

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.035>

## Notch 信号转导通路在骨发育与骨重建中的作用

朱佳瑜<sup>1,2,3,4</sup> 综述 周后德<sup>1,3,4</sup> 审校

(1. 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科, 长沙 410011; 2. 新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 乌鲁木齐 830054; 3. 中南大学湘雅二医院代谢性骨病学湖南省重点实验室, 长沙 410011; 4. 中南大学湘雅二医院国家代谢性疾病临床医学研究中心, 长沙 410011)

**[摘要]** Notch信号转导通路是一广泛存在且高度保守的信号通路, 参与细胞的增殖、分化和凋亡, 并在胚胎发育和组织更新中起重要作用。骨重建的过程包括骨形成以及骨吸收。源于间充质干细胞的成骨细胞形成骨, 以及单核细胞的破骨细胞吸收骨, 二者协同在骨发育和骨重建过程中发挥重要作用。本文重点阐述Notch信号转导通路促进骨发育, 调节基质干细胞的分化定型, 以及调控成骨、破骨分化与功能, 进而影响骨重建。

**[关键词]** Notch信号转导通路; 骨发育; 骨重建

## Role of Notch signal pathway on bone development and remodeling

ZHU Jiayu<sup>1,2,3,4</sup>, ZHOU Houde<sup>1,3,4</sup>

(1. Department of Metabolic Endocrinology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 2. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054; 3. Hunan Provincial Key Laboratory of Metabolic Bone Diseases, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 4. National Clinical Research Center for Metabolic Disease, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract** Notch signal pathway is widespread and highly conservative, which is involved in cell proliferation, differentiation and apoptosis, and plays important roles in embryonic development and tissue renewal. The process of bone remodeling includes bone formation and bone resorption. Osteoblasts derived from mesenchymal stem cells form bone, and osteoclasts derived from monocytes absorb bone, both play important roles in bone development and bone remodeling. Notch signal transduction pathway promotes bone development and determines the commitment of the bone marrow stem cells, as well as impacts bone reconstruction by regulating differentiation and function of osteoblast and osteoclast.

**Keywords** Notch signal pathway; bone development; bone remodeling

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-13

通信作者 (Corresponding author): 周后德, Email: houdezhou@csu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81770880); 代谢性骨病学湖南省重点实验室 (2017TP1006); 湖南省科学技术协会 (2017TJ-Q14)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81770880), the Hunan Provincial Key Laboratory of Metabolic Bone Diseases (2017TP1006), and the Hunan Association For Science and Technology (2017TJ-Q14), China.

Notch信号转导通路是一个在进化上高度保守、广泛存在于脊柱动物和非脊柱动物中的信号通路,通过相邻细胞间的相互作用,调节细胞、组织、器官的分化和发育,且在骨发育和重建过程中起重要作用。骨重建包括骨形成和骨吸收;骨形成是由骨髓中的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)分化形成成骨细胞,而后成骨细胞增殖分化形成骨细胞,进而包埋进骨的过程。骨吸收是由造血系统单核细胞分化为多核的破骨细胞附着在骨表面溶解骨的过程。目前研究<sup>[1-2]</sup>发现:Notch信号转导通路可作为局部信号通路调控成骨细胞、破骨细胞的分化和功能,从而影响骨骼发育和骨骼重建。

