中医药调控 T 细胞防治骨质疏松症研究进展*

钟于科，李帅，张光祥，仁兴宽，唐少雄，朱保红

安康市中医医院高新分院，陕西 安康 725000

摘要：T 细胞是骨内稳态的主要参与者，其分泌的白细胞介素－12（interleukin－12，IL－12）、IL－17、IL－18 及肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）等多种细胞因子，均可参与 RANK 信号传导，在调节破骨细胞生成与分化过程中发挥重要作用。补肾活血汤、补肾健脾方等中药复方及黄精多糖、肉苁蓉等单味中药，可通过调节 T 细胞防治骨质疏松症，其作用机制为调控核因子－κB 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor kappa－B ligand，RANKL）/核因子－κB 受体活化因子（receptor activator of nuclear factor kappa－B，RANK）/骨保护素（osteoprotegerin，OPG）信号通路、调节促炎/抗炎细胞因子表达、维持肠道菌群稳态等，具有多靶点调节优势。但目前多数中药的作用靶点及分子机制尚未明确，研究多停留在临床观察阶段；现有研究多聚焦于破骨细胞活化与成骨细胞分化等终末环节；T 细胞介导的免疫调控网络尚未完全阐明，相关研究多集中于经典信号通路和炎症因子调控，未来研究应着重探索 T 细胞介导的上游免疫调控机制，加强中医药调节 T 细胞的靶点挖掘，同时，结合中医“肾主骨”理论，从免疫调节角度深入阐释中医药作用机制，为临床研究提供新思路。

关键词：骨质疏松症；免疫学；中医药；T 细胞；RANKL/RANK/OPG 信号通路；破骨细胞活化；成骨细胞
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.10.339
中图分类号：R259.88　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）10－2156－08

Research Progress on Regulation T Cells in Prevention and Treatment of Osteoporosis with Traditional Chinese Medicine

ZHONG Yuke，LI Shuai，ZHANG Guangxiang，REN Xingkuan，TANG Shaoxiong，ZHU Baohong

Gaoxin Branch of Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital，Ankang Shaanxi China 725000

Abstract：T cells are the main participants in bone homeostasis，and their secretion of IL－12，IL－17，IL－18，TNF－α and other cytokines can participate in RANK signaling and play an important role in regulating osteoclast generation and differentiation. Traditional Chinese medicine compounds such as Tonifying Kidney and Strengthening the Spleen Decoction，as well as single－flavored traditional Chinese medicines such as Huangjing polysaccharide and Cistanche，can prevent and treat osteoporosis by regulating T cells，and their mechanisms of action include regulating RANKL/RANK/OPG signaling pathways，regulating the expression of pro－inflammatory/anti－inflammatory cytokines，and maintaining intestinal flora homeostasis，which has the advantage of multi－target regulation. However，the targets and molecular mechanisms of most traditional Chinese medicines have not yet been clarified，and most of the studies remain in the clinical observation stage. Existing research mostly focuses on the end－stage links of osteoclast activation and osteoblast differentiation. Future research should focus on exploring the upstream immune regulation mechanism mediated by T cells，strengthen the target mining of T cells in traditional Chinese medicine，and at the same time，combine the theory of "kidney bone" in traditional Chinese medicine to deeply explain the mechanism of action of traditional Chinese medicine from the perspective of immunomodulation，and provide new ideas for clinical research.

Key words：osteoporosis；immunology；Chinese medicine；T cell；RANKL/RANK/OGG signaling pathway；osteoclast activation；osteoblast

