

骨髓中 IL-7、IL-7R 及 EBF 表达与运动性免疫抑制

耿青青¹, 郝选明²

(1. 山东体育学院 基础理论系, 山东 济南 250102; 2. 华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006)

摘 要: IL-7 在早期 B 细胞的增殖中起到了关键的促进作用, EBF 在淋巴系干细胞向 B 系细胞分化中起着决定性的系谱特异定型作用。IL-7、IL-7R 通过维持 EBF 表达, 参与了 B 细胞增殖转录因子网络的形成, 这与早期 B 细胞分化调控密切相关。运动中 GC 的升高会加快早期发育中 B 细胞的凋亡, 研究 B 细胞的发育及其调控机制对寻求更有效的运动免疫调理措施具有重要意义。

关 键 词: 运动免疫学; 骨髓; B 淋巴细胞; 白细胞介素 7; 白细胞介素 7 受体; 早期 B 细胞因子; 综述

中图分类号: G804.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7116(2011)01-0139-06

Expression of IL-7、IL-7R and EBF in the bone marrow & exercise-induced immune suppression

GENG Qing-qing¹, HAO Xuan-ming²

(1. Department of Basic Theory, Shandong Institute of Physical Education and Sports, Jinan 250102, China;

2. School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: IL-7 is an important cytokine for B lymphocytes development and can promote B lymphocytes progenitors transition and. Expression of EBF is critical for the lineage specification at the early stage of B cell development. IL-7 and IL-7R are participants in the formation of the transcription factor network during B lymphopoiesis by maintaining the EBF expression level above a certain threshold. These are necessary for further transition of B cell progenitors. Elevated GC in exercise induces rapidly apoptosis in developing B lymphocytes. It is important and practical for athletes, immune modification to study the lymphocyte development and its regulation.

Key words: exercise immunology; bone marrow; B lymphocytes; IL-7; IL-7R; EBF; summary

运动员长期从事大强度的运动训练, 会产生非常明显的运动性免疫抑制现象, 运动员免疫功能显著降低, 出现 Th1/Th2 细胞漂移、NK 细胞毒性下降、T 细胞增殖及巨噬细胞功能下降等现象, 不仅影响到运动能力和比赛成绩, 而且直接影响到运动寿命和身体健康。运动免疫学以往研究多着眼于外周血中各免疫指标的变化, 但对免疫细胞源头骨髓的探讨较少, 而早期 B 细胞增殖分化与骨髓造血微环境密切相关。因此, 研究骨髓中的重要细胞因子及其受体与转录调控因子的关系, 对探索运动性免疫抑制现象的机理并寻求更有效的运动免疫调理措施, 无疑具有重要的意义。

1 IL-7 与早期 B 细胞的增殖分化

根据细胞表面的标记分子, 特别是免疫球蛋白 V(D)J 重排的不同阶段, 将 B 细胞发育时期分为前祖 B 细胞(Pre-pro B cell)、原 B 细胞(Pro-B cell)、前 B 细胞(Pre-B cell)、未成熟 B 细胞(immature B cell)以及成熟 B 细胞(mature B cell)^[1-2]。

IL-7 是由基质细胞分泌的细胞因子, 刺激原 B 细胞、前 B 细胞的增殖, 成熟 B 细胞对 IL-7 刺激不发生增殖反应, 也缺乏 IL-7 受体。IL-7 基因敲除小鼠原 B 细胞向前 B 细胞分化受阻, 而 IL-7 转基因小鼠未成熟 B 细胞明显增多^[3]。最新研究发现 IL-7 对骨髓中淋巴干细胞的分化也有刺激作用^[4]。

在长期骨髓细胞培养(LTBMC)中, IL-7 可促进人

收稿日期: 2010-05-26

基金项目: 广东省自然科学基金项目资助(9151063101000059)。

作者简介: 耿青青 (1981-), 女, 讲师, 博士, 研究方向: 运动免疫学。通讯作者: 郝选明教授。

和鼠的 B 系前体细胞的体外增殖^[5]。当将 IL-7 加入 B 淋巴细胞培养,无其他细胞因子或基质细胞支持,IL-7 可以促进原 B 细胞的存活和增殖,否则,原 B 细胞将在培养中快速凋亡^[6]。表明此细胞因子在鼠科 B 淋巴细胞发育中的关键的和不可缺少的作用。

