·综述·

溶酶体调控骨稳态的作用与机制的研究进展

马铭辰[1,2]，王贺石[1,2]，刘尧[3]，赵宝红[1,2]
（1. 中国医科大学口腔医学院·附属口腔医院口腔种植学教研室，沈阳 110002；2. 辽宁省口腔疾病重点实验室，沈阳 110002；3. 同济大学附属口腔医院儿童口腔科，上海牙组织修复与再生工程技术研究中心，上海 200072）

摘要 骨骼系统对机械刺激和激素波动等因素高度敏感。在生理条件下，骨骼处于持续的骨吸收和骨形成的动态重塑过程，以维持其内部结构和功能的相对稳定，也被称为骨稳态。溶酶体是细胞内重要细胞器，能够响应营养信号并在维持细胞稳态中发挥重要作用。骨骼系统中，溶酶体可通过细胞自噬、溶酶体胞吐和溶酶体钙信号等多种途径参与调控骨髓间充质干细胞、成骨细胞及破骨细胞的功能，维持骨形成和骨降解之间的平衡。本文对溶酶体在调控骨稳态中的作用与机制的研究进展进行总结和分析。

关键词 溶酶体；自噬；骨髓间充质干细胞；成骨细胞；破骨细胞；骨稳态
中图分类号 R336 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)01-0080-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260106.1608.002
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.014

Research progress on the role and mechanism of lysosomes in regulating bone homeostasis

MA Mingchen[1,2], WANG Heshi[1,2], LIU Yao[3], ZHAO Baohong[1,2]
(1. Department of Implantology, School and Hospital of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, China; 2. Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Shenyang 110002, China; 3. Department of Pediatric Dentistry, The Affiliated Stomatology Hospital of Tongji University, Shanghai Engineering Research Center of Tooth Restoration and Regeneration, Shanghai 200072, China)

Abstract The skeletal system is highly sensitive to mechanical stimulation and hormonal fluctuations, and its growth and maintenance are in a state of dynamic equilibrium. Under physiological conditions, the skeletal tissue maintains bone homeostasis, a balance between bone resorption and formation, to ensure structural and functional integrity. The relative stability of the internal environment is regulated by dynamic remodeling of the skeletal system. Lysosomes are key organelles that not only mediate autophagy to degrade proteins and damaged organelles, but also respond to nutrient signals and help maintain cellular homeostasis. They regulate the functions of bone marrow mesenchymal stem cells, osteoblasts, and osteoclasts through multiple pathways, including autophagy, exocytosis, and calcium signaling to maintain a balance between bone formation and resorption.

Keywords lysosome; autophagy; bone marrow mesenchymal stem cell; osteoblast; osteoclast; bone homeostasis

骨骼是机体的重要组成部分，为骨骼肌提供附着，发挥运动、支撑躯体和保护内脏器官的重要作用。此外，骨骼还为造血系统提供适宜的环境，参与调节内分泌和免疫系统。在生理条件下，骨骼处于持续的骨吸收和骨形成的动态重塑过程，以维持其内部结构和功能的相对稳定状态，即骨稳态。当骨形成与骨降解之间的平衡被破坏时，就会发生病理状况：过度的骨形成活动导致矿化过度和骨量过多，即发生骨硬化症；当骨降解失衡占据主导地位时，骨质流失增加，导致骨量减少和结构破坏，即发生骨质疏松症，其特征是骨量进行性损失和机械性能显著下降，进而导致骨脆性增加和易发生骨折。

骨骼微环境是指骨组织内部及周围复杂的生物化学、力学和细胞环境，由细胞成分、细胞因子以及骨基质和脉管结构等组成，其中细胞成分包括骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cell，BMMSC）、成骨细胞、破骨细胞、骨细胞、脂肪细胞、成软骨细胞以及造血细胞等。BMMSC起源于胚胎中胚层，具有自我更新能力和分化为脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞等成体细胞的潜能[1]。BMMSC不仅维持造血干细胞的功能，还能够迁移到损伤部

基金项目：国家自然科学基金（82071151）；辽宁省重点研发项目（2024JH2/102500011）
作者简介：马铭辰（1998-），男，博士研究生.
通信作者：赵宝红，E-mail：bhzhao@cmu.edu.cn
收稿日期：2025-04-07
网络出版时间：2026-01-07 10:32:49

