

染色质重塑调控因子与心血管疾病研究进展

孙嘉欣 王志华

摘 要 随着对表观遗传学研究的深入,众多证据表明,多样的染色质重塑调控因子参与了基因转录、染色质重塑、DNA 修复等多种生物学活动,并且在心血管疾病的发生、发展过程中起到重要的作用。本文总结了多种染色质重塑调控因子在心血管疾病发生、发展中的作用机制,以及可能作为心血管疾病早期诊断和治疗的靶靶以及预后标志物的潜能。

关键词 表观遗传 染色质重塑 ATP 依赖的染色质重塑复合物 心血管疾病

中图分类号 R345

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.003

心血管疾病包括一系列涉及循环系统的疾病,是全球发生率和病死率高的主要原因,其主要包括心肌梗厚、冠心病、高血压、心力衰竭和许多其他疾病。尽管症状各不相同,但它们的发病机制有许多相似之处,包括炎症和纤维化等^[1]。越来越多的研究表明,染色质重塑在心血管疾病过程中起到重要作用。染色质重塑是重要的表观遗传学机制,是由染色质重塑复合物介导的一系列以染色质上核小体变化为特征的生物学过程。在染色质重塑过程中,染色质重塑调控因子发挥着举足轻重的作用^[2]。本文就染色质重塑调控因子在心血管疾病中的作用展开论述。

一、染色质重塑及其调控因子

染色质的基本单位是核小体,后者由 DNA 和被其紧密包裹的组蛋白八聚体构成。核小体的形成在基因组 DNA 压缩成染色质中起着重要作用。然而,组蛋白-DNA 的相互作用限制了其他 DNA 结合蛋白对基因组 DNA 的可及性,并负性调节基因组 DNA 的功能,如复制、修复、重组和转录。为了确保基因组 DNA 在染色质中发挥作用,染色质的结构必须是动态、可塑的。染色质重塑分为两类:组蛋白翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)和依赖 ATP 的染色质重塑复合物(ATP-dependent chromatin remodeling complex)。组蛋白翻译后修饰是对组蛋白 N 末端尾部的氨基酸进行磷酸化、乙酰化、甲基化、泛素化等修饰,从而改变了组蛋白对 DNA 和与

DNA 相关蛋白质的亲和力,并进一步调节了转录活性以及 DNA 的可及性^[3]。而依赖 ATP 的染色质重塑复合物有 4 个亚家族:SWI/SNF (switching defective/sucrose nonfermenting)、ISWI (imitation switch)、CHD (chromodomain, helicase, DNA binding) 和 INO80 (inositol requiring 80)复合物。其都具有 ATP 水解-DNA 转位酶,利用 ATP 水解的能量,通过扭曲或破坏核小体中组蛋白-DNA 的接触来促使核小体 DNA 易位,进而调控核小体组装、染色质进入和核小体编辑^[4]。由此可见,染色质重塑是调控及维持基因组 DNA 功能的关键。

染色质重塑过程需要多种调控因子的参与。主要包括:(1)将 PTMs 加到组蛋白上的酶,如组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)、组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT)等。(2)从组蛋白底物上去除特定 PTMs 的酶,如组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)、组蛋白脱甲基酶(histone demethylase, HDMs)等。(3)识别组蛋白上的特定 PTMs 或修饰组蛋白变体的组合,以指导特定的转录结果,包括 SWI/SNF 复合物 (switching defective/sucrose nonfermenting)、溴结构域和额外末端结构域蛋白(bromodomain and extraterminal domain, BET)等^[5]。此外,一些染色质结构因子如 CCCTC 结合因子(CTCF)以及高迁移率族蛋白也参与此过程。

二、ATP 依赖性染色质重塑物在心血管疾病及病理中的作用

目前为止,人们对心脏病理过程中 ATP 依赖性染色质重塑物作用的认识还仅限于 SWI/SNF 复合物。SWI/SNF 复合物在种属间具有较高的保守性,通过结合相应的 DNA 序列,改变染色质局部形态,从而调控基因的表达^[6]。SWI/SNF 人类亚家族主要有

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070231)

作者单位:430000 武汉大学人民医院心内科(孙嘉欣、王志华);
518057 中国医学科学院阜外医院深圳医院、深圳心血管重点实验室
(王志华)

