

综述

骨组织稳态内感知调节机制的研究进展

Progress in the mechanism of interoceptive regulation of skeletal tissue homeostasis

何沙潼, 徐增, 袁文, 陈华江

(海军军医大学第二附属医院骨科颈椎外科病区 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2024.06.14

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2024)-06-0658-06

神经系统可以感知骨骼组织的信号并做出反应,这一过程称为骨骼的内感知。内感知对于骨骼组织的稳态具有重要作用。感觉神经广泛分布于骨骼组织,将内感知信号传递到中枢神经系统(central nervous system, CNS)。下丘脑位于 CNS,通过自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)神经肽的释放和神经内分泌机制,在处理骨骼内感知信号和调节骨稳态中发挥关键作用。骨组织稳态的内感知调节是骨骼研究的一个新兴领域,笔者就内感知如何调节骨组织稳态以及内感知与骨骼疾病的关系及潜在的治疗策略进行综述。

1 内感知的概念

大脑通过视觉、听觉、味觉、触觉、压力和温度等各种感觉接收外部环境信息,这种感知和反应被称为外感知,它对人体的反射和适应行为至关重要^[1]。而内感知是指通过 CNS 与外周器官之间的沟通和整合,对机体内部的能量稳态、血压、肠道运动、骨密度等生理代谢状态的感知和调节^[2,3]。内感知和外感知信号都由大脑处理和整合,以应对外部和内部环境的不断变化^[4]。

1.1 内感知的上行和下行通路

内感知的上行(或传入)通路分为两类,它们将内感

知信号从外周传递到 CNS。第一类由背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)中的体感神经元组成,并通过背角投射到大脑,主要传递温度、疼痛和组织损伤相关信号等^[5],骨骼、皮肤和肌肉常通过此途径向大脑传递内感知信号^[6,7]。此外,体感神经元在功能上可分为外感知和内感知两种类型,前者由对外部伤害作出反应的反射性防御神经元组成,而后者由对体内损伤作出反应的神经元组成^[8]。第二类包括大脑和迷走神经通路中的感觉神经节,如颈静脉神经节,发出轴突到达脑干并传递内脏信号^[9]。迷走神经上行通路介导机械和化学信号,是内脏器官的主要上行通路^[9]。

内感知的下行(或传出)通路将信号从大脑传递到靶器官,维持机体的内环境稳态^[10]。ANS 由交感神经系统(sympathetic nervous systems, SNS)和副交感神经系统(parasympathetic nervous systems, PSNS)组成。下丘脑来源的下行内感知通路可以直接到达交感神经节前神经元,这些神经元分布在从第一胸段到第二腰段的脊髓中外侧核(intermediolateral nucleus, IML),椎旁交感神经节、椎前交感神经节和肾上腺髓质中的嗜铬细胞都接收来自 IML 交感神经节前神经元的投射。嗜铬细胞通过分泌神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)调节血管的收缩和舒张,维持外周器官的内环境稳态。

1.2 骨骼内感知

骨骼系统为日常活动提供机械支持,并保护大脑和脊髓等重要器官,同时还为矿物质储存和造血功能提供了一个稳定的内部环境。此外,骨骼还作为一种内分泌器官,通过与其他组织和器官相互作用,调节矿物质、葡萄糖和

第一作者简介:男(1998-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(021)82886806 E-mail:shatonghespine@163.com

通讯作者:陈华江 E-mail:spine_czchenhj@163.com;袁文 E-mail:spine_yuanwen@163.com

protects endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via activating Nrf-2 signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(6): 2275-2292.

61. Zhang J, He L, Li Q, et al. EGR1 knockdown confers protection against ferroptosis and ameliorates intervertebral disc cartilage degeneration by inactivating the MAP3K14/NF- κ B axis[J]. Genomics, 2023, 115(5): 110683.

62. Zhu J, Sun R, Sun K, et al. The deubiquitinase USP11 ameliorates intervertebral disc degeneration by regulating oxidative stress-induced ferroptosis via deubiquitinating and stabilizing Sirt3[J]. Redox Biol, 2023, 62: 102707.

