

DOI: 10.13376/j.cbls/2025069

文章编号: 1004-0374(2025)06-0693-11

GPNMB在骨重塑和疾病中的信号转导

杨绵绵¹, 黄睿奇¹, 温瑞明¹, 杨 晶¹, 衣雪洁^{1,2*}

(1 沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110102; 2 沈阳体育学院体育社会科学研究中心, 沈阳 110102)

摘 要: GPNMB (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B) 是一种跨膜糖蛋白, 广泛表达于多种细胞类型中, 具有调节免疫反应、促进细胞增殖和迁移等多种生物学功能。GPNMB 在维持骨代谢平衡和调控骨重塑过程中同样发挥关键作用。本文深入探讨了 GPNMB 在骨生理和病理过程中的最新研究进展, 包括 GPNMB 在维持骨量和骨质结构完整性中发挥的双重调节作用以及影响骨代谢的多条经典和新兴信号通路。另外, 它在骨质疏松症、骨关节炎、骨肿瘤等骨病理过程中异常表达, 参与疾病发生发展。GPNMB 作为一种新型骨代谢关键调节因子的发现, 为揭示骨量维持的分子基础提供了新线索, 并在骨质疏松症等骨病的病因研究和靶向治疗方面具有重要的理论价值和潜在的临床转化应用前景。

关键词: GPNMB; 骨形成; 骨吸收; 骨质疏松; 骨关节炎; 骨肉瘤

中图分类号: R68 **文献标志码:** A

GPNMB signaling in bone remodeling and disease

YANG Mian-Mian¹, HUANG Rui-Qi¹, WEN Rui-Ming¹, YANG Jing¹, YI Xue-Jie^{1,2*}

(1 College of Exercise and Health, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China;

2 Sports Social Science Research Center, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China)

Abstract: GPNMB (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B) is a transmembrane glycoprotein widely expressed in many cell types, with various biological functions such as regulating immune responses and promoting cell proliferation and migration. GPNMB also plays a key role in maintaining bone metabolic homeostasis and regulating bone remodeling. This review provides an in-depth discussion of the latest research progress of GPNMB in bone physiology and pathology, including the dual regulatory roles in maintaining bone mass and bone structural integrity as well as multiple classical and emerging signaling pathways affecting bone metabolism. In addition, it appears to be abnormally expressed in bone pathological processes such as osteoporosis, osteoarthritis, and bone tumors, and participates in disease development. The discovery of GPNMB as a novel key regulator of bone metabolism provides new clues to unravel the molecular basis of the maintenance of bone mass, and it has important theoretical value and potential clinical translational applications in etiological research and targeted therapy of osteoporosis and other bone diseases.

Key words: GPNMB; bone formation; bone resorption; osteoporosis; osteoarthritis; osteosarcoma

骨骼处于动态重塑中, 依赖成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的平衡维持骨量和骨质。一旦平衡被打破, 便可能导致骨质疏松症 (osteoporosis, OP)、骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 等骨病^[1,2]。目前的靶向治疗虽有一定疗效, 但存在明显缺陷。例如, 双膦酸盐类药物虽能抑制骨吸收, 但长期使用可能引发颌骨坏死、非典型骨折等副作用, 且患者依从性较差^[3-5]; 地塞米松常用于治疗自身免疫性

疾病和炎症, 长期使用地塞米松会导致严重的副作用, 包括 OP 或股骨头坏死^[6]; 核因子- κ B 受体激活因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 抑制剂在治疗骨质疏松症时, 也存在颌骨

收稿日期: 2025-03-02; 修回日期: 2025-03-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(12072202)

*通信作者: E-mail: yixuejie8387@163.com

坏死、低钙血症等风险^[7-9]。这些缺陷凸显了开发新治疗靶点的重要性, 以期为患者提供更安全、更有效的治疗选择。

非转移性黑色素瘤糖蛋白 B (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB) 是一种在低转移潜能的黑色素瘤细胞中表达的跨膜糖蛋白^[10]。此外, *GPNMB* 在脂肪、骨、皮肤、肌肉和肝脏等多种组织中高度表达^[11-14], 并被报道在调节脂肪生成、促进炎症反应和细胞自噬等方面发挥积极作用^[13, 15-20]。最新研究证实其在调节骨代谢平衡中发挥关键作用。*Gpnmb* 首次在骨质疏松突变大鼠模型中被检测到, 因此也被称为骨激活素 (osteostatin, OA)^[21]。该基因主要表达于成骨细胞, 能够通过调控细胞增殖、黏附等行为, 诱导一系列分子信号级联反应, 从而对成骨细胞分化起到直接或间接的调控作用; 不仅如此, GPNMB 还能抑制破骨细胞分化, 从而双向调节骨形成和骨吸收^[12, 21, 22]。过表达 GPNMB 显著增加骨量和改善骨质^[23]。相反, *Gpnmb* 基因突变小鼠则表现出骨吸收减少和骨皮质变厚的表型^[22], 这表明 GPNMB 在调节骨代谢中起着重要作用。具体来说, *Gpnmb* 基因突变小鼠的骨小梁数量显著减少、骨皮质厚度显著增加、血清 I 型胶原交联 C 末端肽 (serum C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen, CTX-1) 水平显著降低、侵蚀表面减少和骨吸收坑数量显著减少^[22]。这些发现进一步反映了 GPNMB 在维持正常骨质中的关键性作用, 并揭示了其作为调控骨代谢的新型关键因子的重要性。

1 GPNMB的概述

1.1 GPNMB的结构

GPNMB 是在 1995 年从具有不同转移性的人类黑色素瘤细胞的基因片段筛选中被鉴定的^[10]。它表达一种由 572 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白, 基因位于染色体 7p15 上, 是该家族中负责编码功能蛋白的关键基因^[13]。GPNMB 的糖基化修饰对于其生物学功能至关重要, 其中维甲酸和药霉素可以影响 GPNMB 的糖基化修饰, 从而调节 GPNMB 蛋白的稳定性和功能。成骨细胞中的 GPNMB 具有两种亚型: 非糖基化的未成熟亚型和糖基化成熟亚型, 这两种形式的预测分子量分别为 63.8 kDa 和 115 kDa^[21]。由于 GPNMB 的成熟亚型在成骨细胞的分化和功能中起着重要的作用, 因此本文重点阐述成熟型^[12]。