通讯作者:王志华,教授,博士生导师,电子信箱:zhihuawang@fuhwaihospital.org

两种复合物成员,一种由 10 亚基构成的 BRG1 或 BRM 相关因子 (BRG1/BRM - associated factors, BAF) 复合物,另一种由 12 个亚基组成的 polybromo 相关 BAF (polybromo - associated BAF, PBAF) 复合物。BRM (brahma) 和 BRG1 (brahma - related gene 1) 作为 SWI/SNF 的核心催化亚基在心脏发育、心脏功能整合及心肌病理性重构调控过程中均具有重要意义,此外 DPF3a (BAF45c)、BAF250a、BAF250b 等亚基表达异常也会对心脏发育造成损害。

1. 心脏发育异常:在胎儿时期,心肌细胞中以 BRG1 的表达为主,出生后 BRG1 迅速回落,并以 BRM 表达为主。当心脏出现病理表型时 BRG1 则再度升高。BRG1 通过控制相关基因表达以调控细胞增殖分化来辅助心脏发育。心内膜中的 BRG1 控制心肌小梁发育,且胚胎早期敲除 BRG1 基因,会出现严重的心脏缺损(如间隔缺损、半月板受损、严重心肌发育迟滞、心内膜发育受限等)甚至胚胎死亡,这些缺陷均与心肌细胞的增殖障碍相关。在成年期心脏组织中靶向敲除 BRG1 基因后,心肌对心肌肥厚产生抵抗,从而减轻病理重塑及心力衰竭进展^[7]。此外,BRG1 在先天性心脏病心肌细胞中的低甲基化和表达降低同样证明 BRG1 的异常表达与心脏发育异常密切相关^[8]。

2. 病理性心肌肥厚:心室增厚和扩大可见于病理性心肌肥厚,其是对生物力学应力增加的补偿反应。HATs 和 HDACs 是心脏肥大重要调节剂,在成熟心肌细胞中,BRG1 能够被异常激活并与 HDAC 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (poly adp - ribose polymerase1, PARP - 1) 形成复合物,诱导心肌细胞 α 肌球蛋白重链 (α - myosin heavy chain, α - MHC) 表达向 β 肌球蛋白重链 (β - myosin heavy chain, β - MHC) 转变,而 α - MHC 基因的下调和 β - MHC 基因的异常表达与成熟心肌细胞的病理性肥厚明确相关^[9]。BRG1 还可以在肌球蛋白重链 6 (myosin heavy chain6, Myh6)、肌球蛋白重链 7 (myosin heavy chain7, Myh7)、心钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 的启动子区域募集增加,增强其转录活性,促进心力衰竭的发生、发展。这提示 BRG1 和相关因子可能是治疗心肌肥厚和心力衰竭的重要靶点。

3. 心肌重构:心肌重构是高血压、心肌梗死、心力衰竭等共同的病理生理变化,且 BRG1 参与此过程。研究发现,活化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (per-

oxisome proliferators - activated receptors, PPARs) 会改善心脏重塑大鼠的心脏功能受损,且减少间质纤维化。PPAR γ 的活化通过抑制 NF - κ B 通路,下调了 BRG1 的活性和转化生长因子 β 1 (transforming growth factor - β 1, TGF - β 1) 在心脏重塑的表达。也抑制了细胞增殖和胶原产生心脏成纤维细胞^[10]。由于 TGF - β 1 在心脏的纤维化重塑、成纤维细胞活化和细胞外基质沉积中起关键作用,且 BRG1 可以被心脏应激激活并形成 HDAC 和 PARP 复合物导致心肌肥大。因此,通过激活 PPAR γ 抑制 BRG1 表达将是临床上有望缓解心脏重塑的新型治疗靶标,并为减缓高血压、心力衰竭等心脏病的发展提供新的治疗方向。

