

· 综述 ·

基于“骨肉不相亲”理论骨与骨骼肌关系的探讨

戚晓楠¹ 姚啸生^{2*} 郑洪新¹ 任璐¹

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

中图分类号: R259 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1487-06

摘要: 骨质疏松症和肌肉减少症是老龄化社会常见的增龄性肌骨疾病。现代研究提示,骨与骨骼肌作为共同的功能单位参与了增龄性肌骨疾病的病理过程,从生物力学机制、能量代谢、内分泌、细胞、基因和信号通路等多方面存在相互关联。因此,对骨与骨骼肌关系的研究将有助于预防和治疗此类疾病。中医对骨与骨骼肌关系多从“脾肾”关系来认识,其中,“骨肉不相亲”理论是这种认识的高度概括。现代研究从多维度验证了“骨肉不相亲”理论的合理性。基于“骨肉不相亲”理论和骨与骨骼肌关系的现代研究成果,笔者从生物力学机制、内分泌、能量代谢、基因和信号通路等方面讨论骨与骨骼肌的关系,为骨质疏松症和肌肉减少症等增龄性肌骨疾病的精准防治提供新的思路 and 有效药物。

关键词: 中医中药;骨肉不相亲;骨骼;骨骼肌;骨质疏松;肌肉减少症

Investigation of the relationship between bone and skeletal muscle in view of the disharmony between bone and muscle theory

QI Xiaonan¹, YAO Xiaosheng^{2*}, ZHENG Hongxin¹, REN Lu¹

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

* Corresponding author: YAO Xiaosheng, Email:18102456769@163.com

Abstract: Osteoporosis and sarcopenia are common musculoskeletal diseases in the aging society. Modern research has shown that bone and skeletal muscle participate in the pathological processes of such diseases as a common functional unit. Bone and skeletal muscle are interrelated in biomechanical mechanisms, energy metabolism, endocrine, cells, genes, and signaling pathways. Therefore research on the relationship between bone and skeletal muscle will contribute to the prevention and treatment of these two diseases. Traditional Chinese Medicine understands the relationship between bone and skeletal muscle from the relationship between “spleen and kidney”. Among the theories, “Disharmony between bone and muscle” is a high-level summary of this understanding. Multi-dimensional modern research verifies the rationality of the theory of “Disharmony between bone and muscle”. Based on modern research, this paper discusses the relationship between bone and skeletal muscle in details from biomechanics, endocrine, energy metabolism, gene and molecular level, in order to provide new ideas and effective drugs for the research and precise prevention and treatment of osteoporosis and sarcopenia.

Key words: traditional Chinese medicine; disharmony between bone and muscle; bone; skeletal muscle; osteoporosis; sarcopenia

骨质疏松症(osteoporosis, OP)和肌肉减少症(sarcopenia)是常见的增龄性肌骨疾病。随着全球人口的老龄化,其患病率越来越高,给医疗工作带来了巨大的挑战。现代研究表明^[1],骨与骨骼肌作为共同的功能单位参与此类疾病的病理过程。对肌骨

关系的探索已成为此类疾病现代研究的热点。

中医对骨与骨骼肌的关系早有论述,《灵枢经·经脉》云:“少阴者,冬脉也,伏行而濡骨髓者也,故骨不濡,则肉不能著也;骨肉不相亲,则肉软却;肉软却……骨先死。”“骨肉不相亲”理论是中医对肌骨关系的高度概括。

肌骨关系,虽表述骨肉之亲疏湍著,实乃论脾肾五行的生克制化、脏腑的功能盛衰。肾属水,藏精,生髓,主骨,为先天之本;脾属土,主运化,合肉,主四

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项
2018 年度项目(2018YFC1704301)

* 通信作者: 姚啸生, Email:18102456769@163.com

肢,为后天之本。脾肾二脏相辅相成,密不可分:肾精充盈,骨髓生化有源,髓以养骨,则骨骼坚固有力;脾主运化,水谷之精充盛,气血化生有源,肌肉丰满,四肢有力。肾藏精气,受五脏六腑之精而藏,可助脾之运化;脾气散精,气血充盈,滋养肾中精气。先天之本与后天之本,相资相助,互相为用,使人体骨骼肌肉强健有力,反之则骨枯肉痿。

