

## 肌源性因子调控骨代谢的研究进展

周冰娜, 李梅\*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730)

**摘要:** 骨骼和肌肉息息相关, 肌肉可合成和分泌多种肌源性因子, 对骨骼的生长、发育、功能产生重要影响。肌源性因子种类繁多, 可调节成骨细胞、破骨细胞和骨细胞的功能, 分为促进骨骼合成代谢、骨骼分解代谢或对骨转换具有双重调控作用的因子。本文综述对骨代谢具有重要调控作用的肌源性因子的最新研究进展, 以揭示肌肉与骨骼间的调控网络, 为治疗肌肉骨骼疾病提供新的靶点。

**关键词:** 肌源性因子; 肌肉; 骨骼; 骨代谢

中图分类号: R337 文献标志码: A

## Research advance of myokines on bone metabolism regulation

ZHOU Bing-na, LI Mei\*

(Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

**Abstract:** Bone and muscle are closely interrelated. Muscle can synthesize and secrete a series of myokines, which play important roles on the growth, development and function of the bone. Myokines can regulate the function of osteoblasts, osteoclasts and osteocytes, which can be divided into factors that promote bone anabolism, increase bone catabolism or regulate bone turnover in a double-edged way. This article reviews the advance of myokines which have important regulatory effects on bone metabolism, to reveal the regulatory network between muscle and bone, and provide new targets for the treatment of musculoskeletal diseases.

**Key words:** myokines; muscle; bone; bone metabolism

肌肉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、保护重要内脏器官及机体内环境稳态等方面发挥重要作用。随着社会人口老龄化, 骨质疏松症、肌少症等骨骼肌肉疾病已成为重要的公共健康问题。骨质疏松症是以骨强度受损, 导致脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病<sup>[1]</sup>。肌少症是以进行性肌量减少和(或)肌强度下降或肌肉功能减退为特征的疾病<sup>[2]</sup>。骨质疏松症和肌少症患病率随年龄增长而升高。肌肉量减少

与骨密度减少呈正相关<sup>[3]</sup>, 且肌少症患者罹患骨质疏松症、发生跌倒的风险增加。因此, 肌少症与骨质疏松症息息相关, 相互影响, 但其相互关联的机制尚不十分清楚。

肌肉和骨骼共同受机体多种因素的调控, 以往认为肌肉与骨骼的关联主要是力学调控, 骨骼为肌肉的附着点, 而肌肉给予骨骼力学负荷, 并调节骨骼的新陈代谢。然而, 近年来研究发现肌肉和骨骼不仅具有运动功能, 更是重要的内分泌组织, 肌肉可通

收稿日期: 2020-09-07 修回日期: 2020-12-15

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFA0800801); 国家自然科学基金(81873668, 82070908); 北京市自然科学基金(7202153)

\* 通信作者 (corresponding author): limeilzh@sina.com

过内分泌活性来调控骨稳态<sup>[4]</sup>。由肌细胞响应肌肉收缩而合成和分泌的一组细胞因子和蛋白质,称为肌源性因子(myokines)<sup>[5]</sup>。肌源性因子不仅在调节肌肉代谢方面发挥自分泌功能,且在远处器官和组织(如骨骼、脂肪组织、脑和肝脏)发挥旁分泌和内分泌调节功能。肌源性因子对骨骼的生长、发育、功能具有重要调控作用<sup>[6]</sup>,为了更好地理解肌肉与骨骼间的调控网络,本文综述调节骨代谢的肌源性因子的最新研究进展,为治疗骨骼肌肉疾病提供新的靶点。

## 1 对骨骼有调控作用的肌源性因子

肌源性因子主要包括小分子肽、生长因子、细胞因子和小分子有机酸等,其中对骨骼功能和代谢具有调控作用的主要包括:肌生长抑制素(myostatin)、小分子有机酸 $\beta$ -氨基异丁酸( $\beta$ -aminoisobutyric acid, BAIBA)、多种白介素(interleukins, IL-6、IL-7、IL-8 和 IL-15)、鸢尾素(irisin)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)、成纤维细胞生长因子-21(fibroblast growth factor-21, FGF-21)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、核心蛋白聚糖(decorin)、肌连素(myonectin)、神经胶质细胞分化调节因子样因子(meteorin-like, METRNL)等<sup>[6]</sup>。对肌源性因子研究的逐渐深入,揭示了肌肉与骨骼间的相互联系机制。