(收稿日期:2023-10-28 末次修回日期:2023-12-31)

(本文编辑 彭向峰)

脂肪酸的代谢^[11]。虽然 CNS 在骨骼调节中的作用已经确立了几十年,但是骨组织稳态和修复的内感知调节仍是骨骼研究的一个新兴领域^[12-14]。骨骼内感知可描述为骨骼感觉神经感知骨稳态,并将骨骼信号通过感觉神经、DRG、脊髓浅表背角传递到 CNS(特别是下丘脑),CNS 作为执行器整合和解释这些信号,然后通过下行自主神经和神经内分泌调节来传递中枢信号,调节骨骼反应,维持骨稳态的过程(图 1)^[6,7,15]。

2 感觉神经系统对骨稳态的调节

有研究^[12]表明,骨组织中广泛分布着感觉和交感神经纤维,骨骼感觉神经缺失的小鼠表现出骨量下降的表型。先天性无痛症(congenital insensitivity to pain,CIP)是一种极其罕见的遗传性疾病,患者因为遗传缺陷导致感觉功能障碍或丧失而无法感受到痛觉^[16,17],这种疾病的骨科表现包括骨折诊断延迟、骨不连和 Charcot 关节病等,而 Charcot 关节病患者的常见特征是严重的骨质流失和较高的骨折发生率,提示感觉神经系统对骨量的维持具有重要作用^[18]。

2.1 骨骼的感觉神经分布

感觉神经从脊髓的背根神经延伸,分布于全身的各

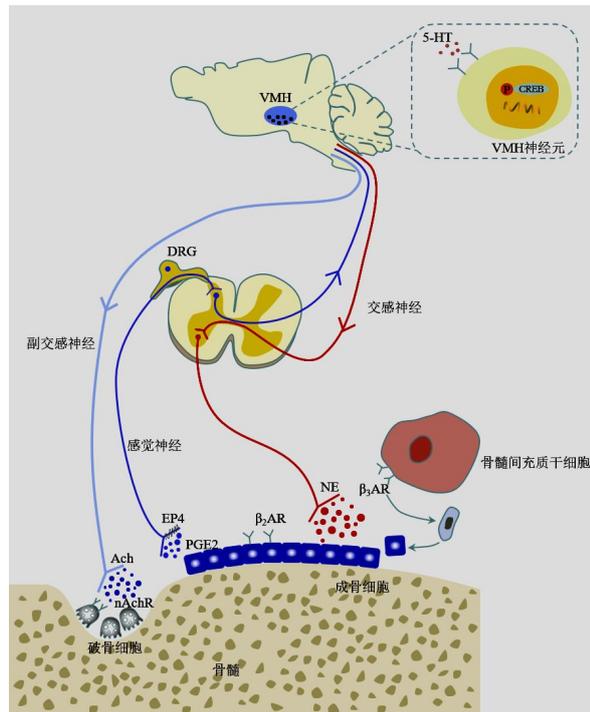


图 1 骨组织稳态的内感知调节机制示意 成骨细胞(OBs)分泌的 PGE2 激活感觉神经中的 EP4 作为骨骼内感知的上行通路;通过下丘脑腹内侧核 (VMH) 的 PGE2/EP4 内感知上行通路激活 CREB 信号可下调交感神经的活动;交感肾上腺素能神经纤维释放 NE,它通过 β_2 AR 影响 OBs 和骨细胞,抑制骨形成;NE 还可以抑制 β_3 AR 刺激的 BMSCs 向骨形成和成骨的迁移。胆碱能神经纤维分泌 ACh,ACh 主要作用于 OBs,促进骨量积累。

种组织,包括皮肤、骨骼、关节、肌腱和肌肉。在骨骼中,感觉神经纤维分布于骨髓和骨膜以及对机械刺激敏感的皮质和骨小梁结构中的血管,矿化骨中很少发现感觉神经纤维^[9]。感觉神经纤维负责检测疼痛感觉,通常与创伤、骨折、骨恶性肿瘤以及成骨不全等潜在的基因疾病有关。可按受体和通道将感觉神经进行分类,如 toll 样受体、酪氨酸激酶受体、瞬时受体电位离子通道和机械敏感电压通道,这些受体和通道启动细胞内信号转导和神经肽的释放。神经生长因子(nerve growth factor,NGF)与软骨内成骨中的原发性 and 继发性骨化密切相关^[20]。

