

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.10.001  
文章编号: 1005-8982 (2022) 10-0001-06

专家述评

## 脂联素在衰老和损伤中成骨作用的研究进展 及主要困惑探讨\*

龚燕平

(解放军总医院第二医学中心 内分泌科, 北京 100853)

**摘要:** 脂肪因子脂联素与骨代谢关系密切, 并进行了大量的细胞、模型动物及人群的调查研究。虽然许多研究证实了脂联素对成骨的正向调节作用, 但是研究结果不完全一致。目前仍未能完全了解脂联素信号通路在年龄、疾病及骨修复中的重要性。该述评探讨了脂联素对成骨作用的初步研究结论, 脂联素不同异构体、不同受体的可能作用通路, 以及老年人群的脂联素生物学改变。探究脂联素对骨骼生物学的调控作用有助于药物开发和非药物(生活方式)干预方式的研究。针对脂联素信号进行干预, 可能有助于维护衰老过程中的骨健康和损伤后的骨骼修复。

**关键词:** 脂联素; 脂联素受体; 成骨; 衰老; 损伤

**中图分类号:** R580

**文献标识码:** A

## Research progress and related issues on the roles of adiponectin in osteogenesis in the setting of aging and injury\*

Yan-ping Gong

(Department of Endocrinology, The Second Medical Center, People's Liberation Army General Hospital, Beijing, 100853, China)

**Abstract:** Adiponectin is considered to be closely related to bone metabolism and has been extensively investigated in cell and animal models as well as population-based studies. Though a multitude of studies supported the positive role of adiponectin in regulating osteogenesis, these findings are not completely consistent. The roles of adiponectin signaling in aging, diseases and bone regeneration have not been fully unraveled. In this review, we discussed the preliminary results of current studies on the role of adiponectin in osteogenesis, possible pathways of different isomers and receptors of adiponectin, and biological changes of adiponectin in the elderly. Understanding the role of adiponectin in modulating skeletal biology is the key to developing both pharmacological and non-pharmacological (lifestyle) interventions that target adiponectin signaling, which may help keep the bones healthy during aging and facilitate bone repair after injury.

**Keywords:** adiponectin; adiponectin receptor; osteogenesis; aging; injury

我国正逐渐进入老龄化社会, 预计到2050年, 我国老年人口将接近3.8亿, 占总人口的27.9%<sup>[1]</sup>。骨折是老年人群常见且危害最大的并发症。骨折

使患者活动受限、生活不能自理, 增加肺部感染、压疮发生率, 不仅严重影响患者生命质量、增加病死率, 而且给个人、家庭和社会带来沉重的经济负担。

收稿日期: 2022-03-21

\* 基金项目: 国家骨科与运动康复临床医学研究中心创新基金(No: 2021-NCRC-CXJJ-PY-08); 军队医学科技青年培育计划(No: 20QNPY103); 解放军总医院大数据课题(No: 2018MBD-029)

因此,有效促进骨折愈合,降低相关并发症的发生具有重要意义。目前促进骨折愈合的各种生物制剂、无机质及药物价格昂贵,且真正能应用于临床的很少。老年人骨髓脂肪化是其骨质量下降的原因之一,因此脂肪因子脂联素与成骨作用的关系成为目前研究热点。

## 1 脂联素成骨作用的研究结果不一致,可能与受体后通路不同有关

脂联素是血浆中最常见的脂肪细胞因子之一,是唯一与脂肪含量呈负相关的脂肪因子。全长脂联素蛋白(244个氨基酸)可以被切割成更小的活性成分<sup>[2-3]</sup>,这些活性成分以球状结构域或不同分子量的形式存在于循环中。既往进行了大量脂联素与糖尿病、心血管疾病、胰岛素抵抗、肝脏代谢、氧化应激、抗炎等关系的研究,并证实其在代谢和抗炎方面具有重要作用<sup>[4-10]</sup>。近年来研究发现,骨骼肌<sup>[11]</sup>、骨细胞<sup>[12-13]</sup>和淋巴细胞<sup>[14]</sup>也能产生脂联素。骨髓脂肪组织(bone marrow adipose tissue, BMAT)、白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)内的脂肪细胞能产生所有脂联素异构体<sup>[15]</sup>。每种脂肪组织对骨骼中脂联素水平的贡献尚不清楚,其可能随着年龄和疾病发生相应改变。有研究显示,人类 BMAT 与血清总脂联素水平呈正相关<sup>[16]</sup>。

