

# 酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1 介导的自噬通路 与骨质疏松症的关系探讨

刘康<sup>1</sup>, 周航<sup>2</sup>, 惠明大<sup>3</sup>, 黄海<sup>2</sup>, 何才剑<sup>2</sup>, 房谋昊<sup>2</sup>, 陈天鹏<sup>2</sup>, 史晓林<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005;

2. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053;

3. 诸暨市中心医院, 浙江 诸暨 311899)

**摘要** 骨质疏松症被认为是一种典型的增龄性疾病, 其原因是骨重建受损, 并伴有成骨细胞和破骨细胞数量和活性的失衡。自噬作为一种细胞生存途径, 在成骨细胞或破骨细胞退变过程中起着重要作用。酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1 (casein kinase 2 interacting protein-1, CKIP-1) 可以通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路参与骨细胞自噬, 被认为与骨质疏松症的发生具有重要的关系。本文阐述了自噬的概念及发生机制, 介绍了自噬与骨质疏松症的关系, 重点探讨了 CKIP-1 介导的自噬通路及与骨质疏松症的关系。

**关键词** 骨质疏松; 自噬; 酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1

骨质疏松症被认为是一种典型的增龄性疾病, 其原因是骨重建受损, 并伴有成骨细胞和破骨细胞数量和活性的失衡<sup>[1]</sup>。酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1 (casein kinase 2 interacting protein-1, CKIP-1) 不仅是细胞存活、凋亡、细胞骨架形成和细胞分化的调节因子<sup>[2-3]</sup>, 还是骨形成的负性调节因子, 导致破骨细胞过度活化和骨丢失<sup>[4]</sup>。CKIP-1 的靶向药物可以促进骨形成, 预防骨质疏松症。CKIP-1 主要通过介导骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 及 Wnt 两大信号通路来发挥对骨形成的抑制作用<sup>[5-8]</sup>。自噬作为一种细胞生存途径, 在维持骨稳态方面起着至关重要的作用, 而这一途径的变化在一定程度上与骨质疏松的发生有关<sup>[9-10]</sup>。与年龄相关的雌激素缺乏被广泛认为是骨质疏松症发生的主要原因, 而与衰老相关的骨组织中氧化应激的增加也被认为是骨质疏松症发生的主要致病因素之一<sup>[11]</sup>。研究发现, CKIP-1 能够介导自噬相关通路来影响骨质疏松症的发生发展<sup>[12]</sup>。靶向调节 CKIP-1 介导的自噬通路是一种潜在的治疗骨质疏松症的策略。但目前关于 CKIP-1 介导的自噬通路的相关研究主要集中在肿瘤领域, 在骨代谢相关领域的研究较少。本文就 CKIP-1 介导的自噬通路及与骨质疏松症的关系进行了探讨, 现报告如下。

## 1 自噬的概念及发生机制

自噬主要负责不必要的细胞器官和过量营养的循环, 以及代谢废物和细胞内病原体的消除。哺乳动物细胞中的自噬可分为 3 种主要方式: 大自噬、微自噬和伴侣蛋白介导的自噬<sup>[13-14]</sup>。目前学界对于大自噬 (通常所说的自噬) 的研究最为深入。在大自噬中, 细胞内物质的捕获和传递以自噬小体的形成为标志。在与溶酶体结合后, 自噬小体和其所包裹的物质被消化, 消化所得产物可被机体进一步重新利用<sup>[15-16]</sup>。自噬在生理过程和许多代谢失调相关疾病的发生发展中起到了关键作用<sup>[17-19]</sup>。自噬被认为是一种细胞保护机制, 能降解异常细胞、细胞器等<sup>[20]</sup>, 但当自噬过度会引起疾病的发生<sup>[21]</sup>。