* **基金项目：**陕西省科学技术厅重点研发项目（2021SF419）；安康市科学技术研究发展计划项目（AK2022－SF－020）

截至 2021 年，我国 60 岁以上人口已超过 2.1 亿人（约占总人口 15.5%），65 岁以上人口达 1.4 亿人（约占总人口 10.1%）[1]。随着老年人口逐年递增，我国已步入老龄化社会，且老龄化程度不断加剧。与此同时，骨质疏松症及其并发症的发生率逐年上升[2]。据估计，全球范围内约 1/3 的女性和 1/5 的男性会发生骨质疏松性骨折，已成为影响中国乃至全球的重大公共卫生问题[3]。目前，关于骨质疏松症的发病机制研究主要集中在骨髓间充质干细胞（bone marrow - derived mesenchymal stem cells，BM - MSCs）异常分化、激素缺乏、肠道菌群失调导致的氧化应激、慢性炎症反应等方面，而对免疫细胞（尤其是 T 细胞亚群）在骨质疏松症病理生物学中的确切作用少有报道[4-5]。T 细胞作为细胞免疫的主要效应细胞，与系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、过敏性紫癜、强直性脊柱炎等免疫性疾病的发生发展密切相关[6]。近年来，随着 T 细胞成为研究热点，越来越多的证据表明，免疫系统与骨骼系统的生理功能和病理变化密切相关[7]。2018 年，Srivastava 等[5]首次提出“免疫骨质疏松学”（immunoosteoporosis）这一概念，强调免疫细胞在骨质疏松症发病机制中的作用，并证实先天性和适应性免疫细胞均与骨质疏松有关。Yarbro 等[8]研究发现，年龄相关的免疫细胞状态变化是导致骨质疏松发生的原因之一。因此，探究免疫细胞在骨质疏松症发病中的作用，对于发掘基于 T 细胞预防和治疗骨质疏松症的潜在靶点至关重要。

近年来，随着国家对中医药发展的大力支持，越来越多的学者聚焦于中医药研究，探讨中医药通过调节 T 细胞治疗骨质疏松症的作用机制。现有研究表明，中医药调控 T 细胞可能成为骨质疏松症治疗的新策略[9]。因此，本文系统综述 T 细胞与骨质疏松症的关系，对中医药调节 T 细胞治疗骨质疏松症的研究进展进行总结，以期为骨质疏松症的临床治疗提供参考。

1　骨质疏松症与 T 细胞

骨质疏松症是一种常见于 50 岁以上男性和绝经后女性的代谢性骨病，其特征为骨矿物质含量减少、骨微结构破坏，导致骨脆性增加和骨折风险升高[10]。传统观点认为，骨质疏松症的发病与内分泌紊乱、代谢紊乱、年龄和机械因素有关，尤其是雌激素缺乏。然而，骨质疏松症也被认为是一种慢性炎症性骨病[11]。研究发现，免疫系统可调节骨系统，这促进了“骨免疫学”这一新兴交叉学科的出现[12-13]。越来越多的证据表明，免疫系统的多种成分，包括免疫器官、免疫细胞及免疫因子，均参与骨代谢调控。与此同时，骨组织中的破骨细胞、成骨细胞及骨细胞对免疫系统的调节也是不可或缺的[14]。研究证实，免疫系统与骨骼系统受许多共同细胞因子调控，尤其是髓系细胞、淋巴系以及相关细胞因子，均可通过核因子 - κB 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor kappa - B ligand，RANKL）/核因子 - κB 受体活化因子（receptor activator of nuclear factor kappa - B，RANK）/骨保护素（osteoprotegerin，OPG）信号通路调控骨微环境平衡[5,7]。骨细胞与免疫细胞共享相同的骨微环境，免疫细胞的发育依赖于骨细胞构建的微环境[2]。免疫系统通过分泌炎症因子和相关配体调节骨细胞，进而影响骨形成与骨吸收[15]。骨骼作为一种动态器官，在生物体的整个生命周期中不断进行重塑[5]。骨重塑是骨细胞和骨髓相互作用的结果。淋巴细胞作为骨髓常驻细胞群，是骨重塑过程的重要组成部分。T 细胞、B 细胞及其分泌的细胞因子是骨吸收的重要调节因子，而 T 淋巴细胞约占骨髓总数的 5%，广泛存在于骨髓基质和实质部分[16]。T 细胞在骨重塑的调节中起着关键作用[17]。研究表明，T 淋巴细胞可促进破骨细胞的分化及骨吸收[18]。

T 淋巴细胞作为由造血干细胞分化而来的免疫细胞，在胸腺中完成成熟过程，其表面受体和功能特性取决于分化状态[19]。研究表明，RANKL/RANK/OPG 信号通路对于破骨细胞的分化和免疫调节至关重要[20-21]。活化的 T 细胞直接分泌 RANKL，进一步刺激破骨细胞的形成[22-23]。RANKL 和 RANK 被认为是调节骨重塑的关键因素，尤其是在破骨细胞形成中[24]。此外，RANK 激活后可诱导肿瘤坏死因子受体相关因子（TNF receptor associated factors，TRAFs）的表达，如 TRAF6，从而促进破骨细胞分化[25]。T 细胞产生的多种细胞因子，包括白细胞介素 - 12（interleukin - 12，IL - 12）、IL - 17、IL - 18 及肿瘤坏死因子 - α（tumor necrosis factor - α，TNF - α）