位，直接分化为成骨细胞参与骨重塑。成骨细胞通过合成类骨质和分泌骨基质促进矿化和骨骼形成。破骨细胞是由来源于骨髓的髓系祖细胞分化、融合而形成的多核巨细胞，通过释放氢离子，使骨骼与破骨细胞之间的微环境酸化，导致骨吸收[2]。骨形成和骨吸收之间的动态平衡可维持骨骼系统的稳态，以保证骨组织的结构和质量，这个过程涉及多种分子信号通路的协同调控。

细胞器作为细胞中具有独特形态结构和功能的亚结构，通过响应细胞内外变化并做出反应，维持细胞的生理功能。细胞器功能障碍与衰老、神经退行性疾病和肿瘤等病理进程相关[3]。溶酶体是细胞内酸性细胞器，内含数十种水解酶，不仅参与自噬降解过程的终末阶段，还可通过建立接触点与其他细胞器相互作用，在感应营养信号、生长信号和细胞应激中扮演重要角色[4]。因此，溶酶体作为细胞代谢和细胞生长的重要调节者，在骨重塑和骨再生中具有独特的作用。本文总结和分析溶酶体在调控骨稳态中的作用与机制研究进展。

1　溶酶体的生成

溶酶体源自沿内吞途径逐渐成熟和酸化的囊泡中间体，溶酶体关键蛋白和酶由后高尔基体分泌途径运输，最终形成成熟溶酶体[5]。大多数溶酶体蛋白在转录水平上受小眼畸形转录因子MiT/TFE家族的调控，MiT/TFE识别并结合自噬和溶酶体生物发生基因启动子上回文序列的10个碱基对基序（GTCACGTGAC），即协调溶酶体表达和调控（coordinate lysosomal expression and regulation，CLEAR）元件，随后激活靶基因的表达[6]。其中，经典细胞代谢相关因子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）是调控溶酶体生成的主要参与者之一，在自噬–溶酶体生物发生和细胞能量代谢过程中发挥着关键作用。mTORC1由Raptor、mLST8与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）组成，通过整合营养物质、生长因子和其他信号调控细胞代谢[7]。当细胞处于静息状态时，mTOR1被Rag GTPase募集于溶酶体表面[8]，使转录因子TFEB/TFE3的多个丝氨酸/苏氨酸残基位点发生磷酸化，并驻留在细胞质内[9]。然而，当细胞遇到多种溶酶体应激源的刺激，如质子泵抑制、溶酶体膜损伤或营养不足时，mTOR1活性受到抑制，因而TFEB/TFE3发生去磷酸化，从细胞质易位进入细胞核，激活CLEAR元件，最终促使溶酶体及自噬体生成相关基因表达，以维持细胞稳态[6,10]。

单磷酸腺苷活化蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase，AMPK）是维持细胞能量代谢的重要传感器，参与调控溶酶体生成[11]。溶酶体表面的质子泵V-ATPase 能够与Ragulator构成复合体，通过接触轴抑制蛋白–肝激酶B1复合体激活AMPK[12]。AMPK抑制mTOR1的活性，使TFEB/TFE3的S466、S467和S469位点磷酸化进而激活其转录活性[13]。此外，溶酶体生成也受独立于mTOR1途径的调控，如沉默信息调节因子2同源物1、蛋白激酶B和蛋白磷酸酶2A等[14-16]。