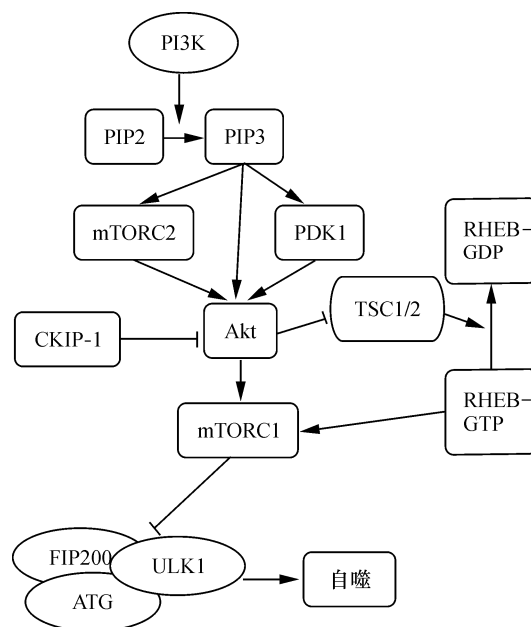
包括胰岛素、葡萄糖以及许多生长因子和细胞因子在内的多种分子都可以启动磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B/mTOR 自噬信号传导<sup>[22]</sup>。在这些分子的作用下, 酪氨酸激酶受体、类 Ras 蛋白或 G 蛋白偶联受体等蛋白被激活, 随后激活自噬信号级联的触发者 PI3K。活化的 PI3K 可将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2) 转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3), 进而激活下游效应因子保证信号的顺利传递<sup>[23]</sup>。蛋白激酶 B 又称 Akt, 是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中的重要信使<sup>[24]</sup>。在典型的 PI3K/

Akt 途径中,磷酸肌醇依赖性激酶-1 (phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1) 和 Akt 通过 Pleckstrin 同源结构域被募集到细胞膜内表面,其中 PDK1 在 Thr308 处启动 Akt 磷酸化<sup>[25]</sup>。Akt 激活的另一个途径是由 mTOR 复合物 (mammalian target of rapamycin complex, mTORC2) 介导的,它与 Akt 的调节疏水结构域相互作用,使其在 Ser473 处磷酸化<sup>[26]</sup>。Akt 的一个关键下游分支是 mTORC1。磷酸化的 Akt 可以磷酸化位于 Ser2448 的 mTOR,从而激活 mTORC1,也可以磷酸化结节性硬化症复合体 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2) 间接激活 mTORC1。Akt 使 TSC2 失活可以抑制 TSC1/TSC2 复合体的功能,使下游的脑内 Ras 同系物 (Ras homolog enriched in brain, RHEB) - GTP 转化为 RHEB - GDP,而 RHEB - GTP 可导致 mTORC1 的激活。mTORC1 激活后影响其效应物,其中 UNC-51 样激酶 1 (unc-51-like kinase 1, ULK1) 与自噬的启动相关,mTORC1 可以直接磷酸化或抑制 ULK1 而达到对自噬的抑制<sup>[27]</sup>。雷帕霉素可导致 ULK1 去磷酸化,从而使由 ULK1、自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATG) 13、ATG101 和 200 kDa 的家族相互作用蛋白 (family interacting protein of 200 kDa, FIP200) 组成的 ULK1 复合体从 mTORC1 复合体解离<sup>[28]</sup>。ULK1 是已知的自噬相关蛋白中唯一的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,作为自噬小泡的重要组成部分,与 ATG13、ATG101 和 FIP200 形成 ULK1 复合物而诱导自噬的发生<sup>[29]</sup>。见图 1。

## 2 自噬与骨质疏松症的关系

研究<sup>[30]</sup>发现,自噬积极参与对骨代谢的调控。自噬对于保持正常成骨细胞的功能是必不可少的,抑制成骨细胞的自噬将导致骨质疏松的发生<sup>[31-33]</sup>。研究证实,抑制破骨细胞的自噬在一定程度上能够抑制骨量减少<sup>[34-36]</sup>。米健国等<sup>[37]</sup>认为,去卵巢能够建立绝经后骨质疏松症大鼠模型的原因之一是大鼠血清中丙二醛、活性氧含量增加,过量的活性氧可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,激活自噬,而提高自噬水平容易诱发出骨细胞凋亡,进而加速骨量丢失,加快绝经后骨质疏松症的进程。招文华等<sup>[38]</sup>等研究发现,在激素环境下,前成骨细胞 MC3T3-E1 成骨分化显著被抑制,mTORC1 被下调,自噬激活且 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被抑制,而应用 mTORC1 激活剂则能逆转该过程,表明 mTORC1 能抑制自噬并调控