虽然目前“骨肉不相亲”现代医学机制仍不明确,但骨应力生物力学机制已成为现代研究的热点,意识到肌肉、骨密度和 OP 之间的关系密切。增强肌肉力量具有促进骨重建,提高骨密度,提高防跌倒能力,预防骨折的作用。基于中医学“骨肉不相亲”理论和肌骨关系的现代研究成果,本文从生物力学、内分泌、能量代谢、基因和信号通路等机制讨论肌骨关系,为 OP 和肌肉减少症(简称肌少症)的研究提供新思路。

1 生物力学机制

骨与骨骼肌作为运动系统的两大重要组成部分,解剖上毗邻,功能上相互影响。使骨骼形变的应力主要是由骨骼肌收缩产生的^[2]。控制“废用性”骨重建过程和“保留性”骨重建过程相互转换的最小有效应变值称为骨重建阈值(minimum effective strain of remodeling, MESr)。骨应变超过骨重建阈值时,骨就会进入保留模式,使骨吸收和骨形成达到平衡;但当其低于骨重建阈值时,如肌少症,骨就会进入废用模式,吸收多于形成,使骨量减少。适当频率和强度的机械刺激可有效改善肌量和骨质量^[3],甚至逆转骨骼肌的年龄依赖性衰退^[4],但增龄后的低机械应力刺激异常则会产生 OP 和肌少症^[5]。骨骼细胞包含骨细胞(osteocytes)、成骨细胞(osteoblast)和破骨细胞(osteoclast)。最新研究发现^[6],骨组织内的骨细胞是感受骨骼肌应力的主要力学敏感细胞,骨细胞通过产生如 Wnt、骨形态发生蛋白(BMP)、一氧化氮(NO)和前列腺素 E2(PGE2)、骨钙素(OCN)等信号因子的方式^[7],将机械应力转换为生物信号,进而调节成骨和破骨细胞的分化、集聚及功能,影响骨形成。同时,骨骼细胞产生的部分因子还对骨骼肌有调节作用,如 PGE2、OCN 是原发性成肌细胞、肌管中肌源性分化的有效刺激物,可以显著增强骨骼肌强度^[8],其中骨细胞分泌的 PGE2 是骨骼肌细胞的 100 倍以上^[9]。但骨细胞是如何感知机械应力的?一种观点认为是应力引起骨基质形变,在骨小管内产生间质流

(interstitial fluid flow)^[10],增大组织压力,促使骨细胞分泌信号因子。另一观点认为负荷是通过产生液压力来激活骨细胞的。实验表明,低至 13 kpa 的循环压力就可成功激活鸡小腿原始骨细胞产生 PGE2^[11]。第三种观点认为是基质压力直接作用的结果^[12]。然而,具体的机制尚未彻底阐明^[13]。作为提高骨密度、维持骨矿含量最有效的刺激,骨骼肌产生的机械应力不仅能改善骨质疏松,还可增强骨骼肌力量,进而提高身体的平衡性和稳定性,最终降低骨质疏松性骨折的发生率^[14]。

2 内分泌机制

2.1 骨骼肌作为内分泌器官对肌骨的作用

骨骼肌早在 2010 年就被作为内分泌器官提及^[15],通过分泌肌动因子(myokines)和代谢产物参与内分泌调节。已知的肌动因子包括肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN/GDF-8)、白血病抑制因子(LIF)、IGF-1、成纤维细胞生长因子 2(FGF2)、卵泡抑素样蛋白 1、脑源性中性粒细胞因子(BDNF)、鸢尾素(Irisin)、IL-8、IL-5、IL-6。代谢产物如 β -氨基异丁酸(BAIBA)。

