

青少年特发性脊柱侧弯骨免疫微环境的研究进展

李凯¹ 温剑涛^{2*} 黄晋² 张辰² 冷寒¹ 侯栋¹

1. 甘肃中医药大学 甘肃兰州 730000

2. 甘肃省中医院 甘肃兰州 730050

摘要: 脊柱侧弯是指冠状位X线片上Cobb角 $> 10^\circ$ 的脊柱畸形。脊柱侧弯类型很多,包括特发性、先天性、神经肌肉型、综合征型以及其他原因导致的脊柱畸形,其中特发性脊柱侧弯(idiopathic scoliosis, IS)最为常见,尤其是10~18岁的青少年。青少年特发性脊柱侧凸(Adolescent spinal side, AIS)是IS中常见的脊柱畸形之一,是青春期常见的脊柱畸形。AIS发病机理复杂,发生发展的分子机制尚未确定,目前对AIS的发病机制研究主要包括遗传因素,神经系统异常,骨骼生长异常,激素和代谢功能障碍,生物力学因素以及环境和生活方式因素等。AIS患者存在全身性的BMD降低,并贯穿于AIS发生到进展的全过程,是一种长期的表现。许多研究也认为AIS的低骨量可能是该疾病的原发病因。低骨密度是由于体内破骨细胞(OC)生成增加,OC与成骨细胞(OB)维持的“骨稳态”偏移,骨微环境失衡。基于“骨免疫学概念”观点,免疫系统和免疫因子在骨微环境失衡的发生发展过程中起到了至关重要的作用。本综述将总结AIS相关的骨免疫微环境研究进展,探讨其在疾病发生中的潜在机制及未来研究方向。

关键词: 青少年特发性脊柱侧弯; 骨免疫; 骨细胞; 免疫细胞; 细胞因子

引言

青少年特发性脊柱侧弯(AIS)是青少年时期最常见的脊柱畸形疾病,通常在青春期发病。其发病机制研究已初步形成规模,目前国内外对其发病机制研究主要集中在基因组学、蛋白组学、代谢组学、代谢组学等几个方面。Burner WL 3rd等在1982年首次提出脊柱侧凸与骨密度(bone density, BMD)降低有关。低骨密度导致骨力学特性的改变,可能导致脊柱不对称。骨密度低的AIS儿童骨化和骨生长受损,从而影响脊柱结构,导致AIS进展,提示骨密度可能是AIS的重要预后因素之一。成骨细胞和活化的T细胞表达的RANKL蛋白,连接了免疫系统和骨骼系统,RANKL是NF- κ B的激活剂,可与NF- κ B结合并诱导单核细胞/巨噬细胞谱系细胞分化为破骨细胞,促进骨稳态失衡。由成骨细胞和B淋巴细胞表达的OPG(骨保护素)是RANKL的天然抑制剂,抑制破骨细胞的活动。T细胞亚群中的Th17细胞与Treg细胞两者相互制约共同维护着机体内部微环境的稳定。大量证据表明,AIS患儿体内骨免疫微环境失衡可能是导致骨密度降低的主要原因,也是导致AIS发生发展的因素之一。虽然AIS的具体发病机制尚不完全清楚,但近年来的研究表明,骨免疫微环境可能在其发生和发展中起着重要

作用。

1 骨免疫微环境概述

骨形成和骨吸收过程的过程都有炎症的参与。免疫系统在骨形成和吸收中起着重要作用。免疫细胞和细胞因子都有助于调节骨稳态,骨细胞也影响免疫细胞的细胞功能。骨骼和免疫系统之间的这些串扰机制最终显现出来,形成了一个新的研究领域,称为骨免疫学。因此,免疫微环境对于确定骨骼愈合、修复和再生的速度和结果至关重要,主要包括:骨骼细胞,免疫细胞,细胞因子和信号分子。其关键免疫成分作用于骨代谢的各种过程,免疫系统失衡引起炎症刺激,通过诱导破骨细胞分化和抑制成骨细胞分化导致骨骼更新失衡,从而造成骨质丢失、骨小梁变细变少等各种病理状况。

