

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20252171

· 论 著 ·

结核分枝杆菌诱导单核-巨噬细胞初级纤毛降解促进破骨细胞分化的机制研究

张呈冉^{1,2}, 刘黔飞^{1,2}, 熊南均^{1,2}, 陈俊宝^{1,2}, 高琪乐^{1,2}, 唐明星^{1,2}, 刘少华^{1,2}

[1. 中南大学湘雅医院骨科脊柱外科, 湖南 长沙 410008; 2. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 湖南 长沙 410008]

[摘 要] 目的 探讨结核分枝杆菌感染对单核-巨噬细胞初级纤毛的影响及其促进破骨细胞分化的可能机制。方法 通过提取对照组(Control 组)和脊柱结核组(TB 组)患者骨髓来源单核细胞(BMMCs)进行体外培养, 并与结核分枝杆菌共同培养, 构建感染模型(Rv 组)。利用荧光染色和扫描电镜技术观察纤毛的变化, 并通过建立小鼠脊柱结核模型进行验证。结果 与 Control 组相比, TB 组患者病灶骨组织中初级纤毛标志物表达显著降低; 与结核分枝杆菌共培养后, Rv 组单核-巨噬细胞的初级纤毛比率($48.56\% \pm 7.77\%$ VS $9.58\% \pm 5.59\%$)和长度 [$4.050(3.289, 4.666) \mu\text{m}$ VS $0(0, 0.676) \mu\text{m}$]均显著减少; 脊柱结核小鼠的骨髓腔中破骨细胞浸润明显, 初级纤毛比例和长度显著下降。结论 结核分枝杆菌的胞内感染可诱导单核-巨噬细胞初级纤毛降解, 促进破骨细胞分化, 从而加剧椎体骨质吸收。

[关 键 词] 脊柱结核; 结核分枝杆菌; 初级纤毛; 破骨细胞

[中图分类号] R529.2

Mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis*-induced primary cilia degradation in monocytes-macrophages and promotion of osteoclast differentiation

ZHANG Chengran^{1,2}, LIU Qianfei^{1,2}, XIONG Nanjun^{1,2}, CHEN Junbao^{1,2}, GAO Qile^{1,2}, TANG Mingxing^{1,2}, LIU Shaohua^{1,2} (1. Department of Orthopaedics and Spinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders [Xiangya Hospital], Changsha 410008, China)

[Abstract] Objective To explore the effect of *Mycobacterium tuberculosis* infection on the primary cilia of monocyte-macrophages and its potential mechanisms of promoting osteoclast differentiation. Methods Bone marrow-derived mononuclear cells (BMMCs) isolated from patients in control group and spinal tuberculosis group (TB group) were performed *in vitro* culture, and then cultured with *Mycobacterium tuberculosis*, infection model (Rv group) was constructed. Changes in cilia were observed by fluorescence staining and scanning electron microscopy technique, a mouse spinal TB model was constructed for validating. Results Compared with the control group, the expression of primary cilia markers in the lesion of bone tissue of patients in TB group decreased significantly; After co-culturing with *Mycobacterium tuberculosis*, the ratio ($48.56\% \pm 7.77\%$ vs $9.58\% \pm 5.59\%$) and length ($4.050 [3.289, 4.666] \mu\text{m}$ vs $0 [0, 0.676] \mu\text{m}$) of primary cilia of monocytes-macrophages in the Rv group decreased significantly; The infiltration of osteoclasts in the bone marrow cavity of spinal TB mice was obvious, and the propor-

[收稿日期] 2025-02-27

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82072460,82472469);湖南省自然科学基金资助项目(2023JJ30878);中南大学中央高校基本科研业务费专项资金资助

[作者简介] 张呈冉(1998-),男(汉族),江苏省连云港市人,硕士研究生在读,主要从事脊柱感染相关研究。

[通信作者] 刘少华 E-mail: liushaohua@csu.edu.cn

tion and length of primary cilia decreased significantly. **Conclusion** Intracellular infection of *Mycobacterium tuberculosis* can induce degradation of primary cilia in monocytes-macrophages, promote osteoclast differentiation, and exacerbate vertebral bone resorption.

