

降钙素基因相关肽促进骨修复再生的研究进展

郑上团(综述), 胡旭(审校)

关键词: 降钙素基因相关肽; 骨愈合; 骨再生; 骨质疏松

文献标志码: A 文章编号: 1672-4194(2024)03-0154-05

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种属于降钙素家族成员的神经营肽,广泛分布于中枢、外周神经系统,参与机体多种生理功能的调节,如舒张心血管、调节偏头痛、促进骨形成、抑制骨吸收、参与中枢神经系统的学习和记忆过程等^[1-2]。临床上常发现,骨折合并中枢神经系统损伤(如颅脑损伤或截瘫)的患者,骨折愈合速度明显加快,骨痂过度生长,甚至产生异位骨化;而骨折伴有明显外周神经损伤的患者,则出现骨折延迟愈合甚至不愈合^[3]。进一步研究发现,中枢神经系统损伤后,大量中枢神经分泌的神经营肽类物质透过损伤的血脑屏障进入外周血,导致外周血神经营肽类物质[如 CGRP、P 物质(substance P, SP)和神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)等]浓度明显增高,而这些神经营肽类物质很可能是导致骨痂过度生长的重要原因;与之相反,外周神经损伤后,骨组织周围分布的大量 CGRP 阳性神经纤维分泌 CGRP 明显减少,导致骨折延迟愈合或不愈合^[4-7]。研究表明, CGRP 对促进骨修复再生具有重要作用,表现出明显的合成代谢作用,可通过不同信号通路协调骨细胞与其他细胞系的通讯,调节神经-血管-骨网络^[8-9]。本综述就目前 CGRP 相关研究的现状,重点介绍 CGRP 对骨修复再生的影响及其相关应用,以期 CGRP 的进一步实验研究和临床应用提供参考。

1 CGRP 及其受体概述

CGRP 由 AMARA 等^[10]于 1982 年在甲状腺髓样癌细胞克隆中首次发现,于 1983 年由 ROSENFELD 等^[11]应用分子生物学和基因重组方法分离获得。CGRP 在体内主要有 α -CGRP 和 β -CGRP 2 种亚型,其中 α -CGRP 和降钙素同源且来自同一个 CALCA 基因,而 β -CGRP 来自 CALCB 基因^[8]。

α -CGRP 和 β -CGRP 在啮齿动物中有 1 个氨基酸的差异,在人类中有 3 个氨基酸的差异^[8]。 α -CGRP 是由 37 个氨基酸组成的多肽,分子质量为 3 786.91 u,其基因包括 2 800 个碱基对,有 6 个外显子和 5 个内含子,经过不同的转录翻译而成^[4,12]。调节骨的 CGRP 通常指 α -CGRP,主要分布于中枢和周围神经纤维,由脊髓背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元细胞产生,通过轴浆运输到神经末梢,并以分泌颗粒的形式储存于胞质^[13-14]。CGRP 阳性神经纤维在骨膜、骨干、干骺端和髓腔内均有分布,在干骺端区域分布最为丰富,骨骼内外的血管周围也可观察到 CGRP 阳性神经纤维的包绕^[15]。CGRP 阳性神经纤维广泛分布于骨组织中,为 CGRP 调节神经-血管-骨网络提供了基础。

CGRP 受体是由降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CRLR 或 CLR)和受体活性修饰蛋白-1(receptor activity modifying protein 1, RAMP1)以数量比例为 1 : 1 组成的受体复合物^[16]。CRLR 为 7 次跨膜结构域的经典 G 蛋白偶联受体,单独存在时,与 CGRP 亲和力低。RAMP1 为单次跨膜结构域的膜蛋白,其作用是提高 CRLR 与 CGRP 的亲和力,CRLR/RAMP1 复合物能产生受体活性与 CGRP 结合^[16]。此外,受体组成蛋白(receptor component protein, RCP)是 CRLR/RAMP1 复合物进行细胞内信号转导的重要调节因子。因此,具有生物活性的 CGRP 受体是由 CRLR、RAMP1 和 RCP 3 种不同蛋白分子组成的受体复合物^[17]。这些不同组分在跨膜信号转导中分别发挥不同的作用。CGRP 受体在骨组织、巨噬细胞、成骨细胞和血管组织中广泛表达,对骨骼生长、发育和骨折愈合至关重要^[9,16-17]。

