassium channels. Pharmacol Rev 2006 ,57( 4) : 463-472.
- [ 16 ] Su N , Chen M , Chen S ,et al. Overexpression of H1 calponin in osteoblast lineage cells leads to a decrease in bone mass by disrupting osteoblast function and promoting osteoclast formation. J Bone Miner Res 2013 28( 3) : 660-671.
- [ 17 ] Mabileau G , Sabokbar A. Interleukin-32 promotes osteoclast differentiation but not osteoclast activation. Plos One ,2009 ,4( 1) : e4173.

( 收稿日期: 2013-07-30)