2.2 前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)对骨稳态的调节

PGE2 来源于花生四烯酸,是一种多功能分子,主要介导炎症反应,促进痛觉感受器敏化和血管舒张,并受环氧酶-1 (cyclooxygenase-1,COX-1) 和环氧酶-2 (cyclooxygenase-2,COX-2)的调节。PGE2 通过激活感觉神经上的前列腺素 E 受体 4 (prostaglandin E receptor 4,EP4)来调节骨稳态,在骨的合成代谢中发挥重要作用^[21]。研究^[12]表明,敲除成骨细胞(osteoblasts,OBs)中的 EP4 对骨密度没有明显影响,这表明 PGE2 不会通过 OBs 直接促进骨形成;而在小鼠的感觉神经上敲除 EP4,则发现 12 周龄小鼠的骨小梁和皮质骨量显著减少,而且在感觉神经上敲除 EP4 可以显著消除 PGE2 降解酶抑制剂 sw033291 介导的骨形成,由此可见,PGE2 通过骨感觉神经中的 EP4 信号通路介导骨形成;此外,通过钙成像技术测量细胞内钙离子浓度变化来反映细胞的活动状态,还在 PGE2 高浓度处理的小鼠中发现更多的 DRG 神经元,而在感觉神经上敲除 EP4 的小鼠中,DRG 神经元数量则显著降低。这些结果进一步证实 PGE2 通过 EP4 激活骨骼感觉神经元从而发挥调节骨稳态的作用。

此外,在感觉神经上敲除 EP4 的转基因小鼠中,棕色脂肪组织 (brown adipose tissue,BAT) 解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1,UCP1)基因的表达和尿中肾上腺素的浓度显著性增加,这表明 PGE2 介导的 EP4 在感觉神经上的激活可抑制交感神经紧张,从而调节代谢活动和骨形成^[22]。表明感觉神经和 SNS 之间相互作用,共同调节骨稳态。

2.3 P 物质(substance P,SP)和钙调素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)对骨稳态的调节

SP 属于速激肽家族,通过与 OBs 和破骨细胞(osteoclasts,OCs)上的神经激肽 1(neurokinin 1,NK1)受体结合发挥作用。SP 与痛觉紧密相关,是 CNS 和外周神经系统中传导疼痛信号的重要神经递质,除此之外,SP 还与骨稳态密切相关。在体外研究中,有研究^[23]证实 SP 通过上调 SP7 蛋白(osterix)促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stromal cells,BMSCs)向 OBs 的分化,但也有研究^[23]表明 SP 通过与 NK1R 结合,直接刺激 BMSCs 分泌核因子 κ B 配体(nuclear factor kappa B ligand,RANKL),

从而增加 OCs 的吸收。尽管目前的研究表明 SP 的作用相互矛盾,但不可否认 SP 在调节骨稳态方面发挥着重要作用,其潜在的调控机制有待进一步研究。

CGRP 是一种广泛存在于动物体内的多肽,它在多种生理过程中起重要作用,包括调节血管舒张、免疫功能和疼痛传导。近年来,研究发现 CGRP 也与骨稳态密切相关。体内实验^[24]表明 CGRP 缺失的小鼠随着年龄增长会表现出显著的骨丢失。体外实验^[25]表明 CGRP 通过与骨细胞上的受体结合使骨形成增加。由此可见,CGRP 对于骨形成有重要作用。

3 交感神经对骨稳态的调节

NE 是神经节后去甲肾上腺素能交感神经元分泌的典型神经递质。肾上腺素能受体(adrenergic receptors, ARs)广泛分布在全身组织中,属于 G 蛋白偶联受体超家族。目前已证实 ARs 包括 α -肾上腺素能受体(α -adrenergic receptors, α -ARs)和 β -肾上腺素能受体(β -adrenergic receptors, β -ARs)两种类型,确定了至少 9 个亚型: α 1A-、 α 1B-、 α 1D-、 α 2A-、 α 2B-、 α 2C-、 β 1-、 β 2-和 β 3-ARs。SNS 通过分泌 NE 作用于骨细胞上的 α -ARs 和 β -ARs,调节 OBs 和 OCs 的代谢和功能。与 α -ARs 相比, β -ARs 在骨细胞上表达更丰富,是促进骨重塑的主要受体,其中 β 2-ARs 在 OBs 中表达更为广泛,而 α 1-ARs 和 α 2-ARs 则表达较少。

