

·骨质疏松·

血清IL-2、IL-17和骨密度关系及其对骨质疏松症的预测价值

王娟¹ 高俊² 周伊兰¹ 李小红¹ 史兵伟¹ 潘美珍¹

【摘要】 目的 检测骨质疏松症患者体内淋巴细胞亚群相应细胞因子的表达并进一步探讨其与疾病的相关性,探讨白介素-2(IL-2)和白介素-17(IL-17)对于骨质疏松疾病诊断的预测价值。**方法** 收集40例骨质疏松症[男13例,女27例,年龄(75.58±1.90)岁]和35例[男10例,女25例,年龄(71.67±1.99)岁]年龄相仿的健康人血清样本,使用流式细胞术、化学发光法分别检测其淋巴细胞亚群相应细胞因子水平、I型胶原羧基端前肽(PINP)及β-胶原降解产物(β-CTX)水平;使用双能X线骨密度仪检测受试者骨密度;使用受试者工作曲线评价IL-17和IL-2的预测效能。**结果** 较健康对照组[(386.9±39.81)pg/ml]相比,骨质疏松症患者体内β-CTX表达上调[(563.7±57.25)pg/ml],差异具有统计学意义($P<0.05$);PINP表达具有上调趋势,差异无统计学意义;此外IL-2、IL-10、IL-17呈现明显高表达($P<0.05$);进一步分析发现IL-2和IL-17的表达与骨密度具有明显的相关性($r=-0.272$, $r=-0.380$, $P<0.05$),ROC曲线进一步计算出IL-17和IL-2曲线下面积分别为0.874和0.625。**结论** 骨质疏松患者IL-17和IL-2表达水平明显上调,且IL-17可作为骨质疏松症诊断的预测指标。

【关键词】 骨质疏松; 淋巴细胞; IL-17; ROC

Relationship between serum IL-2, IL-17 and bone mineral density and their predictive value for osteoporosis Wang Juan¹, Gao Jun², Zhou Yilan¹, Li Xiaohong¹, Shi Bingwei¹, Pan Meizhen¹. ¹Department of Laboratory Medicine, ²Department of Chinese Traditional Orthopedics, Changzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Pan Meizhen, Email: 348979655@qq.com

【Abstract】 Objective To detect the expression of cytokines corresponding to lymphocyte subpopulations in patients with osteoporosis and further investigate their correlation with osteoporosis, and to explore the predictive value of interleukin-17 (IL-17) and interleukin-2 (IL-2) of osteoporosis. **Methods** Serum samples were collected from 40 cases (13 males and 27 females, 75.58±1.90 years) of osteoporosis and 35 healthy subjects (10 males and 25 females, 71.67±1.99 years) of similar age, and their lymphocyte subpopulation corresponding cytokine levels, type I collagen carboxy-terminal prepeptide (PINP) and β-collagen degradation product (β-CTX) levels were measured using flow cytometry and chemiluminescence, respectively; BMD of the patients was measured using dual-energy X-ray bone densitometry; the working curves of the subjects were used to evaluate the predictive efficacy of IL-17 and IL-2 predictive efficacy by subject work curves. **Results** Compared to healthy controls (386.9±39.81 pg/ml), β-CTX expression was up-regulated in osteoporosis patients (563.7±57.25 pg/ml) with statistically significant differences ($P<0.05$), and PINP expression had a tendency to be up-regulated without statistically significant differences; in addition, IL-2, IL-10 and IL-17 showed significantly high expression ($P<0.05$), while only the expression of IL-2 and IL-17 correlated with BMD ($r=-0.272$, $r=-0.380$, $P<0.05$); further the ROC curve calculated that the area under the curve of IL-17 and IL-2 were 0.874 and 0.625, respectively. **Conclusions** IL-17 and IL-2 expression levels were significantly up-regulated in osteoporotic patients, and IL-17 can be used as a predictor for the diagnosis of osteoporosis.