4. 心肌缺血再灌注损伤:心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemic reperfusion injury, MIRI) 的标志性事件是中性粒细胞浸润的增加和随之而来的炎症反应。徐勇等进行动物实验发现,与野生型小鼠比较,内皮 BRG1 特异性缺失的小鼠在 MIRI 后,表现出心肌梗死面积减小、心脏纤维化减轻及心脏功能更好的恢复。此外,内皮细胞中 BRG1 的缺失抑制了 MIRI 后心脏中性粒细胞的浸润并下调了促炎性介质的水平^[11]。进一步研究发现,BRG1 通过与组蛋白 H3K9 脱甲基酶 JMJD2B 相互作用,促进了其介导的内皮对中性粒细胞的黏附作用,加强心肌炎性损伤^[12]。总之,BRG1 - JMJD2B 复合物在内皮细胞中促进中性粒细胞浸润,从而导致心肌缺血再灌注损伤。该研究为挽救 MIRI 的心肌细胞和心脏功能提供重要的干预靶点。

5. 心肌梗死:急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于供应心脏的血流急剧减少或关闭导致的心肌细胞缺血和缺氧和坏死,是心血管病病死率高的主要原因之一。因此,更好地理解心肌对缺血性损伤反应的复杂性可以为 AMI 的治疗或预防提供新的方法^[13]。研究发现,BRG1 对 AMI 的缺血缺氧心肌细胞具有保护作用。尽管 BRG1 在成年心肌细胞中被下调,但在心脏应激时会被重新激活。AMI 期间 BRG1 水平上调,且 BRG1 的上调增加了血红素加氧酶 1 (heme oxygenase1, HO1) 和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid2 - related factor2, NRF2) 的表达水平,以减轻心肌细胞的氧化应激并上调心肌细胞的活力^[14]。这使得 BRG1 - NRF2 - HO1 途径可能是预防 AMI 患者心脏功能障碍的一种新型治疗靶点。

6. 心律失常:心律失常是导致心源性猝死的主要

原因之一,也是人类心力衰竭中最常见和最重要的病理改变之一。BRG1/BRM 可以通过直接结合间隙连接蛋白和离子通道基因的启动子,以及通过抑制 c-Myc 的表达来维持传导系统几种心源性转录因子的表达^[15]。通过对 BRG1/BRM 双敲除小鼠进行超声心动图和心电图监测后发现, BRG1/BRM 双敲除小鼠表现出快速进行性心室功能障碍,包括传导缺陷和恶性心律失常,最终在 3 周内导致心力衰竭和死亡。可见, BRG1 和 BRM 是心肌内心脏传导所必需的。

三、其他染色质调控因子在心血管疾病中的作用

1. BRD4: BRD4 (bromodomain containing4) 是 BET 家族成员,在超增强子 (super enhancer, SEs) 形成和癌基因表达调节中发挥重要作用。目前,很多证据表明 BRD4 在多种心血管疾病中也起着关键作用。

研究发现,抑制 BRD4 会促进载脂蛋白和高密度脂蛋白的增加,促进胆固醇动员,延缓动脉粥样硬化的发展^[16]。其次,炎症信号可以通过 HATp300 促进 NF- κ B 乙酰化,而 BRD4 可以被乙酰化的 NF- κ B 招募成为促炎基因的增强子和启动子进而形成 SE 位点^[17]。BRD4 还会上调活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,持续炎症和 ROS 的过度产生会导致内皮功能障碍,增加冠脉斑块的脆性和血栓栓塞的风险^[18]。

BRD4 是一种乙酰赖氨酸读码蛋白,能够辅助病理基因表达。BRD4 识别组蛋白的变化,将染色质介导的信号转导到 RNA 聚合酶 II,从而激活参与心脏肥大、心力衰竭等发病机制中的多种转录因子表达。在 PE 诱导的心脏肥大模型中, BRD4 被包括 NPPA 和 NPPB 在内的病理基因的启动子招募,参与心肌细胞中 SE 的形成以诱导这些基因的转录,从而加剧心力衰竭的发生和进展^[19]。

研究发现, BRD4 的表达增加且 BRD4 的表达水平与血压呈正相关,而使用 BRD4 抑制剂可显著降低高血压大鼠模型中 Ang II、TNF- α 、内皮素 1 的水平,并显著提高一氧化氮水平和锰超氧化物歧化酶 (Mn-superoxide dismutase, MnSOD) 的活性^[17]。总之,抑制 BRD4 对高血压、心脏肥大等心血管疾病的进展具有阻遏作用,其有可能成为心血管疾病的治疗靶点。

