

肌肉因子对骨骼调控作用的研究进展

张鹏飞 王雯

【摘要】 肌肉与骨骼组织为一体化器官,解剖相邻,相辅相成。肌肉-骨骼单元对于个体的自主运动非常重要,机械负荷是连接两种组织的关键机制。近年来的研究表明,肌肉骨骼间除机械耦合关系外,在循环和局部微环境中存在耦联肌肉和骨骼生长的细胞因子,介导两者间的交互作用。其中骨骼肌分泌的细胞因子称为肌肉因子。常见的肌肉因子包括肌肉生长抑制素(MSTN)、鸢尾素(irisin)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素15(IL-15)、骨甘氨酸(OGN)、骨激活素(OA)等。为了进一步深入了解肌肉因子对骨骼的调控网络及内在机制,本文将对肌肉因子对骨稳态的调控作用进行综述,以期为进一步理解肌肉因子对骨骼调控的生物学基础提供新视角,同时为肌肉骨骼相关疾病寻找潜在治疗靶点提供新的思路。

【关键词】 肌肉因子; 肌肉; 骨稳态

Myokines: muscle as an endocrine organ regulates the bone homeostasis Zhang Pengfei, Wang Wen.
Department of Orthodontics, School and Hospital of Stomatology, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Hebei Technology Innovation Center of Oral Health, Shijiazhuang 050017, China
Corresponding author: Wang Wen, Email: 82115@163.com

【Abstract】 Muscle and skeletal tissues are integrated organs. They are complementary and anatomically adjacent. The muscle-bone unit are important for the voluntary movement of the individual. Mechanical loading is the key mechanism that connects the two tissues. Recent studies have shown that except for the mechanical coupling between muscles and skeletons, there are cytokines in the circulatory and local microenvironment that couple and mediate the interaction between the two tissues. The cytokines secreted by skeletal muscle are called myokines, which including myostatin (MSTN), Irisin, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-15 (IL-15), Osteoglycin (OGN), Osteoactivin (OA). In order to further understand the regulatory network and internal mechanism of muscle factors on bone, we will review the molecular regulation of muscle on bone homeostasis, hoping to provide new perspectives for understanding the biological basis of muscle factors on bone regulation and searching for potential therapeutic targets for musculoskeletal diseases in clinic.

【Key words】 Myokines; Muscle; Bone Homeostasis

肌肉和骨骼均来自于中胚层,两者共同行使运动功能。骨骼为肌肉提供附着位点,肌肉收缩产生机械负载也会影响骨骼强度。骨组织对机械力刺激十分敏感,可以通过离子通道、整合素和细胞骨架等机械刺激感受器来接受肌肉组织施加的拉伸、剪切等应力,以保持成骨和破骨之间的平衡,进而维持自身的稳态和完整性。然而,单纯使用力学调控理论并不能解释肌肉质量变化与骨骼矿化密度改变之间的关系以

及肌肉组织被覆骨折断端能促进骨折愈合等现象^[1]。骨骼肌除了作为运动器官外,同时也是内分泌器官。肌细胞可以响应外界机械力刺激从而分泌一系列细胞因子,即肌肉因子(myokines)。肌肉因子可以通过自分泌、旁分泌或内分泌的方式作用于骨骼,直接或间接的影响骨的生长与代谢,对骨代谢起正性或负性调节作用(图1)。肌肉因子主要包括肌肉生长抑制素、鸢尾素、胰岛素样生长因子-1、成纤维细胞生长因子-2、白细胞介素6、白细胞介素15、骨甘氨酸、骨激活素等,可能通过以下两个途径发挥作用:①直接调控骨骼代谢:小于40 kDa的分子通过扩散的方式通过半透性骨膜,因此鸢尾素等小分子肌肉因子可以被动扩散到邻近的骨骼组织,作用于骨表面受体,最终介导骨改建;②间接调控骨骼代谢:肌肉是高度血管化的组织,骨骼肌产生的细胞因子可以通过进入血液循环进而以内分泌形式调控骨骼稳态^[2]。另外,肌

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2024.06.008

基金项目:河北省教育厅重点项目(ZD2022010);河北省2023年政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2023014);河北省自然科学基金项目(H2020206226);河北省教育厅青年基金项目(QN2018145)

