

文章编号:1004-7220(2021)05-0818-06

信号转导与转录活化因子3在骨稳态和机械力介导骨重建中的作用机制

崔怡雯¹, 王紫璐^{1#}, 李蔚琦¹, 成应琪¹, 叶之韵¹, 龚心仪², 周巳入², 杨屹羚², 江凌勇²

(1. 上海交通大学医学院 口腔医学院, 上海 200011; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔颌面外科, 上海市口腔医学重点实验室/上海市口腔医学研究所, 国家口腔疾病临床研究中心, 上海 200011)

摘要:骨稳态是骨的形成与吸收维持相对平衡的过程。信号转导和转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)参与多条细胞内外的信号转导通路,与骨稳态息息相关。STAT3参与由众多因素调控的成骨细胞分化过程;也可通过调控破骨细胞的募集、分化和活性等维持骨稳态;还影响骨稳态中成骨-破骨细胞的交互通讯。STAT3突变的患者则表现出多种遗传性骨代谢疾病。此外,STAT3在机械应力介导的骨重建中也起重要作用。机械力刺激通过上调或激活STAT3促进成骨分化和骨生成,进而调控骨重建。综述STAT3在维持骨稳态中的作用以及可能的作用机制,并探讨骨重建中机械力刺激与STAT3的联系,为骨疾病的治疗提供潜在药物靶点。

关键词:骨稳态;信号转导和转录活化因子3;成骨细胞;破骨细胞

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.05.023

The Role of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Bone Homeostasis and Load-Driven Bone Remodeling

CUI Yiwen¹, WANG Zilu^{1#}, LI Weiqi¹, CHENG Yingqi¹, YE Zhiyun¹, GONG Xinyi², ZHOU Siru², YANG Yiling², JIANG Lingyong²

(1. College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. National Clinical Research Center of Stomatology, Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract: Bone homeostasis is a relative balance between bone formation and resorption. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), which is closely related to bone homeostasis, takes part in multiple intracellular and extracellular signal pathways. STAT3 participates in the process of osteoblast differentiation regulated by several factors. It can also maintain bone homeostasis by regulating the recruitment, differentiation and activation of osteoclasts. In addition, STAT3 is involved in the interaction between osteoblasts and

收稿日期:2020-09-12; 修回日期:2020-11-15

基金项目:上海交通大学医学院第十四期大学生创新训练计划(1420Y504),国家自然科学基金项目(81570950,81870740,81800949,82071083);上海市优秀学术/技术带头人计划(20XD1422300),上海交通大学医学院附属第九人民医院“交叉”研究基金项目·重点项目(JYJC201902),上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划—杰出青年医学人才项目(HWJRS2019-72),上海交通大学医学院高水平创新团队激励计划-协同创新团队激励项目

通信作者:江凌勇,主任医师,博士生导师,E-mail:247416218@qq.com

#为共同第一作者

osteoclasts. Patients with STAT3 mutations can have several inherited bone metabolism diseases. Furthermore, STAT3 plays a critical role in load-driven bone remodeling. Mechanical stimulation promotes osteoblast differentiation and bone formation through activating or enhancing STAT3 expression during bone remodeling process. This review summarizes the participation of STAT3 in maintaining bone homeostasis together with its possible mechanisms and discusses the connection between STAT3 and mechanical stimulation in bone remodeling, so as to provide a potential pharmacological target for the treatment of bone diseases.

Key words: bone homeostasis; signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3); osteoblasts; osteoclasts

骨骼在机体内处于持续更新状态以维持骨量的稳定。骨稳态的维持取决于骨形成与骨吸收间的平衡,其中成骨细胞与破骨细胞是维持骨稳态最重要的两类细胞^[1]。成骨细胞起源于骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs),能够分泌骨基质并加速其矿化^[2]。破骨细胞来源于造血干细胞,由单核细胞前体融合而来,活化后通过分泌 H⁺ 和多种蛋白酶吸收骨基质成分。成骨细胞的骨生成发生在破骨细胞介导的骨吸收后,这两个阶段紧密相连,并依赖细胞间通讯使二者协调工作^[3-4]。

