

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003178

巨噬细胞亚型与破骨细胞形成关系的研究进展

蒋雨璨,李明政,张红梅

(重庆医科大学附属口腔医院、口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室、重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室,重庆 400015)

[摘要]免疫系统参与骨再生并在其中发挥重要作用。巨噬细胞作为免疫系统重要组成部分,具有高度可塑性,可以根据微环境变化向M1和M2亚型极化。近年来破骨细胞在骨再生中的作用逐渐受到重视,而巨噬细胞为破骨细胞前体细胞,通过巨噬细胞-破骨细胞轴在骨再生中发挥重要作用。哪一种亚型巨噬细胞更易融合形成破骨细胞目前仍存在争议。本文就近年来巨噬细胞极化亚型M1、M2与破骨细胞形成关系相关研究进展进行综述,旨在为后期相关研究提供全面依据及更全面的认知。

[关键词]免疫反应;巨噬细胞;M1;M2;破骨细胞;骨再生

[中图分类号]R392

[文献标志码]A

[收稿日期]2022-10-27

Research progress on the link between macrophage subtypes and osteoclast formation

Jiang Yucan, Li Mingzheng, Zhang Hongmei

(Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education)

[Abstract]Immune system plays critical roles in bone regeneration. Macrophages, as an important component of the immune system, are highly plastic and can polarize to M1 and M2 subtypes depending on microenvironmental changes. Recently, the role of osteoclasts in bone regeneration has gradually gained attention. Although macrophages are precursors of osteoclasts that play an important role in bone regeneration through the macrophage-osteoclast axis, it is still controversial that which subtype of macrophages is more likely to fuse to form osteoclasts. In this paper, we have reviewed the recent research progress related to the relationship between macrophage subtypes and osteoclast formation, aiming to provide a comprehensive basis and more comprehensive knowledge for further research.

[Key words]immune response; macrophage; M1; M2; osteoclast; bone regeneration

骨骼系统和免疫系统两者密切相关并共享相同的微环境,这两大系统之间存在的紧密关系为骨再生的研究提供了新的研究思路^[1]。在骨替代材料植入机体的初始阶段,局部发生急性炎症,中性粒细胞、巨噬细胞等大量免疫细胞募集至材料植入位点,通过发挥免疫调节功能调控骨再生^[2]。中性粒细胞通过释放趋化因子(CC chemokine ligand, CCL2、CCL3、CCL4)促进巨噬细胞募集,继而向不同巨噬细胞亚型M1、M2极化^[3-5]。另外,巨噬细胞在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)和核因子κB

作者介绍:蒋雨璨,Email:jyc@stu.cqmu.edu.cn,

研究方向:骨诱导、骨再生。

通信作者:张红梅,Email:hmzhang@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目:中国博士后科学基金资助项目(编号:2021MD703929);

重庆市科学技术局资助项目(编号:cstc2021jcyjmsxmX0560)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1046.R.20230227.1636.010.html>

(2023-02-28)

受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)的刺激下分化形成破骨细胞^[6-7],但巨噬细胞M1、M2两种亚型哪种更易融合形成破骨细胞目前尚存在争议。本文就近年来有关巨噬细胞极化亚型与破骨细胞之间的关系进行分析总结,以此为相关研究提供全面依据。

1 破骨细胞

胚胎时期,胚胎卵黄囊中的早期红细胞祖细胞(erythromyeloid progenitor, EMP)和胎儿造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)可以产生胚胎破骨细胞从而影响胎儿骨骼的发育。出生后,由骨髓HSC主导并通过连续分化过程形成单核细胞/巨噬细胞和树突状细胞,从而产生破骨细胞^[8]。骨改建由破骨细胞介导骨吸收开始,通过移除陈旧骨组织形成骨吸收陷窝,成骨细胞随之在骨吸收陷窝处形成新骨。除了在骨改建中具有骨吸收功能外,破骨细胞在骨再生中的作用近年来成为研究热点^[9]。研究表明破骨细胞可通过多条途

