·综述·

骨活素在骨代谢微环境中的调节作用

陈天宁 霍凯伦 邵进

摘要 成骨细胞和破骨细胞的功能平衡对维持骨代谢稳态意义重大。局部或全身的骨代谢紊乱会导致多种类型的骨代谢性疾病发生。骨活素（OA）作为一种Ⅰ型糖蛋白，可参与维持骨代谢稳态。OA不但能够正向调节成骨细胞的功能，而且能够调控破骨细胞、间充质干细胞以及成纤维细胞等的功能，从而维持骨代谢的正常水平。该文将系统地探讨OA对成骨细胞、破骨细胞等的调控机制，为骨质疏松症、骨不连等骨代谢性疾病的诊断和靶向治疗提供更全面的科学依据。

关键词 骨活素；骨代谢；调节机制

DOI: 10.3969/j. issn. 1673–7083. 2022. 03. 008

骨组织正常结构和功能的维持可受多种因素影响，而骨代谢失衡是引起骨量异常改变的直接原因[1]。目前，临床上有多种骨科疾病与局部或全身骨代谢异常相关，包括骨质疏松症(OP)、骨不连、异位骨化、骨折延迟愈合和进行性骨化性肌炎等[2-4]，可严重影响老年患者的生存质量，并增加社会和家庭的经济负担。

近年来随着测序技术的发展，诸多与骨代谢调节相关的蛋白不断被发现，它们与多种骨代谢疾病的进展密切相关[5-6]。研究发现，骨活素（OA）作为骨组织中的一种新型成骨因子，主要与骨代谢微环境中的细胞分化和基质骨化相关，并可在骨代谢过程中发挥复杂而精密的正向调控作用[7-9]。

1 OA的特征

OA也被称为非转移性黑色素瘤糖蛋白B（GPNMB）、造血生长因子诱导的神经激肽-I型、树突状细胞肝素整合素配体等。OA最早在非转移性黑素瘤细胞中发现，且已被证实能够抑制胃癌等肿瘤细胞的增殖和迁移[10-11]。也有研究发现，OA可在骨硬化模型中显著高表达，并可正向调控成骨细胞[12]。OA的编码基因是位于7p15位点的*GPNMB*基因，其中有11个在种属进化过程中高度保守的外显子。作为Ⅰ型糖蛋白，OA相对分子质量为63923 Da，并有分泌型和跨膜型两种亚型，分别含有572和560个氨基酸残基，主要分布于细胞膜和溶酶体膜处。OA可分为胞内区、胞外区和跨膜区，胞外区主要有NECl/NEC2分裂位点、多肽C末端酰胺化位点以及N端或O端糖基化位点等12个糖基化位点；胞内区则主要有分选信号和内化信号、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）作用模体、糖原合酶激酶(GSK) 3磷酸化识别位点等[13-15]。

OA可在骨组织、脂肪组织、心脏、肾脏、部分癌细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞等多种组织、器官及细胞中表达[15-19]。在不同的物种、组织及细胞类型及其不同的发育阶段或疾病进程中，OA的表达均存在一定差异[20-21]。在骨硬化鼠模型中，骨组织中的OA水平可较正常升高3～4倍。人原代成骨细胞系的OA表达，虽然在增殖期仍处于较低水平，但随着细胞的不断分化和细胞外基质的逐步成熟会逐渐升高，且在骨化期呈显著高表达[13]。骨折损伤组织中的OA表达水平在愈合过程的不同阶段也有差异，具体表现为在伤后第3天开始表达，第10天达到峰值，第21天开始下降[21]。

目前认为，OA不但可以参与调节细胞的黏附和迁移、增殖和分化、功能发挥以及局部损伤组织的再修复等多种机体生理过程，而且可以发挥调节激酶信号转导通路等作用[22-23]。已有证据表明，神经性炎症可能与OA表达相关。很多研究都发现，OA能够下调白细胞介素（IL）-6、肿瘤坏死因子-α和IL-12等炎性因子和上调IL-10等抗炎因子，从而抑制其他类型的炎症发展[14, 24]。研究表明，OA作为主要的骨代谢正向调节因子，不但能够促进

