

骨形态发生蛋白介导的 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径对骨质疏松症的潜在调节作用研究进展

王玉洁¹, 安方玉^{1,2}, 颜春鲁^{1,2,3*}, 宋佳怡¹, 常伟荣¹, 张捷¹, 肖志攀¹, 高鹏¹, 李仲藻¹(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 兰州 730000; 3. 甘肃省中医药研究中心, 兰州 730000)

摘要: 糖皮质激素长期使用、雌激素减少、继发性甲状旁腺功能亢进、骨组织微环境改变等多种因素均可诱发骨质疏松症。骨代谢失衡(成骨-成脂失衡)是骨质疏松症发病的关键机制, 而骨髓间充质干细胞分化为脂肪细胞增加和成骨细胞减少是导致骨质疏松症成骨-成脂失衡的核心。骨形态发生蛋白(bone morphogenesis protein, BMP)则是调控骨质疏松症成骨-成脂平衡的关键蛋白, 而这一调控作用又是通过 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径来实现的。本文重点介绍了 BMP 介导的 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径, 并详细介绍了 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 通过上述途径参与骨质疏松症成骨、成脂代谢调控的可能机制, 以期临床抗骨质疏松症药物有效靶点的筛选提供新思路。

关键词: 骨质疏松症; 骨形态发生蛋白; 成骨分化; 成脂分化

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)02-0277-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231899

引用本文: 王玉洁, 安方玉, 颜春鲁, 等. 骨形态发生蛋白介导的 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径对骨质疏松症的潜在调节作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(2): 277-286.

Research Progress of Potential Regulatory Effects on Osteoporosis by BMP-mediated Smad Dependent and Smad Independent Pathways

WANG Yujie¹, AN Fangyu^{1,2}, YAN Chunlu^{1,2,3*}, SONG Jiayi¹, CHANG Weirong¹, ZHANG Jie¹, XIAO Zhipan¹, GAO Peng¹, LI Zhonghong¹(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Key Laboratory of Molecular Medicine and Chinese Medicine Prevention and Treatment of Major Diseases in Gansu Universities, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Provincial Research Center of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Osteoporosis can be induced by various factors including prolonged glucocorticoid usage, diminished estrogen levels, secondary hyperparathyroidism, and alterations in the microenvironment of bone tissue. The bone metabolism imbalance(osteogenic-lipogenic imbalance) plays a crucial role in the development of osteoporosis. This imbalance is primarily driven by an increase in the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into adipocytes and a decrease in their differentiation into osteoblasts, thus forming the core of the osteogenic-lipogenic imbalance observed in osteoporosis. The bone morphogenesis protein(BMP) plays a crucial role in the regulation of the osteogenic-lipid balance in osteoporosis. This regulatory function is accomplished through both the Smad-dependent and Smad-independent pathways. This review centers on the Smad-dependent and Smad-independent pathways facilitated by BMP, offering a comprehensive overview of the potential mechanisms through which BMP-2, 4, 6, 7, and 9 contribute to the regulation of osteogenesis and lipid metabolism in osteoporosis via these pathways. In order to present novel insights for the identification of efficacious targets for clinical anti-osteoporosis medications.

KEYWORDS: osteoporosis; bone morphogenesis protein; osteogenic differentiation; adipogenic differentiation

骨质疏松症是一种全身性代谢性骨病, 在中老年人群中多发, 其具有发病率高、致残率高、医疗费用高等特点, 且存在病程长、治疗周期长、疗效较差等缺陷。根据调查发现, 绝经后妇女骨质疏松症患者人数约占该人群总人数的 50%, 且随着人口老龄化人数的不断增长, 绝经后

妇女骨质疏松症患者人数将会逐年递增^[1]。同时该调查也发现, 骨质疏松症患者的骨折风险高达 40%^[1]。另有研究也进一步证实, 这种骨折风险的发生率女性是男性的 3 倍, 且女性绝经后骨质疏松症骨折的治疗费用占骨折总成本的 76%^[2]。骨质疏松症严重影响了患者的生活质量, 给社会和家

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060872); 甘肃省自然科学基金项目(21JR11RA138); 兰州市科技计划项目资助(2022-3-22); 甘肃省“双一流”科研重点项目(GSSYLXM-05); 甘肃省高等学校创新基金项目(2022A-072); 甘肃省中医药管理局项目(GZKP-2023-39)

作者简介: 王玉洁, 女, 硕士 E-mail: 1363064774@qq.com *通信作者: 颜春鲁, 男, 博士, 教授 E-mail: yanchl1979@126.com

庭带来沉重的负担。研究已证实,衰老、雌激素分泌减少、骨代谢失衡(成骨-成脂的失衡)等多种因素与骨质疏松症的发生密切相关^[3]。

成骨和成脂失衡在骨质疏松症的发病过程中尤为重要,近年来,许多研究发现^[4],骨质疏松症的发病原因是骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)分化为成骨细胞的能力下降,分化为脂肪细胞的能力增加,进而导致骨形成减少与骨髓脂肪堆积。在 BMSCs 分化为成骨细胞和脂肪细胞的过程中,有多种蛋白参与,包括骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、Wnt、Hedgehgs、Notch 等^[4-5]。其中, BMP 是骨质疏松症中调控成骨-成脂的关键蛋白。研究已证实, BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 主要通过 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径来调控 BMSCs 向成骨和成脂分化^[6],进一步维持成骨-成脂平衡,从而在预防骨质疏松症发病过程中发挥重要作用。本文主要总结了 BMP 对 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径的调控机制及 BMP 家族中 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 通过 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径在 BMSCs 分化为成骨细胞和脂肪细胞过程中的调控机制,以期为骨质疏松症的临床治疗提供新的帮助。

