

EphB4-EphrinB2 双向信号传导在骨重建中的作用

范文斌, 赵建宁, 包倪荣

(南京大学医学院临床学院 南京军区南京总医院骨科, 江苏 南京 210002)

【摘要】 Eph-Ephrin 双向信号传导机制是近年来细胞间的通讯机制的研究热点, 在神经系统、血管内皮系统及肿瘤形成和转移方面发挥着重要的作用。研究发现该信号传导系统在骨重建中发挥重要作用。破骨细胞上存在 EphrinB2 配体, 成骨细胞前体上存在 EphB4 受体, 以细胞直接接触的方式, 通过胞内酪氨酸激酶信号系统, 在成骨细胞和破骨细胞内分别产生正向和反向信号, 促进成骨细胞前体分化成熟, 同时抑制破骨细胞功能, 并促进其凋亡。

【关键词】 信号传导; 骨重建; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2013.08.022

Effects of bidirectional EphB4-EphrinB2 signaling on bone remodeling FAN Wen-bin, ZHAO Jian-ning, and BAO Ni-rong. Department of Orthopaedics, Clinical Medical College of Nanjing University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China

ABSTRACT Bidirectional Eph-Ephrin signaling as a focal point of research in cell-cell communications is critical for generation of nerves and vessels as well as invasion and metastasis of tumor cells. The roles for Ephrin-Eph bidirectional signaling in bone remodeling were important. EphrinB2 is expressed on osteoblasts and EphB4 is expressed on osteoclasts. Forward signaling through the EphB4 receptor into mesenchymal precursors promotes osteoblast differentiation, while reverse signaling through the EphrinB2 ligand into osteoclast suppresses differentiation. Signaling between the ligand EphrinB2 and the receptors EphB4 explains bidirectional signaling between osteoblasts and osteoclasts, bone absorption and remodeling, which may lay a theoretical foundation for identifying drug targeting and preventing and treating bone loss.

KEYWORDS Signal transduction; Bone remodeling; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(8): 705-708 www.zggszz.com

Eph 受体家族及其配体 Ephrin 是目前已知的酪氨酸蛋白激酶受体家族中最大的一个亚家族, 其作用包括神经轴突导向、促进胚胎发育及血管分化, 促进肿瘤细胞增殖、迁移和血管新生, 并且在肿瘤侵袭及转移中也起重要作用。研究证明^[1-3], Eph 和 Ephrin 之间存在双向信号传递, 以 Ephrin 为配体, 由 Eph 酪氨酸激酶受体向细胞内传递的信号为正向信号(forward signal); 以 Eph 作为配体, 由 Ephrin 传递的信号与上述信号方向相反, 为反向信号(reverse signal)。其中因 EphB4-EphrinB2 信号通路高度的血管生成特异性及与肿瘤侵袭、转移的相关性而成为研究的热点。特别是近年来, EphB4-EphrinB2 双向信号传导通路对破骨细胞和成骨细胞维持骨稳态作用机制的研究, 使其在骨组织领域受到越来越广泛的关注。本文就 EphB4 和 EphrinB2 的分子结构、信号传导机制及在骨重建的生物学意义等方面的研究进展进行阐述。

1 Eph 和 Ephrin 的分类及结构

1987 年, Hirai 等^[4]从产生红细胞生成素的肝癌细胞系中

克隆出一种新的酪氨酸激酶受体, 命名为 Eph 受体, 随后相继克隆出其他成员, 组成了目前最大的酪氨酸激酶受体家族。按照其序列同源性及与配体亲和力分为两个亚类: EphA 和 EphB 亚家族, 其中 EphA 亚家族包括 EphA1-EphA8, EphB; 亚家族包括 EphB1-EphB6, 它们的胞外区由配体结合区域及两个纤维连接蛋白 III 型重复序列(fibronectin type III repeats)组成, 胞浆部分含有近膜结构域、酪氨酸激酶结构域、SAM(sterile- α -motif)结构域以及 PDZ(postsynaptic density protein-disc large-zona occludens)结构域的结合模序^[1]。Ephrin 配体也包括两个亚类, 其中 A 类配体包括 EphrinA1-EphrinA5, 它们通过 GPI 连接方式结合到细胞膜上; B 类配体包括 EphrinB1-EphrinB3, 它们的结构中含有一个跨膜区和胞质区^[5]。Ephrin 亚群都有一个保守的胞外受体结合结构域, 来结合并激活相应的受体。通常, 同组的受体只与该组的配体以不同的亲和力相互结合, 但也有极少数例外, 如 EphrinB2 除与本组的 EphB 受体结合外, 还可与 EphA4 结合, 比较特殊的是 EphB4 受体只与 EphrinB2 高亲和力结合^[6]。