2 CGRP 对骨修复再生的影响

CGRP 对骨修复再生具有重要影响,特别在骨折愈合方面有积极作用。系统性敲除 CGRP 基因的小鼠骨量显著减少,而过表达 CGRP 基因可显著提高骨密度,提示 CGRP 与骨修复再生的关系密

收稿日期: 2024-04-09

资助项目: 福建省自然科学基金项目(2021J011429, 2023J011870);
福建省卫生健康青年科研课题资助项目(2020QNA086)

作者单位: 福建医科大学 附属南平第一医院骨科, 南平 353000

作者简介: 郑上团,男,主治医师,医学硕士

通信作者: 胡旭. Email: 18960610951@163.com

切^[18]。CGRP 缺乏不仅会导致严重的骨再生障碍,而且会影响骨周围血管生成和骨整合^[19-20]。MI 等^[21]将外源性 CGRP 注射到大鼠肢体骨搬运术的骨缺损区,发现 CGRP 能促进大鼠骨搬运模型的血管生成和骨再生。LI 等^[22]研究发现,在大鼠胫骨直形和成角骨折中,骨折的局部出现 CGRP 阳性纤维明显生长,CGRP 免疫反应与新骨形成量明显吻合,提示 CGRP 参与了骨痂的形成和改建。CGRP 通过调节多种细胞影响骨修复再生,主要包括促进成骨、抑制骨吸收、诱导血管生成和调节免疫微环境等作用。

2.1 CGRP 促进成骨 CGRP 具有促进多种细胞的成骨作用,包括成骨细胞、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)和骨膜源性干细胞^[23-25]。体外实验表明,CGRP 可以提高成骨细胞活性和成骨分化能力,促进成骨细胞合成代谢,抑制成骨细胞凋亡^[24];还能提高 BMSCs 的迁移能力和成骨分化,抑制 BMSCs 向脂肪细胞分化,从而促进骨的合成代谢^[24-25]。HE 等^[26]发现,CGRP 通过促进成骨细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、转录激活因子-4(activating transcription factor-4, ATF4)和骨钙素(osteocalcin, OCN)表达水平升高,上调多种成骨因子,促进成骨细胞合成代谢。WANG 等^[27]观察到 CGRP 可刺激 BMSCs 增殖,上调成骨细胞基因表达,并增加 BMSCs 中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性和矿化。

CGRP 通过不同的信号通路调节成骨细胞和 BMSCs 的分化。JIANG 等^[28]报道,神经元 TRPV1-CGRP 轴可促进成骨细胞的增殖、迁移和分化,并且可通过 Hippo 信号通路调节骨缺损修复。ZHOU 等^[29]研究表明,CGRP 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 向成骨细胞分化。WU 等^[30]证实,CGRP 通过 p38 MAPK 和 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 BMSCs 的分化。梁伟等^[31]研究认为,CGRP 可能通过激活 BMP-2 信号通路调节骨质疏松大鼠 BMSCs 向成骨细胞分化。

2.2 CGRP 抑制骨吸收 CGRP 通过增加骨保护素(osteoprotegerin, OPG)水平,抑制核因子 κ B 受体激活剂配体(receptor activator of NF-Kappa B ligand, RANKL)/核因子 κ B 受体激活剂(receptor activator of NF-Kappa B, RANK)/OPG 信号通路,从而抑制破骨细胞增殖,降低破骨作用,抑制骨溶解^[26,32]。CGRP 还能够抑制骨髓源性巨噬细胞

