

ALK3在骨研究中的新进展*

王欣越, 牛志兴, 张德茂, 谢静, 周学东[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院(成都 610041)

【摘要】 由成骨钙化与破骨吸收精密协调进行的骨改建确保了生理情况下骨骼发育、代谢的稳态平衡。骨形态发生蛋白受体1A(activin receptor-like kinase 3, ALK3)是骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)因子作用于细胞膜上的一个关键受体,是BMP信号流入细胞内发挥生物学效应的重要“门户”。BMP信号对骨改建作用已得到广泛研究,而近年来依托转基因小鼠模型,围绕ALK3靶点对骨改建、软骨与关节发育以及相关疾病发生与治疗的研究有了诸多新发现,拓宽了固有认知,也对现有BMP的临床应用提出了新的挑战。为此,本文汇总近年来ALK3对骨形成及骨吸收的研究,分析其在骨调控方面的作用机制,总结了ALK3在软骨及颞下颌关节发育中的重要作用,同时跟进了ALK3在临床前研究的治疗新进展,以为后续研究和临床应用提供参考。

【关键词】 ALK3 成骨钙化 破骨吸收

Latest Research Findings on the Regulation of Bone Homeostasis by ALK3 WANG Xin-yue, NIU Zhi-xing, ZHANG De-mao, XIE Jing, ZHOU Xue-dong[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

【Abstract】 Bone remodeling, which is well orchestrated by osteogenesis of osteoblasts and osteoclastogenesis of osteoclasts, maintains the homeostasis of osteal development and metabolism under physiological conditions. Bone morphogenetic protein receptor type 1A, also known as activin receptor-like kinase 3 (ALK3), which exists on cytomembrane, is one of the key receptors of BMP factors, and is an important "gateway" that regulates the entrance of BMP signaling into cells in order to perform biological functions. The roles of BMP signaling in bone remodeling have been extensively studied. Many new discoveries have been reported in recent years through research based on transgenic mice models and focused on ALK3 as targets, shedding new light on the regulations of bone remodeling, cartilage and joint development, and the occurrence and treatment of bone-related diseases. Established understanding has been expanded, but new challenges on existing clinical application of BMPs also appeared. Hence, we reviewed recent studies on ALK3's involvement in bone formation and bone resorption, analyzed its mechanism of action in bone regulation, summarized the roles of ALK3 in the development of cartilage and temporomandibular joint, and reported the latest progress in treatment in preclinical studies, intending to provide references for subsequent studies and clinical applications in the future.

【Key words】 Activin receptor-like kinase 3 (ALK3) Osteogenesis Osteoclastogenesis

骨骼功能众多,包括运动、支撑、保护软组织、造血、免疫、内分泌及储存钙磷矿物质等。新骨形成与破骨吸收动态形成的骨改建(bone remodeling)维持了骨稳态。骨改建牵涉各类庞大的分子信号集,它们交织在一起共同调控了骨发育,影响了相关疾病的发生与发展。其中骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)的作用得到了广泛地研究和认可,作为其通路特异性受体之一的骨形态发生蛋白受体1A(activin receptor-like kinase 3 or BMP receptor type 1A, ALK3 or BMPRI1A)是其中关键的一环。近年来利用转基因小鼠模型,围绕ALK3靶点在骨调控中的作用与机制有了诸多新发现。这些研究成果拓宽了固有认知,主要体现在:①BMP2和

BMP7虽已在临床使用,但长期追踪发现其效用并不显著,容易导致骨吸收、假性关节形成及局部炎症反应等副作用^[1];而与之对应的最新研究发现^[2],通过持续活化ALK3以激活BMP通路,虽可上调骨改建分子信号,但不能提高骨总量,对高剂量BMP用于临床骨修复提出了挑战;②最新研究认为,BMP信号调节骨的过程中,下游靶点ALK3似乎比ALK2(activin receptor-like kinase 2)、ALK6(activin receptor-like kinase 6)等其他亚型受体更为关键^[3-5];③BMP通常被认为是新骨形成的正调控因子。但近年研究发现,ALK3介导的BMP信号对骨改建有着更为复杂的多重效应,其对骨量可能具有负调控作用^[6-8]。