以往认为,IL-7R α ^{-/-}小鼠比 IL-7^{-/-}小鼠对早期 B 细胞发育的影响更大^[7-8]。最近研究则发现 IL-7R α ^{-/-}小鼠和 IL-7^{-/-}小鼠实际上是相似的:在这些基因缺失的成年鼠中,B 细胞的发育都停滞在前祖 B 细胞阶段^[9]。

2 IL-7R 与骨髓 B 淋巴细胞发育

IL-7R 由 IL-7R α 和共用细胞因子受体 γ c 组成,缺少 IL-7R α 或 γ c 会导致 B 细胞的大量减少^[10-11]。在 IL-7R α ^{-/-}或 γ c^{-/-}小鼠,即使 IL-7 加强了 Bcl-2 的表达,B 细胞的发育仍不能恢复^[12-13]。虽然 IL-7 在 IgH 重链重组中起到了重要的作用,但在 IL-7R 信号缺失时 B 细胞发育仍严重受损^[14],表明 IL-7R 信号的主要功能,不是维持细胞存活,而是促进细胞分化增殖。

随衰老的进程,24 月龄小鼠的原 B 细胞在培养基质细胞中的增殖能力下降,前 B 细胞也大量减少^[15-16],并且原 B 细胞对 IL-7 的增殖能力极大的减弱,与 IL-7 含量的多少或培养时间的长短无关,而且对 IL-7 反应的减弱并不能由处于凋亡期细胞百分比的增加来解释。在 IL-7 刺激后,衰老鼠的绝大多数 B 细胞停留在 G0-G1 期^[17]。也有研究发现衰老鼠原 B 细胞功能的削弱并不是由于 IL-7R α 链或共同 γ 链的表达减少造成的,既然只是对 IL-7 的刺激反应下降,Stephan RP 等^[18]认为引起衰老进程中 B 细胞功能变化的潜在分子机制是与 IL-7R 复合物的特异信号有关。

3 B 细胞特异转录因子 (E2A、EBF、Pax5)

B 细胞发育由多个 B 细胞特异转录因子调节。E2A 和 EBF 对启动 B 细胞的分化是必须的,通过调节 B 细胞的特异基因如 RAG-1、RAG-2(重组过程与以上基因的表达相关)、替代性轻链(surrogate light chain)、CD19 和 Ig α /Ig β (在 B 细胞应答中,Ig α 和 Ig β 负责将 BCR 的特异性识别信号传递至胞内的协同作用^[19-20]。

EBF 是 B 细胞特异转录因子,调节 B 细胞在发育中起重要作用的基因表达,如 λ 5, VpreB 和 mb-1 (Ig α)^[21-22]。E2A 可以上调启动子 EBF 基因的活性^[23]。Pax5 基因表达受 E2A 和 EBF 的调节^[24]。此外,EBF 协调 E2A 正性调节 Pax5 的表达^[25],以及 PU.1 等转录因子,对 B 细胞发育是必不可少的,并且形成转录因子调节网络,对 B 系细胞的特异定型起关键的调节作用^[26]。转录因子调节网络的形成,是以细胞自发方式发生,

还是以骨髓基质细胞提供的细胞外刺激方式发生,尚不清楚^[27]。

虽然这些转录因子的表达有分级的关系,EBF 在 B 细胞分化中却是特别重要的。如 PU.1 正性调节 EBF 的表达,而在造血前体细胞,加强的 EBF 表达能够恢复在 PU.1 缺失时受损 B 细胞的发育^[28]。Pax5 是 EBF 的靶基因,但异位的 Pax5 并不能恢复在 PU.1 缺失时 B 细胞的发育^[29]。此外,EBF 在抑制非 B 系细胞如 T 细胞和髓样细胞中起了重要作用^[27, 30]。因此,EBF 表达的调节,对 B 细胞发育的早期阶段如共同淋巴样前体(CLP)和 pre-pro B 细胞阶段,起到了关键的系谱特异定型的作用,即导向性的指引未定型的多能淋巴系干细胞前体向 B 细胞系分化。以往研究表明,一旦 Pax5 表达,B 细胞前体则不可逆转地定型于 B 系细胞^[30-31]。最近的研究则发现,EBF 在无 Pax5 存在时,可以限制淋巴系干细胞向 B 系细胞的分化并促进 B 系细胞定型^[32]。