信号转导和转录活化因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是 STAT 蛋白质家族的成员,与其他 STAT 蛋白有高度同源的结构域,主要包括:① N-末端四聚体化结构域,② 卷曲螺旋结构域,③ DNA 结合区,④ SH2 与 DNA 结合区之间的连接区,⑤ SH2 和 SH3 结构域,⑥ C-末端转录激活结构域^[5]。STAT3 在骨、胆囊、肺、阑尾等 25 种组织中均表达,为早期胚胎发育所必需^[6]。生理状态下,STAT3 的激活受到严格调控,正反馈因子包括干扰素 (interferon, IFN)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、白细胞介素 6 受体-β 亚基 (interleukin-6 receptor subunit beta, gp130)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-11 (interleukin-11, IL-11)、非受体型酪氨酸激酶等;负调控因子包括活化的 STAT3 蛋白抑制剂 (protein inhibitor of activated STAT3, PIAS3)、细胞因子信号转导抑制分子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 等^[7]。STAT3 的活化状态与细胞增殖、分化、凋亡密切相关,其参与机体的炎症反应、损伤修复等多种生理和病理过程^[8]。

STAT3 的生物学功能决定其在肿瘤发生与免

疫反应中起关键作用,如其异常激活会导致细胞增殖过度与凋亡抑制,并介导免疫逃避和细胞耐药的产生^[9]。近年来,STAT3 被认为在骨中也发挥重要作用,尤其与骨稳态关系紧密。

1 STAT3 在骨稳态中的作用

1.1 STAT3 对成骨细胞的作用

STAT3 参与多种细胞因子或细胞介导的成骨细胞分化过程,如 IL-6 家族、IL-17 A、单核细胞和巨噬细胞等^[10-12]。其中,IL-6 家族通过共同受体 gp130 激活 STAT3,正向调节成骨细胞分化以促进骨骼形成^[10];单核细胞和巨噬细胞也可诱导 BMSCs 中 STAT3 迅速激活,促进其成骨向分化^[11]。此外,STAT3 参与多种药物作用的成骨细胞分化过程。例如,肠促胰岛素类似物-4 可通过蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/STAT3 途径促进骨髓源性巨噬细胞极化,诱导 BMSCs 迁移至骨表面,引起成骨细胞增多及破骨细胞减少^[13];异戊二烯类黄体素通过激活 STAT3/C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4) 通路增强成骨细胞的增殖和功能^[14]。

同时,STAT3 也参与部分抑制成骨细胞分化的信号通路。小鼠骨髓基质细胞中白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 可通过 LIF/STAT3/SOCS3 信号通路抑制成骨细胞分化,降低成骨相关分子碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素 (osteocalcin, OCN) 和 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX2) 的表达^[15-16];延伸复合蛋白 2 (elongator complex protein 2, ELP2) 使 STAT3 激活,参与肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 对成骨细胞分化的抑制作用^[17]。

1.2 STAT3 对破骨细胞的作用

STAT3 通过调控破骨细胞的活性在骨稳态的维持中发挥作用。研究发现造血细胞 Stat3 缺陷小鼠的骨密度下降、破骨细胞数量增加^[18]；相反，破骨细胞中特异性敲除 Stat3 将导致小鼠骨量上升，提示 STAT3 可能参与破骨细胞的募集并调控其活性^[19-20]。

机制研究发现，PIAS3 在骨髓来源的巨噬细胞中过表达会引起调节活化 T 细胞核因子 1 蛋白 (nuclear factor of activated T cells, cytoplasm 1, NFATc1) 含量下降，影响破骨细胞相关受体的表达导致其生成减少^[21]。且 Stat3 缺陷型骨髓巨噬细胞中也呈现相似结果，这可能是由于 STAT3 与 NFATc1 启动子结合驱动其转录^[19]。此外，PIAS3 和 STAT3 抑制剂 Stattic 在 RAW264.7 细胞系中过表达均抑制 RANKL 介导的破骨细胞生成^[22-23]。使用 STAT3 抑制剂 AG490 后，在 IL-6 刺激下 STAT3 磷酸化状态转变，导致破骨细胞前体分化方向从向破骨细胞分化转变为向巨噬细胞分化^[24]。另有研究表明，脂多糖可通过 STAT3 相关途径上调诱导型一氧化氮合酶和单核细胞趋化蛋白-1 的表达，促进单核巨噬细胞间的融合以及单核细胞向破骨细胞的分化^[25]。