基于此,本文主要围绕ALK3靶点对近5年的骨研究作汇总,分析其在骨调控方面的作用机制,总结了ALK3在软骨及颞下颌关节发育中的重要作用,同时跟进了ALK3

* 国家自然科学基金(No. 82001062, No. 81870754)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

在临床前研究的治疗新进展, 以期为后续研究、新药物筛选及临床应用提供参考依据。

1 ALK3在BMP信号传递中具有关键地位

跨膜蛋白ALK3是BMP信号中关键的细胞膜受体之一。胞外配体BMP通过诱导细胞膜上的受体蛋白形成异源四聚体复合物而激活细胞内信号。因此, 细胞膜受体成为了BMP信号传递的关键“门户”。BMP受体是一组跨膜蛋白, 包括 I 型和 II 型丝氨酸苏氨酸激酶受体, 目前在哺乳动物的基因组中发现 4 种 I 型受体, 包括 ALK1 (activin receptor-like kinase 1)、ALK3、ALK2 和 ALK6。其中 ALK3 对机体发育至关重要, 敲除 *Alk3* 基因后, 小鼠在胚胎期第 8 天即死亡, 无法形成中胚层^[9]。

近年的骨研究对比了 ALK2、ALK3 和 ALK6 三种受体的不同影响^[3,10]。研究发现, 成骨特异敲除 *Alk2* 或 *Alk3* 后, 小鼠骨量均增多。但 *Alk3* 基因影响更为显著, 表现为小鼠松质骨的矿物质结晶度增高和胶原有序性增加, 但皮质骨矿物质密度和矿物质/基质比下降。而 *Alk6* 基因敲除后, 8 周龄雄性小鼠骨量下降, 但此表型是一过性的, 并具有性别差异, 颅骨前成骨细胞分化也没有改变, 骨量下降可能源于骨髓间充质细胞的分化降低。另一项研究同样证实了 ALK3 的重要性^[11], 神经嵴细胞中持续活化 ALK3 可导致颅缝早闭, 而在此基础上再敲除其他两种受体亚型 ALK2 或 ALK6, 叠加后并不能缓解颅缝早闭。同时下游信号 pSmad1/5/9 在 *Alk3* 敲除的细胞中不表达, 而在 *Alk2* 或 *Alk6* 敲除的细胞中正常表达。这些研究提示, 在 BMP 信号的这几种受体中, ALK3 对骨的调控似乎更为关键。

2 ALK3与新骨形成

2.1 在小鼠成骨分化不同阶段 (Prx1、Osx、Col1 及 DMP1) 敲除 *Alk3*

新骨形成源于骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 的成骨向分化。近年研究发现, 早在成骨分化初期 BMSCs 阶段, ALK3 就已参与其中。BISWAS 等^[12]在 BMSCs 中特异敲除 *Alk3* (*Prx1-CreER; Alk3^{F/F}*), 发现小鼠的松质骨和皮质骨骨量均增加, 但骨形成速率减缓, 骨吸收显著下降, 破骨分化因子核转录因子 kappa-B 配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) 表达减少, 这可能是骨量增加的原因。进一步在 BMSCs 中敲除 ALK3 的下游信号 *Tak1* (*Prx1-CreER; Tak1^{F/F}*), 其骨改建并没明显改变。这表明 ALK3 调控 BMSCs 的成骨分化并非通过下游的 *Tak1* 信号。而 SHI 等^[10]在成骨分化早期敲除 *Alk3* 后 (*Osx-Cre; Alk3^{F/F}*) 发现, 敲除鼠的松质骨和