[Key words] spinal tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; primary cilia; osteoclast

结核病仍然是全球最严重的传染病之一。根据世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》,2022 年全球新增结核病例 750 万例,其中中国占全球病例的 7.1%^[1]。在结核病患者中,约 20% 为肺外结核,其中 15%~35% 为骨关节结核,脊柱结核约占此类病例的 50%^[2-3]。作为最常见的肺外结核类型,脊柱结核主要特征是椎体骨质破坏,易导致椎体塌陷和骨折,进而引起脊髓神经损伤,致残率较高^[4]。

在骨组织中,破骨细胞负责降解骨基质中的矿物质和有机质,由巨噬细胞融合形成,具有特征性的肌动蛋白结构^[5]。正常情况下,成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞诱导的骨吸收共同维持骨代谢平衡。然而,结核分枝杆菌感染会异常激活破骨细胞,增加骨吸收,打破骨代谢平衡,加速椎体骨质破坏,导致椎体塌陷和骨折^[6-8]。Liu^[9] 和乔永杰等^[10] 通过构建兔脊柱结核模型证实了破骨细胞在脊柱结核病变中的过度激活。

初级纤毛是细胞表面的环状细胞器,Sutton 等^[11] 发现单核-巨噬细胞存在初级纤毛,并指出其降解可能是破骨细胞分化的必要步骤。越来越多的证据表明,初级纤毛可能成为治疗骨相关疾病的新靶点,深入研究其在骨吸收过程中的作用至关重要。然而,结核分枝杆菌是否通过影响初级纤毛调控破骨细胞分化尚需进一步研究。本研究旨在探讨结核分枝杆菌被单核-巨噬细胞吞噬后,是否通过诱导初级纤毛降解促进破骨细胞分化,从而增加骨吸收。以期该研究能为脊柱结核患者的骨质破坏治疗提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 单核-巨噬细胞培养及感染模型构建 从对照组(包括腰椎管狭窄、腰椎骨折或滑脱的患者,Control 组)和脊柱结核组(TB 组)患者的椎体髓腔中提取 10 mL 骨髓(已获患者及其家属同意,并经过中南大学湘雅医院医学伦理委员会的批准,伦理编号:2024030512)。将骨髓注入含有淋巴细胞分

离液的 15 mL 离心管中,2 000 r/min,离心 15 min,吸取中间层云雾状液体转移至新的离心管中,1 500 r/min,离心 10 min,去除上清液,加入红细胞裂解液,1 000 r/min,离心 5 min,获得骨髓细胞并接种于细胞培养瓶中。两天后,将上清液 1 000 r/min,离心 5 min,并转移至新的培养瓶中,加入 25 ng/mL 巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF),在 37℃、5% CO₂ 培养箱中诱导分化 72 h,得到巨噬细胞。

在 MOI 为 1:10 的条件下,使用 GFP-H37Rv 感染骨髓来源的单核-巨噬细胞 4 h(Rv 组)。感染成功后,细胞用 100 μg/mL 庆大霉素处理 2 h 以杀死胞外结核分枝杆菌,采用 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(PBS,下文中未注明 PBS 浓度者均为 0.01 mol/L)清洗两次后,加入新鲜培养基继续在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。

1.2 抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)染色 (1)将巨噬细胞以每孔 2×10^3 细胞接种于 96 孔板中,待细胞完全贴壁后,按照 1.1 单核-巨噬细胞感染步骤与 GFP-H37Rv 共培养。(2)加入含有核因子-κB 受体激活因子配体(RANKL)(50 ng/mL)和 M-CSF(25 ng/mL)的新鲜培养基,诱导培养 7 d。诱导结束后,采用 PBS 冲洗细胞,并根据制造商的说明书使用 TRAP 染色试剂盒(G1492)对细胞进行染色。(3)使用显微镜测量每孔 5 个视野内的破骨细胞数量,具有 3 个以上核的 TRAP 阳性细胞被鉴定为成熟的破骨细胞。

1.3 肌动蛋白(FAK)染色 (1)巨噬细胞经过破骨分化诱导 7 d 后,使用 PBS 冲洗,并在 37℃ 下使用 4% 多聚甲醛固定 10 min。(2)使用 PBS 洗涤两次,采用 0.5% TritonX-100 孵育 5 min。(3)加入 200 nmol TRITC-conjugated phalloidin (40734ES75, Yeasen), 37℃ 下避光孵育 1 h。(4)使用 PBS 洗涤后,室温下用 DAPI 对细胞核染色 5 min,采用荧光显微镜观察 F-actin 环。

