

· 中青年学者论坛 ·



万伟 海军军医大学第一附属医院风湿免疫科副主任，副主任医师。研究方向为自身免疫炎症性关节炎的发病机制与骨质疏松。担任亚太医学生物免疫学会风湿免疫学分会常务委员，亚太风湿病学学会联盟（APLAR）青年委员，上海市医学会风湿病学分会委员、骨质疏松专科分会青年委员，上海市医师协会风湿免疫科医师分会委员，上海市风湿病联盟分中心秘书，上海市中西医结合学会风湿专业委员会骨关节炎学组委员、痛风学组委员。主持或参与国家自然科学基金、上海市科学技术委员会重大课题、中华医学会风湿病学分会燎原计划、上海市卫生健康委员会临床研究青年专项、海军院校建设重点项目等10余项课题研究。作为第一作者或通信作者发表学术论文20余篇，其中6篇发表于BMJ等高水平期刊；发表科普论文3篇。先后获抗疫“优秀医务工作者”、海军军医大学优秀教学成果奖、风湿病学术年会优秀论文一等奖等多项奖励，荣立个人三等功。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240470

免疫骨质疏松学：免疫系统与骨质疏松的对话

郁思哲^{1△}，王国威^{1△}，赵东宝²，万伟^{2*}

1. 海军军医大学（第二军医大学）基础医学院，上海 200433
2. 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院风湿免疫科，上海 200433

【摘要】 骨骼系统和免疫系统是维持人体生命的两大重要系统。骨质疏松症是骨组织发生的复杂病理变化，而免疫系统紊乱通过各种机制影响成骨细胞和破骨细胞的增殖、分化，是骨质疏松症的病因之一。固有免疫、适应性免疫和免疫细胞因子等通过调控成骨细胞和破骨细胞的信号通路，在骨吸收和骨重建过程中发挥着至关重要的作用。骨质疏松症与免疫系统之间存在密不可分的联系，由此衍生出免疫骨质疏松学。本文对免疫骨质疏松学相关研究进展进行综述，旨在对骨质疏松症的免疫治疗提供参考。

【关键词】 免疫骨质疏松学；骨质疏松；免疫系统；细胞因子

【引用本文】 郁思哲，王国威，赵东宝，等. 免疫骨质疏松学：免疫系统与骨质疏松的对话[J]. 海军军医大学学报，2025，46（4）：427-434. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240470.

Immunoporosis: dialogue between immune system and osteoporosis

YU Sizhe^{1△}，WANG Guowei^{1△}，ZHAO Dongbao²，WAN Wei^{2*}

1. College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

【Abstract】 Skeletal system and immune system are 2 important systems for maintaining human life. Osteoporosis is a complex pathological change of bone tissue. Immune system disorders have become the cause of osteoporosis through affecting the proliferation and differentiation of osteoblasts and osteoclasts. Innate immunity, adaptive immunity, and cytokines

【收稿日期】 2024-07-02

【接受日期】 2024-09-25

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(82171754, 81971484), 上海市重点实验室首批开放课题面上培育项目(2025SZ03), 海军军医大学校级基础医学研究课题面上孵化项目(2023MS024). Supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (82171754, 81971484), General Cultivation Project of The First Batch of Open Program of Shanghai Key Laboratory (2025SZ03), and General Incubation Foundation for Basic Medical Research of Naval Medical University (2023MS024).

【作者简介】 郁思哲, 博士生. E-mail: yszacesh@smmu.edu.cn; 王国威, 博士生. E-mail: gwwang@smmu.edu.cn

[△]共同第一作者 (Co-first authors)

^{*}通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161557, E-mail: njmu_wanwei@163.com

play crucial roles in bone resorption and remodeling by regulating the signaling pathways of osteoblasts and osteoclasts. Therefore, immunoporosis has emerged for studying the inseparable relationship between osteoporosis and immune system. This article reviews the research progresses on immunoporosis, aiming to provide references for immunotherapy of osteoporosis.

[Key words] immunoporosis; osteoporosis; immune system; cytokines

[Citation] YU S, WANG G, ZHAO D, et al. Immunoporosis: dialogue between immune system and osteoporosis[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(4): 427-434. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240470.