皮质骨骨量都增加, 但骨矿物质含量下降, 胶原纤维交联度增加, 这表明敲除小鼠骨品质下降^[8]。在另一项研究中也证实了类似的结果。BAO 等^[13]在成骨中特异敲除 *Alk3* (*Col1-CreER; Alk3^{F/F}*) 发现, *Alk3* 敲除鼠骨量增加, 胶原和矿物质含量都减少, 骨细胞形态异常, 骨强度和硬度均降低。进一步研究发现, *Alk3* 敲除鼠成骨细胞终末分化标志物骨钙素 (Osteocalcin, OCN) 和 *Dkk1* 表达均有下降, 并且在体外细胞培养中补充外源 *Dkk1* 可逆转这一趋势。LIM 等^[7]通过使用 *Dmp1-Cre* 和 *Sp7-Cre* 在成骨细胞早期和中晚期敲除 *Alk3*, 发现敲除鼠小梁骨增加, 成骨细胞数量增加, 然而成骨细胞活性下降, mTORC1 信号下降, 并导致骨髓内成骨衰减。这提示, ALK3 一方面通过抑制前成骨细胞增殖来抑制骨小梁的成骨细胞数量, 另一方面 ALK3 可能通过激活 mTORC1 复合物而促进成骨细胞活性。因此, ALK3 具有调节成骨细胞增殖和活性的双重作用。

ALK3 对骨细胞的调控主要通过 Wnt 依赖和独立的机制。一方面, ALK3 会激活 Smad 经典通路和非典型 p38 MAPK 通路促进骨膜骨生长, 该信号的异常激活可能对成骨产生不同影响^[14]。另一方面, ALK3 串扰 Wnt 信号通路调节骨细胞。HE 等^[6]发现, 在 ALK3 缺失的骨细胞中, Wnt 拮抗剂硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 的表达明显减少, 增强 SOST 表达可抑制 ALK3 敲除鼠的前成骨细胞过度增殖和松质骨过度生长。在成骨分化晚期敲除 ALK3 (*Dmp1-CreER; Alk3^{F/F}*) 证实了皮质骨形成受损 (骨膜内成骨), 在此基础上, 对敲除鼠持续活化 Wnt7b (*Dmp1-CreER; Alk3^{F/F}; Ca-Wnt7b*) 发现 Wnt 信号激活可补救 ALK3 导致的皮质骨形成受损^[15-16]。这为后续的治疗研究提供了新思路。总之, 这些研究提示我们, 在成骨细胞中敲除 *Alk3* 可导致小鼠骨量增加, 但骨品质受到了不利影响。

2.2 成骨特异敲除 ALK3 对小鼠骨质影响的不同认知

ALK3 能影响骨生物力学性能, 且具有部位差异性, 对不同部位骨组织的骨松质、皮质及骨小梁的影响各不相同。ZHANG 等^[17]特异敲除成骨细胞 ALK3 (*Col1-CreER; Alk3^{F/F}*), 分别对股骨、肋骨及脊椎骨的骨质参数以及力学性能等进行分析, 发现 ALK3 对不同部位骨的影响差异较大, 小鼠肋骨和脊椎骨的骨量和力学强度增加, 脊椎骨的骨密度增加, 肋骨的胶原交联度和稳定性增加, 但股骨变化不显著。这些差异可能是因为不同部位骨组织来源于不同类型的胚胎干细胞, 不同的分化特性导致 ALK3 表达具有时空差异。在后续相关药物开发中应该进行针对性的筛选。其他研究也有类似的结果。ZHANG

等^[18]在成骨细胞中特异性敲除ALK3(*Col1-CreER;Alk3^{F/F}*),发现敲除鼠股骨成熟胶原交联水平升高,Plod3和Lox14表达显著上调,骨小梁间隙的骨硬度显著增加,而骨皮质区的硬度和弹性模量没有显著差异。ALK3的缺失减小了股骨皮质区的横截面积,这可能是导致骨的结构生物力学性能(强度和刚度)降低的原因。

