

肌骨共生相关信号通路研究进展

刘晏东¹, 邓 强², 张彦军², 李中锋², 彭冉东², 郭铁峰², 王雨榕², 陈 博¹

¹ 甘肃中医药大学, 兰州 730030

² 甘肃省中医院, 兰州 730050

通信作者: 邓 强, E-mail: 2959183478@qq.com

【摘要】骨质疏松症是一种以骨量降低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身代谢性骨病, 而肌少症是以进行性全身肌量减少和功能减退为主要特征的综合征。基于二者共同的病理生理机制及密切相关性, 逐渐衍生出“肌少-骨质疏松症”这一概念, 以描述肌肉与骨骼同时发生衰减的现象。信号通路作为肌肉与骨骼之间重要的信号传递途径, 如发生异常, 则会导致肌少-骨质疏松症的发生。因此, 本文就 Hedgehog、Hippo、mTOR 和 MAPK 等成骨与成肌相关信号通路进行综述, 以期对肌少-骨质疏松症的靶向治疗提供新思路。

【关键词】成肌; 成骨; 信号通路; 肌少-骨质疏松症

【中图分类号】 R589; R592 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)01-0147-06

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0277

Research Progress on Emerging Signaling Pathways Related to Muscle Bone Symbiosis

LIU Yandong¹, DENG Qiang², ZHANG Yanjun², LI Zhongfeng², PENG Randong², GUO Tiefeng²,
WANG Yurong², CHEN Bo¹

¹Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

²Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: DENG Qiang, E-mail: 2959183478@qq.com

【Abstract】 Osteoporosis is a systemic metabolic bone disease characterized by decreased bone mass, damage to bone tissue microstructure, increased bone fragility, and susceptibility to fractures, while sarcopenia is a syndrome characterized by progressive reduction in overall muscle mass and functional decline. Based on the common pathophysiological mechanism and close correlation between the two, the concept of “osteosarcopenia” has gradually emerged to describe the simultaneous attenuation of muscles and bones. Signaling pathways serve as important signal transmission channels between muscles and bones, and if abnormal, they can lead to osteosarcopenia. The aim of this article, therefore, is to review the signaling pathways related to osteogenesis and myogenesis, such as Hedgehog, Hippo, mTOR, MAPK, in order to provide new ideas for targeted treatment of osteosarcopenia.

【Key words】 myoblast; osteogenesis; signal pathway; osteosarcopenia

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2015039); 甘肃省联合基金 (23JRRA1534); 兰州市科技计划 (2022-3-30)

引用本文: 刘晏东, 邓强, 张彦军, 等. 肌骨共生相关信号通路研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (1): 147-152. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0277.

Funding: Special Project on Scientific Research for the Business Construction of National TCM Clinical Research Base of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (JDZX2015039); Gansu Province Joint Fund Project (23JRRA1534); Lanzhou Science and Technology Plan Project (2022-3-30)

Med J PUMCH, 2024,15(1):147-152

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量降低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身代谢性骨病。而肌少症 (sarcopenia, SP) 是以进行性全身肌量减少和功能减退为主要特征的综合征, 可导致患者身体残疾、生活质量下降及死亡等不良后果。基于二者共同的病理生理机制及密切相关性, 逐渐衍生出“肌少-骨质疏松症 (osteosarcopenia, OS)”这一概念, 以描述肌肉与骨骼同时发生衰减的现象^[1]。肌肉与骨骼在位置上毗邻, 既可互相释放机械信号以协调骨密度和肌质量, 又可分泌如肌抑素、鸢尾素、骨钙素和骨保护素等生化因子相互调节^[2], 信号通路作为肌肉与骨骼之间重要的信号传递途径, 如发生异常, 则会导致 OS 的发生^[3]。因此, 本文就 Hedgehog (Hh)、Hippo、mTOR 和 MAPK 等成骨与成肌相关信号通路进行综述, 以期 OS 的靶向治疗提供新思路。

1 Hh 信号通路

Hh 信号通路是一种高度保守的信号传导通路, 主要由 Hh 配体、贴片受体 (patched, Ptch)、平滑受体 (smoothened receptor, Smo)、融合抑制因子 (suppressor of fused homolog, Sufu) 和转录因子 (glioma-associated oncogene homolog, Gli) 构成^[4]。

