

CD4⁺ T 细胞分泌细胞因子对骨偶联的影响

李芳瑜 刘晓辉 崔 舜

摘 要 骨骼是一种高度动态的组织,通过重塑不断更新以维持骨骼发育完成后的骨量及骨骼形状。骨偶联是重塑过程中骨吸收与骨形成相互协调的过程。骨骼系统与免疫系统密不可分,参与骨偶联的细胞与免疫细胞通过分子间的串联相互调控。CD4⁺ T 细胞分泌的细胞因子在骨偶联中发挥着不可或缺的作用。本文简要综述了 CD4⁺ T 细胞分泌细胞因子对骨偶联的影响。

关键词 细胞因子 骨偶联 破骨细胞 成骨细胞

中图分类号 R681

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.006

骨偶联是指破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成相互协调的动态过程。骨骼系统与免疫系统密不可分,一方面,骨骼细胞与免疫细胞起源于相同的祖细胞,破骨细胞与免疫细胞都来源于造血干细胞。另一方面,骨骼系统与免疫系统共享相同的微环境,破骨细胞和成骨细胞的祖细胞都位于骨髓中,并且在骨髓中与免疫祖细胞或记忆细胞直接接触-相互作用,调节骨骼的发生与发展^[1]。此外,骨骼细胞与免疫细胞还共享多种细胞因子及相关受体。由此衍生出“骨免疫学”概念,以解释骨骼系统与免疫系统间相互调控的机制。

骨骼系统与免疫系统间相互作用常涉及免疫系统活化后分泌细胞因子,引起骨代谢失衡^[2]。在炎症环境下,T 细胞分泌炎性细胞因子,B 细胞激活产生核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand,RANKL),促进破骨细胞的生成和骨吸收^[3](图 1)。CD4⁺ T 细胞产生的细胞因子是骨偶联的关键调节因子。CD4⁺ T 细胞分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 4 种类型。Th1 细胞被认为在骨质丢失过程中起主要作用,分泌干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ)和骨吸收细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)、白介素-1(interleukin-1,IL-1)。Th2 细胞分泌细胞因子白介素-4(interleukin-4,IL-4)参与炎性骨吸收。Th17 细胞分泌的 IFN- γ 和白介素-17(interleukin-17,IL-17),主要调控破骨前体细胞增殖、分化和凋

亡。Treg 细胞分泌白介素-10(interleukin-10,IL-10),调节破骨细胞的生成和骨吸收^[4]。这些研究都表明,细胞因子可以通过调节骨偶联,进而影响骨代谢。因此,本文对 CD4⁺ T 细胞分泌的细胞因子对骨偶联的影响进行了总结。

一、肿瘤坏死因子超家族

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)是由单核细胞、巨噬细胞和 T 细胞分泌的细胞因子,已被证实在骨炎性疾病发展中起促进骨吸收的作用。TNF- α 通过增加成骨细胞和基质细胞表达 RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,MCSF)间接诱导破骨细胞生成,也通过激活核转录因子(nuclear transcription factor kappa B,NF- κ B)直接影响体内、外骨细胞 RANKL 的表达^[5]。也有研究发现 TNF- α 和 RANKL 具有协同作用,它们都通过激活转录因子 c-fos 和活化 T-细胞核因子 1(activated T nuclear factor 1 protein,NFATc1)信号诱导破骨细胞分化。

TNF- α 不仅能刺激破骨细胞的骨吸收,而且能抑制成骨细胞的形成。TNF- α 通过抑制成骨细胞形成的经典通路,如 Wnt 通路,以及骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)通路,进而抑制成骨细胞形成。TNF- α 通过激活 NF- κ B,干扰 BMP 通路中重要的信号元件 Smad 与其 DNA 结合,从而抑制 BMP 信号,进而抑制成骨细胞的生成^[6]。而且,TNF- α 刺激 Wnt 信号抑制剂 DKK-1(dickkopf-1)和硬骨素(sclerostin,SOST)的产生,进而对 Wnt 通路进行负调控。此外,TNF- α 还可以通过抑制成骨相关标志物如胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)、骨形成因子(osterix,Osx)和成骨相关转录因子 2(runt-related transcription

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81671560)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿科

