

脊柱结核骨破坏的相关分子机制研究进展

Research progress on molecular mechanism of bone destruction in spinal tuberculosis

谢 磊¹, 郑建平², 施建党³

(1 宁夏医科大学 750001 银川市; 2 宁夏医科大学总医院创伤骨科; 3 脊柱骨科 750004 银川市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.02.12

中图分类号: R529.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-02-0179-05

骨关节结核占有结核病例的 2.2%~4.7%, 占肺外结核的 10%~15%, 其中约 50%~75% 为脊柱结核^[1,2]。骨关节结核病灶组织破坏的最大特点是骨质的吸收及破坏^[3]。骨吸收和骨破坏不仅影响了脊柱的支撑和保护功能, 还常常压迫或侵及神经导致神经功能障碍。严重的骨质破坏可致脊柱后凸畸形, 极大地影响患者的外观及生活质量^[2,4]。骨组织的完整性是通过在成骨细胞和破骨细胞的活性之间保持良好的平衡得以维持。破骨细胞的活化、迁移、粘附和骨吸收功能对于维持骨稳态至关重要。因此, 研究骨结核病灶骨吸收及破坏的相关分子机制对骨结核病变的治疗意义重大。

脊柱结核所造成的骨质破坏具体免疫机制较为复杂, 目前国内外鲜见报道。在这里笔者以查阅到的相关文献对脊柱结核骨破坏的免疫机制做以简单的归纳总结。脊柱结核感染后人体的免疫应答主要是由致敏的特异性 CD4+辅助性 T 细胞 1 (T helper 1 cell, Th1) 介导的细胞免疫, CD4+Th1 细胞感染后会释放大量的干扰素- γ (IFN- γ), 从而促进巨噬细胞活化, 增强抗原递呈^[5,6]。活化

的巨噬细胞释放巨噬细胞集落刺激因子 (C-MCSF), C-MCSF 可以直接促进破骨细胞活化, 还可以通过上调骨髓巨噬细胞中 NF- κ B 受体激活剂配体 (RANKL) 水平来间接促进破骨细胞活化^[7]。通过对骨关节结核患者样本进行组织病理学分析后显示, 破骨细胞的局部异常激活导致骨破坏^[8]。2015 年, Liu 等通过使用骨关节结核兔动物模型进一步证实, 受损脊柱中的破骨细胞数量增加, 而成骨细胞数量减少^[9]。Hoshino 等^[10]指出, 细胞内感染结核杆菌后可导致相关细胞因子和趋化因子的失调, 进而促进非典型破骨细胞活化, 最终导致骨组织出现病理性骨破坏。Wang 等^[11]通过研究后指出, 作为肺外结核最常见的类型, 骨关节结核的主要特征是骨质破坏, 而这种特征性的骨破坏为结核分枝杆菌感染引起的破骨细胞异常激活所致。由此可知, 结核分枝杆菌感染后破骨细胞数量的增加和活化是导致骨关节结核骨破坏的关键因素。

尽管诸多研究结果均指向破骨细胞及成骨细胞功能异常是导致骨关节结核骨破坏的关键因素, 但关于其在结核病灶骨破坏过程中的确切作用机制目前尚无统一论。目前国内外学者针对结核病灶内骨破坏的机制研究主要聚焦于破骨细胞。因此笔者将对脊柱结核导致骨破坏的破骨细胞相关分子机制进行综述。

1 脊柱结核骨破坏的破骨细胞相关分子机制

1.1 经 RANK/RANKL/OPG 信号轴介导骨破坏

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81760399; 82060402)

第一作者简介: 男 (1996-), 医学硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0951) 6743242 E-mail: xx13519589855@163.com

共同第一作者: 郑建平 E-mail: j.p.zheng@outlook.com

通讯作者: 施建党 E-mail: shi_jiandang@163.com

52. C Parthiban JKB. Osteoporotic lumbar spine: principles of pedicle screw fixation and interbody fusion[J]. Neurol India, 2018, 66(1): 126-132.