1.4 扫描电子显微镜(SEM)检测 (1)样本使用 2.5% 戊二醛固定液在 4℃ 下固定过夜。(2)使用 0.1 mol/L PBS (pH 7.0)冲洗 3 次,每次 15 min,使

用 1% 透化钨酸铵溶液固定 1~2 h。使用 0.1 mol/L PBS (pH 7.0) 冲洗 3 次。(3) 将样品依次浸泡于不同浓度的乙醇梯度中进行脱水处理, 每种浓度处理 15 min。(4) 使用 100% 乙醇处理两次, 每次 20 min, 进行临界点干燥。处理完成后, 样品进行金属喷涂, 并在 SEM 下观察。

1.5 脊柱结核小鼠模型构建 本研究使用的野生型 C57BL/6 小鼠购自湖南博瑞鑫生物技术有限公司, 并在无特定病原体 (SPF) 实验室中饲养。所有小鼠通过腹腔注射 0.1 mL 弗氏完全佐剂进行致敏, 两周后开始建模。MTB GFP-H37Rv 标准株在罗氏培养基中培养和扩增 4 周, 菌落生长良好后, 将其加入 0.9% 灭菌生理盐水中研磨, 制成浓度为 10^8 CFU/mL 的细菌悬液。悬液分装至 1 mL 医用注射器中, 冰上保持并在使用前充分摇匀。对照组使用 0.9% 生理盐水。注射前, 细菌悬液或生理盐水与 Matrix 基质胶 (上海宾智生物科技有限公司) 按 3:1 体积比混合, 摇匀后立即注射到每只小鼠的椎体内。试验小鼠经异氟醚吸入麻醉后, 在尾椎的椎体内注射 0.1 mL 细菌悬液胶 (Rv 组, $n=5$) 或生理盐水胶 (Sham 组, $n=5$)。注射完成后, 保持针头在位置上 30 s, 待凝胶固化后再拔出针头。上述试验在上海晶诺生物技术有限公司的生物安全实验室内进行。

1.6 Micro CT 检测 在造模四周后, 利用 micro CT 扫描仪 (SCANCO MicroCT vivaCT40) 对鼠尾进行扫描, 并通过 CTvox 软件进行三维重建。使用 CTan 软件比较病变椎体和相邻椎体的骨微结构, 选择骨组织体积比 (bone volume/tissue volume, BV/TV) 作为评估指标。

1.7 石蜡切片及 HE、TRAP 染色 (1) 从人和小鼠骨组织中采集标本后, 使用福尔马林固定 24 h。(2) 使用 10% 乙二胺四乙酸 (EDTA) 溶液脱钙 3 周, 进行组织脱水和石蜡包埋。(3) 将石蜡组织连续切片, 每片厚度为 3 μ m, 脱蜡并水化后, 根据生产商的说明书进行 HE 染色和 TRAP 染色。

1.8 免疫荧光染色 (1) 对石蜡切片进行脱蜡和再水化以及抗原修复。(2) 将切片置于 3% 过氧化氢溶液中, 在室温下避光孵育 25 min, 以封闭内源性过氧化物酶活性。(3) 使用 3% BSA 封闭液封闭切片 30 min, 并在 4℃ 下过夜孵育一抗。次日, 切片使用 PBS 洗涤 3 次, 然后在室温下避光孵育 50 min,

