

# 巨噬细胞在骨质疏松症病理机制中的调控作用研究

黄昊强<sup>1</sup> 钱胤华<sup>1</sup> 汪青<sup>1△</sup>

[关键词] 巨噬细胞;骨质疏松症;骨代谢

[中图分类号] R681 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2023)10-0083-06

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.231018

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量降低、骨脆性增加为特征的全身性骨骼疾病,严重影响患者生活质量,治疗骨质疏松性骨折的费用对家庭和社会造成了巨大的经济负担。巨噬细胞来源于胚胎和循环单核细胞,分布于全身组织,发挥吞噬病原体、促进组织修复等功能,并且骨髓巨噬细胞能分化为破骨细胞<sup>[1]</sup>,更能通过分泌细胞因子的方式调控骨代谢<sup>[2]</sup>,研究表明巨噬细胞与骨质疏松症的发生发展密切相关<sup>[3]</sup>。本文对巨噬细胞在骨质疏松症病理机制中的调控作用作一综述,以期为临床治疗骨质疏松症提供新思路。

## 1 巨噬细胞能分化为破骨细胞,促进骨吸收

巨噬细胞与破骨细胞共享调控分子,例如细胞因子、转录因子、趋化因子、受体和激素等,巨噬细胞受到核因子 $\kappa$ B 配体受体激活因子(RANKL)刺激分化为破骨细胞,且 M2 巨噬细胞较 M1 巨噬细胞具有更强的破骨细胞分化能力。当使用巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和 RANKL 分别将 M1 和 M2 巨噬细胞分化为破骨细胞时, M2 巨噬细胞比 M1 巨噬细胞分化能力更强,并且巨噬细胞表型的转录调控是决定其破骨细胞潜能的关键因素<sup>[2]</sup>。研究表明干扰素调节因子 5(Interferon Regulatory Factor 5, IRF5)影响了极化巨噬细胞向破骨细胞分化的过程。IRF5 是 M1 巨噬细胞的标记物,在 M1 巨噬细胞中高表达,通过下调 IRF5 能增强 M1 巨噬细胞的破骨潜能,而在 M2 巨噬细胞中使 IRF5 过表达则降低了 M2 巨噬细胞的破骨潜能。另外,实验证明 M1 巨噬细胞的转录因子 IRF8

和 STAT1 抑制破骨细胞分化, M2 巨噬细胞的转录因子 IRF4 和过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferators-Activated Receptors, PPARs)能增强破骨细胞分化<sup>[4-6]</sup>。

## 2 巨噬细胞能分泌细胞因子,调控骨代谢

M1 巨噬细胞分泌的促炎细胞因子能刺激破骨细胞活性,增强随后的骨吸收, M2 巨噬细胞分泌的免疫源性抗炎细胞因子(如 IL-10)已被证明通过促进成骨细胞成熟和抑制促炎细胞因子生成,达到促进成骨、抑制骨吸收的作用(见图 1)。有研究将骨髓来源巨噬细胞与 MC3T3 前成骨细胞共培养,发现 M1 巨噬细胞被 IL-4 诱导极化为 M2 表型,增加了 MC3T3 前成骨细胞的成骨能力,但直接予 MC3T3 前成骨细胞中加入 IL-4,并未显示成骨能力的增加<sup>[7-8]</sup>。实验证明 M2 巨噬细胞具有促进成骨功能, M2 巨噬细胞分泌的细胞转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(VEGF)共同介导间充质干细胞成骨分化,其机制为上调包括 Runt 相关转录因子 2(RUNX2)、碱性磷酸酶(ALP)、1 型胶原(COL1)在内的成骨因子促进成骨。同时,该实验进一步阐明体内 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的表型转换对促进骨形成方面的重要意义。

### 2.1 M1 巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 等细胞因子,促进骨吸收,抑制成骨

巨噬细胞被干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )诱导极化为 M1 型<sup>[9-10]</sup>,分泌 TNF- $\alpha$ 、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1、活性氧(ROS)等细胞因子,在体内发挥抗菌、抗肿瘤等功能,促进活性氧诱导的组织损伤(见表 1)。在骨代谢过程中, TNF- $\alpha$  通过 NF- $\kappa$ B 上调核因子 $\kappa$ B 受体活化因子(RANK)等靶基因,促进破骨细胞生成,并且 TNF- $\alpha$  能抑制 RUNX2 等成骨因子,抑制成骨细胞分化<sup>[11-12]</sup>。M1 巨噬细胞是 TNF- $\alpha$  的主要生产者<sup>[13]</sup>,慢性炎症中长期高水平 TNF- $\alpha$  导致骨质疏松症的发生<sup>[14]</sup>。临床

