

# 干扰素- $\gamma$ 在骨免疫系统中作用的研究进展

陈之光<sup>1</sup> 薛今琦<sup>2</sup> 付勤<sup>1\*</sup>

1. 中国医科大学附属盛京医院脊柱关节外科, 沈阳 110004

2. 中国医科大学附属盛京医院乳腺外科, 沈阳 110004

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0361-06

**摘要:** 目的 随着骨免疫学概念的提出和研究的深入, 骨骼系统和免疫系统之间相互作用的复杂性已得到广泛认可, 特别是免疫系统直接或间接介导骨骼疾病发生和发展更是成为这一领域的研究热点。干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 作为宿主免疫防御的重要环节, 不仅具有免疫相关活性, 而且能够作用于多种参与骨更新和重建的细胞系, 影响其形成和分化。本文将 IFN- $\gamma$  对骨骼细胞形成和分化的影响进行综述。对其作用机制的深入研究有助于加深对骨免疫学这一系统的理解, 并为未来骨骼疾病的治疗提供新思路和新策略。

**关键词:** 骨免疫学; 干扰素- $\gamma$ ; 成骨细胞; 破骨细胞; 脂肪细胞

## Research progress in the role of IFN- $\gamma$ in osteoimmunology

CHEN Zhiguang<sup>1</sup>, XUE Jinqi<sup>2</sup>, FU Qin<sup>1</sup>

1. Department of Orthopedic Surgery

2. Department of Breast Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: FU Qin, Email: fuq\_sj\_hospital@163.com

**Abstract:** With the introduction of the term osteoimmunology and the development of related research, the intricate interaction between the skeletal system and the immune system has been widely recognized. Especially the direct or indirect role of immune system in the occurrence and development of bone disease has become a research hot spot. Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) has not only an immune activity as an important part of host defense, but also acts on the cell lineages involving in bone turnover and remodeling by affecting their formation and differentiation. This paper summarizes the effect of IFN- $\gamma$  on bone cell formation and differentiation. In-depth study of its mechanism contributes to a better understanding of osteoimmunology and provides novel insights as well as therapeutic strategies for bone diseases.

**Key words:** Osteoimmunology; IFN- $\gamma$ ; Osteoblasts; Osteoclasts; Adipocytes

骨骼系统是一个复杂精密并具有多种功能的器官, 不仅能为机体提供结构上的稳定性和完整性, 也是主要的造血部位和钙磷的贮存部位<sup>[1]</sup>。免疫系统同样复杂并能协助机体防御病原入侵。近年来, 随着研究的不断深入, 人们逐步发现两系统中有许多重叠和相互作用的调节机制, 例如: (1) Taichman 等发现成骨细胞通过产生粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 可以在体外刺激骨髓造血前体细胞 (haematopoietic progenitor cells, HPCs) 的增殖<sup>[2, 3]</sup>; (2) Visnjic 等运

用组织靶向转基因方法使用 I 型胶原 a1 (Col1a1) 启动子片段调控胸腺嘧啶激酶 (thymidine kinase) 的表达以抑制成骨细胞增殖和活性, 随着成骨细胞数量的明显下降, 骨髓内 B 细胞和红细胞前体的数量也随之明显降低<sup>[4]</sup>; (3) 成骨细胞亦是造血干细胞龕 (hematopoietic stem cell niche, HSC niche) 中重要的调节细胞, 可以调节 HSC 的功能<sup>[5]</sup>; (4) 破骨细胞与髓样前体细胞有共同的起源, 而后者可分化为巨噬细胞和髓样树突细胞。体外研究显示髓样前体细胞在分化为抗原递呈树突细胞前仍保留有分化为破骨细胞的能力<sup>[6]</sup>。

上述研究成果使人们意识到体内多种可溶性介质, 如: 细胞因子、炎症趋化因子和生长因子不仅能够调控免疫细胞的功能, 也能同时调控成骨细胞和

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(81370981)