1.3 STAT3 对成骨-破骨细胞交互通讯的作用

除了直接对成骨细胞、破骨细胞的作用，STAT3 还参与骨稳态中成骨-破骨细胞的交互通讯。

OPG/RANKL/RANK 通路是成骨细胞介导破骨分化的重要通路。Hikata 等^[22]发现，小鼠成骨前体细胞中过表达 PIAS3 能够下调 IL-6 介导的 RANKL 表达，且当其与骨髓来源巨噬细胞共培养时，可以抑制破骨细胞分化；而 PIAS3 的下调使 RANKL 的表达升高。另有研究显示，将成骨前体细胞系 MC3T3-E1 与破骨前体细胞系 RAW264.7 间接接触共培养，加入 AG490 后，破骨细胞分化受到抑制。其中，破骨前体细胞中的 RANK 及成骨细胞中 OPG 表达降低，表明 STAT3 可能对 OPG/RANKL/RANK 信号轴产生影响，从而干预细胞的交互通讯^[26]。

此外，STAT3 也影响破骨细胞对成骨细胞分化的调控作用。成熟破骨细胞分泌的细胞外囊泡与成骨样细胞共培养可以显著抑制成骨样细胞中磷酸化 JAK2 和 STAT3 的表达，负调控成骨细胞的分化^[27]。

综上所述，在不同骨组织细胞中，STAT3 的作用不尽相同。成骨细胞中，STAT3 促进其分化^[10-12, 14]；但另一些研究也报道 STAT3 参与抑制成骨细胞分化的信号通路^[15-16]。破骨细胞中，STAT3 通过 NFATc1^[19, 21] 或 RANKL^[22] 等途径参与破骨细胞的生成，影响其数量及活性^[18]。在成骨-破骨细胞交互通讯中，STAT3 通过 OPG/RANKL/RANK 途径调控成骨细胞介导的破骨细胞分化^[26]，同时也影响破骨细胞对成骨细胞分化的调控^[27]。但此方面研究相对较少，且尚无体内实验相关报道。

2 STAT3 与骨相关疾病

鉴于 STAT3 对成骨细胞、破骨细胞及其交互通讯均有影响，其对于维持骨稳态的重要作用不言而喻，几项研究揭示了 STAT3 与骨相关疾病的联系。

Holland 等^[28]和 Minegishi 等^[29]的两项独立研究均指出，人类 Stat3 显性负突变会导致多系统高免疫球蛋白 E 综合征 (hyper-IgE syndrome, HIES)。HIES 是一种常染色体显性遗传多系统疾病，多数 HIES 患者都有特定颅面和骨骼特征，患者中常见复发性骨折 (占 57%)，关节过度伸展 (占 68%) 和脊柱侧弯 (占 76%)^[30]。在 Minegishi 等^[29]研究的 15 位非家族性 STAT3 突变患者中，外周血细胞中 STAT3 的 DNA 结合能力大大降低，继发多种骨骼功能异常，综上两项临床研究表明 STAT3 突变会对骨稳态产生影响。而已有实验证明，在造血细胞特异性 STAT3 缺陷型小鼠中，破骨细胞会增多而导致骨质减少，这解释了 HIES 中骨重建的原因^[18]。

此外，有研究表明，IL-17 A 通过 JAK2/STAT3 信号传导调节成骨细胞的活性和分化，参与强直性脊柱炎的病理过程^[12]。Zhang 等^[18]研究发现，Stat3 突变的小鼠破骨细胞数量上升，呈现骨质疏松的表型，提示 STAT3 与骨质疏松也相关。最新研究表明，抗骨质疏松药物淫羊藿苷可以通过 STAT3 与骨钙素的启动子结合驱动其转录以促进骨形成，防止雌激素缺乏所致牙槽骨骨质疏松^[31]。

3 STAT3 在机械应力介导的骨重建中的作用

除上述静态条件下 STAT3 与骨稳态的关系外，STAT3 还在机械应力介导的骨重建中发挥重要作用

用。研究表明,施加正畸力后,STAT3 在压力侧和张力侧的牙周膜、成纤维细胞、成骨细胞中均表达升高,提示 STAT3 作为力学敏感蛋白参与机械应力介导的骨重建^[32-33]。时间上,Stat3 在轴向负荷作用 4 h 后即表达上调,属于早期响应基因^[34]。

