

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.37.030 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

尚长景, 鲍捷, 王国祥. 运动状态下白细胞介素6介导骨保护素相关因子信号通路对骨代谢的调节[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(37): 6993-6997.

运动状态下白细胞介素6介导骨保护素相关因子信号通路对骨代谢的调节***

尚长景, 鲍捷, 王国祥

文章亮点: 根据国内外相关研究, 结合特殊的应激源-运动, 对白细胞介素6与白细胞介素6及骨保护素-核因子κB受体活化因子配体和核因子κB受体活化因子信号通路在骨代谢过程中的作用及机制进行了综述。

关键词: 白细胞介素6; 骨保护素; 核因子κB受体活化因子配体; 核因子κB受体活化因子; 信号通路; 运动应激

缩略语: 骨保护素-核因子κB受体活化因子配体-核因子κB受体活化因子信号: Osteoprotegerin-receptor activator of nuclear factor-κB ligand-receptor activator of nuclear factor-κB, OPG/RANKL/RANK

摘要

背景: 骨保护素-核因子κB受体活化因子配体-核因子κB受体活化因子信号通路是调节骨代谢的经典通路, 白细胞介素6和该信号通路存在相关性, 运动对骨代谢的影响机制与二者的调节作用密切相关。

目的: 研究运动状态下白细胞介素6介导骨保护素-核因子κB受体活化因子配体-核因子κB受体活化因子信号通路对骨代谢活动的调节, 揭示运动状态下此信号通路的内在联系。

方法: 检索CNKI、EBSCO和Elsevier数据库中有关运动应激、白细胞介素6、骨保护素-核因子κB受体活化因子配体-核因子κB受体活化因子信号通路的论文, 选取其中39篇具有代表性和最新研究进展的论文为参考文献进行分析整合, 揭示运动、白细胞介素6及信号通路之间的关系。

结果与结论: 目前研究表明白细胞介素6和骨保护素-核因子κB受体活化因子配体-核因子κB受体活化因子信号通路在骨代谢过程中密切相关, 在不同运动负荷和强度状态下白细胞介素6和该信号通路的表达, 呈现出特异性的运动应激的反应与适应。研究结果不仅有助于揭示运动健骨机制, 而且可应用于骨关节病的预防与治疗领域。

苏州大学体育学院, 江苏省苏州市215021

尚长景★, 女, 1987年生, 河南省南阳市人, 汉族, 苏州大学体育学院在读硕士, 主要从事运动医学方面的研究。
nanyangscj167@163.com

通讯作者: 王国祥, 博士, 教授, 博士生导师, 苏州大学体育学院, 江苏省苏州市215021
kwang63@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344(2012)37-06993-05

收稿日期: 2011-12-07
修回日期: 2012-01-12
(20111107004/D·T)

Effect of osteoprotegerin and its relevant factor signal pathway on interleukin-6 mediated bone metabolism at moving state

Shang Chang-jing, Bao Jie, Wang Guo-xiang

Abstract

BACKGROUND: Osteoprotegerin-receptor activator of nuclear factor-κB ligand-receptor activator of nuclear factor-κB (OPG/RANKL/RANK) signal pathway is a classic signaling pathway for bone metabolism. Interleukin-6 (IL-6) has a correlation with the OPG/RANKL/RANK signal pathway. The effect of exercise on bone metabolism is highly related with the modulation of the two above.

OBJECTIVE: To research the modulation of OPG/RANKL/RANK signal pathway on bone metabolism under the inducement of IL-6 at moving state and to find the inherent relationship between IL-6 and OPG/RANKL/RANK signal pathway.

METHODS: CNKI, EBSCO and Elsevier databases were retrieved by computer for papers concerning exercise stress, IL-6, and OPG/RANKL/RANK. Thirty-nine representative and updated papers were chosen and analyzed to reveal the relationship among exercise, IL-6 and OPG/RANKL/RANK signal pathway.

RESULTS AND CONCLUSION: These analyses suggested that there is high correlation between IL-6 and OPG/RANKL/RANK in the process of bone metabolism. The expressions of IL-6 and OPG/RANKL/RANK signal pathway at different exercise intensity and load have specific exercise stress response and adaptation. These osteoarthritis findings could not only help to reveal the mechanism of exercise for bone health, but also be applied to prevent and treat osteoarthritis.

Shang CJ, Bao J, Wang GX. Effect of osteoprotegerin and its relevant factor signal pathway on interleukin-6 mediated bone metabolism at moving state. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(37): 6993-6997.