等,均可参与 RANK 信号传导,在调节破骨细胞生成与分化过程中发挥重要作用[26]。

T 淋巴细胞以 $CD4^+$T、$CD8^+$T 两大细胞群为代表。其中,$CD4^+$T 细胞在免疫系统中发挥核心调控作用,既可辅助 B 细胞产生抗体,又可协调 $CD8^+$T 细胞等免疫细胞功能[27]。在不同微环境刺激下,初始 $CD4^+$T 细胞可分化为 Th1、Th2、Th9、Th17、Th22、调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)及滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells,TFH)等[28-29]。

Th1 细胞在 IL-12 刺激下由初始 $CD4^+$T 细胞分化而成,分泌干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)、IL-2、淋巴毒素、TNF-α 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)等细胞因子[30]。例如,TNF-α 介导巨噬细胞 RANKL 表达的增加,从而刺激破骨细胞生成[31]。Th1 细胞产生的多数细胞因子可抑制破骨细胞生成[32],即使少量 IFN-γ 也可通过降解 TRAF6 分子抑制破骨细胞生成,从而抑制骨丢失[33]。

Th2 细胞由 IL-2、IL-4 刺激初始 $CD4^+$T 细胞而产生,主要分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-10 和 IL-13 等细胞因子[11,27,30,34]。据报道,Th2 标志性细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 与破骨细胞生成的抑制有关[32]。研究表明,Th2 细胞激活可增强甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)的生成,从而在各种炎症条件下维持成骨细胞的合成代谢活性[35]。也有报道称,缺乏 T 淋巴细胞的小鼠不受 PTH 分解代谢活性的保护[35]。值得注意的是,Th2 淋巴细胞通可显著降低 RANKL/OPG 比值[35],抑制骨丢失。在体内和体外实验条件下,均观察到 IL-4 可抑制骨吸收[36]。

Th17 细胞由未成熟 T 细胞在 TGF-β 及炎症反应的刺激下分化形成。IL-6、IL-1β 和 IL-23 可影响 Th17 细胞的分化及发育[11]。Th17 细胞主要分泌 IL-17A-IL-17F、IL-21 和 IL-22 等细胞因子,并产生 IFN-γ[37]。Th17 细胞在骨质疏松症、银屑病、牙周病、类风湿性关节炎和炎症性肠炎等炎症性疾病中发挥重要作用[38-39],通常被认为是 T 淋巴细胞的破骨细胞亚群[40]。Th17 细胞通过两种方式控制骨量:一方面,高表达 RANKL,与破骨细胞前体表面的 RANK 结合,促进其分化为破骨细胞,加速骨吸收;另一方面,分泌的 IL-17 直接促进破骨细胞生成支持细胞(如成骨细胞、滑膜成纤维细胞)中 RANKL 的表达[41]。

IL-17 通过上调 RANK 表达促进高水平 RANKL 的产生,这对 T 细胞和骨细胞的相互作用至关重要。同时,IL-17 可诱导巨噬细胞产生TNF-α、IL-1 和 IL-6 等炎症因子,进而增强局部炎症反应,间接促进破骨细胞生成支持细胞中 RANKL 的表达,加强 RANKL 与破骨细胞前体细胞表面的受体 RANKL 结合,协同加速破骨细胞对骨的吸收[32]。研究还发现,肠道菌群失衡可诱导 Th17 细胞分化,继而分泌 IL-17α、IL-1、IL-6 及低水平的干扰素 C,刺激成骨细胞释放更多 RANKL,加剧骨吸收[42]。研究发现,骨质疏松症患者血液和周围组织中 Th17 细胞数量显著高于健康人群,提示 Th17 细胞计数可作为骨质疏松症的重要标志物[5]。

调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)由自然发生的调节性 T 细胞(naturally occurring regulatory T cells,nTregs)和诱导型调节性 T 细胞(induced regulatory T cells,iTregs)组成。其中,nTREG 天然存在于胸腺中,iTREG 由外周淋巴组织中的幼稚 T 细胞在自身抗原刺激下产生[43]。Treg 细胞可通过阻止 RANKL、M-CSF 的产生从而抑制破骨细胞的产生,导致骨量增加[12]。Treg 细胞可分泌细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4),与单核破骨细胞上的 CD80/CD86 结合后控制免疫功能,从而抑制炎症反应,促进破骨细胞前体细胞凋亡,抑制骨吸收[44]。IL-10 是 Treg 细胞分泌的抑制性细胞因子之一,能抑制 T 细胞的增殖及其细胞因子的产生。IL-10 可通过上调骨保护素(osteoprotegerin,OPG)的分泌和下调 RANKL、M-CSF 表达从而抑制破骨细胞的分化、成熟[11]。IL-35 是一种新发现的由 Treg 细胞分泌的细胞因子,可抑制 IL-17 的表达,从而延缓小鼠胶原诱导性关节炎的进展[45]。有证据表明,Treg 细胞对成骨细胞也有一定的影响[46]。Treg 细胞通过分泌 TGF-β 并激活细胞内效应物,如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和 Smad 相关蛋白,促进成骨细胞的增殖和分化,从而诱导间充质干细胞分化为成骨细胞,并促进这些成骨细胞的增殖和分化[47]。研究发现,