后续研究证实,成骨细胞和破骨细胞中有脂联素受体 1(adiponectin receptor 1, AdipoR1)和脂联素受体 2(adiponectin receptor 2, AdipoR2)的表达,并验证了脂联素在骨骼中存在调节作用<sup>[17-19]</sup>。LENCHIK 等<sup>[20]</sup>在研究脂肪量和骨密度的关系时,首次提出了脂联素与骨骼呈正相关。然而,脂联素对骨形成和骨转换影响的报道却并不一致。各种体外细胞实验证实,脂联素有正向调节成骨、改善骨密度的作用,即随着成骨细胞分化和活性的增加,破骨细胞生成水平降低<sup>[17-27]</sup>。但在多个基因删除/修改脂联素的小鼠模型实验、人群横断面及 RCT 研究中并不能验证脂联素的骨骼效应<sup>[28-32]</sup>(见表 1)。

脂联素成骨作用的争议限制了药物临床转化,主要原因是全身应用效果欠佳,但其特异作用于骨或骨细胞的效果相对肯定。有研究认为,脂联素对骨骼的局部作用可能存在与中枢神经系统作用相反的效果<sup>[23-25]</sup>。还有研究认为,脂联素多样性可能

是来自其与 AdipoR1、AdipoR2 结合的不同,以及结合后激活的通路不同。脂联素信号通路的复杂性常涉及多个直接和间接的受体后机制。因此进一步探索脂联素信号通路,以充分了解促进或抑制脂联素在骨骼调节中的作用是非常必要的<sup>[26-30]</sup>。

## 2 脂联素对成骨细胞分化和迁移的作用机制研究

AdipoR1 和 AdipoR2 在小鼠成骨细胞、人骨细胞前体骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSC)<sup>[33-34]</sup>和破骨细胞前体人类外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中均有表达。而在所有细胞中,AdipoR1 的表达量均明显高于 AdipoR2(可达 100 倍)。在多数情况下,AdipoR2 甚至低到不能被检测到,比如在 MC3T3 小鼠骨细胞前体细胞、健康人类胫骨成骨细胞中均未发现脂联素受体<sup>[35]</sup>。此外,AdipoR1 对脂联素的球状域有较高亲和力,而 AdipoR2 则对所有脂联素具有中等亲和力。因此在同一细胞内与不同蛋白受体结合也很可能产生不同的细胞反应。骨骼 AdipoR2 低表达说明骨组织可能主要受球形脂联素影响。

脂联素通过 AdipoR1 影响多个通路,包括单磷酸腺苷活化的蛋白激酶(protein kinase, AMPK)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B, PI3K/PKB)、丝裂原激活蛋白激酶(p38 Mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  共激活物-1 $\alpha$ (Peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )、信号转导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等(见图 1)。脂联素可增加成骨细胞骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的表达。雌激素受体(estrogen receptor, ER $\alpha$ )倾向于激活脂联素受体信号,触发 MAPK 通路,ER $\alpha$  和特异蛋白 1(specific protein 1, SP1)磷酸化,导致下流信号改变。笔者前期研究也表明,局部应用脂联素可通过旁分泌作用增加 AdipoR1 数量,上调骨形成蛋白-2(bone morphogenetic protein, BMP-2),促进骨折修复<sup>[12]</sup>。大多数体外骨细胞模型研究结果表明,骨肉瘤细胞系 AdipoR1 表达升高可调节骨细胞分化,但在小鼠成