4 IL-7 决定 B 细胞发育:通过维持早期 B 细胞转录因子 EBF 的表达

IL-7 缺失时,野生型小鼠的前祖 B 细胞可以过渡到原 B 细胞,且此时 EBF 表达的上调是正常的,而 IL-7^{-/-}小鼠的前祖 B 细胞,丧失了 B 细胞的增殖潜能,即使是在 IL-7 刺激后引起了 EBF 表达的一定程度的上调,B 细胞的增殖潜能也未有改善。进一步研究发现在前祖 B 细胞阶段,加入 IL-7 刺激后,EBF 在 IL-7^{-/-}小鼠的表达约是野生型小鼠的 5%;在没有 IL-7,只有较高含量异位(ectopic)的 EBF 表达的多能细胞前体,能够产生原 B 细胞,提示在 B 细胞发育的前祖 B 细胞阶段之前 IL-7 的主功能是维持 EBF 的表达超过某一阈值,这对于前祖 B 细胞到原 B 细胞阶段的进一步发育是必需的^[9, 33]。

在 IL-7^{-/-}小鼠的前祖 B 细胞阶段,通过外源的 IL-7 刺激,EBF 的表达上调^[34-35],但 B 细胞并未增加,即使 IL-7R 和它的下游信号通路是有功能的^[9]。进一步分析 IL-7^{-/-}前祖 B 细胞阶段和 CLPs(共同淋巴样前体)表明,在由 CLPs 到前祖 B 细胞阶段的转变,如果 IL-7 缺失,B 细胞潜能将不可逆转地丢失在前祖 B 细胞阶段^[34]。表明在前祖 B 细胞阶段之前,IL-7 的刺激,对于维持 B 细胞潜能是必须的,这通过在进一步的 Pro-B 细胞成熟中,适当的 EBF 表达而得到了保证。

5 IL-7R 信号对成年鼠 B 细胞发育是必须的:通过上调 EBF

细胞因子受体信号在淋巴细胞增殖中具有刺激细胞分化的作用^[36]。在 IL-7R α ^{-/-}小鼠,由于 B 细胞特异

转录因子 EBF 以及它的靶基因的表达不足,成年 B 细胞发育停滞在前祖 B 细胞阶段;随后利用 IL-7 刺激,通过激活 STAT-5(IL-7R 信号通路的下游区的一个重要信号分子),EBF 的表达得到了恢复^[37]。也有研究发现在 IL-7R $\alpha^{-/-}$ 小鼠,EBF 表达的增强,可以部分地恢复 B 细胞的发育^[38];在 IL-7R $\alpha^{-/-}$ 前祖 B 细胞阶段,异位 EBF 的表达能够启动由前祖 B 到原 B 细胞阶段的转变^[9],推测 IL-7R 信号通过上调 EBF,参与了 B 细胞增殖转录因子受体网络的形成,促进了骨髓早期 B 细胞发育由前祖 B 细胞阶段到进一步的成熟转变。

Flt3L、SCF 和 IL-7 是 B 细胞发育的促进因子^[39-40]。虽然 Flt3L 或者 SCF 增强了体外细胞培养的 B 细胞前体的增殖,然而只有 IL-7 能够促进由 B220⁺CD19⁻前祖 B 细胞到 B220⁺CD19⁺原 B 细胞阶段的转变^[41]。研究 IL-7R $\alpha^{-/-}$ 小鼠的报导与 B 细胞发育被阻滞的阶段,结果不一致:有研究认为 IL-7R 信号的作用是调节由原 B 到前 B 阶段的 IgH 基因重排^[42],还有研究则显示在 IL-7R $\alpha^{-/-}$ 小鼠,B 细胞发育被阻滞在一个比原 B 细胞/前 B 细胞转换更早的阶段,如在早期原 B 阶段^[43]或更早的 CLPs 阶段^[44]或前祖 B 细胞阶段,并发现在前祖 B 细胞阶段,IL-7R 信号与 B 细胞特异转录因子 EBF 的表达的上调相关^[9],提示 IL-7 和 IL-7R 对早期 B 细胞发育的细胞转变和转录因子网络具有不可缺少的关键作用。

