·综述·

肌骨交互作用及共调节因子在废用性运动功能减退中的作用研究进展

张洁[1,2]　姜山峰[3]　高云芳[1]

[1]西北大学生命科学学院(陕西省秦岭珍稀濒危动物保育重点实验室),西安　710069; [2]山西医科大学干细胞与再生医学研究院(干细胞与再生医学实验室), 太原　030001; [3]西北工业大学生命学院骨代谢研究室,西安　710072

通信作者:高云芳,Email:gaoyunf@ nwu.edu.cn

【摘要】 机体废用状态下不仅会导致肌萎缩,还会诱发骨质疏松。从肌骨交互作用及共调节因子的角度出发,预防和对抗废用性肌骨系统功能减退已成为一个新趋势。本文主要对废用状态下肌骨形态、交互作用及共调节因子的变化及作用进行综述。

【关键词】 废用; 肌萎缩; 骨丢失; 交互作用; 共调节因子

基金项目:国家自然科学基金(32070442)

Funding:National Natural Science Foundation of China (32070442)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.05.019

骨骼肌与骨骼分别约占人体体重的 40%和 20%,承担机体运动、支撑和保护功能。废用状态下,肌萎缩与骨丢失相伴发生,机体运动功能减退,且罹患骨质疏松症和脆性骨折的风险显著增加[1]。此外,肌萎缩带来的骨骼肌糖利用减少还会使机体罹患代谢综合征的风险大幅升高。因此,废用性肌萎缩与骨丢失发生机制的研究及防治措施的研发一直是运动生理学、航天医学及康复医学等领域重点关注和亟待解决的难题。

骨骼肌与骨骼均具有内分泌功能,可通过分泌肌源性或骨源性因子作用于彼此,这种作用称之为肌骨交互作用(muscle-bone crosstalk)或肌骨通讯(muscle-bone communication)。此外,肌骨系统作为一个整体,亦受到诸多共调节因子的调控[2-6]。近年来肌骨交互作用和肌骨共调节因子在废用性肌骨功能减退中的作用不断被研究证实[7]。从这一新的角度出发,预防和对抗废用性肌骨系统功能减退已成为一个新趋势。因此,本文对废用状态下肌骨形态、交互作用和共调节因子的变化及作用进行总结,并对这一领域主要问题和未来可能的突破方向进行了分析。

一、废用状态下肌骨形态的变化

关于废用性肌萎缩或骨丢失的单独报道及综述已经屡见不鲜[8-10]。本文主要对同时研究废用状态下骨骼肌与骨骼变化的文献进行总结。

人体长期头低位卧床或水平卧床后,骨骼肌肌纤维横截面积减小,骨矿物质含量也出现降低[11-12]。大鼠或小鼠悬尾或后肢制动后,其胫部骨骼肌肌重和骨矿物质密度均明显下降[13-14]。研究表明,小鼠悬尾 1 周时骨骼肌即出现萎缩,骨微观结构则在悬尾 2 周后开始出现退行性变化[15]。大鼠悬尾 2 周时骨骼肌即出现即萎缩,骨矿物质密度则在 4 周后才出现降低[16]。有研究报道,大鼠后肢制动 2 周时肌萎缩程度达到峰值,2 周后趋于稳定[17]。宇航员太空飞行过程中,骨矿物质密度以每个月 0.57%的速度下降[18]。总之,研究发现,废用导致的肌萎缩发生在前,且具有自限性,而骨丢失发生在后,且呈进行性变化。

二、肌源性因子的作用及其在废用状态下的变化

骨骼肌收缩时可分泌多种肌源性因子,近年来发现的鸢尾素(Irisin)是其中一种,它是骨骼肌中纤维连接蛋白Ⅲ型结构域蛋白 5(fibronectin type Ⅲ domain-containing 5,FNDC5)水解后释放到血液中的多肽片段,可通过激活 P38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,P38MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)信号通路促进成骨细胞分化,增加皮质骨重量[19-21]。小鼠悬尾 3 周后,后肢骨骼肌中 FNDC5 的 mRNA 表达水平下调,且其下调可能与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)信号通路的激活程度降低有关[13]。鸢尾素处理可通过促进成骨细胞分化与抗骨细胞凋亡缓解废用性骨丢失[22-23],对悬尾小鼠的废用性骨丢失和肌萎缩均有显著对抗作用[24]。这些研究结果提示鸢尾素对肌骨的生长与维持起正调控作用,可有效对抗废用性肌骨功能减退。