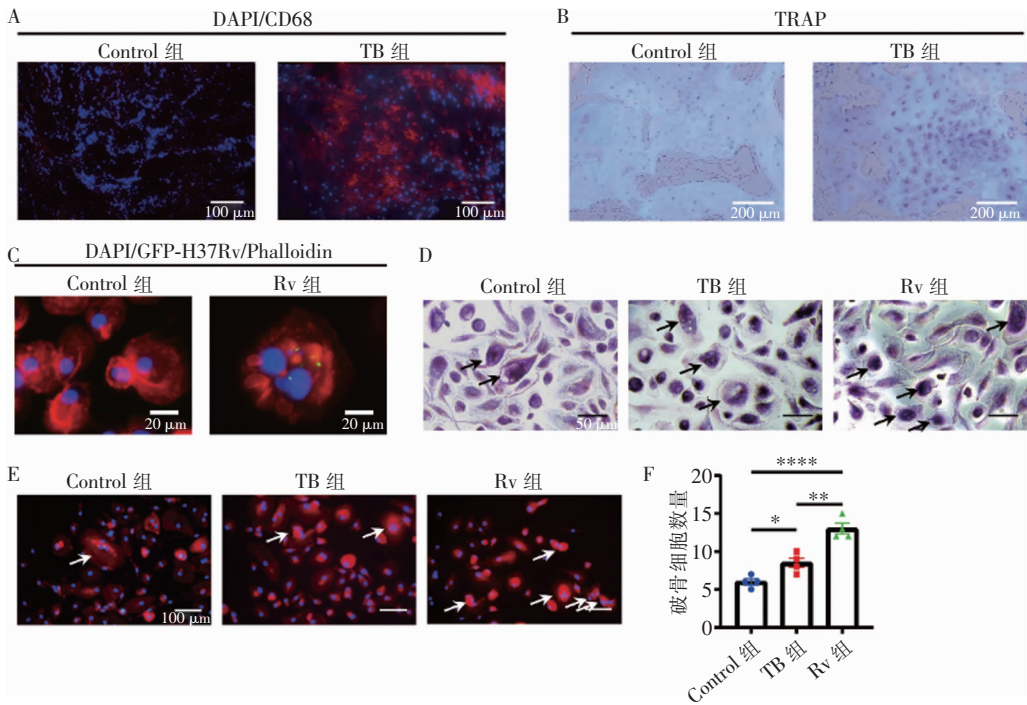
加入相应的荧光二抗。孵育完成后, 切片再次使用 PBS 洗涤 3 次, 并用 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚染色 (DAPI) 染色细胞核。(4) 使用自发荧光猝灭封闭剂封闭切片, 采集图像并进行分析。

1.9 统计分析 应用 GraphPad (GraphPad Software, USA) 软件进行数据分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 t 检验和 Bonferroni 事后校正后的双向方差分析。 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 结核分枝杆菌对破骨细胞生成的影响 对脊柱结核患者病灶组织进行免疫荧光检测后发现, 巨噬细胞标记物 CD68 表达显著增加 (见图 1A); TRAP 染色结果显示, 骨组织中破骨细胞数量明显增多 (见图 1B)。为研究结核分枝杆菌感染对体外破骨细胞生成的影响, 从 Control 组和 TB 组患者中提取骨髓来源的单核细胞 (BMMCs), 并用 M-CSF 诱导 72 h; 同时, 按照前述方案用 GFP-H37Rv 感染细胞 (Rv 组) (见图 1C)。破骨分化诱导 7 d 后, TRAP 染色结果显示, 结核分枝杆菌感染后 TRAP 阳性多核破骨细胞显著增加 (见图 1D、F)。随后通过 FAK 染色探讨结核分枝杆菌感染对破骨细胞融合的影响, 结果显示, 结核分枝杆菌感染后肌动蛋白环的大小和数量显著增加 (见图 1E)。