53. 纪玉清, 李振峰, 李建民, 等. 3D 打印人工椎体在颈椎骨巨细胞瘤前后联合入路肿瘤切除后重建的临床应用[J]. 中国骨与关节杂志, 2021, 10(7): 515-520.

54. Boriani S, Gasbarrini A, Bandiera S, et al. Predictors for surgical complications of en bloc resections in the spine: review of 220 cases treated by the same team[J]. Eur Spine J,

2016, 25(12): 3932-3941.

55. Verlaan JJ, Kuperus JS, Slooff WB, et al. Complications, secondary interventions and long term morbidity after en bloc sacrectomy[J]. Eur Spine J, 2015, 24(10): 2209-2219.

56. Tong Y, Kaplan DJ, Spivak JM, et al. Three-dimensional printing in spine surgery: a review of current applications[J]. Spine J, 2020, 20(6): 833-846.

(收稿日期: 2021-08-17 末次修回日期: 2021-10-18)

(本文编辑 卢庆霞)

NF- κ B 受体激活剂 (Receptor activator of NF- κ B, RANK)/RANK 配体 (RANK Ligand, RANKL)/骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 信号轴的发现使骨免疫学领域的相关研究取得巨大进步^[12]。RANKL, 也称为肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 相关激活诱导细胞因子、OPG 配体、破骨细胞分化因子和 TNF 配体超家族成员, 由成骨细胞、基质细胞和活化的 T 细胞表达^[13]。RANK-RANKL 信号轴主要调节破骨细胞的分化和骨吸收^[14]。OPG, 也称为破骨细胞生成抑制因子和 TNF 受体超家族成员 11b, 由成骨细胞和基质细胞分泌^[6]。OPG 通过与 RANKL 结合阻碍 RANKL-RANK 相互作用而负向调控破骨细胞的生成^[5]。破骨细胞的分化、存活和活性主要受两种关键的细胞因子, 即巨噬细胞集落刺激因子 (Macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和 RANKL 的调节^[5, 12]。

RANK, 也称为 TNF 受体超家族成员 11a, 在破骨细胞生成中起着至关重要的作用。RANKL-RANK 结合后可募集 TNF 受体相关因子以启动下游适配器/激酶的信号级联的激活, 如 NF- κ B 必需调节剂、I κ B 激酶抑制剂、c-Src、Vav3 和丝裂原活化蛋白激酶^[15]。RANKL-RANK 信号通路的最终结果是激活破骨细胞生成的转录因子, 如 NF- κ B、激活蛋白 1 (Activator protein-1, AP-1)、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白和活化 T 细胞的核因子 (Nuclear factor of activated T cells NFATc), 从而进一步诱导破骨细胞标志物的表达^[12, 16]。Asagiri 等^[17]指出, 在多种溶骨性疾病中, RANKL 信号通路有望成为抑制过度破骨细胞形成的治疗靶点。结核杆菌激活 CD4+Th1 后可使其增加分泌 γ 干扰素 (Interferon γ , IFN- γ), 当向结核激活的 Th1 细胞与人骨髓单核细胞衍生的巨噬细胞共培养体系内加入抗 IFN- γ 抗体后可诱导破骨细胞形成, 其可能机制为通过介导 RANKL-RANK 信号通路激活 NF- κ B 所致^[18]。而当用青藤碱 (Sinomenine, SIN) 干预 RANKL 信号通路后可减弱破骨细胞形成和 H37Ra 诱导的骨丢失^[19]。研究结果指出, SIN 可以抑制 RANKL 诱导的破骨细胞形成和骨吸收, 可使破骨细胞特异性标记基因包括 c-Src、基质金属蛋白酶-9 等以剂量依赖性方式被抑制, 最终可下调 RANKL 诱导的 NF- κ B 活化, 降低了 RANKL 诱导的 p38、JNK 磷酸化。此外, SIN 还可以减少 RANKL 介导的钙内流。最后, SIN 抑制了 RANKL 诱导的 AP-1 和 NFAT 转录, 以及 NFATc1 和 AP-1 成分的基因表达。综上可知, 通过干预 RANK/RANKL/OPG 信号轴调控破骨细胞的分化或激活可能是治疗脊柱结核骨破坏的有效途径之一。

