

· 论 著 ·

细胞因子配体 3 和绝经后骨质疏松症严重程度相关性研究

赵东波^{1*} 王昊² 马育林¹ 何扬¹

1. 珠海市人民医院/暨南大学附属珠海医院内分泌科, 广东 珠海 519000

2. 暨南大学第一临床医学院重症医学科, 广东 广州 510630

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 12-1802-05

摘要: **目的** 探讨绝经后骨质疏松症患者血清细胞因子配体 3(CCL3)水平是否与疾病严重程度相关。**方法** 82 例绝经后骨质疏松症妇女, 76 例绝经后非骨质疏松症妇女, 80 例育龄健康妇女。采用双能 X 线骨密度仪测定全髋、股骨颈和腰椎 L1-L4 骨密度; 使用商用酶联免疫吸附测定试剂盒检测血清 CCL3 水平; 同时检测血清炎症细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 1 型交联的羧基末端肽(CTX-1)和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)。视觉模拟评分和 Oswestry 残疾指数评分用于评估临床严重程度。**结果** 绝经后骨质疏松症组患者血清 CCL3 水平明显高于绝经后非骨质疏松症组 [(40.9 $\pm$ 15.1) pg/mL vs (24.2 $\pm$ 8.7) pg/mL, P <0.001] 和对照组 [(40.9 $\pm$ 15.1) pg/mL vs (23.9 $\pm$ 9.1) pg/mL, P <0.001]。血清 CCL3 水平与全髋(r = -0.345, P =0.002)、股骨颈(r = -0.329, P =0.003)和腰椎 L1-L4(r = -0.354, P =0.001)的骨密度呈负相关, 与视觉模拟评分(r =0.413, P <0.001)和 Oswestry 残疾指数(r =0.360, P <0.001)呈正相关。此外, 血清 CCL3 水平与肿瘤坏死因子- α (r =0.305, P =0.005)、白细胞介素-6(r =0.288, P =0.008)、CTX-1(r =0.371, P <0.001)和 TRACP-5b(r =0.317, P =0.004)密切相关。在调整了体重指数和年龄后, 所有的相关性仍然显著。**结论** CCL3 可能是一种有用的生物标志物, 可用于预测绝经后骨质疏松症的病情严重程度。

关键词: 细胞因子配体 3; 趋化因子; 骨质疏松; 绝经后; 严重程度

Correlation between cytokine ligand 3 and the severity of postmenopausal osteoporosis

ZHAO Dongbo^{1*}, WANG Hao², MA Yulin¹, HE Yang¹

1. Department of Endocrinology, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University, Zhuhai 519000, China

2. Department of Critical Medicine, the First Clinical Medical College, Jinan University, Guangzhou 510630, China

* Corresponding author: ZHAO Dongbo, Email: 3937561@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate if serum cytokine ligand 3(CCL3) levels correlated with disease severity in postmenopausal osteoporotic women. **Methods** Eighty-two postmenopausal osteoporotic women, 76 postmenopausal non-osteoporotic women, and 80 healthy women of childbearing age were recruited. Bone mineral density of the total hip, femoral neck, and L1-L4 spine was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry. Serum CCL3 level was examined using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit. Serum inflammatory cytokine interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and the bone metabolic markers, carboxy-terminal crosslinked and tartrate-resistant acid phosphatase 5b were also examined. Visual analogue scale and the Oswestry disability index were utilized to assess the clinical severity. **Results** Patients in the postmenopausal osteoporotic group had significantly increased serum CCL3 levels compared with those in both the postmenopausal non-osteoporotic group (40.9 $\pm$ 15.1 pg/mL vs 24.2 $\pm$ 8.7 pg/mL, P <0.001) and control group (40.9 $\pm$ 15.1 pg/mL vs 23.9 $\pm$ 9.1 pg/mL, P <0.001). Serum CCL3 levels were negatively correlated with bone mineral density at the total hip (r = -0.345, P =0.002), femoral neck (r = -0.329, P =0.003), and L1-L4 lumbar spine (r = -0.354, P =0.001), but were positively correlated with visual analogue scale scores (r =0.413, P <0.001) and the Oswestry disability index (r =0.360, P <0.001). Moreover, serum CCL3 levels were closely correlated with increased tumor necrosis factor- α (r =0.305, P =0.005), interleukin-6 (r =0.288, P =0.008), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (r =0.371, P <0.001), and carboxy-terminal crosslinked (r =0.317, P =0.004) levels. All correlations were still