基金项目：上海市自然科学基金（20ZR1449500）、上海市浦东新区科技发展基金（PKJ2020–Y28）

作者单位：750004 银川，宁夏医科大学研究生院（陈天宁、霍凯伦）；200135， 上海市浦东新区公利医院骨科、上海大学医工交叉研究院运动健康研究室（邵进）

通信作者：邵进 E–mail: shaojin_1977@126.com

成骨细胞分化，加快骨基质矿化，而且可以促进成纤维细胞的活化和增殖，从而加快骨折愈合[7-8]。此外，OA 不但能够维持巨噬细胞 M1/M2 型之间的平衡，而且能够促进造血细胞和淋巴细胞等成熟，降低 T 淋巴细胞的活化能力[25-26]。OP、骨折延迟愈合和骨不连等临床常见的骨代谢性疾病在发展过程中均会出现一定程度的炎症反应，导致局部免疫功能失衡，进而直接影响局部的免疫因子水平，并对成骨细胞及破骨细胞发挥相应的调控作用[27]。我们的研究也发现，绝经后骨质疏松症（PMOP）患者外周血单核细胞中的 OA 呈明显低表达，而 CD14+ 单核细胞中的 OA 能够负向调控 Th17 细胞中核因子 κB 受体激活因子配体（RANKL）等与破骨细胞分化和功能相关分子的表达，从而发挥骨保护作用。

2　OA 对骨组织细胞的作用及其在骨代谢中的功能

2.1　OA 对成骨细胞分化和功能的正向调控

成骨细胞是骨发育和形成过程的关键功能单位，其发育过程主要包括增殖、分化、成熟和基质矿化等时期[28]。在骨代谢过程中，成骨细胞主要参与骨基质的合成和骨化，成熟的成骨细胞能够合成、分泌胞外基质并形成类骨质，类骨质则在成骨细胞的介导下完成羟磷灰石沉积的矿化过程[29]。成骨细胞在调控成骨过程中可受多种激素和细胞因子等影响。

近年的研究发现，OA 作为一种新型糖蛋白，在成骨细胞分化过程中表达明显上调，是成骨细胞分化后期和基质矿化过程中的重要调节因素[7]。骨重塑和骨改建过程均涉及成骨和血管生成之间的相互偶联，OA 不但能够以剂量依赖的方式诱导静脉内皮细胞增殖和迁移、成纤维细胞生长因子受体 -1 磷酸化、成骨细胞分化以及体外和体内毛细血管形成，而且可以使颅骨缺损模型局部的血管和新骨形成明显增加[30-31]。当小鼠体内 OA 过表达时，骨形成和体外骨祖细胞分化为成骨细胞的能力均明显增强；而当小鼠体内发生 OA 功能丧失性突变或使用外源性抗 OA 抗体时，碱性磷酸酶活性、骨钙素和钙沉积等与骨形成和体外成骨细胞分化相关的指标水平则显著下降[8, 32]。上述结果均表明，OA 作为骨代谢的调节过程中的正向调节因子，能够在调节成骨细胞分化及其功能中发挥重要作用。

在正常人体生理状态下，诸多信号转导通路可参与骨稳态的维持，其中包括核因子 -κB 受体激活因子（RANK）/RANKL/ 骨保护素（OPG）、Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）、骨形成蛋白（BMP）/Smad、MAPK 等多条经典信号转导通路[33-34]。但目前 OA 介导成骨的分子机制尚不明确。早期研究认为，OA 是促进 C2C12 成肌干细胞成骨分化的关键因素，OA 过表达能够显著提升 C2C12 成肌干细胞中局部粘着斑激酶（FAK）的磷酸化水平，从而促进 C2C12 成肌干细胞定向分化为成骨细胞[35]。在 OA 诱导骨髓间充质干细胞（BMSC）成骨分化的过程中，miR-26b 上调能够直接靶向激活 GSK3β/β-catenin 并激活经典 Wnt 信号转导通路，从而发挥协同作用[36-37]。在成骨细胞分化过程中，BMP-2 能够诱导 Smad1 的磷酸化，后者与 OA 启动子的 Smad1 反应元件相结合后，能够促进 OA 转录，高水平的 OA 不仅能够增加成骨细胞中碱性磷酸酶的活性，促进成骨细胞分化，同时还能促进钙结节形成、基质矿化和骨钙素分泌[38]。另有研究证实，OA 能够通过上调整合素 β1 并激活细胞外信号调节激酶（ERK）/MAPK 通路来促进成骨细胞的分化和功能[39]。总而言之，OA 作为成骨细胞中的正向调控因子，能够促进成骨细胞分化及其功能的发挥。因此，OA 有望作为 OP、骨折不愈合等疾病的潜在治疗靶点。

