

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.20.007
文章编号: 1005-8982 (2026) 20-0044-05

综述

巨噬细胞在骨免疫中的研究进展*

蒋一帆¹, 须瑜瑶¹, 王蕾¹, 杨允尚², 肖龙², 陈丽娟¹

(南京中医药大学张家港附属医院 1. 检验科, 2. 骨伤科, 江苏 张家港 215600)

摘要: 骨免疫是指骨骼系统与免疫系统之间通过细胞及细胞因子所介导的集中性相互作用。巨噬细胞作为免疫系统核心细胞, 不仅参与炎症反应, 还能调节骨代谢, 参与防治骨相关疾病。骨稳态是骨形成和骨吸收的相对平衡状态。巨噬细胞受到刺激后可极化为M1型巨噬细胞及M2型巨噬细胞, 而这些表型可通过分泌多种因子调控破骨细胞与成骨细胞的增殖、分化, 进而深度参与多种骨病的防治, 如炎症性骨病、骨溶解及骨质疏松等。该文将系统综述巨噬细胞在骨免疫中的作用, 及其直接或间接调控骨代谢、防治相关骨病的最新研究进展。最后, 笔者展望了以巨噬细胞调控为靶点的骨病防治策略, 旨在为骨骼领域的研究与临床应用提供新思路。

关键词: 巨噬细胞; 骨免疫; 极化; 骨代谢; 骨病

中图分类号: R459.9

文献标识码: A

Research progress on macrophages in osteoimmunology*

Jiang Yi-fan¹, Xu Yu-yao¹, Wang Lei¹, Yang Yun-shang², Xiao Long², Chen Li-juan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China; 2. Department of Orthopedics, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China)

Abstract: Osteoimmunology concerns the coordinated interactions between the skeletal and immune systems mediated by cells and cytokines. As key immune cells, macrophages participate in inflammatory responses, regulate bone metabolism, and contribute to the prevention and treatment of bone-related diseases. Bone homeostasis is the relative balance between bone formation and bone resorption. In response to stimulation, macrophages can polarize into M1 and M2 phenotypes. By secreting various factors, these phenotypes regulate the proliferation and differentiation of osteoclasts and osteoblasts and thereby participate in the development and treatment of inflammatory bone diseases, osteolysis, osteoporosis, and other bone disorders. This article reviews the roles of macrophages in osteoimmunology, recent advances in their direct and indirect regulation of bone metabolism and bone-related diseases, and prospective strategies targeting macrophage regulation for the prevention and treatment of bone disorders, with the aim of informing research and clinical applications in the skeletal field.

Keywords: macrophages; osteoimmunology; polarization; bone metabolism; bone disease

骨组织处于成骨细胞的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡, 而这种平衡的打破致使骨病的发生^[1]。此前对于骨代谢的研究一般集

中于骨系统自身。近年来, 随着骨免疫学的提出与发展, 研究者逐渐认识到免疫系统与骨骼系统之间存在着密不可分的联系。骨免疫是指骨骼与

收稿日期: 2026-05-31

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (82405430); 江苏省苏州市科技发展项目 (SKY2023081、SLT2023005); 江苏省张家港市科技项目 (ZKYL2358)。

[通信作者] 陈丽娟, E-mail: 870213672@qq.com

免疫系统之间通过细胞及细胞因子所产生的集中化效应, 该效应涵盖骨髓中的所有细胞, 其中也包括巨噬细胞^[2]。

1 引言

作为机体免疫的核心细胞, 巨噬细胞以强大的吞噬和免疫功能被研究者所熟知。巨噬细胞可以起到维持机体组织稳态、参与组织修复和重塑等作用^[3]。在机体微环境中, 巨噬细胞受到各种因子及环境的刺激, 可以极化为多种亚型细胞^[2,4], 如 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。其中, M1 型巨噬细胞主要发挥促炎作用, M2 型巨噬细胞则参与抗炎、组织修复和免疫调节等效应^[5]。众所周知, 巨噬细胞极化是可逆且动态变化的。在骨免疫微环境中, 巨噬细胞的极化可以直接或间接影响骨代谢, 如 M1 型通常参与骨破坏、M2 型则促进骨形成^[6]。因此, 通过调控巨噬细胞进而影响骨代谢可以对骨相关疾病起到防治的作用。

