

· 论 著 ·

绝经后骨质疏松 B 细胞、T 细胞亚群、免疫调控因子与骨密度相关性研究

毛未贤¹ 张萌萌^{2*} 马倩倩¹ 高远¹ 宋世凯¹ 尹纪伟¹

1. 吉林省一汽总医院, 吉林 长春 130011

2. 《中国骨质疏松杂志》社, 北京 100102

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 12-1732-06

摘要: 目的 研究绝经后骨质疏松(I型骨质疏松)T细胞亚群(调节性T细胞CD3+/CD4+/CD25+)、B细胞(CD3-/CD19+)、免疫调控因子(TNF- α 、TGF- β 、IL-17)与骨密度相关性。阐明B细胞、T细胞亚群、免疫调控因子与骨质疏松发生、发展的关系,为骨质疏松诊断、治疗提供分子生物学依据。方法 采用双能X线骨密度仪检测受试者腰椎正位(L₁₋₄)骨密度,采用流式细胞检测技术对B细胞、T细胞亚群进行分析,采用酶联免疫分析检测免疫调控因子。结果 绝经后骨质疏松组调节性T淋巴细胞亚群占CD4+T淋巴细胞的比例低于非骨质疏松组($P<0.05$),绝经后骨质疏松组外周血B淋巴细胞(CD3-/CD19+)的百分比低于非骨质疏松组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。绝经后骨质疏松症患者血清免疫调控因子(TNF- α 、TGF- β 、IL-17)水平与非骨质疏松女性差异明显($P<0.05$)。结论 T淋巴细胞、B淋巴细胞与免疫调控因子协同作用,通过影响破骨细胞、成骨细胞分化、增殖,调节骨重建。骨质疏松与机体免疫系统密切相关。

关键词: 骨质疏松;调节性T细胞;B细胞;肿瘤坏死因子- α ;转化生长因子- β ;白细胞介素17

Study on the correlation among B cells, T cell subsets, immune regulatory factors and BMD in postmenopausal osteoporosis

MAO Weixian¹, ZHANG Mengmeng^{2*}, MA Qianqian¹, GAO Yuan¹, SONG Shikai¹, YIN Jiwei¹

1. Jilin FAW General Hospital, Changchun 130011

2. Chinese Journal of Osteoporosis, Beijing 100102

* Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm5866@163.com

Abstract: Objective To study the correlation among postmenopausal osteoporosis (type I osteoporosis) T cell subsets (regulatory T cells CD3+/CD4+/CD25+), B cells (CD3-/CD19+), immune regulatory factors (TNF- α , TGF- β , IL-17) and bone mineral density. Clarify the relationship among B cells, T cell subsets, immune regulatory factors and the occurrence and development of osteoporosis, and provide molecular biological evidence for the diagnosis and treatment of osteoporosis. **Methods** The dual-energy X-ray bone densitometer was used to detect the Lumbar vertebrae (L₁₋₄) BMD, the flow cytometry technique was used to analyze the B cell and T cell subsets, and the enzyme-linked immunoassay was used to detect the immune regulatory factors. **Results** The ratio of regulatory T lymphocyte subsets to CD4+ T lymphocytes in the postmenopausal osteoporosis group was lower than that of the non-osteoporosis group ($P<0.05$). The peripheral blood B lymphocytes (CD3-/CD19+) percentage was lower than that of women in the non-osteoporotic group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The levels of serum immune regulatory factors (TNF- α , TGF- β , IL-17) in postmenopausal osteoporosis patients were significantly different from those in non-osteoporotic women ($P<0.05$). **Conclusion** T lymphocytes, B lymphocytes and immune regulatory factors work together to regulate bone remodeling by influencing the differentiation and proliferation of osteoclasts and osteoblasts. Osteoporosis is closely related to the body's immune system.

