

DOI: 10.13376/j.cbbls/202401490

文章编号: 1004-0374(2024)12-1503-11

衰老相关分泌表型调控骨组织细胞功能的研究进展

翁凯鸿¹, 何玉婷¹, 毛钰衡², 翁锡全^{2,3*}, 元宇^{2,3*}

(1 广州体育学院研究生院, 广州 510500; 2 广州体育学院运动与健康学院, 广州 510500; 3 广州体育学院广东省运动与健康重点实验室, 广州 510500)

摘要: 随着人口的老齡化, 骨质疏松症已成为全球重要的公共卫生问题之一。骨质疏松与细胞衰老密切相关, 细胞老化过程中伴随着衰老相关分泌表型 (senescent associated secretory phenotype, SASP) 分泌增多。SASP 包括促炎细胞因子、趋化因子等多种细胞因子, 能够加速细胞衰老, 影响骨组织细胞功能, 打破骨稳态, 加速骨衰老进程。近年的研究表明, SASP 有望成为骨质疏松症等骨代谢疾病的治疗靶点。然而, SASP 调控骨组织细胞的确切机制尚未完全阐明。鉴于此, 本文对 SASP 在骨组织细胞中的调控机制进行综述, 可为衰老相关骨代谢疾病的防治提供理论依据。

关键词: 衰老相关分泌表型; 细胞衰老; 骨质疏松; 骨组织细胞

中图分类号: Q954.65+8; R336 文献标志码: A

Research progress on senescent associated secretory phenotype in regulating bone tissue cells

WENG Kai-Hong¹, HE Yu-Ting¹, MAO Yu-Heng², WENG Xi-Quan^{2,3*}, YUAN Yu^{2,3*}

(1 Graduate School, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 2 School of Exercise and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 3 Guangdong Provincial Key Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: With the aging population, osteoporosis has become one of the severe global public health issues. Osteoporosis is intimately tied to cellular aging, which in turn is accompanied by the emergence of the senescence-associated secretory phenotype (SASP). SASP, including various cytokines such as pro-inflammatory cytokines and chemokines, can accelerate cellular aging, affect the function of bone tissue cells, disrupt bone homeostasis, and expedite the process of bone aging. Recent studies have indicated that SASP may become a therapeutic target for bone diseases such as osteoporosis. However, the mechanisms by which SASP regulates bone tissue cells remain unclear. In light of this, this review summarizes the regulatory mechanisms of SASP in bone tissue cells, which can provide a theoretical foundation for the prevention and treatment of age-related bone diseases.

Key words: SASP; cell senescence; osteoporosis; bone tissue cells

随着年龄的增长, 骨质疏松症 (osteoporosis) 等衰老相关疾病的发病率逐渐上升, 已成为全球性的公共卫生难题。骨质疏松症的发生与骨组织细胞衰老有关, 造成细胞衰老的因素有很多, 如 DNA 损伤积累、端粒磨损、蛋白质稳态失衡等^[1]。细胞衰老致使各种促炎因子分泌增加, 其中包括趋化因子、生长因子等, 这些促炎因子又可影响邻近细胞, 形成一种新的衰老表型, 称为衰老相关分泌表型

(senescent associated secretory phenotype, SASP)^[2]。大量研究证实, SASP 与骨代谢疾病的发生密切相关

收稿日期: 2024-04-16; 修回日期: 2024-07-18

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81901430); 广东省自然科学基金面上项目(2022A1515010379); 广州市科技计划项目(2023A04J0555)

*通信作者: E-mail: yuany@gzsport.edu.cn (元宇); wengxq@gzsport.edu.cn (翁锡全)

关。将早衰型小鼠的成骨细胞进行体外培养与传代后,可观察到成骨细胞表现出衰老相关特征,如衰老相关 β -半乳糖苷酶(senescence-associated β -galactosidase, SA- β -Gal)等衰老标志物表达上调,白介素6(interleukin-6, IL-6)等SASP水平上升,这些变化导致成骨细胞分化能力下降^[3]。有学者通过去卵巢手术建立雌激素缺乏小鼠模型,发现雌激素缺乏小鼠骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)中SASP相关因子分泌增多;进一步研究发现,雌激素缺失可促使SASP因子分泌增多,激活Janus激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路,加速小鼠BMSC衰老,进而诱导骨质疏松症^[4]。流行病学调查研究表明,SASP因子分泌可能是骨质疏松症患者症状加重的一个原因^[5]。上述研究提示:细胞衰老可能是骨质疏松症的诱因之一,在细胞衰老过程中伴随SASP的分泌,而SASP分泌增加将进一步加速衰老进程,促进骨质疏松症的发生发展。目前,SASP调控骨质疏松症发生发展的确切机制尚未阐明,且国内关于SASP调控骨组织细胞的综述报道较为鲜见。本文主要概述SASP对成骨细胞等骨组织细胞的调控作用,旨在为骨质疏松症等骨代谢疾病的机制研究及靶向药物的研发提供理论依据。

1 细胞衰老与SASP

在机体衰老过程中,细胞衰老被认为是细胞对外界和内部刺激的自然反应^[6]。细胞衰老不仅由传代次数的累积引起,还受到外部环境和内部因素的影响。在Hayflick等^[7]最初提出的细胞衰老理论中,细胞传代导致的不可逆的细胞周期停滞被称为复制性衰老。在老年群体中,复制性衰老可能通过抑制免疫系统功能间接破坏骨稳态,诱发骨质疏松症^[8]。除此之外,细胞衰老还可能由多种刺激源引起的,如氧化应激和辐射等,这种衰老类型被称为应激性细胞衰老^[9]。如活性氧(reactive oxygen species, ROS)的长期积累可削弱成骨细胞分化能力,同时可通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进破骨细胞生成,致使骨代谢平衡失调,诱发骨代谢疾病^[10]。尽管复制性衰老与应激性衰老是两种不同的细胞衰老形式,但二者都与退行性的慢性疾病密切相关并表现出相似的衰老特征。如在骨微环境中,SASP的分泌能抑制骨形成,促进骨吸收,诱发年龄相关的

骨代谢疾病。

细胞衰老是一种常见的生物学现象,在一些特定的病理状态下,衰老有助于抑制肿瘤形成、限制组织损伤^[11-13]。如激活肿瘤抑制基因P53能有效诱导肿瘤退化:研究发现,在肝癌小鼠中恢复P53表达可使小鼠肿瘤特征逐渐消退^[14]。但在小鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)或磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)信号通路的刺激下,P53也可促进细胞衰老^[15-16]。衰老细胞积累到一定程度将诱发一系列与年龄相关的慢性疾病^[17],如衰老细胞在骨组织中积累可能诱发骨质疏松症等衰老相关疾病。研究发现,BMSC衰老可使BMSC成骨与成脂分化失衡^[18],促进BMSC成脂分化,导致脂肪细胞增多的同时削弱骨形成;与此同时,BMSC衰老导致其成骨分化能力受损,自我更新能力下降^[19],进一步加速骨量流失,诱发骨质疏松症。

