

IL-17 在绝经后骨质疏松方面的相关研究

张晶 付勤

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)03-0310-04

摘要: 白介素-17(IL-17), CD4⁺ 细胞亚群 Th17 细胞分泌的特征性细胞因子, 在抵抗胞外细菌、真菌感染的宿主防御以及各种自身免疫性疾病发病中起到了重要作用。绝经后骨质疏松现被认为可能是一种炎症过程, 现有研究表明 IL-17 在绝经后骨质疏松的发病机制中具有重要作用。本文综述了近几年 IL-17 在绝经后骨质疏松相关研究中的研究进展, 为后续相关研究提供理论支撑。

关键词: 白介素-17(IL-17); 细胞因子; 骨质疏松; 绝经后

Study of the effect of IL-17 on postmenopausal osteoporosis ZHANG Jing, FU Qin. Department of Spine and Joint Surgery, the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: FU Qin, Email: fuq@sj-hospital.org

Abstract: Interleukin-17 (IL-17), which is the characteristic cytokine secreted by Th17 cells of CD4⁺ cell subset, plays an important role in the process of host defense, such as resisting the extracellular bacterial and fungal infection and a variety of autoimmune diseases. Postmenopausal osteoporosis is now thought to be an inflammatory process. Studies have revealed that IL-17 plays an important role in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. This paper reviews the research progress of the effect of IL-17 on postmenopausal osteoporosis in recent years, in order to provide theoretical support for the follow-up study.

Key words: Interleukin-17 (IL-17); Cytokine; Osteoporosis; Postmenopausal

绝经后骨质疏松被认为可能是一种炎症过程。在这个过程中, 许多促进炎症和 T 细胞衍生的细胞因子对骨量的丢失起到了重要作用。例如白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎细胞因子已经被证明参与了骨质疏松的发病机制。白介素-17 (IL-17) 是 CD4⁺ 细胞亚群 Th17 细胞分泌的特征性细胞因子, 在风湿性关节炎 (RA) 中 IL-17 在 IL-6 的上游序列起作用, 并与 TNF- α 共同作用时增强了炎症的发展和骨转换的过程^[1]。同时, 也已证明 IL-17 是关节炎和其他影响骨量疾病的一个很重要的介导因素^[2]。例如, IL-17 在风湿性关节炎 (RA) 和骨关节炎的患者关节液中的高表达。虽然 IL-17 在 RA 中与骨被侵蚀有关, 但是在牙周感染相关的骨量丢失中 IL-17 却起着保护作用^[3]。由于现在有许多研究结果支持 IL-17 造成骨量丢失, 所以抗 IL-17

的单克隆抗体已被开发为临床应用。一种针对于 RA、克罗恩病及骨关节炎的抗 IL-17 的抗体正在 II 期试验中^[4]。尽管如此, IL-17 在绝经后骨质疏松, 即雌激素缺乏导致的骨质疏松中的作用至今仍不是完全清楚。故本文分别从动物骨量变化、细胞、基因三方面对近几年 IL-17 在雌激素缺乏至骨质疏松方面的相关研究进行阐述。

1 对 IL-17 基因小鼠骨量变化及影响因素的研究

为了确定 IL-17 是否调节雌激素缺乏导致的骨质疏松, 在 Carl J. DeSelm 等人^[5]的实验中, 将小鼠分为 IL-17RA 缺乏的小鼠 (IL-17RA^{KO} 小鼠) 和正常的小鼠 (WT 小鼠) 两组, WT 小鼠和 IL-17RA^{KO} 小鼠均经历卵巢切除术 (OVX) 或假手术。在行 OVX 四周后, 通过 μ CT 或组织形态测定术发现, WT 小鼠骨小梁减少, IL-17RA^{KO} 小鼠却完全被保护起来。通过 Carl J. DeSelm 等人^[5]的实验结果数据提示: IL-17 介导 OVX 诱导的骨量丢失。在这种情况下, Carl J.

