

探索绝经后女性的免疫水平与骨质疏松症的相关性研究

余琪婷^{1*}, 关智宇^{2#}

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第一附属医院脊柱外科, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年6月5日; 录用日期: 2024年6月29日; 发布日期: 2024年7月5日

摘要

绝经后骨质疏松症(PMOP)是一种严重的全身性疾病, 它的典型症状包括骨质疏松、骨量减少以及更高的骨折风险。这种情况的发生与女性的雌激素水平的下降有关。雌激素的作用可以促进间充质干细胞的发育, 使其能够更好地完成骨骼的生长, 进而提高骨骼的质量, 本文旨在综述当前文献, 总结绝经后女性的免疫水平与骨质疏松症的相关联系。

关键词

绝经后骨质疏松症, 雌激素, 免疫调节, 细胞因子, 骨细胞

A Study to Explore the Correlation between Immune Levels and Osteoporosis in Postmenopausal Women

Qiting Yu^{1*}, Zhiyu Guan^{2#}

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jun. 5th, 2024; accepted: Jun. 29th, 2024; published: Jul. 5th, 2024

Abstract

Postmenopausal osteoporosis (PMOP) is a serious systemic condition whose classic symptoms in-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 余琪婷, 关智宇. 探索绝经后女性的免疫水平与骨质疏松症的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 59-64. DOI: 10.12677/acm.2024.1471981

clude osteoporosis, decreased bone mass, and a higher risk of fracture. This condition is associated with a decline in a woman's estrogen levels. The action of estrogen promotes the development of mesenchymal stem cells, enabling them to better accomplish bone growth and thus improve bone quality. The aim of this paper is to review the current literature and summarize the association between immune levels and osteoporosis in postmenopausal women.

Keywords

Postmenopausal Osteoporosis, Estrogen, Immunomodulation, Cytokines, Osteoblasts

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着绝经的到来, 雌激素水平的显著下降将会影响骨骼的生长发育, 从而改变骨的吸收状态[1]。雌激素可以抑制破骨细胞的生长, 并促进它们的凋亡, 从而阻碍骨骼的吸收。如果女性的雌激素水平不够, 那么她们的骨骼就无法正常地新陈代谢, 也无法正确地抵御损伤。这种情况下, 雌激素的缺失不仅会直接影响骨骼的愈合[2], 还会间接地影响她们的免疫系统, 使她们更容易患上慢性炎症, 从而引发长期的骨损伤。随着细胞因子的表达增加, 以及免疫系统的显著变化[3]。免疫细胞与骨代谢之间的相互作用也会导致绝经后的骨质流失, 成为绝经后骨质疏松症的发病病因[4]。本篇综述旨在探讨绝经后的女性免疫水平与骨质疏松症的相关性, 及其最新治疗。

2. PMOP 除雌激素以外的发病机制——免疫细胞与骨细胞

绝经后骨质疏松症以负责成人生物体骨重塑的基本多细胞单位的解除耦合为特征。在生理条件下, 吸收和形成总是以耦合的方式发生, 导致骨吸收和骨形成以相同的顺序发生在同一骨骼位置。骨重塑以及成骨细胞生成和破骨形成受多种循环激素和局部骨生成因素控制[5]。女性骨质疏松症的发病机制可能涉及破骨细胞的骨吸收增强, 这与绝经时雌激素水平相关。更年期雌激素减少会对骨构建细胞产生不利影响, 从而影响骨分解和修复的自然过程[6]。长期以来, 雌激素被认为是自身免疫的触发因素, 雌激素通过增加成骨分化和减少破骨形成在这一过程中起着重要作用。除此之外, 先前的研究表明, 免疫细胞的改变对绝经后骨质疏松症的发病也有所影响[7]。由先天免疫细胞分泌的一些关键的促炎介质是 IL-6, TNF- α , IL-1 β , ROS 和 IFN- γ [8]。不同类型的免疫细胞之间的交互作用既有细胞间的直接联系, 也有可能由于其他的内在因素, 如旁分泌机制。TNF- α 在 T 淋巴细胞的特定亚型中的表达可以显著提高成骨细胞的凋亡, 而 RANKL 则可以通过 B 细胞产生的 NF- κ B 配体受体来间接促进骨骼的形成, 这有助于预防绝经后骨质疏松症的发生。Th17 个细胞释放白细胞介素-17 (IL-17), 将间充质干细胞分化引导至成骨谱系, 但也间接增加破骨细胞分化。在雌激素缺乏的条件下, B 淋巴细胞是通过粒细胞集落刺激因子分泌和 RANKL/骨保护素系统形成破骨细胞的主要调节因子。巨噬细胞对骨细胞的作用可能不同, 这取决于它们的极化特征和分泌的旁分泌因子, 这可能会对绝经后骨质疏松症的发展产生影响, 因为巨噬细胞极化在疾病进展过程中会改变。同样, 中性粒细胞在骨稳态中起着重要作用, 但它们在雌激素缺乏条件下的过度激活通过释放活性氧和通过 RANKL 信号增加破骨细胞生成而促进成骨细胞凋亡。此外, 肥大细胞可能参与绝经后骨质疏松症的发展, 因为它们在其颗粒中储存了高水平的破骨细胞介质, 包括 IL-6 和