## 1 骨发育和骨重建

不同部位的骨组织来源于不同的发育过程。颅神经嵴细胞形成颅面骨骼,而轴向骨骼来自于体节的发育。驻留在肢芽的MSC增殖、分化成软骨细胞,形成躯干骨的透明软骨盘,透明软骨中的软骨细胞增殖、膨胀、矿化,然后逐渐凋亡。这一系列的过程是钙化软骨形成的基础,接下来钙化软骨由血管浸润,随后骨骼前体细胞植入,由骨取代软骨<sup>[3]</sup>。骨重建是一个持续的过程,它依赖于形成和再吸收之间的动态平衡;在骨重建过程中,成骨细胞和破骨细胞起关键作用,这两种细胞的协同作用也承担着整个生命体的骨重建任务。成骨细胞是骨形成细胞,来源于骨髓MSC,它分泌大量矿化基质并增殖分化形成骨细胞。骨细胞包埋进矿化基质形成骨<sup>[4]</sup>。破骨细胞是一种多核细胞,起源于造血系统单核细胞,起骨骼溶解的作用。破骨细胞的生成需要核转录因子 $\kappa$ B的受体激活剂(receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)以及巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF);骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是RANKL的可溶性抑制剂,因此破骨细胞的形成是RANKL和OPG的共同作用<sup>[5-6]</sup>。成骨细胞系和破骨细胞系的分化和启动受全身和局部信号通路的调控,它们之间的动态平衡对维持骨重建至关重要。近期研究<sup>[7]</sup>发现Notch信号转导通路作为局部信号通路,调控成骨细胞、破骨细胞的分化和功能,影响骨骼发育和骨骼重建。

## 2 Notch 经典信号转导通路

Notch信号转导通路由Notch受体、配体、细

胞内效应分子、转录因子CSL(人类中称CBF1,果蝇中称Suppressor of Hairless,线虫中称LAG,小鼠中称RBPJK)以及Notch的调节分子组成。在哺乳动物中,Notch信号转导通路包括4个同源受体,分别为Notch1, Notch2, Notch3, Notch4;5个同源配体,即Delta样配体DII-1, DII-3, DII-4和Serrate样配体Jagged1和Jagged2。研究<sup>[8]</sup>已证实Notch受体上存在一附加蛋白,但在哺乳动物中该附加蛋白是否激活Notch通路目前尚不清楚。当相邻细胞的Notch受体配体结合时,Notch通路被激活,Notch受体的胞外段被肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )转化酶酶切,产生不稳定的过度多肽,该过度多肽被 $\gamma$ -分泌酶复合体识别并进一步将Notch受体的胞内段酶切,释放具有活性的Notch胞内结构域(notch intra-cellular domain, NICD)进入细胞质。 $\gamma$ -分泌酶复合体是由早老蛋白(Presenilin) 1, 2及其调节组件早老蛋白增强子2(presenilin enhancer 2, PEN2)、前咽缺陷子1(Anterior pharynx defective 1, Aph)和Nicastrin(NCT)组成的。Notch受体胞内段NICD进入细胞核与下游转录因子CSL, Maml(mastermind-like)蛋白结合,形成一个新的复合体,共同激活Notch信号通路靶基因HES, HEY,进而调节细胞、组织、器官的分化和发育<sup>[9]</sup>。目前研究<sup>[10]</sup>认为Hes1, Hes5, Hes7是Notch信号通路的下游靶基因,而Hes2, Hes3, Hes6似乎不依赖于Notch信号通路, Hes4则缺乏相应的数据。

## 3 Notch 信号通路调节骨骼发育

在体节发生过程中,Notch信号转导通路决定中轴骨的细胞分裂<sup>[11]</sup>,其作用于肢芽干细胞抑制软骨内成骨<sup>[7]</sup>。在肢芽组织中抑制Presenilin1和Presenilin2或条件性敲除Notch1及Notch2基因可增强软骨细胞分化,使软骨细胞过度增殖造成骨骼畸形<sup>[12]</sup>。肢芽组织中条件性过表达NICD可抑制软骨细胞分化,造成软骨内成骨障碍;但在软骨细胞中特异性敲除CSL/Rbpjk基因后,可增强软骨细胞增殖,促进软骨内成骨;说明在骨发育过程中,Notch经典信号通路调节软骨内成骨。由成对同源结构域蛋白1(paired-related homeobox 1, Prx1)增强子控制的Hes1的抑制可使股骨长度增加、骨小梁数目增多,证明在肢芽发育过程中由Hes1介导的Notch信号转导通路有选择性作用<sup>[13]</sup>。由II型胶原 $\alpha$ 1(collagen type 2a1, Col2a1)启动子调控的NICD的过表达可抑制软骨细胞分化,证明非