$CD8^+$ Treg 细胞（$Foxp3^+CD8^+$ Treg）虽未影响破骨细胞的存活，但能够通过抑制破骨细胞肌动蛋白环的形成，从而抑制其成熟和活性[5]。同时，在骨髓中，破骨细胞与 $Foxp3^+CD8^+$ Treg 细胞之间形成双向调节环：破骨细胞诱导 $Foxp3^+CD8^+$ Treg 细胞的特性，$Foxp3^+CD8^+$ Treg 细胞又能够调节破骨细胞功能[48]。T 细胞相关因子在破骨细胞中的作用见表 1。

表 1　T 细胞相关因子在破骨细胞生成中的作用

T 细胞相关因子	来源	免疫机制	对破骨细胞的作用效果	参考文献
IL－1	巨噬细胞	增强 RANKL 表达	↑	[32]
IL－4	Th2 细胞	体液免疫	↓	[49]
IL－5	Treg 细胞	Treg 细胞诱导	↓	[50]
IL－6	巨噬细胞、树突状细胞	促炎症，Th17 细胞诱导	↑	[32]
IL－7	T 细胞	促炎	↓	[51]
IL－10	Treg 细胞	抗炎	↓	[52]
IL－15	自然杀伤细胞	促炎	↑	[53]
IL－17	$CD4^+$ T 细胞	增强 RANKL 的表达，诱导巨噬细胞产生多种炎症因子	↑	[32,37,41]
IL－18	巨噬细胞	Th1 细胞分化，IFN－γ 诱导	↓	[54]
IL－23	巨噬细胞、树突状细胞	Th17 细胞诱导	↑	[55]
IL－27	巨噬细胞、树突状细胞	Th1 细胞和 Th17 细胞诱导	↓	[56]
IL－35	Treg 细胞	降低 IL－17 表达	↓	[45]
M－CSF	成骨细胞、基质细胞	促炎	↑	[57]
RANK	破骨细胞、树突状细胞	树突状细胞激活	↑	[58]
RANKL	Th17 细胞	RANK 激活	↑	[58]
TNF－α	Th17 细胞、巨噬细胞、树突状细胞	促炎	↑	[58]
OPG	破骨细胞	RANKL 诱导	↓	[59]
IFN－γ	Th1 细胞、自然杀伤细胞	细胞免疫	↓	[60]

注：↑：促进破骨细胞生成；↓：抑制破骨细胞生成。

2　中医药调控 T 细胞防治骨质疏松症

内分泌系统的生物协调紊乱是 OP 发病的主要原因[61]。研究发现，免疫系统和免疫细胞因子的动态平衡对 OP 的发病同样具有重要调控作用[62]。虽然 OP 病因病机复杂，临床表现多样，但不外乎“本虚”与“标实”。OP 的临床表现与中医学的“骨枯”“骨痿”相似，其核心病机在于“本虚”。金舒纯等[63]研究证实，现代医学的免疫功能紊乱与中医“本虚”对应。中医药辨证论治 OP，具有双向调节和免疫多效的治疗特点。

谢玉城等[64]研究发现，补肾活血汤可降低 OP 患者血清 IL－17、TNF－α 水平，升高 TGF－β 表达（IL－17、TGF－β 及 TNF－α 均为免疫系统和骨髓系统共有的调节因子），从而改善骨代谢，增加骨密度。实验研究发现，补肾方、健脾方及补肾健脾方可通过调控 RANKL/RANK/OPG 信号通路降低 SD 大鼠破骨细胞活性，抑制骨吸收[65]。谭张奎[9]研究发现，补肾化痰方可通过调节 Th17/Treg 细胞平衡、维持肠道微生物菌群稳态、修复肠道黏膜屏障，改变骨免疫环境，双向调控骨形成和骨吸收，从而防治 OP。

