

免疫微环境与骨衰老的相互作用及治疗策略

王建旭¹, 董恣豪¹, 黄子帅¹, 李思颖², 杨光¹<https://doi.org/10.12307/2025.951>

投稿日期: 2024-10-23

采用日期: 2024-12-10

修回日期: 2024-12-29

在线日期: 2025-01-13

中图分类号:

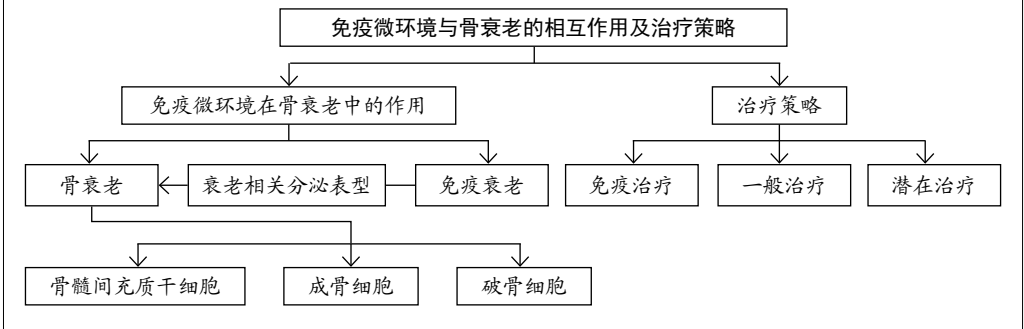
R459.9; R318; R684

文章编号:

2095-4344(2025)30-06509-11

文献标识码: A

文章快速阅读: 骨衰老与免疫衰老的密切关系



文题释义:

衰老相关分泌表型: 是指衰老细胞出现的分泌功能增强, 其分泌的多种细胞因子在体内发挥重要调节作用。在不同刺激引起的细胞衰老模型中, 衰老相关分泌表型普遍存在且种类繁多, 主要包含生长因子、趋化因子、促炎细胞因子、胞外蛋白酶和不可溶蛋白等。

免疫衰老: 是指随着年龄的增长, 人体免疫系统功能逐渐下降, 导致机体对外界环境和疾病的防御能力降低, 易于发生感染和疾病。免疫衰老主要表现为免疫细胞的数量和功能减弱、抗体产生能力下降、免疫记忆能力减退。

摘要

背景: 骨骼微环境中富含各种免疫细胞和细胞因子, 它们与骨细胞紧密联系形成了相互影响的网络, 因此, 骨骼的衰老不单单是由骨细胞衰老导致, 免疫系统衰老同样会加速骨衰老过程。

目的: 综述骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞以及骨微环境中免疫细胞的年龄相关变化, 强调免疫微环境在骨衰老中的关键作用以及免疫治疗在骨衰老治疗中的潜力。

方法: 检索PubMed数据库、中国知网中关于骨骼细胞衰老与免疫细胞衰老相互作用的文献, 英文检索词为“Osteocytes, Bone aging, Immune microenvironment, Immune cells, Cytokines, Immunosenescence, Immunotherapy”, 中文检索词为“骨细胞, 骨衰老, 免疫微环境, 免疫细胞, 细胞因子, 免疫衰老, 免疫治疗”。根据纳入与排除标准, 最终纳入128篇文献进行综述。

结果与结论: 骨衰老是老年人普遍存在的一种病理状态, 以多种生物学过程相互作用为特征, 其中免疫因素起着关键作用。免疫微环境中的细胞、分子和信号通路共同构成了一个复杂的网络, 这个网络的失衡会加速骨衰老进程。抗细胞衰老与免疫治疗相结合可能为骨衰老疾病的治疗带来新的方法, 包括清除衰老的细胞、衰老相关分泌表型靶向药物、炎症细胞因子靶向治疗、免疫细胞调节疗法、干细胞治疗及分子治疗等。为了更有效且合理地清除衰老细胞, 需要更深入地了解衰老细胞的机制, 这将有助于更准确地识别衰老细胞。免疫治疗在骨衰老治疗中展现出强大的潜力和前途, 但存在一些潜在的风险。相信随着科技的进步, 人们可以更准确地了解人体的遗传信息和免疫状态, 制定更个性化的免疫治疗方案。

关键词: 骨细胞; 骨衰老; 免疫微环境; 免疫细胞; 细胞因子; 免疫衰老; 免疫治疗; 工程化组织构建

缩略语: 衰老相关分泌表型: senescence-associated secretory phenotype, SASP

Interaction between immune microenvironment and bone aging and treatment strategies

Wang Jianxu¹, Dong Zihao¹, Huang Zishuai¹, Li Siying², Yang Guang¹¹Department of Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China;²Metabolism and Disease Research Center, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, Shandong Province, China

Wang Jianxu, Master candidate, Department of Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Corresponding author: Yang Guang, Associate chief physician, Master's supervisor, Department of Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Bone microenvironment is also rich in various immune cells and cytokines, which are closely related to bone cells and form an interactive network. Therefore, bone aging is not only caused by the senescence of osteocytes, but also accelerated by age-related changes in the immune system.

OBJECTIVE: To review the age-related changes of bone marrow mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteoclasts, and immune cells in the bone microenvironment, emphasize the key role of the immune microenvironment in bone aging, and the potential of immunotherapy in the treatment of bone

¹ 山东第一医科大学附属省立医院骨关节科, 山东省济南市 250021; ² 山东第一医科大学附属中心医院代谢与疾病研究中心, 山东省济南市 250013

第一作者: 王建旭, 男, 1998年生, 山东省济南市人, 汉族, 山东第一医科大学在读硕士, 主要从事骨科学研究。

通讯作者: 杨光, 副主任医师, 硕士生导师, 山东第一医科大学附属省立医院骨关节科, 山东省济南市 250021

<https://orcid.org/0009-0006-3007-2402> (王建旭)

引用本文: 王建旭, 董恣豪, 黄子帅, 李思颖, 杨光. 免疫微环境与骨衰老的相互作用及治疗策略 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(30):6509-6519.



aging. **METHODS:** We searched PubMed and China National Knowledge Infrastructure for articles on the interaction between bone cell senescence and immune cell senescence using "osteocytes, bone aging, immune microenvironment, immune cells, cytokines, immunosenescence, immunotherapy" as Chinese and English search terms. According to the inclusion and exclusion criteria, 128 articles were finally included in the review.

RESULTS AND CONCLUSION: Bone aging is a common pathological condition in the elderly, characterized by the interaction of multiple biological processes, among which immune factors play a key role. The cells, molecules, and signaling pathways in the immune microenvironment together constitute a complex network, and the imbalance of this network will accelerate the process of bone aging. The combination of anti-cellular aging and immunotherapy may bring new methods for the treatment of bone aging diseases, including the removal of senescent cells, targeted drugs for senescence-related secretory phenotypes, targeted therapy of inflammatory cytokines, immune cell regulation therapy, stem cell therapy, and molecular therapy. To more effectively and reasonably remove senescent cells, a deeper understanding of the mechanism of senescent cells is needed, which will help to identify senescent cells more accurately. Immunotherapy shows great potential and prospects in the treatment of bone aging, but there are some potential risks. It is believed that with the advancement of science and technology, people can more accurately understand the genetic information and immune status of the human body and develop more personalized immunotherapy plans.

Key words: osteocyte; bone aging; immune microenvironment; immune cell; cytokine; immunosenescence; immunotherapy; engineered tissue construction

How to cite this article: WANG JX, DONG ZH, HUANG ZS, LI SY, YANG G. Interaction between immune microenvironment and bone aging and treatment strategies. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(30):6509-6519.

0 引言 Introduction

随着全球健康水平的提高,老年人口的比例在不断增加,骨关节炎、骨质疏松和骨折的发病率和严重程度逐年激增^[1]。众所周知,骨细胞的衰老和凋亡往往会导致骨量的减少及骨质强度的降低,从而展现出“骨衰老”^[2]。随着年龄的增长,人体免疫系统的功能也逐渐下降,导致机体对外界环境和疾病的防御能力降低,被称为“免疫衰老”。目前“骨衰老”与“免疫衰老”之间的相互作用关系仍有很多的未知,需要进一步探索。近年来的研究表明,除了常规的运动疗法和营养支持,针对衰老潜在机制的治疗方法(如免疫衰老相关疗法)也可有效治疗全身的衰老^[3]。该文综述了衰老骨细胞的特征和功能变化以及免疫衰老与骨衰老的关系,重点介绍免疫治疗在骨衰老治疗中的潜力,以启发更多从免疫角度治疗骨衰老的方案,补充现有治疗骨衰老的方法,使治疗方案更加多样化和准确化。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2024年1-5月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 各数据库建库至2024年10月。

1.1.3 检索数据库 PubMed数据库、中国知网。

1.1.4 检索词 英文检索词为“Osteocytes, Bone aging, Immune microenvironment, Immune cells, Cytokines, Immunosenescence, Immunotherapy”,中文检索词为“骨细胞,骨衰老,免疫微环境,免疫细胞,细胞因子,免疫衰老,免疫治疗”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著及综述。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 以PubMed数据库检索策略为例,见图1。

1.1.8 检索文献量 共得到中英文文献3000余篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①骨衰老相关文献;②免疫衰老相关文献;③免疫衰老与骨衰老之间相互作用相关文献;④免疫治疗和骨衰老治疗相关文献。

1.2.2 排除标准 ①与研究主题无关的文献;②重复性文献;③存在争议的文献。

PubMed 数据库
#1 Osteocytes [All Fields]
#2 Bone aging [All Fields]
#3 Immune microenvironment [All Fields]
#4 Immune cells [All Fields]
#5 Cytokines [All Fields]
#6 Immunosenescence [All Fields]
#7 Immunotherapy[All Fields]
#8 #1 AND #2
#9 #6 AND (#3 OR #4 OR #5)
#10 #7 AND (#1 OR #2)

图1 | PubMed 数据库检索策略

1.3 文献质量评价和筛选 共检索到3000余篇文献,初筛剔除重复文献后,通过泛读剩余文献的标题、摘要进行筛选,无法判别时精读全文,选取与主题更为相符的文献,最终纳入符合要求的文献128篇。文献筛选流程详见图2。