作者单位:050017石家庄市,河北医科大学口腔医(学)院正畸科,河北省口腔医学重点实验室,河北省口腔健康技术创新中心

通信作者:王雯,Email: 68501310@hebmu.edu.cn

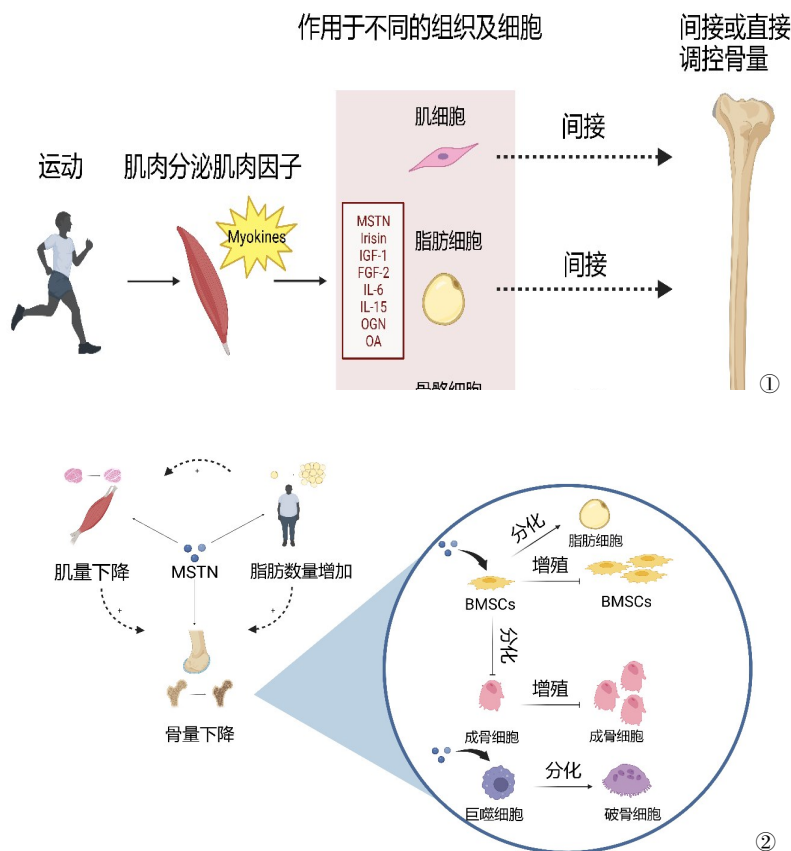


图1 肌肉分泌肌肉因子间接或直接调控骨量 图2 肌肉生长抑制素调节骨量

肉也可以借助分泌外泌体影响骨骼生长发育。因此,肌肉作为分泌器官对骨代谢及稳态起重要的调控作用。

一、肌肉生长抑制素

肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)于1997年被McPherron等发现,属于转化生长因子 β 家族的一员,在骨骼肌增殖、分化和生长发育过程中起着负调控作用。MSTN以前体形式合成,前体蛋白被蛋白酶切割,产生一个N-末端前肽和一个C-末端二聚体,二者以非共价键结合,使MSTN处于非激活状态。金属蛋白酶家族成员将N-末端前肽裂解后释放C-末端二聚体,激活MSTN并与细胞表面受体结合,发挥生物学功能^[3]。

MSTN负向调控骨骼肌的生长发育,过表达MSTN阻碍骨骼肌的增殖、分化,而敲降MSTN则导致肌肉肥大。除此之外,MSTN参与机体其他器官和系统的多种生理病理过程,如在肥胖、胰岛素抵抗和Ⅱ型糖尿病等疾病中起重要的作用。近年来的研究发现,MSTN通过多条信号通路参与骨组织生长发育及代谢的调节,为调控骨稳态的重要的肌肉因子之一(图2)。敲除小鼠MSTN基因导致骨量和肌肉质量增加^[4]。对小鼠骨折后不同时间段注射MSTN抗体后发现,骨折处骨痂密度及肌肉质量均有不同程度提升^[5]。体外实验发现,MSTN可以通过激活素A-MSTN-卵泡抑制素系统来抑制骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,

BMSCs)的增殖,同时下调BMSCs中骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、IGF-1等的表达,进而抑制成骨分化^[6]。在敲除小鼠成骨细胞中MSTN的受体激活素A受体ⅡB(recombinant activin A receptor type Ⅱ B, Acvr Ⅱ B)基因后,Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路蛋白的表达升高并促进了成骨细胞增殖,这提示MSTN通过下调Wnt/ β -Catenin通路来抑制成骨细胞的增殖^[7]。在骨细胞中,MSTN可以降低外泌体微小RNA-218(microRNA-218, miR-218)的表达,通过抑制Wnt通路最终抑制成骨细胞的分化^[8]。另外,MSTN通过降低肌肉质量,减少骨骼肌对骨的机械负荷,间接对骨细胞进行调控。除了影响成骨细胞的增殖、分化减少骨形成外,MSTN还通过上调全效信号转导蛋白(mothers against decapentaplegic homolog 2, Smad2)、活化T-细胞核因子1(nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1, NFATc1)增强破骨细胞分化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)通路促进单核巨噬细胞向破骨细胞分化,介导骨吸收^[9]。

在诱导成年小鼠肥胖的研究中发现,在肥胖初期由于超重对骨骼产生的负荷增加,骨量随之增加,后期则出现骨量的减少^[10]。这说明MSTN对脂肪的生成及代谢的调节可间接调控骨量;MSTN促进脂肪组织生成,使脂肪组织产生的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介

