

# 对骨细胞生物学功能的最新认识

王蒙<sup>1</sup> 商澎<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>西北工业大学生命学院, 空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室, 特殊环境生物物理学研究所, 西安 710072;

<sup>2</sup>东南大学生物电子学国家重点实验室, 南京 210096)

**摘要** 骨细胞长久以来都被看作是一种终末分化的、代谢惰性的、深埋在骨基质之中的占位细胞, 并不具有重要的生理作用和功能。然而近些年的研究发现, 骨细胞是一种活跃的多功能细胞, 参与机体诸多生物学过程的调控。骨细胞的生物学功能可以大致归纳为以下六类: 调节骨重建平衡、感知和转导力学刺激、参与机体的神经-内分泌调节、与肌肉组织有密切的相互作用、降解与合成骨基质及调控骨组织内储存的钙和其他生物活性物质。

**关键词** 骨细胞; 生物学功能; 内分泌; 骨陷窝-小管系统

## The New Understanding in Biological Functions of Osteocytes

Wang Meng<sup>1</sup>, Shang Peng<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Key Laboratory for Space Biosciences & Biotechnology, School of Life Sciences, Institute of Special Environmental Biophysics,

Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China; <sup>2</sup>State Key Laboratory of Bioelectronics, Southeast University, Nanjing 210096, China)

**Abstract** For years, osteocytes have been considered as terminally differentiated, metabolically inactive “placeholders” within the bone matrix, which did not have an important physiological function. However, recent discoveries have shown that osteocytes are actually dynamic multifunctional cells, with many key regulatory roles in biological processes. Roughly, there are six parts of the biological function of osteocyte: orchestrators of bone remodeling, mechanosensation and transduction, endocrine function, crosstalk between osteocytes and muscle cells, matrix synthesis and degradation, gatekeepers of the bioactive proteins and minerals which stored within the extracellular matrix.

**Key words** osteocyte; biological function; endocrine; lacunocanalicular system

### 1 引言

骨细胞是骨组织中丰度最高的细胞, 占整个骨组织细胞的95%以上, 并由骨陷窝-小管系统连接, 遍布于整个骨组织中, 骨细胞胞体呈星状, 有多分枝的树状突触。骨髓中的间充质干细胞经由前成骨细胞、成骨细胞在被矿化的骨基质包围后发育成为骨细胞。骨细胞是一种终末分化的细胞, 平均半寿期

在25年左右。由于骨细胞深埋在矿化的骨基质之中, 而且相对于成骨细胞, 其细胞器较少, 活性较低, 所以多年来, 研究者们一直把骨细胞看作一种静息的、代谢惰性的终末分化细胞, 认为它不具有生物学作用。

然而1997年以来, 得益于多种骨样细胞系和骨细胞特异性转基因小鼠模型的建立, 研究者们开始对

收稿日期: 2013-08-02 接受日期: 2013-10-21

东南大学生物电子学国家重点实验室开放基金和国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2011CB710903)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 029-88460391, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn

Received: August 2, 2013 Accepted: October 21, 2013

This work was supported by founding from State Key Laboratory of Bioelectronics and the National Key Basic Research Program (973 Program)(Grant No.2011CB710903)

\*Corresponding author. Tel: +86-29-88460391, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn

网络出版时间: 2014-01-28 11:39 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.02.0235.html>

骨细胞有了全新的认识,不再只是深埋于骨基质之中的占位细胞,其在骨重建平衡中发挥着关键的调节作用。此外,作为骨质当中丰度最高的生物活性单位,其在骨组织对力学刺激的感知和转导、矿质元素的代谢平衡调控等众多的生物学过程中发挥着重要作用。随着对骨细胞功能研究的进一步深入,其在体内神经-内分泌调控系统中所起的作用、与肌肉组织的紧密联系及相互作用、降解与合成骨基质的能力、对机体动员内源钙所起的作用也被逐一揭示。

骨细胞已经成为骨生物学研究中的最大热点和进展最迅速的领域,本文就骨细胞的基本功能、特点及其在众多生理过程中的作用,并结合近年来的最新研究进展和对骨细胞生物学功能的最新认识作一综述。