2.1.1 肌肉生长抑制素:肌肉生长抑制素简称肌抑素,主要由骨骼肌分泌,是骨骼肌与骨生长的强力负调节因子^[16]。其上调细胞周期依赖性蛋白激酶抑制剂(p21)表达水平,从而抑制成肌细胞增殖。同时激活 Smad3,通过 Smad3 与 MyoD 结合,抑制 MyoD 的活性和表达,实现对成肌细胞分化的抑制^[17]。肌抑素通过激活 T 细胞核因子(NFATc1)的转录因子 Smad2,从而明显增强介导破骨细胞形成的 RANKL 受体活性^[18]。对肌抑素的抑制可有效增加骨骼肌质量,改善成骨不全,提高骨密度^[19]。作为肌抑素的抑制剂,肌抑素诱饵受体(ACVR2B/FC)作用于肌营养不良模型鼠,可有效阻止骨骼肌和骨量的丢失^[20]。由于作用显著,肌抑素常作为骨骼肌与 OP 之间直接生化通讯存在的标志性因子^[21],并且作为新的药物靶标纳入研究。

2.1.2 鸢尾素:鸢尾素是新发现的主要由运动介导调节的骨骼肌因子^[22],由肌跨膜蛋白 FNDC5 水解后进入血液循环。鸢尾素可以通过自分泌方式提高肌细胞 PGC-1 α 、核呼吸因子 1(NRF-1)、线粒体转录因子 A(TFAM)、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)、UCP-3 和鸢尾素的表达,提高肌细胞能量消耗和氧化代谢水平^[23]。鸢尾素还可以通过内分泌方式作用于成骨细胞。一方面,上调体内骨组织中成骨基因如骨

桥蛋白(OPN)和硬化蛋白(SOST)的表达。另一方面,鸢尾素在体外通过激活P38丝裂原活化蛋白激酶和细胞外信号调节激酶,增强成骨细胞的增殖、分化及矿化^[24],通过抑制RAW264.7细胞中的RANKL/NFATC1来抑制破骨细胞形成^[25]。多项研究提示^[26-27],鸢尾素与骨质疏松性骨折的发生率呈负相关,可作为评估骨骼肌与OP系统紊乱的重要骨骼肌因子。实验表明,补肾健脾类中药可以通过上调FNDC5的表达促进骨髓间充质干细胞的成骨化^[28-29]。

2.1.3 IGF-1与FGF2:IGF-1与FGF2是两个重要的成骨因子^[30],由肌管分泌,并在肌组织中大量存在。IGF-1通过激活PI3K/Akt/mTOR和PI3K/Akt/GSK3通路参与骨骼肌质量调节,并通过与IGF结合蛋白(IGF binding protein, IGFbps)结合调节成骨^[31]。通过调节Wnt通路,使骨组织适应逐步增加的机械负荷^[32]。除此之外,IGF-1也能够以旁分泌形式直接作用于骨骼,在机体生长旺盛期间作用十分明显。FGF-2是广泛存在于机体组织的一种多聚肽,为强烈的有丝分裂剂。FGF-2/FGF-2R通过激活BMP2和Runx2通路调控骨组织合成代谢,增强骨再生能力^[33]。通过活化蛋白激酶MAPK/ERK通路促进肌细胞增殖,对骨和骨骼肌的生长均有积极作用。

2.1.4 其他:近来发现,BDNF通过快速激活TrkB/ERK1/2通路调整成骨细胞分泌VEGF,参与调节骨折愈合的过程^[34]。BAIBA可防止肢体长期无应力刺激导致的骨丢失^[35]。

2.2 骨骼作为内分泌器官对肌骨的作用

骨骼作为内分泌器官在2006年被首次提出,其可通过分泌骨因子(osteokines)来行使内分泌功能^[36]。与骨骼肌及OP相关的骨因子包括OCN、TGF- β 、RANKL、硬化(sclerostin)、DKK1(Dickkopf-1)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、PGE2、ATP、NO等。