素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子增多,进一步促进RANKL信号通路使得破骨细胞增加。另一方面,MSTN通过Smad3通路和Wnt/ β -Catenin通路交互作用来促进BMSCs向脂肪细胞分化,竞争性的使BMSCs成骨分化减少,提示MSTN可能与临床中“肌少症性肥胖”(sarcopenic obesity)相关^[11]。但是另一项研究表明,对人骨髓间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs)施加MSTN刺激后其成脂分化降低,出现不同的研究结果可能与使用不同的细胞共培养体系及培养条件有关^[12]。

二、鸢尾素

2012年Bostrom等发现肌肉可产生一种由跨膜蛋白III型纤连蛋白结构域5(fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)裂解产生的细胞因子,并将其命名为鸢尾素(Irisin)。鸢尾素具有诱导白色脂肪棕化、提高神经认知功能、促进糖代谢和抗炎等功能。FNDC5由209个氨基酸构成,包含N端信号序列、FN III结构域、连接肽、跨膜结构域及细胞质段五个部分。在过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)协助下,蛋白酶水解FNDC5第30和第142个氨基酸位点后生成鸢尾素,最终可溶性鸢尾素释放到细胞外环境中发挥作用^[13]。

鸢尾素通过影响葡萄糖代谢显著促进白色脂肪组织褐变,且能提升神经认知功能。同时,鸢尾素对骨稳态起到重要的调控作用。临床研究发现,血清中鸢尾素含量与人体骨骼矿化程度呈线性相关^[14]。动物实验显示,后肢悬吊致使小鼠肌肉萎缩和骨质疏松,进行鸢尾素治疗后小鼠的肌肉质量以及骨量均恢复。特异性敲除小鼠成骨细胞中FNDC5基因后进行骨形态学参数测量发现,小鼠胫骨密度和皮质骨厚度均降低,而鸢尾素治疗可恢复骨量^[15]。体外实验中,对成骨细胞施加鸢尾素刺激发现,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、I型胶原mRNA表达升高^[16]。鸢尾素对骨量进行调节的机制可能包括以下几个方面:鸢尾素增加自噬相关蛋白复合物Atg12-Atg5-Atg16L上调自噬,激活Wnt/ β -catenin信号通路,上调骨髓间充质干细胞中成骨相关基因的表达,促进骨髓间充质干细胞向成骨分化^[17]。研究发现,在成骨细胞中鸢尾素激活Wnt/ β -catenin、p38-丝裂原激活蛋白激酶(p38-mitogen activated protein kinases, p38-MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,直接促进成骨细胞的增殖及分化^[18]。除此之外,鸢尾素还通过增加成骨细胞有氧糖酵解间接促进成骨细胞的增殖和分化^[19]。在骨细胞中,鸢尾素通过调控Wnt/ β -catenin信号通路上调骨细胞中Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, Runx2)、成骨细胞特异基因(osterix)等基因的表达促进骨细胞分化。同时鸢尾素可下调骨细胞中硬骨素(sclerostein, Sost)基因表达并增加ALP活性,促进骨代谢^[18]。同时,鸢尾素抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路,下调转录因子NFAT减少RANKL分泌,从而抑制破骨^[20]。然而,近期有研究发现,对骨髓祖细胞施加生理剂量的鸢尾素刺激后破骨细胞标志物含量增加^[18]。整合

素作为鸢尾素的受体,其 α V和 β 5亚单位可介导鸢尾素促进破骨细胞生成。另一项研究发现,FNDC5基因敲除小鼠相比野生型小鼠RANKL的表达下降,阻断卵巢切除后引起的骨小梁丢失^[21]。以上研究结果提示鸢尾素在不同条件下可能对骨量具有双向调节作用,鸢尾素对骨量的调节不仅仅表现为促成骨作用,还可对骨重塑的另一个重要过程——骨吸收进行调节,进而体现为对骨稳态的调控。然而鸢尾素对骨吸收进行调控的作用机制尚不明确,仍需进一步研究。

三、胰岛素样生长因子-1

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)属于胰岛素样生长因子家族,IGF-1通过特异性结合胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1 receptor, IGF-1R)激活细胞内信号转导,调节包括增殖、凋亡等细胞过程。IGF-1是由70个氨基酸的肽链组成的分泌蛋白,基因位于人类基因组第12号染色体上,该基因由六个外显子组成并由内含子分隔,产生第1类和第2类转录本^[22]。成熟的IGF-1由外显子3和4编码。