\* 通讯作者: 付勤, Email: fuq\_sj\_hospital@163.com

破骨细胞活性。因此,若想探究并理解体内多种骨代谢异常的机制,就不能将骨骼和免疫系统二者割裂看待,而应该被视为一个整体。

## 1 骨免疫学

在临床和科研实践中,研究人员发现免疫系统的异常活动常常导致骨破坏,而缺失免疫调节相关分子的转基因小鼠也常常出现难以预知的骨表型,这些现象使人们意识到免疫系统和骨骼系统之间最优的功能状态需要多种共调节机制的参与。事实上,早在 Arron<sup>[7]</sup>于2000年首次提出骨免疫学(Osteoimmunology)这一概念之前,人们就已经意识到体内的骨细胞与免疫细胞应该同时受到周围临近细胞的影响并且存在相互作用。

最典型的例子就是类风湿关节炎(RA)时活化T细胞和滑膜成纤维细胞分泌的RANKL刺激破骨细胞形成并活化而导致骨质过分破坏<sup>[8,9]</sup>。RA是一种自身免疫性疾病,其特征是滑膜关节的炎性病变和T细胞滑膜浸润。早在上个世纪80年代,Bromley等<sup>[10]</sup>就发现RA患者滑膜中的破骨细胞样巨细胞增多,而这些细胞以TRAP和钙受体表达阳性为特征。随后,Takahashi等<sup>[11]</sup>采用破骨细胞体外形成共培养系统将骨髓源性单核/巨噬细胞系细胞和破骨细胞形成支持细胞(如成骨细胞)共同培养后发现,上述支持细胞不仅提供了破骨前体细胞生存所必须的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF),还分泌了一种破骨细胞分化所必须的破骨细胞分化因子(osteoclast differentiation factor,ODF)<sup>[12]</sup>。后续的研究证实ODF就是隶属于肿瘤坏死因子(TNF)家族的RANKL(Receptor Activator for Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand)<sup>[13]</sup>。在M-CSF存在的前提下,RANKL与破骨前体细胞表面受体RANK结合启动细胞内信号转导,促进破骨细胞成熟与分化。RA时浸润的活化T细胞和滑膜成纤维细胞过度分泌RANKL使破骨细胞的骨吸收活性亢进。更为重要的是,诸如IL-1,IL-6和TNF $\alpha$ 等炎性因子也大量表达,进一步刺激了RANKL表达形成了恶性循环,加重了骨质破坏。

尽管活化T细胞和破骨细胞的相互作用是骨免疫学的核心<sup>[14]</sup>,骨髓中B淋巴细胞在发育和分化过程中与骨骼细胞的关系也是不可忽视的重要环节。众所周知,骨保护素(OPG)作为一种诱饵受体可抑制RANKL与RANK的相互作用,从而抑制破骨细胞形成和分化。事实上,骨髓内B淋巴细胞是

骨骼微环境中OPG的重要来源<sup>[15]</sup>。利用免疫磁珠分离获得骨髓内B细胞和B细胞前体,并应用酶联免疫吸附试验(ELISA)对获得细胞产生的OPG进行定量,Li等<sup>[16]</sup>发现骨髓内总OPG水平中约64%是由B细胞系所产生,近45%来源于成熟的B细胞。B细胞敲除转基因小鼠( $\mu$ MT/ $\mu$ MT KO)体内OPG水平和骨密度值(BMD)与野生型对照组相比均明显降低。Onal等<sup>[17]</sup>利用特异敲除T和B淋巴细胞RANKL的转基因小鼠发现:B细胞和T细胞产生的RANKL不影响小鼠骨骼生长发育过程;特异性敲除B细胞RANKL后,CD19<sup>+</sup>B细胞和B220<sup>+</sup>CD43<sup>-</sup>前B细胞百分比降低,而CD3<sup>+</sup>T细胞所占百分比无明显变化。这一结果与Kong等<sup>[18]</sup>发现全身敲除RANKL后脾中CD45R/B220<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>B细胞百分比降低相一致,提示B淋巴细胞发育需要B细胞自身表达的RANKL;此外,特异敲除T细胞RANKL并不能缓解卵巢摘除术(OVX)小鼠骨丢失,但是特异敲除B细胞RANKL却能够通过抑制破骨细胞形成而部分缓解骨丢失<sup>[17]</sup>。上述研究结果表明B细胞在调节骨骼稳态中起重要作用。