另一项研究^[2]构建了成骨中持续活化ALK3(*Col1-CreER;Ca-Alk3^{F/F}*)小鼠,对小鼠骨质、成骨及破骨分析发现,小鼠骨量及松质骨无明显差异,小鼠血清钙磷含量以及骨中胶原分布均无变化,骨折愈合也未受影响,然而其成骨分化及破骨分化的众多标志物表达均增加了,下游Smad及SOST信号显著性增加。虽然骨量不变,但骨性能受到了不利影响,这包括松质骨的连通性降低,皮质骨变薄、直径增大,力学强度降低。因此,该研究发现高剂量BMPs仅仅提高了骨改建标志物分子水平,影响成骨细胞和破骨细胞的分子和细胞功能,但并不会影响骨总量,并且还可能产生一些副作用(如骨吸收、炎症),这为临床高剂量使用BMPs提供了警示,为临床修复骨外科疾病提出了不同的实验参考,具有潜在的临床转换意义,值得后续研究思考。

3 ALK3与破骨吸收

3.1 在小鼠破骨分化不同阶段敲除ALK3

LADEMAN等^[19]在小鼠破骨前体细胞中敲除ALK3(*Lysm-Cre;Alk3^{F/F}*),发现敲除鼠的破骨细胞形成和活性都降低,骨量增加。细胞实验进一步发现,ALK3缺失导致多核抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)阳性破骨细胞减少,破骨分化受损,Smad1/5/8信号降低;破骨分化早期因子*Mitf*和*Pu.1*的mRNA表达增加,但*Nfatc1*和其他晚期破骨细胞基因表达减少,表明ALK3对破骨前体细胞具有正调节作用。OKAMOTO等^[20]在小鼠成熟破骨细胞中敲除ALK3(*Ctsk-Cre;Alk3^{F/F}*)后发现敲除鼠的破骨吸收标志物上调,提示ALK3对破骨分化似乎有负调控作用。但与此同时,发现小鼠长骨的骨小梁出现增加,这可能因为ALK3通过破骨细胞间接上调了成骨细胞活性,从而加速了新骨形成,这表明ALK3在成骨细胞和破骨细胞偶联之间具有重要作用^[21]。综上,ALK3对破骨细胞分化早期和晚期调控作用几乎是相反的,具体的机制尚不清楚,还有待进一步研究。

3.2 ALK3参与了破骨-成骨的交流机制

破骨细胞与成骨细胞分化互相偶联是确保骨改建动态协调的关键之一。近年的研究发现ALK3参与调控了成骨与破骨交流机制。KAMIYA等^[22-23]利用在成骨细胞

或破骨细胞选择性敲除ALK3的小鼠进行研究,发现骨量增加的原因不仅由于骨吸收减少,也由于骨形成增加。ALK3不仅可以通过成骨细胞间接调控破骨分化,还能通过破骨细胞反过来介导成骨矿化。SHI等^[10]发现ALK3缺失的破骨细胞(*Ubi-CreER;Alk3^{F/F}*)可促进成骨细胞钙化,进一步发现ALK3缺失的破骨细胞中CX43/GJA1信号表达增加,这可能是ALK3信号的下游靶点;而抑制高表达的CX43/GJA1信号可下调异常升高的成骨钙化。综上,ALK3在骨重塑中可双向介导破骨细胞-成骨细胞的相互作用。

此外,LIU等^[24]发现下调ALK3可减少乳腺癌诱发溶骨性病变(破骨吸收),在体外敲除乳腺癌细胞*Alk3*可下调乳腺癌细胞RANKL表达而抑制破骨分化。该研究为ALK3调控破骨细胞提供了另一个新视角。

4 ALK3与颅缝闭合

颅骨的纤维缝线提供了一个包括间充质干细胞(MSCs)、成骨细胞和破骨细胞的生态微环境,维持颅骨稳态和修复。颅缝内骨原细胞功能异常或MSCs减少可导致颅骨缺损、颅缝早闭等疾病。研究发现颅缝MSCs产生骨原细胞,这些骨原细胞表达ALK3,并介导IHH(Indian hedgehog)信号来平衡成骨和破骨细胞活性^[25]。小鼠MSCs中敲除*Alk3*会导致Hh信号下调和颅缝结构减少,IHH信号与RANKL可能协同作用,促进破骨细胞分化和吸收活性。而Hh信号重新激活可部分恢复颅缝形态,表明ALK3介导的Hh信号在调节颅缝稳态中的重要性。此外ALK3敲除鼠的CD200+细胞数增加,这可能也有助于抑制敲除鼠颅缝中的破骨细胞活性。因此ALK3可以调控颅缝内细胞-细胞相互作用,从而调节颅骨稳态和修复的分子和细胞机制。

