

外周血干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 对绝经后骨质疏松症的预测价值林适¹, 袁嘉尧¹, 林贤灿¹, 杨彬彬¹, 吴建军¹, 东智卓玛¹, 唐子佳¹, 杨志杰¹, 万雷², 黄宏兴²<https://doi.org/10.12307/2022.1013>

投稿日期: 2022-01-19

采用日期: 2022-03-07

修回日期: 2022-04-19

在线日期: 2022-05-11

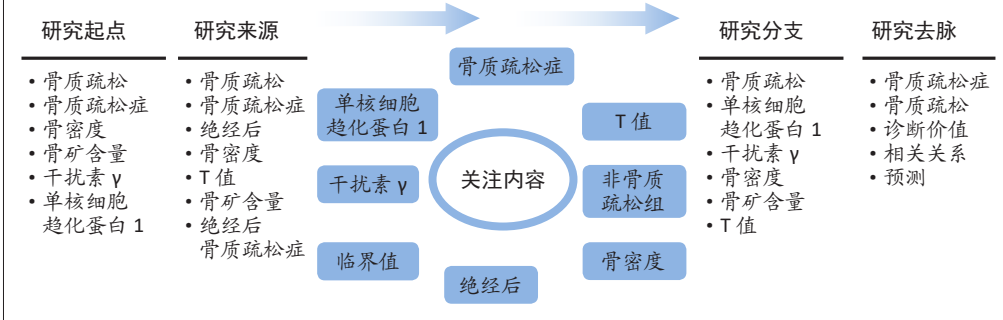
中图分类号:

R446; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2023)02-00165-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 外周血干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 水平预测绝经后骨质疏松症的价值

文题释义:

ROC曲线: 接受者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, 简称ROC曲线), 又称为感受性曲线(sensitivity curve)。接受者操作特性曲线就是以虚惊概率为横轴, 击中概率为纵轴所组成的坐标图, 和被试在特定刺激条件下由于采用不同的判断标准得出的不同结果画出的曲线。

骨矿含量: 即骨矿物质含量, 是评价骨健康状况的指标之一, 指骨骼矿物质含量密度疏松的矿物质元素的含有量, 即骨中钙、磷、镁等矿物质含量, 反映钙储备状况。

摘要

背景: 干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 在骨免疫过程中发挥重要作用, 与骨质疏松症的发生具有密切关系, 但鲜有研究报道干扰素 γ 和单核细胞趋化蛋白 1 在骨质疏松中的诊断价值及相互关系。

目的: 探讨外周血干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 水平对绝经后骨质疏松症的预测价值。

方法: 按照前瞻性病例-对照原则选取广州中医药大学第三附属医院 2019 年 12 月至 2021 年 1 月门诊收集的 71 名受试者作为研究对象。根据骨质疏松症的诊断标准分为骨质疏松组(35 名)和非骨质疏松组(36 名)。比较两组受试者基线资料及外周血干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 水平。二元 logistics 回归进行危险因素分析, 研究外周血干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 水平和骨密度、骨矿含量间的相关性。受试者工作特征曲线(ROC)评价干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 对绝经后骨质疏松症的预测效能。

结果与结论: ①两组受试者在年龄、身高、体质量、体质量指数、绝经时间等比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$); 两组受试者 T 值、腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$); ②骨质疏松组干扰素 γ 水平显著低于非骨质疏松组($P < 0.05$)、单核细胞趋化蛋白 1 水平显著高于非骨质疏松组($P < 0.05$); ③单因素和多因素 logistics 回归分析显示, 干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 是绝经后骨质疏松症的独立危险因素。ROC 曲线进一步肯定了干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 对绝经后骨质疏松症具有较好的预测价值[干扰素 γ 曲线下面积(AUC)=0.799 2, 单核细胞趋化蛋白 1 AUC=0.800 1], 并确定了预测临界值(干扰素 γ 值 $< 1 456$ ng/L、灵敏度 100%、特异度 50%, 单核细胞趋化蛋白 1 值 > 365.9 ng/L、灵敏度 85.29%、特异度 67.57%); ④结果提示, 如绝经后女性血清干扰素 γ 值 $< 1 456$ ng/L、单核细胞趋化蛋白 1 值 > 365.9 ng/L, 可能存在骨量丢失的情况。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 干扰素 γ ; MCP-1; ROC 曲线; 单核细胞趋化蛋白 1

缩略语: 单核细胞趋化蛋白 1: monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1

Diagnostic value of peripheral blood interferon-gamma and monocyte chemoattractant protein-1 in postmenopausal osteoporosis