【Key words】 osteoporosis; lymphocyte; IL-2; IL-17

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2023.05.007

基金项目:常州市科技局科技计划(应用基础项目)CJ20210162;江苏省科技计划项目(社会发展)BE2019653

作者单位:213003 南京中医药大学常州附属医院检验科¹, 中医正骨科²

通信作者:潘美珍, Email: 348979655@qq.com

截至2021年底,中国老年人口数量已经达到1.94亿,老龄化水平达到14.8%^[1]。据中国老年学和老年医学会骨质疏松分会发布的“中国老年骨质疏松症诊疗指南中指出,中国60岁以上老年人群骨质疏松症的患病率为36%^[2]。骨质疏松症的诊断与治疗是解决我国老年人群健康问题刻不容缓的环节。骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以系统性的骨质损害和骨量减少,并伴有高风险的骨折为主要特点的疾病^[3-5]。大量文献表明,OP的发生与很多因素相关,包括基因和环境因素,而这些因素都是通过干预破骨细胞和成骨细胞的分化、发育及其活性从而进一步参与骨质疏松症的发生。在传统医学上,OP被认为是内分泌性疾病,但近年来,有大量的学者认为骨质疏松的发病不仅涉及到内分泌系统,还与体内慢性炎症状态密切相关^[6]。

作为免疫炎症反应核心分子的淋巴细胞,在调节骨关节新陈代谢中发挥着重要作用^[7],与此同时,骨细胞产生的细胞因子能进一步促进淋巴细胞的分化从而进一步调节骨细胞的新陈代谢^[8]。本研究将对骨质疏松组与健康对照组的Th1/Th2/Th17型细胞因子进行研究,并进一步分析这些细胞因子与骨质疏松疾病特征性改变相关指标(I型胶原羧基端前肽、骨密度)之间的相关性,从而进一步判断各因子在骨质疏松疾病中的诊断效能。

材料与方法

一、研究对象

收集2020年12月至2021年11月份于我院骨伤科住院,被诊断为骨质疏松症的患者40例,其中男性13例(32.5%),女性27例(67.5%),平均年龄(75.58±1.90)岁,均符合骨质疏松症诊断标准^[9]。同时,收集相同年龄段的来我院进行健康体检的正常人作为对照组,其中男性10例(28.57%),女性25例(71.43%),平均年龄(71.67±1.99)岁。

二、纳入与排除标准

纳入标准:严格根据中国人骨质疏松症的诊断标准专家共识(第三稿,2014版)纳入骨质疏松患者组。排除标准:将可能引起继发性骨质疏松症的疾病:如严重甲状腺及甲状旁腺疾病、库欣综合征、严重感染、肿瘤、长期服用激素类药物等排除在外。健康对照组入选标准及排除标准:相对应年龄组的来院进行健康体检,可排除自身免疫性疾病、骨质疏

松、肿瘤且无明显的器质性病变的人群。本实验严格按照南京中医药大学常州附属医院伦理委员会规定和批准进行(批件号:2019-LL-11(L))。

三、Th1/Th2/Th17型细胞因子检测

使用流式细胞术检测两个组别中Th1/Th2/Th17型细胞因子水平,首先稀释冻干粉复溶,用梯度法进行稀释;其次在50 μL血清/标准品中加入50 μL混匀捕获微球,避光孵育3 h,随后加入同体积抗体,再次避光孵育2 h后离心弃上清,重复一次,随即加入200 μL洗涤液进行重悬后上机检测。

四、化学发光法

按试剂说明书,使用罗氏电化学发光免疫分析仪对两组血清中I型胶原羧基端前肽及β-胶原降解产物进行检测。

五、骨密度检测

使用美国豪洛捷(Hologic Discovery WA)型骨密度仪对受试者腰椎或髌关节进行骨密度检测,得出T值。T≤-2.5为骨质疏松;-2.5~-1为骨量减少;T值≥-1为骨量正常。

六、统计分析

采用Graphpad Prism 5.01(GraphPad公司,美国)进行统计分析。两组之间的统计分析,对于连续变量,行正态性分布后决定检验方法,因符合正态分布,故采用了独立样本t检验。使用ROC曲线分析IL-2和IL-17对骨质疏松症的诊断预测性能,获取曲线下面积,95%置信区间、特异度和灵敏度等指标。变量之间的相关性用Pearson相关系数确定。基线数据比较采用SPSS19.0软件(IBM公司,美国)进行卡方检验,用于比较临床计数资料。 $P<0.05$ 被认为是有统计学意义的。

