

马小彤, 研究员, 博士生导师, 实验血液学国家重点实验室PI。现任天津市细胞生物学学会理事会理事。主要研究方向为造血干细胞生物学及白血病发生机制, 通过对正常干细胞、白血病干细胞、造血微环境调控机制的研究, 深入阐释正常造血干细胞的维持、恶性转化过程以及造血微环境在其中所起的作用。作为课题负责人主持1项国家863计划, 8项国家自然科学基金, 3项天津市应用基础重点项目, 1项天津市自然科学基金, 1项中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目, 等等; 作为骨干参加2项国家重点研发计划。曾获2项省部级成果奖。发表论文90余篇, 其中多篇发表在*Blood*、*Cancer Research*、*Haematologica*、*Stem Cells*等高水平SCI杂志上。参编专著9本。

骨髓脂肪细胞对机体造血调控作用的研究进展

谢月樵 马小彤*

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020)

摘要 骨髓腔是造血发生的场所, 骨髓脂肪细胞(bone marrow adipocytes, BMAds)驻留在骨髓中, 构成了骨髓腔中最大的细胞群体并与造血细胞密切接触。BMAds与成骨细胞共同起源于骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)。骨髓脂肪对骨骼健康的重要性早已被认识, 但其在造血调节中的复杂作用直到最近才受到关注。不同的研究团队报道的骨髓脂肪对造血的作用常常相互矛盾。阐明骨髓脂肪在不同条件下和造血系统之间的相互作用以及其调节机制有利于进一步了解骨髓微环境与造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)之间的关系, 并可能为未来治疗造血相关疾病揭示新的靶点。该文将对BMAds在造血调控作用中的最新进展作一综述。

关键词 骨髓微环境; 脂肪细胞; 造血干细胞

The Regulatory Role of Bone Marrow Adipocytes in Hematopoiesis

XIE Yueqiao, MA Xiaotong*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract The bone marrow cavity is the place where hematopoiesis occurs. BMAds (bone marrow adipocytes) reside in the bone marrow and constitute the largest cell population in the bone marrow cavity closely contacting with hematopoietic cells. BMAds and osteoblasts originate from bone MSCs (marrow mesenchymal

收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-12-08

国家自然科学基金(批准号: 82070113)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909405, E-mail: maxt@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021 Accepted: December 8, 2021

The work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82070113)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909405, E-mail: maxt@ihcams.ac.cn

stem cells). The importance of bone marrow fat in bone health has long been recognized, but its complex role in regulating hematopoiesis has not attracted attention until recently. The effects of bone marrow fat on hematopoiesis reported by different research teams are often contradictory. Deciphering the regulatory mechanisms of bone marrow fat under different conditions in the hematopoietic system may be helpful to fully understand the complex bidirectional interactions between the bone marrow microenvironment and HSCs (hematopoietic stem cells). It may provide novel targets for hematological diseases in the future. This article will review the latest advances in the role of BMAds in hematopoiesis regulation.

Keywords bone marrow microenvironment; adipocytes; hematopoietic stem cells

骨髓脂肪组织(marrow adipose tissue, MAT)位于骨髓腔内,在25岁以上的健康成人中,占人体总脂肪量的10%以上^[1]。过去认为骨髓脂肪细胞(bone marrow adipocytes, BMAds)的作用仅仅是在骨量减少或造血受损时用于填充骨髓腔多余的空间,但越来越多的证据表明骨髓脂肪作为骨髓微环境的重要组成部分,可以通过细胞间的直接接触和分泌脂肪衍生因子参与骨形成与造血调控。本文综述了近几年有关骨髓脂肪与造血微环境、造血干/祖细胞、各系血细胞分化关系的最新研究进展。

1 脂肪细胞分类

脂肪细胞是机体的能量储存库,是一种高度活跃的细胞,因其结构和所处解剖位置的不同,脂肪细胞会表现出不同的病理生理特性。通常提到的脂肪细胞,主要分为三类:白色、棕色和米色脂肪细胞^[2]。成人体内的大部分脂肪组织属于白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)。WAT除了调节饥饿感、饱腹感、维持能量和葡萄糖水平恒定外,其最重要的功能是以甘油三酯的形式储存机体多余的能量,在能量需求增加或食物短缺时,释放脂肪酸为机体供能^[2]。棕色脂肪组织(brown adipocyte tissue, BAT)内富含线粒体,通过解偶联蛋白-1(uncoupling protein-1, UCP1)将氧化磷酸化与ATP合酶解偶联从而产热,称为非震颤产热。米色脂肪细胞的功能介于WAT和BAT之间,在寒冷或儿茶酚胺的刺激下可转化为WAT,也可通过上调UCP1促进产热^[2]。另外还有一种,粉红色脂肪是在怀孕和哺乳期间从WAT转分化而来的,颜色呈粉红色,具有支持乳汁分泌的功能^[3]。