在体内环境中,不仅免疫系统对骨骼存在调控作用,反过来,骨骼细胞对免疫细胞的发生、发育和成熟也具有调控作用。B淋巴细胞来源于骨髓内造血干细胞(haematopoietic stem cells, HSCs),在其迁入血循环到达外周淋巴器官之前在骨髓中发育<sup>[19]</sup>。成骨细胞作为造血干细胞龛(HSC Niche)重要的组成部分不论在体内或是体外实验中均显示出B细胞发育调节作用<sup>[20,21]</sup>。Ponamaryov等<sup>[22]</sup>发现人成骨细胞表达CXCL12以及Dougall等<sup>[23]</sup>发现小鼠原代成骨细胞所表达RANKL均可以刺激B细胞形成。Visnjic等<sup>[24]</sup>应用成骨细胞特异表达单纯病毒胸苷激酶(herpesvirus thymidine kinase, HSV-TK)转基因小鼠模型并使用更昔洛韦(Ganciclovir)选择性诱导成骨细胞损伤后发现骨髓内B淋巴细胞系前体细胞数量明显减少,停用更昔洛韦后B细胞前体数量回升,表明成骨细胞对维持骨髓内B细胞数量和正常发育起重要作用。

由此可见,免疫系统和骨系统不论在生理或是病理条件下都存在广泛密切的联系。

## 2 干扰素- $\gamma$ 在骨免疫系统中的作用

IFN- $\gamma$ 属于II型干扰素,具有多种生物学活性,是一类主要由活化T细胞和NK细胞分泌的可溶性

糖蛋白<sup>[25]</sup>,由6个 $\alpha$ 螺旋(A-F)组成并以二聚体的形式发挥功能,其中螺旋A-D位于二聚体的一侧,而螺旋E和F位于另一侧参与二聚体的连接<sup>[26]</sup>。其受体有2种亚型,分别为IFN- $\gamma$ R1和IFN- $\gamma$ R2。IFN- $\gamma$ 通过与两种受体形成的二聚体结合而激活Jak1和Jak2,并进一步磷酸化Stat1,从而诱导具有启动子区IFN- $\gamma$ 活化序列(IFN- $\gamma$  activation site, GAS)的靶基因表达<sup>[27]</sup>。IFN- $\gamma$ 在骨免疫学这一领域首次进入人们视野是由于研究人员发现其可在RA时抑制破骨细胞过度形成,因而具有骨保护作用<sup>[28]</sup>。

## 2.1 干扰素- $\gamma$ 对破骨细胞形成和骨吸收的影响

如前所述,免疫系统和骨系统之间的联系广泛而紧密。然而,免疫系统是机体抵御外界病原侵袭的防御前线,在体内应该不断有大量活化的免疫相关细胞,特别是活化的T细胞存在。那么,机体自身又是如何防止活化T细胞所产生的RANKL引起过度的骨质破坏呢? Takayanagi等<sup>[29]</sup>发现了一种重要的对抗机制:活化的T细胞在炎症条件下不仅能产生RANKL诱导破骨细胞形成和分化,还能表达干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )抑制RANKL作用。在体外分别将活化或静止的T细胞与M-CSF和RANKL诱导的骨髓单核/巨噬细胞前体(bone-marrow-derived monocyte/macrophage precursor cells, BMMs)共同培养发现:活化T细胞共培养体系中破骨细胞形成被显著抑制,而静止T细胞则没有抑制效果。将活化T细胞与IFN- $\gamma$ R<sup>-/-</sup>BMMs共培养则完全没有抑制效果。即使是活化T细胞的培养上清液也会显著抑制破骨细胞形成,而且这种抑制效果可被抗IFN- $\gamma$ 中和抗体(R4-6A2)拮抗。上述结果说明IFN- $\gamma$ 是T细胞抑制RANKL诱导的破骨细胞形成的中心环节<sup>[29]</sup>。在后续的机制研究实验中,Takayanagi鉴别出IFN- $\gamma$ 是通过激活泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system)加速了RANKL信号通路中关键转录因子TRAF6蛋白水平的降解而抑制破骨细胞形成和成熟。