1.2 经 PI3K/Akt 信号轴介导骨破坏

影响破骨细胞分化的另一重要骨免疫途径是磷酸肌醇 3-激酶 (Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路。PI3K 位于胞内, 是一种胞内激酶, 具备磷脂酰肌醇激酶及丝/苏氨酸激酶的活性。其下游主要是丝/苏氨酸激酶, 与细胞的分裂、分化和凋亡等相关。激活的 PI3K 可使 Akt 活化, 进而激活 NF- κ B, 使其从胞质中释放出来, 可促进前

体破骨细胞向破骨细胞分化^[20]。在破骨细胞的生成过程中 PI3K/Akt 信号通路主要由 M-CSF 激活^[21, 22]。由于破骨细胞的形成和骨吸收的缺乏, M-CSF 缺陷小鼠表现出严重的骨硬化表型^[21, 22]。M-CSF 与集落刺激因子受体 (c-Fms) 结合后激活 PI3K 和生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2), 从而进一步诱导破骨细胞前体或成熟破骨细胞中的 Akt 和 ERK 信号传导。何俊洲^[23]等通过研究后发现, 结核分枝杆菌的超声裂解物可诱导 RAW264.7 小鼠巨噬细胞经 PI3K/Akt 信号通路向破骨细胞分化, 但其具体的调控机制及下游的关键调控分子仍需进一步探索。

1.3 经 TNF- α 激活巨噬细胞自噬介导骨破坏

免疫环境在脊柱结核的骨破坏进程中扮演重要角色。脊柱结核骨破坏的免疫病理机制研究认为, 脊柱结核骨质破坏与局部免疫环境, 包括免疫细胞和免疫因子具有一定的相关性^[24]。当结核杆菌感染巨噬细胞后会启动自噬, 进而控制巨噬细胞内的结核杆菌^[25]。此外, 自噬可诱导破骨细胞分化并在体外和体内刺激破骨细胞介导的骨吸收^[26]。经 Ca^{2+} -钙依赖磷酸酶-NFATc1 信号通路抑制自噬途径后可进一步抑制破骨细胞的分化^[27]。

结核杆菌感染巨噬细胞后会产生大量细胞因子, 其中主要以 TNF- α 为主^[28]。使用不同浓度的结核杆菌超声物对细胞进行处理发现, 结核杆菌可显著上调炎症因子 TNF- α 的水平。与对照组相比, 高浓度 (100 $\mu\text{g/ml}$) 组的 TNF- α 增加了 17.8 倍以上。此外, 结核杆菌超声物治疗也提高了 TGF- β 和 IL-10 两种抗炎因子的含量, 二者分别增加了约 5.6 倍和 4.3 倍。上述结果表明结核杆菌超声物启动了免疫反应并提高了炎症因子的释放^[29]。TNF- α 为促炎因子, 在体内可进一步激活自噬途径而发挥功能^[27]。Liu 等^[30]通过研究后指出, 结核杆菌感染机体后通过调节 TNF- α 介导的破骨细胞自噬诱导破骨细胞生成并抑制破骨细胞凋亡。Al-Attayah 等^[31]认为, 结核杆菌可显著上调外周血单核细胞中 TNF- α 的合成和释放。用结核杆菌感染巨噬细胞后发现, 结核杆菌或其胞内蛋白可致 TNF- α 、IL-1、IL-6 明显高于正常水平, TNF- α 、IL-1、IL-6 可通过细胞间信号传导直接或间接诱导破骨细胞形成与活化, 从而导致骨质破坏。因此作者认为 TNF- α 、IL-1 可能是结核杆菌感染人体引起骨关节坏死的原因之一^[32]。此课题组经过进一步研究后发现, TNF- α 能通过与破骨细胞前体细胞上的相应受体结合, 直接或间接调节破骨细胞的分化、激活和凋亡^[33]。Hoshino 等^[10]认为, 结核感染引起的炎性破骨细胞生成受到促炎因子 TNF- α 的调控, 主要是通过促进 RANK-RANKL 通路的激活而实现骨破坏。Hofbauer 等^[34]认为 TNF- α 可通过上调成骨细胞中的 M-CSF 和 RANKL 表达间接促进破骨细胞分化和成熟。Kobayashi^[35]等研究结果表明, TNF- α 在 M-CSF 存在下通过 RANKL-RANK 非依赖性机制刺激破骨细胞分化, TNF- α 和 IL-1L 可能在炎症性骨病的骨吸收中发挥重要作用。