在结构上, GPNMB 由 N 端细胞外结构域 (extracellular domain, ECD)(23~500 位氨基酸)、单通道跨膜结构域 (transmembrane domain, TMD)(501~521 位氨基酸) 和 C 端胞质尾部 (intracellular domain, ICD)(522~572 位氨基酸) 三部分组成^[24]。GPNMB 的 ECD 结构域包含信号肽 (SP)、整合素识别区 (RGD)、多囊肾样结构域 (PKD) 和一个 Kringle 样结构域 (KLD)(420~491 位氨基酸) 以及 GAP2 域^[24]。这些结构域都有自己的功能, N 端起始的 22 个氨基酸构成了信号肽, GPNMB 可以由此进入分泌通道^[24]。RGD 结构域由 R- 精氨酸、G- 甘氨酸和 D- 天冬氨酸这三种氨基酸组成, 对 GPNMB 介导的细胞黏附、迁移和增殖至关重要^[25, 26]。作为一种高度糖基化的蛋白, GPNMB 含有 12 个可能的糖基化位点, 其中 PKD 结构域和 RGD 结构域中分别有 6 个和 4 个糖基化位点, 另外 2 个分别定位于 KLD 结构域和 GAP2 结构域^[27]。这种广泛的糖基化修饰, 尤其是在 PKD 结构域中, 赋予了 GPNMB 独特的生物学特性^[28]。糖基化修饰的差异导致了 GPNMB 与其最接近的同源物 PMEL17 之间不同的分选和定位模式^[29], 并可能在介导蛋白质和细胞黏附中起作用^[30]。GPNMB 可以通过 PKD 与活化 T 细胞上的 syndecan-4 相互作用, 从而抑制 T 细胞的活化和增殖^[31]。最后, KLD 不仅能够提供必要的分子连接点, 而且还可能调节特定信号通路的激活和抑制, 从而影响细胞命运和生物学行为^[32]。TMD 是 GPNMB 的核心组成部分, 负责将蛋白锚定在细胞膜中, 从而确保其在细胞表面的稳定表达和功能发挥; ECD 通过 TMD 与 C 端的胞质尾部 (ICD) 相连接, 而后者由免疫受体酪氨酸 (hemITAM) 基序和二亮氨酸基序组成^[24]。GPNMB 的 hemITAM 基序是胞质尾部中高度保守的单个 YxxI 序列, 在细胞内 Src (酪氨酸激酶家族) 介导的信号转导中发挥作用^[33]; 二亮氨酸基序具有 D/ExxxLL 序列, 通常与快速受体内化和随后的溶酶体/内体靶向等功能有关^[34]; 胞质尾部被水解后进入核内与 RNA 蛋白结合, 参与前体 mRNA 的剪接^[28](图 1)。

1.2 GPNMB对骨结构的影响

研究人员通过过表达 GPNMB 构建了 *Gpnmb* 转基因小鼠 (*Gpnmb*-Tg) 以探究 GPNMB 对骨结构的影响, 发现与体重相似的对照小鼠相比, *Gpnmb*-Tg 转基因小鼠骨量和骨小梁相对体积 (BV/TV) 显著提高, 同时小梁厚度增加、皮质厚度和周长增加、皮质骨孔隙度降低、生物力学骨强度和刚度增加^[23]。

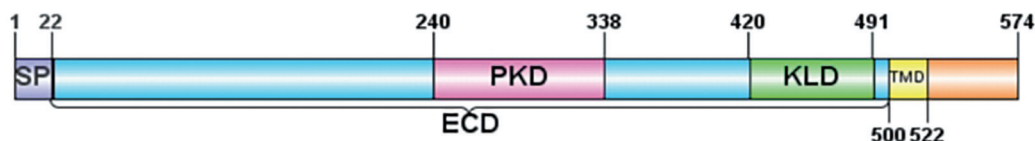


图1 小鼠GPNMB的结构域示意图

另外,从 *Gpnmb*-Tg 小鼠中提取的原代 BMSCs 细胞,表现出碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性升高,细胞外基质矿化能力增强,同时 ALP、Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)、I 型胶原蛋白 (collagen type I, Col1) 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 的 mRNA 表达水平大幅上调^[23]。与此相似的是, GPNMB 在成年小鼠的骨骼中的表达水平较高,这种现象可能暗示它在调节体内骨骼稳态、维持骨量和骨质结构完整性中发挥重要作用^[35]。相反,全身性敲除 *Gpnmb* 的小鼠表现出骨小梁数量明显减少、骨小梁分离度增加、股骨干骺端宽度增加^[36]。以上证据表明, GPNMB 可能是调控骨结构的潜在因子。

2 GPNMB调控骨稳态及其机制

骨稳态是维持骨结构完整性和功能的关键过程,通过成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡来实现,从而确保骨骼的持续更新和修复,以保持骨量和骨质健康^[37]。GPNMB 在调节骨代谢中发挥双重作用:它不仅能促进成骨细胞的增殖和分化,加速骨矿物质沉积,推动骨结构的构建与完善,还能抑制破骨细胞的活性,防止骨吸收过程过于活跃,从而维护骨骼健康。GPNMB 与转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) 和骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2) 信号通路之间的相互作用涉及多种分子水平的调控机制,这对细胞生物学和骨骼生物学的研究具有重要意义^[38]。

2.1 GPNMB与骨形成

作为一种多功能蛋白, GPNMB 在骨骼生物学中扮演着重要角色。GPNMB 不仅在骨折愈合和骨形成中发挥关键作用,还能通过调节成骨细胞的分化和功能,影响骨微结构和骨重塑的平衡^[38, 39]。具体而言,使用纯化的 GPNMB 重组蛋白分析其对入骨髓间充质干细胞 (human bone marrow mesenchymal stem cells, hBMSCs) 成骨的影响,发现 hBMSCs 的分化出现了明显的剂量依赖性增加,表明外源性 GPNMB 以剂量依赖性方式触发成骨细胞的分化和

矿化^[38]。此外,成骨细胞标志物 ALP 和 OCN mRNA 水平增加,进一步证实了 GPNMB 对成骨标志物表达的诱导作用^[38]。这些发现表明, GPNMB 不仅是影响骨微结构的关键因子,还能通过促进成骨细胞的分化和矿化来维持骨骼健康。

2.2 GPNMB影响骨形成的途径及机制

骨代谢与多种途径相关,而 GPNMB 很可能通过参与这些通路来影响骨代谢。接下来,本文将对比 GPNMB 调节骨形成和骨吸收的具体信号途径进行详细分析,并讨论其可能影响骨结构完整性和稳定性的潜在机制。

2.2.1 GPNMB通过TGF- β 和BMP2途径促进成骨

TGF- β 对促进机体正常发育和维持体内平衡起重要作用^[40, 41],在骨骼中,自分泌和旁分泌的 TGF- β 对间充质干细胞和成骨细胞祖细胞的维持和扩增至关重要^[42],有助于维持骨骼结构的完整性以及软骨的修复与再生^[43]。研究显示 *Gpnmb* 突变小鼠模型中的成骨细胞含量更高,但成骨细胞增殖和分化能力减弱,ALP 活性降低^[36]。进一步研究揭示, GPNMB 可能参与了 TGF- β 信号转导。随后, Abdelmagid 等^[36] 对 *Gpnmb* 突变型小鼠 (D2J) 进行基因筛查,发现 D2J 小鼠颅内 TGF- β 1 及 TGF- β 受体 I、II、III 的表达较野生型小鼠升高,尤其是受体 II 在 D2J 原代成骨细胞中上调明显。尽管 TGF- β 1 的 mRNA 和蛋白水平在两种小鼠之间没有差异,但 D2J 成骨细胞中 TGF- β 受体 II 的蛋白含量明显高于对照组, D2J 成骨细胞中还出现了 Smad2/3 磷酸化^[36],表明 TGF- β 受体和 Smad 磷酸化介导的信号通路在 D2J 成骨细胞中被激活。