* 通信作者: 赵东波, Email: 3937561@qq.com

significant after adjusting for both body mass index and age. **Conclusion** CCL3 may be a useful biomarker that can be used to predict disease severity of postmenopausal osteoporosis.

Key words: cytokine ligand 3; chemokine; osteoporosis; post-menopausal; severity

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是绝经后女性需要面临的一种重要的代谢性骨病。虽然 PMOP 的病因尚不完全清楚, 雌激素缺乏在 PMOP 的发生发展中起重要作用^[1]。到目前为止, OP 主要是根据股骨近端和腰椎骨密度 (bone mineral density, BMD) 来确诊^[2]。最近, 已提出涉及骨转换增加的生化标志物作为骨吸收严重程度的潜在指标^[3]。趋化因子是参与调节细胞募集的小的可溶性化学吸引细胞因子, 与细胞分化、细胞凋亡和增殖以及其他生理活动有关^[4]。趋化因子细胞因子配体 3 (CCL3) 也称为巨噬细胞炎性蛋白-1 α , 是最广泛研究的趋化因子之一。CCL3 是一种具有化学吸引力的细胞因子趋化因子, 对树突细胞、单核细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞具有趋化活性。近年来, 已经部分研究了 CCL3 在骨代谢中的作用。CCL3 与其受体趋化因子细胞因子受体 1 结合, 通过下调骨钙素 (OCN), 与 runt 相关的转录因子 2 (Runx2) 和 osterix (Osx 表达) 的表达来抑制矿化激活, 从而抑制成骨细胞的分化、增殖和成骨潜能^[5]。此外, 施用抗 CCL3 抗体可以增加 OCN、Runx2 和 Osx 的水平, 部分恢复成骨细胞的活性^[5]。因此, CCL3 可能在 OP 进展中发挥关键作用。然而, 目前血清 CCL3 水平与 OP 疾病严重程度之间研究有限。因此, 本研究观察血清 CCL3 水平和 PMOP 疾病严重程度的相关性。

1 材料和方法

1.1 一般临床方案

2017 年 9 月至 2019 年 6 月, 82 例 PMOP 患者纳入本研究。所有诊断均基于世界卫生组织的 OP 诊断标准。排除标准: 存在可能导致低 BMD 的其他代谢性骨病, 如骨软化、甲状旁腺功能亢进和维生素 D 缺乏; 存在明显的肾、肝或心血管疾病; 使用降钙素、选择性雌激素受体调节剂或过去 3 个月内使用雌激素或过去 6 个月内双膦酸盐 (BP) 或糖皮质激素。将 76 名骨量正常的绝经后妇女 [绝经后非骨质疏松症 (PMNOP)] 和 80 名育龄妇女 (20~49 岁) 作为对照组。所有参与者均签署知情同意书。

1.2 指标检测

在禁食过夜后的上午 8:00, 抽取静脉血并快速

离心, 将样品保持在 -80°C 条件下直至检测完毕。使用定量夹心酶联免疫吸附法通过试剂盒 (Quantikine; R&D Systems, Minneapolis, MN) 检测血清 CCL3 的水平。根据制造商的说明设置空白对照、标准品和样品孔。通过标准曲线计算 CCL3 的样品水平。血清白细胞介素 (IL)-6 (1:1 000, Santa Cruz, USA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) (1:1 000, Santa Cruz, USA)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) (1:1 000, Abcam, Cambridge, UK) 和 1 型交联的羧基末端肽 (CTX-1) (1:1 000, Abcam, Cambridge, UK) 的水平也使用相同的检测方案进行测试。CCL3、IL-6、TNF- α 、CTX-1 和 TRACP-5b 测定间变异系数分别为 3.3%、5.2%、4.0%、3.1% 和 3.9%; CCL3、IL-6、TNF- α 、CTX-1 和 TRACP-5b 测定内变异系数分别为 4.6%、6.6%、6.3%、7.5% 和 5.3%。所有样品测试重复至少 3 次。