6 IL-7 增强 B 细胞的抗凋亡作用

运动应激时 HPA 轴的激活尤为重要。应激时 GC 的升高,对免疫系统有负性调节作用。研究表明皮质酮 CS(小鼠以皮质酮为主;而人则以皮质醇为主)可以快速减少骨髓发育中的 B 细胞,常伴随 B 系细胞群抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达减少;模拟运动应激下慢性增加的 CS 可以快速减少骨髓中 pro-B、pre-B 阶段的细胞数量,并减弱存活细胞的增殖能力^[45-48]。

IL-7 具有很明显的增强 B 细胞发育的早期阶段 pro-, pre-B 细胞对应激或更高药理剂量的皮质酮 CS 的抗凋亡作用^[49],也可以减弱由皮质酮 CS 诱导的 pro-B 增殖能力的下降^[48]。IL-7 不仅促进前期 B 细胞的分裂增殖,尚能调节 Bcl-2 家族蛋白的代谢而显著延长发育中 B 细胞的存活^[50, 51]。

7 IL-7 增强骨髓 B 细胞抗凋亡作用的信号转导通路

GC 诱导的细胞凋亡,通过多种细胞内信号,如神经酰胺释放的诱导、磷脂酶 C 的激活和 caspases 3、caspases 9 的激活等的介导^[52-53]。此外,在人类白血球过多症细胞系,GC 可以减少淋巴细胞 Bcl-2 的表达,

也可以下调信号蛋白以及下调如 AP-1、c-myc、NF- κ B^[54-55]等与增殖和存活有关的转录因子的表达。

IL-7 促进早期发育 B 细胞抗凋亡作用的一个可能机制是通过 PI3K(磷脂酰肌醇 3 激酶)介导的 Akt 通路的激活,并上调 Bcl-2 的表达^[56]。抗 GC 诱导的细胞凋亡作用与 Bcl-2 磷酸化有关。过表达 Bcl-2 以及 Bcl-XL 转基因小鼠,对 GC 诱导凋亡的敏感性大大减弱^[57]。IL-7R 和 SCF 的受体 c-kit 可以激活 PI3K 与配体结合^[58]。Akt 能被 PI3K 通路磷酸化,Akt 的活化促使胞浆蛋白 14-3-3 磷酸化从而导致促凋亡蛋白 Bad 与线粒体 Bcl-2 解离^[59]。

8 问题与展望

大强度剧烈运动会抑制 B 细胞分泌免疫球蛋白功能,运动性免疫抑制应该与骨髓中 B 淋巴细胞的发育关系密切^[62-65]。鉴于 IL-7、IL-7R 与 EBF 对骨髓 B 细胞发育调节的关键作用,今后对运动免疫学的研究,应多关注 IL-7 含量、IL-7 受体活性与 EBF 的表达量。设想在此研究基础上,适量的补充外源性 IL-7,通过中药、营养补剂等非兴奋剂补充方式,为运动免疫调理提供新的思路。

参考文献:

- [1] Li Y S, Wasserman R, Hayakawa K, et al. Identification of the earliest B lineage stage in mouse bone marrow[J]. *Immunity*, 2006, 5: 527-535.
- [2] Morrison S J, Wandycz A M, Hemmati H D, et al. Identification of a lineage of multipotent hematopoietic progenitors[J]. *Development*, 2006, 124: 1929-1939.
- [3] Maria Isabel D R, Takafumi Yokota, Kay L M, et al. B lymphopoiesis is active throughout human life, but there are developmental age-related changes[J]. *Blood*, 2003, 101: 576-584.
- [4] Kondo M, Scherer D C, Miyamoto T, et al. Cell-fate conversion of lymphoid-committed progenitors by instructive actions of cytokines[J]. *Nature*, 2008, 407: 383-386.
- [5] Six E M, Bonhomme D, Monteiro M, et al. A human postnatal lymphoid progenitor capable of circulating and seeding the thymus[J]. *J Exp Med*, 2007, 204: 3085-3093.
- [6] Tsuboi I, Morimoto K, Hirabayashi Y, et al. Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in interleukin-7 and transforming growth factor-beta levels in stromal cells of senes-

