四川大学学报（医学版） 2026，57（4）：905－914
J Sichuan Univ（Med Sci） DOI: 10.12182/20260760301

在线全文

·衰老机制、临床与交叉前沿·

DNA甲基化调控衰老相关骨代谢失衡的机制与干预研究进展*

河泰麟[1,2]，李 杰[2]，梅轶芳[1]，肖国芝[2△]

1. 南方科技大学第二附属医院 风湿免疫科（深圳 518112）；2. 南方科技大学医学院稳态医学研究院 生物化学系（深圳 518055）

【摘要】 衰老可诱发骨质疏松等增龄性骨病。DNA甲基化是一类核心表观遗传调控方式，能够通过表观遗传层面的基因表达调控，参与衰老诱导骨代谢失衡的病理过程。它以S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体，随着年龄增长，呈现出基因组重复区域低甲基化以及骨代谢关键基因启动子CpG岛异常甲基化的特征。基于这些特征构建的“表观遗传时钟”能够高精度地预测个体的生理年龄。在骨代谢中，DNA甲基化通过靶向核心因子打破成骨—破骨平衡。此类异常由衰老相关炎症和氧化应激驱动，同时骨质流失会反馈加重表观遗传紊乱，形成恶性循环。靶向干预策略在应对骨代谢相关问题方面已展现出显著潜力。低剂量的DNA甲基转移酶抑制剂能够通过调节相关酶活性，有效改善骨代谢的紊乱状态；叶酸、钴胺素等营养素可通过优化一碳代谢途径，维持DNA甲基化的稳态平衡；而CRISPR/dCas技术凭借其高精度特性，在细胞和动物水平可实现对特定基因位点的精准调控，进而影响骨代谢过程。然而，当前现有的靶向干预策略仍面临诸多挑战，如脱靶效应、递送效率低下等问题，需要进一步深入探究相关作用机制，优化现有的干预手段，从而推动这些策略向骨质疏松的临床防治领域有效转化。

【关键词】 DNA甲基化 骨质疏松症 衰老 成骨细胞 破骨细胞 表观遗传时钟

Research Advances on Mechanisms and Interventions of DNA Methylation-Regulated Aging-Related Imbalance in Bone Metabolism

He Tailin[1,2], *Li Jie*[2], *Mei Yifang*[1], *Xiao Guozhi*[2△]. 1. *Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518112, China*; 2. *Department of Biochemistry, Homeostatic Medicine Institute, School of Medicine, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China*

△ Corresponding author

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82502940) and the Shenzhen Medical Research Funds (No. B2504003、No. A2503003).

[**Abstract**] Aging can induce age-related bone diseases such as osteoporosis. DNA methylation, a core epigenetic regulatory mechanism, participate in the pathological process of aging-induced bone metabolism imbalance by modulating gene expression at the epigenetic level. Using S-adenosylmethionine as a methyl donor, it exhibits characteristics of hypomethylation in genomic repetitive regions and abnormal methylation in CpG islands of promoters of key bone metabolism genes with advancing age. The "epigenetic clock" constructed based on these features can accurately predict an individual's biological age. In bone metabolism, DNA methylation disrupts the osteoblast-osteoclast balance by targeting key factors. Such abnormalities are driven by aging-related inflammation and oxidative stress, while bone loss feedback exacerbates epigenetic disorders, forming a vicious cycle. Targeted intervention strategies have demonstrated significant potential in addressing bone metabolism-related issues. Low-dose DNA methyltransferase inhibitors can improve bone metabolism; nutrients such as folate and cobalamin maintain methylation homeostasis by optimizing one-carbon metabolism pathways; while CRISPR/dCas technology enables precise regulation in the cellular and animal levels, thereby affecting bone metabolism. However, existing strategies still face challenges such as off-target effects and low delivery efficiency. Future research needs to deepen mechanistic studies, optimize intervention methods, and promote their translation into clinical prevention and treatment of osteoporosis.

[**Key words**] DNA methylation Osteoporosis Aging Osteoblasts Osteoclasts Epigenetic clock

* 国家自然科学基金（No. 82502940）和深圳市医学研究专项资金（No. B2504003、No. A2503003）资助

△ 通信作者

出版日期：2026-07-20

随着全球人口老龄化进程的持续加速，衰老进程及其诱发的退行性疾病已演变为全球性公共卫生挑战。在诸多衰老相关退行性疾病中，以骨质疏松症、骨关节炎为代表的骨骼系统疾病，因其高发病率、致残性以及对生活质量的严重影响，备受关注[1]。过往大部分研究发现，骨骼的衰老是基因遗传程序与时间依赖性损伤累积共同作用的结果[2]。然而，传统的遗传学理论难以完全解释骨骼衰老进程中表现的异质性、可塑性以及对环境因素(如营养、力学负荷)的高度敏感性。近年来，表观遗传学机制的深入研究，为我们理解衰老及骨代谢稳态失衡提供了全新的视角。

表观遗传调控机制作为不涉及DNA碱基序列改变的基因表达调控范式，通过DNA甲基化、组蛋白修饰等化学修饰途径，引发可遗传的表观遗传表型变异[3]。在众多表观遗传修饰中，DNA甲基化作为目前最稳定、研究最充分的机制之一，被视为细胞的“分子记忆”和“衰老时钟”的核心载体。它通过在CpG二核苷酸岛的胞嘧啶上添加甲基，动态调控染色质结构、基因组稳定性及靶基因的转录活性[4]。已有研究表明，衰老伴随着全基因组甲基化水平的普遍降低(低甲基化)与特定基因启动子区(如肿瘤抑制基因)的异常高甲基化，这种“表观遗传漂变”或“表观遗传紊乱”是细胞功能衰退和细胞微环境稳态失衡的重要驱动力[5]。

在骨骼稳态维持体系中，包括间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞及软骨细胞在内的所有骨组织相关细胞，其增殖分化、功能维持及细胞间通讯等生物学行为均受到精密的表观遗传调控网络制约。DNA甲基化模式的增龄性改变，已被证实可直接影响成骨分化潜能、骨骼干细胞衰老、骨基质合成与矿化，以及炎症反应等关键生理病理过程，从而参与骨质疏松、骨关节炎等疾病的发病[6]。以衰老骨组织为例，表观遗传修饰异常显著影响骨代谢平衡。具体表现为：成骨相关基因启动子区域呈现过度甲基化修饰，这种表观遗传沉默效应直接抑制成骨细胞分化关键因子的转录活性，进而导致骨形成功能进行性衰退；与此同时，炎症相关因子编码基因的低甲基化状态则通过增强基因可及性，促进核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)等炎症信号通路的持续激活，最终形成“炎性衰老”的恶性循环，加速骨吸收进程[7]。因此，DNA甲基化不仅是连接衰老过程与骨骼表型的分子桥梁，更可能成为干预骨骼衰老、防治相关疾病的潜在新靶点。

本综述旨在系统阐述衰老过程中DNA甲基化动态变化的基本规律，深入解析其在主要衰老相关骨疾病发生发展中的特异性调控作用与分子机制，并展望以靶向DNA甲基化修饰为核心的表观遗传治疗策略在骨骼衰老干预中的转化潜力与挑战。通过整合当前最新研究进展，我们期望为深入理解骨骼衰老的生物学本质，以及开发新型诊断与治疗手段提供理论依据。