径促进骨形成,破骨细胞不仅可以通过释放耦合因子如含胶原三螺旋重复蛋白 1(collagen triple helix repeat containing 1, CTHCR1)、1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1p)等来促进间充质干细胞的募集、增殖及成骨向分化^[10-12],还可以通过释放含有 RANK 的细胞外囊泡与成骨细胞膜表面的 RANKL 结合触发成骨转录因子 Runt 相关的转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)上调来促进骨形成^[13-14]。另外,破骨细胞通过受体-配体相互作用如 EFN B2(Ephrin B2)-EPHB4、FAS 配体(FASL)-FAS、信号蛋白 3A(semaphorin 3A, SEMA3A)-NRP1 等与成骨细胞直接接触,激活双向信号传导,通过协调骨吸收和骨形成来调控骨再生^[15]。此外,骨是高度血管化的组织。在骨再生过程中,成骨与血管生成紧密相关^[16-17]。大量研究证实,破骨细胞前体细胞可通过分泌血小板衍生的生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)等生长因子促进成血管从而促进骨形成^[18-19]。

2 巨噬细胞及其极化亚型

在 M-CSF 和 RANKL 的刺激下,巨噬细胞可融合形成多核破骨细胞。巨噬细胞具有高度可塑性,根据其功能和表型可将极化后的巨噬细胞分为 2 种亚型:经典激活/促炎型(classically activated macrophage, M1)和替代激活/抗炎型(alternatively activated macrophage, M2)^[3]。 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)或脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激巨噬细胞向 M1 极化并分泌促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等,而白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)刺激巨噬细胞向 M2 极化并分泌抗炎因子,如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-4 和 IL-10 等^[20-21]。

3 巨噬细胞极化亚型 M1、M2 与破骨细胞形成关系

截至目前,巨噬细胞极化亚型 M1、M2 与破骨细胞形成的关系仍存在一定争议。广泛研究认为,M1 通过分泌 TNF-

α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子刺激破骨前体细胞形成破骨细胞,而 M2 则通过分泌 IL-4、IL-10 等抑炎因子抑制破骨前体细胞形成破骨细胞^[22-23]。近年来,随着对破骨细胞研究的不断深入,越来越多的学者从巨噬细胞哪个亚型更易形成破骨细胞的角度出发,探索了巨噬细胞亚型与破骨细胞形成的关系(图 1)。

3.1 M1 分泌细胞因子诱导破骨前体细胞形成破骨细胞

研究表明,M1 通过分泌多种细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等),促进破骨细胞前体数量增加或直接促进巨噬细胞诱导的破骨前体细胞向破骨细胞分化^[21-24]。同时,促炎因子释放增加也间接地促进成骨细胞和其他基质细胞分泌 RANKL,从而刺激破骨细胞形成^[25-27]。

3.1.1 TNF- α TNF- α 作为 M1 分泌的最有效的促进破骨细胞形成因子之一,其诱导的分解代谢过程与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)以及其他形式的慢性炎性骨质溶解等疾病的发病机制有关^[28]。研究证实,TNF- α 敲除小鼠较野生型小鼠表现出减弱的炎症性骨吸收能力^[29]。体外实验结果表明,与单纯加入 RANKL 相比,在加入 RANKL 后加入 TNF- α 共刺激时,破骨细胞形成数目显著增加。但在加入 RANKL 之前加入 TNF- α 则抑制破骨细胞形成,这可能是由于 TNF- α 倾向于在促进破骨前体细胞形成破骨细胞阶段起作用,而对巨噬细胞形成破骨细胞前体细胞起抑制作用^[28]。另外,研究表明 TNF- α 除了促进破骨前体细胞形成破骨细胞以外,还能通过刺激 T 细胞及 B 细胞分泌 RANKL 进而促进破骨细胞形成^[30-31]。2020 年,Noguchi T 等^[32]研究发现,在牙齿正畸移动过程中,TNF- α 通过刺激破骨前体细胞中 RANK 表达促进破骨细胞形成。

3.1.2 IL-6 在炎症过程中,M1 分泌大量 IL-6。IL-6 作为 RA 中最重要的破骨细胞因子之一^[33-34],可以通过诱导成骨细胞和基质细胞表达 RANKL,从而参与破骨细胞形成^[35]。研究显示,信号传导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通过 IL-6/IL-6R 信号传导途径被 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)激活,从而诱导破骨细胞形成^[36]。同时,抑制 IL-6R 后,体外和体内破骨细胞形成数目显著降低^[37]。目前,在临幊上已经采用抗 IL-6R 的中和抗体疗法抑制破骨细胞形成并用于治疗炎性骨疾病^[38]。有趣的是,研究发现低浓度 IL-6 通过促进破骨前体细胞形成

