

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.11.012

• 综述 •

泛素特异性蛋白酶调控骨重建的研究进展

张国锐¹, 伍颖颖², 熊毅²

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医学院, 四川 成都 (610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院种植科, 四川 成都 (610041)

【摘要】 骨重建包含破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成, 生理状态下二者相互耦联维持骨稳态。越来越多的研究发现泛素蛋白酶途径在骨重建过程中扮演重要角色。泛素化的可逆性是由去泛素化酶实现的, 其中, 泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific proteases, USPs)是数量最多的去泛素化酶。目前研究表明, 泛素特异性蛋白酶可通过调节成骨细胞、破骨细胞的分化及功能, 进而影响骨重建过程。本文总结了USPs调控骨重建的相关机制, 包括USP4、USP7等通过调控Wnt/ β -catenin等信号通路影响骨形成, 圆柱瘤基因(cylindromatosis, CYLD)等通过核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等信号通路调控骨吸收。除了影响骨重建中的骨吸收与骨形成作用, USPs对骨的影响还体现在人牙周膜干细胞的成骨分化与种植体骨结合方面。未来的研究方向应寻找USPs对骨重建是否具有更多的调节作用, 以及其调节作用的具体机制, 为治疗骨骼疾病提供更多途径。

【关键词】 骨重建; 牙周炎; 种植体骨结合; 泛素化; 泛素特异性蛋白酶; 成骨细胞; 破骨细胞; 机制; Wnt信号通路; 核因子 κ B信号通路

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)11-0832-05

【引用著录格式】 张国锐, 伍颖颖, 熊毅. 泛素特异性蛋白酶调控骨重建的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(11): 832-836. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.11.012.

Research progress on ubiquitin-specific proteases in regulation of bone remodeling ZHANG Guorui¹, WU Yingying², XIONG Yi². 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Oral Implantology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

Corresponding author: XIONG Yi, Email: xiongraise@163.com, Tel: 86-28-85503579

【Abstract】 Maintaining bone homeostasis relies on the balance between bone remodeling involving bone resorption by osteoclasts and bone formation by osteoblasts under physiological conditions. An increasing number of studies have shown that the ubiquitin-proteasome system plays an important role in bone remodeling. The ubiquitination process is reversible through the action of deubiquitinase (DUB), and ubiquitin-specific proteases (USPs) are the largest of the DUB families. This article summarizes the mechanisms by which USPs regulate bone homeostasis, including USP4 and USP7, by affecting bone formation through signaling pathways such as Wnt/ β -catenin and cylindromatosis (CYLD) and regulating bone resorption through signaling pathways such as nuclear factor-kappa B (NF- κ B). In addition to affecting bone resorption and bone formation during bone reconstruction, the effect of USPs on bone is also reflected in the osteogenic differentiation of human periodontal membrane stem cells and implant bone binding. Future research should determine whether USPs have a greater regulatory effect on bone reconstruction and the specific mechanism of their regulation.

【收稿日期】 2021-08-20; **【修回日期】** 2022-09-28

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82001084)

【作者简介】 张国锐, 本科, Email: zhangguorui2593@163.com

【通信作者】 熊毅, 讲师, 博士, Email: xiongraise@163.com, Tel: 86-28-85503579



微信公众号

ry effect to provide more approaches for the treatment of bone diseases.

【Key words】 bone remodeling; periodontitis; implant bone bonding; ubiquitination; ubiquitin-specific proteases (USPs); osteoblasts; osteoclasts; mechanism; Wnt signaling; NF- κ B signaling

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(11): 832-836.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 82001084).

骨是人体内最重要的器官之一,具有保护器官、支持肌肉运动等功能。骨需要经过不断地重建以维持其结构和功能的完整性。骨重建包括骨吸收与骨形成,分别由破骨细胞和成骨细胞协同完成。骨重建的过程受到多种因素共同调节,以维持成骨细胞与破骨细胞之间的耦联平衡,实现骨稳态^[1]。越来越多的研究证明,泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific proteases, USPs)在调节成骨细胞和破骨细胞的发育和功能方面起重要作用^[2]。本文就USPs对骨重建的影响及其作用机制的研究进展作一综述。

1 泛素依赖的蛋白质水解系统

泛素化修饰是蛋白质降解的主要途径之一。蛋白质的泛素化过程是泛素激活酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3协同作用的级联催化反应。在ATP的参与下,泛素被E1激活并转运至E2, E3与载有泛素的E2以及靶蛋白相互作用,介导泛素连接到靶蛋白,引导蛋白质进入蛋白酶体被降解。级联反应中的任意一个环节都会影响到蛋白质的泛素化过程。其中, E3是该级联反应的关键酶,决定了反应速率及底物的特异性^[3],在调节骨稳态方面,也起到重要作用^[4]。