- cence-accelerated mice[J]. *Exp Biol Med*, 2004, 229: 494-502.
- [7] Peschon J J, Morrissey P J, Grabstein K H, et al. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice[J]. *J Exp Med*, 2006, 180: 1955-1960.
- [8] von Freeden-Jeffry U, Vieira P, Lucian L A, et al. Lymphopenia in interleukin (IL)-7 gene-deleted mice identifies IL-7 as a nonredundant cytokine[J]. *J Exp Med*, 2007, 181: 1519-1526.
- [9] Kikuchi K, Lai A Y, Hsu C L, et al. IL-7 receptor signaling is necessary for stage transition in adult B cell development through up-regulation of EBF[J]. *J Exp Med*, 2007, 201: 1197-1203.
- [10] Cao X, Shores E W, Hu-Li J, et al. Defective lymphoid development in mice lacking expression of the common cytokine receptor γ chain[J]. *Immunity*, 2004, 2: 223-238.
- [11] DiSanto J P, Muller W, Guy-Grand D. Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor γ chain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 92: 377-381.
- [12] Maraskovsky E, Peschon J J, McKenna H, et al. Overexpression of Bcl-2 does not rescue impaired B lymphopoiesis in IL-7 receptor-deficient mice but can enhance survival of mature B cells[J]. *Int Immunol*, 2006, 10: 1367-1375.
- [13] Kondo M, Akashi K, Domen J, et al. Bcl-2 rescues T lymphopoiesis, but not B or NK cell development, in common γ chain-deficient mice[J]. *Immunity*, 2005, 7: 155-162.
- [14] Corcoran A E, Riddell A, Krooshoop D, et al. Impaired immunoglobulin gene rearrangement in mice lacking the IL-7 receptor[J]. *Nature*, 2006, 391: 904-907.
- [15] Jonsson J I, Phillips R A. Interleukin-7 responsiveness of B220⁺ B cell precursors from bone marrow decreases in aging mice[J]. *Cell Immunol*, 2004, 147: 267-276.
- [16] Rolink A, Haasner D, Nishikawa S-I, et al. Changes in frequencies of clonable pre-B cells during life in different lymphoid organs of mice[J]. *Blood*, 2005, 81: 2290-2301.
- [17] Stephan R P, Sanders V M, Witte P L. Stage specific alteration in murine B-lymphopoiesis with age[J]. *Int Immunol*, 2005, 8: 509-518.
- [18] Stephan R P, Lill-Elghanian D A, Witte P L. Development of B cells in aged mice: decline in the ability of pro-B cells to respond to IL-7 but not to other growth factors[J]. *J Immunol*, 2004, 15, 158(4): 1598-1609.
- [19] Quong M W, Romanow W J, Murre C. E protein function in lymphocyte development[J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 301-322.
- [20] Tudor K S, Payne K J, Yamashita Y, et al. Functional assessment of precursors from murine bone marrow suggests a sequence of early B lineage differentiation events[J]. *Immunity*, 2006, 12: 335-345.
- [21] Quong M W, Romanow W J, Murre C. E protein function in lymphocyte development[J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 301-322.
- [22] Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development[J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 55-79.
- [23] Kee B L, Murre C. Induction of early B cell factor (EBF) and multiple B lineage genes by the basic helix-loop-helix transcription factor E12[J]. *J Exp Med*, 2003, 188: 699-713.
- [24] O'Riordan M, Grosschedl R. Coordinate regulation of B cell differentiation by the transcription factors EBF and E2A[J]. *Immunity*, 2003, 11: 21-31.
- [25] O'Riordan M, Grosschedl R. Coordinate regulation of B cell differentiation by the transcription factors EBF and E2A[J]. *Immunity*, 2003, 11: 21-31.
- [26] Singh H, Medina K L, Pongubala J M. Contingent gene regulatory networks and B cell fate specification[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102: 4949-4953.
- [27] Zheng Z, Claudiu V C, Robert P Stephan, et al. Enforced expression of EBF in hematopoietic stem cells restricts lymphopoiesis to the B cell lineage[J]. *EMBO J*, 2003, 22: 4759-4769.
- [28] Medina K L, Pongubala J M, Reddy K L, et al. Assembling a gene regulatory network for specification of the B cell fate[J]. *Cell*, 2004, 7: 607-617.
- [29] Kikuchi K, Kondo M. Developmental switch of mouse hematopoietic stem cells from fetal to adult type occurs in bone marrow after birth[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103: 17852-17857.
- [30] Nutt S L, Heavey B, Rolink A G, et al. Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5[J]. *Nature*, 2004, 401: 556-562.
- [31] Medina K L, Pongubala J M, Reddy K L, et al. Assembling a gene regulatory network for specification