综上可知, 当结核杆菌感染机体后可激活机体的免

疫调控,并产生大量的促炎因子,如 $\text{TNF-}\alpha$ 及白介素等,进而促进破骨细胞的生成和活化,抑制成骨细胞的生成(图 1)。尽管有学者已提出经自噬途径激活 RAN-KL-RANK 依赖性或非依赖性信号通路以介导结核病灶内的骨破坏,但目前仍缺乏更为具体的分子机制研究及可以用来干预治疗的有效靶点。

1.4 经 VDR 信号轴介导骨破坏

临床观察发现维生素 D(vitamin D,VD)缺乏更易于被结核杆菌感染^[36,37],结核介导的骨破坏在 VD 缺乏患者中也更为严重^[36]。Jaimni 等^[38]指出,VD 在宿主抵抗结核分枝杆菌的免疫防御中具有重要作用。肺结核病例中 VD 缺乏症的患病率非常高。在肺结核患者中,VD 缺乏症与更严重的临床症状、更高的痰涂片阳性和胸片广泛病变相关。Aibana 等^[39]则认为,VD 可以剂量依赖性方式预测结核病风险,在 VD 严重缺乏的 HIV 阳性个体中患结核病的风险最高。Hammami 等^[40]通过对肺外结核患者开展病例对照研究后指出,VD 缺乏是患肺外结核病的独立预测因素,肺外结核的 VD 预测因子的临界值为 18.5ng/ml,其敏感性为 80%,特异性为 62%。Deng 等^[41]通过研究后指出,结核杆菌的感染不仅增加了破骨细胞的数量,还可增加 VD 受体(VD receptor,VDR)及 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的表达。而当 VD 缺乏时,VDR 的表达量会更低,而破骨细胞的数量会增加。激活的 VDR 主要是通过抑制 κB 抑制剂(inhibitor of κB ,I κB)磷酸化而抑制结核分枝杆菌诱导的破骨细胞生成。当给予 1,25 (OH) $_2\text{D}_3$ 后则可以抑制结核杆菌激活的异常破骨细胞形成。因此作者认为当结核杆菌感染机体后虽使 VDR 表达量增加,但是其未被激活,从而未对 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 形成抑制

作用,最终导致破骨细胞生成增加。当 VD 缺乏时因 VDR 的表达量降低而失去了有效的抑制 I κB 的磷酸化作用致破骨细胞生成更为严重。由此可知,VDR 信号通路通过介导骨免疫机制参与了脊柱结核骨破坏的发生与发展。

1.5 其他

除结核杆菌本身介导破骨细胞引起骨破坏外,与结核共感染的疾病会协同加重骨破坏。细胞介导的免疫反应是机体控制结核分枝杆菌的关键,CD4+Th1 细胞被认为是最为关键的免疫细胞^[42]。当患者感染人类免疫缺陷病毒(HIV)后则 CD4+Th1 细胞会显著减少,从而更易并发脊柱结核的感染,因此 HIV 与结核共感染的病例日趋增多。Raynaud-Messina 等^[43]认为 HIV-1 感染机体后通过病毒蛋白 Nef 改变破骨细胞密封区(破骨细胞特异性骨降解机制)的结构和功能,进而可显著增强破骨细胞的粘附和溶骨活性。

