

能量代谢重编程调控破骨细胞分化的研究进展

陈静容^{1,2,3,4}, 张红梅^{1,2,3,4*}, 李明政^{2,3,4,5*}

¹重庆医科大学附属口腔医院儿童口腔科, 重庆

²口腔疾病研究重庆市重点实验室, 重庆

³口腔生物医学工程重庆市高校市级重点实验室, 重庆

⁴重庆市卫生健康委口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

⁵重庆医科大学附属口腔医院口腔颌面外科, 重庆

收稿日期: 2025年12月11日; 录用日期: 2026年1月9日; 发布日期: 2026年1月19日

摘要

破骨细胞是高效吸收骨组织的主要细胞, 在骨重塑过程中发挥重要作用。破骨细胞形成和活性的失调与多种骨病相关, 如骨质疏松症、骨硬化症、类风湿关节炎和牙周炎。破骨细胞的代谢重编程不仅支持单核祖细胞向多核破骨细胞的表型转变, 还为它们的分化及进行骨吸收功能提供必要能量。本文通过对代谢重编程在破骨细胞分化过程中的研究进行回顾, 对不同代谢途径和机制进行综述。

关键词

破骨细胞, 代谢重编程, 氧化磷酸化, 糖酵解

The Research Progress in Energy Metabolism Reprogramming of Osteoclast Differentiation

Jingrong Chen^{1,2,3,4}, Hongmei Zhang^{1,2,3,4*}, Mingzheng Li^{2,3,4,5*}

¹Department of Pediatric Dentistry, The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing

³Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing

⁴Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering, Chongqing

⁵Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 陈静容, 张红梅, 李明政. 能量代谢重编程调控破骨细胞分化的研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(1): 154-162. DOI: 10.12677/hjbm.2026.161016

Received: December 11, 2025; accepted: January 9, 2026; published: January 19, 2026

Abstract

Osteoclasts are the primary cells responsible for efficient bone resorption and play a crucial role in bone remodeling. Dysregulation of osteoclast formation and activity is associated with various bone diseases, such as osteoporosis, osteopetrosis, rheumatoid arthritis and periodontitis. Metabolic reprogramming in osteoclasts not only supports the phenotypic transformation of mononuclear progenitors into multinucleated osteoclasts but also provides the necessary energy for their differentiation and bone-resorbing functions. This article reviews studies on metabolic reprogramming during osteoclast differentiation and summarizes the related metabolic pathways and mechanisms.

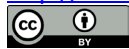
Keywords

Osteoclasts, Metabolic Reprogramming, Oxidative Phosphorylation, Glycolysis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨重塑需要骨吸收与骨形成之间构成精细的平衡，这一过程对于维持骨骼的稳态至关重要[1][2]。破骨细胞作为参与骨骼吸收的关键细胞，其数量或功能的缺陷会引起多种如骨质疏松等骨性疾病的发生[3][4]。随着代谢研究的迅速发展，破骨细胞分化和活化过程中的不同的代谢程序激活及其分子机制，即代谢重编程，得到越来越多的关注及研究。本综述旨在探讨不同代谢途径对破骨细胞发育的影响，通过深入了解细胞代谢如何影响破骨细胞的命运，为骨性疾病治疗提供新方向。

2. 线粒体生物发生

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所，其通过摄取多种代谢底物，包括葡萄糖来源的丙酮酸、氨基酸以及脂肪酸等为三羧酸循环(TCA 循环)持续供应反应原料。这一过程产生的高能电子载体可驱动电子传递链(ETC)，并通过氧化磷酸化(OXPHOS)产生大量腺嘌呤核苷三磷酸(ATP) [5]。细胞中线粒体数量的增加通常与其更强的能量生成潜力相关联[6]。破骨细胞在以往的研究中就被报道具有丰富的线粒体[7]，其线粒体生成被认为是继承其前体细胞[8]或者由核因子 κ B 受体激活剂配体(RANKL)诱导刺激引起[9]。与线粒体生物合成和功能相关的多种因素，如过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子 1β (PGC- 1β) [10][11]、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) [12]和雌激素相关受体 α (ERR α) [13]，已被证明在破骨细胞分化和功能中发挥基本作用。

其中，PGC- 1β 是破骨细胞线粒体生物合成和功能的关键调节因子。PGC- 1β 基因的缺失导致小鼠破骨细胞形成及功能受损，并引起骨量增加。其机制涉及在 RANKL 刺激下，下游信号活性氧(ROS)激活转录因子 CREB，CREB 直接促进 PGC- 1β 的转录，从而加速破骨细胞的形成。且 RANKL 诱导 PGC- 1β 表达会增加对转铁蛋白受体 1 (Tfr1)介导的铁摄取需求，并促进铁向线粒体的转运，进一步促进了线粒体活性和 ROS 形成[10]。然而，有研究指出，髓系特异性 PGC- 1β 缺失小鼠的破骨细胞分化正常，但细胞骨架紊乱导致吸收功能受损[11]。这些发现中的不一致性可能归因于所使用的基因敲除模型的差异，例如使