IGF-1通过IGF-1R抑制叉头框蛋白O(forkhead box protein O, FoxO)转录因子维持肌肉质量。近期研究发现IGF-1对骨量也有重要的调控作用,对小鼠骨骼肌IGF-1基因条件性敲除后,发现小鼠四肢骨骨量、骨小梁数量及皮质骨含量均有不同程度的下降^[23]。IGF-1可促进MSCs及骨祖细胞迁移至重塑的骨表面^[24]。成骨细胞中,IGF-1通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3k)/蛋白激酶B(protein kinase, Akt)信号途径增加雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)生成,刺激总蛋白质合成,进而促进成骨细胞的增殖及分化^[25]。另一项研究中发现,对成骨细胞施加IGF-1抗体可抑制成骨细胞的增殖、分化降低^[26]。IGF-1对于破骨细胞产生及功能的影响目前存在争议。有研究表明IGF-1使小鼠体内破骨细胞中RANKL的表达下调^[26]。也有研究发现,IGF-1可以促进成骨细胞中RANKL的表达从而刺激破骨细胞生成。体内研究发现,IGF-1基因敲除小鼠体内破骨细胞数量减少,破骨细胞分化成熟标志物表达下降^[27]。IGF-1还可改变破骨细胞的形态,并促进破骨细胞的迁移和分化,其内在机制并不明确,可能与胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)相关信号通路有关^[28]。综上所述,IGF-1对骨量的调控主要影响成骨细胞及破骨细胞的增殖、分化,但对破骨细胞调控机制尚不明确,需要进一步研究。

四、成纤维细胞生长因子-2

成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)于1975年由Gospodarowicz首次从牛垂体中纯化分离,并且在1996年由Clarke等证实骨骼肌在受到机械力刺激后分泌FGF-2^[29]。FGF-2是成纤维细胞生长因子家族成员,可以影响多种类型细胞的生长、分化、迁移和生存。FGF-2的分子量为18 kDa。FGF-2由交替的CUG-翻译起始位点产生,包含四个没有分子内二硫键的半胱氨酸残基,大量的碱性残基和两个可被蛋白激酶A和C分别磷酸化的位点(Ser 64和Thr 112)^[30]。

FGF-2调控机体的分泌及代谢,刺激神经细胞活性。FGF-2在骨骼发育和骨再生过程中也起重要作用。临床发现FGF-2基因突变可引起多种先天性骨骼疾病,包括软骨发

育不良,颅缝早闭,磷酸盐代谢失调综合征等^[31]。观察FGF-2基因敲除小鼠的股骨发现,骨小梁体积、矿物质附着程度均降低,新骨形成率下降。体外研究表明FGF-2可促进hBM-SC增殖及分化^[32]。在小鼠胚胎间充质干细胞(C3H10T1/2)研究中发现,FGF-2通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路促进小鼠胚胎间充质干细胞的增殖^[33]。另一项研究发现FGF-2通过激活ERK通路上调TAZ蛋白(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ),使TAZ蛋白发生核转位,增强TAZ蛋白与Runx2的相互作用,促进小鼠间充质干细胞成骨分化^[33]。FGF-2与成软骨细胞表面的基底膜蛋白多糖结合形成复合体,通过Ras/Raf/ERK途径和PI3K/PDK/Akt通路促进成软骨细胞分化、基质沉积以及软骨形成;同时,FGF-2控制软骨细胞的增殖以保持软骨组织稳定^[34]。

大多数研究证实FGF-2对骨形成起促进作用,然而,另一些研究表明FGF-2抑制干细胞成骨作用。研究发现FGF-2通过激活小鼠间充质干细胞中ERK 1/2通路,上调鸡卵清蛋白上游启动子转录因子II(chicken ovalbumin upstream promoter transcription factors II, COUP-TF II)蛋白抑制小鼠胚胎间充质干细胞成骨分化^[33]。研究结果的差异可能与细胞培养方式及FGF-2对成骨前体细胞处理时间不同有关。在成骨前体细胞分化前施加FGF-2刺激,诱导COUP-TF II蛋白生成,使成骨前体细胞在分化前处于高浓度COUP-TF II环境,抑制成骨前体细胞的成骨分化。成骨前体细胞分化同时施加FGF-2刺激,则减小COUP-TF II蛋白对成骨分化的影响,从而使促成骨作用占据优势。但是引起这一相反结果的作用机理还需进一步研究。

五、白细胞介素6

白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)于1986年由Kishimoto和Hirano首先分离并克隆。运动刺激肌肉分泌IL-6并释放到血液循环中。肌肉来源的IL-6作为一种抗炎介质对能量代谢产生有益影响,通过改善细胞对葡萄糖敏感性促进糖代谢。在IL-6信号传递的经典模式中,IL-6与其受体可溶性IL-6R(sIL-6R)结合形成IL-6-sIL-6R复合物,随后与糖蛋白130结合形成二聚体,从而启动细胞内信号转导^[35]。

