

破骨细胞分化调节机制的研究进展

宋才渊^{1,3}, 彭冰^{1,3}, 沈佳怡^{1,3}, 金红婷^{1,3}, 肖鲁伟^{1,3}, 童培建^{2,3}

(1.浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2.浙江省中医院, 浙江 杭州 310006; 3.浙江省骨伤研究所, 浙江 杭州 310053)

【摘要】 破骨细胞起源于骨髓的单核髓性造血干细胞,是一种具有骨吸收功能的多核巨细胞,其在骨代谢方面起着关键性的作用,因而机体对于破骨细胞的调控非常严格。破骨细胞动员和分化成熟过程是一个复杂而又精细的多级调控过程,在相关调控机制中,OPG/RANKL/RANK 系统起着分化调节枢纽的作用,是调节破骨细胞分化和功能的关键信号途径。最近研究发现破骨细胞和免疫细胞在骨代谢领域相互联系紧密,这也为骨疾病的治疗提供了新的治疗靶点。另外破骨细胞凋亡在骨代谢中的作用越来越受重视,但其相关机制还不是很明确,仍需要深入研究。

【关键词】 破骨细胞; 多核巨细胞; 细胞分化; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2015.06.023

Research on regulation mechanism of osteoclast differentiation SONG Cai-yuan, PENG Bing, SHEN Jia-yi, JIN Hong-ting, XIAO Lu-wei, and TONG Pei-jian*. *Zhejiang Province Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT Osteoclasts are multinucleated giant cell, which derived from mononuclear myeloid hematopoietic stem cells with the function of bone absorption. Osteoclasts plays a key role in bone metabolism, therefore the body is very strict to regulation of osteoclastogenesis. Mobilization and differentiation of osteoclast maturation is a complex and sophisticated multi-level regulatory processes. In the relevant regulatory mechanisms, OPG/RANKL/RANK system plays a pivotal role in the process of osteoclast differentiation and maturation. Recent studies revealed that immune cells and osteoclasts were closely connect with each other in the field of bone metabolism, also provide a new therapeutic target for the treatment of bone diseases. The apoptosis of osteoclasts in bone metabolism have been payed more attention, while its mechanism is still not clear, which need further research.

KEYWORDS Osteoclasts; Giant cells; Cell differentiation; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(6):580-584 www.zggszz.com

破骨细胞起源于骨髓的单核髓性造血干细胞^[1],其在生理或者病理状态下的骨代谢平衡中起着重要的作用,是人体惟一的骨吸收细胞,因此,进一步深入了解破骨细胞的相关调节机制是非常重要的。骨代谢中对骨的吸收是动态紧密地通过多种机制来调控的,包括细胞因子对破骨细胞及其前体的直接调控作用,还有通过调控成骨细胞和骨细胞等等间接调节破骨细胞的分化。核因子 κ B 受体活化因子配体 (Receptor Activator for Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL) 被认为是促进破骨细胞最为分化

成熟及其功能活性最重要的因子。在临床当中,许多疾病的发生都和破骨细胞的参与有关,如骨质疏松、类风湿关节炎等,因此研究破骨细胞动员、分化成熟的调节机制具有重要的意义,通过了解参与破骨细胞分化及功能活性调节的相关机制,可为治疗破骨细胞骨吸收活动增强引起的各种骨科疾病提供新思路,并对开发新的骨质疏松治疗药物具有引导意义。**1 骨炎症疾病中参与破骨细胞前体动员的相关调节机制**

破骨细胞前体(OCPs)最初在骨髓内生长分化而不游离入其他区域,这个过程需要骨髓内表达的多种化学因子参与,这其中包括基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)。SDF-1 等化学因子具有吸引固摄破骨细胞前体的作用,从而维持破骨细胞前体在骨髓内生长。然而这种固摄吸引作用可以被炎症因子 TNF(肿瘤坏死因子)所负性调节, TNF 可抑制骨髓细胞产生 SDF-1,从而导致破骨

基金项目:浙江省自然科学基金(编号:LZ12H27001);浙江省中医药重点研究计划(编号:2011ZZ005);浙江省科技计划项目(编号:2012C13017-2)

Found program:Nature Science Foundation of Zhejiang Province (No. LZ12H27001)