使用 Oswestry 残疾指数 (ODI) 和视觉模拟评分 (VAS) 评估临床症状严重程度。使用范围从 0 (无疼痛) 到 100 mm (最严重的疼痛) 的范围评估 VAS 上的评分。ODI 通过评估 10 个项目的自我管理问卷评估背部特异性功能, 每个项目的点数范围为 0~5, 最终得分总计在 0~100 个点之间。这 10 个项目包括疼痛强度、睡眠、站立、坐、走、举、个人护理、旅行、工作和社交生活; 分数较高的患者的疾病更严重。

所有受试者的 BMD 使用双能量 X 射线吸收测定法 (Prodigy Advance, General Electric Company, Fairfield, CT, USA) 检测, 检测的部位包括股骨颈、全髋和腰椎 (L1-L4), 检测结果使用 g/cm^2 表示。

1.3 统计学分析

数据使用均数 $\pm$ 准偏差、中位数或频率。用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估数据的正态性。根据数据分布, 通过单向 ANOVA 或 Kruskal-Wallis 检验进行 PMOP 女性、PMNOP 女性和健康对照之间的特征比较。应用 Bartlett 试验检验组间方差同质性, 用 Tukey 或 Tamhane 检验进行事后分析。通过 Spearman 相关和多元线性回归分析调整体重指数 (BMI) 和年龄前后血清中 CCL3 浓度与 BMD, 临床严重程度和生化指标的相关性。所有分析均使用

SPSS 19.0 进行, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

表 1 描述了所有受试者的人口统计学和临床特征。PMOP 组的平均年龄为 (65.8 ± 5.1) 岁, PMNOP 组为 (64.9 ± 5.7) 岁, 对照组为 (44.9 ± 5.0) 岁。与 PMNOP [$(23.9 \pm 3.3) \text{ kg/m}^2$] 和对照组 [$(23.6 \pm 3.4) \text{ kg/m}^2$] 相比, PMOP [$(24.0 \pm 3.0) \text{ kg/m}^2$] 的 BMI 没有显著差异。PMOP 组血清 CCL3 水平显著高于 PMNOP 组 [$(40.9 \pm 15.1) \text{ pg/mL}$ vs $(24.2 \pm 8.7) \text{ pg/mL}$ vs $(23.9 \pm 9.1) \text{ pg/mL}$; $P < 0.001$]。

与 PMNOP 和对照组相比, PMOP 组股骨颈、腰椎 L_{1-4} 和全髋的骨密度显著降低(表 2)。进一步分析血清 CCL3 水平以确定它们与 PMOP 中的 BMD 的相关性。发现较高的 CCL3 水平与较低的股骨颈

BMD($r = -0.329, P = 0.003$), 较低的总髋 BMD($r = -0.345, P = 0.002$) 和较低的腰椎 L_{1-4} 的 BMD($r = -0.354, P = 0.001$) 相关。

本研究进一步探讨了血清 CCL3 浓度与 VAS 和 ODI 临床严重程度评分的相关性, 以说明 CCL3 是否与临床表现有关。结果显示血清中的 CCL3 水平与 VAS($r = 0.413, P < 0.001$) 和 ODI($r = 0.360, P < 0.001$) 显著相关。同时发现 CCL3 与骨吸收标志物 TRACP-5b($r = 0.371, P < 0.001$)、CTX-1($r = 0.317, P = 0.004$)、TNF- α ($r = 0.305, P = 0.005$) 以及 IL-6($r = 0.288, P = 0.008$) 呈正相关。调整年龄和 BMI 后, 所有这些相关性仍然显著(表 3)。多元线性回归分析表明, CCL3 可作为评估 BMD 和临床严重程度度的独立候选标志物(表 4)。