1 衰老与甲基化

衰老是机体在整个生命周期中随时间进展发生的生理功能退行过程，其核心特征为细胞损伤修复能力减弱导致的分子层面损伤积累[8]，同时显著升高骨质疏松、骨性关节炎、心脑血管疾病及神经退行性疾病等增龄性疾病的发病风险[9-10]。因此，揭示衰老的分子调控网络并构建精准干预体系，对提升老年人群健康寿命具有重要战略价值。近年来，衰老生物学领域已明确多个核心衰老标志物，其中表观遗传改变作为关键标志物之一，为衰老机制提供了重要理论支撑[11-12]。DNA甲基化、组蛋白动态修饰、染色质三维结构重塑、RNA化学修饰及非编码RNA介导的调控网络等不涉及DNA序列改变的基因表达调控机制构成衰老相关表观遗传时钟的重要分子基础。这些修饰模式的时空动态变化，已成为解析衰老速率异质性的关键切入点[3]。

作为最经典的表观遗传标记，DNA甲基化通过DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMT)催化的生化反应实现：以S-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM)为甲基供体，在CpG二核苷酸位点的胞嘧啶第5位碳原子上共价结合甲基基团，形成5-甲基胞嘧啶[13]。根据功能特性，DNMTs可分为两大亚类：DNMT1通过识别半甲基化DNA底物，在DNA复制过程中忠实复制亲代链的甲基化图谱，确保表观遗传信息的垂直传递；DNMT3a和DNMT3b则主要催化未甲基化CpG位点的新甲基化修饰(从头甲基化)[14]。DNA去甲基化过程主要通过两条途径实现：(1)被动途径：核因子结合甲基化DNA区域，阻碍DNMT1对DNA半甲基化位点的识别与维持，导致甲基化修饰在细胞分裂过程中逐渐稀释丢失；(2)主动途径：由DNA去甲基化酶10-11易位(ten-eleven translocation, TET)蛋白家族等去甲基化酶介导，通过氧化、切除等一系列复杂生化反应直接移除甲基基团[15-16]。DNA甲基化对基因转录的抑制作用主要通过直接阻断与间接招募两种模式实现：(1)转录因子结合位点屏蔽机制：5-甲基胞嘧啶的引入可立体位阻甲基化敏感型转录因子(如E2F、CREB、AP2家族成员)与靶基因启动子区CpG岛的特异性结合，直接阻断转录起始复合物的组装；(2)表观遗传复合物招募机制：甲基化CpG结合结构

域蛋白(MBD家族, 包括MeCP2、MBD1-4等)通过高亲和力识别5-甲基胞嘧啶修饰位点, 作为分子支架定向招募组蛋白去乙酰化酶、组蛋白甲基转移酶等染色质修饰酶, 形成抑制性表观遗传复合物, 诱导染色质从松散转录活性状态转变为紧密异染色质构象, 物理性阻遏RNA聚合酶Ⅱ进程延伸[17]。

DNA甲基化可作为评估人类衰老进程及衰老速率差异的核心表观遗传标志物。研究人员基于甲基化修饰特征开发了多种“表观遗传时钟”, 能够独立于实际年龄高精度预测人类受试者的生理年龄[18]。跨物种比较研究显示, 通过检测六种哺乳动物血液和皮肤样本中保守的年龄相关CpG位点甲基化率, 发现基因组整体CpG位点甲基化率与物种最长寿命呈显著负相关, 提示DNA甲基化调控衰老的机制具有进化保守性, 均存在类似的表观遗传时钟调控网络[19]。目前已经建立的经典的表观遗传时钟包括: Horvath Clock(基于数万个人类组织样本开发的多组织生理年龄评估工具)[20]、Hannum Clock(基于单组织DNA甲基化特征的年龄估计模型)[21]、DNAm PhenoAge(结合血压、血脂、葡萄糖等临床生物标志物的生理年龄评估方法)[22], 以及GrimAge Clock(由7个基于DNA甲基化调控的血浆蛋白标志物和吸烟相关死亡率数据构成的衰老预测模型)(图1)[23-24]。

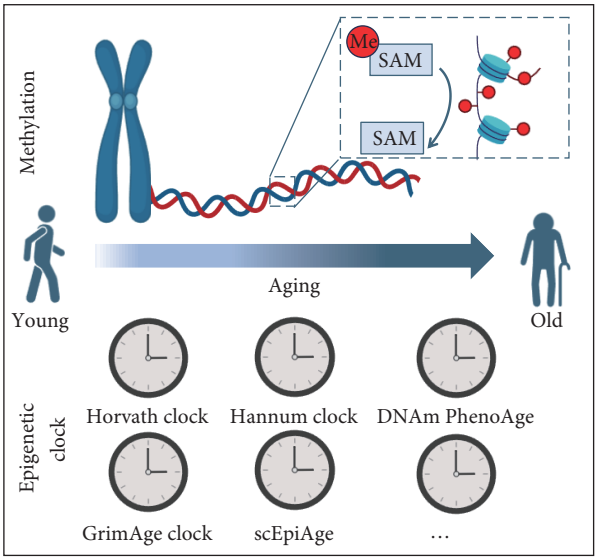


图 1 衰老中的甲基化修饰与甲基化时钟

Fig 1 Methylation modifications and methylation clock during aging

SAM: s-adenosylmethionine; Me: methylation.

衰老过程中DNA甲基化呈现区域特异性重编程[25]。基因组CpG岛区域随年龄增长发生获得性甲基化, 而重复序列区域转座子元件的低甲基化状态随衰老进程加速, 导致基因组不稳定性增加。值得注意的是, 这种整体修饰趋势下, 细胞异质性可能掩盖特定细胞类型的甲基化特征变化, 给衰老相关甲基化机制解析带来挑战。为解决这一问题, 研究人员开发了基于小鼠外周血液样本的单细胞生物年龄评估方法scEpiAge, 该方法通过利用数据冗余性模拟年龄和 DNA甲基化的多重关联, 可有效适用于大量亚硫酸氢盐测序数据、低深度长读长测序及大规模筛选研究, 为单细胞水平解析衰老相关甲基化异质性提供了有力工具[26]。

2　DNA甲基化调控关键因子在骨质疏松症发生发展中的作用

骨质疏松症作为以骨量减少、骨微结构退化为特征的代谢性骨病, 其核心发病机制是成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡失调。近年表观遗传学研究揭示, DNA甲基化通过精准调控骨代谢关键基因的表达谱, 在骨质疏松症的发生发展中扮演核心角色。本部分将重点阐述Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, RUNX2)、成骨细胞特异性转录因子Osterix(OSX, Sp7)以及RANK/RANKL/OPG通路在骨代谢中的作用, 以及DNA甲基化对这些关键因子的调控机制。

2.1　RUNX2

作为成骨细胞分化级联反应的主控转录因子, RUNX2在骨与软骨发育调控网络中占据枢纽地位, 其表达动态贯穿成骨细胞谱系从前体细胞定向分化至终末成熟的全过程[27]。该因子不仅通过直接结合靶基因启动子区驱动成骨细胞命运决定, 更通过多层次调控网络维持骨骼矿化稳态。RUNX2功能缺失或表达异常会导致严重的骨骼发育畸形, 这进一步证实了其在骨代谢中的核心地位。

近年来, 表观遗传调控在骨代谢中的作用机制逐渐成为研究热点, 其中 RUNX2 的甲基化调控作为成骨细胞分化与成熟的关键调控环节, 受到广泛关注。DNMT3A作为DNA甲基转移酶家族的核心成员, 在RUNX2表达调控中发挥双重表观开关作用, 其活性受泛素-蛋白酶体系统与主动去甲基化途径的动态平衡调控。多梳抑制复合物1(polycomb repressive complex 1, PRC1)的核心亚基Bmi-1与RING1B通过直接结合DNMT3A, 介导其K48位泛素链修饰, 加速蛋白酶体降解, 从而解除Runx2启动子区(CpG岛)的高甲基化抑制, 促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞谱系分化[28]。与此协同, TET家族去甲基化酶(TET1/2/3)通过氧化5-甲基胞嘧啶生成5-羟甲基胞嘧啶, 启动主动去甲基化进程, 进一步增强RUNX2转录活性, 形成表观遗传调控的双保险机制。已有研究证实,