通讯作者:崔舜,副教授,硕士生导师,电子信箱:cuishun7171@foxmail.com

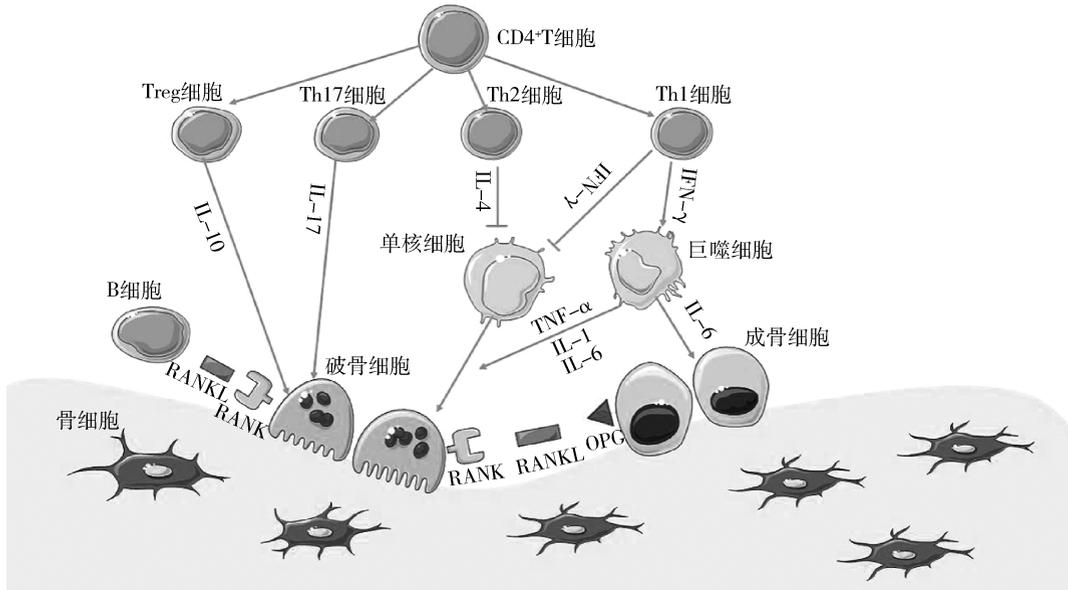


图1 免疫细胞分泌细胞因子调控骨偶联

factor 2, Runx2) 的表达来抑制骨形成。

二、转化生长因子

转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 超家族由转化生长因子-βs、激活素、BMP 等相关蛋白组成。TGF-β 在骨骼中起多功能调节蛋白的作用, 包括调控骨骼细胞的增殖和分化。TGF-β 对破骨细胞有双重调控作用, Karst 等^[7] 使用骨髓来源的破骨细胞前体细胞和小鼠骨髓基质细胞 (ST2) 进行共培养, 发现 TGF-β 在低浓度时增加破骨细胞的分化, 而在高浓度时抑制破骨细胞的分化。TGF-β 通过协同 RANKL 调节破骨细胞生成的关键调节因子 NFATc1 的基因表达促进破骨细胞生成。此外, TGF-β 也可以通过参与 Smad2/3 介导的信号通路, 上调 RANKL 的表达, 诱导的破骨细胞生成。近年来研究发现, TGF-β 在破骨细胞分化的早期 (48h 内) 以剂量依赖性抑制破骨细胞生成。TGF 对破骨细胞的抑制作用主要是通过降低破骨细胞特异性基因 [如 NFATc1、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 和组织蛋白酶 K] 的表达, 以及抑制 RANK 诱导的 NF-κB 信号的激活^[8]。

TGF-β 对成骨细胞也存在双重调控, 不仅激活 BMP 通路中经典的 Smad2/3 介导的信号转导, 也激活 Smad1/5 介导的信号转导, 两者皆是 BMP 通路中的重要信号元件。经典的 Smad 通路中, 通过 TGF-β-Smad 信号转导, 减少 RANKL/骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 受体激动剂的分泌, 抑制破骨细胞分化, 从而促进骨细胞的增殖和分化^[7]。近年来有研究发现, TGF-β 通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI₃K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 依赖性方式诱导成骨细胞转录因子 [Runx2、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨钙素 (osteocalcin, OCN) 和 Osx] 的表达上调^[9]。此外, TGF-β 与甲状旁腺激素、Wnt、BMP 和成纤维细胞生长因子信号的协同作用, 促进成骨细胞增殖和早期分化。尽管 TGF-β 在促进早期成骨细胞分化中起重要作用, 然而, 在成骨细胞的最终分化阶段, TGF-β 抑制 Runx2 的表达, 阻止成骨细胞向终末阶段分化, 并将其维持在静止状态^[10]。