## 2 骨细胞的基本生物学功能

### 2.1 骨细胞调控骨重建平衡

骨细胞可以通过其树状突触与位于骨表面的成骨细胞形成间隙连接,进而调控成骨细胞的功能<sup>[1]</sup>。此前有研究报道,取自培养MLO-Y4细胞<sup>[2]</sup>或原代骨细胞<sup>[3]</sup>的条件培养基可以促进早期成骨细胞的分化及其碱性磷酸酶活性。在体内环境下,骨细胞可以通过分泌骨桥蛋白募集间充质干细胞到骨折区域<sup>[4]</sup>,进而促进愈合。这些实验结果表明,骨细胞对成骨细胞活性有正向的促进作用,而近些年最受研究者们关注的是骨细胞对成骨细胞的负向调控作用。骨细胞可以通过分泌Wnt通路的抑制剂抑制成骨细胞的分化过程,如Dickkopf相关蛋白(DKKs)、分泌型frizzled相关蛋白(SFRPs)和sclerostin(硬骨素)<sup>[5]</sup>。这些抑制剂可与Wnt配体直接结合(SFRP1),或者与共

受体LRP5/6相结合(DKK1、硬骨素),使得糖原合成酶3- $\beta$ (GSK3- $\beta$ )将 $\beta$ -连环蛋白磷酸化,进而被降解<sup>[5]</sup>。因此, $\beta$ -连环蛋白无法转运至核内,阻断了下游相关的转录因子的表达。骨细胞分泌的上述调控因子中研究最多的是硬骨素。硬骨素是SOST基因表达的分泌型蛋白,最初发现它是由于其在广泛性骨皮质增生综合征和硬化性骨化病患者中缺失<sup>[6-7]</sup>,如今硬骨素已成为治疗骨组织疾病最重要的药物靶标之一。

骨细胞除了可以调控成骨细胞活性之外,其在破骨细胞生成过程中也发挥重要作用。表达于成骨细胞系表面的核因子 $\kappa$ B受体激活因子配体(RANKL)与位于破骨细胞前体细胞的RANKL受体(RANK)相结合是破骨细胞的分化成熟过程中的一个重要环节<sup>[8]</sup>。骨细胞可以表达RANKL和它的可溶性拮抗受体骨保护素(OPG)<sup>[9-10]</sup>,RANKL/OPG的表达比率是调控破骨细胞分化和活性的重要因素。之前有研究表明,MLO-Y4骨样细胞能表达RANKL和OPG,其也可以支持破骨细胞分化,促进其骨吸收活性<sup>[10]</sup>。此外,在对骨细胞施加力学刺激之后,可以使其OPG的表达量增加,进而减弱破骨细胞生成<sup>[11]</sup>。这些研究表明,骨细胞对破骨细胞和骨吸收作用的调控有两重性,即可促进又可抑制。骨细胞对成骨细胞和破骨细胞的调控作用见图1。

### 2.2 力学感知与转导

骨细胞深埋在矿化的骨基质中,十分利于感知骨组织由于承受机械力所引起的形变,而且可以通过其众多的树状突触将这种刺激传递出去。骨细胞已被证明可以感知流体剪切力<sup>[13]</sup>和作用于细胞膜上的伸张力<sup>[14]</sup>,这两种不同的机械刺激在体外均可以

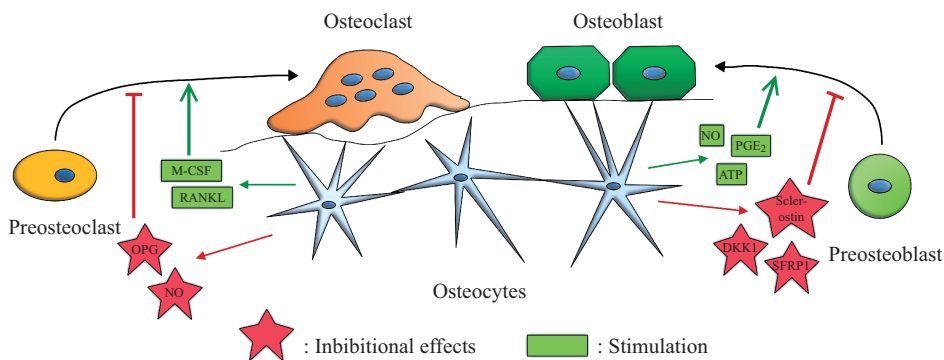


图1 骨细胞调控骨重建平衡(根据参考文献[12]修改)

Fig.1 Osteocyte regulation of bone remodeling (modified from reference [12])