早期研究成果提示IFN- $\gamma$ 抑制骨吸收要么是通过抑制破骨细胞增殖<sup>[30]</sup>,要么是通过抑制破骨前体细胞融合<sup>[31]</sup>,而不能直接抑制成熟破骨细胞介导的骨吸收作用<sup>[32]</sup>。相似的,Kamolmatyakull等<sup>[33]</sup>分别将小鼠破骨前体细胞(MOCP-5)或骨髓原代细胞与间质支持细胞(MS-12)在不同IFN- $\gamma$ 浓度中(0.02U;0.2U;2U/ml)共培养后发现,骨髓原代共培养系统中破骨细胞形成数量与对照组相比降低了

72%,并且IFN- $\gamma$ 作用具有明显的时间和浓度依赖性,而MOCP-5细胞共培养系统中这一数值仅为5%。由于骨髓原代细胞再发育为成熟破骨细胞过程中仍需要先经历细胞系定性过程,因此上述成果提示IFN- $\gamma$ 是通过抑制骨髓细胞向破骨前体细胞定性分化而抑制破骨细胞形成。De Klerck等<sup>[34]</sup>利用IFN- $\gamma$ R敲除小鼠模型试图反向证明IFN- $\gamma$ 在胶原诱导关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)中具有抑制破骨细胞形成作用。同样使用II型胶原(collagen type II, CII)和弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱导关节炎,与野生型小鼠对照组相比,IFN- $\gamma$ R敲除小鼠关节炎发生更迅速,骨质破坏更严重。关节滑液中早期即出现TRAP(+)破骨细胞样细胞。体外培养发现IFN- $\gamma$ R敲除小鼠破骨细胞形成明显增加,而且这一趋势与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(caspase-1)活化和白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水解成熟有关。

尽管有充分的证据表明IFN- $\gamma$ 可在体外抑制破骨细胞形成,但其真正的作用似乎并非是单向的。Madyastha等<sup>[35]</sup>发现IFN- $\gamma$ 通过重调定过氧化产物促进骨硬化患者外周血培养中破骨细胞产生。此外,使用RANKL预处理破骨细胞前体可使其对抗IFN- $\gamma$ 对破骨细胞终末分化的抑制作用<sup>[36]</sup>。Kotake等<sup>[37]</sup>进一步将人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)分为产生IFN- $\gamma$ T细胞和不产生IFN- $\gamma$ T细胞并分别与人巨噬细胞共培养,结果证实产生IFN- $\gamma$ Th1细胞可通过表达RANKL直接诱导巨噬细胞分化为破骨细胞。与之相比,IFN- $\gamma$ 在体内的效果则更为复杂。对人类和大鼠的观察研究发现IFN- $\gamma$ 可在多种病理条件下促进骨吸收甚至造成骨量丢失,例如Key等<sup>[38]</sup>在一项为期6个月的临床试验中使用重组人IFN- $\gamma$ 治疗骨硬化症患者并发现IFN- $\gamma$ 可以促进破骨细胞形成和骨吸收。另一项采用大鼠骨硬化症模型的研究获得了相似的结果<sup>[39]</sup>。值得注意的是,IFN- $\gamma$ 亦是MHC II分子表达的生理性诱导物,因而具有间接的抗原递呈作用。因此IFN- $\gamma$ 可活化抗原依赖T细胞并能刺激后者表达促破骨细胞形成的RANKL和TNF- $\alpha$ <sup>[40]</sup>。综合上述结论,是否可以假设IFN- $\gamma$ 通过直接作用于破骨细胞前体抑制破骨细胞形成,却又能够刺激T细胞活化而间接促进破骨细胞形成呢?如果两种效应都存在,那么真实的净效应是什么呢?