IL-6与诸多肌肉骨骼疾病如恶病质引起的肌肉萎缩、颅骨发育不良、骨质疏松症、类风湿性关节炎、骨关节炎和异位骨质增生等有关。在运动和生理条件下,骨骼肌分泌大量IL-6,通过自分泌激活转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)/细胞信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)信号通路激活,正向调控调节肌原分化^[36]。在病理条件下,IL-6的自分泌作用完全消失,并与其他分子结合负向调节肌肉分化,导致肌肉萎缩^[35]。IL-6通过刺激单核细胞中RANKL的分泌,促进巨噬细胞向破骨细胞分化进而调控骨量^[37]。然而有研究发现,gp130基因敲除小鼠中新生软骨细胞周围可见大量破骨细胞,gp130基因过表达小鼠中破骨细胞数量并未增加^[38]。这提示在生理环境中IL-6促进破骨细胞分化的作用并不明显。在炎症条件下,IL-6显著上调单核细胞中RANKL来促

进破骨细胞分化。对风湿性关节炎模型小鼠施加IL-6R抑制剂发现,模型鼠体内破骨细胞生成及骨吸收功能均下降,表明在炎症刺激下IL-6具有促进破骨分化的功能^[39]。IL-6除了调节破骨细胞形成,还具有刺激骨形成的功能,即IL-6对骨稳定有双重调节作用。体外研究证实,成骨细胞可以表达IL6R α ,通过JAK/STAT信号级联激活IL-6,促进成骨细胞分化^[39]。在负荷诱导应力骨折大鼠模型中,骨细胞中IL-6的表达增加^[40]。IL-6可以促进骨骼中胆碱能信号转换,激活神经生长因子(neurturin)/胶质细胞系来源神经营养因子受体 $\alpha 2$ (glial cell line-derived neurotrophic factor receptor $\alpha 2$, GFR $\alpha 2$)通路促进骨细胞生存及耦合^[38]。体外实验发现,IL-6刺激促进骨细胞中RANKL的表达,但是在骨细胞与成骨细胞前体细胞共培养体系中并未发现成骨细胞分化^[40]。因此,IL-6可能通过调控骨细胞和成骨细胞之间的分子交流促进骨形成。

六、白细胞介素15

白细胞介素15(interleukin-15, IL-15)于1994年由Burton等从小鼠T细胞培养上清中发现并分离,因其可刺激T细胞增殖并诱导自然杀伤细胞活化,最初被命名为IL-T。IL-15长度14kDa~15kDa,IL-15结构包括四个螺旋,通过不规则环连接。N端螺旋与 β 和 γ 亚基相互作用,第三螺旋与 β 亚基、C端螺旋与 γ 亚基相互作用。 α 亚基相互作用面由不规则的第二螺旋和两个长环形成,一个连接N端螺旋和第二螺旋,另一个连接第三螺旋和C端螺旋^[41]。

IL-15由巨噬细胞,中性粒细胞和骨骼肌细胞等多种细胞分泌。IL-15具有多种功能,包括决定T细胞反应、调节组织修复、B细胞归巢、调节炎症和激活自然杀伤细胞(nature killer cell, NK cell)。IL-15在骨骼肌中高度表达,并且在运动后增加。IL-15通过JAK/STAT信号通路、PI3K/Akt以及AMPK信号通路调控骨骼肌的生长、代谢^[42]。除此之外,IL-15也调控骨骼系统的生理、病理过程。对IL-15基因敲除小鼠进行股骨头坏死诱导,并观察其骨微观结构,发现相比于野生型小鼠,基因敲除小鼠骨坏死程度有所减轻。在小鼠成骨细胞与含NK细胞的骨髓细胞(bone marrow cell, BMC)共培养过程中发现,IL-15激活NK细胞攻击成骨细胞,促进成骨细胞的凋亡^[43]。IL-15激活小鼠成骨细胞ERK通路,上调M-SCF蛋白,与RANKL协同促进破骨前体细胞向破骨细胞转化。并且,IL-15促进成骨细胞中TNF- α 的表达,间接促进破骨细胞形成。在破骨细胞前体细胞中,IL-15促进TNF- α 的表达,激活NF- κ B信号通路,诱导破骨细胞前体细胞向破骨细胞分化^[44]。在软骨细胞中,IL-15上调编码诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、可溶性磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和微粒体前列腺素E合酶1基因的表达,刺激一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素E₂(phenyl glycidyl E₂, PGE₂)释放。NO和PGE₂通过增强基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的分泌和活化,抑制代谢大分子合成,促进软骨细胞凋亡最终导致关节炎发展^[45]。多数研究显示IL-15具有促进破骨细胞形成的作用,然而也有研究发现IL-15激活骨髓中的NK细胞后,对破骨细胞进行攻