肌肉生长抑制素(Myostatin)以负性调控肌肉生长而得名。研究表明,肌肉生长抑制素可通过促进活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells,NFATC1)活化,刺激破骨细胞生成[25];相反,肌肉生长抑制素基因缺失,小鼠的肌重、骨矿物质含量则均有不同程度增加[26]。大鼠太空飞行或悬尾,以及人体下肢悬吊、制动或头低位卧床等状态下,血浆或后肢骨骼肌中的肌肉生长抑制素 mRNA 和蛋白表达水平均升高[27-29];而其拮抗物卵泡抑素的表达则随失重而减少[30]。提示肌肉生长抑制素对肌骨的生长与维持起负调控作用,且其高表达可能参与了废用性肌萎缩与骨丢失的发生。除上述 2 种外,已知的肌源性因子还包括成纤维样细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2,FGF-2)、白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)、白细胞介素 15(in-

terleukin-15,IL-15)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、卵泡抑素样蛋白 1(follistatin-like protein 1,FSTL-1)和肌肉素(musclin)等,但它们在废用条件下的变化及作用机制还鲜见报道。

三、骨源性因子的作用及其在废用状态下的变化

骨钙素(osteocalcin)是由成骨细胞分泌的非胶原蛋白,给小鼠间歇性注射骨钙素可增加骨骼肌线粒体数目和面积[31]。后肢去负荷状态下,大鼠或小鼠骨骼中骨钙素 mRNA 表达水平均下调[32-33],提示骨钙素对骨骼肌生长与维持起正调控作用。除骨钙素外,已知的骨源性因子还包括成纤维样细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23,FGF-23)、前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)、机械生长因子(mechano growth factor,MGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)等,但它们在废用状态下的变化尚未见报道。

四、肌骨共调节因子的作用及其在废用状态下的变化

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1,IGF-1)不仅参与调控骨骼肌蛋白代谢及再生,还是骨骼纵向生长与骨骼成熟所必需的生长因子[34-35]。多数研究表明,悬尾 2~14 d 大鼠或小鼠血清中 IGF-1 含量及骨骼肌中其 mRNA 表达水平均降低,悬尾 2~4 周大鼠骨骼肌中的 IGF-1 蛋白表达水平亦显著降低[36-39]。也有研究报道,悬尾 2 周小鼠骨骼肌中 IGF-1 的 mRNA 表达水平未出现变化[40]。总之,多数研究认为,废用状态下骨骼肌中 IGF-1 的 mRNA 和蛋白表达水平均下调,且 mRNA表达变化发生在前,蛋白表达变化相对滞后。那么,是否可以通过 IGF-1 过表达来对抗废用引起的骨骼肌萎缩?有早期研究否定了这一设想[40],但近期研究发现,IGF-1 在对抗去负荷导致的骨骼肌损伤、加速骨骼肌修复和再生方面具有潜在作用[41]。早期有研究发现,悬尾 14 d 的大鼠骨骼中 IGF-1 的蛋白和 mRNA 表达均升高,注射 IGF-1 可促进正常组的骨生长,但对悬尾组并无显著影响,提示废用状态下大鼠骨骼中可能出现了 IGF-1 抵抗现象[42]。后期有研究表明,废用状态下,骨骼中整合素 mRNA 表达水平下调,与 IGF-1 受体的相互作用减弱,进而抑制 IGF-1 信号通路的激活,引起 IGF-I 抵抗,导致骨丢失[43]。因此,通过上调整合素的表达,激活 IGF-1 信号通路,改善IGF-1 抵抗,可能成为对抗废用性骨丢失的一个新思路。