## 2 肌源性因子对骨代谢的调控作用

肌源性因子种类繁多,可调节成骨细胞、破骨细胞和骨细胞的功能,对骨骼分别起到促进合成代谢或促进分解代谢的作用。下面将按照对骨代谢调控作用的差异,对近期研究较多的几种肌源性因子进行介绍。

### 2.1 促进骨合成代谢的肌源性因子

2.1.1 鸢尾素(irisin):鸢尾素是一种约含 110 个氨基酸的多肽片段,在 2012 年被发现并命名。鸢尾素接受过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )辅激活因子 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )调控,其经典作用是参与白色脂

肪组织棕色化,增强生热,改善脂肪沉积和葡萄糖稳态。鸢尾素在调控骨代谢中具有潜在作用。低剂量重组鸢尾素可改善年轻雄性小鼠的皮质骨密度,用鸢尾素治疗可有效预防失重小鼠模型的骨丢失<sup>[7]</sup>。鸢尾素对骨代谢调控作用机制包括以下 3 方面:直接作用于成骨细胞,通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进成骨细胞增殖和分化<sup>[8]</sup>;靶向作用于骨细胞,调节骨骼重塑,保护骨细胞免于凋亡,促进骨细胞存活<sup>[9]</sup>;抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化<sup>[10]</sup>。因此,鸢尾素可诱导骨形成,减少骨吸收,促进骨骼合成代谢。

2.1.2  $\beta$ -氨基异丁酸( $\beta$ -aminoisobutyric acid, BAIBA):BAIBA 是一种小分子有机酸,是骨骼肌运动过程中产生的肌源性因子,它通过激活肝脂酸的 $\beta$ -氧化途径增加能量消耗,触发白色脂肪组织棕色化,降低心血管疾病风险,改善胰岛素抵抗和骨骼肌炎症性反应。BAIBA 对骨代谢有一定的调控作用,它可防止氧化应激诱导的骨细胞凋亡,预防体内骨骼和肌肉的损失,是一种骨保护因子<sup>[11]</sup>。BAIBA 通过与 D 型 Mas 相关 G 蛋白偶联受体(mas-related G protein-coupled receptor type D, MRGPRD)进行信号传导,防止骨细胞线粒体分解,从而保护骨细胞<sup>[12]</sup>。然而,由于 MRGPRD 主要在年轻小鼠而非老年小鼠的骨细胞中高表达,因此随着年龄增长,骨细胞中 MRGPRD 的表达逐渐下降,BAIBA 对骨细胞的保护作用可能会逐渐减弱<sup>[12]</sup>。

2.1.3 核心蛋白聚糖(decorin):核心蛋白聚糖是一种小分子蛋白多糖,1978 年被分离纯化。核心蛋白聚糖为肌生长抑制素的拮抗剂,可与肌生长抑制素结合并抑制其活性,从而减轻肌生长抑制素对肌肉和骨骼的负性作用。此外,核心蛋白聚糖可与骨骼 1 型胶原蛋白结合,促进钙质沉积和骨基质蛋白形成<sup>[13]</sup>。模型研究显示,用核心蛋白聚糖修饰的胶原蛋白水凝胶可将骨形态发生蛋白 2 和微血管碎片共同递送至损伤组织,用以治疗复合骨骼-肌肉损伤<sup>[14]</sup>。因此,核心蛋白聚糖具有促进骨骼合成代谢及矿化的作用。

### 2.2 促进骨分解代谢的肌源性因子

2.2.1 肌生长抑制素(myostatin):肌生长抑制素又称为生长分化因子 8(growth differentiation factor-8, GDF-8),是转化生长因子 $\beta$ (transforming growth

factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族的成员,在1997年首次被报道。肌生长抑制素主要由骨骼肌细胞合成和分泌,是一种对骨骼肌质量具有负性调控作用的肌源性因子<sup>[15]</sup>。肌生长抑制素也可调节骨发育和骨修复,抑制骨形成,促进骨吸收<sup>[16]</sup>。肌生长抑制素可抑制机械刺激过程中成骨因子的表达,抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化。肌生长抑制素可下调成骨细胞分化的关键调节因子 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2),并抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路(Wnt/ $\beta$ -catenin pathway),通过 Wnt 下调而减少成骨细胞的分化和活性<sup>[17]</sup>。肌生长抑制素通过激活骨保护素/核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体/核因子- $\kappa$ B 受体活化因子(osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand/ receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, OPG/RANKL/RANK)通路,诱导骨细胞中 RANKL 的过度表达,并上调破骨细胞分化基因,从而增强破骨细胞活性<sup>[18]</sup>。因此,肌生长抑制素通过减少骨形成和增加骨吸收对骨量产生负性调控作用。