用不同的 cre 系(如 Tie2 与 Lysm), 这可能产生不同的效果。此外, PPAR- γ 可通过降低 β -catenin 蛋白水平和抑制 c-Jun 表达来间接促进 PGC-1 β 表达。另外, PPAR- γ 也可诱导 ERR α 表达, 并与 PGC1 β 一起激活 OXPHOS 的线粒体基因, 从而增强线粒体生物合成并支持破骨细胞功能[14]。

另一方面, 线粒体 DNA 对线粒体生物合成至关重要, 线粒体转录因子 A (TFAM) 的破坏会导致严重的呼吸链缺陷和 ATP 产生减少[15]。TFAM 在破骨细胞中的功能缺失会导致呼吸链显著缺陷、ATP 合成下降, 并引起破骨细胞数量减少。有趣的是, 破骨细胞的骨吸收活性却反而增强, 同时伴随细胞凋亡进程的加速。对此矛盾的解释可能是 TFAM 的缺失, 引起 ATP 形成降低, 间接的减少了细胞外 ATP 的释放, 使得破骨细胞骨架稳定性得以保持从而发挥吸收功能, 另一种假设可能是 ATP 耗竭触发了代偿性生存应激, 可能通过激活 AMPK 等传感器, 暂时重编程代谢以维持核心功能[16]。这些结果表明, 线粒体生物合成并非破骨细胞形成和活性的关键决定因素。

总体来看, 现有关于 PGC-1 β 与 TFAM 在破骨细胞中作用的研究存在明显矛盾。PGC-1 β 敲除在不同模型(如全身性敲除与 LysM-Cre 条件性敲除)中得出分化受损或仅功能异常的不同结论, 提示基因敲除的时空特异性是导致结果矛盾的关键。而 TFAM 缺失虽导致 ATP 耗竭, 但维持了细胞骨架完整性并促进吸收功能。这揭示了传统“能量-功能”线性认知的不足。这些矛盾共同指向现有研究往往忽略代谢物的信号功能、模型特异性影响及体内外微环境差异。

3. 氧化磷酸化与破骨细胞分化

尽管线粒体生物合成是否为破骨细胞分化及活化的前提条件尚未明确, 但线粒体的数量与 OXPHOS 存在紧密联系, 且目前公认 OXPHOS 是破骨细胞形成的首要生物能量来源。RANKL 信号下游的转录因子 Myc 通过影响 OXPHOS 促进破骨细胞分化。Myc 通过诱导 ERR α 的转录, 进而促进与 TCA 循环及 OXPHOS 相关基因的表达。破骨细胞中 Myc 的缺失会严重损害其线粒体呼吸能力, 并完全阻断破骨细胞生成过程, 进而导致体内骨量显著增加, 并保护小鼠免受卵巢切除术诱发的骨质疏松症[13]。

此外, 通过破坏 ETC 复合物和线粒体功能的研究进一步证实了 OXPHOS 过程对破骨细胞的分化具有关键作用。例如, 在缺乏线粒体复合体 I 亚基 Ndufs4 的情况下, 破骨细胞分化及其骨吸收功能均出现严重障碍[17]。与此一致的是, 抑制盐诱导激酶 3 (SIK3) 信号通路或其抑制剂 Pterostatin B 可显著降低线粒体呼吸链相关基因的表达, 影响 TCA 循环和 OXPHOS, 进而减少 ATP 生成, 最终抑制破骨细胞的分化与骨吸收活性[18]。以上结果表明, OXPHOS 在破骨细胞分化过程是必要的能量代谢途径。然而, 与破骨细胞分化过程中的代谢特征不同, 有研究指出, 当氧化磷酸化水平下调时, 骨吸收活性却呈现增强现象。例如, 使用无毒剂量的鱼藤酮(一种特异性抑制线粒体复合体 I 的试剂)处理成熟破骨细胞, 其骨吸收能力显著提升[9]。这些结果提示, 破骨细胞在分化阶段与其执行骨吸收功能阶段所依赖的能量代谢模式存在明显差异。

4. 糖酵解参与破骨细胞成熟与吸收功能

葡萄糖作为维持破骨细胞分化及功能活动的重要能量来源, 不仅可为 OXPHOS 提供反应底物, 糖酵解作为一种在细胞质中进行的代谢途径, 也可通过分解葡萄糖持续生成 ATP, 从而保证细胞的基本能量需求[19]。糖酵解途径产生的多种中间代谢物, 可作为 TCA 循环、磷酸戊糖途径及从头脂肪酸合成途径等生物合成通路的前体物质, 因此, 糖酵解是包括破骨细胞在内的所有哺乳动物细胞代谢的关键因素[20]-[22]。已有研究显示, 在小鼠破骨细胞生成过程中, RANKL 能够上调包括己糖激酶(HK)、磷酸果糖激酶(PFK)与丙酮酸激酶(PKM)在内的多个糖酵解关键酶基因的表达, 同时促进乳酸脱氢酶(LDH)及葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)的转录[23]。这些变化共同反映了破骨细胞在分化阶段对葡萄糖的摄取与利用显著增

