

· 综述 ·

嘌呤能离子通道型受体 7 介导骨质疏松症机制的研究进展

张春兰¹, 杨锋², 袁普卫², 郑洁^{1*}

(¹ 陕西中医药大学针灸推拿学院, 陕西 咸阳 712046; ² 陕西中医药大学第一临床医学院骨病科, 陕西 咸阳 712046)

【摘要】 骨质疏松症是因骨吸收和骨重建的偶联出现缺陷, 导致人体的钙磷代谢不平衡、骨密度逐渐减少的全身代谢性疾病。嘌呤能离子通道型受体 7(P2X7R) 广泛表达在各种骨细胞上, 用于调节骨骼系统连续的吸收和重建。P2X7R 激活与破骨细胞的形成和再吸收功能及成骨细胞的分化有关, 还可通过在炎症反应期间刺激免疫细胞来影响骨质流失。本文回顾了近年来 P2X7R 参与骨质疏松症的相关研究进展, 为骨质疏松症的发病机制及新型药物研发提供依据。

【关键词】 骨质疏松症; 嘌呤能离子通道型受体 7; 破骨细胞; 成骨细胞

【中图分类号】 R589.5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.03.046

Research progress in mechanisms of P2X7 receptor-mediated osteoporosis

Zhang Chunlan¹, Yang Feng², Yuan Puwei², Zheng Jie^{1*}

(¹School of Acupuncture and Massage, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China;

²Department of Bone Diseases, First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China)

【Abstract】 Osteoporosis is a systemic metabolic disease with the defective coupling of bone resorption and bone reconstruction, resulting in imbalance of calcium and phosphorus metabolism and gradual reduction of bone density. Purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor (P2X7R) are highly expressed in osteocyte, regulating continuous absorption and remodeling of the skeletal system. P2X7R activation is associated with osteoclast formation and reabsorption and with osteoblast differentiation. P2X7R can also influence bone loss by stimulating immune cells during inflammatory response. This article reviews the research progress of P2X7R in osteoporosis in recent years, providing evidence for the pathogenesis of osteoporosis and the development of new drugs.

【Key words】 osteoporosis; P2X7R; osteoclasts; osteoblasts

This work was supported by the General Programs in the Key Research and Development Plan of Shaanxi Provincial Department of Science and Technology (2022SF-184), Youth Innovation Team Project in Scientific Research of Shaanxi Provincial Education Department (21JP034) and Youth Innovation Team Project of Shaanxi University.

Corresponding author: Zheng Jie, E-mail: 13892980566@163.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)主要是由于骨量降低, 骨组织微结构破坏, 骨脆性增加, 导致患者容易出现骨折的慢性退行性骨骼疾病。随着全球人口老龄化的加重, 骨质疏松症在 50 岁及以上的老年男性和绝经前后妇女中占主导地位, 导致骨折风险增加。据报道, 全世界骨质疏松症的患病率为 18.3%, 50 岁及以上人群中每年接近 68.7 万人髌部骨折^[1,2], 骨质疏松症已经成为 21 世纪老年人致残、致死最普遍的因素之一。目前, 嘌呤能离子通道型受体 7 (purinergic ligand-gated ion channel 7

receptor, P2X7R) 在骨质疏松症、类风湿关节炎、痛风性关节炎、骨关节炎、骨癌等骨骼系统疾病中发挥重大作用并成为研究的热点, 其介导的信号表达异常与骨重塑及炎症疾病的病变过程有关。在正常骨生理和骨相关疾病的背景下, P2X7R 激活诱导骨细胞凋亡和皮质内骨重塑, 且通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体参与炎症性骨质疏松。P2X7R 作为骨质疏松症的潜在药物治疗靶点, 在许多方面具有复杂

收稿日期: 2022-05-13; 接受日期: 2022-07-12

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划一般项目(2022SF-184); 陕西省教育厅青年创新团队科研项目(21JP034); 陕西高校青年创新团队建设

