

DOI: 10.13376/j.cblls/2022165

文章编号: 1004-0374(2022)12-1519-11

Wnt/ β -catenin信号通路在运动调控骨形成中的机制

郭一览^{1,2}, 孙朋^{1,2*}

(1 华东师范大学体育与健康学院, 上海 200241; 2 华东师范大学青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室, 上海 200241)

摘要: 骨形成是成骨细胞 (osteoblast, OB) 合成和分泌骨基质, 进而矿化形成新骨的过程。研究表明, 运动能够通过外部机械应力、机体内分泌激素水平调节、表观遗传等方式调控骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 分化命运, 促进骨形成, 在不同生理、病理条件下改善骨量。Wnt/ β -catenin 信号通路与“运动因子”交互作用, 既能通过抑制骨硬化蛋白 (osteosclerosis, SOST) 和 Dickkopf 相关蛋白 1 (Dickkopf-related protein 1, DKK1), 促进 Wnt 配体及其受体 (LRP5/6) 基因的表达, 激活 β -catenin 下游信号转导; 也能通过促进和 (或) 抑制相关细胞因子和激素的分泌及调控非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 等方式, 间接激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。该文系统梳理了不同形式的运动对 Wnt/ β -catenin 通路的调控作用, 探讨了该通路在运动调控骨形成过程中的具体作用机制, 以期运动防治骨代谢相关疾病及药物靶点的研发提供理论参考。

关键词: Wnt/ β -catenin; 骨形成; 成骨细胞; 运动; 机制

中图分类号: G804.2; R336; R58 **文献标志码:** A

Mechanism of Wnt/ β -catenin signaling pathway in motion regulation of bone formation

GUO Yi-Lan^{1,2}, SUN Peng^{1,2*}

(1 College of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2 Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention, Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Abstract: Bone formation is a process in which osteoblasts (OB) synthesize and secrete bone matrix, and then mineralize to form new bone. Studies have shown that exercise can regulate the differentiation fate of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) through external mechanical stress, regulation of endocrine hormone levels and epigenetic modifications, promote bone formation, and improve bone mass under different physiological and pathological conditions. Wnt/ β -catenin signaling pathway interacts with exercines, which can promote the expression of Wnt ligand and its receptor (LRP5/6) gene and activate the downstream signal transduction of β -catenin by inhibiting osteosclerosis sclerolysin (SOST) and Dickkopf-related protein 1 (DKK1). It can also indirectly activate Wnt/ β -catenin signaling pathway by promoting and/or inhibiting the secretion of related cytokines and hormones and regulating non-coding RNAs (ncRNAs). Here we systematically sorting out the regulatory effects of different forms of exercise on Wnt/ β -catenin pathway and exploring its specific roles in exercise-regulated bone formation, aiming to provide theoretical references for treatment of bone metabolism-related diseases by exercise and development of potential drug targets.

Key words: Wnt/ β -catenin signaling pathway; bone formation; osteoblast; exercise; mechanism

收稿日期: 2022-07-11; 修回日期: 2022-08-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(32171130); 华东师范大学科研创新基金项目(2021); 华东师范大学青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室开放课题(2020)

*通信作者: E-mail: psun@tyxx.ecnu.edu.cn

以骨量减少和骨显微结构退化为特征的骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是老年人群最常见的代谢疾病之一, 可显著增加患者骨折的风险^[1], 新冠疫情全球大流行和全球老龄化进程加剧了 OP 的发生。机体底物可用性紊乱 (如糖尿病、衰老) 导致成骨功能障碍, 骨量下降, 易引发骨质疏松性骨折。合成代谢治疗可通过改变成骨细胞 (osteoblast, OB) 代谢来增强成骨能力^[2]。Wnt/ β -Catenin 作为调控骨形成的 Wnt 经典信号通路可通过多种机制调控成骨功能从而改善骨量, 如干细胞再生、促进成骨前体细胞增殖、诱导 BMSCs 成骨分化和抑制 OB 凋亡^[3]。但由于 Wnt 蛋白的高度疏水性以及翻译后棕榈酰化脂质修饰, 开发该蛋白的靶向治疗方案仍具挑战^[4]。而运动作为预防 OP、提高骨量的一种非药物手段, 既可以通过对骨施加力学刺激, 上调骨组织中 Wnt 配体及其受体水平、 β -catenin 及其下游转录因子水平, 下调 Wnt 抑制剂等, 直接激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨形成, 也可通过生理刺激在组织与细胞层面改变机体内代谢水平, 间接激活 Wnt/ β -catenin。

1 Wnt/ β -catenin 信号转导调控骨形成

OB 由 BMSCs 分化而来, 其主要功能是生成骨。它能够通过分泌 I 型胶原与羟基磷灰石一起形成类骨质, 类骨质逐渐成熟并形成大量钙盐和磷酸盐, 进而矿化形成新骨^[5-7]。Wnt/ β -catenin 信号通路是目前研究最广泛且与基础骨生物学直接相关的信号通路, 其关键功能是激活淋巴增强因子 (LEF)/T 细胞转录因子 (TCF) 转录, 调控 BMSCs 成骨分化。在缺乏 Wnt 信号的情况下, β -catenin 与轴蛋白 (Axin)、腺瘤息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 和糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 组成复合体。GSK3 β 可使 β -catenin S33、S37、S45 及 T41 氨基酸位点磷酸化, 并被 E3 泛素连接酶 β -TrCP 识别, 成为蛋白酶体降解的靶点。当 Wnt 信号与卷曲蛋白 (Frizzled) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (LRP5/LRP6) 结合形成复合物, 可诱导 LRP5/6 尾部磷酸化, 从而形成 Axin 和 Dsh 的结合位点, 抑制 GSK3 β 对 β -catenin 的磷酸化, 导致 β -catenin 在细胞质中积累并转入细胞核, 与转录因子 LEF/TCF 结合促进下游 WISP1、RUNX2 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 等靶基因的转录^[8], 其中 RUNX2 是 OB 分化早期最重要的转录因子, 敲除 RUNX2 的小鼠无法形成成熟的 OB^[9], 而敲除 LRP5/6

或 β -catenin 将抑制 BMSCs 成骨分化^[10]。研究表明, 由 Wnt 配体 (如 Wnt1、Wnt4、Wnt5b、Wnt16) 缺失引起的 Wnt 信号通路的抑制会导致骨小梁体积和骨密度显著下降^[11-12]。SOST、DKK 家族蛋白、Wnt 抑制因子 -1 (Wnt inhibitory factor-1, WIF1) 和分泌卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related proteins, sFRP) 是 Wnt 信号的抑制性蛋白^[13], WIF1 与 sFRP 能够直接结合 Wnt 蛋白, 而 SOST 与 DKK 家族蛋白与 Wnt 蛋白竞争性结合 LRP5/6, 从而抑制下游信号转导, 最终导致 OB 数量减少。