Key words: osteoporosis; regulatory T cell; B cells; TNF- α ; TGF- β ; IL-17

基金项目: 吉林省卫生技术创新项目(2016J039)

* 通信作者: 张萌萌, Email: zhmm5866@163.com

女性绝经后由于卵巢功能低下,导致骨量快速丢失,骨吸收大于骨形成,引起骨质疏松。近年研究^[1-2]表明,骨骼系统与免疫系统存在相互交叉、相

相互作用,绝经后骨质疏松由于雌激素水平下降,可通过直接或间接作用调节 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞分泌免疫调控因子,影响骨吸收与骨形成。成骨细胞、破骨细胞与淋巴细胞有共同的起源,在骨重建过程中 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及免疫调控因子协同作用,调节骨代谢。本研究将对绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组的 B 细胞 (CD3-/CD19+)、T 细胞亚群 (调节性 T 细胞 CD3+/CD4+/CD25+) 所占比例进行研究,确定不同人群免疫细胞变化的特点。分析绝经后骨质疏松患者免疫调控因子 (TNF- α 、TGF- β 、IL-17) 的特征性改变及其与骨密度 (bone mineral density, BMD) 的相关性。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象:从吉林省一汽总医院门诊及住院患者中筛选 50~70 岁绝经后女性 300 名,平均年龄 (63.4 $\pm$ 7.2) 岁。排除患有严重肝、肾疾病、糖尿病、甲状旁腺机能亢进、甲状旁腺机能减退、甲亢、甲减、肿瘤及放化疗患者;排除患有子宫肌瘤、接受过卵巢手术者及长期服用糖皮质激素治疗者;排除半年内应用影响雌激素水平药物者。记录受试者一般情况,采用美国 Hologic Discovery WA 型骨密度仪检测 BMD。按照 WHO 关于骨质疏松的诊断标准,骨密度低于同性别峰值骨量值 2.5 标准差即诊断为骨质疏松。根据 BMD 检测结果,将受试者分为绝经后骨质疏松组 [187 例, (64.9 $\pm$ 7.6) 岁] 和绝经后非骨质疏松组 [113 例, (61.4 $\pm$ 8.5) 岁]。

1.1.2 实验仪器与试剂:美国 Hologic Discovery WA 型骨密度仪,美国贝克曼 Navios 流式细胞仪,美国 Thermo 公司全自动酶标免疫分析仪;荧光标记单克隆抗体 CD3-PerCP-Cyanine5.5、CD4-FITC、CD25-PE、白细胞分化抗原 CD19-APC 检测试剂,均购自安捷伦生物(杭州)有限公司;TNF- α 、TGF- β 1、IL-17 ELISA 酶联免疫试剂盒购自联科生物。

1.2 方法

1.2.1 检测骨密度:采用美国 Hologic Discovery WA 型骨密度仪检测受试者腰椎正位 (L₁₋₄) BMD,每次开机后均用模体校正,测量误差小于 0.5%。

1.2.2 采血:抽取受试者外周静脉血 10 mL,其中 5 mL 用 EDTA 或肝素抗凝,用于 B 细胞、T 细胞亚群分析,5 mL 促凝血当日离心分离血清,-20 °C 冻存,用于免疫调控因子检测。

1.2.3 流式细胞仪分析淋巴细胞亚群:利用流式细

胞仪对 2 日内抽取的外周抗凝血进行 CD3+/CD4+/CD25+调节性 T 细胞、CD3-/CD19+ B 细胞分析。

1.2.4 免疫调控因子检测:采用美国 Thermo 公司全自动酶标免疫分析仪测定血清免疫调控因子 TNF- α 、TGF- β 1、IL-17 水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件对结果进行统计分析,分析 T 细胞亚群、B 细胞亚群、免疫调控因子 (TNF- α 、TGF- β 、IL-17) 与骨密度的相关性。采用的统计方法有 χ^2 检验、 t 检验,变量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组 BMD 检测结果

绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组 BMD 差异显著,结果有统计学意义。见表 1。

表 1 绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组 BMD 检测结果 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 BMD test results of postmenopausal osteoporosis group and non-osteoporosis group ($\bar{x}\pm s$)

组别	腰椎 (L ₁₋₄) BMD/(g/cm ³)
骨质疏松组 (n=187)	0.725 $\pm$ 0.089
非骨质疏松组 (n=113)	0.819 $\pm$ 0.093 *

注: * $P<0.05$ 。

2.2 绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组淋巴细胞亚群检测结果分析

绝经后骨质疏松组外周血 T 淋巴细胞 (CD3+)、辅助性 T 淋巴细胞 (CD3+ CD4+) 百分比与绝经后非骨质疏松组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。绝经后骨质疏松组外周血 B 淋巴细胞 (CD3-/CD19+) 百分比低于非骨质疏松组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 骨质疏松组与非骨质疏松组 T 细胞与 B 细胞 (CD3-/CD19+) 分析 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Analysis of T cells and B cells (CD3-/CD19+) between osteoporosis group and non-osteoporosis group ($\bar{x}\pm s$)

组别	T 细胞 (CD3+)/%	辅助性 T 细胞 (CD3+ CD4+)/%	B 细胞 (CD3-/CD19+)/%
骨质疏松组 (n=187)	66.19 $\pm$ 8.13	34.75 $\pm$ 6.37	12.91 $\pm$ 3.57
非骨质疏松组 (n=113)	67.71 $\pm$ 7.62	36.02 $\pm$ 6.78	13.45 $\pm$ 3.26
P 值	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组调节性 T 淋巴细胞 (CD3+/CD4+/CD25+) 亚群检测结果分析

绝经后骨质疏松组调节性 T 淋巴细胞亚群占

CD4⁺T 淋巴细胞的比例为 $(6.23 \pm 2.76)\%$, 非骨质疏松组调节性 T 细胞亚群占 CD4⁺T 淋巴细胞的比例为 $(8.63 \pm 3.19)\%$, 与骨质疏松组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 骨质疏松组与非骨质疏松组调节性 T 细胞 (CD3⁺/CD4⁺/CD25⁺) 亚群分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Analysis of regulatory T cell (CD3⁺/CD4⁺/CD25⁺) subgroups between osteoporosis group and non-osteoporosis group ($\bar{x} \pm s$)

组别	调节性 T 细胞 (CD3 ⁺ /CD4 ⁺ /CD25 ⁺) 亚群/%
骨质疏松组 ($n=187$)	6.23 ± 2.76
非骨质疏松组 ($n=113$)	8.63 ± 3.19
<i>P</i> 值	< 0.05

2.4 绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组免疫调控因子 (TNF- α 、TGF- β 1、IL-17) 检测结果比较

结果显示,骨质疏松组血清 TNF- α 水平高于非骨质疏松组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);骨质疏松组血清 TGF- β 1 水平低于非骨质疏松组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);骨质疏松组血清 IL-17 水平高于非骨质疏松组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。TNF- α 与腰椎 (L_{1-4}) BMD 呈负相关 ($P < 0.05$), TGF- β 1 与腰椎 (L_{1-4}) BMD 呈正相关 ($P < 0.05$), IL-17 与腰椎 (L_{1-4}) BMD 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4、表 5。

表 4 绝经后骨质疏松组与非骨质疏松组免疫调控因子 (TNF- α 、TGF- β 1、IL-17) 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the detection results of immunoregulatory factors (TNF- α , TGF- β 1, IL-17) between the postmenopausal osteoporosis group and the non-osteoporosis group ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α /(pg/mL)	TGF- β 1/(ng/mL)	IL-17/(pg/mL)
骨质疏松组	753.26 ± 105.79	16.63 ± 1.79	39.61 ± 10.37
非骨质疏松组	558.69 ± 89.51	27.35 ± 1.86	30.83 ± 7.95
<i>P</i> 值	0.00 *	0.01 *	0.02 *