通信作者: 郑洁, E-mail: 13892980566@163.com

的效果,实际应用还需要进一步研究。

1 P2X7R 概述

1.1 P2X7R 的结构与分布

1996年P2X7R首次从大鼠中克隆出来,次年在大脑和巨噬细胞中被发现,之后被证明广泛存在于各种细胞和组织中,包括血管内皮细胞、红细胞、免疫细胞、骨细胞、小胶质细胞、心肌组织、骨骼组织、肌肉组织及肿瘤组织等。P2X7R是三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate, ATP)门控的阳离子通道,属于P2X受体家族成员之一。在脊椎动物中,P2X家族由P2X1~P2X7基因编码的7个受体亚型组成。P2X7R的三维单体结构与海豚的形状相似,拥有两个跨膜结构域构建了海豚的尾鳍,以及一个细胞外环(ATP结合位点)连接的胞内较长的羧基端(C-)和较短的氨基端(N-)构成,而大型胞外结构域的不同部分代表了海豚的头部、鳍和背鳍等不同部位^[3]。相对于其他家族成员,P2X7R的独特之处在于:(1)具有最长的C-端,与其他受体无同源性;(2)需要更高浓度的ATP激活,对选择性激动剂苯甲酸苯甲酰三磷-ATP具有更高的亲和力。

1.2 P2X7R 的功能

P2X7R与ATP结合时发生激活,介导细胞内K⁺外流,Ca²⁺和Na⁺内流,导致快速去极化,引发自噬、炎症、代谢等一系列生理和病理反应^[4]。其激活与心血管疾病、呼吸系统感染、神经退行性疾病、骨骼系统疾病、癌症等均有关,也在骨和关节疾病中起重要作用。在骨质疏松症中,P2X7R激活磷脂酶A(phospholipase A,PLA)和磷脂酶D(phospholipase D,PLD),上调成骨细胞标记基因的表达、增加骨矿物沉积^[5];激活蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)和核转录因子κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB),促使破骨细胞成熟凋亡^[6]。P2X7R被高浓度ATP长期刺激时,会在膜上形成一个孔,可渗透900 ku的亲水分子通过,介导白细胞介素1α(interleukin-1α,IL-1α)和白细胞介素1β(interleukin-1β,IL-1β)等的释放,表明它可能作为危险和发病机制的传感器。

1.3 P2X7R 与基因转录因子

P2X7的配体能够刺激一些转录因子的表达、活化或核易位。这些转录因子包括早期生长反应家族成员、活化的T细胞核因子(nuclear factor of the activated T cell,NFAT)、NF-κB家族成员、循环腺嘌呤核糖核苷酸(adenosine monophosphate,AMP)反应成分结合蛋白和转录因子激活蛋白-1(activator

protein,AP-1)家族成员,AP-1家族中最常见成员为c-Fos、Fos-B及c-Jun等蛋白。

2 P2X7R 对骨重塑的调控

P2X7R激活促进破骨细胞和成骨细胞之间钙信号转导,从而维持两者之间活性的平衡来改善骨质疏松。在破骨细胞中,单核破骨细胞前体的融合和多核破骨细胞形成被P2X7R的激活所诱导,在成骨细胞中,P2X7R的激活也会刺激骨沉积和成骨细胞增殖,导致成骨。

2.1 P2X7R 对破骨细胞的作用

2.1.1 P2X7R在巨噬细胞融合和破骨细胞分化中的作用 破骨细胞是在多种信号因子的刺激下,由单核巨噬细胞(破骨细胞的前体)融合形成多核终末分化细胞。破骨细胞分化过程中最重要的两个影响因素是巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)和NF-κB受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor-κB ligand, RANKL)^[7],它们诱导多个信号级联反应,促进单核细胞前体融合成为成熟的多核骨吸收细胞。骨蛋白作为可溶性诱饵受体与核因子受体激活剂(receptor activator for nuclear factor-κB, RANK)竞争,与RANKL结合抑制其诱导的破骨细胞生成和分化^[8]。P2X7R在巨噬细胞中高表达,其拮抗剂对破骨细胞前体的融合和多核破骨细胞的形成具有抑制作用。研究表明,与P2X7R敲除组相比,用M-CSF、RANKL培养单核巨噬细胞后,破骨细胞生成关键基因的表达水平显著提高,抗酒石酸酸性磷酸酶的阳性破骨细胞数量明显增多,表明P2X7R的缺失可能抑制破骨细胞分化^[9]。