1 BMSCs 的骨脂分化过程

BMSCs 作为一种最早在人类和其他哺乳动物的骨髓中被发现的非造血干细胞群,具有多向分化潜能。研究已经证实,在体外特定的诱导条件下, BMSCs 可以分化成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、神经细胞、肝细胞、肌细胞、成纤维细胞等^[7]。也有相关研究表明,在 BMSCs 分化为成骨细胞和脂肪细胞的过程中,有多种蛋白参与,包括 BMP、Wnt、Hedgehgs、Notch 等^[4-5]。同时,许多调控因素也影响着 BMSCs 分化为成骨细胞的过程^[8],比如骨基质来源的转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)、BMP-2、BMP-4、BMP-7、Notch 和白血病抑制因子、IL-6 家族成员等,还有许多激素,包括胰岛素样生长因子 1、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、甲状旁腺素相关肽、1,25-二羟维生素 D₃、瘦素、糖皮质激素等。与此同时, BMSCs 在分化为脂肪细胞的过程中也有许多调控因素,包括过氧化物酶体增殖激活受体 γ (Peroxisome proliferator

activated receptor γ , PPAR γ)^[9]、CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α)^[10]。也有相关研究发现, RNA 结合蛋白 Musashi2(Msi2)^[11]、A 类清道夫受体 3 蛋白(Scavenger receptor class A member 3, Scara3)^[12]、miR-149-3p^[13] 和 mTOR 相互作用蛋白(Deptor)^[14] 在 BMSCs 分化为成骨-成脂中起双向调控作用。Suo 等^[11]发现, BMSCs 分化为成骨细胞和脂肪细胞过程中, Msi2 的 mRNA 和蛋白质水平下降, C/EBP α 、PPAR γ 等脂肪细胞标志物的表达水平升高,表明 BMSCs 分化为脂肪细胞。相反, Msi2 的 mRNA 和蛋白质水平升高,成骨细胞标志物,如 Runt 相关转录因子 2(Runt related transcription factor 2, Runx2)、Sp7 转录因子(Osterix)等表达水平增加,表明 BMSCs 有效分化为成骨细胞。Chen 等^[12]发现, Scara3 缺乏抑制 BMSCs 分化为成骨细胞,增强脂肪细胞分化。然而, Scara3 的过表达,促进了 BMSCs 的成骨分化并抑制了成脂分化。Li 等^[13]研究发现, miR-149-3p 在 BMSCs 的成脂和成骨分化中起双向作用, miR-149-3p 的过表达抑制了 BMSCs 的成脂分化,促进成骨分化。但是,敲低 miR-149-3p 促进 BMSCs 的脂肪生成,降低了成骨分化。同时研究发现^[14], Deptor 也参与了骨质疏松症的骨脂失衡。Deptor 在 BMSCs 成骨与成脂分化过程中表现出相反的变化, Deptor 在 BMSCs 成脂分化过程中上调,但在 BMSCs 的成骨分化过程中下调。综上, Msi2、Scara3 和 miR-149-3p 过表达会促进 BMSCs 分化为成骨细胞,相反, Msi2、Scara3 和 miR-149-3p 的缺乏则会促进 BMSCs 分化为脂肪细胞。Deptor 上调促进 BMSCs 分化为脂肪细胞,下调促进成骨细胞分化。说明 BMSCs 在分化成骨细胞与脂肪细胞之间可能存在着复杂的网络调控。

2 脂肪细胞与成骨细胞间的相互影响

在 BMSCs 分化过程中,许多因子在 BMSCs 分化为脂肪细胞或者成骨细胞中发挥不同作用,如骨髓脂肪细胞分泌大量趋化蛋白,这种脂肪因子促进 BMSCs 脂肪生成,同时抑制成骨细胞生成。而骨质疏松症的发病原因主要是由于 BMSCs 分化为成骨细胞的能力下降,分化为脂肪细胞的能力增加所导致的骨-脂代谢失衡。在生理条件下,骨骼生长和发育过程中伴随脂肪细胞的适量堆积可以对骨骼产生积极作用,但是当这种

脂肪堆积超出适量范围的时候,会导致骨骼孔隙率增加和结构支撑力降低^[15],对骨骼产生严重危害,最终导致骨质疏松症的发生,同时会增加发生骨折的风险。因此,骨-脂代谢平衡在维持机体骨重塑中发挥重要作用。而 BMSCs 在调控骨-脂代谢平衡方面尤为关键。研究证实, BMSCs 分化为成骨细胞的关键调控分子为 Runx2,分化为脂肪细胞的关键调控分子为 PPAR γ ^[16]。Runx 基因由一个 Runt 结构域(DNA 结合结构域)组成,Runx 蛋白在体外形成具有核心结合因子 β /Polyma 增强子结合蛋白 2 β 的异二聚体。Runx2 转录因子是骨形成和 BMSCs 成骨分化的重要调节因子^[17-18]。PPAR γ 不仅是调节脂肪细胞分化的关键转录因子,还在葡萄糖代谢和能量平衡中发挥调节作用^[19]。通常认为通过靶向 PPAR γ 阻断骨髓脂肪细胞分化途径会迫使 BMSCs 进入成骨细胞生成途径,从而增加骨量。在 BMSCs 转化为脂肪细胞和成骨细胞过程中,存在竞争和相互控制的关系,一个谱系的分化诱导因子通常会抑制另一个谱系的分化^[20],比如诱导 Runx2 促进成骨细胞产生同时抑制脂肪细胞分化^[21],PPAR γ 的缺失不能诱导骨髓脂肪生成反而促进成骨细胞生成^[22]。因此,调节成骨-成脂分化平衡是预防骨质疏松症发生的关键。

3 BMP

BMP 是属于 TGF- β 超家族的多种生长因子,是参与细胞增殖、细胞分化和骨形态发生等生物过程的关键调节剂^[23]。在软骨内骨化过程中,BMP 与 TGF- β 受体 I 结合能够激活 TGF- β 激活激酶 1(TGF-activated kinase1, TAK1),导致经典信号通路中的 Smad1/5/8 磷酸化,磷酸化的 Smad1/5/8 与共激活因子 Smad4 结合并易位到细胞核,进而促进下游成骨关键基因(如 Runx2 等)的转录^[24]。BMP 也可激活非经典信号通路中的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),特异性磷酸化 p38,引起其核定位和促进核 Runx2 基因的转录,进一步促进间充质祖细胞向成骨细胞分化^[25-26]。在 BMP 介导的 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径发挥调控作用中,BMP 蛋白与 I 型和 II 型 2 种不同受体结合来触发下游信号传导^[18]。其中 I 型受体包括激活素受体样激酶(activin receptor-like kinase, ALK)-2、ALK-3(也称为 BMPRI-IA)和 ALK-6(BMPRI-IB)。II 型受