1.1 骨细胞

骨是一个动态的器官,它在生物体的整个生命过程中不断被重塑,这一任务是由成骨细胞、破骨细胞和骨细胞完成的。参与骨重塑的主要细胞是成骨细胞和破骨细胞,进行旧骨骼的吸收和新骨骼的形成。破骨细胞可引起骨吸收,可以被免疫系统细胞分泌的不同细胞因子激活。骨重塑的过程中,破骨细胞将旧的或受损的骨头切除,通过分泌酸和蛋白水解酶来降解骨骼,这些酶在骨吸收过程中会溶解胶原蛋

白和其他基质蛋白，并用成骨细胞形成的新骨头替换^[1]。成骨细胞要经历细胞增殖、细胞外基质（ECM）分泌和基质成熟，以及基质矿化三个发育阶段。基质成熟完成后，通过表达各种成骨细胞标志物（如 OPN、骨钙素（OCN）和骨唾液蛋白（BSP））进行基质矿化，而 OCN 调节钙代谢并促进 ECM 中矿物质的沉积，OPN 促进骨形成和矿化，BSP 促进矿化调节羟基磷灰石晶体的形成，最后，成熟的 OBs 发生凋亡^[2]。OB 通过产生 RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）两种细胞因子来调节骨吸收 OC 分化和功能，从而协调骨重塑过程^[3]，RANKL 和 M-CSF 分别与 OC 祖细胞表面的受体 RANK 和 c-fms 结合，诱导许多下游信号级联反应，最终激活活化 T 细胞 c1 的核因子，c1 是破骨细胞生成的主要转录因子，导致 OC 分化、增殖和存活增强，此外，OB 分泌骨保护素（OPG），这是破骨细胞生成的关键负调节因子，与 RANKL 结合，从而阻碍 RANKL-RANK 相互作用，因此，OB 通过调节 RANK/RANKL/OPG 轴来维持骨稳态的平衡至关重要^[4]。骨细胞是破骨细胞和成骨细胞之间骨稳态的主要调节因子，其分泌细胞因子硬化素和 DKK-1/Wnt 通路、RANKL 和 OPG，它们对机械刺激有反应并启动骨吸收和骨细胞死亡，并可导致破骨细胞募集，骨细胞在改变破骨细胞和成骨细胞形成中的作用主要通过释放 RANKL 和硬化素受体激活因子来调节骨重塑^[5]。

1.2 免疫细胞与骨代谢

免疫细胞对骨骼再生的影响主要有骨再生过程中急性炎症的合成代谢功能和骨吸收过程中慢性炎症的分解代谢功能两方面。急性炎症导致趋化因子的产生，通过刺激间充质祖细胞的增殖和成骨细胞分化来加速早期骨折愈合中的骨形成，而慢性炎症抑制刺激成骨细胞形成新骨的因子的产生，从而抑制骨耦合^[6]。T 细胞介导的细胞免疫应答在骨免疫中起重要作用，而参与骨丢失与形成的主要是 T 细胞分化的不同亚型和分泌的细胞因子，主要有 Th17、IL-17、Treg。Th17 细胞通过直接分泌 RANKL，诱导破骨细胞形成和骨降解酶分泌，参与骨丢失^[7]。还可以通过分泌细胞因子 IL-17 促进其他炎症因子和破骨细胞因子，从而加速破骨细胞发生发展过程。除产生 IL-17 外，Th17 细胞还能产生 IL-17A、IL-17F 等细胞因子参与破骨细胞产生^[8]。已知 IL-17A 能够影响 MSC 到 OB 的分化以及成熟的 OB 功能^[9]，IL-17 也诱导成骨细胞分泌 RANKL，从而刺激骨吸收。Treg

