

· 综述 ·

从内分泌角度谈骨骼和骨骼肌的相互作用

陈 畅 张子润 王姝懿 鲁艳芹*

山东省罕少见病重点实验室, 国家卫健委生物技术药物重点实验室, 生物医学科学学院(省医药生物技术研究中心), 山东第一医科大学(山东省医学科学学院)(山东 济南 250117)

【摘要】骨骼和骨骼肌作为一种内分泌器官, 可以分泌多种细胞因子。肌源性因子与骨衍生因子在骨骼肌相互作用中发挥重要功能。目前已发现的肌源性因子包括肌生长抑素、鸢尾素、胰岛素样生长因子、IL-6、IL-7、IL-15、成纤维生长因子2和 β 氨基异丁酸等。骨衍生因子包括成纤维因子23、前列腺素E2、转化生长因子 β 、骨钙素与硬化素等。骨骼和骨骼肌释放的细胞因子除了促进或抑制自身细胞的生长代谢以外, 还会对对方产生不同程度的效应。随着老龄化加重, 老年性疾病与日俱增, 以骨质疏松和肌少症为主的运动系统相关性疾病常并存发生, 而目前尚未有以骨骼和骨骼肌为共同靶点的靶向治疗方式, 因此研究骨骼和肌肉的相互作用关系可为以骨骼和骨骼肌为共同靶点的临床治疗提供思路。

【关键词】骨骼; 骨骼肌; 细胞因子; 靶向治疗

【中图分类号】R34

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.2.055

Skeletal Muscle-bone Interaction from the Perspective of Endocrinology

CHEN Chang, ZHANG Zi-jian, WANG Shu-yi, LU Yan-qin*

Key Laboratory for Biotech Drugs of the National Health Commission, Key Laboratory for Rare & Uncommon Diseases of Shandong Province, Biomedical Sciences College & Shandong Medicinal Biotechnology Centre, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, Shandong Province, China.

Abstract: As an endocrine organ, bone and skeletal muscle secrete a variety of cytokines. Myogenic factors and bone-derived factors play important functions in the interaction of skeletal muscle. The identified myogenic factors include myostatin, irisin, insulin-like growth factor, IL-6, IL-7, IL-15, fibroblast growth factor 2 and β -aminoisobutyric acid. Bone-derived factors include fibroblast factor 23, prostaglandin E2, transforming growth factor β , osteocalcin and sclerostin, etc. In addition to promoting or inhibiting the growth and metabolism of their own cells, the cytokines released by bones and skeletal muscle also have different degrees of effects on each other. With the aggravation of aging, senile diseases increase day by day. Motor system-related diseases mainly including osteoporosis and oligosarcopenia, they often occur side by side. However, there is currently no targeted therapy targeting both bone and skeletal muscle simultaneously. Therefore, further study of the interaction between bone and skeletal muscle provides effective ideas for clinical treatment for diseases affected with bone and skeletal muscle.

Keywords: Bone; Skeletal Muscle; Cytokines; Targeted Therapy

骨骼是哺乳动物的重要器官, 它参与维持身体的姿势和运动, 保护脆弱的内脏器官, 并且是造血和矿物质储存的场所^[1]。它作为一种内分泌器官又可以分泌多种细胞因子调控生命体的代谢过程。由于这些重要的功能, 骨骼的完整性和功能必须在整个生命周期中保持不变, 以适应身体多种生理和环境变化^[1]。骨骼肌与骨骼在解剖位置上相互依存, 骨骼为骨骼肌提供了一个附着部位, 骨骼肌对骨骼施加负荷, 两者在结构与功能上相互联系, 相辅相成, 存在交叉对话^[2-3]。骨骼肌和骨骼是运动系统不可分割的重要组成部分, 在支撑身体、完成运动、保护内脏器官及机体内环境稳态等方面发挥着重要的作用^[4]。近年来随着人口老龄化的加剧, 增龄性疾病的发生影响着人们的身心健康、生活质量以及国家经济发展。其中以骨密度降低为主的骨质疏松和进行性全身肌量减少等为主要症状的肌少症是严重影响老年人群的常见疾病^[5-6]。目前大多数对于骨质疏松和肌少症的治疗仅针对其中一种疾病, 而缺少针对骨骼肌和骨骼共同作