2 骨髓脂肪细胞的特征

2.1 骨髓脂肪细胞的发育

BMAds由骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem

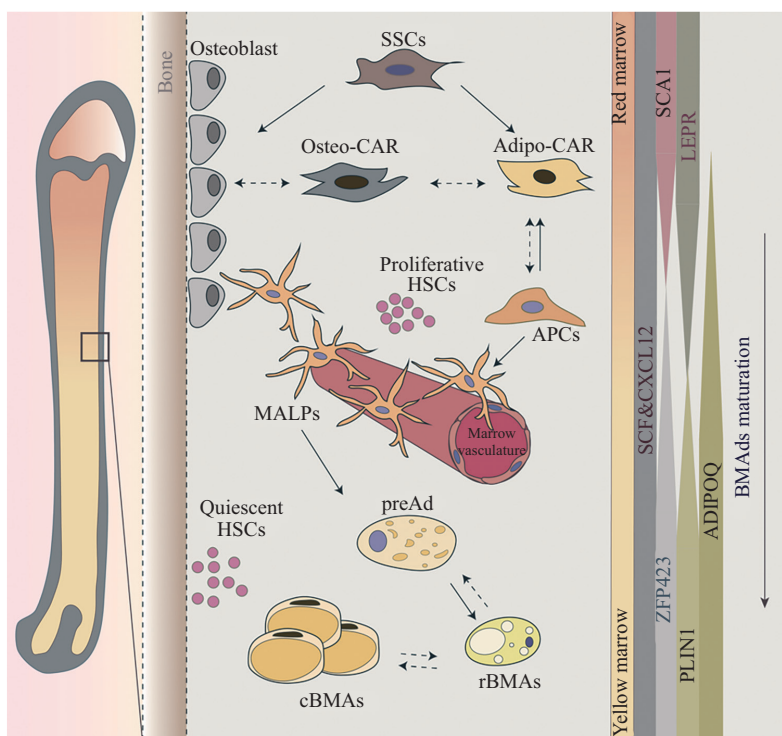
cells, MSCs)分化而来,个体年龄、性别、所处解剖位置都与骨髓脂肪的发育有关。出生时,骨髓腔里主要是有活跃造血功能的红骨髓, BMAds几乎不存在。在骨骼的生长和发育过程中,骨髓脂肪细胞有序地依次出现于末节指骨、附肢骨和中轴骨骼中,并随着年龄的增长呈向心性扩增^[4-5]。到25岁时,50%~70%的骨髓腔被脂肪占据^[6]。在衰老过程中,脊椎骨量减少并伴随BMAds持续增加。同年龄人群中,男性的骨髓脂肪高于女性,但这种差异会在女性绝经期后被逆转,这意味着骨髓中脂肪的增加至少部分受到激素的控制^[7]。通过三维电子显微镜,科研人员观察到,骨髓脂肪细胞具有代谢活跃细胞的特征,包括极化的脂质分布、致密的线粒体网络和内质网区域。能量代谢过程中,脂肪酸的吸收和释放主要集中在血管内皮表面、骨表面乃至整个造血微环境中^[8],在胫骨近端, BMAds与成熟髓系细胞相互作用,并与成红细胞密切接触,为BMAds和HSCs之间的相互作用提供空间基础^[8]。这在微观结构上直接证明,骨髓脂肪组织是骨髓中的活跃成分,而不是惰性的空间填充物。

BMAds沿基质细胞-BMAds轴分化而来^[9]。研究人员通过识别WAT和周细胞中表达的基因标记,在骨髓中确定了位于该分化轴上的骨骼干细胞(skeletal stem cells, SSCs)、富含CXCL12的网状(CXCL12-abundant reticular, CAR)细胞、脂肪祖细胞、骨髓脂肪系前体细胞(marrow adipose lineage precursor cells, MALPs)和前脂肪细胞(preAdipocyte, preAd)群^[10-16]。具体而言, BACCIN研究团队^[17-18]发现, SSCs位于骨髓基质细胞谱系层级的顶端,具有多系分化能力,可以分化为Osteo-CAR、Adipo-CAR、成骨细胞和成纤维细胞等, Adipo-CAR是血窦微环境的关键组成部分,是骨髓内成脂祖细胞(adipogenic progenitor cells, APCs)的前体^[19]。一旦Sca1⁺APCs进

入Zfp423⁺的preAd阶段, 这些细胞就不能再恢复到早期分化阶段^[15]。在Col2-Cre Rosa26(*lsl-tdTomato*)小鼠中, 发现TdTTomato⁺细胞具有骨髓中所有成纤维细胞集落形成单位活性, 其中部分细胞与之前描述的具有造血支持能力的CD45⁻/Ter119⁻/Sca1⁺/PDGFR α ⁺的多能基质祖细胞类似^[20]。通过对TdTTomato⁺细胞进行测序, 新定义了一群表达瘦素受体(leptin receptor, LepR)的MALPs大量地出现在周细胞的位置^[15,21]。MORRISON团队^[22]指出, *LepR*是间充质祖细胞(mesenchymal progenitor cells, MPCs)的标记基因, 因此LepR⁺/CAR细胞可以被认为是由MPCs和MALPs共同组成的, 并且MALPs占据大部分LepR⁺细胞^[21]。这引起了许多研究者的关注。据报道, MALPs首先出现在围产期骨髓中, 即脂肪细胞出现前2~3周。谱系追踪显示, MALPs是脂肪细胞前体, 是骨髓基质中唯一一种高度富集多种脂肪细胞标志物的细胞群, 包括*Cebpa*、*Pparg*、*Adipoq*以及*Lpl*^[15]等基因标记, MALPs可以单向分化为含有脂滴的preAd, 并开始表达*Plin1*(perilipin 1), 随后生成成熟的BMAds(图1)。