2 运动对 Wnt/ β -catenin 的直接作用

国内外研究证明, 冲击性运动作为提高骨量的一种有效干预手段, 可通过对骨组织施加外部机械应力直接激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进骨形成^[14-16]。经 12 周有氧运动, 老年雄性大鼠股骨中 Wnt1、Wnt3a、LRP5、Axin2 的表达显著提高^[17]; 去卵巢大鼠在 12 周中等强度跑台运动后, 股骨 Wnt3a 和 β -catenin 在转录和翻译水平上调^[18]。以上结果提示, 有氧运动可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 并改善衰老与雌激素缺乏导致的骨量丢失。对小鼠腰椎施加机械应力可促进全身骨形成, 促进 H 型血管生成, 增加 OB 数量并减少骨髓脂肪, 而这种变化是 Wnt3a 依赖的^[19]。另有研究指出, 机械振动能促进 OB 中 Wnt3a、LRP6 和 β -catenin 的表达^[20]。这些结果提示, 局部力学刺激足以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 而且这种局部负荷可以通过远程串扰产生全局效应。中高强度跑台运动后, 大鼠 LRP6 水平、骨密度和骨强度均高于低强度运动^[21]; 而对 LRP5 敲除小鼠胫骨施加力学刺激, 发现骨骼对机械应力的响应几乎消失^[22]。这提示 LRP5/6 可能作为力学敏感性受体, 响应运动对骨施加的机械负荷, 运动强度可能是影响 LRP5/6 表达的关键因素。Wnt7b 的骨形成功能依赖于葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, Glut1), RUNX2 作为 Wnt 下游转录因子是启动 BMSCs 向 OB 分化的关键因子^[23], 并可诱导 Glut1 的表达^[24]。运动可能通过上调 Glut1^[25] 和骨组织中 RUNX2 的表达, 增强 OB 有氧糖酵解能力, 进而促进 Wnt7b 诱导的骨形成。在慢性肾疾病患者中, 肾功能下降能够诱导骨细胞产生 SOST, 引发 OP。而跑台运动能够降低血清 SOST 水平, 增加胫骨 β -catenin 表达, 并逆转慢性肾疾病诱导的 OP^[26]。值得注意的是, DKK1 与 SOST 的表达受昼夜节律影响, 两者在夜晚的表

达水平平均高于白昼,且在夜晚施加机械应力后显著降低,但在白昼却无显著性变化^[27]。以上结果提示,在设计运动处方或药物结合运动干预治疗OP时,运动时间的选择应作为一项重要的参考指标。

综上所述,运动对骨骼施加的机械力学刺激可以刺激Wnt配体的形成,并上调LARP5/6受体,促进 β -catenin在胞质中的积聚,从而入核调控相关基因转录,促进OB分化。就受力部位而言,跑台、跳跃、抗阻等冲击性运动优于游泳等无负重运动。而经运动激活的Wnt/ β -catenin信号通路可以有效防治慢性病、衰老所致的OP(表1)。

3 Wnt/ β -catenin促进骨形成的交互作用及运动调控机制

机体调控骨形成的方式可分为系统调节与局部调节两大类。系统调节主要是指下丘脑来源的神经元激活信号和不同腺体的激素调节^[35]。局部调节,例如分布在干骺端生长板处的H型血管通过募集骨祖细胞,运输OB代谢所需的氧气与营养因子等调控骨形成^[36];骨基质细胞外囊泡以表观遗传方式影

响BMSCs分化,调控骨形成^[37-38];脂肪组织与肌肉组织通过分泌脂联素、鸢尾素等相关细胞因子调控骨形成^[39-40]。这些不同组织、系统之间的交互作用最终可通过靶向激活Wnt/ β -catenin,共同组成以Wnt/ β -catenin信号通路为枢纽的调控网络。而骨免疫系统主要通过RANK/RANKL轴影响破骨细胞功能调控骨吸收^[41-42](图1)。运动除了通过力学途径激活Wnt/ β -catenin信号通路外,还能够通过调控肌肉因子、脂肪因子、内分泌激素以及外泌体非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)的表观遗传修饰激活Wnt/ β -catenin信号通路。

3.1 表观遗传介导运动调控Wnt/ β -catenin

3.1.1 DNA去甲基化

哺乳动物DNA甲基化(DNA methylation)是指DNA CpG二核苷酸胞嘧啶上的第5个碳原子的甲基化。一般认为DNA的高甲基化与抑制基因表达有关,DNA去甲基化则相反。研究发现,糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)在体外通过激活DNA甲基化和抑制Wnt/ β -catenin通路来抑制BMSCs成骨分化能力^[43]。骨细胞编码基

表1 运动对Wnt/ β -catenin信号通路的直接影响

运动类型	研究对象	运动时间	运动强度	作用机制	作者/年份
振动训练	去卵巢大鼠	持续训练14周	振动频率90 Hz 振幅0.5 mm	GSK3 β ↓	张轲等, 2018 ^[28]
游泳运动	高脂喂养SD大鼠	持续8周 前2周45 min/d 后6周60 min/d	低强度	β -catenin↑	Kang et al., 2019 ^[29]
跑台运动	早衰小鼠	6次/周, 持续9周	中/低强度	Wnt1↑、LRP5↑、 β -catenin↑	Chen et al., 2016 ^[30]
抗阻运动	有力量训练经验的 年轻男性	持续8周	4~10 RM、 30%~60% 1RM	Wnt1↑、Lef1↑	Leal et al., 2011 ^[31]
跑台运动	生长期大鼠	训练6周, 6天/周 第1周: 30 min/d 第2周: 50 min/d 3~6周: 60 min/d	1.2 km/h	Wnt8↑、Wnt4↑、Wnt9↑、 β -catenin↑、RUNX2↑	赵常红等, 2019 ^[14]
游泳			/	/	
跳跃运动			下跳高度20 cm 7~8次/min	Wnt8↑、Wnt4↑、 Wnt9↑、GSK3 β ↑、 β -catenin↑	
超等长训练	青少年	急性运动	100~144次 不同形式跳跃	DKK1↓、SOST↓	Klentrou et al., 2018 ^[32]
马拉松跑	马拉松运动员	持续时间不超过36 h	246 km	DKK1↓、SOST↓	Kersch-Schindl et al., 2015 ^[33]
跑台运动	慢性肾疾病大鼠	8周	16 m/min	β -catenin↑、SOST↓	Liao et al., 2019 ^[26]
游泳	雄性2型糖尿病大鼠	1 h/d 5天/周 持续10周	251.2 m/d	SOST↓、 SOST mRNA↓、 RUNX2 mRNA↑	Pezhman et al., 2019 ^[34]

