

骨细胞的生物学功能*

曾欢 白丁 韩向龙[△]

(口腔疾病研究国家重点实验室(四川大学),四川大学华西口腔医院正畸科,成都 610041)

摘要 骨细胞是骨组织中含最丰富、存活时间最长的细胞。通过细胞突触,骨细胞保持了彼此间以及与骨基质表面其他类型细胞的联系,构成了动态的、功能活跃的骨稳态细胞调控网络。骨细胞可以直接感受机械刺激,将其转化为生化信号并传递到其他细胞,同时,骨细胞还可分泌多种功能蛋白,协同指导骨重建。骨细胞是骨组织中信号传递的桥梁枢纽,也是体内矿物平衡和胞外微环境的重要调节者。完整的骨细胞网络结构是维持骨组织正常功能的关键。

关键词 骨细胞;骨细胞功能;骨重建

中图分类号 R681.R329

The Biological Function of Osteocytes ZENG Huan, BAI Ding, HAN Xiang-Long[△] *State Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Orthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

Abstract Osteocytes are the most abundant and longest-surviving cells in bone tissue. Through cell synapses, osteocytes keep in contact with each other and with other types of cells on bone matrix surface, constituting a dynamic and active cell regulation network in bone homeostasis. Osteocytes can directly sense mechanical stimulus, translate it into biochemical signals and send to other cells. In addition, osteocytes can mediate bone remodeling by secreting a variety of cytokines. In summary, it is indicated that osteocytes play a crucial role in skeletal mechanotransduction, and they also act as the major regulator responsible for skeletal metabolic balance and microenvironment homeostasis. The integrated network of osteocytes is essential to maintain the normal function of bone tissue.

Key words osteocytes; bone cell function; bone remodeling

骨细胞是骨组织中最重要细胞种类之一,在骨组织的细胞中占有绝对的数量优势,且相对于功能单一的破骨细胞与成骨细胞而言,骨细胞的功能更加活跃、多样、复杂。骨细胞的众多突触结构可以互相连接,并与骨基质表面的细胞交通,形成庞大的网状结构。

近几年,随着对骨细胞的不断深入研究,发现骨细胞不是沉积在骨陷窝中的静态细胞群体,而是动态的、功能活跃的骨稳态细胞调控网络。本文主要对近年来骨细胞生物学功能研究进展进行综述。

一、骨细胞的起源和形态学特点

骨细胞起源于成骨细胞。当终末分化的成骨细胞系细胞被新钙化的骨质包埋后,细胞的合成活动停止,胞浆减少,突起增多,成为骨细胞。不同于成骨细胞与破骨细胞的相对短暂存在和在骨表面部分区域的局限分布,骨细胞被真正称为骨组织中的

“长寿细胞”和“泛布细胞”^[1]。成骨细胞的寿命是数周,破骨细胞仅仅数天,而骨细胞的平均半寿期大约为 25 年^[2]。同一个体内,骨细胞的数量是成骨细胞的数十倍,更是破骨细胞的数千倍。骨细胞平均从胞体伸出 50 个左右的突起,最多可以与 12 个临近的骨细胞相互连接,这与神经细胞有着惊人的相似,也预示着骨细胞不可能是静止的不活跃细胞,它无疑也是动态的、具有复杂功能的细胞。

矿化的骨基质容纳骨细胞胞体的小凹陷称为“骨陷窝”,容纳突起的凹陷称为“骨小管”。大约经历 3 天,成骨细胞形成骨细胞,陷入骨陷窝,并产生了其自身体积 3 倍的细胞外基质^[2]。从成骨细胞到骨细胞的分化期间,细胞的极性得以保留,但细胞形

* 国家自然科学基金(81371172)资助课题

[△] 通讯作者

态和体积发生了变化: 梭形的成骨细胞转变成星状的或者是具有树枝状突起的骨细胞^[3]。骨细胞成熟后, 胞体体积下降 70%, 但突起的体积相对增加。这些形态学上的变化, 可能与其对机械刺激的敏感性增加有关。