成熟软骨细胞中激活Notch信号转导通路抑制软骨形成, 而Notch信号转导通路在成熟软骨细胞中的作用尚不清楚<sup>[14]</sup>。

## 4 Notch 信号转导通路在骨重建中的作用

### 4.1 Notch 信号转导通路在骨形成中的作用

成骨细胞谱系的分化是骨形成的必要过程, 骨髓中的MSC分化形成成骨细胞, 而后成骨细胞继续分化形成骨细胞, 同时分泌大量的细胞外基质蛋白包裹骨细胞形成骨组织<sup>[4]</sup>。Notch信号转导通路在成骨细胞谱系行使调控功能是由细胞间接触介导的、由细胞的分化程度决定的。Notch信号转导通路可通过抑制MSC的衰老<sup>[15]</sup>, 促进其增殖和分化<sup>[16]</sup>, 促进骨折修复<sup>[17]</sup>。Ugarte等<sup>[18]</sup>通过体外实验也发现: Notch信号转导通路可抑制MSC向脂肪方向分化, 增强其向成骨分化。但也有研究呈现相反的结果, 当C57B6L小鼠中同时剔除Notch1, Notch2时, 小鼠的松质骨骨量增加, 而MSC明显减少<sup>[12]</sup>, 说明Notch信号转导通路可能通过抑制MSC向成骨分化维持其干细胞活性<sup>[19-20]</sup>。因此Notch信号转导通路对MSC的作用有待进一步研究确认。

前成骨细胞分化为骨细胞是骨形成的必要步骤。Notch信号转导通路可促进前成骨细胞向非成熟成骨细胞分化<sup>[21]</sup>, 且通过Runx2抑制非成熟成骨细胞向成熟成骨细胞分化<sup>[1]</sup>, 抑制骨骼形成造成骨质疏松。因此, Notch信号转导通路对成骨谱系细胞的作用可能与该通路中特定的配体和受体有关, 而细胞不同的分化状态也会对此产生影响; 体内实验也证实了这一观点, Canalis等<sup>[22]</sup>通过构建系列转基因小鼠, 分别在前成骨细胞、非成熟成骨细胞、成熟成骨细胞中过表达NICD, 发现小鼠均出现骨质疏松的现象, 原因可能是Notch信号转导通路通过抑制成骨细胞的分化造成骨量下降; 但是在骨细胞中过表达NICD则出现小鼠松质骨骨量升高的<sup>[23-24]</sup>; 而在骨细胞过表达NICD的同时剔除Rbpjk后, 小鼠骨量无明显变化, 表明Notch经典信号转导通路介导小鼠骨量的改变, 且Notch信号转导通路在成骨细胞谱系中差异性调控松质骨的重建; 但单独剔除Rbpjk的小鼠骨量无明显变化, 说明Rbpjk基因在骨细胞功能行使过程中是非必需的<sup>[25-26]</sup>。同时有研究结果显示: 成骨细胞中特异性敲除Notch2的小鼠松质骨骨量增加<sup>[27]</sup>, 而在成骨细胞中剔除Notch1时, 小鼠骨量无明显变化, 但在成骨细胞中同时剔除Notch1,

Notch2, 小鼠松质骨体积增加<sup>[28]</sup>, 在骨细胞中剔除Notch1, Notch2, 小鼠松质骨体积同样增加<sup>[26]</sup>; 说明在成骨细胞形成骨的过程中, Notch2可能起主导作用。有意思的是, 在BMP-9诱导骨髓MSC向成骨分化的过程中, Notch1表达上调; 在此过程中BMP-9可促进Notch1的表达, 成骨分化增强<sup>[29]</sup>。除此之外, 在BMP-2诱导成骨分化过程中, miRNA-34c可通过促进Notch信号转导通路<sup>[30]</sup>, 增强成骨分化<sup>[31]</sup>, 所以Notch信号转导通路对成骨分化以及骨形成的作用可能存在时间、空间差异, 具有一定的复杂性。