结 果

一、骨质疏松患者体内PINP、β-CTX表达

如表1显示,OP患者与健康对照组两组在年龄、性别、吸烟史、高血压史、高血糖史上差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,与健康对照组[(65.19±5.52)ng/ml]相比,OP患者体内I型胶原羧基端前肽(procollagen type I N-Terminal propeptide, PINP)(72.73±11.20)ng/ml呈现高表达,但差异无统计学意义($P>0.05$),可能与入组病例数量有关。然而,与健康对照组[(386.9±39.81)pg/ml]相比,β-胶原降解产物(β-collagen degradation product, β-CTX)水

表1 两组患者基线数据比较

组别	例数	性别(男/女,例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史(是/否,例)	高血压史(是/否,例)	高血糖史(是/否,例)
骨质疏松组	40	13/27	75.58±1.90	8/32	13/27	11/29
健康对照组	35	10/25	71.67±1.99	9/26	14/21	8/27
统计量(t 或 χ^2 值)		0.135	1.879	0.348	0.456	0.213
P 值		0.713	0.064	0.555	0.500	0.645

平 $[(563.7 \pm 57.25) \text{pg/ml}]$ 在OP组中表达明显增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$,见图1~2)。

二、骨质疏松患者体内Th2型、Th17型细胞因子高表达

如图3~5显示,与健康对照组相比,骨质疏松患者体内IL-4、IL-6和IFN- γ 的表达没有明显的差异($P > 0.05$)。然而,与健康对照组 $[(0.84 \pm 0.09) \text{pg/ml}]$ 相比,Th1型细胞因子IL-2 $[(1.13 \pm 0.08) \text{pg/ml}]$ 在骨质疏松患者体内呈现明显的高表达($P < 0.05$);此外,骨质疏松患者体内Th2型细胞因子IL-10

$[(2.87 \pm 0.31) \text{pg/ml}]$ 较健康对照组 $[(1.53 \pm 0.36) \text{pg/ml}]$ 表达上调($P < 0.05$)。骨质疏松患者体内Th17型细胞因子IL-17 $[(10.36 \pm 0.90) \text{pg/ml}]$ 表达较健康对照组 $[(1.195 \pm 0.46) \text{pg/ml}]$ 呈现明显上调($P < 0.0001$)(图6~8)。

三、骨质疏松患者Th2型、Th17型细胞因子和 β -CTX的相关性

经过相关性分析发现,IL-2($r = 0.243$)、IL-10($r = 0.091$)、IL-17($r = -0.049$)与 β -CTX的表达呈现负相关趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)(图9~11)。