基金项目:苏州市民生科技项目(SYS2020065)

昆山市中医医院银杏优才项目(03rczc-25)

昆山市中医药科技发展基金项目(KZYY2203)

<sup>1</sup> 昆山市中医医院骨科(江苏 昆山, 215300)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: Doctorwq1983@163.com

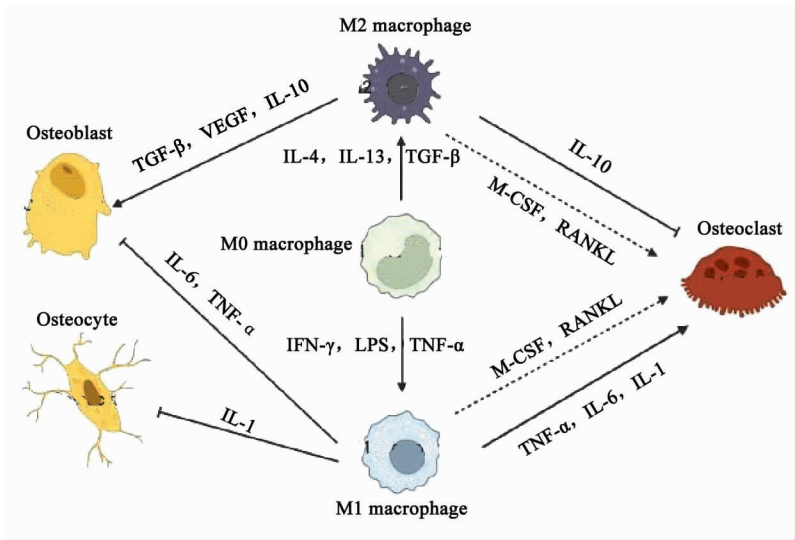


图 1 巨噬细胞与成骨细胞、破骨细胞、骨细胞关系图

表 1 巨噬细胞表型及诱导因子、分泌细胞因子和功能

表型	诱导因子	分泌细胞因子	功能
M1	INF-γ,脂多糖, TNF-α	TNF-α,INF-γ,iNOS,ROS,IL-1,IL-6,IL-12,IL-18, IL-23,IL-27,CXCL9,CXCL10	抗菌和抗肿瘤;促进活性氧诱导的组织损伤
M2a	IL-4,IL-13	TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23, CXCL9, CXCL10,CXCL11,CXCL16,CCL5,TGF-β,IGF-1	增加内吞活性;促进细胞生长和组织修复
M2b	TLR 配体,IL-1β	IL-1 β,TNF-α,IL-6,IL-10,CCL1	调节免疫功能
M2c	糖皮质激素,IL-10, TGF-β	IL-10,TGF-β,CCL16,CCL18,CXCL13	吞噬凋亡细胞
M2d	TLR 拮抗剂	IL-10,VEGF	促进血管生成和肿瘤生长

实验也证实了骨质疏松症患者 TNF-α 水平升高<sup>[15]</sup>,提示 TNF-α 可能为调控骨代谢的重要影响因素。但是另外一些研究报道表明 TNF-α 具有诱导成骨分化的能力。通过对 TNF-α 受体缺陷小鼠进行研究,证明了 TNF-α 在软骨骨形成中的核心作用,包括募集间充质干细胞、促进软骨细胞凋亡和募集破骨细胞等功能<sup>[16]</sup>。有研究者在体外动物模型实验中发现,低浓度 TNF-α 通过上调 RUNX2、骨钙蛋白 (Osteocalcin, OCN)和碱性磷酸酶水平,增加成骨分化<sup>[17-19]</sup>,在人体实验中则通过骨形态发生蛋白 2(Bone Morphogenetic Protein,BMP-2)、RUNX2 和骨钙蛋白的诱导促进成骨,证明 TNF-α 在成骨分化中的矛盾作用直接决定于 TNF-α 的浓度、细胞类型和暴露时间<sup>[19-22]</sup>。以上实验结论阐明了 TNF-α 的骨代谢调节能力与浓度密切相关,低浓度 TNF-α 参与正常人体骨代谢,有助于维持骨量平衡;在慢性炎症中 TNF-α 浓度升高,增强破骨细胞活性,抑制成骨分化,骨形成与骨吸收失去平衡,随之引发骨质疏松症。由此提示通过控制 M1 巨噬细胞极化方向,维持低浓度 TNF-α,能发挥其促成骨能力及抑制破骨能力。