Tet1和Tet2是维持 BMSCs 自我更新能力和骨稳态的必需分子; 而Tet1和 Tet2的特异性耗竭可能导致嘌呤能受体P2rX7 启动子区域高甲基化, 这种表观遗传修饰会阻断miR-297a-5p、miR-297b-5p 和 miR-297c-5p 的释放, 进而通过下游调控网络抑制RUNX2信号通路的激活, 最终引发骨量降低[29]。

2.2 OSX

OSX是一种C2H2锌指结构转录因子, 特异性表达于前成骨细胞, 是RUNX2信号通路下游调控成骨分化的核心因子[30]。OSX特异性缺失会导致小鼠胚胎期骨形成完全停滞[31], 而其过表达可部分绕过RUNX2缺陷, 恢复骨基质蛋白(如Ⅰ型胶原、骨钙素)的表达, 揭示其作为RUNX2下游关键执行因子的不可替代性[32-34]。同时, OSX作为成骨细胞分化过程中形成活性染色质状态的分子开关, 组蛋白去甲基化酶NO66可通过组蛋白去甲基化和/或阻遏复合物的形成参与基因抑制过程, 从而对特定成骨细胞基因的染色质结构进行多层控制[35]。遗传学研究证实, OSX功能异常会导致严重的骨发育障碍, 与骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征等人类遗传性骨病密切相关[36]。近年研究发现, OSX可通过协同Wnt/β-连环蛋白和BMP信号通路强化骨形成过程, 而赖氨酸特异性去甲基化酶 4A可以通过影响组蛋白H3K9me3和OSX启动子区的结合能力来调控其成骨分化能力[37]。对OSX的靶向调控已成为增强骨再生和干预代谢性骨病的重要策略。

2.3 RANK/RANKL/OPG通路

RANK/RANKL/OPG通路是调控骨代谢, 特别是破骨细胞形成、活化与存活的核心信号轴, 对维持骨重塑平衡至关重要[38]。核因子κB受体活化因子(RANK)作为受体, 主要表达于破骨细胞前体及成熟破骨细胞表面; 核因子κB受体活化因子配体(RANKL), 主要由成骨细胞谱系(成骨细胞、骨细胞)及活化的T淋巴细胞等分泌; 骨保护素(OPG)作为诱骗受体, 由成骨细胞谱系等多种细胞分泌, 可竞争性结合RANKL[39]。RANKL与RANK结合后, 触发下游NF-κB和MAPK等关键信号通路的激活, 驱动破骨细胞前体向成熟破骨细胞转化, 抑制成熟破骨细胞凋亡, 延长其存活时间。通过上述过程, 该通路整体增强骨吸收活性, 与骨形成过程动态协调, 共同维持骨重塑平衡。研究发现, 在骨质疏松等疾病状态下, *OPG*基因启动子区域的DNA高甲基化可能导致其转录沉默, 减少OPG的产生[40]。反之, *RANKL*基因启动子区域的低甲基化或特定组蛋白修饰(如H3K4me3增加、H3K27me3减少)可能促进其过度表达, 从而引起骨代谢失衡[41]。

2.4 骨髓微环境

骨稳态的精密调控依赖骨髓微环境中关键基因网络的表观遗传协同作用, 其中DNA甲基化动态变化是核心修饰方式, 与骨形成、矿化及再生等生理过程密切相关[42]。骨硬化蛋白启动子区域低甲基化显著增强其转录活性, 该蛋白与Wnt信号通路核心受体(低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6)结合, 竞争性抑制Wnt/β-连环蛋白通路激活, 阻断成骨细胞分化与骨形成, 最终加剧骨质流失[43]。此外, 牙本质基质蛋白 1(dentin matrix protein 1, DMP1)和磷酸盐调节内肽酶同源物的启动子高甲基化损害骨基质矿化成熟过程, 破坏磷代谢稳态, 引发佝偻病样骨骼病变[44-46]。骨髓微环境中, BMSCs分泌的基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor 1, CXCL12)通过与受体CXCR4 结合介导干细胞归巢, 而 CXCL12 增强子区域的高度甲基化会抑制其转录, 削弱干细胞向骨损伤部位的募集能力, 从而抑制骨再生[47]。内皮细胞表达的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为血管新生的关键因子, 其启动子区域的甲基化沉默会抑制血管生成, 破坏骨再生所需的血供支持, 进而阻碍骨折愈合[48]。上述甲基化调控网络的动态平衡需要DNMTs与TET家族去甲基化酶双向调控: 在衰老或骨质疏松等病理状态下, DNMT1与DNMT3A的异常过表达会引发全基因组范围的高甲基化修饰, 不仅直接抑制*CXCL*12、*VEGF*等骨再生相关基因的表达, 还会促进骨髓微环境的纤维化重塑, 进一步加剧骨代谢紊乱[49]; 反之, BMP/Smad通路可通过 Smad1/5/8 转录因子募集TET2至*RUNX2*、*OSX*等成骨基因的启动子区域, 催化5-甲基胞嘧啶去甲基化, 解除甲基化对基因转录的抑制, 从而激活成骨分化程序[50]。

靶向表观遗传调控的干预策略在骨代谢疾病治疗中展现出显著潜力。5-氮杂胞苷作为DNA甲基转移酶抑制剂, 可通过逆转DMP1启动子高甲基化状态, 恢复其正常表达及骨基质矿化功能; 基于 CRISPR/dCas9(催化失活的 Cas9)的位点特异性甲基化编辑技术能够精准靶向SOST基因启动子区域进行甲基化修饰, 抑制 SOST 过度表达, 从而有效提升骨量, 为骨质疏松的精准治疗提供了新策略[51]。

综上, RUNX2、OSX、RANK/RANKL/OPG通路及骨髓微环境稳态在骨代谢过程中发挥着关键作用(图2)。DNA甲基化作为关键的表观遗传修饰机制, 通过精准调控成骨细胞与破骨细胞分化相关基因的表达, 成为骨代谢平衡的核心“开关”。其异常修饰可直接打破骨形成与骨吸收的动态平衡, 驱动骨质疏松症、骨软化症等骨骼疾