β -ARs 阻滞剂心得安可以增加椎体骨小梁骨量,防止雌激素诱导的骨丢失^[26]。但有研究^[27]表明 β 1-ARs 激动剂多巴酚丁胺能增加松质骨骨量,这表明 β 1-ARs 和 β 2-ARs 在维持 OBs 功能方面相互拮抗。流行病学研究^[28-30]表明,接受 α -ARs 阻滞剂治疗的患者骨折风险较高,但使用 β -ARs 阻滞剂可以降低骨折风险。

异丙肾上腺素(交感神经信号的替代物)或 NE 影响骨重塑的机制主要是通过增加 OBs 中促破骨细胞因子 RANKL,触发 OCs 生成并最终诱导骨吸收^[31]。因此,刺激交感神经不仅能增强破骨细胞活性,还能通过抑制 OBs 增殖从而抑制骨形成。

4 副交感神经对骨稳态的调节

PNS 的主要神经递质是乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)。ACh 受体(ACh receptors, AChRs)主要分为两个亚群:烟碱型 AChRs(nicotinic AChs, nAChRs)和毒蕈碱型 AChRs(muscarinic AChs, mAChRs)。nAChRs 是配体门控的离子通道受体,而 mAChRs 是 G 蛋白偶联受体。目前已经确定了 5 种不同的 mAChRs 亚基:M1R、M3R 和 M5R 选择性地与 Gq/11 型 G 蛋白结合,而 M2R 和 M4R 则优先与 Gi/Go 型 G 蛋白结合。

有学者^[32]使用 mAChRs 亚基全身敲除的小鼠进行研究,发现缺乏 M1R、M2R 或 M4R 都不会对骨代谢参数产生显著影响,CNS 中 M3R 缺失有利于骨形成,而 OBs 中条

件敲除 M3R 并不影响骨量,支持 M3R 信号通过抑制交感活性调节骨代谢的事实。另一项研究^[33]使用中枢作用的胆碱能激动剂多奈哌齐抑制 SNS,刺激 PNS,结果发现多奈哌齐治疗能够增加骨量,同时减少 OCs 数量。

nAChRs 属于半胱氨酸环受体超家族,是由五个单独的亚基组成的多肽复合体。在受体的亚基组成中,目前已经鉴定出 16 种不同的亚基,包括 9 种 α (编号为 α 1- α 7、 α 9 和 α 10)、4 种 β (编号为 β 1- β 4)、 δ 、 ϵ 和 γ 、 α 1、 β 1、 δ 、 γ 和 ϵ 属于神经肌肉接头处的肌肉 nAChRs,其余的亚基包括 α 2-10 和 β 2-4 以各种组合形式组成多种不同的 nAChRs 亚型,这些亚型几乎都是在神经元上表达。大部分 nAChRs 在 OCs 和 OBs 中表达,其中 α 2 nAChR 在 OCs 中表达最多。nAChRs 在调节骨转换(包括骨形成和骨吸收的过程)中发挥重要作用,主要影响 OCs。有意思的是, α 7 nAChR 对骨量的影响存在性别差异,缺乏 α 7 nAChR 的雄性小鼠 OCs 的生成减少,骨量增加,而在雌性小鼠中没有观察到类似的表型;与 α 7 nAChR 相反,缺乏 α 2 nAChR 的小鼠骨吸收增加,骨量降低^[34]。副交感神经元是否可以通过 α 9 和 α 10 nAChR 直接调控 OBs 和 OCs 仍存在争议,但越来越多的研究表明,中枢 ACh 信号可能对骨代谢调节起主要作用。

5 下丘脑对骨稳态的调节

下丘脑位于前脑,其正常的神经元功能对维持机体内部稳态至关重要。下丘脑通过从弓状核(arcuate nucleus, ARC)投射到下丘脑背内侧核(dorsomedial hypothalamus, DMH)、室旁核(paraventricular nucleus, PVN)、下丘脑外侧核(lateral hypothalamus, LHA)和下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamus, VMH)的信号来协调内部器官信息。ARC 的半通透性血脑屏障使神经元暴露于瘦素等循环因子中,ARC 还可以调节神经信号并释放内分泌因子影响脂肪、肠道、骨骼和外周组织的代谢和功能。CNS 通过瘦素、胰岛素、脂联素、鸢尾素、骨聚糖、脂钙素 2 和骨钙素等激素以及细胞因子在骨稳态中发挥关键作用^[35]。这些激素和细胞因子响应下丘脑神经信号,控制能量稳态和饱腹感,并负责骨代谢的中枢调节。