注: * $P < 0.05$ 。

表 5 骨质疏松组、非骨质疏松组 TNF- α 、TGF- β 1、IL-17 与腰椎 (L_{1-4}) BMD 的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of TNF- α , TGF- β 1, IL-17 and lumbar spine (L_{1-4}) BMD in the osteoporosis group and non-osteoporosis group

检测项目	骨质疏松组		非骨质疏松组	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TNF- α	-0.439	0.01 *	-0.328	0.01 *
TGF- β 1	0.246	0.02 *	0.391	0.02 *
IL-17	-0.437	0.01 *	-0.385	0.02 *

注: * $P < 0.05$ 。

3 讨论

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是 T 淋巴细胞的一个亚群,是表达 IL-2 可溶性受体 α 链 (CD25) CD4⁺T 细胞的一类细胞亚群^[3],在维持机体免疫平衡、介导机体免疫耐受等方面具有重要的调控作用,在抑制绝经后骨质疏松演变进程中发挥重要调节作用^[4-6]。CD3⁺/CD4⁺/CD25⁺调节性 T 细胞在骨代谢中对破骨细胞起着负调控的作用,能够抑制破骨细胞的形成与分化,降低破骨细胞的活性。目前认为 CD3⁺/CD4⁺/CD25⁺调节性 T 细胞对破骨细胞的抑制作用主要通过两条途径实现:一是细胞间直接接触途径,二是免疫调控因子依赖途径。

免疫系统和骨骼系统共享很多调节因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 等,其中 TNF- α 、IL-17 等在破骨细胞的增殖、分化、活化过程中发挥着正调控的作用^[7]。TNF- α 是十分重要的破骨细胞激活因子,可直接促进破骨细胞前体细胞的有丝分裂及破骨祖细胞的分化^[8],刺激前祖细胞产生新的破骨细胞;也可介导基质细胞和成骨细胞分泌参与破骨细胞分化所必需的“下游”细胞因子,如 M-CSF、IL-6、IL-11、RANKL 等,间接促进破骨祖细胞的增殖^[9]。此外, TNF- α 对成熟破骨细胞的骨吸收功能也有促进作用, TNF- α 可间接激活成熟的破骨细胞形成骨吸收陷窝,增强破骨细胞骨吸收功能,抑制破骨细胞凋亡^[10]。IL-17 是促进骨吸收的细胞因子, IL-17 能直接刺激破骨细胞分化,抑制成骨细胞分化,抑制骨基质矿化,增加成骨细胞分泌 RANKL^[11],抑制骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的分泌,使 RANKL/OPG 比值增大,促进破骨细胞的生成^[12]。TGF- β 抑制破骨细胞骨吸收,调节骨吸收区新骨的形成。TGF- β 参与骨与软骨的形成,对骨组织修复具有重要的调节作用。TGF β 通过强大的骨形成和骨修复作用,可增加骨密度。

B 淋巴细胞一方面通过分泌 TGF- β 来诱导破骨细胞的凋亡,另一方面是 OPG 的主要来源,可在 T 细胞刺激下,提高骨微环境中 OPG 水平,来抑制破骨细胞的形成^[13-14],对骨破坏具有保护作用。