引起骨细胞突触和/或胞体的形变。在对离体的皮质骨施加力学刺激时,骨细胞的骨陷窝和骨小管会发生形变<sup>[15]</sup>。在体内环境下也发现力学刺激会影响骨细胞特异性基因的表达,如牙基质蛋白1(DMP1)、E11/gp38、细胞外基质磷酸化糖蛋白(MEPE)和硬骨素基因。最近的研究发现,骨细胞中表达初级纤毛<sup>[16]</sup>,而初级纤毛在很多种细胞中都起着力学感知的作用,阻断纤毛的下游信号通路能减缓由于力学刺激引起的骨量增加<sup>[17]</sup>,所以骨细胞感知力学刺激很可能是由初级纤毛介导的。

Burra等<sup>[18]</sup>的研究发现,由骨细胞分泌到胞外的保护性糖蛋白外被——糖萼,在骨细胞突触的力学感知中起着重要的作用。当破坏了骨细胞突触上的糖萼时,骨细胞便不能对流体剪切力产生响应,但破坏胞体上的糖萼时则不受影响,这进一步表明在骨细胞对力学刺激的感知和响应过程中,是突触而不是胞体在行使感知力学刺激的功能。

骨细胞感知力学刺激之后,需要将其转化为生物体可以识别的生化信号,才能引发机体对力学刺激的响应。在体内对骨施加力学刺激会使骨细胞中硬骨素表达下调,进而促进Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路,而在去负荷时则会上调骨细胞中硬骨素的表达<sup>[5]</sup>。雌激素信号也涉及到这一过程中,骨细胞响应力学刺激时,雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )会向核内转运,这种核转运对于成骨细胞中 $\beta$ -连环蛋白的核转运有很重要的作用<sup>[19]</sup>,表明ER $\alpha$ 和Wnt信号通路有紧密联系。绝经后骨质流失很可能就是由于血液中雌激素的水平下降,使得ER $\alpha$ 的表达下降,进而抑制了Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路。此外,力学刺激会使得骨细胞迅速释放前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)<sup>[14-15]</sup>和一氧化氮(NO)<sup>[13-14,20]</sup>,PGE<sub>2</sub>和NO都对Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路有促进作用<sup>[21-22]</sup>。

### 3 对骨细胞生物学功能的新认识

#### 3.1 骨细胞的内分泌功能

对于内分泌腺而言,其最重要的特征有两点:(1)它可以形成一个网络系统,直接分泌激素到血液中,影响其他远端的器官和细胞的生理状态;(2)内分泌腺必须是高度血管化的,有丰富的毛细血管与腺体相连,以保证腺体分泌的激素可以迅速的参与到血液循环中。而骨组织正好符合上述两点,通过突触,骨细胞形成的骨陷窝-骨小管系统可以与骨组

织内的毛细血管形成大量的连接,使其中的骨液流与循环系统中的血流相通。在小鼠尾静脉中注射活性红染料后,几分钟之内就可以观察到染料随着骨陷窝-骨小管系统扩散开来,而且进一步的研究发现,分子量小于70 kDa的小分子均可由血液中扩散到骨液流中<sup>[23-25]</sup>。骨陷窝-骨小管系统与毛细血管间的这种密切连接,使骨细胞可以暴露在随血流循环的激素中,也可以使得由骨细胞分泌的激素和其他分子信使进入血液循环中,对远端的靶器官产生作用。近些年的研究已经证实,骨细胞可以通过分泌激素对机体的磷平衡行使重要的调控作用<sup>[26]</sup>。

成纤维细胞生长因子23(FGF23)是骨细胞所表达的最重要的激素之一,其生理作用主要体现在对血磷水平的调控上<sup>[27]</sup>。FGF23主要由骨细胞合成<sup>[28]</sup>,可以抑制肾脏对磷的重吸收,增加尿磷的排出量,抑制肠道对磷的摄取吸收,使得血磷水平下调<sup>[29-30]</sup>。FGF23的表达受很多因素影响,如节食、1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>、血液中的PTH含量等,骨细胞表达的其他蛋白也可以调控FGF23的活性,并进而影响血磷水平<sup>[31]</sup>。X染色体连锁的磷酸调节肽链内切酶同系物(PHEX)的失活突变会导致血液中FGF23的水平上升,血磷含量下调<sup>[30,32]</sup>,但是,PHEX调控FGF23活性的机制仍需进一步研究。