- of the B cell fate[J]. *Dev Cell*, 2004, 7: 607-617.
- [32] Pongubala J M, Northrup D L, Lancki D W, et al. Transcription factor EBF restricts alternative lineage options and promotes B cell fate commitment independently of Pax5[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(2): 203-215.
- [33] Dias S, Silva H, Jr A, et al. Interleukin-7 is necessary to maintain the B cell potential in common lymphoid progenitors[J]. *J Exp Med*, 2005, 201: 971-979.
- [34] Kikuchi K, Kasai H, Watanabe A, et al. IL-7 specifies B cell fate at the common lymphoid progenitor to pre-proB transition stage by maintaining early B cell factor expression[J]. *J Immunol*, 2008, 181: 383-392.
- [35] Sudo T, Ito M, Ogawa Y, et al. Interleukin 7 production and function in stromal cell-dependent B cell development[J]. *J Exp Med*, 2006, 170: 333-338.
- [36] Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 22: 55-79.
- [37] Scheeren F A, Naspetti M, Diehl S, et al. STAT5 regulates the self-renewal capacity and differentiation of human memory B cells and controls Bcl-6 expression[J]. *Nat Immunol*, 2007, 6: 303-313.
- [38] Lin H, Grosschedl R. Failure of B-cell differentiation in mice lacking the transcription factor EBF[J]. *Nature*, 2005, 376: 263-267.
- [39] Mackarehtschian K, Hardin J D, Moore K A, et al. Targeted disruption of the flk2/flt3 gene leads to deficiencies in primitive hematopoietic progenitors[J]. *Immunity*, 2007, 3: 147-161.
- [40] Sitnicka E, Brakebusch C, Martensson I L, et al. Complementary signaling through flt3 and interleukin-7 receptor α is indispensable for fetal and adult B cell genesis[J]. *J Exp Med*, 2005, 198: 1495-1506.
- [41] Kouro T, Medina K L, Oritani K, et al. Characteristics of early murine B-lymphocyte precursors and their direct sensitivity to negative regulators[J]. *Blood*, 2004, 97: 2708-2715.
- [42] Corcoran A E, Riddell A, Krooshoop D, et al. Impaired immunoglobulin gene rearrangement in mice lacking the IL-7 receptor[J]. *Nature*, 2004, 391: 904-907.
- [43] Peschon J J, Morrissey P J, Grabstein K H, et al. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice[J]. *J Exp Med*, 2005, 180: 1955-1960.
- [44] Pelayo R, Miyazaki K, Huang J, et al. Cell cycle quiescence of early lymphoid progenitors in adult bone marrow[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(12): 2703-2713.
- [45] Garvy B, King L, Telford W, et al. Chronic levels of corticosterone reduces the number of cycling cells of the B-lineage in murine bone marrow and induces apoptosis[J]. *Immunology*, 2001, 80: 587-592.
- [46] Garvy B A, Fraker P J. Suppression of the antigenic response of murine bone marrow B-cells by physiological concentrations of glucocorticoids[J]. *Immunology*, 2000, 74: 519.
- [47] Garvy B, Telford W, King L, et al. Glucocorticoids and irradiation induced apoptosis in normal murine bone marrow B-lineage lymphocytes as determined by flow cytometry[J]. *Immunology*, 2000, 79: 270-277.
- [48] Tonya Laakko, Pamela Fraker. Rapid changes in the lymphopoietic and granulopoietic compartments of the marrow caused by stress levels of corticosterone[J]. *Immunology*, 2002, 105: 111-119.
- [49] Salopek D, Grcević D, Katavić V, et al. Increased bone resorption and osteopenia are a part of the lymphoproliferative phenotype of mice with systemic overexpression of interleukin-7 gene driven by MHC class II promoter[J]. *Immunol Lett*, 2008, 121: 134-139.
- [50] Lu L, Osmond D G. Apoptosis and its modulations during B lymphopoiesis in mouse bone marrow[J]. *Immunol Rev*, 2000, 175: 158-168.
- [51] Lu L, Chaudhury P, Osmond D G. Regulation of cell survival during B lymphopoiesis: apoptosis and Bcl-2/Bax content of precursor B cells in bone marrow of mice with altered expression of IL-7 and Rag-2[J]. *J Immunol*, 2003, 162: 1931.
- [52] Hakem R, Hakem A, Duncan G S, et al. Differential requirement for caspase 9 in apoptotic pathways in vivo[J]. *Cell*, 2006, 94: 339-352.
- [53] Kuida K, Haydar T F, Kuan C Y, et al. Reduced apoptosis and cytochrome c-mediated caspase activation in mice lacking caspase 9[J]. *Cell*, 2005, 94: 325-337.
- [54] Park S, Hahm E R, Lee D K, et al. Inhibition of AP-1 transcription activator induces myc-dependent apoptosis in HL60 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91: 973-986.
- [55] Helmborg A, Auphan N, Caelles C, et al. Glucocorticoid-induced apoptosis of human leukemic cells is caused by the repressive function of the glucocorticoid receptor[J]. *EMBO J*, 2005, 14: 452-460.
- [56] Veiby O P, Lyman S D, Jacobsen S E. Combined