VIP,即血管活性肽,主要由肠神经元释放,通过扩张骨膜中的血管而增加血流量从而参与骨代谢^[44]。FU 等^[45]研究发现,破骨细胞和成骨细胞存在不同的受体,成骨细胞表面主要是 VIP-2,而破骨细胞表面主要是 VIP-1 和 VIP/PACAP 受体,VIP 通过与 VIP-1 和 VIP/PACAP 结合直接促进破骨细胞的生成和活化,而与 VIP-2 结合时会释放 IL-6 从而间接促进破骨细胞的活化与生成。Delgado 等^[46]研究发现,VIP 不仅可以调节成骨细胞破骨细胞的活性,还可通过抑制破骨细胞聚集来调节骨代谢平衡。

2 结核骨破坏机制研究对治疗的意义

迄今为止,脊柱结核所造成的骨质破坏具体分子机

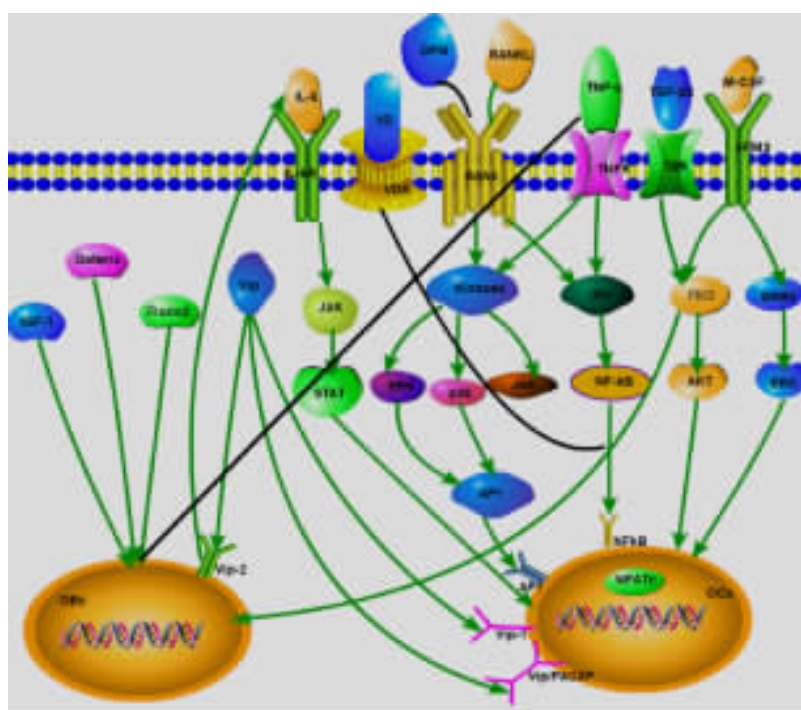


图 1 脊柱结核骨破坏免疫机制示意图(注:绿色箭头表示促进作用,黑色线条表示抑制作用)

制仍不甚明了。目前明确的是骨结核病灶中的骨破坏与免疫系统激活紧密相关,慢性炎症导致破骨细胞活性增强,成骨细胞活性下降,从而促进了骨吸收,关于破骨细胞的具体破坏机制以及结核杆菌感染时炎症因子的产生和炎症细胞的积聚对这种骨重建平衡破坏中有何作用并不明确。因此,对于脊柱结核骨质破坏的分子机制的研究,将从另一个侧面针对性阻止炎症造成的骨破坏,延缓骨破坏、骨吸收的进程,防治病情进展恶化,这些措施有望为将来结核分枝杆菌耐药的治疗提供新的思路、新的方法。