IL-6 具有抑制成骨、促进破骨细胞分化的能力。IL-6 由脂肪细胞、肌细胞和免疫细胞等多种细胞产

生,主要通过两种受体发出信号,包括膜结合的 IL-6 受体(IL-6R)和可溶性 IL-6 受体(SIL-6R),IL-6 对不同组织的促炎作用通过 SIL-6R 信号传导产生。Wei 等<sup>[23]</sup>将小鼠骨髓来源的单核细胞与 RANKL 和 IL-6/SIL-6R 一起培养,发现 IL-6 促进了低浓度 RANKL 诱导的破骨细胞形成,通过抑制 NF-κB 和 JNK 信号通路后这种促进作用消失,证明了 IL-6 促进破骨细胞分化的作用。另外,体外实验证明通过抑制 IL-6 能上调包括 RUNX2、碱性磷酸酶和骨桥蛋白 (Osteopontin,OPN)在内的成骨因子表达,从而增强骨髓间充质干细胞(Bone Mesenchymal Stem Cells,BMSCs)的成骨能力<sup>[24]</sup>。

IL-1 通过激活 NF-κB/RANKL 信号通路抑制骨细胞活性,且通过促进 M-CSF 的产生进而增强破骨细胞活性,抑制破骨细胞凋亡<sup>[25]</sup>。体外实验证明 IL-1 能使破骨细胞数量增加,直接促进破骨细胞的形成<sup>[26]</sup>。然而有研究发现,在 IL-1 缺失的小鼠模型中骨髓间充质干细胞成骨分化未受到影响<sup>[27]</sup>,提示 IL-1 在骨代谢过程中可能并非关键影响因素。

2.2 M2 巨噬细胞分泌 TGF-β、VEGF、IL-10 等细胞因子,促进骨形成,抑制骨吸收  
M2 巨噬细胞可以进一步分类为 M2a、M2b、M2c

及 M2d, 在免疫微环境中发挥不同功能(见表 1)。TGF- $\beta$  由 M2a、M2c 分泌, TGF- $\beta$  超家族对于骨形成具有重要作用, 特别是 TGF- $\beta$ 1 和骨形态发生蛋白已被证明具有刺激骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化的作用<sup>[28]</sup>。

TGF- $\beta$ 1 通过 Smad 家族信号转导蛋白来调控骨髓间充质干细胞的迁移作用, 升高髓腔内 TGF- $\beta$ 1 浓度能促进骨髓间充质干细胞转移至骨吸收表面, 从而促进成骨分化。Wang 等<sup>[29]</sup>通过构建去卵巢小鼠模型评估 Exendin-4 对骨质疏松症骨形成的影响, 发现 Exendin-4 能诱导巨噬细胞 M2 极化分泌的 TGF- $\beta$ 1, 增加骨髓间充质干细胞向骨表面迁移, 促进成骨, 进而干预骨质疏松症。因此, TGF- $\beta$ 1 被认为是具有促进骨形成潜能的治疗靶点。另外有研究表明, M2 巨噬细胞分泌 TGF- $\beta$ 1, 增强骨髓间充质干细胞的成骨和软骨分化, 在异位骨化疾病中发挥关键作用, 抑制 M2 极化或 TGF- $\beta$ 1 活性可能是治疗创伤性异位骨化的潜在方法<sup>[30]</sup>。