注: RM, Repetition Maximum, 最大重复次数; “↑”, 提高; “↓”, 下降

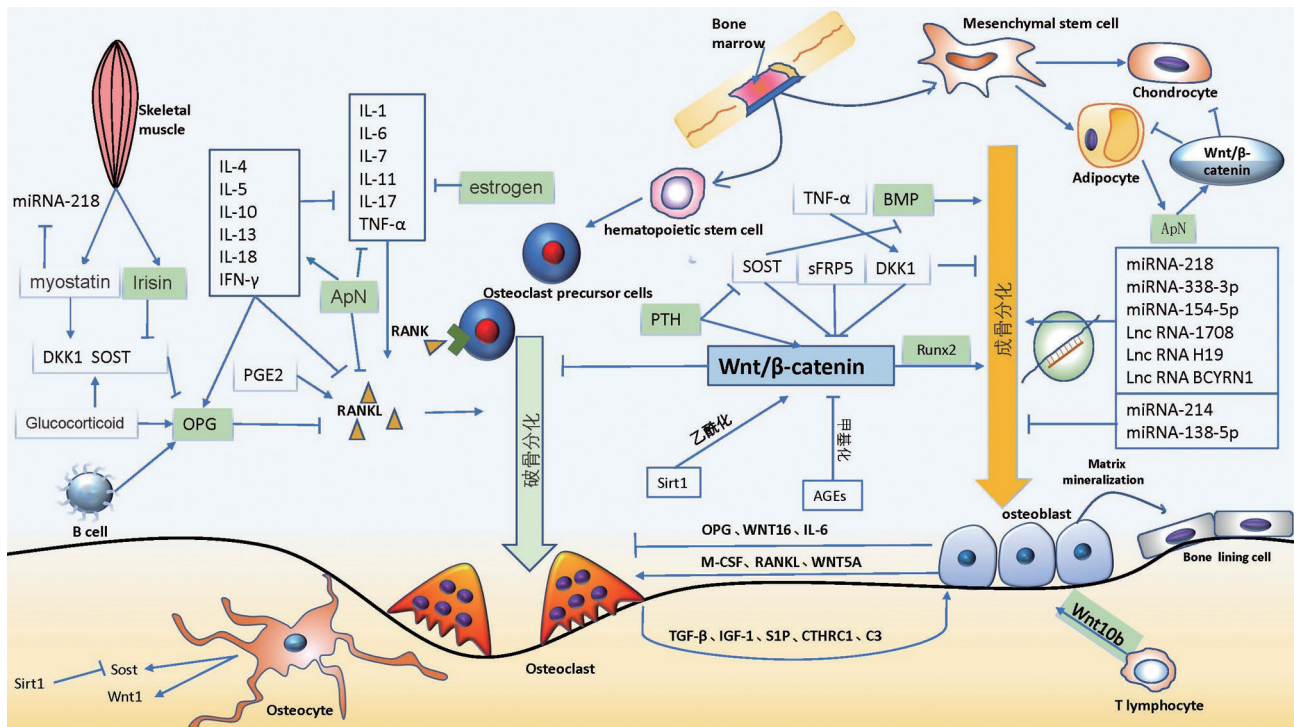


图1 Wnt/ β -catenin在骨重塑中的作用网络

因 *SOST* 近端启动子和第一外显子的高甲基化与 *SOST* 表达降低有关，在 OB 中 *SOST* 高甲基化，能够激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。RUNX2 和 OCN 在 BMSCs 向 OB 分化过程中受 DNA 甲基化调控。重要的 Wnt 下游因子 *Bmp2* 通过启动子区 DNA 甲基化和周围组蛋白标记的表观遗传模式抑制其表达，这包括组蛋白 3 赖氨酸 9 (histone 3 lysine 9, H3K9) 的乙酰化减少和甲基化增加^[44]。研究表明，DNA 去甲基化可促进 Wnt/ β -catenin 信号通路中相关基因表达^[45]。

3.1.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰 (histone modification) 是指组蛋白在相关酶作用下发生甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化和泛素化等修饰的过程，其中乙酰化修饰是目前骨形成研究的热点^[46]。Sirt1 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的去乙酰化酶，通过表观遗传调控多种细胞代谢，包括炎症、肿瘤发生和骨代谢^[47]。Sirt1 可使 *SOST* 组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸残基去乙酰化，沉默 *SOST* 的转录，进而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路^[48]。Sirt1 还可与下游基因 RUNX2 直接结合，促进 BMSCs 向 OB 的分化^[49]。另有研究表明，Sirt1 能够促进 β -catenin 去乙酰化并抑制 β -catenin 泛素化，使 β -catenin 在细胞质中积累，通过下游信号转导促进 RUNX2、ALP 和 BMP-4 的表达^[47]。

3.1.3 ncRNA

蛋白质编码基因约占人类基因组的 1.5%，而 ncRNA 编码序列约占基因组的 98%。其中，微小 RNA (microRNA, miRNA) 长度约为 15~25 个核苷酸，它们能够在表观遗传学水平、转录和转录后水平调控靶基因的表达^[50]。miRNA-218、miRNA-214、miRNA-338-3p、miRNA-154-5p、miRNA-17-92、miRNA-133a、miRNA-103a、miRNA-204 和 miRNA-9 等短链非编码 RNA 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路参与调控骨形成过程^[38]。如 miRNA-218 可通过抑制 DKK2、SFRP2 和 *SOST*，激活 Wnt 信号通路^[51]。长链 ncRNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA，它可与 miRNA 相互作用，以顺式作用元件和反式作用因子的方式，在转录及转录后水平调控 OB 的增殖、分化和凋亡。研究表明，LncRNA-1708、LncRNA H19 和 LncRNA BCYRN1 等 LncRNA 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路参与调控骨形成的进程^[52]。最新研究发现，LncRNA AK137033 能够通过 DNA 甲基化参与调控 Wnt 信号通路，抑制糖尿病骨质疏松患者的脂肪源性干细胞向 OB 的分化^[53]。

3.1.4 运动与表观遗传

运动可通过影响表观遗传修饰调控 Wnt/ β -catenin 信号通路。长期耐力性运动可以上调 Sirt1

基因^[54], 通过去乙酰化修饰促进 β -catenin 在胞质中的积聚, 调控骨形成。研究发现, 9周递增负荷跑台运动可通过下调 miRNA-214 表达, 提高 β -catenin 蛋白水平, 逆转由雌激素缺乏导致的 OP^[55]。另有研究通过 RNA 微阵列检测 8 周跑台运动前后骨组织与细胞中的 miRNA 表达图谱, 发现变化基本一致; 进一步通过靶基因预测发现, miRNA-5118、miRNA-470-5p 和 miRNA-203-5p 可能参与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路; 在去除下肢机械应力后, miR-138-5p 出现显著性变化, 并证明了其对机械应力的抑制作用; 使用 miR-138-5p 抑制剂后应力敏感性提高, 通过对 miR-138-5p 下游靶点的探索, 发现微管肌动蛋白交联因子 1 (microtubule actin crosslinking factor 1, MACF1) 能够通过 β -catenin/TCF1-RUNX2 轴促进 BMSCs 向 OB 的分化, 且运动结合 miR-138-5p 抑制剂治疗效果优于仅使用抑制剂, 进一步验证了 miR-138-5p 可能通过提高力学信号的敏感性促进 Wnt/ β -catenin 信号激活, 调控骨形成^[56-57]。然而目前未见有关运动调控骨组织中 DNA 甲基化促进骨形成的报道。