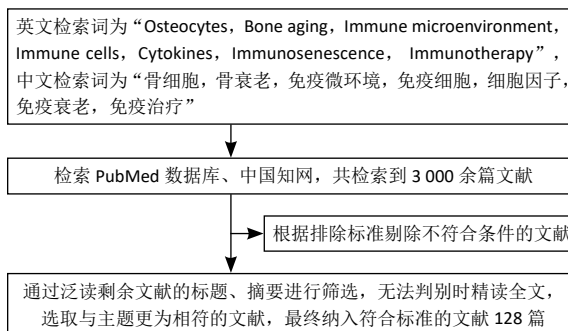


图2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 免疫微环境和骨衰老相互作用的研究进程 见表1。

2.2 免疫微环境在骨衰老中的作用

2.2.1 骨衰老 骨骼是人体重要的结构,具有自我愈合和修复能力,并且发挥着运动支持和调节矿物质代谢等功能。然而,随着年龄的增长,骨重塑的不平衡即骨形成相对于骨吸收减少,使得骨骼的特性发生变化,从而导致骨质疏松的发生。研究报道,50岁及以上成年人骨质疏松症的患病率从2007-2008年的9.4%上升到2017-2018年的12.6%,其中女性骨质疏松症的患病率比例从2007-

表 1 | 免疫微环境和骨衰老相互作用的研究进程

时间	研究内容
20 世纪至 21 世纪初	在早期的研究中, 科学家们开始关注免疫系统和骨骼系统之间的相互作用, 他们发现免疫系统在维持骨骼稳态和调节骨代谢过程中发挥着重要作用。然而, 这些研究大多集中在单个免疫细胞或分子对骨骼的影响上, 尚未形成对免疫微环境整体作用的认识 ^[4-5]
21 世纪初至 2010 年代	随着研究的深入, 科学家们开始关注免疫微环境对骨骼衰老的影响, 发现免疫微环境中的细胞、分子和信号通路共同构成了一个复杂的网络, 这个网络的失衡会加速骨衰老进程, 例如免疫细胞的衰老和功能衰退会导致炎症水平升高, 进而促进骨质疏松等骨退行性疾病的发生 ^[6-7]
2010 年代至今	近年来, 随着高通量测序、单细胞测序等技术的发展, 科学家们对免疫微环境和骨衰老的相互作用有了更深入的认识, 发现免疫微环境中的多种免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞等)和分子(如细胞因子、趋化因子等)在调节骨代谢和响应衰老过程中发挥着重要作用, 同时还揭示了免疫衰老对骨骼健康的负面影响, 以及通过调节免疫微环境来延缓骨衰老的潜在治疗策略 ^[8-9]

2008 年的 14.0% 上升到 2017-2018 年的 19.6%, 男性从 2007-2008 年的 3.7% 上升到 2017-2018 年的 4.4%, 可见骨质疏松发病率逐渐上升且在女性中更明显^[10]。骨质疏松以骨量减少和骨质强度的减弱为特征, 增加了骨折风险。由于骨折后的残疾和不活动, 髌部骨折一直被认为是最具破坏性的骨质疏松性骨折^[11-12]。

老化的骨细胞表现为细胞分裂的停止, 从而导致细胞增殖、生长和分化的停止; 与此同时, 它们还存在不可逆的细胞周期和基因表达的停滞、染色质结构和功能改变、代谢途径中断和分泌表型改变^[13]。这些衰老的细胞在其生活的微环境中分泌促炎细胞因子、趋化因子和其他生长因子组成了衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)^[14]。SASP 引起邻近细胞展现出相似的衰老相关特征, 因而在细胞衰老和组织功能障碍之间起关键作用^[15]。

骨髓微环境是一个复杂的生物系统, 由多种细胞类型组成, 如骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞和骨细胞以及非细胞成分(如细胞外基质和生长因子等), 对于维持骨骼的正常结构和功能具有至关重要的作用^[16]。骨微环境中存在多种细胞因子和生长因子, 如成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子 β 和骨形态发生蛋白等, 通过与各种骨细胞表面的受体结合来调节骨细胞的增殖、分化和功能^[17]。另外, 骨微环境中的细胞间相互作用对骨细胞的生物学行为有重要影响。骨髓间充质干细胞具有自我更新和多向分化的潜能, 能够在特定条件下分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等, 参与骨组织的修复和重建。成骨细胞主要负责骨质的合成, 通过分泌骨基质蛋白以及促进矿化过程来构建和巩固骨骼结构。破骨细胞负责骨骼的吸收和重塑, 通过分泌酸性物质和酶来分解骨骼组织, 它们之间的相互作用共同维持骨重塑的平衡^[18]。骨微环境中的炎症反应也会影响骨细胞的生物学行为。炎症因子如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 等能够调节破骨细胞的活性和成骨细胞的分化, 从而影响骨骼的重塑过程。由此可见, 骨细胞在骨微环境中扮演着至关重要的角色, 全面了解骨老化过程中发生的微观变化, 对于探索减缓衰老进程以及提高生活质量的治疗策略至关重要。

2.2.2 骨髓间充质干细胞 骨髓间充质干细胞的衰老以自我更新和分化能力降低为特征, 在骨老化中起着重要作用^[19]。衰老骨髓间充质干细胞的自我增殖和更新能力受损通常是由于活性氧的积累和 DNA 损伤^[20]。研究发现, 在老化的骨髓中大量骨髓间充质干细胞在 G₁ 期停滞, 这是由 DNA 损伤诱导的 p53/p21 通路积累引起的^[21]。

骨髓间充质干细胞衰老导致其向脂肪细胞分化能力的增强^[22]。研究表明过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2 是向脂肪形成分化过程的主要调节因子, 它与脂肪细胞脂肪结合蛋白在衰老的骨髓间充质干细胞中表达上调^[23]。与此同时, 骨髓间充质干细胞衰老导致其向成骨细胞分化能力的减弱。研究人员发现, 老年人中由于转录因子 Runx2、转录因子 Sp7 和远端非同源盒 5 的下调, 以及主要的骨基质蛋白如骨钙素、骨桥蛋白和骨唾液蛋白的表达降低, 成骨能力显著降低^[24]。另有研究显示, 核小体组装蛋白 1 样 2 的表达增加与骨髓间充质干细胞衰老和成骨能力损伤相关^[25]。转化生长因子 β 和骨形态发生蛋白调节骨髓间充质干细胞向成骨细胞和脂肪细胞的分化。转化生长因子 β /骨形态发生蛋白信号通路正调控的抑制性 Smads——Smad6 和 Smad7 在老年小鼠骨髓间充质干细胞中的表达降低。尽管转化生长因子 β 1 mRNA 在老年小鼠中表达增加, 但从骨吸收释放的转化生长因子 β 1 可诱导小鼠骨髓间充质干细胞中肿瘤坏死因子受体相关因子 3 降解, 并通过糖原合成酶激酶 3 β 介导 β -连环蛋白降解, 从而抑制成骨细胞的形成^[26]。研究证实, 在老年小鼠中, 转化生长因子 β 2、转化生长因子 β 3 及转化生长因子 β 1 受体的 mRNA 表达降低, 控制干细胞向脂肪细胞转化的骨形态发生蛋白 4 mRNA 表达增加, 而控制成骨分化的骨形态发生蛋白受体 1B mRNA 表达显著降低^[27]。此外, 在衰老的骨髓间充质干细胞中, 重组叉头框蛋白 P1 的表达降低且与 p16INK4A 的表达呈负相关, 这是通过与免疫球蛋白 κ 信号结合蛋白和 CCAAT/增强子结合蛋白 β/δ 复合体相互作用实现的, 这 2 个复合体分别是脂肪形成和成骨形成的关键调节因子^[28]。调控骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化和影响成骨细胞增殖和成熟的通路(如 Wnt 信号通路、Notch 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶信号通路)也在衰老过程中发生相应的表达变化, 其结果均为促成骨能力的降低。Wnt 信号通路包括 Wnt6、Wnt10a 和 Wnt10b, 通过 Wnt/ β -连环蛋白信号通路可促进骨髓间充质干细胞的成骨分化, 在衰老的个体中该信号通路显著减弱^[29]。

2.2.3 成骨细胞 衰老成骨细胞的特征是与年龄相关的细胞增殖障碍(细胞周期停滞)、细胞功能和代谢下降(归因于端粒酶缺陷和端粒缩短、氧化损伤、DNA 损伤和 DNA 损伤反应)、分化减少以及对激素和生长因子的反应性降低^[30]。美国德克萨斯大学癌症中心发现了一种名为 TAC 的小分子化合物, 能够恢复端粒酶水平到年轻状态, 从而延长端粒并减少细胞衰老和组织炎症^[31]。另有研究人员发现一些 DNA 修复相关蛋白在细胞衰老过程中起到了重要的调控作用, 例如, 毛细血管扩张性共济失调突变因子和共济失调毛细血管扩张 Rad3 相关蛋白等 DNA 损

伤感应蛋白可以感知细胞内 DNA 的损伤信号，并引发一系列的修复反应^[32]，这些蛋白的功能异常与细胞衰老加速密切相关；此外，一些 DNA 修复酶如多聚合酶 δ 和多聚合酶 ϵ 等，也在细胞衰老中发挥重要的作用^[33]。

研究发现，与年轻人相比，老年人的两种成骨相关基因转录因子 Sp7 和 Runx2 以及成骨细胞分化的两种晚期标志物骨桥蛋白和骨钙素的表达减少；此外，miR-93 通过在反馈回路中调节转录因子 Sp7 发挥成骨细胞的调节作用^[34]。miR-93 直接靶向转录因子 Sp7 的编码区，影响转录因子 Sp7 的转录调控，进而影响成骨细胞的功能^[35]，然而该调节机制是否随着衰老发生改变需要进一步的实验验证。

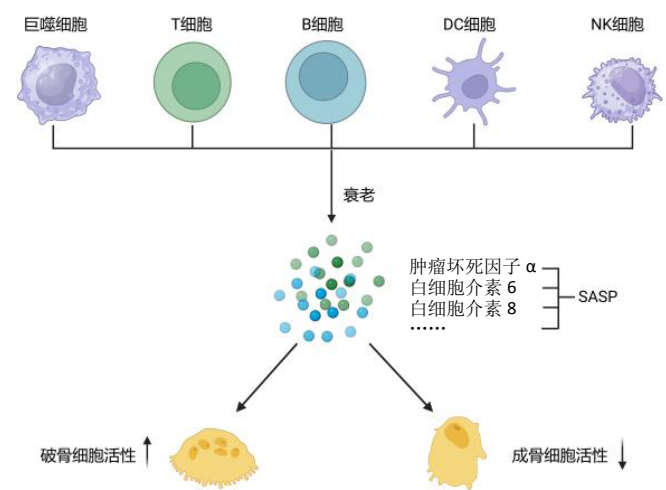
雌激素通过雌激素受体刺激 Wnt/ β -连环蛋白信号通路，从而促进成骨细胞的增殖和分化。老年女性雌激素水平显著下降，导致成骨细胞增殖和分化受到抑制，细胞凋亡增加^[36]，而抑制雌激素受体 α 表达可抑制成骨细胞分化，这阐明了老年女性骨质疏松风险增加的潜在机制^[37]。