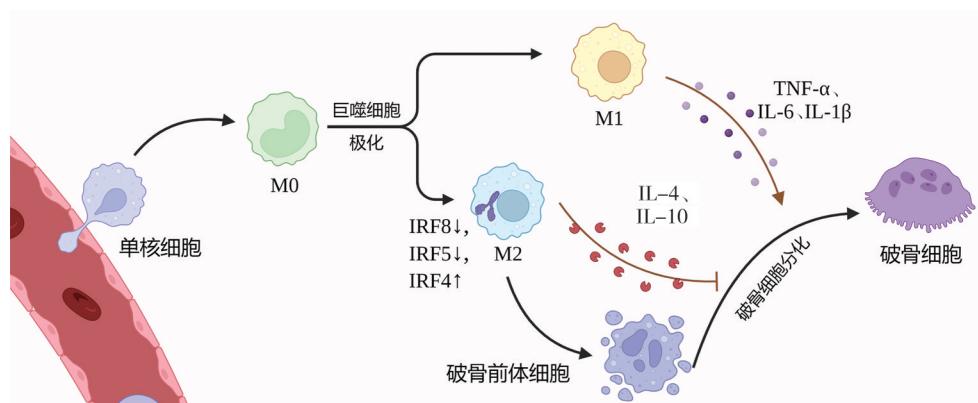


图 1 巨噬细胞亚型 M1、M2 与破骨细胞形成关系

促进破骨细胞分化,而高浓度 IL-6 抑制破骨前体细胞形成进而抑制破骨细胞分化^[39]。2022 年,Chang PY 等^[40]提出,在 RANKL 刺激下,IL-6 促进瞬时的破骨前体细胞增殖,但长期 IL-6 刺激将抑制破骨细胞生成。

3.1.3 IL-1 β IL-1 β 是一种强效促炎因子。大量研究表明,IL-1 β 通过上调 RANKL 刺激破骨细胞形成,与破骨细胞过度激活引起的骨质疏松、RA、脊柱关节炎等骨骼疾病密切相关^[41]。在多种骨关节炎动物模型中,阻断 IL-1 β 可有效减轻骨关节炎骨吸收程度。目前,临幊上采用抗 IL-1 疗法治疗 RA 等炎症性骨吸收取得了良好的治疗效果^[42]。一方面,促炎因子 IL-1 β 通过增强基质细胞分泌 RANKL 直接刺激破骨细胞分化^[41]或通过促进 TNF- α 分泌并在 RANKL 作用下,通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK) 的 p38 支路间接诱导破骨细胞形成^[43]。另一方面,IL-1 β 可显著增加骨组织中前列腺素的合成,而前列腺素是一种强效的骨吸收刺激因子。2021 年,Levescot A 等^[44]研究发现,在人和小鼠中,IL-1 β 促进调节性 T 细胞表达 RANKL,从而促进破骨前体细胞形成破骨细胞。并且与晚期阻断 IL-1 β 相比,早期阻断 IL-1 β 对关节炎及破骨细胞形成有更明显的降低作用。

3.2 M2 分泌细胞因子抑制破骨前体细胞形成破骨细胞

大量研究表明,M2 分泌的相关细胞因子如 IL-4 和 IL-10 抑制破骨前体细胞形成破骨细胞^[27]。

3.2.1 IL-4 IL-4 是由 M2 分泌的抗炎因子^[45],并通过抑制 RANKL 和 TNF- α 表达抑制破骨细胞形成^[46]。体内实验结果证实,IL-4 缺乏导致骨吸收能力减弱。IL-4 引起的 RANKL 表达降低主要是通过 STAT6 依赖的方式抑制核因子 $\kappa\beta$ (nuclear factor kappa- β , NF- $\kappa\beta$) 活化^[47]、抑制 MAPK 信号通路以及增强成骨细胞中骨保护素(osteoprotegerin, OPG) 和前列腺素的表达等方式^[46]。此外,IL-4 还通过减少促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等) 的产生来间接抑制破骨细胞形成^[48]。2021 年,Freire MS 等^[49]研究发现 IL-4 敲除的小鼠表现出更快的根尖周炎进展,并推测其可能与 IL-4 敲除小鼠体内破骨细胞活跃相关。