表 1 绝经后非骨质疏松症、绝经后骨质疏松症和健康对照组的人口学数据、生化指标和 CCL3 水平比较

Table 1 Comparison of demographic data, biochemical indices, and CCL3 levels among postmenopausal non-osteoporotic, postmenopausal osteoporosis, and healthy control groups

组别	年龄/岁	绝经年龄/岁	BMI/(kg/m^2)	TRACP-5b/(U/L)	CTX-1/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	CCL3/(pg/mL)
PMOP 组	$65.8 \pm 5.1^{**}$	51.2 ± 2.6	24.0 ± 3.0	$6.4 \pm 1.1^{**\#}$	$0.76 \pm 0.12^{**\#}$	$1.5 \pm 0.2^{**\#}$	$132.8 \pm 22.9^{**\#}$	$40.9 \pm 15.1^{*\#}$
PMNOP 组	$64.9 \pm 5.7^{**}$	51.5 ± 2.4	23.9 ± 3.3	$4.5 \pm 1.5^*$	$0.61 \pm 0.09^*$	1.2 ± 0.2	116.6 ± 19.6	24.2 ± 8.7
对照组	44.9 ± 5.0	—	23.6 ± 3.4	3.8 ± 0.9	0.36 ± 0.05	1.1 ± 0.1	85.9 ± 14.8	23.9 ± 9.1
P 值	0.023	0.732	0.244	0.005	0.013	0.008	<0.001	<0.001

注: 与对照相比, * $P < 0.05$; 与对照相比, ** $P < 0.01$; 与绝经后非骨质疏松组相比, # $P < 0.05$ 。

表 2 绝经后非骨质疏松症、绝经后骨质疏松症和健康对照组中股骨颈、全髋和腰椎的骨密度比较(g/cm^2)

Table 2 Comparison of bone mineral density of the femoral neck, total hip, and lumbar spine among postmenopausal non-osteoporotic, postmenopausal osteoporosis, and healthy control groups (g/cm^2)

组别	BMD(FN)	BMD(TH)	BMD(L_{1-4})
对照组	1.02 ± 0.17	1.09 ± 0.14	1.22 ± 0.21
PMNOP 组	$0.96 \pm 0.14^*$	$1.01 \pm 0.16^*$	$0.90 \pm 0.19^*$
PMOP 组	$0.83 \pm 0.16^{**\#}$	$0.90 \pm 0.12^{**\#}$	$0.81 \pm 0.15^{**\#}$
P 值	0.008	0.003	0.005

注: 与对照相比, * $P < 0.05$; 与对照相比, ** $P < 0.01$; 与绝经后非骨质疏松组相比, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究证实 PMOP 的女性骨密度降低的同时血清 CCL3 水平则升高, 表明这种趋化因子与 OP 之间存在相关性; 此外, 还发现 CCL3 水平和 VAS 和 ODI 密切相关; CCL3 水平也与 IL-6、TNF- α 、CTX-1 和 TRACP-5b 密切相关。这一结果表明 CCL3 是

PMOP 妇女 OP 进展的重要中介因子。

表 3 通过调整年龄和体重指数的绝经后骨质疏松症女性血清趋化因子细胞因子配体 3 浓度与其他指数的相关性

Table 3 Correlation between serum chemokine cytokine ligand 3 concentrations and other indices in postmenopausal osteoporosis women adjusted by age and body mass index

变量	调整前		调整后	
	r 值	P 值	r 值	P 值
BMI	0.063	>0.05	—	—
年龄	0.203	0.053	—	—
股骨颈 BMD	-0.329	0.003	-0.280	0.010
全髋骨密度	-0.345	0.002	-0.297	0.007
腰椎 L_{1-4} BMD	-0.354	0.001	-0.320	0.000
VAS	0.413	<0.001	-0.357	<0.001
ODI	0.360	<0.001	-0.307	0.005
TRACP-5b	0.371	<0.001	0.315	0.004
CTX-1	0.317	0.004	0.263	0.038
TNF- α	0.305	0.005	0.259	0.040
IL-6	0.288	0.008	0.243	0.045