MEPE是另一个骨细胞表达的可上调FGF23水平的分泌型蛋白。但是,MEPE并不与FGF23直接发生作用,而是通过抑制PHEX的酶活性使得血磷水平下调<sup>[33]</sup>。MEPE经基质蛋白酶B切割后可以释放ASARM肽段,其不但可以与PHEX结合中和其活性,还可以直接与羟基磷灰石结合,抑制矿化<sup>[33-34]</sup>。DMP1也是由骨细胞表达的可上调FGF23水平的整联蛋白结合配体糖蛋白<sup>[24,31-32]</sup>,*Dmp1*敲除的小鼠中,骨细胞FGF23的表达水平上调,血磷含量下降,并且出现骨软化的表型<sup>[24]</sup>。此外,这些小鼠表现出了成骨细胞向骨细胞分化的受阻和骨细胞骨陷窝区域的骨基质矿化障碍<sup>[24]</sup>。而在*Dmp1*过表达的小鼠中,则出现了加速矿化、骨量上升、骨密度变大、骨力学性能增强的现象<sup>[35]</sup>,这表明DMP1不仅参与机体的血磷平衡调控,其在骨基质矿化过程中发挥重要作用<sup>[35-36]</sup>。

近期的研究表明,血液中FGF23含量的上调和心脏病风险升高有关<sup>[37]</sup>。基于人类群体的研究已经发现血液中FGF23含量的上升可以独立的引起左

心室肥大<sup>[38-39]</sup>。FGF23也可以引起体外培养的小鼠心肌细胞肥大, 在小鼠体内注射FGF23也可以导致左心室肥大<sup>[39]</sup>。血液中FGF23的含量上升也和血管功能受损<sup>[38]</sup>、血管钙化<sup>[40]</sup>和脂肪增多<sup>[41]</sup>有关。由于FGF23主要由骨细胞合成<sup>[28]</sup>, 所以上述结果提示我们, 骨细胞可以通过内分泌调节的方式在机体的生理病理过程中发挥重要作用<sup>[42]</sup>, 其所分泌的相关激素分子, 如FGF23也日渐成为心脏、肾脏和骨组织疾病的重要病理指标<sup>[43]</sup>。

### 3.2 骨细胞与肌肉细胞的相互作用

骨细胞可以通过分泌FGF23调控其他组织细胞, 而其下游的靶组织中就有心肌组织, 体内过高的FGF23表达水平会导致左心室肥大<sup>[38-39]</sup>。鉴于骨和肌肉在一生之中都是紧密相连的, 骨细胞很可能可以通过分泌调控因子来直接调控肌肉组织。在胚胎发育时期, 骨和肌肉的发育是紧密相关的, 是由共同的中胚层祖细胞分化而来; 在锻炼和废用时期, 骨量和肌肉量的变化是高度一致的; 在机体衰老的过程中, 骨量和肌肉量也会有一个协同的降低。早期观点认为, 肌肉对于骨的影响主要是通过肌肉收缩时对骨组织产生的机械力刺激来实现的, 然而最近有研究者提出, 肌肉组织也可以向血液中分泌调控因子, 影响下游的靶组织, 进而行使内分泌腺的功能, 这些调控因子被称为“myokine”<sup>[44-45]</sup>, 如胰岛素样生长因子1, 白介素6、8、15, 白血病抑制因子, osteoglycin<sup>[46]</sup>, FGF21和类卵泡抑素1<sup>[47]</sup>。Pedersen<sup>[45]</sup>提出骨骼肌, 这一机体最大的器官, 也是一个内分泌器官, 其可以通过分泌一系列的调控因子对其他器官产生效应。

之前有研究报道, 骨骼肌可以通过分泌IGF-1、FGF2和myokine等因子来调控成骨细胞的分化和活性<sup>[46,48]</sup>, 但是肌肉与骨细胞之间是否有直接的信号调控仍然未知。最近的研究结果表明, 骨细胞和肌肉组织之间的相互作用确实在骨细胞的某些生物学过程中有很重要的作用<sup>[49]</sup>, 如骨细胞对力学刺激响应、骨细胞的生存能力等。Jahn等<sup>[50]</sup>发现, 分化成熟的C2C12肌小管和原代肌细胞都可以通过分泌相关因子来保护骨细胞, 免于由糖皮质激素所引起的凋亡, 而且肌肉的收缩可以增加这些因子的表达量。肌肉分泌的这些因子通过激活Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路抑制糖皮质激素引起的凋亡。Lara等<sup>[51]</sup>发现, 分化成熟的肌小管和原代肌细胞分泌的一种细胞因