3.2.2 IL-10 IL-10 是一种主要由 M2 产生的强效抗炎因子,在破骨细胞形成的早期阶段抑制破骨细胞分化^[23]。IL-10 与骨质疏松的发生呈负相关。与健康人员相比,骨质疏松患者体内 IL-10 水平显著降低。动物实验结果显示,骨质疏松小鼠体内 IL-10 表达明显降低,而提高 IL-10 表达水平则显著抑制绝经期小鼠骨质疏松的进展^[50]。进一步研究表明,IL-10 主要通过降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子分泌以及抑制 RANKL 表达等方式抑制破骨细胞形成^[46]。Liu DW 等^[51]研究发现,IL-10 可以促进 OPG 表达并通过 OPG/RANKL 轴抑制破骨细胞形成。2016 年,Xu HH 等^[52]研究发现,雷公藤甲素在体外通过促进调节性 T 细胞中 IL-10 及 TGF- β 1 的分泌抑制破骨细胞分化。在细胞信号通路方面,IL-10 通过 NF- $\kappa\beta$ p50、JNK、NFATc1 等通路来抑制破骨细胞分化。2022 年,Gao XR 等^[53]研究提出 IL-10 可能通过母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3)/ STAT1/干扰素调节因子 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8) 抑制破骨细胞分

化,从而抑制骨溶解。同年,Chen XT 等^[54]研究发现,M2 来源的外泌体(M2-Exos) 通过 IL1-10/IL-10R 信号通路抑制小鼠牙周炎中病理性牙槽骨吸收。M2-Exos 可通过向细胞直接传递外泌体 IL-10 mRNA,上调巨噬细胞中 IL-10 细胞因子的表达,通过激活 IL-10/IL-10R 信号通路抑制破骨细胞分化进而起到骨保护作用。

3.3 M2 较 M1 更具有破骨细胞分化潜能

前期研究普遍认为 M1 分泌促炎因子促进破骨前体细胞形成破骨细胞,M2 分泌抗炎因子抑制破骨前体细胞形成破骨细胞。但近期 Bhuyan F 等^[55]研究发现,Majeed 综合征患者的破骨细胞生成增强,但 LPS 刺激其来源巨噬细胞的培养上清液对增强体外破骨细胞形成的影响相对较小,提示细胞因子可能并不是影响破骨细胞形成的最主要因素。最近,在巨噬细胞亚型与破骨细胞形成之间的研究中,研究不再从细胞因子影响破骨细胞形成的角度,而是直观地从巨噬细胞表型的诱导分化潜能进行观察。研究表明,破骨细胞表达 M2 的某些特征,如高表达 M2 特异性标志物 CD163、CD206、YM1 及 IL-10 等,提示破骨细胞可能由 M2 融合形成^[56-57]。

研究表明,将不同亚型巨噬细胞分别诱导其向破骨细胞分化时,M2 更容易形成破骨细胞^[58-61]。2018 年,台立^[59]将小鼠骨髓来源的巨噬细胞在体外首先分化为 M0 和 M2 两种巨噬细胞,然后在 M-CSF 和 RANKL 作用下分别刺激 2 种不同亚型的巨噬细胞向破骨细胞向分化,诱导 6 d 后,M2 培养体系中产生大量 TRAP 阳性破骨细胞且数目远高于 M0。2019 年,Yang J 等^[58]研究发现,与 IFN- γ 和 LPS 诱导的 M1 相比,IL-4 和 IL-10 诱导的 M2 中有较高的破骨细胞标志物表达以及更明显的成熟破骨细胞特征即巨大肌动蛋白环。在磷酸钙涂层板上,M2 诱导的破骨细胞面积及伪足数目明显多于 M1 诱导的破骨细胞,并且 M2 形成的破骨细胞的再吸收面积也明显较大。进一步研究发现,M2 中低表达的 IRF5 通过增强 M-CSF/c-Fms/ERK/c-fos 信号通路促进 M2 形成破骨细胞。巨噬细胞亚型的转录调控是影响巨噬细胞亚型破骨细胞潜能的重要因素。M1 巨噬细胞转录因子如 IRF8、IRF5 等显著抑制破骨细胞分化,而 M2 巨噬细胞转录因子 IRF4 则显著促进破骨细胞分化^[60]。2022 年,Nie ZL 等^[61]研究发现,骨诱导材料植入早期可见更多的 M2 型巨噬细胞及破骨细胞出现,体外实验进一步证实骨诱导材料在体外促进 M2 极化后更易形成破骨细胞。另外,过氧化物酶体增殖激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 激动剂罗格列酮在 M-CSF 作用下显著促进巨噬细胞向 M2 极化,而不影响 M1 极化,在 M-CSF 和 RANKL 的作用下显著刺激破骨细胞形成^[56],进一步证实 M2 是比 M1 更具有破骨细胞分化潜能的前体细胞。