2　溶酶体调控成骨分化及矿化

溶酶体处于代谢调节的中心，影响间充质干细胞分化潜能等生物学功能，通过参与自噬途径和基质囊泡分泌，在成骨分化和矿化中发挥不可或缺的作用，进而调控骨重塑的平衡。

2.1　自噬溶酶体途径对BMMSC成骨向分化的影响

细胞对细胞质蛋白和受损细胞器进行降解和修正，即细胞自噬，主要依赖于溶酶体途径，因此骨稳态与自噬相关研究受到学者们的广泛关注。根据形态特征和调节机制的差异，自噬可分为3种主要类型：巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬。巨自噬以自噬体的形成为特征，多种自噬相关蛋白（autophagy related protein，ATG）聚集并形成泛素样结合系统，促进微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ（microtubule-associated protein 1 light chain 3-Ⅱ，LC3-Ⅱ）形成，并参与自噬体的延伸和闭合，将待降解的蛋白及细胞器递送到自噬体内部[17]。最终，随着自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体，其中的蛋白及细胞器被降解为氨基酸、脂质、核苷酸等物质，用于细胞内外的代谢。分子伴侣介导的自噬不以自噬体的形成为典型特征，而是通过热休克同源蛋白70识别和结合具有特定五肽基序（KFERQ样基序）的蛋白底物，将待降解的蛋白底物直接引导至溶酶体膜，与溶酶体相关膜蛋白2A（lysosome-associated membrane protein type 2A，Lamp2A）结合后，易位到溶酶体中降解[18]。

微自噬是细胞内体或溶酶体通过在其膜上形成内陷或突出直接捕获蛋白及细胞器，几乎不需要溶酶体外部细胞器的帮助，其分子机制与巨自噬和微自噬存在一定交互。

BMMSC分化潜能与其自噬水平相关，其细胞内存在大量自噬体累积，在分化开始后与溶酶体融合形成自噬溶酶体，参与成骨分化进程[19]。雌激素缺乏骨质疏松的BMMSC中，MYOF蛋白表达水平降低，溶酶体发生功能障碍，导致BMMSC分化潜力从成骨向转变为成脂向，沉默*MYOF*的BMMSC在分化期间表现为更少的溶酶体数量和自噬流抑制[20]。溶酶体膜相关蛋白Lamp2A和Lamp2C缺陷小鼠呈现出骨量降低的特征，其BMMSC在体外的成骨向分化能力减弱；而成骨细胞敲除*Lamp2A*后，核因子κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）表达增加，促进破骨细胞分化[21]。GONG等[22]发现，分子伴侣介导的自噬在BMMSC的成骨分化过程中选择性地清除成骨抑制因子和脂肪生成相关因子，如转录因子TLE3、ZNF423和SOX9，而这一生理过程被Vang样蛋白2（Vang-like protein 2，Vangl2）所抑制，Vangl2能够促进Lamp2A的降解，而敲除BMMSC的*Vangl2*上调了Lamp2A表达水平，增强分子伴侣介导的自噬并提高BMMSC的成骨分化能力，*Vangl2*敲除小鼠呈现骨量增加表型。过表达Lamp2A能够激活PI3K/AKT/GSK3β/β-catenin信号通路，改善小鼠炎症环境下的骨再生效果[23]。溶酶体跨膜蛋白175（transmembrane protein 175，TMEM175）是位于溶酶体表面的钾离子通道，参与调节溶酶体pH和蛋白活性。*TMEM175*的敲低或药物抑制会导致BMMSC溶酶体水解酶活性降低和自噬受损，成骨向分化能力减弱[24]。

因此，溶酶体及其参与的自噬途径对于维持BMMSC成骨向分化能力和成骨细胞的生物学功能具有重要意义。调节BMMSC溶酶体和自噬水平是骨相关疾病的潜在治疗策略[25-26]。

2.2　溶酶体对成骨细胞矿化的影响

成骨细胞溶酶体参与矿化过程，药物抑制溶酶体的活性会导致成骨细胞外矿化基质沉积明显减少；在扫描电子显微镜和超分辨率显微镜下可观察到含有无定形磷酸钙的基质囊泡源自成骨细胞的多泡体，它们经由溶酶体运输，并通过胞吐作用分泌，但其具体机制仍需进一步研究[27]。研究[28]发现，小鼠颅骨前成骨细胞系MC3T3-E1在成骨诱导刺激后，调控胞吐作用的溶酶体跨膜蛋白5被Runt相关转录因子2（Runt-related transcription factor 2，Runx2）激活，提示成骨分化关键转录子Runx2可能影响基质囊泡的运输过程。自噬体也可作为羟基磷灰石晶体的载体，参与矿化基质分泌，而敲除*Beclin1*或*Atg7*基因则抑制了自噬，阻止矿物质从成骨细胞的向外运输，导致胞外矿化不足[29]。由此可见，溶酶体参与和调节含钙囊泡的运输，在生物矿化过程中扮演重要角色。