通讯作者:童培建 E-mail:tongpeijian@163.com

Corresponding author:TONG Pei-jian E-mail:tongpeijian@163.com

细胞前体在炎症阶段被动员到血液中^[2]。同样破骨细胞前体细胞还可以通过由红细胞和血小板产生的 S1P(鞘氨醇磷酸酯)吸引入血液。OCPs(破骨细胞前体)可以表达 S1P 受体 1 和 2,受体 1 有化学吸引作用,然而,受体 2 具有化学排斥作用,可将破骨细胞前体回流回骨髓中^[3]。成熟的破骨细胞同样也表达 S1P 以吸引破骨细胞前体和自身融合。S1P 的表达可以被组织蛋白酶 K 所负性调节,组织蛋白酶 K 主要是由破骨细胞产生的基质降解胶原酶^[4]。

类风湿关节炎患者滑液中 S1P 的水平升高,研究发现 S1P 可以吸引破骨细胞前体到炎症的关节内,在动物实验中,炎症性关节炎的动物模型给予 FTY720(一种 S1P 的拮抗剂),可减少关节破坏和控制炎症的程度^[3]。对其中机制做进一步探究发现,S1P 拮抗剂可以促进破骨细胞前体从骨吸收处回流回血液中,抑制前体细胞再次进入骨表面,因而起到了减少骨丢失的作用。不过,S1P 在炎症中的作用复杂,有正性和负性的调节功能,这也给 S1P 拮抗剂的运用提出了挑战。

2 破骨细胞分化成熟中的相关调节机制

2.1 OPG/RANKL/RANK 系统在破骨细胞分化成熟起的关键作用

在破骨细胞分化成熟的过程中,OPG/RANKL/RANK 系统起着分化调控枢纽的作用,是调节破骨细胞分化成熟的关键信号途径^[5]。RANKL 属于肿瘤坏死因子超家族成员的蛋白分子,是破骨细胞分化成熟所需的不可缺少的配体。RANK 是 RANKL 的受体,是一种表达在破骨细胞前体或者成熟破骨细胞膜上的跨膜分子,RANK 和 RANKL 结合可导致破骨细胞前体分化成熟。RANKL 被认为是破骨细胞增殖分化和活化所必须的关键调控因子^[6]。RANK 在破骨细胞的表达需要 M-CSF 的参与,M-CSF 是由成骨细胞表达的细胞因子,它可促进 RANK 在破骨细胞前体的细胞膜上表达,进而使表达 RANK 的破骨细胞和 RANKL 结合并产生效应^[7]。同时 M-CSF 还可通过多种途径促进破骨细胞的增殖分化,并从多个方面调节破骨细胞的功能活性。而 OPG/RANKL/RANK 系统中的 OPG 则是由成骨细胞及其他细胞分泌的一种可以和 RANK 结合的假性受体。OPG 可以抑制破骨细胞的形成,同时也抑制成熟破骨细胞的活性,其作用机制是通过和 RANKL 竞争性的结合 RANK,来抑制破骨细胞生成和活性。许多细胞因子在促进表达 RANKL 的同时也增加了 OPG 的表达,因而可以防止破骨细胞分化成熟失控而导致骨代谢疾病的发生^[8]。

动物实验发现,RANKL 在破骨细胞形成及骨代

谢稳定方面起着主导的作用,实验中,老鼠的 RANKL 基因被敲除,表现为严重的骨质硬化,因老鼠体内完全缺乏破骨细胞,表明 RANKL 和 RANK 对于破骨细胞在体内的分化成熟在非常重要的^[9],相反,老鼠 OPG 基因被敲除却表现出严重的骨质疏松,检测发现体内破骨细胞的活性和数量都增加了^[10]。在人体内,表达 OPG/RANKL/RANK 三者任何一方的基因发生突变,都可导致骨的疾病,如家族型扩张性骨溶解、常染色体隐形骨硬化病、少年佩吉特氏病等^[11]。这些都表明 OPG/RANKL/RANK 系统在破骨细胞形成和骨吸收起着最关键性作用。