用靶点的新型药物^[7]。因此研究骨骼和骨骼肌的相互作用的关系可为解决上述问题提供有效思路。

1 骨质疏松和肌少症

骨质疏松是一种以骨更新增加和骨量减少为特征的慢性疾病, 伴有骨骼脆性, 导致骨折风险增加, 这是一个定义明确且日益严重的公共卫生问题^[8]。早在1997年中国老年人群中患有骨质疏松, 2010年占比达到8.2%。中国是世界上最大的发展中国家, 占全球人口总数的五分之一, 老年人口比例更高。由于老龄化的扩大, 预计到2050年, 全球老龄人口将会达到21亿, 我国老龄人口可能超过3亿, 骨质疏松患者将占全国老年人数的13.6%^[9-10]。

原发性肌少症是一种年龄相关综合征, 其特征为进行性和全身性骨骼肌质量和力量的丧失, 有导致身体残疾、生活质量差和死亡等不良后果的风险^[11-12]。随着年龄的增长, 骨骼肌的

【第一作者】陈 畅, 女, 在读研究生, 主要研究方向: 分子生物学。E-mail: chenchang021123@163.com

【通讯作者】鲁艳芹, 女, 研究员, 主要研究方向: 罕见骨病。E-mail: yqlu@sdfmu.edu.cn

质量和功能逐渐下降。分析肌力的年龄相关性变化是一种有用的测量肌肉质量的手段^[13]。

2 骨骼-肌肉相互作用关系

2009年, Binkey等首次提出肌少—骨质疏松症的概念, 即有骨质疏松症的骨密度(bone mass density, BMD)诊断或临床表现并伴有肌肉质量和(或)肌肉功能降低^[6]。新定义认识到骨骼肌减少症可能是急性或者是慢性的, 也可能是原发性或者继发性的。虽然尚未确立确切的因果关系, 但越来越多证据支持骨骼肌和骨骼之间存在交叉对话^[3]。骨质疏松和肌少症都是常见的年龄相关性疾病, 通常并存。在老龄化人口中, 这两种疾病的患病率预计在未来都将上升, 从而增加脆性骨折的风险, 而脆性骨折本身又与显著的骨质疏松发病率和死亡率相关^[14-15]。因此从超出力学角度探究骨骼和骨骼肌的相互关系, 是解决肌骨减少症的必要前提。

此外, 全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)为骨骼-肌肉之间的交叉对话提供了另一个证据的来源^[16]。甲基转移酶样21c(Mettl21c)基因是第一个经体外实验研究证实的骨肌多效性基因, Mettl21c基因在肌细胞的肌生成、钙稳态、骨细胞活力和抗细胞凋亡中发挥作用^[17]。骨细胞和骨骼肌细胞中的这些变化可以通过Mettl21c调节NF- κ B信号通路来实现, 该通路是骨形成的最重要的信号系统之一, 其激活会导致骨骼肌丢失^[17]。多效性基因的存在, 从遗传学角度指出骨质疏松和骨骼肌减少症可能同时存在, 因此为靶向治疗肌骨减少症提供了靶向位点^[3]。

3 骨骼和骨骼肌的调控

骨骼和骨骼肌除了起支持和保护作用外, 两者还都具有内分泌作用。肌肉中分泌的生物活性因子经突触小泡释放作用于骨组织, 并对骨代谢产生影响; 骨骼肌中分泌的信号因子可以通过旁分泌的形式直接作用于骨骼, 同时也可由内分泌功能发挥作用对肌肉产生影响^[18]。目前已发现的肌源性因子如肌生长抑素、白介素-6(interleukin -6, IL-6)、白介素-7(interleukin -7, IL-7)、白介素15(interleukin -15, IL-15)、成纤维生长因子2等以及骨衍生因子如转化生长因子 β 、骨钙素、硬化素等在骨肌交叉对话中发挥重要作用^[3,19]。