干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ) 是一种促炎性细胞因子, 主要由 T 细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞分泌。干扰素在骨偶联中对成骨细胞和破骨细胞的形成起着重要的调节作用。研究表明, 干扰素-γ 能诱导 RANK 接头蛋白肿瘤坏死因子受体相关分子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6) 的快速降解, 从而强烈抑制 RANKL 诱导的转录因子 NF-κB 和 JNK 的激活, 进而抑制破骨细胞的形成。IFN-γ 通过 Fas/FasL 信号诱导破骨细胞凋亡, 对骨吸收进行间接调节。此外, 干扰素-γ 刺激成骨细胞产生一氧化氮 (nitric oxide, NO), 进而促进破骨细胞凋亡。尽管, 大部分研

三、干扰素

干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ) 是一种促炎性细胞因子, 主要由 T 细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞分泌。干扰素在骨偶联中对成骨细胞和破骨细胞的形成起着重要的调节作用。研究表明, 干扰素-γ 能诱导 RANK 接头蛋白肿瘤坏死因子受体相关分子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6) 的快速降解, 从而强烈抑制 RANKL 诱导的转录因子 NF-κB 和 JNK 的激活, 进而抑制破骨细胞的形成。IFN-γ 通过 Fas/FasL 信号诱导破骨细胞凋亡, 对骨吸收进行间接调节。此外, 干扰素-γ 刺激成骨细胞产生一氧化氮 (nitric oxide, NO), 进而促进破骨细胞凋亡。尽管, 大部分研

究表明 IFN- γ 抑制破骨细胞形成,促进破骨细胞凋亡。然而,也有研究表明 IFN- γ 可以通过刺激抗原依赖性 T 细胞活化和破骨细胞因子 RANKL 和 TNF- α 的分泌,间接刺激破骨细胞形成,促进骨吸收的作用^[11]。

此外,研究发现,IFN- γ 以剂量依赖的方式促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,并上调 Runx2、Osx、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 和 OCN 的表达。在颅盖成骨细胞的原代培养物中,外源性 IFN- γ 以剂量依赖性方式促进成骨细胞诱导的 Ca²⁺ 沉积并诱导成骨基因的表达。该研究表明,IFN- γ 通过促进增殖、分化和细胞外基质产生而促进成骨细胞生成^[12]。

四、白介素家族

1. 白介素-1:IL-1 是一种促炎性细胞因子,由活化的单核-吞噬细胞系统生成,调节多种细胞和组织功能。IL-1 有两种形式,IL-1 α 和 IL-1 β ,这两种异构体都被证明可以激活破骨细胞。IL-1 α 和 IL-1 β 都是通过与 IL-1 I 型受体(interleukin-1 type I receptors, IL-1RI) 亲和力结合来传递信号的。IL-1 β 被确认为破骨细胞激活因子,可以直接诱导破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞,也可以通过上调 RANKL 的表达,增强其活性并促进破骨细胞生成及分化^[13]。IL-1 β 可以增加 M-CSF 的产生来促进破骨细胞的活性,并抑制破骨细胞的凋亡^[14]。此外,IL-1 α 可通过诱导骨髓巨噬细胞小转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 不依赖 RANKL 直接诱导 OC 分化。IL-1 β 强烈抑制成骨细胞的形成,从而减少新骨的形成。这种对成骨细胞活性的抑制通过上调经典 Wnt 通路的拮抗剂 DKK1 和 SOST 的表达进行调节。IL-1 β 也可以激活非典型 Wnt 途径,导致 Wnt 信号异常激活,软骨和骨异常分化^[15]。

2. 白介素-4:由 Th2 细胞分泌的 IL-4 通过阻断 RANKL 依赖的 NF- κ B、JNK、p38 和 ERK 信号的激活,选择性地抑制 TNF 信号转导以阻止破骨细胞生成。在 RANKL 诱导的破骨细胞形成过程中,IL-4 通过拮抗 NF- κ B 的活化作用直接抑制 RANKL 诱导的 NFATc1 表达^[16]。此外,IL-4 通过减少促炎性细胞因子和破骨细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6) 的产生,间接参与破骨细胞形成。因此,IL-4 具有抑制骨吸收的作用。近年来研究表明,IL-4 对成骨细胞系 MC3T3 细胞的成骨能力无直接影响,但可以