综上可见,M2 是较 M1 更具有破骨细胞分化潜能的前体细胞,但这与前文中所提到的 M2 分泌细胞因子抑制破骨细胞形成有所矛盾。其原因可能在于:①相对于巨噬细胞分泌的因子对破骨细胞形成的影响,巨噬细胞亚型自身向破骨细胞分化的潜能对破骨细胞形成影响更大;②在诱导破骨细胞形成的过程中,M2 自身分泌的因子量较少,对诱导破骨细胞形成作用甚微。因此,关于巨噬细胞亚型与破骨细胞形成的

关系仍需进一步探索。

4 小结与展望

综上,从巨噬细胞分泌细胞因子影响破骨形成的角度来看,M1通过分泌TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促进破骨前体细胞形成破骨细胞,M2通过分泌IL-4和IL-10等抑制破骨前体细胞形成破骨细胞;而从巨噬细胞亚型诱导破骨细胞形成的潜能角度来看,M2本身较M1更具有破骨细胞分化潜能,从而更易融合形成破骨细胞。以往对骨再生的认知主要局限在对间充质干细胞成骨向分化的单向调控作用,骨再生是动态平衡过程,破骨细胞在骨再生中的调控作用近年来受到广大学者的高度关注,将破骨细胞引入传统骨组织工程有望推动新型骨再生材料的研发与临床应用。然而,巨噬细胞作为破骨前体细胞具有高度可塑性,根据微环境变化可以向M1和M2亚型极化,明确哪种亚型巨噬细胞更易形成破骨细胞对于新型骨再生策略的推动具有重要意义。进一步阐明M2融合形成破骨细胞机制及明确M2破骨细胞轴在骨再生中的作用,将为今后研究骨再生提供一种新的思路。