细胞衰老过程中会分泌促炎细胞因子、趋化因子等SASP,研究发现这些SASP因子可通过调节组织环境、影响相邻细胞等途径诱发骨质疏松症等衰老相关疾病^[20]。虽然SASP的激活可抑制癌细胞形成、促进损伤组织修复^[21-22],但SASP过度分泌将导致衰老相关疾病的发生^[20, 23-24]。总之,细胞衰老与SASP的分泌密切相关,一方面,衰老促进SASP的激活与分泌;另一方面,SASP又进一步加剧细胞衰老。因此,明确SASP的形成与调控机制对衰老相关疾病靶向药物的研发及治疗方案的制定具有重大意义。

2 SASP调控骨组织细胞分化

2.1 SASP调节间充质干细胞分化

骨组织细胞包括BMSC、成骨细胞、骨细胞及破骨细胞等,是维持骨稳态的主要细胞^[25]。细胞衰老时SASP的分泌可能会直接作用于骨组织细胞,抑制细胞活性,使其功能下降^[26]。此外,促炎因子在骨微环境中可能导致慢性炎症的发生,致使骨组织细胞功能紊乱^[27]。SASP对骨组织细胞的影响途径与作用机制错综复杂,因此,了解SASP对不同骨组织细胞的影响,有利于理解细胞衰老对骨骼健康的影响,为衰老相关骨代谢疾病的防治提供理论依据。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一种源于中胚层的多能干细胞,具备自我更新和多向分化的能力,并在免疫调节中发挥一定作用。在

骨形成过程中, MSC 扮演关键的角色, 通过分泌 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 和成骨细胞特异性转录因子 (osterix, Osx) 等成骨因子促进成骨分化, 并通过分泌碱性磷酸酶进一步促进骨形成^[28]。

随着年龄的增长, MSC 逐渐老化, 与早期 MSC 相比, 晚期 MSC 中可观察到 SASP 分泌显著增加, 促炎细胞因子白介素 1 α (IL-1 α) 和白介素 8 (IL-8) 表达上升。SASP 可通过调节骨微环境、细胞功能与相关信号通路促进 MSC 衰老, 抑制 MSC 成骨分化能力; 促炎细胞因子也可促进 MSC 衰老, 上调细胞衰老标志物表达, 在削弱细胞增殖能力的同时抑制 MSC 成骨分化能力, 致使骨代谢失衡, 从而诱发骨质疏松症。与此同时, IL-1 α 和 IL-8 可通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路诱导早期 MSC 衰老, 其协同作用还可进一步加速衰老进程^[28]。在机体衰老过程中, SASP 通过细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 以旁分泌的方式向外界传导衰老信息^[29-30]。研究发现, 与健康妇女相比, 骨质疏松症患者血浆中的 EVs 总量与核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 阳性 EVs 数量显著增加^[31]。除此之外, MSC 老化与多种因素相关, DNA 损伤积累也是导致细胞衰老的重要内源性因素之一^[32]。基因组缺陷与不稳定会诱导 DNA 损伤积累, 从而诱导细胞衰老^[33], 打破骨稳态平衡。DNA 切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross complement group 1, ERCC1) 参与多种 DNA 修复途径, 其缺失可加速小鼠衰老, 致使 BMSC 中出现持续的 DNA 损伤。提取 ERCC1 敲除早衰型小鼠 BMSC 进行体外培养发现, BMSC 成骨分化能力下降, 细胞衰老标志物表达升高的同时伴随炎症因子 IL-6 与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 表达升高; 此外, 还在 ERCC1 敲除小鼠成骨细胞与破骨细胞中发现 NF- κ B 信号通路被激活, 该通路的激活可促进破骨细胞生成, 增强骨吸收; 这提示 DNA 损伤加速衰老的同时激活 NF- κ B 信号通路并促进 SASP 分泌, 抑制 BMSC 成骨分化能力, 促进破骨细胞生成及其功能^[3]。近年另一项研究也证实了这一观点, 该研究发现原癌基因 B 细胞特异性小鼠白血病病毒插入位点 1 (B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1, Bmi1) 敲除小鼠在 6 周龄时出现衰老的特征。进一步研究发现, 在 Bmi1 敲除小鼠下颌骨 BMSC 中, 超氧化物歧化

酶 1 (superoxide dismutase-1, SOD1)、超氧化物歧化酶 2 (SOD2)、过氧化物酶 1 (peroxiredoxin-1, Prdx1)、过氧化物酶 4 (Prdx4) 表达水平显著下调, 磷酸化组蛋白 H2AX (γ -H2AX)、共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)、P53 及 P21 的表达显著上调, 破骨细胞数量增加, 同时 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 水平上升。这提示, Bmi1 缺失激活氧化应激与 DNA 损伤相关通路, 从而促进 SASP 分泌; SASP 进一步加剧 DNA 损伤积累诱发的 BMSC 成骨分化能力下降, 抑制骨形成, 导致骨质疏松^[34]。此外, 辐射等外源性因素也能诱发 MSC 衰老。研究发现, 辐射可导致小鼠骨细胞 MLO-Y4 活性降低, 诱发细胞衰老及 DNA 损伤积累。在辐射后的 MLO-Y4 上清液中, 白介素 (IL-1 α 、IL-1 β)、趋化因子 (CCL-11、CCL-6)、脂肪因子 (瘦素、脂联素)、生长因子 (PDGF-BB、EGF) 等多种 SASP 因子表达上调; 将 BMSC 与辐射处理的 MLO-Y4 细胞共同培养后发现, BMSC 成骨与成脂分化能力下降, SASP 因子通过旁分泌信号传播干扰 BMSC 的差异电位, 进而抑制 BMSC 成骨分化能力^[35]。通过 γ 射线对 MSC 进行干预后发现, 衰老相关标志物表达上调, IL-6 mRNA 水平升高, 软骨细胞外蛋白糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAG) 与原纤维蛋白 2 (collagen 2, COL2) 表达下调, 说明细胞衰老损害了 MSC 向软骨分化的能力^[36]。