2.2　OA 对破骨细胞分化及功能的调节

骨代谢平衡的维持有赖于骨形成与吸收过程的相互偶联，以及成骨细胞和破骨细胞的功能均保持稳定[40]。破骨细胞在生理状态下主要发挥骨改建功能，而病理条件下可造成骨质大量丢失[33]。众所周知，OA 能够靶向作用于成骨细胞，是促进骨形成的有效调节剂。但有研究认为，OA 也是一种新型破骨细胞蛋白，可在成熟破骨细胞中高表达，并且可因受到 RANKL 激活而上调[30, 41]。

破骨细胞的增殖分化及其功能发挥均受 OA 表达水平影响。体外实验研究发现，破骨细胞来源的 OA 可以提升破骨细胞活性及其骨吸收能力，是破骨细胞功能发挥的新型激动剂。小鼠破骨细胞 OA 转基因模型研究也证实，OA 的靶向过表达不但能增加破骨细胞的体积和细胞核数量，促进细胞间融合，而且能够促进破骨细胞中基质金属蛋白酶（MMP）9、整合素金属蛋白酶（ADAM）12、降钙素受体等基因的表达[41-42]。目前认为，破骨细胞来源的 OA 虽然不是破骨细胞的主要调节剂，但是能够在一定程度上通过 RANKL 促进破骨细胞

的融合和活化。也有研究发现，OA 不但具有调节破骨细胞分化的能力，同时能够在一定程度上增强破骨细胞的吸收能力，从而增加局部骨质流失。OA 突变能够诱导成骨细胞合成和分泌 RANKL，从而促进破骨细胞生成和功能；此外，当 OA 上调细胞内 MAPK 磷酸化水平时，破骨细胞的分化能力就会增强，破骨细胞生成因子的表达水平也会提升。OA 还可以通过蛋白激酶 B（AKT）-GSK 3β 通路和调节 B 淋巴细胞瘤 -2 基因（*BCL2*）和细胞死亡调节子 Bim 表达来提高破骨细胞的存活率 [43]。整合素已被证实与破骨细胞的调节相关 [44]。硫酸软骨素 E 能够通过阻断 OA 与硫酸肝素蛋白多糖和整合蛋白 αvβ3 之间的相互作用，从而使 OA 在破骨细胞分化时发挥负向调控功能 [45]。近年的研究结果显示，OA 能够以剂量依赖的方式抑制破骨祖细胞向破骨细胞分化，而 CD44+ 细胞可参与 OA 抑制破骨细胞生成的整个过程，表现为敲除破骨细胞中的 CD44 后，OA 对破骨细胞分化和募集的抑制作用即被解除。此外，由 OA 特异性抑制的 RANKL 介导的 ERK 激活和破骨细胞分化过程也由 CD44 介导。因此，OA 能够通过 CD44 受体抑制破骨细胞中的 ERK 信号转导通路 [46]。此外，胫骨延长小鼠模型研究也发现，新生骨组织中的 OA 表达在整个成骨过程中均显著增加，且 OA 能够减少破骨细胞对损伤组织的吸收 [47]。我们的研究也发现，在 PMOP 患者外周血或 C57BL/6 小鼠脾脏的 CD14+ 单核细胞中，OA 过表达能够显著抑制 $RANKL^{+}$Th17 细胞介导的破骨细胞活化和功能发挥。在对 OA 介导破骨细胞功能的研究中，不同的报道显示了矛盾的结果，其可能原因如下：首先，在体外细胞实验中，由于影响因素单一、作用体系简单，OA 可能直接介导破骨细胞表面受体的活性，从而影响破骨细胞的分化和功能；其次，在体内介导间充质干细胞分化时，OA 可能处于更为复杂的体系中，通过成骨细胞及间充质干细胞的影响间接引起破骨细胞改变。

基于近期的研究数据，我们更有理由认为，OA 可能是通过 RANKL 等信号转导通路调控破骨细胞分化和活性的。因此，我们更应该关注 OA 在成骨细胞和破骨细胞中的双重作用，并综合探究在人体复杂条件下 OA 调节骨代谢的深层机制。