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院脊柱关节外科

通讯作者: 付勤, Email: fuq@sj-hospital.org

DeSelm 等人^[5]假设通过降低 IL-17 来阻止实验性的绝经后骨质疏松。为了验证这个假设, Carl J. DeSelm 等人^[5]利用一种抗 IL-17 的单克隆抗体,该抗体的功能是在 WT 小鼠的成骨细胞和破骨细胞前体细胞一起培养的情况下阻止 IL-17 诱导的破骨细胞形成。将该抗体或者是安慰剂注射到假手术或者行 OVX 的 WT 小鼠两周后,行 OVX 的对照小鼠骨小梁显著减少,而那些加入抗 IL-17 的单克隆抗体同时也行 OVX 的小鼠却未发生相应的变化。但 4 周后注射抗 IL-17 的单克隆抗体并也行 OVX 的 WT 小鼠与仅行假手术的 WT 小鼠相比骨量减少。

上述实验中为了确定 IL-17 是否参与了绝经后骨质疏松的发病机理,利用 IL-17RA^{ko} 小鼠。IL-17RA 的完全缺失使 OVX 条件下的小鼠在四周内未见骨质的大量丢失,并且阻止了骨丢失相继发生的胶原降解产物 (CTx) 量的升高。所以, Carl J. DeSelm 等人^[5]得出通过阻断 IL-17 的信号传导的方式延缓了破骨细胞的骨吸收,从而阻止了雌激素诱导的骨质疏松。同时有文献指出通过细胞因子在成骨细胞增殖分化的刺激效应表明:受损的成骨无助于低骨量表型的出现^[6]。也就是说明骨吸收对低骨量表型的出现更起着决定作用。因此, Carl J. DeSelm 等人^[5]的实验不仅说明了 IL-17 参与了绝经后骨质疏松的发病机制,而且说明了抑制细胞因子或其受体均能预防骨量的丢失。但在之前的研究中却意外的发现行卵巢摘除术的 IL-17RA^{ko} 小鼠骨密度下降^[7]。

在之前的研究中, Jaya Goswami 等人^[7]认为 IL-17A 的活性与其它我们了解的细胞因子(例如 IL-6, TNF α , IL-1 β)在骨质疏松模型中促进骨量丢失的作用有关,所以假设在 OVX 的条件下 IL-17A 可能会促进全身的骨量丢失。为了验证这个假设,将 OVX 诱导的骨量丢失在 IL-17RA^{ko} 小鼠中进行评估, Jaya Goswami 等人^[7]认为这样一来 IL-17A 或者 IL-17F 就没有了对应的受体。该实验大致过程为,首先,利用 PIXImusTM DXA(双重 X 线吸收测定法)测量 WT 和 IL-17RA^{ko} 两组小鼠的 BMD 基线值。两组均取 16 周大小的小鼠,因为小鼠骨密度达到峰值的时间为 16 周^[8,9]。WT 和 IL-17RA^{ko} 经测量后 BMD 的基线值表现出高度相似性。随后两组小鼠均分别进行 OVX 手术及假手术后分为四组。在手术后的 2、4、6、8 周进行 DXA 检测。行 OVX 手术的 WT 小鼠自术后第四周开始到实验结束均表现出全身 BMD 与之前测量的 BMD 基线值相比约 5% 的下

降趋势。IL-17RA^{ko} 小鼠与 WT 小鼠相比 BMD 表现出显著的持续性降低,在 6~8 周时骨量丢失达 10%。DXA 测量腰椎也发现, IL-17RA^{ko} 小鼠与行 OVX 术后 4 周开始的 WT 小鼠相比骨密度较低。虽然脊柱 BMD 的测量与全身 BMD 相比更易变化,但是减少骨丢失的趋势却是显著的。因此,与预期相反, IL-17RA 为雌激素缺乏导致骨量丢失的保护性信号。该实验在发现 IL-17RA 的作用与预期相反的同时,还发现无论是否在 OVX 的前提下, IL-17RA^{ko} 小鼠的瘦素水平都有所升高。