Kerezoudi 等[66]研究发现，灵芝提取物可通过激活 RANKL/RANK/OPG 信号通路，调节肠道菌群（如增加双歧杆菌、大肠埃希菌和粪肠球菌等的数量）平衡，通过益生元效应抑制破骨细胞的分化，继而防治 OP。Du 等[67]研究发现，黄精多糖能通过抑制 RANKL 诱导的破骨细胞激活剂对脂多糖诱导的骨溶解起预防作用。徐姗姗[68]研究发现，肉苁蓉提取物松果菊苷可通过促进 T 淋巴细胞因子 IL－2 表达，激活 RANKL/RANK/OPG 信号通路，促进成骨细胞的分化。

中医药具有悠久的历史底蕴和丰富的经验传

承。随着国家对中医药发展的大力支持和学术界的长期实践,单味中药及中药复方在骨质疏松症的防治中已展现出显著疗效。研究发现,部分中药中的生物活性成分具有抗免疫作用[69],但多数停留在临床研究阶段。中药及复方调节 T 细胞防治骨质疏松症的作用机制见表 2。

表 2　中药及复方调节 T 细胞治疗骨质疏松症的作用机制

中(方)药名称	作用机制	参考文献
补肾化痰方	通过 NFAT 激活 RANKL/RANK/OPG 通路;提高梭菌素属丰度,增加 Treg 细胞数量	[70 – 71]
补肾宁心汤	增加 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 数量,上调特异性 CTLA – 4、TGF – β 及 IL – 10 表达	[72 – 73]
当归补血汤	抑制 T 细胞产生 TNF – α	[74]
补骨脂	阻断活化 T 细胞转录因子核移位	[75 – 77]
龟板	促进 BM – MSCs 归巢,调节免疫应答	[78]
淫羊藿	抑制 Th17、Th1 分化,激活 RANKL/RANK/OPG 通路	[79]
肉苁蓉	促进 T 细胞增殖及 IL – 2 表达,激活 RANKL/RANK/OPG 通路	[68]
牛蒡子	抑制 NFATc1 激活	[80]
丹参	抑制 RANKL 诱导的 NFATc1 表达	[81]
玄参	将 Th1/Th2 极化转移到 Th2 亚群	[82]
女贞子	通过抑制 PLCγ2 – Ca^{2+} – NFATc1 通路抑制破骨细胞分化	[83]

3　结语

研究表明,适应性免疫系统在人类及大鼠骨质疏松症的发生发展中发挥关键调控作用。T 细胞来源的细胞因子对骨骼的影响直接推动了骨免疫学这一新兴学科的发展。本文通过系统综述 T 细胞在骨质疏松症中的作用机制,整合中医药通过调控 T 细胞干预骨质疏松症的研究进展,旨在为中医药调节免疫系统防治骨质疏松症的研究提供新靶点。随着人口老龄化加剧,骨质疏松症已成为全球性健康挑战。中医药通过调控 T 细胞治疗骨质疏松症具有广阔的研究前景。然而,当前临床治疗策略仍主要针对破骨细胞活化与成骨细胞分化等终末环节,且骨质疏松症与 T 细胞亚群间的调控网络尚未完全阐明。因此,深入探索 T 细胞介导的上游免疫调控机制将成为未来研究重点。中医药治疗骨质疏松症的相关研究多集中在信号通路和炎症因子调控方面,鲜少涉及免疫学。未来需加强中医药调节 T 细胞的靶点挖掘,为骨质疏松症的中医药治疗提供新思路。

参考文献:

[1]詹红生,章振林. 中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(4):393 – 404.

[2]马聪,杨越华,郭源源,等. 免疫骨质疏松学:一个基于免疫学的骨质疏松新概念[J]. 中华实验外科杂志,2022,39(2):406 – 408.

[3]PHAN Q T,TAN W H,LIU R,et al. Cxcl9l and Cxcr3. 2 regulate recruitment of osteoclast progenitors to bone matrix in a medaka osteoporosis model[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2020,117(32):19276 – 19286.

[4]易生辉,招文华,任辉,等. 中西医治疗绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(5):274 – 282.

[5]SRIVASTAVA R K,DAR H Y,MISHRA P K. Immunoporosis:immunology of osteoporosis – role of T cells[J]. Front Immunol,2018,9:657.

[6]周春根,江滨,张睿,等. 间充质干细胞来源外泌体对 T 细胞的免疫调控作用[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(21):2602 – 2607.

[7]SAXENA Y,ROUTH S,MUKHOPADHAYA A. Immunoporosis:role of innate immune cells in osteoporosis[J]. Front Immunol,2021,12:687037.