2 巨噬细胞在调控骨代谢中的作用

2.1 直接作用: 作为破骨细胞前体细胞

巨噬细胞之所以被视为破骨细胞的前体细胞, 是因为二者源自相同的髓系前体细胞^[7]。单核/系前体细胞在关键因子巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-stimulating factor, M-CSF) 和核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的刺激下, 可分化融合为多核的成熟破骨细胞^[8-9]。因此, 巨噬细胞的数量、募集和分化能力直接关系到破骨细胞的生成及分化能力。研究表明, 促炎环境[例如炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 及 IL-6]构成了炎症性骨破坏的基础, 其通过增强前体细胞对 RANKL 的敏感性, 进而促进其向破骨细胞分化^[10-12]。

2.2 间接作用: 通过分泌相关因子构成免疫-骨交网络

巨噬细胞更为关键的作用是通过旁分泌途径, 释放一个由多种生物活性分子构成的复杂网络, 从而调控成骨细胞与破骨细胞的活化功能。在促进骨吸收方面: 巨噬细胞极化为 M1 型, 进一步增

强促炎因子表达, 如促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等, 这些促炎因子能使间充质干细胞/基质细胞等前体细胞和成骨细胞高度表达 RANKL 和 M-CSF, 从而间接增加破骨细胞的生成及分化功能^[13-14]。在促进骨形成方面: 通过极化为 M2 型巨噬细胞, 进而分泌抗炎因子及成骨因子, 促进成骨细胞的生成和分化能力^[15-16]。Zhou 等^[17]通过研究证明转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 能促进间充质干细胞向成骨细胞分化。而胰岛素样生长因子-1 也能直接作用于成骨细胞, 从而增强成骨细胞的增殖分化能力^[18]。此前的相关研究已证实, 血管内皮生长因子可提高骨修复过程中的血管生成能力, 为成骨细胞提供营养和氧供^[19]。另一项研究同样表明, M2 型巨噬细胞还能通过分泌 Wnt 信号通路配体, 直接激活成骨细胞前体的经典 Wnt/ β -catenin 通路, 促进骨形成^[20]。

2.3 代谢重编程与骨免疫调控

近期研究表明, 巨噬细胞的极化状态及其功能与其代谢特征密切相关, 这一现象被称为代谢重编程^[21]。M1 型与 M2 型巨噬细胞的主要区别在于不同的代谢途径: M1 型巨噬细胞依赖糖酵解, 而 M2 型巨噬细胞则更多地依赖氧化磷酸化和脂肪酸氧化。这两种不同的代谢途径不仅决定了各自的能量底物, 也直接影响各自细胞因子的产生。研究证实, 通过抑制糖酵解可降低 M1 型巨噬细胞促进骨吸收能力^[22]; 相反, Li 等^[23]证明了促进脂肪酸氧化则有助于增强 M2 型巨噬细胞的骨形成能力。这为通过调节细胞代谢通路或代谢因子来恢复骨免疫失衡提供了全新的靶点。

3 巨噬细胞在骨病中的作用

3.1 炎症性骨破坏疾病

常见炎症性骨破坏疾病如类风湿关节炎, 研究者发现大量 M1 型巨噬细胞存在于类风湿关节炎患者的关节滑膜组织中^[23]。M1 型巨噬细胞既能产生大量的炎症相关因子, 又能引发关节周围骨侵蚀。而一些研究已证实, 通过抑制 M1 型巨噬细胞的药物可以显著改善类风湿关节炎^[24]。另一种导致骨破坏的疾病是牙周炎, 这是一种慢性炎症性疾病, 其主要发病机制源于菌斑生物膜对牙周组织的破坏, 特征表现为骨稳态失衡, 即骨吸收超过

骨形成,从而引发牙槽骨丢失。研究表明,在病原体刺激下,浸润于牙龈组织中的巨噬细胞极化为 M1 型,在其产生的促炎因子和基质金属蛋白酶的双重作用下,牙周膜的成骨细胞功能受到抑制,并增强了破骨细胞的增殖分化能力,最终造成牙槽骨丢失^[25]。而近期的相关研究证实,通过抑制 NOD 样受体的蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体激活和调控 M1/M2 型巨噬细胞极化,可显著缓解牙周炎^[26]。