2. CCCTC 结合因子:近年来,染色体构象捕获 (3C) 技术推动了人们对染色质三维结构的认识。染色质拓扑结构域 (topological associated domain, TADs) 是染色质高阶结构中重要的结构单元,在物种间高度

保守,十分稳定。TADs 在调控基因表达、细胞分化、系统发育等生物学过程中起重要作用。TADs 的形成依赖于两个高度保守因素的相互作用:凝聚素和 CCCTC 结合因子 (CTCF)。凝聚素是一种环状复合物,最初被认为是姐妹染色单体凝聚的介质, CTCF 利用其 11 个锌指结构域的独特组合与其他蛋白质相互作用,并以序列特异性方式结合整个基因组^[20]。CTCF 可阻止增强子和启动子之间的相互作用, CTCF 结合位点在 TAD 边界富集,且 CTCF 或其结合位点在这些边界的缺失影响结构域间和结构域内的相互作用,随后影响基因表达的调节^[21]。

Rosa-Garrido 团队用 3C 技术首次绘制了成人心肌细胞的 3D 染色质的结构图。他们发现 CTCF 的特异性敲除可诱导心肌病且加速死亡,这通过射血分数降低、左室内径和纤维化增加以及心脏肥大来测量^[22]。此外,施行主动脉弓缩窄术 (TAC) 的小鼠心肌细胞染色质结构大致保持稳定,而 CTCF 敲除小鼠表现出约 99% TADs 破坏, CTCF 环消失。对假手术和 TAC 术小鼠心肌细胞行 HE 染色显示 CTCF 缺失小鼠的心脏扩张更加明显^[23]。另外,长非编码 RNA SNHG16 在心脏肥大模型中的表达较高,且 SNHG16 的沉默可能会通过靶向 miR-182-5p/IGF1 轴抑制 Ang II 引起的心脏肥大。CTCF 作为 SNHG16 的转录因子,可增强其表达并上调其靶向 miR-182-5p/IGF1 轴加速 Ang II 诱导的心脏肥大^[24]。总之,CTCF 的结构完整和正常表达对染色质空间结构、心脏发育及功能至关重要。

3. 高迁移率族蛋白:高迁移率族蛋白 B2 (high mobility group protein b2, HMGB2) 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein b1, HMGB1) 是高迁移率族家族的成员,其通过结合 DNA 以稳定核小体和参与转录、复制和 DNA 修复。研究发现,在肥大心脏中, HMGB1 的表达减少,且 HMGB1 的缺失会增加胎儿心脏基因表达,而 HMGB1 的过度表达则会抑制胎儿心脏基因的表达^[25]。这些证据表明 HMGB1 可防止肥大,这与 HMGB1 对 DNA 损伤的抑制作用有关。

另外, Yuichi 等研究发现,心肌细胞中 HMGB2 的缺失会通过使蛋白激酶 B 失活和肌质网钙离子 ATP 酶 2a (Ca²⁺ ATPase2a) 活性降低来导致心脏肥大并增加心力衰竭相关基因的表达,引起心脏功能障碍^[26]。在 TAC 诱导的心脏肥大模型中 HMGB2 的表达明显升高,且 TAC 后, HMGB2 缺失小鼠表现出比野生小鼠加重的心功能障碍和加速的心力衰竭发展,

心力衰竭标志物也更高。由此可知,心脏 HMGB2 的上调是对心脏应激的适应性反应, HMGB2 可能起着心脏保护作用。

四、展 望

基于对表观遗传学的深入研究,染色质调控因子在心脏发育、心肌病、心力衰竭等心血管疾病中发挥的重要作用越来越受到重视。而上述调控染色质重塑的因子分别从细胞炎症、转录、染色质构象改变等方面参与心血管疾病过程。尽管当前研究表明 BRG1 在治疗心律失常、心肌肥厚、心力衰竭等心脏疾病有很大临床转化潜能,但除 SWI/SNF 复合物以外的其他 ATP 依赖的染色质重塑复合物对心血管疾病的作用仍有待研究。同时, Hi - C、3C、5C 等技术手段的发展使我们认识到受这些因子调控的染色质的三维空间结构改变、拓扑动力学变化、染色质可及性改变以及疾病亚型特异的染色质构象改变^[27]。这为研究新型的干预靶点、干预策略,包括相关抑制剂、激动剂、调节剂等干预类型以及预后提供新的理论基础和研究方向。