强,以及乳酸产量相应上升,提示糖酵解代谢通路在此过程中被激活[20]。通过使用糖酵解特异性抑制剂 2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)抑制 HK 对葡萄糖的磷酸化,阻止糖酵解进程,会严重抑制破骨细胞分化[24][25]。以上证据均凸显了糖酵解对破骨细胞分化的重要性。

糖酵解也是骨吸收期的一个影响因素。当破骨细胞以半乳糖而不是葡萄糖为燃料时,细胞降低糖酵解效率并增强 OXPHOS 来产生 ATP,但同时观察到了破骨细胞的吸收能力下降,而受损的吸收活性可以通过非毒性剂量的鱼藤酮(线粒体复合体 I 抑制剂)来恢复。同时,与糖酵解相关的酶 PKM2 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的定位已被检测到靠近成熟破骨细胞的封闭区[9],这些结果支持糖酵解为骨吸收过程提供能量的观点。此外,通过 2-DG 对糖酵解进行功能抑制,可以阻断破骨细胞的骨吸收,而补充丙酮酸或乳酸可以挽救这一效果,这表明乳酸是驱动骨吸收的活跃代谢中间体。并且将 2-DG 或乳酸脱氢酶 A(LDH-A)的小分子抑制剂引入卵巢切除的小鼠后,观察到了骨丢失得到了有效改善[3]。以上结果表明,糖酵解是驱动成熟破骨细胞吸收活性的重要能量途径。

破骨细胞所在的骨吸收陷窝内氧张力极低[26],因此氧的可利用性可能决定其代谢特征并调控破骨细胞的形成与活化。作为破骨细胞分化的关键刺激因素,缺氧通过稳定缺氧诱导转录因子 HIF(由可诱导的 α 亚基 HIF-1 α /HIF-2 α 与组成性表达的 β 亚基 HIF-1 β 组成)发挥核心调控作用。在缺氧条件下, HIF-1 α 因脯氨酰羟化受抑而避免被 Von Hippel-Lindau (VHL)蛋白介导的泛素化降解,进而与 HIF-1 β 形成活性转录复合体[27]。在破骨细胞生成过程中, RANKL 信号能诱导 HIF-1 α 表达[28][29],激活的 HIF-1 α 可上调葡萄糖转运蛋白 GLUT1 及 LDH 等糖酵解限速酶,促进葡萄糖摄取与糖酵解进程[30]。同时,缺氧通过抑制负调控因子铜代谢 MURR1 结构域蛋白 1 (COMMD1)增强糖酵解通路,从而增加破骨细胞生成[31]。值得注意的是,破骨细胞特异性缺失 HIF-1 α 或 COMMD1 在生理状态下对骨量影响有限,但在雌激素缺乏或炎症等病理条件下能有效抑制骨丢失[29][31]。这些证据共同表明, HIF-1 α 及其调控的糖酵解增强在破骨细胞分化与功能中具有重要作用,其病理条件下作用尤为突出。

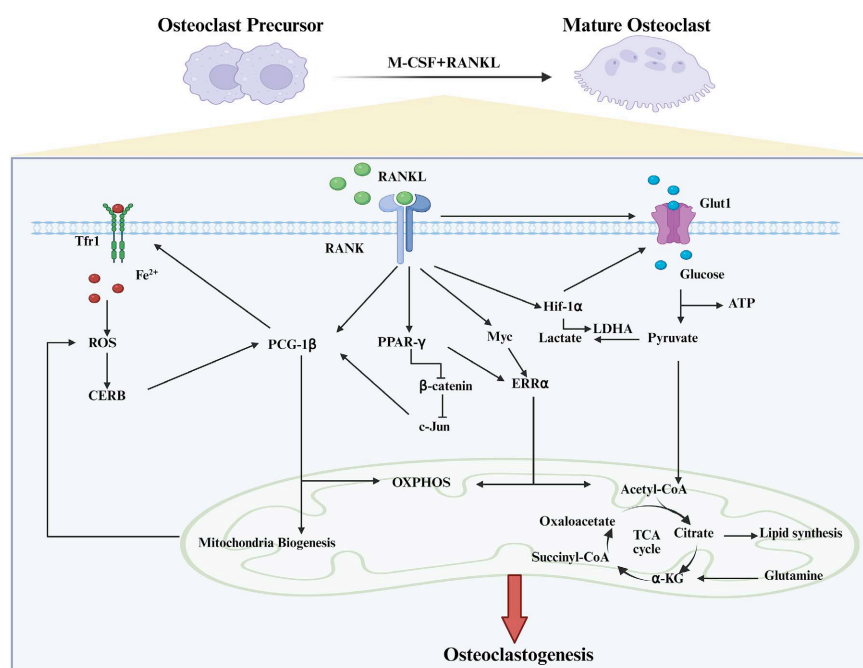


Figure 1. Schematic diagram of energy metabolism and regulatory mechanisms in osteoclasts (Created with Biorender)