Gao等<sup>[41]</sup>使用重组IFN- $\gamma$ 预处理小鼠BMMs72

小时以上调 MHC II 分子表达,随后将预处理的 BMMs 与 OT-II 小鼠(该品系小鼠拥有的转基因 T 细胞受体具有禽类 OVA 抗原专一反应性)T 细胞共培养后发现 T 细胞产生的 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  和 RANKL 不论在 mRNA 水平还是蛋白水平都明显增高。Gao 等还将 IFN- $\gamma$ R<sup>-/-</sup>小鼠来源的破骨细胞前体(巨噬细胞)用野生型小鼠活化 T 细胞的条件培养基和(或) IFN- $\gamma$  进行培养。由于 IFN- $\gamma$ R<sup>-/-</sup>源性破骨细胞前体在发育和分化过程中能对抗 IFN- $\gamma$  的直接抗破骨细胞形成作用,因此这一条件下的破骨细胞形成能反映 IFN- $\gamma$  刺激活化 T 细胞产生相应细胞因子的能力。结果表明活化 T 细胞条件培养基 + IFN- $\gamma$  共培养组中破骨细胞数量是仅使用条件培养基组的 3 倍。采用野生型小鼠来源的破骨细胞前体重复上述实验则两组未见明显差异。上述结果说明:IFN- $\gamma$  的间接促破骨细胞形成作用可被活化 T 细胞所产生的 IFN- $\gamma$  的抗破骨细胞形成作用所中和。考虑到卵巢摘除术(OVX)能够提高巨噬细胞 MHC II 类分子表达并提高单核细胞抗原递呈活性,从而刺激 T 细胞产生相应细胞因子<sup>[42]</sup>,为了探究 IFN- $\gamma$  在体内对破骨细胞作用的净效应,该团队将野生型 OVX 小鼠和模拟手术(SHAM)小鼠的 BMMs 分别与 OT-II 小鼠 T 细胞共培养,之后用获得的 T 细胞条件培养基、M-CSF、RANKL 和(或)抗 IFN- $\gamma$  中和抗体培养未手术小鼠的破骨细胞前体。此时抗 IFN- $\gamma$  中和抗体组中破骨细胞形成反映了 IFN- $\gamma$  刺激巨噬细胞抗原呈递进而活化 T 细胞产生促破骨细胞形成相关因子的间接作用,而不是 IFN- $\gamma$  对破骨细胞形成的直接抑制效果。在上述条件下,OVX 条件培养基组形成破骨细胞数量是 SHAM 组的 4 倍;而不使用抗 IFN- $\gamma$  中和抗体时,OVX 条件培养基组破骨细胞数量仅为 SHAM 组的 2 倍,提示 IFN- $\gamma$  确实具有直接抗破骨细胞形成作用,但在雌激素缺乏和模拟体内环境条件下,IFN- $\gamma$  对破骨细胞的净效应是促进其形成。

综合上述结论,虽然来自不同研究团队的实验结果说明 IFN- $\gamma$  对破骨细胞形成的作用可能是双向的,但是结论仍不明确和统一。而且,由于上述实验体系中 ①物种和组织来源不同;②体内外培养体系不同;③IFN- $\gamma$  使用剂量不同,所以对这一结论的解释应更加谨慎,并需要设计完善的实验进行进一步论证。

## 2.2 干扰素- $\gamma$ 对成骨细胞分化的影响

骨骼完整性的维持需要骨形成和骨吸收之间的

平衡,而这种平衡又受到多种因素的调节。相较于对破骨细胞作用,IFN- $\gamma$  对成骨细胞或其前体细胞(骨髓间充质干细胞)的作用研究较少。Duque 等<sup>[43]</sup>使用成骨分化培养基于体外诱导人骨髓间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs)向成骨细胞分化。实验结果表明尚未向成骨细胞定性的 hMSCs(诱导第 1 周和第 2 周)几乎不产生 IFN- $\gamma$ ,然而融合定性的 hMSCs(诱导第 3 周)产生的 IFN- $\gamma$  显著增多,这一发现与之前的报道一致<sup>[44, 45]</sup>,提示 IFN- $\gamma$  通过自分泌方式调节 hMSCs 的成骨分化。随后,不同浓度的 IFN- $\gamma$  被加入诱导培养基(1、10、100ng/ml)用于观察其对成骨细胞形成的作用。加入 IFN- $\gamma$  后,Runx2 和 Osteocalcin(OCN)的表达随着其浓度的增高而增多。采用 RNA 干扰的方法抑制靶细胞 IFN- $\gamma$  产生后,Runx2 和 OCN 表达也随之明显减少,碱性磷酸酶染色和茜素红 S 染色证实了 IFN- $\gamma$  以一种剂量依赖的方式诱导成骨细胞形成。