注: 与对照相比, * $P < 0.05$; 与对照相比, ** $P < 0.01$; 与绝经后非骨质疏松组相比, # $P < 0.05$ 。

表 4 多元线性回归分析年龄、BMI 和血清 CCL3 与 BMD、VAS 和 ODI 的相关性

Table 4 Multivariate linear regression for age, BMI, and serum CCL3 with BMD, VAS, and ODI

参数	股骨颈 BMD		全髌 BMD		腰椎 1~4 BMD		VAS		ODI	
	β	P 值	β	P 值	β	P 值	β	P 值	β	P 值
年龄	-0.075	0.333	-0.048	0.603	-0.041	0.623	-0.026	0.947	-0.021	0.898
BMI	0.131	0.125	0.114	0.139	0.105	0.150	0.176	0.087	0.168	0.920
CCL3	-1.441	0.002	-1.253	0.002	-1.223	0.002	1.026	0.010	0.977	0.045

注:与对照相比,* $P<0.05$;与对照相比,** $P<0.01$;与绝经后非骨质疏松组相比,# $P<0.05$ 。

趋化因子是介导白细胞和其他表达 G 蛋白偶联受体的细胞的激活和迁移的细胞因子^[6]。基于其氨基末端保守的半胱氨酸残基序列,有 4 个主要的趋化因子亚群,即 CXC、CC、C 和 CX3C^[6]。趋化因子在启动破骨细胞激活和破骨细胞发生中是至关重要的^[7]。尤其是 CCL3,在破骨细胞分化过程中由 RANKL 诱导^[8],是诱导多发性骨髓瘤中破骨细胞形成的公认因子^[5]。CCL3 是巨噬细胞的趋化细胞因子,诱导破骨细胞聚集和活动^[8]。本研究证明血清 CCL3 水平与股骨颈、全髌和腰椎 L1-L4 的 BMD 降低有关,表明 CCL3 可能既诱导破骨细胞活动,又导致骨量减少。

慢性背痛是 PMOP 最重要的并发症之一。腰背部疼痛在骨质疏松症患者中很常见,高达 10.4% 的腰背部疼痛的 PMOP 患者并未发现骨折^[9]。此外,骨密度降低与椎骨骨折的风险增加有关,这反过来也可能导致慢性疼痛和限制背部运动^[10-11]。用于治疗 OP(包括 BP)的药物可以通过作用于破骨细胞活性来减轻疼痛。这些发现表明 OP 与骨吸收和疼痛密切相关,骨吸收可能导致骨质疏松骨疼痛。CCL3 证明可以调节疼痛,炎症组织中 CCL3 表达的升高与急性和慢性炎症性痛觉过敏和慢性机械性过敏症密切相关^[12]。此外,在慢性和复发性颈痛患者中,随着炎症细胞因子的增加,CCL3 水平显著增加^[13]。本研究发现血清中 CCL3 浓度的增加与 VAS 和 ODI 都呈正相关,这意味着 CCL3 可能参与了与破骨细胞活动相关的疼痛。

TRACP-5b 作为破骨细胞活性、破骨细胞数量和骨吸收的标志物^[14]。CTX-1 是 OP 进展、骨折风险和预后的参考标志物^[15]。CTX-1 似乎是一种敏感、特异和快速可用的骨吸收生物标志物,可以预测 PMOP 患者对 BP 治疗的反应。先前的研究发现,与健康对照组相比,PMOP 患者的 CTX-1 和 TRACP-5b 明显升高,并与 BMD 呈负相关^[16]。同时,雌激素水平下降,炎症标志物如 IL-6 和 TNF- α 水平增加,所有这些都加速了骨重塑周期,伴随着破骨细胞的强烈激活和更大的骨吸收。本研究发现血

清 CCL3 水平与升高的 CTX-1 和 TRACP-5b 水平呈正相关;CCL3 与 IL-6 以及 TNF- α 水平呈正相关,进一步支持 CCL3 在破骨细胞活动中所起的作用以及骨转换标志物。