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路介导激素环境下的前成骨细胞 MC3T3-E1 成骨分化。李希宁等<sup>[39]</sup>研究发现,通过抑制 mTOR 磷酸化激活自噬,促进骨形成的同时抑制骨吸收,从而缓解氟骨症大鼠早期骨质疏松。



PI3K:磷脂酰肌醇 3-激酶;PIP2:磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸;PIP3:磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸;mTORC1:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1;mTORC2:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2;Akt:蛋白激酶 B;TSC1/2:结节性硬化症复合体 1/2;CKIP-1:酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1;ATG:自噬相关基因;ULK1:UNC-51 样激酶 1;FIP200:200 kDa 的家族相互作用蛋白;RHEB-GTP/GDP:脑内富集 Ras 同系物 GTP/GDP。

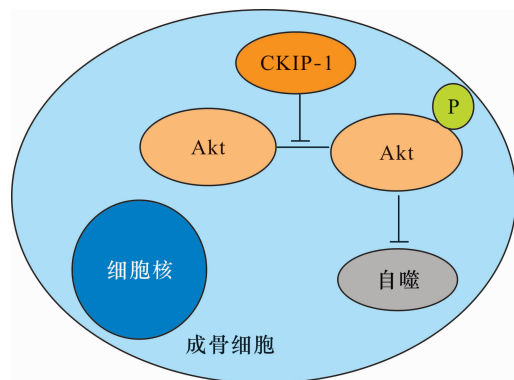
图 1 自噬发生机制示意图

## 3 CKIP-1 介导的自噬通路与骨质疏松症的关系

CKIP-1 在细胞形态、细胞生长发育等方面具有多种生物学功能<sup>[40-41]</sup>。而这些功能主要依赖于细胞的位置、类型和调节信号。CKIP-1 参与骨形成、肿瘤发生和免疫调节等生物学过程,解除 CKIP-1 的调控会导致骨质疏松症、肿瘤和动脉粥样硬化的发生<sup>[42]</sup>。CKIP-1 作为骨形成的负调控因子参与骨形成、成骨细胞分化和凋亡等生物学过程,与骨质疏松症的发生密切相关。Zhang 等<sup>[43]</sup>评估了骨组织靶向递送系统“(AspSerSer)-6 脂质体”传递的 CKIP-1 siRNA 的有效性,并检测了骨形态计量学参数、骨量和骨结构;结果发现,该系统传递的 CKIP-1 siRNA 可以在不影响骨吸收的前提下提高骨形成的能力,表

明 CKIP-1 在逆转绝经后骨质疏松骨丢失方面发挥了重要作用。Liu 等<sup>[44]</sup>研究发现, CKIP-1 在骨折患者和衰老啮齿类动物的骨标本中的表达随年龄的增加而增加, 这与相关信号的转导及骨形成随年龄的减少有关; 还发现 CKIP-1 siRNA 可以靶向进入成骨细胞, 抑制 CKIP-1 基因表达, 从而促进衰老啮齿类动物的骨形成。CKIP-1 通过增加 Smad 泛素化调节因子-1 (Smad ubiquitination regulatory factor-1, SMurf1) 与其底物之间的亲和力, 增强 SMurf1 的泛素连接酶活性, 促进了 Smad1/5 的降解, 负向调节 BMP 信号通路而影响骨形成<sup>[45]</sup>。此外, CKIP-1 也能通过 Wnt 信号受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 来影响成骨分化<sup>[46]</sup>。

CKIP-1 在体内和体外均导致细胞生长受阻, 是一种新的具有抑制功能的 Akt 相互作用蛋白。CKIP-1 的亮氨酸拉链 (leucine zipper, LZ) 基序在 Akt 激酶活性抑制中起重要作用。CKIP-1 可直接与 Akt 的 PH 结构域结合, 并降低 Akt 激酶的活性; 通过其氨基末端与每个 Akt 异构体 (Akt1、Akt2 和 Akt3) 形成复合物; 通过其羧基末端的 LZ 基序二聚化发现与 Akt 失活有关, 因为 LZ 基序的缺失消除了 Akt 抑制功能。尽管 LZ 基序的缺失使其仍然可以与 Akt 结合, 但通过隔离内源 CKIP-1 与 Akt 结合的能力来诱导 Akt 磷酸化和活化<sup>[47]</sup>。稳定的 CKIP-1 表达可导致 Akt 失活和体外细胞生长抑制。在成骨细胞中, CKIP-1 能抑制 Akt 的磷酸化, 上调 p-Akt/Akt 的比值, 而磷酸化的 Akt 是自噬信号传导过程中的重要一环, 磷酸化使 Akt 激活从而能够转入其他细胞隔间与其下游的相关因子发生作用, 最终导致自噬的激活 (图 2)<sup>[48]</sup>。自噬激活后抑制成骨细胞分化及生长, 导致成骨细胞矿化减少, 最终导致骨质疏松的发生。