1.1 成肌方面

Hh 信号通路是肌肉早期发育必需的通路之一, 且靶向不同的肌纤维群。Hayes 等^[5]通过使用环巴胺阻断 Hh 信号通路, 发现被阻断 Hh 信号传导的快速肌肉细胞在胚胎中停止生长, 说明 Hh 信号通路对正常肌球蛋白链的表达至关重要, 此外, Hh 信号通路传导和层粘连蛋白 γ 1 能够维持肌球蛋白 MF20 和 F310 的正常表达, 在肌纤维生长过程中协同作用, 二者同时缺乏则会引起胚胎中肌肉分化异常。Shh (Sonic hedgehog) 是 Hh 家族成员之一, 可与 Wnt 通路共同参与成肌过程, 包括肌源性调节因子的表达、肌谱系细胞发育、存活和增殖以及肌纤维类型的选择^[6]。但目前尚无针对两条信号通路之间相互作用的机制研究。Hamilton 等^[7]研究发现, 成人骨骼肌再生期间 Shh 表达上调, 其受体和靶基因 Ptc1 在再生

肌肉中显著增多; 若 Shh 表达受抑制, 则会影响肌源性调节因子 Myf-5 和 MyoD 的活化, 降低胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 表达水平和卫星细胞数量, 最终导致肌肉萎缩。此外, Vicario 等^[8]研究发现, Shh 与 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 通路的协同作用对肌肉细胞的增殖和分化至关重要, 并以类似于 IGF-1 的方式影响这些途径。Hh 信号通路可促进肌肉生长, 但由于相关研究有限, 激活 Hh 信号通路尚存在一定的风险, 实现对 Hh 信号通路的精准调控并非易事。

1.2 成骨方面

Hh 信号通路在成骨方面同样具有重要作用。首先, Hh 信号通路可促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的成骨分化。Ohba 等^[9]研究发现, 重组 N 末端 Shh (shhN) 可促进 BMSCs 的增殖和成骨分化, 增强碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性、成骨相关基因表达和基质矿化。Hou 等^[10]研究发现, 利拉鲁肽可通过激活 Hh 信号通路促进成骨细胞 MC3T1-E1 的增殖和分化, 并抑制由血清剥夺诱导的细胞凋亡。此外, Hh 信号通路在骨发育和骨修复过程中可与其他信号级联 (Wnt、BMP 和 PTHrP) 协同起效, 但具体机制目前尚不明确。Zhang 等^[11]通过敲除小鼠体内 *Osx-Cre* 靶向的骨祖细胞和软骨细胞中 Smo (Hh 通路的关键分子) 以灭活 Hh 信号通路后发现, 小鼠的骨形成减少, 骨髓脂肪增多, 且 Hh 信号通路可通过上调 Wnt 信号传导以调节成骨细胞与脂肪细胞的分化。在干预方面, Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 作为成骨细胞分化的启动因子, 可在成骨细胞分化过程中增强 ALP 活性和 I 型胶原蛋白 (collagen type I protein, COL1) 表达, 并上调 Shh 表达水平^[12]。辛伐他汀可增强成骨分化能力, Hh 信号通路也参与辛伐他汀诱导的 BMSCs 骨分化过程, 表现为 COL1、ALP 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 的表达上调以及 ALP 活性增加^[13]。此外, 多种 miRNA 也参与由 Hh 信号通路介导的成骨过程, 例如, miR-342-3p 已被确定为 OP 治疗剂, 可通过下调 Sufu 以激活 Shh 信号加速人脐带来源的间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal

stem cells, UCMSCs) 的成骨分化^[14]。这些研究表明 Hh 信号通路主要通过介导成骨细胞的增殖, 然而尚无明确证据显示 Hh 通路对破骨细胞具有抑制作用。

2 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路是一种进化信号通路, 主要由 STE20 样激酶 (mammalian sterile20-like kinase, MST) 1/2、肿瘤抑制因子 (serine/threonine protein kinase, LATS) 1/2、重组人 WW 结构域结合蛋白 (recombinant human WW domain-binding protein, WBP) 1、MOB 激酶激活剂 (recombinant human MOB kinase activator, MOBA) 1、Yes 相关蛋白 (yes-associated protein, Yap)、具有 PDZ 结合基序转录共激活因子 (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ) 以及 TEA 结构域 (TEA domain family member, TEAD) 家族成员组成^[15]。