### 4.2 Notch 信号转导通路在骨吸收中的作用

Notch信号转导通路可直接调控破骨细胞的形成。单核前体细胞在RANKL以及M-CSF的作用下, 细胞膜表面受体DAP12和FcR $\gamma$ 被激活, 而后分化形成破骨细胞。OPG是RANKL的可溶性抑制剂<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[32]</sup>表明: Notch信号转导通路通过诱导成骨细胞表达OPG, 从而抑制破骨细胞的形成及骨溶解。在RANKL诱导单核细胞系向破骨细胞分化的过程中, Choi等<sup>[2]</sup>发现Notch1上调可促进破骨细胞分化; 也有学者发现Dll1, Notch2及其下游靶基因Hes1表达上调, 且 $\gamma$ 分泌酶抑制剂可阻断该细胞系的破骨分化<sup>[33]</sup>, 即Notch2可促进破骨细胞分化<sup>[34]</sup>。但是体内实验<sup>[22]</sup>发现: 成熟的成骨细胞和骨细胞中过表达NICD, 可抑制破骨细胞的形成从而影响骨吸收, 增加松质骨骨量。而在破骨细胞中特异性剔除Notch2的小鼠骨骼表型无明显改变<sup>[27]</sup>。但是通过敲除编码Presenilin1和Presenilin2的基因来抑制Notch信号转导通路时, 该基因敲除小鼠由于破骨细胞增多出现迟发性、年龄相关性的骨质疏松<sup>[32]</sup>。所以, Notch1在破骨细胞分化中的作用仍然存在争议, 而Notch2的激活则促进破骨细胞的分化、成熟<sup>[2,35]</sup>。因此, Notch信号转导通路对破骨分化的影响可能与该通路中特定的配体受体有关, 而细胞不同的分化状态也会对此产生影响。

## 5 Notch 信号转导通路治疗骨质疏松的进展

Notch受体在骨发育和骨重建中起重要作用; Hajdu-Cheney综合征(Hajdu-Cheney syndrome, HCS)是一种与Notch2功能突变有关的以骨质疏松和骨折为特征性疾病。Canalis等<sup>[36]</sup>构建Notch2基因位点6955C>T点突变的HCS小鼠, 发现对该小鼠施用针对Notch2负调控区的抗体后, 可逆转小鼠

的骨质疏松表型, 为临床上使用Notch2抗体治疗HCS提供了理论依据。而表现为骨质疏松症、骨折的HCS案例, 对受试者给予狄诺塞麦治疗, 患者骨密度(bone mineral density, BMD)增高<sup>[37]</sup>, 提示临床上可给予HCS患者尝试性狄诺塞麦治疗。

雌激素缺乏是绝经后骨质疏松症的重要原因。研究<sup>[38]</sup>表明雌激素可通过激活Notch信号通路保留部分骨量, 而长期使用雌激素会造成多种不良反应, Notch信号转导通路可能成为治疗绝经后骨质疏松症的潜在靶点。可溶性delta-like 1同系物(DLK1)是属于Notch/Serrate/delta家族的循环蛋白, 其通过调节成骨分化, 抑制骨形成。Figeac等<sup>[39]</sup>对小鼠腹膜内注射抗DLK1抗体, 发现经该抗体处理的去卵巢小鼠可免受雌激素缺乏引起的低骨量。提示该抗体可作为一种新型干预措施来保护绝经后女性免于雌激素缺乏相关的骨质流失。

Jung等<sup>[20]</sup>发现丝蛋白可通过Notch信号转导通路剂量依赖性地刺激碱性磷酸酶(ALP)活性, 促进成骨细胞分化。而丝蛋白已应用于手术缝合线、药物递送系统、食品补充剂和组织工程的生物材料。因此丝蛋白可以作为促进骨愈合及治疗干预骨折和骨质疏松症的潜在功能性食品。