骨形态发生蛋白 2 是骨形态发生蛋白家族成员中最常用的成骨因子之一, 能上调成骨因子表达、促进成骨。骨形态发生蛋白 2 与骨形态发生蛋白受体的结合诱导了 Smad1 的磷酸化和激活, 导致 RUNX2 核易位, 从而上调包括碱性磷酸酶在内的成骨因子<sup>[31]</sup>。研究证明从骨形态发生蛋白 2 刺激的巨噬细胞中收集的条件培养基加速了骨髓基质细胞的成骨分化, 并且通过 Smad1/5/8 信号通路激活巨噬细胞, 增加血管内皮生长因子的表达而产生正反馈回路<sup>[32]</sup>。另外, 骨形态发生蛋白家族中如 BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7 和 BMP-9 等都具有诱导骨祖细胞向成骨细胞分化的能力。

血管内皮生长因子和 IL-10 促进成骨, 且 IL-10 能抑制骨吸收。血管内皮生长因子能促进巨噬细胞和软骨祖细胞的募集, 诱导软骨形成, 刺激软骨吸收并被骨替代, 抑制血管内皮生长因子会破坏软骨组织向骨组织的转化<sup>[33-34]</sup>。有研究用中和抗体阻断血管内皮生长因子受体 VEGFR1 和 VEGFR2, 发现血管形成和骨再生受到抑制, 而给予外源性血管内皮生长因子促进了骨缺损内的骨形成<sup>[35-36]</sup>。IL-10 具有促进成骨、抑制破骨的作用, 动物实验通过研究 IL-10 敲除小鼠, 发现成骨细胞标记物减少, 证明 IL-10 对于促进成骨细胞成熟的重要作用<sup>[37]</sup>。亦有研究证明 IL-10 通过直接作用于破骨细胞前体来抑制破骨细胞的形成<sup>[38]</sup>。另外, IL-10 能抑制炎性骨吸收部位促炎细胞因子的产生, 抑制炎性因子的破骨作用<sup>[39]</sup>。

此外, M2 巨噬细胞与骨髓间充质干细胞能通过细胞-细胞直接接触产生抑瘤素 M (Oncostatin M,

OSM), 抑瘤素 M 主要由 T 淋巴细胞和巨噬细胞分泌, 参与炎症和自身免疫反应, 能通过激活 RUNX2 促进骨形成<sup>[40-42]</sup>, 目前体内外实验都证明了抑瘤素 M 促进成骨的能力<sup>[43-44]</sup>。尚存在争议的是有研究发现通过脂多糖激活的 M1 巨噬细胞能产生抑瘤素 M, 且同样可以诱导骨髓间充质干细胞分化形成成骨细胞<sup>[45]</sup>, 认为产生抑瘤素 M 的是 M1 巨噬细胞而非 M2 巨噬细胞。针对此争议可能需更多的研究进行解释, 但抑瘤素 M 作为巨噬细胞分泌的细胞因子所具有的促进成骨能力已毫无疑问得到证实。

### 2.3 降低巨噬细胞 M1/M2 比值能有效干预骨质疏松症

巨噬细胞 M1/M2 比值用于反映巨噬细胞极化状态, 巨噬细胞 M1/M2 比值变化影响炎症、损伤等病理状态下的组织功能, 与骨代谢密切相关<sup>[45]</sup>。生理状态下骨代谢平衡, 巨噬细胞 M1/M2 比值相对稳定, M1 巨噬细胞与 M2 巨噬细胞共同参与调节骨代谢, 维持骨量正常。急性炎症早期, M1 巨噬细胞相对增多, 巨噬细胞 M1/M2 比值升高, M1 巨噬细胞分泌促炎因子增加, 促进骨吸收, 抑制成骨分化; 随着急性炎症发展, 促炎因子含量下降, M1 巨噬细胞受到诱导极化切换表型成为 M2 巨噬细胞, M2 巨噬细胞相对增多, 此时巨噬细胞 M1/M2 比值下降, M2 巨噬细胞分泌细胞因子促进骨形成, 抑制骨吸收。因此, 在整个急性炎症过程中既有巨噬细胞 M1/M2 比值升高(骨吸收大于骨形成)的炎症早期, 也有巨噬细胞 M1/M2 比值下降(骨形成大于骨吸收)的炎症后期, 两者在时空上具备偶联性, 共同发挥作用, 维持了骨代谢平衡。