糖皮质激素是肾上腺皮质分泌的类固醇激素,过量糖皮质激素可导致肌萎缩与骨丢失[44]。皮质酮是啮齿类动物体内重要的糖皮质激素,大鼠或小鼠血浆或血清中皮质酮水平在悬尾第 1 天升高,之后逐渐恢复至正常水平[45-46]。这种短暂升高的糖皮质激素现象可能是悬尾操作引起机体应激反应所致,随着悬尾时间延长,机体逐渐适应,糖皮质激素水平也随之下降。另有研究表明,后肢去负荷 1 周时大鼠骨骼肌中糖皮质激素受体数量显著增加[47]。新近有研究发现,阻断成骨细胞和骨细胞中糖皮质激素信号传导,可有效缓解悬尾导致的小鼠胫骨皮质骨丢失及骨强度下降[46]。总之,糖皮质激素作为肌骨负性共调节因子,在废用性肌萎缩与骨丢失的发生过程中扮演重要角色,以糖皮质激素为靶点,同步预防和治疗肌骨系统功能减退可能是一个重要突破点。

性激素(包括雄激素和雌激素)不仅通过调节骨骼肌蛋白平衡参与骨骼肌维持,还可通过调节骨代谢平衡参与骨骼维持[48-49]。后肢固定 3 周大鼠血清中的雄激素水平显著降低,且股四头肌中雄激素受体(androgen receptor,AR)结合容量下降[50-51]。AR 敲除会加剧悬尾导致的骨丢失[52]。雄激素及其受体水平的下降可能参与了废用性肌萎缩与骨丢失的发生。此外,Wimalawansa 等[53]报道显示,雄激素处理可有效缓解悬尾导致的肌萎缩与骨丢失;而雌激素处理仅可缓解大鼠悬尾后的骨丢失,对骨骼肌则无显著影响[54]。虽然性激素(尤其是雄激素)作为肌骨共调节因子,在预防和治疗废用性肌骨系统功能减退时可能有一定效果,但在应用过程中务必密切关注其不良反应。

维生素 D 是一种脂溶性维生素,主要通过维持机体钙、磷稳态参与肌骨系统的维持。维生素 D 缺乏不仅引起机体肌骨功能减退,且骨折发生率也明显升高[55-56]。研究表明,悬尾初期大鼠血清中维生素 D 的活性形式 1,25-二羟基维生素 D(1,25-dihydroxyvitamin D,1,25D)水平降低,而后又恢复至正常水平[57]。补充维生素 D 对废用性骨质疏松症并无显著疗效[58],维生素 D 似乎并未参与废用性肌骨功能减退的发生。

废用状态下,正调控肌源性因子鸢尾素下调,负调控肌源性因子肌肉生长抑制素上调;正调控骨源性因子骨钙素下调;正调控肌骨的共调节因子性激素和维生素 D 下调,IGF-1 的变化还尚存争议;负调控肌骨的共调节因子糖皮质激素上调(如图 1 所示)。

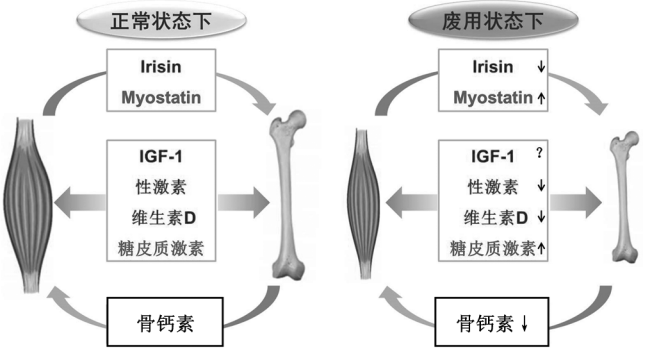

图 1　废用状态下肌源性因子和骨源性因子及肌骨共调节因子的变化

五、总结

肌体废用或机体活动减少不仅会引起肌萎缩,还会诱发骨丢失。肌骨交互作用及共调节因子的改变是废用性肌萎缩与骨丢失相伴发生的重要机制。以肌骨交互作用和共调节因子为重点,研究废用性肌萎缩与骨丢失的发生机制是一个极具潜力的研究方向,将有望为人类废用性肌萎缩与骨丢失的整合治疗开辟全新途径。

参　考　文　献

[1] Bettis T, Kim BJ, Hamrick MW. Impact of muscle atrophy on bone metabolism and bone strength: implications for muscle-bone crosstalk with aging and disuse[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(8): 1713-1720. DOI: 10.1007/s00198-018-4570-1.