体包括 BMPRII 型受体、激活素 II 型受体和激活素 IIB 型受体。BMPRII 与 BMP 配体结合,先将自身磷酸化,然后将 BMP、BMPRII 和 BMPRI 形成异四聚体中的 BMPRI 磷酸化^[27]。磷酸化的 BMPRI 可激活 Smad 依赖途径:磷酸化的 BMPRI 启动 Smad(包括 Smad1/5/8)C 末端 SSXS 基序的磷酸化反应,磷酸化的 Smad1, 5 和 8 进一步与 Smad4 形成复合物,转位至细胞核,通过与转录因子和转录共激活因子的相互作用来调节靶基因的转录^[28-29],见图 1。磷酸化的 BMPRI 也可激活 Smad 非依赖途径(MAPK 通路):BMPRI 可与人 X 染色体连锁的凋亡抑制蛋白、TAK1-TAB1 结合形成复合物,从而激活 TAK1 的磷酸化反应,磷酸化的 TAK1 激活下游的 p38、细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular signal-related kinases 1 and 2, ERK1/2)和 C-Jun 氨基末端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)等^[30-32],通过与转录因子和转录共激活因子的相互作用来调节靶基因的转录,见图 1。

4 BMP 通过介导 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径对 BMSCs 成骨和成脂分化的影响

BMP 在 BMSCs 分化为成骨细胞和脂肪细胞过程中起重要作用,通过 Smad 依赖和 Smad 非依赖途径,激活下游靶点,促进 BMSCs 向成骨细胞和脂肪细胞的分化,本文重点总结了 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 通过 2 条途径向成骨和成脂的分化。

4.1 BMP 通过介导 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径对 BMSCs 成骨分化的影响

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)分化为成骨细胞,是骨骼的主要构成成分,主要参与骨形成,包括细胞外基质的合成、沉积和矿化。已经证明依赖于 Runx2 和 Osterix 这 2 个转录调节因子主要参与 BMSCs 的成骨细胞分化^[8],其中 Runx2 是 Osterix 上游的主要调节靶点。Runx2 促进 MSC 分化为成骨细胞谱系,同时抑制分化为脂肪细胞和软骨细胞谱系^[33]。研究也发现,BMP 通过介导 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径中的关键分子 Runx2 和 Osterix 来发挥 BMSCs 定向分化为成骨细胞的作用^[34]。在 BMSCs 中,BMP 作为成骨发生的最重要的因子之一,目前已发现 20 多种 BMP 分子^[35]。其中 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 等多种 BMPs 在体内外均能促进 MSCs 向成骨细胞分

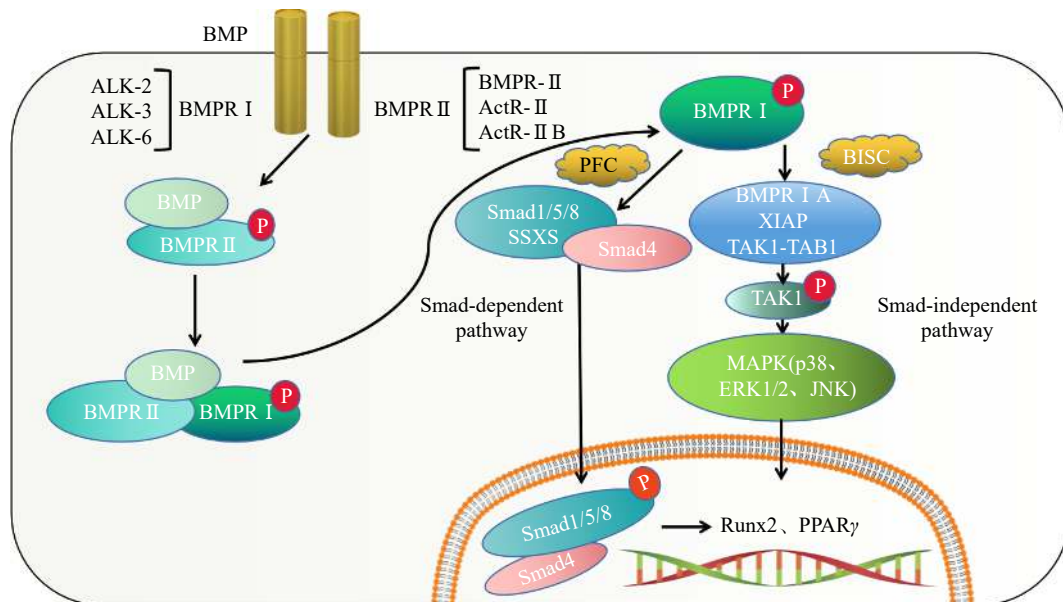


图1 BMP对Smad依赖途径和Smad非依赖途径的调控机制

Fig. 1 Regulatory mechanism of BMP on Smad-dependent and Smad-independent pathways

化^[36]。BMP-2和BMP-4通过Smad1/5/8和Smad4诱导BMSCs分化为成骨细胞^[37]。BMP-2是成骨过程中的关键调节因子，BMP-2通过与靶细胞上的I型和II型丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合，将下游的Smad1/5/8磷酸化，磷酸化的Smads可与Smad4结合形成复合物，易位进细胞核内，调节Runx2和Osterix等靶基因的转录，进一步促使其成骨分化^[13]。有文献表明^[38]，BMP-4诱导BMSCs分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞，BMP-4作用于体外培养的小鼠原代骨髓间充质干细胞，促进其成骨分化，提高其生物活性。BMP-4通过Smad1/5/8信号传导，激活下游靶标Runx2促进成骨分化^[39-40]。Fischerbauer等^[41]实验发现，BMP-6及其受体BMPR-1a在骨折胫骨的生长板中上调。BMP-6可与Smad1/5/8信号传导相互作用，通过激活Smad1/5/8通路，促进BMSCs向成骨细胞分化^[42]。BMP-7是成骨细胞分化的直接诱导剂，它可以上调小鼠的Runx2并促进骨形成^[43]。Huang等^[44]通过实验研究得出，BMP-7的过表达可以促进BMSCs成骨分化。此外研究还发现，BMP-7通过促进人BMSCs分泌碱性磷酸酶，提高成骨细胞分化速度，进而增强人BMSCs的细胞增殖速度^[45]。BMP-9通过增强MAPK通路相关蛋白的磷酸化，如p38、ERK1/2和JNK等，诱导MSCs向成骨细胞分化^[46]。在BMP中，BMP-2、BMP-4、BMP-6通过作用于Smad依赖途径，激活下游靶基因Runx2，促进BMSCs向成骨细胞分

化，而BMP-9则是通过Smad非依赖途径促进BMSCs向成骨细胞分化，BMP-7通过直接促进Runx2的表达来促进成骨细胞分化，但具体是否通过Smad依赖途径或者Smad非依赖途径来发挥这种调节作用，目前尚未研究报道，见图2。