CKIP-1: 酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白 1; Akt: 蛋白激酶 B。

图 2 成骨细胞中 CKIP-1 介导的自噬通路分子机制示意图

Zhang 等<sup>[49]</sup>研究发现, CKIP-1 通过与 TRAF6 相互作用并抑制 Akt 激活, CKIP-1 缺乏会导致 Akt 的长时间激活, 并且 CKIP-1 缺陷小鼠自发地出现巨噬细胞所介导的脾肿大和骨髓增殖。Yuan 等<sup>[48]</sup>研究发现, 自噬在成骨细胞分化过程中被激活, 是因为 CKIP-1 通过 Akt/mTOR 信号通路参与骨细胞自噬, CKIP-1 与 Akt 结合而导致该通路受到抑制, 从而激活了自噬通路; 在使用强骨饮干预后重新激活了被抑制的 Akt/mTOR 通路, 而 CKIP-1 充当强骨饮和 Akt/mTOR 信号之间的中介。在体外大鼠成骨、破骨细胞中, CKIP-1 可提高成骨、破骨细胞中自噬水平, 这也充分证明了 CKIP-1 介导的自噬通路在骨质疏松症的发生中起着重要作用<sup>[12]</sup>。

#### 4 小 结

自噬活动与骨代谢之间具有明显的关系, 自噬的激活会导致骨代谢的紊乱, 而骨代谢的紊乱会直接导致骨质疏松的发生。目前, 已有研究采用调节自噬的方式来治疗因衰老、雌激素缺乏或使用糖皮质激素而引起的骨质疏松症, 并取得了良好的疗效<sup>[50-53]</sup>。CKIP-1 主要通过 Akt 结合, 抑制 Akt 磷酸化使其失活, 并使 PI3K/Akt/mTOR 信号传导受阻来激活自噬, 进而抑制骨分化及生长, 最终导致骨质疏松的发生。虽然目前学界对 CKIP-1 介导的自噬通路与骨质疏松症关系的认识已经取得了一定的进展, 但还不能完全解释清楚自噬对骨质疏松症的调控机制。相信随着科学技术的发展及学界对自噬研究的不断深入, 上述问题一定能被解释清楚, 从而能更好地利用与自噬有关的调控体系来防治骨质疏松症。

#### 参考文献

- [1] MOTYL K J, GUNTUR A R, CARVALHO A L, et al. Energy metabolism of bone [J]. Toxicol Pathol, 2017, 45 (7): 887-893.
- [2] BOSCH D G, GRAHAM K C, SAULNIER R B, et al. Identification and characterization of CKIP-1, a novel pleckstrin homology domain-containing protein that interacts with protein kinase CK2 [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (19): 14295-14306.
- [3] OZDAMAR B, BOSE R, BARRIOS-RODILES M, et al. Regulation of the polarity protein Par6 by TGFbeta receptors controls epithelial cell plasticity [J]. Science, 2005, 307 (5715): 1603-1609.
- [4] PENG X, WU X, ZHANG J, et al. The role of CKIP-1 in