[2] Gomarasca M, Banfi G, Lombardi G. Myokines: the endocrine coupling of skeletal muscle and bone [J]. Adv Clin Chem, 2020, 94: 155-218. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.07.010.

[3] 宗博艺,李世昌,孙朋,等.骨骼源性因子对肌骨“Crosstalk”作用机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(1):118-123. DOI:10.3969/j.issn.1006-710.

[4] Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues[J]. Ageing Res Rev,2015,21:55-70. DOI:10.1016/j.arr.2015.03.002.

[5] Li G, Zhang L, Wang D, et al. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis [J]. J Cell Biochem,2019,120(9):14262-14273. DOI:10.1002/jcb.28946.

[6] Das DK, Graham ZA, Cardozo CP. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: recent advances and future perspectives[J]. Acta Physiol,2020,228(2):e13367. DOI:10.1111/apha.13367.

[7] Laurent MR, Dubois V, Claessens F, et al. Muscle-bone interactions: from experimental models to the clinic? A critical update[J]. Mol Cell Endocrinol,2016,432(1):24-46. DOI:10.1016/j.mce.2015.10.017.

[8] Gao Y, Arfat Y, Wang H, et al. Muscle atrophy induced by mechanical unloading: mechanisms and potential countermeasures[J]. Front Physiol,2018,9:235. DOI:10.3389/fphys.2018.00235.

[9] 张扬媚,高云芳.废用性肌萎缩的研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(7):550-553. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.07.022.

[10] Bloomfield SA. Disuse osteopenia [J]. Curr Osteoporos Rep,2010,8(2):91-97. DOI:10.1007/s11914-010-0013-4.

[11] Rittweger J, Frost HM, Schiessl H, et al. Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate: results from the LTBR study[J]. Bone,2005,36(6):1019-1029. DOI:10.1016/j.bone.2004.11.014.

[12] Berg HE, Eiken O, Miklavcic L, et al. Hip, thigh and calf muscle atrophy and bone loss after 5-week bedrest inactivity[J]. Eur J Appl Physiol,2007,99(3):283-289. DOI:10.1007/s00421-006-0346-y.

[13] Kawao N, Moritake A, Tatsumi K, et al. Roles of irisin in the linkage from muscle to bone during mechanical unloading in mice[J]. Calcif Tissue Int,2018,103(1):24-34. DOI:10.1007/s00223-018-0387-3.

[14] Maeda H, Kimmel DB, Raab DM, et al. Musculoskeletal recovery following hindlimb immobilization in adult female rats[J]. Bone,1993,14(2):153-159. DOI:10.1016/8756-3282(93)90242-3.

[15] Lloyd SA, Lang CH, Zhang Y, et al. Interdependence of muscle atrophy and bone loss induced by mechanical unloading [J]. J Bone Miner Res,2014,29(5):1118-1130. DOI:10.1002/jbmr.2113.

[16] Bloomfield SA, Allen MR, Hogan HA, et al. Site- and compartment-specific changes in bone with hindlimb unloading in mature adult rats [J]. Bone,2002,31(1):149-157. DOI:10.1016/s8756-3282(02)00785-8.

[17] Witzmann FA, Kim DH, Fitts RH. Hindlimb immobilization: length-tension and contractile properties of skeletal muscle[J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol,1982,53(2):335-345. DOI:10.1152/jappl.1982.53.2.335.

[18] LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact,2000,1(2):157-160.

[19] Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2015,112(39):12157-12162. DOI:10.1073/pnas.1516622112.

[20] Qiao X, Nie Y, Ma Y, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways [J]. Sci Rep,2016,6:18732. DOI:10.1038/srep18732.

[21] Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro [J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 902186. DOI:10.1155/2014/902186.