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量低下、骨微结构破坏导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病, 其发病率随着年龄的增长及基础疾病的发展逐渐增高^[1]。骨骼是一个活跃的组织, 在个体中不断更新和重建, 正常生理环境下骨形成与骨吸收保持平衡, 共同维持着骨骼系统的稳态。OP 实际上是由于骨形成与骨吸收呈负平衡导致骨重建失衡、骨量丢失、骨密度和骨质量下降、骨微结构破坏, 从而造成骨脆性增加、容易发生骨折的全身性骨病。固有免疫、适应性免疫和免疫细胞因子等通过调控成骨细胞和破骨细胞的信号通路, 在骨吸收和骨重建过程中起着至关重要的作用。由于 OP 与免疫系统之间存在着密不可分的联系, 2018 年 Srivastava 等^[2]提出了免疫骨质疏松学 (以下简称免疫骨松学) 这一概念。免疫骨松学是现代医学中一个新兴的跨领域学科, 其相关的分子机制有待进一步研究。本文总结了免疫系统和 OP 之间如何相互影响, 强调了两大系统的双向交流, 为理解免疫骨松学这一概念及 OP 的免疫治疗提供参考。

1 OP 的临床分型与发病机制

OP 由 Pomeroy 在 1885 年首次提出。2001 年美国国立卫生研究院将 OP 定义为骨强度下降导致骨折危险性升高的一种骨骼疾病^[3]。临床上 OP 定义为骨密度 (bone mineral density) T 值 ≤ -2.5 ^[4]。OP 是最常见的慢性代谢性骨病。据估计, 全世界 50 岁以上人群中, 1/3 的女性和 1/5 的男性一生中会经历骨质疏松性骨折; 每年有超过 890 万例骨折是由 OP 引起的, 而且这些患者骨折后 1 年内死亡率高达 20%^[5]。按照发病原因, OP 分为原发性 OP 和继发性 OP, 原发性 OP 包括绝经后 OP (I 型)、老年性 OP (II 型) 和特发性 OP, 继发性 OP 则是由其他疾病或因素引起的 OP。绝经后女性雌激素分泌减少, 而雌激素水平降低会使破

骨细胞的数量增加、凋亡减少、寿命延长, 骨吸收功能增强, 易导致 OP^[6]。绝经后 OP 还与过度氧化应激反应、雌激素受体表达和功能下降、机械力学刺激减弱及 Piezo 蛋白表达下降有关^[7]。老年性 OP 则与年龄增长、雌激素缺乏 (女性)、维生素 D 缺乏及核因子 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 nuclear factor κ B, RANK) / 护骨因子 (osteoprotegerin, OPG) 信号通路^[8]等有关。

2 免疫骨松学研究进展

免疫骨松学是一个新的混合型概念, 它囊括了免疫学和 OP 相交联的部分^[2,9]。免疫系统参与骨骼的更新, 在维持骨稳态中发挥重要作用。当免疫系统失衡引起炎症刺激时, 各种免疫细胞和免疫因子共同作用可使破骨细胞的活性大于成骨细胞, 导致骨形成与骨吸收失衡, 引起骨密度和骨质量下降、骨微结构破坏、骨脆性增加, 即发生 OP, 这就是免疫骨松学建立的依据。

2.1 免疫系统相关的骨重建信号通路 在免疫系统和骨骼系统交互过程中, 存在一系列分子机制促进或抑制骨重建过程。目前研究较多的骨代谢信号通路主要包括 3 条, 分别是 RANKL/RANK 通路、Wnt 通路和 JAK/STAT 通路。

RANKL/RANK 信号通路与破骨细胞增殖、分化密切相关, 是骨质破坏机制中不可忽视的一环。RANKL/RANK/OPG 通路在破骨细胞成熟、骨构建和骨重建中具有重要作用^[10]。在生理条件下, 成骨细胞产生的 RANKL 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合, 导致衔接蛋白肿瘤坏死因子受体相关因子 (tumor necrosis factor receptor associated factor, TRAF) 和 Casitas B 谱系淋巴瘤原癌基因蛋白 (Casitas B-lineage lymphoma, Cbl) 募集。Cbl 与 c-Src、Akt 和 PI3K 激活有关。TRAF6 的募

集可诱导激活3种MAPK信号通路的信号蛋白,包括ERK、p38和JAK。这些途径激活确保了破骨细胞前体细胞的分化。同时,TRAF6可导致NF- κ B激活并易位至细胞核,促进c-Fos表达,而c-Fos与活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1)相互作用可触发破骨基因的转录,从而促进破骨细胞的增殖和分化。OPG通过与RANKL结合来抑制该过程的启动^[11-12]。但目前关于RANL/RANK途径失活机制的研究很少。