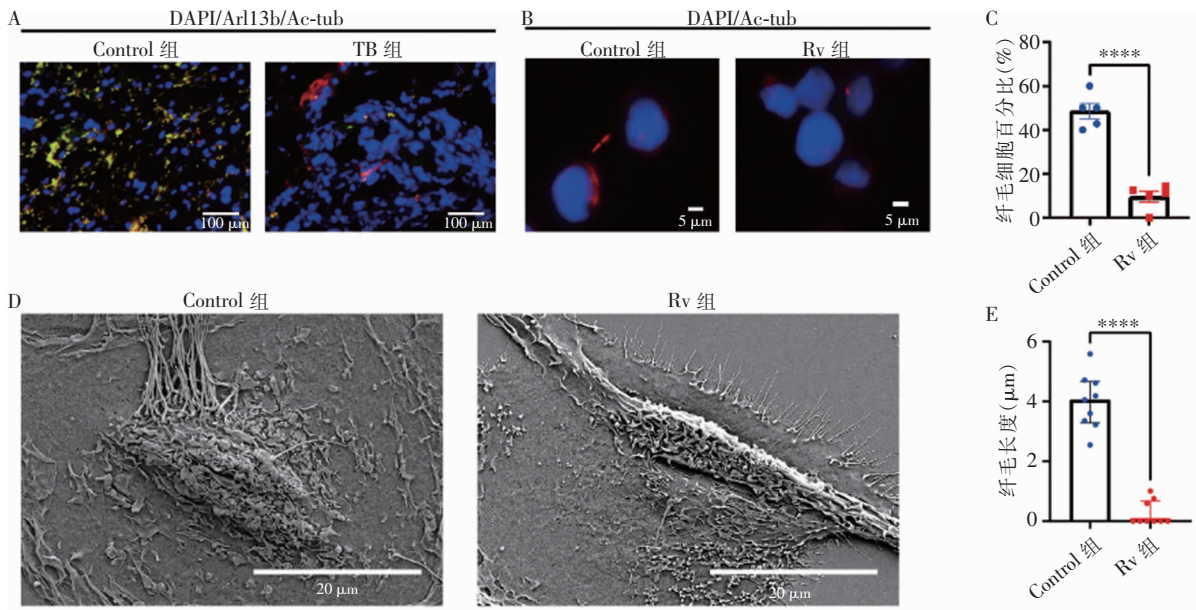
2.2 结核分枝杆菌对 BMMCs 初级纤毛诱导作用 免疫荧光染色结果显示, 与 Control 组患者骨组织相比, TB 组患者病灶组织中的初级纤毛标志物 acetylated α -tubulin 和 Arl13b 表达显著降低 (见图 2A), 巨噬细胞上存在初级纤毛 (见图 2B)。在用 RANKL 和 M-CSF 培养 BMMCs 后, 使用初级纤毛标志物 acetylated α -tubulin 对与结核菌共培养前后的巨噬细胞进行免疫荧光成像。结果显示, 巨噬细胞的初级纤毛比率约为 48.56% (见图 2B、C)。然而, 与结核分枝杆菌共培养后 (Rv 组), 初级纤毛比率降至 9.58%, 主要存在于未成熟的破骨细胞群体中 (<3 个核的融合巨噬细胞)。通过扫描电镜观察共培养前后初级纤毛的变化, 结果显示, 巨噬细胞初级纤毛长度明显缩短, 从 4.050 (3.289, 4.666) μ m 缩短至 0 (0, 0.676) μ m (见图 2D、E)。



注:A为TB组和Control组患者骨组织巨噬细胞标记物CD68免疫荧光染色;B为TB组和Control组患者骨组织TRAP染色;C为GFP-H37Rv感染人BMMCs的代表性图像;D为破骨诱导后各组细胞TRAP染色;E为破骨诱导后各组细胞FAK染色;F为各组破骨细胞数量定量分析;*表示 $P<0.05$;**表示 $P<0.01$;****表示 $P<0.0001$ 。

图1 结核分枝杆菌对破骨细胞生成的影响

Figure 1 Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on osteoclastogenesis