3.1 肌源性因子

3.1.1 肌生长抑素 肌生长抑素又称生长发育因子-8(growth differentiation factor 8, GDF-8)是第一个被发现的肌源性因子, 由成熟肌肉细胞分泌^[19-20]。GDF-8是肌细胞生长和分化的负调节因子, 在骨折区域高表达。它影响骨折愈合早期阶段的软骨质成骨过程, 对骨重塑也产生负面调控效应, 驱动骨骼的分解代谢、再吸收状态, 伴随破骨细胞的生成增加, 并限制骨形成^[21-22]。GDF-8通过激活Smad和丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 抑制Wnt/ β -catenin通路, 协同调节骨骼肌和骨生长的代谢^[22]。在GDF-8敲除的小鼠中观察到骨骼肌细胞的显著肥大并伴有骨密度的增加^[19, 23-24]。这无疑为GDF-8共同调节骨骼肌和骨骼提供了实验支持, 因此肌生长抑素的异常表达可以作为

骨肌减少症的生物标志因子。

3.1.2 成纤维生长因子-2 成纤维生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)是一种在肌肉损伤过程中释放的肌因子^[25]。它在骨形成和肌细胞分化中起正向调控作用。在FGF-2敲除的小鼠中发现FGF-2通过调节Wnt/ β -catenin信号通路刺激成骨细胞的分化和骨形成^[26]。经FGF-2类药物短暂治疗的患者中骨形成蛋白(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)表达显著增加^[27]。FGF-2基因敲除小鼠和野生型小鼠相比, 敲除型小鼠的步态发生异常, 并且肌肉质量减退, 肌细胞生成较少^[28]。FGF-2基因的表达可以导致小鼠C2C12成肌细胞中肌生长抑素mRNA表达水平降低^[29]。

3.1.3 白介素 白介素(interleukins, IL)在免疫细胞的激活、分化以及增殖、成熟、迁移和黏附中发挥重要作用^[30]。现在发现这种免疫相关因子在骨骼和肌肉的增殖、分化过程中也发挥着重要作用。IL-15可以通过JAK-STAT途径刺激FAPs的增殖, 促进肌细胞的再生^[31]。对结肠癌小鼠用IL-4治疗发现小鼠存活时间延长并通过增加蛋白质的合成挽救了肌肉质量, 促进肌生成^[32]。IL-6可通过与IL-6受体结合并与跨膜gp130蛋白相互作用, 启动对骨骼肌细胞内的信号传导。研究发现IL-6水平增高可以降低肌肉线粒体的含量和功能, 增加骨骼肌疲劳^[33]。近年来还发现靶向抑制IL-6不仅可以抑制骨和关节破坏, 还可以导致骨的修复^[34]。IL-37在骨稳态维持中也起重要作用。IL-37可直接或间接抑制破骨细胞的产生, 促进骨髓间充质干细胞的成骨分化, 抑制骨丢失^[35]。因此IL-37在骨代谢方面的生物学功能, 可作为炎症性骨病和炎症条件下骨丢失的新靶点^[35]。

3.2 骨源性因子

3.2.1 骨钙素 骨钙素(osteocalcin, OC)是骨中最丰富的非胶原蛋白, 在成骨细胞中表达^[36]。在骨钙素缺乏的小鼠体内发现骨形成量多于野生型小鼠, 证明骨钙素抑制骨的形成^[37]。在骨钙素缺乏的小鼠中发现骨钙素并不参与骨形成和骨数量的调节, 而是通过排列平行于胶原纤维的生物磷灰石来调节骨质量^[36, 38]。骨钙素可以作为一种激素发挥作用, 它通过激活G蛋白偶联受体GPRC6A, 直接调节肝脏、肌肉和脂肪的代谢, 并且刺激代谢调节激素的释放, 包括胰岛素、成纤维生长因子等^[39]。通过促进肌源性因子成纤维生长因子的释放, 骨钙素亦可以间接调节肌肉和骨骼的增殖、分化^[39]。羧基化不足全骨钙素(uncarboxylated osteocalcin, ucOC)通过顺序激活PI3K/Akt和p38MAPK通路诱导C2C12成肌细胞增殖, 此外ucOC还通过参与GPRC6A-ERK1/2信号传导机制增强成肌分化^[19, 40]。最新发现骨钙素还能通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor 37, GPR37)调节中枢神经系统少突胶质细胞分化和髓鞘化, 为骨钙素作为外周潜在靶点治疗中枢髓鞘病提供了实验依据^[41]。综上所述, 这些发现都强烈显示骨钙素在骨到肌肉甚至到神经的生化信号传导中起着重要作用^[19]。