在接续的动物学研究中,同一个研究团队<sup>[46]</sup>发现 IFN- $\gamma$  受体敲除(IFN- $\gamma$ R<sup>-/-</sup>)C57BL/6 小鼠的皮质骨和小梁骨结构参数与正常野生型对照组小鼠相比均明显下降,呈现出骨质疏松表型。同时,骨组织形态学实验证实 IFN- $\gamma$ R<sup>-/-</sup>小鼠骨形成下降,骨更新率明显降低,成骨细胞和破骨细胞数量也明显减少,这种下降趋势主要体现在骨形成相关参数上。此外,给予野生型小鼠 OVX 组和 SHAM 组(模拟手术组)腹腔注射不同剂量 IFN- $\gamma$ (2000U 或 10,000U)可以显著提高两组的骨量和骨微结构,成骨细胞数量也明显增加,明显提高 SHAM 组小鼠骨形成/骨吸收比值,并能一定程度上挽救 OVX 小鼠的骨质疏松症状。上述结果说明:IFN- $\gamma$  在体内骨形成的调控中起到重要作用。

尽管也有研究发现 Stat1——IFN- $\gamma$  活化通路上的重要节点,其降解致骨形成明显增加而骨量增加<sup>[47]</sup>,因而推断 IFN- $\gamma$  对骨形成具有负面抑制作用,但 Stat1 的这一作用似乎与其介导的 Runx2 的胞质衰减(cytoplasmic attenuator)有关,而与 IFN- $\gamma$  无关<sup>[48, 49]</sup>。

## 2.3 干扰素- $\gamma$ 对脂肪细胞分化的影响

随着年龄的增长,骨髓微环境中脂肪细胞的数量超过成骨细胞而导致骨形成降低<sup>[50]</sup>。既然成骨细胞和脂肪细胞有着共同的起源,IFN- $\gamma$  又被证明可在体内外促进骨髓间质干细胞向成骨细胞分化,那么是否 IFN- $\gamma$  能够改变骨髓间质干细胞的分化命

运,抑制其向脂肪细胞分化呢? Vidal 等<sup>[51]</sup>将 hMSCs 向脂肪细胞方向诱导时加用不同剂量 IFN- $\gamma$ (1, 10, 100ng/ml) 后发现与空白对照组相比,加用 IFN- $\gamma$  的 MSCs 向脂肪细胞分化以及脂质沉积均明显减少。此外,成脂标记物(C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$  和 Ap2)的表达也显著降低。上述指标均具有明显的 IFN- $\gamma$  剂量依赖性。而且 PPAR $\gamma$  作为调控脂肪细胞形成过程中关键的转录因子,其 DNA 结合活性在 IFN- $\gamma$  处理的 MSCs 中也明显下降。在随后的体内试验中,腹腔注射 IFN- $\gamma$  的 OVX C57BL/6 小鼠与其对照组相比,股骨远端造血作用更活跃,脂肪组织容积比更低,脂肪细胞数量和脂肪形成标记物的表达均明显减少。结合上述发现可以说明 IFN- $\gamma$  在体外能够抑制脂肪细胞形成并能抑制 OVX 小鼠骨髓脂肪浸润。

### 3 展望

骨免疫学的诞生来自于对类风湿关节炎(RA)时骨质破坏的研究,随着研究思路的逐渐拓宽和实验方法的不断进步,其已成为一个前景广阔的交叉科研领域。IFN- $\gamma$  不仅作为免疫系统重要的中间环节,而且在调控骨稳态上显现出日益重要的作用。越来越多关于分子和信号机制的证据表明,骨与免疫系统之间的交互作用模式十分复杂,把两系统之间的对话视为一个整体进行深入研究不仅有助于人类理解自身机体运作方式,而且能够为疾病治疗提供新策略。

### 【参 考 文 献】

[ 1 ] Sims NA, Vrahnas C. Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *LID-S0003-9861 (14)00172-6* [pii] *LID -10. 1016/j. abb. 2014. 05. 015* [doi][J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014.

[ 2 ] Taichman RS, Emerson SG. Human osteoblasts support hematopoiesis through the production of granulocyte colony-stimulating factor[J]. *J Exp Med*, 1994,179:1677-82.

[ 3 ] Taichman R, Reilly M, Verma R, *et al.* Hepatocyte growth factor is secreted by osteoblasts and cooperatively permits the survival of haematopoietic progenitors[J]. *Br J Haematol*, 2001, 112:438-48.