2.2 骨髓脂肪细胞的可塑性和异质性

脂肪细胞具有可塑性, 表现为可以在不同发育阶段或不同环境下具有WAT和其他类脂肪细胞的特征^[23], 例如脂肪细胞的脱分化和再分化。在怀孕和哺乳期间, 乳腺脂肪细胞可以脱分化为PDGFR α ⁺的preAd和成纤维样细胞, 断奶后其又重新分化为脂肪细胞^[24-25], 这个过程可以在多次受孕周期中反复出现。这揭示终末分化的脂肪细胞在生理环境中具有反复脱分化和再分化的潜力。骨髓脂肪也具有类似但不完全相同的特性。虽然骨髓脂肪在结构上与WAT相似, 但在运动或联合罗格列酮的过程中, BAT的标志物UCP1会在整个胫骨的脂肪组织内表达上调, 同时缩减骨髓脂肪组织的体积以及BMAds大小和数量^[26-27]。事实上, 有人因大体上观察到的解剖颜色建议将BMAds称为“黄色脂肪细胞”^[28]。但是, 由于骨髓内的脂肪细胞因解剖位置的不同会产生一定的差异, 若将局部解剖结果应用于整个MAT, 可能会导致误解。SCHELLER团队^[29]建议将骨髓脂肪细胞分为组成型骨髓脂肪细胞(constitutive BMAds, cBMAds)和调节型骨髓脂肪细胞(regulated BMAds,



虚线箭头表示需要进一步研究。

The dashed arrow indicates that further research is required.

图1 骨髓脂肪细胞发育过程(根据参考文献[9]修改)

Fig.1 The development of bone marrow adipocytes (modified from reference [9])

rBMAds)。cBMAds以较为致密的形式首先出现于胫骨远端和尾椎骨中, 体积相对较大, 生物活性更加“稳定”, 对外界环境和激素刺激的反应较弱, 与HSCs的静止相关。而rBMAds形成较晚, 体积小, 存在于胫骨近端、股骨远端和腰椎中, 它们对造血系统变化以及外界环境和激素刺激更为敏感^[29]。这说明至少在空间分布上BMAds是存在异质性的。运动可以减小MAT的体积, 而骨质疏松症、衰老^[30]、代谢性疾病如肥胖和糖尿病^[31]在内的常见疾病会使MAT增加, 有趣的是, 热量摄入受限^[32]或神经性厌食症^[33]也会使MAT增加, 但是在严重缺乏能量的晚期患者中, 又可观察到MAT的大量丢失^[34], 其可造成骨髓的凝胶样转化。总之, 骨髓脂肪的特点是具有动态可塑性和区域异质性。各种各样的影响因素妨碍了对骨髓脂肪的系统化研究, 造成了以往文献中的矛盾和争议。

3 骨髓脂肪细胞与造血干/祖细胞

骨髓造血发生在成骨细胞形成的骨髓腔内, 由存在于特定骨髓微环境内的HSCs维持。HSCs有两个基本特征: 自我更新和多向分化, 它们能分化成为所有成熟的血细胞^[35]。髓系祖细胞可以分化形成单核细胞、粒细胞、红细胞和血小板, 淋系祖细胞可以生成B细胞、T细胞和NK细胞。骨髓微环境由骨髓基质细胞、脉管系统、神经系统以及各种细胞因子构成^[36]。

骨髓基质细胞是骨髓微环境的重要组成部分, 由间充质干/祖细胞以及其后代组成, 它可以进一步分化为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞、肌细胞^[37], 和成纤维细胞^[38], 骨髓基质细胞还可参与神经系统的构成^[39]。

造血微环境内的各种细胞和信号分子可以参与HSCs的维持和调节。CXC基序配体12/CXC趋化因子受体4(CXC motif ligand 12 and CXC chemokine receptor 4, CXCL12/CXCR4)信号轴, 参与调节造血干/祖细胞的归巢, 对HSCs在骨髓内的定植至关重要^[40], CXCL12主要来源于血管周围基质细胞, 因此血管周围基质细胞又称富含CXCL12的网状细胞(CAR细胞)^[10]。因基因谱系表达的差异, CAR细胞又分为表达骨骼系基因(如*Sp7*、*Bflap*)的骨系CAR细胞(Osteo-CAR)和表达脂肪系基因(如*Adipoq*、*Lpl*)的脂肪系CAR细胞(Adipo-CAR)。单细胞转录组学

发现, CXCL12主要来源于位于血窦表面的Adipo-CAR^[41]。干细胞因子(stem cell factor, SCF), 又称c-Kit配体, 主要由CAR和血窦内皮细胞表达^[42], 可以维持表达c-Kit受体的HSCs^[43]。BMAds也是SCF的来源^[44]。

