

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210519.1558.006.html\(2021-05-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210519.1558.006.html(2021-05-20))

免疫调节在骨组织愈合中的研究进展*

李 骁 综述,唐正龙[△],田 艾 审校

(贵州医科大学附属口腔医院口腔颌面外科,贵阳 550004)

[摘要] 当骨组织遭受创伤或植入骨替代材料后,不可避免地会引发组织内不同程度的免疫炎症反应。骨愈合微环境中炎症的发生、调控、转归对骨组织最终修复效果起着关键作用。骨微环境中的免疫细胞是机体先天性固有免疫反应的重要参与者,在局部微环境中对免疫细胞的主动、精确调控有利于急性炎症控制和协调成骨与破骨过程实现最佳的组织修复与再生效果。该文就骨愈合过程中微环境内参与固有免疫反应的主要免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞)的调控作用及其对成骨的影响进行综述。

[关键词] 骨愈合;免疫调节;中性粒细胞;巨噬细胞;T 细胞;综述

[中图分类号] R782.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3225-05

Advances in immunomodulation in bone healing*

LI Xiao, TANG Zhenglong[△], TIAN Ai

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] When biomaterials were implanted for bone defects or bones suffered from injury, different immune inflammatory responses will be triggered in tissue healing progress inevitably. The occurrence, regulation and outcome of inflammation in the bone healing microenvironment play a key role on the final repair effect of bone tissue. Immune cells in the bone microenvironment are important participants in the body's innate immune response. Active and precise regulation of immune cells in the local microenvironment is conducive to acute inflammation control and coordination of the process of bone formation and osteoclasts to achieve the best tissue repair and regeneration effects. This article reviews the regulation of the main immune cells (macrophages, neutrophils and T cells) involved in the innate immune response in the microenvironment during bone healing and their effects on bone formation.

[Key words] bone healing; immunomodulation; neutrophils; macrophage; T cells; reviews

创伤、感染、肿瘤、先天畸形等疾病会引起不同程度的骨损伤或缺损^[1],对于较大范围的骨缺损主要采用骨移植修复。而自体骨移植因其突出的骨传导性、骨诱导性、成骨特性和低免疫原性被认为是治疗骨缺损的“金标准”。但自体骨移植存在着供骨部位二次创伤、术后并发症、可获取的骨组织有限和移植骨吸收过快等不足^[2]。目前,随着骨组织工程的深入研究,具有良好生物相容性的骨替代材料逐渐取代了以往的自体骨,进而减少或避免了自体骨移植术后风险及同种异体骨移植带来的免疫原性和疾病传播风险^[3]。

免疫细胞在骨愈合过程中扮演重要作用。骨损伤后,首先进入骨微环境中的炎性细胞为免疫细胞,如中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞、自然杀伤细胞

(NK)、树突状细胞(DC)。在早期炎症微环境中免疫细胞通过释放多种细胞因子、趋化因子吸引各类细胞进入骨损伤区参与炎症反应,同时募集骨组织内骨髓间充质干细胞(BMSC)并调控其增殖、分化或凋亡。研究发现,成骨和破骨过程与免疫细胞间会通过两者共有的调节通路[如核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)/核因子 κ B受体活化因子(RANK)/骨保护素(OPG)、1-磷酸鞘氨醇(S1P)/鞘氨醇1磷酸酯受体1(S1PR1)]相互影响,此现象被称为骨免疫调节效应。骨免疫调节效应概论的提出,既强调了在骨形成过程中宿主对移植物的免疫反应,也强调了免疫细胞在骨修复过程中的关键调节作用,为骨愈合营造了一个有利的免疫微环境。本文就免疫细胞在骨愈合过程中的炎症调节作用和骨微环境中相关骨形成细胞

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760192);贵州省贵阳市科技局联合基金([2018]1-82)。 作者简介:李骁(1992—),在读硕士研究生,主要从事口腔颌面外科研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhenglongtang@hotmail.com。