T 细胞及 B 细胞通过影响破骨细胞分化增殖,在骨质疏松发病机制中发挥重要作用。至今,对于绝经后骨质疏松患者 T 细胞亚群和 B 细胞亚群所

占比例和免疫调控因子的研究甚少。本研究探讨了 T 细胞亚群(调节性 T 细胞 CD3+/CD4+/CD25+)和 B 细胞(CD3-/CD19+)与免疫调控因子(TNF- α 、TGF- β 、IL-17)协同作用对骨质疏松发生、发展的影响。结果显示,绝经后骨质疏松组调节性 T 淋巴细胞亚群占 CD4+T 淋巴细胞的比例低于非骨质疏松组($P<0.05$),绝经后骨质疏松症女性调节性 T 淋巴细胞亚群有着明显变化。说明调节性 T 细胞在绝经后骨质疏松的发生、发展过程中具有重要调节作用。绝经后骨质疏松组外周血 B 淋巴细胞(CD3-/CD19+)百分比低于非骨质疏松组女性,但差异无统计学意义($P>0.05$)。绝经后骨质疏松症患者血清免疫调控因子(TNF- α 、TGF- β 、IL-17)水平与非骨质疏松女性差异明显。绝经后骨质疏松组血清 TNF- α 、IL-17 水平高于非骨质疏松组($P<0.05$),TNF- α 、IL-17 与腰椎(L₁₋₄)BMD 呈负相关($P<0.05$);骨质疏松组血清 TGF- β 1 水平低于非骨质疏松组($P<0.05$),TGF- β 1 与腰椎(L₁₋₄)BMD 呈正相关($P<0.05$)。

Bozec 等^[15]研究了调节性 T 细胞在骨重建与骨相关疾病(如骨质疏松症或炎性骨丢失)中的作用及其调节破骨细胞形成的分子机制。发现 Treg 细胞可以通过分泌细胞因子 TGF- β 、IL-10、IL-4 等来调节破骨细胞生成。Treg 细胞也可通过细胞毒性 T 淋巴细胞抗原(CTLA-4)调节破骨细胞的分化,在体外和体内诱导破骨细胞凋亡,抑制破骨细胞的分化。徐玉善等^[16]分析了绝经后骨质疏松患者的免疫系统变化,发现绝经后骨质疏松症女性的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞有着明显变化,骨质疏松组 T 淋巴细胞较对照组减少,B 淋巴细胞升高。SC 等^[17]调查发现由于雌激素分泌的减少,参与免疫反应的 T、B 淋巴细胞存活延长,其分泌的肿瘤坏死因子 TNF α 增多,直接或间接的作用于成骨和破骨细胞,刺激破骨细胞的形成和活化,导致骨形成和骨吸收之间的动态平衡失调,最终导致骨质疏松。江艳等^[18]对不同年龄组雄性 SD 大鼠调节性 T 细胞的研究表明,Treg 细胞占 CD4+T 细胞百分比与骨密度呈正相关,随 Treg 数量百分比增高,骨吸收减少,骨密度值升高。研究^[19]表明,调节性 T 细胞对雌激素的反应性更强,雌激素可以上调 Treg 亚群比例。Pacifi R 等^[20]观察到卵巢切除小鼠的 T 细胞缺陷能够拮抗骨量的流失;而 Lee 等^[21]发现卵巢切除小鼠的 T 细胞缺陷并不能阻止皮质骨的骨量流失,提示 T 细胞在骨重建过程中的作用错综复杂。

Onal 等^[22]的研究发现 B 细胞在正常骨重建过程中发挥的作用很少,但在雌激素水平下降时,可抑制破骨细胞的分化。Breuil 等^[23]观察绝经后骨质疏松患者 B 淋巴细胞数日较正常对照组减少,并与骨密度负相关。Li 等^[24]发现 T 淋巴细胞在卵巢切除后活化,其表达的共刺激分子配体 CD40 L 与 B 淋巴细胞表面 CD40 结合,从而促进 B 淋巴细胞对 OPG 的产生。如果 T 淋巴细胞缺陷,或无 CD40 和 CD40 L 的表达,小鼠将表现 OPG 减少,诱发骨质疏松,表明 T、B 淋巴细胞可相互作用、相互影响,从而在骨代谢调节中发挥重要作用。