由衰老引起的慢性炎症已被证实激活重组 NLR 家族的热蛋白结构域蛋白 3 炎症小体，从而导致成骨细胞功能障碍^[38]。炎症因子白细胞介素 1β 通过激活核因子 κB 和丝裂原活化蛋白激酶抑制成骨细胞分化，并且通过抑制骨形态发生蛋白 / 转化生长因子 β 信号转导蛋白通路和 Runx2 的表达同样抑制成骨分化；同时，肿瘤坏死因子 α 通过上调炎症微环境中 Dickkopf-1 的表达和白细胞介素 6 的高表达抑制 Wnt 通路，共同发挥抗成骨作用，在骨质疏松的发生发展中发挥重要作用^[39]。

2.2.4 破骨细胞 衰老影响破骨细胞的机械反应能力。研究表明，细胞的衰老状态改变了破骨细胞对机械刺激的反应，可能对骨骼健康产生负面影响^[19]。破骨细胞数量和活性的调控受核因子 κB 受体活化因子配体、骨保护素和巨噬细胞集落刺激因子的影响^[40]。核因子 κB 受体活化因子配体与破骨细胞前体细胞上的核因子 κB 受体活化因子结合，从而促进破骨细胞相关基因的表达及其本身的成熟。相反，骨保护素竞争性地抑制核因子 κB 受体活化因子配体与核因子 κB 受体活化因子的结合，因此，核因子 κB 受体活化因子配体 / 骨保护素比值是骨重塑的重要决定因素。另外，巨噬细胞刺激因子通过促进破骨前体细胞的增殖和分化、促进单核细胞融合和促进破骨细胞存活来刺激破骨细胞成熟^[41]。巨噬细胞刺激因子通过增强核因子 κB 受体活化因子配体与核因子 κB 受体活化因子的结合，提高破骨细胞对核因子 κB 受体活化因子配体的敏感性，从而促进破骨细胞分化。衰老主要通过核因子 κB 受体活化因子 / 核因子 κB 受体活化因子配体 / 骨保护素和巨噬细胞刺激因子 / 集落刺激因子 1 受体轴参与破骨细胞成熟分化的调控。核因子 κB 受体活化因子配体和巨噬细胞刺激因子表达的增加，以及骨保护素表达的减少，导致骨重塑失衡，骨吸收大于骨形成，导致老年人骨质疏松性增加，骨折风险增加^[42]。

2.3 免疫微环境影响骨衰老 骨衰老是老年人普遍存在的一种病理状态，以多种生物学过程相互作用为特征，其中免疫因素起着关键作用。随着年龄的增长，免疫细胞

的组成和功能发生了显著变化，它们通过分泌细胞因子直接或间接影响骨代谢和骨重塑。免疫系统的慢性低度炎症状态被认为是老年人骨质疏松进展和骨量减少的关键驱动因素^[43]。免疫微环境是指存在于特定组织或器官中的由各种免疫细胞、非免疫细胞及其分泌物共同构成的复杂环境，包括多种类型的细胞，如巨噬细胞、树突细胞、T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞等^[44]。非免疫细胞如成纤维细胞、内皮细胞和肿瘤细胞等，通过与免疫细胞的相互作用可以放大或者抑制特定免疫反应，并且作为一个高度动态的复杂网络系统，会根据病原入侵、炎症反应或癌症发展等疾病的动态情况而调整。因此，全面了解免疫微环境与骨衰老之间的相互作用，对开发新的治疗策略具有重要意义。免疫微环境影响骨衰老简要示意图，如图 3。



图注：DC 细胞为树突状细胞，NK 细胞为自然杀伤细胞，SASP 为衰老相关分泌表型， \uparrow 代表升高， \downarrow 代表降低。

图 3 | 免疫微环境影响骨衰老的简要示意图

2.3.1 巨噬细胞 与年龄相关的免疫功能改变被定义为“免疫衰老”。巨噬细胞在先天和获得性免疫中起着至关重要的作用^[45]。年龄相关的巨噬细胞功能下降的标志是主要组织相容性复合物 II 类分子表达减少。研究发现，与年轻个体相比，来自老年个体活化的巨噬细胞产生更多的前列腺素 E2，从而抑制主要组织相容性复合物 II 类分子的表达和白细胞介素 12 的产生，导致巨噬细胞的抗原提呈能力下降^[46]。实验证实，Fas 诱导的巨噬细胞凋亡导致巨噬细胞分泌的促进骨形成细胞因子如骨形态发生蛋白 2 和血管内皮生长因子减少，从而导致骨皮质和骨小梁骨量减少^[47]；此外，早期谱系巨噬细胞的消耗导致甲状腺激素诱导的小鼠小梁骨合成代谢作用减弱^[48]。在衰老状态下，全身低水平的慢性炎症导致循环促炎细胞因子升高，多种细胞因子的存在（如白细胞介素 1β 和白细胞介素 18）促进 M1 型巨噬细胞极化，减弱向具有抗炎作用 M2 型巨噬细胞的转化。衰老的巨噬细胞更容易被氧化，例如当受到干扰素 γ 或脂多糖攻击时，衰老的巨噬细胞增加肿瘤坏死因子 α 、诱导型一氧化氮合酶、白细胞介素 1β 和干扰素 γ 的释放，这些都是 SASP 中常见的促炎因子，

最终导致破骨细胞活化增加和成骨细胞形成减少^[49]。

巨噬细胞的经典分类可分为组织驻留型巨噬细胞和单核细胞源性巨噬细胞。老年小鼠的组织驻留巨噬细胞表现出细胞体积增大、寿命缩短、分布紊乱、与周围细胞的连接减少以及监测微环境的能力下降^[50]。既往研究表明老年人巨噬细胞的吞噬能力降低^[51]。有趣的是,另一项研究发现巨噬细胞吞噬功能的降低主要发生在组织内的巨噬细胞中,而骨髓来源的巨噬细胞没有表现出吞噬功能的降低^[52]。与年龄相关的吞噬细胞受体,如 Toll 样受体和髓样细胞表达的触发受体 2 减少与吞噬功能降低相关^[53-54]。巨噬细胞经历了与衰老相关的转录组变化,并且表现出组织特异性^[55],这些变化最直接的表现是分泌细胞因子的类型和定量浓度改变。衰老巨噬细胞分泌组发生显著变化,分泌大量促炎物质,如白细胞介素(白细胞介素 α/β 、白细胞介素 6、白细胞介素 8)、干扰素、肿瘤坏死因子(肿瘤坏死因子 α)、转化生长因子(转化生长因子 β)等^[56],改变细胞间通讯水平,进而作用于其邻近细胞,加速衰老过程;同时,与年龄相关的巨噬细胞功能降低阻碍了血管化、胶原沉积和趋化因子水平降低,导致创面愈合延迟^[57]。

2.3.2 T 细胞 T 细胞在人体免疫系统中发挥着重要作用,尤其是在适应性免疫中。T 细胞根据在免疫应答中的功能分为 3 个亚群:细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞(T helper cells, Th)和调节性 T 细胞。其中细胞毒性 T 细胞主要具有杀灭某些病毒、肿瘤细胞和其他抗原的能力,细胞毒性 T 细胞与自然杀伤细胞共同构成人类抗病毒和抗肿瘤免疫的重要防线。Th1 细胞受白细胞介素 12 驱动,可分泌干扰素 γ 、白细胞介素 2 和肿瘤坏死因子 α 。Th2 细胞由白细胞介素 4 驱动并分泌白细胞介素 4、白细胞介素 5、白细胞介素 10 和白细胞介素 13,主要影响 B 淋巴细胞、肥大细胞和粒细胞。巨噬细胞与肿瘤坏死因子 α 密切相关,可介导巨噬细胞和 B 细胞核因子 κB 受体活化因子配体表达增加,从而刺激破骨细胞增殖和分化。在卵巢切除模拟女性衰老的骨质疏松动物模型中发现,阻断 Th17 细胞和肿瘤坏死因子阳性 T 细胞从肠道的输出或它们流入骨髓可防止卵巢诱导的骨质流失^[58],因此,阻断肠道 T 细胞的迁移可能为治疗女性衰老相关骨丢失提供新的方向。

衰老的 T 淋巴细胞首先具有衰老细胞的一般特征,如 SASP 的获得,其次 CD28 表达的缺失被认为是 T 淋巴细胞中最一致的衰老指标,称为 CD28^{null} T 淋巴细胞^[59]。实验发现 CD28⁻ T 细胞表面破骨细胞分化配体——核因子 κB 受体活化因子配体表达增加,体外诱导破骨细胞生成的能力增强,这可能也是免疫衰老与骨衰老联系的关键点^[60]。

2.3.3 B 细胞 B 细胞是从骨髓中提取的多能干细胞,其典型特征是经过活化转化为浆细胞后能产生并分泌影响细胞分化和炎症反应的抗体和各种细胞因子,在免疫调节中起重要作用。在生理条件下,B 细胞产生的骨保护素占骨髓中总量的 64%,直接或间接影响骨量。B 细胞缺陷小鼠表现为骨质疏松症,B 细胞重建可改善骨质疏松症^[61]。在炎症条件下,附着在骨髓中央区的 B 细胞是核因子 κB

受体活化因子配体的来源,导致骨内膜破骨细胞的活化,从而增强骨吸收能力;此外,这些 B 细胞释放的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子可促进绝经后骨质疏松患者破骨细胞前体的活化^[62]。