3　溶酶体调控破骨细胞功能

破骨细胞参与骨骼的重塑进程，发挥吸收骨骼的作用。成熟的多核破骨细胞贴近骨质侧细胞质内富含大量溶酶体，形成被称为“皱褶缘”的独特结构，有利于骨吸收进程。破骨细胞的溶酶体胞吐、Ca^{2+}信号以及细胞自噬对破骨细胞的分化及其功能具有重要调控作用。

3.1　溶酶体胞吐对破骨细胞骨降解能力的影响

骨基质中矿物质和有机成分的降解依赖于溶酶体胞吐这一生物学过程，即溶酶体靠近破骨细胞的皱褶缘，多种酸性水解酶经质膜释放，酸性环境使骨组织中羟基磷灰石的钙和磷酸盐解离，破坏骨的无机结构，而溶酶体水解酶则负责降解胶原等有机基质。抑制溶酶体的运输会导致破骨细胞分泌的组织蛋白酶和抗酒石酸酸性磷酸酶减少，骨吸收能力下降[30]。Rab溶酶体相互作用蛋白（Rab interacting lysosomal protein，RILP）在成熟的破骨细胞中高表达，敲除*RILP*可抑制PI3K-AKT信号，减少破骨前体细胞的迁移，并通过抑制溶酶体分泌抑制其骨吸收功能，减弱破骨细胞的分化和成熟[31]。

在破骨细胞的成熟过程中，溶酶体生物合成不断增强。RANKL是调节破骨细胞分化并行使功能的经典信号分子，通过与其受体RANK结合介导信号级联，激活下游NF-κB和MAPK等通路[2]。同时，RANKL能够激活蛋白激酶Cβ，导致TFEB被磷酸化，从而刺激溶酶体生物合成，进一步增强了破骨细胞的降解功能[32]。另外，溶酶体维持骨吸收区酸性微环境主要依赖位于内体/溶酶体膜上的质子通道V-ATPase的调控。V-ATPase是一种由14种不同蛋

白组成的大型多亚基复合体，在功能上分为催化V1和质子转运V0 2个部分，通过利用ATP水解产生的能量将H^+运输到溶酶体内。在骨吸收过程中，分泌性溶酶体的V-ATPase负责提供溶解矿物质所需的酸性成分，通过与Rab家族相互作用调控分泌性溶酶体的质膜运输[33]。电压门控氯离子通道（chloride voltage-gated channel，CLC）是另一类重要的溶酶体离子通道，CLC-7通过调节氯离子分布，调控溶酶体的pH值及其水解酶活性，*CLC-7*突变会导致破骨细胞的皱褶缘区域酸化障碍，骨降解能力下降，进而引发骨硬化症[34]。

3.2　溶酶体Ca^{2+}信号对破骨分化的影响

Ca^{2+}是细胞内重要的信号信使之一，Ca^{2+}水平的波动（被称为“钙振荡”）影响细胞的增殖、分化、迁移和凋亡等，并在破骨细胞分化过程起重要作用。瞬时受体电位黏磷脂亚家族1（transient receptor potential mucolipin subfamily 1，TRPML1）是溶酶体表面的钙离子通道。研究[35]发现，*TRPML1*$^{-/-}$小鼠表现出破骨细胞数量减少和骨量增加，但对成骨细胞分化和骨形成则没有明显影响，体外实验也表明敲低*TRPML1*会损害RANKL介导的破骨细胞生成，破骨细胞功能明显减弱。此外，双孔通道2（two-pore channel 2，TPC2）也被证明能够调节破骨细胞分化，*TPC2*敲除会导致RANKL信号通路下游的破骨细胞生成相关转录因子活化T细胞核因子1的核定位延迟，进而抑制骨吸收[36]。