是由活化的 T 细胞分化而成，Treg 主要通过细胞接触依赖性机制和抑制性细胞因子抑制机制影响骨。IL-10 是 Treg 分泌的具有间接免疫抑制活性的抑制性细胞因子，不仅能抑制 T 细胞增殖和细胞因子产生，还能通过上调 OPG 分泌，下调 RANKL 和 M-CSF 表达，从而抑制破骨细胞分化和成熟^[10]。Treg 除可抑制骨吸收外，还可通过分泌 TGF- β 来促进成骨细胞增殖和分化。B 细胞由骨髓中的造血干细胞发育而来，在生理条件下，B 细胞产生约 40%—60% 的骨髓来源的 OPG，从而抑制破骨细胞分化^[11]。B 细胞也呈递抗原以激活 T 细胞并分泌 G-CSF，而 G-CSF 会导致破骨细胞祖细胞增殖增加^[12]。活化的 B 细胞还被证明在炎症条件下分泌 RANKL，从而激活破骨细胞的形成^[13]。也有研究表明 B 细胞可能通过 CCL3 和 TNF 信号传导抑制成骨细胞分化^[14]。总之 B 细胞在通过 RANKL/OPG 信号系统调节破骨细胞生成方面发挥重要作用。巨噬细胞来源于单核细胞谱系，它表型主要有 M1 和 M2，研究表明 M2 巨噬细胞具有更大的成骨作用，而 M1 巨噬细胞对成骨分化有抑制作用^[15]。研究表明，M2 巨噬细胞在骨再生的骨化阶段至关重要，通过白 IL-4 和 IL-13 增加 M2 巨噬细胞的比例，可以显著增强骨再生^[16]。M1 巨噬细胞在骨损伤初期起着重要的促炎作用，所介导的炎症通过抑制新生血管形成和延长最初的炎症反应，降低了骨折愈合的疗效，它的持续产生通过增加破骨细胞活性和抑制成骨细胞的骨形成导致骨吸收降低。

1.3 信号通路与骨代谢

为了调节单核细胞到破骨细胞的分化，成骨细胞会释放 OPG 和 RANKL，RANKL/RANK 是成骨细胞调节的一个重要通路。RANK、RANKL 和 OPG 是该信号系统的主要组成部分。成骨细胞可以通过分泌 OPG 和 RANKL 来调节骨吸收，从破骨细胞中嵌入的 RANKL 与 OCPs 表面的 RANK 结合，并增加破骨细胞分化和成熟的破骨细胞。OPG 可以与 RANKL 结合并抑制破骨细胞分化，这意味着 OPG/RANKL 比率上调，从而阻止破骨细胞生成。大多数情况下，RANKL 上调和 OPG 下调都会导致骨质流失。影响 RANKL/RANK/OPG 系统控制的内源性因素有多种，包括一些细胞因子、激素，而 OPG 还受 Wnt/b-catenin 的调节。在动物研究中，消除 RANKL 和 RANK 在抑制骨量流失和骨质疏松症方面具有主要作用^[18]。此外，在炎症条件下增加的促炎细胞因子导致 T 细胞过表达 RANKL，这与较低的 BMD 相关^[19]。根据

临床观察，提高血浆中 OPG 浓度可导致绝经后妇女的骨质量密度增加^[21]。幼年佩吉特病的主要特征是骨质减少、骨折、骨快速重塑和骨骼畸，在佩吉特病例中报道中，发现 OPG 的水平非常低^[20]。