二、骨细胞的生物学功能

(一) 骨细胞是公认的机械刺激感受器 骨组织中的细胞包括骨细胞、骨衬细胞、成骨细胞和破骨细胞, 因此它们都是可能的机械刺激感受器。骨衬细胞、成骨细胞、破骨细胞都仅存于骨基质的表面, 成骨细胞和骨衬细胞占整个骨系细胞的 5% 左右, 而破骨细胞只有在骨吸收时才会出现, 它们不可能是机械应力的主要感受器。骨细胞的数目在成年动物所有骨组织细胞中超过 90% ~ 95%; 细胞突起通过直径为 0.2 ~ 0.8 μm、长 15 ~ 35 μm 的小管通道系统延伸, 使骨细胞与周围的骨细胞连接, 甚至与位于骨表面的成骨细胞和破骨细胞连接, 形成庞大的网状结构。骨陷窝和骨小管的狭小空间充填着细胞外液, 为骨细胞提供营养, 也为其提供动态的可流动环境。因此, 占有骨组织几乎全部数目和分布的骨细胞, 通过骨基质和骨陷窝-小管网络系统高度的连通性, 能感知来自流体的各种力, 是骨组织中的主要力学敏感性细胞^[3]。

张成俊等(2008)研究表明, 当骨细胞加载时, 骨细胞网络周围的组织间隙液体层从高压区域向低压区域流动, 引起骨组织的变形; 液体的流动同时给细胞提供了机械刺激。骨细胞首先感受到这种刺激, 然后将信号传递给成骨细胞和破骨细胞, 改变它们的骨重建活性。骨细胞中没有单一的机械刺激感受器, 是由一系列复合反应触发机械感应与信号识别。这些反应包括沿树突和(或)细胞胞体的切应力、应变-流动电位引起的细胞间电流、应力作用下细胞和初级纤毛的形变等, 可单独发生也可同时发生以识别信号, 其中主要的反应是通过微管产生的剪切应力和细胞形变。在信号识别的起始相, 骨细胞中分别检测到微管中的液流作用于细胞膜的牵拉及剪切力, 导致细胞膜变形。膜表面的蛋白多糖层(粘蛋白多糖)是主要的机械性能传感器。在细胞膜内的细胞表面信号传导区及细胞膜远区有活化的缝隙连接(粘附结合点)、细胞基质粘接(粘接斑)等, 可传导应力至细胞顶端结构如膜周层(肌动蛋白皮层骨架)、脂类阀等。骨细胞伸出的初级纤毛具有开关作用, 当其触发器受到微管内液体的切应

力作用时发出信号(如钙离子进入骨细胞), 引发一系列级联反应, 包括相关基因的活化^[4]。感觉到占优势的物理负荷并需要适应时, 骨细胞识别重建部位, 帮助指导骨重建。

(二) 骨细胞通过表达骨硬化蛋白(Sclerostin)抑制骨形成 成熟的矿化骨细胞可表达一种分泌性的糖蛋白-Sclerostin。它的分子质量为 24kD, 包括 1 个用于分泌的信号序列和 2 个可能的 N 糖基化位点; 它由 8 个氨基酸组成, 属于 BMP(骨形成蛋白)抑制剂的 CAN 家族。

Winkler 等(2004)发现 Sclerostin 通过竞争性结合 I 型及 II 型 BMP 跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体, 抑制 BMP 通路转录因子 Smad 的激活, 从而抑制成骨细胞分化及骨形成。但 Sclerostin 与 BMP 受体的亲和力低, 并不作为 BMP 通路受体拮抗剂, 也不直接抑制 BMP 通路靶基因的激活, 而是作为 Wnt 通路受体的拮抗剂直接发挥抑制作用。近期研究表明, 当 BMP7 与 Wnt3a 同时存在细胞中, Sclerostin 可以通过影响 BMP7 分泌直接抑制 BMP 信号^[5]。

Sclerostin 通过与 LRP5/6 结合抑制 Wnt 经典通路, 从而导致骨代谢异常相关疾病^[6]。BMP 通路和 Wnt 通路协同作用, 可活化碱性磷酸酶并刺激骨形成; 而 Sclerostin 拮抗了 Wnt 通路后可抑制 BMP 通路及 Wnt 通路的协同效应, 进而使碱性磷酸酶活性及骨形成受抑制^[7, 8]。