3.2.2 转化生长因子 β 骨髓间充质干细胞是骨髓组织中的一类多功能干细胞, 是成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞的共同祖细胞^[42]。转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β)诱导骨髓间充质干细胞迁移和动员, 以维持骨重塑过

程中的骨稳态,促进周围组织的修复^[43]。TGF- β 会引起和促进小鼠获得性异位骨化,钙化的软骨和新形成的破骨细胞导致异位骨化微环境中招募间充质干细胞的TGF- β 活性增高,而系统性注射TGF- β 抗体可以减弱异位骨的形成,提示TGF- β 可能是异位骨化的治疗靶点^[44]。同时TGF- β 对骨骼肌的分化也有一定影响。SPARCL1是一种细胞外基质蛋白,与小鼠肌肉的损伤修复有关。SPARCL1通过调节BMP/TGF- β 信号通路与骨形态发生蛋白7(bone morphogenetic protein 7, BMP7)结合,该通路可以促进C2C12成肌细胞的分化^[45-46]。另外,骨源性的TGF- β 通过增加肌肉的氧化应激和钙处理不当会导致溶骨癌的肌无力^[19,47]。

3.2.3 硬化素 硬化素(sclerostin, SOST)是经典Wnt信号通路的天然抑制剂,抑制骨形成^[48]。据报道,破骨细胞分泌的白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)抑制硬化素的表达,促进骨形成^[49]。在许多以骨为靶点的癌症中,对硬化素的药理学抑制可有效预防骨丢失和保持骨密度,而对肿瘤生长无明显影响^[50]。硬化素正在成为一个有价值的目标,以防止骨破坏伴随癌细胞在骨中的生长^[50]。因此将抗硬化素治疗与肿瘤靶向药物相结合,以实现有益的骨骼结局和抑制肿瘤进展^[50]。硬化素通过抑制Wnt3a的表达调节C2C12成肌细胞分化,这也提示骨源性分泌因子同时也调控成肌细胞的增殖分化^[51]。

4 讨论

除了骨骼和肌肉释放的细胞因子外,一些年龄、营养、昼夜节律、神经网络系统等因素也影响骨肌交叉对话^[19]。在机体内存在多种调控骨形成和成肌分化的信号通路,Wnt/ β -catenin经典信号通路是在成骨过程中最常见的信号通路,除此之外还有非经典途径JAK/STAT、BMP/Smads与Hedgehog信号通路等^[52-54]。细胞内的信号通路具有级联放大的作用特点,任何一种相关蛋白的突变或者被抑制都会导致骨骼形成障碍或肌细胞无法分化,因此聚焦于骨肌信号通路可为骨肌减少症提供治疗靶点^[18]。

近年来,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)成为修复骨骼的热点。BMSCs是多能干细胞,具有分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等多种细胞的潜能,并且具有再生组织损伤的潜能^[55]。多种动物模型研究表明,将BMSCs移植到损伤部位可增加体内骨、软骨、肌腱的再生潜能^[56]。因此BMSCs是组织工程修复的理想材料^[57]。Zhiwen Luo等人通过向发生肌肉挫伤的小鼠体内注射源于BMSCs的外分泌体发现肌肉再生增加,减轻了小鼠的肌肉挫伤,促进肌肉的愈合^[58]。同时也有研究发现BMSCs的提取物或者分泌物也有用于治疗骨质疏松或其他疾病的可行性^[42]。BMSCs的外泌体可以通过介导microRNA-34c/SATB2轴缓解骨质疏松,也可以通过MAPK途径促进成骨细胞增殖来改善骨质疏松^[59-60]。因此BMSCs移植有望增加成骨细胞分化和阻断破骨细胞活化,重新平衡骨形成和吸收,缓解骨质疏松^[61]。