SUN 等^[63]发现 B 细胞在类风湿关节炎小鼠模型的软骨和骨髓中富集,并高水平表达成骨细胞抑制剂巨噬细胞炎症蛋白 1 α 和肿瘤坏死因子,它们通过激活细胞外信号调节激酶和核因子 κB 受体活化因子信号通路抑制成骨细胞分化和骨形成过程。近年来,调节性 B 细胞成为 B 细胞与骨免疫代谢研究的热点,但其对成骨细胞功能调控的具体机制仍待深究^[64]。调节性 B 细胞通过分泌白细胞介素 10 和转化生长因子 β 抑制单核细胞和树突状细胞分泌炎症因子,抑制 Th17 细胞分化,促进调节性 T 细胞分化,从而可能促进成骨前体细胞的成熟和生长,发挥免疫抑制功能。FLORES-BORJA 等^[65]发现健康人 CD19⁺CD24⁺CD38^{high} 调节性 T 细胞(高表达 CD38)可能通过产生白细胞介素 10 和转化生长因子 β 部分抑制 Th1 和 Th17 细胞分化,促进 CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的生长和分化。因此,B 细胞也可通过调节 T 细胞的作用间接调节骨重塑过程,B 细胞的衰老或功能必将会影响骨质的相应变化。

2.3.4 树突状细胞 经典树突状细胞是 CD4 和 CD8 T 淋巴细胞最重要的抗原呈递细胞,它们以髓样和淋巴样标记物的共表达为特征。最新研究表明,浆细胞样树突状细胞不仅是从髓系细胞分化而来,还具有淋巴起源的特点^[66]。白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 、前列腺素 E2 等炎症递质可诱导树突状细胞成熟,通过增加主要组织相容性复合体 I 类和 II 类抗原呈递能力和 CD40 的上调来增强了指导细胞迁移(黏附分子)和增强 T 细胞活化至关重要的表面结合分子的表达^[67]。

与年轻树突状细胞相比,衰老树突状细胞的吞噬功能降低、抗原呈递减少、后续 T 和 B 淋巴细胞活化减少、体外迁移能力受损(对趋化因子巨噬细胞炎症蛋白 3 β 和基质细胞衍生因子 1 的反应性降低),显著增加脂多糖和单链 RNA 诱导的肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 分泌^[68]。以往研究表明,免疫抑制性细胞因子白细胞介素 10 水平在老年人群中升高;此外,白细胞介素 10 可加速成熟树突状细胞的凋亡,从而可能导致与年龄增长相关的免疫功能下降^[69]。由于树突状细胞细胞是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的重要调节因子,并且 T 细胞和 B 细胞衰老与年龄相关性骨质流失密切相关,因此,树突状细胞细胞衰老也在骨衰老中发挥作用,其机制有待进一步深究^[70]。

2.3.5 自然杀伤细胞 自然杀伤细胞来源于骨髓,是固有免疫和适应性免疫的桥梁。随着年龄的增长,自然杀伤细胞的杀伤能力和细胞因子产生能力显著降低。研究表明,随着年龄的增长,所有性别人群的淋巴细胞总数均显著减少,而自然杀伤细胞总数显著增加且以 CD56^{dim} 细胞为主^[71]。自然杀伤细胞被 Th 细胞产生的白细胞介素 2 激活,随着年龄的增长,白细胞介素 2 分泌水平降低,自然杀伤细胞的反应性也降低^[72]。众所周知,全身慢性炎症是衰老的基本标志,许多老年患者遭受骨关节炎引起的疼痛和痛苦。在胶原诱导性关节炎小鼠模型中发现,大量

滑膜自然杀伤细胞表达核因子 κ B 受体活化因子配体, 表明自然杀伤细胞可能参与骨关节炎的骨侵蚀作用, 然而清除这些自然杀伤细胞可以防止骨侵蚀的作用^[73]。因此, 靶向衰老微环境生态位中增加的自然杀伤细胞可能是治疗与年龄相关的骨骼疾病的潜在方法^[74]。

2.4 抗衰老治疗策略 目前治疗骨衰老药物的使用受到作用时间短、不良反应多的限制, 急需寻找更有效的替代药物^[75]。现有的药物治疗尽管在一定程度上能改善骨密度, 但难以逆转骨骼的衰老过程且对部分患者可能无效, 不同个体对治疗方案的反应差异巨大, 这使得医生难以制定统一的高效治疗方案, 并且长期使用某些药物可能导致肝、肾功能损害, 或引发其他健康问题, 增加了患者的风险。面对这些风险, 科研人员开始探索免疫治疗在骨衰老治疗中的潜力。随着年龄的增长, 衰老细胞在骨微环境中蓄积, 去除衰老细胞或减少 SASP 可以预防或减缓骨质疏松的发生, 这一策略可能为骨衰老的治疗开辟一个新的范例, 并使各种与年龄有关的疾病受益。该部分重点介绍抗衰老疗法和免疫疗法来预防或减轻骨衰老的最新进展 (表 2), 讨论现有治疗骨衰老治疗的一般方法与潜在的新手段。

表 2 | 抗骨衰老治疗药物及方法方式

抗衰老策略	治疗药物及方法
清除衰老细胞	去除衰老细胞的药物: 沙替尼、槲皮素、漆黄素和 Navitoclax (Bcl-2 蛋白家族抑制剂) 衰老相关分泌型靶向药物: 鲁索替尼、雷帕霉素、程序性细胞死亡 1、双功能融合蛋白复合物 HCW9218
炎症细胞因子靶向治疗	非类固醇抗炎药: 布洛芬、阿司匹林、吲哚美辛、依托考昔、双氯芬酸钠 肿瘤坏死因子 α 抑制剂: 依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗 白细胞介素 1 阻滞剂: 阿纳金拉、Rilonacept (白细胞介素 1 抑制剂)
免疫细胞调节疗法	T 细胞: 调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞之间的平衡、CD153 抗原疫苗、嵌合抗原受体的工程化 T 细胞 巨噬细胞: 调节巨噬细胞活化状态——双膦酸盐、他汀类药物、非类固醇抗炎药、巨噬细胞集落刺激因子抑制剂、抗核因子 κ B 受体活化因子配体
NAD(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸) 调节疗法	转录因子叉头盒 O、沉默调节蛋白 1、烟酰胺核糖、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α
分子治疗	罗莫单抗 (Romosozumab) 通过阻断负调节因子骨硬化蛋白间接激活 Wnt 信号 单克隆抗体地诺单抗 (Denosumab) 能结合并灭活核因子 κ B 受体活化因子配体, 阻止核因子 κ B 受体活化因子配体与其受体核因子 κ B 受体活化因子结合, 导致功能性破骨细胞数量减少, 骨吸收减少 粒钙蛋白中和抗体
营养和生活方式的调整	微量元素: 钙、镁、磷、硒、锌 富含 ω -3 脂肪酸、抗氧化剂和纤维的地中海饮食以及适宜的运动
干细胞治疗	干细胞治疗注射治疗
基因调控疗法	骨衰老与表观遗传调控因子 miRNAs、长链非编码 RNAs 和环状 RNAs 密切相关, 它们参与成骨细胞和破骨细胞分化的信号通路和基因表达调控
肠道菌群调整	鼠李糖乳杆菌 GG 具有成骨作用

2.4.1 清除衰老细胞 抗衰老药物是一类能够选择性去除衰老细胞的药物。衰老细胞是机体衰老的关键驱动因素, 其积累会导致多种与年龄相关的疾病。抗衰老药物通常被称为 Senolytics, 主要作用机制是通过选择性诱导衰老细胞死亡, 从而维持机体正常的功能。靶向消除衰老细胞而不伤害非衰老细胞是目前研究中最常见的抗细胞衰老治疗方法之一^[76]。与传统抗骨质疏松药物相比, 抗衰老药在抑制骨吸收的同时促进骨形成, 效果更为明显。

第一批抗衰老药物包括达沙替尼、槲皮素、漆黄素和 Navitoclax。迄今为止, 已鉴定出 46 种潜在的抗衰老细胞的化合物^[77]。

达沙替尼: 是一种酪氨酸激酶抑制剂, 抑制衰老细胞的增殖和迁移, 诱导细胞凋亡。达沙替尼抑制多种酪氨酸激酶, 临床主要用于治疗癌症。最近, 达沙替尼也被认为是一种促进骨形成和改善骨骼功能的骨调节剂^[78]。低剂量 (2-5 nmol/L) 达沙替尼治疗已被证明可以增加健康供者和多发性骨髓瘤患者骨髓间充质干细胞中骨形成标志物的表达, 如碱性磷酸酶、I 型胶原 a1 以及转录因子 Runx2/ 核心结合因子 α 1 和转录因子 Sp7^[79]。

槲皮素: 是一种天然存在的具有多种生物活性的类黄酮^[80], 能靶向 Bcl-2 通路触发细胞凋亡, 显著减少大鼠骨髓间充质干细胞的衰老, 同时促进骨髓间充质干细胞的成骨分化^[81]。相对于对照组, 20 μ mol/L 槲皮素处理 48 h 后, 骨髓间充质干细胞衰老相关标志物 β -半乳糖苷酶、P16、P21、组蛋白 H2A 家族成员 X 蛋白、人巨噬细胞趋化蛋白 1、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1、白细胞介素 1 β 和白细胞介素 6 mRNA 均显著降低, 成骨诱导 21 d 后茜素红染色显示钙结节的形成更为明显; 腹腔注射槲皮素到骨质疏松小鼠体内时, 股骨中 P16 和 P21 蛋白表达显著降低, μ CT 扫描显示骨体积分数和骨小梁数量显著增加^[82]。

达沙替尼 + 槲皮素: 达沙替尼和槲皮素在清除衰老细胞中发挥着不同的分子机制。在一项小鼠颅骨缺损模型中发现, 联合使用达沙替尼和槲皮素可以提高衰老骨髓间充质干细胞的体外和体内成骨能力^[83]。椎间盘退变在老年人群中很常见, 是慢性背部疼痛和残疾的主要原因。有研究表明, 达沙替尼 + 槲皮素具有阻止小鼠椎间盘退变随年龄依赖性进展的能力, 当给予 6, 14 和 18 月龄 C57BL/6 小鼠达沙替尼 + 槲皮素治疗并随后在 23 月龄时进行评估时, 发现 6, 14 月龄小鼠达沙替尼 + 槲皮素队列椎间盘退行性变的发生率降低; 此外, 达沙替尼 + 槲皮素治疗可使衰老标记物, 如 p16INK4a、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A 以及 SASP 相关分子 (包括白细胞介素 6 和基质金属蛋白酶 13) 的水平显著降低^[84]。目前, 达沙替尼 + 槲皮素疗法也被广泛应用于其他老年性疾病的研究。