[ 4 ] Visnjic D, Kalajzic I, Gronowicz G, *et al.* Conditional ablation of the osteoblast lineage in Col2.3deltatg transgenic mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2001,16:2222-31.

[ 5 ] Taichman RS. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche [J]. *Blood*, 2005,105:2631-9.

[ 6 ] Alnaeeli M, Penninger JM, Teng YT. Immune interactions with

CD4 + T cells promote the development of functional osteoclasts from murine CD11c + dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2006, 177:3314-26.

[ 7 ] Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system [J]. *Nature*, 2000,408:535-6.

[ 8 ] Takayanagi H. New developments in osteoimmunology [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012,8:684-9.

[ 9 ] 刘超,肖菠. RANKL/RANK 信号途径与类风湿关节炎骨丢失的相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013,19:529-532, 540.

LIU Chao, XIAO Lianbo. Relationship between RANKL/RANK signaling pathway and bone loss in rheumatoid arthritis. [J]. *Chin J Osteoporos*, 2013,19:529-532, 540 (in Chinese).

[10] Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint[J]. *Arthritis Rheum*, 1984,27:968-75.

[11] Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N, *et al.* Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation [J]. *Endocrinology*, 1988, 123: 2600-2.

[12] Suda T, Takahashi N, Udagawa N, *et al.* Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families [J]. *Endocr Rev*, 1999,20:345-57.

[13] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, *et al.* Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998,95:3597-602.

[14] Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009,5:667-76.

[15] Manilay JO, Zouali M. Tight relationships between B lymphocytes and the skeletal system. *LID - S1471-4914 (14) 00055-0* [pii] *LID -10. 1016/j. molmed. 2014. 03. 003* [doi] [J]. *Trends Mol Med*, 2014.

[16] Li Y, Toraldo G, Li A, *et al.* B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo[J]. *Blood*, 2007,109:3839-48.

[17] Onal M, Xiong J, Chen X, *et al.* Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) protein expression by B lymphocytes contributes to ovariectomy-induced bone loss[J]. *J Biol Chem*, 2012,287:29851-60.

[18] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, *et al.* OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis[J]. *Nature*, 1999,397:315-23.

[19] 陈欣,黄淑帆. 骨髓造血干细胞龛[J]. *医学分子生物学杂志*, 2007,4(1):45-49.

CHEN Xin, HUANG Shuzhen. Hematopoietic Stem Cell Niche in the Bone Marrow. [J]. *J Med Mol Bio*, 2007,4(1):45-49 (in Chinese).

[20] Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, *et al.* Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche [J]. *Nature*, 2003, 425:841-6.

[21] Zhang J, Niu C, Ye L, *et al.* Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size [J]. *Nature*, 2003, 425:836-41.