2.2.2 神经胶质细胞分化调节因子样因子(meteorin-like, METRNL): METRNL 是一种分泌蛋白,它与神经胶质细胞分化调节因子(meteorin)在蛋白序列有40%的同源性,因而得名。运动诱导骨骼肌合成和分泌 METRNL,其在抑制脂肪组织炎症反应、促进脂肪棕色化中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。METRNL 可调节骨生成,对成骨细胞分化有显著抑制作用<sup>[20]</sup>。METRNL 过表达可显著抑制骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN) mRNA 的表达,从而增加破骨细胞活性,且 METRNL 过表达可抑制矿化结节的形成,从而负性调控骨代谢<sup>[20]</sup>。

### 2.3 对骨代谢调控具有双重作用的因子

IL-15 是一种促炎性细胞因子,可在多种组织中检测到,包括心脏、肺、肝和肾,但由于其在胎盘和骨骼肌中含量最高,最近 IL-15 被认为是一种肌源性因子。IL-15 可调节 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活化和增殖,从而参与炎症反应。IL-15 对于骨代谢调控具有双重作用。IL-15 可诱导破骨细胞分化和 RANKL 分泌,刺激破骨细胞形成,从而促进骨吸收<sup>[21]</sup>。然而,IL-15 激活的自然杀伤细胞可以剂量依赖性方式触发破骨细胞凋亡,导致

骨吸收下降<sup>[22]</sup>,从而减少骨侵蚀。因此,IL-15 对骨代谢可能具有双重调控作用,其作用机制值得深入研究。

## 3 肌源性因子的应用前景

肌源性因子不仅能够调节成骨细胞、破骨细胞和骨细胞的功能,还影响肝脏、脂肪组织和肠道的功能,调控肝细胞因子和脂肪因子,进一步调节骨形成和骨吸收过程<sup>[23]</sup>。因此,肌源性因子未来有可能成为骨骼、肌肉疾病的诊断或治疗靶点。肌源性因子可作为新型生化标志物,反映肌肉和骨骼的代谢情况,因此肌源性因子在疾病诊断中具有一定的价值,如鸢尾素可作为肌少症的早期诊断和分期的潜在生化标志物<sup>[24]</sup>,健康儿童人群中血清鸢尾素水平与骨矿物质含量呈正相关,提示鸢尾素可能作为儿童时期骨骼形成的标志物之一<sup>[25]</sup>。此外,肌源性因子可能成为多种骨骼和肌肉疾病的治疗靶点。肌生长抑制素可能成为治疗肌肉减少症<sup>[26]</sup>、类风湿关节炎和骨质疏松症的靶点。肌生长抑制素抗体(LY2495655)能够增加75岁以上、曾有跌倒史的老年患者的肌肉含量,并改善肌肉力量。鸢尾素可作为治疗骨质疏松症的靶点,重组鸢尾素可有效预防失重小鼠模型的骨丢失与肌肉质量下降<sup>[7]</sup>。增强 $\beta$ -氨基异丁酸信号通路作用,可能研发保护骨细胞的药物<sup>[11]</sup>。

## 4 问题与展望

肌肉和骨骼间存在复杂的调控网络,肌肉不仅具有运动功能,也是重要的内分泌组织。由于肌源性因子对肌肉骨骼系统的调控作用,其未来的应用前景十分广阔。关于肌源性因子,未来还有许多问题值得深入研究,包括:肌源性因子调控骨代谢是否具有剂量效应关系?不同肌源性因子在骨代谢调控中是否存在交互影响?肌源性因子对骨骼外组织器官具有怎样的作用?如何针对肌源性因子研发治疗肌少症和骨质疏松症等疾病的药物?等等。

因此,肌源性因子作为肌肉和骨骼相互作用的纽带,对其进行深入研究不仅能够更好地解析肌肉组织的内分泌功能,以及骨骼和肌肉间精细的内分泌调控机制,也将为多种肌肉和骨骼疾病的防治,开启新的视角。