2.2.1 骨钙素:OCN主要由成骨细胞合成分泌,大部分与羟基磷灰石结合,沉积于骨基质中。在酸性环境中,约20%的OCN羧基化,并与Gprc6a结合,进入血液循环,影响机体多种代谢^[37]。OCN对骨骼肌质量和功能有重要影响。实验表明,外源性OCN通过激活骨-骨骼肌的前馈内分泌轴,修复小鼠受损的运动能力,并使15个月月龄的小鼠恢复3个月月龄的运动能力,扭转增龄引起的运动能力下降。同时有氧运动增加循环中活性OCN的水平,促进骨骼

肌中OCN信号传导,诱导肌动因子IL-6的产生,影响骨代谢^[38]。

2.2.2 TGF- β :转化生长因子 β (TGF- β)主要由成骨细胞合成并贮存于骨基质中。TGF- β 通过较低的酸碱度环境和骨骼的机械拉伸来实现激活,活化后的TGF- β 不仅可以促进成骨细胞的增殖与分化,刺激骨形成,还可以促进基质非胶原蛋白的沉积^[39]。这些蛋白促进细胞外基质的形成,在调控骨矿化及矿物质成熟中起十分重要的作用,其含量不足将使脆性增加^[40]。TGF- β 在骨与骨骼肌的信息传递中起作用。一项乳腺癌骨转移小鼠体内实验发现,过量的TGF- β 可导致骨骼肌的萎缩^[41]。补肾类中药治疗OP的机制之一可能就是通过调节TGF- β ,促进I型胶原的表达来实现的^[42]。

3 能量代谢机制

Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶与骨骼肌收缩及能量代谢密切相关,Na⁺-K⁺-ATP酶是骨骼肌产生动作电位的能量基础,异柠檬酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶都是三羧酸循环重要的调节酶,其活性对线粒体的能量代谢和活性氧生成有重要作用。以上4种酶活性的下降均影响骨骼肌的收缩和能量代谢水平,减少对骨的应力刺激,间接促进OP的进程。实验表明,补肾和健脾中药能提高OPG基因敲除小鼠骨和骨骼肌Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶^[43]、Na⁺-K⁺-ATP酶^[44]、 α -酮戊二酸脱氢酶^[45]和异柠檬酸脱氢酶^[46]的含量。显著提高骨骼肌的能量代谢,增强其收缩力,促进骨形成。

4 基因机制

在胚胎发育早期,骨与骨骼肌细胞共同起源于间充质细胞,有共同的风险因素和生物学途径,其中60%的风险因素与遗传有关^[47]。Wnt16基因被认为与皮质骨厚度^[48]和骨小梁质量^[49]显著相关,该基因的发现被认为是OP基因研究的巨大成功。英国生物银行及其他全基因组关联研究GWAS发现了基因双向性作用于骨与骨骼肌的证据^[50],所涉及的基因包括AHNAK、AQPI、BCKDHB、DAAM2、DLEUI、MPP7等。多变量GWAS鉴定了同时与骨和骨骼肌代谢相关的性状基因,这些基因包括:①在3844名欧洲人中发现的PRKCH和SCNNIB^[51];②在1627名独立的中国成人中发现的HK2、UMOD、MIR873、MIR876^[52]、HTR1E、COL4A2、AKAP6、SLC2A11、RYR3、MEF2C^[53];③在1627名中国成人

中发现的 GLYAT^[54]。但这些基因仍有待于进一步的生物学验证。其中 METTL21C 是已被确认的双向基因,其通过调节 NF- κ B 通路与骨和骨骼肌相关联^[55],有助于中国男性的骨量峰值^[56],与年轻健康的老人相比,虚弱者该基因表达水平升高^[57],其同源物 METTL21D 被发现与 VCP/97 结合,在肌少症中发挥作用^[58]。

5 细胞信号通路机制

5.1 Ihh 信号通路

Ihh 通路主要参与细胞的生长、分化、调节和骨骼的生长发育。Ihh/PTHrP 通过调节 TGF- β 、BMP6、Sox 等来调节其反馈环,调控骨代谢。骨与骨骼肌协调性下降可能与 Ihh/PTHrP 通路表达异常有关。而补肾和健脾中药可以提高绝经后 OP 大鼠骨和骨骼肌 PTHrP 的含量^[59]。还可分别提高绝经后 OP 和 OPG 基因敲除大鼠骨和骨骼肌 Ihh 的含量^[60-61],从而起到防治 OP 的作用。