目前越来越多的证据表明微小 RNA (microRNA, miRNA) 参与调节 SASP 的转录与翻译^[37]。在 EVs 中也发现了与衰老相关的 miRNA^[38], 这些 miRNA 通过 EVs 传递衰老信号, 诱导邻近细胞衰老。而 EVs 在转移过程中还可能导致炎症的发生, 诱发衰老相关疾病^[39]。如在来源于肌肉的 EVs 中, miR-34a 随着年龄增长表达上升, 并诱导 BMSC 衰老, 降低 BMSC 成骨能力^[40]。此外, miRNA 参与调控衰老 MSC 成脂分化能力^[41-42], 如 miR-335 的表达伴随 MSC 衰老逐渐升高, 过表达 miR-335 可使线粒体中 ROS 含量增加, IL-6 与 IL-8 的 mRNA 水平上调, 促进 MSC 向脂肪细胞分化, 同时抑制 MSC 向软骨分化的能力^[43]。以上研究提示, miR-355 可能通过抑制能量代谢加速细胞衰老, 通过调节 SASP 分泌参与 MSC 分化。

总而言之, MSC 老化过程涉及复杂的分子机制, 受到基因组缺陷、辐射诱导等多种因素影响。不同原因导致的细胞衰老都可能促进 SASP 的分泌, 抑制 MSC 成骨分化, 促进 MSC 成脂分化, 导致

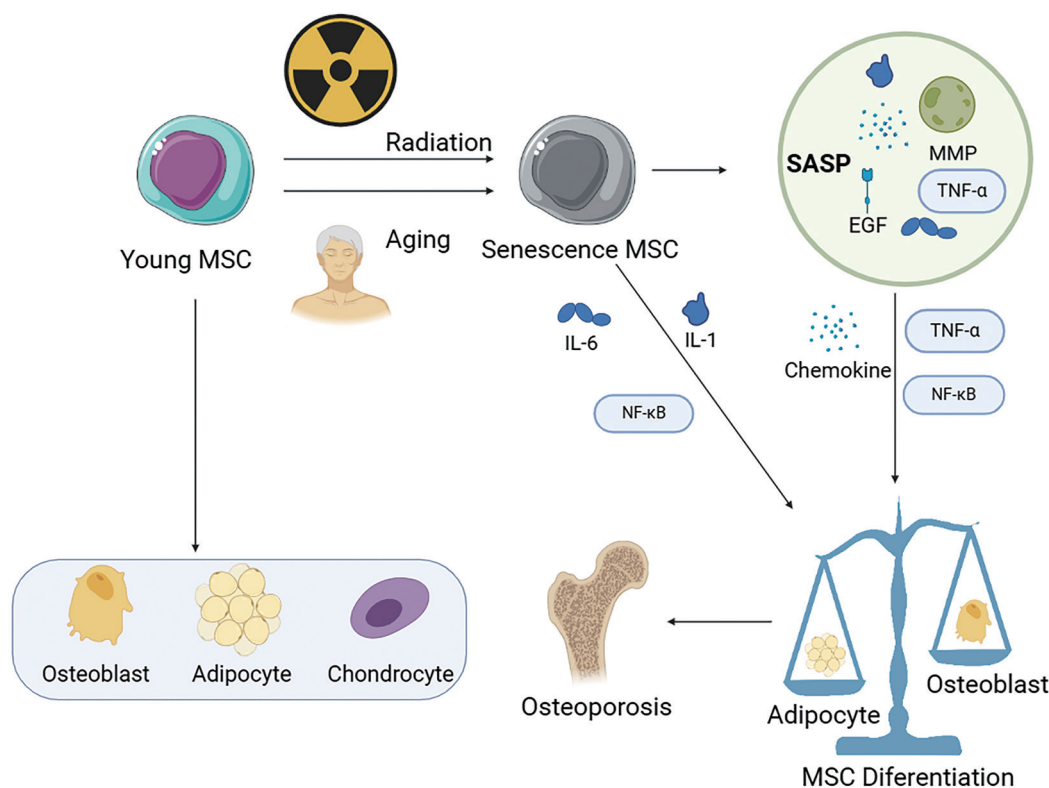
MSC 成骨成脂分化失衡,进而诱发骨质疏松症(图1)。

2.2 SASP抑制成骨细胞分化

成骨细胞由 MSC 分化而来,是一种通过分泌碱性磷酸酶等多种细胞外基质蛋白来促进骨形成的细胞,参与骨的修复与重建过程,促进骨的生长发育。成骨细胞主导的骨形成与破骨细胞主导的骨吸收之间的平衡是维持骨稳态的关键。随着年龄的增长,成骨细胞主导的骨形成能力衰退是导致骨稳态失衡的主要因素之一。

如前文所述,DNA 损伤积累是引起细胞衰老的主要原因之一。在成骨细胞衰老的过程中,DNA 损伤积累激活环 GMP-AMP 合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路中的干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)和 NF- κ B 转录因子,促进成骨细胞分泌 IL-6 及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等促炎细胞因子,使其成骨分化能力下降,抑制骨形成^[44]。外界因素也可能造成 DNA 损伤积累,如化学药物治疗(化疗)是治疗癌症的有效辅助手段,但可诱发 DNA 损伤,导致细胞衰老^[45]。如今,化疗与电离辐射等外界因素诱发细胞衰老逐渐引起人们的关注。阿霉素

(doxorubicin, DOXO) 是治疗乳腺癌的常用化疗药物。利用 DOXO 建立骨质疏松症小鼠模型后发现,衰老标志物 SA- β -Gal 表达上升,IL-6、巨噬细胞炎性蛋白 1 α /趋化因子配体 3(chemokine (C-C motif) ligand 3, CCL3)与巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, MCSF)等 SASP 因子表达升高,成骨分化能力下降。P38 MAPK-MK2 通路是调节 SASP 因子表达的通路之一,其通过激活 NF- κ B 调节 IL-6 等 SASP 因子的转录^[46]。对 DOXO 小鼠模型注射 P38MAPK 抑制剂后,SASP 表达下调,骨微结构损伤得到显著改善^[47],提示化疗诱导的 SASP 分泌可能通过 P38MAPK-MK2 通路抑制成骨分化^[48]。此外,成骨分化能力下降还涉及 IL-11 转录受限,而机械应力能够使细胞内 Ca^{2+} 水平上升,从而使 cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein, CREB)磷酸化,促进 IL-11 转录,从而提高成骨分化能力^[49]。除 DNA 损伤之外,慢性炎症是加速衰老进程的另一主要原因,慢性炎症已被定义为衰老共同特征之一^[50]。慢性炎症可促进促炎因子分泌,损害成骨细胞的功能与活性。在慢性炎症状态下,巨噬细胞接受不同信号后分化为促炎 M1 细胞与抗炎 M2 细胞。随着年龄增长,哺乳