5.1 处理骨骼内感知信号调节骨稳态

下丘脑 VMH cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号在接收骨骼内感知信号后可以调节交感神经张力。CREB 调节基因表达程序,以维持神经发育、生存和复杂的适应性反应。PGE2 激活感觉神经中的 EP4,并将骨骼内感知信号传递到 VMH,感知感觉神经传递来的内感知信号后,下丘脑神经元通过血清素和 CREB 信号来调节交感神经进而调节骨代谢。EP1/3 激动剂处理的小鼠 VMH 中 CREB 磷酸化没有影响,而 EP4 激动剂处理的小鼠 CREB 磷酸化水平显著升高,表明感觉神经中的 EP4 对于骨骼产生的 PGE2 在 VMH 引起的 CREB 磷酸化过程是必需的。此外,CNS 通过

维持适当的局部 PGE2 水平来维持骨稳态。Xue 等^[36]的研究证实,低剂量塞来昔布治疗可维持适当浓度的 PGE2,提高 VMH 的磷酸化 CREB 水平,促进骨形成。表明下丘脑在内感知调节骨组织稳态中起关键作用。

5.2 通过神经内分泌系统调节骨稳态

5.2.1 瘦素 瘦素主要由白色脂肪组织合成,是维持全身能量稳态所必需的细胞因子,并对骨代谢有重要的调节作用。瘦素穿过血脑屏障,在下丘脑发挥作用后,会引起多种生理反应,如能量消耗减少和食欲减退。此外,瘦素还可以直接与组织器官上的受体结合,产生外周效应。但随着瘦素及其受体的发现,目前越来越多的研究集中在瘦素对于骨骼代谢的调节作用上。

瘦素受体(leptin receptor, ObRb)在 VMH 神经元中高度表达,研究发现 VMH 神经元的破坏会增加骨量。阻断 β_2 -ARs 可防止小鼠脑室内(intracerebroventricular, ICV)注射瘦素后瘦素缺陷小鼠松质骨骨量丢失,而 β_2 -AR 敲除可增加松质骨骨量^[31]。表明瘦素通过 SNS 发挥中枢调节骨代谢的作用。

ObRb 也在成人初级软骨细胞和 OBs 中被发现,这表明瘦素可能可以直接影响骨代谢。在敲除 ObRb 的小鼠中,骨组织移位与骨量增加、OBs 的数量和活性增加有关,而这些变化并没有影响到小鼠的能量平衡。由此可见,瘦素也能够通过局部调节机制而非中枢控制机制来调节骨骼的新陈代谢,这表明外周瘦素可以促进骨的重建和矿化。

5.2.2 神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY) NPY 是一种含有 36 个氨基酸的肽,在 CNS 和周围神经系统中广泛分泌,在调节骨骼代谢、食物摄入和能量平衡中发挥重要作用。在 CNS 中, NPY 在大脑皮层、脑干、边缘结构等不同区域表达,尤其在下丘脑 ARC 中高度表达。在外周神经系统中, NPY 主要表达于 SNS,与 NE 共同存储和释放。

下丘脑源性 NPY 负向调节 OBs 活性和骨形成,高浓度的 NPY 会增加食物摄入量,导致体重增加和骨量减少。最近的一项研究^[37]发现,交感神经和副交感神经末梢释放 NE 和 ACh,分别通过 β_2 -ARs 和 M3R 刺激或抑制骨细胞 NPY 的产生,进而维持骨髓脂肪平衡。NPY 负向调控骨形成,并与 CNS 和 ANS 密切相关,但其具体调节途径仍有待进一步研究。

NPY 是一种多功能的神经递质,在哺乳动物中通过 5 种被广泛研究的受体(Y1R, Y2R, Y4R, Y5R 和 Y6R)发挥作用,它们属于 G 蛋白偶联受体。其中,在 CNS 中丰富的 Y1R 和 Y2R 被证明能调节小鼠骨量^[38]。

Y1R 参与调节骨量、有丝分裂活动、骨髓炎症和巨噬细胞迁移^[39,40],其主要分布在 CNS 的 PVN^[41]。在 OBs 中特异性地敲除 Y1R 可以增加矿物质沉积率和骨量,而如果在生殖细胞系(指构成遗传基础的所有细胞)中完全去除 Y1R,将对骨转换过程产生负面影响^[40]。这表明 Y1R 在全身水平有复杂的作用,可能与调节骨代谢相关的其他因素