基于上述实验结果 Jaya Goswami 等人^[7]指出只有瘦素这个细胞因子与 IL-17RA 的保护作用相关。理由是 IL-17RA^{ko} 小鼠与 WT 小鼠相比较瘦素增高,同时瘦素在骨转换与体重方面起着控制作用^[10],并且发现 IL-17 抑制脂肪生成和瘦素的表达^[7]。因此, IL-17RA 似乎以一种复杂和意外的方式影响骨质疏松时的骨量丢失。Carl J. DeSelm^[5]与 Abdul M. Tyagi^[11]的相关实验结果与之相反。Carl J. DeSelm^[5]和 Abdul M. Tyagi^[11]的实验中也未能解释两个实验出现的 IL-17RA 相关的矛盾现象,但 Carl J. DeSelm^[5]认为可能是因为 DEXA 同 μ CT 在确定骨量方面的差异造成,同时 DEXA 测量骨密度受脂肪分布的影响^[12-15],也受 IL-17 的潜在影响^[7,16,17]。

2 IL-17 和雌激素对破骨细胞的调节作用

Abdul M. Tyagi 等人^[11]认为雌激素缺乏诱导 IL-17 分化生成是骨质疏松的一个新的候选发病机制。在 Abdul M. Tyagi 等人^[11]的研究中已经证明 IL-17 直接刺激破骨细胞的分化并且这个作用在预先使用雌激素(E2)处理后被逆转,而 IL-17 抑制骨基质矿化和破骨细胞形成相关细胞因子的生成,E2 与 IL-17 作用相反。在 OVX 后的小鼠中 Th17 细胞是扩增的,从而导致 IL-17 增多。而对 OVX 小鼠补充 E2 后上述变化完全被逆转,最终中和全身的 IL-17 后阻止了包括骨组织结构的恶化、骨吸收标志物的增加、骨细胞在细胞和分子水平的参数变化在内的骨量丢失表型的出现。因此,暗示了 IL-17 在 E2 缺乏导致的骨量丢失中的重要作用。E2 对破骨细胞最有效的抑制作用是抑制其生成与功能,该作用的主要机制是雌性哺乳动物在育龄期通过保护骨骼来实现的^[18]。E2 的预处理抑制了 IL-17 介导的破骨细胞分化,说明 E2 对 IL-17 影响的抑制作用。这些观察到的结果与 Kitami 等人^[19]报道的在

RAW264.7 细胞中 IL-17 通过 IL-17RA 或 IL-17RC 抑制骨吸收相关蛋白酶的表达以及破骨细胞的分化相矛盾。但是在 Abdul M. Tyagi 等人^[11]与 Kitami 等人^[19]的实验相比使用的是来自鼠长骨的骨髓细胞,并非一个细胞系或多个细胞系,这样可能会与在体内情况有所差别。但是 Abdul M. Tyagi 等人^[11]的研究结果仍然说明了 IL-17 是破骨细胞形成的有效刺激因素。同时也有其他研究报道支持了 E2 对 IL-17 作用的抑制效应:Guery 等^[20]报道了 E2 介导 Th17 细胞分化和预防实验性自身免疫性脑脊髓炎需要在 T 细胞中发出雌激素受体 α 的信号,Luo 等人^[21]报道了 E2 增强了 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺对 T 细胞的调控,调控的方面是抑制破骨细胞的分化和在体外的骨吸收能力,并了解到 Foxp3 对 Th17 发展过程中起反作用。这些报道都反相证明了 IL-17 在雌激素缺乏的前提下骨量丢失中的重要作用。并且在 Straub RH^[22]的研究中得出炎症性骨质溶解同雌激素缺乏诱导的骨质溶解具有相同的免疫机制的结论,这个证据更加提高了 IL-17 介导绝经后骨质疏松的可能。