RANKL, 并且在骨质疏松骨中它们的数量大大增加。此外, 在雌激素缺乏的条件下, 随着促炎细胞因子(包括 IL-6 和 Midkine)的存在增加, 骨折愈合会改变, 这可能有造成愈合障碍[9]。多能造血干细胞(hsc)是从出生时就存在于骨髓中的, 它们不仅可以提供免疫力, 还能够促进骨骼的发育。HSC 产生的多能祖细胞(MPP)进一步分化为普通淋巴祖细胞(CLP)和普通髓系祖细胞(CMP)。随着 CMP 的进化, 它们分化成了粒细胞-巨噬细胞祖细胞(GMP), 这些细胞可以分泌破骨细胞、巨噬细胞、粒细胞和树突状细胞。CLP 在 T、B 和其他自然杀伤性细胞中进行生长。因此, 免疫细胞和破骨细胞共享相同的祖细胞和相似的发育环境, 也可能具有一些相似的生理功能[4]。一项研究表明, 卵巢切除术(OVX)骨质疏松小鼠骨髓中的 M1/M2 巨噬细胞比率增加。M1 代表着一种炎症性的巨噬细胞, 而 M2 则代表着一种修复性的巨噬细胞。当没有雌激素的刺激时, M2 巨噬细胞会分化为破骨细胞, 以便进行骨骼修复。因而, 雌激素可以有效地阻止 M2 巨噬细胞受到 RANKL 的损伤。结果表明, M1/M2 比值以及雌激素水平与绝经后骨质疏松症的发生存在密切联系。除雌激素的直接影响外, 骨与免疫细胞的相互作用亦为绝经后骨质疏松症的发病因素[10]。研究结果表明, 无论年龄和雌激素状态如何, PMOP 都与免疫变化有关[11]。

3. PMOP 患者的免疫水平

已知先天免疫细胞对身体的各种挑战立即起作用并引起“炎症”, 已观察到炎症是各种骨病的主要触发因素之一。分泌的促炎细胞因子是参与骨转换降低骨密度的重要因素之一。这些物质可以促进骨骼的生长, 并能够直接影响骨骼中的细胞和其前体。关于绝经后患者免疫表型的临床数据表明, 绝经后女性表现出炎症细胞因子水平升高, 包括白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6 和组织坏死因子 α (TNF α)。这些细胞因子对破骨形成具有协同作用和重叠作用[12]。对自体全血培养的免疫细胞产生的细胞因子的研究表明, 在绝经后 10 年以上的女性中, 腰椎骨密度下降对应于世界卫生组织对“骨质疏松症”的新定义, 与年龄和卵巢功能匹配的对照组相比, IL- 1β , IL-6 和 TNF- α 的产生仍然增加[13]。TNF- α 是一种有效的促炎细胞因子, 由各种细胞类型(如单核吞噬细胞)分泌, 其中它激活杀细胞功能, 在宿主防御中起主要作用。TNF- α 是炎症性疾病发病机制的核心[14]。除了更高水平的炎症介质外, 绝经后妇女的免疫细胞数量也发生了改变。研究结果表明, 绝经后女性患者的 CD19 B 淋巴细胞数量显著减少, 但这些细胞却能够分泌更多的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 从而改善其免疫功能[15]。另一项研究发现, T 细胞在绝经后骨折的骨质疏松患者中更可能表达 TNF- α [16]。由于许多炎症细胞因子可以损伤骨骼, 它们可以影响成骨细胞, 从而增加 RANKL 的表达, 从而促使破骨细胞的生长, 从而改变骨的吸收和代谢的平衡[17]。研究发现, 绝经后的女性更容易出现骨质疏松症, 这会导致她们的外周血中中性粒细胞和淋巴细胞的比例显著升高, 同时也会使骨髓中的肥大细胞数量增多[18]。总之, 绝经后骨质疏松症女性表现出慢性低度炎症表型, 细胞因子表达和免疫细胞谱改变。