BMP2 是一种多能因子,属于 TGF- β 超家族蛋白^[44, 45],是成骨细胞分化的直接诱导剂,在成骨过程中起关键作用^[46-49]。研究表明, BMP2 以剂量依赖性方式增加 GPNMB 的表达^[50]。使用 GPNMB 反义寡核苷酸转染成骨细胞培养物,并用 BMP2 处理后, GPNMB 表达减少,这种减少与 BMP2 处理引起的早期和晚期分化标志物显著减少相关^[50]。这表明 GPNMB 可能是 BMP2 的下游调控因子,促进成骨细胞的分化及矿化。此外,将 BMP2 直接注射

至缺损的下颌骨进行愈合治疗,发现愈合 10 天时 GPNMB 表达量达到峰值,进一步提示 GPNMB 是 BMP2 介导的成骨细胞分化激活的下游介质^[51]。因此, BMP2 通过上调 GPNMB 的表达,促进成骨细胞的分化和基质矿化,增强骨形成活性。

GPNMB 与 TGF- β 和 BMP2 信号通路之间的相互作用涉及多种分子水平的调控机制,对细胞生物学和骨骼生物学的研究具有重要意义。然而,这一领域的研究仍在进行中,需要更多的实验和临床研究来揭示其具体的分子机制及生物学功能。

2.2.2 GPNMB通过Wnt/ β -catenin通路促进成骨分化

Wnt/ β -catenin 信号通路通过控制成骨细胞和破骨细胞的分化在骨代谢中发挥重要作用^[52]。过表达 GPNMB 的 BMSCs 分泌的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)(GPNMB-EV) 对 BMSCs 的增殖和成骨分化具有促进作用,与阴性对照载体 (NC) 转染的 BMSCs 衍生的 EVs (NC-EVs) 相比, GPNMB-EV 组 ALP 染色阳性细胞数目较多,活性较强,茜素红 S 染色与定量也呈现类似的变化趋势^[35]。GPNMB-EV 刺激后, ALP、Runx2、Col1 和 OCN 的 mRNA 表达水平大幅上调,这一现象可能是通过 Wnt/ β -catenin 信号介导的。研究人员发现, Wnt/ β -catenin 信号通路中的关键分子 Wnt1、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β)、P-GSK-3 β 、 β -catenin 的蛋白表达明显高于阴性对照载体组 (NC-BMSCs),使用 Wnt 信号通路抑制剂 Dickkopf-1 (DKK1) 阻断信号的传递进一步阐明了该信号通路在 GPNMB-EVs 诱导的成骨分化中的作用^[35]。此外, DKK1 的加入还部分抑制了 GPNMB-EVs 介导的成骨相关因子 ALP 和 Runx2 的上调,并在 ALP 染色和茜素红 S 染色及其定量中观察到类似的结果^[35]。这些结果说明 GPNMB 能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 成骨分化。

2.2.3 GPNMB通过其他介质和通路促进成骨分化

整合素 (integrin) 是一种由 α 和 β 亚基非共价结合形成的异二聚体跨膜蛋白^[53, 54],在细胞与细胞外基质的相互作用中起关键作用,能够促进细胞黏附、迁移、增殖、分化以及生存^[55]。此外,整合素还是骨代谢的重要调节因子^[56, 57]。研究表明, GPNMB 能够与整合素结合,进而促进成骨细胞分化^[58]。具体而言,将 MC3T3-E1 类成骨细胞接种于不同浓度的重组 GPNMB (r-GPNMB) 包膜基质上,并与各种整合素亚基的中和抗体孵育,发现 α v β 1

亚基的抗体能更有效地阻断细胞表面整合素与 r-GPNMB 的结合^[59]。除此之外,成骨细胞与 GPNMB 涂层基质的黏附还需要细胞表面的硫酸肝素蛋白聚糖 (heparan sulfate proteoglycans, HSPGs)^[60]。研究显示,氯酸钠孵育抑制了 MC3T3-E1 细胞与糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 和重组纤维连接蛋白 (recombinant fibronectin, rFN) 的结合,而添加硫酸钠则逆转了这种抑制作用,表明 HSPGs 和 GAG 在成骨细胞黏附于 r-GPNMB 涂层基质过程中起关键作用^[59]。在与 r-GPNMB 附着 15、30 和 60 min 的 MC3T3-E1 细胞中,黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 在 15 min 时磷酸化水平达到最高,随后在 30 和 60 min 时黏附下降,细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 磷酸化也呈现类似结果^[59]。这些结果提示,细胞黏附到 GPNMB 涂层基质表面时, FAK/ERK 信号通路被激活,表明该信号通路的激活与细胞黏附密切相关。

由于整合素-基质相互作用在成骨细胞功能中发挥重要作用^[61],在 GPNMB 和聚赖氨酸 (poly-L-lysine, PLL) 涂层基质上进行成骨细胞分化实验,结果显示,与 PLL 黏附的成骨细胞相比, r-GPNMB 基质黏附的原代成骨细胞 ALP 染色和活性更高,表明 GPNMB 增强了成骨细胞的分化和矿化能力^[59]。此外, GPNMB 还可通过与 β 1 整合素相互作用影响 BMSCs 黏附。研究人员分离出具有良好分化潜力的大鼠 BMSCs,并将其培养在成骨诱导培养基中,发现 GPNMB 和 β 1 整合素可以相互结合,且 GPNMB 诱导成骨后增加了 β 1 整合素和 GPNMB 的 mRNA 水平^[6]。这些结果提示, GPNMB 通过与 β 1 整合素和 HSPGs 相互作用影响 BMSCs 黏附,并促进 β 1 整合素的表达,进而有助于 BMSC 成骨分化。

骨骼发育与血管和骨细胞之间的联系密切相关^[62]。血管是促进骨组织再生的关键,供血不足会影响骨骼再生^[63]。GPNMB 作为成骨细胞和血管生成之间的通讯分子,其对骨再生的影响及其潜在的分子机制尚不完全清楚。成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 是调控血管新生的重要蛋白^[64],对成骨细胞的分化和发育也有重要调控作用^[65]。研究表明, GPNMB 通过激活 FGFR1 信号通路促进 BMSCs 的成骨分化。具体而言, GPNMB 能够剂量依赖性地增加 BMSCs 中成骨相关指标 ALP 和 OCN 的 mRNA 水平。使用 FGFR1 抑制剂 SU5402 进一步证实了这一作用, siFGFR1 或 SU5402 干预后,上述成骨相关指标明显下降^[38]。

这些结果表明, GPNMB 通过 FGFR1 信号通路在细胞外基质中促进成骨细胞的分化和矿化, 从而增强骨再生能力。总的来讲, GPNMB 能够与细胞表面的 $\alpha\text{v}\beta 1$ 整合素、 $\beta 1$ 整合素以及 HSPGs 结合, 促进成骨细胞的黏附。它还通过多种下游信号通路 (如 ERK、AKT) 调控成骨细胞的行为, 这些通路在细胞生长、增殖和分化中起着关键作用。未来需要进一步研究其他信号通路, 以完善 GPNMB 的调控网络, 并为 GPNMB 靶向治疗策略提供依据 (图 2)。