3 IL-17 基因多态性对骨密度的影响

Yoshie Oishi 等人^[23]认为 IL-17F 基因 7488T > C 所表现出的多态性对年轻和老年的日本女性的骨密度均有影响,基因因素在决定骨量中起着决定作用,并且存在着几个基因可能控制着这些过程。现在经过研究已经表明一些基因的活性变化在骨质疏松的发病机理中起着一定的作用,这些基因包括那些编码维生素 D 受体^[24],雌激素受体- α ^[25],IL-6^[26]以及 COL1A1^[27]。同时通过许多炎症细胞的产物,包括细胞因子、趋化因子等控制着骨转化的观察结果已经说明骨和炎症细胞存在高度联系。所以在 Yoshie Oishi 等人^[23]的研究中,其目的是通过测量 BMD 分析编码炎症因子的基因多态性与发生骨质疏松危险性的联系。该实验的研究对象分别为 100 名年轻女性(平均年龄 19.3 ± 0.95 岁)和 100 名(平均年龄 68.1 ± 4.80 岁)老年女性。IL-17F 具有等位基因分布,IL-17F 基因 7488T > C 而表现出的多态性导致了一个 His 161 Arg 的氨基酸替代现象,这可能与哮喘的发病机制有关^[28]。在年轻女性中,基因型 TT、TC 和 CC 的分布分别是 79%、15% 和 6%;在老年女性中,上述基因型分布分别是 78%、21% 和 1%;在所有女性中,上述基因型分布分别是 78.5%、18% 和 3.5%。从而发现在年轻女性中,腰

椎、全身及股骨颈的 BMD 数值,基因型 CC 的女性显著低于基因型是 TC 或者 TT 的女性。在老年女性,全身和腰椎的 BMD 数值中,基因型 TC 的女性显著低于基因型是 TT 的女性。在所有女性腰椎和全身的 BMD 数值中,基因型 CC 显著低于基因型 TT 的女性。Yoshie Oishi 等人^[23]认为这个结果可能可以这样解释:含有 C 的等位基因女性的 BMD 比含有 T 的等位基因的女性 BMD 数值低。以上说明了 IL-17F 7488T > C 的基因多态性与 BMD 的关系,从而可以假设 IL-17F 对骨质疏松的关系,同时,我们已经知道 IL-17F 诱导 IL-11 的生成^[29],其他文献也已经报道机械应力导致了在体外成骨细胞 IL-11 的表达,并且 IL-11 的作用是促进成骨细胞分化的重要信号^[30]。这些发现提示 IL-17F(7488)C 等位基因降低 BMD 值是通过减少了 IL-11 的生成达到的。因此,我们可以认为编码 IL-17F 基因的多态性可能对 BMD 和骨代谢存在着重要的影响。

4 结论及展望

IL-17 在缺乏雌激素导致骨质疏松的动物骨量变化、细胞、基因方面的研究结果均证明了 IL-17 与雌激素缺乏导致骨质疏松的发病机理有关,并且 IL-17 及其受体在雌激素缺乏导致的骨质疏松发病机理中具有重要作用。在上述实验中,IL-17RA 在雌激素缺乏条件下骨量及骨密度的影响与预期设想不同,其具体机制还有待进一步的研究。同时,由于 IL-17 及其受体的作用,Carl J. DeSelm^[5]等人报道的 IL-17 依赖 Act1 介导雌激素缺乏的骨质疏松,为临床治疗绝经后骨质疏松给予启示和帮助。在 Carl J. DeSelm 等人^[31]近期的研究中发现常山酮,一种小分子药物,减少了小鼠体内大量的 Th-17 细胞,并在不影响骨生成的同时,通过减少骨吸收的方式阻止了雌激素缺乏的骨质疏松。

经过查阅文献不难发现,IL-17 在人体的研究相对较少,随着对 IL-17 对雌激素缺乏的骨质疏松研究的不断加深,将为绝经后骨质疏松患者的发病机制和治疗提供新的认识和方案。

【参考文献】

- [1] Lubberts, E., IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? Cytokine, 2008, 41(2): 84-91.
- [2] Yuan FL, Li X, Lu WG, et al. Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis. Mol Biol Rep, 2012, 39(1): 771-4.
- [3] Yu JJ, Ruddy MJ, Conti HR, et al. The interleukin-17 receptor