通过诱导 ALP 活性上调,间接促进成骨细胞形成^[17]。

3. 白介素-6:IL-6 主要由髓样细胞产生,是循环中最丰富的细胞因子。早期研究表明,IL-6 通过诱导 IL-1 的释放刺激骨髓培养物中破骨细胞样多核细胞的形成。随后,研究发现 IL-6 主要通过 RANK/RANKL/OPG 系统刺激破骨细胞分化和骨吸收。而且,IL-6 可通过白介素家族细胞因子受体和信号转导子(IL-6R 和 gp130) 增强 1,25(OH)₂D₃ 诱导的骨髓间充质干细胞向破骨细胞分化。这表明,IL-6 诱导破骨细胞前体细胞分化为成熟和活跃的破骨细胞。进一步研究发现,IL-6 通过激活下游信号分子 JAK2 和 RANKL 增强了骨细胞介导的破骨细胞分化^[18]。此外,IL-6 被发现能促进成骨细胞分化,表现为成骨标志物 ALP 和 OCN 水平升高。近来研究发现,细胞培养物中的成骨细胞分泌可溶性 IL-6 受体(interleukin 6 soluble receptor, sIL-6R),它们通过转录因子 STAT3 磷酸化和顺式和反式信号转导对 IL-6 作出反应,进而刺激体内骨形成^[19]。然而,也有研究者发现,IL-6 可以抑制成骨细胞分化而加剧了骨吸收。IL-6 和 sIL-6R 均可通过减少参与成骨细胞分化的基因(包括 ALP、Runx2 和 OCN) 的表达而引起成骨细胞分化的降低^[20]。基于上述两项研究结果相反,因此 IL-6 对成骨细胞的分化有待于进一步研究。

4. 白介素-10:IL-10 是由活化的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞产生的,具有抗炎和免疫抑制作用。IL-10 是破骨细胞形成的直接抑制剂,研究证实,IL-10 通过上调 OPG 的表达,下调 RANKL 和 M-CSF 的表达,进而抑制破骨细胞形成,并通过抑制 NFATc1 和组织蛋白酶 K 的表达,进而抑制破骨细胞分化^[21]。IL-10 通过下调破骨细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 的产生,抑制破骨细胞的生成。因此,IL-10 被认为是抗破骨细胞因子。IL-10 缺陷小鼠(IL-10^{-/-}) 小鼠通过下调 ALP 和 OCN 的表达影响成骨细胞的活性和分化。IL-10^{-/-} 小鼠表现为骨量减少,增加机械脆性并抑制骨形成,最终发展为骨质疏松症。

5. 白介素-17:IL-17 是来源于 CD4⁺ T 细胞、NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞的炎性细胞因子。在骨偶联中,IL-17 诱导 RANKL 的表达,促进破骨细胞生成和骨吸收。研究发现,IL-17 通过 NF- κ B 途径促进 IL-6 和 IL-8 的分泌,促进骨吸收。此外,IL-17

还可以与 IL-1 和(或) TNF- α 协同作用,加速骨吸收。IL-17 缺陷小鼠(IL-17^{-/-})局部骨吸收明显减少,证实 IL-17 可以促进体内破骨细胞的形成。IL-17 在体外对破骨细胞前体的直接作用似乎取决于其浓度,低浓度的 IL-17 通过激活 RANKL-JNK 信号通路促进破骨细胞前体的自噬,从而增强 RANKL 诱导的破骨细胞分化。高浓度的 IL-17 激活细胞凋亡蛋白酶(caspase-3)抑制自噬的同时阻止了破骨细胞的生成^[22,23]。研究发现,在大鼠/小鼠颅骨诱导成骨细胞过程中,IL-17 通过上调 Runx2、ALP、O_{sx}、OCN 和 OPG 成骨细胞分化基因的表达而促进成骨细胞的早期分化^[24]。然而,也有研究表明,IL-17 在体外通过增加 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)途径的拮抗剂来抑制成骨细胞的形成^[25]。近年来研究发现,IL-17 对 ALP、OCN 和 Runx2 的基因表达有抑制作用,可剂量依赖性地下调原代成骨细胞的 ALP 活性。IL-17 通过 BMP/Smad 非依赖途径抑制

BMP-2 诱导的成骨细胞分化^[26]。这表明 IL-17 对成骨细胞的影响很难进行定义。IL-17 对成骨细胞的作用有待于进一步研究。

6. 白介素-23:IL-23 是一种主要由活化的单核-吞噬细胞和树突状细胞释放的促炎性细胞因子。IL-23 可以通过增强 T 细胞、滑膜成纤维细胞和破骨细胞前体细胞 RANKL 的表达来刺激破骨细胞的生成。除了诱导 RANKL 途径,IL-23 通过激活自然杀伤激活受体相关蛋白 DAP12 及免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif,ITAM)来协调破骨细胞的分化。与体外研究一致,IL-23 的过表达导致小鼠关节炎和全身性骨丢失,而在缺乏 IL-23 的小鼠(IL-23^{-/-})中,炎性介导的骨破坏较不明显,破骨细胞形成减少。尽管研究表明 IL-23 对成骨细胞的形成和表达没有影响。然而,IL-23 可以通过下游的细胞因子如 IL-17 或 IL-22 间接作用于成骨细胞。