4.2 BMP通过介导Smad依赖途径和Smad非依赖途径对BMSCs成脂分化的影响

近年来，作为干细胞领域的研究热点，BMSCs的成脂作用引发越来越多的学者关注。在MSC中，促进脂肪分化的相关BMP主要包括BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7和BMP-9。Hata等^[47]实验证明，BMP-2通过激活Smad和p38激酶2条信号通路，诱导和上调PPAR γ 刺激MSC分化为脂肪细胞。BMP-4是多能干细胞向脂肪细胞系稳定转化所必需的^[48]，BMP-4通过与BMP受体的相互作用，激活Smad依赖和Smad非依赖途径，从而诱导PPAR γ 促进MSC分化为脂肪细胞^[49-50]。研究还发现，BMP-4可以诱导MSC转化为白色脂肪细胞谱系，而BMP-7则可以诱导MSC转化为棕色脂肪，这一作用与脂质积累和PPAR γ 表达变化有关^[51]。小鼠体内的BMP-7作为自身/旁分泌介质能够促进棕色前脂肪细胞的分化^[52]，主要机制可能是BMP-7通过激活p1丝裂原活化蛋白激酶途径来促进PPAR γ 共激活物(PPAR γ co-activator, PGC)16 α 和PRDM38的表达，最终发挥BMSCs定向分化为脂肪细胞的

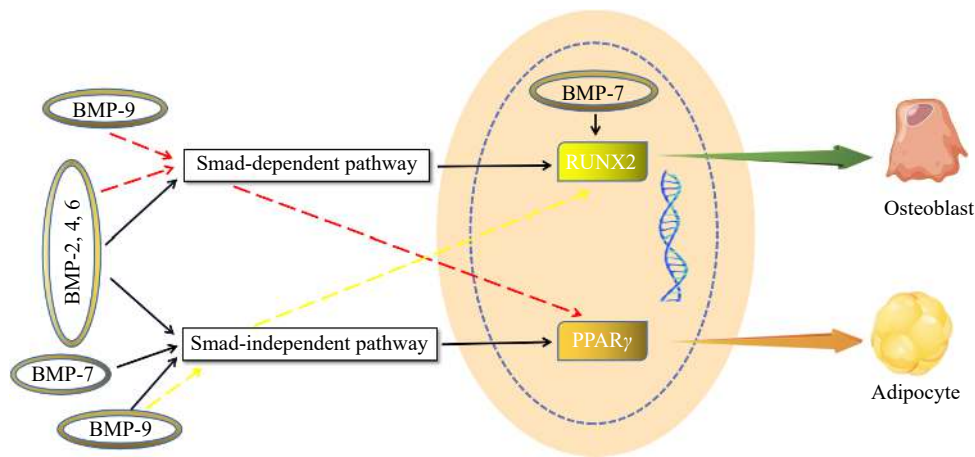


图2 BMP介导的Smad依赖途径和Smad非依赖途径对BMSCs成骨和成脂分化的调控机制

黑色实线代表BMP对Runx2和PPAR γ 直接作用；红色虚线代表BMP通过Smad依赖途径对PPAR γ 的作用；黄色虚线代表BMP通过Smad非依赖途径对Runx2的作用。

Fig. 2 Regulatory mechanisms of osteogenic and adipogenic differentiation of BMSCs based on Smad-dependent and Smad-independent pathways by BMP mediation

Black solid lines represent BMP to Runx2 and PPAR γ direct effect; Red dashed line represents the effect of BMP on PPAR γ through the Smad dependent pathway; yellow dashed line represents the effect of BMP on Runx2 through the Smad independent pathway.

作用。Schreiber等^[53]通过实验发现，BMP-6可以促使Smad1/5/8磷酸化反应，进而上调PPAR γ 的表达，在脂肪生成中起关键作用。同时，BMP-6通过p38/MAPK信号通路，刺激周围磷脂的磷酸化，从而上调转录因子和核受体PPAR γ 的表达来促进脂肪细胞分化。BMP-9又称生长分化因子2，主要参与MSC分化、血管生成、神经发生等许多生物学调控过程^[54]。研究发现^[55-56]，BMP-9通过调控MSC中Smad1和p44/42 MAPK等信号通路来直接促进棕色脂肪细胞生成。Smad1信号通路可诱导脂肪细胞中PPAR γ 的表达，PPAR γ 可促进PGC1 α 和解偶联蛋白-1的表达，从而促进棕色脂肪的分化。而p44/42MAPK信号通路调节棕色脂肪细胞分化的具体机制未见报道。综上所述，BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-9通过激活Smad依赖和Smad非依赖途径，促进BMSCs向脂肪细胞分化。BMP-7通过Smad非依赖途径，激活下游PPAR γ ，促进脂肪细胞分化(图2)。不过，BMP-7是如何通过Smad依赖途径作用于下游的PPAR γ ，促进脂肪细胞分化还有待进一步研究。

5 其他因素在BMP调节BMSCs分化为成骨细胞和脂肪细胞中的作用

5.1 脂肪酸

在骨代谢的生物学过程中，骨髓脂肪可以使骨髓微环境中的脂肪酸水平升高，不同的脂肪酸

具有独特的特征，对促成骨细胞生成或抑成骨细胞生成产生直接和间接的影响^[57]，作为成骨细胞负调节剂的脂肪酸有棕榈酸，棕榈酸已经被证明对骨有脂毒性，棕榈酸水平升高通过饱和神经酰胺(特别是C16神经酰胺)的积累导致成骨细胞功能下降^[58-59]。相反一些脂肪酸对成骨细胞起正向作用，比如棕榈油酸、油酸和亚油酸等多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)被认为可促进成骨细胞的分化、矿化和存活^[58,60-61]。PUFA分为n-3和n-6，两者摄取含量和比例的改变可以预防骨质疏松症的发生风险^[62]。也有研究发现^[63]，骨折患者骨髓PUFA比例下降，而饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFAs)比例升高，并且SFAs的比例升高与骨折的发生率呈正相关。可见，脂肪酸在骨质疏松症的发生中是一把双刃剑，PUFA不仅对各种组织中的病理性钙化有防治作用，而且还可以改善骨骼健康，预防骨质疏松症的发生发展(图3)；而SFAs不仅能够促使骨质疏松症的发生发展，也能够抑制成骨细胞生成和矿化(图3)^[64]。