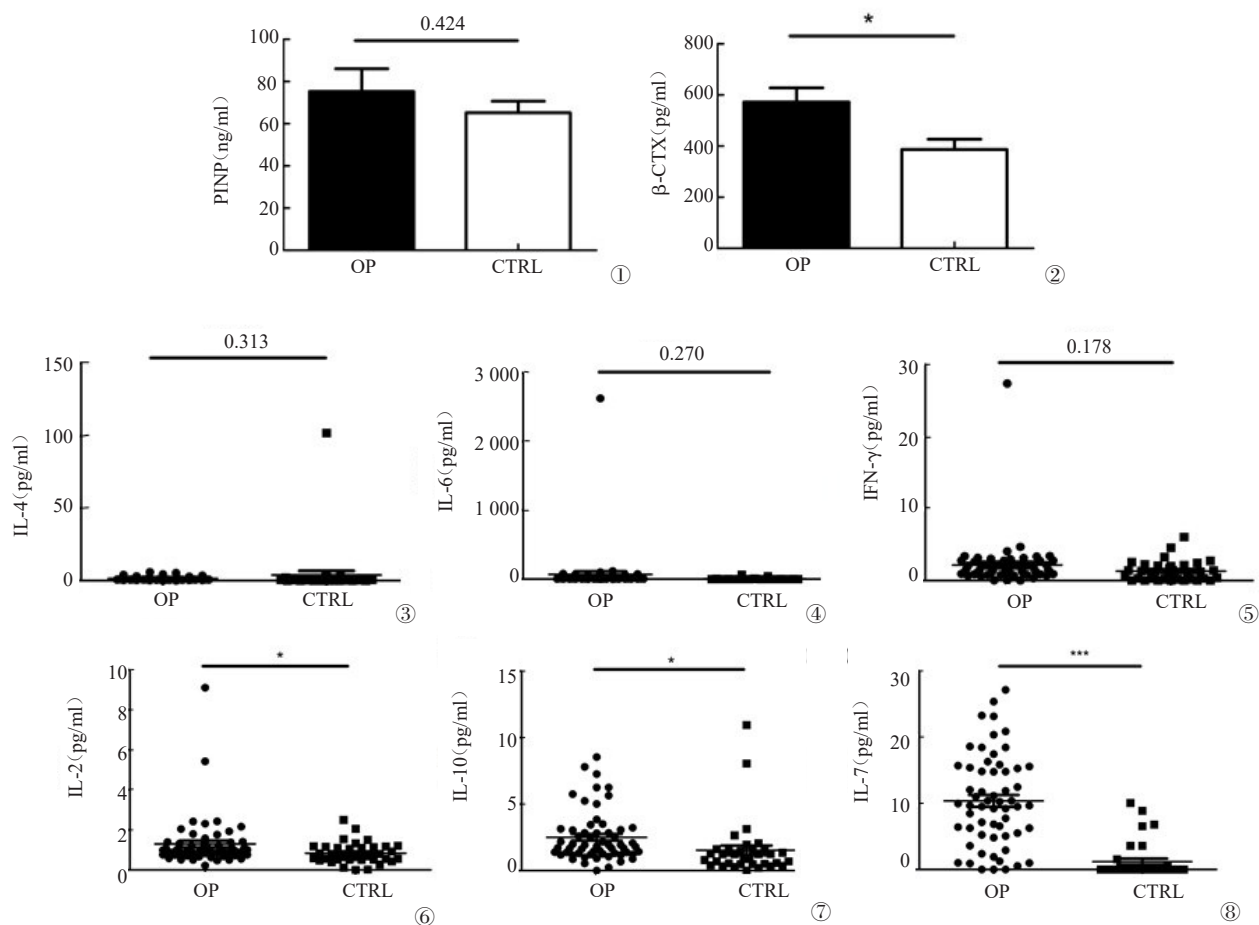


图1~2 骨质疏松患者和健康对照组体内PINP和 β -CTX表达水平。图1 在OP组和CTRL组中PINP的表达水平比较;图2 在OP组和CTRL组中 β -CTX的表达水平比较。图3~5 骨质疏松患者和健康对照组体内IL-4、IL-6、IFN- γ 表达水平。图3 在OP组和CTRL组中IL-4的表达差异;图4 在OP组和CTRL组中IL-6的表达差异;图5 在OP组和CTRL组中IFN- γ 的表达差异。图6~8 骨质疏松患者和健康对照组体内IL-2、IL-10、IL-17表达水平。图6 在OP组和CTRL组中IL-2的表达差异;图7 在OP组和CTRL组中IL-10的表达差异;图8 在OP组和CTRL组中IL-17的表达差异。

四、骨质疏松患者Th2型、Th17型细胞因子和骨密度的相关性

上述结果IL-2、IL-17在骨质疏松患者体内呈现高表达(图6~8),进一步分析两者与骨密度之间的相关性。如图12~14结果显示,IL-2的表达水平与骨密度水平存在明显的相关性($r=-0.272$, $P<0.05$)。与此同时,IL-17的表达水平和骨密度之间存在明显的负相关性($r=-0.380$, $P<0.05$)。然而,IL-10的表达水平与患者体内骨密度测量值具有一定的相关趋势,但是差异无统计学意义($r=-0.278$, $P>0.05$)。

五、IL-2和IL-17在骨质疏松中的预测价值

如图15~16所示,进一步经过ROC曲线分析,IL-2的曲线下面积为0.625, $P=0.064$,然而IL-17的曲线下面积则为0.874, $P<0.0001$ 。因此虽然IL-2和IL-17在骨质疏松患者体内存在高表达,且与骨密度值呈现明显的相关性,而IL-2尚未能作为诊断分子预测骨质疏松的发生。受试者工作曲线下面积达到0.874的IL-17在骨质疏松诊断中存在预测价值。