[8]YARBRO J R,EMMONS R S,PENCE B D. Macrophage immunometabolism and inflammaging:roles of mitochondrial dysfunction,cellular senescence,CD38,and NAD[J]. Immunometabolism,2020,2(3):e200026.

[9]谭张奎. 基于肠物理屏障与骨免疫探讨补肾化痰方防治去卵巢大鼠骨丢失的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2021.

[10]COMPSTON J E,MCCLUNG M R,LESLIE W D. Osteoporosis[J]. Lancet,2019,393(10169):364 – 376.

[11]李伟杰,梁润英. 中医“治未病”思想与骨质疏松症防治

探讨[J]. 中医学报,2019,34(12):2516 - 2520.

[12] OKAMOTO K, NAKASHIMA T, SHINOHARA M, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems[J]. Physiol Rev, 2017, 97(4):1295 - 1349.

[13] DAR H Y, AZAM Z, ANUPAM R, et al. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system[J]. Front Biosci, 2018, 23(3):464 - 492.

[14] TANG M J, LU L Y, YU X J. Interleukin - 17A interweaves the skeletal and immune systems[J]. Front Immunol, 2021, 11:625034.

[15] TAKAYANAGI H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(12):667 - 676.

[16] ZHAO E D, XU H B, WANG L, et al. Bone marrow and the control of immunity[J]. Cell Mol Immunol, 2012, 9(1): 11 - 19.

[17] KALYAN S. It may seem inflammatory, but some T cells are innately healing to the bone[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(11):1997 - 2000.

[18] HARMER D, FALANK C, REAGAN M R. Interleukin - 6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma[J]. Front Endocrinol, 2019, 9:788.

[19] FISCHER V, HAFFNER - LUNTZER M. Interaction between bone and immune cells: implications for postmenopausal osteoporosis[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 123:14 - 21.

[20] BOZEC A, ZAISS M M. T regulatory cells in bone remodelling[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(3):121 - 125.

[21] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL - RANK - OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. Front Immunol, 2014, 5:511.

[22] TAKAYANAGI H, OGASAWARA K, HIDA S, et al. T - cell - mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross - talk between RANKL and IFN - gamma[J]. Nature, 2000, 408(6812):600 - 605.

[23] THEILL L E, BOYLE W J, PENNINGER J M. RANK - L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution[J]. Annu Rev Immunol, 2002, 20:795 - 823.

[24] GINALDI L, DI BENEDETTO M C, DE MARTINIS M. Osteoporosis, inflammation and ageing[J]. Immun Ageing, 2005, 2:14.

[25] NAGY V, PENNINGER J M. The RANKL - RANK story[J]. Gerontology, 2015, 61(6):534 - 542.

[26] LI J Y, D'AMELIO P, ROBINSON J, et al. IL - 17A is increased in humans with primary hyperparathyroidism and mediates PTH - induced bone loss in mice[J]. Cell Metab, 2015, 22(5):799 - 810.

[27] ZHU J F, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*)[J]. Annu Rev Immunol, 2010, 28:445 - 489.

[28] MARTIN - FONTECHA A, THOMSEN L L, BRETT S, et al. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN - gamma for T(H)1 priming[J]. Nat Immunol, 2004, 5(12):1260 - 1265.

[29] HARRINGTON L E, HATTON R D, MANGAN P R, et al. Interleukin 17 - producing $CD4^+$ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11):1123 - 1132.

[30] REN W K, LIU G, CHEN S, et al. Melatonin signaling in T cells: functions and applications[J]. J Pineal Res, 2017, 62(3):e12394.

[31] LAM J, TAKESHITA S, BARKER J E, et al. TNF - alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand[J]. J Clin Invest, 2000, 106(12):1481 - 1488.

[32] RAPHAEL I, NALAWADE S, EAGAR T N, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2015, 74(1):5 - 17.

[33] MCINNES I B, SCHETT G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(6): 429 - 442.

[34] ROSS S H, CANTRELL D A. Signaling and function of interleukin - 2 in T lymphocytes[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36:411 - 433.

[35] PACIFICI R. T cells: critical bone regulators in health and disease[J]. Bone, 2010, 47(3):461 - 471.

[36] 汪洋,周锐,吴宁宁,等. IL - 4 与骨保护素联合抑制聚乙烯磨损颗粒诱导的溶骨效应[J]. 南方医科大学学报,2011,31(10):1709 - 1713.