骨髓脂肪作为造血微环境的一部分, 通过分泌脂联素、瘦素、前列腺素、IL-6和其他脂肪衍生因子影响HSCs的自我更新和分化^[44-47]。脂联素是一种蛋白质激素, 参与调节葡萄糖水平和脂肪酸分解过程。人体内, 它由*ADIPOQ*基因编码, 并由脂肪组织产生^[48]。脂联素可以促进HSCs的自我更新并维持其处于未分化状态, 由AdipoR1介导的脂联素作用下的HSCs在小鼠被致死性照射后可以更有效地进行造血重建^[49]。瘦素是一种由脂肪细胞产生的16 kDa蛋白, 瘦素受体具有多种亚型。BMAds分泌大量的瘦素蛋白聚集于骨髓^[50-52], 独立或协同促进HSCs自我更新^[51-52]。脂肪分泌的前列腺素通过诱导凋亡对HSCs起抑制作用^[53]。IL-6则能促进HSCs分化^[46](图2)。

如前所述, 由Adipo-CAR分泌的CXCL12和BMAds产生的脂联素可以对HSCs产生支持作用并改善HSCs的造血重建能力。除此之外, 在*Ppar γ ^{Δ/Δ}* 和*A-ZIP^{9/+}*小鼠模型中, 脂肪细胞缺乏会导致造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)无法表达CXCR4, 从而影响造血, 模型小鼠出现髓外造血现象, 同时研究者还观察到髓系细胞和淋系细胞数量的改变^[54]。ZHOU等^[44]的研究发现, 在放、化疗处理情况下, 产生SCF的MSCs和内皮细胞被破坏, 取而代之, 由BMAds大量扩增并大量分泌的SCF成为维持HSCs数目和造血重建的关键因素。

但是, 在一篇广受关注的论文中, BMAds被认为是造血的负性调控因素。NAVEIRAS等^[55]发现因富含脂肪细胞, 小鼠尾椎的HSCs和HPCs的比例降低。利用成脂受损小鼠(*A-ZIP/F1*小鼠)或通过药物作用得到的“低脂”小鼠模型进行实验, 对它们给予辐照后再进行造血干细胞移植, 发现“低脂”有利于小鼠的移植后重建。这一发现很快得到了进一步证实, 通过PPAR γ 受体抑制剂双酚A二缩水甘油醚(bisphenol A diglycidyl ether, BADGE)^[56]或辛伐他汀^[57]抑制脂肪生成, 化疗后的小鼠造血恢复速度加快。在糖尿病患者中, MCP-1是骨髓基质细胞向BMAds分化过程中的促调节因子, 促使骨髓基质细胞分化为BMAds, 导致患者骨髓中脂肪细胞堆积并引起

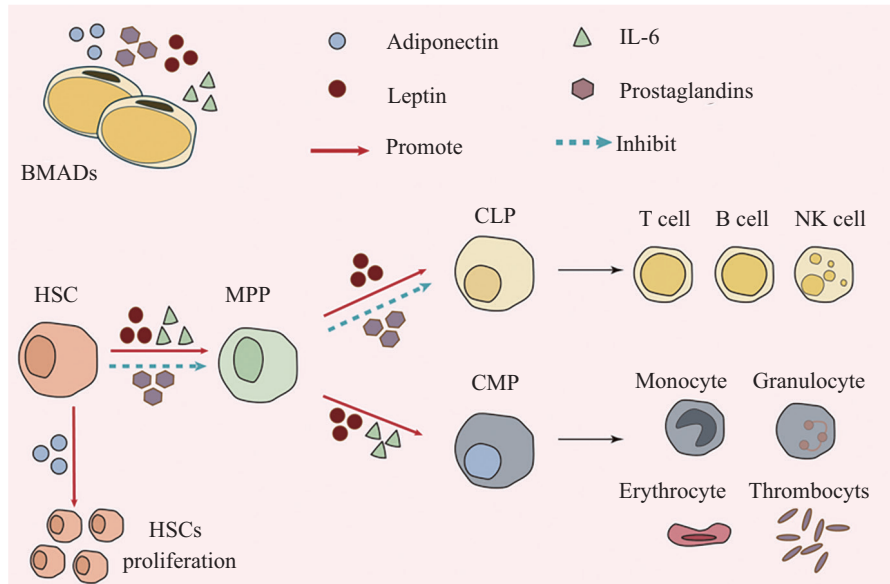


图2 脂肪衍生因子作用于HSCs(根据参考文献[47]修改)

Fig.2 Fat-derived factors act on HSCs (modified from reference [47])

骨髓中LT-HSC的数量减少^[58]。由BMADs和CD45⁻CD31⁻Ter119⁻Sca1⁺CD24⁻PDGFR β ⁺的脂肪祖细胞分泌的纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),在正常或饮食诱导的肥胖小鼠体内可抑制移植后的造血重建^[59],衰老和肥胖导致的骨髓脂肪增加也会损害小鼠的造血功能^[14]。这些数据表明,骨髓脂肪会抑制造血。