IL-17 主要由辅助 T 细胞 17(Th17)分泌。IL-17 诱导破骨细胞前体、基质细胞和成骨细胞的 RANKL 表达,从而促进破骨细胞分化与生成^[25]。CJ 等^[26]研究发现 IL-17 参与了绝经后骨质疏松的发病机制,抑制 IL-17 或其受体能减少骨量的丢失。Tyagi 等^[27]的研究证明,雌激素缺乏诱导 IL-17 生成,刺激破骨细胞的分化,在预先使用雌激素(E2)处理后被逆转,认为雌激素缺乏诱导 IL-17 生成是骨质疏松的一个新的候选发病机制。Talaat 等^[28]的研究说明 Th17 细胞和其细胞因子链 IL-6、IL-17、IL-23 升高,调节性 T 细胞(Treg 细胞)和其细胞因子链 IL-10、TGF- β 降低,对骨质疏松的发生、发展具有重要作用。

当雌激素缺乏时,TNF- α 促进 OC 前体细胞的增殖分化和成熟 OC 的活性,抑制 OB 的形成和成熟 OB 的功能,增强骨吸收,在绝经后骨质疏松症发展中发挥重要作用。有研究^[29]表明,TNF- α 在绝经后骨质疏松症患者中显著上调,TNF- α 可通过激活 NF- κ B 促进 RANKL 诱导的体外破骨细胞形成。有学者^[30]经研究发现,绝经后骨质疏松患者和绝经后骨量减少者血清 TNF- α 和 IL-6 水平均明显高于正常者,差异有显著性。提示 TNF- α 和 IL-6 可作用于破骨细胞,刺激骨吸收作用。Zhu S 等^[31]对 TNF- α 基因敲除小鼠预防骨质流失与骨代谢调节机制中的作用研究显示,TNF- α 基因的敲除可显著上调成骨细胞相关基因(Runx2 和 Col1a1)的 mRNA 表达,并下调破骨细胞相关 mRNA 抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)和组织蛋白酶 K(CTSK)的表达。

TGF- β 促进成骨细胞增殖、分化,Selvamurugan 等^[32]研究发现 TGF- β 信号传导途径是促进成骨细胞分化,刺激骨形成的重要途径。邓焱等^[33]研究雌激素受体 β 基因沉默对人成骨细胞 TGF β 1 表达的

影响,结果提示雌激素受体 β 可能通过调控 TGF β 1 和骨形态发生蛋白 2 的表达在骨代谢中发挥作用。Tian 等^[34]的研究指出 TGF- β 对于骨重建和骨骼修复是最重要的。TGF- β 能刺激前成骨细胞增殖,提高细胞外基质合成,促进骨重建。

本研究对绝经后骨质疏松与非骨质疏松人群的 B 细胞 (CD3-/CD19+)、调节性 T 细胞 (CD3+/CD4+/CD25+) 亚群的分析显示,绝经后骨质疏松女性调节性 T 淋巴细胞亚群有着明显变化,调节性 T 淋巴细胞亚群占 CD4+T 淋巴细胞的比例低于非骨质疏松女性,外周血 B 淋巴细胞 (CD3-/CD19+) 百分比低于非骨质疏松组女性,血清免疫调控因子 (TNF- α 、TGF- β 、IL-17) 水平与非骨质疏松女性相比,差异显著。T 淋巴细胞、B 淋巴细胞与免疫调控因子协同作用,通过影响破骨细胞、成骨细胞分化、增殖,调节骨重建,骨质疏松与机体免疫系统密切相关。