Wnt是一种分泌型糖蛋白,参与个体发育、形态发生、致癌和干细胞维持等各种生物现象。Wnt信号通路包括经典通路和非经典通路,经典通路称为Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)通路,非经典通路包括Wnt/ Ca^{2+} 依赖性通路和Wnt/平面细胞极性通路^[13]。Wnt/ β -联蛋白信号通路在维持骨组织平衡过程中发挥至关重要的作用。Wnt配体可通过与低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6和卷曲蛋白形成的受体复合物结合来激活Wnt/ β -联蛋白信号通路,这种激活导致低磷酸化的 β -联蛋白易位到细胞核,并调控相关基因的表达。Wnt/ β -联蛋白通路能够增强骨涎蛋白、骨钙蛋白和骨桥蛋白等骨形成相关蛋白的表达,深入参与调节骨骼发育和骨重建,在成骨细胞分化、增殖和成熟中起着至关重要的作用^[13-14]。Dickkopf-1是一种表征良好的Wnt抑制因子,研究表明Dickkopf-1抗体治疗能够显著增加骨形成和骨密度,可能是骨丢失疾病的有效治疗手段^[15]。

JAK/STAT信号通路作为免疫细胞通路被广泛研究^[16]。细胞因子与其受体的结合诱导JAK激活,JAK磷酸化STAT元件,形成STAT二聚体。STAT二聚体迁移至细胞核,通过与靶基因结合修饰DNA的转录。JAK/STAT通路的激活受到信号转导抑制因子、蛋白酪氨酸磷酸酶和活化STAT蛋白抑制剂的负调控。JAK/STAT通路参与骨稳态,在包括成骨细胞和破骨细胞在内的一些细胞的增殖和分化中起着重要作用。目前发现STAT家族有7个成员,分别为STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B和STAT6。与其他STAT成员相比,STAT3对骨稳态的影响更深远。受活化STAT3调控的基因包括抗凋亡和增殖相关基因,如*Bcl-xL*、*Bcl-2*、*Fas*、细胞周期蛋白D1、存活素和*c-Myc*等。成骨细胞中STAT3选择性失活后骨形成受到抑制,而STAT3突变能够增加破骨细胞数量、促进骨吸收^[17-19]。

2.2 免疫细胞相关的分子机制 在适应性免疫系统中,T细胞可产生不同的细胞因子调节骨代谢。研究指出,T细胞能够促进Wnt信号通路的激活,对成骨细胞转化发挥重要作用^[20]。活化T细胞可产生RANKL,与破骨细胞表面的RANK结合后促进破骨细胞的分化和骨吸收活性^[21]。辅助性T细胞(helper T cell, Th)1主要分泌干扰素 γ 、TNF- α 、IL-2等,这些细胞因子能促进Th1进一步增殖,从而发挥细胞免疫效应。Th2分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13等细胞因子,它们能促进Th2增殖、辅助性B细胞活化,同时抑制Th1增殖,发挥体液免疫作用。Th1和Th2分泌的标志性细胞因子干扰素 γ 和IL-4均能阻断RANKL信号,抑制破骨细胞形成^[22]。Th17分泌IL-17、IL-21、IL-22、IL-26、TNF- α 等多种细胞因子,已经被证实在OP中起主导作用^[23]。调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)包括CD4⁺Treg和CD8⁺Treg。CD4⁺Treg主要通过以下2种机制抑制破骨细胞的形成:

(1)细胞与细胞的直接接触;(2)不依赖于接触的机制,包括产生各种特征细胞因子^[24]。研究表明,破骨细胞可诱导FoxP3⁺CD8⁺Treg分泌细胞因子,抑制破骨细胞的形成和骨吸收活性;FoxP3⁺CD8⁺Treg不影响破骨细胞存活,但通过抑制成熟破骨细胞肌动蛋白环的形成间接影响成熟破骨细胞活性^[25]。

在生理条件下,B细胞分泌破骨细胞抑制因子OPG,OPG与RANKL结合后会阻断RANK与RANKL的结合,从而消除RANKL对破骨细胞的促分化、成熟、活化作用^[26],其对破骨细胞和破骨细胞前体细胞均有抑制作用。破骨细胞是一种由单核/巨噬细胞前体细胞融合形成的巨大细胞,其生成取决于RANKL的局部细胞因子环境。当B细胞缺乏时,破骨细胞生成增多。当机体处于炎症状态下,活化的B细胞分泌RANKL可促进破骨细胞形成和骨吸收^[27-28]。B细胞功能紊乱会引起机体OPG/RANKL信号转导异常^[20]。B细胞的作用也会受到T细胞的影响,B细胞在Th1细胞因子的激活下抑制破骨细胞生成,而在Th2细胞因子的刺激下促进破骨细胞的生成^[29]。在固有免疫中,树突状细胞并不存在于骨骼系统中,与骨重建无关;当骨骼系统处于炎症条件下,树突状细胞可出现在滑膜和牙周组织的不同间隔中^[30-31]。研究显示,树突状细胞在一定体外条件下可转化为破骨细胞^[32],