2.1 成肌方面

虽然已在体内外肌源性细胞中鉴定出多种 Hippo 成分, 但其在肌肉质量调节中的作用研究较少。但可以明确的是, Hippo 信号通路在肌源性细胞及卫星细胞的增殖、分化及死亡等不同生物过程中发挥重要作用。阮凌等^[16]研究发现, 在小鼠 C2C12 细胞增殖过程中, Yap Ser127 磷酸化较低且 Yap 定位于细胞核, 而在细胞分化后, Yap Ser127 磷酸化增加约 20 倍并由细胞核转移至细胞质。这说明 Hippo 信号通路的核心效应因子 Yap 的 mRNA 和蛋白质表达在肌源性细胞增殖期间上调, 在其分化期间下降。Setiawan 等^[17]研究发现, Yap 活性增加可促进卫星细胞活化并扩大卫星细胞衍生的成肌细胞池, 也可与 TEAD 共同激活成肌细胞中的肌特异性胞苷-腺苷-胸苷元素以促进肌肉再生。此外, TAZ 对骨骼肌的促进功能虽弱于 Yap, 但其可通过刺激蛋白质合成来预防药物导致的肌肉萎缩。除单独作用外, Hippo 信号通路还可与其他信号通路协同作用调节骨骼肌质量, 包括 TGF- β 途径、Wnt 途径、Sonic-Hedgehog 途径及 Akt-mTOR 途径^[18]。这表明 Hippo 信号通路在体外肌肉生成及体内肌肉发育过程中发挥重要作用, 未来可针对如何实现 Hippo 信号通路的精准调控及调控程度开展进一步研究。

2.2 成骨方面

Yap/TAZ 作为 Hippo 信号通路的关键下游效应因子, 可通过促进成骨细胞增殖和抑制破骨细胞分化调节骨稳态。但 Yap/TAZ 在破骨细胞中的作用尚未明

确。Yang 等^[19]研究发现, Yap/TAZ 敲除小鼠破骨细胞过度增殖会加速骨量减少。另有研究表明, 敲除 Yap 和 TAZ 的转基因小鼠由于成骨细胞形成减少以及破骨细胞数量增加导致 OP^[20]。这说明 Hippo 信号通路可抑制 RANKL 诱导的破骨细胞活动, 相反, 若 Hippo 信号通路缺失可导致 OP 发生。而 Hippo 信号通路抑制破骨细胞分化的机制可能是 Yap/TAZ 与 TGF 激酶 1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1) 结合后共同抑制 NF- κ B 信号传导。Yap/TAZ 在促进成骨细胞分化方面同样具有重要作用, Zarka 等^[21]发现成骨细胞中 Yap/TAZ 的高表达可增加骨量, 而成骨细胞中的 Yap/TAZ 敲除则会导致 OP 发生。Yu 等^[22]研究发现, 骨骼干细胞中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) 缺失小鼠会导致 TAZ 的表达水平降低, 进而导致成骨细胞的数量和功能降低。此外, TAZ 还可与 Runx2 等转录因子结合以促进成骨细胞分化。而 TAZ 和细胞内散乱蛋白 (dishevelled, DVL) 的相互作用可阻止酪蛋白激酶介导的 DVL 磷酸化对 Wnt/ β -Catenin 信号传导的抑制。Li 等^[23]研究发现, 源于 BMSCs 的外泌体可通过 Hippo 信号通路转移 miR-186 以促进去势大鼠的成骨作用, 这说明 Hippo 信号通路对雌激素也有一定的调节作用。综上所述, Hippo 信号通路在成骨过程中发挥关键作用, 但 Hippo 信号通路在诸多类型的细胞中均有影响, 因此可能会对其他细胞的正常功能产生干扰。目前该通路信号传导的具体机制仍不完善, 从而限制了该通路在治疗肌骨衰减中的应用, 后续仍有待进一步研究。

3 mTOR 信号通路

mTOR 信号通路是一种合成代谢通路, 可对肌骨再生发挥正向作用, mTOR 拥有两个不同的催化亚基, 即 mTORC1 和 mTORC2^[24]。

3.1 成肌方面

肌肉生长受多种因素调节, 如机械负荷、营养摄取等, 而 mTOR 是肌细胞活力的主要调节因子, 也是干预 SP 的希望靶标。mTOR 信号通路的活性常因内源性和外源性因素的不同 (如氧化还原平衡、营养可用性、体力活动) 而存在差异。而该通路的激活是通过分子反馈环实现的, 该分子反馈环可阻断 mTORC1 上 AKT 的激活, 因此是肌肉生长或蛋白质合成的交叉点^[25]。丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶可能是肌