颅缝早闭一种由原发性颅骨发育紊乱、颅缝过早骨性融合导致颅面部畸形的先天性多基因病。另一项最新研究也发现ALK3对颅缝MSCs自我更新和MSCs介导的骨形成至关重要。特异敲除小鼠MSCs中的*Alk3*导致其过早分化,从而导致颅缝早闭^[26]。在神经嵴细胞持续活化ALK3也可导致颅缝早闭;进一步研究发现pSmad1/5/9在ALK3纯合细胞中不表达,而在ALK6或ALK2纯合细胞中表达没有变化。这说明在颅缝早闭的疾病中,ALK3比其他亚型更为重要^[11]。

5 ALK3与软骨、关节发育

5.1 软骨发育与软骨-成骨转分化

在ALK3对软骨细胞的分子调节机制研究中,MANG

等^[5]研究了ALK3和ALK6在软骨细胞、C3H10T1/2细胞和Saos-2细胞中的成软骨、成骨和肥大特性,发现ALK3是软骨形成和成骨所必须的,ALK6对软骨细胞肥大有一定抑制作用,二者的相对比例决定着软骨细胞命运。不仅如此,ALK3还介导了软骨向成骨的转分化。在之前的研究中,软骨形成和成骨被认为是两个密切联系但相互独立的过程。然而近年研究表明,肥大软骨细胞可直接转化为成骨细胞,这说明软骨形成与成骨应该是一种连续的生物过程。JING等^[27]利用Aggrecan-CreER小鼠在早期软骨细胞中敲除Alk3,发现骨骺畸形、干骺端缺失以及皮质骨变薄;进一步研究ALK3缺失的软骨细胞发现,在二次骨化中心的所有成骨样细胞都来源于标记过的软骨细胞而并非迁徙过来的成骨细胞,这证明了软骨-成骨生成是软骨内骨化的一个连续过程,而ALK3信号是这个转分化过程的关键因素^[28]。

5.2 颞下颌关节

颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)是颌面部唯一的关节,涉及软骨与骨稳态,对颌面咬合功能至关重要。ALK3在TMJ广泛地表达,不仅对TMJ的发育有决定性作用,还对出生后TMJ的稳态维持不可或缺。GU等^[4]在颅骨神经脊细胞中敲除ALK3(*Wnt-Cre;Alk3^{F/F}*),发现敲除鼠TMJ出现发育缺陷,包括骨阜组织减少、间充质细胞填充间隙,不能形成完整的关节盘,无法形成关节纤维层。分析分子机制发现Alk3敲除引起骨阜处IHH信号下降,同时间充质细胞的正常凋亡受到抑制。而对ALK3持续活化(*Wnt-Cre;Ca-Alk3^{F/F}*)发现关节窝的成骨形成能力被抑制,使得髁突基质从第二关节区向第一关节区转化,并伴随着Smad信号的异常激活,但c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号被抑制,最终导致了TMJ发育不全。JING^[29]等在软骨细胞中特异性敲除ALK3(*Aggrecan-Cre;Alk3^{F/F}*),发现TMJ软骨组织几乎丧失,软骨相关标志物Sox9、二型胶原以及蛋白多糖的表达显著下降,细胞增殖受到抑制,同时软骨下骨丢失,成骨标志物Osterix表达下降。可见ALK3对软骨细胞的增殖和分化都有重要的调控作用。