在小鼠体内过表达 Sclerostin, 然后以骨钙素作为成骨指标, 结果发现骨量减少, 同时骨矿含量、皮质厚度、骨小梁和骨长度均减小, 但是对骨吸收影响不大。Brunkow 等(2001)的体外实验结果进一步表明 Sclerostin 可以抑制成骨细胞的发育, 包括成骨细胞的增殖以及早期和晚期分化。

Sutherland 等(2004)还发现, Sclerostin 可以增加成骨细胞胱冬肽酶活性, 诱导成骨细胞凋亡, 这可能是 Sclerostin 抑制骨形成的另外一种机制。还有实验结果表明, 被新矿化的基质包埋的骨细胞可以分泌 Sclerostin 并运送到骨表面的成骨细胞, 进而而在各个阶段抑制成骨细胞的发育, 最终导致骨形成的抑制。

(三) 骨细胞高度表达 DMP1 牙本质基质蛋白 1(dentin matrix protein 1, DMP1) 是一种酸性的、高度磷酸化的非胶原蛋白^[9]。最初从大鼠牙本质中分离出, 被认为是牙组织中的特异性蛋白。随后的研究发现, 该蛋白在骨组织中也有表达, 且表达水平

大大高于在牙本质中的表达。胚胎发育过程中, DMP1 mRNA 主要表达于骨组中的初级肥大软骨细胞与成骨细胞, 而在出生后的发育过程中, 该蛋白则主要在骨细胞中表达。此外, 一些非矿化组织(如脑组织、涎腺组织及某些上皮来源肿瘤)也能表达该蛋白。

全长的 DMP1 没有生物活性, 在细胞内很快被水解; 水解后的 DMP1 主要以 57kD C-DMP1 与 37kD N-DMP1 两种形式存在; 前者容易被高度磷酸化, 而后者可被糖基化, 多以 MP1-PG 的形式存在^[10]。但 Sun 等^[11, 12]在大鼠颞骨髌突软骨及大鼠股骨头软骨中检测到比 57kD C-DMP1 及 37kD N-DMP1 更多的全长 DMP1, 这与之前的结论相矛盾。体外研究表明: DMP1 具有促进羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 形成的功能。Narayanan 等 (2001) 通过 MC3T3-E1 细胞转染后过表达 DMP1 实验首次证实, DMP1 能参与体内生物矿化。Feng 与他的同事 (2002) 发现, DMP1 与大鼠颅盖细胞培养物中出现的矿化结节密切相关; 该功能与 DMP1 拥有大量的酸性结构域, 有高度的钙离子结合能力, 能为磷酸钙结晶核的形成提供合适模板的结构特点密切相关。此外, Narayanan 等 (2003) 发现, 骨细胞表达的 DMP1 不仅能在胞外促进羟基磷灰石的沉积, 还具有控制细胞分化的功能。过表达 DMP1 的 MC3T3-E1 和 C3H10T1/2 细胞除了在形态学上有变化之外, 还会使降钙素 (osteocalcin, OCN) 与碱性磷酸酶表达上调; 抑制 DMP1 的表达又会引起 OCN 与碱性磷酸酶表达下调。该研究提示, DMP1 能通过直接或间接的方式来调控矿化基因的表达。Srinivas 等通过定点诱变的实验方法验证出 DMP1 的结构中很可能含有某一段具有核定位功能的序列, 并发现位于 C 端的 NLS3 功能域可通过与内输蛋白 α (α -importin) 的相互作用实现其核定位功能。这样, DMP1 在细胞质中发生水解后, 产生的具有核定位功能的 C 端片段可以进入到核内, 再通过直接或间接的方式调控前成骨细胞分化。以上研究说明, 在前成骨细胞中, DMP1 应该是通过与特定转录调控因子相互作用来发挥调控矿化基因表达的功能。

近年研究进一步表明, DMP1 在为膜内成骨和软骨内成骨发生过程中均具有重要调节作用。Sugars 等^[13]从 15d 与 19d 胚胎小鼠的长骨组织中分别提取总 RNA, 并作了微阵列基因表达谱, 采用生物信息学软件分析, 发现后者与前者相比 DMP1 在骨