- plays a gender-dependent role in host protection against *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontal bone loss. *Infect Immun*, 2008, 76(9): 4206-13.
- [4] Miossec P, Korn T, Kuchroo V. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 888-98.
- [5] DeSelm CJ, Takahata Y, Warren J, et al. IL-17 mediates estrogen-deficient osteoporosis in an Act1-dependent manner. *J Cell Biochem*, 2012, 113(9): 2895-902.
- [6] Huang H, Kim HJ, Chang EJ, et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling. *Cell Death Differ*, 2009, 16(10): 1332-43.
- [7] Goswami J, Hernández-Santos N, Zuniga LA, et al. A bone-protective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss. *Eur J Immunol*, 2009, 39(10): 2831-9.
- [8] Beamer WG, Donahue LR, Rosen CJ, et al. Genetic variability in adult bone density among inbred strains of mice. *Bone*, 1996, 18(5): 397-403.
- [9] Bouxsein ML, Myers KS, Shultz KL, et al. Ovariectomy-induced bone loss varies among inbred strains of mice. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7): 1085-92.
- [10] Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(3): 991S-997S.
- [11] 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. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44552.
- [12] Hangartner T, Johnston C. Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. *Bone Miner*, 1990, 9(1): 71-81.
- [13] Formica C, Loro ML, Gilsanz V, et al. Inhomogeneity in body fat distribution may result in inaccuracy in the measurement of vertebral bone mass. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(10): 1504-11.
- [14] Tothill P, Hannan WJ, Cowen S, et al. Anomalies in the measurement of changes in total-body bone mineral by dual-energy X-ray absorptiometry during weight change. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(11): 1908-21.
- [15] Wren TA, Kim PS, Janicka A, et al. Timing of peak bone mass: discrepancies between CT and DXA. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 938-41.
- [16] Shin JH, Shin DW, Noh M. Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(12): p1835-44.
- [17] Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(1): 151-6.
- [18] Burger HG. Physiological principles of endocrine replacement: estrogen. *Horm Res*, 2001, 56 Suppl 1: 82-5.
- [19] Kitami S, Tanaka H, Kawato T, et al. IL-17A suppresses the expression of bone resorption-related proteinases and osteoclast differentiation via IL-17RA or IL-17RC receptors in RAW264.7 cells. *Biochimie*, 2010, 92(4): 398-404.
- [20] Lélou K, Laffont S, Delpy L, et al. Estrogen receptor alpha signaling in T lymphocytes is required for estradiol-mediated inhibition of Th1 and Th17 cell differentiation and protection against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2386-93.
- [21] Luo CY, Wang L, Sun C, et al. Estrogen enhances the functions of CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(1): 50-8.
- [22] Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*, 2007, 28(5): 521-74.
- [23] 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. *Gene*, 2012, 504(1): 75-83.
- [24] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367(6460): 284-7.
- [25] Albagha OM, Pettersson U, Stewart A, et al. Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone. *J Med Genet*, 2005, 42(3): 240-6.
- [26] Czerny B, Kaminski A, Kurzawski M, et al. The association of IL-1beta, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 149(1): 82-5.
- [27] Ji GR, Yao M, Sun CY, et al. Association of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism with osteoporotic fracture in Caucasian post-menopausal women: a meta-analysis. *J Int Med Res*, 2009, 37(6): 1725-32.
- [28] Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(4): 795-801.
- [29] Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, et al. IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(5): L804-10.
- [30] Kido S, Kuriwaka-Kido R, Imamura T, et al. Mechanical stress induces Interleukin-11 expression to stimulate osteoblast differentiation. *Bone*, 2009, 45(6): 1125-32.
- [31] Deselm CJ, Zou W, Teitelbaum SL. Halofuginone prevents estrogen-deficient osteoporosis in mice. *J Cell Biochem*, 2012, 113(10): 3086-92.