子在促进骨细胞前列腺素表达上与流体剪切力有协同效应。同样, 这一过程也可能是由Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路的激活介导的。MLO-Y4骨样细胞系和原代骨细胞也可以分泌细胞因子诱导C2C12细胞群落中发生肌细胞生成, 这些细胞因子也是通过激活Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路来完成这一过程的<sup>[52]</sup>。上述研究表明, Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路在肌肉发育、肌肉组织的损伤修复和肌细胞生成中发挥重要作用。由骨细胞表达的细胞因子, PGE<sub>2</sub>和Wnt3a已被发现可以增强肌细胞生成。这些前期的研究结果都提示我们, 骨细胞和肌肉组织之间在生理病理的各个方面都有着广泛、密切的联系<sup>[53]</sup>, 两者之间的信号交流和相互调控十分紧密, 这种相互作用对于两者的发育、功能有着重要的意义。

### 3.3 骨细胞降解与合成骨基质

骨细胞是否可以在其骨陷窝的表面进行骨吸收作用, 进而重塑其自身所处的微环境呢? 这个问题最早是作为瞬时动员内源钙的一种机制假说提出的<sup>[54]</sup>, 之后有研究发现大鼠在经历真实空间飞行之后会发生骨细胞源性的骨质降解, 注射甲状旁腺素(PTH)会引起大鼠骨细胞中细胞器的数量增多和活性上调, 并伴随有骨质降解。但是依然有很多学者反对这一观点, 认为这不足以证明骨细胞拥有降解、重塑其自身微环境的能力。

得益于分子生物学相关技术和组织形态测量分析技术的发展, 研究者们可以更加深入地探索这一问题, 近些年有很多研究结果支持骨细胞拥有降解其自身微环境的能力<sup>[55]</sup>。长期注射PTH会引起骨细胞表达酸性磷酸酶, 并且伴随有骨陷窝区域的扩大<sup>[56]</sup>。此外, 在哺乳期的大鼠中也发现骨细胞开始表达一些破骨细胞特异性的基因, 如酸性磷酸酶和基质蛋白酶K, 而且也发现有骨陷窝区域的扩大<sup>[57]</sup>, 后续的研究也证实了哺乳动物在怀孕和哺乳期可以通过骨细胞源性的骨吸收作用来提高血钙水平<sup>[58]</sup>。这些结果都提示骨细胞降解其自身微环境, 行使骨吸收作用是机体钙消耗量较高时动员内源钙的重要方式。

骨细胞不仅具有降解其骨陷窝处骨基质的能力, 也可以合成新的骨基质, 起始成骨作用和矿化过程。在产蛋期的母鸡中可以观察到其骨细胞的骨陷窝处有新骨基质的形成<sup>[59]</sup>, 在PTH水平下降时也发现在骨细胞骨陷窝和骨小管区域有四环素标记的存

在<sup>[60]</sup>。哺乳动物还可以在其生殖周期的不同阶段通过骨细胞的骨形成作用和骨吸收作用来维持机体血钙浓度的稳定。钙总量有盈余时通过骨形成作用把钙磷等营养物质储存在骨基质当中,钙消耗量大时再通过骨吸收作用释放出来,满足机体需求<sup>[61]</sup>。越来越多的研究者也开始接纳骨细胞有能力降解、重塑其自身微环境的观点,如Qing等<sup>[59]</sup>和Bonewald等<sup>[62]</sup>。

### 3.4 调控骨组织内储存的生物活性因子和钙质的释放

骨细胞对其自身微环境的降解、修饰和重塑<sup>[59]</sup>,使得骨细胞可以调控那些储存在骨基质内的钙、磷和胶原蛋白、糖胺聚糖等其他生物活性物质的释放和沉积。对比骨细胞和破骨细胞降解骨基质的能力发现,破骨细胞可以高效、快速地降解骨基质,以起始骨重建平衡为目的,是一种组成型的骨吸收作用;而骨细胞的骨吸收作用则能倾向于通过降解骨陷窝处的骨基质来维持血钙浓度的稳定<sup>[57]</sup>,释放储存在骨基质之中的生物活性因子,其最大的作用并不是针对骨组织,而是满足机体短时内对于钙质等营养物质或其他调控因子的需求。这些由骨细胞降解骨基质而释放出来的生物活性物质可以通过骨陷窝-骨小管系统迅速地转移到血液和机体的其他位置。骨细胞可以通过对自身微环境的降解迅速地释放出钙、磷、胶原的末端肽段、多种糖蛋白和糖胺聚糖的降解产物等生物活性物质<sup>[12]</sup>,因此骨细胞可被看作是骨基质中生物活性物质储存和释放的调控者。