3.2 内分泌激素介导运动调控Wnt/ β -catenin

甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 作为临床药物, 已被证实具有治疗 OP 的功能^[58]。Yu 等^[59]通过对 β -catenin 基因敲除小鼠间歇性注射 PTH 发现, 其促进骨合成代谢的作用显著低于野生型小鼠。另有研究通过敲除 OB 中 LRP6 受体然后间歇性注射 PTH 发现, 松质骨与皮质骨骨密度及 OB 抗凋亡作用在野生型小鼠中均有提高, 而对 LRP6 缺失小鼠没有影响^[60]。这些研究结果证明, PTH 在 OB 中促进骨合成代谢需要靶向激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。进一步研究发现, PTH 可在 Wnt 配体缺失的环境下与其受体 LRP5/6 结合形成复合物, 激活 Wnt/ β -catenin^[61]。AGEs 在体内的形成与积累可抑制 BMSCs 成骨分化过程中 β -catenin、RUNX2、OSX 的表达, 是造成糖尿病患者骨质疏松的重要原因。PTH 可通过 Wnt/ β -catenin 途径抑制 AGEs 对 BMSCs 向 OB 分化的抑制作用^[62]。此外, PTH 刺激细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 水平升高与 Wnt/ β -catenin 信号通路激活之间还存在多种作用机制^[63]。雌激素 (estrogen) 与女性绝经后骨质疏松和男性年龄相关性骨丢失的发生密切相关。Jackson 等^[64]研究发现, 卵巢切除 4 周后小鼠体内 β -catenin 信号激活对机械负荷的响应明显减弱, 提示 Wnt/ β -catenin 信号通路以雌激素依赖的方式响应机械应力。进一步研究发

现, SOST 受雌激素调节, PTH 与雌激素联合用药对 SOST 的抑制效果优于 PTH 单独应用, 并通过降低 SOST 的抑制作用激活 Wnt/ β -catenin^[65]。同时, Wnt3a 可能对雌激素表达起调控作用, 通过促进碱性磷酸酶在 BMSCs 中的表达促进成骨分化。雌激素受体信号可增加间充质祖细胞中 Wnt3a 诱导的早期和晚期成骨标志物及矿化水平^[66-67]。以上研究表明, 雌激素与 PTH 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路共同调控骨形成。

虽然雌激素缺乏容易导致 OP, 但长期服用雌激素会增加癌症风险, 因此不再推荐 OP 患者长期服用雌激素^[68]。运动作为防治 OP 的非药物手段可通过改善机体内分泌功能促进骨形成^[69]。研究发现, 6 个月以上的游泳运动^[70]、太极柔力球^[71]、武术套路^[72]和慢跑运动^[73]均可改善机体内分泌功能, 显著提高女性 OP 患者和健康人群雌激素水平和骨密度。在动物体内, GSK3 β 抑制剂和雌二醇处理对机械应力导致的骨合成代谢反应具有增敏作用^[74], 进一步证明了雌激素在 Wnt/ β -catenin 介导的运动促进骨形成中的重要性。在哺乳动物中, 全身 PTH 水平的急性变化取决于运动类型、强度和持续时间。研究发现, 中等强度急性运动会引起机体 PTH 显著增加, 即使在运动停止后的 1~2 小时, 仍能保持在较高水平^[75]。翟佳丽等^[76]以去卵巢大鼠为研究模型, 通过 8 周不同水质的游泳运动, 发现淡水与海水游泳均可提高大鼠血清 PTH 水平, 且淡水运动组高于海水运动组, 但具体机制尚不清楚。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 通过 cAMP/PKA 介导的稳定磷酸化反应抑制 β -catenin 降解, 进而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。研究证明, Wnt 在干细胞中的激活需要 PGE2; 骨细胞中大量的 PGE2 可通过 Cx43 半通道在流体剪切应力下从骨细胞释放, 增加骨细胞中 PI3K 的水平, 进而激活 β -catenin 依赖的 Wnt 通路^[77]。而急性运动可使血浆 PGE2 水平显著升高, 提示急性运动可通过影响 PGE2 水平间接激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 但对骨形成的影响尚不清楚^[78]。综上所述, 运动引起的机体 PTH 与雌激素的变化能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控骨形成^[79], 但在骨组织中运动对机体内分泌与 Wnt/ β -catenin 相互作用的调控机制有待进一步探索。

3.3 肌肉因子介导运动调控Wnt/ β -catenin

鸢尾素 (irisin) 是一种运动诱导的肌细胞因子, 在身体活动时由骨骼肌纤维连蛋白 III 型结构域蛋白 5 (fibronectin type III domain containing protein 5,

FNDC5)的胞外结构域裂解形成,在骨-肌界面处诱导成骨。健康儿童鸢尾素水平与骨矿物质含量及CON水平呈正相关,与血清DKK1呈负相关。研究发现,鸢尾素可促进MC3T3-E1细胞(小鼠胚胎成骨前体细胞)的成骨分化和矿化水平,下调SOST mRNA的表达^[80]。以往研究表明,自噬对细胞生存能力有双重影响,自噬蛋白5 (autophagy protein 5, Atg5)是自噬小体形成的关键蛋白,通过形成Atg12-Atg5-Atg16L复合物来提高自噬水平^[81]。近年研究发现,鸢尾素通过增强Atg12-Atg5-Atg16L复合物的形成诱导BMSCs自噬,并通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进成骨分化,而抑制BMSCs自噬活性后骨形成减少^[82]。此外,外源性和内源性鸢尾素均能通过上调Wnt表达,下调C/EBP α 、PPAR γ 和FABP4的表达,从而减少脂质积累^[83-84]。综上所述,鸢尾素可以抑制Wnt抑制剂表达,通过激活Wnt/ β -catenin信号通路并介导BMSCs自噬水平与分化命运促进骨形成。肌生长抑制素(myostatin)是转化生长因子 β 超家族的成员,已被证明可以抑制肌细胞肥大和肌肉生长^[85]。研究发现,经肌生成抑制素预处理的骨细胞(Ocy454)产生的外泌体可被MC3T3细胞吸收,通过抑制Wnt信号通路,下调OB分化关键调控因子RUNX2。重要的是,肌生长抑制素修饰的骨细胞外泌体对OB分化的抑制作用被外源性miR-218的表达完全逆转,其可能与miR-218介导的SOST抑制有关^[86]。