[37] YOU L, CHEN L, PAN L, et al. SOST gene inhibits osteogenesis from adipose - derived mesenchymal stem cells by inducing Th17 cell differentiation[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(3):1030 - 1040.

[38] MIOSSEC P, KORN T, KUCHROO V K. Interleukin - 17 and type 17 helper T cells[J]. N Engl J Med, 2009, 361(9):888 - 898.

[39] MARTINEZ G J, NURIEVA R I, YANG X O, et al. Regulation and function of proinflammatory TH17 cells[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1143:188 - 211.

[40]CIUCCI T,IBANEZ L,BOUCOIRAN A,et al. Bone marrow Th17 TNFα cells induce osteoclast differentiation,and link bone destruction to IBD[J]. Gut,2015,64(7):1072 - 1081.

[41]ONO T,TAKAYANAGI H. Osteoimmunology in bone fracture healing[J]. Curr Osteoporos Rep,2017,15(4):367 - 375.

[42]KIM S,KIM H,YIM Y S,et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring[J]. Nature,2017,549(7673):528 - 532.

[43]YU M C,D′AMELIO P,TYAGI A M,et al. Regulatory T cells are expanded by Teriparatide treatment in humans and mediate intermittent PTH - induced bone anabolism in mice[J]. EMBO Rep,2018,19(1):156 - 171.

[44]FISCHER L,HERKNER C,KITTE R,et al. Foxp3$^+$ regulatory T cells in bone and hematopoietic homeostasis[J]. Front Endocrinol,2019,10:578.

[45]OH S,RANKIN A L,CATON A J. CD4$^+$CD25$^+$ regulatory T cells in autoimmune arthritis[J]. Immunol Rev,2010,233(1):97 - 111.

[46]TANAKA Y. Clinical immunity in bone and joints[J]. J Bone Miner Metab,2019,37(1):2 - 8.

[47]RUNYAN C E,LIU Z,SCHNAPER H W. Phosphatidylinositol 3 - kinase and Rab5 GTPase inversely regulate the Smad anchor for receptor activation (SARA) protein independently of transforming growth factor - β1[J]. J Biol Chem,2012,287(43):35815 - 35824.

[48]SHASHKOVA E V,TRIVEDI J,CLINE - SMITH A B,et al. Osteoclast - primed Foxp3$^+$ CD8 T cells induce T - bet,eomesodermin,and IFN - γ to regulate bone resorption[J]. J Immunol,2016,197(3):726 - 735.

[49]MANGASHETTI L S,KHAPLI S M,WANI M R. IL - 4 inhibits bone - resorbing activity of mature osteoclasts by affecting NF - kappa B and Ca^{2+} signaling[J]. J Immunol,2005,175(2):917 - 925.

[50]KELCHTERMANS H,GEBOES L,MITERA T,et al. Activated CD4$^+$CD25 + regulatory T cells inhibit osteoclastogenesis and collagen - induced arthritis[J]. Ann Rheum Dis,2009,68(5):744 - 750.

[51]LEE S K,KALINOWSKI J F,JASTRZEBSKI S L,et al. Interleukin - 7 is a direct inhibitor of in vitro osteoclastogenesis[J]. Endocrinology,2003,144(8):3524 - 3531.

[52]WING K,YAMAGUCHI T,SAKAGUCHI S. Cell - autonomous and - non - autonomous roles of CTLA - 4 in immune regulation[J]. Trends Immunol,2011,32(9):428 - 433.

[53]HAYDAY A C. T cells and the lymphoid stress - surveillance response[J]. Immunity,2009,31(2):184 - 196.

[54]SIMS N A,GREEN J R,GLATT M,et al. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen - induced arthritis[J]. Arthritis Rheum,2004,50(7):2338 - 2346.

[55]SATO K,SUEMATSU A,OKAMOTO K,et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction[J]. J Exp Med,2006,203(12):2673 - 2682.

[56]WOODWARD J. Regulation of haematopoietic progenitor cell proliferation and survival:The involvement of the osteoblast[J]. Cell Adh Migr,2010,4(1):4 - 6.

[57]ADAMOPOULOS I E,BOWMAN E P. Immune regulation of bone loss by Th17 cells[J]. Arthritis Res Ther,2008,10(5):225.

[58]BOYCE B F,XING L P. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. Arch Biochem Biophys,2008,473(2):139 - 146.

[59]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.

[60]YUN T J,CHAUDHARY P M,SHU G L,et al. OPG/FDCR - 1,a TNF receptor family member,is expressed in lymphoid cells and is up - regulated by ligating CD40[J]. J Immunol,1998,161(11):6113 - 6121.