然而有趣的是,研究者们发现,虽然尾椎中因为脂肪的堆积导致HSCs数量较少,但却可以让HSCs处于一种相对静息的状态,若暴露于合适的环境,它们会比其他部位的HSCs拥有更高的自我更新能力和移植成功率^[55,60]。ZHOU等^[44]发现,在*A-ZIP/FI*小鼠长骨和尾椎中的脂肪对造血具有相反方向的调控。在应激状态下,小鼠长骨的BMADs可以通过分泌SCF对造血恢复起到关键性的支持作用,而在原本存在较多BMADs的尾椎中,BMADs的存在对正常或应激状态下的HSCs都有负面影响,尾椎中的脂肪对血管生成也具有抑制作用。鉴于MALP与骨髓血管之间的密切联系^[15],长骨和尾椎中的脂肪对造血作用的差异或许与不同位置的骨髓内所含的MALP的数量以及在不同环境下MALP向成熟BMADs分化的程度不同有关。基于上述报道,关于骨髓脂肪对造血干/祖细胞的作用,不同学者的观点存在争议。可以肯定的是,BMADs对造血干/祖细胞的调控是重要且复杂多样的,是所处状态、所在位

置、分化状态、分泌的多种脂肪衍生因子等综合作用的结果。

4 骨髓脂肪细胞与造血分化

年龄的增加和高脂饮食会使骨髓脂肪逐渐累积^[61-62],B淋巴细胞的发育和成熟在这一过程中会受到多个方面的影响^[63],这表明骨髓脂肪可能与HSCs的谱系分化相关。有实验证明,BMADs通过体外分泌脂肪细胞衍生的可溶性因子,在淋系祖细胞分化为淋巴细胞前体阶段抑制B淋巴细胞生成,同时促进HSCs分化向髓系偏移^[64]。幼兔骨髓脂肪分泌的脂联素即可通过诱导前列腺素合成,对早期淋巴祖细胞生成产生负面影响^[65]。通过将小鼠全骨髓细胞与OP9基质细胞共培养,研究人员发现,BMADs可以通过诱导CD11b⁺Gr-1⁺髓样细胞生成IL-1 β ,抑制CD4⁺的T淋巴细胞增殖,因此这种髓样细胞又被称为髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)^[66]。同时炎症因子S100A9表达量会随着骨髓中脂肪细胞的累积而增加,从而抑制B淋巴细胞生成^[67]。利用*A-ZIP/FI*小鼠模型,研究人员发现从小鼠骨髓中去除脂肪细胞不仅促进造血,还有利于B淋巴细胞的生成^[60]。对有毒物质三丁基锡(tributyltin, TBT)的研究表明,TBT可诱导骨髓脂肪增加,并激活骨髓中的PPAR γ ,引起外周血B淋巴细胞数量减少^[68]。噻唑烷二酮类药物如曲格列酮以及酪氨酸类似物

GW7845通过上调NF- κ B激活PPAR γ 并诱导前B细胞凋亡^[69]。同样地, BMAd对老年人骨髓中B淋巴细胞增殖的早期阶段也有负向影响^[64]。骨髓脂肪还诱导骨髓基质细胞分泌粒细胞集落刺激因子、单核细胞集落刺激因子负调控淋系细胞生成, 促进HSCs的髓系分化^[66]。

然而另一种脂肪细胞衍生因子瘦素, 对淋系和髓系细胞的生成有着不同的作用^[70]。利用缺乏瘦素的肥胖小鼠, 研究人员观察到瘦素可以促进淋巴细胞谱系的分化和增殖, 也有助于髓系细胞的生成^[70]。同时, 在LepR表达受损的糖尿病小鼠模型(*db/db*)中, 外周血B细胞和表达CD4的T细胞数量显著降低^[71-72]。此外, 骨髓脂肪可以与造血细胞直接接触, 通过神经肽-1诱导G-CSF下调从而损害粒细胞的生成^[73]。骨髓中的preAd在纤维细胞阶段似乎有助于粒细胞生成, 而在造血过程中当它们转化为脂肪细胞时该功能将逐渐丧失^[74]。在探究罗格列酮的骨髓副作用时发现, 罗格列酮可以诱导骨髓脂肪生成, 随后抑制应激后HSCs的髓系分化, PPAR γ 的受体拮抗剂能够部分逆转这种作用。因此, 到目前为止, 骨髓脂肪在髓系、淋系细胞生成中的作用复杂且存在争议, 可能是由多种作用机制介导的。

5 骨髓脂肪细胞对红系生成的影响

早在1978年, 就有研究者提出, 长期使用苯胍会诱发溶血, 刺激红细胞生成, 与此同时BMAd的脂解也会增加^[75]。这首次表明骨髓脂肪与红细胞生成有关, 并且可能参与支持造血功能的代谢过程。ROBLES等^[8]用三维电子显微镜观察啮齿动物的骨髓, 发现BMAd与成红细胞岛的核心巨噬细胞相互接触, 这为BMAd对红细胞生成的调节提供了空间基础。红细胞在成红细胞岛内发育和成熟^[76], 未成熟血岛通常远离骨髓血窦, 并在红细胞趋向成熟时向血窦迁移, 这一过程需要能量^[77]。另有研究发现, 在苯胍诱导的贫血和严重失血后的反应性红细胞生成过程中, BMAd的体积会迅速减小^[75,78], 提示BMAd可能将能量输送到远离血窦的未成熟的成红细胞岛, 从而支持红细胞向血窦移动并逐渐成熟。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)具有强效的促使红细胞成熟的功能, 除造血细胞外, 脂肪细胞也可以表达促红细胞生成素受体^[79]。用EPO刺激高脂饮食的小鼠, 发现在血细胞比容升高过程中, BMAd