## 4 展望

虽然对于骨细胞我们仍然有很多需要继续研究和探索的未知区域,但是我们现在可以很有把握地确定,骨细胞并不是之前所认为的代谢惰性的占位细胞<sup>[63-64]</sup>,其对于机体生理病理过程的重要性并不弱于其他的骨组织细胞<sup>[65-66]</sup>,而且由于骨细胞的内分泌作用,骨组织也不能单纯地看作是一个起力学支撑作用的惰性的支架,其也积极地参与到了机体的矿质平衡和神经内分泌调节之中。

日益赢得研究者们关注的骨细胞,也为我们提供了一个治疗骨组织疾病的新靶点。临床医学和动物实验已经表明,使用抗硬骨素的单克隆抗体可以有效地保护骨组织的合成代谢。鉴于骨细胞与肌肉、肾脏等其他组织、器官间有密切的信号交流,今后研究发现的其它骨细胞分泌的细胞

因子很可能成为治疗骨组织疾病、慢性肾炎和肌萎缩的治疗靶点。现在我们不能只把研究骨细胞的目光局限在其周围的微环境上,同时也应该看到骨细胞通过内分泌的方式与骨基质以外的其他组织器官有着紧密的联系和交流。

### 参考文献 (References)

- Dudley HR, Spiro D. The fine structure of bone cells. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 11(3): 627-49.
- Heino TJ, Hentunen TA, Vaananen HK. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: Enhancement by estrogen. *J Cell Biochem* 2002; 85(1): 185-97.
- Vezeridis PS, Semeins CM, Chen Q, Klein-Nulend J. Osteocytes subjected to pulsating fluid flow regulate osteoblast proliferation and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348(3): 1082-8.
- Raheja LF, Genetos DC, Yellowley CE. Hypoxic osteocytes recruit human MSCs through an OPN/CD44-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366(4): 1061-6.
- Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42(4): 606-15.
- Balemans W, Ebeling M, Patel N, van Hul E, Olson P, Dioszegi M, *et al.* Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001; 10(5): 537-43.
- Brunkow ME, Gardner JC, van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, *et al.* Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 577-89.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21(2): 115-37.
- Zhao S, Zhang YK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11): 2068-79.
- Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F, Leopizzi M, Gualtieri N, Monnazzi P, *et al.* Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. *J Mol Histol* 2005; 36(1/2): 59-67.
- You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W, *et al.* Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone* 2008; 42(1): 172-79.
- Bonewald LF, Prideaux M. The osteocyte: Doing the hard work backstage. *Medicographia* 2012; 34: 228-35.
- Klein-Nulend J, Semeins CM, Ajubi NE, Nijweide PJ, Burger EH. Pulsating fluid flow increases nitric oxide (NO) synthesis by osteocytes but not periosteal fibroblasts—correlation with prostaglandin upregulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217(2): 640-8.
- Pitsillides AA, Rawlinson SC, Suswillo RF, Bourrin S, Zaman G, Lanyon LE. Mechanical strain-induced NO production by bone cells: A possible role in adaptive bone (re)modeling? *FASEB J* 1995; 9(15): 1614-22.
- Rath Bonivitch A, Bonewald LF, Nicoletta DP. Tissue strain amplification at the osteocyte lacuna: A microstructural finite ele-