有关。

Y2R 是 NPY 在 CNS 中表达最为丰富的受体亚型,占 CNS 中 NPY 结合活性的近 2/3,这意味着 NPY 大部分的功能效应可能是通过与 Y2R 结合来实现的。Y2R 主要位于突触前区域,在下丘脑、海马和脑干中高度表达。此外, Y2R 还存在于脂肪组织、肌肉、脾脏、肠和肝等组织。下丘脑中 Y2R 缺失导致 OBs 活性增加,骨矿化率增加,逐渐导致骨转换率升高,说明 Y2R 在皮质骨和松质骨代谢中具有分解代谢作用。下丘脑和生殖细胞敲除 Y2R 均可促进骨合成代谢。表明 Y2R 可能对调节成年小鼠骨形成起主要作用。

全身 Y1R 和 Y2R 双敲除小鼠与单个 Y2R 敲除小鼠具有相似的骨特征,表明 Y1R 和 Y2R 在骨稳态中存在一个共享的通路。然而, Y2R 和 Y4R 的下丘脑双敲除小鼠比单个 Y2R 敲除小鼠表现出更高的成骨活性,表明 Y4R 对 Y2R 有协同作用。

目前的研究对于 Y5R 和 Y6R 的了解有限。Y5R 与 Y1R 在 CNS 中共定位^[41],并且影响 BMSCs 的自我再生能力^[39], Y6R 在下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)中表达,但其在人类基因组中的作用尚不清楚。

6 内感知与骨骼疾病的关系及潜在的治疗策略

PGE2 被认为是引起骨骼疼痛的主要炎症因子。感觉神经通过感知骨中 PGE2 的浓度,进而调节 PGE2-EP4 信号介导的骨骼内感知通路的活性,以维持体内骨代谢平衡。骨重塑是一个包括骨吸收和骨形成的动态过程,通常这两个过程是耦合的,保持平衡。在病理条件下,解耦的骨重塑常常导致低骨密度和高 PGE2 浓度。由此可知,在生理范围内的 PGE2 浓度调控骨稳态,而与病理相关的高 PGE2 浓度则产生疼痛信号,作为一种防御机制来提醒机体有损伤发生^[12,36,42]。

在用于研究腰痛(low back pain, LBP)的小鼠模型中,多孔的椎体终板区域的 PGE2 水平有所增加,这表明 PGE2 可能与终板区域的炎症和/或疼痛感觉有关。非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)如塞来昔布的主要作用是减少 PGE2 的产生,NSAIDs 目前被推荐作为慢性骨骼疼痛的一线治疗用药,并已被广泛使用了几十年,仅在美国,年销售额就超过 70 亿美元^[43]。最近的一项研究^[36]发现高剂量塞来昔布(80mg/kg/d)治疗可降低小鼠模型中的 PGE2 水平和减轻 LBP,而极低剂量塞来昔布(5mg/kg/d)则没有效果。然而,大剂量治疗会影响多孔椎体终板的骨形成,导致停止治疗后 LBP 复发。值得注意的是,低剂量塞来昔布(20mg/kg/d)可减轻 LBP,而且即使停止治疗后 LBP 也没有复发。这些结果表明,生理浓度的 PGE2 能够较好地治疗 LBP。

OBs 是骨骼微环境中 PGE2 的主要来源,特别是在机械应力作用下 OBs 会产生更多的 PGE2。因此,运动锻炼是提高局部骨骼 PGE2 水平较为简单有效的方法^[44],也是

治疗骨质疏松症的一种潜在策略^[45]。

除了骨骼和关节,肌肉骨骼系统的其他组成部分(包括肌肉、肌腱和韧带)也与 CNS 相互作用。越来越多的研究^[46,47]表明,骨骼肌可以作为内分泌器官影响大脑和其他器官的功能。来自骨骼肌细胞的组织蛋白酶 B 通过血脑屏障刺激脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的产生,导致海马神经发生和认知功能的增强^[48]。运动诱导骨骼肌中纤连蛋白 III 型结构域蛋白 5 (fibronectin type III domain containing protein 5, FDNC5) 基因表达,提高血清中鸢尾素水平,刺激海马中 BDNF 的产生^[49]。在骨骼肌收缩时,IL-6 被释放到血液中,从而影响食欲的中枢调节^[50]。临床研究^[51,52]表明,肌腱或韧带损伤可通过皮质脊髓通路影响情绪和疼痛感知。上述现象潜在的机制有待进一步的研究确定,以提供足够的证据支持肌肉、肌腱和韧带的内感知回路。