## 6 结语

Notch信号转导通路对骨骼发育、骨骼重建起很重要的调节作用。Notch信号转导通路异常可以导致骨发育失调、骨质疏松、骨软化等疾病。目前研究发现: Notch信号转导通路通过调节成骨细胞、破骨细胞的分化来维持骨组织稳态。但Notch信号转导通路如何被激活去调节成骨细胞、破骨细胞分化, 以及在分化过程中的具体调节机制尚待进一步研究。目前以Notch信号转导通路为靶点治疗骨质疏松的研究颇多, 但仍不成熟, 较正式应用于临床还有一段距离。

## 参考文献

- Ann EJ, Kim HY, Choi YH, et al. Inhibition of notch1 signaling by runx2 during osteoblast differentiation[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 317-330.
- Choi YH, Ann EJ, Yoon JH, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase iv (camkiv) enhances osteoclast differentiation via the up-regulation of notch1 protein stability[J]. *Biochim Biophys Acta*,

- 2013, 1833(1): 69-79.
- Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 313-323.
- Modinger Y, Loffler B, Huber-Lang M, et al. Complement involvement in bone homeostasis and bone disorders[J]. *Semin Immunol*, 2018, [Epub ahead of print].
- Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(4): 367-375.
- Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 325-341.
- Zanotti S, Canalis E. Notch and the skeleton[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(4): 886-896.
- D'Souza B, Miyamoto A, Weinmaster G. The many facets of notch ligands[J]. *Oncogene*, 2008, 27(38): 5148-5167.
- Li L, Tang P, Li S, et al. Notch signaling pathway networks in cancer metastasis: A new target for cancer therapy[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(10): 180.
- Fischer A, Gessler M. Delta-notch--and then? Protein interactions and proposed modes of repression by hes and hey bhlh factors[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(14): 4583-4596.
- Saga Y. The mechanism of somite formation in mice[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2012, 22(4): 331-338.
- Hilton MJ, Tu X, Wu X, et al. Notch signaling maintains bone marrow mesenchymal progenitors by suppressing osteoblast differentiation[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 306-314.
- Zanotti S, Smerdel-Ramoya A, Canalis E. Hes1 (hairly and enhancer of split 1) is a determinant of bone mass[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(4): 2648-2657.
- Chen S, Tao J, Bae Y, et al. Notch gain of function inhibits chondrocyte differentiation via rbpj-dependent suppression of sox9[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(3): 649-659.
- Tian Y, Xu Y, Xue T, et al. Notch activation enhances mesenchymal stem cell sheet osteogenic potential by inhibition of cellular senescence[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2595.
- Zhu F, Sweetwyne MT, Hankenson KD. Pkcdelta is required for jagged-1 induction of human mesenchymal stem cell osteogenic differentiation[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(6): 1181-1192.
- Wang C, Inzana JA, Mirando AJ, et al. Notch signaling in skeletal progenitors is critical for fracture repair[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1471-1481.
- Dong Y, Long T, Wang C, et al. Notch-mediated maintenance and expansion of human bone marrow stromal/stem cells: A technology designed for orthopedic regenerative medicine[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(12): 1456-1466.
- Chen L, Holmstrom K, Qiu W, et al. MicroRNA-34a inhibits osteoblast differentiation and in vivo bone formation of human stromal stem