6 围绕ALK3靶点的治疗探索

最初的研究发现,虽然ALK3敲除导致小鼠松质骨增加,但并不能弥补卵巢切除导致的骨质丢失,反而加重其骨丢失^[30]。然而近年学者们围绕ALK3靶点做了更多的骨相关疾病治疗的实验探索,有了不一样的发现。

mALK3-mFc是一种可溶性小鼠ALK3融合蛋白,由ALK3的胞外结构域和免疫球蛋白G2a(IgG2a)的Fc部分

组成,可作为内源性ALK3的拮抗剂,以抑制ALK3活性。近年多项研究表明mALK3-mFc可治疗多种骨相关疾病。

mALK3-mFc可以用于治疗骨质疏松,挽救骨丢失表型。BAUD' HUIN等^[31]发现mALK3-mFc可使发现小鼠卵巢切除导致的骨质疏松有明显恢复。糖皮质激素治疗在临床广泛应用,但长期使用对骨骼存在潜在副作用,其中包括继发性骨质疏松。而最近研究发现^[32],mALK3-mFc可逆转糖皮质激素Dex诱导的小鼠骨质减少,增加骨形成和股骨强度,防止破骨吸收,其机制是上调Wnt/ β -catenin信号,下调RANKL/OPG比值。WANG等^[33]研究了mALK3-mFc对2Gy剂量X射线照射致骨质疏松的治疗作用,发现mALK3-mFc可通过激活Wnt/ β -catenin信号促进成骨细胞形成,抑制RANKL/RANK/OPG信号而抑制破骨形成,这有助于减轻放疗后骨小梁微小结构的恶化。KO等^[34]用后肢悬吊建立低力学负荷导致的骨丢失模型,发现mALK3-mFc对小鼠骨丢失有改善作用,小鼠骨矿化表面、矿物质沉积速率和骨形成速率显著升高。这些研究提示,适当下调ALK3信号有助于治疗各种类型的骨丢失,这与骨修复中提高ALK3活性的方式似乎相反,值得后续研究深入思考。

脊柱骨折和颅面骨折是骨科和神经外科最棘手的两个问题,mALK3-mFc对继发性骨折愈合存在不同影响。通过对小鼠骨折研究发现^[35],在骨折后第1天开始使用mALK3-mFc可损害愈合,与软骨成熟延迟、骨折线附近纤维组织的增加有关;等到继发性骨形成开始(第14天)或耦合重建开始(第21天)加入mALK3-mFc,可减轻一些愈合中的损伤。这表明mALK3-mFc对继发骨折愈合早期阶段存在负面影响,后期阶段的mALK3-mFc治疗可以部分改善但不能消除这些影响。该研究提示,治疗方法的使用和时机必须考虑到骨折愈合过程中的不同影响。

7 结语

临床疾病中多次报道ALK3基因突变会导致骨骼异常、面部畸形等诸多发育问题。最新的病例中,RUSSELL等^[36]报道了一例ALK3^{R406L}纯合子错义突变患者,其骨骼异常、生长衰竭致严重房间隔缺损、严重的声门下狭窄、喉软骨软化病、面部畸形和发育迟缓等等。进一步对其分析发现其软骨细胞死亡率增加,Smads1/5/8磷酸化增加,并且减少p38磷酸化可挽救Sox9表达丢失。这种ALK3纯合子错义突变可作为一种独特的临床表型。而近几年围绕ALK3靶点的骨研究拓宽了对BMP信号的旧有认知,对临床治疗提出了一些不同看法,留下了更多的科学问题值得后续深入研究。例如,在骨修复的临床手术中,外源