图 1. 破骨细胞的能量代谢及调控机制示意图

值得注意的是,近年来有研究指出 OXPHOS 对破骨细胞的功能至关重要。破骨细胞特异性缺失小 GTP 酶 Rheb1 会选择性损害线粒体呼吸,但不影响糖酵解。这种代谢重编程导致破骨细胞数量正常,但合成组织蛋白酶 K (CTSK)的能力严重受损,进而削弱胶原降解和体内骨折愈合能力[32]。这一发现修正了“糖酵解主导吸收功能”的传统观念。同时也提示了破骨细胞可能根据其附着基质的成分(如I型与II型胶原)动态选择主导代谢途径(糖酵解或 OXPHOS),并借助特定代谢中间产物(如乙酰辅酶 A)差异性地调控不同吸收酶(如 CTSK 与 MMP-9)的表达,从而实现对不同基质的高效、精准降解。总之,破骨细胞不同代谢途径的功能并非固定不变,而是可能具有底物依赖性和酶特异性(见图 1)。

5. 破骨细胞分化中的非葡萄糖依赖性能量代谢途径

尽管葡萄糖是破骨细胞的主要营养物质,但在破骨细胞分化过程中,氨基酸和脂肪酸的消耗量增加[33][34]。

脂质代谢在破骨细胞的发育、存活及骨吸收功能中扮演着多重且关键的角色[35][36]。胆固醇作为细胞膜的重要组成部分,可以通过低密度脂蛋白受体(LDL-R)、清道夫受体 B 型 1 (SR-B1)的外源性摄取或由乙酰辅酶 A 通过从头合成获取[37]。研究表明,低密度脂蛋白(LDL)胆固醇内吞对破骨细胞前体融合、分化及后续存活至关重要。在低密度脂蛋白受体(LDLR)敲除小鼠中,破骨细胞形成能力下降,其前体细胞的融合过程受到抑制,最终导致骨量上升[38]。这一因 LDLR 缺失引起的破骨细胞生成缺陷,可通过外源性补充胆固醇得以恢复[39]。与之相对,使用高密度脂蛋白(HDL)或环糊精处理以减少破骨细胞对胆固醇的摄取,则会促进细胞凋亡[36]。上述机制在一定程度上阐明了在临床研究中,通过抑制胆固醇的摄取或利用他汀类药物干扰其内源性合成[40],为何会有助于提升骨密度并减少病理性骨吸收与骨折的发生[41]。除此之外,胆固醇是维持脂筏结构所必需的[42],而脂筏在破骨细胞生成过程中的 RANK-RANKL 信号通路发挥作用[43]。

脂肪酸(FA)的来源包括内源性从头合成途径以及通过特定膜转运蛋白的摄取过程[44]。脂肪酸氧化(FAO)是调节脂肪酸降解的主要途径,并促进 ATP 及 NADPH 产生[45]。长链脂肪酸的线粒体氧化增加是体外破骨细胞分化所必需的。研究表明,特异性阻断脂肪酸 β -氧化关键酶 CPT1A 可显著抑制破骨细胞形成,且此效应在雌性小鼠体内尤为明显,提示该代谢途径可能受到性别相关因素的调节[34]。与此同时,长链和超长链脂肪酸的转运体 FATP2 的表达在破骨细胞分化过程及高脂饮食小鼠骨髓中显著上调。特异性敲除或抑制 FATP2 可显著抑制破骨细胞分化,并在 LPS 或卵巢切除诱导的骨丢失模型中,其抑制剂 Lipofermata 通过抑制破骨细胞分化有效阻止骨量丢失[35]。不同的脂肪酸种类对破骨细胞显示出不同的作用,如长链多不饱和脂肪酸(LCPUFAs)对破骨细胞的存活、分化和成熟产生负面影响[46][47],而棕榈酸(PA) [48]和月桂酸(LA) [49]等饱和脂肪酸(SFAs)则促进破骨细胞的分化或活性。

除了葡萄糖和脂质代谢,氨基酸的摄取和利用也是破骨细胞分化与功能的重要代谢支撑。在破骨细胞分化过程中,破骨细胞摄取大量的氨基酸,包括谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸和支链氨基酸(BCAAs) [33]。特别是谷氨酰胺代谢已被发现对破骨细胞分化起重要作用[50]。谷氨酰胺转运体溶质载体家族 1 成员 5 (Slc1a5)和谷氨酰胺酶 1 (Gls1)的表达在破骨细胞分化早期增加,而谷氨酰胺的耗竭或药物抑制 Slc1a5 转运体抑制了破骨细胞的分化和功能。值得注意的是,谷氨酰胺可分解形成被 TCA 循环摄取的 α -酮戊二酸(α -KG),补充 α -KG 类似物二甲基- α -KG (DM- α -KG)可恢复因谷氨酰胺缺失而受抑制的破骨细胞形成[23]。精氨酸则作为条件必需氨基酸,通过增强线粒体呼吸来促进破骨细胞形成,其耗竭会显著抑制 RANKL 诱导的 NFATc1 表达和破骨细胞生成[51]。支链氨基酸(BCAAs)(如亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)及其代谢酶支链氨基转移酶 1 (BCAT1)在调控破骨细胞成熟中具有阶段性作用,主要影响分化后期进程。抑制关键代谢酶 BCAT1 被证明能显著抑制破骨细胞形成并减少小鼠颅骨的骨丢失[52]。