Physical Education
College of Soochow
University, Suzhou
215021, Jiangsu
Province, China

Shang Chang-jing★,
Studying for master's
degree, Physical
Education College of
Soochow University,
Suzhou 215021,
Jiangsu Province,
China
nanyangscj167@
163.com

Corresponding
author: Wang
Guo-xiang, Doctor,
Doctoral supervisor,
Professor, Physical
Education College of
Soochow University,
Suzhou 215021,
Jiangsu Province,
China
kwang63@
163.com

Supported by:
Postgraduate
Scientific Research
Innovation Plan
Program of Higher
Education of Jiangsu
Province in 2011, No.
CXZZ11_0069*; the
Natural Science
Research Program of
Higher Education of
Jiangsu Province in
2011, No.
11KJD320001*

Received: 2011-12-17
Accepted: 2012-01-12

0 引言

大量研究证实, 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)-核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)-核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of NF- κ B, RANK) (OPG/RANKL/RANK) 信号通路是骨代谢调节的一个重要信号通路, 而白细胞介素 6 通过介导通路调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路进而影响骨代谢活动。本文根据国内外相关研究结合特殊的应激源——运动, 对白细胞介素 6 与 OPG/RANKL/RANK 信号通路影响进行综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者于 2011-10 进行检索。以“白细胞介素 6、OPG/RANKL/RANK、运动”为中文检索词、以“IL-6、OPG/RANKL/RANK、exercise”为英文检索词分别对中国知识资源总库 (<http://www.cnki.net>)、EBSCO 全学科学术资源检索中心 (<http://search.ebscohost.com>) 和 Elsevier (<http://www.sciencedirect.com/>) 进行检索, 检索时限 1997-01/2011-10。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①文章所述内容与白细胞介素 6 对骨代谢 OPG/RANKL/RANK 信号通路影响密切相关, 两者的关系并在运动应激方面相关度较大。②选择在权威期刊杂志近期发表的文章。

排除标准: 与本课题无关、重复性的研究。

1.3 数据提取 计算机初检得到 246 篇, 通过对标题和摘要进行初筛, 保留 39 篇归纳总结。

1.4 质量评估 符合纳入标准的 39 篇文献中, 文献[1-15]探讨了运动应激对白细胞介素 6 影响, 文献[16-27]探讨了 OPG/RANKL/RANK 信号通路与运动调节作用, 文献[18-39]白细胞介素 6 和 OPG/RANKL/RANK 信号通路的相关关系。

2 结果

2.1 运动对白细胞介素 6 的影响 白细胞介素是介导白细胞与其他细胞之间相互作用的一类具有多种生物学功能细胞因子, 其中白细胞介素 6 因在运动下介导机能调节被称为“运动因子”^[1]。目前, 关于运动对白细胞介素 6 影响的研究领域, 主要集中在血清白细胞介素 6、肌源性白细胞介素 6 以及骨源性白细胞介素 6 等三方面。

在安静状态下的白细胞介素 6 表达水平低, 而运动诱导骨骼肌中白细胞介素 6 表达上升, 进而释放入血, 成为血清白细胞介素 6 主要来源^[2]。研究证实, 运动刺激骨骼肌产生白细胞介素 1 β , 会通过激活 MAPK 和 NF- κ B 信号通路而调节肌源性白细胞介素 6^[3]。在运动的刺激下肌细胞内相关基因转录明显增加, 合成白细胞介素 6 蛋白会释放入血, 是血清白细胞介素 6 增高的重要原因^[4-5]。Fischer 等^[6]发现稳定慢节奏的中等强度运动时白细胞介素 6 产生主要在 I 型纤维, 较快节奏中等强度运动时白细胞介素 6 主要集中在 II 型纤维, 运动到一定的时间和强度时 I、II 型纤维中都有白细胞介素 6 表达。Spangenburg 等^[7]对小鼠进行 20 周的训练发现, 运动通过 NF- κ B 通路介导使得白细胞介素 6 表达上调。王今越等^[8]对大鼠进行长期大强度运动后, 大鼠腓肠肌中的 p38 活性、NF- κ B 活性上升, 但白细胞介素 6 mRNA 表达未见显著改变, NF- κ B 阻断后表达仍未受影响, 研究结果分析认为可能是白细胞介素 6 对长时间、大强度刺激产生适应, 生成的白细胞介素 6 及时释放入血, 参与下游信号通路的调节, 而建立一种新的平衡状态; 也可能短时间大强度的运动更趋于诱导白细胞介素 6, 即白细胞介素 6 更趋于在快肌内或应激后的早期阶段表达。