击,促进破骨细胞凋亡使其数量减少^[43]。IL-15对骨骼调控机制以促进破骨细胞形成为主,同时也通过间接作用调控破骨细胞的数量,以达到调控骨稳态的作用。

七、骨甘氨酸

骨甘氨酸(osteoglycin, OGN)于1990年由Madisen等人发现并分离,是富含亮氨酸的小蛋白聚糖(small leucine-rich proteoglycans, SLRP)家族成员之一。OGN是一种具有许多糖基化位点的Ⅲ类SLRP,包含富含半胱氨酸的区域序列和六个富含亮氨酸重复结构(leucine-rich repeats, LRR)。人类OGN基因第一个内含子与p53结合,并通过该结合序列激活OGN表达。OGN是人类9q22.31染色体上的一个单拷贝基因,通过翻译外显子内部的差异剪接,产生三个mRNA转录本,编码出前体蛋白质后,由不同的蛋白水解切割和糖基化,产生不同的蛋白质异构体^[46]。

OGN在多种器官中表达,可调控骨形成、胶原纤维形成、肿瘤发生等病理过程。OGN被证实在肌肉中分泌,并且对骨骼具有调控作用。临床研究表明血清OGN水平与二型糖尿病绝经后妇女的骨矿物质密度降低和椎骨骨折风险增加有关^[47]。小鼠敲除OGN基因后虽然未引起骨骼结构缺陷,但胶原纤维原异常且体积增大,胶原蛋白功能失调^[48]。OGN激活Wnts通路以及Runx2通路上调小鼠骨髓间充质干细胞中ALP和骨钙素表达,进而促进干细胞成骨分化^[49]。过表达小鼠成肌细胞中OGN基因,并与小鼠成骨细胞间接共培养,成骨细胞中ALP等成骨分化基因表达均上调^[50]。过表达小鼠成骨细胞中OGN基因后成骨相关基因ALP、骨钙素等表达均升高。因此,OGN具有促进成骨细胞分化的作用。然而一些研究得出相反结论。OGN基因敲除小鼠其骨矿物质含量、骨矿物质密度、股骨远端骨小梁体积和厚度及皮质骨体积均增加^[48]。上述相互矛盾的研究结果表明OGN对骨骼的调控作用是多维度的,除了直接对骨髓间充质干细胞及成骨细胞等细胞直接调控外,还可能影响骨细胞或其他细胞的代谢从而间接对骨稳态进行调控,具体作用机制还需进一步探究。

八、骨激活素

骨激活素(osteoactivin, OA)于2001年由Safadi等^[51]在成骨细胞中首次发现并分离,在成骨细胞分化过程中高度表达,同时有研究者发现肌肉组织在失重条件下分泌骨激活素。骨激活素是一种I型跨膜糖蛋白,由具有信号肽的N末端结构域,多囊肾病结构域(polycystic kidney disease, PKD)和跨膜结构域(transmembrane domain, TRD)三个不同的结构域组成。骨激活素还含有细胞附着结构域Arg-Gly-Asp(sequence involved in cell adhesion, RGD),用于整合素介导的细胞附着和扩散。骨激活素分为经膜型和分泌型两种亚型,均存在于细胞质中^[52]。

OA对成骨细胞和破骨细胞的分化和功能至关重要。过表达小鼠OA基因发现,小鼠股骨骨小梁体积和厚度以及皮质骨厚度增加,同时成骨细胞数量、骨形成和矿物质沉积率也相应增加^[53]。在小鼠前成肌细胞中过表达OA基因,发现骨激活素通过激活局部粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)通路诱导前成肌细胞向成骨细胞转化^[54]。OA通过上

调整整合素β1蛋白激活ERK信号通路促进成骨细胞的成骨分化,以抑制地塞米松诱导的骨质疏松症^[55]。OA是体外和体内破骨形成的负调节因子。破骨前体细胞中,OA通过CD44-ERK通路,以CD44依赖性方式抑制ERK磷酸化,从而抑制RANKL诱导的破骨细胞生成^[56]。OA对骨骼的调控主要表现在促进成骨分化以及抑制破骨形成,多数研究聚焦在成骨细胞及破骨细胞,OA是否调控骨骼中其他细胞功能及调控作用机制尚不清楚,待进一步研究。

综上所述,肌肉骨骼为一体化器官。肌肉作为人体内最大的器官,其分泌肌肉因子的功能备受学者关注。骨骼的发育和维持是一个复杂的过程。肌肉因子通过调节骨组织细胞,包括成骨细胞、破骨细胞、骨细胞和骨髓间充质干细胞的命运最终影响骨稳态。值得注意的是,随着社会人口老龄化的增加,肌少-骨质疏松症的发病率日益增高,对肌肉因子分泌及对骨稳态调控机制的研究对于治疗靶点的挖掘及新型药物的研发具有重要的临床意义。肌肉因子目前对骨骼的调控研究多集中在小鼠模型及体外实验,临床研究较少且存在一定程度的分歧,需进行临床相关研究。同时我们意识到,肌肉因子种类繁多,其相互之间是否存在交互调控关系及其对骨稳态的影响需在将来的研究中进一步阐明。