破骨细胞的形成与细胞内Ca²⁺有关,Ca²⁺的增加诱导各种下游信号,如PKC易位、NF-κB核定位、活化的T细胞核因子c1(nuclear factor of activated T cells c1, NFATc1)。Ca²⁺增加是细胞外钙内流和细胞内钙储存释放的结果,促进巨噬细胞融合。用苯甲酸苯甲酰三磷-ATP治疗可诱导NF-κB活化和核移位,从而在破骨细胞生成过程中进一步诱导c-Fos和NFATc1表达^[10]。NFATc1为破骨细胞分化的主转录因子,可诱导多种破骨细胞分化标志物的表达^[11],在这些标志物中,树突状细胞特异性跨膜蛋白(dendritic cell-specific transmembrane protein, DC-STAMP)是一种介导细胞融合的重要蛋白质。P2X7R的抑制通过NF-κB途径导致NFATc1的抑制,这可能损害DC-STAMP和巨噬细胞融合的表

达。此外,胞内 Ca^{2+} 的波动也有助于蛋白激酶 C 从细胞质转移到侧膜上,以促进破骨细胞的分化和功能,因为它位于侧膜上,PKC 作用于其相应的磷酸化底物,如整合素和 RANKL 信号级联成分。PKC 也可调节 P2X7R,因为 P2X7R 位于细胞膜上,其细胞内结构域具有 PKC 的潜在磷酸化位点,从而形成 P2X7R-PKC 信号通路的反馈环。

尽管抗 P2X7 单克隆抗体或特异性 P2X7 药理拮抗剂抑制了 M-CSF/RANKL 刺激的人单核细胞融合,但 P2X7R 对破骨细胞前体融合不是必要的,因为 P2X7R 缺失的小鼠也可形成多核破骨细胞^[12]。这体现了 P2X7R 参与破骨细胞分化信号通路的复杂性。因此,P2X7R 在巨噬细胞融合和破骨细胞分化中的确切作用仍有待研究,但可使用 P2X7R 抑制剂阻断部分巨噬细胞的融合,以治疗由异常破骨细胞形成引起的骨质疏松症。

2.1.2 P2X7R 在破骨细胞吸收中的作用 P2X7R 还对破骨细胞的再吸收产生影响。破骨细胞重新吸收骨基质的能力与细胞骨架重组和密封区的形成有关。破骨细胞被招募并附着在骨表面,随后膜极化并形成密封区,通过肌动蛋白环将再吸收腔隙与细胞外环境隔离。再吸收腔隙被 H^+ 的分泌酸化, H^+ 溶解无机成分,而有机成分则被组织蛋白酶 K、抗酒石酸酸性磷酸酶和基质金属蛋白酶 P (matrix metalloproteinase-P, MMP) 等催化酶降解。这些事件受到许多信号分子调控,如非受体型蛋白酪氨酸激酶 c-Src、脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk)、Rho 家族鸟嘌呤核苷酸交换因子 Vav3。

ATP 作用于 P2X7R,导致密封区的形成和溶骨性分子的分泌^[13]。ATP 的刺激破坏了原有的细胞骨架结构,诱导破骨细胞骨架的重建和微管结构的动态变化。ATP 刺激后,微管组织中心不再靠近细胞核,而是散在分布,伴随着微管组织中心的重要组成部分 γ -微管蛋白的重新分布,然后微管被重建。此外,原肌动蛋白结构在 ATP 刺激下也被破坏和重建,这种变化导致一种名为鬼臼 (podosomes) 的特殊结构形成,将破骨细胞附着在骨表面^[14]。这种结构的组装导致骨表面空间的隔离和密封区的形成。用 P2 嘌呤受体亚型 P2Y1 激动剂代替 P2X7R 激动剂等其他激动剂,未能破坏原有的细胞骨架,表明该过程由 P2X7R 主导。P2X7R 激活还导致含有组织蛋白酶 K 等酶的溶骨性颗粒向膜运输,由于微管结构的变化而释放到密封区,这种分泌过程与密封区的形成协同进行^[13]。