【参 考 文 献】

- [1] Pinkerton JV, Thomas S, Dalkin AC. Osteoporosis treatment and prevention for postmenopausal women: current and future therapeutic options [J]. Clin Obstet Gynecol, 2013, 56(4): 711-721.
- [2] Baskar R, Li L, Moore PK. Hydrogen sulfide-induces DNA damage and changes in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells [J]. FASEB J, 2007, 21: 247-255.
- [3] Sakaguchi S. Regulatory T. Cells; key controllers of immunologic self-tolerance [J]. Cell, 2000, 101(5): 455-458.
- [4] Qiu X, Gui Y, Xu Y, et al. DHEA promotes osteoblast differentiation by regulating the expression of osteoblast-related genes and Foxp3 (+) regulatory T cells [J]. Biosci Trends, 2015, 9(5): 307-314.
- [5] 陈兰婷, 张娜, 邱学敏, 等. 调节性 T 细胞在绝经后骨质疏松症中的作用及其分子机制 [J]. 老年医学与保健, 2018, 24(3): 347-350.
- [6] Li X, Liang Y, Leblanc M, et al. Function of a Foxp3 cis-element in protecting regulatory T cell identity [J]. Cell, 2014, 158(4): 734-748.
- [7] Takayanagi H. New immune connections in osteoclast formation [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192: 117-123.
- [8] Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor α stimulates osteoblast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction [J]. Exp Med, 2000, 191(2): 275-286.
- [9] Kitaure H, Kimura K, Ishida M, et al. Immunological reaction in TNF- α -mediated osteoclast formation and bone resorption in vitro and in vivo [J]. Clin Dev Immunol, 2013(2): 181849.
- [10] Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts [J]. J Cell Biol, 1999, 145(3): 527-538.
- [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 [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44552.
- [12] Lin D, Li L, Sun Y, et al. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- κ B pathways [J]. Immunology, 2014, 144(3): 472-485.
- [13] Weitzmann MN, Cenci S, Haug J, et al. B lymphocytes inhibit human osteoclastogenesis by secretion of TGF β [J]. J Cell Biochem, 2000, 78(2): 318-324.
- [14] Thirunavukkarasu K, Miles RR, Halladay DL, et al. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor- β (TGF- β). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF- β effects [J]. J Biol Chem, 2001, 276(39): 36241-36250.
- [15] Aline Bozec, Mario M Zaiss. T regulatory cells in bone remodelling [J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(3): 121-125.
- [16] 徐玉善, 江艳, 李少游, 等. 绝经后骨质疏松症的 T 细胞亚群的变化及意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(4): 34-36.
- [17] Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(12): 699-712.
- [18] 江艳, 包秋燕, 徐玉善, 等. 调节性 T 细胞与老年性骨质疏松的关系 [J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(4): 87-90.
- [19] Seifert HA, Benedek G, Nguyen H. 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.
- [20] Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss-revisited [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27: 231-239.
- [21] Lee SK, Kadono Y, Okada F, et al. T lymphocyte-deficient mice lose trabecular bone mass with ovariectomy [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21: 1704-1712.
- [22] Onal M, Xiong J, Chen X, et al. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) protein expression by B lymphocytes contributes to ovariectomy-induced bone loss [J]. J Biol Chem, 2012, 287(35): 29851-29860.
- [23] Breuil V, Ticchioni M, Testa J, et al. Immune changes in postmenopausal osteoporosis: the Immunos study [J]. Osteoporos Int, 2010, 21: 805-814.
- [24] Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo [J]. Blood, 2007, 109(9): 3839-3848.
- [25] Adamopoulos IE, Suzuki E, Chao CC, et al. IL-17A gene transfer induces bone loss and epidermal hyperplasia associated with psoriatic arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1284-1292.

(下转第 1741 页)

型,结果显示模型总的符合率为 78.0%,其中预测骨质疏松模型的符合率为 87.5%,低骨量为 53.3%,正常为 82.8%。因此,本研究提出的预测模型具有较高的诊断效能,可作为 RA 患者骨量异常的预测模型,值得在临床上推广应用。