5.2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 通路在成骨细胞的增殖、分化和凋亡中都有重要作用。RANKL 主要由骨细胞分泌,促进破骨细胞的分化与活化^[13,36],其受体 RANK 在破骨细胞与骨骼肌中表达^[62],骨骼肌中 RANKL 可以调节 Ca^{2+} 的储存和肌内质浆网 Ca^{2+} -ATP 酶的活性, RANK 的表达会抑制骨骼肌量及功能^[63],导致营养不良小鼠的虚弱。补肾健脾中药通过提高骨的 IkB α 含量,抑制 NF- κ B 异常活化,减缓成骨细胞的凋亡,使骨形成多于骨吸收,有效地防治 OP。补肾和健脾方法也可以通过提高骨骼肌的 IkB α 含量,抑制 NF- κ B 表达,提高骨骼肌的能量^[64]。

5.3 Notch 信号通路

Notch 通路的活化与阻断影响着间充质干细胞向骨细胞的分化,对成骨和破骨细胞的分化和平衡也起着重要作用^[65]。补肾中药可以增加绝经后 OP 模型大鼠骨密度,提高 OPG 表达,降低 RANKL 表达,同时提高 Notch1、JAG1 和 HES1 在骨及骨骼肌中的蛋白表达,提示补肾中药通过激活 Notch 通路,促进成骨细胞分化,调节 RANKL/OPG 比值,抑制骨吸收,起到防治 OP 的作用^[65]。

5.4 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 通路在骨细胞中与机械载荷信号向骨表面细胞的传递紧密相关^[66],是通过与前列腺素途径的 crosstalk 来响应负载而触发的,其减少骨形成负调节因子 Sclerostin 及 DKK1,增加骨形成

调节因子(如 Wnt)。研究发现^[13],Sclerostin 在骨细胞中高度表达,抑制成骨细胞的功能。DKK1 主要由成骨细胞分泌,也可抑制成骨。目前尚无直接证据证明这些 β -catenin 信号传导抑制剂是否对骨骼肌有影响,但由于 Wnt 可通过支持肌生成和肌功能影响骨骼肌,因此判断 Sclerostin 及 DKK1 也会对骨骼肌具有负效应。研究发现^[67-68],Wnt1 在骨细胞中高度表达,Wnt3a 在剪切力作用下由骨细胞产生,Wnt1 和 Wnt3a 支持骨骼肌的生长和功能。

6 维生素 D 机制

维生素 D 是治疗 OP 的常用药,但近年研究发现,补充维生素 D 能提高肌力和平衡能力,65 岁以上者效果更好^[69]。直接作用体现在:1,25(OH)₂D 可以通过与维生素 D 受体(VDR)结合,调节钙结合蛋白、细胞内生肌调节因子(MRFs)、IGF-I、IGF-II、Myostatin、FGF-I 的靶基因转录,或促进肌细胞发育;还可以通过快速跨膜信号通路,促进 Ca^{2+} 内流,增强骨骼肌的收缩功能。维生素 D 还可能通过维持正常的血钙和血磷水平间接维持正常的骨骼肌功能。

另外也有研究^[70]发现,相比骨骼肌前体细胞,成熟骨骼肌细胞表达较低水平的 VDR 和 CYP27B1,不具备产生 1,25(OH)₂D 的能力,同时,1,25(OH)₂D 抑制原代骨骼肌前体细胞增生和分化。这项研究提示,维生素 D 的基因组效应可能只是通过抑制骨骼肌前体细胞的增生和分化而起作用。前体细胞的增生和分化受抑制后,可能有利于骨骼肌前体细胞的储备,从而促进骨骼肌的再生。