目前, 抗衰老细胞药物大多处于临床前阶段, 主要研究其在骨微环境中的抗细胞衰老作用。尽管 Senolytics 药物在清除衰老细胞方面取得了显著进展, 但仍面临一些局限和挑战: ①衰老细胞在体内表现出极大的异质性和动态性^[85], 导致 Senolytics 药物在准确性、可控性和广谱活性方面存在显著局限性; ②一些 Senolytics 药物可能会脱靶作用于非衰老细胞, 引发不良反应^[86], 长期治疗后可能出现的耐药性问题也是亟待解决的问题。达沙替尼和槲皮素等毒性作用较小、特异性更强的抗骨质疏松药物的临床试验正在逐步开展, 以进一步验证其在人体中的抗骨质疏松作用。

2.4.2 SASP 靶向药物 SASP 靶向药物是一种抗衰老药物, 可抑制衰老细胞中 SASP 成分有害作用。鲁索替尼是一种 Janus 激酶抑制剂, 可抑制骨微环境中的各种 SASP 成分,

从而改善小鼠的骨微结构, 增强骨强度。在一项使用鲁索替尼治疗 22 个月雄性 C57BL/6 小鼠 2 个月的研究中, 与对照组相比, 治疗组骨体积分数和骨小梁厚度增加^[80]。需要注意的是, 非衰老细胞如巨噬细胞也可以分泌 SASP, 而 SASP 抑制剂对 SASP 分泌的非特异性抑制可能会带来其他不良影响^[80], 因此, 目前不提倡单独将 SASP 抑制剂用于抗细胞衰老治疗, 有望提高其特异性。

雷帕霉素是由吸水链霉菌产生的三十六元环含氮三烯大环内酯类抗生素, 可减少细胞衰老、抑制 SASP, 延长寿命。雷帕霉素被认为是最有效的抗衰老药物之一, 并已被证明对骨血管生成以及刺激快速骨组织生成具有积极作用^[87-88]。

程序性细胞死亡 1 抑制剂已在癌症治疗领域出现并得到广泛认可, 然而, 肿瘤的发展往往与衰老有关。为了验证程序性细胞死亡 1 是否在衰老中发挥作用, 研究人员分析了细胞和小鼠模型中几种免疫检查点蛋白的表达, 发现程序性细胞死亡配体 1 在衰老细胞中显著增加, 称为程序性细胞死亡配体 1 阳性衰老细胞; 衰老细胞中程序性细胞死亡配体 1 的表达可能导致逃逸免疫监视, 并导致衰老细胞随着年龄的增长而积累, 研究揭示了程序性细胞死亡配体 1 表达升高与衰老相关分泌型水平升高之间的相关性^[89]。与此相一致的是, 在小鼠体内注射抗程序性细胞死亡 1 药物后, CD8⁺ T 细胞被激活, 导致衰老细胞群中 P16⁺ (衰老细胞的标志) 细胞的总数和程序性细胞死亡配体 1 阳性细胞的数量减少, 使得各种衰老相关表型得到改善。因此, 作为连接衰老和免疫的交叉点, 程序性细胞死亡 1/ 程序性细胞死亡配体 1 被认为是抗衰老治疗的一个有效靶点^[90]。

在糖尿病 db/db 小鼠模型中, 皮下注射 HCW9218 (一种可注射的融合蛋白复合物, 通过激活所需的免疫反应来攻击癌细胞, 同时阻断不必要的免疫抑制活性, 从而驱动抗肿瘤活性的药物) 被证明可以减少衰老的胰岛 β 细胞和 SASP, 从而改善葡萄糖耐量、胰岛素抵抗和衰老指数; 此外, 在自然衰老小鼠中连续皮下注射 HCW9218 显著降低了衰老细胞和 SASP 的丰度, 并且使外周各器官促炎基因的表达减少^[91]。表明 HCW9218 具有中和转化生长因子 β 和刺激免疫细胞的双重功能, 全身应用于小鼠是安全的, 为未来抗衰老治疗提供了新的思路。

SASP 靶向药物的疗效和安全性是研发过程中的重要关注点, 尽管这些药物在初步研究中显示出一定的疗效, 但仍需要更多的临床试验来验证其长期效果和安全性; 此外, 不同药物之间的相互作用以及药物对特定人群的适用性也需要进一步的研究。例如: 如何有效地将药物递送到目标细胞是一个关键问题。长期使用 SASP 靶向药物可能导致耐药性的产生, 未来基于患者特定分子特征或基因型的个体化治疗方案将成为未来 SASP 靶向药物治疗的重要方向, 并且 SASP 靶向药物与其他抗衰老药物的联合治疗将进一步提高疗效, 并减少不良反应。

2.4.3 炎症细胞因子靶向治疗 骨衰老和慢性炎症之间的密切关系已被证实^[49], 随着年龄的增长, 全身炎症水平逐渐升高, 这种低度、长期的炎症状态对骨骼健康有负

面影响。非类固醇抗炎药、肿瘤坏死因子 α 抑制剂、白细胞介素 1 阻滞剂等抗炎药物的应用可以有效降低炎症水平, 保护骨骼免受炎症损伤。

非类固醇抗炎药种类繁多, 常用的包括布洛芬、阿司匹林、吲哚美辛、依托考昔、双氯芬酸钠等。非类固醇抗炎药主要集中于骨关节炎的治疗, 也被用于骨质疏松症的治疗中, 主要通过减少骨骼炎症反应, 促进骨骼修复^[92]。非类固醇抗炎药的主要不良反应包括胃肠道反应 (如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等)、肾损伤、心血管风险 (如高血压、心肌梗死等)、过敏反应等, 长期使用非类固醇抗炎药可能导致胃溃疡、出血等严重并发症。因此, 在使用非类固醇抗炎药时需权衡利弊, 选择适宜的物种和剂量。

临床研究表明, 肿瘤坏死因子 α 抑制剂不仅可以减轻关节炎症, 还有助于改善骨密度和结构^[93]。针对炎症因子如白细胞介素 17 或肿瘤坏死因子 α 的抗体也显示出调节骨重塑平衡的潜力^[94]。研究发现肿瘤坏死因子 α 抑制剂可以显著抑制成骨细胞的凋亡, 促进骨细胞的增殖和分化, 从而改善骨骼的微环境^[95]。市场上已有多种肿瘤坏死因子 α 抑制剂药物, 如依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗等, 但也存在一些安全性和不良反应问题, 例如, 肿瘤坏死因子 α 抑制剂可能导致感染、过敏等不良反应^[96]。因此, 在使用肿瘤坏死因子 α 抑制剂时需要严格掌握用药指征和剂量, 密切监测患者的病情变化和不良反应情况。

白细胞介素 1 阻滞剂在骨衰老治疗中显示出显著疗效, 使用白细胞介素 1β 受体拮抗剂阿纳金拉可以逆转老年小鼠的造血系统衰老, 改善血液系统的功能^[97]。阻断白细胞介素 1β 介导的炎症通路有助于恢复骨髓微环境的年轻状态, 尽管研究主要在动物模型中进行, 但结果显示了白细胞介素 1 阻滞剂在骨衰老治疗中具有潜在的临床价值。白细胞介素 1 阻滞剂在骨衰老治疗中的安全性得到了初步验证, 例如, Rilonacept 是一种已获美国 FDA 批准用于治疗复发性心包炎的白细胞介素 1 阻断剂^[98]。然而, 由于骨衰老是一个复杂的病理过程, 涉及多种因素的相互作用, 未来研究应继续探索白细胞介素 1 阻滞剂在骨衰老治疗中的确切作用机制以及优化用药方案和剂量, 还需要开展更大规模的临床试验, 以验证白细胞介素 1 阻滞剂的疗效和安全性。

2.4.4 免疫细胞调节疗法 T 细胞在调节骨代谢中起着至关重要的作用, 尤其是调节性 T 细胞和 Th 细胞 (如 Th17) 之间的平衡对骨骼健康至关重要^[99]。调节性 T 细胞通过抑制免疫反应和刺激抗炎细胞因子的产生来保护骨骼; 相反, Th17 细胞通过分泌白细胞介素 17 等促炎因子促进骨吸收。针对 T 细胞的治疗, 如扩增调节性 T 细胞或抑制 Th17 细胞活性可调节骨代谢, 增强骨形成和减少骨吸收。另外, CD153 抗原疫苗接种已被证明是一种长期的治疗策略, 可以防止衰老 T 细胞在脂肪组织中的积累, 并改善小鼠的肥胖相关表型^[100]。T 细胞调节疗法在治疗骨衰老方面取得了显著进展, 研究者利用表达嵌合抗原受体的工程化 T 细胞可以使 T 细胞特异性识别和清除衰老细胞^[101], 使其具有更强的靶向能力和免疫调节功能。尽管

T 细胞调节疗法在治疗骨衰老方面具有广阔前景，但其临床应用仍面临一些挑战，例如：T 细胞的分离、激活和扩增过程相对复杂，成本较高；基因工程改造 T 细胞可能存在安全风险，回输 T 细胞后可能引发免疫反应等。因此，在未来的研究中需要进一步优化 T 细胞调节疗法的操作流程，提高其安全性和有效性。

巨噬细胞在骨免疫微环境中的作用是多方面的，根据内环境的变化呈现出 M1 促炎型和 M2 抗炎型不同极化状态。巨噬细胞从 M1 向 M2 的转化减少了促炎细胞因子的产生，增强了抗炎细胞因子的产生，从而促进骨合成代谢^[102]。某些药物，如特异性细胞因子抑制剂或小分子药物（双膦酸盐、他汀类药物、非类固醇抗炎药、巨噬细胞集落刺激因子抑制剂、抗核因子 κB 受体活化因子配体）已在实验中被用于调节巨噬细胞的活性和极化状态^[103-105]。但是如何精确调控巨噬细胞的极化状态，以及如何确定最佳的治疗剂量和时机等也是当前研究面临的挑战，需要深入研究巨噬细胞极化状态的调控机制等，为优化治疗效果和开发新的治疗策略提供理论基础。