1.4 炎症因子与骨代谢

炎症因子主要通过调节 RANK/RANKL/OPG 系统直接或间接靶向骨细胞。IL-1 主要与先天免疫相关，IL-1 以 IL-1 α 和 IL-1 β 多肽的形式存在，是体外和体内骨吸收的有效刺激剂，促进骨细胞形成，被认为是破骨细胞激活因子。IL-1 β 通过不同的信号通路在 MSCs 的成骨分化中发挥不同的作用，是 OC 分化和骨吸收的强大刺激因子^[21]。IL-1 α 可通过诱导骨髓巨噬细胞 (BMM) 中的小眼畸形相关转录因子 (MITF) 直接诱导独立于 RANKL 的 OC 分化^[22]，对于成骨细胞 IL-1 α 通过激活 JNK/p38 MAPK 通路诱导 OB 凋亡并抑制成骨细胞生成，而 IL-1 β 通过激活非典型 Wnt 信号通路诱导 OB 与 MSCs 分化和基质矿化^[23]。IL-6 也是一种强化破骨细胞刺激因子，Rossi 等^[24] 体外实验表明随着破骨细胞数量的增加，血清生化分析中的 IL-6 较正常水平增加，破骨细胞的分化和活性增加。有研究发现，在骨折治疗的早期阶段，IL-6 血清水平显著增加到正常上限的七倍，而在治疗后，IL-6 水平下降到治疗前的 1/4，这表明 IL-6 参与骨溶解，并且抑制 IL-6 可能阻断了骨溶解过程^[25]。有学者认为，IL-6 通过 RANKL 通路增加破骨细胞前体对 RANKL 和 M-CSF 的敏感性，加速 M-CSF 和 RANKL 诱导的破骨细胞前体的分化和成熟，并导致骨吸收^[26]。对于成骨细胞的作用 IL-6 通过下调 OB 生成标志物 (如 RUNX2、OSX 和 OCN) 来抑制成骨细胞生成和基质矿化，体外实验也表明 IL-6 处理可促进成骨蛋白 RUNX2 和骨钙素的表达，促进成骨细胞分化^[27]。IL-7 可通过诱导 T 细胞中 RANKL 和 TNF- α 的产生来间接增强破骨细胞生成，IL-1 α 和 TNF- α 刺激产生的 IL-7 还通过诱导活化 T 细胞中 RANKL 的产生和增强产生 IL-17 的辅助性 T 细胞扩增而导致骨质流失^[28]。在 OB 中是通过下调成骨细胞生成标志物 (RUNX2、OSX、ALP 和 OCN) 来抑制成骨细胞生成，从而使 MAPK 通路失活，是成骨细胞生成的有效抑制剂^[29]。IL-10 不仅抑制破骨细胞生成，还抑制成骨细胞生成和矿化开始，IL-10 上调 OPG 的表达，下调 RANKL 和 M-CSF 的表达，IL-10 通过下调成骨细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6) 的产生

来抑制破骨细胞生成。研究显示低生理浓度的 IL-10 通过激活人 MSCs 中的 p38 MAPK 信号通路诱导成骨细胞生成，而较高病理剂量的 IL-10 通过激活 NF- κ B 信号通路抑制成骨细胞生成^[30]。IL-17 由 Th17 细胞产生，表现出高破骨细胞生成活性，促进成骨。基质细胞和成骨细胞中，Th17 细胞通过分泌 IL-17 诱导 RANK 促进破骨细胞生成，IL-17 也是 RANKL 表达的刺激因子，可导致 RANKL/OPG 平衡丧失。IL-17A 和 IL-17F 是它们的主要促炎细胞因子，IL-17A 与骨形态发生蛋白 2 一起显示出协同作用^[31]，IL-17F 促进成骨细胞分化，独立于经典的 Wnt 通路和 β -连环蛋白信号传导^[32]。IL-17 也是破骨细胞因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8) 表达的强刺激因子，因此，IL-17 也间接地作为破骨细胞生成的刺激物。有研究也表明 IL-17 通过下调成骨细胞标志物 (RUNX2、ALP 和 OCN) 来抑制 BMP-2 诱导的成骨细胞生成^[33]。TNF 表现为两个多肽家族 α 和 β ，它们都是破骨细胞生成的有效刺激因子。促炎性 T 细胞分泌的 TNF- α 通过激活破骨细胞促进骨侵蚀，TNF- α 刺激基质细胞和成骨细胞，并激活 T 细胞表达 RANKL 和 M-CSF 基因，从而间接促进破骨细胞前体中 RANK 的表达以及随后通过 M-CSF 促成骨细胞生成^[34]。TNF- β 通过下调 RUNX2 和激活 NF- κ B 来抑制 MSCs 成骨分化的早期阶段。IFN- γ 是一种由 Th1 淋巴细胞和 NK 细胞产生，作用于成骨细胞和破骨细胞，在骨转换的生理条件下发挥抗破骨细胞因子的作用，然而，在病理性骨转换中，IFN- γ 的效应偏向于 T 细胞活化和 RANKL 产生进行骨吸收。IFN- γ 通过诱导成骨细胞标志物 (如 RUNX2、OSX、ALP 和 OCN) 的表达来促进成骨细胞生成^[35]。

2 青少年特发性脊柱侧弯与骨免疫

青少年特发性脊柱侧凸患者存在着低骨量。研究发现，AIS 患者的外周血和脊柱局部免疫细胞分布和活性与正常人群存在显著差异。在 AIS 的发病和临床进程在 AIS 肌肉活检中可见变性及炎症浸润的表现，郑丹枫等^[36] 对 AIS 患者椎旁肌进行了研究，发现 AIS 的炎症改变以 T 细胞浸润为主要表现，炎症细胞浸润和 MHC-1 表达均提示炎症反应可能也参与 AIS 的致病过程。一项基于 AIS 患者队列的研究发现与凹侧组织相比，凸侧组织表现出更大的 BMD 和小梁厚度。与凹形成骨细胞相比，曲线顶点凸侧的成骨细胞表现出显著更高的增殖和代谢表型，以及更大的矿化骨结节形成能力