RANKL 有两种活性存在形式,一种是可溶性型,一种是膜结合的同源三聚体型,这两种形式都可以同 RANK 结合促进破骨细胞的分化成熟,但目前研究表明,膜结合的同源三聚体型的活性比可溶性型的更高效^[8,12]。RANKL 可由多种类型细胞所表达,包括成骨细胞、骨细胞、骨髓间充质干细胞、软骨细胞,和 T 细胞、B 细胞等^[13]。在膜内成骨期间,生长的软骨细胞可表达 RANKL,RANK 和 OPG,以此同时 1,25,(OH)2D3,BMP2,Wnt/b-catenin^[14-15]信号通过调节软骨细胞表达 RANKL 来吸引 OCPs(破骨细胞前体)到来,并吸收新形成的多余骨质,因此防止了骨硬化的发生^[16]。目前研究认为肥大的软骨细胞是参与膜内成骨去除骨小梁中 RANKL 的最主要来源,而不是之前认为的成骨细胞^[17-18]。骨细胞是机械感应细胞,很早就有研究者提出假设为物理机械刺激可能会影响骨细胞产生 RANKL 的量,并且这种重要性在人出生后更明显。实验研究发现,老鼠骨细胞表达 RANKL 的基因被敲除后,无负重情况下,骨质并没有呈现丢失状态,这些发现表明骨细胞是骨在改造和承受机械应力时候产生 RANKL 的主要来源^[17,19-20],不过,在骨疾病中,具体是由哪种细胞主要介导的 RANKL 目前还不明确,尚需进一步研究。OPG/RANKL/RANK 系统在破骨细胞的分化及活性调节机制起着枢纽的作用,因此骨代谢的药物研发中,许多研究者都把这种系统作为新药的突破口^[21]。研究发现,RANKL 呈剂量依赖性激活破骨细胞,因此可通过抑制 RANKL 的表达来增加骨量,以用于骨质疏松治疗。目前,OPG 类似物和游离型 RANKL 的拮抗剂正在进行临床药物试验,而抗 RANKL 的一种单克隆抗体 denosumab(狄迪诺塞麦)已经运用于临床治疗骨质疏松,骨的肿瘤和关节炎等病变,但其安全性仍受到质疑^[22]。

2.2 OPG/RANKL/RANK 在破骨细胞胞内相关信号调节机制

破骨细胞在 M-CSF 和其他因子的协同刺激下,

介导 RANKL 与 RANK 的结合,从而将调节信号传入细胞内。RANK 是表达在破骨细胞前体或成熟破骨细胞表面的跨膜分子,RANK 和 RANKL 的结合可激活下游一系列信号通路来介导破骨细胞前体分化为成熟的破骨细胞。和其他 TNF 受体的家族成员一样,RANK 在破骨细胞内的结构域中缺乏内在的激酶活性去磷酸化激活下游的信号分子,因而需要转接分子 TRAFs (肿瘤坏死因子受体相关因子)的参与^[2]。TRAFs 是一种招募蛋白激酶的转接蛋白,可以磷酸化来诱导激活下游的 NF- κ B 途径以调控破骨细胞的生成。这其中 RANK 在细胞内的结构域可以和 TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF5 和 TRAF6 结合,并且 RANK 细胞内结构域与不同 TRAF 的亲合力不一样,TRAF 在 RANKL-RANK 信号传递转接中起着活化下游信号起着重要作用^[23-24]。破骨细胞前体在没有受到刺激的情况下,TRAFs2,3 和 cIAP1/2 可形成一个复合物,其作用是降解 NIK (NF- κ B 诱导激酶),因而限制了破骨细胞的形成,RANKL 可诱导降解 TRAF3,因此允许 NIK 的积聚从而诱导破骨细胞的形成。在这几种 TRAFs 中,研究发现 RANK 连接的 TRAF6 这个转接蛋白在介导破骨细胞的分化和功能形成中,起着最为重要的作用,TRAF6 基因被敲除的老鼠可表现出完全没有破骨细胞或破骨细胞无活性。研究证实,RANK/TRAF6 信号途径除了通过 NF- κ B 这个关键途径外,还可通过激活 JNK、c-Myc、Src 等其他信号来诱导破骨细胞的形成^[23-24]。

NF- κ B 信号是破骨细胞分化成熟和骨吸收的最关键信号,NF- κ B 的激活存在 2 条显著的通路:经典通路和非经典通路^[21]。有 5 种激活 NF- κ B 转录因子的蛋白分别是 RelA、p50、Rel B、p52 和 c-Rel,其中 RelA/p50 异质二聚体参与经典 NF- κ B 通路,而 RelB/p52 异质二聚体参与非经典 NF- κ B 通路,RANKL 可同时参与经典和非经典这两种信号途径^[25]。NF- κ B 异质二聚体在 I κ B(核因子 κ B(NF- κ B)的抑制蛋白)作用下处于非激活状态,当刺激破骨细胞分化的信号传递时,I κ B 可以在相关激酶的作用下磷酸化,I κ B 所介导的抑制信号得到解除,由此经典或者非经典通路的 NF- κ B 异质二聚体蛋白被激活,从而促进破骨细胞的分化。在经典通路和非经典通路中,都需要细胞表面的受体、相关激酶、I κ B 和 NF- κ B 二聚体蛋白的参与,区别在于相关激酶和 NF- κ B 异质二聚体蛋白的种类不一样^[2]。NF- κ B 信号对于破骨细胞的生长是必须的,有实验证明,NF- κ B p50/p52 双基因敲除(dKO)的老鼠表现为明显的骨质疏松,因为不能形成破骨细胞^[25]。另外双基因敲除(dKO) RANKL-/-和 RANK-/-老鼠