泛素化修饰的可逆性是由去泛素化酶实现的。去泛素化酶通过去除靶蛋白上的泛素分子,调节蛋白质的功能和稳定性^[5]。迄今为止,人类基因组可编码100余种去泛素化酶,根据其催化结构域的不同,可分为两大类共七个亚家族,其中USPs、泛素羧基末端水解酶(ubiquitin C-terminal hydrolases, UCHs)、卵巢肿瘤相关蛋白酶(ovarian tumor proteases, OTUs)、MJD结构域蛋白酶家族(Machado-Joseph disease protein domain proteases, MJDs/Josephins)、单核细胞趋化蛋白诱导的蛋白酶家族(monocyte chemotactic protein induced protein, MCPs)和锌指含泛素肽酶1(zinc finger containing ubiquitin peptidase 1, ZUP1)属于半胱氨酸蛋白酶;含JAB1/PAB1/MPN结构域的金属蛋白酶家族

(JAB1/PAB1/MPN domain - containing metallo - enzymes, JAMMs)属于金属蛋白酶^[6]。

2 USPs与骨重建

2.1 USPs对成骨作用的影响

研究表明, USP4可通过多种机制影响成骨分化过程^[7]。Wnt/ β -catenin经典信号通路在成骨细胞分化的早期阶段具有重要意义。Dishevelled (Dvl)蛋白是Wnt通路中的重要成分,泛素化的Dvl蛋白可激活下游信号分子,稳定 β -catenin蛋白^[8]。Zhou等^[7]发现, USP4通过水解Dvl蛋白上多泛素链,抑制Wnt经典信号通路,降低成骨分化能力。此外,转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)信号通路在调节成骨分化以及骨的形成中也发挥重要作用^[9]。TGF- β 在与细胞膜表面受体结合后,使受体调节的SMAD蛋白(R-SMAD)磷酸化,活化的R-SMAD与通用型的SMAD4蛋白形成异多聚体,该复合物被转运至细胞核中调控靶基因表达^[10]。研究表明, USP4可作为SMAD4蛋白的去泛素化酶,在TGF- β 信号通路中发挥正调控作用,促进间充质干细胞的增殖与分化过程^[11]。

USP15可抑制 β -catenin蛋白的泛素化降解,加强Wnt信号通路,对成骨细胞的发育过程起正向调控作用^[12]。此外, Herhaus等^[13]研究发现,小鼠成肌细胞中USP15的缺失会降低其骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)诱导的成骨分化能力。USP15可作为BMP受体和SMAD等蛋白的去泛素化酶,促进BMP诱导的SMAD蛋白的磷酸化过程。因此USP15基因的缺失会抑制BMP诱导的SMAD磷酸化和BMP靶基因的转录,降低成肌细胞中BMP诱导的成骨分化能力。

USP7又称疱疹病毒相关性泛素特异性蛋白酶(herpes virus-associated ubiquitin specific protease, HAUSP),在人脂肪干细胞(human adipose-derived stem cells, hASCs)成骨分化能力方面具有促进作用。Tang等^[14]研究发现, USP7的表达与hASCs和骨髓间充质干细胞的成骨分化水平成正相关,敲

除 USP7 基因会抑制小鼠体内的骨生成过程。此外, USP7 还参与调节 Wnt/ β -catenin 经典信号通路^[15]。在缺乏 Wnt 信号激活时, β -catenin 蛋白连接到由轴蛋白(Axin)、结直肠腺瘤息肉蛋白与糖原合成酶激酶(glycogen synthetase kinase3, GSK3)形成的复合体,在酪氨酸蛋白激酶1和GSK3的作用下磷酸化,进而泛素化被蛋白酶体降解^[8]。USP7 作为 Axin 蛋白去泛素化酶,可提高 Axin 蛋白含量,抑制 Wnt 通路诱导的 MSC 成骨分化过程^[15]。Runt 相关转录因子(runt-related transcription factor 2, RUNX2)是成骨分化以及骨生成过程中必不可少的转录因子^[9]。Kim 等^[16]研究发现,被酪氨酸蛋白激酶2磷酸化后的 RUNX2 会募集 USP7,避免 RUNX2 蛋白被泛素依赖的蛋白酶体降解,进而促进成骨作用。