2.4.5 NAD⁺ 调节疗法 转录因子叉头蛋白 O 可以减弱 Wnt/β- 连环蛋白信号传导和骨祖细胞的增殖，从而减少骨形成^[106]。研究表明，沉默调节蛋白 1 是一种依赖于 NAD(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)⁺ 的酶，能够在成骨祖细胞中对叉头蛋白 O 和 β- 进行去乙酰化，从而显著提高骨量；此外，NAD⁺ 的前体烟酰胺核糖可以有效降低与叉头蛋白 O1 和 β- 连环蛋白乙酰化以及细胞衰老相关的标志物，从而增强小鼠衰老细胞的成骨潜能^[107]。另外，烟酰胺单核苷酸不仅可以促进骨细胞的生长和分化，增加骨密度，还可以抑制骨吸收，提供抗氧化保护，减少氧化应激对骨细胞的损伤^[108]。有研究发现，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α/β 非依赖性线粒体调控通路在衰老过程中发挥作用，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α/β 通路受细胞核 NAD⁺ 水平的调控，NAD⁺ 在衰老过程中失活，导致核和线粒体编码的氧化磷酸化亚基之间出现假缺氧驱动的失衡，这种不平衡可以通过限制热量来预防并通过提高 NAD⁺ 水平来逆转^[109]。衰老细胞通常表现出线粒体功能障碍^[110]，而 NAD⁺ 可以调节衰老免疫细胞（如 T 细胞）的线粒体代谢，使其成为免疫治疗的新候选药物^[111]。NAD⁺ 调节疗法在治疗骨衰老方面具有广阔的应用前景和潜力，通过补充 NAD⁺ 或其前体物质可以提高生物体内的 NAD⁺ 水平，改善细胞代谢、增强能量产生、促进 DNA 修复和免疫调节等，从而减缓衰老进程并促进组织修复。动物实验和临床前研究已经为这种疗法提供了有力的证据支持，然而长期应用的安全性和有效性仍需进一步验证，并且治疗机制仍需深入探索。

2.4.6 分子治疗 分子治疗可通过靶向骨免疫微环境中的 Wnt/β- 连环蛋白、骨形态发生蛋白、转化生长因子 β 等关键信号通路调节骨生成和吸收。低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 作为参与 Wnt 信号通路的 Wnt 配体共受体，可调节骨形成和内环境稳态^[112]。研究表明，骨硬化蛋白结合低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 可作为 Wnt 信号的直接拮抗剂，而抗骨硬化蛋

白单克隆抗体如罗莫单抗 (Romosozumab) 通过阻断负调节因子骨硬化蛋白间接激活 Wnt 信号^[113]。核因子 κB 受体活化因子 / 因子 κB 受体活化因子配体 / 骨保护素信号通路主要调控破骨细胞的分化和成熟^[114]，简单地说，骨细胞和 Th 细胞分泌的核因子 κB 受体活化因子配体与破骨细胞上的核因子 κB 受体活化因子结合，可以促进破骨细胞的分化和成熟；相反，骨保护素主要由成骨细胞（也由 B 细胞和树突状细胞）分泌，与核因子 κB 受体活化因子竞争性结合，从而降低骨吸收。单克隆抗体地诺单抗 (Denosumab) 能结合并灭活核因子 κB 受体活化因子配体，阻止核因子 κB 受体活化因子配体与其受体核因子 κB 受体活化因子结合，导致功能性破骨细胞数量减少、骨吸收减少^[115]。在大鼠和小鼠的衰老过程中，免疫细胞包括巨噬细胞和中性粒细胞的促炎和衰老亚型可在骨髓中积累并分泌丰富的粒钙蛋白^[116]。进一步的研究发现，粒钙蛋白与丛状蛋白 B2 受体结合后部分失活其下游信号通路，从而抑制骨髓间充质干细胞的骨形成并促进脂肪生成，一种粒钙蛋白中和抗体被开发出来并被证明可以改善老年小鼠的骨骼健康^[117]。

2.4.7 营养和生活方式的调整 营养和生活方式的改变也是通过调节免疫微环境来管理骨衰老的重要方法。微量元素在骨形成过程中扮演着重要角色，钙是骨骼的主要成分，人体中大约 99% 的钙存在于骨骼和牙齿中，以羟基磷灰石的形式储存，羟基磷灰石负责组织的矿化，对骨骼的矿化和强度有决定性影响。镁作为机体正常运转所必需的元素，参与细胞的多种代谢途径，能够促进钙在骨骼中的吸收和沉淀，防止钙在软组织中沉淀形成结石，从而预防骨质疏松。磷是参与许多生物过程的重要元素，是人体细胞内的一种关键阴离子，参与维持体内酸碱平衡。磷参与神经刺激的传导。羟基磷灰石和磷蛋白是骨构建材料，而焦磷酸盐在骨生成和骨溶解过程中发挥调节作用^[118]。另外，微量元素在免疫过程中也发挥着重要作用，硒是一种对健康至关重要的微量矿物质，硒从食物中获得并被肝脏吸收后以硒蛋白的形式在体内执行各种生理功能，硒蛋白以其氧化还原活性和抗炎特性而闻名。硒刺激免疫细胞的激活，对免疫系统的激活很重要^[119]。锌是人体第二丰富的必需微量元素，在细胞增殖、转录、凋亡、生长、免疫和创面愈合等许多生理过程中发挥着关键作用。由此可见，及时补充微量元素有利于维持体内骨重塑平衡以及免疫系统的正常运作^[120]。这些微量元素还可以通过表面修饰等方式将微量元素引入材料表面，从而在不影响材料性能的同时，增强其免疫调节能力，例如将硒修饰在生物材料表面可以提供持续释放硒的功能，进一步增强材料的免疫调节效果^[121]。合理的饮食、适度的体力活动有助于改善骨骼健康，尤其是抗炎饮食，如富含 ω-3 脂肪酸、抗氧化剂和纤维的地中海饮食，可以有效调节体内炎症状态，支持骨骼健康^[122]。

2.4.8 干细胞治疗 关于胚胎干细胞、诱导多能干细胞和骨髓间充质干细胞及其分泌因子在骨衰老治疗中的作用验证文章越来越多，干细胞注射可以通过增加干细胞数量和诱导成骨而在骨衰老治疗中发挥作用^[123-124]。另外，

干细胞通过旁分泌信号直接将各种生物活性分子释放到局部环境中,促进骨再生,这些分子包括胰岛素样生长因子1、转化生长因子 β 、血管内皮生长因子、血管生成素、肝细胞生长因子和白细胞介素6,它们作用于成骨细胞和破骨细胞,可以刺激和支持骨形成和重塑过程^[125]。尽管干细胞治疗在骨疾病中取得了显著的治疗效果,但其安全性仍存在一些潜在风险,例如干细胞移植后可能发生免疫排斥反应、感染、血栓形成等并发症。因此,在进行干细胞治疗前需要对患者进行全面的评估和监测,确保治疗的安全性和有效性,然而由于临床伦理问题,尚未在人体进行试验观察。未来,干细胞治疗将更加注重视个性化治疗和精准医疗的发展,通过基因测序和生物信息学等技术手段来精准识别患者的基因型和表型特征,为患者提供个性化的干细胞治疗方案。

2.4.9 基因调控疗法 疾病的发病通常由基因调控,研究表明骨衰老与表观遗传调控因子 miRNAs、长链非编码 RNAs 和环状 RNAs 密切相关,它们参与成骨细胞和破骨细胞分化的信号通路和基因表达调控^[126]。有实验表明,敲低 miR-29a 的小鼠骨小梁微结构稀疏,成骨冯库萨染色法染色显示矿化基质沉积减少,并且其 DNA 甲基化水平上调,衰老相关 β -半乳糖苷酶和 P16 免疫染色增强。了解这些 RNA 在骨衰老中的作用机制,可以更好地了解这类疾病,并为骨衰老治疗提供新的思路^[127]。

2.4.10 肠道菌群调整 有研究发现鼠李糖乳杆菌 GG 具有成骨作用,其机制是通过调节肠道微生物群和肠道屏障,刺激肠道和骨骼 Th17/调节性 T 细胞平衡,改善雌激素缺乏所致骨质疏松症的雌激素生成功能^[128]。由此可见,微生物群与免疫系统密切相关,并参与骨骼老化的过程,因此,肠道微生物群的调节也可能是未来治疗骨骼老化的方法之一。尽管肠道菌群与骨衰老之间的关系已经得到广泛关注和研究,但仍有许多挑战需要克服,目前对肠道菌群影响骨骼健康的机制尚不完全清楚,需要更多的基础研究和临床试验来揭示其内在的机制。

3 结论 Conclusions

面对全球人口老龄化的现象,慢性疾病对人类健康构成严重威胁,影响人们的生活质量和健康生存。目前,骨衰老相关疾病的临床疗效并不令人满意,尤其是在合并多种疾病的老年患者中。该文综述了骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞的年龄相关变化,以及免疫细胞衰老与骨衰老的密切关系,认为抗细胞衰老治疗与免疫治疗相结合可能为骨衰老疾病的治疗带来新的方法。然而,针对细胞衰老的治疗可能是一把双刃剑,因为它是一种自然的生理现象:①从伦理角度来看,对于衰老细胞的清除,是否应该有一个明确的界限来界定哪些细胞是“衰老”的、哪些是正常的;此外,如果免疫治疗被用于治疗骨衰老,那么是否应该对所有老年人进行此类治疗,这些问题都需要在伦理层面进行深入探讨。②从安全性角度来看,免疫治疗存在一些潜在的风险。尽管免疫治疗在骨衰老治疗中面临一些挑战,但其潜力仍然巨大。为了更有效地清除衰老细胞,需要更深入地了解衰老细胞的机制,

包括其产生、发展和对骨骼的影响,这将有助于更准确地识别衰老细胞。随着科技的进步,人们可以更准确地了解每个人的遗传信息和免疫状态,进而能够制定更个性化的免疫治疗方案。另外,可以期待更多跨学科的合作,免疫治疗涉及多个学科的知识和技术,以推动免疫治疗在骨衰老治疗中的发展。综上所述,抗骨衰老治疗免疫疗法前景广阔,但对人体转化的有效性仍需进一步研究。