表 1 细胞因子对骨偶联的影响

细胞因子	对破骨细胞的影响	对成骨细胞的影响	最终产生的影响
TNF- α	促进破骨细胞生成	抑制成骨细胞形成	促进骨吸收,抑制骨形成
TGF- β	低浓度时,促进破骨细胞生成高浓度时,抑制破骨细胞形成	成骨分化早期,促进成骨细胞生成和分化。分化晚期,抑制成骨细胞向终末状态转化	低浓度促进骨吸收,高浓度抑制骨吸收。成骨分化早期起促进作用,晚期起抑制作用
IFN- γ	诱导破骨细胞凋亡 促进破骨细胞生成	促进成骨细胞生成	促进骨形成
IL-1	促进破骨细胞生成	抑制成骨细胞生成	促进骨吸收,抑制骨形成
IL-4	抑制破骨细胞形成	间接促进成骨细胞形成	抑制骨吸收
IL-6	促进破骨细胞生成	促进成骨细胞生成 抑制成骨细胞形成	促进骨吸收
IL-10	抑制破骨细胞形成	抑制成骨细胞形成	抑制骨吸收
IL-17	低浓度时,促进破骨细胞分化高浓度时,抑制破骨细胞形成	促进成骨细胞形成	低浓度促进骨吸收,高浓度抑制骨吸收
IL-23	促进破骨细胞生成	间接作用于成骨细胞	促进骨吸收

五、展望

骨免疫学概念的提出已经有将近 20 年的历史了,研究人员致力于为骨骼系统和免疫系统相互作用的方式提供新的见解。骨骼系统与免疫系统之间的调控机制非常复杂,紧密相连,并且涉及许多参与者。免疫细胞分泌细胞因子分别调控成骨细胞和破骨细胞,进而影响骨偶联(表 1)。许多缺乏特定细胞因子的小鼠模型显示出明显的骨重塑状态受损。细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 是骨吸收的重要调节因子,在骨丢失中起重要作用。现在正在开发各种策略通过干扰细胞因子的分泌,抑制破骨细胞形成,从而

减少骨质流失。然而,细胞因子通过对骨偶联调节导致骨代谢疾病的发病机制尚不清楚。阐明这种潜在的关系不仅可以为临床医生提供一个额外的工具来识别有骨代谢疾病风险的患者,还可以为细胞因子阻断疗法的发展提供信息。已有研究表明细胞因子的增加与骨量减少和骨折风险有关,但总体证据是有限的。因此,还需要开展深入的研究来确定细胞因子在骨偶联中的具体作用。