几项研究证明了 STAT3 在此过程中的作用。注射 AG490 可减弱小鼠正畸牙移动,下调张力侧成骨分化和骨生成^[35]。通过 Cre-LoxP 重组系统,由 I 型胶原 $\alpha 1(I)$ 启动子驱动的 Cre 重组酶小鼠和 Stat3^{fllox/fllox} 小鼠杂交,在成骨细胞和骨细胞中敲除 Stat3 会导致机械力介导的骨形成被抑制^[36]。使用 Dmp-1 (8 kb)-Cre 启动子敲除小鼠骨细胞中的 Stat3,尺骨轴向加载下小鼠的骨生成显著下降^[37]。此外,STAT3 还参与岩藻聚糖调控的巨噬细胞的活化从而抑制牙移动,增强正畸后牙齿稳定性^[38]。

机制研究发现,剪切力可以上调骨细胞中 p-STAT3 的表达,活化的 STAT3 参与调控机械力刺激下 IL-17 A 对破骨细胞生成的作用^[39]。施加正畸力,牙周膜成纤维细胞中的 PDGF-BB/PDGFR β 信号激活 JAK2/STAT3 信号通路,促进成骨分化和骨生成^[35]。周期性张应力作用下,敲除人成骨样细胞系 MG-63 中的 Stat3 会抑制肌动蛋白细丝桥梁蛋白的表达,从而影响成骨细胞的增殖和迁移^[40]。多囊肾蛋白 1 在机械力刺激下介导 STAT3 磷酸化,上调 Runx2 的表达来调控成骨细胞的分化^[41]。

4 讨论与总结

STAT3 在人体内组织细胞中广泛表达,参与多种生理与病理过程。在骨组织中,骨稳态的平衡主要由破骨细胞与成骨细胞共同维持,这两种细胞均可表达 STAT3 并受其调控。STAT3 在成骨-破骨细胞交互通讯中也发挥重要作用。

值得注意的是,在成骨细胞中,多数研究显示 STAT3 可促进成骨细胞的增殖分化,但也有研究报道 STAT3 在成骨分化的抑制通路中被激活,例如 LIF/STAT3/SOCS3 通路^[15-16]、TNF- α /ELP2/STAT3 通路^[17]等。以前者为例,在体内实验中,LIF 敲除小鼠的成骨分化和骨形成被严重抑制^[42];但在体外实验中,LIF 明确抑制成骨细胞分化。造成两者结果差异的可能原因是体外实验中,相对简单的培养基不能完全模拟体内复杂的环境。此外,研究发

现,LIF 在高糖(2 型糖尿病)介导的成骨细胞分化抑制中起作用^[15];高糖血症会促进炎症因子分泌,形成持续的慢性炎症环境;而 TNF- α /ELP2/STAT3 通路同样是在炎症条件下进行的体外研究,且炎症因子的浓度高低对成骨细胞的分化会产生不同影响^[17,43]。因此,细胞培养的环境可能影响细胞内的基因表达。

机械应力刺激也是维持骨稳态的必要条件之一,长期卧床、失重等缺乏机械应力刺激的状态会导致骨稳态的失衡。额外施加机械应力则可以介导骨骼的重建,对骨折修复、牵张成骨、正畸牙移动等临床治疗具有重要意义。研究表明,STAT3 在机械应力介导的骨重建过程中发挥重要作用。然而此方面研究很少涉及成骨、破骨细胞以及成骨-破骨细胞交互通讯中 STAT3 的作用,有待进一步探讨。

综上所述,STAT3 参与调节成骨细胞和破骨细胞增殖分化、成骨-破骨细胞交互通讯以及机械应力介导的骨重建过程,对骨稳态的维持具有重要作用。该蛋白的异常可能引发多种骨相关疾病,且对需要机械应力介导骨重建的临床治疗过程也会产生严重影响。因此,STAT3 不仅可以作为临床上重要的免疫系统与骨骼系统的共同作用靶点,也可以作为机械应力介导骨重建过程的重要靶点。将 STAT3 作为药物靶点治疗骨骼疾病或加速并稳定骨重建过程需要更深入的研究,例如:如何靶向定位成骨或破骨细胞中的 STAT3,减少药物对骨组织及全身其他组织的副作用,提高药物安全性等。本文为进一步阐明 STAT3 在骨稳态中的作用机制提供方向,并为临床以 STAT3 为潜在靶点治疗骨相关疾病或加速机械力介导的骨重建提供理论基础。

参考文献:

- [1] RODAN GA. Bone homeostasis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(23): 13361-13362.
- [2] DIRCKX N, VAN HUL M, MAES C. Osteoblast recruitment to sites of bone formation in skeletal development, homeostasis, and regeneration [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2013, 99(3): 170-191.
- [3] NAKAHAMA K. Cellular communications in bone homeostasis and repair [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(23): 4001400-4001409.
- [4] CHEN X, WANG Z, DUAN N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions [J]. Connect Tissue Res, 2018, 59(2): 99-107.