2 EphB4 和 EphrinB2 的信号传递及功能

Eph 及 Ephrin 均为膜蛋白, 其活化依赖细胞间近距离接触, 并存在双向信号传递。Ephrins 为跨膜分子, 体外研究指出^[7]EphB4 受体和 EphrinB2 配体的相互作用可能导致受体

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(编号: 81000814)

Fund program: Youth Projects of National Natural Science Foundation of China(No. 81000814)

通讯作者: 包倪荣 E-mail: bnrnr@sina.com

与配体两者同时发生酪氨酸磷酸化从而介导双向的信号传递,即 EphrinB2 配体具有与受体类似的结构兼具受体样信号分子功能,一旦与 EphB4 受体结合其胞质内酪氨酸残基磷酸化,从而发生“反式”信号传递调节细胞反应。当 Eph 受体激活后,发生自身磷酸化,然后磷酸化激活 Ras、Rac、Rho、Rap1 及 FAK 等信号分子,进而通过相应的信号通路来调节细胞的生物学效应^[8-11]。然而 EphrinB 磷酸化的诱导、与其连接的下游信号分子以及其生物学意义目前还不清楚。

3 成骨细胞和破骨细胞的相互作用

骨的新陈代谢、生长发育、改建修复和再生均离不开成骨细胞和破骨细胞的相互作用^[12]。破骨细胞的活性是降解骨,成骨细胞的活性是形成骨,它们之间相互协调维持骨在体内的稳态平衡。有骨吸收功能的破骨细胞是一种起源于单核巨噬细胞前体的巨大多核细胞,而有骨形成功能的成骨细胞起源于间充质干细胞^[13-14]。骨重建是一个需要破骨细胞和成骨细胞活性相互耦联的复杂过程,破骨细胞和成骨细胞之间的相互作用,是确保骨吸收后所留下的陷窝由成骨细胞产生新的骨来填充,从而维持骨的完整性。骨形成的同时骨吸收停止,并且成骨细胞总是在破骨细胞形成的骨吸收陷窝中募集、分化并重建该骨“缺损”^[15-16]。骨吸收和骨形成的不平衡会导致骨重建的疾病,例如骨质疏松和骨硬化症。即便是人体最小的骨一听小骨,由于骨重建的缺陷也会受到不利的影^[17]。

4 EphB4 和 EphrinB2 双向信号传导在骨重建中的作用

4.1 反向信号抑制破骨细胞分化 Zhao 等^[1]最先使用 EphB4 刺激 EphrinB2 来分析反向信号在破骨细胞分化中的作用,结果表明反向信号能抑制破骨细胞的形成,并且证明成骨细胞中 EphB4 的表达对破骨细胞分化的抑制程度呈剂量依赖关系。反向信号传导通过 EphrinB2 C 端 YKV 基序与胞内含 PDZ 结构域的蛋白质相互作用,向下游传导信号,抑制 c-Fos-NFATc1 转录级联反应(负反馈),从而抑制破骨细胞的分化。EphB 受体的胞外部分可引起 EphrinB 胞内酪氨酸残基磷酸化,提示 EphrinB 可以通过其胞内磷酸化的酪氨酸残基向下游传递信号^[18]。但 Zhao 等^[1]则认为破骨细胞内 EphB4-EphrinB2 逆向信号传导依赖于 PDZ 结构域蛋白与 EphrinB 配体胞内区 C 端 YKV 基序的相互作用,而不是依赖于酪氨酸磷酸化作用^[1,15,19-20]。

敲除 EFN2 基因的小鼠,由于破骨细胞上缺乏 EphrinB2,从而使 EphrinB2 介导的反向信号受阻,可以观察到破骨细胞的分化增强。但在研究破骨细胞缺乏 EphrinB2 转基因小鼠和野生型小鼠对维持骨稳态中无明显的差异,说明 EphrinB1 和其他因子可能对其提供代偿作用。这是因为,EphrinB1 和 EphrinB2 在胞内区域的氨基酸序列高度保守,其介导的反向信号机制可能相似,在破骨细胞的分化过程中,Eph 与 EphrinB1 结合,其信号作用方式类似于 EphrinB2^[21]。