与 USP7 类似, USP34 也可通过控制 Axin 蛋白的含量来调节 Wnt 信号通路,但其对成骨作用的影响还有待进一步的研究^[17]。Guo 等^[18]通过敲除小鼠 USP34 基因后发现,小鼠 MSC 的成骨分化能力下降,出现骨量减少的结果, USP34 可作为去泛素化酶稳定 SMAD1 和 RUNX2 蛋白,调控成骨分化和骨形成过程。

在 Wnt/ β -catenin 经典信号通路中, SCF(Skp1-Cullin1-F-box)复合体作为一种 E3 泛素连接酶,参与 β -catenin 蛋白泛素化降解过程^[19]。Baek 等^[20]研究证明, USP53 可与 SCF 复合体连接,抑制 β -catenin 蛋白的泛素化过程,促进 Wnt 信号通路。当提高 USP53 的表达时,间充质干细胞的成骨分化能力也随之增强。

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)在激活成骨细胞与促进成骨方面具有积极作用^[9]。研究表明, PTH 诱导成骨细胞增殖的机制与 USP2(UBP41)表达量上调有关^[21]。USP2 作为 PTH 受体 PTH1R 的去泛素化酶,可抑制 PTH1R 的泛素化降解过程。PTH1-34 诱导的小鼠成骨细胞的增殖与 USP2 密不可分。

综上, USPs 主要通过作用于 Wnt 信号通路中的关键因子影响成骨作用。除了 Wnt 信号通路, TGF- β /BMP 等信号通路在调节成骨分化以及骨的形成中也发挥着重要作用,但 USPs 通过这些机制影响骨重建的研究相对较少。研究显示, USP9x 与 USP11 都可参与调控 TGF/BMP 信号通路,这两种 USPs 可能通过该途径影响成骨作用^[2]。

2.2 USP对破骨作用的影响

USPs 除了对成骨细胞起作用,还可影响破骨细胞的分化和功能从而调节骨重建。破骨细胞分化过程主要受到核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear kappa B ligand, RANKL)的调控。在 RANKL 参与的信号通路中, RANKL 通过激活 NF- κ B 信号通路引发下游级联反应,促进破骨细胞特异基因表达。在静息状态下的 NF- κ B 经典信号通路中, NF- κ B 与抑制性 I κ B α 蛋白形成复合物,阻碍 NF- κ B 转移至细胞核发挥功能。I κ B 激酶(I κ B-kinases, IKK)可使 I κ B α 蛋白磷酸化并从 NF- κ B 上脱落,激活 NF- κ B 通路。肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)上的多聚泛素链可促进其与 IKK 的相互作用,激活 IKK 蛋白,进而激活 NF- κ B 信号通路^[22]。圆柱瘤基因(cylindromatosis, CYLD)作为 USPs,可降低 TRAF6 蛋白的泛素化水平,抑制 RANK 介导的信号通路,抑制破骨细胞分化过程^[23]。

研究证明, USP18(UBP43)可降低小鼠的破骨分化能力。干扰素刺激因子(IFN-stimulated gene, ISG)是一种类泛素蛋白,蛋白质的 ISG 化与泛素化类似,通过酶级联反应进行共价修饰^[24]。USP18 可作为 ISG 修饰系统的解聚酶,负向调节 IFN 信号通路,从而影响细胞内的 ISG 化过程^[25]。在敲除 USP18 蛋白基因的小鼠体内, IFN 信号增强,破骨相关的细胞因子增加,导致 RANKL 介导的破骨分化能力增强,骨量减少^[26]。

USP15 和 USP34 不仅影响成骨细胞分化和发育,还可通过调节 NF- κ B 信号通路影响骨吸收作用。USP15 和 USP34 可作为 I κ B α 蛋白的去泛素化酶,提高 I κ B α 蛋白的稳定性,抑制 NF- κ B 信号通路和破骨分化过程^[27-28]。此外, Li 等^[28]指出, USP34 和 USP15 在功能上并不完全重叠, USP15 并不足以弥补 USP34 缺失时带来的失衡。USP15 与 USP34 在骨形成和骨吸收中都有调节作用,由此推测,二者可能成为骨重建过程的重要调节因子。

综上, USPs 影响破骨作用与 RANKL 参与的信号通路有密切关系。相较于 USPs 对成骨作用的研究,对于骨吸收的研究相对较少且作用机制类似。除 RANKL 外,巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)也是破骨细胞分化过程中必不可少的因子之一。