组织中的表达量上调 64.6 倍; 该表达差异明显大于 OCN (7.8 倍), 仅次于 BSP (312.1 倍)、OCN (190.2 倍), 提示 DMP1 在胚胎发育期软骨内成骨的某一阶段发挥重要的调节作用; 而在膜内成骨过程中, DMP1 对个体不同发育阶段骨形成的调节机制不同, 且更为复杂。

(四) 骨细胞是信号传递的桥梁枢纽 骨细胞位于矿化的骨基质中; 但它并非静止地存在, 它与相邻的骨细胞, 甚至骨基质中的其他细胞如成骨细胞、破骨细胞、骨髓细胞、骨髓间充质干细胞等都有着活跃的紧密的联系。骨细胞是骨组织中信号传递的桥梁枢纽。

Yellowley 等 (2000) 发现, 钙黄绿素染料可以从骨细胞样细胞 MLO-Y4 进入成骨细胞 MC3T3-E1, 这两种细胞之间存在由连接蛋白 43 组成的功能性间隙连接。Donahue (2000) 则证明这些间隙连接有助于将机械信号转化为生物信号, 同时在诱导成骨细胞分化方面也有重要作用。当骨细胞 (MLO-Y4) 与成骨细胞 (MC3T3-E1) 共同培养时, 给骨细胞施加 4.4 dyn/cm^2 的流体剪切力, 其将通过间隙连接增加成骨细胞的碱性磷酸酶活性^[14], 影响成骨细胞分化。Vezeridis 等 (2001) 采用分离原代鸡胚颅骨细胞也发现, 骨细胞在遭受流体剪切力后, 将通过释放可溶性因子抑制成骨细胞的增殖, 促进成骨细胞的分化。已证实, 骨细胞应答机械信号时, 释放出细胞内信号 PGE2、ATP 和 NO 等, 均可作用于成骨细胞, 调节其功能, 促进成骨细胞向骨细胞分化。

在不同条件下接受骨细胞的信号传递, 破骨细胞的形成表现出受诱导或受抑制两种不同的表象。缺乏促骨因子时, 骨细胞树突表达 RANKL, 并分泌大量巨噬细胞集落刺激因子; 前者是 OPG/RANKL/RNAK 轴的重要成员之一, 最终诱导破骨细胞分化或抑制其分化成熟^[15]; 后者是破骨细胞形成所必需的因子, 诱导破骨细胞形成; 骨细胞的自身凋亡也可作为一种信号传导机制, 诱导破骨细胞的形成, 增加骨吸收^[1]。Kim 等^[16]认为, 如果阻止骨细胞向破骨细胞发送的骨重建信号, 骨细胞很可能会从骨陷窝和骨基质中移走矿物质。而当骨细胞遭受流体剪切力时, 则通过释放可溶性因子抑制破骨细胞的形成, 抑制骨吸收。

Kurata 等 (2006) 将骨细胞与原代骨髓细胞共同培养, 当骨细胞遭到机械损伤时, 受损的骨细胞附近出现了 TRACP⁺ (抗酒石酸酸性磷酸酶染色) 骨髓

细胞分化,表明损伤的骨细胞可以诱导骨髓细胞向破骨细胞分化。同时,Heino 等(2004)采用骨细胞样细胞 MLO-Y4 和 MC3T3-E1 细胞的条件培养基分别培养骨髓间充质干细胞,结果表明:骨细胞样细胞 MLO-Y4 能诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,并且增加碱性磷酸酶、骨钙素的表达;而 MC3T3-E1 的条件培养基则无明显诱导作用。

(五) 骨细胞是矿物平衡的调节者 DMP1、X 染色体上磷酸盐调节中性肽链内切酶(phosphate-regulating neutral endopeptidase, PHEX) 和成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23) 是骨细胞表达的 3 个调节体内矿物质平衡的关键因子。