Matsuo 等^[21]报道了 EphrinA2-EphA2 之间的双向信号在骨重建的起始阶段起调节作用,而 EphrinB2 的表达在破骨细胞分化的后期逐渐增强。破骨前体细胞上的 EphrinA2 能增强多核破骨细胞的分化,其反向信号可能是由磷脂酶 C γ 2 介导的。成骨细胞上的 EphA2 介导的正向信号能抑制成骨细胞的分化,其过程可能是通过上调 RhoA 的活性而产生抗成骨细胞基因的表达。

4.2 正向信号增强成骨细胞分化 破骨细胞和成骨细胞之

间的 EphrinB2-EphB4 相互作用,除了通过破骨细胞上 EphrinB2 介导的反向信号外,同时存在着相反的信号传导通路,即通过成骨细胞上的 EphB4 介导的正向信号。Zhao 等^[1]证实通过 EphB4 的正向信号可以增强培养基中的成骨细胞和小鼠中成骨细胞的分化,其作用可能是通过抑制 RhoA 的活性来实现的。目前比较一致的观点是较高的 RhoA 活性能抑制鼠成骨细胞的分化^[22]。而在人类 RhoA 的活性形式能增强成骨细胞的分化^[23]。人类和老鼠之间有关 RhoA 作用差异的原因目前还不清楚。同样,Zhao 等^[1]通过引入 siRNA 的带菌者而敲除了 EphB4 的表达可以导致成骨细胞分化降低。在过表达 EphB4 的转基因小鼠表现出股骨骨密度的增加,但成骨细胞的范围并未明显增大,表明成骨细胞的功能增强。另一方面,在表达 EphB4 的转基因鼠表现为破骨细胞的数量和范围的降低,表明在体内 EphB4 过表达能使破骨细胞上由 EphrinB2 介导的反向信号增强。尿中 DPD(骨吸收作用释放)降低也提供额外的支持。Matsuo 等^[21]通过双能 X 线、微计算机断层扫描、骨组织计量、血清骨钙素定量分析测定,证明过表达 EphB4 的转基因鼠不仅表现出骨形成的增强,而且还表现出骨吸收的降低。

成骨细胞上共表达 EphrinB2 和 EphB4,在特定情况下,成骨细胞自身之间也可能发生 EphrinB2-EphB4 相互作用。间断给予 PTH 对实验动物的骨骼有合成作用,Allan 等^[24]发现,PTH 能诱导成骨细胞中 EphrinB2 表达。因此在同时表达 EphB4 和 EphrinB2 的成骨细胞中,诱导 EphrinB2 也能增强成骨细胞与成骨细胞之间的相互作用,从而刺激骨形成。

4.3 下游信号 Eph-Ephrin 的双向信号传导依赖于其跨膜蛋白分子上的酪氨酸激酶区的磷酸化。此外,大多数的 Eph 受体和 B 类的 Ephrin 配体的羧基端 PDZ 结构域在信号传导中也发挥了重要的作用^[25]。但 Eph 和 Ephrin 都是处于上游的信号分子,其要发挥生理作用还需要下游的信号分子和其他相关通路来共同参与。

目前,对于成骨细胞和破骨细胞之间的 EphB4-EphrinB2 双向信号传导机制知之甚少。研究表明,转录因子 NF- κ B、c-Fos 和 NFATc1 的激活对于破骨前体细胞的分化是必须的^[26-30]。反向信号可以通过抑制 c-Fos-NFATc1 转录级联反应,从而抑制破骨细胞的分化,而正向信号却通过抑制 RhoA 因子的活性来抑制成骨细胞的分化^[1]。

Eph-Ephrin 双向信号传导在肿瘤生长、神经轴突导向及血管发生等方面的作用机制已经有了初步的阐明,且 Eph 和 Ephrin 的某些亚家族之间的下游信号分子也有了较深入的认识。Eph 和 Ephrin 的各个亚家族之间共用着一些信号效应分子,如 Src 家族激酶和 Ras/Rho 家族的 GTP 酶在肌动蛋白细胞骨架的组织 and 细胞黏附方面都发挥着重要作用。当然,有些信号分子只对某个 Eph 和 Ephrin 亚家族发挥作用,如 EphA 和 Rho 交换因子 Ephexin 之间以及 EphB 和交换因子 Intersectin、Kalirin 之间的作用。还有一些信号分子具有更高的专一性,如脂质磷酸酶 Ship2 与 EphA2 相互作用,GTP 酶激活蛋白 SPAR/E6TP1 只与 EphA2 和 EphA4 相互作用^[31-32]。但是,其发挥效应的信号分子不外乎以下几类(表 1):Ras/Rho 家族 GTP 酶、交换因子(Exchange factor)、GTP 酶激活蛋白、连接折叠蛋白、酪氨酸激酶、磷酸酶以及激酶^[33]。可以从上述的分子中进一步研究,筛选出 EphB4 和 EphrinB2 之间的下