模式图由BioRender.com生成。

图1 SASP导致MSC成骨成脂分化失衡

动物 Th1/Th2 比例失衡,促进巨噬细胞向 M1 细胞分化,进而促进 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等 SASP 因子表达,并伴随 ROS 含量增加。SASP 因子与 ROS 共同抑制成骨分化,同时促进破骨细胞生成,最终导致骨代谢稳态失调与骨量流失^[51]。

综上所述,无论是自然衰老还是应激衰老,都与 DNA 损伤密切相关,而 DNA 损伤可导致细胞衰老,诱发炎症^[52]。外界因素,如电离辐射、化学药物,可诱导 SASP 分泌和成骨细胞损伤,加速成骨细胞衰老,抑制骨形成,最终诱发骨质疏松症等骨骼健康问题。

2.3 SASP调节骨细胞分化

骨细胞来源于成骨细胞,是骨组织中的主要成分。在骨组织中,骨细胞不仅起到调节骨稳态的作用,还是钙磷稳态的调节剂^[53]。骨细胞参与骨形成与骨吸收平衡的调控^[54],机体老化过程中衰老细胞的积累与骨细胞的凋亡导致骨吸收与骨形成平衡失调,加速骨质流失,从而诱发骨质疏松症^[55]。无论是自然衰老还是外部因素引发的衰老,均能影响骨组织细胞功能,从而损害骨骼健康^[17]。

与年轻小鼠相比,老年小鼠的衰老骨细胞数量明显上升,且随着骨细胞衰老加剧,P16 和 P21 等衰老标志物表达逐渐上调。在从老化骨骼中分离的原代骨细胞中,TNF、基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13)、IL-17 α 、MMP3 及 IL-6 等 SASP 因子随着细胞衰老显著增加,导致骨细胞功能下降^[56]。在老年小鼠中,除主要的 SASP 因子 IL-1 α 外,还有许多在细胞信号转导、免疫调节中发挥重大生物学作用的 MMP 表达明显上调^[57]。这提示 SASP 的过度分泌可能通过诱导炎症环境,促进相邻细胞衰老,诱发衰老相关的骨代谢疾病。与此同时,衰老小鼠骨细胞数量减少,而骨细胞减少与骨祖细胞衰老密切相关。在衰老过程中,骨细胞减少,SASP 分泌增加,TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子表达上调,衰老相关基因表达显著升高。研究表明,在老年小鼠的骨祖细胞中,DNA 损伤相关基因的表达升高,SASP 分泌增多;骨祖细胞的衰老致使骨形成能力衰退,骨吸收能力增强;进一步研究发现,骨细胞减少促进 MSC 向脂肪细胞分化,致使成骨成脂分化失衡,加速骨质疏松症的发生^[26]。在衰老过程中,骨细胞还能通过多种其他因子调控成骨细胞与破骨细胞的功能。如在衰老小鼠皮质骨中,衰老的骨细胞可通过抑制转化生长因子 - β (transforming growth factor beta, TGF- β)/Smad

家族成员 3 (Smad family member 3, Smad3) 信号通路调控成骨细胞分化^[58]。TGF- β 作为 SASP 的一部分,在细胞增殖与分化等方面起到重要的作用^[59],且 TGF- β 表达下调可能影响成骨细胞分化^[60]。因此,衰老小鼠骨细胞中 TGF- β 信号通路下调可能对成骨细胞功能产生负面影响,进而抑制骨形成。另一方面,衰老小鼠中骨细胞的凋亡加速了 RANKL 的分泌,RANKL 表达上调进一步加速破骨细胞的生成^[61],促进骨吸收,破坏骨形成与骨吸收平衡,从而诱发骨质疏松症。DNA 在细胞质中积累是导致细胞衰老的原因之一^[62],脱氧核糖核酸酶 (deoxyribonucleas, DNase) 是催化 DNA 降解的关键酶,在病原体入侵过程中发挥重要作用^[63]。研究发现,DNase2 在皮脂分泌与 DNA 降解中发挥关键作用^[64]。伴随细胞衰老,DNase2 表达逐渐下降,造成 DNA 在细胞质中逐渐积累,SASP 因子分泌显著增多^[65]。这提示在衰老细胞中,DNase2 表达下调可能诱发 SASP 分泌,进而加速骨细胞衰老。此外,电离辐射也会诱导骨细胞衰老,并增强骨细胞中 IL-1 α 、TNF- α 及 CCL-5 等 SASP 的分泌;其中,CCL5 的大量分泌能够通过激活 JAK1/STAT3 通路促进破骨细胞生成,增强骨吸收,致使骨代谢失衡,诱发骨质疏松症^[66]。

骨细胞作为骨组织中含量最多的细胞,通过信号分子与多种调控蛋白调节成骨细胞与破骨细胞的活性,从而维持骨稳态^[67]。在细胞衰老过程中,DNA 积累及 SASP 因子分泌增多抑制骨细胞功能,加速骨细胞衰老,致使骨稳态失衡,诱发骨质疏松症。

2.4 SASP促进破骨细胞生成

破骨细胞是一种位于骨组织的多核细胞。随着机体的衰老,破骨细胞生成增多,骨吸收增强,从而打破骨稳态,诱发骨质疏松症。破骨细胞的活性及功能受到多种因素的影响,包括细胞因子、雌激素水平等^[68]。

破骨细胞由单核巨噬细胞分化而成^[69]。在衰老过程中,衰老细胞积累促进 M-CSF、RANKL 等 SASP 因子分泌^[70],这些 SASP 可促进单核巨噬细胞的分化,加速破骨细胞生成,促进骨吸收,加快骨质流失。其中,活化 T-细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T-cells 1, NFATc1) 在 RANKL 信号刺激下表达上调,促进破骨细胞特异性基因的表达^[71],而 M-CSF 主要促进单核-巨噬细胞前体增殖,从而提高破骨细胞数量^[72]。此外,衰老过程中巨噬细胞