3.2 骨折及骨缺损疾病

巨噬细胞在骨折或骨缺损等疾病愈合过程中发挥着显著的调控作用。在骨折早期,巨噬细胞以 M1 型为主,其可以起到清除异物和坏死组织的作用,从而引发局部相关炎症反应;之后在骨折局部微环境的驱动下,巨噬细胞转为 M2 型,发挥抗炎、修复功能,促进骨形成^[27]。近期 Wang 等^[28]研究证实,在骨折后期通过调控 M2 型巨噬细胞可有效地促进骨形成,进而加速骨折愈合。此外,在机体衰老或高糖环境下,巨噬细胞向 M2 型极化的能力被抑制,导致 M1 型巨噬细胞占据主导地位,机体因而处于持续的促炎状态,引发骨丢失,同时骨形成能力显著下降,这也是老年性骨折难以愈合及糖尿病性骨病的关键机制之一^[29]。有研究同样表明,通过调控巨噬细胞极化可以显著加速老年性骨折愈合及改善糖尿病性骨病症状^[30-31]。

3.3 植入物周围相关骨溶解

在骨科或牙科植入物的早期,巨噬细胞是发挥关键作用的反应细胞,当植入物因微动或磨损产生颗粒时,这些颗粒将被巨噬细胞不断吞噬,诱使其不断极化为 M1 型巨噬细胞,继而引发慢性炎症反应并产生大量破骨因子,最终导致植入物周围骨溶解和植入失败^[32]。同样,本研究团队前期的研究也证实,通过抑制巨噬细胞极化为 M1 型,可有效抑制破骨因子,增强植入物的稳定性^[33]。

3.4 骨质疏松

在绝经后骨质疏松中,雌激素的缺失引起骨微环境发生改变,相关炎症因子水平也进一步提高^[34]。同样,骨髓中的巨噬细胞(骨髓源性巨噬细胞)被激活并偏向于 M1 型,使得骨稳态失衡,引发骨吸收大于骨形成^[35]。并且在老年性骨质疏松中,在与衰老相关的持续低炎症状态下,会因巨

噬细胞表型转化的改变而导致骨丢失^[36]。有研究也证实,抑制 M1 型巨噬细胞可有效抑制骨丢失,进一步改善骨质疏松^[37]。

4 靶向巨噬细胞防治骨病的治疗策略

巨噬细胞在骨免疫中扮演着至关重要的角色,因此调控其极化已成为防治骨病极具前景的新策略。当前较为成熟的手段包括应用调节巨噬细胞的生物制剂及中药等,其核心机制在于抑制巨噬细胞向 M1 型极化,或阻断 M1 型巨噬细胞所分泌的促炎因子以发挥治疗作用^[37-39];相反,也可以通过促进巨噬细胞向 M2 型极化,提升骨形成能力^[40-41]。因此,研发更多相关靶向巨噬细胞的药物在未来防治骨疾病中具有广阔的应用前景。此外,采用生物涂层调控巨噬细胞极化亦是治疗骨溶解并促进植入物稳定的一种突破性策略^[42]。此外,通过输注体外预极化的 M2 型巨噬细胞或其来源的外泌体,用于治疗骨不连或增强骨形成能力,也是一种创新的探索路径^[43-44]。

5 总结与展望

巨噬细胞是骨免疫的核心调控细胞,发挥着对骨骼的关键调节作用。M1、M2 型巨噬细胞具有强大的分泌功能,分泌出相关因子参与骨形成和骨丢失,深度调节骨骼健康与相关骨病的发生、发展。巨噬细胞因其兼具促炎性骨破坏与抗炎性骨形成的能力,在骨相关疾病的治疗中扮演着双重调控角色,这一特性也使其成为一个极具影响力的治疗靶点。目前,依据此靶点成功转化的生物制剂、生物涂层及新材料都被证实可有效地防治骨疾病。笔者认为,未来研究应优先聚焦于深入解析骨免疫微环境中巨噬细胞的单细胞图谱;其次,厘清代谢重编程与巨噬细胞极化及其骨调控功能之间的因果关联;再次,着力开发特异性更高、副作用更小的靶向巨噬细胞极化策略,用于骨病的防治;最后,加速推进基于巨噬细胞调控的免疫疗法与智能生物材料的临床转化,切实将其应用于临床,惠及广大患者。

参考文献:

- [1] 郭曹培,程飘涛,杨成兵,等.骨免疫与骨代谢[J].中国组织工程研究,2024,28(14):2261-2266.