作者贡献: 王建旭负责文章设计和资料收集,董恣豪负责成文,黄子帅负责审核,李思颖负责二次审核,杨光负责监督整个流程并确定最终稿。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] CHANDRA A, RAJAWAT J. Skeletal Aging and Osteoporosis: Mechanisms and Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3553.
- [2] CUI J, SHIBATA Y, ZHU T, et al. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Res Rev.* 2022;77:101608.
- [3] WANG Y, WEHLING-HENRICKS M, WELC SS, et al. Aging of the immune system causes reductions in muscle stem cell populations, promotes their shift to a fibrogenic phenotype, and modulates sarcopenia. *FASEB J.* 2019;33:1415-1427.
- [4] HENTGES F. B lymphocyte ontogeny and immunoglobulin production. *Clin Exp Immunol.* 1994;97 Suppl 1(Suppl 1):3-9.
- [5] SHARP A, KUKULANSKY T, MALKINSON Y, et al. The bone marrow as an effector T cell organ in aging. *Mech Ageing Dev.* 1990;52(2-3):219-233.
- [6] GRUVER AL, HUDSON LL, SEMPOWSKI GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):144-156.
- [7] FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSI S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-254.
- [8] PAPPERT M, KHOSLA S, DOOLITTLE M. Influences of Aged Bone Marrow Macrophages on Skeletal Health and Senescence. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;21(6):771-778.
- [9] LI H, LIN S, WANG Y, et al. Immunosenescence: A new direction in anti-aging research. *Int Immunopharmacol.* 2024;141:112900.
- [10] KHANDELWAL S, LANE NE. Osteoporosis: Review of Etiology, Mechanisms, and Approach to Management in the Aging Population. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(2):259-275.
- [11] SEELEY DG, BROWNER WS, NEVITT MC, et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in older women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1991;115(11):837-842.
- [12] GRAVES EJ. Utilization of short-stay hospitals. United States, 1985. Annual summary. *Vital Health Stat 13.* 1987;(91):1-59.
- [13] FARR JN, KHOSLA S. Cellular senescence in bone. *Bone.* 2019;121:121-133.
- [14] FANG C-L, LIU B, WAN M. “Bone-SASP” in Skeletal Aging. *Calcif Tissue Int.* 2023;113:68-82.
- [15] NELSON G, WORDSWORTH J, WANG C, et al. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Ageing Cell.* 2012;11:345-349.
- [16] 钟思扬, 廖晴, 周星宇, 等. 骨微环境对组织工程骨再生过程的影响 [J]. *中国组织工程研究.* 2024,28(15):2452-2460.
- [17] CAI L, LV Y, YAN Q, et al. Cytokines: The links between bone and the immune system. *Injury.* 2024;55(2):111203.
- [18] HADJIDAKIS DJ, ANDROULAKIS II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:385-396.
- [19] BOYETTE L, TUAN R. Adult Stem Cells and Diseases of Aging. *JCM.* 2014;3:88-134.

- [20] CHEN JH, HALES CN, OZANNE SE. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative? *Nucleic Acids Res.* 2007; 35:7417-7428.
- [21] KIM HN, CHANG J, SHAO L, et al. DNA damage and senescence in osteoprogenitors expressing *Osx1* may cause their decrease with age. *Aging Cell.* 2017;16:693-703.
- [22] CALO E, WYSOCKA J. Modification of Enhancer Chromatin: What, How, and Why? *Mol Cell.* 2013;49:825-837.
- [23] ZHOU H, YANG X, WANG N, et al. Tigogenin inhibits adipocytic differentiation and induces osteoblastic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;270:17-22.
- [24] CHEN Q, SHOU P, ZHENG C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? *Cell Death Differ.* 2016;23:1128-1139.
- [25] HU M, XING L, ZHANG L, et al. *NAP1L2* drives mesenchymal stem cell senescence and suppresses osteogenic differentiation. *Aging Cell.* 2022;21:e13551.
- [26] LI J, AYOUB A, XIU Y, et al. $TGF\beta$ -induced degradation of *TRAF3* in mesenchymal progenitor cells causes age-related osteoporosis. *Nat Commun.* 2019;10:2795.
- [27] MOERMAN EJ, TENG K, LIPSCHITZ DA, et al. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of *PPAR- γ 2* transcription factor and $TGF-\beta$ /BMP signaling pathways. *Aging Cell.* 2004;3:379-389.
- [28] LI H, LIU P, XU S, et al. *FOXP1* controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. *J Clin Invest.* 2017; 127:1241-1253.
- [29] GAO Y, CHEN N, FU Z, et al. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules.* 2023;13:483.
- [30] KASSEM M, MARIE PJ. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions: Age-related mechanisms of osteoblast dysfunctions. *Aging Cell.* 2011;10:191-197.
- [31] SHIM HS, IACONELLI J, SHANG X, et al. *TERT* activation targets DNA methylation and multiple aging hallmarks. *Cell.* 2024;187(15): 4030-4042.e13.
- [32] PEZONE A, OLIVIERI F, NAPOLI MV, et al. Inflammation and DNA damage: cause, effect or both. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(4):200-211.
- [33] OGI T, LIMSIRICHAIKUL S, OVERMEER RM, et al. Three DNA polymerases, recruited by different mechanisms, carry out NER repair synthesis in human cells. *Mol Cell.* 2010;37(5):714-727.
- [34] BECERIKLI M, JAURICH H, SCHIRA J, et al. Age-dependent alterations in osteoblast and osteoclast activity in human cancellous bone. *J Cell Mol Med.* 2017;21:2773-2781.
- [35] YANG L, CHENG P, CHEN C, et al. *miR-93/Sp7* function loop mediates osteoblast mineralization. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1598-1606.
- [36] KOMORI T. Cell Death in Chondrocytes, Osteoblasts, and Osteocytes. *Int J Mol Sci.* 2016;17:2045.
- [37] ZHIVODERNIKOV IV, KIRICHENKO TV, MARKINA YV, et al. Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:15772.
- [38] JIANG N, AN J, YANG K, et al. *NLRP3* Inflammasome: A New Target for Prevention and Control of Osteoporosis? *Front Endocrinol.* 2021; 12:752546.
- [39] IANTOMASI T, ROMAGNOLI C, PALMINI G, et al. Oxidative Stress and Inflammation in Osteoporosis: Molecular Mechanisms Involved and the Relationship with microRNAs. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3772.
- [40] WALSH MC, CHOI Y. Biology of the *RANKL-RANK-OPG* system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol.* 2014;5:511.
- [41] SHARAF-ELDIN WE, ABU-SHAHBA N, MAHMOUD M, et al. The Modulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells on Osteoclastogenesis. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1-13.
- [42] CAO JJ, WRONSKI TJ, IWANIEC U, et al. Aging Increases Stromal/Osteoblastic Cell-Induced Osteoclastogenesis and Alters the Osteoclast Precursor Pool in the Mouse. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1659-1568.
- [43] LEIMKÜHLER NB, SCHNEIDER RK. Inflammatory bone marrow microenvironment. *Hematology.* 2019;2019:294-302.
- [44] HARRIS MA, SAVAS P, VIRASSAMY B, et al. Towards targeting the breast cancer immune microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2024;24(8):554-577.
- [45] VAROL C, MILDNER A, JUNG S. Macrophages: Development and Tissue Specialization. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:643-675.
- [46] SOLANA R. Innate immunosenescence: Effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012;24(5):331-341.
- [47] LI X, LIANG T, DAI B, et al. Excess glucocorticoids inhibit murine bone turnover via modulating the immunometabolism of the skeletal microenvironment. *J Clin Invest.* 2024;134(10):e166795.
- [48] CHO SW, SOKI FN, KOH AJ, et al. Osteal macrophages support physiologic skeletal remodeling and anabolic actions of parathyroid hormone in bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:1545-1550.
- [49] KUSHIOKA J, CHOW SK, TOYA M, et al. Bone regeneration in inflammation with aging and cell-based immunomodulatory therapy. *Inflamm Regen.* 2023;43:29.
- [50] HEFENDEHL JK, NEHER JJ, SU RB, et al. Homeostatic and injury-induced microglia behavior in the aging brain. *Aging Cell.* 2014;13(1):60-69.
- [51] LLOBERAS J, TUR J, VICO T, et al. Molecular and Cellular Aspects of Macrophage Aging// FULOP T, FRANCESCHI C, HIROKAWA K, PAWELEC G, editors. *Handbook of Immunosenescence* [Internet]. Cham: Springer International Publishing, 2019:1631-1663.
- [52] LINEHAN E, DOMBROWSKI Y, SNODDY R, et al. Aging impairs peritoneal but not bone marrow-derived macrophage phagocytosis. *Aging Cell.* 2014;13:699-708.
- [53] BOYD AR, SHIVSHANKAR P, JIANG S, et al. Age-related Defects in TLR2 Signaling Diminish the Cytokine Response by Alveolar Macrophages during Murine Pneumococcal Pneumonia. *Exp Gerontol.* 2012;47(7): 507-518.
- [54] THOMAS AL, LEHN MA, JANSSEN EM, et al. Naturally-aged microglia exhibit phagocytic dysfunction accompanied by gene expression changes reflective of underlying neurologic disease. *Sci Rep.* 2022; 12(1):19471.
- [55] BABAGANA M, OH KS, CHAKRABORTY S, et al. Hedgehog dysregulation contributes to tissue-specific inflammaging of resident macrophages. *Aging (Albany NY).* 2021;13(15):19207-19229.
- [56] YUE Z, NIE L, ZHANG P, et al. Tissue-resident macrophage inflammaging aggravates homeostasis dysregulation in age-related diseases. *Cell Immunol.* 2021;361:104278.
- [57] DANON D, KOWATCH MA, ROTH GS. Promotion of wound repair in old mice by local injection of macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(6):2018-2020.
- [58] YU M, PAL S, PATERSON CW, et al. Ovariectomy induces bone loss via microbial-dependent trafficking of intestinal *TNF+ T* cells and *Th17* cells. *J Clin Invest.* 2021;131:e143137.
- [59] VALLEJO AN. *CD28* extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. *Immunol Rev.* 2005;205:158-169.
- [60] FESSLER J, HUSIC R, SCHWETZ V, et al. Senescent T-Cells Promote Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2018;9:95.
- [61] LI Y, TORALDO G, LI A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood.* 2007;109:3839-3848.
- [62] TONI R, DI CONZA G, BARBARO F, et al. Microtopography of Immune Cells in Osteoporosis and Bone Lesions by Endocrine Disruptors. *Front Immunol.* 2020;11:1737.
- [63] SUN W, MEEDNU N, ROSENBERG A, et al. B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation. *Nat Commun.* 2018;9:5127.
- [64] CATALÁN D, MANSILLA MA, FERRIER A, et al. Immunosuppressive Mechanisms of Regulatory B Cells. *Front Immunol.* 2021;12:611795.
- [65] FLORES-BORJA F, BOSMA A, NG D, et al. *CD19 + CD24 hi CD38 hi B* Cells Maintain Regulatory T Cells While Limiting *TH 1* and *TH 17* Differentiation. *Sci Transl Med.* 2013;5(173):173ra23.
- [66] RODRIGUES PF, TUSSIWAND R. Novel concepts in plasmacytoid dendritic cell (pDC) development and differentiation. *Mol Immunol.* 2020;126:25-30.
- [67] UYEMURA K, CASTLE SC, MAKINODAN T. The frail elderly: role of dendritic cells in the susceptibility of infection. *Mech Ageing Dev.* 2002;123:955-962.
- [68] AGRAWAL A, AGRAWAL S, CAO JN, et al. Altered Innate Immune Functioning of Dendritic Cells in Elderly Humans: A Role of Phosphoinositide 3-Kinase-Signaling Pathway. *J Immunol.* 2007;178: 6912-6922.
- [69] CASTLEAB SC, UYEMURAABC K, CRAWFORD W, et al. Age-related impaired proliferation of peripheral blood mononuclear cells is associated with an increase in both *IL-10* and *IL-12*. *Exp Gerontol.* 1999;34:243-252.
- [70] CLOWES JA, RIGGS BL, KHOSLA S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev.* 2005;208:207-227.
- [71] GOUNDER SS, ABDULLAH BJJ, RADZUANB NEIBM, et al. Effect of Aging on NK Cell Population and Their Proliferation at Ex Vivo Culture Condition. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018;2018:1-6.
- [72] TEISSIER T, BOULANGER E, COX LS. Interconnections between Inflammaging and Immunosenescence during Ageing. *Cells.* 2022; 11(3):359.
- [73] SÖDERSTRÖM K, STEIN E, COLMENERO P, et al. Natural killer cells trigger osteoclastogenesis and bone destruction in arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:13028-13033.
- [74] SAXENA Y, ROUTH S, MUKHOPADHAYA A. Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis. *Front Immunol.* 2021;12:687037.