胞在骨髓中分泌颗粒钙蛋白 (grancalcin, GCA), GCA 与其受体蛋白 B2 (plexin B2, Plxnb2) 结合后使 FAK-SRC-YAP 信号通路失活, 改变 BMSC 成骨成脂分化命运, 抑制 BMSC 成骨分化的同时促进脂肪生成, 诱发骨质疏松症^[73]。与此同时, SASP 积累会导致巨噬细胞功能障碍, 进一步加剧衰老细胞的积累^[74]。值得注意的是, 衰老细胞与巨噬细胞具有许多相同的表型特征, 如吞噬作用、溶酶体数量增加、炎症激活等^[75], 这表明衰老细胞与巨噬细胞可能通过分泌 SASP 相互作用, 从而影响衰老进程。Hattori 等^[76]将 RAW264.7 作为破骨细胞前体细胞传代培养至 P5、P10 及 P20, 发现与 P5 和 P10 相比, P20 的细胞增殖率显著降低, mTOR 蛋白表达水平下调, 端粒长度缩短, 说明细胞培养至 P20 时已发生复制性衰老; 研究还发现, 在 P20 细胞中, SASP 因子 TNF- β 、NF- κ B 表达上升, 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α) 表达也有所上调; 同时, P20 细胞上清液中 SASP 因子 IL-6、TNF- α 表达上调, NF- κ B 通路被激活, 破骨细胞活性增强。有趣的是, 在衰老 RAW264.7 细胞分泌的外泌体中也发现上述 SASP 因子水平升高的现象, 提示外泌体中的 SASP 可能在骨微环境中创造有利于破骨细胞生成的炎性环境。研究发现, 外泌体介导的 SASP 运输是癌症诱发机制之一^[39]。对于癌症患者, 放疗是有效控制癌症恶化的治疗手段^[77], 但电离辐射会导致 DNA 损伤, DNA 损伤的积累会导致细胞衰老, 诱导 SASP 的分泌^[78]。补充维生素 D 不仅能够有效缓解辐射诱导的细胞衰老^[79], 还能降低骨质疏松风险^[80], 因此, 适量的维生素 D 摄入对骨骼健康具有重要意义。在 1,25-二羟基维生素 D 缺乏小鼠中发现骨质流失呈现加速的趋势, 骨骼中 ROS 水平与 DNA 损伤标志物表达增加, SA- β -Gal 百分比显著升高, IL-6、IL-1 α 、MMP3 及自噬相关蛋白 7 (autophagy related 7, ATG-7) 等 SASP 因子表达上升, 而且破骨细胞标志物 TRAP 增加; 进一步研究发现, 1,25-二羟基维生素 D 缺乏可激活 P16/P19 衰老信号通路, 诱导骨细胞衰老, 促进 SASP 因子分泌, 进而促进破骨细胞生成, 增强骨吸收^[81]。这提示, 1,25-二羟基维生素 D 缺乏可能会导致细胞内 ROS 水平升高, 诱发 DNA 损伤并促进 SASP 分泌, 致使骨吸收增强。临床实验也证实, 在骨质疏松症患者血清中 CCL-11、CCL-24 与 CCL-26 等 SASP 因子表达上升, 这些 SASP 因子均能促进破骨细胞前体募集, 促进骨吸收^[82]。

成骨细胞与破骨细胞共同维持骨稳态的平衡^[83]。然而, 随着年龄增长, 成骨细胞主导的骨形成逐渐减弱, 而破骨细胞主导的骨吸收逐渐增强, 致使骨稳态失衡。与此同时, DNA 损伤积累或辐射诱发的 MSC 与骨细胞的衰老促进 SASP 因子的分泌, 进一步抑制骨形成并促进破骨细胞的生成及其功能, 破坏骨稳态, 最终诱发骨质疏松症等骨代谢疾病 (表 1)。

3 展望

细胞衰老受内部因素及外界刺激影响, DNA 损伤积累及端粒缩短等内部因素与电离辐射、化学因子及营养素缺乏等外部刺激均能诱发细胞衰老。细胞衰老过程伴随促炎因子、趋化因子等 SASP 的分泌增多, SASP 能进一步加速衰老进程, 削弱骨组织细胞功能, 加速衰老相关疾病的发生发展。在骨代谢中, SASP 能加速 MSC 衰老, 破坏 MSC 成骨成脂分化平衡, 抑制成骨分化, 促进成脂分化, 同时促进破骨细胞生成及其功能, 加速骨质疏松症等骨代谢疾病的发生发展 (图 2)。

如今, 虽有研究证明靶向清除衰老细胞能有效抑制 SASP 因子分泌, 如达沙替尼与黄酮醇槲皮素联合使用可靶向杀死衰老细胞^[60], 但衰老相关研究仍受到许多条件限制, 清除衰老细胞是否有副作用尚未阐明, 且 SASP 与衰老相关骨代谢疾病的研究仍不够深入。基于早衰型小鼠及条件性基因敲除小鼠模型探究 SASP 与骨代谢疾病的研究仍较为少见, 且缺乏临床实验与应用相关的证据支撑, 后续仍需进一步的深入研究。