- [2] 田雨一, 刘立宏. 巨噬细胞的骨免疫学效应[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(29): 4712-4722.
- [3] 陈红霞, 石学颖, 卞子薇, 等. M1 型巨噬细胞与辅助性 T 细胞 17 在免疫微环境调控中的研究进展[J]. 中国医药, 2025, 20(10): 1597-1600.
- [4] 郭珍珍, 程筠, 黄文霞. 双膦酸盐类药物对区域骨代谢加速过程中巨噬细胞极化状态的影响[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(21): 173-176.
- [5] 王桂香, 王润泽. 巨噬细胞极化与铁死亡在骨质疏松症发生发展中的作用及靶向治疗研究进展[J]. 中医正骨, 2025, 37(11): 56-59.
- [6] 杨允尚, 肖龙, 陈双双, 等. 基于骨免疫微环境探讨补肾活血方防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 51-56.
- [7] 白蕊, 李卫红, 陈迷, 等. 壮骨方调控巨噬细胞 M1/M2 型极化对绝经后骨质疏松症大鼠破骨细胞分化的影响[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(23): 4444-4451.
- [8] Haacke N, Wang H, Yan S, et al. Innate immune training of osteoclastogenesis promotes inflammatory bone loss in mice[J]. Dev Cell, 2025, 60(13): 1854-1870.e6.
- [9] Bae S, Kim K, Kang K, et al. RANKL-responsive epigenetic mechanism reprograms macrophages into bone-resorbing osteoclasts[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(1): 94-109.
- [10] Yuan Y, Mu N, Li Y, et al. TNF- α promotes synovial inflammation and cartilage bone destruction in rheumatoid arthritis via NF- κ B/YY1/miR-103a-3p axis[J]. FASEB J, 2025, 39(14): e70876.
- [11] Choudhary R, Sweta, Anal J M H, et al. An indole derivative of Ursolic acid, inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation via modulating the Nrf2 and NFATc1/c-Fos axis: targeting oxidative stress and osteoclastogenesis in managing rheumatoid arthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 193: 118801.
- [12] Wang Y H, Su C H, Chen L C, et al. miR-548aj-3p and miR-3127-3p suppress RANKL-facilitated inflammatory cytokines and catabolic factor in osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. Int J Med Sci, 2025, 22(14): 3650-3663.
- [13] Wang C Y, Zhang H, Wang X Y, et al. Targeting BRD4 to attenuate RANKL-induced osteoclast activation and bone erosion in rheumatoid arthritis[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(3): 1669-1684.
- [14] Jeong J, Choi Y J, Sa Y J, et al. M-CSF priming enhances the efficiency and reproducibility of hiPSC-derived osteoclast differentiation and pharmacological responsiveness to anti-resorptive agents[J]. Sci Rep, 2026, 16(1): 22350.
- [15] Zhang Y B, Bai J, Xiao B, et al. BMSC-derived exosomes promote osteoporosis alleviation via M2 macrophage polarization[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 220.
- [16] 吕梦姣, 杨毅, 田晓寒, 等. 低氧条件下 M2 型巨噬细胞分泌体对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响机制[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(5): 24-31.
- [17] Zhou Z Q, Wang Y, Gao Z Q, et al. CXCL1 promotes osteoblast autophagy and inhibits ferroptosis through the activation of the TGF- β /smad signalling pathway[J]. J Cellular Molecular Medi, 2025, 29(21): e70883.
- [18] Sun H, Liu Y B, Wang H R, et al. BMSC-derived exosomal lncRNA-ZFAS1 regulates the proliferation and differentiation of osteoblasts via the miR-9/IGF-1 signaling axis[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 902.
- [19] Liu X H, Qi Y Q, Zhao R, et al. A warming-Yang herbal decoction protects against high-altitude hypoxia-induced osteoblast injury through modulation of HIF-1 signaling[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1673146.
- [20] Qi Y, Zhang W, Zhang R, et al. Lithium chloride modulates macrophage polarization and enhances bone defect healing in the induced membrane technique by activation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1621639.
- [21] Nakamizo S, Kabashima K. Metabolic reprogramming and macrophage polarization in granuloma formation[J]. Int Immunol, 2024, 36(7): 329-338.
- [22] Kachler K, Andreev D, Thapa S, et al. Acd1-mediated inhibition of aerobic glycolysis suppresses osteoclast differentiation and attenuates bone erosion in arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(12): 1691-1706.
- [23] Li X, Liang T Z, Dai B Y, et al. Excess glucocorticoids inhibit murine bone turnover via modulating the immunometabolism of the skeletal microenvironment[J]. J Clin Invest, 2024, 134(10): e166795.
- [24] Jia N, Gao Y Z, Li M, et al. Metabolic reprogramming of proinflammatory macrophages by target delivered roburic acid effectively ameliorates rheumatoid arthritis symptoms[J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 280.
- [25] Yang S, Yin Y, Sun Y, et al. AZGP1 aggravates macrophage M1 polarization and pyroptosis in periodontitis[J]. J Dent Res, 2024, 103(6): 631-641.
- [26] Yang L Y, Tao W, Xie C, et al. Interleukin-37 ameliorates periodontitis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating M1/M2 macrophage polarization[J]. J Periodontal Res, 2024, 59(1): 128-139.
- [27] Yuan B, Fu J, Zhao Y, et al. Tri-modal nanocatalytic microenvironment regulations for macrophage reprogramming and osteoporotic fracture healing promotion[J]. Mater Today Bio, 2026, 39: 103389.
- [28] Wang Y L, Lin Q S, Zhang H, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote diabetic fracture healing by acting as an immunomodulator[J]. Bioact Mater, 2023, 28: 273-283.
- [29] 张轩睿, 张郑, 周许辉. 骨巨噬细胞调节骨重塑与骨修复研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2025, 22(03): 75-79.
- [30] Liu H R, Sun C Y, Jiang Y J, et al. Eldecalcitol alleviates diabetic periodontitis by regulating macrophage efferocytosis and polarization via SOCE machinery[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 146: 113894.