- [5] CHATTERJEE-KISHORE M, AKKER FVD, STARK GR. Association of STATs with relatives and friends [J]. Trends Cell Biol, 2000, 10(3) : 106-111.
- [6] AKIRA S. Functional roles of STAT family proteins: Lessons from knockout mice [J]. Stem Cells, 1999, 17(3) : 138-146.
- [7] 王竞, 姜斌. STAT3 与恶性肿瘤耐药的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(12) : 1845-1847.
- [8] ZHANG C, LIU J, YUAN C, *et al.* JAK2/STAT3 is associated with the inflammatory process in periapical granuloma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(1) : 190-197.
- [9] RESEMANN HK, WATSON CJ, LLOYD-LEWIS B. The Stat3 paradox: A killer and an oncogene [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1) : 603-611.
- [10] ITOH S, UDAGAWA N, TAKAHASHI N, *et al.* A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation [J]. Bone, 2006, 39(3) : 505-512.
- [11] NICOLAIDOU V, WONG MM, REDPATH AN, *et al.* Monocytes induce STAT3 activation in human mesenchymal stem cells to promote osteoblast formation [J]. PLoS One, 2012, 7(7) : e39871.
- [12] JO S, WANG SE, LEE YL, *et al.* IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1) : 115.
- [13] WANG N, GAO J, JIA M, *et al.* Exendin-4 induces bone marrow stromal cells migration through bone marrow-derived macrophages polarization via PKA-STAT3 signaling pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(5) : 1696-1714.
- [14] LIM R, LI L, CHEW N, *et al.* The prenylflavonoid Icaritin enhances osteoblast proliferation and function by signal transducer and activator of transcription factor 3 (STAT-3) regulation of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) expression [J]. Bone, 2017, 105 : 122-133.
- [15] LIU C, JIANG D. High glucose-induced LIF suppresses osteoblast differentiation via regulating STAT3/SOCS3 signaling [J]. Cytokine, 2017, 91 : 132-139.
- [16] MATSUSHITA K, ITOH S, IKEDA S, *et al.* LIF/STAT3/SOCS3 signaling pathway in murine bone marrow stromal cells suppresses osteoblast differentiation [J]. J Cell Biochem, 2014, 115(7) : 1262-1268.
- [17] XU CP, SUN HT, YANG YJ, *et al.* ELP2 negatively regulates osteoblastic differentiation impaired by tumor necrosis factor alpha in MC3T3-E1 cells through STAT3 activation [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10) : 18075-18085.
- [18] ZHANG Z, WELTE T, TROIANO N, *et al.* Osteoporosis with increased osteoclastogenesis in hematopoietic cell-specific STAT3-deficient mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328(3) : 800-807.
- [19] YANG Y, CHUNG MR, ZHOU S, *et al.* STAT3 controls osteoclast differentiation and bone homeostasis by regulating NFATc1 transcription [J]. J Biol Chem, 2019, 294(42) : 15395-15407.
- [20] YANG Y, CHEN Q, ZHOU S, *et al.* Skeletal phenotype analysis of a conditional stat3 deletion mouse model [J]. J Vis Exp, 2020, 161 : e61390.
- [21] KIM K, LEE J, KIM JH, *et al.* Protein inhibitor of activated STAT 3 modulates osteoclastogenesis by down-regulation of NFATc1 and osteoclast-associated receptor [J]. J Immunol, 2007, 178(9) : 5588-5594.
- [22] HIKATA T, TAKAISHI H, TAKITO J, *et al.* PIAS3 negatively regulates RANKL-mediated osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblasts [J]. Blood, 2009, 113(10) : 2202-2212.
- [23] LI CH, XU LL, JIAN LL, *et al.* Stat3 inhibits RANKL-mediated osteoclastogenesis by suppressing activation of STAT3 and NF-kappaB pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 58 : 136-44.
- [24] DUPLOMB L, BAUD ' HUIN M, CHARRIER C, *et al.* Interleukin-6 inhibits receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-induced osteoclastogenesis by diverting cells into the macrophage lineage; key role of Serine727 phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 [J]. Endocrinology, 2008, 149(7) : 3688-3697.
- [25] PARK EJ, KIM SA, CHOI YM, *et al.* Capric acid inhibits NO production and STAT3 activation during LPS-induced osteoclastogenesis [J]. PLoS One, 2011, 6(11) : e27739.
- [26] 程鑫, 万启龙, 李祖兵. AG490 对成骨细胞和破骨细胞之间相互作用的影响 [J]. 中华口腔医学研究杂志 (电子版), 2017, 11(2) : 73-80.
- [27] 谭静怡, 戴安娜, 张岚, 等. 破骨细胞外泌体通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制成骨细胞分化的作用机制初探 [C] // 2019 年中华口腔医学会牙周病学专业委员会牙周病与植体周病新分类·新理论·新技术高峰论坛会议手册及论文汇编. 沈阳: [s.n.], 2019.
- [28] HOLLAND SM, DELEO FR, ELLOUMI HZ, *et al.* STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome [J]. N Engl J Med, 2007, 357(16) : 1608-1619.
- [29] MINEGISHI Y, SAITO M, TSUCHIYA S, *et al.* Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome [J]. Nature, 2007, 448(7157) : 1058-1062.
- [30] GRIMBACHER B, HOLLAND SM, GALLIN JI, *et al.* Hyper-IgE syndrome with recurrent infections: An autosomal dominant multisystem disorder [J]. N Engl J