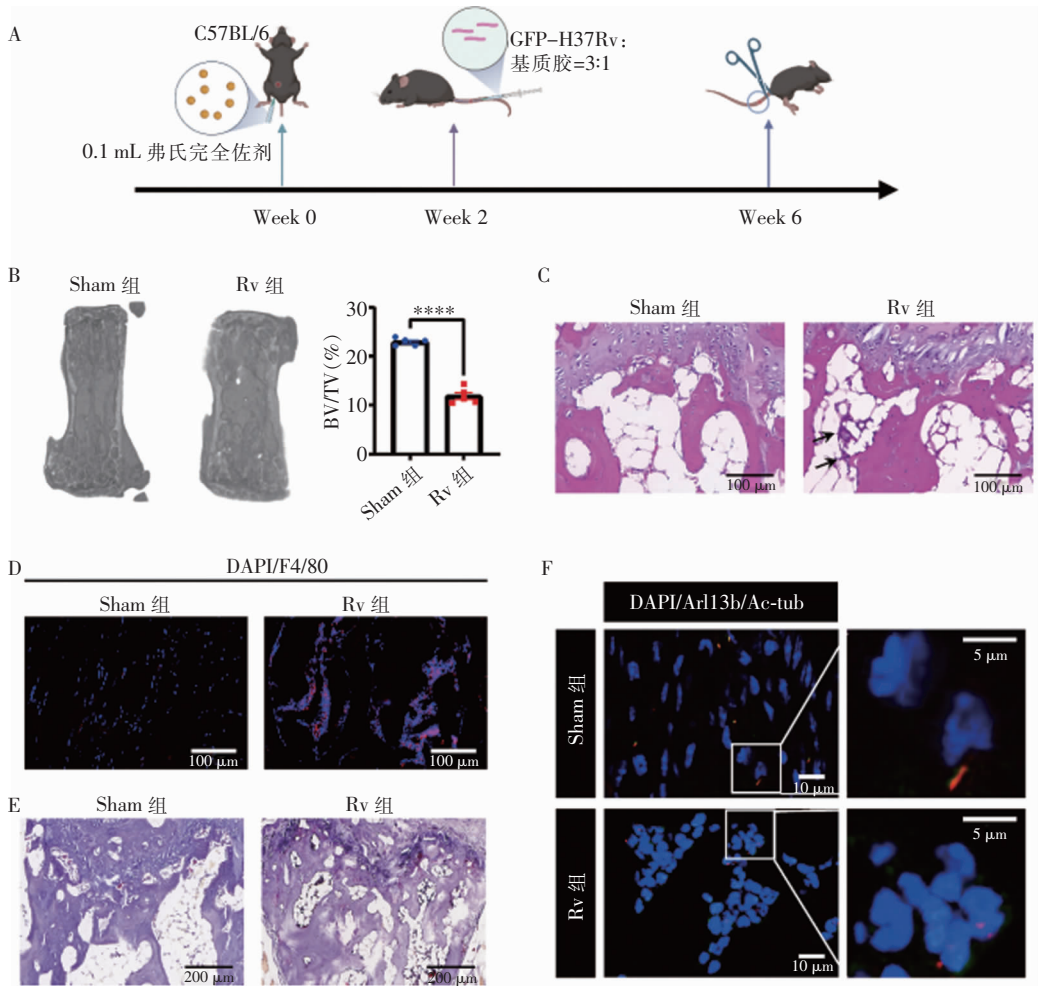
注:A为TB组和Control组患者骨组织Arl13b(绿色)和乙酰- α -微管蛋白(红色)免疫荧光染色;B为两组细胞乙酰- α -微管蛋白免疫荧光染色的代表性纤毛图像;C为初级纤毛比例的定量分析结果;D为两组细胞初级纤毛的代表性SEM图像;E为初级纤毛长度的定量分析结果;****表示 $P<0.0001$ 。

图2 结核分枝杆菌对BMMCs初级纤毛的诱导作用

Figure 2 Induction effect of *Mycobacterium tuberculosis* on primary cilia in BMMCs

2.3 脊柱结核小鼠模型中,初级纤毛表达及破骨细胞生成情况 为验证体外试验结果,根据图 3A 所示步骤构建了小鼠脊柱结核模型。Micro-CT 结果显示,与野生型小鼠(Sham 组)相比,脊柱结核小鼠(Rv 组)骨质破坏明显,骨体积分数(BV/TV)显著降低(见图 3B),与预期一致。HE 染色显示,脊柱结核小鼠骨髓腔内有明显炎症细胞聚集(见图 3C)。

此外,骨组织免疫荧光染色显示,病变组织中巨噬细胞标志物 F4/80 表达显著增加(见图 3D),TRAP 染色显示骨组织中破骨细胞大量生成(见图 3E),这与结核病患者中的现象一致。初级纤毛的 acetylated α -tubulin 和 Arl13b 免疫荧光染色显示,TB 小鼠骨组织中纤毛数量和长度明显减少(见图 3F)。



注:A 为脊柱结核小鼠模型的试验设计;B 为术后 4 周两组小鼠骨组织 Micro CT 分析($n=5$);C 为两组小鼠骨组织 HE 染色;D 为小鼠巨噬细胞标志物 F4/80 的免疫荧光染色;E 为两组小鼠骨组织 TRAP 染色;F 为小鼠骨组织中 Arl13b(绿色)和乙酰化 α -微管蛋白(红色)的免疫荧光染色;***** 表示 $P<0.0001$ 。

图 3 脊柱结核小鼠模型中初级纤毛表达及破骨细胞生成情况

Figure 3 Primary cili expression and osteoclastogenesis in mouse spinal tuberculosis model

3 讨论

骨组织是一个动态平衡的系统,成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收共同维持骨稳态。然而,骨稳态失衡会导致病理性炎症性骨疾病的出现。临床研究^[12-14]表明,与健康人群相比,结核病患者通常