2.3 GPNMB与骨吸收

骨吸收与骨形成共同维持着骨骼的动态平衡。在骨吸收过程中, 骨组织会吸收和移除部分老化的骨质, 为新骨的生长提供空间^[66]。研究表明, GPNMB 是调节骨吸收的关键因子。在骨小梁表面, 活跃的破骨细胞在多个吸收位点上表达抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP), 这些细胞也大量表达 GPNMB 蛋白, 从而证明 GPNMB 在骨吸收过程中发挥重要作用^[67]。此外, 评估 RANKL 诱导破骨细胞分化前 6 天的 GPNMB 蛋白水平发现, 糖基化和非糖基化 GPNMB 的 mRNA 表达均呈时间依赖性增加^[67]。由于 *Gpnmb* 在转基因小鼠 (*Gpnmb*-Tg) 的破骨细胞中也高表达, 因此对破骨细胞标志物进行评估, 发现与 WT 小鼠相比, *Gpnmb*-Tg 的血清中的 CTX-1 和 RANK-L 降低, 破骨细胞数量减少^[23]。以上结果提示 *Gpnmb*-Tg 小鼠的骨吸收减弱。同样, *Gpnmb* 突变型小鼠 DBA/2J (D2J) 表现出皮质厚度和面积显著增加, 而孔隙率和侵蚀面积均显著降低, 与血清 CTX-1 的表达降低相一致, 并且股骨骨髓面积减少, D2J 的皮质孔数、总孔体积和平均孔径减小^[68], 这提示 *Gpnmb* 突变会使破骨细胞的分化能力显著降低。

先前的研究表明, GPNMB 可能与 $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合素结合并刺激骨吸收^[67]。最近发现, GPNMB 可以直接与破骨细胞前体细胞中的 CD44 结合, CD44 是一种在骨细胞中表达的跨膜受体, 具有促进破骨细胞分化及信号转导的作用^[69]。实验显示, 外源性 GPNMB 以剂量依赖的方式显著抑制破骨细胞的数量和大小, 且这种抑制作用依赖于 CD44^[70]。在体外抑制 GPNMB 蛋白后, 破骨细胞的细胞大小、细胞核数量、融合和骨吸收活性均降低^[71]。机制研究表明, GPNMB 通过下调骨吸收关键细胞因子 RANKL 的表达, 抑制 RANKL 诱导的 ERK 磷酸化, 从而抑制破骨细胞分化^[22, 70]。未来还需进一步深入研究 GPNMB 的作用机制及其与其他骨代谢关键因子的关

系, 以充分挖掘 GPNMB 的临床应用潜力。

综上所述, 在成骨细胞中 GPNMB 可以通过 BMP2 和 TGF- β 信号通路促进成骨分化, 还可以通过与 HSPGs 和 $\alpha\text{v}\beta 1$ 整合素相互作用, 激活 FAK/ERK 信号通路的磷酸化。在间充质干细胞中, GPNMB 可激活 Wnt/ β -catenin 及 FGFR1 信号通路以诱导成骨细胞分化, 还可结合 $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合素和 CD44 抑制 ERK 的磷酸化, 抑制破骨细胞的分化。但其具体的作用机制仍需进一步深入研究, 重点是研究 GPNMB 如何通过 BMP2 和 TGF- β 、Wnt/ β -catenin 及整合素间的相互作用对成骨和破骨细胞功能产生影响, 以阐明 GPNMB 在医学领域的应用价值。

3 GPNMB在跨器官信号介导的系统性调控中的作用

3.1 GPNMB在脂肪-骨轴中的作用

肥胖相关骨质疏松是一种复杂的代谢性疾病, 其发病机制涉及多种因素, 包括脂肪组织和骨骼之间的相互作用^[72]。GPNMB 通过调节脂肪细胞的分泌功能影响骨代谢平衡, 从而在肥胖相关骨质疏松中起到重要的调节作用。在研究四氯二苯并二恶英 (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 对幼年小鼠骨骼影响的实验中, TCDD 能够剂量依赖性地增加小鼠的骨量, 并减少骨髓脂肪组织^[73]。具体而言, TCDD 处理后, 小鼠股骨的骨小梁体积分数 (BVf) 显著增加, 而骨髓中的脂肪细胞数量减少^[73]。这一现象表明, TCDD 通过调节 BMSCs 的分化方向, 促进其向成骨细胞而非脂肪细胞分化。此外, TCDD 还显著诱导了股骨中 GPNMB 的表达, GPNMB 作为一种正向调节成骨细胞分化和矿化的因子, 其在 TCDD 处理下表达增加^[73]。这一结果表明, GPNMB 在 TCDD 诱导的骨量增加中发挥了关键作用。这些发现揭示了 GPNMB 在脂肪组织与骨代谢之间的潜在联系, 提示 GPNMB 可能在调节骨髓脂肪与骨量平衡中发挥重要作用。

3.2 GPNMB在神经-骨轴中的作用

GPNMB 是一种多功能糖蛋白, 在多种生理和病理条件下表现出显著的调控作用。近年来, 研究发现 GPNMB 在神经-骨轴的信号转导中扮演着重要的角色, 如通过调节炎症反应、细胞黏附、神经再生和组织修复等过程, 影响神经和骨骼系统的健康。人骨髓来源的间充质基质细胞亚群, 如 CD271-MSCs 中 GPNMB 基因表达上调, 这与细胞黏附相关, 并且这些细胞表现出更高的神经发生相

关基因转录本水平, 和神经生长因子, 如细胞因子信号转导抑制因子 2 (suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2) 的表达, 提示其通过神经 - 骨轴促进神经修复和骨再生^[74]。在周围神经损伤后的脊髓中, GPNMB mRNA 表达水平在损伤后的 4 周显著上调, 与神经再生和炎症反应相关的过程密切相关, 具体而言, GPNMB 的上调与氧化磷酸化和集合管酸分泌等通路相关。这反映出其在神经损伤后的修复过程中, 通过调节能量代谢和细胞内酸碱平衡来支持神经再生^[75]。在肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 动物模型中, GPNMB 的过表达能够减轻疾病症状, 提高生存率, 其机制涉及激活蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和 ERK1/2 信号通路^[76]。在高脂饮食喂养的雄性大鼠胸椎挫伤模型中, GPNMB 在脊髓损伤区域, 如胸段脊髓中的表达水平比假手术组高出 30 倍以上, 并且在颈部和腰部脊髓区域也显著升高, 这种表达变化与肥胖状态下脊髓损伤后的慢性病理变化密切相关^[77]。从机制上看, GPNMB 的上调与脊髓损伤后的炎症反应和免疫细胞浸润有关; 此外, GPNMB 的上调还与脂质代谢途径的改变有关^[77]。这些研究揭示了 GPNMB 在神经 - 骨轴中的系统性调控机制, 为开发新的治疗策略提供了理论基础。