讨 论

一、骨系统和免疫系统紧密联系

19世纪70年代,骨系统和免疫系统之间的紧密联系已开始研究^[9-10]。有大量文献表明,许多免疫因子都和骨细胞活性和骨密度密切相关^[11]。破骨细胞的形成受巨噬细胞极化、核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, RANKL)信号通路以及T细胞活化影响^[12-15]。CD4⁺T细胞,是辅助性T细胞(Th细胞)的亚群,其按照分泌的效应分子的差异,分为Th1细胞(分泌IL-2、IFN- γ 、TNF- α)、Th2细胞(分泌IL-4、IL-10等)和Th17细胞(分泌IL-17)。Th1细胞通过效应分子IFN- γ 、TNF- α 直接或者间接影响破骨细胞前体分化成多核破骨细胞^[16-18]。IFN- γ 对成骨细胞的影响取决于其他细胞因子:其能和IL-1 β 和TNF- α 协调作用抑制碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的活性,又能在不同细胞因子环境中增强ALP的活性^[19-20]。Th2细胞因子的环境通过甲状腺依赖途径增强成

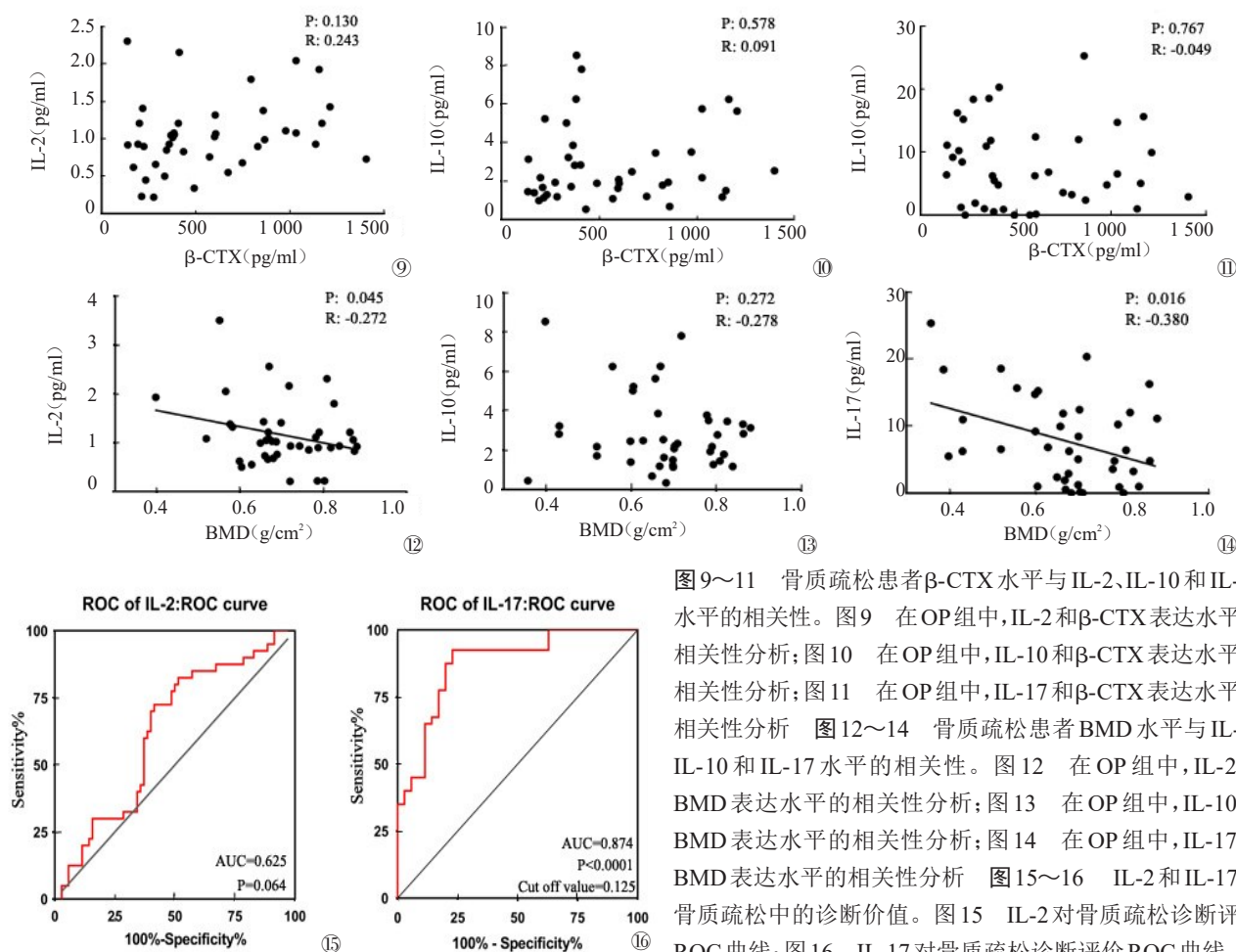


图9~11 骨质疏松患者 β -CTX水平与IL-2、IL-10和IL-17水平的相关性。图9 在OP组中,IL-2和 β -CTX表达水平的相关性分析;图10 在OP组中,IL-10和 β -CTX表达水平的相关性分析;图11 在OP组中,IL-17和 β -CTX表达水平的相关性分析。图12~14 骨质疏松患者BMD水平与IL-2、IL-10和IL-17水平的相关性。图12 在OP组中,IL-2和BMD表达水平的相关性分析;图13 在OP组中,IL-10和BMD表达水平的相关性分析;图14 在OP组中,IL-17和BMD表达水平的相关性分析。图15~16 IL-2和IL-17在骨质疏松中的诊断价值。图15 IL-2对骨质疏松诊断评价ROC曲线;图16 IL-17对骨质疏松诊断评价ROC曲线