表 1 脂联素成骨作用的不同研究结果

模型	脂联素类型	结果	参考文献
阳性结果			
OVX 脂联素 KO 小鼠	NA	通过增加 KO 小鼠 OPG/RANKL 比值, 预防 OVX 诱导的骨丢失	ZHOU 等 <sup>[17]</sup> ZHANG 等 <sup>[18]</sup>
脂联素 KO 小鼠	NA	KO 小鼠具有更好的骨微结构和强度参数	MADDEL 等 <sup>[19]</sup>
AAV 介导的脂联素系统性过度表达	全长脂联素	Tg 小鼠成骨细胞分化增加, 骨吸收减少, 骨量增加	OSHIMA 等 <sup>[21]</sup>
肝特异性(血清淀粉样蛋白组分启动子下游) 过表达脂联素	全长脂联素	增加 Tg 小鼠骨密度	MITSUI 等 <sup>[22]</sup>
AAV 介导的脂联素在骨折部位过表达	全长人脂联素	Tg 小鼠骨痂成骨基因表达的增加和骨微结构参数的改善	吕雪等 <sup>[23]</sup>
老龄小鼠过表达 AdipoR1	猪 AdipoR1	与 WT 相比, 公鼠和雌鼠的骨密度更高	LIN 等 <sup>[24]</sup>
重组脂联素局部间歇给药至牵张部位(兔)	合成人脂联素	增加脂联素处理动物的骨再生	JIANG 等 <sup>[25]</sup>
脂联素复合支架植入骨折部位	球形脂联素	增加骨再生	WU 等 <sup>[26]</sup>
绝经后低骨量模型	球形脂联素	球形脂联素治疗动物, 通过骨生成和抑制骨吸收恢复骨质减少	CHINA 等 <sup>[27]</sup>
阴性结果			
雌性脂联素 KO 小鼠	NA	KO 小鼠的骨密度下降	HAUGEN 等 <sup>[28]</sup>
脂联素 KO 小鼠骨髓细胞	NA	细胞矿化能力下降	SHINODA 等 <sup>[29]</sup>
循环脂联素增高的 Tg 小鼠	无胶原结构域的鼠脂联素	Tg 组部分小鼠骨密度降低, 股骨颈和腰椎生物力学强度降低	EALEY 等 <sup>[30]</sup>
脂肪细胞特异性(aP2 增强子/启动子)脂联素的过度表达	无胶原结构域的鼠脂联素	胫骨长度和骨量减少	ABBOTT 等 <sup>[31]</sup>
脂联素 KO 小鼠移植骨	NA	KO 小鼠骨外植体生长减少, 表明骨小梁体积减小, 可能是由于破骨细胞数量和骨外植体吸收增加。	TU 等 <sup>[32]</sup>

注: 卵巢切除术(Ovariectomy, OVX); 敲除(knock-out, KO); 骨保护素(Osteoprotegerin, OPG); 核因子- $\kappa$ B 受体活化素配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL); 腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV); 转基因小鼠(transgenic mice, Tg); 野生型小鼠(wild type, WT)。

骨细胞系(MC3T3)中并未发现相应的反应<sup>[12,34]</sup>。在小鼠胚胎成纤维细胞(C3H10T1/2)中, siRNA 抑制 AdipoR1 的表达, 并显著降低了脂联素诱导的体外成骨细胞分化<sup>[36]</sup>。在 5 周龄的脂联素 KO 鼠中, BMSCs 转化成骨细胞的相关基因表达降低, 例如促进溶酶体特异性组蛋白去甲基化基因(*KDM4B*、*KDM6B*)、过氧化物酶体增生剂激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )基因, 从而使 BMSCs 的分化由成骨转化为成脂<sup>[37]</sup>。

高水平的 CXCL12 能够吸引表达 CXCR4 的细胞迁移。系统性球状脂联素输注提高了血清 CXCL12 水平, 促进 nestin+BMSC 从骨髓进入外周血。生物活性脂质-鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)也可影响成骨细胞和破骨细胞前体迁移<sup>[38-39]</sup>。S1P 通过鞘氨醇激酶磷酸化鞘氨醇在细胞内合成,