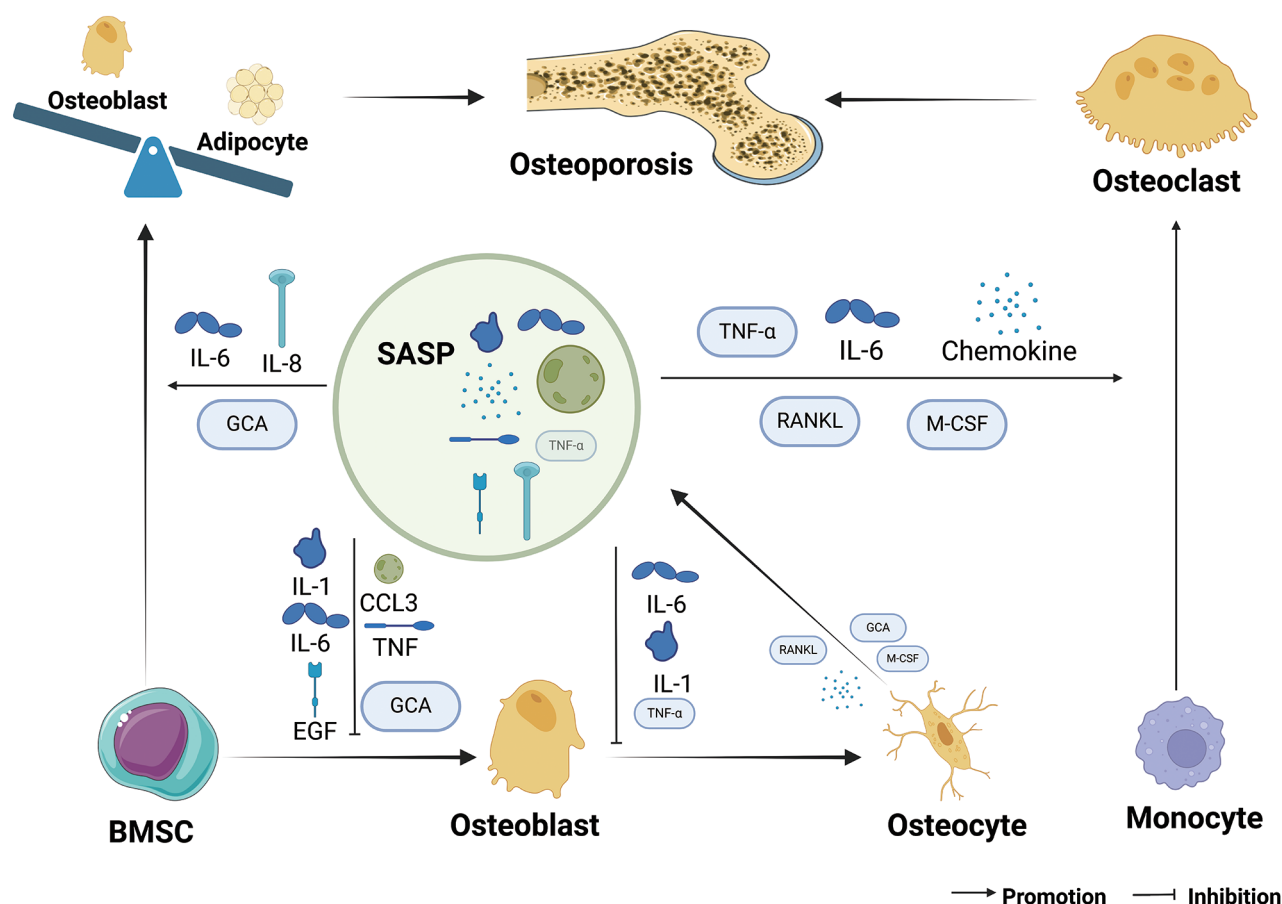
此外, 衰老细胞来源的 EVs 携带的 SASP 与衰老相关 miRNA 可能是防治骨质疏松症的新靶点。目前 SASP 与 EVs 相关研究仍处于早期阶段, 但基于 EVs 及 SASP 在骨质疏松症中的调控作用, 未来将更多聚焦于 EVs 运输、介导或协同 SASP 调控骨组织细胞的机制研究, 这将为骨质疏松症等衰老相关骨代谢疾病的靶向治疗及机制研究提供新的理论支撑及思路。

值得一提的是, 运动已被证实可通过降低体内炎症因子水平与提高抗氧化剂水平抑制 SASP 的分泌, 有效改善骨微结构^[88]。有学者发现, 12 周有氧运动能够有效降低绝经后骨质疏松症患者血清中 MMP9 的表达, 促进骨骼健康^[89]。随着老龄化的不断加剧, 探究运动或运动协同药物调控 SASP 改善骨质疏松症等衰老相关疾病的研究将成为运动科学

表1 衰老相关分泌表型(SASP)对不同骨组织细胞的影响

SASP	样本类型	对骨代谢的影响	参考文献
ATG-7	小鼠来源骨细胞	骨细胞功能↓	[81]
CCL2	MLO-Y4骨细胞样细胞	骨细胞功能↓	[26, 84]
CCL3	小鼠来源成骨细胞	成骨分化↓	[48]
CCL6	MLO-Y4骨细胞样细胞	成骨分化↓	[35]
CCL7	MLO-Y4骨细胞样细胞	骨细胞功能↓	[26, 84]
CCL8	MLO-Y4骨细胞样细胞	骨细胞功能↓	[26, 84]
CCL11	MLO-Y4骨细胞样细胞	成骨分化↓	[35]
	人体血清	破骨细胞生成↑	[82]
	小鼠来源成骨细胞	破骨细胞生成↑	[85]
CCL24	人体血清	破骨细胞生成↑	[82]
CCL26	人体血清	破骨细胞生成↑	[82]
GCA	小鼠骨髓来源巨噬细胞	成骨分化↓, 成脂分化↑	[73]
IL-1 α	小鼠来源间充质干细胞	成骨分化↓	[28, 34]
	小鼠来源骨细胞	成骨分化↓	[35]
		破骨细胞生成↑	[66]
		骨细胞功能↓	[81]
IL-1 β	小鼠来源间充质干细胞	成骨分化↓	[34]
	巨噬细胞	成骨分化↓	[35]
		成骨分化↓	[51]
IL-6	小鼠来源间充质干细胞	成骨分化↓, 成脂分化↑	[3, 34, 43]
	小鼠来源成骨细胞	破骨细胞生成↑	[86-87]
	巨噬细胞	成骨分化↓	[44]
	小鼠来源骨细胞	成骨分化↓	[51]
	RAW264.7	骨细胞功能↓	[56, 81]
		破骨细胞生成↑	[76]
IL-8	人类来源间充质干细胞	成骨分化↓, 成脂分化↑	[28, 43]
IL-17 α	小鼠来源骨细胞	骨细胞功能↓	[56]
Lgfbp4	MLO-Y4骨细胞样细胞	成骨分化↓	[35]
MMP3	小鼠来源破骨细胞	破骨细胞生成↑	[81]
	小鼠来源骨细胞	骨细胞功能↓	[56, 81]
MMP12	小鼠来源骨细胞	骨细胞功能↓	[56]
MMP13	小鼠来源骨细胞	骨细胞功能↓	[56]
M-CSF	巨噬细胞	破骨细胞生成↑	[72]
PDGF-BB	MLO-Y4骨细胞样细胞	成骨分化↓	[35]
RANKL	小鼠来源破骨细胞	成骨分化↑	[56]
	小鼠来源骨细胞	破骨细胞生成↑	[58]
	骨髓来源间充质干细胞	破骨细胞生成↑	[71]
		破骨细胞生成↑	[61]
	EVs	成骨分化↓	[31]
TNF	小鼠来源成骨细胞	成骨分化↓	[44]
	小鼠来源骨细胞	骨细胞功能↓	[56]
TNF- α	小鼠来源骨细胞	骨细胞功能↓	[3]
		破骨细胞生成↑	[66]
	巨噬细胞	成骨分化↓	[51]
	RAW264.7	破骨细胞生成↑	[76]
TNF- β	RAW264.7	破骨细胞生成↑	[76]
	巨噬细胞	破骨细胞生成↑	

↑: 促进/提高; ↓: 抑制/下降



模式图由BioRender.com生成。

图2 SASP调控骨组织细胞示意图

领域的研究热点之一。目前，运动通过 SASP 调控骨组织细胞的相关研究仍较为鲜见，且调控机制尚未完全阐明，未来需进一步聚焦于运动调控 SASP 改善骨代谢的机制研究，通过设计个性化的运动方案来改善患者的骨骼健康。