骨骼肌是运动的直接作用器官,骨骼肌衰减往往伴随着骨量丢失^[87]。在年轻足球运动员中,鸢尾素与骨密度(BMD)和骨强度呈正相关,提示运动诱导的鸢尾素有利于骨骼健康^[88]。Kang等^[89]的研究表明,8周的游泳运动能够通过提高循环系统中鸢尾素的水平并促进骨组织中FNDC5的表达,逆转高脂饮食诱导的OP。该研究提示,游泳运动虽然对骨不直接施加外部力学刺激,但可通过诱导鸢尾素激活Wnt/ β -catenin,进而促进成骨功能。另有研究表明,无论是有氧运动还是抗阻运动都能够显著降低人类和啮齿类动物另一种肌肉因子——肌肉生长抑制素的表达^[90-91],进而缓解其对miRNA-218的抑制作用,下调DKK1和SOST的表达,增强Wnt信号转导。但目前鲜有文献报道肌肉生长抑制素通过肌骨系统影响OB功能。

3.4 脂肪因子介导运动调控Wnt/ β -catenin

脂肪组织作为一种内分泌器官能够以自分泌、旁分泌、远距分泌的方式产生生物活性因子脂肪因子,包括脂联素、瘦素、趋化素等,它们在骨微环

境中作用于不同细胞,参与调控骨稳态。瘦素是最早被发现参与骨骼代谢的脂肪细胞因子,但它主要通过下丘脑的中枢调节促进骨细胞的分化与矿化^[92]。脂联素(adiponectin, ApN)作为具有抗炎作用的脂肪因子,在胰岛素抵抗、糖脂代谢等方面发挥重要作用^[93]。以往研究发现ApN调控骨量具有双重作用:一方面,ApN敲除小鼠模型表现出破骨细胞数量减少,骨密度增加;另一方面,ApN可通过抑制交感神经活动,增加小鼠骨量^[94]。近年研究发现,ApN受体在BMSCs中表达,其过表达可在转录和翻译后水平上调Wnt/ β -catenin信号通路相关基因的表达,促进BMSCs成骨分化,但该研究仅通过体外实验进行了验证^[95]。Lin等^[96]利用脂联素受体1转基因小鼠研究发现,ApN可与BMSCs脂联素受体1结合,通过抑制GSK3 β 激活,促进 β -catenin在胞质中的积累,进而激活下游基因转录。

脂代谢紊乱往往伴随着炎症反应,运动可以促进抗炎脂肪因子分泌,改善机体代谢水平^[97]。黄彩华等^[98]以绝经后2型糖尿病妇女作为研究对象,发现24周的有氧结合抗阻运动可显著提高血清ApN水平。许哲和张宇峰^[99]以肥胖大学生作为研究对象,在控制饮食的情况下进行羽毛球运动,发现骨密度与血清ApN水平显著提高。进一步研究发现,在12周高强度间歇运动后血清ApN水平显著高于中等强度运动,提示ApN水平的增加依赖于运动强度^[100]。此外,运动改善机体炎症环境,可通过Wnt5a介导的非经典途径(Wnt/PCP、Wnt/ Ca^{2+})与Wnt/ β -catenin经典信号通路协同参与调控骨形成^[42]。运动对ApN、瘦素及炎症因子水平的影响如何调控OB功能,ApN与瘦素的相互拮抗是否能对Wnt/ β -catenin产生不同作用等问题,仍需进一步研究。

运动对Wnt/ β -catenin信号通路的间接影响总结见表2。

4 小结与展望

本研究从调控骨形成的关键通路——Wnt/ β -catenin信号通路出发,根据目前研究所涉及的不同运动方式,探讨了“运动-Wnt/ β -catenin-骨形成”的作用机制,系统梳理了可能影响Wnt/ β -catenin信号转导的交互作用网络,总结了不同形式的运动干预下相应“运动因子”和力学刺激对Wnt/ β -catenin的影响机制,为运动防治骨质疏松相关性疾病提供了新的研究思路(图2)。尽管运动与骨代谢的研究

表2 运动对Wnt/ β -catenin信号通路的间接影响

运动类型	研究对象	运动时间/频率	运动强度/运动量	作用机制	作者/年份
高强度间歇运动	SD大鼠	持续8个月 5天/周	低强度: 45%~55% VO ₂ max 高强度: 85%~95% VO ₂ max	ApN \uparrow 、 ApN受体 \uparrow	孙磊等, 2018 ^[101]
跑轮运动	Wistar卵巢摘除大鼠	1小时/天; 6天/周 / 持续3周		雌二醇 \uparrow 、 IL-1 \downarrow 、IL-6 \downarrow	Li et al., 2014 ^[69]
低氧运动	胰岛素抵抗SD大鼠	持续4周 5天/周	25 m/min	ApN \uparrow 、TNF- α \downarrow	范锦勤等, 2021 ^[102]
太极柔力球	绝经期女性	持续22周 4~5次/周	HR: 110~130次/min	雌激素 \uparrow	杜新星等, 2014 ^[71]
游泳运动	高脂喂养SD大鼠	持续8周 前2周45 min 后6周60 min	/	鸢尾素 \uparrow	Kang et al., 2019 ^[29]
游泳运动	雄性BALB/C小鼠	持续4周 120 min/d	每30 min休息5 min	PGE2 \uparrow	王玉, 2007 ^[103]
递增负荷 跑台运动	OVX小鼠	持续9周 60 min/d	每周递增1 m/min 起始速度6 m/min 坡度25°	miRNA-214 \downarrow 、 β -catenin \uparrow	郭健民等, 2019 ^[104]
跑台运动	雄性C57BL/6小鼠	持续4周 5天/周	10~15 m/min 35 min/d	miR-138-5p \downarrow	Chen et al., 2020 ^[57]
跑台运动	雄性高脂喂养SD大鼠	持续8周 5天/周	26 m/min	肌肉生长抑制素 \downarrow	张靓等, 2014 ^[105]