2.3 USPs对骨重建调控的其他影响

除了影响骨重建中的骨吸收与骨形成作用,

USPs对骨的影响还体现在其他方面。Nguyen等^[29]发现,受到机械刺激后,在前列腺素及其受体的作用下,胫骨中的CYLD蛋白含量下降,导致骨细胞中TGF- β 信号通路受到抑制,从而抑制TGF- β 介导的SMAD2/3蛋白的磷酸化过程。CYLD对于机械负荷介导的SMAD2/3蛋白的抑制和负荷诱导的骨形成过程都是必不可少的。邹浩等^[30]研究发现,在循环牵张力作用下人牙周膜干细胞的成骨分化能力增强的过程中,细胞内的USP12表达量上调,这提示USP12与人牙周膜干细胞的成骨分化呈正相关。

在种植体骨结合方面,多项研究揭示USPs发挥了重要作用。在磨损颗粒引起的骨溶解中,吞噬细胞的激活与促炎因子的释放受到NF- κ B和磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)信号通路的调节。NLRC5(NOD-like receptor family CARD domain containing 5)是一种模式识别受体,可通过抑制IKK的磷酸化抑制NF- κ B通路,对PI3K/AKT通路也具有负向调节作用^[31]。Fang等^[32]研究指出,USP14作为NLRC5的去泛素化酶,可提高NLRC5对NF- κ B和PI3K/AKT信号通路的抑制作用,减弱钛颗粒诱导的小鼠骨溶解过程。Xue等^[33]构建了小鼠股骨及上颌骨的种植体模型,通过体内实验证实USP34可通过提高SMAD和RUNX2蛋白的稳定性促进BMP信号通路,而在敲除间充质干细胞内USP34基因的小鼠体内,种植体与骨结合过程受到明显的抑制。

3 小 结

综上所述,调节骨吸收与骨形成的动态平衡是维持骨稳态的关键。泛素-蛋白酶体系统在调节骨重建中起到了重要的作用,而USPs是该系统的主要组成部分。近年来,USPs对骨重建的调节作用不断被发现。但此前的研究更多地侧重于成骨分化与破骨分化过程,除了成骨与破骨细胞,骨细胞在维持骨稳态中也起到了关键作用,但关于USPs影响骨细胞的研究并不多见。因此,未来的研究应寻找USPs对骨重建是否具有更多的调节作用,以及其调节作用的具体机制,为临床开发USPs靶向药物,治疗骨骼疾病提供新的思路与途径。

【Author contributions】 Zhang GR wrote the article. Wu YY, Xiong Y revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Kim JM, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2073. doi: 10.3390/cells9092073.
- [2] Guo YC, Zhang SW, Yuan Q. Deubiquitinating enzymes and bone remodeling[J]. *Stem Cells Int*, 2018: 3712083. doi: 10.1155/2018/3712083.
- [3] Zheng N, Shabek N. Ubiquitin ligases: structure, function, and regulation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 129-157. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014922.
- [4] 孙般若, 李春霖, 张令强. 泛素连接酶在骨形成调节中的作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(6): 572-581. doi: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.06.013.
- [5] Sun BR, Li CL, Zhang LQ. Role of E3 ubiquitin ligase in the regulation of bone formation [J]. *Chin Osteoporosis Bone Miner Res*, 2017, 10(6): 572-581. doi: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.06.013.
- [6] Mevissen TET, Komander D. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 159-192. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044916.
- [7] Clague MJ, Urbé S, Komander D. Breaking the chains: deubiquitylating enzyme specificity begets function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 338-352. doi: 10.1038/s41580-019-0099-1.
- [8] Zhou F, Li F, Fang P, et al. Ubiquitin-specific protease 4 antagonizes osteoblast differentiation through dishevelled[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(10): 1888-1898. doi: 10.1002/jbmr.2863.
- [9] Huang P, Yan R, Zhang X, et al. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196(196): 79 - 90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.008.
- [10] Guasto A, Cormier-Daire V. Signaling pathways in bone development and their related skeletal dysplasia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4321. doi: 10.3390/ijms22094321.
- [11] Nickel J, Ten Dijke P, Mueller TD. TGF- β family co-receptor function and signaling[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1): 12-36. doi: 10.1093/abbs/gmx126.
- [12] Zhou F, Xie F, Jin K, et al. USP4 inhibits SMAD4 monoubiquitination and promotes activin and BMP signaling[J]. *EMBO J*, 2017, 36(11): 1623-1639. doi: 10.15252/embj.201695372.
- [13] Das T, Song EJ, Kim EE. The multifaceted roles of USP15 in signal transduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4728. doi: 10.3390/ijms22094728.
- [14] Herhaus L, Al-Salihi MA, Dingwell KS, et al. USP15 targets ALK3/BMPRI1A for deubiquitylation to enhance bone morphogenetic protein signalling[J]. *Open Biol*, 2014, 4(5): 140065. doi: 10.1098/rsob.140065.
- [15] Tang Y, Lv L, Li W, et al. Protein deubiquitinase USP7 is required for osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 186. doi: 10.1186/s13287-017-0637-8.
- [16] Ji L, Lu B, Zamponi R, et al. USP7 inhibits Wnt/ β -catenin signaling through promoting stabilization of Axin[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4184. doi: 10.1038/s41467-019-12143-3.