7 小结与展望

遵循整体观念,中医学经典著作《黄帝内经》对骨-骨骼肌疾病的病机进行了论述。“骨肉不相亲”理论高度概括了肌骨在病理状态下的内在关系,为增龄性肌骨疾病的机制研究指明了方向。补益脾肾及其指导下的中药方剂是治疗 OP 的常见治则与方药^[71]。今后,以中医学“骨肉不相亲”理论为指导,以现代先进的生命科学技术为研究方法,继续从整体、器官、组织、细胞和分子水平开展系统、深入研究,将会对临床增龄性肌骨疾病的精准防治提供新的思路 and 有效药物。

【参考文献】

[1] Grote C, Reinhardt D, Zhang M. Regulatory mechanisms and

- clinical manifestations of musculoskeletal aging [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(7):1475-1488.
- [2] Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21:55-70.
- [3] Jeong-Seok Kim, Jeon J, Jin-Jeong An, et al. Interval running training improves age-related skeletal muscle wasting and bone loss: Animal experiment in ovariectomized rats [J]. *Experimental Physiology*, 2019, 104(5):691-703.
- [4] Hu S, Yang L, Wu C, et al. Regulation of Wnt signaling by physical exercise in the cell biological processes of the locomotor system [J]. *Physiol Int*, 2019, 106(1): 1-20.
- [5] Hong AR, Kim SW. Effects of resistance exercise on bone health [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(4): 435-444.
- [6] Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, et al. Mechanosensation and Transduction in osteocytes [J]. *Bone*, 2013, 54(2):182-190.
- [7] Santos A, Bakker AD, Zandieh-Doulabi B, et al. Pulsating fluid flow modulates gene expression of proteins involved in Wnt signaling pathways in osteocytes [J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(10):1280-1287.
- [8] Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise [J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(6):1078-1092.
- [9] Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell and more [J]. *Endocrine Reviews*, 2013, 34(5): 658-690.
- [10] Price C, Zhou X, Li W, et al. Real-time measurement of solute transport within the lacunar-canalicular system of mechanically loaded bone: direct evidence for load-induced fluid flow [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2):277-285.
- [11] Liu C, Zhao Y, Cheung WY, et al. Effects of cyclic hydraulic pressure on osteocytes [J]. *Bone*, 2010, 46(5):1449-1456.
- [12] Bonivitch AR, Bonewald LF, Nicoletta DP. Tissue strain amplification at the osteocyte lacuna: a microstructural finite element analysis [J]. *J Biomech*, 2007, 40(10):2199-2206.
- [13] Hemmatian H, Bakker AD, Klein-Nulend J, et al. Aging, osteocytes, and mechanotransduction [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(5):401-411.
- [14] 宋敏, 刘小钰, 蒋林博, 等. 肌肉微环境与骨质疏松 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(12):119-124.
- [15] Pedersen BK. Muscles and their myokines [J]. *Journal of Experimental Biology*, 2011, 214(2):337-346.
- [16] Mcpherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(23):12457-12461.
- [17] 胡杨. 运动分子生物学 [M]. 北京: 北京体育大学出版社, 2013:129-130.
- [18] Dankbar B, Fennen M, Brunet D, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice [J]. *Nature medicine*, 2015, 21(9):1085-1090.