- signaling through interleukin-7 receptors and flt3 but not c-kit potently and selectively promotes B-cell commitment and differentiation from uncommitted murine bone marrow progenitor cells[J]. Blood, 2006, 88: 1256-1265.
- [57] Zhang L, Insel P A. Bcl-2 protects lymphoma cells from apoptosis but not growth arrest promoted by camp and dexamethasone[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 281: 1642-1647.
- [58] Barata J T, Cardoso A A, Nadler L M, et al. Interleukin-7 promotes survival and cell cycle progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by down-regulating the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(kip1)[J]. Blood, 2005, 98: 1524-1531.
- [59] Lavagna-Sévenier C, Marchetto S, Birnbaum D, et al. The CBL-related protein CBLB participates in FLT3 and interleukin-7 receptor signal transduction in pro-B cells[J]. J Biol Chem, 2006, 273: 14962-14967.
- [60] Bain G, Rosberg M, eanderson T, et al. E2A proteins are required for proper B cell development and initiation of immunoglobulin gene rearrangements[J]. Cell, 2004, 79: 885-892.
- [61] Souabni A, Cobaleda C, Schebesta M, et al. Pax5 promotes B lymphopoiesis and blocks T cell development by repressing Notch1[J]. Immunity, 2002, 17(6): 781-793.
- [62] Bruunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, et al. In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise[J]. Med Sci Sports Exerc, 1997, 29: 1176-1181.
- [63] 谢东北, 郝选明. 运动与免疫关系研究进展述评[J]. 体育学刊, 2009, 16(5): 100-103.
- [64] 刘承宜, 袁建琴, 陈少华. 科学训练、健康传播与奥运的平民化战略[J]. 体育学刊, 2007, 14(3): 33-36.
- [65] 刘承宜, 袁建琴, 付德荣, 等. 以赛带练的内稳态研究[J]. 体育学刊, 2008, 15(5): 81-84.

本刊启事

(1)本刊 2011 年改为双月刊, 逢单月 28 日出版, 页码 144 页。

(2)本刊已与中国教育阅读网等合作, 来稿一经本刊录用, 如作者无电子版方面的明确说明, 本刊即视为同意网上传播, 如不同意, 请在来稿显著位置注明。

体育学刊杂志社

2011 年 1 月 20 日