参 考 文 献

- Gries KJ, Zysik VS, Jobe TK, Griffin N, Leeds BP, Lowery JW. Muscle-derived factors influencing bone metabolism [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123:57-63.
- Lara-Castillo N, Johnson ML. Bone-Muscle mutual interactions [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(4): 408-421.
- Lee SJ, Lehar A, Rydzik R, et al. Functional replacement of myostatin with GDF-11 in the germline of mice [J]. *Skelet Muscle*, 2022, 12(1): 7.
- Suh J, Kim NK, Lee SH, et al. GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(9): 4910-4920.
- Julien A, Kanagalingam A, Martínez-Sarrà E, Megret J, Luka M, Ménager M, Relaix F, Colnot C. Direct contribution of skeletal muscle mesenchymal progenitors to bone repair [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2860.
- Esposito P, Verzola D, Picciotto D, et al. Myostatin/Activin-A signaling in the vessel wall and vascular calcification [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2070.
- Tang L, An S, Zhang Z, et al. MSTN is a key mediator for low-intensity pulsed ultrasound preventing bone loss in hindlimb-suspended rats [J]. *Bone*, 2021, 143: 115610.
- Mishra A, Kumar R, Mishra SN, et al. Differential expression of Non-Coding RNAs in stem cell development and therapeutics of bone disorders [J]. *Cells*, 2023, 12(8): 1159.
- Lee J, Tompkins Y, Kim DH, et al. The effects of myostatin mutation on the tibia bone quality in female Japanese quail before and after sexual maturation [J]. *Poult Sci*, 2023, 102(7): 102734.
- Ali D, Tencerova M, Figeac F, et al. The pathophysiology of osteoporosis in obesity and type 2 diabetes in aging women and men: The