7 结语

与外感知的研究相比,内感知的研究还处于早期阶段,但越来越多的研究表明内感知对于维持骨骼组织的稳态具有重要作用。对内感知的深入研究将有望为骨骼相关疾病和疼痛带来新的且有效的治疗方法。

8 参考文献

- Koch SC, Acton D, Goulding M. Spinal circuits for touch, pain, and itch[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 189–217.
- Lv X, Gao F, Cao X. Skeletal interoception in bone homeostasis and pain[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(12): 1914–1931.
- Xia Z. Skeletal interoception: an emerging area for musculoskeletal research[J]. *Biomater Transl*, 2022, 3(4): 237–239.
- Park HD, Blanke O. Coupling inner and outer body for self-consciousness[J]. *Trends Cogn Sci*, 2019, 23(5): 377–388.
- Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, et al. Nerves in bone: evolving concepts in pain and anabolism [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(8): 1393–1406.
- Ma Q. A functional subdivision within the somatosensory system and its implications for pain research[J]. *Neuron*, 2022, 110(5): 749–769.
- Wang K, Wang S, Chen Y, et al. Single-cell transcriptomic analysis of somatosensory neurons uncovers temporal development of neuropathic pain[J]. *Cell Res*, 2021, 31(8): 904–918.
- Holt MK, Pomeranz LE, Beier KT, et al. Synaptic inputs to the mouse dorsal vagal complex and its resident preproglucagon neurons[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(49): 9767–9781.
- Kupari J, Häring M, Agirre E, et al. An atlas of vagal sensory neurons and their molecular specialization [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(8): 2508–2523. e4.
- Bernton GG, Khalsa SS. Neural circuits of interoception[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(1): 17–28.
- Dirckx N, Moorers MC, Clemens TL, et al. The role of osteoblasts in energy homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 651–665.
- Chen H, Hu B, Lv X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 181.
- Hu B, Lv X, Wei L, et al. Sensory nerve maintains intervertebral disc extracellular matrix homeostasis via CGRP/CHSY1 axis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9 (30): e2202620.
- Lv X, Gao F, Li TP, et al. Skeleton interoception regulates bone and fat metabolism through hypothalamic neuroendocrine NPY[J]. *Elife*, 2021, 10: e70324.
- Chen WG, Schloesser D, Arensdorf AM, et al. The emerging science of interoception: sensing, integrating, interpreting, and regulating signals within the self [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(1): 3–16.
- Pérez-López LM, Cabrera-González M, Gutiérrez-de la Iglesia D, et al. Update review and clinical presentation in congenital insensitivity to pain and anhidrosis[J]. *Case Rep Pediatr*, 2015, 2015: 589852.
- Yu YK, Tu DP, Shi XL, et al. Conservative treatment or surgical treatment: a case report and literature review of multiple fractures of the lower extremities in a child with insensitivity to pain[J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(3): 1010–1015.
- Alghamdi MS, Reda B, Albukhari SN, et al. Arthroplasty of a charcot knee in a patient with congenital insensitivity to pain[J]. *Cureus*, 2022, 14(4): e24116.
- Wang X, Xu J, Kang Q. Neuromodulation of bone: role of different peptides and their interactions(review)[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 32.
- Tomlinson RE, Christiansen BA, Giannone AA, et al. The role of nerves in skeletal development, adaptation, and aging [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2020, 11: 646.
- Blackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(5): 294–301.
- Sun HB, Chen JC, Liu Q, et al. Substance P stimulates differentiation of mice osteoblast through up-regulating Osterix expression[J]. *Chin J Traumatol*, 2010, 13(1): 46–50.
- Wang L, Zhao R, Shi X, et al. Substance P stimulates bone marrow stromal cell osteogenic activity, osteoclast differentiation, and resorption activity in vitro[J]. *Bone*, 2009, 45(2): 309–320.
- Schinke T, Liese S, Priemel M, et al. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(12): 2049–2056.
- Niedermaier T, Straub RH, Brochhausen C, et al. Impact of the sensory and sympathetic nervous system on fracture healing in ovariectomized mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):