注: “ \uparrow ”, 提高; “ \downarrow ”, 下降

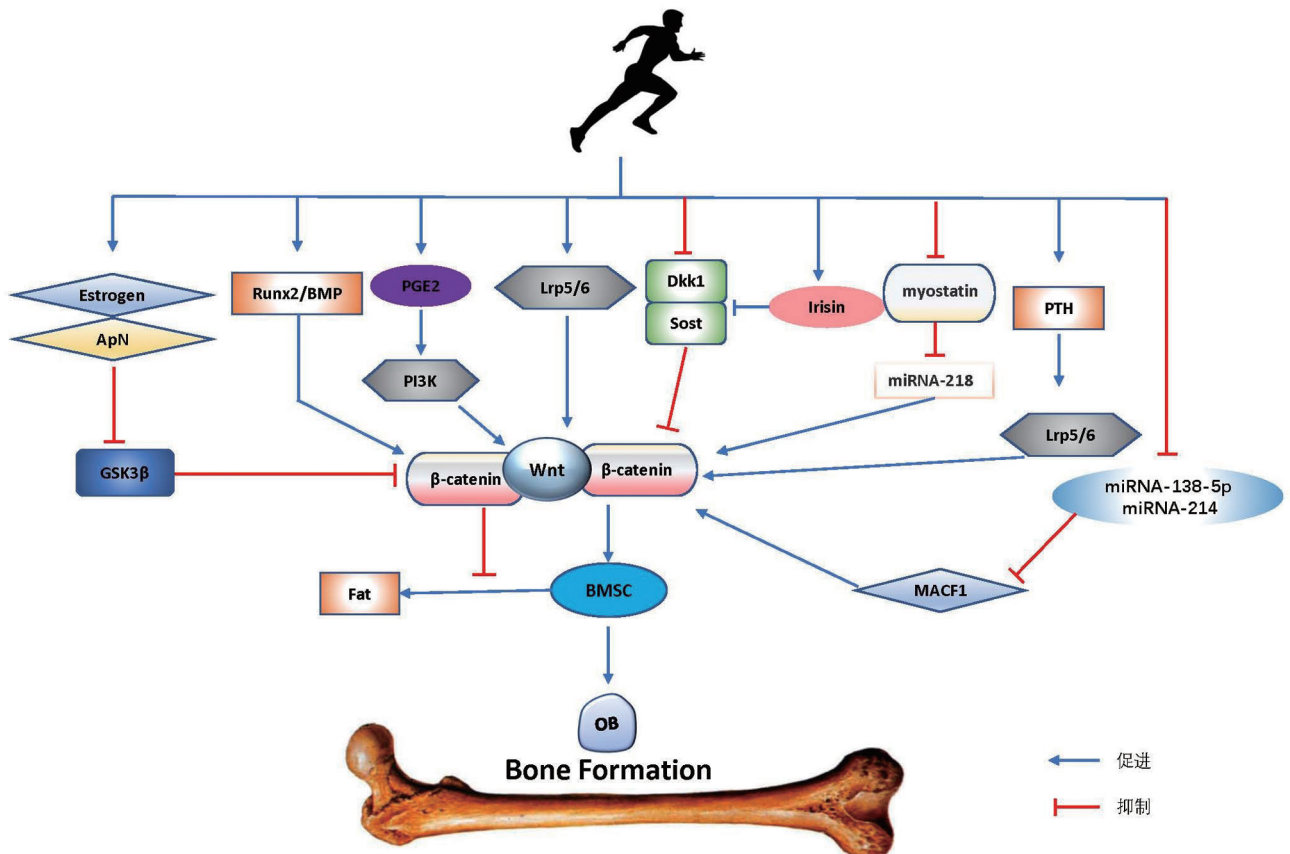


图2 Wnt/ β -catenin通路在运动调控骨形成中的机制

已被大量报道,但仍有一些问题亟待解决:(1)一些内分泌激素,如鸢尾素、脂联素等,已明确可以通过作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路调控骨形成,但在运动干预下未明确证实其在调控骨细胞代谢中的具体生物学机制;(2)运动通过力学刺激改善机体代谢已被大量研究,但非冲击性运动通过 Wnt/ β -catenin 信号通路提高骨量的作用机制尚不明确;(3)运动诱导产生的活性氧一直是一个有争议的话题,现已明确活性氧可以抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路降低骨形成,故明确运动强度、运动量与 Wnt/ β -catenin 激活程度的关系,对于提供更加精准的运动方案预防 OP 至关重要。目前认为, Wnt 蛋白通过多个系统组成的信号网络交互作用,促进下游信号转导,调控骨形成。明确运动刺激下 Wnt/ β -catenin 信号通路上下游具体分子作用机制,可对开发临床药物靶点、运动防治骨代谢疾病提供科学指导与理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近5年来骨质疏松症流行病学研究现状. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24: 253-8
- [2] Boudin E, Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177: R69-83
- [3] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1202-9
- [4] Singhatanadgit W, Varodomrujiranon M. Osteogenic potency of stem cell-based genetic engineering targeting Wnt3a and Wnt9a. *Cent Eur J Biol*, 2011, 6: 963-72
- [5] Kim J, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*, 2020, 9: 2073
- [6] Martínez-Gil N, Ugartondo N, Grinberg D, et al. Wnt pathway extracellular components and their essential roles in bone homeostasis. *Genes (Basel)*, 2022, 13: 138
- [7] Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13: 327-35
- [8] Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone*, 2013, 54: 244-9
- [9] Otto F, Thornell AP, Crompton T, et al. *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell*, 1997, 89: 765-71
- [10] Joeng KS, Schumacher CA, Zylstra-Diegel CR, et al. Lrp5 and Lrp6 redundantly control skeletal development in the mouse embryo. *Dev Biol*, 2011, 359: 222-9
- [11] Du JH, Lin SX, Wu XL, et al. The function of Wnt ligands on osteocyte and bone remodeling. *J Dent Res*, 2019, 98: 930-8
- [12] Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1809-16
- [13] Zuo C, Huang Y, Bajis R, et al. Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling. *Osteoporosis Int*, 2012, 23: 1653-63
- [14] 赵常红, 李世昌, 孙朋. 不同运动对生长期大鼠 Wnt/ β -catenin 信号及软骨内成骨的影响. 天津体育学院学报, 2019, 34: 238-43
- [15] 杨念恩, 王娜. 不同冲击性负荷运动对小鼠 Wnt 信号通路及骨合成代谢的影响. 山东体育学院学报, 2021, 37: 88-94
- [16] Abrahin O, Rodrigues RP, Marçal AC, et al. Swimming and cycling do not cause positive effects on bone mineral density: a systematic review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2016, 56: 345-51
- [17] 王兵, 段富贵. 长期有氧运动上调老年大鼠骨组织中 Wnt/ β -catenin 通路. 西南师范大学学报(自然科学版), 2017, 42: 132-6
- [18] 李荀, 陈晓红, 郑陆, 等. 中等强度跑台运动经 Wnt/ β -catenin 途径对骨量的影响效应. 上海体育学院学报, 2016, 40: 57-62
- [19] Li X, Liu D, Li J, et al. Wnt3a involved in the mechanical loading on improvement of bone remodeling and angiogenesis in a postmenopausal osteoporosis mouse model. *FASEB J*, 2019, 33: 8913-24
- [20] Gao H, Zhai M, Wang P, et al. Low-level mechanical vibration enhances osteoblastogenesis via a canonical Wnt signaling-associated mechanism. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 317-24
- [21] Jia H, Tian A, Zhang X, et al. The effect of tail suspension and treadmill exercise on LRP6 expression, bone mass and biomechanical properties of hindlimb bones in SD rats. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 5847-57
- [22] Zhao L, Shim JW, Dodge TR, et al. Inactivation of Lrp5 in osteocytes reduces young's modulus and responsiveness to the mechanical loading. *Bone*, 2013, 54: 35-43
- [23] Sila-Asna M, Bunyaratvej A, Maeda S, et al. Osteoblast differentiation and bone formation gene expression in strontium-inducing bone marrow mesenchymal stem cell. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53: 25-35
- [24] Chen H, Ji X, Lee WC, et al. Increased glycolysis mediates Wnt7b-induced bone formation. *FASEB J*, 2019, 33: 7810-21
- [25] Jiang H, Jia D, Zhang B, et al. Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115: 28
- [26] Liao HW, Huang TH, Chang YH, et al. Exercise alleviates osteoporosis in rats with mild chronic kidney disease by decreasing sclerostin production. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2044
- [27] Bouchard AL, Dsouza C, Julien C, et al. Bone adaptation to mechanical loading in mice is affected by circadian rhythms. *Bone*, 2022, 154: 116218