- mechanisms and roles of increased bone marrow adiposity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 981487.
- 11 Yang M, Liu C, Jiang N, et al. Myostatin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1181913.
- 12 Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, et al. Impact of adipokines and myokines on fat browning [J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(2): 227-240.
- 13 Maak S, Norheim F, Drevon CA, Erickson HP. Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(4): 436-456.
- 14 Liu JR, Wang X, Fan DM, et al. Irisin as a predictor of bone metabolism in Han Chinese Young Men with pre-diabetic individuals [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 281.
- 15 Kan TY, He ZH, Du JK, et al. Irisin promotes fracture healing by improving osteogenesis and angiogenesis [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 37: 37-45.
- 16 Tsourdi E, Anastasilakis AD, Hofbauer LC, Rauner M, Lademann F. Irisin and Bone in Sickness and in Health: A Narrative Review of the Literature [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22): 6863.
- 17 Chen X, Sun K, Zhao S, et al. Irisin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by activating autophagy via the Wnt/ β -catenin signal pathway [J]. *Cytokine*, 2020, 136: 155292.
- 18 Estell EG, Le PT, Vegting Y, et al. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo [J]. *Elife*, 2020, 9: e58172.
- 19 Zhu BS, Wang B, Zhao C, et al. Irisin regulates cardiac responses to exercise in health and diseases: a narrative review [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(2): 430-442.
- 20 Zhu, X. Irisin deficiency disturbs bone metabolism [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 664-676.
- 21 Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1756-1768.
- 22 Hanwright PJ, Qiu C, Rath J, et al. Sustained IGF-1 delivery ameliorates effects of chronic denervation and improves functional recovery after peripheral nerve injury and repair [J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121244.
- 23 Zaidi M, Kim SM, Mathew M, et al. Bone circuitry and interorgan skeletal crosstalk [J]. *Elife*, 2023, 12: e83142.
- 24 Xu H, Wang WT, Liu X, et al. Targeting strategies for bone diseases: signaling pathways and clinical studies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 202.
- 25 Yan B, Zeng C, Chen Y, et al. Mechanical Stress-Induced IGF-1 facilitates col-I and col-III synthesis via the IGF-1R/AKT/mTORC1 signaling pathway [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 5553676.
- 26 Zhou A, Wu B, Yu H, et al. Current understanding of osteoimmunology in certain osteoimmune diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 698068.
- 27 Takayanagi H. Osteoimmunology - bidirectional dialogue and inevitable union of the fields of bone and immunity [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2020, 96(4): 159-169.
- 28 Miyagawa K, Ohata Y, Delgado-Calle J, et al. Osteoclast-derived IGF1 is required for pagetic lesion formation in vivo [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(6): 133113.
- 29 Clarke MS, Feedback DL. Mechanical load induces sarcoplasmic wounding and FGF release in differentiated human skeletal muscle cultures [J]. *FASEB J*, 1996, 10(4): 502-509.
- 30 Frein von Hövel F, Kefalakes E, Grothe C. What Can We Learn from FGF-2 Isoform-Specific Mouse Mutants? Differential Insights into FGF-2 Physiology In Vivo [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 390.
- 31 Zhao X, Erhardt S, Sung K, Wang J. FGF signaling in cranial suture development and related diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1112890.
- 32 Liang TZ, Li PF, Liang AJ, et al. Identifying the key genes regulating mesenchymal stem cells chondrogenic differentiation: an in vitro study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 985.
- 33 Ma MJ, Li HY, Wang P, et al. ATF6 aggravates angiogenesis-osteogenesis coupling during ankylosing spondylitis by mediating FGF2 expression in chondrocytes [J]. *iScience*, 2021, 24(7): 102791.
- 34 Hayes AJ, Whitelock J, Melrose J. Regulation of FGF-2, FGF-18 and transcription factor activity by perlecan in the maturational development of transitional rudiment and growth plate cartilages and in the maintenance of permanent cartilage homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 1934.
- 35 Kang SJ, Narazaki M, Metwally H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5): e20190347.
- 36 Zhang L, Sun Y. Muscle-Bone crosstalk in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 724911.
- 37 Yokota K, Sato K, Miyazaki T, et al. Characterization and function of tumor necrosis factor and interleukin-6-Induced osteoclasts in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(7): 1145-1154.
- 38 Li YD, Feng J, Song S, et al. gp130 controls cardiomyocyte proliferation and heart regeneration [J]. *Circulation*, 2020, 142(10): 967-982.
- 39 Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6 [J]. *Science*, 1992, 257(5066): 88-91.
- 40 Delgado-Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signaling cell [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1): 379-410.
- 41 Silva DA, Yu S, Ulge UY, et al. De novo design of potent and selective mimics of IL-2 and IL-15 [J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 186-191.
- 42 Wang QC, Hernández-Ochoa EO, Viswanathan MC, et al. CaMKII oxidation is a critical performance/disease trade-off acquired at the dawn of vertebrate evolution [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3175.
- 43 Wong L, McMahon LP. Crosstalk between bone and muscle in chronic kidney disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1146868.
- 44 Sellin ML, Klinder A, Bergschmidt P, et al. IL-6-induced response of human osteoblasts from patients with rheumatoid arthritis after inhibition of the signaling pathway [J]. *Clin Exp Med*, 2023, Online ahead of print.
- 45 Xiao SQ, Cheng M, Wang L, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Int Orthop*, 202, Online ahead of print.
- 46 Nulali JYA, Zhan M, Zhang KW, et al. Osteoglycin: an ECM factor regulating fibrosis and tumorigenesis [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1674.
- 47 Tanaka KI, Kanazawa I, Kaji H, et al. Association of osteoglycin and FAM5C with bone turnover markers, bone mineral density, and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus [J]. *Bone*, 2017, 95: 5-10.
- 48 Deckx S, Heggermont W, Carai P, et al. Osteoglycin prevents the development of age-related diastolic dysfunction during pressure overload by reducing cardiac fibrosis and inflammation [J]. *Matrix Biol*, 2018, 66: 110-124.

- 49 Umrath F, Pfeifer A, Cen W, et al. How osteogenic is dexamethasone?- effect of the corticosteroid on the osteogenesis,extracellular matrix,and secretion of osteoclastogenic factors of jaw periosteum-derived mesenchymal stem/stromal cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 953516.
- 50 Otero-Tarrazón A, Perelló-Amorós M, Jorge-Pedraza V, et al. Muscle regeneration in gilthead sea bream:Implications of endocrine and local regulatory factors and the crosstalk with bone [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1101356.
- 51 Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21: 55-70.
- 52 Abdelmagid SM, Barbe MF, Rico MC, et al. Osteoactivin, an anabolic factor that regulates osteoblast differentiation and function [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(13): 2334-2351.
- 53 Frara N, Abdelmagid SM, Sondag GR, et al. Transgenic expression of osteoactivin/gpnmh enhances bone formation in vivo and osteoprogenitor differentiation Ex vivo [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(1): 72-83.
- 54 Li J, Yang Q, Han L, et al. C2C12 mouse myoblasts damage induced by oxidative stress is alleviated by the antioxidant capacity of the active substance phloretin [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 541260.
- 55 Guo YS, Hao DJ, Hu HM. High doses of dexamethasone induce endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by promoting Calcium ion influx-dependent CHOP expression in osteoblasts [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(12): 7841-7851.
- 56 Sondag GR, Mbimba TS, Moussa FM, et al. Osteoactivin inhibition of osteoclastogenesis is mediated through CD44-ERK signaling [J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(9): e257.

(收稿日期:2023-01-25)

(本文编辑:吕红芝)

张鹏飞, 王雯. 肌肉因子对骨骼调控作用的研究进展 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2024, 10(6): 372-378.



中华医学会