3.3　自噬对破骨细胞生物学性能的影响

细胞自噬与破骨细胞的迁移和分化过程密切相关。AMPK/mTOR信号通路调控破骨细胞及其前体细胞溶酶体及自噬体的形成，而溶酶体及自噬障碍会抑制破骨细胞分化[37]。自噬相关蛋白LC3-Ⅱ参与调控整合素介导的细胞迁移，其与整合素活化蛋白kindlin3相结合，并通过自噬介导破骨细胞迁移过程中的足突解体，自噬抑制使破骨细胞的迁移能力受损[38]。此外，RANKL可通过肿瘤坏死因子受体相关因子6介导Beclin-1的K117位点泛素化，刺激破骨细胞分化；*Beclin-1*缺陷小鼠因骨吸收缺陷而表现出皮质骨厚度异常[39]。研究[40]发现，雄激素诱导前列腺跨膜蛋白1和神经前体细胞发育下调蛋白4与溶酶体V-ATPase的V0A3、V0D2等亚基共定位，协同调节溶酶体质子转运和酸化，影响破骨细胞的骨吸收活性。有研究[41]报道，DNA去甲基化酶TET甲基胞嘧啶双加氧酶2通过抑制自噬，负向调节B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白的表达，并激活Beclin-1依赖性自噬，进而促进破骨细胞分化，加重卵巢去势小鼠的骨质流失。

4　总结与展望

溶酶体不仅能感知细胞营养信号及调节细胞代谢，还能以溶酶体胞吐和细胞自噬等形式参与多种细胞生理活动，在维持骨稳态中发挥关键作用。溶酶体一方面可影响BMMSC的分化潜能，参与成骨细胞的矿化基质分泌进程，另一方面也可影响破骨细胞迁移、分化和骨降解能力。成骨细胞或破骨细胞的溶酶体功能障碍可能会引起骨稳态失衡，进而导致骨相关疾病。因此，溶酶体可能成为骨相关疾病治疗的潜在靶点，针对某一细胞群体/组织的溶酶体或自噬水平进行干预是未来需要研究的方向。

参考文献：

[1] LIN H，SOHN J，SHEN H，et al. Bone marrow mesenchymal stem cells：aging and tissue engineering applications to enhance bone healing [J]. Biomaterials，2019，203：96-110. DOI：10.1016/j.biomaterials.2018.06.026.

[2] PARK-MIN KH. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis [J]. Cell Mol Life Sci，2018，75 (14)：2519-2528. DOI：10.1007/s00018-018-2817-9.

[3] BRAVO-SAGUA R，LOPEZ-CRISOSTO C，CRIOLLO A，et al. Organelle communication：joined in sickness and in health [J]. Physiology，2023，38 (3)：101-109. DOI：10.1152/physiol.00024.2022.

[4] SETTEMBRE C，PERERA RM. Lysosomes as coordinators of cellular catabolism，metabolic signalling and organ physiology [J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2024，25 (3)：223-245. DOI：10.1038/s41580-023-00676-x.

[5] PERERA RM，ZONCU R. The lysosome as a regulatory hub [J]. Annu Rev Cell Dev Biol，2016，32：223-253. DOI：10.1146/annurev-cellbio-111315-125125.

[6] TAN A，PRASAD R，LEE C，et al. Past，present，and future perspectives of transcription factor EB (TFEB)：mechanisms of regulation and association with disease [J]. Cell Death Differ，2022，29 (8)：1433-1449. DOI：10.1038/s41418-022-01028-6.

[7] SZWED A，KIM E，JACINTO E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2 [J]. Physiol Rev，2021，101 (3)：1371-1426. DOI：10.1152/physrev.00026.2020.

[8] LAWRENCE RE，CHO KF，RAPPOLD R，et al. A nutrient-induced affinity switch controls mTORC1 activation by its Rag GTPase-Ragulator lysosomal scaffold [J]. Nat Cell Biol，2018，20 (9)：1052-1063. DOI：10.1038/s41556-018-0148-6.

[9] VEGA-RUBIN-DE-CELIS S，PEÑA-LLOPIS S，KONDA M，et al. Multistep regulation of TFEB by MTORC1 [J]. Autophagy，2017，13 (3)：464-472. DOI：10.1080/15548627.2016.1271514.