细胞增殖和存活的关键,可通过调节 mTORC1 和 mTORC2 影响肌纤维代谢、生长和增殖。而激活 PI3K-AKT-mTORC1 轴可促进蛋白质合成并抑制蛋白分解,从而保持肌肉细胞稳态,促进肌肉再生^[26]。此外,调节肌再生与神经肌肉接头的稳定具有密切联系,而 mTORC1 信号传导被抑制可触发肌纤维去神经支配,从而影响骨骼肌再生^[27]。运动对 Raptor (mTORC1 重要的支架和调节蛋白) 的调节研究表明, mTORC1 可能在骨骼肌强烈收缩下控制蛋白质合成^[28], 因此运动可作为促进成肌的重要方式。葡萄糖和氨基酸等营养素能够通过 mTOR 通路激活肌蛋白并促进其合成。但在老年人中, 肌纤维组成会向慢肌纤维转变, 快肌纤维中葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 表达也会相应减少, 同时肌肉在胰岛素刺激下利用葡萄糖的能力降低^[29], 这说明通过补充营养素可有效逆转 SP。综上, mTOR 通路对于促进肌再生具有重要作用, 但过度活化和持续高活性可能会产生负面影响。因此, 通过这一机制靶向治疗 SP 时, 需谨慎平衡其激活程度。

3.2 成骨方面

mTOR 途径在调节骨骼发育的多个方面发挥重要作用。研究发现, 抑制 mTORC1 信号传导可抑制小鼠 BMSCs 的成骨分化。相反, IGF-1 可通过激活 mTORC1 信号传导以刺激 BMSCs 向成骨细胞分化^[30]。骨形成信号 Wnt 配体 (如 Wnt3a 和 Wnt7b) 可通过 PI1K-AKT 信号激活 mTORC3。而抑制 mTORC1 信号传导则会阻止 Wnt7b 诱导 ST2 细胞向成骨细胞分化, 表明 Wnt7b 可通过激活 mTORC1 促进骨形成。此外, BMP2 也可通过 mTORC1 依赖性机制诱导成骨发生^[31]。这说明 mTORC1 已成为介导 IGF-1、Wnt 和 BMP 等骨合成因子的常见效应物, 而 mTORC1 的失调可能导致 OP 的发生。一项研究通过敲除小鼠 Raptor 使 mTORC1 失活, 并通过敲除破骨细胞前体中含有 LyzM-Cre 的 Tsc1 以激活 mTORC1, 分别增加或降低了破骨细胞的数量^[32], 说明 mTORC1 可通过直接作用于破骨细胞以抑制骨吸收。此外, mTORC1 还可通过抑制 NF- κ B 和 NFATc1 活性而抑制破骨细胞分化。因此, mTORC1 信号传导可能通过直接和间接作用对破骨细胞谱系产生特异性影响, 但对其具体作用机制值得进一步研究^[33]。与 mTORC1 类似, mTORC2 也可通过调节成骨或破骨细胞增殖与分化改善 OP。除刺激成骨细胞分化中的相关因子外, 成骨细胞前体中的 mTORC2 信号传导还通过调节 RANKL 的表达间接促进骨形成^[32]。尽管 mTOR 信号通路在 OP 的治疗中具有一定潜力, 但也存在使用

mTOR 信号调节剂的剂量与时机、靶向性、耐药性、安全性等问题。未来研究需进一步探索有效的药物剂型和治疗策略以解决上述问题, 提高治疗效果及安全性。

4 MAPKs 信号通路

MAPKs 信号通路在肌肉与骨骼相关细胞的生物过程中发挥重要作用。目前已鉴定出的 3 个 MAPK 家族成员分别为 ERK1/2、P38 MAPK 和 c-Jun NH2 末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)。