并促进破骨细胞生成^[33]。中性粒细胞表达的高水平RANKL可促进破骨细胞分化、成熟和活化^[34],并可调节成骨细胞功能,导致骨吸收增加^[35-37]。

2.3 细胞因子相关的分子机制 在破骨细胞和成骨细胞的平衡关系中,细胞因子起着关键作用,它们相互协同或拮抗会影响骨微环境,在OP的进展中扮演着不可忽视的角色。TNF- α 通过促进破骨细胞的形成和抑制成骨细胞的功能刺激骨吸收,促进骨质流失。TNF- α 还可通过刺激基质细胞和成骨细胞激活T细胞表达RANKL和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF),间接促进破骨细胞前体细胞中RANK的表达,并通过M-CSF促进破骨细胞形成。TNF- α 可以独立于RANKL/RANK通路直接发挥生物学效应,直接作用于破骨细胞前体细胞的表面受体并依次激活NF- κ B、p50/p52、c-Fos和NFATc1,诱导破骨细胞前体细胞的分化。TNF- α 还可直接诱导破骨细胞前体细胞表达c-Fos, c-Fos通过与骨基质蛋白相互作用产生IL-1 β ,诱导破骨细胞分化。TRAF在生理性骨重建中也影响TNF诱导的破骨细胞形成^[38-39]。

IL-1是一种多功能的细胞因子,能够调节包括破骨细胞形成在内的不同细胞和组织的功能。IL-1能够通过向破骨细胞谱系发出信号提高破骨细胞的活力和骨吸收能力,并增强RANKL诱导的破骨细胞前体细胞的多核化^[40]。IL-1有IL-1 α 和IL-1 β 2种亚型,分别与1型受体(刺激型)和2型受体(抑制型)结合,这2种受体均在正常健康骨骼的破骨细胞上表达。1型受体优先表达在异常活化的破骨细胞中,可激活NF- κ B、JNK、p38和ERK等成骨标记基因,以及小眼症相关转录因子,从而促进与RANKL/RANK通路无关的破骨细胞分化,造成严重的骨破坏。2型受体可间接促进TNF- α 诱导的破骨细胞增殖。IL-1受体拮抗剂作为一种人体自身的IL-1抑制剂,其编码基因的缺失可导致自发性关节骨病伴骨侵蚀。此外,IL-1与TNF、IL-6、IL-17、IL-31等其他细胞因子协同作用可诱导骨质破坏和骨吸收,造成OP^[40]。

IL-3是一种重要的调节造血的细胞因子,是造血系统和免疫系统之间的纽带,在负向调节破骨细胞形成和骨吸收中也具有重要作用。IL-3可以剂量依赖性地抑制破骨细胞的形成、骨吸收和I型胶原羧基端肽1(一种胶原降解产物),而且对骨吸收的抑制作用是不可逆的。IL-3在mRNA和蛋白质

水平上显著抑制c-Fms,下调PU.1和c-Fos,从而抑制破骨细胞形成^[41]。IL-3能够刺激破骨细胞中STAT5的磷酸化和核易位,而STAT5通过促进双特异性磷酸酶1和2的表达负向调节破骨细胞的骨吸收功能^[42]。另外,IL-3以剂量依赖的方式增加人间充质干细胞的成骨分化和基质矿化,促进成骨细胞特异性基因碱性磷酸酶、I型胶原蛋白、骨钙蛋白和骨桥蛋白以及转录因子Runx-2和osterix的表达^[43]。

IL-17主要由CD4⁺ Th17、 $\gamma\delta$ T细胞、CD8⁺ T细胞和自然杀伤细胞产生。研究表明,IL-17可诱导破骨细胞增殖和分化,抑制骨形成,导致骨质流失^[44]。IL-17通过和IL-17受体A相互作用可以诱导产生TNF- α 和RANKL。IL-17A通过下调参与Wnt通路的基因,包括Axin2、Wnt1诱导信号通道蛋白1和骨形态发生蛋白-4,抑制晚期成骨细胞分化。此外,IL-17可诱导成骨细胞NF- κ B活性,从而抑制成骨细胞的分化;IL-17还可与骨形态发生蛋白-2协同作用,促进新骨形成^[45-49]。由此可见,与TNF- α 主要诱导破骨细胞活性不同,IL-17也促进成骨,特别是在受到机械应力的炎症部位。IL-17抗体可以抑制雌激素缺乏诱导的CD4⁺ T细胞增殖、促炎细胞因子产生、B细胞生成和Treg的减少,对骨骼具有保护作用,有望成为绝经后OP治疗的新方法^[49]。