参考文献

- 1 Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(10): 626-642

- 2 李思雨, 游利. T 细胞与间充质干细胞的相互作用对骨代谢的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(2): 172 - 176
- 3 Figueredo CM, Lira - Junior R, Love RM. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 1 - 13
- 4 Liu H, Luo T, Tan J, *et al.* 'Osteoimmunology' offers new perspectives for the treatment of pathological bone Loss[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(41): 6272 - 6278
- 5 Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, *et al.* TNF - α directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1 - 12
- 6 Yamazaki M, Fukushima H, Shin M, *et al.* Tumor necrosis factor alpha represses bone morphogenetic protein (BMP) signaling by interfering with the DNA binding of Smads through the activation of NF - κ B[J]. J Biol Chem, 2009, 284(51): 35987 - 35995
- 7 Karst M, Gorny G, Galvin RJS, *et al.* Roles of stromal cell RANKL, OPG, and M - CSF expression in biphasic TGF - β regulation of osteoclast differentiation[J]. J Cell Physiol, 2004, 200(1): 99 - 106
- 8 Lee B, Oh Y, Jo S, *et al.* A dual role of TGF - β in human osteoclast differentiation mediated by Smad1 versus Smad3 signaling[J]. Immunol Lett, 2019, 206: 33 - 40
- 9 Zhang Z, Zhang X, Zhao D, *et al.* TGF β 1 promotes the osteoinduction of human osteoblasts via the PI3K/AKT/mTOR/S6K1 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(5): 3505 - 3518
- 10 Omata Y, Yasui T, Hirose J, *et al.* Genomewide comprehensive analysis reveals critical cooperation between Smad and c - Fos in RANKL - induced osteoclastogenesis[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(5): 869 - 877
- 11 Gao Y, Grassi F, Ryan MR, *et al.* IFN - γ stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen - driven T cell activation [J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 122 - 132
- 12 Maruhashi T, Kaifu T, Yabe R, *et al.* DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN - γ production in T cells[J]. J Immunol, 2015, 194(12): 5681 - 5691
- 13 刘子歌, 张晨, 宋国瑞, 等. 白藜芦醇对 LPS 刺激下 RAW264. 7 细胞向破骨细胞分化的影响[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(9): 27 - 31
- 14 Polzer K, Joosten L, Gasser J, *et al.* Interleukin - 1 is essential for systemic inflammatory bone loss [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 284 - 290
- 15 Yoshida Y, Yamasaki S, Oi K, *et al.* IL - 1 β enhances Wnt signal by inhibiting DKK1 [J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1945 - 1954
- 16 Cheng J, Liu J, Shi Z, *et al.* Interleukin - 4 inhibits RANKL - induced NFATc1 expression via STAT6: a novel mechanism mediating its blockade of osteoclastogenesis [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(11): 3385 - 3392
- 17 Loi F, Córdova LA, Zhang R, *et al.* The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis in vitro [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 1 - 11
- 18 Wu Q, Zhou X, Huang D, *et al.* IL - 6 Enhances osteocyte - mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity In vitro [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(4): 1360 - 1369
- 19 McGregor NE, Murat M, Elango J, *et al.* IL - 6 exhibits both cis - and trans - signaling in osteocytes and osteoblasts, but only trans - signaling promotes bone formation and osteoclastogenesis [J]. J Biol Chem, 2019, 294(19): 7850 - 7863
- 20 Kaneshiro S, Ebina K, Shi K, *et al.* IL - 6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro [J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(4): 378 - 392
- 21 Tanaka K, Yamagata K, Kubo S, *et al.* Glycolaldehyde - modified advanced glycation end - products inhibit differentiation of human monocytes into osteoclasts via upregulation of IL - 10 [J]. Bone, 2019, 128: 1 - 7
- 22 Ke D, Fu X, Xue Y, *et al.* IL - 17A regulates the autophagic activity of osteoclast precursors through RANKL - JNK1 signaling during osteoclastogenesis in vitro [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3): 890 - 896
- 23 Xue Y, Liang Z, Fu X, *et al.* IL - 17A modulates osteoclast precursors' apoptosis through autophagy - TRAF3 signaling during osteoclastogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(4): 1088 - 1092
- 24 Wang Z, Tan J, Lei L, *et al.* The positive effects of secreting cytokines IL - 17 and IFN - γ on the early - stage differentiation and negative effects on the calcification of primary osteoblasts in vitro [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 57: 1 - 10
- 25 Shaw AT, Maeda Y, Gravallesse EM. IL - 17A deficiency promotes periosteal bone formation in a model of inflammatory arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 104
- 26 Zhang J, Pang D, Tong Q, *et al.* Different modulatory effects of IL - 17, IL - 22, and IL - 23 on osteoblast differentiation [J]. Mediat Inflamm, 2017, 2017: 1 - 11

(收稿日期: 2021 - 04 - 15)

(修回日期: 2021 - 04 - 25)

(上接第 16 页)

- 24 Wang D, Lin B, Zhang W, *et al.* Up - regulation of SNHG16 induced by CTCF accelerates cardiac hypertrophy by targeting miR - 182 - 5p/IGF1 axis [J]. Cell Biol Int, 2020, 44(7): 1426 - 1435
- 25 Funayama A, Shishido T, Netsu S, *et al.* Cardiac nuclear high mobility group box 1 prevents the development of cardiac hypertrophy and heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(4): 657 - 664
- 26 Sato M, Miyata K, Tian Z, *et al.* Loss of endogenous HMGB2 promotes cardiac dysfunction and pressure overload - induced heart failure in mice [J]. Circ J, 2019, 83(2): 368 - 378
- 27 Bertero A, Rosa - garrido M. Three - dimensional chromatin organization in cardiac development and disease [J]. J Mol Cell Cardiol, 2021, 151: 89 - 105

(收稿日期: 2021 - 05 - 06)

(修回日期: 2021 - 05 - 15)