表 1 与 Eph-Ephrin 双向信号相关的下游分子
Tab.1 Related bidirectional EphB4-EphrinB2 signals

类别	下游分子
Ras or Rho GTPase	Rap1, Rap2, H-Ras, R-Ras, Rac1, RhoA, Rac, Cdc42
Exchange factor	Sos, C3G, Tiam1, Kalirin, Vav, GEF, DOCK180, Intersectin, Ephexin
GTPase-activating protein	P120RasGap, P190RhoGAP, SPAR, E6TP1, a2-chimaerin
Adaptor, scaffolding protein	Grb2, Shc, Crk, Cas, Daam1, Dishevelled, N-WASP, Nck
Tyrosine kinase	Src, Abl, FAK
Phosphatase	Ship2, LMW-PTP
Kinase	PI3 Kinase, Cdk5

游信号分子。

Eph 和 Ephrin 间双向信号可以不依赖于其他信号通路而发挥作用,同样也可以与其他通路相互联系而发挥作用。例如, EphB-EphrinB 与 Wnt 信号通路在多个系统之间都存在复杂联系,它们都包含一个保守的酪氨酸激酶区域,并且在颅面的发生和轴突导向方面发挥着类似的功能^[33-34]。Wnt 通路是成骨细胞分化过程中重要的信号通路,它与 EphB4-EphrinB2 在骨重建过程中的相互联系还有待进一步研究。

4.4 EphrinB2-EphB4 表达失衡与骨疾病 正常情况下,骨吸收和骨形成之间处于一种动态的平衡,其中 EphB4-EphrinB2 双向信号传导在成骨细胞的分化和破骨细胞的抑制过程中扮演着重要角色,其传导过程中的异常将导致骨疾病的发生。

Kwan 等^[35]研究结果显示,使用 EphrinB2 治疗小鼠的骨关节炎,可以通过抑制骨关节炎中促进分解代谢的因子,增强合成代谢的活性,从而对骨关节炎的异常代谢产生正向的作用。骨关节炎软骨下的骨组织中,成骨细胞 EphB4 表达增强, EphrinB2 刺激既可减少该细胞分泌促进破骨细胞骨吸收的信号分子,也可使其与其共培养的破骨前体细胞的骨吸收活性降低,说明 EphrinB2 对骨关节炎的组织结构有保护作用,提示 EphrinB2 可作为骨关节炎等溶骨性疾病的潜在药物治疗靶点。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种与骨溶解相关的疾病,其特征是破骨细胞的骨吸收作用增强和成骨细胞的骨形成作用减弱。Edwards 等^[36]发现 MM 细胞释放一种可溶的因子使成骨细胞中 EphB4 的表达降低。因此,MM 细胞下调 EphB4 的表达,可以中断正常的骨形成到骨吸收的耦联过程,促使了 MM 骨疾病的发生。Pennisi 等^[37]用 EphB4-Fc 治疗患有骨髓瘤的 SCID-hu 小鼠,其能抑制骨髓瘤生长、骨破坏及血管发生,并刺激成骨细胞分化和骨形成。

Diercke 等^[38]最近研究了牙正畸过程中从牙周膜成纤维细胞(PDLF)荷载的机械力向骨形成起始的转换机制,他们证实了暴露在张应力中的 PDLF,可以通过依赖 FAK-, Ras-, ERK1-2-和 SP1 的通路诱导 EphrinB2 的表达, EphrinB2 能刺激牙槽骨中的成骨细胞基因表达并促进其分化,表明 PDLF 和牙槽骨成骨细胞之间的 EphB4-EphrinB2 信号能促进牙正畸过程中骨的形成。此外,他们还研究了将 PDLF 暴露在压应力中,结果显示静态的压力能明显诱导 EphrinA2 的表达,而 EphrinB2 的表达明显降低。体外实验表明,用 EphrinA2 刺激牙槽骨中的成骨细胞,能抑制成骨性细胞基因(RUNX2, ALPL)表达,从而抑制成骨细胞分化,使骨形成作用降低。