的生物学作用进行综述,为临床治疗中构建具有局部免疫调节作用的骨替代材料提供新的设计思路和方法。

1 免疫细胞参与早期炎症反应

免疫调节在骨愈合过程中发挥关键作用,特别是在早期炎症阶段^[4]。水肿形成和炎症反应是实现骨愈合的第一步^[5]。骨髓内含有大量造血干细胞和 BMSC,前者可分化为巨噬细胞、中性粒细胞和破骨细胞等,后者是成骨细胞的前体细胞,两种干细胞共同参与骨愈合过程,使免疫系统和骨骼系统紧密联系。近年来随着对两个系统间相互影响的深入研究,提出了新领域术语——骨免疫学,即骨损伤后,骨组织、骨内膜、骨膜表面、骨髓和周围软组织中血管破裂,血液外渗形成水肿;固有免疫系统中巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞和 NK 细胞受水肿内血小板衍生因子、补体片段、坏死细胞和局部组织内巨噬细胞释放的多种危险信号的刺激发生早期募集,聚集的免疫细胞释放多种细胞因子调控 BMSC、血管内皮细胞、成纤维细胞等组织修复细胞向损伤部位趋化及发生功能分化^[5]。对骨愈合免疫调节作用机制的不断探索,发现 BMSC-成骨细胞系和单核-巨噬细胞-破骨细胞系间存在着复杂的调节网络^[6]。骨组织遭受外界不良刺激后,骨微环境中的单核细胞-巨噬细胞-破骨细胞通过胞外分泌细胞因子的形式相互作用、影响。靶向调节免疫细胞促进骨愈合和预防骨丢失成为骨组织工程研究的热点。

2 中性粒细胞对骨愈合的调节

2.1 中性粒细胞调控早期炎症反应

中性粒细胞在组织损伤后 12 h 内进入水肿,以分泌细胞因子的形式募集免疫细胞启动愈合级联反应^[7]。免疫细胞表达的模式识别受体与进入骨组织内的病原体相关分子模式和危险相关分子模式相互识别后结合启动固有免疫反应,释放促炎细胞因子产生早期急性炎症。骨髓中的中性粒细胞进入外周血液循环后,在 ELR+趋化因子(CXC)和趋化因子受体 2(CXCR2)作用下经白细胞黏附级联反应迅速迁移到炎症或感染部位,通过吞噬活动清除死亡细胞和细菌,为组织重建清理坏死区域^[8]。中性粒细胞吞噬细菌和细胞碎片后形成中性粒细胞胞外陷阱(NETs),表达、分泌多种细胞因子和趋化因子,如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10、巨噬细胞炎性蛋白-1(MIP-1)和趋化因子配体 1(CXCL1)参与炎症反应,使单核细胞向损伤或感染部位募集。中性粒细胞不但参与固有免疫反应,还能以细胞因子旁分泌的形式直接或间接作用于 DC 和淋巴细胞调控获得性免疫反应^[9]。中性粒细胞通过 IL-23/IL-17/粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)信号轴调节其自身数目及炎症因子的表达影响局部微环境的炎症状态。在 G-CSF 作用下诱导粒细胞-单核细胞(GMP)增殖,骨髓中增殖、成熟的中性粒

细胞在 G-CSF 的作用下迁入愈合微环境;微环境中的中性粒细胞分泌 IL-17 或以表达淋巴组织趋化因子(CCL)2 和 CCL20 的方式募集辅助型 T 细胞(Th)17 细胞间接调控 IL-17 的分泌,IL-17 的表达增强可引导 DC 细胞产生 G-CSF 进入骨髓中参与 IL-23/IL-17/G-CSF 信号轴正向调节循环诱导 GMP 增殖;研究发现巨噬细胞可通过分泌 IL-23 激活 T 细胞参与此循环^[10]。在持续炎症条件下,过度激活的中性粒细胞加重组织损伤。

2.2 中性粒细胞影响骨修复

中性粒细胞除了参与启动炎症反应,还在组织修复方面也发挥着重要作用。中性粒细胞可分泌参与组织修复的蛋白酶如基质金属蛋白酶 9(MMP9)。MMP9 是一种促进肌动蛋白、微管蛋白、膜联蛋白 1 和高迁移率族蛋白 B1 等细胞外基质(ECM)和细胞内基质(ICM)成分降解的消化酶^[11]。MMP9 的高表达有利于清除受损细胞释放的危险相关分子模式,减轻微环境中因损伤带来的免疫炎症反应。同时,MMP9 可激活血管内皮生长因子(VEGF)促进骨基质中血管新生和成熟,有利于骨组织重建良好血管网。BAS-TIAN 等^[12]对闭合性骨折患者不同时间段分离的血肿内容物分析发现:中性粒细胞通过分泌富含合成纤维连接蛋白的 ECM 促进骨折愈合;在伤后 3~5 d,中性粒细胞浓度出现明显下降;第 5 天水肿内才出现 BMSC,随着中性粒细胞的消退,BMSC 的增多加速了骨愈合过程。表明骨愈合过程中首先进入骨微环境中的是中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等免疫细胞,而不是 BMSC。KOVTON 等^[13]发现 Ly-6G-Ab 耗竭小鼠体内中性粒细胞导致小鼠骨愈合明显受损,水肿内 IL-1 β 、IL-6、IL-10 等细胞因子及 CXCL1 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的浓度明显升高,单核/巨噬细胞数量明显增多。说明早期炎症阶段中性粒细胞的抑制会造成骨愈合受损,强调了早期免疫反应程度和中性粒细胞的募集是启动下游愈合反应形成良好骨再生的关键。