除对破骨细胞有影响外,而且使 B 细胞和淋巴结发育,和防御性 T 细胞的成熟产生障碍。这说明抑制 RANKL/RANK 信号,如采用 Denosumab(一种拮抗 RANKL 的单克隆抗体)可能对免疫系统有副作用^[26],但直到目前为止,临床上还没有类似的报道。

NFATc1 被认为是破骨细胞生成最主要的胞内调控分子,RANKL 起反应是因为招募了 RelA/p50 和 NFAT2(活化 T 细胞核因子 2 蛋白)以促进 NFATc1(活化 T 细胞核因子蛋白 1)的表达,通过这种促进作用,NFATc1 可短暂的自我扩大表达量,以此来拮抗下游通路中抑制 RANK 的信号分子,从而达到促进破骨细胞生长分化的进行^[27]。随后 NFATc1 可被 c-Fos 激活,通过 TRAF6/NF- κ B 和 CCAAT 以增强结合 protein- α 信号通路来完成破骨细胞前体的分化和随后的破骨细胞功能的激活^[28]。

虽然 RANKL 在破骨细胞生长分化中起关键作用,但有些因子被证实可通过独立于 RANKL 的机制来对破骨细胞起作用,特别是在病理状态下,如 1,25(OH)₂Vitamin D₃,TGF- β ,IL-6,TNF,APRIL,LIGHT,NGF,和 IGFs I and II 等^[29]。

2.3 免疫系统在破骨细胞生长分化成熟调节中的作用

近些年研究发现破骨细胞和免疫细胞在骨代谢方面联系紧密,它们共享一系列调节分子,包括细胞因子,信号分子,和转录因子等^[8]。虽然它们之间相互作用机制非常复杂,但进一步了解破骨细胞和免疫细胞在正常或者病理状态下的相互作用机制,通过干预免疫系统来影响破骨细胞的活性,将为骨代谢疾病的治疗提供新依据。淋巴细胞是调节破骨细胞的主要免疫细胞,既有促进骨溶解作用,又可抑制骨吸收的功能。T 细胞、B 细胞作为免疫系统的主要细胞群体,在介导破骨细胞分化成熟及功能活性方面具有重要的作用。实验证明,RANKL 不仅在成骨细胞、骨细胞中表达,同样表达在骨炎症性疾病中参与的 T 细胞、B 细胞和滑膜细胞上,RANKL/RANK 信号通路参与免疫反应,淋巴结形成和 B 细胞成熟^[24,30],这也为骨科疾病的治疗提供新的治疗靶点。然而,炎症性骨疾病中 T 细胞和 B 细胞参与的破骨细胞生成是复杂的,如 CD3T 辅助细胞表达 RANKL,Th17 细胞通过分泌 IL-17 来促进 RANKL 的表达,但 Tregs(T 调节细胞)却通过表达 IL-4 和 IL-10 抑制破骨细胞的形成,Th1 细胞表达的 INF γ 在破骨细胞形成的不同阶段作用存在相反的情况,在某个阶段抑制破骨细胞的生长分化,但另一阶段却刺激破骨细胞的形成^[27]。总之,目前认为 T 细胞在炎症性骨疾病的作用的中立性质的^[31-32]。同样,B 细胞表达