5.2 激素

长期使用糖皮质激素可导致骨质减少、骨质疏松和骨折风险增加^[65]。糖皮质激素通过介导BMP通路抑制成骨细胞分化导致骨形成受损^[66]。BMP-2可促进BMSCs向成骨细胞分化，但在糖皮质激素干预下，BMP-2则可以促使BMSCs向脂肪

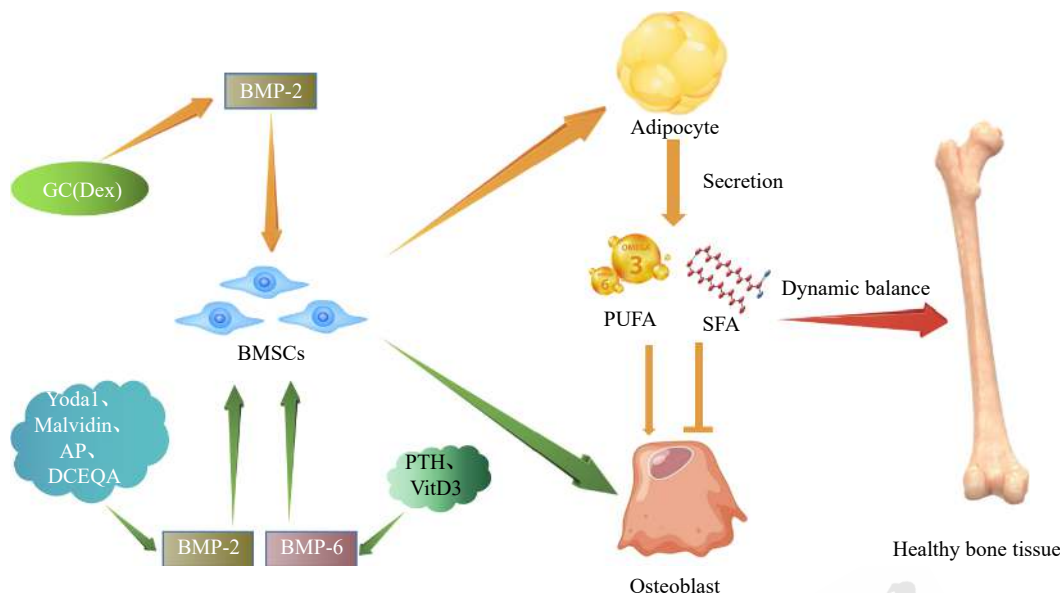


图3 其他因素对 BMP 调节 BMSCs 成骨和成脂分化的影响

Fig. 3 Effect of other factors on osteogenic and adipogenic differentiation of BMSCs by BMP mediation

细胞分化^[67]。例如地塞米松是一种合成型糖皮质激素，用地塞米松处理成骨细胞，孵育 1 h 后， $72 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的地塞米松显著降低了成骨细胞增殖，地塞米松诱导的碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨保护素、BMP-2、 β -连环蛋白等成骨分化标志物被抑制^[68]，提示地塞米松可以促使 MSCs 分化为脂肪细胞，而抑制其分化为成骨细胞。也有一些激素对 BMSCs 分化为成骨细胞有促进作用，比如小剂量 PTH 可抑制 BMSCs 成脂分化，促进其成骨分化^[69]。Sammons 等^[70] 也证实 PTH 可促进成骨细胞分化，研究结果显示，PTH 和维生素 D_3 的联合使用组 MSCs 骨钙素含量明显高于对照组。PTH 和维生素 D_3 的联合使用组中加入 BMP-6 可显著诱导 PTH 和维生素 D_3 的联合使用组 MSCs 产生骨钙素，推测 PTH、维生素 D_3 联合 BMP-6 在诱导人 MSC 分化为成骨细胞中起促进作用。总的来说，糖皮质激素可能通过上调 BMP-2 的表达来促进 BMSCs 向脂肪细胞分化诱发骨质疏松症，而 PTH 和维生素 D_3 则可以通过上调 BMP-6 的表达来促进 BMSCs 向成骨细胞分化，从而达到治疗骨质疏松症的目的(图 3)。

5.3 运动或机械负荷

运动或机械负荷对 BMSCs 分化具有调节作用，BMSCs 分化成骨细胞和骨细胞在骨骼中具有机械敏感性，BMP-2 和 BMP-4 被认为参与机械刺激诱导的成骨细胞分化^[71]。Sugimoto 等^[72] 发现，

用 $7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Yoda13 处理 UE5T-1 细胞 24 h 显著诱导 BMP-2 表达，静水压力和压电型机械敏感离子通道组分 1 的激活剂 Yoda1 促进了 ERK1/2 和 p38 的活化。将 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Yoda1 添加到骨诱导培养基中，茜素红 S 染色显示，Yoda1 促进了 UE7T-13 和 SDP11 细胞中阳性结节的形成，表明在 Yoda1 存在下成骨细胞分化增强。运动或机械刺激在骨质疏松症的预防和治疗过程中具有重要意义，对于健康人群来说，适量运动可以预防骨质疏松症的发生，对于骨质疏松症患者来说，静水压力和压电型机械敏感离子通道组分 1 的激活剂 Yoda1 可通过 BMP-2 途径诱导 BMSCs 向成骨细胞和骨细胞的分化，对于骨质疏松症的治疗有积极作用(图 3)。

5.4 中药有效成分

有研究人员采用花青素做实验，用实时定量聚合酶链式反应分析了 5 个骨细胞相关基因 *ALP1*、*Colla1*、*Osteocalcin*、*Runx2* 和 *BMP-2* 的表达。与细胞化学染色相似，*Runx2* 和 *BMP-2* 的表达增加 1.5~1.7 倍，花青素有促进成骨的作用。证实了花青素促进 BMP-2 的分泌，并促进 MSCs 的成骨分化^[73]。Yao 等^[74] 在芦荟多糖 (aloe polysaccharide, AP) 促进 MSCs 向成骨细胞分化的实验研究中发现，AP 处理组 BMP-2、p-Smad1/5/8 和 *Runx2* 的表达均较空白组显著升高，尤其是 $200 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ AP 处理组的上升幅度最明显。