5 问题与展望

对破骨细胞、成骨细胞之间相互作用的研究以前主要集中在 RANK-RANKL-OPG 信号通路上。但此信号通路对骨吸收和骨重建过程中在时间空间上的有序性问题不能很好的解释。Eph-Ephrin 双向信号传导通路的提出,对破骨细胞和成骨细胞之间相互耦联的过程进行了很好的诠释。对于该信号机制的充分研究,有助于开发针对骨吸收和骨形成耦联的特异靶点药物,预防及治疗相应致病机制引起的各种骨稳态失衡疾病,但目前的研究仍面临许多尚未解决的问题。首先,在骨相关细胞 Eph-Ephrin 相互作用的研究主要集中在破骨细胞和成骨细胞之间,然而这些细胞与软骨细胞和骨细胞,甚至与神经细胞、神经胶质细胞和内皮细胞之间都有相互作用。目前为止,对骨相关细胞和非骨相关细胞之间的 Eph-Ephrin 相互联系知之甚少,还需要进一步探索。此外,对 Eph-Ephrin 双向信号传导通路作用机制的下游信号分子不是很明确,以及与其他信号传导通路之间的联系仍需进一步研究,例如,破骨细胞中的 RANK 通路及成骨细胞中的 Wnt、Notch 通路。同时, EphrinA 与 Ephs 之间的信号传导也参与骨的重建,其与 EphB4-EphrinB2 之间的关系及各自在骨重建中所扮演的角色需进一步研究,未来需要更多的体内外及临床试验来支持。最后,肿瘤细胞间 Eph-Ephrin 双向信号传导是否能导致成骨细胞和破骨细胞间双向信号失常,从而导致骨溶解和骨代谢异常,也是未来需要进一步解决的问题。

参考文献

- [1] Zhao C, Irie N, Takada Y, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis[J]. Cell Metab, 2006, 4(2): 111-121.
- [2] Surawska H, Ma PC, Salgia R. The role of Ephrins and Eph receptors in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(6): 419-433.
- [3] Stokowski A, Shi S, Sun T, et al. EphB/ephrin-B interaction mediates adult stem cell attachment, spreading, and migration; implications for dental tissue repair[J]. Stem Cells, 2007, 25(1): 156-164.
- [4] Hirai H, Maru Y, Hagiwara K, et al. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene[J]. Science, 1987, 238(4834): 1717-1720.
- [5] O'Leary DD, Wilkinson DG. Eph receptors and ephrins in neural development[J]. Curr Opin Neurobiol, 1999, 9(1): 65-73.
- [6] Eph Nomenclature Committee. Unified nomenclature for Eph family receptors and their ligands, the ephrins[J]. Cell, 1997, 90(3): 403-404.