(bone marrow macrophages, BMMs)向破骨细胞分化,抑制破骨细胞活性,增加骨体积,减少骨吸收^[27]。RANKL、RANK 和 OPG 均属于 TNF 家族成员,RANKL 与其受体 RANK 结合能直接启动 BMMs 或破骨细胞内信号通路,使破骨细胞分化,并增加其活性;OPG 作为 RANKL 的假性受体,可竞争性与 RANKL 结合,从而阻断相关信号途径,抑制破骨细胞的分化和成熟。研究证实,CGRP 主要通过 RANK/RANKL/OPG 信号通路来调节破骨细胞的活性^[26-27]。

2.3 CGRP 诱导血管生成 骨是一个长期依赖血供的器官,血管的生成和舒张状态可影响骨的生长发育。CGRP 通过促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的表达,促进血管内皮细胞增殖和迁移,诱导骨中血管生成,为骨修复提供营养支持^[33-34]。此外,在生理条件下,CGRP 发挥的血管扩张作用也有利于改善骨的血供。体外实验证实,CGRP 可促进血管内皮细胞增殖、VEGF 基因表达及血管生成,改善骨组织中的神经血管微环境^[21,33]。WU 等^[35]研究发现,CGRP 对骨髓源性内皮祖细胞具有促增殖和抗凋亡作用,可能通过抑制 MAPK 信号通路发挥作用。

2.4 CGRP 调节免疫微环境 CGRP 通过增强 M0 向 M2 巨噬细胞极化,调节骨修复的免疫微环境^[36]。巨噬细胞有 M1 和 M2 两种极化类型,其中 M1 型具有促炎作用,而 M2 型具有降低炎症反应和组织修复作用。适当的炎症反应在骨修复的早期有益,M1 型巨噬细胞可能在骨形成的早中期发挥作用,而 M2 型则在骨形成后期影响骨基质矿化^[37]。研究表明,CGRP 可在早期抑制 M2 型巨噬细胞的功能,在骨修复后期促进 M0 向 M2 巨噬细胞极化,利于骨痂的形成与改建^[38-39]。DUAN 等^[40]研究了 CGRP 在体外对小鼠巨噬细胞活化和炎症的影响,证实 CGRP 通过 PKC 和 PKA 信号途径调节巨噬细胞极化,影响免疫微环境。

3 CGRP 是骨质疏松症潜在的治疗靶点

WU 等^[41]综述了近年来 CGRP 在骨质疏松症调节中的作用,认为 CGRP 是骨质疏松症潜在的治疗靶点。ZHANG 等^[42]研究发现,去卵巢(ovariectomy, OVX)诱导的骨质疏松症大鼠,股骨中 CGRP 水平降低,但脊髓 DRG 中的 CGRP 水平显著增加,CGRP 可能通过神经生长因子与神经系统

相互作用调节骨质疏松。XIE 等^[43]的研究结果表明,SP、CGRP、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和 NPY 参与了 OVX 大鼠骨质疏松性骨微观结构和机械超敏反应,表明神经肽有可能作为绝经后骨质疏松症的新治疗靶点。近年,关于 CGRP 的生物医用植入物和纳米颗粒的研究,也证实了 CGRP 治疗骨质疏松症的可行性^[41],但目前这些研究大多局限于动物实验阶段,未来需要进行更多的临床应用研究。同时,鉴于 CGRP 对骨修复再生具有明显促进作用,其在治疗骨质疏松性骨折方面的相关动物和临床实验研究可能还需要补充。

4 不同方法促进 CGRP 在骨修复再生中的应用

CGRP 具有促进骨修复再生的功能,为治疗各类骨科疾病(如股骨头坏死、骨折不愈合或延迟愈合、骨质疏松以及各类原因所致的骨缺损等)提供了新思路。目前,已有很多 CGRP 应用于骨修复再生的实验研究,包括各种生物材料和物理治疗方法已被广泛使用。