提示 AP 可诱导 MSCs 中 BMP-2/Smad 信号通路的激活。为了进一步证实 AP 是通过 BMP-2/Smads 信号通路的激活来促进脂肪干细胞的成骨分化, 研究人员使用了 BMP-2 的抑制剂 Noggin, 结果发现 Noggin 组 BMP-2、p-Smad1/5/8 和 Runx2 的表达较 AP 组显著下调, 并部分逆转了 AP 对脂肪干细胞矿化和钙化的染色面积和密度。结果表明 AP 通过激活 BMP 信号通路来促进 MSC 向成骨细胞分化。3,5-二咖啡酰表奎宁酸 (3,5-dicaffeoyl-epi-quinic acid, DCEQA) 是一种已报道具有生物活性的绿原酸衍生物, Karadeniz 等^[75]发现, 在 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下, DCEQA 可上调成骨标志物 ALP、骨钙素、Runx2、BMP-2 和 Wnt10a 的表达, 也促使 ALP 活性和细胞外矿化增加, 进而促进 BMSCs 分化为成骨细胞。同时该研究发现 DCEQA 能够抑制脂肪诱导的 HBM-MSCs 的脂质蓄积, 下调成脂标志物 PPAR γ 、C/EBP α 和 SREBP1c 的表达, 进而抑制 BMSCs 分化为成脂细胞。上述结果说明 DCEQA 可能通过刺激 BMP-2 来促进成骨细胞分化和抑制脂肪细胞分化。Wang 等^[76]发现, 淫羊藿苷可诱导成骨细胞终末分化标记物 ALP 和 I 型胶原的表达及成骨细胞的矿化, 从而发挥促成骨细胞分化和成骨细胞骨重建的作用。此外, 淫羊藿苷通过抵消氧化应激的影响, 减少了暴露在低氧条件 (2% 氧气) 下的大鼠颅骨成骨细胞的细胞凋亡并保持了细胞活力。Yu 等^[77]研究发现, PGC-1 α 通过诱导 TAZ 控制骨脂平衡。Choi 等^[78]研究发现, Tsc1 控制着 BMSCs 的成骨细胞和脂肪细胞分化之间的平衡。提示 PGC-1 α 和 Tsc1 可维持机体成骨与成脂的动态平衡, 可能是未来治疗骨质疏松症的有效靶点。花青素、AP 以及 DCEQA 通过上调 BMP-2 在 BMSCs 分化为成骨细胞过程中起促进作用。其中 DCEQA 通过上调 BMP-2 不仅对成骨细胞分化有促进作用, 同时抑制了脂肪细胞分化 (图 3)。TAZ、PGC-1 α 和 Tsc1 同时调控 BMSCs 分化为成骨细胞和脂肪细胞, 维持机体骨脂平衡。

6 小结与展望

作为一种研究较多的蛋白, BMP 具有复杂的机制, 涉及多种细胞代谢过程, 比如细胞分化、黏附和迁移^[79], 围绕骨质疏松症, 发现通过 BMP 介导的 Smad 依赖和 Smad 非依赖途径可以调节 BMSCs 的成骨-成脂平衡, 从而有效延缓骨

质疏松症的进展。还发现 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 作用于 Smad 依赖和 Smad 非依赖途径, 激活下游靶基因 Runx2 和 PPAR γ , 促进 BMSCs 向成骨细胞或者脂肪细胞的分化, 从而达到有效防治骨质疏松症的目的 (图 2)。但也发现了 BMP 当前研究中存在的一些问题: ①BMP-7 是如何通过 Smad 依赖途径作用于下游的 PPAR γ , 促进脂肪细胞分化还有待进一步研究; ②迄今为止尚未找到一个可以共同调控 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 的关键靶标分子; ③BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 除了能够调控 Smad 依赖和 Smad 非依赖途径, 是否还有其他的调控途径, 目前也未作相关研究。因此, 探寻 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 等 BMP 调控成骨和成脂分化的共有靶点和其他调控途径或许成为未来骨质疏松症研究的热点, 也可能成为未来骨质疏松症防治的有效靶点。

REFERENCES

- [1] RACHNER T D, KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis: Now and the future[J]. *Lancet*, 2011, 377(9773): 1276-1287.
- [2] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [3] HUANG X X, CHEN W K, GU C, et al. Melatonin suppresses bone marrow adiposity in ovariectomized rats by rescuing the imbalance between osteogenesis and adipogenesis through SIRT1 activation[J]. *J Orthop Translat*, 2023(38): 84-97.
- [4] CHEN Q, SHOU P, ZHENG C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: Adipocytes or osteoblasts?[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(7): 1128-1139.
- [5] TANG C Y, WU M R, ZHAO D F, et al. Runx1 is a central regulator of osteogenesis for bone homeostasis by orchestrating BMP and WNT signaling pathways[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(1): e1009233.
- [6] KANAKARIS N K, PETSATODIS G, TAGIL M, et al. Is there a role for bone morphogenetic proteins in osteoporotic fractures?[J]. *Injury*, 2009, 40(Suppl 3): S21-S26.
- [7] LI Q Q, WU Z Q, ZHANG L J. Directional differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Tissue Eng Res (中国组织工程研究)*, 2017, 21(25): 4082-4087.
- [8] HUANG W, YANG S Y, SHAO J Z, et al. Signaling and transcriptional regulation in osteoblast commitment and differentiation[J]. *Front Biosci*, 2007(12): 3068-3092.
- [9] ZHUANG H L, ZHANG X, ZHU C T, et al. Molecular mechanisms of PPAR- γ governing MSC osteogenic and adipogenic differentiation[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(3): 255-264.