- Med, 1999, 340(9): 692-702.
- [31] XU H, ZHOU S, QU R, *et al.* Icaritin prevents oestrogen deficiency-induced alveolar bone loss through promoting osteogenesis via STAT3 [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2): e12743.
- [32] LIU Y, SONG F, WU S, *et al.* Protein and mRNA expressions of IL-6 and its key signaling factors under orthodontic forces in mice: An *in-vivo* study [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2017, 152(5): 654-62.
- [33] 周巳入, 代庆刚, 张鹏, 等. 信号转导和转录活化因子3在正畸力介导的骨改建中的表达[J]. *上海口腔医学*, 2016, 25(6): 652-656.
- [34] MANTILA ROOSA SM, LIU Y, TURNER C H. Gene expression patterns in bone following mechanical loading [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(1): 100-112.
- [35] JIN Y, DING L, DING Z, *et al.* Tensile force-induced PDGF-BB/PDGFR β signals in periodontal ligament fibroblasts activate JAK2/STAT3 for orthodontic tooth movement [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11269.
- [36] ZHOU H, NEWNUM AB, MARTIN JR, *et al.* Osteoblast/osteocyte-specific inactivation of Stat3 decreases load-driven bone formation and accumulates reactive oxygen species [J]. *Bone*, 2011, 49(3): 404-411.
- [37] CORRY KA, ZHOU H, BRUSTOVETSKY T, *et al.* Stat3 in osteocytes mediates osteogenic response to loading [J]. *Bone Rep*, 2019, 1: 100218.
- [38] ZHANG S, ZHANG H, JIN Z, *et al.* Fucoidan inhibits tooth movement by promoting restorative macrophage polarization through the STAT3 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 5938-5950.
- [39] LIAO C, CHENG T, WANG S, *et al.* Shear stress inhibits IL-17A-mediated induction of osteoclastogenesis via osteocyte pathways [J]. *Bone*, 2017, 101: 10-20.
- [40] HU JT, LI Y, YU B, *et al.* Girdin/GIV is upregulated by cyclic tension, propagates mechanical signal transduction, and is required for the cellular proliferation and migration of MG-63 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(2): 493-499.
- [41] DALAGIORGOU G, PIPERI C, ADAMOPOULOS C, *et al.* Mechanosensor polycystin-1 potentiates differentiation of human osteoblastic cells by upregulating Runx2 expression via induction of JAK2/STAT3 signaling axis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(5): 921-936.
- [42] POULTON IJ, MCGREGOR NE, POMPOLO S, *et al.* Contrasting roles of leukemia inhibitory factor in murine bone development and remodeling involve region-specific changes in vascularization [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(3): 586-595.
- [43] DANIELE S, NATALI L, GIACOMELLI C, *et al.* Osteogenesis is improved by low tumor necrosis factor alpha concentration through the modulation of Gs-coupled receptor signals [J]. *Mol Cell Biol*, 2017, 37(8): e00442-16.