- [28] 张轲, 罗由平. 全身振动训练对大鼠骨骼肌的改善及其作用机制研究. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24: 619-24
- [29] Kang YS, Kim JC, Kim JS, et al. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone FNDC5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis. *J Sports Sci Med*, 2019, 18: 596-603
- [30] Chen X, Li L, Guo J, et al. Treadmill running exercise prevents senile osteoporosis and upregulates the Wnt signaling pathway in SAMP6 mice. *Oncotarget*, 2016, 7: 71072-86
- [31] Leal ML, Lamas L, Aoki MS, et al. Effect of different resistance-training regimens on the WNT-signaling pathway. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111: 2535-45
- [32] Klentrou P, Angrish K, Awadia N, et al. Wnt signaling-related osteokines at rest and following plyometric exercise in prepubertal and early pubertal boys and girls. *Pediatr Exerc Sci*, 2018, 30: 457-65
- [33] Kerschman-Schindl K, Thalmann MM, Weiss E, et al. Changes in serum levels of myokines and Wnt-antagonists after an ultramarathon race. *PLoS One*, 2015, 10: e132478
- [34] Pezhman L, Sheikhzadeh Hesari F, Ghiasi R, et al. Swim training affects bone canonical Wnt pathway in type 2 diabetes induced by high fat diet and low dose of streptozotocin in male rats. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 125: 465-9
- [35] Zhang Y, Chen CY, Liu YW, et al. Neuronal induction of bone-fat imbalance through osteocyte neuropeptide Y. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8: e2100808
- [36] Peng Y, Wu S, Li Y, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics*, 2020, 10: 426-36
- [37] Wang ZX, Luo ZW, Li FX, et al. Aged bone matrix-derived extracellular vesicles as a messenger for calcification paradox. *Nat Commun*, 2022, 13: 1453
- [38] 胡晓馨, 李世昌, 孙朋. 运动对骨质影响的表观遗传机制研究进展. *体育科学*, 2020, 40: 59-66
- [39] Kirk B, Feehan J, Lombardi G, et al. Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18: 388-400
- [40] 宗博艺, 李世昌, 孙朋, 等. 肌骨系统在运动调控脂肪代谢中的作用机制研究进展. *体育科学*, 2019, 39: 61-9
- [41] Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 626-42
- [42] 袁子琪, 李世昌, 孙朋, 等. 脂肪因子在运动介导骨免疫调控骨重构进程的机制研究进展. *中国体育科技*, 2019, 55: 59-65
- [43] Li Y, Wang L, Zhang M, et al. Advanced glycation end products inhibit the osteogenic differentiation potential of adipose-derived stem cells by modulating Wnt/ β -catenin signalling pathway via DNA methylation. *Cell Prolif*, 2020, 53: e12834
- [44] Husain A, Jeffries MA. Epigenetics and bone remodeling. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15: 450-8
- [45] Mashhadikhan M, Kheiri H, Dehghanifard A. DNA methylation and gene expression of sFRP2, sFRP4, Dkk 1, and Wif1 during osteoblastic differentiation of bone marrow derived mesenchymal stem cells. *J Oral Biosci*, 2020, 62: 349-56
- [46] Gomathi K, Akshaya N, Srinaath N, et al. Histone acetyltransferases and their epigenetic impact on bone remodeling. *Int J Biol Macromol*, 2021, 170: 326-35
- [47] Chen Y, Zhou F, Liu H, et al. SIRT1, a promising regulator of bone homeostasis. *Life Sci*, 2021, 269: 119041
- [48] Cohen-Kfir E, Artsi H, Levin A, et al. Sirt1 is a regulator of bone mass and a repressor of Sost encoding for sclerostin, a bone formation inhibitor. *Endocrinology*, 2011, 152: 4514-24
- [49] Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *J Bone Miner Res*, 2011, 26: 2552-63
- [50] Ko NY, Chen LR, Chen KH. The role of microRNA and long-non-coding RNA in osteoporosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4886
- [51] Hassan MQ, Maeda Y, Taipaleenmaki H, et al. miR-218 directs a Wnt signaling circuit to promote differentiation of osteoblasts and osteomimicry of metastatic cancer cells. *J Biol Chem*, 2012, 287: 42084-92
- [52] 元宇, 张玲莉. 长链非编码RNA介导Wnt/ β -catenin信号通路调控骨代谢的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37: 2342-50
- [53] Peng S, Gao Y, Shi S, et al. LncRNA-AK137033 inhibits the osteogenic potential of adipose-derived stem cells in diabetic osteoporosis by regulating Wnt signaling pathway via DNA methylation. *Cell Prolif*, 2022, 55: e13174
- [54] Suwa M, Nakano H, Radak Z, et al. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism*, 2008, 57: 986-98
- [55] 郭健民, 邹军, 王淼, 等. 外分泌对骨重塑的调控作用. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40: 1028-33
- [56] Hu L, Su P, Yin C, et al. Microtubule actin crosslinking factor 1 promotes osteoblast differentiation by promoting β -catenin/TCF1/Runx2 signaling axis. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 1574-84
- [57] Chen Z, Zhao F, Liang C, et al. Silencing of miR-138-5p sensitizes bone anabolic action to mechanical stimuli. *Theranostics*, 2020, 10: 12263-78
- [58] Park JS, Choi SB, Rhee Y, et al. Parathyroid hormone, calcium, and sodium bridging between osteoporosis and hypertension in postmenopausal Korean women. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96: 417-29
- [59] Yu C, Xuan M, Zhang M, et al. Postnatal deletion of β -catenin in osterix-expressing cells is necessary for bone growth and intermittent PTH-induced bone gain. *J Bone Miner Metab*, 2018, 36: 560-72
- [60] Li C, Xing Q, Yu B, et al. Disruption of LRP6 in osteoblasts blunts the bone anabolic activity of PTH. *J Bone Miner Res*, 2013, 28: 2094-108
- [61] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*, 2013, 19: 179-92
- [62] 高飞, 武珈宇, 高虹, 等. 甲状旁腺激素1-34通过Wnt/ β -catenin信号通路阻断晚期糖基化终末产物对骨髓间