3 参考文献

- Garg D, Goyal V. Spinal tuberculosis treatment: an enduring bone of contention[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(4): 441–448.
- Barik S, Choudhury AK, Singh V, et al. Extra-spinal osteoarticular tuberculosis: a retrospective analysis of 103 cases [J]. *Curr Health Sci J*, 2019, 45(2): 142–147.
- Tiwari U, Ramachandran VG, Das S, et al. Interleukin-3 and interleukin-17 do not play a dynamic role in the immunopathogenesis of osteoarticular tuberculosis [J]. *Indian J Tuberc*, 2014, 61(2): 142–147.
- Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(Suppl 4): 556–566.
- Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks [J]. *Immune Netw*, 2018, 18(1): e8.
- Habibie H, Adhyatmika A, Schaafsma D, et al. The role of osteoprotegerin(OPG) in fibrosis: its potential as a biomarker and/or biological target for the treatment of fibrotic diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 228(Suppl 1): 107941.
- Pneumatics SG, Christofides A, Gkioka E, et al. Osteoprotegerin expression during the micro- and macrometastatic phases of the osteoblastic metastasis in prostate cancer: therapeutic implications[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(12): 1395–1403.
- Meghji S, White PA, Nair SP, et al. Mycobacterium tuberculosis chaperonin 10 stimulates bone resorption: a potential contributory factor in Pott's disease[J]. *J Exp Med*, 1997, 186(8): 1241–1246.
- Liu X, Jia W, Wang H, et al. Establishment of a rabbit model of spinal tuberculosis using Mycobacterium tuberculosis strain H37Rv[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2015, 68(2): 89–97.
- Hoshino A, Hanada S, Yamada H, et al. Mycobacterium tuberculosis escapes from the phagosomes of infected human osteoclasts reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines[J]. *Pathog Dis*, 2014, 70(1): 28–39.
- Wang XW, Liu JJ, Wu QN, et al. The in vitro and in vivo effects of microRNA-133a on intervertebral disc destruction by targeting MMP9 in spinal tuberculosis[J]. *Life Sci*, 2017, 188: 198–205.
- Walsh MC, Kim N, Kadono Y, et al. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism [J]. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24(1): 33–63.
- Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor[J]. *J Exp Med*, 1997, 186(12): 2075–2080.
- Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks [J]. *Immune Netw*, 2018, 18(1): e8.
- Yu J, Yun H, Shin B, et al. Interaction of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) and Vav3 in the receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) signaling complex enhances osteoclastogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(39): 20643–20660.
- Shin B, Yu J, Park ES, et al. Secretion of a truncated osteopetrosis-associated transmembrane protein 1 (OSTM1) mutant inhibits osteoclastogenesis through down-regulation of the B lymphocyte-induced maturation protein 1 (BLIMP1)-nuclear factor of activated T cells c1(NFATc1) axis[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(52): 35868–35881.
- Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation[J]. *Bone*, 2007, 40(2): 251–264.
- Deng J, Sun D, Luo F, et al. Anti-IFN- γ antibody promotes osteoclastogenesis in human bone marrow monocyte-derived macrophages co-cultured with tuberculosis-activated Th1 cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1512–1522.
- Li X, He L, Hu Y, et al. Sinomenine suppresses osteoclast formation and Mycobacterium tuberculosis H37Ra-induced bone loss by modulating RANKL signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74274.
- Tsubaki M, Komai M, Itoh T, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit RANKL- and M-CSF-induced osteoclast formation through the inhibition of ERK1/2 and Akt activation[J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1): 10.
- Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, et al. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene[J]. *Nature*, 1990, 345(6274): 442–444.
- Wiktor-Jedrzejczak W, Urbanowska E, Szperl M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor corrects macrophage deficiencies, but not osteopetrosis, in the colony-stimulating factor-1-deficient op/op mouse [J]. *Endocrinology*, 1994, 134(4): 1932–1935.
- 何俊洲. PI3K/AKT 信号通路在骨结核发病中骨破坏机制的研究[D]. 贵州医科大学, 2016.
- 鲍玉成, 唐亮, 高瑞霄, 等. 脊柱结核骨质破坏的免疫病理机制[D]. 天津医科大学, 2017.
- Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, et al. Autophagy is a

- defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages [J]. *Cell*, 2004, 119(6): 753–766.
26. Lin NY, Stefanica A, Distler JH. Autophagy: a key pathway of TNF-induced inflammatory bone loss[J]. *Autophagy*, 2013, 9(8): 1253–1255.
27. Cao B, Dai X, Wang W. Knockdown of TRPV4 suppresses osteoclast differentiation and osteoporosis by inhibiting autophagy through Ca²⁺-calcineurin-NFATc1 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6831–6841.
28. Sharma S, Sharma M, Roy S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces high production of nitric oxide in coordination with production of tumour necrosis factor- α in patients with fresh active tuberculosis but not in MDR tuberculosis [J]. *Immunol Cell Biol*, 2004, 82(4): 377–382.
29. Yi L, Li Z, Jiang H, et al. Gene modification of transforming growth factor β (TGF- β) and interleukin 10(IL-10) in suppressing Mt sonicate induced osteoclast formation and bone absorption[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(7): 5200–5207.
30. Liu W, Zhou J, Niu F, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection increases the number of osteoclasts and inhibits osteoclast apoptosis by regulating TNF- α -mediated osteoclast autophagy[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 1889–1898.
31. Al-Attayah R, El-Shazly A, Mustafa AS. Comparative analysis of spontaneous and mycobacterial antigen-induced secretion of Th1, Th2 and pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells of tuberculosis patients [J]. *Scand J Immunol*, 2012, 75(6): 623–632.
32. 宁旭, 杨德猛, 叶川, 等. 肿瘤坏死因子- α 与白细胞介素-1对骨结核破骨细胞的诱导机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(9): 1997.
33. 宁旭, 杨德猛, 王长庚, 等. TNF- α 对骨结核破骨细胞诱导机制的研究[J]. *山东医药*, 2013, 53(25): 4–6.
34. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells[J]. *Bone*, 1999, 25(3): 255–259.
35. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction [J]. *J Exp Med*, 2000, 191(2): 275–286.
36. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [J]. *Science*, 2006, 311(5768): 1770–1773.
37. Brighenti S, Bergman P, Martineau AR. Vitamin D and tuberculosis: where next [J]. *J Intern Med*, 2018, 284 (2): 145–162.
38. Jaimni V, Shasty BA, Madhyastha SP, et al. Association of vitamin D deficiency and newly diagnosed pulmonary tuberculosis[J]. *Pulm Med*, 2021: 5285841.
39. Aibana O, Huang C, Aboud S, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: a nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(9): e1002907.
40. Hammami F, Koubaa M, Mejdoub Y, et al. The association between vitamin D deficiency and extrapulmonary tuberculosis: case-control study[J]. *Tuberculosis(Edinb)*, 2021, 126(1): 102034.
41. Deng J, Yang Y, He J, et al. Vitamin D receptor activated by vitamin D administration alleviates *Mycobacterium tuberculosis*-induced bone destruction by inhibiting NF κ B-mediated aberrant osteoclastogenesis[J]. *Faseb J*, 2021, 35 (6): e21543.
42. Chiacchio T, Petruccioli E, Vanini V, et al. Impact of antiretroviral and tuberculosis therapies on CD4 and CD8 HIV/M. tuberculosis-specific T-cell in co-infected subjects [J]. *Immunol Lett*, 2018, 198(6): 33–43.
43. Raynaud-Messina B, Bracq L, Dupont M, et al. Bone degradation machinery of osteoclasts: an HIV-1 target that contributes to bone loss [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(11): E2556–2565.
44. 曲宏懿. 血管活性肠肽通过调控 RANK/RANKL/OPG 促进先天性胫骨假关节形成的机制研究[D]. 山东大学, 2021.
45. Fu J, Tao YD, Chen J, et al. Role of RANKL in the regulation of NFATc1 and c- Src mRNA expression in osteoclast like cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (6): 5163–5168.
46. Delgado M, Martinez C, Pozo D, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activation polypeptide (PACAP) protect mice from lethal endotoxemia through the inhibition of TNF- α and IL-6[J]. *J Immunol*, 1999, 162(2): 1200–1205.

(收稿日期:2021-08-14 修回日期:2021-11-04)

(本文编辑 彭向峰)