骨细胞骨保护蛋白表达,从而助力于成骨细胞发挥成骨活性^[21]。Th17型细胞因子IL-17,则是通过上调破骨细胞前体的RANK受体从而刺激破骨细胞的形成^[22]。T细胞能调节破骨细胞生成、参与口腔内骨重建^[23-24]。CD4⁺T细胞在破骨细胞和成骨细胞分化和增殖中发挥重要作用。在老龄化加剧的现代,鲜少有文献对目前骨质疏松患者血清中各淋巴细胞效应分子及其与骨质疏松疾病各指标进行研究。我们通过在骨质疏松患者体内存在不同亚群Th1/Th2/Th17细胞因子的表达后发现:与正常健康对照组相比,骨质疏松患者体内,IL-2表达明显上调($P<0.05$),尽管其与骨质疏松骨降解产物 β -CTX的表达没有明显相关性,但是其与骨密度存在显著的相关性($P<0.05$);IL-10和IL-17在骨质疏松患者体内存在高表达,且IL-17的表达水平和骨密度值存在明显的负相关($P<0.05$)。除此之外,在骨质疏松患者体内,Th1另一效应分子IFN- γ 尽管在骨质疏松患者体内表达也呈现升高的趋势,但不存在统计学差异,这可能与入组病例数量有关。这些发现提示IL-2和IL-17参与骨质疏松的发生和发展,在疾病的过程中发挥着重要作用。

二、淋巴细胞效应分子IL-2在破骨细胞中的作用

作为Th1细胞型细胞因子,IFN- γ 对于破骨细胞的生成具有双相作用,有研究认为IFN- γ 能够通过抑制RANKL信号通路,抑制破骨细胞的生成。同时也有研究认为IFN- γ 在炎症或者T细胞过表达的环境中通过RANKL依赖的途径参与破骨细胞生成^[25-26]。但往往学者都关注于Th1型明星分子IFN- γ ,然而鲜少关注IL-2。IL-2,属于白介素家族成员,是CD4⁺T细胞和树突状细胞受多种刺激后产生。高剂量的IL-2促进效应性T细胞的增殖,然而低剂量IL-2激活调节性T细胞,暗示IL-2在T细胞的增殖发育中具有复杂的双相作用^[27]。IL-2与TNF- α 的结合对破骨细胞的正向调节有协同作用^[28]。在骨质疏松症大鼠中,IL-2已被证明可以纠正骨吸收^[29]。本研究发现:相比IFN- γ ,IL-2在骨质疏松患者体内表达上调水平更高,与骨密度存在显著的相关性。提示在骨质疏松发生过程中IL-2表达水平的异常或许会早于IFN- γ 。此外通过ROC曲线分析IL-2在骨质疏松中的诊断效能发现,其曲线下面积为0.6246,未能达到0.7。因此虽然其在骨质疏松患者中表达水平有所上调,但尚且不能作为一个良好的诊断指标。