4.1 含 CGRP 的生物材料 通过组织工程的方法将 CGRP 整合到各种生物材料内以促进骨修复再生,这是目前应用最多的方法。LIANG 等^[44]研发了一种新型 CGRP/壳聚糖锶磷酸钙骨水泥,这种骨水泥可促进 BMSCs 增殖和成骨分化;LHU 等^[45]进一步发现,这种骨水泥可促进人脐静脉内皮细胞体外增殖,可能有助于改善血管生成的微环境。这些发现为骨质疏松性骨损伤的治疗提供了新的治疗材料。CHEN 等^[46]的实验证实,含 CGRP 或 SP 的明胶微球具有修复骨质疏松兔骨缺损的作用。另有研究发现,富含 CGRP 的多孔微球或细胞外囊泡-羟基乙酸共聚物可促进牙槽骨修复再生^[47-48]。

4.2 镁基生物材料 镁(magnesium, Mg)及其合金具有良好的生物可降解性和生物相容性,可作为骨替代材料。局部给予含 Mg 的溶液可促进大鼠 DRG 中 CGRP 的合成^[23]。Mg 还能促进 CGRP 释放,加速骨修复过程^[23,34]。ZHANG 等^[23]基于 Mg 在促进 CGRP 介导的成骨分化中的作用,开发了一种新型的含镁髓内钉,可促进卵巢切除所致骨质疏松大鼠股骨骨折的修复。YE 等^[34]通过实验证实,在股骨节段缺损大鼠牵张的成骨模型中植入 Mg 钉,可上调新骨中 CGRP 的表达,并通过 CGRP-FAK-VEGF 信号轴刺激血管生成和骨缺损修复。

4.3 低强度脉冲超声波(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 超声波声能治疗是一种无创

的物理治疗方法,可通过刺激感觉神经释放 CGRP 来促进骨修复^[49-50]。研究表明,LIPUS 可促进 CGRP 阳性神经纤维长入异体骨的植骨区,从而促进兔的脊柱融合^[49]。另一项研究也证实,LIPUS 可显著促进感觉神经完整的大鼠胫骨骨折愈合,但在坐骨神经切除的大鼠中却无此刺激作用^[50]。

4.4 电刺激 电刺激 DRG 不仅能触发 CGRP 的分泌,还能促进 CGRP 阳性神经纤维长时间进入受损区域^[14,51-52]。MI 等^[14]设计了软电极,并将其植人大鼠 L3 和 L4 背根神经节,发现 DRG 植入电刺激可通过 CGRP 促进大鼠股骨骨质疏松性骨折愈合。LAU 等^[51]在大鼠 L₄~L₆ 的 DRG 处植入微电刺激系统(implantable microelectrical stimulation system, IMESS)进行精确电刺激,促进 DRG 分泌 CGRP,从而有效促进模型大鼠腰椎横突间融合。DRG 电刺激可能是一种有吸引力的微创生物工程方法。LAU 等^[52]利用 IMESS 对 DRG 进行电刺激,可触发 CGRP 的分泌,从而防止大鼠胫骨截肢术后废用性骨丢失。

4.5 超早期高压氧治疗 超早期高压氧治疗可促进 DRG 感觉神经元 CGRP 的合成,促进骨转换和骨形成,抑制骨吸收,对于脊髓损伤后长期卧床所致的骨质疏松症的预防具有重要的临床意义^[53]。