总而言之，这些研究强调了脂质代谢与氨基酸代谢在破骨细胞中的重要性，其摄取与代谢途径的阶段性和特异性作用为理解骨代谢调控提供了新的视角(见图 2)。

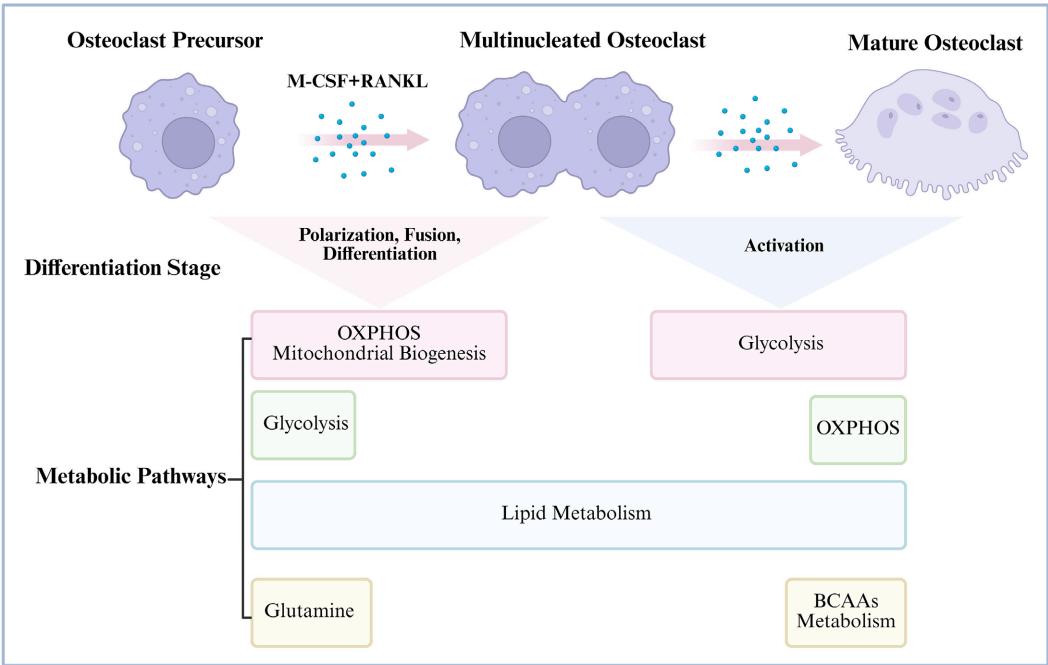


Figure 2. How do different metabolic pathways affect the differentiation and function of osteoclasts (Created with Biorender)

图 2. 不同代谢途径如何影响破骨细胞的分化和功能

6. 结论

代谢重编程在破骨细胞分化中扮演着重要调节角色，是连接细胞信号传导、功能适应与骨骼稳态的关键环节。本综述系统概述了破骨细胞分化过程中的代谢特性、能量底物利用与生物能量调控机制，揭示了不同代谢途径在破骨细胞分化与活性中的重要作用。为促进针对破骨细胞的代谢靶向治疗策略的研发，未来研究应在以下方向展开深入探索。首先，需要明确破骨细胞在不同疾病环境下的代谢状态。机体微环境的改变会动态影响破骨细胞的代谢状态，进而影响染色质或蛋白质修饰的表观遗传调控。明确健康与疾病状态下破骨细胞的代谢差异，将有助于更全面地了解骨病引起的变化，并为治疗提供依据。其次，需进一步研究代谢物通过表观遗传途径调控破骨细胞命运的机制。目前的研究显示，乙酰辅酶 A、乳酸、 α -酮戊二酸等代谢物水平的改变，可通过组蛋白或 DNA 修饰影响破骨细胞的关键基因表达。然而，代谢物介导的表观遗传调控作用范围广泛，涉及多基因表达的变化。因此，未来工作不仅应全面分析与特定代谢变化相关的全基因组组蛋白和 DNA 修饰谱，还需精准识别那些真正介导细胞分化和功能变化的表观遗传靶基因。第三，应深入探究骨细胞与其所处代谢微环境之间的相互作用。饮食与营养供应会影响人体代谢，这些变化常快速发生；而代谢异常(如糖尿病)也会改变养分供应，进而影响骨骼健康。因此，探索破骨细胞如何感应并响应营养物质的改变，将有助于开发出更优、更特异的治疗方法。

综上所述，通过对破骨细胞生成及活性相关代谢特征的深入解析，能够为我们理解破骨细胞参与骨疾病的演变机制提供更为深入的科学依据。随着对破骨细胞代谢调控网络的进一步阐明，未来有望推动针对该细胞的创新治疗方法的开发与应用。