- [10] HU L F, YIN C, ZHAO F, et al. Mesenchymal stem cells: Cell fate decision to osteoblast or adipocyte and application in osteoporosis treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 360.
- [11] SUO J L, ZOU S H, WANG J H, et al. The RNA-binding protein Musashi2 governs osteoblast-adipocyte lineage commitment by suppressing PPAR γ signaling[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 31.
- [12] CHEN P, HU B, XIE L Q, et al. Scara3 regulates bone marrow mesenchymal stem cell fate switch between osteoblasts and adipocytes by promoting Foxo1[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(8): e13095.
- [13] LI Y, YANG F, GAO M Q, et al. miR-149-3p regulates the switch between adipogenic and osteogenic differentiation of BMSCs by targeting FTO[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019(17): 590-600.
- [14] OUYANG Z C, KANG D W, LI K, et al. DEPTOR exacerbates bone-fat imbalance in osteoporosis by transcriptionally modulating BMSC differentiation[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022(151): 113164.
- [15] HALLORAN D, DURBANO H W, NOHE A. Bone morphogenetic protein-2 in development and bone homeostasis[J]. *J Dev Biol*, 2020, 8(3): 19.
- [16] YANG D C, TSAY H J, LIN S Y, et al. cAMP/PKA regulates osteogenesis, adipogenesis and ratio of RANKL/OPG mRNA expression in mesenchymal stem cells by suppressing leptin[J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e1540.
- [17] ALMALKI S G, AGRAWAL D K. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Differentiation*, 2016, 92(1/2): 41-51.
- [18] KOMORI T. Molecular mechanism of Runx2-dependent bone development[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 168-175.
- [19] SHARMA A M, STAELS B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue: Understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 386-395.
- [20] TAKADA I, KOUZMENKO A P, KATO S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(8): 442-447.
- [21] DENG P, YUAN Q, CHENG Y D, et al. Loss of KDM4B exacerbates bone-fat imbalance and mesenchymal stromal cell exhaustion in skeletal aging[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(6): 1057-1073. e7.
- [22] AKUNE T, OHBA S, KAMEKURA S, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(6): 846-855.
- [23] SHU D Y, LOVICU F J. Insights into bone morphogenetic protein-(BMP-) signaling in ocular lens biology and pathology[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2604.
- [24] SHIM J H, GREENBLATT M B, XIE M, et al. TAK1 is an essential regulator of BMP signalling in cartilage[J]. *EMBO J*, 2009, 28(14): 2028-2041.
- [25] STRONG A L, SPREADBOROUGH P J, PAGANI C A, et al. Small molecule inhibition of non-canonical (TAK1-mediated) BMP signaling results in reduced chondrogenic ossification and heterotopic ossification in a rat model of blast-associated combat-related lower limb trauma[J]. *Bone*, 2020(139): 115517.
- [26] YOSHIDA C A, FURUICHI T, FUJITA T, et al. Core-binding factor beta interacts with Runx2 and is required for skeletal development[J]. *Nat Genet*, 2002, 32(4): 633-638.
- [27] MIYAZONO K, MAEDA S, IMAMURA T. BMP receptor signaling: Transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(3): 251-263.
- [28] ZHANG Y C, QUE J W. BMP signaling in development, stem cells, and diseases of the gastrointestinal tract[J]. *Annu Rev Physiol*, 2020(82): 251-273.
- [29] LIN S X, SVOBODA K K H, FENG J Q, et al. The biological function of type I receptors of bone morphogenetic protein in bone[J]. *Bone Res*, 2016(4): 16005.
- [30] YAMAGUCHI K, NAGAI S, NINOMIYA-TSUJI J, et al. XIAP, a cellular member of the inhibitor of apoptosis protein family, links the receptors to TAB1-TAK1 in the BMP signaling pathway[J]. *EMBO J*, 1999, 18(1): 179-187.
- [31] WU M R, CHEN G Q, LI Y P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease[J]. *Bone Res*, 2016(4): 16009.
- [32] GREENBLATT M B, SHIM J H, ZOU W G, et al. The p38 MAPK pathway is essential for skeletogenesis and bone homeostasis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2457-2473.
- [33] KOMORI T. Regulation of osteoblast differentiation by Runx2[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010(658): 43-49.
- [34] YAN C P, WANG X K, JIANG K, et al. β -ecdysterone enhanced bone regeneration through the BMP-2/SMAD/RUNX2/osterix signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022(10): 883228.
- [35] LIU M M, GOLDMAN G, MACDOUGALL M, et al. BMP signaling pathway in dentin development and diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2216.
- [36] BEEDERMAN M, LAMPLIT J D, NAN G X, et al. BMP signaling in mesenchymal stem cell differentiation and bone formation[J]. *J Biomed Sci Eng*, 2013, 6(8A): 32-52.
- [37] SCIMECA M, PICCIRILLI E, MASTRANGELI F, et al. Bone Morphogenetic Proteins and myostatin pathways: Key mediator of human sarcopenia[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 34.
- [38] BRIOLAY A, JAMAL A E, ARNOLFO P, et al. Enhanced BMP-2/BMP-4 ratio in patients with peripheral spondyloarthritis and in cytokine- and stretch-stimulated mouse chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 234.
- [39] LIU H, LI T, MA B, et al. Hyaluronan and proteoglycan link protein 1 activates the BMP-4/Smad1/5/8 signaling pathway to promote osteogenic differentiation: An implication in fracture healing[J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(10): 1653-1663.
- [40] LIU D D, ZHANG C Y, LIU Y, et al. RUNX2 regulates osteoblast differentiation via the BMP-4 signaling pathway[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(10): 1227-1237.
- [41] FISCHERAUER E E, MANNINGER M, SELES M, et al. BMP-6 and BMPR-1a are up-regulated in the growth plate of the fractured tibia[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(3): 357-363.
- [42] LU X D, HAN W X, LIU Y X. Suppression of miR-451a