FGF23 属于成纤维细胞生长因子家族,与其他同家族成员的显著差别在于其在骨细胞中产生,可远距离调节肾脏中的物质代谢。FGF23 浓度升高使肾脏对磷的重吸收减少而出现低血磷现象; FGF23 浓度的降低则使肾脏对磷的重吸收增加而排泄减少,最终造成严重的高血磷血症。异常的 FGF23 浓度将导致骨软化、骨纤维性结构不良、瘤样钙质沉着等多种临床疾病。

Kuro-o 等研究表明,通过基因剔除技术获得的 FGF23 小鼠与另外一种抗衰老蛋白 Klotho 基因缺陷小鼠的衰老表型相似,都出现骨骼发育不良、骨质疏松、肌肉老化等现象,可以确定 FGF23 的功能与 Kl 蛋白密切相关。常认为 Kl 蛋白是 FGF23 信号转导中其受体的基本辅助因子,但最新研究表明, Kl 蛋白本身就是 FGF23 的共受体之一^[17, 18]。FGF23 通过细胞膜上 Kl 蛋白和 FGF 类型受体 FGFR1(IIc) 共同构成 FGF23 受体,最终通过影响维生素 D3 的活化而实现血磷调节^[19]; Gattineni 等学者证实: FGF23 的 N 端部分与 FGFR1c 作用, FGF23 的 C 端部分则与 Klotho 作用; 二者对 FGF23 生物活性的表达都不可或缺^[20]。

Razzaque 等(2006)利用 FGF23 突变小鼠实验证实, FGF23 通过信号转导,可以抑制 1α -羟化酶的活性,实现血磷调节。FGF23 除了通过抑制 1α -羟化酶的活性调节血磷浓度,还可以通过抑制 Na/Pi 共运输蛋白的表达以及通过 MAPK 通路来实现血磷调节。Na/Pi 共运输蛋白是肾脏对磷重吸收的重要载体,因此其含量减少将使磷的排出增加而出现低血磷。iPTH 是调节血磷的重要因子,体内外实验均表明, FGF23 可能通过 MAPK 通路抑制甲状旁腺细胞产生和释放 iPTH^[21], 从而影响血磷浓度。

PHEX 是一种 I 型完整的膜糖蛋白,作为膜结合型锌指金属蛋白酶家族的成员,其与内肽水解酶家族 M13 具有高度的同源性^[22],可以通过蛋白分解的方式来调节肽类因子的活性。夏维波(2011)研究表明,无论是人类骨软化病,还是小鼠低磷佝偻病,均是由于 PHEX 基因突变所致。目前对 PHEX 的具体功能知之甚少,部分学者认为 FGF23 可能是 PHEX 的底物之一,也可能直接或间接影响 FGF23 生成。

另一方面, DMP1 基因的纯合突变与常染色体隐性遗传低血磷性佝偻病相关。DMP1 基因敲除小鼠的血液中 FGF23 水平升高,表现出低磷血症,提示 DMP1 可能通过间接调节 FGF23 的表达影响血磷浓度^[23]。

FGF23 在骨细胞内表达水平较低,但研究表明, Dmp1、PHEX 都可以通过 FGF23 间接调节体内磷酸盐代谢^[24], FGF23 是体内骨细胞表达的典型调磷因子代表。

(六) 骨细胞对胞外环境的调节作用 骨细胞周围的骨间隙液由尚未确定的蛋白聚糖和组织液构成,被称为“限制膜”(grenzscheide),是骨细胞存在于体内不可或缺的微环境^[25]。骨细胞具有酸性磷酸酶活性、溶酶体水解酶活性,可以消化蛋白质和氨基葡聚糖,因此骨细胞也是决定细胞所在局部环境的生化特征的参与者。“限制膜”为骨细胞提供了局部生化环境,同时,骨细胞经典的骨陷窝-小管系统亦为“限制膜”提供了微循环系统。

骨间隙液确切的生化组成和粘度有待进一步明确,但骨细胞的代谢活性影响了骨间隙液的生化环境的观点已得到证实。Gluhak-Heinricd 等(2003)的研究表明骨细胞在应答机械应力时,细胞外基质蛋白 DMP1 出现相关动态变化,骨细胞可以改变基质的微环境。此外,骨陷窝中的基质蛋白如骨钙素、骨连接素和骨桥蛋白等也可以调节骨间隙液,从而为骨细胞感知机械刺激提供生化环境。