在脂联素过表达的转基因小鼠中可以观察到循环 S1P 升高。然而目前关于脂联素对 S1P 调控迁移的机制知之甚少。

### 3 脂联素在老年人中的作用与年轻人不同

老年人群的脂联素研究结果与青年人不一致。在 56 周龄 AdipoR1 过表达的转基因小鼠中, 可以观察到骨密度(bone mineral density, BMD)更高, 以及抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (tartrate resistant acid phosphatase, Trap5b) 阳性破骨细胞数减少, 但在 8 周龄或 32 周龄的幼龄鼠中却没有观察到<sup>[40]</sup>。KAJIMURA 等<sup>[41]</sup>的研究表明, 6 周龄脂联素敲除小鼠的骨量和成骨细胞数量增加, 表明脂联素能抑制幼龄小鼠骨量积累; 然而在 12 周龄脂联素敲除小鼠骨中, 成骨细胞分化标志物 runt 相关转录因子(runt-

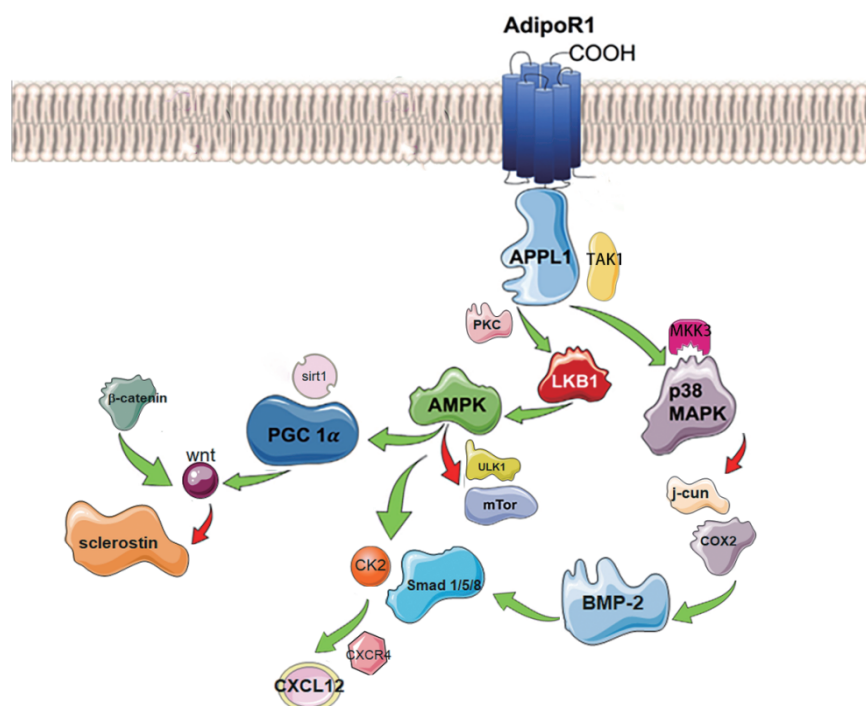


图1 AdipoR1受体后通路图

related transcription factor-2, runx2)和锌指转录因子的基因表达并没有明显变化,脂联素不能再继续限制骨形成。同样地,AdipoR1缺乏的30周龄小鼠骨小梁体积、厚度、数量和间距减少,同时成骨细胞数量减少;而在4周龄幼鼠中AdipoR1的缺失未影响骨细胞数量。有研究者认为,脂联素信号通路通过AdipoR1维持成骨细胞的生存和活性至关重要,并且随着年龄增长也能调节破骨细胞的凋亡,而成骨与破骨之间的平衡影响着骨量变化<sup>[42]</sup>。

#### 4 目前脂联素成骨作用研究的主要困惑

目前对脂联素的研究仍存在许多问题,在许多领域有待进一步证实。①研究主要集中在血浆脂联素水平与骨的关系,对骨局部组织的研究相对较少;②鲜有研究对细胞的矿化能力与脂联素的关系进行评估;③体外细胞研究中有很多未去除培养液中血浆和蛋白的影响;④脂联素T钙黏蛋白(T-cadherin)受体潜在信号机制还未得到充分研究;⑤仍需要充分了解这些相互作用及其功能后果,以及脂联素调控成骨细胞和破骨细胞迁移的其他潜在分子机制;⑥所有研究几乎集中在青少年或成人,而探讨脂联素在胎儿和新生儿骨骼发育中作用的研究非常有限;⑦脂联素在老龄化中的作用仍有