[22] Storlino G, Colaianni G, Sanesi L, et al. Irisin prevents disuse-induced osteocyte apoptosis[J]. J Bone Miner Res,2020,35(4):766-775. DOI:10.1002/jbmr.3944.

[23] Chen Z, Zhang Y, Zhao F, et al. Recombinant irisin prevents the reduction of osteoblast differentiation induced by stimulated microgravity through increasing β-catenin expression[J]. Int J Mol Sci,2020,21(4):1259. DOI:10.3390/ijms21041259.

[24] Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice[J]. Sci Rep,2017,7(1):2811. DOI:10.1038/s41598-017-02557-8.

[25] Dankbar B, Fennen M, Brunert D, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice[J]. Nat Med, 2015, 21(9): 1085-1090. DOI:10.1038/nm.3917.

[26] Hamrick MW, McPherron AC, Lovejoy CO. Bone mineral content and density in the humerus of adult myostatin-deficient mice[J]. Calcif Tissue Int,2002,71(1):63-68. DOI:10.1007/s00223-001-1109-8.

[27] Lalani R, Bhasin S, Byhower F, et al. Myostatin and insulin-like growth factor-Ⅰ and -Ⅱ expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space shuttle flight[J]. J Endocrinol,2000,167(3):417-428. DOI:10.1677/joe.0.1670417.

[28] Wehling M, Cai B, Tidball JG. Modulation of myostatin expression during modified muscle use[J]. FASEB J,2000,14(1):103-110. DOI:10.1096/fasebj.14.1.103.

[29] Wall BT, Dirks ML, Snijders T, et al. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse[J]. Acta Physiol,2014,210(3):600-611. DOI:10.1111/apha.12190.

[30] Kawao N, Morita H, Obata K, et al. Role of follistatin in muscle and bone alterations induced by gravity change in mice[J]. J Cell Physiol,2018,233(2):1191-1201. DOI:10.1002/jcp.25986.

[31] Ferron M, McKee MD, Levine RL, et al. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice[J]. Bone,2012,50(2):568-575. DOI:10.1016/j.bone.2011.04.017.

[32] Qian X, Zhang C, Chen G, et al. Effects of BMP-2 and FGF2 on the osteogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hind-limb-unloaded rats[J]. Cell Biochem Biophys,2014,70(2):1127-1136. DOI:10.1007/s12013-014-0032-3.

[33] Shuang F, Sun Y, Yang HH, et al. Destrin deletion enhances the bone loss in hindlimb suspended mice [J]. Eur J Appl Physiol,2013,113(2):403-410. DOI:10.1007/s00421-012-2451-4.

[34] Philippou A, Maridaki M, Halapas A, et al. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology[J]. In Vivo,2007,21(1):45-54. DOI:10.1089/hum.2006.128.

[35] Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporsosis[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 235060. DOI: 10.1155/2014/235060.

[36] Awede B, Thissen J, Gailly P, et al. Regulation of IGF-I, IGFBP-4 and IGFBP-5 gene expression by loading in mouse skeletal muscle[J]. FEBS Lett,1999,461(3):263-267. DOI:10.1016/S0014-5793(99)01469-6.

[37] Hanson AM, Harrison BC, Young MH, et al. Longitudinal characterization of functional, morphologic, and biochemical adaptations in mouse skeletal muscle with hindlimb suspension[J]. Muscle Nerve, 2013,48(3):393-402. DOI:10.1002/mus.23753.

[38] Han B, Zhu MJ, Ma C, et al. Rat hindlimb unloading down-regulates insulin like growth factor-1 signaling and AMP-activated protein kinase, and leads to severe atrophy of the soleus muscle[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2007, 32(6): 1115-1123. DOI: 10.1139/H07-102.

[39] Lawler JM, Kwak HB, Kim JH, et al. Biphasic stress response in the soleus during reloading after hind limb unloading[J]. Med Sci Sports Exerc, 2012, 44 (4): 600-609. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31823ab37a.

[40] Criswell DS, Booth FW, DeMayo F, et al. Overexpression of IGF-I in skeletal muscle of transgenic mice does not prevent unloading-induced atrophy[J]. Am J Physiol, 1998, 275(3 Pt 1):E373-379. DOI:10.1152/ajpendo.1998.275.3.e373.