骨源性白细胞介素 6 主要是由骨髓基质细胞和成骨细胞分泌, 通过影响破骨细胞的生成和活性调节骨吸收, 因此, 白细胞介素 6 升高被视为机体破骨功能活跃的标志^[9]。郑陆等^[10]采用跑台运动方式对雌性大鼠的骨量及

骨代谢中白细胞介素 6 等水平进行了研究, 发现伴随运动负荷递增, 大鼠白细胞介素 6 表现为高位震荡, 自运动 9 周始组显著高于同期对照组, 提示大鼠机体对运动负荷刺激具有高度敏感性, 且刺激可能作用于破骨细胞, 促进其功能活性使机体破骨效应表现活跃。还有研究认为, 白细胞介素 6 可以刺激骨髓系祖细胞发育, 而其调节骨吸收主要发生在富含破骨细胞前体, 促进破骨细胞前体的分化和成熟, 是通过增加破骨细胞数目, 而非激活成熟破骨细胞^[11]。研究证实, 白细胞介素 6 水平会在发生炎症反应和骨重吸收时表达上调, 而在人体的骨关节炎中表达尤为明显^[12-14]。另有研究发现, 厚皮性骨膜病患者的骨膜中的白细胞介素 6 和 RANKL 水平含量升高, 而检测到的高表达参数与增强骨的重吸收的调节信号(I 型胶原蛋白 C 端下级产物和尿样中羟脯氨酸/肌氨酸酐比值)和骨形成信号(骨碱性磷酸酶水平)紧密相关^[15]。

2.2 运动对 OPG/RANKL/RANK 信号通路的影响

2.2.1 OPG/RANKL/RANK 信号通路

OPG/RANKL/RANK 是调节骨代谢的重要信号传导通路。1997 年, Tsuda 等^[16]和 Simonet 等^[17]几乎同时报道了抑制破骨细胞生成的蛋白质细胞因子-OPG。OPG 是 RANKL 的假性受体, 免疫学上的游离型受体, 可以与相应的膜型受体竞争配体而起到抑制作用, 与破骨细胞上的受体 RANK 竞争性结合 RANKL, 抑制破骨细胞的分化和激活^[18]。RANK 是 RANKL 刺激破骨细胞分化与活化的唯一受体, 也是调节成骨细胞和破骨细胞活动的重要枢纽^[19]。OPG 和 RANKL 是相互拮抗的, 也可以说 OPG 拮抗 RANKL, 保护骨组织, 而 RANKL 是 RANK 和 OPG 的共同结合因子, 与 RANK 结合, 在巨噬细胞集落刺激因子存在时, 可促进造血前体细胞向破骨细胞分化, 促进破骨细胞激活并抑制其凋亡, 促进骨吸收^[20]。由于骨代谢相互偶联, 促进破骨细胞形成的同时可促进成骨细胞的增殖和分化。成骨细胞和骨髓基质细胞既表达一定量的 RANKL, 促进破骨细胞的分化和骨吸收, 同时分泌相应数量的 OPG, 防止骨过度吸收, 因此 OPG/RANKL 比例是维持局部骨形成和骨吸收平衡的关键^[21]。当 RANKL-RANK 配体受体结合后, 募集连接蛋白 TRAF6 与 RANK 尾部结合形成三聚体, 传递信号, 激活转录因子 NF- κ B, 促进破骨细胞的增殖、分化、成熟、激活其活性^[22]。OPG 竞争性阻止 RANKL 与 RANK 结合, 抑制破骨细胞活性, 最终使骨代谢处于动态平衡。