RANKL 也存在相互对立的情况^[33],因此需进一步明确 T 细胞和 B 细胞在炎症性骨疾病骨量丢失中的角色。

3 破骨细胞凋亡的相关调节

破骨细胞数量过多或活性过高可以打破成骨细胞与破骨细胞在骨代谢之间保持的平衡,从而导致骨量的丢失。机体内有多种调控因子可以通过诱导破骨细胞的自身凋亡以达到抑制破骨的活动。有研究证实雌激素可通过增加骨髓细胞产生 TGF 来促使破骨细胞凋亡,同时破骨细胞还可通过表达 Fas 配体的量来促进破骨细胞凋亡^[34]。在破骨细胞活性调节方面,雌激素受体的 α 信号可在不影响破骨细胞增殖和融合的情况下通过抑制破骨细胞基因的表达来调控破骨细胞的活性^[35],因此雌激素可以同时通过现在破骨细胞的凋亡调控和活性来抑制骨吸收。TGF 也可以通过介导参与 NF- κ B 信号来支持破骨细胞的功能,这种相反的效果可能是由于当时破骨细胞所处的位置和环境不同所造成的^[36]。二磷酸盐可以通过抑制甲戊二羧酸途径中酶的活性来诱导破骨细胞凋亡^[22,37],然而有些氨基二磷酸盐却并不是通过增加破骨细胞凋亡的方式来抑制骨的吸收^[22]。抗 RANKL 药物 Denosumab 除了通过拮抗 RANKL 以促进破骨细胞分化的作用外,还可通过诱导破骨细胞凋亡来达到减少骨吸收的作用。破骨细胞生命力可被许多细胞因子增强,包括 M-CSF, RANKL, TNF, IL-1 和 VEGF-A, 其机制是通过上调 Rho 家族的小 G-蛋白 Ras/Rac1/Erk 和 PI3 激酶 mTOR/S6K 信号来实现的^[38],一旦这些细胞因子的表达减少就可以导致拮抗凋亡的蛋白的表达减少,从而导致破骨细胞凋亡加快。

4 问题与展望

破骨细胞在骨的吸收和改建过程中起着重要的作用,因此进一步研究明确破骨细胞的相关分化成熟、功能活性相关机制具有非常重要的意义。在破骨细胞的形成和功能的激活过程中,多种活化因子起着重要的调控作用。人体是一个各种细胞相互信号联系的复杂内环境,在骨的代谢中,破骨细胞和成骨细胞在骨代谢中保持的平衡关系对骨的塑形非常重要,抗骨代谢药物研发中,笔者在考虑抑制破骨细胞功能时,同时还有关注是否影响成骨细胞的成骨作用^[39]。因此破骨细胞同其他细胞的信号传导还需给以更多关注。与此同时 RANKL 在破骨细胞内的下游信号的调控机制,破骨细胞和免疫系统及其炎症的关系,破骨细胞凋亡调节机制中,依然有些机制不明,这些方面的仍需进一步研究。祖国医学中,许多单味中草药或复方被用于治疗骨质疏松它们不良反

应少,比合成药物更适合长期使用。有在体外动物研究中表明,单味中草药或者复方中包含多种化学成分对于抑制破骨细胞的分化和活性有作用,但具体哪种成分及其通过哪种机制作用,目前还不明确^[40]。因此中药复方或者单体对于破骨细胞作用的相关机制仍有待研究,这也是研究骨代谢中可以探索的一个新领域。

参考文献

- [1] 俞素静,肖鲁伟,吴承亮,等.破骨细胞血系起源的活细胞成像观察[J].中国骨伤,2012,25(4):317-323.
Yu SJ, Xiao LW, Wu CL, et al. Imaging obserbation of live cells originating from osteoclasts of the blood system[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(4):317-323. Chinese with abstract in English.
- [2] Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions[J]. J Dent Res, 2013, 92(10):860-867.
- [3] Kikuta J, Iwai K, Saeki Y, et al. S1P-targeted therapy for elderly rheumatoid arthritis patients with osteoporosis[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(7):967-969.
- [4] Lotinun S, Kiviranta R, Matsubara T, et al. Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation[J]. J Clin Invest, 2013, 123(2):666-681.
- [5] 封志云,贺振年,陈中,等. OPG/RANKL/RANK 系统与软骨及软骨下骨[J]. 国际骨科学杂志, 2013, 34(2):112-118.
Feng ZY, He ZN, Chen Z, et al. OPG/RANKL/RANK system and Cartilage and subchondral bone[J]. Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi, 2013, 34(2):112-118. Chinese.
- [6] Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, et al. Regulatory mechanisms of RANKL presentation to osteoclast precursors[J]. Curr Osteoporos Rep, 2014, 12(1):115-120.
- [7] Ross FP, Teitelbaum SL. alphavbeta3 and macrophage colony-stimulating factor partners in osteoclast biology[J]. Immunol Rev, 2005, 208:88-105.
- [8] Nakashima T, Takayanagi H. New regulation mechanisms of osteoclast differentiation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1240:13-18.
- [9] 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(6717):315-323.
- [10] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification[J]. Genes Dev, 1998, 12(9):1260-1268.
- [11] Nakashima T, Takayanagi H. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems[J]. J Clin Immunol, 2009, 29(5):555-567.
- [12] Lee CH, Kwak SC, Kim JY, et al. Genipin inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation through proteasome-mediated degradation of c-Fosprotein and suppression of NF-kappaB activation[J]. J Pharmacol Sci, 2014, 124(3):344-353.
- [13] Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss—revisited[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2):231-239.
- [14] Griffin AC 3rd, Kern MJ, Kirkwood KL. MKP-1 is essential for canonical vitamin D-induced signaling through nuclear import and regulates RANKL expression and function[J]. Mol Endocrinol, 2012, 26(10):1682-1693.