4.1 成肌方面

MAPKs 是骨骼肌中主要的转录因子和调节因子, 可响应氧化反应和机械应力。有证据表明, 部分刺激可通过 MAPKs 信号通路影响胰岛素抵抗和蛋白质分解代谢。运动是一种间歇性的细胞应激形式, 王屿萌等^[34]研究证实, 运动可激活大鼠骨骼肌中的 ERK1/2、p38 MAPK 和 JNK 通路以增加肌肉再生率。ERK1/2 在动物模型中可被柔性运动 (阻力运动和耐力运动) 快速激活, 在接受剧烈运动训练 (如骑自行车、游泳等) 的人体肌肉中也可被快速激活。作为 MAPKs 信号通路网络中独立的信号组成部分, p38 MAPK 由 4 个同分异构体 (p38 α 、p38 β 、p38 δ 、P38 γ) 组成, 主要在高强度肌肉收缩时被激活^[35]。运动也会通过 JNK 途径刺激信号传导, 且现有研究发现 JNK 的磷酸化随着肌肉收缩力的升高而呈线性增加^[36]。综上所述, 3 个 MAPK 信号模块均由运动介导, 但激活机制又有所不同。此外, 氧化应激是 SP 的发病机制之一, 骨骼肌中造成氧化应激的成分主要是活性氧。IGF-1 已被证明可以保护肌细胞免受氧化应激影响而促进肌细胞增殖、分化和存活。而这种保护效应可能是通过 PI3K-Akt 和 ERK1/2 MAPK 途径进行的^[37]。

4.2 成骨方面

MAPKs 通常受辅助蛋白 (如细胞支架和磷酸酶) 的动态调节, 这种特性使 MAPKs 通路能够调控骨组织的代谢和重塑。典型的 ERK-MAPK 包括 ERK1-MAPK3 和 ERK2-MAPK1 两种亚型, 二者均在成骨细胞谱系中高表达。研究表明, ERK-MAPK 通路在体内外均可促进成骨细胞分化, 主要通过控制成骨细胞调节因子 (包括 Runx2, ATF4 和 β -连环蛋白) 的活性来完成^[38]。MAPK p38 α 是 RANKL 介导的破骨细胞增殖的重要调节因子, 而 p38 抑制剂可通过调节 MAPK p38 α 抑制破骨细胞增殖来保存骨量。张旭等^[39]研究发现,

p38 受两种上游 MAPK 激酶 (MAP Kinase Kinase, MKK) 调节, 即 MKK3 和 MKK6; 且 MKK3 可体外调节破骨细胞的分化, 缺乏 MKK3 可使活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells c1, NFATc1) 的表达降低。此外, 破骨细胞特异性基因蛋白酶 K、相关受体和基质金属蛋白酶 (matrix metallo-protein, MMP) 9 的表达均受 MKK3 的影响, 说明 MKK3 可直接介导破骨细胞增殖。而 MKK6 可能通过增加促炎因子的产生间接介导破骨细胞增殖。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 可通过调控成骨细胞的生长和分化增加骨量。而 PGE2 受体激动剂 EP2A 和 EP4A 主要通过激活 p38 MAPK、ERK 及 JNK 刺激内源性 PGE2 生成。虽然 MAPK 通路可通过调控成骨和破骨细胞抗骨质疏松, 但该通路还参与其他生物学过程, 因此药物靶向该通路时可能会产生副作用。

综上所述, OS 是严重威胁中老年人身心健康的退行性疾病, 目前临床上防治该类疾病主要以 OP 为着力点, 尚缺乏同时针对肌肉和骨骼的靶向治疗方案。目前已知 Hh、Hippo、mTOR 和 MAPK 等多种信号通路同时作用于肌肉和骨骼, 但其具体机制及相互作用仍缺乏深入认识, 不利于 OS 的基础研究和临床转化。未来应进一步以潜在成肌成骨信号传导为研究着力点, 明确信号通路上下游效应因子及其对相应靶点的具体作用, 为 OS 的靶向治疗及药物研发提供新思路。

作者贡献: 刘晏东、张彦军负责论文撰写; 邓强负责论文指导; 李中锋、彭冉东负责论文构思; 郭铁峰、王雨榕、陈博负责论文修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Laskou F, Patel H P, Cooper C, et al. A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia [J]. Climacteric, 2022, 25 (1): 88-95.

[2] Inoue T, Maeda K, Satake S, et al. Osteosarcopenia, the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, is associated with social frailty in older adults [J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34 (3): 535-543.