[参 考 文 献]

- [1] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 75-95
- [2] Coppé JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic ras and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*, 2008, 6: 2853-68
- [3] Chen Q, Liu K, Robinson AR, et al. DNA damage drives accelerated bone aging via an NF- κ B-dependent mechanism. *J Bone Miner Res*, 2013, 28: 1214-28
- [4] Wu W, Fu J, Gu Y, et al. JAK2/STAT3 regulates estrogen-related senescence of bone marrow stem cells. *J Endocrinol*, 2020, 245: 141-53
- [5] Huang X, Ni B, Li Q, et al. Association between postmenopausal osteoporosis and IL-6, TNF- α : a systematic review and a meta-analysis. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27: 2260-6
- [6] Sun Y. Pathophysiological implications of cellular senescence and prospects for novel anti-aging drugs. *Sheng Li Xue Bao*, 2023, 75: 847-63
- [7] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585-621
- [8] Effros RB. Replicative senescence of CD8 T cells: effect on human ageing. *Exp Gerontol*, 2004, 39: 517-24
- [9] Cristofalo VJ, Pignolo RJ. Replicative senescence of human fibroblast-like cells in culture. *Physiol Rev*, 1993, 73: 617-38
- [10] Zhang C, Li H, Li J, et al. Oxidative stress: a common pathological state in a high-risk population for osteoporosis. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114834
- [11] Campisi J. Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism. *Trends Cell Biol*, 2001, 11: S27-31
- [12] Rajagopalan S, Long EO. Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 20596-601
- [13] Mosteiro L, Pantoja C, Alcazar N, et al. Tissue damage and senescence provide critical signals for cellular reprogramming *in vivo*. *Science*, 2016, 354: aaf4445

- [14] Xue W, Zender L, Miething C, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 2007, 445: 656-60
- [15] Chen Z, Trotman LC, Shaffer D, et al. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of PTEN-deficient tumorigenesis. *Nature*, 2005, 436: 725-30
- [16] Johmura Y, Nakanishi M. Multiple facets of p53 in senescence induction and maintenance. *Cancer Sci*, 2016, 107: 1550-5
- [17] Shmulevich R, Krizhanovsky V. Cell senescence, DNA damage, and metabolism. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34: 324-34
- [18] Qadir A, Liang S, Wu Z, et al. Senile osteoporosis: the involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 349
- [19] Nehlin JO, Jafari A, Tencerova M, et al. Aging and lineage allocation changes of bone marrow skeletal (stromal) stem cells. *Bone*, 2019, 123: 265-73
- [20] Fang CL, Liu B, Wan M. "Bone-sasp" in skeletal aging. *Calcif Tissue Int*, 2023, 113: 68-82
- [21] Piskorz WM, Cechowska-Pasko M. Senescence of tumor cells in anticancer therapy-beneficial and detrimental effects. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 11082
- [22] Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*, 2014, 31: 722-33
- [23] Mehdizadeh M, Aguilar M, Thorin E, et al. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19: 250-64
- [24] Aguayo-Mazzucato C, Andle J, Lee TB Jr, et al. Acceleration of β cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes. *Cell Metab*, 2019, 30: 129-42.e4
- [25] Ansari N, Sims NA. The cells of bone and their interactions. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, 262: 1-25
- [26] Ding P, Gao C, Gao Y, et al. Osteocytes regulate senescence of bone and bone marrow. *Elife*, 2022, 11: e81480
- [27] Li X, Li C, Zhang W, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 239
- [28] Tjempakasari A, Suroto H, Santoso D. Mesenchymal stem cell senescence and osteogenesis. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 58: 61
- [29] Chen H, Huang G, Mao W, et al. Research progress on the role of extracellular vesicles derived from aging cells in osteoporosis. *Biosci Rep*, 2023, 43: BSR20221775
- [30] Yin Y, Chen H, Wang Y, et al. Roles of extracellular vesicles in the aging microenvironment and age-related diseases. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10: e12154
- [31] Pepe J, Rossi M, Battafarano G, et al. Characterization of extracellular vesicles in osteoporotic patients compared to osteopenic and healthy controls. *J Bone Miner Res*, 2022, 37: 2186-200
- [32] Ou HL, Schumacher B. DNA damage responses and p53 in the aging process. *Blood*, 2018, 131: 488-95
- [33] Wu X, Zhou X, Wang S, et al. DNA damage response (DDR): a link between cellular senescence and human cytomegalovirus. *Virol J*, 2023, 20: 250
- [34] Ji X, Chen H, Liu B, et al. Chk2 deletion rescues Bmi1 deficiency-induced mandibular osteoporosis by blocking DNA damage response pathway. *Am J Transl Res*, 2023, 15: 2220-32
- [35] Xu L, Wang Y, Wang J, et al. Radiation-induced osteocyte senescence alters bone marrow mesenchymal stem cell differentiation potential via paracrine signaling. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 9323
- [36] Voskamp C, Koevoet W, Van Osch G, et al. Senescence during early differentiation reduced the chondrogenic differentiation capacity of mesenchymal progenitor cells. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1241338
- [37] Panda AC, Abdelmohsen K, Gorospe M. Sasp regulation by noncoding RNA. *Mech Ageing Dev*, 2017, 168: 37-43
- [38] Munk R, Panda AC, Grammatikakis I, et al. Senescence-associated microRNAs. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, 334: 177-205
- [39] Jakhar R, Crasta K. Exosomes as emerging pro-tumorigenic mediators of the senescence-associated secretory phenotype. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2547
- [40] Fulzele S, Mendhe B, Khayrullin A, et al. Muscle-derived miR-34a increases with age in circulating extracellular vesicles and induces senescence of bone marrow stem cells. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11: 1791-803
- [41] Potter ML, Hill WD, Isaacs CM, et al. MicroRNAs are critical regulators of senescence and aging in mesenchymal stem cells. *Bone*, 2021, 142: 115679
- [42] Weng Z, Wang Y, Ouchi T, et al. Mesenchymal stem/stromal cell senescence: hallmarks, mechanisms, and combating strategies. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11: 356-71
- [43] Tomé M, Sepúlveda JC, Delgado M, et al. miR-335 correlates with senescence/aging in human mesenchymal stem cells and inhibits their therapeutic actions through inhibition of AP-1 activity. *Stem Cells*, 2014, 32: 2229-44
- [44] Song C, Hu Z, Xu D, et al. Sting signaling in inflammaging: a new target against musculoskeletal diseases. *Front Immunol*, 2023, 14: 1227364
- [45] Woods D, Turchi JJ. Chemotherapy induced DNA damage response: convergence of drugs and pathways. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14: 379-89
- [46] Freund A, Patil CK, Campisi J. P38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype. *EMBO J*, 2011, 30: 1536-48
- [47] Alspach E, Flanagan KC, Luo X, et al. P38MAPK plays a crucial role in stromal-mediated tumorigenesis. *Cancer Discov*, 2014, 4: 716-29
- [48] Yao Z, Murali B, Ren Q, et al. Therapy-induced senescence drives bone loss. *Cancer Res*, 2020, 80: 1171-82
- [49] Matsumoto T, Kuriwaka-Kido R, Kondo T, et al. Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-11 via AP-1 and Smad signaling. *Endocr J*, 2012, 59: 91-101
- [50] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, 186: 243-78