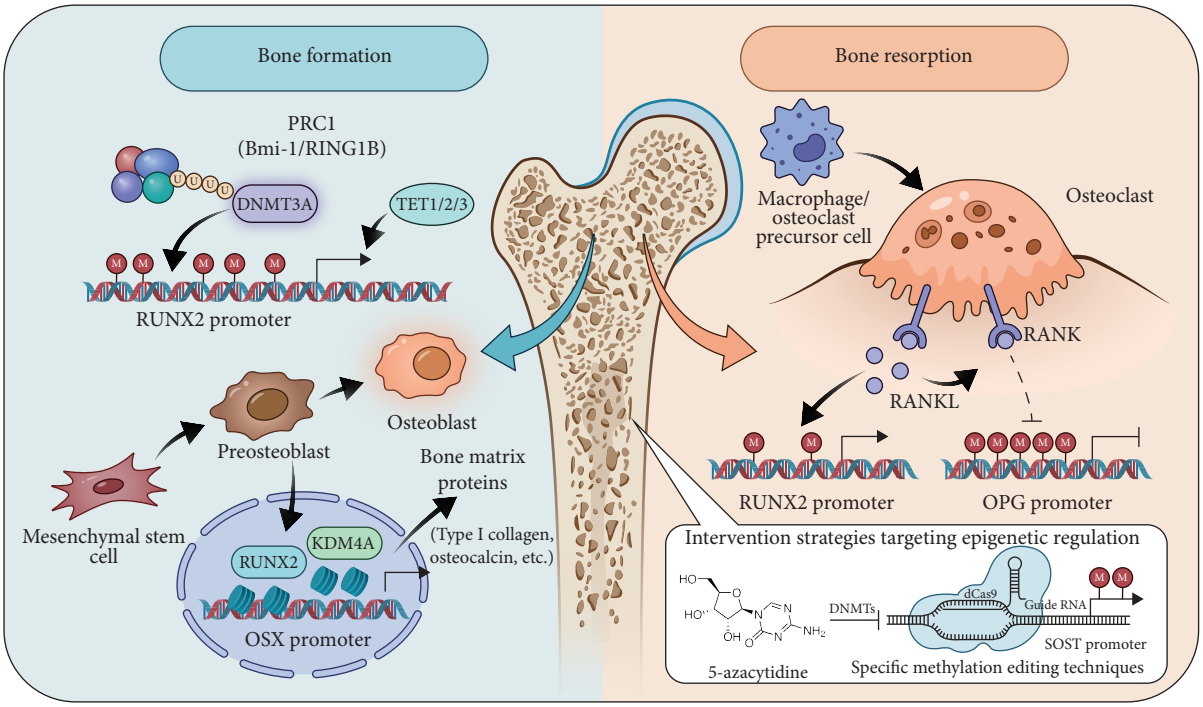


图 2　DNA甲基化调控骨形成与骨吸收动态平衡的示意图

Fig 2　Schematic diagram of DNA methylation regulating DNA methylation on the dynamic balance between bone formation and resorption.

PRC1: polycomb repressive complex 1; Bmi-1: B cell-specific Maloney murine leukemia virus insertion region 1; RING1B: ring finger protein 1B; DNMT3A: DNA methyltransferases 3A; TET: ten-eleven translocation; RUNX2: runt-related transcription factor 2; KDM4A: lysine-specific demethylase 4A; RANKL: receptor activator of nuclear factor-κ B ligand; OSX: osterix; OPG: osteoprotegerin; SOST: sclerostin.

病的进展，而靶向DNA甲基化的干预策略正为疾病防治开辟新路径。未来的研究可进一步探索DNA甲基化与其他表观遗传修饰之间的相互作用，以及如何通过干预这些表观遗传机制来改善骨代谢失衡，为代谢性骨病的临床治疗带来新的突破。

3　衰老相关DNA甲基化重塑介导骨代谢紊乱

衰老是一个全身性的生理衰退进程，它与骨代谢稳态以及DNA甲基化调控之间构建起了一个紧密的分子串扰网络；三者的动态交互共同调控骨骼衰老进程[52]。衰老伴随的慢性炎症、氧化应激累积及微环境稳态失衡，共同塑造了不利于骨量维持的病理微环境[53-54]。在这一复杂的微环境发生改变后，会直接导致BMSCs的成骨分化潜能大幅降低。与此同时，破骨细胞的活性却相对增强，这就打破了由成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡状态，最终引发骨质流失现象[55]。在此过程中，DNA甲基化模式呈现显著的年龄相关性改变，具体表现为基因组重复序列区域的全局低甲基化（可增加基因组不稳定性），以及骨代谢关键基因启动子区CpG岛的高甲基化或异常低甲基化，这一特征已被证实是衰老相关的核心表观遗传标志，同时也是连接衰老进程与骨代谢失调的关键分子桥梁[56]。

衰老相关的 DNA 甲基化重塑可通过靶向调控骨代谢核心基因与信号通路，直接影响骨稳态维持。在骨形成抑制层面：成骨分化过程中的关键转录因子（例如RUNX2、OSX），其启动子区域出现高甲基化修饰现象，这使得它们的转录表达水平降低，进而明显削弱了BMSCs分化为功能性成骨细胞的能力[28, 57]；另外，经典的成骨信号通路Wnt/β-连环蛋白在表观遗传层面受到多种因素的抑制[58]。低密度脂蛋白受体相关蛋白5等该通路激活剂的启动子或许会因高甲基化而表达量下降，而SOST、Dickkopf相关蛋白1（dickkopf-related protein 1，DKK1）等对该通路有强效抑制作用的因子的启动子，常常呈现低甲基化等有利于转录的修饰情形，致使SOST、DKK1等拮抗分子的表达上调，进而共同对成骨活性产生强效抑制作用。在骨吸收促进层面：OPG启动子的高甲基化导致其表达水平下降，削弱了 OPG对NF-κB受体活化因子配体RANKL的竞争性抑制作用[59]；同时，RANKL的表达调控受复杂甲基化模式影响，二者共同导致骨微环境中 RANKL/OPG 比值升高，进而特异性地促使破骨细胞分化、活化，并且增强其骨吸收功能进而特异性刺激破骨细胞的分化、活化[60]。需要特别指出的是，骨细胞是骨骼中数量最为丰富的细胞类型，同时也是关键的机械

感受器,其功能(像骨硬化蛋白的分泌、机械信号的传导等)也受到衰老相关甲基化改变的显著调控,进而参与到骨代谢失衡的病理进程中。

有趣的是,衰老、DNA 甲基化与骨代谢之间的串扰并非单向调控,而是形成自我强化的恶性循环。在衰老的骨微环境里,炎症因子(例如白细胞介素6,即IL-6;肿瘤坏死因子α,即TNF - α)、氧化应激产物(比如活性氧簇,简称ROS)以及异常的机械负荷信号不断累积。其具体调控机制具有细胞特异性和亚型选择性,主要围绕DNMTs家族(DNA甲基转移酶)与TET家族(DNA双加氧酶)的活性调控展开,二者功能失衡共同介导了骨代谢相关基因的甲基化异常重塑[61-62]。在DNMTs家族活性调控层面,衰老诱导的慢性炎症与氧化应激可通过多条信号通路精准调控其不同亚型(DNMT1、DNMT3a、DNMT3b)的表达与活性,且这种调控具有骨代谢细胞特异性[59]。另有研究证实,衰老过程中BMSCs的细胞周期停滞与衰老相关分泌表型激活,可通过调控DNMTs家族的翻译后修饰(如泛素化、磷酸化),进一步稳定其蛋白活性,延长其作用时效,加剧甲基化异常[63]。在TET家族双加氧酶(TET1、TET2、TET3)活性调控层面,该家族作为DNA去甲基化的关键介导者,其活性主要受衰老诱导的ROS与细胞代谢状态调控,其中TET1与TET2在骨骼衰老中发挥主导作用。TET家族蛋白的催化活性依赖α-酮戊二酸与Fe^{2+}的协同作用,而衰老过程中累积的ROS可直接氧化TET蛋白的Fe^{2+}结合结构域,破坏其催化活性,导致DNA去甲基化进程受阻[64]。上述炎症、氧化应激及细胞衰老相关信号通路对DNMTs与TET家族酶活性的精准调控,会导致局部DNA甲基化模式的异常重塑情况进一步加重,而这些骨代谢关键基因的甲基化状态改变,会直接驱动成骨分化受阻、骨形成减少及骨吸收相对增强的核心病理进程,加速骨质流失;而骨质流失本身又会进一步恶化骨微环境(如加剧局部缺氧、增强炎症信号放大),继而诱发更显著的异常表观遗传修饰,最终形成驱动骨骼加速衰老的闭环调控网络。