4 GPNMB与骨性疾病

4.1 GPNMB与骨质疏松

骨质疏松 (OP) 作为一种骨骼疾病, 是以骨微结构破坏为主要表现的骨质流失, 患者易发生髋部、脊柱及其他骨骼部位的骨折^[78]。目前临床上常用的抗骨质疏松药物均存在副作用大、效果不确定等问题^[79]。因此, 制定更安全有效的预防和治疗 OP 的策略是非常必要的。由于 GPNMB 可同时促进成骨细胞功能和抑制破骨细胞活性, 因此靶向 GPNMB 可能在刺激骨形成的同时抑制骨吸收, 有助于恢复骨量平衡进而缓解 OP^[22, 23]。GPNMB 在骨细胞活性中的作用已被证实^[22, 23, 71, 80], 为其作为治疗靶点提供了可靠的理论基础。地塞米松 (Dex) 是一种免疫抑制剂, 常用于治疗自身免疫性疾病和炎症。然而, 长期使用 Dex 会导致严重的副作用, 包括 OP 或股骨头坏死。研究表明, Dex 通过抑制 GPNMB 的表达, 阻断了整合素 $\beta 1$ 和 ERK 信号通路的激活, 导致成骨细胞分化受阻, 最终引发骨质疏松症^[6]。而通过补充 r-GPNMB, 即使在 Dex 存在的情况下, 也能显著增强成骨细胞的分化和矿化能力^[6], 提供了一种潜在的治疗骨质疏松症的新方法。

骨质疏松的发生还与间充质干细胞 (MSCs) 的靶向分化有关^[81]。MSCs 还可通过旁分泌途径, 特

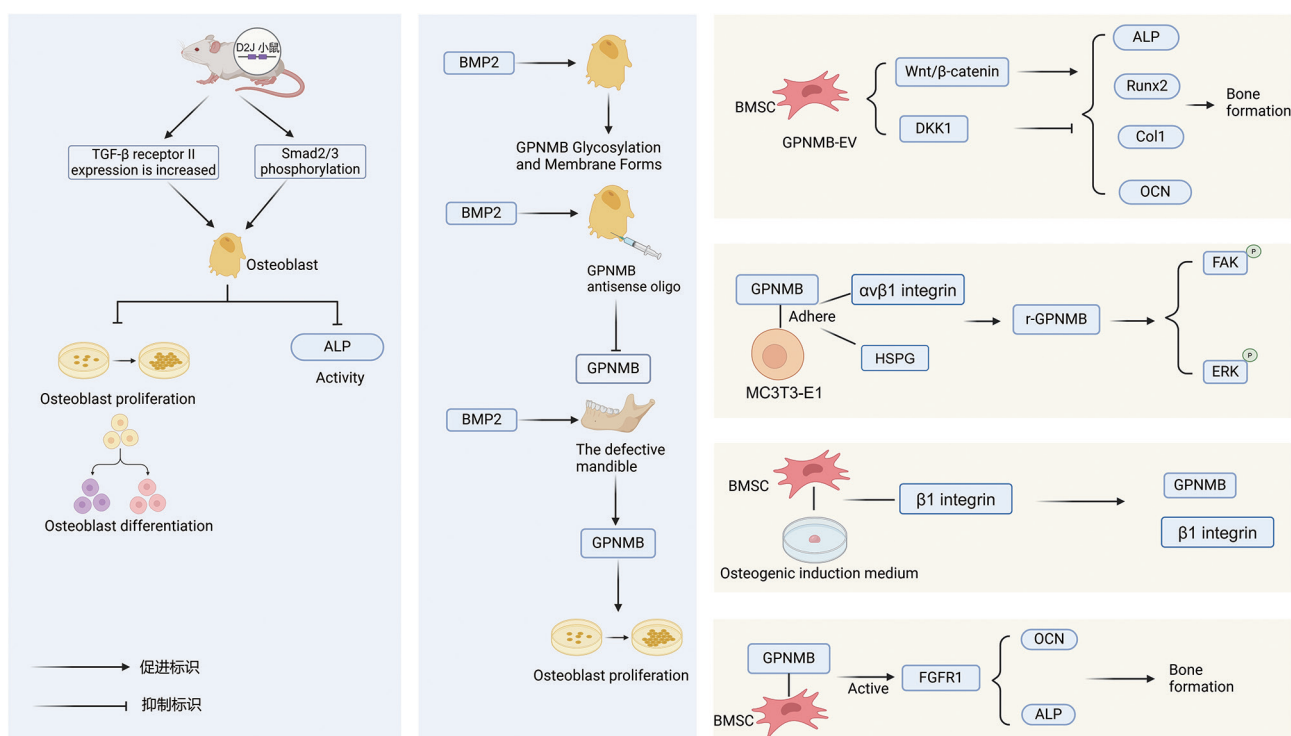


图2 GPNMB影响骨形成的途径及机制

别是通过 EVs 的分泌发挥其修复功能^[82]。据报道, 间充质干细胞外囊泡 (MSC-EVs) 可以通过增强成骨细胞活性和促进血管生成来诱导新骨形成^[83]。

未来研究应进一步阐明 GPNMB 与 Dex 的作用机制, 探索 GPNMB 在预防和治疗 Dex 诱导的骨质疏松症中的潜力, 并开发基于 GPNMB 的新型治疗策略, 以期为骨质疏松症患者提供更安全有效的治疗选择。

4.1.1 GPNMB在骨质疏松病理微环境中的功能重编程

骨质疏松是一种以骨量减少、骨微结构破坏为特征的代谢性骨病, 其病理微环境具有显著的酸性特征^[84]。这种酸性微环境主要源于骨吸收过程中破骨细胞的活动, 以及骨质疏松患者体内代谢性中毒等因素^[84]。这对骨代谢产生重要影响, 不仅直接抑制成骨细胞的活性, 还通过多种机制促进破骨细胞的活化, 从而加速骨质流失。近年来的研究表明, GPNMB 在酸性微环境中显著促进破骨细胞活化和巨噬细胞的促炎反应, 通过释放 TNF- α 、IL-6 等细胞因子加剧炎症, 从而加速骨质流失并破坏骨代谢平衡^[85, 86]。这些炎症因子不仅能够直接刺激破骨细胞的分化和活化, 还能通过调节免疫细胞的活性, 进一步加剧骨吸收过程。此外, GPNMB 还可能通过调节 RANKL/OPG 平衡, 促进破骨细胞的分化和活化。在酸性微环境中, GPNMB 与 CD44 结合, 抑制 RANKL 诱导的 ERK 磷酸化, 从而促进破骨细胞的分化^[70]。同时, GPNMB 还可能通过调节 OPG 的释放, 降低 OPG/RANKL 比值, 进一步促进破骨细胞的活化^[70]。这种调节机制在骨质疏松的病理进程中发挥重要作用, 可能导致骨量的显著减少和骨质的恶化。