- ment analysis. *J Biomech* 2007; 40(10): 2199-206.
- 16 Xiao Z, Zhang S, Mahlios J, Zhou G, Magenheimer BS, Guo D, *et al.* Cilia-like structures and polycystin-1 in osteoblasts/osteocytes and associated abnormalities in skeletogenesis and Runx2 expression. *J Biol Chem* 2006; 281(41): 30884-95.
- 17 Xiao Z, Dallas M, Qiu N, Nicoletta D, Cao L, Johnson M, *et al.* Conditional deletion of Pkd1 in osteocytes disrupts skeletal mechanosensing in mice. *FASEB J* 2011; 25(7): 2418-32.
- 18 Burra S, Nicoletta DP, Jiang JX. Dark horse in osteocyte biology: Glycocalyx around the dendrites is critical for osteocyte mechanosensing. *Commun Integr Biol* 2011; 4(1): 48-50.
- 19 Armstrong VJ, Muzylak M, Suinters A, Zaman G, Saxon LK, Price JS, *et al.* Wnt/beta-catenin signaling is a component of osteoblastic bone cell early responses to load-bearing and requires estrogen receptor alpha. *J Biol Chem* 2007; 282(28): 20715-27.
- 20 McGarry JG, Klein-Nulend J, Prendergast PJ. The effect of cytoskeletal disruption on pulsatile fluid flow-induced nitric oxide and prostaglandin E2 release in osteocytes and osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330(1): 341-8.
- 21 Xia X, Batra N, Shi Q, Bonewald LF, Sprague E, Jiang JX. Prostaglandin promotion of osteocyte gap junction function through transcriptional regulation of connexin 43 by glycogen synthase kinase 3/beta-catenin signaling. *Mol Cell Biol* 2010; 30(1): 206-19.
- 22 Santos A, Bakker AD, Zandieh-Doulabi B, de Blicke-Hogervorst J, Klein-Nulend J. Early activation of the  $\beta$ -catenin pathway in osteocytes is mediated by nitric oxide, phosphatidylinositol-3 kinase/Akt, and focal adhesion kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391(1): 364-69.
- 23 Li W, Gardinier JD, Price C, Wang L. Does blood pressure enhance solute transport in the bone lacunar-canalicular system? *Bone* 2010; 47(2): 353-59.
- 24 Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, *et al.* Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38(11): 1310-5.
- 25 Knothe Tate M, Niederer P, Knothe U. *In vivo* tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone* 1998; 22(2): 107-17.
- 26 Feng JQ, Ye L, Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(4): 285-91.
- 27 White KE, Econs MJ. Fibroblast growth factor-23 (FGF23). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th ed. Ames, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2010, 188-94.
- 28 Ubaidus S, Li M, Sultana S, de Freitas PH, Oda K, Maeda T, *et al.* FGF23 is mainly synthesized by osteocytes in the regularly distributed osteocytic lacunar canalicular system established after physiological bone remodeling. *J Electron Microscop* 2009; 58(6): 381-92.
- 29 Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, Densmore MJ, Taguchi T, Goetz R, *et al.* *In vivo* genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J* 2009; 23(2): 433-41.
- 30 Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6): 1637-47.
- 31 Martin A, Liu S, David V, Li H, Karydis A, Feng JQ, *et al.* Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling. *FASEB J* 2011; 25(8): 2551-62.
- 32 Liu S, Tang W, Fang J, Ren J, Li H, Xiao Z, *et al.* Novel regulators of Fgf23 expression and mineralization in Hyp bone. *Mol Endocrinol* 2009; 23(9): 1505-18.
- 33 Rowe PS. Regulation of bone-renal mineral and energy metabolism: the PHEX, FGF23, DMP1, MEPE ASARM pathway. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2012; 22(1): 61-86.
- 34 Rowe PS, Matsumoto N, Jo OD, Shih RN, Oconnor J, Roudier MP, *et al.* Correction of the mineralization defect in hyp mice treated with protease inhibitors CA074 and pepstatin. *Bone* 2006; 39(4): 773-86.
- 35 Bhatia A, Albazzaz M, Espinoza Orias AA, Inoue N, Miller LM, Acerbo A, *et al.* Overexpression of DMP1 accelerates mineralization and alters cortical bone biomechanical properties *in vivo*. *J Mech Behav Biomed Mater* 2012; 5(1): 1-8.
- 36 Harris SE, Gluhak-Heinrich J, Harris MA, Yang W, Bonewald LF, Riha D, *et al.* DMP1 and MEPE expression are elevated in osteocytes after mechanical loading *in vivo*: Theoretical role in controlling mineral quality in the perilacunar matrix. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(4): 313-5.
- 37 Udell JA, O'Donnell T, Morrow D, Jarolim P, Omland T, Sloan S, *et al.* Association of fibroblast growth factor (FGF)-23 levels with risk of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(13s1): E1480.
- 38 Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205(2): 385-90.
- 39 Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, *et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121(11): 4393.
- 40 Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke H-D, Choukroun G, *et al.* FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 2012; 23(7): 2017-25.
- 41 Mirza MA, Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson K, Tivesten Å, *et al.* Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(1): 219-27.
- 42 Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: An endocrine cell and more. *Endocr Rev* 2013; 34(5): 1-34.
- 43 Polyakova V, Richter M, Kubin T, Walther T. Fibroblast growth factor 23 is a promising marker of myocardial pathology. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(4): S243.
- 44 Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exerc Sport Sci Rev* 2011; 39(1): 43-7.
- 45 Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol* 2011; 214(2): 337-46.
- 46 Tanaka K, Matsumoto E, Higashimaki Y, Katagiri T, Sugimoto T, Seino S, *et al.* Role of osteoglycin in the linkage between muscle and bone. *J Biol Chem* 2012; 287(15): 11616-28.
- 47 Broholm C, Laye MJ, Brandt C, Vadlasetty R, Pilegaard H, Pedersen BK, *et al.* LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J Appl Physiol* 2011; 111(1): 251-9.
- 48 Hamrick M, McNeil P, Patterson S. Role of muscle-derived