5 总结与展望

CGRP 作为一种重要的神经肽,具有血管舒张和疼痛传导等作用。随着研究的深入,CGRP 在促进骨修复再生中的作用也被揭示出来。CGRP 协调骨细胞与其他细胞的通讯,不仅影响成骨和破骨细胞的生成,还影响血管生成并调节免疫微环境,表现出明显的合成代谢作用,因此对维持骨稳态和促进骨修复至关重要,具有调节神经-血管-骨网络的作用。近年研究发现,含 CGRP 的生物材料、镁基生物材料、LIPUS、电刺激、超早期高压氧治疗等不同方法均可通过调节 CGRP 来促进骨修复再生,为临床上进一步治疗骨质疏松症、骨折不愈合和骨缺损提供新思路。但这些发现目前尚处于动物实验阶段,验证 CGRP 在人体的作用和潜在作用机制需进一步的临床研究。三叉神经束释放 CGRP 可导致偏头痛,而 CGRP 中和抗体或受体拮抗剂则可减轻上述病理条件下的疼痛,可用于治疗偏头痛^[2]。因 CGRP 有促进骨合成和骨愈合的积极作用,长期口服此类抗体或受体拮抗剂相关药物可能会导致患者骨丢失和影响骨愈合,未来需要进一步研究。

参考文献:

- [1] SAWADA I, SATO I, KAWATA S, et al. Characteristic expression of CGRP and osteogenic and vasculogenic markers in the proximal and distal regions of the rib during male mouse development[J]. *Ann Anat*, 2022, 240: 151883.
- [2] RUSSO A F, HAY D L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: Migraine and beyond[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2): 1565-1644.
- [3] GIANNOUDIS P V, MUSHTAQ S, HARWOOD P, et al. Accelerated bone healing and excessive callus formation in patients with femoral fracture and head injury[J]. *Injury*, 2006, 37(Sup. 3): 18-24.
- [4] ZHANG D Y, ZHANG P X, WANG Y H, et al. The influence of brain injury or peripheral nerve injury on calcitonin gene-related peptide concentration variation and fractures healing process[J]. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 2009, 37(2): 85-91.
- [5] XU Y Q, QIN M L, FENG S Y, et al. Expressions and significance of calcitonin gene-related peptide and nerve growth factor in rabbit model of traumatic brain injury complicated with tibial fracture: Preliminary results[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5040-5050.
- [6] SONG Y, HAN G X, CHEN L, et al. The role of the hippocampus and the function of calcitonin gene-related peptide in the mechanism of traumatic brain injury accelerating fracture-healing[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(7): 1522-1531.
- [7] DA PAZ A C, CAROD ARTAL F J, KALIL R K. The function of proprioceptors in bone organization: A possible explanation for neurogenic heterotopic ossification in patients with neurological damage[J]. *Med Hypotheses*, 2007, 68(1): 67-73.
- [8] GAO F, LIU G, WANG J, et al. Methylation of CALCA and CALCB in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2088345.
- [9] WANG Q C, QIN H T, DENG J P, et al. Research progress in calcitonin gene-related peptide and bone repair[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 838.
- [10] AMARA S G, JONAS V, ROSENFELD M G, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products[J]. *Nature*, 1982, 298(5871): 240-244.
- [11] ROSENFELD M G, MERMOD J J, AMARA S G, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene *via* tissue-specific RNA processing [J]. *Nature*, 1983, 304(5922): 129-135.
- [12] MIKI K, TAKESHITA N, YAMASHITA M, et al. Calcitonin gene-related peptide regulates periodontal tissue regeneration[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1344.