4.2 GPNMB与骨肉瘤

骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 是最常见的原发恶性肿瘤^[87]。据报道, GPNMB 在所有骨肉瘤细胞系的表面都被检测到, 并且所有骨肉瘤原发样本均显示更高的 GPNMB 基因表达, 这表明 GPNMB 可作为治疗骨肉瘤的潜在靶点^[88]。在另一项研究中, 人骨肉瘤组织中的 GPNMB 的 mRNA 和蛋白水平明显高于邻近非癌组织, 在 MG63 和 U2OS 细胞 (人骨肉瘤细胞系) 中通过 siRNA 干扰 GPNMB 后细胞增殖减少, 并且 MG63 和 U2OS 细胞的迁移和侵袭受到抑制, 提示 GPNMB 对骨肉瘤有一定的促进作用^[89]。已有研究证实 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在骨肉瘤在内的多种肿瘤发生发展中起重要作用, 抑

制该通路可下调骨肉瘤细胞的增殖和侵袭^[90, 91]。与从正常胎儿骨骼组织中分离和培养的成骨细胞相比, MG63 和 U2OS 细胞中 PI3K、AKT 和 mTOR 的 mRNA 及其磷酸化水平均明显上调, 而 siRNA 干扰 GPNMB 抑制了 MG63、U2OS 细胞的增殖及转移, 并且抑制了骨肉瘤细胞中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活, 但使用 IGF-1 (PI3K 激活剂) 则消除了这种抑制^[89]。以上结果表明 GPNMB 可以通过改变肿瘤细胞内 PI3K/AKT/mTOR 信号转导途径来影响骨肉瘤的发展和转移。然而, 目前临床上还没有靶向 GPNMB 治疗骨肉瘤的作用机制研究, 未来期望有更多的专家学者将 GPNMB 应用到抗骨肉瘤的药物研究中。

4.3 GPNMB与骨关节炎

骨关节炎 (OA) 是当今最常见的慢性疾病之一, 患病率和发病率均随年龄的增加而上升^[92]。OA 的发生与脂肪分泌的多种因子密切相关^[93]。GPNMB 也是一种新的脂肪因子, 在 OA 患者滑膜、髌下脂肪垫和软骨细胞中都有表达^[94]。Schlichting 等^[95]使用猪软骨细胞微量培养物模拟人类 OA 患者, 测试了与骨骼发育有关的 GPNMB 基因, 发现与正常组相比, GPNMB 在模拟 OA 条件下的猪软骨细胞中表达显著增加, 这与人类 OA 患者软骨中 GPNMB 表达增加一致^[96], 且 GPNMB 的表达与年龄显著相关^[97]。这说明 GPNMB 在 OA 中具有潜在的调节作用。目前已有的文献表明 GPNMB 在 OA 中表达升高, 推测 GPNMB 可能会促进 OA 的发生, 但是目前还未得到证实。已经有研究证明 GPNMB 可以通过与 CD44 结合和激活 ERK/AKT 信号通路促进并调节炎症反应的发生^[98], 推测 GPNMB 也可以通过调控 ERK/AKT 信号通路增加 OA 发生的概率。

5 小结与展望

GPNMB 是一种新型骨代谢调节因子, 能同时促进成骨细胞分化和矿化, 抑制破骨细胞形成和骨吸收, 在维持骨量和骨质结构完整性中发挥关键作用。GPNMB 影响骨代谢的分子机制涉及多条信号通路, 如 TGF- β /BMP、Wnt/ β -catenin、ERK/AKT 等, 其通过调控这些通路促进成骨, 抑制破骨。GPNMB 在骨质疏松症、骨关节炎、骨肿瘤等骨病理过程中异常表达, 提示其可能参与了这些疾病的发生发展。然而, 目前对于 GPNMB 在骨组织中的细胞定位及其在不同细胞类型中的功能仍不完全清楚。结合单细胞核测序 (snRNA-seq) 和空间多组学技术 (如

CODEX), 可以更全面地揭示 GPNMB 在骨组织中的细胞定位及其功能。调控 GPNMB 的表达或活性有望成为一种治疗骨质疏松等骨性疾病的新策略。

未来对 GPNMB 在调控骨代谢中作用的研究重点包括: (1) 利用多种模型系统, 进一步阐明 GPNMB 调控骨代谢的分子网络和信号交互, 除已知通路外, 还需探讨与其他潜在通路的相互作用; (2) 评估 GPNMB 在骨质疏松症、骨关节炎、骨肿瘤等骨病理过程中的具体作用, 及其作为分子诊断标志物和治疗靶点的潜力; (3) 开展药物化学研究, 设计并筛选出能调控 GPNMB 活性的小分子化合物, 为骨性疾病治疗提供新靶点和新药物; (4) 结合系统生物学和转化医学, 评估 GPNMB 在骨病临床应用中的前景, 推进其从基础研究向临床转化。

通过上述工作, 有望进一步阐明 GPNMB 在骨代谢调控中的作用机理, 为临床诊断和治疗骨性疾病提供新的思路和方法。对 GPNMB 的深入研究将为骨质疏松等骨性疾病的精准医学治疗奠定理论和技术基础。

[参 考 文 献]