- 充质干细胞负性成骨作用. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36: 506-11
- [63] Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. *Csh Perspect Med*, 2018, 8: a31237
- [64] Jackson E, Lara-Castillo N, Akhter MP, et al. Osteocyte Wnt/ β -catenin pathway activation upon mechanical loading is altered in ovariectomized mice. *Bone Rep*, 2021, 15: 101129
- [65] 贾浩波. 雌激素及PTH对去卵巢大鼠脊柱Wnt/ β -catenin通路表达及退变程度的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2015
- [66] McCarthy TL, Kallen CB, Centrella M. β -Catenin independent cross-control between the estradiol and Wnt pathways in osteoblasts. *Gene*, 2011, 479: 16-28
- [67] Gao Y, Huang E, Zhang H, et al. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and estrogen receptor signaling synergistically promotes osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. *PLoS One*, 2013, 8: e82436
- [68] Lacey JJ, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*, 2002, 288: 334-41
- [69] Li L, Chen X, Lv S, et al. Influence of exercise on bone remodeling-related hormones and cytokines in ovariectomized rats: a model of postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*, 2014, 9: e112845
- [70] 左群, 于新凯, 陆爱云. 游泳运动和增龄对小鼠雌二醇和骨组织雌激素受体表达的影响. *中国体育科技*, 2007, 43: 141-3
- [71] 杜新星, 张明军, 苟波, 等. 太极柔力球运动对围绝经期女性雌激素及骨代谢指标的影响. *西安体育学院学报*, 2014, 31: 459-63
- [72] 陈玉群. 武术套路运动对青春期女性骨强度及雌激素的影响. *南京师大学报(自然科学版)*, 2012, 35: 128-32
- [73] 阮彩莲, 陈富强, 刘志勇, 等. 长期有氧运动对女性骨质疏松患者雌激素和骨质成分的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22: 159-62
- [74] Liedert A, Nemitz C, Haffner-Luntzer M, et al. Effects of estrogen receptor and Wnt signaling activation on mechanically induced bone formation in a mouse model of postmenopausal bone loss. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8301
- [75] Maimoun L, Sultan C. Effect of physical activity on calcium homeostasis and calciotropic hormones: a review. *Calcif Tissue Int*, 2009, 85: 277-86
- [76] 翟佳丽, 赵豹猛, 彭博, 等. 不同水质游泳运动对骨质疏松大鼠骨量及骨代谢相关激素的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19: 1116-8
- [77] Goessling W, North TE, Loewer S, et al. Genetic interaction of PGE2 and Wnt signaling regulates developmental specification of stem cells and regeneration. *Cell*, 2009, 136: 1136-47
- [78] Capo X, Martorell M, Sureda A, et al. Effects of dietary docosahexaenoic, training and acute exercise on lipid mediators. *J Int Soc Sports Nutr*, 2016, 13: 16
- [79] Kohrt WM, Wherry SJ, Wolfe P, et al. Maintenance of serum ionized calcium during exercise attenuates parathyroid hormone and bone resorption responses. *J Bone Miner Res*, 2018, 33: 1326-34
- [80] Zhang J, Valverde P, Zhu X, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Res*, 2017, 5: 16056
- [81] Jiang LB, Meng DH, Lee SM, et al. Dihydroartemisinin inhibits catabolism in rat chondrocytes by activating autophagy via inhibition of the NF- κ B pathway. *Sci Rep*, 2016, 6: 38979
- [82] Chen X, Sun K, Zhao S, et al. Irisin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by activating autophagy via the Wnt/ β -catenin signal pathway. *Cytokine*, 2020, 136: 155292
- [83] Regan J, Long F. Notch signaling and bone remodeling. *Curr Osteoporos Rep*, 2013, 11: 126-9
- [84] Ma EB, Sahar NE, Jeong M, et al. Irisin exerts inhibitory effect on adipogenesis through regulation of Wnt signaling. *Front Physiol*, 2019, 10: 1085
- [85] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*, 1997, 387: 83-90
- [86] 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 Biol Chem*, 2017, 292: 11021-33
- [87] 徐帅, 汪君民, 刘静, 等. 肌骨系统疾病肌骨共减综合征的代谢变化与机制. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14: 412-8
- [88] Faienza MF, Lassandro G, Chiarito M, et al. How physical activity across the lifespan can reduce the impact of bone ageing: a literature review. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17: 1862
- [89] Kang Y, Kim J, Kim J, et al. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone FNDC5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis. *J Sport Sci Med*, 2019, 18: 596-603
- [90] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8: 457-65
- [91] 张靓, 杨洪涛, 曹玉仙, 等. 跑台运动对高脂饮食诱导的肥胖大鼠腓肠肌肌肉生长抑制素的影响. *中国运动医学杂志*, 2014, 33: 446-52
- [92] Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*, 2005, 434: 514-20
- [93] Padmalayam I, Suto M. Role of adiponectin in the metabolic syndrome: current perspectives on its modulation as a treatment strategy. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 5755-63
- [94] Wang QP, Li XP, Wang M, et al. Adiponectin exerts its negative effect on bone metabolism via OPG/RANKL pathway: an *in vivo* study. *Endocrine*, 2014, 47: 845-53
- [95] Wang Y, Zhang X, Shao J, et al. Adiponectin regulates BMSC osteogenic differentiation and osteogenesis through the Wnt/ β -catenin pathway. *Sci Rep*, 2017, 7: 3652

- [96] Lin YY, Chen CY, Chuang TY, et al. Adiponectin receptor 1 regulates bone formation and osteoblast differentiation by GSK-3 β / β -catenin signaling in mice. *Bone*, 2014, 64: 147-54
- [97] 张旖, 张洪兵. 8周游泳运动干预对高脂饲养小鼠炎性细胞因子和脂肪因子的影响. *中国康复医学杂志*, 2020, 35: 301-5
- [98] 黄彩华, 陈俊钦, 林建新, 等. 运动改善2型糖尿病胰岛素抵抗与血清脂联素和瘦素及其交互作用. *中国体育科技*, 2011, 47: 100-5
- [99] 许哲, 张宇峰. 羽毛球运动对肥胖大学生骨骼密度及血浆内脂素、脂联素的影响. *黑龙江八一农垦大学学报*, 2017, 29: 133-7
- [100] Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: a review. *Nutrients*, 2020, 12: 1899
- [101] 孙磊, 李方晖. 长期高强度间歇训练对增龄大鼠骨骼肌脂联素/AMPK信号途径和细胞自噬的影响. *体育科学*, 2018, 38: 50-9
- [102] 范锦勤, 翁锡全, 林文弢. 运动结合低氧对胰岛素抵抗大鼠血清TNF- α 和脂联素的影响. *中国老年学杂志*, 2021, 41: 4506-8
- [103] 王玉. 游泳运动对结直肠癌荷瘤小鼠肿瘤生长影响的研究. *成都体育学院学报*, 2007, (06): 90-3
- [104] 郭健民, 周绪昌, 陈熙, 等. 递增负荷跑台运动抑制骨质疏松小鼠miR-214表达进而促进骨生成的作用研究. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41: 2116-21
- [105] 张靓, 杨洪涛, 曹玉仙, 等. 跑台运动对高脂饮食诱导的肥胖大鼠腓肠肌肌肉生长抑制素的影响. *中国运动医学杂志*, 2014, 33: 446-52