- [19] Puolakkainen T, Ma H, Kainulainen H, et al. Treatment with soluble activin type IIB-receptor improves bone mass and strength in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1):20.
- [20] DiGirolamo DJ, Singhal V, Chang X, et al. Administration of soluble activin receptor 2B increases bone and muscle mass in a mouse model of osteogenesis imperfecta [J]. *Bone Res*, 2015, 3:14042.
- [21] Hamrick MW, Shi X, Zhang W, et al. Loss of myostatin (GDF8) function increases osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells but the osteogenic effect is ablated with unloading [J]. *Bone*, 2007, 40(6):1544-1553.
- [22] Jedrychowski M, Wrann C, Paulo J, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4):734-740.
- [23] Briganti SI, Gaspa G, Tabacco G, et al. Irisin as a regulator of bone and glucose metabolism: a narrative review [J]. *Minerva Endocrinologica*, 2018, 43(4):489-500.
- [24] Qiao X, Nie Y, Ma Y, et al. Corrigendum: Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:21053.
- [25] Zhang J, Valverde P, Zhu XF, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism [J]. *Bone Res*, 2017, 5(1): 49-62.
- [26] Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, et al. Irisin in metabolic diseases [J]. *Endocrine*, 2018, 59(2):260-274.
- [27] Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(4):615-619.
- [28] 张玉卓, 任辉, 江晓兵, 等. 左归丸与右归丸对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 1997-2001.
- [29] 张玉卓, 任辉, 余翔, 等. 金匮肾气丸调控 FNDC5 BMP2 对 BMSCs 成骨分化的作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(10):1346-1352.
- [30] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8):457-465.
- [31] Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues [J]. *Ageing research reviews*, 2015, 21: 55-70.
- [32] Goodman CA, Hornberger TA. Bone and skeletal muscle: Key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms [J]. *Bone*, 2015, 80:24-36.
- [33] Kodama N, Nagata M, Tabata Y, et al. A local bone anabolic effect of rhFGF2-impregnated gelatin hydrogel by promoting cell proliferation and coordinating osteoblastic differentiation [J]. *Bone*, 2009, 44(4):699-707.
- [34] Zhang Z, Zhang Y, Zhou Z, et al. BDNF regulates the expression and secretion of VEGF from osteoblasts via the TrkB/ERK1/2 signaling pathway during fracture healing [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 15(3):1362-1367.
- [35] Kitase Y, Vallejo JA, Gutheil W, et al. β -aminoisobutyric Acid, 1-BAIBA, is a muscle-derived osteocyte survival factor [J]. *Cell reports*, 2018, 22(6):1531-1544.
- [36] Park-Min, Kyung-Hyun. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(14):2519-2528.
- [37] Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology [J]. *Nature*, 2012, 481(7381):314-320.
- [38] Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin signaling in

- myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(6):1078-1092.
- [39] Ripamonti U, Parak R, Klar RM, et al. The synergistic induction of bone formation by the osteogenic proteins of the TGF- β supergene family[J]. *Biomaterials*, 2016, 104:279-296.
- [40] Dole NS, Mazur CM, Acevedo C, et al. Osteocyte-intrinsic TGF- β signaling regulates bone quality through perilacunar/canalicular remodeling[J]. *Cell Reports*, 2017, 21(9):2585-2596.
- [41] Waning DL, Mohammad KS, Steven R, et al. Excess TGF- β mediates muscle weakness associated with bone metastases in mice[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(11):1262-1271.
- [42] 钱哲, 王建伟, 尹恒, 等. 龟鹿二仙胶治疗骨质疏松症的机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 32(4):241-246.
- [43] 孙鑫, 杨芳, 邓洋洋, 等. 补肾、健脾、活血方法对骨质疏松症小鼠骨及骨骼肌中 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶含量影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(4):416-417.
- [44] 孙鑫, 杨芳, 邓洋洋, 等. 补肾、健脾、活血法对骨质疏松症小鼠骨及骨骼肌中 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶含量的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(12):3787-3789.
- [45] 李佳, 杨芳, 郑洪新, 等. 补肾健脾中药对骨质疏松症小鼠骨骼、骨骼肌异柠檬酸脱氢酶影响的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(10):1341-1343.
- [46] 杨芳, 孙鑫, 郑洪新, 等. 补肾、健脾、活血法对骨质疏松症小鼠骨骼、骨骼肌 α -酮戊二酸脱氢酶的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):586-588.
- [47] Karasik D. Genetics of the musculoskeletal system: a pleiotropic approach[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(6):788-802.
- [48] Ohlsson C, Henning P, Nilsson KH, et al. Inducible inactivation: WNT16 regulates cortical bone thickness in adult mice[J]. *J Endocrinol*, 2018, 237(2):113-122.
- [49] Movérare-Skrtic S, Wu J, Henning P, et al. The bone-sparing effects of estrogen and WNT16 are independent of each other[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(48):14972-14977.
- [50] Trajanoska K, Rivadeneira F, Kiel DP. Genetics of bone and muscle interactions in humans[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(2):86-95.
- [51] Gupta M, Cheung CL, Hsu YH, et al. Identification of homogeneous genetic architecture of multiple genetically correlated traits by block clustering of genome-wide associations[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(6):1261-1271.
- [52] Sun L, Tan LJ, Lei SF, et al. Bivariate genome-wide association analyses of femoral neck bone geometry and appendicular lean mass[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27325.
- [53] Karasik D, Cheung CL, Zhou Y, et al. Genome-wide association of an integrated osteoporosis-related phenotype: Is there evidence for pleiotropic genes? [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2):319-330.
- [54] Guo YF, Zhang LS, Liu YJ, et al. Suggestion of GLYT gene underlying variation of bone size and body lean mass as revealed by a bivariate genome-wide association study [J]. *Human Genetics*, 2013, 132(2):189-199.
- [55] 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- κ B signaling pathway[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(7):1531-1540.
- [56] Zhao F, Gao LH, Li SS, et al. Association between SNPs and haplotypes in the METTL21C gene and peak bone mineral density and body composition in Chinese male nuclear families[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 35(4):1-11.
- [57] Hangelbroek RW, Fazelzadeh P, Tieland M, et al. Expression of protocadherin gamma in skeletal muscle tissue is associated with age and muscle weakness[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, 7(5):604-614.
- [58] Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 14(1):58-74.
- [59] 金成日, 姜奥, 杨芳, 等. 中医不同治法对绝经后骨质疏松症大鼠骨骼、骨骼肌甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)含量影响的比较研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(1):93-96.
- [60] 姜奥, 金成日, 杨芳. 补肾、健脾、活血法对绝经后骨质疏松症大鼠骨骼、骨骼肌印安刺猬蛋白(Ihh)含量影响的比较研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(9):186-188.
- [61] 杨芳, 孙鑫, 郑洪新, 等. 中医不同治法对骨质疏松症小鼠骨骼、骨骼肌 Ihh 含量影响的比较研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(5):550-552.
- [62] Dufresne SS, Dumont NA, Boulanger-Piette A, et al. Muscle RANK is a key regulator of calcium storage, SERCA activity, and function of fast-twitch skeletal muscles[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310(8):663-672.
- [63] Dufresne SS, Sébastien S, Boulanger-Piette A, et al. Genetic deletion of muscle RANK or selective inhibition of RANKL is not as effective as full-length OPG-Ic in mitigating muscular dystrophy[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2018, 6(1):31.
- [64] 金成日, 姜奥, 杨芳. 补肾、健脾、活血法对去卵巢致骨质疏松症大鼠骨骼、骨骼肌 I κ B α 含量影响的对比研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2):109-112.
- [65] 苏麒麟, 孙鑫, 杨芳, 等. 补肾中药对绝经后骨质疏松症模型大鼠骨及肌肉组织 Notch 信号通路蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8):3208-3212.
- [66] Jian H, Romero-Suarez S, Lara N, et al. Crosstalk between MLO-Y4 osteocytes and C2C12 muscle cells is mediated by the Wnt/ β -Catenin pathway[J]. *Jbm Plus*, 2017, 1(2):86-100.
- [67] Goldbeter A, Pourquie O. Modeling the segmentation clock as a network of coupled oscillations in the Notch, Wnt and FGF signaling pathways[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2008, 252(3):574-585.
- [68] Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, et al. Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(11):7399-7412.
- [69] Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11):4336-4345.
- [70] Olsson K, Saini A, Stromberg A, et al. Evidence for vitamin D receptor expression and direct effects of 1 α , 25(OH) $_2$ D in human skeletal muscle precursor cells[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1):98-111.
- [71] 葛继荣, 郑洪新, 万小明, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(9):1023-1028.

(收稿日期: 2019-06-04; 修回日期: 2019-06-27)