[37]。Aulisa 等^[38]发现 IL-6 与 AIS 发展的易感性相关。Xiao 等^[39]研究表明生长素释放肽 /RANKL/OPG 通路失调可能导致成骨细胞和 BMSCs 成骨能力降低, 这可能与 AIS 骨量减少症中的骨量降低有关。有研究显示 IL-6 在 AIS 骨质减少症的软骨中高表达, IL6 在凸面的表达明显高于凹面, 凸侧 RANKL/OPG 较高, RANK 较高, 破骨细胞数量较多, 可能导致凹凸侧双侧骨量不对称^[40]。孟德尔随机化研究白细胞介素-13、骨保护素和肿瘤坏死因子受体家族成员 9 与脊柱侧弯呈负相关, 表明这 3 种细胞因子的遗传预测与脊柱侧弯风险降低有关^[41]。Chiru^[42]研究了骨代谢中的失衡, 与对照组相比 15 名 AIS 患者的平均 RANKL 和 RANKL 与 OPG 的比率增加, 表明破骨细胞活性高且 RANKL/OPG 系统不平衡。Park 等^[43]对 AIS 患者和小腿骨折患者对照研究发现 AIS 患者的平均腰椎椎骨密度明显较低, AIS 患者间充质干细胞的成骨分化能力和碱性磷酸酶 (ALP) 活性均显著低于对照组, 间充质干细胞成骨分化能力与 AIS 患者 ALP 活性呈正相关。在严重 AIS 患者的原代成骨细胞中观察到 GREM1 表达降低, Wang 等^[44]研究发现 miR-151a-3p 在重症 AIS 患者中过表达, 其过表达可能通过抑制成骨细胞中 GREM1 的表达来中断骨稳态, 从而促进脊柱侧弯的进展。上述可见 AIS 患者体内多种细胞因子的表达水平异常, 但目前对骨免疫微环境在 AIS 发病中的作用的研究较少, 其样本量较小, 缺乏大规模的多中心研究、研究方法和技术手段相对单一, 难以全面揭示其复杂机制、多数研究集中于某一特定因子或细胞。

3 小结与展望

AIS 影响着全世界数百万儿童, 其致病因素尚未完全了解。骨免疫微环境中免疫细胞、信号通路、细胞因子等水平的变化及相互表达及影响可能是由 AIS 骨质减少的始发因素。其中骨免疫微环境中通过对 RANK/RANKL/OPG 通路的调节而导致破骨细胞和成骨细胞的骨形成能力的降低或增强, 是 AIS 骨密度降低及病情发生发展的重要因素, 总之骨免疫微环境对 AIS 的影响是多元化的。骨免疫微环境在 AIS 的发病机制中发挥着重要作用, 深入研究其具体机制有助于揭示 AIS 的病因并为临床诊断及治疗提供新的思路和方法以完善骨免疫微环境稳态与 AIS 发病的因果关联。未来的研究应结合多学科、多技术手段, 系统全面地探索 AIS 骨免疫微环境的复杂网络, 为疾病的早期诊断和个性

化治疗奠定基础。

参考文献:

- [1]Kim J M , Lin C , Stavre Z ,et al.Osteoblast–Osteoclast Communication and Bone Homeostasis[J].Cells, 2020, 9(9). DOI:10.3390/cells9092073.
- [2]Lin X , Patil S , Gao Y G ,et al.The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration[J].Frontiers in Pharmacology, 2020, 11.DOI:10.3389/fphar.2020.00757.
- [3]Sachini A D , Hyeongseok Y , Sumi K ,et al.Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks[J].Immune Netw, 2018, 18(1):e8–.DOI:10.4110/in.2018.18.e8.
- [4]Boyce B F , Xing L .Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J].Archives of Biochemistry & Biophysics, 2008, 473(2):139–146.DOI:10.1016/j.abb.2008.03.018.
- [5]Schaffler M B , Cheung W Y , Majeska R ,et al.Osteocytes: Master Orchestrators of Bone[J].Calcified Tissue International, 2013, 94(1):5–24.DOI:10.1007/s00223–013–9790–y.
- [6]Huang Z , Pei X , Graves D T .The Interrelationship Between Diabetes, IL–17 and Bone Loss[J].Current Osteoporosis Reports, 2020, 18(10).DOI:10.1007/s11914–020–00559–6.
- [7]Sch?N M P , Luise E .The Interleukin–23/Interleukin–17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis[J].Frontiers in Immunology, 2018, 9:1323–.DOI:10.3389/fimmu.2018.01323.
- [8]Takayanagi H .Osteoimmunology – Bidirectional dialogue and inevitable union of the fields of bone and immunity.[J].Japan Academy, 2020(4).DOI:10.2183/PJAB.96.013.
- [9]Tang M , Lu L , Yu X .Interleukin–17A Interweaves the Skeletal and Immune Systems[J].Frontiers in Immunology, 2021, 11:625034.DOI:10.3389/fimmu.2020.625034.
- [10]Srivastava R K .Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system[J].Frontiers in Bioscience, 2018, 23(2):464.DOI:10.2741/4600.
- [11]Walsh M C , Choi Y .Biology of the RANKL – RANK – OPG System in Immunity, Bone, and Beyond[J].Frontiers in Immunology, 2014, 5.DOI:10.3389/fimmu.2014.00511.
- [12]Zhang Z , Yuan W , Deng J ,et al.Granulocyte colony stimulating factor (G–CSF) regulates neutrophils infiltration and

- periodontal tissue destruction in an experimental periodontitis[J]. *Molecular immunology*, 2020, 117:110–121. DOI:10.1016/j.molimm.2019.11.003.
- [13] Weitzmann M N. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis[J]. *Scientifica*, 2013, 2013(1): 125705.
- [14] Sun W , Meednu N , Rosenberg A , et al. B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1).
- [15] Zhang Y , B?Se T , Unger R E , et al. Macrophage type modulates osteogenic differentiation of adipose tissue MSCs[J]. *Cell and Tissue Research*, 2017, 369(7).
- [16] Schlundt C , Khassawna T E , Serra A , et al. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification[J]. *Bone*, 2018, 106:78–89.
- [17] Yuan Y , Chen X , Zhang L , et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2016, 122(2):122–130.
- [18] Turk N , Cukovic-Cavka S , Korsic M , et al. Proinflammatory cytokines and receptor activator of nuclear factor kappaB-ligand/osteoprotegerin associated with bone deterioration in patients with Crohn’s disease.[J]. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2009, 21(2):159–166.
- [19] Samelson E J , Broe K E , Serkalem D , et al. Increased Plasma Osteoprotegerin Concentrations Are Associated with Indices of Bone Strength of the Hip[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*(5):1789[2024–08–13].
- [20] Gottesman G S , Madson K L , Mcalister W H , et al. Auricular ossification: A newly recognized feature of osteoprotegerin - deficiency juvenile Paget disease[J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016, 170(4):978–985.
- [21] Ruscitti P , Cipriani P , Carubbi F , et al. the role of il-1 in the bone loss during rheumatic diseases[J]. 2019.
- [22] Kim J H , Jin H M , Kim K , et al. The Mechanism of Osteoclast Differentiation Induced by IL-1[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 183(3):1862–1870.
- [23] Guo C , Yang X G , Wang F , et al. IL-1 α induces apoptosis and inhibits the osteoblast differentiation of MC3T3-E1 cells through the JNK and p38 MAPK pathways[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016.
- [24] Rossi M , Buonomo P S , Battafarano G , et al. Dissecting the mechanisms of bone loss in Gorham–Stout disease[J]. *Bone*, 2019:115068.
- [25] Faruqi T , Dhawan N , Bahl J , et al. Molecular, Phenotypic Aspects and Therapeutic Horizons of Rare Genetic Bone Disorders[J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014:670842–670842.
- [26] Ahmetgjekaj, Ilir, et al. “Gorham–Stout disease, a diagnosis of exclusion.” *Radiology Case Reports* 17.9 (2022): 3243–3246.
- [27] Li Y , Bckesj C M , Lars-Arne Haldos é n, et al. IL-6 receptor expression and IL-6 effects change during osteoblast differentiation.[J]. *Cytokine*, 2008, 43(2):165–173.
- [28] Weitzmann M N , Cenci S , Rifas L , et al. Interleukin-7 stimulates osteoclast formation by up-regulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines.[J]. *Blood*, 2000, 96(5):1873–1878.
- [29] Cong-Xiang, Jian, Quan-Shui, et al. IL-7 suppresses osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through inactivation of mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Organogenesis*, 2016, 12(4):183–193.
- [30] Erman, Chen, Guanyi, et al. Concentration-dependent, dual roles of IL-10 in the osteogenesis of human BMSCs via P38/MAPK and NF- κ B signaling pathways.[J]. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2018.
- [31] Croes M , Ner F C , Neerven D V , et al. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation[J]. Elsevier, 2016.
- [32] Yufa W , Jieun K , Andrea C , et al. A two phase regulation of bone regeneration: IL-17F mediates osteoblastogenesis via C/EBP- β in vitro[J]. *Bone*, 2018, 116:47–57.
- [33] Jing-Ru Z , Dan-Dan P , Qiang T , et al. Different