2.3 OA 对其他细胞的影响

在介导骨代谢过程中，OA 除能够调控成骨细胞和破骨细胞外，还具有调节间充质干细胞和成纤维细胞等的功能。在骨折愈合过程中，血肿机化后能够形成丰富的纤维骨痂，同时成纤维细胞也发挥一定的成骨作用 [48]。有研究认为，成纤维细胞不但具有成骨细胞的表型，而且能为成骨提供钙化过程所必需的钙，同时能够分泌钙化基质和胶原纤丝，因此成纤维细胞的功能可以满足骨形成所需要的全部要求 [49-51]。近年的研究发现，成纤维细胞的成骨能力可受 PDZ-LIM 结构域蛋白（PDLIM）5、Toll 样受体（TLR）2、TLR4 以及 Wnt/β-catenin 信号转导通路等诸多因素的调节 [52-54]。OA 是成纤维细胞活化过程中的重要靶点。早期学者认为，OA 能够在骨折部位成纤维细胞的成骨过程中发挥关键作用 [13, 16]。有关牵张成骨的研究发现，被 OA 明显上调的成纤维细胞能够渗入截骨部位，促进骨延长 [47]，但其介导成纤维细胞成骨效应的具体机制仍有待进一步研究。

目前，越来越多的细胞因子被证实可参与骨形成的调节过程。OA 能够诱导并增强间充质干细胞的成骨分化能力，并可促进骨形成过程。过表达 OA 的 C2C12 成肌细胞能够明显提高细胞中 FAK 的磷酸化水平和骨特异性标志物的表达水平，并下调骨骼肌标志物成肌细胞融合蛋白（MF）-20 的表达，从而诱导成肌细胞分化为成骨细胞 [35]。该效应也在 BMSC 中得到验证，BMSC 来源的 GPNMB 外泌体，能够靶向激活 Wnt/β-catenin 信号转导通路，促进 BMSC 的增殖和成骨分化，从而减轻卵巢切除术诱导的 PMOP 大鼠模型的骨丢失 [9]。

3 结语

骨代谢稳态的维持是多种因子共同参与的过程，明确骨代谢调控通路中的高效靶点，将对 OP、异位骨化和骨折不愈合等骨代谢性疾病的诊疗具有重要意义。早期认为，OA 在骨代谢中主要作为正向调控因子，可介导成骨细胞增殖分化和功能，从而发挥成骨效应。而近年来的研究发现，OA 不但能够调节成骨细胞，而且能够作为一种新型破骨细胞蛋白，调节破骨细胞分化及其活性。另有研究表明，OA 对间充质干细胞和成纤维细胞也有一定的促成骨作用。在骨代谢过程中，OA 对不同细胞的调节，可能取决于与其配体及细胞类型。OA 在骨代谢调节过程中的机制尚需深入研究，以便为骨代谢性疾病的精准靶向防治提供可能，同时为高效靶向新药的研发提供理论支持。

参 考 文 献

[1] Suzuki A, Minamide M, Iwaya C, et al. Role of metabolism in bone development and homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 8992.

[2] Yao D, Huang L, Ke J, et al. Bone metabolism regulation: Implications for the treatment of bone diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110494.

[3] Wang X, Li F, Xie L, et al. Inhibition of overactive TGF-β attenuates progression of heterotopic ossification in mice[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 551.

[4] Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, et al. Activin-dependent signaling in fibro/adipogenic progenitors causes fibrodysplasia ossificans progressiva[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 471.

[5] 陈天宁 , 杨铁毅 , 邵进 , 等 . 免疫相关基因在绝经后骨质疏松症患者外周血白细胞中的表达 [J]. 中国组织工程研究 , 2020, 24(25): 4033-4038.

[6] Ayturk U. RNA-seq in Skeletal Biology[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(4): 178-185.

[7] Moussa FM, Cook BP, Sondag GR, et al. The role of miR-150 regulates bone cell differentiation and function[J]. Bone, 2021, 145: 115470.

[8] Abdelmagid SM, Belcher JY, Moussa FM, et al. Mutation in osteoactivin decreases bone formation in vivo and osteoblast differentiation in vitro[J]. Am J Pathol, 2014, 184(3): 697-713.

[9] 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[J]. Life Sci, 2021, 272: 119208.