- accelerates osteogenic differentiation and inhibits bone loss via BMP-6 signaling during osteoporosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019(120): 109378.
- [43] LI X S, LI K, YU G S, et al. miR-342-5p inhibits expression of BMP-7 to regulate proliferation, differentiation and migration of osteoblasts[J]. *Mol Immunol*, 2019(114): 251-259.
- [44] HUANG S X, MEI H B, HE R G, et al. Effect of over-expression vector of bone morphogenetic protein-7 gene on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *J Clin Orthop(临床骨科杂志)*, 2022, 25(2): 292-295.
- [45] ZHENG L L, GUAN G Y, CHEN J L. Effect of bone morphogenetic protein on human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *J Beihua Univ Nat Sci(北华大学学报: 自然科学版)*, 2018, 19(2): 197-200.
- [46] LI X L, LIU Y B, MA E G, et al. Synergistic effect of BMP-9 and TGF- β in the proliferation and differentiation of osteoblasts[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 7605-7615.
- [47] HATA, NISHIMURA R, IKEDA F, et al. Differential roles of Smad1 and p38 kinase in regulation of peroxisome proliferator-activating receptor gamma during bone morphogenetic protein 2-induced adipogenesis[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(2): 545-555.
- [48] BOWERS R R, KIM J W, OTTO T C, et al. Stable stem cell commitment to the adipocyte lineage by inhibition of DNA methylation: Role of the BMP-4 gene[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(35): 13022-13027.
- [49] SETIAWAN A M, KAMARUDIN T A, ABD GHAFAR N. The role of BMP-4 in adipose-derived stem cell differentiation: A minireview[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022(10): 1045103.
- [50] MU W J, QIAN S W, SONG Y J, et al. BMP-4-mediated browning of perivascular adipose tissue governs an anti-inflammatory program and prevents atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2021(43): 101979.
- [51] ELSEM M, RASCHKE S, TENNAGELS N, et al. BMP-4 and BMP-7 induce the white-to-brown transition of primary human adipose stem cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(5): C431-C440.
- [52] TSENG Y H, KOKKOTOU E, SCHULZ T J, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure[J]. *Nature*, 2008, 454(7207): 1000-1004.
- [53] SCHREIBER I, DÖRPHOLZ G, OTT C E, et al. BMPs as new insulin sensitizers: Enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR γ and GLUT4 upregulation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17192.
- [54] JENSEN G S, LEON-PALMER N E, TOWNSEND K L. Bone morphogenetic proteins (BMPs) in the central regulation of energy balance and adult neural plasticity[J]. *Metabolism*, 2021(123): 154837.
- [55] UM J H, PARK S Y, HUR J H, et al. Bone morphogenic protein 9 is a novel thermogenic hepatokine secreted in response to cold exposure[J]. *Metabolism*, 2022(129): 155139.
- [56] PETROVIC N, WALDEN T B, SHABALINA I G, et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP $_1$ -containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 7153-7164.
- [57] WHITNEY D G, ALFORD A I, DEVLIN M J, et al. Intersite reliability of vertebral bone marrow lipidomics-derived lipid composition among children with varying degrees of bone fragility undergoing routine orthopedic surgery[J]. *Bone*, 2021(143): 115633.
- [58] GILLET C, SPRUYT D, RIGUTTO S, et al. Oleate abrogates palmitate-induced lipotoxicity and proinflammatory response in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and osteoblastic cells[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 4081-4093.
- [59] ALSAHLI A, KIEFHABER K, GOLD T, et al. Palmitic acid reduces circulating bone formation markers in obese animals and impairs osteoblast activity via C16-ceramide accumulation[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(5): 511-519.
- [60] ELBAZ A, WU X Y, RIVAS D, et al. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts *in vitro*[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(4): 982-991.
- [61] PLATT I D, EL-SOHEMY A. Regulation of osteoblast and adipocyte differentiation from human mesenchymal stem cells by conjugated linoleic acid[J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(12): 956-964.
- [62] GUO H Y, LEI T. Correlation of polyunsaturated fatty acids and osteoporosis[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res(中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志)*, 2017, 10(1): 88-91.
- [63] BAO J F, LI Z Y, ZHANG Y, et al. Low unsaturated fatty acids level in the vertebral bone marrow of postmenopausal osteoporosis: A pilot 2D iDQC-MRS on 3.0 T study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 57(5): 1423-1430.
- [64] FINTINI D, CIANFARANI S, COFINI M, et al. The bones of children with obesity[J]. *Front Endocrinol*, 2020(11): 200.
- [65] WATTS N B. Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(10): 2741-2746.
- [66] ADHIKARY S, CHOUDHARY D, TRIPATHI A K, 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.
- [67] PEREIRA R C, DELANY A M, CANALIS E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: Correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression[J]. *Bone*, 2002, 30(5): 685-691.
- [68] ZHU F B, WANG J Y, ZHANG Y L, et al. Curculigoside regulates proliferation, differentiation, and pro-inflammatory cytokines levels in dexamethasone-induced rat calvarial osteoblasts[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12337-12346.
- [69] GAO F, LIN M, GE Z M, et al. Effect of parathyroid hormone on LPL and ALP during adipogenic differentiation by rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Osteoporos(中国骨质疏松杂志)*, 2015, 21(12): 1460-1464.
- [70] SAMMONS J, AHMED N, EL-SHEEMY M, et al. The role of BMP-6, IL-6, and BMP-4 in mesenchymal stem cell-dependent bone development: Effects on osteoblastic differentiation induced by parathyroid hormone and vitamin D(3)[J]. *Stem Cells Dev*, 2004, 13(3): 273-280.

- [71] SUN Y X, YUAN Y, WU W, et al. The effects of locomotion on bone marrow mesenchymal stem cell fate: Insight into mechanical regulation and bone formation[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 88.
- [72] SUGIMOTO A, MIYAZAKI A, KAWARABAYASHI K, et al. Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 functions as a regulator of the cell fate determination of mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17696.
- [73] SAULITE L, JEKABSONS K, KLAVINS M, et al. Effects of malvidin, cyanidin and delphinidin on human adipose mesenchymal stem cell differentiation into adipocytes, chondrocytes and osteocytes[J]. *Phytomedicine*, 2019(53): 86-95.
- [74] YAO X W, LIU H D, REN M X, et al. *Aloe* polysaccharide promotes osteogenesis potential of adipose-derived stromal cells via BMP-2/Smads and prevents ovariectomized-induced osteoporosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(12): 11913-11924.
- [75] KARADENIZ F, OH J H, LEE J I, et al. 3, 5-dicaffeoyl-epiquinic acid from *Atriplex gmelinii* enhances the osteoblast differentiation of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells via Wnt/BMP signaling and suppresses adipocyte differentiation via AMPK activation[J]. *Phytomedicine*, 2020(71): 153225.
- [76] WANG Z, WANG D, YANG D, et al. The effect of icariin on bone metabolism and its potential clinical application[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(3): 535-544.
- [77] YU B, HUO L H, LIU Y S, et al. PGC-1 α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(4): 615-623.
- [78] CHOI H K, YUAN H B, FANG F, et al. Tsc1 regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation through autophagy/Notch1/ β -catenin cascade[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(11): 2021-2034.
- [79] BOOG H, MEDDA R, CAVALCANTI-ADAM E A. Single cell center of mass for the analysis of BMP receptor heterodimers distributions[J]. *J Imaging*, 2021, 7(11): 219.
- 收稿日期: 2023-07-07
(本文责编: 沈倩)



青年编委: 颜春鲁

颜春鲁, 甘肃中医药大学定西校区医学教学部主任, 硕士生导师。长期从事中西医结合防治慢病研究, 第一作者和通讯作者发表论文 67 篇, 其中 CSCD 论文 46 篇; 主持国家级、省级、厅局级等科研课题 7 项; 《中国现代应用药学》杂志青年编委, 甘肃省飞天学者-青年学者, 甘肃省青少年科技活动评审专家, 中国中西医结合学会第五届实验医学专业委员会委员, 甘肃省康复医学会青年工作委员会副主任委员。