- osteoporosis development and treatment [J]. Bone Joint Res, 2018, 7(2): 173–178.
- [5] LU K, YIN X, WENG T, et al. Targeting WW domains linker of HECT-type ubiquitin ligase Smurf1 for activation by CKIP-1 [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(8): 994–1002.
- [6] LIU J, LU C, WU X, et al. Targeting osteoblastic casein kinase-2 interacting protein-1 to enhance Smad-dependent BMP signaling and reverse bone formation reduction in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41295.
- [7] HUANG X, LIANG J, GAO Y, et al. Ckip-1 regulates C3H10T1/2 mesenchymal cell proliferation and osteogenic differentiation via Lrp5 [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 342.
- [8] 梁建飞. 下调 Ckip-1 通过骨形成相关信号通路促进 MSCs 增殖及成骨分化的作用研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [9] GREENHILL C. Bone: autophagy regulates bone growth in mice [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(1): 4.
- [10] BO T, YAN F, GUO J, et al. Characterization of a relatively malignant form of osteopetrosis caused by a novel mutation in the PLEKHM1 gene [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(11): 1979–1987.
- [11] WU Q, ZHONG Z M, PAN Y, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in postmenopausal osteoporosis [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2428–2432.
- [12] 杨依然. CKIP-1 介导 mTOR 通路对绝经后骨质疏松症致病机理及强骨饮对其干预的研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2021.
- [13] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(3): 460–473.
- [14] CUERVO A M, WONG E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging [J]. Cell Res, 2014, 24(1): 92–104.
- [15] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728–741.
- [16] BEGUN J, XAVIER R J. Autophagy at the crossroads of metabolism and cellular defense [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2013, 29(6): 588–596.
- [17] SARPARANTA J, GARCÍA-MACIA M, SINGH R. Autophagy and mitochondria in obesity and type 2 diabetes [J]. Curr Diabetes Rev, 2017, 13(4): 352–369.
- [18] REVUELTA M, MATHEU A. Autophagy in stem cell aging [J]. Aging Cell, 2017, 16(5): 912–915.
- [19] PIERREFITE-CARLE V, SANTUCCI-DARMANIN S, BREUIL V, et al. Autophagy in bone: self-eating to stay in balance [J]. Ageing Res Rev, 2015, 24(Pt B): 206–217.
- [20] NIXON R A. The role of autophagy in neurodegenerative disease [J]. Nat Med, 2013, 19(8): 983–997.
- [21] CHAGIN A S. Effectors of mTOR-autophagy pathway: targeting cancer, affecting the skeleton [J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 28: 1–7.
- [22] ENGELMAN J A, LUO J, CANTLEY L C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism [J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(8): 606–619.
- [23] BACKER J M. The intricate regulation and complex functions of the Class III phosphoinositide 3-kinase Vps34 [J]. Biochem J, 2016, 473(15): 2251–2271.
- [24] DE SANTIS M C, GULLUNI F, CAMPA C C, et al. Targeting PI3K signaling in cancer: challenges and advances [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871(2): 361–366.
- [25] ALESSI D R, JAMES S R, DOWNES C P, et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balpha [J]. Curr Biol, 1997, 7(4): 261–269.
- [26] HUANG J, MANNING B D. A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes [J]. Biochem Soc Trans, 2009, 37(Pt 1): 217–222.
- [27] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2): 132–141.
- [28] ZACHARI M, GANLEY I G. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation [J]. Essays Biochem, 2017, 61(6): 585–596.
- [29] CHEN Y, HE J, TIAN M, et al. UNC51-like kinase 1, autophagic regulator and cancer therapeutic target [J]. Cell Prolif, 2014, 47(6): 494–505.
- [30] XI G, ROSEN C J, CLEMMONS D R. IGF-I and IGFBP-2 stimulate AMPK activation and autophagy, which are required for osteoblast differentiation [J]. Endocrinology, 2016, 157(1): 268–281.
- [31] LIU F, FANG F, YUAN H, et al. Suppression of autophagy by FIP200 deletion leads to osteopenia in mice through the inhibition of osteoblast terminal differentiation [J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(11): 2414–2430.
- [32] 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.