衰老进程中,DNA甲基化异常重塑通过精准调控骨代谢关键基因表达,成为连接衰老与骨质疏松的核心纽带。衰老引发的骨微环境失衡,会诱发基因组全局低甲基化及骨代谢基因启动子区CpG岛特异性甲基化异常,打破成骨—破骨平衡,驱动骨质流失。DNA甲基化以“高甲基化抑制、低甲基化激活”模式调控基因表达:RUNX2、OSX作为成骨核心转录因子,其启动子区高甲基化会抑制基因表达,削弱BMSCs成骨分化潜能;而SOST、DKK1等成骨拮抗分子及IL-6、TNF-α等炎症分子,因启动子区低甲基化导致表达上调,进一步抑制骨形成、促进骨吸收,协同加剧骨代谢紊乱。综上,衰老相关DNA甲基化重塑通过差异化调控上述基因,破坏骨代谢稳态,最终诱发骨质疏松。深入解析这一“衰老—甲基化—骨代谢”调控轴的分子机制,不仅为阐明骨骼衰老的表观遗传基础提供了关键理论依据,也为开发靶向表观遗传修饰(如 DNMT 抑制剂、TET 酶激活剂)的新型干预策略,以及构建基于血液表观遗传时钟的骨骼衰老诊断标志物提供了极具前景的研究方向,有望为应对老龄化相关骨骼疾病的挑战开辟新的治疗途径。

4 靶向DNA甲基化的骨衰老干预策略

随着衰老相关DNA甲基化重塑在骨代谢失衡中的核心介导作用被逐步揭示,靶向调控异常甲基化模式以干预骨衰老进程,已成为骨质疏松防治领域极具转化前景的研究方向。通过药物干预、营养优化及前沿基因编辑技术等多层次手段精准调控骨代谢相关基因的甲基化水平,有望重新恢复成骨—破骨动态平衡,为延缓甚至逆转衰老相关骨质流失提供创新性策略。

4.1 药物干预

DNMTs抑制剂作为当下研究最为透彻的表观遗传调控类药物,例如5-氮杂-2'-脱氧胞苷(地西他滨)以及5-氮杂胞苷,它们能够和DNMTs以共价键的形式相结合,并且推动DNMTs发生泛素化降解,逆转骨代谢关键基因出现的病理性高甲基化修饰状况[65-66]。此类药物的表观遗传调控潜力已在多个领域得到验证:在地西他滨的既往研究中,其可通过表观遗传重编程使抑癌基因*P*53去甲基化并激活其抑癌机制[67],同时可通过调控免疫细胞关键基因的去甲基化状态,改善干细胞移植相关并发症[68-69]。基于这一调控机制,在骨衰老模型中的研究证实,低剂量地西他滨处理可有效解除*RUNX2*、*OSX*等成骨主控基因启动子区域的高甲基化沉默,显著提升其转录表达水平,进而强力促进BMSCs向成骨细胞谱系分化及骨基质矿化能力;同时,该药物可诱导骨细胞中*SOST*基因启动子特定区域的再甲基化修饰,降低SOST蛋白的表达水平,消除其对Wnt/β-连环蛋白通路的抑制效应。同时,该药物还可上调因高甲基化导致表达受抑制的*OPG*基因,提升骨微环境中OPG与RANKL的比值,进而协同抑制破骨细胞的过度活化以及骨吸收功能。小鼠体内实验进一步证实,系统性给药或骨靶向递送低剂量地西他滨可显著提升骨密度,改善骨微结构完整性和骨力学性能,展现出直接重塑促骨形成表观遗传景观的潜力,但该类药物长期应用可能存在脱靶效应、潜在细胞毒性及最佳给药剂量

与给药频次等关键问题，仍需借助深入的临床前研究来进一步确定。

4.2 营养优化

营养干预策略聚焦于优化一碳代谢循环，为维持骨代谢相关基因的正常甲基化模式提供基础物质支撑。DNA甲基化修饰的动态平衡高度依赖甲基供体SAM的持续供应，而衰老进程中常伴随同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）水平升高，这一变化不仅损害骨基质结构，更通过耗竭SAM池扰乱表观遗传稳态[70]。补充叶酸（维生素B9）与钴胺素（维生素B12）是纠正此类代谢失衡的关键营养干预方式：叶酸以5-甲基四氢叶酸的形式为机体提供甲基基团，钴胺素作为甲硫氨酸合成酶的重要辅因子，二者共同促进Hcy通过再甲基化途径生成甲硫氨酸（SAM的直接前体），可有效降低循环Hcy水平并保障SAM的充足供应[71-72]。此外，吡哆醇（维生素B6）可作为丝氨酸羟甲基转移酶的辅酶，为机体一碳单位的生成供应原料；而甜菜碱能借助甜菜碱—同型半胱氨酸甲基转移酶途径，构建起一条替代性的再甲基化通路；胆碱作为甜菜碱前体和膜磷脂组分，也可通过代谢途径间接支持甲基化稳态。人群流行病学证据表明，充足的叶酸、钴胺素摄入或二者联合补充（尤其针对高Hcy人群）与更高的骨密度及更低的骨折风险显著相关；其潜在机制不仅在于降低Hcy的骨毒性作用，更在于通过维持充足的SAM水平，保障*RUNX2*、*OPG*等骨代谢关键基因的正常甲基化模式，从而支持成骨细胞功能完整性并抑制破骨细胞病理性活化，是一种安全、经济且可持续的基础性干预策略。

4.3 基因编辑技术

CRISPR/dCas介导的表观遗传编辑技术通过精准调控DNA甲基化状态，为基因表达调控、疾病模型构建及表观遗传治疗提供了革命性工具。通过将催化失活的dCas9或更小巧的dCas12蛋白与特定表观遗传效应器融合，可实现对目标基因启动子区域甲基化状态的精确调控[73-74]：将TET1催化域或工程化去甲基化酶（如SunTag-scFv-TET1CD）与dCas 蛋白融合构建的编辑系统可靶向衰老进程中异常高甲基化的成骨基因（如*RUNX2*、*OSX*），催化5-甲基胞嘧啶逐步氧化并最终实现主动去甲基化，从而激活靶基因转录[75]；而将DNMT3A催化域与 dCas 蛋白融合的系统则可靶向衰老中异常低甲基化的负向调控基因（如*SOST*的关键调控元件），诱导局部CpG岛重新甲基化以实现转录沉默[76]。相较于药物干预与营养优化，CRISPR/dCas表观遗传编辑的核心优势在于其卓越的位点特异性——通过设计靶向性向导RNA，可精确定位于单个或多个骨代谢基因的关键调控区域，避免全局性脱靶效应；其高度可编程性允许对成骨通路（激活促分化基因）和破骨通路（如抑制RANKL或激活OPG）进行协同双向调控；且表观遗传修饰具有一定程度的细胞分裂遗传性，可能提供相对持久的疗效。然而，该技术目前主要应用于体外细胞模型（如编辑BMSCs或骨细胞系）及动物模型概念验证，其转化应用面临高效靶向递送系统开发、精确控制编辑范围、长期生物安全性及潜在免疫原性等重大挑战，未来的技术发展有赖于递送载体和编辑工具的持续优化。

靶向DNA甲基化调控为对抗骨衰老提供了多层次、互补性的干预路径。DNMT抑制剂能快速逆转病理性高甲基化，临床转化潜力显著但需精细控制风险；营养优化（叶酸、钴胺素等）通过优化一碳代谢稳态，为维持健康表观遗传景观提供安全、可及的基础支撑；而CRISPR/dCas介导的精准表观遗传编辑则代表了未来个体化医疗的尖端方向，有望实现对特定骨代谢基因甲基化状态的“定向重写”。未来研究需着力探索这些策略的最佳联合应用方式、长期安全性及临床有效性，并突破骨组织特异性递送等核心技术瓶颈，从而将靶向甲基化干预发展为延缓骨衰老、防治骨质疏松症的有力武器。