参 考 文 献

- [1] Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10):626–642.
- [2] Zhang B, Su YC, Zhou JC, et al. Toward a better regeneration through implant-mediated immunomodulation: harnessing the immune responses[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2021, 8(16):e2100446.
- [3] Murray PJ. Macrophage polarization[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79:541–566.
- [4] Ruytinx P, Proost P, Van Damme J, et al. Chemokine-induced macrophage polarization in inflammatory conditions[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1930.
- [5] De la Fuente López M, Landskron G, Parada D, et al. The relationship between chemokines CCL2, CCL3, and CCL4 with the tumor microenvironment and tumor-associated macrophage markers in colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2018, 40(11):1010428318810059.
- [6] Athanasou NA, Heryet A, Quinn J, et al. Osteoclasts contain macrophage and megakaryocyte antigens[J]. *J Pathol*, 1986, 150(4):239–246.
- [7] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation[J]. *Nature*, 2003, 423(6937):337–342.
- [8] Yahara Y, Nguyen T, Ishikawa K, et al. The origins and roles of osteoclasts in bone development, homeostasis and repair[J]. *Development*, 2022, 149(8):dev199908.
- [9] 董世武,胡文辉.破而后立:骨骼系统中破骨细胞新功能解析[J].陆军军医大学学报,2022,44(1):79–88.
- Dong SW, Hu WH. Break and then stand: novel insight into osteoclast functions in the skeletal system[J]. *J Army Med Univ*, 2022, 44 (1) : 79–88.
- [10] Ganguly SS, Daft PG, Cao JC, et al. Loss of myeloid-specific TGF- β signaling decreases CTHRC1 to downregulate bFGF and the development of H1993-induced osteolytic bone lesions[J]. *Cancers*, 2018, 10(12):463.
- [11] Grewe JM, Knapstein PR, Donat A, et al. The role of sphingosine-1-phosphate in bone remodeling and osteoporosis[J]. *Bone Res*, 2022, 10:34.
- [12] Lerner UH, Kindstedt E, Lundberg P. The critical interplay between bone resorbing and bone forming cells[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(Suppl 21):33–51.
- [13] Yuan FL, Wu QY, Miao ZN, et al. Osteoclast-derived extracellular vesicles: novel regulators of osteoclastogenesis and osteoclast–osteoblasts communication in bone remodeling[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:628.
- [14] Zaidi M, Cardozo CP. Receptor becomes a ligand to control bone remodelling[J]. *Nature*, 2018, 561(7722):180–181.
- [15] Kim JM, Lin CJ, Stavre Z, et al. Osteoblast–osteoclast communication and bone homeostasis[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2073.
- [16] Stegen S, van Gastel N, Carmeliet G. Bringing new life to damaged bone: the importance of angiogenesis in bone repair and regeneration [J]. *Bone*, 2015, 70: 19–27.
- [17] Diomedè F, Marconi GD, Fonticoli L, et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3242.
- [18] Xie H, Cui Z, Wang L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11):1270–1278.
- [19] Brun J, Andreasen CM, Ejersled C, et al. PDGF receptor signaling in osteoblast lineage cells controls bone resorption through upregulation of Csfl expression[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(12):2458–2469.
- [20] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6425–6440.
- [21] Muñoz J, Akhavan NS, Mullins AP, et al. Macrophage polarization and osteoporosis: a review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10):2999.
- [22] Tong XS, Yu GS, Fu XH, et al. A review of signaling transduction mechanisms in osteoclastogenesis regulation by autophagy, inflammation, and immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9846.
- [23] Zhou PC, Zheng T, Zhao BH. Cytokine-mediated immunomodulation of osteoclastogenesis[J]. *Bone*, 2022, 164:116540.
- [24] Rana AK, Li Y, Dang QJ, 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.
- [25] Taubman MA, Valverde P, Han XZ, et al. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease[J]. *J Periodontol*, 2005, 76 (11 Suppl):2033–2041.
- [26] Ge YW, Feng K, Liu XL, et al. Quercetin inhibits macrophage polarization through the p-38 α/β signalling pathway and regulates OPG/RANKL balance in a mouse skull model[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (5):3203–3216.
- [27] Yang DB, Wan YH. Molecular determinants for the polarization of macrophage and osteoclast[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41 (5) : 551–563.
- [28] Lam J, Takeshita S, Barker JE, 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.
- [29] Meirow Y, Jovanovic M, Zur Y, et al. Specific inflammatory osteoclast precursors induced during chronic inflammation give rise to highly