- [15] Usui M, Xing L, Drissi H, et al. Murine and chicken chondrocytes regulate osteoclastogenesis by producing RANKL in response to BMP2[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(3): 314–325.
- [16] Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis[J]. *Bone*, 2008, 42(1): 19–29.
- [17] Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression[J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1231–1234.
- [18] Rementer CW, Wu M, Buranaphathana W, et al. An inducible, ligand-independent receptor activator of NF-kappaB gene to control osteoclast differentiation from monocytic precursors[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84465.
- [19] Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1235–1241.
- [20] Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(3): 499–505.
- [21] 张里程, 吕厚辰, 熊琦, 等. 重组核因子 kB 活化因子受体蛋白预防小鼠骨质疏松的研究[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(5): 414–418.
Zhan LC, Lyu HC, Xiong Q, et al. Inhibitory effect of recombinant receptor activator of nuclear factor kB protein on bone loss in ovariectomized mice[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2013, 26(5): 414–418. Chinese with abstract in English.
- [22] Boyce BF. Advances in osteoclast biology reveal potential new drug targets and new roles for osteoclasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(4): 711–722.
- [23] Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2): 139–146.
- [24] Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease[J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(1): 17–25.
- [25] DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-kappaB and the link between inflammation and cancer[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 379–400.
- [26] Miller PD. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2011, 3(6): 271–282.
- [27] Zhao B, Ivashkiv LB. Negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by cytokines and transcriptional repressors[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4): 234.
- [28] Chen W, Zhu G, Hao L, et al. C/EBP α regulates osteoclast lineage commitment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(18): 7294–7299.
- [29] Hemingway F, Taylor R, Knowles HJ, et al. RANKL-independent human osteoclast formation with APRIL, BAFF, NGF, IGF I and IGF II[J]. *Bone*, 2011, 48(4): 938–944.
- [30] Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(11): 582–590.
- [31] Schett G, David JP. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(12): 698–706.
- [32] Takayanagi H. New developments in osteoimmunology[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(11): 684–689.
- [33] Okamoto K, Takayanagi H. Regulation of bone by the adaptive immune system in arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3): 219.
- [34] Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts[J]. *Cell*, 2007, 130(5): 811–823.
- [35] Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(12): 699–712.
- [36] Alexandrescu S, Tatevian N, Czerniak BA, et al. Morphoproteomics provides support for TGF-beta pathway signaling in the osteoclastogenesis and immune dysregulation of osteolytic Langerhans cell histiocytosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(6): 503–511.
- [37] Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates[J]. *Bone*, 2011, 49(1): 34–41.
- [38] Zupan J, Jeras M, Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2013, 23(1): 43–63.
- [39] 廖乃顺, 陈文列, 黄云梅, 等. 成骨细胞与破骨细胞共培养及其应用研究进展[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(4): 349–353.
Liao NS, Chen WL, Huang YM, et al. Research progress of coculture system of osteoblast with osteoclast and its applications[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2013, 26(4): 349–353. Chinese with abstract in English.
- [40] 刘天阳, 周学平. 破骨细胞分化因子及信号转导通路与中医药对其分化的干预抑制作用[J]. *安徽医药*, 2012, 16(2): 146–148.
Liu TY, Zhou XP. Cytokines of osteoclast and their path of signal transduction and the inhibition effect of the traditional Chinese medicine and pharmacy[J]. *An Hui Yi Yao*, 2012, 16(2): 146–148. Chinese.

(收稿日期: 2014-05-20 本文编辑: 王玉蔓)