5 结论与展望

DNA甲基化作为经典且核心的表观遗传修饰方式，其动态重塑是连接衰老进程与骨代谢紊乱的关键分子纽带。本综述系统阐述了衰老相关DNA甲基化模式的特征性改变，以及其通过调控*RUNX2*、*OSX*、*SOST*、*OPG*/*RANKL*等骨代谢关键基因与通路，打破成骨—破骨动态平衡的分子机制：一方面，成骨分化过程中起核心作用的转录因子启动子区域若呈现高甲基化状态，会致使基因沉默，进而抑制成骨细胞的生成及其功能发挥。与此同时，Wnt/β-连环蛋白通路抑制剂启动子区域出现低甲基化情况，会进一步加重骨形成方面的障碍。另一方面，*OPG*启动子区域的高甲基化，以及RANKL表达过程中甲基化调控出现异常，二者协同作用会促使破骨细胞活化。并且，骨髓微环境里关键基因的甲基化水平失去平衡，会进一步破坏骨代谢的稳定状态。更为关键的是，衰老、DNA甲基化与骨代谢这三者之间形成了一个自我不断强化的恶性循环。衰老微环境中的炎症、氧化应激等因素，会通过调控DNMTs和TET酶的活性，使甲基化异常情况加剧；而甲基化失衡所引发的骨质流失，又会反过来作用于微环境，加速骨骼衰老进程。

针对上述这些调控机制，以靶向DNA甲基化为方向的干预策略呈现出良好的应用潜力：DNMT抑制剂可快

速逆转病理性高甲基化，恢复成骨基因表达并抑制骨吸收；一碳代谢相关营养素补充为维持正常甲基化模式提供了安全的基础支撑；CRISPR/dCas介导的表观遗传编辑则实现了对特定基因甲基化状态的精准调控，代表了个体化治疗的前沿方向。然而，这些策略仍面临诸多挑战，如 DNMT抑制剂的脱靶效应、营养干预的个体响应差异，以及表观遗传编辑技术的体内递送效率与长期安全性问题。

未来研究需进一步解析单细胞水平的甲基化异质性，明确不同细胞类型在骨代谢调控中的甲基化特征；要更为深入地探究DNA甲基化与组蛋白修饰、非编码RNA调控等其他表观遗传调控机制之间的交互影响与协同作用机制；同时加快开发骨组织特异性的递送系统与更精准的表观遗传编辑工具，推动靶向甲基化干预策略的临床转化。除此之外，依托于DNA甲基化构建的表观遗传时钟，极有可能成为用于评估骨骼衰老程度以及预测骨质疏松风险的新型诊断标志物，进而为增龄性骨病在早期阶段的预警以及后续的精准防治工作，提供全新的技术支撑。综上所述，DNA甲基化不仅深化了对骨骼衰老分子机制的理解，更为骨质疏松等增龄性骨病的防治开辟了全新的表观遗传治疗方向。

* * *

作者贡献声明 河泰麟负责论文构思、经费获取、监督指导、初稿写作和审读与编辑写作，李杰负责调查研究、可视化、正式分析和初稿写作，梅轶芳负责审读与编辑写作，肖国芝负责经费获取、研究项目管理、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊，且对将要发表的版本进行最终定稿，并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution He Tailin is responsible for conceptualization, funding acquisition, supervision, writing--original draft, and writing–review and editing. Li Jie is responsible for investigation, visualization, formal analysis, and writing--original draft. Mei Yifang is responsible for writing--review and editing. Xiao Guozhi is responsible for funding acquisition, project administration, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] 唐金茹, 李博, 刘云坤, 等. 衰老细胞和骨相关疾病关系的研究进展[J]. 口腔医学, 2025, 45(2): 134-138. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2025.02.010.
Tang J R, Li B, Liu Y K, *et al*. Research progress on the relationship between senescent cells and bone-related diseases[J]. Stomatol, 2025, 45(2): 134-138. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2025.02.010.

[2] Grote C, Reinhardt D, Zhang M, *et al*. Regulatory mechanisms and clinical manifestations of musculoskeletal aging[J]. J Orthop Res, 2019, 37(7): 1475-1488. DOI: 10.1002/jor.24292.

[3] Wang K, Liu H, Hu Q, *et al*. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases[J/OL]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 374. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8.

[4] 张黎, 田若婷, 王子文, 等. DNA甲基化年龄预测研究进展[J]. 生物医学工程学进展, 2023, 44(4): 357-363.
Zhang L, Tian R T, Wang Z W, *et al*. Research progress on DNA methylation age prediction[J]. J Biomed Eng Prog, 2023, 44(4): 357-363.

[5] Koch Z, Li A, Evans D S, *et al*. Somatic mutation as an explanation for epigenetic aging[J]. Nat Aging, 2025, 5(4): 709-719. DOI: 10.1038/s43587-024-00794-x.

[6] 姚鹏程, 关永林, 马斌祥, 等. DNA甲基化探讨中药干预骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(8): 1220-1224.
Yao P C, Guan Y L, Ma B X, *et al*. Research progress on DNA methylation in exploring traditional Chinese medicine intervention for osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(8): 1220-1224.

[7] 王剑, 李屹, 王实, 等. 基于骨组织Runx2、Osterix启动子甲基化探究鹿茸中药复方对去卵巢骨质疏松症大鼠的疗效机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5): 1744-1749.
Wang J, Li Y, Wang S, *et al*. Exploring the therapeutic mechanism of deer antler traditional Chinese medicine compound on ovariectomized osteoporosis rats based on Runx2 and Osterix promoter methylation in bone tissue[J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2020, 22(5): 1744-1749.

[8] Cicali K A, Jara C, Cortés-díaz D, *et al*. Unraveling sex differences in age-related hippocampal decline: differential mitochondrial dysfunction, Lonp1-dependent mitochondrial proteostasis and mtROS production in aged C57BL/6 mice[J/OL]. Cell Death Dis, 2025, 17(1): 155. https://doi.org/10.1038/s41419-025-08360-y.

[9] Khosla S, Farr J N, Tchkonia T, *et al*. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(5): 263-275. DOI: 10.1038/s41574-020-0335-y.

[10] Li K, Hu S, Chen H. Cellular senescence and other age-related mechanisms in skeletal diseases[J/OL]. Bone Res, 2025, 13(1): 68. https://doi.org/10.1038/s41413-025-00448-7.

[11] Kroemer G, Maier A B, Cuervo A M, *et al*. From geroscience to precision geromedicine: understanding and managing aging[J]. Cell, 2025, 188(8): 2043-2062. DOI: 10.1016/j.cell.2025.03.011.

[12] Kiselev I S, Baulina N M, Favorova O O. Epigenetic clock: DNA methylation as a marker of biological age and age-associated diseases[J]. Biochemistry (Mosc), 2025, 90(Suppl 1): S356-S372. DOI: 10.1134/s0006297924602843.

[13] Lafont J E, Moustaghfir S, Durand A L, *et al*. The epigenetic players and the chromatin marks involved in the articular cartilage during osteoarthritis[J/OL]. Front Physiol, 2023, 14: 1070241. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1070241.

[14] Bouyahya A, Mechchate H, Oumeslakht L, *et al*. The role of epigenetic modifications in human cancers and the use of natural compounds as epidrugs: mechanistic pathways and pharmacodynamic actions[J/OL]. Biomolecules, 2022, 12(3): 367. https://doi.org/10.3390/biom12030367.

[15] Davletgildeeva A T, Kuznetsov N A. The role of dnmt methyltransferases and tet dioxygenases in the maintenance of the dna methylation level[J/OL]. Biomolecules, 2024, 14(9): 1117. https://doi.org/10.3390/biom14091117.