- active osteoclasts associated with inflammatory bone loss[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1):36.
- [30] Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorative lesion of periodontal disease[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(3):987–998.
- [31] Wang TT, He CQ. TNF- α and IL-6: the link between immune and bone system[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(3):213–227.
- [32] Noguchi T, Kitaura H, Ogawa S, et al. TNF- α stimulates the expression of RANK during orthodontic tooth movement[J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 117:104796.
- [33] Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, et al. M1 and M2 monocytes in rheumatoid arthritis: a contribution of imbalance of M1/M2 monocytes to osteoclastogenesis[J]. *Front Immunol*, 2018, 8:1958.
- [34] Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation[J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(1):88–95.
- [35] Yoshitake F, Itoh S, Narita H, et al. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF- κ B signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(17):11535–11540.
- [36] Blanchard F, Duplomb L, Baud'huin M, et al. The dual role of IL-6-type cytokines on bone remodeling and bone tumors[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(1):19–28.
- [37] Axmann R, Böhm C, Krönke G, et al. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation *in vitro* and *in vivo*[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9):2747–2756.
- [38] Hashizume M, Tan SL, Takano J, et al. Tocilizumab, A humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis:molecular and cellular mechanistic insights[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(3):265–279.
- [39] Feng W, Liu HR, Luo TT, et al. Combination of IL-6 and sIL-6R differentially regulate varying levels of RANKL-induced osteoclastogenesis through NF- κ B, ERK and JNK signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41411.
- [40] Chang PY, Wu HK, Chen YH, et al. Interleukin-6 transiently promotes proliferation of osteoclast precursors and stimulates the production of inflammatory mediators[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(5):3927–3937.
- [41] Ruscitti P, Cipriani P, Carubbi F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:782382.
- [42] Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(8):633–652.
- [43] Wei S, Kitaura H, Zhou P, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2):282–290.
- [44] Levescot A, Chang MH, Schnell J, et al. IL-1 β -driven osteoclastogenic Tregs accelerate bone erosion in arthritis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(18):e141008.
- [45] Fu CP, Jiang LY, Hao SY, et al. Activation of the IL-4/STAT6 signaling pathway promotes lung cancer progression by increasing M2 myeloid cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2638.
- [46] Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks[J]. *Immune Netw*, 2018, 18(1):e8.
- [47] Moreno JL, Kaczmarek M, Keegan AD, et al. IL-4 suppresses osteoclast development and mature osteoclast function by a STAT6-dependent mechanism; irreversible inhibition of the differentiation program activated by RANKL[J]. *Blood*, 2003, 102(3):1078–1086.
- [48] te Velde AA, Huijbens RJF, Heijne K, et al. Interleukin-4(IL-4) inhibits secretion of IL-1 β , tumor necrosis factor α , and IL-6 by human monocytes[J]. *Blood*, 1990, 76(7):1392–1397.
- [49] Freire MS, Oliveira NG, Lima SMF, et al. IL-4 absence triggers distinct pathways in apical periodontitis development[J]. *J Proteom*, 2021, 233:104080.
- [50] Ni SH, Shan FP, Geng J. Interleukin-10 family members: biology and role in the bone and joint diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108:108881.
- [51] Liu DW, Yao SM, Wise GE. Effect of interleukin-10 on gene expression of osteoclastogenic regulatory molecules in the rat dental follicle[J]. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114(1):42–49.
- [52] Xu HH, Zhao HY, Lu C, et al. Triptolide inhibits osteoclast differentiation and bone resorption *in vitro* via enhancing the production of IL-10 and TGF- β 1 by regulatory T cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:8048170.
- [53] Gao XR, Ge J, Zhou WC, et al. IL-10 inhibits osteoclast differentiation and osteolysis through MEG3/IRF8 pathway[J]. *Cell Signal*, 2022, 95:110353.
- [54] Chen XT, Wan Z, Yang L, et al. Exosomes derived from reparative M2-like macrophages prevent bone loss in murine periodontitis models via IL-10 mRNA[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):110.
- [55] Bhuyan F, de Jesus AA, Mitchell J, et al. Novel majeed syndrome-causing LPIN2 mutations link bone inflammation to inflammatory M2 macrophages and accelerated osteoclastogenesis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(6):1021–1032.
- [56] Wu HC, Li L, Ma Y, et al. Regulation of selective PPAR γ modulators in the differentiation of osteoclasts[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(9):1969–1977.
- [57] Ohashi R, Yanagihara K, Nanimatsu S, et al. Osteoclast-like giant cells in invasive breast cancer predominantly possess M2-macrophage phenotype[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(2):253–258.
- [58] Yang J, Park OJ, Kim J, et al. Modulation of macrophage subtypes by IRF5 determines osteoclastogenic potential[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):23033–23042.
- [59] 台立. M2巨噬细胞分化为破骨细胞的机制研究[D]. 苏州:苏州大学, 2018.
- Tai L. A study on the mechanisms of M2 macrophages differentiating into osteoclasts[D]. Suzhou: Soochow University, 2018.
- [60] Wang WH, Liu H, Liu T, et al. Insights into the role of macrophage polarization in the pathogenesis of osteoporosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:2485959.
- [61] Nie ZL, Hu ZQ, Guo XD, et al. Genesis of osteoclasts on calcium phosphate ceramics and their role in material-induced bone formation [J]. *Acta Biomater*, 2023, 157:625–638.

(责任编辑:冉明会)