但是在慢性炎症中, 炎症状态长期维持在类似于“急性炎症早期”, 巨噬细胞 M1/M2 比值升高, M1 巨噬细胞相对增多, 分泌促炎因子促进破骨、抑制成骨, 加强骨吸收作用。另一方面, 促炎因子增多加重了活性氧诱导的组织损失, 导致骨质疏松症的进一步加重<sup>[46]</sup>。此时因 M2 巨噬细胞减少, 包括组织修复、血管生成在内的功能都受到了抑制。另外, M2 巨噬细胞分泌的细胞因子相应减少, 抑制破骨和促进成骨能力也相对减弱。有研究者在研究富血小板血浆治疗膝关节炎时机制时发现, 富血小板血浆能抑制巨噬细胞 M1 极化、促进巨噬细胞 M2 极化, 降低巨噬细胞 M1/M2 比值, 达成组织修复和抑制炎症的作用<sup>[47]</sup>。Dou 等<sup>[48]</sup>发现去卵巢骨质疏松症模型 C57BL/6 小鼠骨髓中 M2 巨噬细胞分化破骨细胞, 导致巨噬细胞 M1/M2 比值增加。He 等<sup>[49]</sup>研究了正畸牙齿移动过程中巨噬细胞 M1/M2 比值影响牙根吸收机制, 发现巨噬细胞 M1/M2 比值的提高加剧牙根吸收, 通过使用 TNF- $\alpha$  抑制剂或 IL-4 可降低巨噬细胞 M1/M2 比值, 减轻牙

根吸收的严重程度。Tan 等<sup>[50]</sup>通过对非外伤性股骨头坏死患者巨噬细胞 M1/M2 比值进行多重免疫组化,显示进展至终末期巨噬细胞 M1/M2 比值由 3 增加至 10,证明了巨噬细胞 M1/M2 比值升高促进了骨吸收。综上所述,通过促进巨噬细胞 M2 极化,降低巨噬细胞 M1/M2 比值,能抑制骨吸收,促进骨形成,有效干预骨质疏松症。

### 3 基于调控巨噬细胞极化,干预骨质疏松症

#### 3.1 褪黑素

褪黑激素参与骨代谢,具有上调碱性磷酸酶、RUNX2 等基因表达、促进成骨的能力<sup>[51]</sup>。研究表明褪黑素通过 STAT3 信号通路诱导巨噬细胞 M1 到 M2 表型切换,降低巨噬细胞 M1/M2 比值,进而减轻炎症反应<sup>[52]</sup>。另外,褪黑激素预处理的骨髓间充质干细胞衍生分泌体能抑制促炎因子,并促进抗炎因子相关基因表达,这个过程均由巨噬细胞 M1/M2 比值降低介导<sup>[53]</sup>。

#### 3.2 雌激素

雌激素水平下降导致破骨细胞数量增加、凋亡减少、寿命延长,引发骨吸收增加,使用雌激素能抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收。而最近一项实验发现去卵巢小鼠雌激素缺乏导致 M2 巨噬细胞减少,巨噬细胞 M1/M2 比值增加<sup>[48]</sup>,促炎细胞因子增多促进骨吸收,证明雌激素还能保护 M2 巨噬细胞免受 RANKL 刺激分化为破骨细胞,揭示了雌激素抗骨质疏松的另一种干预机制。

#### 3.3 中药

中药淫羊藿主要有效成分为淫羊藿苷,淫羊藿苷具有调节骨代谢、抗骨质疏松的作用。研究表明淫羊藿苷能促进 M1 巨噬细胞向 M2 型极化,这一定程度上解释了淫羊藿促进成骨的作用机制<sup>[54]</sup>。另外,中药粉防己根有效成分粉防己碱,通过促进巨噬细胞 M2 极化,抑制关节软骨退变及炎症反应,促进骨形成<sup>[55]</sup>。中药复方通过调控巨噬细胞极化干预肿瘤、血管、关节炎等相关疾病效果已得到证实<sup>[56-58]</sup>,但骨质疏松症方面研究有待进一步展开。基于中药复方具有多靶点的特性,降低巨噬细胞 M1/M2 比值可能成为中药复方干预骨质疏松症的一个新的治疗靶点。

#### 3.4 生物材料

生物材料广泛应用于临床中,其机制与免疫反应密切相关。Spiller 等<sup>[59]</sup>设计的骨再生支架能释放 IL-4,增加 M2 巨噬细胞极化,其促血管形成和促成骨效果已得到证实。Kajahn 等<sup>[60]</sup>研究发现由 I 型胶原和高硫酸盐组成的人工细胞外基质(Artificial Extracellular Matrix, aECM)可能是一种对治疗骨质疏松症有效的材料涂层,人工细胞外基质能减轻炎症反应,