4. PMOP 的治疗方法

当前, 临床诊断骨质疏松的方法不仅限于骨密度测量, 而且还应该考虑其他多种因素, 以评估骨骼的强度。通过对骨代谢指标的监测, 可以更加准确地评估骨骼的健康状态, 从而更有针对性地掌握人体的骨质状态, 并有助于预防骨质疏松导致的骨折, 以及更有效地评估抗骨质疏松药物的疗效。目前, 尚未发现一种或两种能够准确反映骨骼代谢状况的指标, 而且这些指标的测量结果也存在许多不确定性[19]。传统治疗绝经后妇女的骨质疏松症的方法主要是抗再吸收和骨合成代谢。骨质疏松症最常用的处方药是抗再吸收药, 特别是双膦酸盐和地诺单抗。有研究表明地诺单抗易增加感染风险[20]。而停用地诺单抗后出现椎体骨折的风险较高[21]。双膦酸盐存在潜在的严重不良反应, 在接受具有某些诱发因素的抗吸收治疗的患者中(即拔牙后或 1 型糖尿病患者)可观察到 1%~3% 的患者出现颌骨坏死, 及增加股骨骨折风险[22]。

抗再吸收治疗的特点是针对特定的窗口时, 它们是最有效的。但同时抑制骨吸收会影响到骨的重塑和修复, 从而导致骨质疏松性增加, 骨密度的降低, 容易因为轻微创伤导致骨折[23]。骨合成代谢疗法也是常用的治疗绝经后骨质疏松的疗法。但由于使用此类药物过程中骨骼的适应性变化和长期使用的潜在不良反应, 其使用受到限制[24]。常用的骨合成代谢是特立帕肽, 来源于甲状旁腺激素(PTH) [25]。虽然骨合成代谢疗法可改善骨矿物质密度, 但除非抗再吸收和合成代谢药物联合使用, 否则骨微结构不会改善[26]。PMOP 伴有甲状腺功能亢进的患者, 他们的骨代谢指标, 如 BGP、 β -CTX、N-末端前肽、ALP 和 BMD, 均表现出明显的下降或上升趋势, 这种变化的主要原因是促甲状腺激素(TSH)的水平减少。女性在绝经后, 如果骨代谢紊乱, 可以通过提高甲状腺功能来缓解[27]。已知许多炎症条件导致骨破坏, 抑制特异性细胞因子信号传导也被用于破坏细胞间的信号传导并防止骨破坏, 目前提出的针对免疫系统的治疗 PMOP 的治疗方向为人们治疗 PMOP 增加了新的选择。在小鼠中阻断 TNF- α [28]和 IL-17A [29]已被证明可以促进骨形成, 防止 OVX 诱导的骨质流失。依那西普(抗 TNF- α)已被用于治疗 PMOP 患者, 并显示骨吸收的血清标志物降低[30]。最近的一项研究表明, IL-17A 的中和诱导其他 Th17 细胞因子的代偿性增加, 包括 IL-17F, IL-22 和 GM-CSF [31]。虽然尚未评估苏金单抗(抗 IL-17A)用于治疗骨质疏松症, 但这一发现强调了靶向细胞因子在预防骨质流失方面的复杂性。总而言之, 免疫系统对于维持骨骼稳定性至关重要, 它可以促进非结构性的骨吸收和骨形成的均衡。对于 PMOP 的治疗, 一旦考虑并排除了骨代谢的问题或恶性疾病, PMOP 患者应接受明智的短期雌激素治疗, 确保饮食中维生素 D 和钙含量充足, 并继续尝试确保足够的骨骼活动[1]。