## 参考文献:

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10:413-444.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.肌少症共识[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9:215-227.
- [3] Lima RM, Oliveira RJ, Raposo R, *et al.* Stages of sarcopenia, bone mineral density, and the prevalence of osteoporosis in older women[J]. Arch Osteoporos, 2019, 14: 38. doi: 10.1007/s11657-019-0591-4.
- [4] Herrmann M, Engelke K, Ebert R, *et al.* Interactions between muscle and bone-where physics meets biology [J]. Biomolecules, 2020, 10: 432. doi: 10.3390/biom10030432.
- [5] Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, *et al.* Role of myokines in exercise and metabolism[J]. J Appl Physiol (1985), 2007, 103: 1093-1098.
- [6] Gomasca M, Banfi G, Lombardi G. Myokines: the endocrine coupling of skeletal muscle and bone[J]. Adv Clin Chem, 2020, 94: 155-218.
- [7] Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, *et al.* Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice [J]. Sci Rep, 2017, 7: 2811. doi: 10.1038/s41598-017-02557-8.
- [8] Zhu J, Wang Y, Cao Z, *et al.* Irisin promotes cementoblast differentiation via p38 MAPK pathway [J]. Oral Dis, 2020, 26: 974-982.
- [9] Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, *et al.* Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha$ V integrin receptors[J]. Cell, 2018, 175: 1756-1768.
- [10] Ma Y, Qiao X, Zeng R, *et al.* Irisin promotes proliferation but inhibits differentiation in osteoclast precursor cells [J]. FASEB J, 2018, 32: 5813-5823.
- [11] Hamrick MW, McGee-Lawrence ME. Blocking bone loss with l-BAIBA [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29: 284-286.
- [12] Kitase Y, Vallejo JA, Gutheil W, *et al.*  $\beta$ -aminoisobutyric Acid, l-BAIBA, is a muscle-derived osteocyte survival factor[J]. Cell Rep, 2018, 22: 1531-1544.
- [13] Han XG, Wang DK, Gao F, *et al.* Bone morphogenetic protein 2 and decorin expression in old fracture fragments and surrounding tissues [J]. Genet Mol Res, 2015, 14: 11063-11072.
- [14] Ruehle MA, Li MA, Cheng A, *et al.* Decorin-supplemented collagen hydrogels for the co-delivery of bone morphogenetic protein-2 and microvascular fragments to a composite bone-muscle injury model with impaired vascularization [J]. Acta Biomater, 2019, 93: 210-221.
- [15] Fife E, Kostka J, Kroc Ł, *et al.* Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men [J]. BMC Geriatr, 2018, 18: 200. doi: 10.1186/s12877-018-0888-y.
- [16] Chen YS, Guo Q, Guo LJ, *et al.* GDF8 inhibits bone formation and promotes bone resorption in mice [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017, 44: 500-508.
- [17] Qin Y, Peng Y, Zhao W, *et al.* Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218; a novel mechanism in muscle-bone communication [J]. J Biol Chem, 2017, 292: 11021-11033.
- [18] Dankbar B, Fennen M, Brunert D, *et al.* Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice [J]. Nat Med, 2015, 21: 1085-1090.
- [19] Jung TW, Lee SH, Kim HC, *et al.* METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR $\delta$ -dependent pathways in skeletal muscle of mice [J]. Exp Mol Med, 2018, 50: 122. doi: 10.1038/s12276-018-0147-5.
- [20] Gong W, Liu Y, Wu Z, *et al.* Meteorin-like shows unique expression pattern in bone and its over-expression inhibits osteoblast differentiation [J]. PLoS One, 2016, 11: e0164446. doi: 10.1371/journal.pone.0164446.
- [21] Okabe I, Kikuchi T, Mogi M, *et al.* IL-15 and RANKL Play a synergistically important role in osteoclastogenesis [J]. J Cell Biochem, 2017, 118: 739-747.
- [22] Feng S, Madsen SH, Viller NN, *et al.* Interleukin-15-activated natural killer cells kill autologous osteoclasts via LFA-1, DNAM-1 and TRAIL, and inhibit osteoclast-mediated bone erosion *in vitro* [J]. Immunology, 2015, 145: 367-379.
- [23] 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.
- [24] Park HS, Kim HC, Zhang D, *et al.* The novel myokine irisin; clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women [J]. Endocrine, 2019, 64: 341-348.
- [25] Colaianni G, Faienza MF, Sanesi L, *et al.* Irisin serum levels are positively correlated with bone mineral status in a population of healthy children [J]. Pediatr Res, 2019, 85: 484-488.
- [26] 孙顺昌, 彭运生, 贺敬波, 等. siRNA 阻断鼠成肌细胞 myostatin 表达对细胞增殖及分化能力的影响 [J]. 基础医学与临床, 2011, 31: 187-191.