减轻组织损伤,抑制 M1 巨噬细胞极化,降低巨噬细胞 M1/M2 比值。Wang 等<sup>[61]</sup>开发的一种分级生物功能化支架,能控制释放淫羊藿苷和  $Mg^{2+}$  的释放,进而通过抑制 Notch1 信号通路,使巨噬细胞 M2 极化。动物实验中将该支架植入骨质疏松大鼠股骨远端后,周围和内部部位有大量新骨形成。

### 4 总结和展望

骨质疏松症与骨免疫微环境的关系逐渐明确,巨噬细胞的成骨/破骨作用已经成为研究热点。M1 巨噬细胞分泌细胞因子促进骨吸收,抑制成骨,M2 巨噬细胞分泌细胞因子抑制破骨,促进骨形成。巨噬细胞 M1/M2 比值升高可能是引发骨质疏松症的因素之一,通过增加巨噬细胞 M2 极化,减少巨噬细胞 M1 极化,降低巨噬细胞 M1/M2 比值,能有效干预骨质疏松症。然而尚存一些疑问值得进一步探究,例如产生抑瘤素 M、促进成骨的是 M1 型巨噬细胞亦或是 M2 型巨噬细胞,为何会有研究者得出截然相反的研究结果,这是笔者进一步研究的方向。相信随着研究的逐步深入,更多药物和生物材料将用于临床,促进骨质疏松症的早期防治。

#### 参考文献

- [1] MUNOZ J, AKHAVAN N S, MULLINS A P, et al. Macrophage polarization and osteoporosis: a review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2999.
- [2] YANG J, PARK O J, KIM J, et al. Modulation of macrophage subtypes by IRF5 determines osteoclastogenic potential[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23033-23042.
- [3] WAN Y H, CHONG L W, EVANS R M. PPAR- $\gamma$  regulates osteoclastogenesis in mice[J]. *Nat Med*, 2007, 13(12): 1496-1503.
- [4] TAKAYANAGI H, KIM S, MATSUO K, et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon- $\beta$ [J]. *Nature*, 2002, 416(6882): 744-749.
- [5] ZHAO B, TAKAMI M, YAMADA A, et al. Interferon regulatory factor-8 regulates bone metabolism by suppressing osteoclastogenesis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1066-1071.
- [6] NAKASHIMA Y, HANEJI T. Stimulation of osteoclast formation by RANKL requires interferon regulatory factor-4 and is inhibited by simvastatin in a mouse model of bone loss[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72033.
- [7] LOI F, CORDOVA L A, ZHANG R, et al. The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis in vitro[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 15.
- [8] ZHANG X F, CHEN Q P, MAO X L. Magnesium enhances osteogenesis of BMSCs by tuning osteoimmunomodulation[J]. *Biomed Res Int*, 2019: 7908205.