- [13] PARKER R S, NAZZAL M K, MORRIS A J, et al. Role of the neurologic system in fracture healing: An extensive review[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 22(1): 205-216.
- [14] MI J, XU J K, YAO Z, et al. Implantable electrical stimulation at dorsal root ganglions accelerates osteoporotic fracture healing *via* calcitonin gene-related peptide [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(1): e2103005.
- [15] IRIE K, HARA-IRIE F, OZAWA H, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing nerve fibers in bone tissue and their involvement in bone remodeling[J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 58(2): 85-90.
- [16] MOAD H E, PIOSZAK A A. Selective CGRP and adrenomedullin peptide binding by tethered RAMP-calcitonin receptor-like receptor extracellular domain fusion proteins[J]. *Protein Sci*, 2013, 22(12): 1775-1785.
- [17] 侯可赛, 王林林, 王洪波, 等. 降钙素基因相关肽受体研究的新进展[J]. *生理科学进展*, 2019, 50(5): 396-401.
- [18] SCHINKE T, LIESE S, PRIEMEL M, et al. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(12): 2049-2056.
- [19] APPELT J, BARANOWSKY A, JAHN D, et al. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide alpha is essential for bone healing[J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102970.
- [20] WEE N K Y, NOVAK S, GHOSH D, et al. Inhibition of CGRP signaling impairs fracture healing in mice[J]. *J Orthop Res*, 2023, 41(6): 1228-1239.
- [21] MI J, XU J K, YAO H, et al. Calcitonin gene-related peptide enhances distraction osteogenesis by increasing angiogenesis[J]. *Tissue Eng Part A*, 2021, 27(1/2): 87-102.
- [22] LI J, KREICBERGS A, BERGSTR M J, et al. Site-specific CGRP innervation coincides with bone formation during fracture healing and modeling: A study in rat angulated tibia[J]. *J Orthop Res*, 2007, 25(9): 1204-1212.
- [23] ZHANG Y F, XU J K, RUAN Y C, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats [J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1160-1169.
- [24] ZHAO X B, WU G F, ZHANG J, et al. Activation of CGRP receptor-mediated signaling promotes tendon-bone healing[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(10): 7380.
- [25] LI H, QU J, ZHU H H, et al. Corrigendum: CGRP regulates the age-related switch between osteoblast and adipocyte differentiation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 715740.
- [26] HE H T, CHAI J S, ZHANG S F, et al. CGRP may regulate bone metabolism through stimulating osteoblast differentiation and inhibiting osteoclast formation[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 3977-3984.
- [27] WANG L P, SHI X Y, ZHAO R, et al. Calcitonin-gene-related peptide stimulates stromal cell osteogenic differentiation and inhibits RANKL induced NF-kappaB activation, osteoclastogenesis and bone resorption[J]. *Bone*, 2010, 46(5): 1369-1379.
- [28] JIANG X Y, ZHU Z F, WANG B, et al. Neuronal TRPV1-CGRP axis regulates bone defect repair through hippo signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2023, 109: 110779.