5. PMOP 的骨愈合

据广泛认可, 老年人更容易出现骨质疏松导致的脆弱性骨折。雌激素缺乏直接影响骨折愈合过程。OVX 小鼠表现出软骨形成和血管生成减少, 以及软骨内和膜内骨形成途径的紊乱, 导致骨折愈合组织的机械能力下降[32]。此外, OVX(去卵巢术后)小鼠愈合组织中的破骨细胞数量增加[33]。众所周知, 炎症反应的中断会损害愈合过程。某些免疫细胞群的消耗以及急性或慢性炎症性疾病等压倒性的免疫反应都会对骨愈合产生负面影响[34]。值得注意的是, 实验数据显示, 雌激素缺乏也会改变对骨折的免疫反应。OVX 啮齿动物在骨折后早期表现出全身性促炎细胞因子水平升高, 包括 TNF α 、IL-6 和 Midkine (Mdk) [35]。Mdk 是一种受雌激素调节的促炎细胞因子, 可在其他炎症环境中吸引中性粒细胞。除了改变的促炎介质外, 在 OVX 小鼠中观察到中性粒细胞浸润增加[36]。局部中性粒细胞数量增加已被证明会通过影响 IL-6 不利于严重创伤后的骨修复[37]。综上观察, OVX 小鼠的炎症介质和细胞的变化可能会影响 PMOP 后骨骼的愈合结果。多种因素, 包括雌激素、BMD、细胞因子和骨代谢, 在 PMOP 的发生过程中都扮演着重要的角色, 它们之间存在着密切的联系[38]。

6. 结论

上述实验研究表明, 免疫细胞介导的因素对骨细胞有巨大影响, 并且通过免疫细胞与骨细胞的相互作用消除或减弱 OVX 诱导的骨质流失和 OVX 诱导的延迟骨修复。“免疫疏松症”新领域的出现强调了免疫系统参与者在骨质疏松症病理生理学中的作用。正如综述中所讨论的, 几种先天免疫细胞已成为免疫疏松症的关键调节因子。这些先天免疫细胞通过产生几种促炎介质和调节对引起骨质疏松症很重要的细胞来调节骨质疏松症。各种促炎细胞因子及其受体的产生, 在骨骼和免疫系统之间建立有效的信息联系。我们需要重视免疫细胞与骨细胞之间的联系, 正视绝经后女性免疫水平与骨质疏松的相关性, 寻找更多对 PMOP 长期且有效的新疗法及新途径。通过益生菌调节宿主免疫系统来补充骨质流失也许就是新途径之一[39]。