- [16] Kim JM, Yang YS, Park KH, et al. A RUNX2 stabilization pathway mediates physiologic and pathologic bone formation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2289. doi: 10.1038/s41467-020-16038-6.
- [17] Park HB, Kim JW, Baek KH. Regulation of Wnt signaling through ubiquitination and deubiquitination in cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3904. doi: 10.3390/ijms21113904.
- [18] Guo YC, Wang MY, Zhang SW, et al. Ubiquitin-specific protease USP34 controls osteogenic differentiation and bone formation by regulating BMP2 signaling[J]. *EMBO J*, 2020, 39(20): e105578. doi: 10.15252/embj.2020105578.
- [19] Cai L, Liu L, Li L, et al. SCF(FBXO28)-mediated self-ubiquitination of FBXO28 promotes its degradation[J]. *Cell Signal*, 2020, 65: 109440. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109440.
- [20] Baek D, Park KH, Lee KM, et al. Ubiquitin-specific protease 53 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 238. doi: 10.1038/s41419-021-03517-x.
- [21] Hariri H, St-Arnaud R. Expression and role of ubiquitin-specific peptidases in osteoblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7746. doi: 10.3390/ijms22147746.
- [22] Williams LM, Gilmore TD. Looking down on NF- κ B[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(15): e00104-e00120. doi: 10.1128/MCB.00104-20.
- [23] Yamanaka S, Sato Y, Oikawa D, et al. Subquinoxin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- κ B signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(1): 1-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.12.049.
- [24] Schoggins JW. Interferon-stimulated genes: what do they all do? [J]. *Annu Rev Virol*, 2019, 6(1): 567-584.
- [25] Jiménez Fernández D, Hess S, Knobloch KP. Strategies to target ISG15 and USP18 toward therapeutic applications[J]. *Front Chem*, 2019, 7: 923. doi: 10.3389/fchem.2019.00923.
- [26] Arimoto KI, Löchte S, Stoner SA, et al. STAT2 is an essential adaptor in USP18-mediated suppression of type I interferon signaling[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(3): 279-289. doi: 10.1038/nsmb.3378.
- [27] Zhou Q, Cheng C, Wei Y, et al. USP15 potentiates NF- κ B activation by differentially stabilizing TAB2 and TAB3[J]. *FEBS J*, 2020, 287(15): 3165-3183. doi: 10.1111/febs.15202.
- [28] Li Q, Wang M, Xue H, et al. Ubiquitin-specific protease 34 inhibits osteoclast differentiation by regulating NF- κ B signaling[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(8): 1597-1608. doi: 10.1002/jbmr.4015.
- [29] Nguyen J, Massoumi R, Alliston T. CYLD, a mechanosensitive deubiquitinase, regulates TGF β signaling in load-induced bone formation[J]. *Bone*, 2020, 131: 115148. doi: 10.1016/j.bone.2019.115148.
- [30] 邹浩, 常茂琳, 张珍, 等. USP 12促进循环张力作用下人牙周膜干细胞的成骨分化过程[J]. *口腔医学研究*, 2021, 37(6): 528-532. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2021.06.011.
- Zou H, Chang ML, Zhang Z, et al. USP 12 promotes osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells under cyclic tension [J]. *J Oral Sci Res*, 2021, 37(6): 528-532. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2021.06.011.
- [31] Wu Y, Shi T, Li J. NLR5: a paradigm for NLRs in immunological and inflammatory reaction[J]. *Cancer Lett*, 2019, 451: 92-99. doi: 10.1016/j.canlet.2019.03.005.
- [32] Fang G, Fu Y, Li S, et al. The USP14-NLR5 pathway inhibits Titanium particle-induced osteolysis in mice by suppressing NF- κ B and PI3K/AKT activities[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20): 7018-7032. doi: 10.1074/jbc.RA119.012495.
- [33] Xue H, Guo Y, Zhang S, et al. The role of USP34 in the fixation of Titanium implants in murine models[J]. *Eur J Oral Sci*, 2020, 128(3): 211-217. doi: 10.1111/eos.12696.

(编辑 罗燕鸿)



官网