[10] YANG HX，TAN JX. Lysosomal quality control：molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. Trends Cell Biol，2023，33

(9):749-764. DOI:10.1016/j.tcb.2023.01.001.
[11] MALIK N,FERREIRA BI,HOLLSTEIN PE,et al. Induction of lysosomal and mitochondrial biogenesis by AMPK phosphorylation of FNIP1 [J]. Science,2023,380(6642):eabj5559. DOI:10.1126/science.abj5559.
[12] ZHANG CS,JIANG B,LI MQ,et al. The lysosomal v-ATPase-Ragulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1,acting as a switch between catabolism and anabolism [J]. Cell Metab,2014,20(3):526-540. DOI:10.1016/j.cmet.2014.06.014.
[13] PAQUETTE M,EL-HOUJEIRI L,C ZIRDEN L,et al. AMPK-dependent phosphorylation is required for transcriptional activation of TFEB and TFE3 [J]. Autophagy,2021,17(12):3957-3975. DOI:10.1080/15548627.2021.1898748.
[14] BAO JT,ZHENG LJ,ZHANG Q,et al. Deacetylation of TFEB promotes fibrillar Aβ degradation by upregulating lysosomal biogenesis in microglia [J]. Protein Cell,2016,7(6):417-433. DOI:10.1007/s13238-016-0269-2.
[15] PALMIERI M,PAL R,NELVAGAL HR,et al. mTORC1-independent TFEB activation via Akt inhibition promotes cellular clearance in neurodegenerative storage diseases [J]. Nat Commun,2017,8:14338. DOI:10.1038/ncomms14338.
[16] MARTINA JA,PUERTOLLANO R. Protein phosphatase 2A stimulates activation of TFEB and TFE3 transcription factors in response to oxidative stress [J]. J Biol Chem,2018,293(32):12525-12534. DOI:10.1074/jbc.RA118.003471.
[17] LAMARK T,JOHANSEN T. Mechanisms of selective autophagy [J]. Annu Rev Cell Dev Biol,2021,37:143-169. DOI:10.1146/annurev-cellbio-120219-035530.
[18] YAO RC,SHEN J. Chaperone-mediated autophagy:molecular mechanisms,biological functions,and diseases [J]. MedComm,2023,4(5):e347. DOI:10.1002/mco2.347.
[19] NUSCHKE A,RODRIGUES M,STOLZ DB,et al. Human mesenchymal stem cells/multipotent stromal cells consume accumulated autophagosomes early in differentiation [J]. Stem Cell Res Ther,2014,5(6):140. DOI:10.1186/scrt530.
[20] ZHANG YH,LIU WJ,YUAN WQ,et al. Impairment of APPL1/Myoferlin facilitates adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells by blocking autophagy flux in osteoporosis [J]. Cell Mol Life Sci,2022,79(9):488. DOI:10.1007/s00018-022-04511-y.
[21] AKEL N,MACLEOD RS,BERRYHILL SB,et al. Loss of chaperone-mediated autophagy is associated with low vertebral cancellous bone mass [J]. Sci Rep,2022,12(1):3134. DOI:10.1038/s41598-022-07157-9.
[22] GONG Y,LI ZQ,ZOU ST,et al. Vangl2 limits chaperone-mediated autophagy to balance osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells [J]. Dev Cell,2021,56(14):2103-2120.e9. DOI:10.1016/j.devcel.2021.06.011.
[23] HANG K,WANG YB,BAI JW,et al. Chaperone-mediated autophagy protects the bone formation from excessive inflammation through PI3K/AKT/GSK3β/β-catenin pathway [J]. FASEB J,2024,38(10):e23646. DOI:10.1096/fj.202302425R.
[24] LEE SH,JANG JS,MO SZ,et al. TMEM175 plays a crucial role in osteoblast differentiation by regulating lysosomal function and autophagy [J]. Mol Cells,2024,47(11):100127. DOI:10.1016/j.mocell.2024.100127.