待进一步探索;⑧AdipoR1敲除的模型研究相对较少,明确定位骨敲除的小鼠模型更少。AdipoR1受体后作用在全身和局部应用中存在哪些差异,从而导致作用的差异,目前并不明确;⑨对脂联素的人群研究,仍需要更详细的纵向研究,混杂因素如BMI等需要仔细匹配,以充分了解循环脂联素水平与不同年龄组骨密度和骨折率的相互作用。

#### 5 总结

既往研究中脂联素作用效果不明确是限制脂联素临床应用转化的主要原因。探究脂联素对骨骼生物学的调控作用有助于药物开发和非药物(生活方式)干预方式的研究。针对脂联素信号进行干预,可能有助于维护衰老过程中的骨健康和损伤后的骨骼修复。对脂联素骨骼作用的研究,在破除脂联素临床应用困境的同时,也为骨折愈合的治疗提供了新的思路和方向。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 庞国防,胡才友,杨泽. 中国人口老龄化趋势与对策[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(1): 3-5.
- [2] KUPPUSAMY P, ILAVENIL S, HWANG I H, et al. Ferulic acid stimulates adipocyte-specific secretory proteins to regulate adipose homeostasis in 3T3-L1 adipocytes[J]. Molecules, 2021,

- 26(7): 1984.
- [3] ZHANG T T, CHEN Y Z, CAI J R, et al. SOCS2 inhibits mitochondrial fatty acid oxidation via suppressing LepR/JAK2/AMPK signaling pathway in mouse adipocytes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3742542.
- [4] LEE J Y, YANG J W, HAN B G, et al. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(3): 480-491.
- [5] ZHAO S, KUSMINSKI C M, SCHERER P E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders[J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): 136-149.
- [6] LI X, ZHANG D, VATNER D F, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(51): 32584-32593.
- [7] MAVILIA M G, WU G Y. Liver and serum adiponectin levels in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Dig Dis*, 2021, 22(4): 214-221.
- [8] GRADINARU D, MARGINA D, BORSA C, et al. Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(4): 621-629.
- [9] YANAI H, YOSHIDA H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1190.
- [10] CHOI H M, DOSS H M, KIM K S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1219.
- [11] MARTINEZ-HUENCHULLAN S F, TAM C S, BAN L A, et al. Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise[J]. *Metabolism*, 2020, 102: 154008.
- [12] LEWIS J W, EDWARDS J R, NAYLOR A J, et al. Adiponectin signalling in bone homeostasis, with age and in disease[J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 1-10.
- [13] LIU H H, LIU S B, JI H Z, et al. An adiponectin receptor agonist promote osteogenesis via regulating bone-fat balance[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(6): e13035.
- [14] CRAWFORD L J A, PEAKE R, PRICE S, et al. Adiponectin is produced by lymphocytes and is a negative regulator of granulopoiesis[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(4): 807-811.
- [15] CAWTHORN W P, SCHELLER E L, LEARMAN B S, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(2): 368-375.
- [16] LITTLE-LETSINGER S E, PAGNOTTI G M, MCGRATH C, et al. Exercise and diet: uncovering prospective mediators of skeletal fragility in bone and marrow adipose tissue[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(6): 774-789.
- [17] ZHOU Y H, XIE Q. Total glycosides from *Eucommia ulmoides* seed promoted osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells and bone formation in ovariectomized rats through regulating Notch signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 660.
- [18] ZHANG H Q, WANG L J, LIU S H, et al. Adiponectin regulates bone mass in AIS osteopenia via RANKL/OPG and IL-6 pathway[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 64.
- [19] MADEL M B, FU H, PIERROZ D D, et al. Lack of adiponectin drives hyperosteoclastogenesis in lipotrophic mice[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 627153.
- [20] LENCHIK L, REGISTER T C, HSU F C, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat[J]. *Bone*, 2003, 33(4): 646-651.
- [21] OSHIMA K, NAMPEI A, MATSUDA M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(2): 520-526.
- [22] MITSUI Y, GOTOH M, FUKUSHIMA N, et al. Hyperadiponectinemia enhances bone formation in mice[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 18.
- [23] 吕雪, 柳娜, 杜文, 等. 局部应用脂联素基因重组腺病毒对骨缺损修复的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(4): 361-365.
- [24] LIN Y Y, CHEN C Y, DING S T. Adiponectin receptor 1 resists the decline of serum osteocalcin and GPRC6A expression in ovariectomized mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189063.
- [25] JIANG X W, SONG D H, YE B, et al. Effect of intermittent administration of adiponectin on bone regeneration following mandibular osteodistracton in rabbits[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(7): 1081-1085.
- [26] WU H H, GUO Y, PU Y F, et al. Adiponectin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation and promotes osteogenesis in hPDLs[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(3): BSR20192668.
- [27] CHINA S P, PAL S, CHATTOPADHYAY S, et al. Globular adiponectin reverses osteo-sarcopenia and altered body composition in ovariectomized rats[J]. *Bone*, 2017, 105: 75-86.
- [28] HAUGEN S, HE J Y, SUNDARESAN A, et al. Adiponectin reduces bone stiffness: verified in a three-dimensional artificial human bone model *in vitro*[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 236.
- [29] SHINODA Y, YAMAGUCHI M, OGATA N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(1): 196-208.
- [30] EALEY K N, KALUDJEROVIC J, ARCHER M C, et al. Adiponectin is a negative regulator of bone mineral and bone strength in growing mice, *Exp. Biol. Med*, 2008, 233: 1546.
- [31] ABBOTT M J, ROTH T M, HO L, et al. Negative skeletal effects of locally produced adiponectin[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134290.
- [32] TU Q S, ZHANG J, DONG L Q, et al. Adiponectin inhibits osteoclastogenesis and bone resorption via APPL1-mediated suppression of Akt1[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(14): 12542-12553.
- [33] PU Y F, WANG M K, HONG Y Y, et al. Adiponectin promotes human jaw bone marrow mesenchymal stem cell chemotaxis via CXCL1 and CXCL8[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(7): 1411-