此外,微生物菌群也有可能作为骨骼和肌肉相关疾病的治

疗方式。肠道微生物可以通过影响宿主代谢、免疫力和内分泌环境来调节骨代谢,影响骨稳态^[62]。研究发现补充植物乳杆菌TWK10可以改善小鼠的运动表现,增强肌肉质量^[63]。因此,微生物菌群也为骨骼和骨骼肌并存的疾病提供了共同靶向治疗的新思路^[62]。

5 结论与展望

骨骼和骨骼肌除了具有力学上支持和依附关系外,又都可以作为内分泌器官分泌多种细胞因子共同调节骨骼和肌肉的增殖、分化等。大多数骨骼和骨骼肌类疾病并非单独出现而总同时发生,如骨肌减少症。而目前补充维生素-D是预防疾病发生的有效措施,但目前临床上尚未有同时作用于骨骼和肌肉的靶点治疗方式,也尚未发现与骨肌减少症相关的明确的生物标志物。因此,研究肌肉和骨骼的相互作用关系,可为寻找共同靶点治疗提供思路。

参考文献

- [1]Greminger VL,Phillips CL.Impact of intrinsic muscle weakness on muscle-bone crosstalk in osteogenesis imperfecta[J].Int J Mol Sci,2021,22.
- [2]沈耿杨,黄璇,尚奇,等.基于“骨肉不相亲”理论探讨骨骼肌源性外泌体在老年性骨质疏松中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2020,26:1700-1703.
- [3]Lara-Castillo N,Johnson ML.Bone-muscle mutual interactions[J].Curr Osteoporos Rep,2020,18:408-421.
- [4]周冰娜,李梅.肌源性因子调控骨代谢的研究进展[J].基础医学与临床,2021,41:1809-1812.
- [5]王永莉.肌少症与骨质疏松[In].2019楚天骨科高峰论坛暨第二十六届中国中西医结合骨伤科学术年会:2019,中国湖北武汉,2019:263-264.
- [6]娄义姣,王安素,马炎,等.骨质疏松症与肌少症相关性研究进展[J].护理研究,2021,35:3251-3257.
- [7]蔡苗苗,高艳虹.肌少-骨质疏松症的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41:678-683.
- [8]Arceo-Mendoza RM,Camacho PM.Postmenopausal osteoporosis:latest guidelines[J].Endocrinol Metab Clin North Am,2021,50:167-178.
- [9]Liu ZH,Zhao YL,Ding GZ,et al.Epidemiology of primary osteoporosis in China.Osteoporosis international,1997,7 Suppl 3:S84-87.
- [10]Yu F,Xia W.The epidemiology of osteoporosis,associated fragility fractures,and management gap in China[J].Arch Osteoporos,2019,14:32.
- [11]Nascimento CM,Ingles M,Salvador-Pascual A,et al.Sarcopenia,frailty and their prevention by exercise[J].Free Radic Biol Med,2019,132:42-49.
- [12]Cruz-Jentoft AJ,Baeyens JP,Bauer JM,et al.Sarcopenia:European consensus on definition and diagnosis:report of the European working group on sarcopenia in older people[J].Age Ageing 2010,39:412-423.
- [13]Chiles Shaffer N,Fabbi E,Ferrucci L,et al.Muscle quality,strength,and lower extremity physical performance in the baltimore longitudinal study of aging[J].The Journal of Frailty & Aging,2017,6:183-187.
- [14]Clynes MA,Gregson CL,Bruyere O,et al.Osteosarcopenia:where osteoporosis and sarcopenia collide[J].Rheumatology (Oxford),2021,60:529-537.
- [15]Edwards MH,Dennison EM,Aihie Sayer A,et al.Osteoporosis and sarcopenia in older age[J].Bone,2015,80:126-130.
- [16]Trajanoska K,Rivadeneira F,Kiel DP,et al.Genetics of Bone and muscle interactions in humans[J].Curr Osteoporos Rep,2019,17:86-95.
- [17]Huang J,Hsu YH,Mo C,et al.METTL21C is a potential pleiotropic gene for osteoporosis and sarcopenia acting through the modulation of the NF-kappaB signaling pathway[J].Bone Miner Res,2014,29:1531-1540.
- [18]曾炳瑜,陈祥和,刘波,等.运动如何调控“肌-骨” Crosstalk分泌相关因子表达介导2型糖尿病的骨代谢[J].中国组织工程研究,2022,26:289-295.
- [19]Li G,Zhang L,Wang D,et al.Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis[J].Cell Biochem,2019,120:14262-14273.
- [20]Bataille S,Chauveau P,Fouque D,et al.Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease[J].Nephrology,dialysis,transplantation,2021,36:1986-1993.