三、IL-17对骨质疏松的预测价值

IL-17是由Th17细胞产生的经典促炎因子,在骨质疏松症、银屑病、类风湿关节炎等多种炎症性疾病中都发挥着重要作用^[30-31]。Th17细胞也经常被认为是破骨细胞性亚群。有文献表明,在低剂量的IFN- γ 基础上,Th17通过分泌高水平的IL-1,IL-6,IL-17和TNF- α 增强破骨细胞的形成^[32-33]。我们的研究也证实相比健康对照组,骨质疏松症患者体内IFN- γ 上调,上调幅度远远没有IL-17上调幅度明显。IL-17的高表达有明显的统计学差异,且和骨密度具有明显的负相关性。因此,本实验结果在临床水平上进一步验证:高水平的IL-17协调低剂量IFN- γ 促进破骨细胞生成,最终导致骨质疏松症的发生和进展。本实验中,通过ROC曲线分析IL-17在骨质疏松中的诊断效能发现,其曲线下面积可达0.8736, P 值小于0.0001,具有良好的敏感性和特异性,具有一定的诊断效能。作为Th17细胞的效应分子,IL-17可作为预测分子的机理可能在于:首先,IL-17可通过直接促进破骨细胞的分化导致骨吸收加强,影响骨质疏松的发生及发展,同时IL-17基因多态性亦会对骨密度产生影响^[34-35]。其次,IL-17可间接通过对其他免疫细胞招募和活化,并分泌相应的炎症因子(如:TNF- α),促进RANKL的分泌从而刺激破骨细胞前体细胞或直接诱导破骨细胞生成^[36]。

综上所述,IL-2和IL-17在骨质疏松症患者体内的高表达可能是骨质疏松症发病机制的机理之一。相较IFN- γ ,骨质疏松患者IL-2表达水平上调幅度更明显;而低幅度上调的IFN- γ 可能是在高表达的IL-17协调作用下,参与骨质疏松症的发生发展。因此在骨质疏松的高发人群中,密切关注各淋巴细胞因子表达,在骨质疏松的早期诊断和预防中具有重要作用。此外,本研究仍有一定的局限性,如:(1)本研究为回顾性研究,纳入观察的病例数有限,本研究下一步需扩大样本量;(2)此外,骨密度受种族、人群中差异较大,而我们的研究局限在本地区,因此本研究下一步需进行多区域、多中心研究;(3)实验仍处于初步研究阶段,实验机理部分待我们进一步探究。

参 考 文 献

- 1 中国老龄事业发展报告(2022年). 中国老龄科学研究中心编写. 北京: 社会科学文献出版社, 2023: 001-004.
- 2 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会, 马远征, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗

- 指南(2018) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.
- 3 Liu GF, Wang ZQ, Liu L, et al. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4469-4481.
- 4 雷礼辉, 李峰, 罗光平, 等. 椎体CT值对原发性骨质疏松症唑来膦酸钠疗效的评价价值 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2022 (05): 285-289.
- 5 许航, 崔宇韬, 任广凯, 等. 骨质疏松症关键基因的筛选及生物信息学分析 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2023, 9(1): 18-22.
- 6 Seifert HA, Benedek G, Nguyen H, et al. Estrogen protects both sexes against EAE by promoting common regulatory cell subtypes Independent of endogenous estrogen [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(5): 1747-1754.
- 7 Boyce BF, Xing LP. Bruton and Tec: new links in osteoimmunology [J]. Cell Metab, 2008, 7(4): 283-285.
- 8 Faienza MF, Ventura A, Marzano F, et al. Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells [J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 575936.
- 9 Clézardin P, Coleman R, Puppo M, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers [J]. Physiol Rev, 2021, 101(3): 797-855.
- 10 Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, et al. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes [J]. Science, 1972, 177(4051): 793-795.
- 11 Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease [J]. Trends Mol Med, 2006, 12: 17-25.
- 12 He D, Kou X, Luo Q, et al. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption [J]. J Dent Res, 2015, 94(1): 129-139.
- 13 Sun Y, Li JB, Xie XP, et al. Macrophage-Osteoclast associations: origin, polarization, and subgroups [J]. Front Immunol, 2021, 12: 778078.
- 14 Yao ZQ, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-Induced osteoclast differentiation [J]. Cells, 2021, 11(1): 132.
- 15 Gao YG, Patil S, Jia JX. The development of molecular biology of osteoporosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8182.
- 16 He D, Kou X, Yang R, et al. M1-like Macrophage Polarization Promotes Orthodontic Tooth Movement [J]. J Dent Res, 2015, 94(9): 1286-1294.
- 17 He DQ, Liu FL, Cui SJ, et al. Mechanical load-induced H2S production by periodontal ligament stem cells activates M1 macrophages to promote bone remodeling and tooth movement via STAT1 [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 112.
- 18 Li CH, Palanisamy K, Li X, et al. Exosomal tumor necrosis factor- α from hepatocellular cancer cells (Huh-7) promote osteoclast differentiation [J]. J Cell Biochem, 2021, 122(11): 1749-1760.
- 19 Hukkanen M, Hughes FJ, Buttery LD, et al. Cytokine-stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by mouse, rat, and human osteoblast-like cells and its functional role in osteoblast metabolic activity [J]. Endocrinology, 1995, 136(12): 5445-5453.
- 20 Stock JL, Coderre JA, DeVito WJ, et al. Effects of human lymphocyte-conditioned medium on MG-63 human osteosarcoma cell function [J]. Cytokine, 1998, 10(8): 603-612.
- 21 Lubberts E, Joosten LA, Chabaud M, et al. IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion [J]. J Clin Invest, 2000, 105(12): 1697-1710.
- 22 Min HK, Kim S, Lee JY, et al. IL-18 binding protein suppresses IL-17-induced osteoclastogenesis and rectifies type 17 helper T cell / regulatory T cell imbalance in rheumatoid arthritis [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 392.
- 23 Yan Y, Liu F, Kou X, et al. T cells are required for orthodontic tooth movement [J]. J Dent Res, 2015, 94(10): 1463-1470.
- 24 Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ [J]. Nature, 2000, 408(6812): 600-605.
- 25 Gao YH, Grassi F, Ryan MR, et al. IFN- γ stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation [J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 122-132.
- 26 Ayon Haro ER, Ukai T, Yokoyama M, et al. Locally administered interferon- γ accelerates lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis Independent of immunohistological RANKL upregulation [J]. J Periodontal Res, 2011, 46(3): 361-373.
- 27 Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(5): 283-294.
- 28 Wiwanitkit V. Effect of interleukin-2 and tumor necrosis factor- α on osteopontin: molecular function and biological process [J]. Pediatr Int, 2008, 50, 213 - 215.
- 29 Schneider GB, Relfson M. Effects of interleukin-2 on bone resorption and natural immunity in osteopetrotic (ia) rats [J]. Lymphokine Cytokine Res, 1994, 13(6): 335-341.
- 30 Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells [J]. N Engl J Med, 2009, 361(9): 888-898.
- 31 Martinez GJ, Nurieva RI, Yang XO, et al. Regulation and function of pro-inflammatory TH17 cells [J]. Ann NY Acad Sci, 2008, 1143: 188-211.
- 32 Komatsu N, Takayanagi H. Autoimmune arthritis: the interface between the immune system and joints [J]. Adv Immunol, 2012, 115: 45-71.
- 33 Waisman A. T helper cell populations: as flexible as the skin? [J]. Eur J Immunol, 2011, 41(9): 2539-2543.
- 34 Tyagi AM, Srivastava K, Mansoori MN, et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44552.
- 35 Oishi Y, Watanabe Y, Shinoda S, et al. The IL6 gene polymorphism -634C>G and IL17F gene polymorphism 7488T>C influence bone mineral density in young and elderly Japanese women [J]. Gene, 2012, 504(1): 75-83.
- 36 Wang Z, Wei Y, Lei L, et al. RANKL expression of primary osteoblasts is enhanced by an IL-17-mediated JAK2/STAT3 pathway through autophagy suppression [J]. Connect Tissue Res, 2021, 62(4): 411-426.

(收稿日期: 2023-05-18)

(本文编辑: 吕红芝)

王娟, 高俊, 周伊兰, 等. 血清IL-2、IL-17和骨密度关系及其对骨质疏松症的预测价值 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2023, 9(5): 295-300.