基金项目

国家自然科学基金青年科学基金项目(编号: 82401188)。

参考文献

- [1] Bolamperti, S., Villa, I. and Rubinacci, A. (2022) Bone Remodeling: An Operational Process Ensuring Survival and Bone Mechanical Competence. *Bone Research*, **10**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00219-8>
- [2] Siddiqui, J.A. and Partridge, N.C. (2016) Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*, **31**, 233-245. <https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014>
- [3] Taubmann, J., Krishnacoumar, B., Böhm, C., Faas, M., Müller, D.I.H., Adam, S., et al. (2020) Metabolic Reprogramming of Osteoclasts Represents a Therapeutic Target during the Treatment of Osteoporosis. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 21020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77892-4>
- [4] Park-Min, K. (2019) Metabolic Reprogramming in Osteoclasts. *Seminars in Immunopathology*, **41**, 565-572. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00757-0>
- [5] Martínez-Reyes, I. and Chandel, N.S. (2020) Mitochondrial TCA Cycle Metabolites Control Physiology and Disease. *Nature Communications*, **11**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13668-3>
- [6] Masuo, H., Kubota, K., Shimizu, A., Notake, T., Miyazaki, S., Yoshizawa, T., et al. (2023) Increased Mitochondria Are Responsible for the Acquisition of Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer Cell Lines. *Cancer Science*, **114**, 4388-4400. <https://doi.org/10.1111/cas.15962>
- [7] Wang, J., Guan, H., Liu, H., Lei, Z., Kang, H., Guo, Q., et al. (2019) Inhibition of PFKFB3 Suppresses Osteoclastogenesis and Prevents Ovariectomy-Induced Bone Loss. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 2294-2307. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14912>
- [8] Arnett, T.R. and Orriss, I.R. (2018) Metabolic Properties of the Osteoclast. *Bone*, **115**, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.12.021>
- [9] Lemma, S., Sboarina, M., Porporato, P.E., Zini, N., Sonveaux, P., Di Pompo, G., et al. (2016) Energy Metabolism in Osteoclast Formation and Activity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **79**, 168-180. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.08.034>
- [10] Ishii, K., Fumoto, T., Iwai, K., Takeshita, S., Ito, M., Shimohata, N., et al. (2009) Coordination of Pgc-1 β and Iron Uptake in Mitochondrial Biogenesis and Osteoclast Activation. *Nature Medicine*, **15**, 259-266. <https://doi.org/10.1038/nm.1910>
- [11] Zhang, Y., Rohatgi, N., Veis, D.J., Schilling, J., Teitelbaum, S.L. and Zou, W. (2018) PGC1 β Organizes the Osteoclast Cytoskeleton by Mitochondrial Biogenesis and Activation. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 1114-1125. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3398>
- [12] Liu, X., Zhou, M., Wu, Y., Gao, X., Zhai, L., Liu, L., et al. (2024) Erythropoietin Regulates Osteoclast Formation via Up-Regulating PPAR γ Expression. *Molecular Medicine*, **30**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00931-7>
- [13] Bae, S., Lee, M.J., Mun, S.H., Giannopoulou, E.G., Yong-Gonzalez, V., Cross, J.R., et al. (2017) MYC-Dependent Oxidative Metabolism Regulates Osteoclastogenesis via Nuclear Receptor ERR α . *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 2555-2568. <https://doi.org/10.1172/jci89935>
- [14] Wei, W., Wang, X., Yang, M., Smith, L.C., Dechow, P.C. and Wan, Y. (2010) PGC1 β Mediates PPAR γ Activation of Osteoclastogenesis and Rosiglitazone-Induced Bone Loss. *Cell Metabolism*, **11**, 503-516. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.04.015>
- [15] Zhao, M., Wang, Y., Li, L., Liu, S., Wang, C., Yuan, Y., et al. (2021) Mitochondrial ROS Promote Mitochondrial Dysfunction and Inflammation in Ischemic Acute Kidney Injury by Disrupting TFAM-Mediated mtDNA Maintenance. *Theranostics*, **11**, 1845-1863. <https://doi.org/10.7150/thno.50905>
- [16] Miyazaki, T., Iwasawa, M., Nakashima, T., Mori, S., Shigemoto, K., Nakamura, H., et al. (2012) Intracellular and Extracellular ATP Coordinately Regulate the Inverse Correlation between Osteoclast Survival and Bone Resorption. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 37808-37823. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.385369>
- [17] Jin, Z., Wei, W., Yang, M., Du, Y. and Wan, Y. (2014) Mitochondrial Complex I Activity Suppresses Inflammation and Enhances Bone Resorption by Shifting Macrophage-Osteoclast Polarization. *Cell Metabolism*, **20**, 483-498. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.011>
- [18] Kamei, K., Yahara, Y., Kim, J., Tsuji, M., Iwasaki, M., Takemori, H., et al. (2024) Impact of the SIK3 Pathway Inhibition on Osteoclast Differentiation via Oxidative Phosphorylation. *Journal of Bone and Mineral Research*, **39**, 1340-1355. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae105>