生成受到抑制, 而全身其他部位脂肪量不受影响^[80]。这表明与内脏和皮下脂肪细胞相比, BMAd对EPO的反应更强。以上研究都提示, 骨髓脂肪与红细胞生成之间有着密切联系。然而, 未来仍需要更多的研究来确定参与调控以上两者之间关系的具体信号通路。

6 结语与展望

总之, 骨髓脂肪细胞是造血微环境的积极参与者, 通过分泌特定因子(如CXCL12、SCF、PAI-1、MCP-1和NLRP3)对造血发挥调控作用, 影响造血干细胞的维持、重建和下游造血祖细胞的分化^[10,14,43-44,58,67]。本文所提到的有些相互矛盾的研究结果, 部分可归因于目前所用的*cre*敲除鼠系统是同时针对包括MALP和成熟BMAd在内的多种脂肪细胞亚群的。可以肯定的是, 不同亚群的骨髓脂肪细胞在功能上是具有异质性的, 并且这种异质性高度依赖于脂肪细胞在造血微环境中的定位(骨内膜、血窦、血管周围)、所处环境(稳态及应激造血)以及不同亚群分化阶段(脂肪祖细胞、前脂肪细胞、成熟脂肪细胞), 因此构建一个新的脂肪细胞亚群特异性敲除系统对于今后研究骨髓脂肪细胞功能是十分必要的。

深入研究骨髓脂肪细胞的异质性以及梳理每个亚群在造血中的作用有助于阐明骨髓脂肪与造血之间的复杂关系, 并揭示骨髓微环境和血液疾病之间的关系。

参考文献 (References)

- [1] HARDAWAY A L, HERROON M K, RAJAGURUBANDARA E, et al. Marrow adipocyte-derived CXCL1 and CXCL2 contribute to osteolysis in metastatic prostate cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(4): 353-68.
- [2] HARDOUIN P, RHARASS T, LUCAS S. Bone marrow adipose tissue: to be or not to be a typical adipose tissue [J]. *Front Endocrinol*, 2016, 7: 85.
- [3] CINTI S. Adipose organ development and remodeling [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(4): 1357-431.
- [4] BLEBEA J S, HOUSENI M, TORIGIAN D A, et al. Structural and functional imaging of normal bone marrow and evaluation of its age-related changes [J]. *Semin Nucl Med*, 2007, 37(3): 185-94.
- [5] SCHELLER E L, ROSEN C J. What's the matter with MAT? Marrow adipose tissue, metabolism, and skeletal health [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1311(1): 14-30.
- [6] VELDHUIS-VLUG A G, ROSEN C J. Clinical implications of bone marrow adiposity [J]. *J Intern Med*, 2018, 283(2): 121-39.
- [7] GRIFFITH J F, YEUNG D K, MA H T, et al. Bone marrow fat