IL-6通过gp130亚基、白血病抑制因子受体和肿瘤抑制因子M(oncostatin M, OSM)受体发挥作用,可导致JAK/STAT和MAPK级联反应的激活^[50]。IL-6是破骨细胞形成的正调节因子和成骨细胞形成的负调节因子^[51]。IL-6可通过一种不依赖RANKL的机制直接刺激破骨细胞形成,且可通过JAK介导STAT3通路激活,间接刺激基质细胞和成骨细胞产生RANKL,使破骨细胞标志物表达增加。另外,IL-6在成骨细胞活性中发挥双重作用。IL-6是通过含Src同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶2(Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2)/MAPK激酶2和SHP2/Akt2途径作用于成骨细胞的负调控因子。此外,IL-6通过胰岛素样生长因子结合蛋白5途径抑制成骨细胞分化。IL-6与可溶性白细胞介素6受体(soluble interleukin 6 receptor, sIL-6R)形成的复合物增加了碱性磷酸酶的生物活性,并增加了碱性磷酸酶活性细胞的数量。因此,IL-6和sIL-6R可能通过影

响局部因素间接介导成骨细胞活性。在破骨细胞中,IL-6也发挥着双重作用,与RANKL和STAT3的激活有关^[51]。OSM存在于骨髓中,在成骨细胞分化的所有阶段均有表达。OSM通过抑制骨细胞中的硬化蛋白(Wnt拮抗剂)促进体外成骨细胞分化并刺激骨形成。有学者认为OSM对骨的作用取决于其所结合的受体,作用机制有待进一步研究^[52]。

细胞因子在骨重建过程中发挥着至关重要的作用,细胞因子失调可以间接诱导OP的发生,导致骨质破坏和骨折。针对细胞因子失调开发的药物,如TNF- α 抗体、IL-1抗体、IL-6抗体、IL-7抗体、IL-17抗体等,或可用于抑制破骨细胞的分化和增殖。另外,IL-3、IL-4、IL-10、干扰素等抗炎分子也能够抑制破骨细胞的生成,这也为OP治疗药物的研发提供了新思路。

3 OP免疫相关治疗进展

随着全球人口的老齡化,OP的发病率和人群骨折风险日益增高,OP诊断、药物治疗、研究计划、疾病监测、全流程健康管理越来越重要。针对OP,目前被广泛认可并推荐的一线用药仍然是双膦酸盐类药物,如阿仑膦酸、唑来膦酸、帕米膦酸等。但长期使用双膦酸盐易导致较严重的不良反应,如低钙血症、颌骨坏死、非典型股骨坏死等,其安全问题令人担忧。除双膦酸盐外,地诺单抗和甲状旁腺激素类似物在近年被推荐用于OP患者的序贯治疗。锶、多奈哌齐(治疗阿尔茨海默病的药物)、维生素D、维生素K2、以外周大麻素受体为靶点的疗法、干细胞疗法都被认为可以改善OP。

3.1 免疫分子药物治疗 RANKL/RANK通路的研究对OP的治疗有着很好的指导意义^[53]。Zhi等^[54]利用L-四氢帕马丁阻断RANK-TRAF6相互作用,抑制NFATc1的表达,从而达到抑制NF- κ B和MAPK通路和破骨细胞形成的目的。此外,很多针对MAPK通路的靶向药物也正在研发中,对于治疗绝经后OP有着良好的前景^[55]。Tobeiha等^[10]研究表明,高强度运动和体育活动可以通过提高OPG和降低RANKL水平来促进骨质健康。Luo等^[56]利用体外破骨细胞和OP小鼠模型证明,富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体4的胞外结构域在体外和体内均可作为RANKL的分子诱饵受体,并抑制RANKL诱导的破骨细胞活化和骨质流失。

值得一提的是,针对JAK/STAT通路的药物,如JAK抑制剂托法替尼于2012年4月获得美国FDA批准,适用于类风湿关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、多关节型幼年特发性关节炎的治疗。有研究证实托法替尼可以促进骨形成并减少骨吸收,这解释了托法替尼对类风湿关节炎骨侵蚀的抑制作用^[57]。2023年,Chen等^[58]成功将托法替尼和艾拉莫德应用于类风湿关节炎合并继发性OP患者并取得良好的疗效。自托法替尼问世后,研究者们还陆续开发了JAK1、JAK2和其他JAK3选择性小分子抑制剂,在不久的将来可能会应用于OP的治疗^[59]。