- [1] Inoue K, Nakano S, Zhao B. Osteoclastic microRNAs and their translational potential in skeletal diseases. *Semin Immunopathol*, 2019, 41: 573-82
- [2] Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in alveolar bone loss. *Front Immunol*, 2021, 12: 691013
- [3] Bolland MJ, Nisa Z, Mellor A, et al. Fracture prevention with infrequent zoledronate in women 50 to 60 years of age. *N Engl J Med*, 2025, 392: 239-48
- [4] Tutaworn T, Nieves JW, Wang Z, et al. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risedronate: a retrospective study. *Osteoporos Int*, 2023, 34: 573-84
- [5] Chen YF, Chang HP. Medication-related osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med*, 2023, 388: e69
- [6] Hu H, Li Z, Lu M, et al. Osteoactivin inhibits dexamethasone-induced osteoporosis through up-regulating integrin $\beta 1$ and activate ERK pathway. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 66-72
- [7] Ferrari S, Langdahl B. Mechanisms underlying the long-term and withdrawal effects of denosumab therapy on bone. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19: 307-17
- [8] Haider IT, Loundagin LL, Sawatsky A, et al. Twelve months of denosumab and/or alendronate is associated with improved bone fatigue life, microarchitecture, and density in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res*, 2023, 38: 403-13
- [9] Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, et al. Bisphosphonates or RANKL-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12: Cd013020
- [10] Weterman MA, Ajubi N, van Dinter IM, et al. *nmb*, a novel gene, is expressed in low-metastatic human melanoma cell lines and xenografts. *Int J Cancer*, 1995, 60: 73-81
- [11] van Eijk M, Aerts J. The unique phenotype of lipid-laden macrophages. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4039
- [12] Huang Y, Bai B, Yao Y. Prospects of osteoactivin in tissue regeneration. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20: 1357-64
- [13] van der Lienden MJC, Gaspar P, Boot R, et al. Glycoprotein non-metastatic protein B: an emerging biomarker for lysosomal dysfunction in macrophages. *Int J Mol Sci*, 2018, 20: 66
- [14] Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 214-77
- [15] Wang D, Teng M, Wang Y, et al. GPNMB promotes abdominal fat deposition in chickens: genetic variation, expressional profile, biological function, and transcriptional regulation. *Poult Sci*, 2022, 101: 102216
- [16] Saade M, Araujo de Souza G, Scavone C, et al. The role of GPNMB in inflammation. *Front Immunol*, 2021, 12: 674739
- [17] Zhu Z, Liu Y, Li X, et al. GPNMB mitigates Alzheimer's disease and enhances autophagy via suppressing the mTOR signal. *Neurosci Lett*, 2022, 767: 136300
- [18] Gillett DA, Wallings RL, Uriarte Huarte O, et al. Progranulin and GPNMB: interactions in endo-lysosome function and inflammation in neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*, 2023, 20: 286
- [19] Bianco V, Kratky D. Glycoprotein non-metastatic protein B (GPNMB): the missing link between lysosomes and obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2023, 131: 639-45
- [20] Fabre T, Barron AMS, Christensen SM, et al. Identification of a broadly fibrogenic macrophage subset induced by type 3 inflammation. *Sci Immunol*, 2023, 8: eadd8945
- [21] Safadi FF, Xu J, Smock SL, et al. Cloning and characterization of osteoactivin, a novel cDNA expressed in osteoblasts. *J Cell Biochem*, 2001, 84: 12-26
- [22] Abdelmagid SM, Sondag GR, Moussa FM, et al. Mutation in osteoactivin promotes receptor activator of NF κ B ligand (RANKL)-mediated osteoclast differentiation and survival but inhibits osteoclast function. *J Biol Chem*, 2015, 290: 20128-46
- [23] Frara N, Abdelmagid SM, Sondag GR, et al. Transgenic expression of osteoactivin/*gpnmb* enhances bone formation *in vivo* and osteoprogenitor differentiation *ex vivo*. *J Cell Physiol*, 2016, 231: 72-83
- [24] Hoashi T, Sato S, Yamaguchi Y, et al. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein b, a melanocytic cell marker, is a melanosome-specific and proteolytically released protein. *FASEB J*, 2010, 24: 1616-29
- [25] D'Souza SE, Ginsberg MH, Plow EF. Arginyl-glycyl-aspartic acid (RGD): a cell adhesion motif. *Trends Biochem Sci*, 1991, 16: 246-50

- [26] Maric G, Annis MG, Dong Z, et al. GPNMB cooperates with neuropilin-1 to promote mammary tumor growth and engages integrin $\alpha 5 \beta 1$ for efficient breast cancer metastasis. *Oncogene*, 2015, 34: 5494-504
- [27] Tsou PS, Sawalha AH. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B: a key mediator and an emerging therapeutic target in autoimmune diseases. *FASEB J*, 2020, 34: 8810-23
- [28] Theos AC, Watt B, Harper DC, et al. The PKD domain distinguishes the trafficking and amyloidogenic properties of the pigment cell protein PMEL and its homologue GPNMB. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013, 26: 470-86
- [29] Maric G, Rose AA, Annis MG, et al. Glycoprotein non-metastatic B (GPNMB): a metastatic mediator and emerging therapeutic target in cancer. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 839-52
- [30] Jing H, Takagi J, Liu JH, et al. Archaeal surface layer proteins contain beta propeller, PKD, and beta helix domains and are related to metazoan cell surface proteins. *Structure*, 2002, 10: 1453-64
- [31] Chung JS, Dougherty I, Cruz PD Jr, et al. Syndecan-4 mediates the coinhibitory function of DC-HIL on T cell activation. *J Immunol*, 2007, 179: 5778-84
- [32] Xie R, Okita Y, Ichikawa Y, et al. Role of the kringle-like domain in glycoprotein NMB for its tumorigenic potential. *Cancer Sci*, 2019, 110: 2237-46
- [33] Bradshaw JM. The Src, Syk, and Tec family kinases: distinct types of molecular switches. *Cell Signal*, 2010, 22: 1175-84
- [34] Rose AA, Annis MG, Dong Z, et al. ADAM10 releases a soluble form of the GPNMB/Osteoactivin extracellular domain with angiogenic properties. *PLoS One*, 2010, 5: e12093
- [35] Huang B, Su Y, Shen E, et al. Extracellular vesicles from GPNMB-modified bone marrow mesenchymal stem cells attenuate bone loss in an ovariectomized rat model. *Life Sci*, 2021, 272: 119208
- [36] Abdelmagid SM, Belcher JY, Moussa FM, et al. Mutation in osteoactivin decreases bone formation *in vivo* and osteoblast differentiation *in vitro*. *Am J Pathol*, 2014, 184: 697-713
- [37] Zhao Y, Peng X, Wang Q, et al. Crosstalk between the neuroendocrine system and bone homeostasis. *Endocr Rev*, 2024, 45: 95-124
- [38] Hu X, Zhang P, Xu Z, et al. GPNMB enhances bone regeneration by promoting angiogenesis and osteogenesis: potential role for tissue engineering bone. *J Cell Biochem*, 2013, 114: 2729-37
- [39] Ramadoss S, Qin J, Tao B, et al. Bone-marrow macrophage-derived GPNMB protein binds to orphan receptor GPR39 and plays a critical role in cardiac repair. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3: 1356-73
- [40] Wu M, Wu S, Chen W, et al. The roles and regulatory mechanisms of TGF- β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease. *Cell Res*, 2024, 34: 101-23
- [41] Xu C, Xie X, Wu Y, et al. Bone or tooth dentin: the TGF- β signaling is the key. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 3557-69
- [42] Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*, 2012, 8: 272-88
- [43] Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF- β family proteins in development and disease. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 1000-4
- [44] Li TT, Lai YW, Han X, et al. BMP2 as a promising anticancer approach: functions and molecular mechanisms. *Invest New Drugs*, 2022, 40: 1322-32
- [45] McClendon MT, Ji W, Greene AC, et al. A supramolecular polymer-collagen microparticle slurry for bone regeneration with minimal growth factor. *Biomaterials*, 2023, 302: 122357
- [46] Mishina Y, Starbuck MW, Gentile MA, et al. Bone morphogenetic protein type IA receptor signaling regulates postnatal osteoblast function and bone remodeling. *J Biol Chem*, 2004, 279: 27560-6
- [47] Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*, 1997, 89: 755-64
- [48] Lian JB, Stein GS, Javed A, et al. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord*, 2006, 7: 1-16
- [49] Akiyama T, Raftery LA, Wharton KA. Bone morphogenetic protein signaling: the pathway and its regulation. *Genetics*, 2024, 226: iyad200
- [50] Abdelmagid SM, Barbe MF, Arango-Hisijara I, et al. Osteoactivin acts as downstream mediator of BMP-2 effects on osteoblast function. *J Cell Physiol*, 2007, 210: 26-37
- [51] Beck-Broichsitter BE, Werk AN, Smeets R, et al. Targeting gene expression during the early bone healing period in the mandible: a base for bone tissue engineering. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43: 1452-60
- [52] Gao Y, Chen N, Fu Z, et al. Progress of Wnt signaling pathway in osteoporosis. *Biomolecules*, 2023, 13: 483
- [53] Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*, 1992, 69: 11-25
- [54] Slack RJ, Macdonald SJF, Roper JA, et al. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 60-78
- [55] Damsky CH, Werb Z. Signal transduction by integrin receptors for extracellular matrix: cooperative processing of extracellular information. *Curr Opin Cell Biol*, 1992, 4: 772-81
- [56] Mao L, Wang L, Xu J, et al. The role of integrin family in bone metabolism and tumor bone metastasis. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 119
- [57] Yang L, Chen H, Yang C, et al. Research progress on the regulatory mechanism of integrin-mediated mechanical stress in cells involved in bone metabolism. *J Cell Mol Med*, 2024, 28: e18183
- [58] Schneider GB, Zaharias R, Stanford C. Osteoblast integrin adhesion and signaling regulate mineralization. *J Dent Res*, 2001, 80: 1540-4