- 1419.
- [34] PACHECO-PANTOJA E L, FRASER W D, WILSON P J, et al. Differential effects of adiponectin in osteoblast-like cells[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2014, 34(5): 351-360.
- [35] BOZEC A, BAKIRI L, JIMENEZ M, et al. Osteoblast-specific expression of Fra-2/AP-1 controls adiponectin and osteocalcin expression and affects metabolism[J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt23): 5432-5440.
- [36] LEE H W, KIM S Y, KIM A Y, et al. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells[J]. Stem Cells, 2009, 27(9): 2254-2262.
- [37] CHEN P, HU B, XIE L Q, et al. Scara3 regulates bone marrow mesenchymal stem cell fate switch between osteoblasts and adipocytes by promoting Foxo1[J]. Cell Prolif, 2021, 54(8): e13095.
- [38] MICHAUD J, IM D S, HLA T. Inhibitory role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in macrophage recruitment during inflammation[J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1475-1483.
- [39] MESHCHERYAKOVA A, MECHTCHERIAKOVA D, PIETSCHMANN P. Sphingosine 1-phosphate signaling in bone remodeling: multifaceted roles and therapeutic potential[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(7): 725-737.
- [40] YONG J W, von BREMEN J, RUIZ-HEILAND G, et al. Adiponectin as well as compressive forces regulate *in vitro*  $\beta$ -catenin expression on cementoblasts via mitogen-activated protein kinase signaling activation[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 645005.
- [41] KAJIMURA, D, LEE H W, RILEY K J, et al. Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through foxo1[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(2): 225-237.
- [42] ANON. Bone research society, annual meeting 2017 proceedings[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2018, 18(1): 108-151.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 龚燕平. 脂联素在衰老和损伤中成骨作用的研究进展及主要困惑探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 1-6.

**Cite this article as:** GONG Y P. Research progress and related issues on the roles of adiponectin in osteogenesis in the setting of aging and injury[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(10): 1-6.