3.2 肠道免疫治疗 利用机体的免疫系统来调节骨骼健康,如通过新型益生菌调节肠道菌群结构,可能是对抗炎症性骨病威胁的一种有效方法。受肠-骨轴研究的启发,有研究者运用鼠李糖乳杆菌调节肠道微生物组和肠道屏障,刺激肠道和骨骼中的Th17/Treg平衡,改善雌激素缺乏诱导的OP^[60]。氧化三甲胺是肠道微生物产生的常见代谢物,有研究显示绝经后髌部骨折女性的血清氧化三甲胺水平高于正常对照组^[61]。饮食中增加膳食抗氧化剂(如类胡萝卜素、番茄红素、叶黄素、维生素C、叶酸、锌和硒)含量对绝经后OP患者有益,而减少促氧化剂(包括铁、饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸)的膳食摄入量及相关危险因素(包括肥胖、吸烟和饮酒)也将有益于绝经后OP患者的健康。肠道来源的5-羟色胺是通过肠-骨轴预防OP的重要靶点,其对更好地了解肠道菌群结构和免疫系统与骨重建之间的关系具有重大临床指导意义^[62-63]。

在中医药领域,天然中草药如接骨木、平菇、灵芝、葛根等通过调节肠道微生物的分布和代谢表现出抗OP作用。它们可增加厚壁菌门的丰度、降低拟杆菌的丰度,促进肠道微生物产生更多的短链脂肪酸,调节有害细菌引起的免疫反应,增加Treg/Th17的比例,间接影响骨代谢^[64]。

4 小结

免疫骨松学将机体免疫系统和骨骼系统有机融合,成为现代生物学的一个独立领域,为免疫系统失调导致的骨重建缺陷开拓了一个更广阔的研究方向。破骨细胞和成骨细胞的动态平衡是骨重建过程中不可或缺的因素,而在免疫细胞、细胞因子、微小分子等的共同影响下,这个平衡不断地打破、

再建立,任一环节出现异常将可能导致OP、骨关节炎和类风湿关节炎等骨骼疾病。通过对免疫骨松学的深入研究,许多调节或干扰破骨细胞和成骨细胞增殖、分化的间接和直接途径可成为抗OP药物的靶点,有望为OP的治疗开创新局面。

许多晚期恶性肿瘤(包括乳腺癌、前列腺癌和肺癌等发病率较高的癌症)均表现出骨转移倾向,免疫细胞和细胞因子参与了骨转移过程。在骨肉瘤的发病过程中,免疫系统参与了肿瘤微环境的塑造、肿瘤细胞的免疫逃逸和耐药性。如今,越来越多的临床医师认识到免疫治疗是最有可能攻克癌症的武器。因此,研究骨骼系统和免疫系统交互的免疫骨松学,或许可以为晚期肿瘤的治疗提供研究思路。

【参考文献】

- [1] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis[J]. *Am J Med*, 1993, 94(6): 646-650. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
- [2] SRIVASTAVA R K, DAR H Y, MISHRA P K. Immunoporosis: immunology of osteoporosis-role of T cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 657. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00657.
- [3] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference[J]. *South Med J*, 2001, 94(6): 569-573.
- [4] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学会,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2023, 16(10): 865-885. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2023.10.01.
- [5] SÖZEN T, ÖZİŞİK L, BAŞARAN N Ç. An overview and management of osteoporosis[J]. *Eur J Rheumatol*, 2017, 4(1): 46-56. DOI: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
- [6] KHOSLA S, MONROE D G. Regulation of bone metabolism by sex steroids[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(1): a031211. DOI: 10.1101/cshperspect.a031211.
- [7] 许晓宇,安小春.绝经后骨质疏松发生机制的研究进展[J]. *滨州医学院学报*, 2023, 46(1): 77-80. DOI: 10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2023.01.018.
- [8] 王凯,宋敏,文皓楠,等.从OPG/RANK/RANKL信号转导系统探讨老年性骨质疏松的发病机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6): 910-914. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.06.025.
- [9] SRIVASTAVA R K, SAPRA L. The rising era of “immunoporosis”: role of immune system in the pathophysiology of osteoporosis[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1667-1698. DOI: 10.2147/JIR.S351918.
- [10] TOBEIHA M, MOGHADASIAN M H, AMIN N, et al. RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6910312. DOI: 10.1155/2020/6910312.
- [11] BOYCE B F, XING L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(Suppl 1): S1. DOI: 10.1186/ar2165.
- [12] WANG L T, CHEN L R, CHEN K H. Hormone-related and drug-induced osteoporosis: a cellular and molecular overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5814. DOI: 10.3390/ijms24065814.
- [13] HUYBRECHTS Y, MORTIER G, BOUDIN E, et al. WNT signaling and bone: lessons from skeletal dysplasias and disorders[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 165. DOI: 10.3389/fendo.2020.00165.
- [14] MAEDA K, KOBAYASHI Y, KOIDE M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5525. DOI: 10.3390/ijms20225525.
- [15] JIANG H, ZHANG Z, YU Y, et al. Drug discovery of DKK1 inhibitors[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 847387. DOI: 10.3389/fphar.2022.847387.
- [16] DARNELL J E Jr, KERR I M, STARK G R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins[J]. *Science*, 1994, 264(5164): 1415-1421. DOI: 10.1126/science.8197455.
- [17] LI J. JAK-STAT and bone metabolism[J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(3): e23930. DOI: 10.4161/jkst.23930.
- [18] BROMBERG J. Stat proteins and oncogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1139-1142. DOI: 10.1172/JCI15617.
- [19] SANPAOLO E R, ROTONDO C, CICI D, et al. JAK/STAT pathway and molecular mechanism in bone remodeling[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(11): 9087-9096. DOI: 10.1007/s11033-020-05910-9.
- [20] LI Y, TORALDO G, LI A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass *in vivo*[J]. *Blood*, 2007, 109(9): 3839-3848. DOI: 10.1182/blood-2006-07-037994.
- [21] TAKAYANAGI H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology[J]. *J Periodontol Res*, 2005, 40(4): 287-293. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2005.00814.x.
- [22] HARRINGTON L E, MANGAN P R, WEAVER C T. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage[J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(3): 349-356.