中性粒细胞在调控成骨过程中发挥积极作用,但在一些研究中发现当微环境中存在大量、高浓度的中性粒细胞会导致骨愈合受损。一方面因为中性粒细胞具有广泛的细胞毒性,可合成、释放 ECM 降解酶,如胶原酶、弹性蛋白酶等,特别是当损伤、细菌或感染等刺激激活中性粒细胞后会引发细胞内呼吸爆发,产生超氧阴离子、过氧化氢和次氯酸,这些高细胞毒性的自由基经胞外释放后可导致组织损伤^[14];另一方面中性粒细胞还可合成肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-17 等多种炎症细胞因子抑制 BMSC 的成骨分化^[15]。TNF- α 诱导成骨细胞表达 RANKL,参与破骨相关信号通路 RANKL-OPG-RANK 与破骨前体细胞的表面受体——RANK 结合,诱导其向破骨细胞分化,造成骨质破坏性吸收;IL-17 增强促炎细胞因子 IL-6 的

表达引发炎症反应,诱导巨噬细胞和 DC 分泌导致软骨发生吸收的基质蛋白酶,同时可协同 TNF- α 诱导成骨细胞表达 RANKL,增强破骨细胞活化。人中性粒细胞与 BMSC 共培养,发现高浓度的中性粒细胞导致 BMSC 细胞数量减少,碱性磷酸酶活性降低。意味着大量中性粒细胞的存在可能通过抑制 BMSC 合成 ECM 导致骨愈合受损,表明在早期炎症反应中对中性粒细胞的调控可有效缓解急性炎症、减少促炎因子的释放,抑制破骨细胞的活化减少炎症骨吸收促进组织愈合^[14]。

2.3 中性粒细胞清除

中性粒细胞完成抗菌功能后发生凋亡,凋亡的中性粒细胞被骨驻留巨噬细胞和 DC 吞噬、清理。组织中凋亡中性粒细胞的清除有助于炎症的消退,促进愈合和修复。当巨噬细胞吞噬凋亡中性粒细胞后基因会重新编排使其向 M2 型极化以启动抗炎反应^[16],其特征是合成转化生长因子- β (TGF- β)和 IL-10,并减少 IL-23 的合成。IL-23 的产生减少导致 G-CSF 的分泌降低,负向反馈 IL-23/IL-17/G-CSF 轴减少外周血循环的中性粒细胞数量。中性粒细胞体内生存时间较短,若中性粒细胞死亡后不能被具有吞噬功能的巨噬细胞及时清理,大量堆积的凋亡细胞会扩大中性粒细胞募集信号,导致促炎信号高表达,使局部成纤维细胞增殖、上皮细胞增生形成纤维结缔组织导致骨愈合不连,甚至发生继发性坏死^[10,17]。

3 巨噬细胞的双重调节作用

3.1 巨噬细胞极化调控组织修复

中性粒细胞分泌的 IL-6 和 CCL2 招募单核/巨噬细胞到损伤部位,巨噬细胞是一类具有可塑性的先天免疫细胞,在清除坏死/凋亡细胞和入侵的病原体方面起着关键作用,促进炎症消退、组织稳态平衡和损伤修复。巨噬细胞在炎症反应中的表型可随微环境的变化而发生适应性极化,参与调控下游骨愈合反应。巨噬细胞主要分为 M1 和 M2 表型,M1 型巨噬细胞分泌一氧化氮、活性氧、IL-6、IL-12、IL-18、TNF- α 、IL-1 β 和 γ -干扰素(IFN- γ)等炎症因子,诱导局部炎症反应和促进单核细胞向多核破骨细胞的分化造成骨组织炎症吸收,骨量丢失;M2 型巨噬细胞释放骨形态发生蛋白(BMP)-2、BMP-4、VEGF 和 TGF- β 等细胞因子促进 BMSC 的募集、成骨向分化、血管成熟和基质沉积^[18],同时增强抗炎因子 IL-4、IL-10 的表达促进炎症消退和组织重建;高表达的 IL-4 通过 STAT6 通路上调 OPG 的表达抑制 RANKL 形成,减轻骨质破坏、促进新骨形成^[19]。