[16] Wagih N, Abdel-rahman I M, El-koussi N A, *et al*. Anticancer benzimidazole derivatives as inhibitors of epigenetic targets: a review article[J]. RSC Adv, 2025, 15(2): 966-1010. DOI: 10.1039/d4ra05014b.

[17] Lai Z, Shu Q, Song Y, *et al*. Effect of DNA methylation on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: concise review[J/OL]. Front Genet, 2024, 15: 1429844. https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1429844.

[18] Prosz A, Pipek O, Börcsök J, *et al*. Biologically informed deep learning for explainable epigenetic clocks[J/OL]. Sci Rep, 2024, 14(1): 1306. https://doi.org/10.1038/s41598-023-50495-5.

[19] Crofts S J C, Latorre-crespo E, Chandra T. DNA methylation rates scale with maximum lifespan across mammals[J]. Nat Aging, 2024, 4(1): 27-32.

DOI: 10.1038/s43587-023-00535-6.
[20] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types[J/OL]. Genome Biol, 2013, 14(10): R115. https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115.
[21] Hannum G, Guinney J, Zhao L, *et al*. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates[J]. Mol Cell, 2013, 49(2): 359-367. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
[22] Levine M E, Lu A T, Quach A, *et al*. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(4): 573-591. DOI: 10.18632/aging.101414.
[23] Duan R, Fu Q, Sun Y, *et al*. Epigenetic clock: a promising biomarker and practical tool in aging[J/OL]. Ageing Res Rev, 2022, 81: 101743. https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101743.
[24] Lu A T, Quach A, Wilson J G, *et al*. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(2): 303-327. DOI: 10.18632/aging.101684.
[25] Jo B K, Lee S Y, Eom H J, *et al*. Organ-specific dedifferentiation and epigenetic remodeling in *in vivo* reprogramming[J/OL]. Aging Cell, 2025, 24(11): e70268. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acel.70268/. DOI: 10.1111/acel.70268.
[26] Bonder M J, Clark S J, Krueger F, *et al*. scEpiAge: an age predictor highlighting single-cell ageing heterogeneity in mouse blood[J/OL]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7567. https://doi.org/10.1038/s41467-024-51833-5.
[27] Hojo H. Emerging RUNX2-mediated gene regulatory mechanisms consisting of multi-layered regulatory networks in skeletal development [J/OL]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2979. https://doi.org/10.3390/ijms24032979.
[28] Zhao J, Chen A, Wang R, *et al*. Bmi-1 epigenetically orchestrates osteogenic and adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells to delay bone aging[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(46): e2404518. https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202404518. DOI: 10.1002/advs.202404518.
[29] Wang L, You X, Ruan D, *et al*. TET enzymes regulate skeletal development through increasing chromatin accessibility of RUNX2 target genes[J/OL]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4709. https://doi.org/10.1038/s41467-022-32138-x.
[30] Wu L, Wang L, Zhuang Y, *et al*. Integrative analysis reveals synergistic regulation of Sp7 by BRD9 and Wnt/β-catenin signaling during osteogenic differentiation[J/OL]. Commun Biol, 2025, 9(1): 23. https://doi.org/10.1038/s42003-025-09278-z.
[31] Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, *et al*. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation[J]. Cell, 2002, 108(1): 17-29. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00622-5.
[32] Xiao Z S, Hjelmeland A B, Quarles L D. Selective deficiency of the "bone-related" Runx2-Ⅱ unexpectedly preserves osteoblast-mediated skeletogenesis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(19): 20307-20313. DOI: 10.1074/jbc.M401109200.
[33] Han K, Wang F, Yu M, *et al*. Estrogen promotes osteogenic differentiation of bone marrow stem cells in patients with postmenopausal osteoporosis by elevating the expressions of Runx-2 and Osterix[J/OL]. Panminerva Med, 2020. https://www.minervamedica.it/en/journals/panminerva-medica/article.php?cod=R41Y9999N00A20012303. DOI: 10.23736/s0031-0808.19.03791-1.
[34] Ortuño M J, Susperregui A R, Artigas N, *et al*. Osterix induces *Col1a1* gene expression through binding to Sp1 sites in the bone enhancer and proximal promoter regions[J]. Bone, 2013, 52(2): 548-556. DOI: 10.1016/j.bone.2012.11.007.
[35] Sinha K M, Yasuda H, Zhou X, *et al*. Osterix and NO66 histone demethylase control the chromatin of Osterix target genes during osteoblast differentiation[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(4): 855-865. DOI: 10.1002/jbmr.2103.
[36] Fabre S, Bourmaud M, Mabilleau G, *et al*. Lrp5 p.Val667Met variant compromises bone mineral density and matrix properties in osteoporosis[J/OL]. JBMR Plus, 2023, 7(6): e10741. https://academic.oup.com/jbmrplus/article/7/6/e10741/7479064?login=false. DOI: 10.1002/jbm4.10741.
[37] Qin G, Li Y, Wang H, *et al*. Lysine-specific demethylase 4A regulates osteogenic differentiation via regulating the binding ability of H3K9me3 with the promoters of runx2, osterix and osteocalcin[J]. J Biomed Nanotechnol, 2020, 16(6): 899-909. DOI: 10.1166/jbn.2020.2929.
[38] Yang B, Li S, Chen Z, *et al*. Amyloid β peptide promotes bone formation by regulating Wnt/β-catenin signaling and the OPG/RANKL/RANK system[J]. Faseb j, 2020, 34(3): 3583-3593. DOI: 10.1096/fj.201901550R.
[39] He T, Qin L, Chen S, *et al*. Bone-derived factors mediate crosstalk between skeletal and extra-skeletal organs[J/OL]. Bone Res, 2025, 13(1): 49. https://doi.org/10.1038/s41413-025-00424-1.
[40] Niebog A E, Drzazga K, Plonczynska A, *et al*. Diminished osteoprotegerin production by gingival fibroblasts from periodontitis patients is associated with their reduced ability to suppress osteoclastogenesis[J/OL]. Sci Rep, 2025, 16(1): 449. https://doi.org/10.1038/s41598-025-29944-w.
[41] Zhu S, Yan M Q, Masson A, *et al*. Cell signaling and transcriptional regulation of osteoclast lineage commitment, differentiation, bone resorption and diseases[J/OL]. Cell Discov, 2026, 12(1): 6. https://doi.org/10.1038/s41421-025-00853-6.
[42] Schütt J, Nägler T, Schenk T, *et al*. Investigating the interplay between myeloma cells and bone marrow stromal cells in the development of drug resistance: dissecting the role of epigenetic modifications[J/OL]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4069. https://doi.org/10.3390/cancers13164069.
[43] JIAO Z, CHAI H, WANG S, *et al*. *SOST* gene suppression stimulates osteocyte Wnt/β-catenin signaling to prevent bone resorption and attenuates particle-induced osteolysis[J]. J Mol Med (Berl), 2023, 101(5): 607-620. DOI: 10.1007/s00109-023-02319-2.
[44] Donmez B O, Karagur E R, Donmez A C, *et al*. Calcium-dependent activation of PHEX, MEPE and DMP1 in osteocytes[J/OL]. Mol Med Rep, 2022, 26(6): 359. https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12876.
[45] Sun Z, Yu S, Chen S, *et al*. SP1 regulates KLF4 via SP1 binding motif governed by DNA methylation during odontoblastic differentiation of human dental pulp cells[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 14688-14699. DOI: 10.1002/jcb.28730.
[46] Wu H, Ying H, Zhao W, *et al*. Characterization of novel PHEX variants in X-linked hypophosphatemic rickets and genotype-PHEX activity correlation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(9): 2242-2255. DOI: 10.1210/clinem/dgae120.
[47] Zhang S, Wang Y, Chen M, *et al*. CXCL12 methylation-mediated epigenetic regulation of gene expression in papillary thyroid carcinoma[J/OL]. Sci Rep, 2017, 7: 44033. https://doi.org/10.1038/srep44033.
[48] Mohammed F H, Cemic F, Hemberger J, *et al*. Biological skin regeneration using epigenetic targets[J/OL]. Drug Discov Today, 2023, 28(4): 103495. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103495.
[49] Namdari A, Miladpour B. Caffeic acid phenethyl ester reduces the adverse effects of nicotine on the endometrium[J]. Iran J Med Sci, 2023, 48(5): 493-500. DOI: 10.30476/ijms.2023.96134.2764.
[50] Ye H, Cao L, Jackson-weaver O, *et al*. PRMT1-mediated arginine methylation promotes postnatal calvaria bone formation through BMP-Smad signaling[J]. Bone, 2023, 176: 116887. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116887.
[51] Diomede F, Fonticoli L, Marconi G D, *et al*. Decellularized dental pulp, extracellular vesicles, and 5-azacytidine: a new tool for endodontic regeneration[J/OL]. Biomedicines, 2022, 10(2): 403. https://doi.org/10.3390/biomedicines10020403.
[52] Zhang Z, Liu P, Song Y, *et al*. Addressing osteoblast senescence: Molecular pathways and the frontier of anti-ageing treatments[J/OL]. Clin Transl Med, 2025, 15(7): e70417. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.70417. DOI: 10.1002/ctm2.70417.
[53] Li C J, Xiao Y, Sun Y C, *et al*. Senescent immune cells release grancalcin to promote skeletal aging[J/OL]. Cell Metab, 2021, 33(10): 1957-1973.e1956. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.009.
[54] Dalle carbonare L, Cominacini M, Trabetti E, *et al*. The bone