- [22] Ponomaryov T, Peled A, Petit I, *et al.* Induction of the chemokine stromal-derived factor-1 following DNA damage improves human stem cell function [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106:1331-9.
- [23] Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, *et al.* RANK is essential for osteoclast and lymph node development [J]. *Genes Dev*, 1999, 13:2412-24.
- [24] Visnjic D, Kalajic Z, Rowe DW, *et al.* Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency [J]. *Blood*, 2004, 103:3258-64.
- [25] Kwak HB, Lee SW, Jin HM, *et al.* Monokine induced by interferon-gamma is induced by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and is involved in osteoclast adhesion and migration [J]. *Blood*, 2005, 105:2963-9.
- [26] Soh J, Donnelly RJ, Kotenko S, *et al.* Identification and sequence of an accessory factor required for activation of the human interferon gamma receptor [J]. *Cell*, 1994, 76:793-802.
- [27] Igawa D, Sakai M, Savan R. An unexpected discovery of two interferon gamma-like genes along with interleukin (IL)-22 and-26 from teleost; IL-22 and-26 genes have been described for the first time outside mammals [J]. *Mol Immunol*, 2006, 43:999-1009.
- [28] Takayanagi H, Sato K, Takaoka A, *et al.* Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism [J]. *Immunol Rev*, 2005, 208:181-93.
- [29] Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, *et al.* T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma [J]. *Nature*, 2000, 408:600-5.
- [30] Klaushofer K, Horandner H, Hoffmann O, *et al.* Interferon gamma and calcitonin induce differential changes in cellular kinetics and morphology of osteoclasts in cultured neonatal mouse calvaria [J]. *J Bone Miner Res*, 1989, 4:585-606.
- [31] Takahashi N, Mundy GR, Roodman GD. Recombinant human interferon-gamma inhibits formation of human osteoclast-like cells [J]. *J Immunol*, 1986, 137:3544-9.
- [32] Hattersley G, Dorey E, Horton MA, *et al.* Human macrophage colony-stimulating factor inhibits bone resorption by osteoclasts disaggregated from rat bone [J]. *J Cell Physiol*, 1988, 137:199-203.
- [33] Kamolmatyakul S, Chen W, Li YP. Interferon-gamma down-regulates gene expression of cathepsin K in osteoclasts and inhibits osteoclast formation [J]. *J Dent Res*, 2001, 80:351-5.
- [34] De Klerck B, Carpentier I, Lories RJ, *et al.* Enhanced osteoclast development in collagen-induced arthritis in interferon-gamma receptor knock-out mice as related to increased splenic CD11b + myelopoiesis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6:R220-31.
- [35] Madyastha PR, Yang S, Ries WL, *et al.* IFN-gamma enhances osteoclast generation in cultures of peripheral blood from osteopetrotic patients and normalizes superoxide production [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20:645-52.
- [36] Huang W, O'Keefe RJ, Schwarz EM. Exposure to receptor-activator of NFkappaB ligand renders pre-osteoclasts resistant to IFN-gamma by inducing terminal differentiation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5:R49-59.
- [37] Kotake S, Nanke Y, Mogi M, *et al.* IFN-gamma-producing human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes via the expression of RANKL [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35:3353-63.
- [38] Key LL Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, *et al.* Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332:1594-9.
- [39] Rodriguiz RM, Key LL Jr, Ries WL. Combination macrophage-colony stimulating factor and interferon-gamma administration ameliorates the osteopetrotic condition in microphthalmic (mi/mi) mice [J]. *Pediatr Res*, 1993, 33:384-9.
- [40] Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, *et al.* Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100:10405-10.
- [41] 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, 117:122-32.
- [42] Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, *et al.* Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100:10405-10.
- [43] Duque G, Huang DC, Macoritto M, *et al.* Autocrine regulation of interferon gamma in mesenchymal stem cells plays a role in early osteoblastogenesis [J]. *Stem Cells*, 2009, 27:550-8.
- [44] Dormady SP, Bashayan O, Dougherty R, *et al.* Immortalized multipotential mesenchymal cells and the hematopoietic microenvironment [J]. *J Hematother Stem Cell Res*, 2001, 10:125-40.
- [45] Morandi F, Raffaghello L, Bianchi G, *et al.* Immunogenicity of human mesenchymal stem cells in HLA-class I-restricted T-cell responses against viral or tumor-associated antigens [J]. *Stem Cells*, 2008, 26:1275-87.
- [46] Duque G, Huang DC, Dion N, *et al.* Interferon-gamma plays a role in bone formation in vivo and rescues osteoporosis in ovariectomized mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26:1472-83.
- [47] Xiao L, Naganawa T, Obugunde E, *et al.* Stat1 controls postnatal bone formation by regulating fibroblast growth factor signaling in osteoblasts [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:27743-52.
- [48] Kim S, Koga T, Isobe M, *et al.* Stat1 functions as a cytoplasmic attenuator of Runx2 in the transcriptional program of osteoblast differentiation [J]. *Genes Dev*, 2003, 17:1979-91.
- [49] Yoshida K, Okamura H, Amorim BR, *et al.* PKR-mediated degradation of STAT1 regulates osteoblast differentiation [J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315:2105-14.
- [50] Atmani H, Chappard D, Basle MF. Proliferation and differentiation of osteoblasts and adipocytes in rat bone marrow stromal cell cultures; effects of dexamethasone and calcitriol [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 89:364-72.
- [51] Vidal C, Berneo S, Li W, *et al.* Interferon gamma inhibits adipogenesis in vitro and prevents marrow fat infiltration in oophorectomized mice [J]. *Stem Cells*, 2012, 30:1042-8.