本研究有一些局限性。首先,本研究设计为横断面研究,涉及相对较小的样本量。第二,未评估可能参与 OP 进展的其他趋化因子的浓度。总之,本研究发现在 PMOP 中 CCL3 水平比健康女性更高。在 PMOP 中,CCL3 水平与疾病严重程度呈正相关。

【参 考 文 献】

- [1] 张月辉,姜虹,矫亚男,等.血清脂质运载蛋白 2、骨代谢指标与中年女性骨密度相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(12):1739-1742.
- [2] 陶周善,周皖舒,江云云,等.负载 BMP-2 掺铈磷酸钙复合材料对成骨细胞增殖及功能的影响[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(7):888-892.
- [3] Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, et al. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis[J]. Indian J Endocrinology & Metabolism, 2016,20(6): 846-852.
- [4] Legler DF, Thelen M. Chemokines: chemistry, biochemistry and biological function[J]. Chimia, 2016,70(12): 856-859.
- [5] Fu R, Liu H, Zhao S, et al. Osteoblast inhibition by chemokine cytokine ligand3 in myeloma-induced bone disease[J]. Cancer Cell International,2014,14(1): 132.
- [6] Yoshie O, Imai T, Nomiyama H. Chemokines in immunity[J]. Advances in Immunology, 2001,78(78): 57-110.
- [7] Kim MS, Magno CL, Day CJ, et al. Induction of chemokines and chemokine receptors CCR2b and CCR4 in authentic human osteoclasts differentiated with RANKL and osteoclast like cells differentiated by MCP-1 and RANTES[J]. J Cellular Biochemistry, 2010,97(3): 512-518.
- [8] Kukita T, Kukita A, Harada H, et al. Regulation of osteoclastogenesis by antisense oligodeoxynucleotides specific to zinc finger nuclear transcription factors Egr-1 and WT1 in rat bone marrow culture system[J]. Endocrinology, 1997,138(10): 4384.
- [9] Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (Sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability[J]. J American Geriatrics Society, 2010,50(5): 889-896.

(下转第 1809 页)

问的是 IL-33 能有效增强 Th2 免疫反应对骨质疏松症表现出保护作用^[14], 这表明该细胞因子在绝经后骨质疏松症中也存在保护作用。另一方面, 最近在体外和体内的观察结果表明, Th2 细胞因子也可能有助于骨质疏松症的发展^[15]。正如本研究结果一致, 与年龄相关的健康女性相比, 绝经后骨质疏松症患者血清 IL-33 水平较低。然而, 随着疾病进展和 BMD 降低, IL-33 对骨骼的保护作用趋于消失, 可能是由于其他因素和破骨细胞生成因子的干扰^[16]。因此, IL-33 可能被认为是骨细胞活性的重要内源调节因子, 可以发挥抗破骨细胞增生和刺激破骨细胞作用^[16]。然而, 由于各种相关细胞因子之间的平衡是非常复杂的, IL-33 本身也可能是一把双刃剑, 取决于具体的疾病阶段^[16]。

研究表明, 与对照组相比, 绝经后骨质疏松症患者的血清 IL-33 水平显著降低。还观察到 IL-33 和 PTH 血清水平之间的负相关。此外, IL-33 与骨形成和重吸收标志物之间的负相关分别表明该细胞因子可能在骨重塑中发挥作用, 可能影响成骨细胞和破骨细胞功能。这些数据表明 IL-33 可能是一种重要的骨保护细胞因子, 它可能在绝经后骨质疏松症发生发展中发挥重要的作用。