性加入BMPs有效性的时间和剂量是否需要重新评估,产生的副作用与ALK3激活的关联系分析等等。最让人费解的是,在促进新骨形成的临床治疗中,通过加入ALK3的抑制剂而下调BMP信号或通过加入BMPs因子激活BMP信号似乎都能增加新骨的骨量。在后续的基础研究中解决这些问题,将对临床应用产生重要的指导意义。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] FU R, SELPH S, MCDONAGH M, *et al.* Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine fusion: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013, 158(12): 890–902.
- [2] KAMIYA N, ATSAWASUWAN P, JOINER DM, *et al.* Controversy of physiological vs. pharmacological effects of BMP signaling: Constitutive activation of BMP type IA receptor-dependent signaling in osteoblast lineage enhances bone formation and resorption, not affecting net bone mass. *Bone*, 2020, 138: 115513[2022-04-24]. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115513>.
- [3] 史册. I型BMP受体介导的BMP信号在骨重塑中的作用及机理研究. 长春: 吉林大学, 2016.
- [4] GU S, WU W, LIU C, *et al.* BMPRIA mediated signaling is essential for temporomandibular joint development in mice. *PloS One*, 2014, 9(8): e101000[2022-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122352/>.
- [5] MANG T, KLEINSCHMIDT-DOERR K, PLOEGER F, *et al.* BMPRIA is necessary for chondrogenesis and osteogenesis, whereas BMPRII prevents hypertrophic differentiation. *J Cell Sci*, 2020, 133(16): jcs246934[2022-04-24]. <https://journals.biologists.com/jcs/article/133/16/jcs246934/225742/BMPRIA-is-necessary-for-chondrogenesis-and>.
- [6] HE G, SHI Y, LIM J, *et al.* Differential involvement of Wnt signaling in BMP regulation of cancellous versus periosteal bone growth. *Bone Res*, 2017, 5(1): 1–11.
- [7] LIM J, SHI Y, KARNER CM, *et al.* Dual function of BMPRIA signaling in restricting preosteoblast proliferation and stimulating osteoblast activity in mouse. *Development*, 2016, 143(2): 339–347.
- [8] SHI C, MANDAIR G S, ZHANG H, *et al.* Bone morphogenetic protein signaling through ACVR1 and BMPRIA negatively regulates bone mass along with alterations in bone composition. *J Struct Biol*, 2018, 201(3): 237–246.
- [9] MISHINA Y, SUZUKI A, UENO N, *et al.* BMPRI encodes a type I bone morphogenetic protein receptor that is essential for gastrulation during mouse embryogenesis. *Genes Dev*, 1995, 9(24): 3027–3037.
- [10] SHI C, ZHANG H, LOUIE K A, *et al.* BMP signaling mediated by BMPRIA in osteoclasts negatively regulates osteoblast mineralization through suppression of Cx43. *J Cell Biochem*, 2017, 118(3): 605–614.
- [11] PAN H, ZHANG H, ABRAHAM P, *et al.* BmpRIA is a major type I BMP receptor for BMP-Smad signaling during skull development. *Dev Biol*, 2017, 429(1): 260–270.
- [12] BISWAS S, LI P, WU H, *et al.* BMPRIA is required for osteogenic differentiation and RANKL expression in adult bone marrow mesenchymal stromal cells. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1–14.
- [13] BAO Q, LI A, CHEN S, *et al.* Disruption of bone morphogenetic protein type IA receptor in osteoblasts impairs bone quality and bone strength in mice. *Cell Tissue Res*, 2018, 374(2): 263–273.
- [14] ZOU ML, CHEN ZH, TENG YY, *et al.* The smad dependent TGF- β and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 593310[2022-04-24]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.593310/full>.
- [15] SONG D, HE G, SHI Y, *et al.* Functional interaction between Wnt and Bmp signaling in periosteal bone growth. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1–9.
- [16] ZHANG F, SONG J, ZHANG H, *et al.* Wnt and BMP signaling crosstalk in regulating dental stem cells: Implications in dental tissue engineering. *Genes Dis*, 2016, 3(4): 263–276.
- [17] ZHANG H, ZHANG Y, TERAJIMA M, *et al.* Loss of BMP signaling mediated by BMPRIA in osteoblasts leads to differential bone phenotypes in mice depending on anatomical location of the bones. *Bone*, 2020, 137: 115402[2022-04-24]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756-3282\(20\)30182-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756-3282(20)30182-4).
- [18] ZHANG Y, MCNERNY EG, TERAJIMA M, *et al.* Loss of BMP signaling through BMPRIA in osteoblasts leads to greater collagen cross-link maturation and material-level mechanical properties in mouse femoral trabecular compartments. *Bone*, 2016, 88: 74–84.
- [19] LADEMANN F, HOFBAUER LC, RAUNER M. The bone morphogenetic protein pathway: The osteoclastic perspective. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 1157[2022-04-24]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.586031/full>.
- [20] OKAMOTO M, MURAI J, IMAI Y, *et al.* Conditional deletion of Bmpr1a in differentiated osteoclasts increases osteoblastic bone formation, increasing volume of remodeling bone in mice. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(10): 2511–2522.
- [21] HUNTLEY R, JENSEN E, GOPALAKRISHNAN R, *et al.* Bone morphogenetic proteins: Their role in regulating osteoclast differentiation. *Bone Rep*, 2019, 10: 100207[2022-04-24]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-1872\(19\)30013-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-1872(19)30013-0).
- [22] KAMIYA N, SHUXIAN L, YAMAGUCHI R, *et al.* Targeted disruption of BMP signaling through type IA receptor (BMPRIA) in osteocyte suppresses SOST and RANKL, leading to dramatic increase in bone mass, bone mineral density and mechanical strength. *Bone*, 2016, 91: 53–63.
- [23] KAMIYA N, YE L, KOBAYASHI T, *et al.* Disruption of BMP signaling in osteoblasts through type IA receptor (BMPRIA) increases bone mass. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(12): 2007–2017.
- [24] LIU Y, ZHANG R-X, YUAN W, *et al.* Knockdown of bone morphogenetic proteins type Ia receptor (BMPRIA) in breast cancer cells protects bone from breast cancer-induced osteolysis by suppressing RANKL expression. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 1759–1771.