- [33] VUPPALAPATI K K, BOUDERLIQUE T, NEWTON P T, et al. Targeted deletion of autophagy genes *Atg5* or *Atg7* in the chondrocytes promotes caspase – dependent cell death and leads to mild growth retardation [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30 ( 12 ) : 2249 – 2261.
- [34] SHIN N Y, CHOI H, NEFF L, et al. Dynamin and endocytosis are required for the fusion of osteoclasts and myoblasts [J]. *J Cell Biol*, 2014, 207 ( 1 ) : 73 – 89.
- [35] DESELM C J, MILLER B C, ZOU W, et al. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption [J]. *Dev Cell*, 2011, 21 ( 5 ) : 966 – 974.
- [36] LIN N Y, CHEN C W, KAGWIRIA R, et al. Inactivation of autophagy ameliorates glucocorticoid – induced and ovariectomy – induced bone loss [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 ( 6 ) : 1203 – 1210.
- [37] 米健国, 乔荣勤, 刘少津. 补肾健脾活血方干预骨质疏松模型大鼠骨代谢、氧化应激及自噬的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26 ( 26 ) : 4147 – 4152.
- [38] 招文华, 任辉, 沈耿杨, 等. mTORC1 抑制自噬调控 Wnt/ $\beta$  – catenin 信号通路在激素环境下对 MC3T3 – E1 成骨分化的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28 ( 1 ) : 16 – 20.
- [39] 李希宁, 董颖, 赵宇, 等. 雷帕霉素通过抑制 mTOR 通路激活自噬缓解氟骨症大鼠早期的骨质疏松 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2021, 39 ( 5 ) : 321 – 327.
- [40] BOSCH D G, GRAHAM K C, SAULNIER R B, et al. Identification and characterization of CKIP – 1, a novel pleckstrin homology domain – containing protein that interacts with protein kinase CK2 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 ( 19 ) : 14295 – 14306.
- [41] OZDAMAR B, BOSE R, BARRIOS – RODILES M, et al. Regulation of the polarity protein Par6 by TGF $\beta$  receptors controls epithelial cell plasticity [J]. *Science*, 2005, 307 ( 5715 ) : 1603 – 1609.
- [42] FU L, ZHANG L. Physiological functions of CKIP – 1: from molecular mechanisms to therapy implications [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53 : 100908.
- [43] ZHANG G, GUO B, WU H, et al. A delivery system targeting bone formation surfaces to facilitate RNAi – based anabolic therapy [J]. *Nat Med*, 2012, 18 ( 2 ) : 307 – 314.
- [44] LIU J, LIANG C, GUO B, et al. Increased PLEKH01 within osteoblasts suppresses smad – dependent BMP signaling to inhibit bone formation during aging [J]. *Aging Cell*, 2017, 16 ( 2 ) : 360 – 376.
- [45] LIU J, LU C, WU X, et al. Targeting osteoblastic casein kinase – 2 interacting protein – 1 to enhance smad – dependent BMP signaling and reverse bone formation reduction in glucocorticoid – induced osteoporosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 : 41295.
- [46] HUANG X, LIANG J, GAO Y, et al. Ckip – 1 regulates C3H10T1/2 mesenchymal cell proliferation and osteogenic differentiation via Lrp5 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 ( 4 ) : 342.
- [47] TOKUDA E, FUJITA N, OH – HARA T, et al. Casein kinase 2 – interacting protein – 1, a novel Akt pleckstrin homology domain – interacting protein, down – regulates PI3K/Akt signaling and suppresses tumor growth in vivo [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 ( 20 ) : 9666 – 9676.
- [48] YUAN Y, SUN J, ZHOU H, et al. The effect of QiangGuYin on osteoporosis through the AKT/mTOR/autophagy signaling pathway mediated by CKIP – 1 [J]. *Aging ( Albany NY)*, 2022, 14 ( 2 ) : 892 – 906.
- [49] ZHANG L, WANG Y, XIAO F, et al. CKIP – 1 regulates macrophage proliferation by inhibiting TRAF6 – mediated Akt activation [J]. *Cell Res*, 2014, 24 ( 6 ) : 742 – 761.
- [50] LUO D, REN H, LI T, et al. Rapamycin reduces severity of senile osteoporosis by activating osteocyte autophagy [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27 ( 3 ) : 1093 – 1101.
- [51] YIN Z Y, YIN J, HUO Y F, et al. Rapamycin facilitates fracture healing through inducing cell autophagy and suppressing cell apoptosis in bone tissues [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 ( 21 ) : 4989 – 4998.
- [52] SHEN G, REN H, SHANG Q, et al. Autophagy as a target for glucocorticoid – induced osteoporosis therapy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 ( 15 ) : 2683 – 2693.
- [53] HAN Y, ZHANG L, XING Y, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosis – promoting effects on osteoblast induced by glucocorticoid [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 ( 2 ) : 800 – 808.

( 收稿日期: 2022-02-20 本文编辑: 时红磊 )