- DOI: 10.1016/j.coi.2006.03.017.
- [23] NOONAN K, MARCHIONNI L, ANDERSON J, et al. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2010, 116(18): 3554-3563. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283895.
- [24] LUO C Y, WANG L, SUN C, et al. Estrogen enhances the functions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption *in vitro*[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(1): 50-58. DOI: 10.1038/cmi.2010.54.
- [25] BUCHWALD Z S, KIESEL J R, DIPAOLO R, et al. Osteoclast activated FoxP3⁺CD8⁺ T-cells suppress bone resorption *in vitro*[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38199. DOI: 10.1371/journal.pone.0038199.
- [26] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 511. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00511.
- [27] KOMATSU N, WIN S, YAN M, et al. Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis[J]. *J Clin Investig*, 2021, 131(6): e143060. DOI: 10.1172/JCI143060.
- [28] RANA A K, LI Y, DANG Q, et al. Monocytes in rheumatoid arthritis: circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 348-359. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.016.
- [29] DAR H Y, AZAM Z, ANUPAM R, et al. Osteoimmunology: the Nexus between bone and immune system[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23(3): 464-492. DOI: 10.2741/4600.
- [30] PAGE G, MIOSEC P. RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8): 2307-2312. DOI: 10.1002/art.21211.
- [31] CUTLER C W, JOTWANI R. Dendritic cells at the oral mucosal interface[J]. *J Dent Res*, 2006, 85(8): 678-689. DOI: 10.1177/154405910608500801.
- [32] RIVOLLIER A, MAZZORANA M, TEBIB J, et al. Immature dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts: a novel pathway sustained by the rheumatoid arthritis microenvironment[J]. *Blood*, 2004, 104(13): 4029-4037. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0041.
- [33] DHODAPKAR K M, BARBUTO S, MATTHEWS P, et al. Dendritic cells mediate the induction of polyfunctional human IL17-producing cells (Th17-1 cells) enriched in the bone marrow of patients with myeloma[J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2878-2885. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143222.
- [34] POUBELLE P E, CHAKRAVARTI A, FERNANDES M J, et al. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(2): R25. DOI: 10.1186/ar2137.
- [35] BRUNETTI G, FAIENZA M F, PIACENTE L, et al. High dickkopf-1 levels in sera and leukocytes from children with 21-hydroxylase deficiency on chronic glucocorticoid treatment[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(5): E546-E554. DOI: 10.1152/ajpendo.00535.2012.
- [36] ALLAEYS I, RUSU D, PICARD S, et al. Osteoblast retraction induced by adherent neutrophils promotes osteoclast bone resorption: implication for altered bone remodeling in chronic gout[J]. *Lab Investig*, 2011, 91(6): 905-920. DOI: 10.1038/labinvest.2011.46.
- [37] CHEN E H, GROTE E, MOHLER W, et al. Cell-cell fusion[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(11): 2181-2193. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.03.033.
- [38] XU J, YU L, LIU F, et al. The effect of cytokines on osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling in osteoporosis: a review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1222129. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1222129.
- [39] YAO Z, GETTING S J, LOCKE I C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation[J]. *Cells*, 2021, 11(1): 132. DOI: 10.3390/cells11010132.
- [40] DE MARTINIS M, GINALDI L, SIRUFO M M, et al. Alarmins in osteoporosis, RAGE, IL-1, and IL-33 pathways: a literature review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(3): 138. DOI: 10.3390/medicina56030138.
- [41] GUPTA N, BARHANPURKAR A P, TOMAR G B, et al. IL-3 inhibits human osteoclastogenesis and bone resorption through downregulation of c-Fms and diverts the cells to dendritic cell lineage[J]. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2261-2272. DOI: 10.4049/jimmunol.1000015.
- [42] HIROSE J, MASUDA H, TOKUYAMA N, et al. Bone resorption is regulated by cell-autonomous negative feedback loop of Stat5-Dusp axis in the osteoclast[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(1): 153-163. DOI: 10.1084/jem.20130538.
- [43] BARHANPURKAR A P, GUPTA N, SRIVASTAVA R K, et al. IL-3 promotes osteoblast differentiation and bone formation in human mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(4): 669-675. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.074.
- [44] HUANG Z, PEI X, GRAVES D T. The interrelationship between diabetes, IL-17 and bone loss[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(1): 23-31. DOI: 10.1007/s11914-020-00559-6.
- [45] TANG M, LU L, YU X. Interleukin-17A interweaves