解释这种现象的机制是 P2X7R 激活引起细胞内 Ca^{2+} 增加,这可能是破骨细胞再吸收的上游信号传导,P2X7R 对没有细胞外钙处理的破骨细胞的刺激不能形成鬼臼和密封区。P2X7R 刺激 ATP 激活整合素 $\alpha\beta3$ 招募脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk), Syk 通过 SH2 结构域与免疫受体酪氨酸基序结合并被激活^[15]。激活的免疫受体酪氨酸基序结合 Syk 调节鸟嘌呤核苷酸交换因子 Vav, Vav 通过 RhoA 途径调节 α -微管蛋白去乙酰化^[13]。 α -微管蛋白去乙酰化促进细胞骨架的重组和溶骨性颗粒分泌的增加。去乙酰化酶抑制剂导致 α -微管蛋白的过度乙酰化,并抑制密封区的形成和分泌,表明 Syk 介导的 α -微管蛋白去乙酰化是由 P2X7R 激活诱导破骨细胞再吸收的关键反应。总之,P2X7R 的激活促进破骨细胞的吸收和功能,可能在破骨细胞过度激活引起的骨质疏松症中发挥作用。

2.2 P2X7R 对成骨细胞的作用

骨髓间充质干细胞向成骨细胞异常分化会导致骨质疏松症。P2X7R 在成骨细胞和间充质干细胞中都有表达,表明 P2X7R 在成骨细胞的分化中起着潜在的作用。P2X7R 和成骨细胞的增殖、功能和存活有关,通过调控成骨细胞来影响骨的形成。通过对碱性磷酸酶活性、骨钙素生成和钙结节形成的检测,确定了细胞外 ATP 激活 P2X7R 导致成骨细胞分化和基质形成及矿化增加^[16]。研究表明,P2X7R 激活 PLD,增加 PLA 的表达及环氧合酶代谢物^[17]。PLA 随后与其相应的基因结合,上调成骨细胞标记基因并刺激矿化,表明存在一个将 P2X7R 与 PLA 及环氧合酶代谢物联系起来的信号轴,从而调节成骨细胞分化和骨形成。此外,P2X7R 还增加了细胞内 Ca^{2+} 浓度,激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路,诱导 c-Fos 和 c-Jun 表达,这两种基因均有早期基因编码。c-Fos 和 c-Jun 的二聚体形成 AP-1,这是一种调节多种基因表达并促进成骨细胞分化的转录因子。研究调查了野生型小鼠和 P2X7R 缺失小鼠中成骨细胞标记基因的表达,发现成骨细胞特异性转录因子、唾液蛋白和骨钙素的转录水平在 P2X7R 缺失小鼠中被显著抑制,而 Runt 相关转录因子 2 在 P2X7R 缺失小鼠中没有显著变化。表明 Runt 相关转录因子 2 充当转录因子 osterix 的上游信号分子,P2X7R 诱导了转录因子 osterix 及其下游分子的表达以调节成骨分化^[18]。P2X7R 活化导致成骨细胞标记基因表达增加,碱性磷酸酶和骨矿化的活性增加,脂肪标记基因表达和间充质干细胞产生的脂肪细胞数量

减少^[19]。由于间充质干细胞可以分化成骨细胞或脂肪细胞谱系,P2X7R在引导间充质干细胞向成骨细胞谱系分化中发挥作用。此外,ATP释放到细胞外空间后,可被成骨细胞表面表达的碱性磷酸酶等酶迅速降解,为骨矿化提供无机磷酸盐,促进成骨细胞的成骨功能。

3 P2X7R与炎症介导的骨质疏松

骨质疏松症的发生和进展与炎症有关,特别是在原发性骨质疏松症中。绝经后骨质疏松患者的血清炎症指数和P2X7R显著增高^[20],T细胞活性和NF- κ B受体激活配体表达增加,T细胞释放的各种炎症细胞因子促进骨吸收。炎症在老年性骨质疏松症中也起着重要作用。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-1, IL-6)等炎症细胞因子是炎症衰老的血清标志物,其表达水平随着年龄的增长而升高,导致产生大量破骨细胞抑制成骨细胞的活性。骨细胞的自噬水平随年龄增长逐渐降低,即促炎因子分泌增多从而加速骨质流失。细胞自噬消除能力降低,线粒体功能障碍导致蛋白质积累,氧化应激和活性氧增加,进一步增加炎症和加速衰老。研究发现,老化骨骼干细胞的变化是骨质疏松症和各种血液疾病的关键因素之一,可能导致骨折愈合不良^[21,22]。老化骨骼干细胞不仅使骨骼形成能力降低,还促使造血干细胞生长使产生大量骨吸收细胞,加速炎症细胞因子分泌,导致纤维组织生长,骨形成和骨吸收之间的这种不平衡最终导致骨质疏松症^[23]。