表现出明显的骨质破坏、骨量减少以及骨折易感性增加。Yue 等^[15]在构建的兔脊柱结核动物模型中也观察到类似现象。这可能与结核分枝杆菌感染引发的破骨细胞异常激活有关,导致骨重塑失衡和骨吸收增加。本研究收集了脊柱结核患者(TB 组)和对照组患者(Control 组)的椎体组织进行切片染色,结果显示,脊柱结核患者病灶组织中巨噬细胞显著

聚集,且破骨细胞数量异常增加。从两组患者骨髓中提取 BMMCs,并建立结核分枝杆菌共培养模型(Rv 组)。试验结果表明,结核分枝杆菌能够在巨噬细胞内存活,并诱导其向破骨细胞分化,与 Deng 等^[16]研究结论一致。与之不同的是,本研究使用结核分枝杆菌的标准参考株 H37Rv 以及人骨髓来源的单核-巨噬细胞作为研究对象,相较于 BCG(牛型卡介苗)和鼠源性的巨噬细胞,能够引发与人类结核病更为相似的病理变化,是研究结核分枝杆菌致病机制的理想模型。初级纤毛是由九对微管组成的环状表面感觉细胞器,能以细胞周期依赖的方式从中心体组装和拆卸,广泛存在于人体几乎所有类型的细胞中^[17-18]。近年来,越来越多的证据表明,初级纤毛在调节骨组织稳态中起着至关重要的作用,其缩短或缺失会导致骨骼相关疾病和骨量减少^[19-20]。研究^[11]发现,单核-巨噬细胞中也存在初级纤毛,并在向破骨细胞分化过程中发挥重要作用。本研究通过荧光染色分析脊柱结核患者的病灶组织,发现病灶骨组织中的初级纤毛标志物 acetylated α -tubulin 和 Arl13b 表达显著降低。此外,对两组巨噬细胞进行荧光染色显示,TB 组患者细胞的初级纤毛比率从 $48.56\% \pm 7.77\%$ 降至 $9.58\% \pm 5.59\%$ 。为验证这一结果,本研究使用 SEM 观察两组细胞的初级纤毛变化。结果显示,TB 组巨噬细胞的初级纤毛不仅比率下降,长度也明显缩短,从 $4.050(3.289, 4.666) \mu\text{m}$ 缩短至 $0(0,0.676) \mu\text{m}$ 。

为进一步验证体外试验结果,本研究根据现有方案并进行了改进,成功构建了小鼠脊柱结核模型(Rv 组)^[21],成模率达 83%。这可能与试验者的熟练程度及影像学指导有关。通过组织切片染色,发现脊柱结核小鼠的骨髓腔内有大量炎症细胞聚集,并伴有破骨细胞浸润,这与脊柱结核患者的骨组织病理特征相符。进一步研究探讨了结核分枝杆菌对骨组织中初级纤毛的影响。结果显示,病灶组织中初级纤毛的比例和长度显著降低,这一现象与在脊柱结核患者骨组织中观察的结果一致,为本研究结论提供了有力支持。

然而,本研究也存在一些局限性。首先,结核分枝杆菌通过何种具体机制诱导初级纤毛降解尚不完全明确。现有研究表明,这一过程可能与肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、转化生长因子(TGF)- β 等炎症信号通路密切相关^[6, 22],但具体的分子机制仍需进一步探讨。其次,通过药物干预增加巨噬细胞初级纤毛的发生率和长度,能否有效挽