- [21] Kirk B, Feehan J, Lombardi G, et al. Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18: 388–400.
- [22] Cui Y, Yi Q, Sun W, et al. Molecular basis and therapeutic potential of myostatin on bone formation and metabolism in orthopedic disease [J]. *Biofactors*, 2020.
- [23] Kuriyama N, Ozaki E, Koyama T, et al. Evaluation of myostatin as a possible regulator and marker of skeletal muscle-cortical bone interaction in adults [J]. *Bone Miner Metab*, 2021, 39: 404–415.
- [24] Siriatt V, Platt L, Salerno MS, et al. Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia [J]. *Cell Physiol*, 2006, 209: 866–873.
- [25] Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2011, 39: 43–47.
- [26] Fei Y, Xiao L, Doetschman T, et al. Fibroblast growth factor 2 stimulation of osteoblast differentiation and bone formation is mediated by modulation of the Wnt signaling pathway [J]. *Biol Chem*, 2011, 286: 40575–40583.
- [27] Adhikary S, Choudhary D, Tripathi AK, et al. FGF-2 targets sclerostin in bone and myostatin in skeletal muscle to mitigate the deleterious effects of glucocorticoid on musculoskeletal degradation [J]. *Life Sci*, 2019, 229: 261–276.
- [28] Homer-Bouthiette C, Xiao L, Hurley MM. Gait disturbances and muscle dysfunction in fibroblast growth factor 2 knockout mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 11005.
- [29] Liu HZ, Li Q, Yang XY, et al. Expression of basic fibroblast growth factor results in the decrease of myostatin mRNA in murine C2C12 myoblasts [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2006, 38: 697–703.
- [30] Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin [In]. *StatPearls*. edn. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. 2022.
- [31] Kang X, Yang MY, Shi YX, et al. Interleukin-15 facilitates muscle regeneration through modulation of fibro/adipogenic progenitors [J]. *Cell Communication and Signaling : CCS* 2018, 16: 42.
- [32] Costamagna D, Duellen R, Penna F, et al. Interleukin-4 administration improves muscle function, adult myogenesis, and lifespan of colon carcinoma-bearing mice [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020, 11: 783–801.
- [33] VanderVeen BN, Fix DK, Montalvo RN, et al. The regulation of skeletal muscle fatigability and mitochondrial function by chronically elevated interleukin-6 [J]. *Experimental Physiology*, 2019, 104: 385–397.
- [34] Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2021, 20: 102884.
- [35] Wu P, Zhou J, Wu Y, Zhao L. The emerging role of Interleukin 37 in bone homeostasis and inflammatory bone diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107803.
- [36] Komori T. Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21.
- [37] Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice [J]. *Nature*, 1996, 382: 448–452.
- [38] Komori T. What is the function of osteocalcin? [J]. *Oral Biosci*, 2020, 62: 223–227.
- [39] Pi M, Nishimoto SK, Darryl Quarles L. Explaining divergent observations regarding osteocalcin/GPRC6A endocrine signaling [J]. *Endocrinology*, 2021, 162.
- [40] Liu S, Gao F, Wen L, et al. Osteocalcin induces proliferation via positive activation of the PI3K/Akt, P38 MAPK pathways and promotes differentiation through activation of the GPRC6A-ERK1/2 Pathway in C2C12 Myoblast Cells [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 43: 1100–1112.
- [41] Yang HJ, Vainshtein A, Maik-Rachline G, et al. G protein-coupled receptor 37 is a negative regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10884.
- [42] 张纯希, 李想, 周钰翔, 等. 骨骼微环境中谁决定间充质干细胞的分化命运 [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 25.