ATP主要由免疫细胞、造血细胞、成骨细胞及骨细胞释放,与细胞质相比,细胞外的正常ATP浓度相对较低,但受损组织、肿瘤、炎症或骨折中ATP的细胞外浓度通常升高。炎症过程中大量ATP的释放可激活免疫细胞上的P2X7R,活化的P2X7R进一步促进炎症细胞因子的释放,如RANKL、IL-1、IL-6、IL-1 β 及TNF- α ,最终维持和加剧炎症^[24,25]。P2X7R还导致细胞内K⁺外流和通道蛋白-1的激活,从而加速NLRP3炎症小体的组装^[26]。NLRP3炎症小体介导半胱天冬酶-1前体使IL-1 β 成熟并释放到细胞质中。成熟的IL-1 β 通过激活NF- κ B信号通路抑制成骨细胞骨形成,并通过与TNF- α 协同作用促进破骨细胞骨吸收。TNF- α 通过激活蛋白激酶B信号通路上调P2受体、增加细胞内的Ca²⁺,促进破骨细胞成熟及分化、增强骨吸收并加速骨质疏

松过程^[27]。除了炎症中触发破骨细胞激活的细胞因子外,还存在抑制破骨细胞分化的细胞因子,如IL-12、IL-18、IL-33和干扰素 α 2,它们可以抑制骨丢失。因此,炎症中细胞因子的组成对炎症是否引发骨丢失具有决定性作用。

4 小结

P2X7R是骨代谢调节的核心,也是激活免疫反应的关键分子,已被认为是骨质疏松症的潜在药理学靶点。P2X7R激活在破骨细胞、成骨细胞中的通讯作用、与炎性骨质流失的关系已成为研究热点,靶向P2X7R的治疗可发挥调节骨细胞的作用。目前,P2X7R拮抗剂还停留在基础研究阶段,但一些天然药物成分已被证明通过P2X7R对治疗骨质疏松症具有积极作用,如葛根素、天竺葵、丹参酮等,通过减弱炎症反应并抑制炎症相关的骨质疏松症。P2X7R在骨细胞的双重功能,对骨骼造成复杂影响,所以未来仍需研究其作为骨质疏松症治疗靶点的确切作用。

【参考文献】

- [1] Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, *et al.* The global prevalence of osteoporosis in the world; a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 609. DOI: 10.1186/s13018-021-02772-0.
- [2] Oumer KS, Liu Y, Yu Q, *et al.* Awareness of osteoporosis among 368 residents in China; a cross-sectional study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 197. DOI: 10.1186/s12891-020-03217-1.
- [3] Jiang LH, Caseley EA, Muench SP, *et al.* Structural basis for the functional properties of the P2X7 receptor for extracellular ATP[J]. *Purinergic Signal*, 2021, 17(3): 331-344. DOI: 10.1007/s11302-021-09790-x.
- [4] Orioli E, De Marchi E, Giuliani AL, *et al.* P2X7 receptor orchestrates multiple signalling pathways triggering inflammation, autophagy and metabolic/trophic responses[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(21): 2261-2275. DOI: 10.2174/0929867324666170303161659.
- [5] Grol MW, Zelner I, Dixon SJ. P2X7-mediated calcium influx triggers a sustained, PI3K-dependent increase in metabolic acid production by osteoblast-like cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(5): E561-575. DOI: 10.1152/ajpendo.00209.2011.
- [6] Katz S, Boland R, Santillán G. Modulation of ERK 1/2 and p38 MAPK signaling pathways by ATP in osteoblasts; involvement of mechanical stress-activated calcium influx, PKC and Src activation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(12): 2082-2091. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.05.018.