参考文献

- [1] Avioli, L.V. (1976) Senile and Postmenopausal Osteoporosis. *Advances in Internal Medicine*, **21**, 391-415.
- [2] 王卢凤, 艾丽斐然·艾克帕尔, 段丽侠, 等. 特纳综合征与骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(6): 905-909.
- [3] Fallon, M.D., Whyte, M.P., Craig, R.B. and Teitelbaum, S.L. (1983) Mast-Cell Proliferation in Postmenopausal Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, **35**, 29-31. <https://doi.org/10.1007/bf02405002>
- [4] Fischer, V. and Haffner-Luntzer, M. (2022) Interaction between Bone and Immune Cells: Implications for Postmenopausal Osteoporosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **123**, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.05.014>
- [5] Romas, E. and Martin, T.J. (1997) Cytokines in the Pathogenesis of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **7**, 47-53. <https://doi.org/10.1007/bf03194342>
- [6] Thulker, J., Singh, S., Sharma, S. and Thulker, T. (2016) Preventable Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Mid-Life Health*, **7**, 108-113. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.191013>
- [7] Ichimura, K. (2010) Mechanism of Nasal Obstruction in Patients with Allergic Rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy Reviews*, **10**, 20-27. <https://doi.org/10.1111/j.1472-9733.2010.01151.x>
- [8] Kaji, H. (2016) Effects of Myokines on Bone. *BoneKEy Reports*, **5**, Article 826. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.48>
- [9] Fischer, V. and Haffner-Luntzer, M. (2022) Interaction between Bone and Immune Cells: Implications for Postmenopausal Osteoporosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **123**, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.05.014>
- [10] Dou, C., Ding, N., Zhao, C., Hou, T., Kang, F., Cao, Z., et al. (2017) Estrogen Deficiency-Mediated M2 Macrophage Osteoclastogenesis Contributes to M1/M2 Ratio Alteration in Ovariectomized Osteoporotic Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 899-908. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3364>
- [11] Breuil, V., Ticchioni, M., Testa, J., Roux, C.H., Ferrari, P., Breittmayer, J.P., et al. (2009) Immune Changes in Post-Menopausal Osteoporosis: The Immunostudy. *Osteoporosis International*, **21**, 805-814. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1018-7>
- [12] Kitaura, H. (2005) M-CSF Mediates TNF-Induced Inflammatory Osteolysis. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 3418-3427. <https://doi.org/10.1172/jci26132>
- [13] Börjesson, A.E., Lagerquist, M.K., Windahl, S.H. and Ohlsson, C. (2013) The Role of Estrogen Receptor A in the Regulation of Bone and Growth Plate Cartilage. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **70**, 4023-4037. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1317-1>
- [14] Tracey, K.J. and Cerami, A. (1993) Tumor Necrosis Factor, Other Cytokines and Disease. *Annual Review of Cell Biology*, **9**, 317-343. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.09.110193.001533>
- [15] Zheng, S.X., Vrindts, Y., Lopez, M., De Groote, D., Zangerle, P.F., Collette, J., et al. (1997) Increase in Cytokine Production (IL-1 β , IL-6, TNF-A But Not IFN- γ , GM-CSF or LIF) by Stimulated Whole Blood Cells in Postmenopausal Osteoporosis. *Maturitas*, **26**, 63-71. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(96\)01080-8](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(96)01080-8)
- [16] Pietschmann, P., Grisar, J., Thien, R., Willheim, M., Kersch-Schindl, K., Preisinger, E., et al. (2001) Immune Phenotype and Intracellular Cytokine Production of Peripheral Blood Mononuclear Cells from Postmenopausal Patients with Osteoporotic Fractures. *Experimental Gerontology*, **36**, 1749-1759. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(01\)00125-5](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00125-5)
- [17] Schett, G. (2008) Review: Immune Cells and Mediators of Inflammatory Arthritis. *Autoimmunity*, **41**, 224-229. <https://doi.org/10.1080/08916930701694717>
- [18] Fang, H., Zhang, H., Wang, Z., Zhou, Z., Li, Y. and Lu, L. (2019) Systemic Immune-inflammation Index Acts as a Novel Diagnostic Biomarker for Postmenopausal Osteoporosis and Could Predict the Risk of Osteoporotic Fracture. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23016. <https://doi.org/10.1002/jcla.23016>
- [19] 孔德策, 杨铁毅, 邵进. 绝经后骨质疏松骨代谢标志物研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(1): 36-41.
- [20] Diker-Cohen, T., Rosenberg, D., Avni, T., Shephelovich, D., Tsvetov, G. and Gafter-Gvili, A. (2020) Risk for Infections during Treatment with Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 1641-1658. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz322>
- [21] Tripto-Shkolnik, L., Rouach, V., Marcus, Y., Rotman-Pikielny, P., Benbassat, C. and Vered, I. (2018) Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation in Patients with Prolonged Exposure to Bisphosphonates. *Calcified Tissue International*, **103**, 44-49. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0389-1>