损伤后 3~7 d 急性炎症逐渐消退,水肿机化形成肉芽组织,肉芽组织内浸润的大量 BMSC 在 BMP-2、TGF- β 等细胞因子的作用下成骨分化为成骨细胞,分泌 ECM 并逐渐矿化;周围血管内皮细胞在重组人血小板衍生生长因子-BB 和 VEGF 细胞因子诱导下迁

入尚未矿化的细胞外胶原基质中形成新生血管,为骨组织重建血运、促进骨修复^[18]。M1 巨噬细胞促进 BMSC 迁移,而 M2 巨噬细胞明显增加 BMSC 活性、增殖和成骨分化,适当的 M1/M2 比例有利于骨形成。当 M1/M2 极化平衡出现失调时,过度的 M2 型极化会引起慢性炎症反应,甚至缺损区被纤维组织包裹,造成骨愈合不连;M1 向过度极化将导致炎症反应延长,造成骨组织迁延不愈或不愈合。免疫微环境中巨噬细胞精确极化对良好的骨整合至关重要。缺乏巨噬细胞的小鼠会出现骨骼生长迟缓、骨痂形成较小、基质矿化减少,骨缺损区内新形成纤维组织增多,在骨愈合过程中巨噬细胞对 BMSC 的调控充当着关键作用^[20]。

3.2 NACHT、LRR 和 PYD 结构域蛋白 3(NLRP3) 炎性小体对骨愈合的影响

NLRP3 炎性小体由 NLRP3、ASC 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)-1 这 3 个部分组成,在先天免疫系统中起重要作用。NLRP3 炎性小体活化是宿主抵御组织损伤和病原体入侵的第一道防线。NLRP3 主要表达于巨噬细胞的细胞质中,但激活的 NLRP3 炎性小体通常存在于 M1 巨噬细胞。当受体 NLRP3 识别病原体相关分子模式或危险相关分子模式,NLRP3 与 ASC 结合激活 caspase-1 的活化,促进 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的成熟和分泌。LATZ 等^[21] 阐述 NLRP3 炎性小体不仅激活 IL-1 β 的分泌,还促进了其他免疫细胞的募集。依赖于 NLRP3 的 IL-1 β 的分泌将诱导巨噬细胞极化为致炎表型(M1),并放大 Th1 和 Th17 应答,从而构成连接先天性和获得性免疫应答的正反馈环路。

炎性小体是促炎细胞因子分泌的关键调节因子,NLRP3 炎性小体在多种疾病过程中发挥了关键作用,包括 2 型糖尿病、阿尔兹海默症和动脉粥样硬化症等。NLRP3 炎性小体作为炎症反应的核心,逐渐成为各种炎症性疾病治疗的新靶点。巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体活化将产生大量 IL-1 β 促进 RANKL 诱导破骨细胞分化,IL-1 β 参与多种炎症相关代谢性疾病、增龄和病理性骨质破坏^[22]。最近几年人们将巨噬细胞内炎性小体的活化与骨重建之间的关系进行了研究。ZANG 等^[23] 在 NLRP3 炎性小体活化与增龄性牙槽骨丢失的研究中发现:NLRP3 炎性小体的抑制可以防止或减少骨量的丢失,其机制可能为巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体的缺乏导致破骨细胞生成减少,减轻了增龄性牙槽骨丢失。在对牙根炎性吸收发生机制的研究中发现,过大的正畸力将促进压力侧牙槽骨及牙周膜内 M1 巨噬细胞极化,激活 NLRP3 炎性小体导致 IL- β 分泌增加,引发牙根的炎性吸收^[24]。对巨噬细胞中 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 机制的研究,为以后靶向治疗及预防骨吸收提供了新的免疫调节方向。