Modulatory Effects of IL-17, IL-22, and IL-23 on Osteoblast Differentiation[J].*Mediators of Inflammation*, 2017, 2017:5950395.

[34] Kitaura Hideki, Kimura Keisuke, Ishida Masahiko, et al. Immunological Reaction in TNF- α -Mediated Osteoclast Formation and Bone Resorption In Vitro and In Vivo[J].*Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 2013:1-8.

[35] Constanze B, Popper B, Aggarwal B B, et al. Evidence that TNF- β suppresses osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells and resveratrol reverses it through modulation of NF- κ B, Sirt1 and Runx2[J].*Cell and tissue research*, 2020, 381: 83-98.

[36] 郑丹枫, 李君禹, 李佳曦, et al. 青少年特发性脊柱侧凸椎旁肌的病理特征 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2023, 55(2):283-291.

[37] Pearson M J, Philp A M, Haq H, et al. Evidence of Intrinsic Impairment of Osteoblast Phenotype at the Curve Apex in Girls With Adolescent Idiopathic Scoliosis[J].*Elsevier*, 2019(4).

[38] Aulisa A G, Pola E, Papaleo P, et al. The association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study[J].*Scoliosis*, 2009, 4(Suppl 1).

[39] Xiao, Lige Zhang, Hongqi Wang, Yunjia Li, Jiong Yang, Guanteng Wang, Longjie Liang, Zhuotao. Dysregulation of the ghrelin/RANKL/OPG pathway in bone mass is related to AIS osteopenia[J].*Bone*, 2020, 134(1).

[40] Zhang H Q, Wang L J, Liu S H, et al. Adiponectin regulates bone mass in AIS osteopenia via RANKL/OPG and IL6 pathway[J].*Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1).

[41] Zhao X, Liu J, Zhang L, et al. Gut microbiota, inflammatory factors, and scoliosis: A Mendelian randomization study[J].*Medicine*, 2024, 103(24):38561-26.

[42] Chiru M. Adolescent idiopathic scoliosis and osteopenia. [J].*Mdica*, 2011, 6(1).

[43] Ko D S, Kim Y H, Goh T S, et al. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J].*World Journal of Clinical Cases*, 2020, 8(11):9.

[44] Wang Y, Zhang H, Yang G, et al. Dysregulated Bone Metabolism Is Related to High Expression of miR-151a-3p in Severe Adolescent Idiopathic Scoliosis[J].*BioMed Research International*, 2020, 2020:1-12.

作者简介:

李凯(1997—), 男, 汉族, 甘肃省兰州市, 本科, 甘肃中医药大学, 研究生在读, 青少年特发性脊柱侧弯。

通讯作者: 温剑涛, 主任医师。

基金项目:

甘肃省自然科学基金(22JR5RA632); 甘肃省联合科研基金重大项目(23JRRA1529);

甘肃省 2024 年度省级人才项目: 青少年特发性脊柱侧弯患儿骨免疫微环境特征探究及临床验证。