- [19] Liu, Y., Liu, H. and Xiong, Y. (2025) Metabolic Pathway Activation and Immune Microenvironment Features in Non-Small Cell Lung Cancer: Insights from Single-Cell Transcriptomics. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1546764. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1546764>
- [20] Karner, C.M. and Long, F. (2018) Glucose Metabolism in Bone. *Bone*, **115**, 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.008>
- [21] Kloska, S.M., Pałczyński, K., Marciniak, T., Talaśka, T., Wysocki, B.J., Davis, P., *et al.* (2023) Integrating Glycolysis, Citric Acid Cycle, Pentose Phosphate Pathway, and Fatty Acid Beta-Oxidation into a Single Computational Model. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 14484. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41765-3>
- [22] Tanimine, N., Turka, L.A. and Priyadharshini, B. (2018) Navigating T-Cell Immunometabolism in Transplantation. *Transplantation*, **102**, 230-239. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001951>
- [23] Indo, Y., Takeshita, S., Ishii, K., Hoshii, T., Aburatani, H., Hirao, A., *et al.* (2013) Metabolic Regulation of Osteoclast Differentiation and Function. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 2392-2399. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1976>
- [24] Li, B., Lee, W., Song, C., Ye, L., Abel, E.D. and Long, F. (2020) Both Aerobic Glycolysis and Mitochondrial Respiration Are Required for Osteoclast Differentiation. *The FASEB Journal*, **34**, 11058-11067. <https://doi.org/10.1096/fj.202000771r>
- [25] Li, M., Li, F., Zhu, C., Zhang, C., Le, Y., Li, Z., *et al.* (2025) The Glycolytic Enzyme PKM2 Regulates Inflammatory Osteoclastogenesis by Modulating STAT3 Phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, **301**, Article ID: 108389. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.108389>
- [26] Da, W., Tao, L. and Zhu, Y. (2021) The Role of Osteoclast Energy Metabolism in the Occurrence and Development of Osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 675385. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.675385>
- [27] Ji, K., Wen, B., Wang, X., Chen, L., Chen, Y., Wang, L., *et al.* (2025) HIF1A Facilitates Hypoxia-Induced Changes in H3K27ac Modification to Promote Myometrial Contractility. *Communications Biology*, **8**, Article No. 475. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07880-9>
- [28] Utting, J.C., Flanagan, A.M., Brandao-Burch, A., Orriss, I.R. and Arnett, T.R. (2010) Hypoxia Stimulates Osteoclast Formation from Human Peripheral Blood. *Cell Biochemistry and Function*, **28**, 374-380. <https://doi.org/10.1002/cbf.1660>
- [29] Miyauchi, Y., Sato, Y., Kobayashi, T., Yoshida, S., Mori, T., Kanagawa, H., *et al.* (2013) Hif1 α Is Required for Osteoclast Activation by Estrogen Deficiency in Postmenopausal Osteoporosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 16568-16573. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308755110>
- [30] Mylonis, I., Simos, G. and Paraskeva, E. (2019) Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells*, **8**, Article No. 214. <https://doi.org/10.3390/cells8030214>
- [31] Murata, K., Fang, C., Terao, C., Giannopoulou, E.G., Lee, Y.J., Lee, M.J., *et al.* (2017) Hypoxia-Sensitive COMMD1 Integrates Signaling and Cellular Metabolism in Human Macrophages and Suppresses Osteoclastogenesis. *Immunity*, **47**, 66-79.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.018>
- [32] Deng, D., Liu, X., Huang, W., Yuan, S., Liu, G., Ai, S., *et al.* (2024) Osteoclasts Control Endochondral Ossification via Regulating Acetyl-CoA Availability. *Bone Research*, **12**, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00360-6>
- [33] Devignes, C., Carmeliet, G. and Stegen, S. (2022) Amino Acid Metabolism in Skeletal Cells. *Bone Reports*, **17**, Article ID: 101620. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101620>
- [34] Song, C., Valeri, A., Song, F., Ji, X., Liao, X., Marmo, T., *et al.* (2023) Sexual Dimorphism of Osteoclast Reliance on Mitochondrial Oxidation of Energy Substrates in the Mouse. *JCI Insight*, **8**, e174293. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.174293>
- [35] Kong, X., Tao, S., Ji, Z., Li, J., Li, H., Jin, J., *et al.* (2024) FATP2 Regulates Osteoclastogenesis by Increasing Lipid Metabolism and ROS Production. *Journal of Bone and Mineral Research*, **39**, 737-752. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae034>
- [36] Kim, H., Oh, B. and Park-Min, K. (2021) Regulation of Osteoclast Differentiation and Activity by Lipid Metabolism. *Cells*, **10**, Article No. 89. <https://doi.org/10.3390/cells10010089>
- [37] Thysell, E., Surowiec, I., Hörnberg, E., Crnalic, S., Widmark, A., Johansson, A.I., *et al.* (2010) Metabolomic Characterization of Human Prostate Cancer Bone Metastases Reveals Increased Levels of Cholesterol. *PLOS ONE*, **5**, e14175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014175>
- [38] Okayasu, M., Nakayachi, M., Hayashida, C., Ito, J., Kaneda, T., Masuhara, M., *et al.* (2012) Low-Density Lipoprotein Receptor Deficiency Causes Impaired Osteoclastogenesis and Increased Bone Mass in Mice Because of Defect in Osteoclastic Cell-Cell Fusion. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 19229-19241. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.323600>
- [39] Luegmayer, E., Glantschnig, H., Wesolowski, G.A., Gentile, M.A., Fisher, J.E., Rodan, G.A., *et al.* (2004) Osteoclast Formation, Survival and Morphology Are Highly Dependent on Exogenous Cholesterol/Lipoproteins. *Cell Death & Differentiation*, **11**, S108-S118. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401399>