- [43] Dubon MJ, Yu J, Choi S, et al. Transforming growth factor beta induces bone marrow mesenchymal stem cell migration via noncanonical signals and N-cadherin [J]. *Cell Physiol*, 2018, 233: 201–213.
- [44] Wang X, Li F, Xie L, et al. Inhibition of overactive TGF-beta attenuates progression of heterotopic ossification in mice [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 551.
- [45] Wang Y, Liu S, Yan Y, et al. SPARCL1 promotes C2C12 cell differentiation via BMP7-mediated BMP/TGF-beta cell signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 852.
- [46] Cho WJ, Kim EJ, Lee SJ, et al. Involvement of SPARC in in vitro differentiation of skeletal myoblasts [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 271: 630–634.
- [47] Allen DL, Cleary AS, Speaker KJ, et al. Myostatin, activin receptor IIb, and follistatin-like-3 gene expression are altered in adipose tissue and skeletal muscle of obese mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294: E918–927.
- [48] Koide M, Kobayashi Y. Regulatory mechanisms of sclerostin expression during bone remodeling [J]. *Bone Miner Metab*, 2019, 37: 9–17.
- [49] Koide M, Yamashita T, Murakami K, et al. Sclerostin expression in trabecular bone is downregulated by osteoclasts [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 13751.
- [50] McDonald MM, Delgado-Calle J. Sclerostin: an emerging target for the treatment of cancer-induced bone disease [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15: 532–541.
- [51] Huang J, Romero-Suarez S, Lara N, et al. Crosstalk between MLO-Y4 osteocytes and C2C12 muscle cells is mediated by the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *BMR Plus*, 2017, 1: 86–100.
- [52] Sanpaolo ER, Rotondo C, Cici D, et al. JAK/STAT pathway and molecular mechanism in bone remodeling [J]. *Molecular Biology Reports*, 2020, 47: 9087–9096.
- [53] Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt Signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20.
- [54] 丁祎, 崔宇, 张令强. 调控骨骼形成的信号通路 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37: 428–436.
- [55] Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views [J]. *Stem Cells*, 2007, 25: 2896–2902.
- [56] Yokoya S, Mochizuki Y, Natsu K, et al. Rotator cuff regeneration using a bioabsorbable material with bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model [J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40: 1259–1268.
- [57] Huang Y, He B, Wang L, Yuan B, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing by promoting angiogenesis and regulating M1 macrophages in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 496.
- [58] Luo Z, Lin J, Sun Y, et al. Bone Marrow Stromal Cell-Derived Exosomes Promote Muscle Healing Following Contusion Through Macrophage Polarization [J]. *Stem Cells and Development*, 2021, 30: 135–148.
- [59] Yang X, Yang J, Lei P, et al. LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis [J]. *Aging*, 2019, 11: 8777–8791.
- [60] Zhao P, Xiao L, Peng J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via MAPK pathway [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018, 22: 3962–3970.
- [61] Jiang Y, Zhang P, Zhang X, et al. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54: e12956.
- [62] 王钢, 田杰祥, 周孟茹, 等. 从骨免疫学到骨微生物学: 肠道微生物如何调节骨骼 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27: 1523–1528.
- [63] Chen YM, Wei L, Chiu YS, et al. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice [J]. *Nutrients*, 2016, 8: 205.

(收稿日期: 2024-02-12)

(校对编辑: 赵望淇)