- growth factors in bone formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10(1): 64-70.
- 49 Abreu EL, Stern M, Brotto M. Bone-muscle interactions: AS-BMR topical meeting, July 2012. *IBMS BoneKEy* 2012; 9.
- 50 Jähn K, Lara-Castillo N, Brotto L, Mo CL, Johnson ML, Brotto M, *et al.* Skeletal muscle secreted factors prevent glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis through activation of beta-catenin. *Eur Cell Mater* 2012; 24: 197-209; Discussion 9-10.
- 51 Lara N JK, Romero-Suarez S, Mo C, Bonewald LF, Brotto M, Johnson ML. A muscle derived soluble factor activates PI3K/beta-catenin signaling in osteocytes. *J Bone Miner Res* 2011; 26(Suppl 1).
- 52 Mo C, Romero-Suarez S, Bonewald L, Johnson M, Brotto M. Prostaglandin e2: from clinical applications to its potential role in bone-muscle crosstalk and myogenic differentiation. *Recent Pat Biotechnol* 2012; 6(3): 223-9.
- 53 Cianferotti L, Brandi ML. Muscle—bone interactions: Basic and clinical aspects. *Endocrine* 2014; 45(2): 165-77.
- 54 Belanger LF. Osteocytic osteolysis. *Calcif Tissue Res* 1969; 4(1): 1-12.
- 55 Teti A, Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone* 2009; 44(1): 11-6.
- 56 Matsuo K, Nango N. Osteocytic osteolysis: Measurements of the volume of osteocytic lacunae. *Clin Calcium* 2012; 22(5): 677.
- 57 Qing H, Ardeshirpour L, Divieti Pajevic P, Dusevich V, Jähn K, Kato S, *et al.* Demonstration of osteocytic perilacunar/canalicular remodeling in mice during lactation. *J Bone Miner Res* 2012; 27(5): 1018-29.
- 58 Findlay DM, Atkins GJ. Mammals and minerals: A story of lactation and lacunae. *IBMS BoneKEy* 2012; 9.
- 59 Qing H, Bonewald LF. Osteocyte remodeling of the perilacunar and pericanalicular matrix. *Int J Oral Sci* 2009; 1(2): 59-65.
- 60 Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, Nishizawa Y, Ikeda K, Ito A. Increased osteocyte death and mineralization inside bone after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11): 2374-81.
- 61 Wysolmerski JJ. Osteocytes remove and replace perilacunar mineral during reproductive cycles. *Bone* 2013; 54(2): 230-6.
- 62 Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26(2): 229-38.
- 63 孟 芮, 王海芳, 续惠云, 蹇爱荣, 曹建平, 商 澎. 骨细胞功能研究进展. *细胞生物学杂志*(Meng Rui, Wang Haifang, Xu Huiyun, Qian Airong, Cao Jianping, Shang Peng. Progress in function of osteocytes. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2008; 30(2): 161-5.
- 64 蹇爱荣, 胡丽芳, 狄升蒙, 高 翔, 孟 芮, 商 澎. 骨细胞在力学信号感受过程中的作用. *中华航空航天医学杂志*(Qian Airong, Hu Lifang, Di Shengmeng, Gao Xiang, Meng Rui, Shang Peng. Roles of osteocytes in mechanosensation. *Chin J Aerospace Med*) 2010; 21(2): 149-54.
- 65 Bonewald LF. Osteocytes as multifunctional cells. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6(4): 331.
- 66 Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116(1): 281-90.