[3] Azpeitia E, Balanzario E P, Wagner A. Signaling pathways have an inherent need for noise to acquire information [J]. BMC Bioinformatics, 2020, 21 (1): 462.

[4] Ingham P W. Hedgehog signaling [J]. Curr Top Dev Biol, 2022, 149: 1-58.

[5] Hayes C S, Labuzan S A, Menke J A, et al. Ttc39c is up-regulated during skeletal muscle atrophy and modulates

ERK1/2 MAP kinase and hedgehog signaling [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (12): 23807-23824.

[6] Gozal E, Jagadapillai R, Cai J, et al. Potential crosstalk between sonic hedgehog-WNT signaling and neurovascular molecules; implications for blood-brain barrier integrity in autism spectrum disorder [J]. J Neurochem, 2021, 159 (1): 15-28.

[7] Hamilton A M, Balashova O A, Borodinsky L N. Non-canonical hedgehog signaling regulates spinal cord and muscle regeneration in *Xenopus laevis* larvae [J]. Elife, 2021, 10: e61804.

[8] Vicario N, Spitale F M, Tibullo D, et al. Clobetasol promotes neuromuscular plasticity in mice after motoneuronal loss via sonic hedgehog signaling, immunomodulation and metabolic rebalancing [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (7): 625.

[9] Ohba S. Hedgehog signaling in skeletal development: roles of Indian hedgehog and the mode of its action [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (18): 6665.

[10] Hou H W, Xue P, Wang Y, et al. Liraglutide regulates proliferation, differentiation, and apoptosis of preosteoblasts through a signaling network of Notch/Wnt/Hedgehog signaling pathways [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (23): 12408-12422.

[11] Zhang L W, Fu X J, Ni L, et al. Hedgehog signaling controls bone homeostasis by regulating osteogenic/adipogenic fate of skeletal stem/progenitor cells in mice [J]. J Bone Miner Res, 2022, 37 (3): 559-576.

[12] Tarulli G A, Pask A J, Renfree M B. Discrete hedgehog factor expression and action in the developing phallus [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (4): 1237.

[13] Williams J N, Kambrath A V, Patel R B, et al. Inhibition of CaMKK2 enhances fracture healing by stimulating Indian hedgehog signaling and accelerating endochondral ossification [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33 (5): 930-944.

[14] Nan K, Zhang Y K, Zhang X, et al. Exosomes from miRNA-378-modified adipose-derived stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing angiogenesis and osteogenesis via targeting miR-378 negatively regulated suppressor of fused (Sufu) [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1): 331.

[15] 邓新超, 钱亮, 邹曼. 藏红花素调节 Hippo-YAP 信号通路抑制膝骨关节炎大鼠软骨细胞凋亡 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (4): 538-543.

Deng X C, Qian L, Zou M. Crocin regulates Hippo YAP signal pathway and inhibits chondrocyte apoptosis in rats with knee osteoarthritis [J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29 (4): 538-543.

[16] 阮凌, 马松, 谢天, 等. HIPPO 通路在骨骼肌再生、结构重塑及其运动干预中的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2023, 54 (1): 69-75.

Ruan L, Ma S, Xie T, et al. Research progress of the HIPPO pathway in the regeneration and structural remodeling