救脊柱结核患者的骨质破坏,目前尚未得到明确答案。这一假设仍需通过大量实验室研究和临床验证来证实。

综上所述,结核分枝杆菌的胞内感染通过诱导巨噬细胞初级纤毛降解,促进其向破骨细胞分化,进而加剧骨吸收,导致骨质破坏。这一机制为理解结核相关骨质破坏的发生发展提供了新视角,并为未来治疗策略提供了潜在靶点。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2023[EB/OL]. (2023-11-07)[2024-06-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
- [2] Khanna K, Sabharwal S. Spinal tuberculosis: a comprehensive review for the modern spine surgeon[J]. Spine J, 2019, 19(11): 1858-1870.
- [3] Tang L, Fu CG, Zhou ZY, et al. Clinical features and outcomes of spinal tuberculosis in central China[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 6641-6650.
- [4] Wouda EMN, Stienstra Y, van der Werf TS, et al. Neurological and functional recovery in tuberculosis patients with spinal cord injury in The Netherlands [J]. NeuroRehabilitation, 2017, 40(3): 439-445.
- [5] Veis DJ, O'Brien CA. Osteoclasts, master sculptors of bone [J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 257-281.
- [6] 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.
- [7] Ning X, Yang DM, Ye C, et al. The induction mechanism of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 on osteoclasts in bone tuberculosis[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2013, 30(9): 1997.
- [8] Li J, Chen X, Lu LY, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2020, 52: 88-98.
- [9] Teissier T, Temkin V, Pollak RD, et al. Crosstalk between senescent bone cells and the bone tissue microenvironment influences bone fragility during chronological age and in diabetes [J]. Front Physiol, 2022, 13: 812157.
- [10] Liu XC, Jia WX, 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.
- [11] 乔永杰, 李松凯, 甄平, 等. 不同浓度结核菌建立兔脊柱结核模型的对比研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(5): 459-465.
- [12] Qiao YJ, Li SK, Zhen P, et al. A comparative study of different

concentrations of *Mycobacterium tuberculosis* for establishing spinal tuberculosis model in rabbits[J]. Orthopedic Journal of China, 2017, 25(5): 459 – 465.

[11] Sutton MM, Duffy MP, Verbruggen SW, et al. Osteoclastogenesis requires primary cilia disassembly and can be inhibited by promoting primary cilia formation pharmacologically[J]. Cells Tissues Organs, 2024, 213(3): 235 – 244.

[12] Park SH, Yoon SR, Nam JY, et al. Impact of tuberculosis on the incidence of osteoporosis and osteoporotic fractures: a nationwide population-based cohort study[J]. Public Health, 2023, 216: 13 – 20.

[13] Chen YY, Feng JY, Ting WY, et al. Increased risk of incident osteoporosis and osteoporotic fracture in tuberculosis patients: a population-based study in a tuberculosis-endemic area[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(5): 1711 – 1721.

[14] Choi CJ, Choi WS, Kim CM, et al. Risk of sarcopenia and osteoporosis in male tuberculosis survivors: Korea national health and nutrition examination survey[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13127.

[15] Yue XF, Zhu X, Wu LY, et al. A comparative study of a rabbit spinal tuberculosis model constructed by local direct infection via the posterior lateral approach[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 12853.

[16] Deng JZ, Yang YS, He JY, et al. Vitamin D receptor activated by vitamin D administration alleviates *Mycobacterium tuberculosis*-induced bone destruction by inhibiting NFκB-mediated aberrant osteoclastogenesis[J]. FASEB J, 2021, 35(6): e21543.

[17] Moruzzi N, Valladolid-Acebes I, Kannabiran SA, et al. Mitochondrial impairment and intracellular reactive oxygen species alter primary cilia morphology[J]. Life Sci Alliance, 2022, 5(12): e202201505.

[18] Petsouki E, Gerakopoulos V, Szeto N, et al. FBW7 couples structural integrity with functional output of primary cilia[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1066.

[19] Xiao ZS, Quarles LD. Role of the polycytin-primary cilia complex in bone development and mechanosensing[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192(1): 410 – 421.

[20] Nguyen AM, Jacobs CR. Emerging role of primary cilia as mechanosensors in osteocytes[J]. Bone, 2013, 54(2): 196 – 204.

[21] 高琪乐, 张宏其, 郭超峰, 等. 小鼠脊柱结核模型的构建及椎体骨密度改变的初步研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(2): 155 – 158.

Gao QL, Zhang HQ, Guo CF, et al. Bone density changes of trabecular bone in spinal tuberculosis murine model[J]. Orthopedic Journal of China, 2018, 26(2): 155 – 158.

[22] Jann J, Gascon S, Roux S, et al. Influence of the TGF-β superfamily on osteoclasts/osteoblasts balance in physiological and pathological bone conditions[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7597.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:张呈冉,刘黔飞,熊南均,等. 结核分枝杆菌诱导单核-巨噬细胞初级纤毛降解促进破骨细胞分化的机制研究[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(9): 1208 – 1214. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20252171.

Cite this article as: ZHANG Chengran, LIU Qianfei, XIONG Nanjun, et al. Mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis*-induced primary cilia degradation in monocytes-macrophages and promotion of osteoclast differentiation[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(9): 1208 – 1214. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20252171.