2.2.2 运动对 OPG/RANKL/RANK 信号通路的调节

运动应激是通过直接作用(骨组织机械作用)和间接作用(激素分泌)来促进骨骼生长发育的, 因而应激源的作用参数与 OPG/RANKL/RANK 信号通路密切相关。有研究表明, 对骨施加一定的应力刺激会诱导 OPG 表达上调, 而运动引起 OPG 表达增加和 RANKL 水平相对下降, 且以 OPG/RANKL 的上升最为明显, 其结果是运动对骨组织机械作用上调 OPG 表达, 促进骨重塑, 而 OPG/RANKL 比例增加不仅是运动对骨组织直接的机械力作用, 也间接通过改变激素分泌来影响 OPG/RANKL 水平^[23]。有研究认为, 运动训练的强度与负荷的累积会造成骨的微损伤, 主要是过度训练会引起体内相关激素水平出现异常波动, 上调 RANKL 表达, 导致破骨细胞活动增强累积致使骨损伤^[24]。从另一个角度看, 长时间或较大强度的运动应激干预, 打破原有的 OPG/RANKL/RANK 信号通路水平, 在更高的因子含量水平上建立新的调节机制, 可以达到机体对大强度运动的适应, 预防骨损伤。Philippou 等^[25]观察肌肉做离心运动时发现 OPG/RANKL 比率在运动后 6 h 升高, 表明运动可以明显影响 OPG 和 RANKL 的分泌。Kersch-Schindl 等^[26]研究 18 名长距离(246 km)马拉松运动员运动后的骨代谢时发现, 在长跑完即刻和 3 d 后, 血清 CTX、RANKL 和 OPG 显著增加, 说明 OPG 和 RANKL 的调节水平达到了一个新的平衡点。Elisa 等^[27]在对 71 位老人进行有氧运动和抗阻训练两种运动形式研究发现, 抗阻训练时骨密度增加明显, 而两组中的 OPG 和 RANKL 含量未见差异, 可能随着年龄增长, OPG 和 RANKL 的调节(如白细胞介素 6)受到了身体机能的影响, 骨密度的增加可能是直接应激对骨组织机械力的作用下骨量微增得到了积累。运动应激下研究 OPG/RANKL/RANK 信号通路调节机制虽没达成共识, 但应激本身对骨组织的机械应力作用是存在的, 而白细胞介素 6 等因子对骨代谢的间接调节在运动下的内在调节机制还有待探究^[28]。

2.3 白细胞介素 6 和 OPG/RANKL/RANK 信号通路的相关关系

OPG/RANKL/RANK 信号通路中 RANKL 和 RANK 的结构分布为交叉调节作用奠定了基础, 大量研究证实, 细胞因子如肿瘤坏死因子 β 、白细胞介素 1, 6 等, 通过 OPG/RANKL/RANK 来调节骨代谢^[29]。RANKL 是诱发骨重吸收及破骨细胞形成的核心, 因而白细胞介素 6 与 OPG/RANKL/RANK 信号通路的相关性主要归结为白细胞介素 6 和 RANKL 之间的关

系^[30]。吴丹凯等^[31]在研究 Runx2 基因对 RANKL 及相关细胞因子影响时发现, Runx2 基因提高 MC3T3 细胞 RANKL 基因的表达, 是通过白细胞介素 6 介导的, 说明在一定应激下白细胞介素 6 促进 RANKL 表达。研究还发现, 白细胞介素 6 在一定程度上会抑制 RANK 通路即抑制 RANK 介导的抑制性降解和 JNK 活化, 直接抑制破骨细胞分化^[32-33]。此外, 有研究认为白细胞介素 6 诱导 OPG 水平增加, 可能是由于 RANKL、OPG 和白细胞介素 6 都在成骨细胞中分泌, RANKL 水平增加, OPG 的水平进而代偿性的提高所导致的^[34]。

白细胞介素 6 诱导 OPG/RANKL/RANK 调节骨代谢中, 一些激素等发挥着重要作用^[35]。Taketa 等^[36]对关节炎大鼠用环氧合酶 2 抑制骨量减少时发现, 滑液组织有白细胞介素 6 mRNA 表达, 而骨髓细胞的破骨细胞中 RANKL/OPG 比例发生改变。说明白细胞介素 6 调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路需要某些激素诱导, 而且是通过一定介导通路完成的。对骨折患者的研究发现, 骨折处 OPG/RANKL 明显升高且与白细胞介素 6 mRNA 相关, 而白细胞介素 6 先于 RANKL 表达^[37]。由此可以认为, 白细胞介素 6 诱导了 RANKL mRNA 的表达。有研究者对新生小鼠的颅骨进行了应力刺激实验, 发现成骨细胞内白细胞介素 6 mRNA 水平升高, OPG 含量在应激 4 h 后开始增加, 但 RANKL mRNA 水平并没有发生变化^[38]。运动作为应激源时, 诱导白细胞介素 6 通过相关通路调节 RANKL, 使破骨细胞分化。而这个过程和细胞因子的层面的调节是一致的, 理应存在白细胞介素 6 对 RANKL mRNA 表达的抑制作用, 而运动下相关的文献没有涉及。而不同肌肉收缩运动形式的应激对白细胞介素 6 和 OPG/RANKL/RANK 的影响及其机制目前尚不清楚, 特别是 Wnt 信号等其上游调控因子, 从中发挥着怎样的作用还有待进一步探究^[39]。