- 405.
26. Pierroz DD, Boussein ML, Rizzoli R, et al. Combined treatment with a beta-blocker and intermittent PTH improves bone mass and microarchitecture in ovariectomized mice [J]. *Bone*, 2006, 39(2): 260–267.
27. Swift JM, Swift SN, Allen MR, et al. Beta-1 adrenergic agonist treatment mitigates negative changes in cancellous bone microarchitecture and inhibits osteocyte apoptosis during disuse[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106904.
28. Hiremath S, Ruzicka M, Petreich W, et al. Alpha-blocker use and the risk of hypotension and hypotension-related clinical events in women of advanced age [J]. *Hypertension*, 2019, 74(3): 645–651.
29. Zhang R, Yin H, Yang M, et al. Advanced progress of the relationship between antihypertensive drugs and bone metabolism[J]. *Hypertension*, 2023, 80(11): 2255–2264.
30. Huang J, Wu T, Jiang YR, et al. β -Receptor blocker enhances the anabolic effect of PTH after osteoporotic fracture [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 18.
31. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART[J]. *Nature*, 2005, 434(7032): 514–520.
32. Shi Y, Oury F, Yadav VK, et al. Signaling through the M(3) muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(3): 231–238.
33. Eimar H, Alebrahim S, Manickam G, et al. Donepezil regulates energy metabolism and favors bone mass accrual [J]. *Bone*, 2016, 84: 131–138.
34. Mandl P, Hayer S, Karonitsch T, et al. Nicotinic acetylcholine receptors modulate osteoclastogenesis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 63.
35. Karsenty G, Khosla S. The crosstalk between bone remodeling and energy metabolism: a translational perspective [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(6): 805–817.
36. Xue P, Wang S, Lyu X, et al. PGE2/EP4 skeleton interoception activity reduces vertebral endplate porosity and spinal pain with low-dose celecoxib[J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 36.
37. Zhang Y, Chen CY, Liu YW, et al. Neuronal induction of bone-fat imbalance through osteocyte neuropeptide Y[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2021, 8(24): e2100808.
38. Horsnell H, Baldock PA. Osteoblastic actions of the neuropeptide Y system to regulate bone and energy homeostasis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(1): 26–31.
39. Wu W, Peng S, Shi Y, et al. NPY promotes macrophage migration by upregulating matrix metalloproteinase-8 expression[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1903–1912.
40. Chen QC, Zhang Y. The role of NPY in the regulation of bone metabolism[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13: 833485.
41. Huang S, Li Z, Liu Y, et al. Neural regulation of bone remodeling: Identifying novel neural molecules and pathways between brain and bone[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5466–5477.
42. Ni S, Ling Z, Wang X, et al. Sensory innervation in porous endplates by Netrin-1 from osteoclasts mediates PGE2-induced spinal hypersensitivity in mice[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5643.
43. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(7): 514–530.
44. Zhao D, Riquelme MA, Guda T, et al. Connexin hemichannels with prostaglandin release in anabolic function of bone to mechanical loading[J]. *Elife*, 2022, 11: e74365.
45. Pagnotti GM, Styner M, Uzer G, et al. Combating osteoporosis and obesity with exercise: leveraging cell mechanosensitivity[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(6): 339–355.
46. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(7): 383–392.
47. Severinsen M, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4): 594–609.
48. Moon HY, Becke A, Berron D, et al. Running-induced systemic cathepsin b secretion is associated with memory function[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 332–340.
49. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 649–659.
50. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, et al. IL-6 improves energy and glucose homeostasis in obesity via enhanced central IL-6 trans-signaling[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(2): 267–280.
51. Baez S, Andersen A, Andreatta R, et al. Neuroplasticity in corticolimbic brain regions in patients after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *J Athl Train*, 2021, 56(4): 418–426.
52. Rodriguez KM, Palmieri-Smith RM, Krishnan C. How does anterior cruciate ligament reconstruction affect the functioning of the brain and spinal cord? a systematic review with meta-analysis[J]. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(2): 172–181.

(收稿日期:2023-12-12 末次修回日期:2024-01-29)

(本文编辑 卢庆霞)