- content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36(1): 225-30.
- [8] ROBLES H, PARK S, JOENS M S, et al. Characterization of the bone marrow adipocyte niche with three-dimensional electron microscopy [J]. *Bone*, 2019, 118: 89-98.
- [9] TRATWAL J, ROJAS-SUTTERLIN S, BATACLAN C, et al. Bone marrow adiposity and the hematopoietic niche: a historical perspective of reciprocity, heterogeneity, and lineage commitment [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(4): 101564.
- [10] SUGIYAMA T, KOHARA H, NODA M, et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches [J]. *Immunity*, 2006, 25(6): 977-88.
- [11] OMATSU Y, SUGIYAMA T, KOHARA H, et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche [J]. *Immunity*, 2010, 33(3): 387-99.
- [12] NAGASAWA T, OMATSU Y, SUGIYAMA T. Control of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal niche: the role of reticular cells [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(7): 315-20.
- [13] SUGIYAMA T, NAGASAWA T. Bone marrow niches for hematopoietic stem cells and immune cells [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(3): 201-6.
- [14] AMBROSI T H, SCIALDONE A, GRAJA A, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(6): 771-84,e6.
- [15] ZHONG L, YAO L, TOWER R J, et al. Single cell transcriptomics identifies a unique adipose lineage cell population that regulates bone marrow environment [J]. *eLife*, 2020, 9: e54695.
- [16] CHAN C K F, GULATI G S, SINHA R, et al. Identification of the human skeletal stem cell [J]. *Cell*, 2018, 175(1): 43-56,e21.
- [17] CHAN C K F, SEO E Y, CHEN J Y, et al. Identification and specification of the mouse skeletal stem cell [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 285-98.
- [18] WORTHLEY D L, CHURCHILL M, COMPTON J T, et al. Gremlin 1 identifies a skeletal stem cell with bone, cartilage, and reticular stromal potential [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 269-84.
- [19] BACCIN C, AL-SABAH J, VELTEN L, et al. Combined single-cell and spatial transcriptomics reveal the molecular, cellular and spatial bone marrow niche organization [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(1): 38-48.
- [20] MORIKAWA S, MABUCHI Y, KUBOTA Y, et al. Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(11): 2483-96.
- [21] ZHONG L, YAO L, SEALE P, et al. Marrow adipogenic lineage precursor: A new cellular component of marrow adipose tissue [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(4): 101518.
- [22] ZHOU B O, YUE R, MURPHY M M, et al. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(2): 154-68.
- [23] WU J, BOSTRÖM P, SPARKS L M, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human [J]. *Cell*, 2012, 150(2): 366-76.
- [24] WANG Q A, SONG A, CHEN W, et al. Reversible de-differentiation of mature white adipocytes into preadipocyte-like precursors during lactation [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(2): 282-8,e3.
- [25] ZWICK R K, RUDOLPH M C, SHOOK B A, et al. Adipocyte hypertrophy and lipid dynamics underlie mammary gland remodeling after lactation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3592.
- [26] STYNER M, PAGNOTTI G M, GALIOR K, et al. Exercise regulation of marrow fat in the setting of PPAR γ agonist treatment in female C57BL/6 mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(8): 2753-61.
- [27] STYNER M, PAGNOTTI G M, MCGRATH C, et al. Exercise decreases marrow adipose tissue through β -oxidation in obese running mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(8): 1692-702.
- [28] ATTANÉ C, ESTÈVE D, CHAOUI K, et al. Yellow adipocytes comprise a new adipocyte sub-type present in human bone marrow [J]. *bioRxiv*, 2019, 2019: 641886.
- [29] SCHELLER E L, DOUCETTE C R, LEARMAN B S, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7808.
- [30] JUSTESEN J, STENDERUP K, EBBESEN E N, et al. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis [J]. *Biogerontology*, 2001, 2(3): 165-71.
- [31] NAPOLI N, CHANDRAN M, PIERROZ D D, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 208-19.
- [32] CAWTHORN W P, SCHELLER E L, PARLEE S D, et al. Expansion of bone marrow adipose tissue during caloric restriction is associated with increased circulating glucocorticoids and not with hypoleptinemia [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(2): 508-21.
- [33] BREDELLA M A, FAZELI P K, MILLER K K, et al. Increased bone marrow fat in anorexia nervosa [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6): 2129-36.
- [34] GHALI O, AL RASSY N, HARDOUIN P, et al. Increased bone marrow adiposity in a context of energy deficit: the tip of the iceberg [J]? *Front Endocrinol*, 2016, 7: 125.
- [35] SEITA J, WEISSMAN I L. Hematopoietic stem cell: Self-renewal versus differentiation [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2010, 2(6): 640-53.
- [36] LASSAILLY F, FOSTER K, LOPEZ-ONIEVA L, et al. Multimodal imaging reveals structural and functional heterogeneity in different bone marrow compartments: functional implications on hematopoietic stem cells [J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1730-40.
- [37] CHEN Q, SHOU P, ZHENG C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts [J]? *Cell Death Differ*, 2016, 23(7): 1128-39.
- [38] XU R, TASKIN M B, RUBERT M, et al. HiPS-MSCs differentiation towards fibroblasts on a 3D ECM mimicking scaffold [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8480.
- [39] AGARWALA S, TAMPLIN O J. Neural crossroads in the hematopoietic stem cell niche [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(12): 987-98.
- [40] JANSSENS R, STRUYF S, PROOST P. The unique structural and functional features of CXCL12 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 299-311.
- [41] BACCIN C, AL-SABAH J, VELTEN L, et al. Combined single-cell and spatial transcriptomics reveal the molecular, cellular and