3 小结

白细胞介素 6 和 OPG/RANKL/RANK 在骨关节炎等骨代谢过程中相互影响, 而运动对骨产生机械性和代谢性的应激同样是影响白细胞介素 6 和 OPG/RANKL/RANK 信号通道的重要因素。因此, 研究运动与白细胞介素 6 和 OPG/RANKL/RANK 信号通道相互作用机制, 对骨的重建、生长发育以及骨关节炎等骨病的防治有重要意义, 而其相互作用机制在慢性

骨病中研究较多, 而对于运动应激方面研究尚有不足。

4 参考文献

- [1] Funk JA, Gohlke J, Kraft AD, et al. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: possible role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity. *Brain Behav Immun*. 2011;25(6):1063-1077.
- [2] 唐晖, 谢敏豪. 运动引起肌源性白细胞介素 6 分泌的研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2006, 25(1):60-64.
- [3] Annrleen S, Pieter M, Pieter R, et al. IL-1 β potently stabilizes IL-6 mRNA in human astrocytes. *Boiochemical Pharmacology*. 2011;81(8):1004-1005.
- [4] Manjavachi MN, Motta EM, Marotta DM, et al. Mechanisms involved in IL-6-induced muscular mechanical hyperalgesia in mice. *Pain*. 2010;151(2):345-355.
- [5] Penkowa M, Keller C, Keller P, et al. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *FASEB J*. 2003;17(14):2166-2168.
- [6] Fischer CP, Plomgaard P, Hansen AK, et al. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1189-1194.
- [7] Spangenburg EE, Brown DA, Johnson MS, et al. Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression. *J Physiol*. 2006;572(Pt 3):839-848.
- [8] 王今越, 丁树哲, 王小虹, 等. p38、NF2k β 、IL-6 在长期高强度运动诱导大鼠骨骼肌发生中的作用[J]. *体育科学*, 2010, 30(2):75-82.
- [9] Kim SK, Park KY, Yoon WC, et al. Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- κ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):471-477.
- [10] 郑陆, 王智强, 陈晓红. 骨量及骨代谢中胰岛素生长因子 1、转化生长因子 β 和白细胞介素 6 在长期递增负荷运动状态下的变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(33):6157-6160.
- [11] Fukuno N, Matsui H, Kanda Y, et al. TGF- β -activated kinase 1 mediates mechanical stress-induced IL-6 expression in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;408(2):202-207.
- [12] Santos ML, Gomes WF, Pereira DS, et al. Muscle strength, muscle balance, physical function and plasma interleukin-6 (IL-6) levels in elderly women with knee osteoarthritis (OA). *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(3):322-326.
- [13] Li X, Gibson G, Kim JS, et al. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis. *Gene*. 2011;480(1-2):34-41.
- [14] Kolundžić R, Trkulja V, Mikolaučić M, et al. Association of interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with developmental hip dysplasia and severe adult hip osteoarthritis: a preliminary study. *Cytokine*. 2011;54(2):125-128.
- [15] Rendina D, De Filippo G, Viceconti R, et al. Interleukin (IL)-6 and receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL) are increased in the serum of a patient with primary pachydermoperiostosis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(3):225-229.