- [75] MA M, ZENG H, YANG P, et al. Drug Delivery and Therapy Strategies for Osteoporosis Intervention. *Molecules*. 2023;28:6652.
- [76] KIRKLAND JL, TCHKONIA T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med*. 2020;288:518-536.
- [77] ZHU Y, TCHKONIA T, PIRTSKHALAVA T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14:644-658.
- [78] ID BOUFKER H, LAGNEAUX L, NAJAR M, et al. The Src inhibitor dasatinib accelerates the differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells into osteoblasts. *BMC Cancer*. 2010;10:298.
- [79] GARCIA-GOMEZ A, OCIO EM, CRUSOE E, et al. Dasatinib as a Bone-Modifying Agent: Anabolic and Anti-Resorptive Effects. *PLoS One*. 2012;7:e34914.
- [80] FARR JN, XU M, WEIVODA MM, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med*. 2017;23:1072-1079.
- [81] ZHANG D, YU K, YANG J, et al. Senolytic controls bone marrow mesenchymal stem cells fate improving bone formation. *Am J Transl Res*. 2020;12(6):3078-3088.
- [82] XING X, TANG Q, ZOU J, et al. Bone-targeted delivery of senolytics to eliminate senescent cells increases bone formation in senile osteoporosis. *Acta Biomaterialia*. 2023;157:352-366.
- [83] ZHOU Y, XIN X, WANG L, et al. Senolytics improve bone forming potential of bone marrow mesenchymal stem cells from aged mice. *NPJ Regen Med*. 2021;6:34.
- [84] NOVAIS EJ, TRAN VA, JOHNSTON SN, et al. Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice. *Nat Commun*. 2021;12:5213.
- [85] DATTA I, BANGI E. Senescent cells and macrophages cooperate through a multi-kinase signaling network to promote intestinal transformation in *Drosophila*. *Dev Cell*. 2024;59(5):566-578.e3.
- [86] LAGOUMTZI SM, CHONDROGIANNI N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021;171:169-190.
- [87] XING Y, LIU C, ZHOU L, et al. Osteogenic effects of rapamycin on bone marrow mesenchymal stem cells via inducing autophagy. *J Orthop Surg Res*. 2023;18:129.
- [88] WU J, WANG A, WANG X, et al. Rapamycin improves bone mass in high-turnover osteoporosis with iron accumulation through positive effects on osteogenesis and angiogenesis. *Bone*. 2019;121:16-28.
- [89] LAGES CS, LEWKOWICH I, SPROLES A, et al. Partial restoration of T-cell function in aged mice by in vitro blockade of the PD-1/ PD-L1 pathway. *Aging Cell*. 2010;9:785-798.
- [90] WANG TW, JOHMURA Y, SUZUKI N, et al. Blocking PD-L1–PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. *Nature*. 2022;611:358-364.
- [91] SHRESTHA N, CHATURVEDI P, ZHU X, et al. Immunotherapeutic approach to reduce senescent cells and alleviate senescence-associated secretory phenotype in mice. *Aging Cell*. 2023;22:e13806.
- [92] WANG J, LU HX, WANG J. Cannabinoid receptors in osteoporosis and osteoporotic pain: a narrative update of review. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(10):1469-1474.
- [93] NIGIL HAROON N, SRIGANTHAN J, AL GHANIM N, et al. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:155-161.
- [94] PATEL JP, KONANUR SRINIVASA NK, GANDE A, et al. The Role of Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cureus*. 2023; 15(1):e33293.
- [95] ZHENG LW, WANG WC, MAO XZ, et al. TNF- α regulates the early development of avascular necrosis of the femoral head by mediating osteoblast autophagy and apoptosis via the p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Cell Biol Int*. 2020;44(9):1881-1889.
- [96] MOCCI G, MARZO M, PAPA A, et al. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):769-779.
- [97] MITCHELL CA, VEROVSKAYA EV, CALERO-NIETO FJ, et al. Stromal niche inflammation mediated by IL-1 signalling is a targetable driver of haematopoietic ageing. *Nat Cell Biol*. 2023;25(1):30-41.
- [98] FAVA AM, REYALDEEN R, LO PRESTI S, et al. Rilonecept for the treatment of recurrent pericarditis. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(1): 7-16.
- [99] BRAGA WMT, ATANACKOVIC D, COLLEONI GWB. The Role of Regulatory T Cells and TH17 Cells in Multiple Myeloma. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:1-4.
- [100] YOSHIDA S, NAKAGAMI H, HAYASHI H, et al. The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. *Nat Commun*. 2020;11:2482.
- [101] CARRASCO E, GÓMEZ DE LAS HERAS MM, GABANDÉ-RODRÍGUEZ E, et al. The role of T cells in age-related diseases. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:97-111.
- [102] KONG L, WANG Y, SMITH W, et al. Macrophages in Bone Homeostasis. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2019;14:474-481.
- [103] FRADE BB, DIAS RB, GEMINI PIPERINI S, et al. The role of macrophages in fracture healing: a narrative review of the recent updates and therapeutic perspectives. *Stem Cell Investig*. 2023;10:4.
- [104] BOONYAYOTHIN W, SINNUNG S, SHANMUGARAJ B, et al. Expression and Functional Evaluation of Recombinant Anti-receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand Monoclonal Antibody Produced in *Nicotiana benthamiana*. *Front Plant Sci*. 2021;12:683417.
- [105] HUME DA, MACDONALD KPA. Therapeutic applications of macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and antagonists of CSF-1 receptor (CSF-1R) signaling. *Blood*. 2012;119:1810-1820.
- [106] XIONG Y, ZHANG Y, ZHOU F, et al. FOXO1 differentially regulates bone formation in young and aged mice. *Cell Signal*. 2022;99:110438.
- [107] KIM HN, PONTE F, WARREN A, et al. A decrease in NAD⁺ contributes to the loss of osteoprogenitors and bone mass with aging. *NPJ Aging Mech Dis*. 2021;7:8.
- [108] SONG J, LI J, YANG F, et al. Nicotinamide mononucleotide promotes osteogenesis and reduces adipogenesis by regulating mesenchymal stromal cells via the SIRT1 pathway in aged bone marrow. *Cell Death Dis*. 2019;10(5):336.
- [109] GOMES AP, PRICE NL, LING AJY, et al. Declining NAD⁺ Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging. *Cell*. 2013;155:1624-1638.
- [110] HARRINGTON JS, RYTER SW, PLATAKI M, et al. Mitochondria in health, disease, and aging. *Physiol Rev*. 2023;103:2349-2422.
- [111] COVARRUBIAS AJ, PERRONE R, GROZIO A, et al. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22:119-141.
- [112] SONG S, GUO Y, YANG Y, et al. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108168.
- [113] SHAH AD, SHOBACK D, LEWIECKI EM. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2015;7:565-580.
- [114] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021;39:19-26.
- [115] REID IR, BILLINGTON EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022;399:1080-1092.
- [116] LI CJ, XIAO Y, SUN YC, et al. Senescent immune cells release grancalcin to promote skeletal aging. *Cell Metabolism*. 2022;34:184-185.
- [117] ZOU NY, LIU R, HUANG M, et al. Age-related secretion of grancalcin by macrophages induces skeletal stem/progenitor cell senescence during fracture healing. *Bone Res*. 2024;12:6.
- [118] CIOSEK Z, KOT K, KOSIK-BOGACKA D, et al. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules*. 2021;11(4):506.
- [119] ZHANG F, LI X, WEI Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules*. 2023;13(5):799.
- [120] WANG B, FANG T, CHEN H. Zinc and Central Nervous System Disorders. *Nutrients*. 2023;15(9):2140.
- [121] SONG J, MENG H, DENG G, et al. Sustainable Release Selenium Laden with SiO₂ Restoring Peripheral Nerve Injury via Modulating PI3K/AKT Pathway Signaling Pathway. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:7851-7870.
- [122] KHANDELWAL S, LANE NE. Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2023;52:259-275.
- [123] PAS HI, WINTERS M, HAISMA HJ, et al. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med*. 2017;51:1125-1133.
- [124] LIANG B, BURLEY G, LIN S, et al. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett*. 2022; 27:72.
- [125] ARJIMAND B, SARVARI M, ALAVI-MOGHADAM S, et al. Prospect of Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine in Osteoporosis. *Front Endocrinol*. 2020;11:430.
- [126] YANG Y, YUJIAO W, FANG W, et al. The roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the development of osteoporosis. *Biol Res*. 2020;53:40.
- [127] LIAN WS, WU RW, CHEN YS, et al. MicroRNA-29a Mitigates Osteoblast Senescence and Counteracts Bone Loss through Oxidation Resistance-1 Control of FoxO3 Methylation. *Antioxidants*. 2021;10:1248.
- [128] GUO M, LIU H, YU Y, et al. Lactobacillus rhamnosus GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure. *Gut Microbes*. 2023;15:2190304.

(责任编辑: ZL, GW, ZN, QY)