- spatial bone marrow niche organization [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(1): 38-48.
- [42] KIM J Y, CHOI J S, SONG S H, et al. Stem cell factor is a potent endothelial permeability factor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(7): 1459-67.
- [43] DING L, SAUNDERS T L, ENIKOLOPOV G, et al. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 457-62.
- [44] ZHOU B O, YU H, YUE R, et al. Bone marrow adipocytes promote the regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(8): 891-903.
- [45] DIAS C C, NOGUEIRA-PEDRO A, TOKUYAMA P Y, et al. A synthetic fragment of leptin increase hematopoietic stem cell population and improve its engraftment ability [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(7): 1334-40.
- [46] POLONI A, MAURIZI G, SERRANI F, et al. Molecular and functional characterization of human bone marrow adipocytes [J]. *Exp Hematol*, 2013, 41(6): 558-66.e2.
- [47] WANG H, LENG Y, GONG Y. Bone marrow fat and hematopoiesis [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 694.
- [48] MAEDA K. Reprint of "cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (diseost abundant gene transcript 1)" [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(3): 556-9.
- [49] DIMASCIO L, VOERMANS C, UQOEZWA M, et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor [J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3511-20.
- [50] LAHARRAGUE P, LARROUY D, FONTANILLES A M, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture [J]. *FASEB J*, 1998, 12(9): 747-52.
- [51] TARTAGLIA L A. The leptin receptor [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(10): 6093-6.
- [52] TARTAGLIA L A, DEMBSKI M, WENG X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R [J]. *Cell*, 1995, 83(7): 1263-71.
- [53] SHIMOZATO T, KINCADE P W. Prostaglandin E2 and stem cell factor can deliver opposing signals to B lymphocyte precursors [J]. *Cell Immunol*, 1999, 198(1): 21-9.
- [54] WILSON A, FU H, SCHIFFRIN M, et al. Lack of adipocytes alters hematopoiesis in lipodystrophic mice [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2573.
- [55] NAVEIRAS O, NARDI V, WENZEL P L, et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment [J]. *Nature*, 2009, 460(7252): 259-63.
- [56] ZHU R J, WU M Q, LI Z J, et al. Hematopoietic recovery following chemotherapy is improved by BADGE-induced inhibition of adipogenesis [J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(1): 58-72.
- [57] BAJAJ M S, GHODE S S, KULKARNI R S, et al. Simvastatin improves hematopoietic stem cell engraftment by preventing irradiation-induced marrow adipogenesis and radio-protecting the niche cells [J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 323-7.
- [58] FERLAND-MCCOLLOUGH D, MASELLI D, SPINETTI G, et al. MCP-1 feedback loop between adipocytes and mesenchymal stromal cells causes fat accumulation and contributes to hematopoietic stem cell rarefaction in the bone marrow of patients with diabetes [J]. *Diabetes*, 2018, 67(7): 1380-94.
- [59] HARADA K, YAHATA T, ONIZUKA M, et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 is a negative regulator of hematopoietic regeneration in the adipocyte-rich bone marrow microenvironment [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2021, 557: 180-6.
- [60] LU W, WANG W, WANG S, et al. Rosiglitazone promotes bone marrow adipogenesis to impair myelopoiesis under stress [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149543.
- [61] TAKESHITA S, FUMOTO T, NAOE Y, et al. Age-related marrow adipogenesis is linked to increased expression of RANKL [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(24): 16699-710.
- [62] ADLER B J, GREEN D E, PAGNOTTI G M, et al. High fat diet rapidly suppresses B lymphopoiesis by disrupting the supportive capacity of the bone marrow niche [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90639.
- [63] FRASCA D, BLOMBERG B B. Obesity accelerates age defects in mouse and human B cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2060.
- [64] BILWANI F A, KNIGHT K L. Adipocyte-derived soluble factor(s) inhibits early stages of B lymphopoiesis [J]. *J Immunol*, 2012, 189(9): 4379-86.
- [65] YOKOTA T, MEKA C S R, KOURO T, et al. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells [J]. *J Immunol*, 2003, 171(10): 5091-9.
- [66] KENNEDY D E, KNIGHT K L. Inhibition of B lymphopoiesis by adipocytes and IL-1-producing myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2015, 195(6): 2666-74.
- [67] KENNEDY D E, KNIGHT K L. Inflammatory changes in bone marrow microenvironment associated with declining b lymphopoiesis [J]. *J Immunol*, 2017, 198(9): 3471-9.
- [68] BAKER A H, WU T H, BOLT A M, et al. Tributyltin alters the bone marrow microenvironment and suppresses B cell development [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 158(1): 63-75.
- [69] SCHLEZINGER J J, JENSEN B A, MANN K K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated NF- κ B activation and apoptosis in pre-B cells [J]. *J Immunol*, 2002, 169(12): 6831-41.
- [70] CLAYCOMBE K, KING L E, FRAKER P J. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2017-21.
- [71] BENNETT B D, SOLAR G P, YUAN J Q, et al. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis [J]. *Curr Biol*, 1996, 6(9): 1170-80.
- [72] CLAYCOMBE K, KING L E, FRAKER P J. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2017-21.
- [73] BELAID-CHOUCAIR Z, LEPELLETIER Y, PONCIN G, et al. Human bone marrow adipocytes block granulopoiesis through neuropilin-1-induced granulocyte colony-stimulating factor inhibition [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(6): 1556-64.
- [74] NAKAMURA M, HARIGAYA K, WATANABE Y. Correlation between production of colony-stimulating activity (CSA) and adipose conversion in a murine marrow-derived preadipocyte line (H-1/A) [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1985, 179(3): 283-7.
- [75] BATHIJA A, DAVIS S, TRUBOWITZ S. Marrow adipose tissue: Response to erythropoiesis [J]. *Am J Hematol*, 1978, 5(4): 315-21.
- [76] VICARI P, DE CARVALHO QUEIROZ V. Erythroblastic islands

- [J]. *Am J Hematol*, 2021, doi: 10.1002/ajh.26425.
- [77] YOKOYAMA T, ETOH T, KITAGAWA H, et al. Migration of erythroblastic islands toward the sinusoid as erythroid maturation proceeds in rat bone marrow [J]. *J Vet Med Sci*, 2003, 65(4): 449-52.
- [78] TAVASSOLI M. Marrow adipose cells. Histochemical identification of labile and stable components [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1976, 100(1): 16-8.
- [79] SURESH S, ALVAREZ J C, DEY S, et al. Erythropoietin-induced changes in bone and bone marrow in mouse models of diet-induced obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1657.
- [80] SURESH S, CABAN A J, NOGUCHI C T. Erythropoietin eliminates increased bone marrow adiposity and alters bone features in obese mice [J]. *Blood*, 2017, 130: 3778.