- of skeletal muscle and in exercise interventions [J]. *Prog Physiol Sci*, 2023, 54 (1): 69-75.
- [17] Setiawan I, Sanjaya A, Lesmana R, et al. Hippo pathway effectors YAP and TAZ and their association with skeletal muscle ageing [J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77 (1): 63-73.
 - [18] Yang S F, Chen L, Wang Z Y, et al. Neutrophil extracellular traps induce abdominal aortic aneurysm formation by promoting the synthetic and proinflammatory smooth muscle cell phenotype via Hippo-YAP pathway [J]. *Transl Res*, 2023, 255: 85-96.
 - [19] Yang W L, Lu X Y, Zhang T, et al. TAZ inhibits osteoclastogenesis by attenuating TAK1/NF- κ B signaling [J]. *Bone Res*, 2021, 9 (1): 33.
 - [20] Xiong J H, Almeida M, O'Brien C A. The YAP/TAZ transcriptional co-activators have opposing effects at different stages of osteoblast differentiation [J]. *Bone*, 2018, 112: 1-9.
 - [21] Zarka M, Hay E, Cohen-Solal M. YAP/TAZ in bone and cartilage biology [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 788773.
 - [22] 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 (2): 193-209. e5.
 - [23] Li L, Zhou X, Zhang J T, et al. Exosomal miR-186 derived from BMSCs promote osteogenesis through hippo signaling pathway in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16 (1): 23.
 - [24] 邵家豪, 李超, 张贤. 骨质疏松中的自噬相关信号通路 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27 (12): 1863-1867.
Shao J H, Li C, Zhang X. Associated signaling pathway of autophagy in osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2021, 27 (12): 1863-1867.
 - [25] 斯日古楞, 李天柱, 乌英嘎, 等. 二十碳五烯酸激活 PI3K/mTOR/p70S6K 通路改善快速老化小鼠肌肉功能 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40 (10): 713-718.
Siriguleng, Li T Z, Wu Y G, et al. Eicosapentaenoic acid improves muscle function of aging mice by activating PI3K/mTOR/p70S6K pathway [J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2021, 40 (10): 713-718.
 - [26] Chen L, Chen L L, Wan L L, et al. Matrine improves skeletal muscle atrophy by inhibiting E3 ubiquitin ligases and activating the Akt/mTOR/FoxO3 α signaling pathway in C2C12 myotubes and mice [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42 (2): 479-494.
 - [27] Baraldo M, Geremia A, Pirazzini M, et al. Skeletal muscle mTORC1 regulates neuromuscular junction stability [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11 (1): 208-225.
 - [28] You J S, McNally R M, Jacobs B L, et al. The role of raptor in the mechanical load-induced regulation of mTOR signaling, protein synthesis, and skeletal muscle hypertrophy [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (3): 4021-4034.
 - [29] Anand A, Nambirajan A, Kumar V, et al. Alterations in autophagy and mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways mediate sarcopenia in patients with cirrhosis [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12 (2): 510-518.
 - [30] Liu H L, Huang B, Xue S L, et al. Functional crosstalk between mTORC1/p70S6K pathway and heterochromatin organization in stress-induced senescence of MSCs [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 279.
 - [31] Lee S Y, Abel E D, Long F X. Glucose metabolism induced by Bmp signaling is essential for murine skeletal development [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 4831.
 - [32] Son S M, Park S J, Stamatakou E, et al. Leucine regulates autophagy via acetylation of the mTORC1 component raptor [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 3148.
 - [33] Zhang Y, Xu S, Li K, et al. mTORC1 inhibits NF- κ B/NFATc1 signaling and prevents osteoclast precursor differentiation, in vitro and in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32 (9): 1829-1840.
 - [34] 王屿萌, 廖苾芝, 周达岸. 大鼠骨骼肌挫伤修复过程中 p38 MAPK 通路、炎症反应的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41 (19): 4340-4344.
Wang Y M, Liao B Z, Zhou D A. Analysis of the role of p38 MAPK pathway and inflammatory response in the repair of skeletal muscle contusion in rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41 (19): 4340-4344.
 - [35] Bengal E, Aviram S, Hayek T. p38 MAPK in glucose metabolism of skeletal muscle: beneficial or harmful? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18): 6480.
 - [36] Wang M J, Yang B R, Jing X Y, et al. P2Y1R and P2Y2R: potential molecular triggers in muscle regeneration [J]. *Purinergic Signal*, 2023, 19 (1): 305-313.
 - [37] Xin X P, Hou Y T, Li L N, et al. IGF-I increases IGFBP-5 and collagen α 1 (I) mRNAs by the MAPK pathway in rat intestinal smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286 (5): G777-G783.
 - [38] Lee J S, Kim M E, Seon J K, et al. Bone-forming peptide-3 induces osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells via regulation of the ERK1/2 and Smad1/5/8 pathways [J]. *Stem Cell Res*, 2018, 26: 28-35.
 - [39] 张旭, 刘石磊, 齐万里. 基于网络药理学及分子对接方法探讨大豆异黄酮治疗骨质疏松的机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34 (2): 214-221.
Zhang X, Liu S L, Qi W L. Exploring the mechanism of soy isoflavone in the treatment of osteoporosis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2023, 34 (2): 214-221.

(收稿: 2023-06-08 录用: 2023-07-18)

(本文编辑: 李慧文)