- [40] Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M. and Mammen, A.L. (2018) Statins: Pros and Cons. *Medicina Clínica*, **150**, 398-402. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>
- [41] Chamani, S., Liberale, L., Mobasheri, L., Montecucco, F., Al-Rasadi, K., Jamialahmadi, T., *et al.* (2021) The Role of Statins in the Differentiation and Function of Bone Cells. *European Journal of Clinical Investigation*, **51**, e13534. <https://doi.org/10.1111/eci.13534>
- [42] Ouwenel, A.B., Thomas, M.J. and Sorci-Thomas, M.G. (2020) The Ins and Outs of Lipid Rafts: Functions in Intracellular Cholesterol Homeostasis, Microparticles, and Cell Membranes: Thematic Review Series: Biology of Lipid Rafts. *Journal of Lipid Research*, **61**, 676-686. <https://doi.org/10.1194/jlr.tr119000383>
- [43] Liao, H.-J., Tsai, H.-F., Wu, C.-S., Chyuan, I.-T. and Hsu, P.-N. (2019) TRAIL Inhibits RANK Signaling and Suppresses Osteoclast Activation via Inhibiting Lipid Raft Assembly and TRAF6 Recruitment. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1353-3>
- [44] Nakagawa, H., Hayata, Y., Kawamura, S., Yamada, T., Fujiwara, N. and Koike, K. (2018) Lipid Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **10**, Article No. 447. <https://doi.org/10.3390/cancers10110447>
- [45] Wu, H., Liu, B., Chen, Z., Li, G. and Zhang, Z. (2020) MSC-Induced lncRNA HCP5 Drove Fatty Acid Oxidation through miR-3619-5p/AMPK/PGC1 α /CEBPB Axis to Promote Stemness and Chemo-Resistance of Gastric Cancer. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2426-z>
- [46] Sun, D., Krishnan, A., Zaman, K., Lawrence, R., Bhattacharya, A. and Fernandes, G. (2003) Dietary N-3 Fatty Acids Decrease Osteoclastogenesis and Loss of Bone Mass in Ovariectomized Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **18**, 1206-1216. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.7.1206>
- [47] Kasonga, A.E., Deepak, V., Kruger, M.C. and Coetzee, M. (2015) Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid Suppress Osteoclast Formation and Activity in Human CD14⁺ Monocytes, in Vitro. *PLOS ONE*, **10**, e0125145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125145>
- [48] Drosatos-Tampakaki, Z., Drosatos, K., Siegelin, Y., Gong, S., Khan, S., Van Dyke, T., *et al.* (2013) Palmitic Acid and DGAT1 Deficiency Enhance Osteoclastogenesis, While Oleic Acid-Induced Triglyceride Formation Prevents It. *Journal of Bone and Mineral Research*, **29**, 1183-1195. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2150>
- [49] Oh, S., Sul, O., Kim, Y., Kim, H., Yu, R., Suh, J., *et al.* (2010) Saturated Fatty Acids Enhance Osteoclast Survival. *Journal of Lipid Research*, **51**, 892-899. <https://doi.org/10.1194/jlr.m800626-jlr200>
- [50] Hu, G., Yu, Y., Ren, Y., Tower, R.J., Zhang, G. and Karner, C.M. (2024) Glutaminolysis Provides Nucleotides and Amino Acids to Regulate Osteoclast Differentiation in Mice. *EMBO Reports*, **25**, 4515-4541. <https://doi.org/10.1038/s44319-024-00255-x>
- [51] Brunner, J.S., Vulliard, L., Hofmann, M., Kieler, M., Lercher, A., Vogel, A., *et al.* (2020) Environmental Arginine Controls Multinuclear Giant Cell Metabolism and Formation. *Nature Communications*, **11**, Article No. 431. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14285-1>
- [52] Go, M., Shin, E., Jang, S.Y., Nam, M., Hwang, G. and Lee, S.Y. (2022) BCAT1 Promotes Osteoclast Maturation by Regulating Branched-Chain Amino Acid Metabolism. *Experimental & Molecular Medicine*, **54**, 825-833. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00775-3>