- [29] ZHOU R, YUAN Z, LIU J R, et al. Calcitonin gene-related peptide promotes the expression of osteoblastic genes and activates the WNT signal transduction pathway in bone marrow stromal stem cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (6): 4689-4696.
- [30] WU Z Q, WANG X D, SHI J C, et al. Identification of functional modules and key pathways associated with innervation in graft bone-CGRP regulates the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells *via* p38 MAPK and Wnt6/ β -catenin[J]. *Stem Cells Int*, 2023, 2023:1154808.
- [31] 梁伟, 李理, 李兵. 降钙素基因相关肽对骨质疏松大鼠骨髓基质干细胞增殖及分化的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(1):41-45.
- [32] TAKAHASHI N, MATSUDA Y, SATO K, et al. Neuronal TRPV1 activation regulates alveolar bone resorption by suppressing osteoclastogenesis *via* CGRP[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29294.
- [33] ZHU Z F, JIANG Y X, LI Z X, et al. Sensory neuron transient receptor potential vanilloid-1 channel regulates angiogenesis through CGRP *in vivo* [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12:1338504.
- [34] YE L, XU J K, MI J, et al. Biodegradable magnesium combined with distraction osteogenesis synergistically stimulates bone tissue regeneration *via* CGRP-FAK-VEGF signaling axis[J]. *Biomaterials*, 2021, 275:120984.
- [35] WU J Q, LIU S, WANG Z, et al. Calcitonin gene-related peptide promotes proliferation and inhibits apoptosis in endothelial progenitor cells *via* inhibiting MAPK signaling[J]. *Proteome Sci*, 2018, 16:18.
- [36] NIEDERMAIR T, STRAUB R H, BROCHHAUSEN C, et al. Impact of the sensory and sympathetic nervous system on fracture healing in ovariectomized mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):405.
- [37] KONG Q C, GAO S Y, LI P G, et al. Calcitonin gene-related peptide-modulated macrophage phenotypic alteration regulates angiogenesis in early bone healing[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130:111766.
- [38] YUAN Y, JIANG Y X, WANG B, et al. Deficiency of calcitonin gene-related peptide affects macrophage polarization in osseointegration[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:733.
- [39] ZHANG Q, WU B F, YUAN Y, et al. CGRP-modulated M2 macrophages regulate osteogenesis of MC3T3-E1 *via* Yap1[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 697:108697.
- [40] DUAN J X, ZHOU Y, ZHOU A Y, et al. Calcitonin gene-related peptide exerts anti-inflammatory property through regulating murine macrophages polarization *in vitro* [J]. *Mol Immunol*, 2017, 91:105-113.
- [41] WU H, LIN X Q, LONG Y, et al. Calcitonin gene-related peptide is potential therapeutic target of osteoporosis [J]. *Heliyon*, 2022, 8(12):e12288.
- [42] ZHANG R H, ZHANG X B, LU Y B, et al. Calcitonin gene-related peptide and brain-derived serotonin are related to bone loss in ovariectomized rats[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 176:85-92.
- [43] XIE W X, LI F, HAN Y, et al. Neuropeptides are associated with pain threshold and bone microstructure in ovariectomized rats[J]. *Neuropeptides*, 2020, 81:101995.
- [44] LIANG W, LI L, CUI X, et al. Enhanced proliferation and differentiation effects of a CGRP- and Sr-enriched calcium phosphate cement on bone mesenchymal stem cells[J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2016, 14(4):e431-e440.
- [45] LHU T C, LIANG W, LI L, et al. Novel calcitonin gene-related peptide/chitosan-strontium-calcium phosphate cement: Enhanced proliferation of human umbilical vein endothelial cells *in vitro* [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(1):19-28.
- [46] CHEN J H, LIU W, ZHAO J X, et al. Gelatin microspheres containing calcitonin gene-related peptide or substance P repair bone defects in osteoporotic rabbits[J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(3):465-472.
- [47] LUO J X, CHEN H Y, WANG G F, et al. CGRP-loaded porous microspheres protect BMSCs for alveolar bone regeneration in the periodontitis microenvironment[J]. *Adv Health Mater*, 2023, 12(28):e2301366.
- [48] YANG Y, ZHANG B, YANG Y F, et al. PLGA containing human adipose-derived stem cell-derived extracellular vesicles accelerates the repair of alveolar bone defects *via* transfer of CGRP[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:4815284.
- [49] WANG X Y, GUO X, CHENG J C, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide innervation in the promoting effect of low-intensity pulsed ultrasound on spinal fusion without decortication[J]. *Spine*, 2010, 35(26):e1539-e1545.
- [50] LAM W L, GUO X, LEUNG K S, et al. The role of the sensory nerve response in ultrasound accelerated fracture repair[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(10):1433-1438.
- [51] LAU Y C, LAI Y M, PO K T, et al. Dorsal root ganglion electrical stimulation promoted intertransverse process spinal fusion without decortications and bone grafting: A proof-of-concept study[J]. *Spine J*, 2014, 14(10):2472-2478.
- [52] LAU Y C, QIAN X, PO K T, et al. Response of rat tibia to prolonged unloading under the influence of electrical stimulation at the dorsal root ganglion[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(3):284-289.
- [53] LIU M, CHEN H, TONG M, et al. Effects of ultra-early hyperbaric oxygen therapy on femoral calcitonin gene-related peptide and bone metabolism of rats with complete spinal transection[J]. *Spine*, 2018, 43(16):e919-e926.

(编辑:何佳凤)