[61]马春燕,王振国. 女性内分泌与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志,2013,19(8):889 - 891,896.

[62]常志芳,冯成龙,史晓霞,等. 免疫与骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(4):508 - 513.

[63]金舒纯,茅建春. 中医药对系统性红斑狼疮患者糖皮质激素副作用缓解机制研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(10):105 - 109.

[64]谢玉城,吴官保,冯帅华,等. 补肾活血汤联合阿仑磷酸钠对绝经后骨质疏松患者临床疗效及免疫调控因子的影响[J]. 中国医学创新,2022,19(13):67 - 70.

[65]李鸿泓. 基于破骨细胞分化调节通路 OPG/RANKL 探讨补肾健脾方治疗骨质疏松症的作用机理[D]. 北京:中国中医科学院,2013.

[66]KEREZOUDI E N,MITSOU E K,GIOTI K,et al. Fermentation of Pleurotus ostreatus and Ganoderma lucidum mushrooms and their extracts by the gut microbiota of healthy and osteopenic women:potential prebiotic effect and impact of mushroom fermentation products on human osteoblasts[J]. Food Funct,2021,12(4):1529 - 1546.

[67]DU L, NONG M N, ZHAO J M, et al. Polygonatum sibiricum polysaccharide inhibits osteoporosis by promoting osteoblast formation and blocking osteoclastogenesis through Wnt/β - catenin signalling pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32261.

[68]徐姗姗. 肉苁蓉及松果菊苷调节 T 淋巴细胞对成骨细胞的影响研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[69]徐愿, 罗静, 韩曼, 等. 中医药治疗风湿免疫领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 198 - 204.

[70]周亚娜, 周广文, 张麟, 等. 补肾化痰方对绝经后骨质疏松模型大鼠骨重建平衡的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(11): 8 - 11, 24, 198.

[71]周广文, 向楠, 张妍, 等. 高通量测序研究补肾化痰方对去势骨质疏松大鼠肠道菌群结构与多样性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3305 - 3310.

[72]潘心瑶, 谢欣薇, 周琦, 等. 绝经后骨质疏松症中医药研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(9): 1140 - 1147.

[73]ZHANG J L, QIU X M, ZHANG N, et al. Bu - Shen - Ning - Xin decoction suppresses osteoclastogenesis by modulating RANKL/OPG imbalance in the $CD4^+$ T lymphocytes of ovariectomized mice[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(1): 299 - 308.

[74]陈志维. 加味当归补血片防治绝经后骨质疏松症的网络药理学及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[75]CHEN H W, FANG C, ZHI X, et al. Neobavaisoflavone inhibits osteoclastogenesis through blocking RANKL signalling - mediated TRAF6 and c - Src recruitment and NF - κB, MAPK and Akt pathways[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(16): 9067 - 9084.

[76]周倚墨, 张建宁, 单中书. 补骨脂提取物干预骨质疏松模型大鼠骨密度及骨生物力学的变化[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(2): 165 - 170.

[77]向益, 郑烽, 王显. 基于 OPG/RANKL/RANK 通路探讨单味中药治疗骨质疏松的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(2): 86 - 88.

[78]余翔, 任辉, 尚奇, 等. 龟板诱导干细胞归巢预防绝经后骨质疏松症的机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2071 - 2075.

[79]李聪聪, 赵鹏, 秦燕勤, 等. 淫羊藿苷的药理活性研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(4): 781 - 786.

[80]CHEN D L, YE Z, WANG C, et al. Arctiin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via suppressing RANKL - induced ROS and NFATc1 activation[J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 104944.

[81]WANG W, HUANG M, HUI Y, et al. Cryptotanshinone inhibits RANKL - induced osteoclastogenesis by regulating ERK and NF - κB signaling pathways[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 7333 - 7340.

[82]LAI N N, ZHANG J H, MA X Y, et al. Regulatory effect of catalpol on Th1/Th2 cells in mice with bone loss induced by estrogen deficiency[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 74(6): 487 - 498.

[83]ZHAO D F, LI X F, ZHAO Y J, et al. Oleanolic acid exerts bone protective effects in ovariectomized mice by inhibiting osteoclastogenesis[J]. J Pharmacol Sci, 2018, 137(1): 76 - 85.

收稿日期: 2025 - 03 - 19

作者简介: 钟于科(1996 -), 男, 陕西安康人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合骨科。

通信作者: 李帅(1979 -), 陕西安康人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合骨科。E - mail: 2602694746@qq. com

编辑: 吴楠