[41] Ye F, Mathur S, Liu M, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 attenuates skeletal muscle damage and accelerates muscle regeneration and functional recovery after disuse[J]. Exp Physiol, 2013, 98(5):1038-1052. DOI:10.1113/expphysiol.2012.070722.

[42] Bikle DD, Harris J, Halloran BP, et al. Skeletal unloading induces resistance to insulin-like growth factor I[J]. J Bone Miner Res, 1994, 9(11):1789-1796. DOI:10.1016/s8756-3282(03)00088-7.

[43] Sakata T, Wang Y, Halloran BP, et al. Skeletal unloading induces resistance to insulin-like growth factor-I (IGF-I) by inhibiting activation of the IGF-I signaling pathways[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(3): 436-446. DOI:10.1359/JBMR.0301241.

[44] Sato AY, Peacock M, Bellido T. Glucocorticoid excess in bone and muscle[J]. Clin Rev Bone Miner Metab, 2018, 16(1):33-47. DOI: 10.1007/s12018-018-9242-3.

[45] Ortiz RM, Wang TJ, Wade CE. Influence of centrifugation and hindlimb suspension on testosterone and corticosterone excretion in rats [J]. Aviat Space Environ Med, 1999, 70(5): 499-504. DOI: 10.1016/S0003-4878(99)00024-1.

[46] Yang J, Li J, Cui X, et al. Blocking glucocorticoid signaling in osteoblasts and osteocytes prevents mechanical unloading-induced cortical bone loss[J]. Bone, 2020, 130: 115108. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115108.

[47] DuBois DC, Almon RR. Disuse atrophy of skeletal muscle is associated with an increase in number of glucocorticoid receptors[J]. Endocrinology, 1980, 107(5): 1649-1651. DOI:10.1210/endo-107-5-1649.

[48] Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 191: 105375. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.105375.

[49] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology[J]. Physiol Rev, 2017, 97 (1): 135-187. DOI:10.1152/physrev.00033.2015.

[50] 刘颖,陆一帆,杨少锋.运动对大鼠骨骼肌废用性萎缩的恢复及血清雄激素水平的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2001,23(3):133-136. DOI:10.3760/j:issn:0254-1424.2001.03.001.

[51] 刘颖,陆一帆.运动对制动大鼠骨骼肌中雄激素受体的影响[J].中国康复医学杂志,2001,16(4):201-204. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2001.04.003.

[52] Saita Y, Nakamura T, Mizoguchi F, et al. Combinatory effects of androgen receptor deficiency and hind limb unloading on bone[J]. Horm Metab Res, 2009, 41(11):822-828. DOI:10.1055/s-0029-1231056.

[53] Wimalawansa SM, Chapa MT, Wei JN, et al. Reversal of weightlessness-induced musculoskeletal losses with androgens: quantification by MRI[J]. J Appl Physiol, 1999, 86(6): 1841-1846. DOI: 10.1152/jappl.1999.86.6.1841.

[54] Kawano S, Kanda K, Ohmori S, et al. Effect of estrogen on the development of disuse atrophy of bone and muscle induced by tail-supension in rats[J]. Environ Med, 1997, 41(2):89-92.

[55] Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 410:3-10. DOI:10.1016/j.mce.2015.03.020.

[56] Gunton JE, Girgis CM, Baldock PA, et al. Bone muscle interactions and vitamin D[J]. Bone, 2015, 80:89-94. DOI:10.1016/j.bone.2015.02.029.

[57] Halloran BP, Bikle DD, Wronski TJ, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the inhibition of bone formation induced by skeletal unloading[J]. Endocrinology, 1986, 118(3): 948-954. DOI: 10.1210/endo-118-3-948.

[58] Schneider VS, McDonald J. Skeletal calcium homeostasis and countermeasures to prevent disuse osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 1984, 36 (Suppl 1):S151-S144. DOI:10.1007/BF02406149.

(修回日期:2022-03-02)
(本文编辑:汪　玲)