- [59] Moussa FM, Hisijara IA, Sondag GR, et al. Osteoactivin promotes osteoblast adhesion through HSPG and $\alpha v \beta 1$ integrin. *J Cell Biochem*, 2014, 115: 1243-53
- [60] Rabenstein DL. Heparin and heparan sulfate: structure and function. *Nat Prod Rep*, 2002, 19: 312-31
- [61] Lai CF, Cheng SL. $\alpha v \beta$ integrins play an essential role in BMP-2 induction of osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 330-40
- [62] Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. *Eur Cell Mater*, 2008, 15: 100-14
- [63] Cinotti G, Corsi A, Sacchetti B, et al. Bone ingrowth and vascular supply in experimental spinal fusion with platelet-rich plasma. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38: 385-91
- [64] Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15: 215-20
- [65] Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling controlling bone formation: an update. *Gene*, 2012, 498: 1-4
- [66] Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19: 444-51
- [67] Sheng MH, Wergedal JE, Mohan S, et al. Osteoactivin is a novel osteoclastic protein and plays a key role in osteoclast differentiation and activity. *FEBS Lett*, 2008, 582: 1451-8
- [68] Ohishi M, Chiusaroli R, Ominsky M, et al. Osteoprotegerin abrogated cortical porosity and bone marrow fibrosis in a mouse model of constitutive activation of the PTH/PTHrP receptor. *Am J Pathol*, 2009, 174: 2160-71
- [69] Yu B, Sondag GR, Malcuit C, et al. Macrophage-associated osteoactivin/GPNMB mediates mesenchymal stem cell survival, proliferation, and migration via a CD44-dependent mechanism. *J Cell Biochem*, 2016, 117: 1511-21
- [70] Sondag GR, Mbimba TS, Moussa FM, et al. Osteoactivin inhibition of osteoclastogenesis is mediated through CD44-ERK signaling. *Exp Mol Med*, 2016, 48: e257
- [71] Singh M, Del Carpio-Cano F, Belcher JY, et al. Functional roles of osteoactivin in normal and disease processes. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2010, 20: 341-57
- [72] Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12: 235-42
- [73] Fader KA, Nault R, Raetz S, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin dose-dependently increases bone mass and decreases marrow adiposity in juvenile mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 348: 85-98
- [74] Kuçi S, Kuçi Z, Schäfer R, et al. Molecular signature of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell subsets. *Sci Rep*, 2019, 9: 1774
- [75] Weng J, Li DD, Jiang BG, et al. Temporal changes in the spinal cord transcriptome after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 1360-7
- [76] Budge KM, Neal ML, Richardson JR, et al. Glycoprotein NMB: an emerging role in neurodegenerative disease. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 5167-76
- [77] Spann RA, Lawson WJ, Grill RJ, et al. Chronic spinal cord changes in a high-fat diet-fed male rat model of thoracic spinal contusion. *Physiol Genomics*, 2017, 49: 519-29
- [78] Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194: S3-11
- [79] Hara T, Hijikata Y, Matsubara Y, et al. Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 7: Cd013424
- [80] Miyazaki T, Miyauchi S, Anada T, et al. Chondroitin sulfate-E binds to both osteoactivin and integrin $\alpha v \beta 3$ and inhibits osteoclast differentiation. *J Cell Biochem*, 2015, 116: 2247-57
- [81] Jiang Y, Zhang P, Zhang X, et al. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis. *Cell Prolif*, 2021, 54: e12956
- [82] Rani S, Ryan AE, Griffin MD, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther*, 2015, 23: 812-23
- [83] Qin Y, Wang L, Gao Z, et al. Bone marrow stromal/stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation *in vitro* and promote bone regeneration *in vivo*. *Sci Rep*, 2016, 6: 21961
- [84] Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 2000, 289: 1504-8
- [85] Song R, Lin L. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB) ameliorates the inflammatory response in periodontal disease. *Inflammation*, 2019, 42: 1170-8
- [86] Zhou L, Zhuo H, Ouyang H, et al. Glycoprotein non-metastatic melanoma protein b (Gpnmb) is highly expressed in macrophages of acute injured kidney and promotes M2 macrophages polarization. *Cell Immunol*, 2017, 316: 53-60
- [87] Corre I, Verrecchia F, Crenn V, et al. The osteosarcoma microenvironment: a complex but targetable ecosystem. *Cells*, 2020, 9: 976
- [88] Roth M, Barris DM, Piperdi S, et al. Targeting glycoprotein NMB with antibody-drug conjugate, glembatumumab vedotin, for the treatment of osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63: 32-8
- [89] Jin R, Jin YY, Tang YL, et al. GPNMB silencing suppresses the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by blocking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Oncol Rep*, 2018, 39: 3034-40
- [90] Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*, 2008, 27: 5497-510
- [91] Palombo R, Passacantilli I, Terracciano F, et al. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling promotes an M1 macrophage switch by repressing the ATF3-CXCL8 axis in Ewing sarcoma. *Cancer Lett*, 2023, 555: 216042
- [92] Kloppenburg M, Namane M, Cicuttini F. Osteoarthritis. *Lancet*, 2025, 405: 71-85
- [93] Conde J, Scotece M, López V, et al. Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discov Med*, 2013, 15: 73-83
- [94] Conde J, Scotece M, Abella V, et al. Identification of novel adipokines in the joint. Differential expression in healthy

- and osteoarthritis tissues. PLoS One, 2015, 10: e0123601
- [95] Schlichting N, Dehne T, Mans K, et al. Suitability of porcine chondrocyte micromass culture to model osteoarthritis *in vitro*. Mol Pharm, 2014, 11: 2092-105
- [96] Karlsson C, Dehne T, Lindahl A, et al. Genome-wide expression profiling reveals new candidate genes associated with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18: 581-92
- [97] Jiang SS, Chen CH, Tseng KY, et al. Gene expression profiling suggests a pathological role of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in aging-related skeletal diseases. Aging (Albany NY), 2011, 3: 672-84
- [98] Neal ML, Boyle AM, Budge KM, et al. The glycoprotein GPNMB attenuates astrocyte inflammatory responses through the CD44 receptor. J Neuroinflammation, 2018, 15: 73