- [9] SAVITRI C, HA S S, EMILY L, et al. Extracellular matrices derived from different cell sources and their effect on macrophage behavior and wound healing[J]. *Journal of Materials Chemistry: B*, 2020, 8(42): 9744-9755.
- [10] BAI J X, WANG H Y, CHEN H, et al. Biomimetic osteogenic peptide with mussel adhesion and osteoimmunomodulatory functions to ameliorate interfacial osseointegration under chronic inflammation[J]. *Biomaterials*, 2020, 255: 120197.
- [11] LUO G, LI F, LI X, et al. TNF- $\alpha$  and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6605-6611.
- [12] OSTA B, BENEDETTI G, MIOSEC P. Classical and paradoxical effects of TNF- $\alpha$  on bone homeostasis[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 48.
- [13] FERNANDEZ J R, WEBB C, ROUZARD K, et al. N-Acetylglutaminoyl-S-farnesyl-L-cysteine (SIG-1191): an anti-inflammatory molecule that increases the expression of the aquaglyceroporin, aquaporin-3, in human keratinocytes[J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(2): 103-110.
- [14] KANY S, VOLLRATH J T, RELJA B. Cytokines in inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6008.
- [15] MURAD R, SHEZAD Z, AHMED S, et al. Serum tumour necrosis factor alpha in osteopenic and osteoporotic postmenopausal females: a cross-sectional study in Pakistan[J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(3): 428-431.
- [16] GERSTENFELD L C, CHO T J, KON T, et al. Impaired fracture healing in the absence of TNF- $\alpha$  signaling: the role of TNF- $\alpha$  in endochondral cartilage resorption[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(9): 1584-1592.
- [17] HUANG H, ZHAO N, XU X, et al. Dose-specific effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2011, 44(5): 420-427.
- [18] GLASS G E, CHAN J K, FREIDIN A, et al. TNF- $\alpha$  promotes fracture repair by augmenting the recruitment and differentiation of muscle-derived stromal cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(4): 1585-1590.
- [19] 余日月, 曾百进, 刘云松, 等. 重组人肿瘤坏死因子  $\alpha$  对脂肪基质细胞体外成骨分化的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2012, 44(3): 475-480.
- [20] HESS K, USHMOROV A, FIEDLER J, et al. TNF- $\alpha$  promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Bone*, 2009, 45(2): 367-376.
- [21] LU Z, WANG G, DUNSTAN C R, et al. Short-term exposure to tumor necrosis factor- $\alpha$  enables human osteoblasts to direct adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into osteogenic differentiation[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(13): 2420-2429.
- [22] CHO H H, SHIN K K, KIM Y J, et al. NF- $\kappa$ B activation stimulates osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue by increasing TAZ expression[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 168-177.
- [23] FENG W, YANG P, LIU H, et al. IL-6 promotes low concentration of RANKL-induced osteoclastic differentiation by mouse BMMs through trans-signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(3): 599-610.
- [24] MALYSHEVA K, DE ROOIJ K, LOWIK C W, et al. Interleukin 6/Wnt interactions in rheumatoid arthritis: interleukin 6 inhibits Wnt signaling in synovial fibroblasts and osteoblasts[J]. *Croat Med J*, 2016, 57(2): 89-98.
- [25] LACATIVA P G, FARIAS M L. Osteoporosis and inflammation[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(2): 123-132.
- [26] TSENG H W, SAMUEL S G, SCHRODER K, et al. Inflammasomes and the IL-1 family in bone homeostasis and disease[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2022, 20(3): 170-185.
- [27] LANGE J, SAPOZHNIKOVA A, LU C, et al. Action of IL-1 $\beta$  during fracture healing[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(6): 778-784.
- [28] LINKHART T A, MOHAN S, BAYLINK D J. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF- $\beta$  and BMP[J]. *Bone*, 1996, 19(1 Suppl): 1S-12S.
- [29] 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.
- [30] TU B, LI J, SUN Z, et al. Macrophage-derived TGF- $\beta$  and VEGF promote the progression of trauma-induced heterotopic ossification[J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 202-216.
- [31] WU M, CHEN G, LI Y P. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease[J]. *Bone Res*, 2016, 4: 16009.
- [32] WEI F, ZHOU Y, WANG J, et al. The immunomodulatory role of BMP-2 on macrophages to accelerate osteogenesis[J]. *Tissue Eng: Part A*, 2018, 24(7-8): 584-594.
- [33] TARKKA T, SIPOLA A, JAMSA T, et al. Adenoviral VEGF-A gene transfer induces angiogenesis and promotes bone formation in healing osseous tissues[J]. *J Gene Med*, 2003, 5(7): 560-566.
- [34] STREET J, BAO M, DEGUZMAN L, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(15): 9656-9661.
- [35] JACOBSEN K A, AL-AQL Z S, WAN C, et al. Bone formation during distraction osteogenesis is dependent on both VEGFR1 and VEGFR2 signaling[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(5): 596-609.
- [36] BEHR B, LEUCHT P, LONGAKER M T, et al. FGF-9 is required for angiogenesis and osteogenesis in long bone