- cells[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(4): 902-912.
20. Jung SR, Song NJ, Yang DK, et al. Silk proteins stimulate osteoblast differentiation by suppressing the notch signaling pathway in mesenchymal stem cells[J]. *Nutr Res*, 2013, 33(2): 162-170.
  21. Chakravorty N, Hamlet S, Jaiprakash A, et al. Pro-osteogenic topographical cues promote early activation of osteoprogenitor differentiation via enhanced tgfbeta, wnt, and notch signaling[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2014, 25(4): 475-486.
  22. Canalis E, Parker K, Feng JQ, et al. Osteoblast lineage-specific effects of notch activation in the skeleton[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(2): 623-634.
  23. Canalis E, Bridgewater D, Schilling L, et al. Canonical notch activation in osteocytes causes osteopetrosis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(2): E171-E182.
  24. Canalis E, Schilling L, Zanotti S. Effects of sex and notch signaling on the osteocyte cell pool[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(2): 363-370.
  25. Canalis E, Adams DJ, Boskey A, et al. Notch signaling in osteocytes differentially regulates cancellous and cortical bone remodeling[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35): 25614-25625.
  26. Zanotti S, Canalis E. The dmp1-sost transgene interacts with and downregulates the dmp1-cre transgene and the rosa(notch) allele[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(5): 1222-1232.
  27. Yorgan T, Vollersen N, Riedel C, et al. Osteoblast-specific notch2 inactivation causes increased trabecular bone mass at specific sites of the appendicular skeleton[J]. *Bone*, 2016, 87: 136-146.
  28. Zanotti S, Canalis E. Notch1 and notch2 expression in osteoblast precursors regulates femoral microarchitecture[J]. *Bone*, 2014, 62: 22-28.
  29. Liao J, Wei Q, Zou Y, et al. Notch signaling augments bmp9-induced bone formation by promoting the osteogenesis-angiogenesis coupling process in mesenchymal stem cells (mscs)[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 1905-1923.
  30. Bae Y, Yang T, Zeng HC, et al. Mirna-34c regulates notch signaling during bone development[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(13): 2991-3000.
  31. Borggreve T, Lauth M, Zwijsen A, et al. The notch intracellular domain integrates signals from wnt, hedgehog, tgfbeta/bmp and hypoxia pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(2): 303-313.
  32. Engin F, Yao Z, Yang T, et al. Dimorphic effects of notch signaling in bone homeostasis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 299-305.
  33. Jin WJ, Kim B, Kim JW, et al. Supporting data for the effect of gamma-secretase inhibitors in osteoclast differentiation and spreading[J]. *Data Brief*, 2016, 7: 682-685.
  34. Jin WJ, Kim B, Kim JW, et al. Notch2 signaling promotes osteoclast resorption via activation of pyk2[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(5): 357-365.
  35. 平依林, 姜锋, 杨肖, 等. Notch1蛋白高表达抑制破骨细胞增殖和分化[J]. *华西口腔医学杂志*, 2016, 34(2): 121-124.  
PING Yilin, LOU Feng, YANG Xiao, et al. Up-regulation of Notch1 inhibits proliferation and differentiation of osteoclast in vitro[J]. *West China Journal of Stomatology*, 2016, 34(2): 121-124.
  36. Canalis E, Sanjay A, Yu J, et al. An antibody to notch2 reverses the osteopenic phenotype of hajdu-cheney mutant male mice[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(4): 730-742.
  37. Adami G, Rossini M, Gatti D, et al. Hajdu cheney syndrome; report of a novel notch2 mutation and treatment with denosumab[J]. *Bone*, 2016, 92: 150-156.
  38. Fan JZ, Yang L, Meng GL, et al. Estrogen improves the proliferation and differentiation of hbmscs derived from postmenopausal osteoporosis through notch signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 392(1/2): 85-93.
  39. Figeac F, Andersen DC, Nipper Nielsen CA, et al. Antibody-based inhibition of circulating dlk1 protects from estrogen deficiency-induced bone loss in mice[J]. *Bone*, 2018, 110: 312-320.

本文引用: 朱佳瑜, 周后德. Notch信号转导通路在骨发育与骨重建中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1115-1119. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.035

**Cite this article as:** ZHU Jiayu, ZHOU Houde. Role of Notch signal pathway on bone development and remodeling[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1115-1119. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.035