[25] ZENG CY,WANG S,CHEN FL,et al. Alpinetin alleviates osteoporosis by promoting osteogenic differentiation in BMSCs by triggering autophagy via PKA/mTOR/ULK1 signaling [J]. Phytother Res,2023,37(1):252-270. DOI:10.1002/ptr.7610.
[26] 王帆,王鹏皓. 白藜芦醇介导SIRT1干预地塞米松诱导成骨细胞线粒体自噬的研究 [J]. 中国医科大学学报,2023,52(2):97-102. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2023.02.001.
[27] IWAYAMA T,OKADA T,UEDA T,et al. Osteoblastic lysosome plays a central role in mineralization [J]. Sci Adv,2019,5(7):eaax0672. DOI:10.1126/sciadv.aax0672.
[28] 邢磊,耿远明,李文昊,等. RUNX2/LAPTM5在小鼠颅骨前成骨细胞矿化诱导中的表达 [J]. 南方医科大学学报,2021,41(9):1394-1399. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.09.15.
[29] NOLLET M,SANTUCCI-DARMANIN S,BREUIL V,et al. Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis [J]. Autophagy,2014,10(11):1965-1977. DOI:10.4161/auto.36182.
[30] KIM M,PARK JH,GO M,et al. RUFY4 deletion prevents pathological bone loss by blocking endo-lysosomal trafficking of osteoclasts [J]. Bone Res,2024,12(1):29. DOI:10.1038/s41413-024-00326-8.
[31] WU B,SHANG J,LIN SY,et al. A novel role for RILP in regulating osteoclastogenesis and bone resorption [J]. Lab Invest,2023,103(5):100067. DOI:10.1016/j.labinv.2023.100067.
[32] FERRON M,SETTEMBRE C,SHIMAZU J,et al. A RANKL-PKCβ-TFEB signaling cascade is necessary for lysosomal biogenesis in osteoclasts [J]. Genes Dev,2013,27(8):955-969. DOI:10.1101/gad.213827.113.
[33] NAKANISHI-MATSUI M,MATSUMOTO N,SUN-WADA GH,et al. Role of the cytosolic domain of the a3 subunit of V-ATPase in the interaction with Rab7 and secretory lysosome trafficking in osteoclasts [J]. Biol Pharm Bull,2024,47(1):339-344. DOI:10.1248/bpb.b23-00833.
[34] ZIFARELLI G. The role of the lysosomal Cl^-/H^+ antiporter ClC-7 in osteopetrosis and neurodegeneration [J]. Cells,2022,11(3):366. DOI:10.3390/cells11030366.
[35] ERKHEMBAATAR M,GU DR,LEE SH,et al. Lysosomal Ca^{2+} signaling is essential for osteoclastogenesis and bone remodeling [J]. J Bone Miner Res,2017,32(2):385-396. DOI:10.1002/jbmr.2986.
[36] NOTOMI T,EZURA Y,NODA M. Identification of two-pore channel 2 as a novel regulator of osteoclastogenesis [J]. J Biol Chem,2012,287(42):35057-35064. DOI:10.1074/jbc.M111.328930.
[37] TONG XS,ZHANG C,WANG D,et al. Suppression of AMP-activated protein kinase reverses osteoprotegerin-induced inhibition of osteoclast differentiation by reducing autophagy [J]. Cell Prolif,2020,53(1):e12714. DOI:10.1111/cpr.12714.
[38] ZHANG YA,CUI YZ,WANG L,et al. Autophagy promotes osteoclast podosome disassembly and cell motility athrough the interaction of kindlin3 with LC3 [J]. Cell Signal,2020,67:109505. DOI:10.1016/j.cellsig.2019.109505.
[39] ARAI A,KIM S,GOLDSHTEYN V,et al. Beclin1 modulates bone homeostasis by regulating osteoclast and chondrocyte differentiation [J]. J Bone Miner Res,2019,34(9):1753-1766. DOI:10.1002/jbmr.3756.
[40] HIRATA H,XU XH,NISHIOKA K,et al. PMEPA1 and NEDD4 control the proton production of osteoclasts by regulating vesicular trafficking [J]. FASEB J,2021,35(2):e21281. DOI:10.1096/fj.202001795R.
[41] YANG C,TAO HQ,ZHANG HF,et al. TET2 regulates osteoclastogenesis by modulating autophagy in OVX-induced bone loss [J]. Autophagy,2022,18(12):2817-2829. DOI:10.1080/15548627.2022.2048432.

(编辑　王又冬)