4 T 细胞介导骨愈合

缺乏淋巴细胞的小鼠可能出现骨折愈合延迟或加速愈合两种相反现象^[25],不同亚群的 T 细胞在骨修复中发挥各自的功能,其中 CD8⁺ T 延缓骨折愈合。活化的 T 细胞增强 RANKL、IFN- γ 、TNF- α 和 OPG 的表达,RANKL 通过 RANK-RANKL 信号途径诱导破骨细胞分化,促进骨吸收;IFN- γ 诱导 Runx2 下调并促进 TNF- α 介导的 BMSC 凋亡;TNF- α 可抑制 BMSC 中 NF- κ B 信号,将 IFN- γ 激活的非凋亡 Fas 转化为 caspase-8/3 相关的凋亡信号,导致 BMSC 凋亡^[26]。PACIFICI^[27] 指出缺乏淋巴细胞的小鼠因微环境中较低的促炎细胞因子浓度加速骨再生。在 $\gamma\sigma$ T 细胞受体 TCR 基因敲除小鼠中发现,骨折处产生的炎性细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-6 水平明显降低,II 型胶原蛋白、BSP 和 BMP-2 相关成骨基因表达增加,说明当 T 细胞缺乏时,小鼠机体低炎性反应有利于骨愈合^[28]。

CD4⁺ T 细胞可分化为多种亚型的 T 细胞,根据抗原呈递细胞 (APC) 上主要组织相容性复合体 (MHC) II 类分子呈递给它们的多肽的不同,可以分化为 Th1、Th2 和 Th17 亚群。Th1 细胞的分化受 IL-2、IL-12 和 IFN- γ 的诱导,其主要效应细胞因子是 IFN- γ 和 TNF- α ,Th1 细胞募集巨噬细胞和诱导 B 细胞产生 IgG;Th2 细胞由 IL-4 诱导分化,其主要效应细胞因子为 IL-4、IL-5 和 IL-13。Th2 细胞招募嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞及介导 B 细胞产生 IgE 和 IgG^[29]。Th17 细胞是 T 辅助细胞发育的独特类型,在急性炎症早期,Th17 细胞可在中性粒细胞释放的趋化因子 CCL2 和 CCL20 作用下向骨愈合区域募集,大量募集的 Th17 使机体获得性免疫反应加强,活化的 Th17 细胞表达 IL-17 激活 DC 细胞释放 G-CSF 诱导大量中性粒细胞聚集,造成持续性炎性反应,影响 BMSC 募集及成骨分化,最终导致骨愈合延迟或损伤。DIXIT 等^[30] 使用抗 IL-17 治疗雌性小鼠骨质疏松发现,抗 IL-17 治疗具有抑制破骨细胞活性、促进成骨细胞的增殖和分化、逆转免疫细胞衰老导致的炎性反应的效果,对卵巢切除小鼠骨量减少有保护作用。对骨微环境中炎性因子 IL-17 的靶向治疗可以促进新骨再生、增强成骨标志物的表达、降低损伤部位的氧化应激。

5 小 结

骨愈合是免疫系统和骨组织相互耦联、调控的复杂生物学过程,早期炎性反应是它们之间发生联系的纽带。损伤或感染激活固有免疫反应、大量免疫细胞迁入微环境启动骨愈合级联反应。中性粒细胞作为最早出现的免疫细胞,不仅参与急性炎症的调节,还通过释放 IL-6 和 CCL2 募集巨噬细胞,微环境中募集的巨噬细胞通过表型间的转化实现从血管的新生到成熟、从早期的促炎状态到后期愈合阶段的转变;同

时 M1 型巨噬细胞以分泌细胞因子的形式调控淋巴细胞的活化,诱导更多的趋化因子招募循环系统中性粒细胞的聚集,加重炎性反应影响骨愈合。对骨愈合过程中免疫细胞间协同或拮抗作用的不断深入研究发现有望成为骨免疫学领域中的一个具有巨大发展潜力的研究方向。通过深入认识免疫细胞在骨再生中的生物学意义,可为今后研发具有免疫调节能力的骨替代材料提供了更好的靶向治疗思路,以促进骨形成,实现早期和长期稳定的骨愈合,提高植入材料的成功率及骨再生率。