[10] Ren F, Zhao Q, Liu B, et al. Transcriptome analysis reveals GPNMB as a potential therapeutic target for gastric cancer[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 2738-2752.

[11] Li Y, Yuan S, Liu J, et al. CSE1L silence inhibits the growth and metastasis in gastric cancer by repressing GPNMB via positively regulating transcription factor MITF[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 2071-2079.

[12] Zhuo H, Zhou L. Gpnmb/osteoactivin: an indicator and therapeutic target in tumor and nontumorous lesions[J]. Pharmazie, 2016, 71(10): 555-561.

[13] Cherian P, Al-Khairi I, Jamal M, et al. Association between factors involved in bone remodeling (Osteoactivin and OPG) with plasma levels of irisin and meteorin-like protein in people with T2D and obesity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 752892.

[14] Saade M, Araujo de Souza G, Scavone C, et al. The role of GPNMB in inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 674739.

[15] Chrystal PW, Footz T, Hodges ED, et al. Functional domains and evolutionary history of the PMEL and GPNMB family proteins[J]. Molecules, 2021, 26(12): 3529.

[16] Lv M, Cui C, Chen P, et al. Identification of osteoporosis markers through bioinformatic functional analysis of serum proteome[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(39): e22172.

[17] Nickl B, Qadri F, Bader M. Anti-inflammatory role of Gpnmb in adipose tissue of mice[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19614.

[18] Tsou PS, Sawalha AH. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B: A key mediator and an emerging therapeutic target in autoimmune diseases[J]. FASEB J, 2020, 34(7): 8810-8823.

[19] Chung JS, Ramani V, Kobayashi M, et al. DC-HIL/Gpnmb is a negative regulator of tumor response to immune checkpoint inhibitors[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(6): 1449-1459.

[20] Huang Y, Bai B, Yao Y. Prospects of osteoactivin in tissue regeneration[J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(11): 1357-1364.

[21] Abdelmagid SM, Barbe MF, Hadjiargyrou M, et al. Temporal and spatial expression of osteoactivin during fracture repair[J]. J Cell Biochem, 2010, 111(2): 295-309.

[22] Huang X, Chen M, Wu H, et al. Macrophage polarization mediated by chitooligosaccharide (COS) and associated osteogenic and angiogenic activities[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(3): 1614-1629.

[23] Wang Z, Ran X, Qian S, et al. GPNMB promotes the progression of diffuse large B cell lymphoma via YAP1-mediated activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 710: 108998.

[24] Song R, Lin L. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB) ameliorates the inflammatory response in periodontal disease[J]. Inflammation, 2019, 42(4): 1170-1178.

[25] Kobayashi M, Chung JS, Beg M, et al. Blocking monocytic myeloid-derived suppressor cell function via anti-DC-HIL/GPNMB antibody restores the in vitro integrity of T cells from cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(2): 828-838.

[26] Zhang H, Zhang S, Dang X, et al. GPNMB plays an active role in the M1/M2 balance[J]. Tissue Cell, 2022, 74: 101683.

[27] 何易祥 , 赵宇昊 , 高昭 , 等 . B 淋巴细胞及相关细胞因子在骨免疫系统中对破骨细胞分化的作用 [J]. 中国组织工程研究 , 2021, 25(29): 4709-4714.

[28] Kong D, Chen T, Zheng X, et al. Comparative profile of exosomal microRNAs in postmenopausal women with various bone mineral densities by small RNA sequencing[J]. Genomics, 2021, 113(3): 1514-1521.

[29] Kim JM, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. Cells, 2020, 9(9): 2073.

[30] Hu X, Zhang P, Xu Z, et al. GPNMB enhances bone regeneration by promoting angiogenesis and osteogenesis: potential role for tissue engineering bone[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(12): 2729-2737.

[31] Bateman JP, Safadi FF, Susin C, et al. Exploratory study on the effect of osteoactivin on bone formation in the rat critical-size calvarial defect model[J]. J Periodontal Res, 2012, 47(2): 243-247.

[32] Frara N, Abdelmagid SM, Sondag GR, et al. Transgenic expression of osteoactivin/gpnmb enhances bone formation in vivo and osteoprogenitor differentiation ex vivo[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(1): 72-83.