microenvironment: new insights into the role of stem cells and cell communication in bone regeneration[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 169. DOI: 10.1186/s13287-025-04288-4.

[55] Zhang L, Wang Z, Zhang Y, *et al*. Regulatory cellular and molecular networks in the bone microenvironment during aging[J/OL]. Life Med, 2024, 3(3): lnae019. https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnae019.

[56] López-otín C, Blasco M A, Partridge L, *et al*. Hallmarks of aging: An expanding universe[J]. Cell, 2023, 186(2): 243-278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001.

[57] Wang M, Cui K, Guo J, *et al*. Curculigoside attenuates osteoporosis through regulating DNMT1 mediated osteoblast activity[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2023, 59(9): 649-657. DOI: 10.1007/s11626-023-00813-y.

[58] Arya P N, Saranya I, Selvamurugan N. Crosstalk between Wnt and bone morphogenetic protein signaling during osteogenic differentiation[J]. World J Stem Cells, 2024, 16(2): 102-113. DOI: 10.4252/wjsc.v16.i2.102.

[59] Kitazawa R, Kitazawa S. Methylation status of a single CpG locus 3 bases upstream of TATA-box of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) gene promoter modulates cell- and tissue-specific RANKL expression and osteoclastogenesis[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(1): 148-158. DOI: 10.1210/me.2006-0205.

[60] Locklin R M, Oreffo R O, Triffitt J T. Modulation of osteogenic differentiation in human skeletal cells in Vitro by 5-azacytidine[J]. Cell Biol Int, 1998, 22(3): 207-215. DOI: 10.1006/cbir.1998.0240.

[61] Chen L L, Lin H P, Zhou W J, *et al*. SNIP1 Recruits TET2 to Regulate c-MYC Target Genes and Cellular DNA Damage Response[J/OL]. Cell Rep, 2018, 25(6): 1485-1500.e1484. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.028.

[62] Liu Y Y, Ohashi Y, Ushijima T. How chronic inflammation fuels carcinogenesis as an environmental epimutagen[J/OL]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 1150. https://doi.org/10.1007/s12672-025-02971-9.

[63] Samsonraj R M, Law S F, Chandra A, *et al*. An unbiased proteomics approach to identify the senescence-associated secretory phenotype of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J/OL]. Bone Rep, 2023, 18: 101674. https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101674.

[64] Tseng Y J, Kageyama Y, Murdaugh R L, *et al*. Increased iron uptake by splenic hematopoietic stem cells promotes TET2-dependent erythroid regeneration[J/OL]. Nat Commun, 2024, 15(1): 538. https://doi.org/10.1038/s41467-024-44718-0.

[65] Pappalardi M B, Keenan K, Cockerill M, *et al*. Discovery of a first-in-class reversible DNMT1-selective inhibitor with improved tolerability and efficacy in acute myeloid leukemia[J]. Nat Cancer, 2021, 2(10): 1002-1017. DOI: 10.1038/s43018-021-00249-x.

[66] Goyal A, Bauer J, Hey J, *et al*. DNMT and HDAC inhibition induces immunogenic neoantigens from human endogenous retroviral element-derived transcripts[J/OL]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6731. https://doi.org/10.1038/s41467-023-42417-w.

[67] Penter L, Liu Y, Wolff J O, *et al*. Mechanisms of response and resistance to combined decitabine and ipilimumab for advanced myeloid disease[J]. Blood, 2023, 141(15): 1817-1830. DOI: 10.1182/blood.2022018246.

[68] Liu Z, Li X, Gao Y, *et al*. Epigenetic reprogramming of Runx3 reinforces $CD8^+$ T-cell function and improves the clinical response to immunotherapy[J/OL]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 84. https://doi.org/10.1186/s12943-023-01768-0.

[69] Gao L, Zhang Y, Wang S, *et al*. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36): 4249-4259. DOI: 10.1200/jco.19.03277.

[70] Li J J, Sun W D, Zhu X J, *et al*. Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT): a new hope for treating aging and age-related conditions[J/OL]. Metabolites, 2024, 14(6): 343. https://doi.org/10.3390/metabo14060343.

[71] Wang Z, Zhu W, Xing Y, *et al*. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Rev, 2022, 80(4): 931-949. DOI: 10.1093/nutrit/nuab057.

[72] Pilesi E, Angioli C, Graziani C, *et al*. A gene-nutrient interaction between vitamin B6 and serine hydroxymethyltransferase (SHMT) affects genome integrity in Drosophila[J]. J Cell Physiol, 2023, 238(7): 1558-1566. DOI: 10.1002/jcp.31033.

[73] Cappelluti M A, Mollica poeta V, Valsoni S, *et al*. Durable and efficient gene silencing *in vivo* by hit-and-run epigenome editing[J]. Nature, 2024, 627(8003): 416-423. DOI: 10.1038/s41586-024-07087-8.

[74] Wang J, Lu A, Bei J, *et al*. CRISPR/ddCas12a-based programmable and accurate gene regulation[J/OL]. Cell Discov, 2019(5): 15. https://doi.org/10.1038/s41421-019-0085-y.

[75] Nguyen T V, Lister R. Genomic targeting of TET activity for targeted demethylation using CRISPR/Cas9[J]. Methods Mol Biol, 2021(2272): 181-194. DOI: 10.1007/978-1-0716-1294-1_10.

[76] Vojta A, Dobrinić P, Tadić V, *et al*. Repurposing the CRISPR-Cas9 system for targeted DNA methylation[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(12): 5615-5628. DOI: 10.1093/nar/gkw159.

（2026 – 01 – 05收稿，2026 – 07 – 07修回）

编辑 姜 恬

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议（CC BY-NC 4.0），详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*