(收稿日期:2012-11-15)

作者: 张晶, 付勤, ZHANG Jing, FU Qin
作者单位: 中国医科大学附属盛京医院脊柱关节外科, 沈阳, 110004
刊名: 中国骨质疏松杂志 **ISTIC**
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(3)

参考文献(31条)

1. [Lubberts, E IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis 2008\(02\)](#)
2. [Yuan FL; Li X; Lu WG Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis 2012\(01\)](#)
3. [Yu JJ; Ruddy MJ; Conti HR The interleukin-17 receptor plays a gender-dependent role in host protection against Porphyromonas gingivalis-induced periodontal bone loss 2008\(09\)](#)
4. [Miossec, P; T. Korn; V. K. Kuchroo Interleukin-17 and type 17 helper T cells 2009\(09\)](#)
5. [DeSelm CJ; Takahata Y; Warren J IL-17 mediates estrogen-deficient osteoporosis in an Act1-dependent manner 2012\(09\)](#)
6. [Huang H; Kim HJ; Chang EJ IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling 2009\(10\)](#)
7. [Goswami J; Hernández-Santos N; Zuniga LA A boneprotective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss 2009\(10\)](#)
8. [Beamer WG; Donahue LR; Rosen CJ Genetic variability in adult bone density among inbred strains of mice 1996\(05\)](#)
9. [Bouxsein ML; Myers KS; Shultz KL Ovariectomy-induced bone loss varies among inbred strains of mice 2005\(07\)](#)
10. [Blüher, S; C. S. Mantzoros Leptin in humans: lessons from translational research 2009\(03\)](#)
11. [Tyagi AM; Srivastava K; Mansoori MN Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis 2012\(09\)](#)
12. [Hangartner, T. N; C. C. Johnston Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry 1990\(01\)](#)
13. [Formica C; Loro ML; Gilsanz V Inhomogeneity in body fat distribution may result in inaccuracy in the measurement of vertebral bone mass 1995\(10\)](#)
14. [Tothill P; Hannan WJ; Cowen S Anomalies in the measurement of changes in total-body bone mineral by dualenergy X-ray absorptiometry during weight change 1997\(11\)](#)
15. [Wren TA; Kim PS; Janicka A Timing of peak bone mass: discrepancies between CT and DXA 2007\(03\)](#)
16. [Shin, J. H; D. W. Shin; M. Noh Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes 2009\(12\)](#)
17. [Sumarac-Dumanovic M; Stevanovic D; Ljubic A Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women 2009\(01\)](#)
18. [Burger, H. G Physiological principles of endocrine replacement: estrogen 2001\(Suppl 1\)](#)
19. [Kitami S; Tanaka H; Kawato T IL-17A suppresses the expression of bone resorption-related proteinases and osteoclast differentiation via IL-17RA or IL-17RC receptors in RAW264.7 cells 2010\(04\)](#)
20. [Lélu K; Laffont S; Delpy L Estrogen receptor alpha signaling in T lymphocytes is required for estradiol-mediated inhibition of Th1 and Th17 cell differentiation and protection against experimental autoimmune encephalomyelitis 2011\(05\)](#)
21. [Luo CY; Wang L; Sun C Estrogen enhances the functions of CD4\(+\)CD25\(+\)Foxp3\(+\) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro 2011\(01\)](#)
22. [Straub R H The complex role of estrogens in inflammation 2007\(05\)](#)
23. [Oishi Y; Watanabe Y; Shinoda S The IL6 gene polymorphism-634C > G and IL17F gene polymorphism 7488T > C influence bone mineral density in young and elderly Japanese women 2012\(01\)](#)
24. [Morrison NA; Qi JC; Tokita A Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles 1994\(6460\)](#)

25. Albagha OM;Pettersson U;Stewart A Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone 2005(03)
26. Czerny B;Kaminski A;Kurzawski M The association of IL-1beta, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women 2010(01)
27. Ji GR;Yao M;Sun CY Association of collagen type I alpha1 (COL1A1) S1 polymorphism with osteoporotic fracture in Caucasian post-menopausal women:a meta-analysis 2009(06)
28. Kawaguchi M;Takahashi D;Hizawa N IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity 2006(04)
29. Kawaguchi M;Fujita J;Kokubu F IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway 2009(05)
30. Kido S;Kuriwaka-Kido R;Imamura T Mechanical stress induces Interleukin-11 expression to stimulate osteoblast differentiation 2009(06)
31. Deselm CJ;Zou W;Teitelbaum SL Halofuginone prevents estrogen-deficient osteoporosis in mice 2012(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201303027.aspx