参考文献

- 1 Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (4): 215 - 229
- 2 Sahu RK, Singh S, Tomar RS. The mechanisms of action of chromatin remodelers and implications in development and disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114200
- 3 Kobayashi W, Kurumizaka H. Structural transition of the nucleosome during chromatin remodeling and transcription [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 59: 107 - 114
- 4 Clapier CR, Iwasa J, Cairns BR, *et al.* Mechanisms of action and regulation of ATP - dependent chromatin - remodelling complexes [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(7): 407 - 422
- 5 Gillette TG, Hill JA. Readers, writers, and erasers: chromatin as the whiteboard of heart disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1245 - 1253
- 6 李一飞, 周开宇, 华益民. SWI/SNF 染色质重塑复合物依赖的心脏发育及心脏病理性重构的表观遗传调控机制[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(4): 312 - 317
- 7 Li Z, Kong X, Zhang Y, *et al.* Dual roles of chromatin remodeling protein BRG1 in angiotensin II - induced endothelial - mesenchymal transition [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 549
- 8 Qian Y, Xiao D, Guo X, *et al.* Hypomethylation and decreased expression of BRG1 in the myocardium of patients with congenital heart disease [J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109(15): 1183 - 1195
- 9 王树伟, 徐志云. 染色质重塑酶 BRG1 在心血管发育和疾病中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(3): 167 - 169
- 10 Qi HP, Wang Y, Zhang QH, *et al.* Activation of peroxisome prolifer-

- ator - activated receptor gamma (PPARgamma) through NF - kappaB/Brg1 and TGF - beta1 pathways attenuates cardiac remodeling in pressure - overloaded rat hearts [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35 (3): 899 - 912
- 11 Zhang X, Liu S, Weng X, *et al.* Brg1 deficiency in vascular endothelial cells blocks neutrophil recruitment and ameliorates cardiac ischemia - reperfusion injury in mice [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269: 250 - 258
- 12 Riching AS, Danis E, Zhao Y, *et al.* Suppression of canonical TGF - beta signaling enables GATA4 to interact with H3K27me3 demethylase JMJD3 to promote cardiomyogenesis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 153: 44 - 59
- 13 Bencsik P, Gomori K, Szabados T, *et al.* Myocardial ischaemia reperfusion injury and cardioprotection in the presence of sensory neuropathy: therapeutic options [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(23): 5336 - 5356
- 14 Liu X, Yuan X, Liang G, *et al.* BRG1 protects the heart from acute myocardial infarction by reducing oxidative damage through the activation of the NRF2/HO1 signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 820 - 836
- 15 Willis MS, Holley DW, Wang Z, *et al.* BRG1 and BRM function antagonistically with c - MYC in adult cardiomyocytes to regulate conduction and contractility [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 105: 99 - 109
- 16 Morrison AJ. Chromatin - remodeling links metabolic signaling to gene expression [J]. *Mol Metab*, 2020, 38: 100973
- 17 Yang YM, Shi RH, Xu CX, *et al.* BRD4 expression in patients with essential hypertension and its effect on blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(12): e107 - e117
- 18 Zhu W, Wu RD, Lv YG, *et al.* BRD4 blockage alleviates pathological cardiac hypertrophy through the suppression of fibrosis and inflammation via reducing ROS generation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109368
- 19 Anand P, Brown JD, Lin CY, *et al.* BET bromodomains mediate transcriptional pause release in heart failure [J]. *Cell*, 2013, 154 (3): 569 - 582
- 20 李韦钰, 陈瑞敏. CTCF 对哺乳动物多系统发育及功能的影响 [J]. *国际遗传学杂志*, 2020, 2: 106 - 111
- 21 Sizer AJ, Martin KA. Respecting boundaries: CTCF, chromatin structural organization, and heart failure [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (12): 4889 - 4892
- 22 Rosa - Garrido M, Chapski DJ, Schmitt AD, *et al.* High - resolution mapping of chromatin conformation in cardiac myocytes reveals structural remodeling of the epigenome in heart failure [J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1613 - 1625
- 23 Lee DP, Tan WLW, Anenenzelu CG, *et al.* Robust CTCF - based chromatin architecture underpins epigenetic changes in the heart failure stress - gene response [J]. *Circulation*, 2019, 139 (16): 1937 - 1956

(下转第 30 页)

- 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, Kitauro 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 – gamma 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 – gamma 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)