- [22] Ruggiero, S.L. (2008) Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, **29**, 96-98.
- [23] Novack, D.V. and Teitelbaum, S.L. (2008) The Osteoclast: Friend or Foe? *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **3**, 457-484. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151431>
- [24] Tashjian, A.H. and Gagel, R.F. (2006) Teriparatide [Human PTH(1-34)]: 2.5 Years of Experience on the Use and Safety of the Drug for the Treatment of Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **21**, 354-365. <https://doi.org/10.1359/jbmr.051023>
- [25] Hodsman, A.B., Bauer, D.C., Dempster, D.W., Dian, L., Hanley, D.A., Harris, S.T., et al. (2005) Parathyroid Hormone and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis: A Review of the Evidence and Suggested Guidelines for Its Use. *Endocrine Reviews*, **26**, 688-703. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0006>
- [26] Tsai, J.N., Nishiyama, K.K., Lin, D., Yuan, A., Lee, H., Boussein, M.L., et al. (2017) Effects of Denosumab and Teriparatide Transitions on Bone Microarchitecture and Estimated Strength: The DATA-Switch HR-pQCT Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **32**, 2001-2009. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3198>
- [27] 陈如阳, 严育宏, 吴洁丽, 杜珂珂. 自然绝经后女性甲状腺功能亢进与骨代谢的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(22): 4235-4237. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.22.026>
- [28] Kimble, R.B., Bain, S. and Pacifici, R. (1997) The Functional Block of TNF but Not of IL-6 Prevents Bone Loss in Ovariectomized Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **12**, 935-941. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.6.935>
- [29] DeSelm, C.J., Takahata, Y., Warren, J., Chappel, J.C., Khan, T., Li, X., et al. (2012) IL-17 Mediates Estrogen-Deficient Osteoporosis in an Act1-Dependent Manner. *Journal of Cellular Biochemistry*, **113**, 2895-2902. <https://doi.org/10.1002/jcb.24165>
- [30] Charatcharoenwitthaya, N., Khosla, S., Atkinson, E.J., McCready, L.K. and Riggs, B.L. (2007) Effect of Blockade of Tnf- α and Interleukin-1 Action on Bone Resorption in Early Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, **22**, 724-729. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070207>
- [31] Chong, W.P., Mattapallil, M.J., Raychaudhuri, K., Bing, S.J., Wu, S., Zhong, Y., et al. (2020) The Cytokine IL-17A Limits Th17 Pathogenicity via a Negative Feedback Loop Driven by Autocrine Induction of IL-24. *Immunity*, **53**, 384-397.E5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.022>
- [32] Beil, F.T., Barvencik, F., Gebauer, M., Seitz, S., Rueger, J.M., Ignatius, A., et al. (2010) Effects of Estrogen on Fracture Healing in Mice. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*, **69**, 1259-1265. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181c4544d>
- [33] Meyer, R.A., Tsahakis, P.J., Martin, D.F., Banks, D.M., Harrow, M.E. and Kiebzak, G.M. (2001) Age and Ovariectomy Impair Both the Normalization of Mechanical Properties and the Accretion of Mineral by the Fracture Callus in Rats. *Journal of Orthopaedic Research*, **19**, 428-435. [https://doi.org/10.1016/s0736-0266\(00\)90034-2](https://doi.org/10.1016/s0736-0266(00)90034-2)
- [34] Claes, L., Recknagel, S. and Ignatius, A. (2012) Fracture Healing under Healthy and Inflammatory Conditions. *Nature Reviews Rheumatology*, **8**, 133-143. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.1>
- [35] Fischer, V., Kalbitz, M., Müller-Graf, F., Gebhard, F., Ignatius, A., Liedert, A., et al. (2018) Influence of Menopause on Inflammatory Cytokines during Murine and Human Bone Fracture Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2070. <https://doi.org/10.3390/ijms19072070>
- [36] Haffner-Luntzer, M., Fischer, V., Prystaz, K., Liedert, A. and Ignatius, A. (2017) The Inflammatory Phase of Fracture Healing Is Influenced by Oestrogen Status in Mice. *European Journal of Medical Research*, **22**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0264-y>
- [37] Kaiser, K., Prystaz, K., Vikman, A., Haffner-Luntzer, M., Bergdolt, S., Strauss, G., et al. (2018) Pharmacological Inhibition of IL-6 Trans-Signaling Improves Compromised Fracture Healing after Severe Trauma. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **391**, 523-536. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1483-7>
- [38] 李凝旭, 黄莺, 涂艳, 沈莹, 覃艳琼, 雷超, 柳湘洁. 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]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(8): 1201-1204.
- [39] Dar, H.Y., Shukla, P., Mishra, P.K., Anupam, R., Mondal, R.K., Tomar, G.B., et al. (2018) Lactobacillus Acidophilus Inhibits Bone Loss and Increases Bone Heterogeneity in Osteoporotic Mice via Modulating Treg-Th17 Cell Balance. *Bone Reports*, **8**, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.02.001>