- the skeletal and immune systems[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 625034. DOI: 10.3389/fimmu.2020.625034.
- [46] ZI C, WANG D, GAO Y, et al. The role of Th17 cells in endocrine organs: involvement of the gut, adipose tissue, liver and bone[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1104943. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1104943.
- [47] CAFFERATA E A, CASTRO-SAAVEDRA S, FUENTES-BARROS G, et al. Boldine inhibits the alveolar bone resorption during ligature-induced periodontitis by modulating the Th17/Treg imbalance[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(1): 123-136. DOI: 10.1002/JPER.20-0055.
- [48] ROSSINI M, VIAPIANA O, ADAMI S, et al. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: the role of IL17[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(4): 469-482. DOI: 10.1007/s00296-015-3387-x.
- [49] TYAGI A M, MANSOORI M N, SRIVASTAVA K, et al. Enhanced immunoprotective effects by anti-IL-17 antibody translates to improved skeletal parameters under estrogen deficiency compared with anti-RANKL and anti-TNF- α antibodies[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(9): 1981-1992. DOI: 10.1002/jbmr.2228.
- [50] ROSE-JOHN S. Interleukin-6 family cytokines[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2): a028415. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.
- [51] WANG T, HE C. TNF- α and IL-6: the link between immune and bone system[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(3): 213-227. DOI: 10.2174/1389450120666190821161259.
- [52] HEINRICH P C, BEHRMANN I, HAAN S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation[J]. *Biochem J*, 2003, 374(1): 1-20. DOI: 10.1042/bj20030407.
- [53] CHEN X, WANG Z, DUAN N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(2): 99-107. DOI: 10.1080/03008207.2017.1290085.
- [54] ZHI X, WANG L, CHEN H, et al. *L*-tetrahydropalmitine suppresses osteoclastogenesis *in vivo* and *in vitro* via blocking RANK-TRAF6 interactions and inhibiting NF- κ B and MAPK pathways[J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2020, 24(1): 785-798. DOI: 10.1111/jcmm.14790.
- [55] FERBEBOUH M, VALLIÈRES F, BENDERDOUR M, et al. The pathophysiology of immunoporosis: innovative therapeutic targets[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(8): 859-875. DOI: 10.1007/s00011-021-01484-9.
- [56] LUO J, YANG Z, MA Y, et al. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 539-546. DOI: 10.1038/nm.4076.
- [57] MALEMUD C J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(5/6): 117-127. DOI: 10.1177/1759720X18776224.
- [58] CHEN J, CHE Q, KOU Y, et al. A novel drug combination of tofacitinib and igitatimod alleviates rheumatoid arthritis and secondary osteoporosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 110913. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110913.
- [59] GABER T, BRINKMAN A C K, PIENCZIKOWSKI J, et al. Impact of Janus kinase inhibition with tofacitinib on fundamental processes of bone healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 865. DOI: 10.3390/ijms21030865.
- [60] GUO M, LIU H, YU Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2190304. DOI: 10.1080/19490976.2023.2190304.
- [61] LIU Y, GUO Y L, MENG S, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide are related with hip fracture in postmenopausal women: a matched case-control study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10633-10641. DOI: 10.18632/aging.103283.
- [62] LI J Y, CHASSAING B, TYAGI A M, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics[J]. *J Clin Investig*, 2016, 126(6): 2049-2063. DOI: 10.1172/jci86062.
- [63] XU Q, LI D, CHEN J, et al. Crosstalk between the gut microbiota and postmenopausal osteoporosis: mechanisms and applications[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 108998. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108998.
- [64] LI K, JIANG Y, WANG N, et al. Traditional Chinese medicine in osteoporosis intervention and the related regulatory mechanism of gut microbiome[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(8): 1957-1981. DOI: 10.1142/S0192415X23500866.

[本文编辑] 孙岩