- [31] Ji H Z, Shen G, Liu H H, et al. Biodegradable Zn-2Cu-0.5Zr alloy promotes the bone repair of senile osteoporotic fractures via the immune-modulation of macrophages[J]. *Bioact Mater*, 2024, 38: 422-437.
- [32] Ginesin O, Coyac B R, Doppelt-Flikshtain O, et al. Macrophage depletion reduces bone loss and alters inflammatory responses: a mouse peri-implantitis model[J]. *J Clinic Periodontology*, 2025, 52(6): 898-906.
- [33] Yang Y S, Sheng D, Shi J D, et al. Avicularin alleviates osteoporosis-induced implant loosening by attenuating macrophage M1 polarization via its inhibitory effect on the activation of NF- κ B[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114113.
- [34] Luo J, Li L, Shi W S, et al. Oxidative stress and inflammation: roles in osteoporosis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1611932.
- [35] 李鑫, 成杰, 赵海燕, 等. 巨噬细胞在绝经后骨质疏松症中的研究进展[J]. *华西医学*, 2025, 40(06): 1003-1007.
- [36] 张天驰, 李沐哲, 牛园园, 等. 温肾通络止痛方抑制巨噬细胞衰老改善BMSC成骨分化和老年性骨质疏松模型小鼠骨丢失的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(03): 249-260.
- [37] Chen S S, Tao L H, Zhu F, et al. BushenHuoxue decoction suppresses M1 macrophage polarization and prevents LPS induced inflammatory bone loss by activating AMPK pathway[J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e15583.
- [38] Deng Z B, Zhong W. CX3CL1 promotes M1 macrophage polarization and osteoclast differentiation via NSUN5-mediated M5C modification[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 25246.
- [39] Qin Y F, Hu C X, Jin J L, et al. Bilobalide ameliorates osteoporosis by influencing the SIRT3/NF- κ B axis in osteoclasts and promoting M2 polarization in macrophages[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 281(Pt 4): 136504.
- [40] Liu J H, Li F Y, Ouyang Y T, et al. Naringin-induced M2 macrophage polarization facilitates osteogenesis of BMSCs and improves cranial bone defect healing in rat[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 753: 109890.
- [41] Li J, Zhang C M, Li J Y, et al. Strontium-incorporated hydroxyapatite nanocomposites promoting bone formation and angiogenesis by modulating M2 macrophage polarization in the bone microenvironment[J]. *Regen Biomater*, 2025, 12: rbaf066.
- [42] 杨诺亚. 掺Sr/Zn TiO₂微孔涂层通过巨噬细胞介导的骨免疫调节促进种植体骨结合研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2024.
- [43] 盛显浩, 张文, 宋首龙, 等. 镁合金通过调控PI3K/AKT信号通路促进巨噬细胞M2极化在肩袖损伤修复中肌腱-骨愈合作用的分子机制研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2025, 39(2): 174-186.
- [44] Huang X Y, Lan Y H, Shen J H, et al. M2 macrophages secrete glutamate-containing extracellular vesicles to alleviate osteoporosis by reshaping osteoclast precursor fate[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(4): 1158-1177.

(李科 编辑)

本文引用格式: 蒋一帆, 须瑜瑶, 王蕾, 等. 巨噬细胞在骨免疫中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(20): 44-48.

Cite this article as: Jiang Y F, Xu Y Y, Wang L, et al. Research progress on macrophages in osteoimmunology[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(20): 44-48.