- [51] Abdelmagid SM, Barbe MF, Safadi FF. Role of inflammation in the aging bones. *Life Sci*, 2015, 123: 25-34
- [52] Zhao Y, Simon M, Seluanov A, et al. DNA damage and repair in age-related inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23: 75-89
- [53] Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... And more. *Endocr Rev*, 2013, 34: 658-90
- [54] Robling AG, Bonewald LF. The osteocyte: new insights. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 485-506
- [55] Sfeir JG, Drake MT, Khosla S, et al. Skeletal aging. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97: 1194-208
- [56] Farr JN, Fraser DG, Wang H, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment. *J Bone Miner Res*, 2016, 31: 1920-9
- [57] de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 2022, 74: 712-68
- [58] Schurman CA, Verbruggen SW, Alliston T. Disrupted osteocyte connectivity and pericellular fluid flow in bone with aging and defective TGF- β signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2023999118
- [59] Tominaga K, Suzuki HI. TGF- β signaling in cellular senescence and aging-related pathology. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 5002
- [60] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev*, 2020, 34: 1565-76
- [61] Tresguerres FGF, Torres J, López-Quiles J, et al. The osteocyte: a multifunctional cell within the bone. *Ann Anat*, 2020, 227: 151422
- [62] Takahashi A, Okada R, Nagao K, et al. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat Commun*, 2017, 8: 15287
- [63] Mori G, Delfino D, Pibiri P, et al. Origin and significance of the human DNase repertoire. *Sci Rep*, 2022, 12: 10364
- [64] Fischer H, Scherz J, Szabo S, et al. DNase 2 is the main DNA-degrading enzyme of the stratum corneum. *PLoS One*, 2011, 6: e17581
- [65] Takahashi A, Loo TM, Okada R, et al. Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. *Nat Commun*, 2018, 9: 1249
- [66] Wang J, Zhao F, Xu L, et al. C-C motif chemokine ligand 5 (CCL5) promotes irradiation-evoked osteoclastogenesis. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 16168
- [67] Pathak JL, Bravenboer N, Klein-Nulend J. The osteocyte as the new discovery of therapeutic options in rare bone diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 405
- [68] Delgado-Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signaling cell. *Physiol Rev*, 2022, 102: 379-410
- [69] Miyamoto T. Regulators of osteoclast differentiation and cell-cell fusion. *Keio J Med*, 2011, 60: 101-5
- [70] Wu CJ, Liu RX, Huan SW, et al. Senescent skeletal cells cross-talk with synovial cells plays a key role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24: 59
- [71] Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149: 325-41
- [72] MacDonald BR, Mundy GR, Clark S, et al. Effects of human recombinant CSF-GM and highly purified CSF-1 on the formation of multinucleated cells with osteoclast characteristics in long-term bone marrow cultures. *J Bone Miner Res*, 1986, 1: 227-33
- [73] Li CJ, Xiao Y, Sun YC, et al. Senescent immune cells release grancalcin to promote skeletal aging. *Cell Metab*, 2021, 33: 1957-73.e6
- [74] Ogata Y, Yamada T, Hasegawa S, et al. SASP-induced macrophage dysfunction may contribute to accelerated senescent fibroblast accumulation in the dermis. *Exp Dermatol*, 2021, 30: 84-91
- [75] Behmoaras J, Gil J. Similarities and interplay between senescent cells and macrophages. *J Cell Biol*, 2021, 220: e202010162
- [76] Hattori H, Takaoka K, Ueta M, et al. Senescent RAW264.7 cells exhibit increased production of nitric oxide and release inducible nitric oxide synthase in exosomes. *Mol Med Rep*, 2021, 24: 681
- [77] Kim JH, Brown SL, Gordon MN. Radiation-induced senescence: therapeutic opportunities. *Radiat Oncol*, 2023, 18: 10
- [78] Kumar K, Kumar S, Datta K, et al. High-LET-radiation-induced persistent DNA damage response signaling and gastrointestinal cancer development. *Curr Oncol*, 2023, 30: 5497-514
- [79] Marampon F, Gravina GL, Festuccia C, et al. Vitamin D protects endothelial cells from irradiation-induced senescence and apoptosis by modulating MAPK/SIRT1 axis. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39: 411-22
- [80] Romano F, Serpico D, Cantelli M, et al. Osteoporosis and dermatoporosis: a review on the role of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1231580
- [81] Qiao W, Yu S, Sun H, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D insufficiency accelerates age-related bone loss by increasing oxidative stress and cell senescence. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 507-18
- [82] Ahmadi H, Khorramdelazad H, Hassanshahi G, et al. Involvement of eotaxins (CCL11, CCL24, CCL26) in pathogenesis of osteopenia and osteoporosis. *Iran J Public Health*, 2020, 49: 1769-75
- [83] Kim JM, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*, 2020, 9: 2073
- [84] Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Estrogen prevents cellular senescence and bone loss through Usp10-dependent p53 degradation in osteocytes and osteoblasts: the role of estrogen in bone cell senescence. *Cell Tissue Res*, 2021, 386: 297-308
- [85] Kindstedt E, Holm CK, Sulniute R, et al. CCL11, a novel mediator of inflammatory bone resorption. *Sci Rep*, 2017, 7: 5334
- [86] Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks. *Immune Netw*, 2018, 18: e8

- [87] Axmann R, Böhm C, Krönke G, et al. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation *in vitro* and *in vivo*. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 2747-56
- [88] Sierra-Ramírez JA, Saucedo-Bueno L, García-Hernández AL, et al. Moderate aerobic exercise on bone quality changes associated with aging and oxidative stress in BALB/c mice. *J Biomech*, 2022, 135: 111035
- [89] Filipović T, Gopčević K, Dimitrijević S, et al. Effects of 12-week exercise program on enzyme activity of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in female patients with postmenopausal osteoporosis: a randomized control study. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9758289