- repair[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(26): 11853-11858.
- [37] RIOS-ARCE N D, DAGENAIS A, FEENSTRA D, et al. Loss of interleukin-10 exacerbates early type-1 diabetes-induced bone loss[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2350-2365.
- [38] KITAURA H, MARAHLEH A, OHORI F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5169.
- [39] AL-RASHEED A, SCHEERENS H, SRIVASTAVA A K, et al. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10; late onset[J]. *J Periodontal Res*, 2004, 39(3): 194-198.
- [40] WALKER E C, MCGREGOR N E, POULTON I J, et al. Oncostatin M promotes bone formation independently of resorption when signaling through leukemia inhibitory factor receptor in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 582-592.
- [41] GUIHARD P, DANGER Y, BROUNAIS B, et al. Induction of osteogenesis in mesenchymal stem cells by activated monocytes/macrophages depends on oncostatin M signaling[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(4): 762-772.
- [42] FERNANDES T J, HODGE J M, SINGH P P, et al. Cord blood-derived macrophage-lineage cells rapidly stimulate osteoblastic maturation in mesenchymal stem cells in a glycoprotein-130 dependent manner[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73266.
- [43] TIAN L, LI X, WANG Y, et al. Oncostatin M stimulates immature Leydig cell proliferation but inhibits its maturation and function in rats through JAK1/STAT3 signaling and induction of oxidative stress in vitro[J]. *Andrology*, 2022, 10(2): 354-366.
- [44] GARCIA J P, UTOMO L, RUDNIK-JANSEN I, et al. Association between oncostatin m expression and inflammatory phenotype in experimental arthritis models and osteoarthritis patients[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 508.
- [45] MESQUIDA-VENY F, DEL RIOJ A, HERVERA A. Macrophagic and microglial complexity after neuronal injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 200: 101970.
- [46] VANNELLA K M, WYNN T A. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 593-617.
- [47] UCHIYAMA R, TOYODA E, MAEHARA M, et al. Effect of platelet-rich plasma on M1/M2 macrophage polarization[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2336.
- [48] DOU C, DING N, ZHAO C, et al. Estrogen deficiency-mediated M2 macrophage osteoclastogenesis contributes to M1/M2 ratio alteration in ovariectomized osteoporotic mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(5): 899-908.
- [49] HE D, KOU X, LUO Q, et al. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1): 129-139.
- [50] TAN Z, WANG Y, CHEN Y, et al. The dynamic feature of macrophage M1/M2 imbalance facilitates the progression of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 109: 12133.
- [51] LI T, JIANG S, LU C, et al. Melatonin; another avenue for treating osteoporosis? [J]. *J Pineal Res*, 2019, 66(2): e12548.
- [52] YI W J, KIM T S. Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 146-158.
- [53] LIU W, YU M, XIE D, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 259.
- [54] BAI L, LIU Y, ZHANG X, et al. Osteoporosis remission via an anti-inflammaging effect by icariin activated autophagy[J]. *Biomaterials*, 2023, 297: 122125.
- [55] SHI F, NI L, GAO Y M. Tetrandrine attenuates cartilage degeneration, osteoclast proliferation, and macrophage transformation through inhibiting p65 phosphorylation in ovariectomy-induced osteoporosis [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(3): 465-479.
- [56] JIN Z, LUO Y, ZHAO H, et al. Qingre Huoxue decoction regulates macrophage polarisation to attenuate atherosclerosis through the inhibition of NF- $\kappa$ B signalling-mediated inflammation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115787.
- [57] JIN Z, SHEN C, ZHANG H, et al. Chinese medicine Xiaoshui decoction inhibits malignant pleural effusion in mice and mediates tumor-associated macrophage polarization by activating autophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112412.
- [58] LIN W, SHEN P, HUANG Y, et al. Wutou decoction attenuates the synovial inflammation of collagen-induced arthritis rats via regulating macrophage M1/M2 type polarization[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023: 301115802.
- [59] SPILLER K L, NASSIRI S, WITHEREL C E, et al. Sequential delivery of immunomodulatory cytokines to facilitate the M1-to-M2 transition of macrophages and enhance vascularization of bone scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 194-207.
- [60] KAJAHN J, FRANZ S, RUECKERT E, et al. Artificial extracellular matrices composed of collagen I and high sulfated hyaluronan modulate monocyte to macrophage differentiation under conditions of sterile inflammation[J]. *Biomatter*, 2012, 2(4): 226-236.
- [61] WANG W, XIONG Y, ZHAO R, et al. A novel hierarchical biofunctionalized 3D-printed porous Ti6Al4V scaffold with enhanced osteoporotic osseointegration through osteoimmunomodulation[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 68.