- [7] Bruckner K, Klein R. Signaling by Eph receptors and their ephrin ligands[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1998, 8(3):375-382.
- [8] Nakada M, Niska JA, Tran NL, et al. EphB2/R-Ras signaling regulates glioma cell adhesion, growth, and invasion[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2):565-576.
- [9] Lawrenson ID, Wimmer-Kleikamp SH, Lock P, et al. Ephrin-A5 induces rounding, blebbing and de-adhesion of EphA3-expressing 293T and melanoma cells by CrkII and Rho-mediated signalling[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 5):1059-1072.
- [10] Carter N, Nakamoto T, Hirai H, et al. EphrinA1-induced cytoskeletal re-organization requires FAK and p130(cas)[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(8):565-573.
- [11] Prévost N, Woulfe DS, Tognolini M, et al. Signaling by ephrinB1 and Eph kinases in platelets promotes Rap1 activation, platelet adhesion, and aggregation via effector pathways that do not require phosphorylation of ephrinB1[J]. *Blood*, 2004, 103(4):1348-1355.
- [12] 朱亮亮, 赵建宁. 人工关节无菌性松动的分子机制及药物干预[J]. *医学研究生学报*, 2009, (3):320-323.
Zhu LL, Zhao JN. Molecule mechanism of aseptic loosening and drug intervention[J]. *Yi Xue Yan Jiu Sheng Xue Bao*, 2009, (3):320-323. Chinese.
- [13] Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development[J]. *Dev Cell*, 2002, 2(4):389-406.
- [14] Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(8):638-649.
- [15] Mundy GR, Elefteriou F. Boning up on ephrin signaling[J]. *Cell*, 2006, 126(3):441-443.
- [16] Edwards CM, Mundy GR. Eph receptors and ephrin signaling pathways: a role in bone homeostasis[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(5):263-272.
- [17] Kanzaki S, Ito M, Takada Y, et al. Resorption of auditory ossicles and hearing loss in mice lacking osteoprotegerin[J]. *Bone*, 2006, 39(2):414-419.
- [18] Brückner K, Pasquale EB, Klein R. Tyrosine phosphorylation of transmembrane ligands for Eph receptors[J]. *Science*, 1997, 275(5306):1640-1643.
- [19] 毛英杰, 黄旭, 赵鹏, 等. EphB4/ephrinB2 逆向信号对 RAW 264.7 破骨细胞分化中 PDZ 结构域蛋白表达变化的研究[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2011, (5):464-472.
Mao YJ, Huang X, Zhao J, et al. EphB4/ephrinB2 reverse signaling regulates expression levels of PDZ-domain proteins during osteoclast differentiation of RAW264.7 cells[J]. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Jin Zhan*, 2011, (5):464-472. Chinese.
- [20] Mao Y, Huang X, Zhao J, et al. Preliminary identification of potential PDZ-domain proteins downstream of ephrin B2 during osteoclast differentiation of RAW264.7 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(5):669-677.
- [21] Matsuo K. Eph and ephrin interactions in bone[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 658:95-103.
- [22] Harmey D, Stenbeck G, Nobes CD, et al. Regulation of osteoblast differentiation by *Pasteurella multocida* toxin (PMT): a role for Rho GTPase in bone formation[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(4):661-670.
- [23] McBeath R, Pirone DM, Nelson CM, et al. Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment[J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4):483-495.
- [24] Allan EH, Hausler KD, Wei T, et al. EphrinB2 regulation by PTH and PTHrP revealed by molecular profiling in differentiating osteoblasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(8):1170-1181.
- [25] Egea J, Klein R. Bidirectional Eph-ephrin signaling during axon guidance[J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(5):230-238.
- [26] Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, et al. c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling[J]. *Science*, 1994, 266(5184):443-448.
- [27] Asagiri M, Sato K, Usami T, et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(9):1261-1269.
- [28] Ishida N, Hayashi K, Hoshijima M, et al. Large scale gene expression analysis of osteoclastogenesis in vitro and elucidation of NFAT2 as a key regulator[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(43):41147-41156.
- [29] Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts[J]. *Dev Cell*, 2002, 3(6):889-901.
- [30] Richter M, Murai KK, Bourgin C, et al. The EphA4 receptor regulates neuronal morphology through SPAR-mediated inactivation of Rap GTPases[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(51):14205-14215.
- [31] Zhuang G, Hunter S, Hwang Y, et al. Regulation of EphA2 receptor endocytosis by SHIP2 lipid phosphatase via phosphatidylinositol 3-Kinase-dependent Rac1 activation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(4):2683-2694.
- [32] Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease[J]. *Cell*, 2008, 133(1):38-52.
- [33] Arvanitis D, Davy A. Eph/ephrin signaling: networks[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(4):416-429.
- [34] 高宁阳, 曹月龙, 刘婷, 等. Wnt 信号通路与骨关节炎[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(4):320-323.
Gao NY, Cao YL, Liu T, et al. Wnt signaling pathways and osteoarthritis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(4):320-323. Chinese with abstract in English.
- [35] Kwan TS, Pelletier JP, Amiable N, et al. Treatment with ephrin B2 positively impacts the abnormal metabolism of human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4):R119.
- [36] Edwards CM, Lwin ST, Fowler JA, et al. Myeloma cells exhibit an increase in proteasome activity and an enhanced response to proteasome inhibition in the bone marrow microenvironment in vivo[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(5):268-272.
- [37] Pennisi A, Ling W, Li X, et al. The ephrinB2/EphB4 axis is dysregulated in osteoprogenitors from myeloma patients and its activation affects myeloma bone disease and tumor growth[J]. *Blood*, 2009, 114(9):1803-1812.
- [38] Diercke K, Sen S, Kohl A, et al. Compression-dependent up-regulation of ephrin-A2 in PDL fibroblasts attenuates osteogenesis[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(9):1108-1115.

(收稿日期:2012-11-16 本文编辑:李宜)