三、结语与展望

骨细胞具有活跃、多样、复杂的功能,它是骨组织中含量最丰富、分布最广泛的细胞。其功能主要包括作为机械应力的直接感受器、抑制骨形成、促进骨形成、作为信号传递的桥梁枢纽、调节矿物平衡、调节胞外环境等。尽管如此,面对骨细胞,仍有太多的问题需要学者们进一步研究和探讨:骨细胞感知机械应力的具体机制是什么? 主要通过哪条途径将

机械应力转化为生化信号的? 转化后的生化信号如何被传递到其他细胞? 骨细胞调控骨吸收和骨形成还有哪些具体机制? 调控过程中有无信号通路的反馈调节? 这一系列的问题都有待于我们进一步深入研究。

参 考 文 献

- Manolagas SC. Choreography from the tomb: an emerging role of dying osteocytes in the purposeful and perhaps not so purposeful, targeting of bone remodeling. *BoneKEy* 2006, 3 : 5 ~ 14.
- Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, et al. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004, 36 : 1 ~ 8.
- 孟芮, 王海芳, 续惠云, 等. 骨细胞功能研究进展. *细胞生物学杂志* 2008, 30 : 161 ~ 165.
- Malone AM, Anderson CT, Tummala P, et al. Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 : 13325 ~ 13330.
- Krause C, Korchynski O, de Rooij K, et al. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways. *J Biol Chem* 2010, 285 : 41614 ~ 41626.
- Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRPS/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*, 2005, 280 : 19883 ~ 19887.
- van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 : 19 ~ 28.
- Kamiya N, Ye L, Kobayashi T, et al. BMP signaling negatively regulates bone mass through sclerostin by inhibiting the canonical Wnt pathway. *Development*, 2008, 135 (22) : 3801 ~ 3811.
- Silvent J, Sire JY, Delgado S. The dentin matrix acidic phosphoprotein 1 (DMP1) in the light of mammalian evolution. *J Mol Evol* 2013, 76 : 59 ~ 70.
- Zhang B, Sun Y, Chen L, et al. Expression and distribution of SIBLING proteins in the pre-dentin / dentin and mandible of hyp mice. *Oral Dis* 2010, 16 : 453 ~ 464.
- Sun Y, Gandhi V, Prasad M, et al. Distribution of Small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins (SIBLING) in the condylar cartilage of rat mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010, 39 : 272 ~ 281.
- Sun Y, Ma S, Zhou J, et al. Distribution of small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins (SIBLING) in the articular cartilage of the rat femoral head. *J Histochem Cytochem* 2010, 58 : 1033 ~ 1043.
- Sugars RV, Karner E, Petersson U, et al. Transcriptome analysis of fetal metatarsal long bones by microarray, as a model for endochondral bone formation. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1763 : 1031 ~ 1039.
- Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, et al. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007, 292 : C545 ~ C552.
- Xing L, Xiu Y, Boyce BF. Osteoclast fusion and regulation by RANKL-dependent and independent factors. *World J Orthop* 2012, 3 : 212 ~ 222.
- Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest* 2006, 116 : 2152 ~ 2160.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*, 2006, 281 : 6120 ~ 6123.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006, 444 : 770 ~ 774.
- Wesseling-Perry K, Juppner H. The osteocyte in CKD: New concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone*, 2013, 54 : 222 ~ 229.
- Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr Nephrol* 2012, 27 : 1477 ~ 1487.
- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshyoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*, 2007, 117 : 4003 ~ 4008.
- Bland ND, Pinney JW, Thomas JE, et al. Bioinformatic analysis of the neprilysin (M13) family of peptidases reveals complex evolutionary and functional relationships. *BMC Evol Biol* 2008, 8 : 16.
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nature Genet* 2006, 38 : 1248 ~ 1250.
- Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006, 38 : 1310 ~ 1315.
- Knothe Tate, Melissa L. "Whither flows the fluid in bone?" An osteocyte's perspective. *J Biomech*, 2003, 6 : 1409 ~ 1424.