综上所述,RA 患者病史、炎症指标及 US7 超声评分存在不同程度差异及相关性。本研究建立的骨质疏松模型可为预测 RA 患者骨质疏松提供重要参考。

【 参 考 文 献 】

- [1] Sparks JA. Rheumatoid Arthritis[J]. Ann Intern Med,2019,170(1):ITC1-ITC16.
 - [2] Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis[J]. Osteoporos Int,2017,28(10):2801-2812.
 - [3] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis & Rheumatism, 2010, 62(9):2569-2581.
 - [4] 马远征,王以朋,刘强,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.
 - [5] Llorente I, Merino L, Ortiz AM, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients[J]. Rheumatol Int,2017,37(5):799-806.
 - [6] Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis[J].Osteoporos Int,2017,28(10):2801-2812.
 - [7] Tong JJ, Xu S Q, Zong HX, et al. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol,2020,39(2):357-364.
 - [8] Gauri LA, Fatima Q, Diggi S, et al. Study of bone mineral density (BMD) in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with severity of the disease[J]. J Assoc Physicians India,2017,65(4):26-30.
 - [9] Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019,21(7):34.
 - [10] 曾婷婷,田永建,谭立明,等.类风湿关节炎合并骨质疏松危险因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):74-78,84.
 - [11] Tomizawa T, Ito H, Murata K, et al. Distinct biomarkers for different bones in osteoporosis with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2019,21(1):174.
 - [12] Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2016,18(1):226.
 - [13] Gong X, Xu SQ, Tong H, et al. Correlation between systemic osteoporosis and local bone erosion with rheumatoid arthritis patients in Chinese population[J]. Rheumatology (Oxford), 2019;kez042.
 - [14] Wysham KD, Shoback DM, Imboden JB Jr, et al. Association of high anticyclic citrullinated peptide seropositivity and lean mass index with low bone mineral density in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2018,70(7):961-969.
 - [15] 王昱,耿研,邓雪蓉,等.女性类风湿关节炎患者手腕骨密度检查与超声腕关节骨侵蚀及炎症评分的相关性[J].北京大学学报(医学版),2015,47(5):774-780.
 - [16] 康丽荣,滑雅娜,陈娜,等.RA 患者骨密度的特点及影响骨折风险的因素[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(11):1468-1472.
- (收稿日期:2020-04-08;修回日期:2020-06-01)
-
- (上接第 1736 页)
- [26] DeSelm CJ,Takahata Y,Warren J, et al.IL-17 mediates estrogen-deficient osteoporosis in an Act1-dependent manner[J].J Cell Biochem,2012,113(9):2895-902.
 - [27] 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.
 - [28] Talaat RM,Sidek A,Mosalem A,et al.Effect of bisphosphonates treatment on cytokine imbalance between TH17 and Treg in osteoporosis [J]. Inflammopharmacology, 2015, 23(2-3):119-125.
 - [29] 陈鹏,李杨,胡伟文,等.绝经后骨质疏松症 TNF- α 通过激活 NF- κ B 促进 RANKL 诱导的破骨细胞形成[J].基因组学与应用生物学,2019,38(2):960-965.
 - [30] 李凝旭,黄莺,涂艳,等.绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究[J].临床免疫学,2017,33(8):1201-1204.
 - [31] Zhu S, He H, Gao C, et al. Ovariectomy-induced bone loss in TNF α and IL6 gene knockout mice is regulated by different mechanisms[J]. J Mol Endocrinol. 2018, 60(3):185-198.
 - [32] Selvamurugan N, He ZM, Rifkin D, et al. Pulsed electromagnetic field regulates MicroRNA 21 expression to activate TGF- β signaling in human bone marrow stromal cells to enhance osteoblast differentiation [J]. Stem Cells Int, 2017:2450327.
 - [33] 邓鑫,张宏其,郭超峰,等.雌激素受体 β 基因沉默对人成骨细胞转化生长因子 β 1 和骨形态发生蛋白 2 表达的影响[J].中国组织工程研究,2016,20(29):4261-4268.
 - [34] Tian HJ, Bi XD, Li CS, et al. Secreted phosphoprotein 24 kD (Spp24) and Spp14 affect TGF- β induced bone formation differently[J]. PLoS One. 2013, 8(8):e72645.
- (收稿日期:2020-08-01;修回日期:2020-08-25)