- [25] GUO Y, YUAN Y, WU L, *et al.* BMP-IHH-mediated interplay between mesenchymal stem cells and osteoclasts supports calvarial bone homeostasis and repair. *Bone Res*, 2018, 6(1): 1–13.
- [26] MARUYAMA T, STEVENS R, BOKA A, *et al.* BMPRI1A maintains skeletal stem cell properties in craniofacial development and craniosynostosis. *Sci Transl Med*, 2021, 13(583): eabb4416[2022-04-24]. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abb4416>.
- [27] JING Y, JING J, YE L, *et al.* Chondrogenesis and osteogenesis are one continuous developmental and lineage defined biological process. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1–10.
- [28] JING J, HINTON R J, FENG J Q. Bmpr1a signaling in cartilage development and endochondral bone formation. *Vitam Horm*, 2015, 99: 273–291.
- [29] JING J, HINTON R J, MISHINA Y, *et al.* Critical role of Bmpr1a in mandibular condyle growth. *Connect Tissue Res*, 2014, 55(sup1): 73–78.
- [30] MISHINA Y, STARBUCK M W, GENTILE M A, *et al.* Bone morphogenetic protein type IA receptor signaling regulates postnatal osteoblast function and bone remodeling. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 27560–27566.
- [31] BAUD'HUIN M, SOLBAN N, CORNWALL-BRADY M, *et al.* A soluble bone morphogenetic protein type IA receptor increases bone mass and bone strength. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(30): 12207–12212.
- [32] GENG Q, HENG K, LI J, *et al.* A soluble bone morphogenetic protein type 1A receptor fusion protein treatment prevents glucocorticoid-Induced bone loss in mice. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4232[2022-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684880/>.
- [33] WANG S, LI J, SUN H, *et al.* Treatment with soluble bone morphogenetic protein type 1A receptor fusion protein alleviates irradiation-induced bone loss in mice through increased bone formation and reduced bone resorption. *Am J Transl Res*, 2020, 12(3): 743[2022-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137047/>.
- [34] KO F C, VAN VLIET M, ELLMAN R, *et al.* Treatment with a soluble bone morphogenetic protein type 1A receptor (BMPRI1A) fusion protein increases bone mass and bone formation in mice subjected to hindlimb unloading. *JBM Plus*, 2017, 1(2): 66–72.
- [35] MORGAN EF, PITTMAN J, DEGIACOMO A, *et al.* BMPRI1A antagonist differentially affects cartilage and bone formation during fracture healing. *J Orthop Res*, 2016, 34(12): 2096–2105.
- [36] RUSSELL BE, RIGUEUR D, WEAVER KN, *et al.* Homozygous missense variant in BMPRI1A resulting in BMPRI signaling disruption and syndromic features. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(11): e969[2022-04-24]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.969>.

(2021 – 10 – 24收稿, 2022 – 04 – 24修回)

编辑 姜 恬