[33] 陈天宁 , 邵进 , 杨铁毅 . 绝经后骨质疏松症发病机制的研究进展 [J]. 医学综述 , 2021, 27(13): 2540-2545, 2551.

[34] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 19-26.

[35] Sondag GR, Salihoglu S, Lababidi SL, et al. Osteoactivin induces transdifferentiation of C2C12 myoblasts into osteoblasts[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(7): 955-966.

[36] Hu H, Zhao C, Zhang P, et al. miR-26b modulates OA induced

BMSC osteogenesis through regulating GSK3β/β-catenin pathway[J]. Exp Mol Pathol, 2019, 107: 158-164.

[37] Chen T, Yang T, Zhang W, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells in treating osteoporosis[J]. Biol Res, 2021, 54(1): 42.

[38] Peck SH, Tobias JW, Shore EM, et al. Molecular profiling of failed endochondral ossification in mucopolysaccharidosis VII[J]. Bone, 2019, 128: 115042.

[39] Hu H, Li Z, Lu M, et al. Osteoactivin inhibits dexamethasone-induced osteoporosis through up-regulating integrin β1 and activate ERK pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 66-72.

[40] Ehnert S, Rinderknecht H, Aspera-Werz RH, et al. Use of in vitro bone models to screen for altered bone metabolism, osteopathies, and fracture healing: challenges of complex models[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(12): 3937-3958.

[41] Sheng MH, Wergedal JE, Mohan S, et al. Osteoactivin is a novel osteoclastic protein and plays a key role in osteoclast differentiation and activity[J]. FEBS Lett, 2008, 582(10): 1451-1458.

[42] Sheng MH, Wergedal JE, Mohan S, et al. Targeted overexpression of osteoactivin in cells of osteoclastic lineage promotes osteoclastic resorption and bone loss in mice[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35280.

[43] Abdelmagid SM, Sondag GR, Moussa FM, et al. Mutation in osteoactivin promotes receptor activator of NFκB ligand (RANKL)-mediated osteoclast differentiation and survival but inhibits osteoclast function[J]. J Biol Chem, 2015, 290(33): 20128-20146.

[44] Kong L, Wang B, Yang X, et al. Integrin-associated molecules and signalling cross talking in osteoclast cytoskeleton regulation[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(6): 3271-3281.

[45] Miyazaki T, Miyauchi S, Anada T, et al. Chondroitin sulfate-E binds to both osteoactivin and integrin αVβ3 and inhibits osteoclast differentiation[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(10): 2247-2257.

[46] Sondag GR, Mbimba TS, Moussa FM, et al. Osteoactivin inhibition of osteoclastogenesis is mediated through CD44-ERK signaling[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(9): e257.

[47] Yukata K, Nikawa T, Takahashi M, et al. Overexpressed osteoactivin reduced osteoclastic callus resorption during distraction osteogenesis in mice[J]. J Pediatr Orthop B, 2021, 30(5): 500-506.

[48] Huang S, Jin M, Su N, et al. New insights on the reparative cells in bone regeneration and repair[J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2021, 96(2): 357-375.

[49] 赵玺 , 李向宇 , 丁锐 , 等 . 雌激素联合机械张力调控人牙周膜成纤维细胞成骨分化及机制研究 [J]. 口腔医学 , 2021, 41(1): 6-11.

[50] 杨桂然 , 王福科 , 李彦林 . 成纤维细胞的生物学特性及分化潜能 [J]. 中国组织工程研究 , 2020, 24(13): 2114-2119.

[51] 郭姗姗 , 王雪蔓 . 牙周膜成纤维细胞骨向分化的研究进展 [J]. 现代医药卫生 , 2019, 35(4): 563-566.

[52] Huang X, Qu R, Peng Y, et al. Mechanical sensing element PDLIM5 promotes osteogenesis of human fibroblasts by affecting the activity of microfilaments[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 759.

[53] Seubbuk S, Surarit R, Stephens D, et al. TLR2 and TLR4 differentially regulate the osteogenic capacity of human periodontal ligament fibroblasts[J]. J Int Acad Periodontol, 2021, 23(1): 3-10.

[54] He X, Dong Y. Ankylosis progressive homolog upregulation inhibits cell viability and mineralization during fibroblast ossification by regulating the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 4551-4560.

（收稿日期：2022-01-20）

（本文编辑：富饶）