参考文献

- [1] WU X, STROLL S I, LANTIGUA D, et al. Eggshell particle-reinforced hydrogels for bone tissue engineering: an orthogonal approach[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(7): 2675-2685.
- [2] BALDWIN P, LI D J, AUSTON D A, et al. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery[J]. *J Orthop Trauma*, 2019, 33(4): 203-213.
- [3] DIMITRIOU R, MATALIOTAKIS G I, ANGOULES A G, et al. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review [J]. *Injury*, 2011, 42(Suppl 2): S3-15.
- [4] CHAN J K, GLASS G E, ERSEK A, et al. Low-dose TNF augments fracture healing in normal and osteoporotic bone by up-regulating the innate immune response [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(5): 547-561.
- [5] KOVACH T K, DIGHE A S, LOBO P I, et al. Interactions between MSCs and immune cells: implications for bone healing [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 1-17.
- [6] MOUNTZIARIS P M, SPICER P P, KASPER F K, et al. Harnessing and modulating inflammation in strategies for bone regeneration [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2011, 17(6): 393-402.
- [7] KOLAR P, SCHMIDT-BLEEK K, SCHELL H, et al. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2010, 16(4): 427-434.
- [8] FOURNIER B M, PARKOS C A. The role of neutrophils during intestinal inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(4): 354-366.
- [9] SCAPINI P, CASSATELLA M A. Social networking of human neutrophils within the im-

- immune system[J]. *Blood*, 2014, 124:710-719.
- [10] VON VIETINGHOFF S, LEY K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice[J]. *J Immunol*, 2009, 183(2):865-873.
- [11] CHRISTOFFERSSON G, VÅGESJÖ E, VANDO OREN J, et al. VEGF-A recruits a proangiogenic MMP-9-delivering neutrophil subset that induces angiogenesis in transplanted hypoxic tissue [J]. *Blood*, 2012, 120(23):4653-4662.
- [12] BASTIAN O W, KOENDERMAN L, ALBLAS J, et al. Neutrophils contribute to fracture healing by synthesizing fibronectin + extracellular matrix rapidly after injury [J]. *Clin Immunol*, 2016, 164:78-84.
- [13] KOVTUN A, BERGDOLT S, WIEGNER R, et al. The crucial role of neutrophil granulocytes in bone fracture healing [J]. *Eur Cell Mater*, 2016, 32:152-162.
- [14] BASTIAN O W, MICHIEL C, JACQUELINE A, et al. Neutrophils inhibit synthesis of mineralized extracellular matrix by human bone marrow-derived stromal cells in vitro [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:945.
- [15] CHANG J, LIU F, LEE M, et al. NF- κ B inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by promoting β -catenin degradation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(23):9469-9474.
- [16] HEADLAND S E, NORLING L V. The resolution of inflammation: principles and challenges [J]. *Semin Immunol*, 2015, 27(3):149-160.
- [17] ROSALES C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1):377-396.
- [18] LOI F, CORDOVA L A, PAJARINEN J, et al. Inflammation, fracture and bone repair [J]. *Bone*, 2016:119-130.
- [19] SINDER B P, PETTIT A R, MCCAULEY L K. Macrophages: their emerging roles in bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(12):2140-2149.
- [20] VI L, BAHT G S, WHETSTONE H, et al. Macrophages promote osteoblastic differentiation in-vivo; implications in fracture repair and bone homeostasis [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(6):1090-1102.
- [21] LATZ E, XIAO T S, STUTZ A. Activation and regulation of the inflammasomes [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6):397-411.
- [22] HANEKLAUS M, O'NEILL L A. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation [J]. *Immunol Rev*, 265(1):53-62.
- [23] ZANG Y, SONG J H, OH S H, et al. Targeting NLRP3 inflammasome reduces age-related experimental alveolar bone loss [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(11):1287-1295.
- [24] ZHANG J, LIU X, WAN C, et al. NLRP3 inflammasome mediates M1 macrophage polarization and IL-1 β production in inflammatory root resorption [J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(4):451-460.
- [25] NAM D, MAU E, WANG Y, et al. T-lymphocytes enable osteoblast maturation via IL-17F during the early phase of fracture repair [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e40044.
- [26] LIU H, ZHANG J, LIU C Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells can differentiate and assume corneal keratocyte phenotype [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(5):1114-1124.
- [27] PACIFICI R. The role of IL-17 and TH17 cells in the bone catabolic activity of PTH [J]. *Front Immunol*, 2016, 7:57.
- [28] COLBURN N T, ZAAL K J M, WANG F, et al. A role for γ/δ T cells in a mouse model of fracture healing [J]. 2009, 60(6):1694-1703.
- [29] CHAPLIN D D. Overview of the immune response [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(Suppl 2):S3-23.
- [30] DIXIT M, SINGH K B, PRAKASH R, et al. Functional block of IL-17 cytokine promotes bone healing by augmenting FOXO1 and ATF4 activity in cortical bone defect model [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(7):2207-2220.