- [7] Ikeda K, Takeshita S. The role of osteoclast differentiation and function in skeletal homeostasis[J]. *J Biochem*, 2016, 159(1): 1-8. DOI: 10.1093/jb/mvv112.
- [8] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, *et al.* Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 19-26. DOI: 10.1007/s00774-020-01162-6.
- [9] Ma Y, Di R, Zhao H, *et al.* P2X7 receptor knockdown suppresses osteoclast differentiation by inhibiting autophagy and Ca^{2+} /calci-neurin signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 160. DOI: 10.3892/mmr.2022.12677.
- [10] Korcok J, Raimundo LN, Ke HZ, *et al.* Extracellular nucleotides act through P2X7 receptors to activate NF-kappa B in osteoclasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(4): 642-651. DOI: 10.1359/JB-MR.040108.
- [11] Bergamin LS, Penolazzi L, Lambertini E, *et al.* Expression and function of the P2X7 receptor in human osteoblasts; the role of NFATc1 transcription factor[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 641-652. DOI: 10.1002/jcp.29891.
- [12] Wang N, Agrawal A, Jørgensen NR, *et al.* P2X7 receptor regulates osteoclast function and bone loss in a mouse model of osteoporosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3507. DOI: 10.1038/s41598-018-21574-9.
- [13] Hazama R, Qu X, Yokoyama K, *et al.* ATP-induced osteoclast function: the formation of sealing-zone like structure and the secretion of lytic granules *via* microtubule-deacetylation under the control of Syk[J]. *Genes Cells*, 2009, 14(7): 871-884. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2009.01317.x.
- [14] Destaing O, Sanjay A, Itzstein C, *et al.* The tyrosine kinase activity of c-Src regulates actin dynamics and organization of podosomes in osteoclasts[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(1): 394-404. DOI: 10.1091/mbc.e07-03-0227.
- [15] Zou W, Kitaura H, Reeve J, *et al.* Syk, c-Src, the $\alpha\beta 3$ integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(6): 877-888. DOI: 10.1083/jcb.200611083.
- [16] Agrawal A, Henriksen Z, Syberg S, *et al.* P2X7Rs are involved in cell death, growth and cellular signaling in primary human osteoblasts[J]. *Bone*, 2017, 95: 91-101. DOI: 10.1016/j.bone.2016.11.011.
- [17] Panupinthu N, Rogers JT, Zhao L, *et al.* P2X7 receptors on osteoblasts couple to production of lysophosphatidic acid: a signaling axis promoting osteogenesis[J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(5): 859-871. DOI: 10.1083/jcb.200708037.
- [18] Akiyama H, Kim JE, Nakashima K, *et al.* Osteo-chondroprogenitor cells are derived from Sox 9 expressing precursors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(41): 14665-14670. DOI: 10.1073/pnas.0504750102.
- [19] Li W, Li G, Zhang Y, *et al.* Role of P2X7 receptor in the differentiation of bone marrow stromal cells into osteoblasts and adipocytes[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 339(2): 367-379. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.10.011.
- [20] Xiao W, Gong C, Liu X, *et al.* Association of P2X7R gene with serum lipid profiles in Chinese postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Climacteric*, 2019, 22(5): 498-506. DOI: 10.1080/13697137.2019.1604654.
- [21] Matsushita Y, Ono W, Ono N. Skeletal stem cells for bone development and repair: diversity matters[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(3): 189-198. DOI: 10.1007/s11914-020-00572-9.
- [22] Ambrosi TH, Marecic O, McArdle A, *et al.* Aged skeletal stem cells generate an inflammatory degenerative niche[J]. *Nature*, 2021, 597(7875): 256-262. DOI: 10.1038/s41586-021-03795-7.
- [23] Greenblatt MB, Debnath S. A stem-cell basis for skeletal ageing[J]. *Nature*, 2021, 597(7875): 182-183. DOI: 10.1038/d41586-021-02118-0.
- [24] Gratal P, Lamuedra A, Medina JP, *et al.* Purinergic system signaling in meta-inflammation-associated osteoarthritis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 506. DOI: 10.3389/fmed.2020.00506.
- [25] Ponzetti M, Rucci N. Updates on osteoimmunology: what's new on the cross-talk between bone and immune system[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 236. DOI: 10.3389/fendo.2019.00236.
- [26] Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, *et al.* The P2X7 receptor in infection and inflammation[J]. *Immunity*, 2017, 47(1): 15-31. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.020.
- [27] Lu J, Zhou Z, Ma J, *et al.* Tumour necrosis factor- α promotes BMHSC differentiation by increasing P2X7 receptor in oestrogen-deficient osteoporosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(24): 14316-14324. DOI: 10.1111/jcmm.16048.

(编辑: 郑真真)