- [16] Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 234(1):137-142.
- [17] Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89(2):309-319.
- [18] Pivonka P, Zimak J, Smith DW, et al. Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling. *J Theor Biol.* 2010;262(2):306-316.
- [19] 张里程,张立海,黄鹏.重组核因子 κ B活化因子受体蛋白对破骨细胞活性的抑制作用[J].*中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(33): 6099-6102.
- [20] 刘继中,纪宗玲,陈苏民. OPG/RANKL/RANK系统与骨破坏性疾病[J].*生物工程学报*,2003, 19(6):654-660.
- [21] Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol.* 1999;27(8):1229-1241.
- [22] 李群,黄碧,谢辉,等.脂联素对成骨细胞护骨素和核转录因子 κ B受体活化素配体表达的影响[J].*中国组织工程研究与临床康复*, 2009,13(28):5485-5488
- [23] Takeshi K, Wataru A, Toshinori O, et al. Mechanisms involved in regulation of osteoclastic differentiation by mechanical stress loaded osteoblasts. *Biochemcial Biophysical Research Communications.* 2011;408(1):103-109.
- [24] Mulcahy LE, Taylor D, Lee TC, et al. RANKL and OPG activity is regulated by injury size in networks of osteocyte-like cells. *Bone.* 2011;48(2):182-188.
- [25] Philippou A, Bogdanis G, Maridaki M, et al. Systemic cytokine response following exercise-induced muscle damage in humans. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(6):777-782.
- [26] Kerschman-Schindl K, Thalmann M, Sodeck GH, et al. A 246-km continuous running race causes significant changes in bone metabolism. *Bone.* 2009;45(6):1079-1083.
- [27] Elisa AM, Flavia W, Leandro M, et al. Effects of resistance and aerobic exercise on physical function, bone mineral density, OPG and RANKL in older women. *Exp Gerontology.* 2011; 46(7):524-532.
- [28] 赵仁清.运动影响骨代谢的OPG/RANKL/RANK作用机制[J].*体育与科学*,2010,31(3):76-80.
- [29] Bishop KA, Coy HM, Nerenz RD, et al. Mouse Rankl expression is regulated in T cells by c-Fos through a cluster of distal regulatory enhancers designated the T cell control region. *J Biol Chem.* 2011;286(23):20880-20891.
- [30] 邓文红,刘耀中.骨生物学前言[M].北京:高等教育出版社,2006: 42-50.
- [31] 吴丹凯,吕刚,柳影.K7M2 细胞转染Runx2 基因后对MC3T3 细胞 RANKL 基因表达的影响[J].*中国实验诊断学*, 2008 12(3): 290-293.
- [32] Yoshitake F, Itoh S, Narita H, et al. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF- κ B signaling pathways. *J Biol Chem.* 2008;283(17):11535-11540.
- [33] Suzuki M, Hashizume M, Yoshida H, et al. Intercellular adhesion molecule-1 on synovial cells attenuated interleukin-6-induced inhibition of osteoclastogenesis induced by receptor activator for nuclear factor κ B ligand. *Clin Exp Immunol.* 2011;163(1):88-95.
- [34] Hsieh TP, Sheu SY, Sun JS, et al. Icariin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NF- κ B regulated HIF-1 α and PGE(2) synthesis. *Phytomedicine.* 2011;18(2-3):176-185.
- [35] Dai JC, He P, Chen X, et al. TNF α and PTH utilize distinct mechanisms to induce IL-6 and RANKL expression with markedly different kinetics. *Bone.* 2006;38(4):509-520.
- [36] Taketa T, Sakai A, Tanaka S, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor prevents reduction of trabecular bone mass in collagen-induced arthritic mice in association with suppression of RANKL/OPG ratio and IL-6 mRNA expression in synovial tissues but not in bone marrow cells. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(2):143-151.
- [37] Kidd LJ, Stephens AS, Kuliwaba JS, et al. Temporal pattern of gene expression and histology of stress fracture healing. *Bone.*2010;45(2):369-378.
- [38] Sanchez C, Gabay O, Salvat C, et al. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17(4):473-481.
- [39] 鲍捷,王国祥.应力刺激对 β -连环蛋白的影响以及Wnt/ β -连环蛋白在骨代谢信号通路中的作用[J].*中国运动医学杂志*, 2011, 30(8):795-801.

来自本文课题的更多信息—

基金声明: 江苏省 2011 年度普通高校研究生科研创新计划项目(CXZZ11_0069); 2011 年江苏省高校自然科学研究面上项目(11KJD320001)。

作者贡献: 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 经通讯作者审校, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有涉及伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 运动状态下血清白细胞介素 6 以及肌源性白细胞介素 6 的动态变化及其相互之间的联系; 白细胞介素 6 在运动中变化明显, 并与骨代谢密切相关; 在关节炎等慢性病中白细胞介素 6 是通过介导 OPG/RANKL/RANK 信号通路来调节骨代谢的。

本综述的增加信息: 运动应激下骨源性白细胞介素 6 变化以及白细胞介素 6 介导 OPG/RANKL/RANK 骨代谢信号与运动应激密切相关, 揭示了运动状态下白细胞介素 6 与 OPG/RANKL/RANK 信号通路的内在联系。

临床应用的意义: 对白细胞介素 6 与 OPG/RANKL/RANK 骨代谢信号通路在运动中的深入研究, 可以为运动的损伤的预防和治疗提供参考, 同时也为骨关节炎的诊治和预防提供借鉴。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。