【参 考 文 献】

- [1] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease [J]. Nature Reviews Immunology, 2016, 16 (11): 676-689.
- [2] Wang-Dong X, Min Z, Yu-Jing Z, et al. IL-33 in rheumatoid arthritis: potential role in pathogenesis and therapy [J]. Human Immunology, 2013, 74(9): 1057-1060.
- [3] Xiangyang Z, Lutan Y, Lin Z, et al. Increased levels of interleukin-33 associated with bone erosion and interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis [J]. Cytokine, 2012, 58(1): 6-9.
- [4] Zhao R. Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective [J]. Int J Med Sci, 2012, 9(9): 825-832.
- [5] Ginaldi L, De Martinis M. Osteoimmunology and beyond [J]. Curr Med Chem, 2016, 23(33): 3754-3774.
- [6] Takayanagi H. Osteoimmunology in 2014: Two-faced immunology—from osteogenesis to bone resorption [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(2): 74-76.
- [7] Molofsky AB, Savage AK, Locksley RM. Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation [J]. Immunity, 2015, 42(6): 1005-1019.
- [8] Hasnawati S, Damien E, Hodge JM, et al. Interleukin-33, a target of parathyroid hormone and oncostatin m, increases osteoblastic matrix mineral deposition and inhibits osteoclast formation in vitro [J]. Endocrinology, 2011, 152(5): 1911.
- [9] Keller J, Catala-Lehnen P, Wintges K, et al. Transgenic overexpression of interleukin-33 in osteoblasts results in decreased osteoclastogenesis [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2012, 417(1): 217-222.
- [10] Zhu X, Zhao Y, Jiang Y, et al. Dectin-1 signaling inhibits osteoclastogenesis via IL-33-induced inhibition of NFATc1 [J]. Oncotarget, 2017, 8(32): 53366-53374.
- [11] Zaiss MM, Mariola KS, Christina BH, et al. IL-33 shifts the balance from osteoclast to alternatively activated macrophage differentiation and protects from TNF-alpha-mediated bone loss [J]. J Immunology, 2011, 186(11): 6097.
- [12] Eccles DG, Hodge JM, Singh PP, et al. Osteoclast formation elicited by interleukin-33 stimulation is dependent upon the type of osteoclast progenitor [J]. Molecular & Cellular Endocrinology, 2015, 399(12): 259-266.
- [13] Cheloha R, Gellman S, Vilardaga JP, et al. PTH receptor-1 signalling - mechanistic insights and therapeutic prospects [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2015, 11: 712-724.
- [14] Zhang J, Fu Q, Ren Z, et al. Changes of serum cytokines-related Th1/Th2/Th17 concentration in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(3): 183-190.
- [15] Saluja R, Ketelaar ME, Hawro T, et al. The role of the IL-33/IL-1RL1 axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders [J]. Molecular Immunology, 2015, 63(1): 80-85.
- [16] Fy L. IL-33: a Janus cytokine [J]. Annals of the rheumatic diseases, 2012, 12: 101-104.

(收稿日期: 2020-01-23; 修回日期: 2020-02-17)

(上接第 1805 页)

- [10] Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, et al. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women [J]. Osteoporosis International, 2005, 16(12): 2175-2179.
- [11] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Effects of alendronate on metacarpal and lumbar bone mineral density, bone resorption, and chronic back pain in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Clinical Rheumatology, 2004, 23(5): 383-389.
- [12] Teodorczyk-Injeyan JA, Triano JJ, McGregor M, et al. Elevated production of inflammatory mediators including nociceptive chemokines in patients with neck pain: A cross-sectional evaluation [J]. J Manipulative & Physiological Therapeutics, 2011, 34(8): 498-505.
- [13] Hayman AR, Macary P, Lehner PJ, et al. Tartrate-resistant acid

phosphatase (Acp 5): identification in diverse human tissues and dendritic cells [J]. J Histochem Cytochem, 2001, 49(6): 675-684.

- [14] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards [J]. Clin Biochem Rev, 2011, 22(2): 391-420.
- [15] Helena J, Anders O, Kanis JA, et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture [J]. Calcified Tissue International, 2014, 94(5): 560-567.
- [16] Watts NB, Hattersley G, Fitzpatrick LA, et al. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Osteoporosis International, 2019, 30(6): 1187-1194.

(收稿日期: 2020-01-05; 修回日期: 2020-01-20)