Lin Shi¹, Yuan Jiayao¹, Lin Xiancan¹, Yang Binbin¹, Wu Jianjun¹, Dongzhi Zhuoma¹, Tang Zijia¹, Yang Zhijie¹, Wan Lei², Huang Hongxing²

¹The Third Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; ²The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China

Lin Shi, Master, Physician, The Third Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

¹广州中医药大学第三临床医学院, 广东省广州市 510000; ²广州中医药大学第三附属医院, 广东省广州市 510378

第一作者: 林适, 男, 1991 年生, 广东省阳春市人, 汉族, 2019 年广州中医药大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事中医药治疗骨质疏松症及中医药治疗骨伤科疾病的研究。

通讯作者: 黄宏兴, 博士, 主任中医师, 教授, 广州中医药大学第三附属医院, 广东省广州市 510378

<https://orcid.org/0000-0001-6388-071X>(林适)

基金资助: 国家自然科学基金(81973886), 项目负责人: 黄宏兴; 国家自然科学基金(82174395), 项目负责人: 万雷; 广州中医药大学“双一流”与高水平大学学科协同创新团队重点项目(2021XK21), 项目负责人: 黄宏兴; 2021 年广州中医药大学研究生科研创新项目(博士研究生), 项目负责人: 林适

引用本文: 林适, 袁嘉尧, 林贤灿, 杨彬彬, 吴建军, 东智卓玛, 唐子佳, 杨志杰, 万雷, 黄宏兴. 外周血干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白 1 对绝经后骨质疏松症的预测价值 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(2):165-170.



Corresponding author: Huang Hongxing, MD, Chief physician, Professor, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Interferon- γ (IFN- γ) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) play an important role in bone immunity and are closely related to the occurrence of osteoporosis. However, few studies have reported the diagnostic value of IFN- γ and MCP-1 in osteoporosis.

OBJECTIVE: To explore the predictive value of peripheral blood IFN- γ and MCP-1 in postmenopausal osteoporosis.

METHODS: A total of 71 subjects were collected from the Outpatient department of the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from December 2019 to January 2021 according to the prospective case-control principle, who were divided into osteoporosis group ($n=35$) and control group ($n=36$). Baseline data and levels of IFN- γ and MCP-1 were compared between the two groups. Risk factors were analyzed by binary logistics regression analysis. The correlation between the levels of IFN- γ and MCP-1 and bone mineral density and bone mineral content were analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive efficacy of IFN- γ and MCP-1 in postmenopausal osteoporosis.

RESULTS AND CONCLUSION: There were no significant differences in age, height, body mass, body mass index and menopause time between the two groups ($P > 0.05$), but significant differences existed in T value, lumbar bone mineral density, lumbar bone mineral content, overall bone mineral density and overall bone mineral content between the two groups ($P < 0.05$). The level of IFN- γ in the osteoporosis group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), while the level of MCP-1 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Univariate and multivariate logistic regression analyses showed that IFN- γ and MCP-1 were independent risk factors for postmenopausal osteoporosis. Receiver operating characteristic curve further confirmed that IFN- γ and MCP-1 had good predictive value for postmenopausal osteoporosis (IFN- γ AUC=0.7992, MCP-1 AUC=0.8001). The critical predictive values (IFN- $\gamma < 1.456$ ng/L, sensitivity 100%, specificity 50%; MCP-1 > 365.9 ng/L, sensitivity 85.29%, specificity 67.57%) were determined. Indeed, IFN- γ value < 1.456 ng/L and MCP-1 value > 365.9 ng/L suggest that there may be bone loss in postmenopausal women.

Key words: postmenopausal osteoporosis; interferon- γ ; MCP-1; receiver operating characteristic curve; monocyte chemoattractant protein-1

Funding: the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81973886 (to HHX) and 82174395 (to WL); "Double First-Class" and High-level University Discipline Collaborative Innovation Team Key Project of Guangzhou University of Chinese Medicine, No. 2021XK21 (to HHX); 2021 Graduate Research and Innovation Project (MD candidate) of Guangzhou University of Chinese Medicine (to LS)

How to cite this article: LIN S, YUAN JY, LIN XC, YANG BB, WU JJ, ZHUOMA D, TANG ZJ, YANG ZJ, WAN L, HUANG HX. Diagnostic value of peripheral blood interferon-gamma and monocyte chemoattractant protein-1 in postmenopausal osteoporosis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(2):165-170.

0 引言 Introduction

骨质疏松症是一种常见的系统性骨骼疾病,与年龄相关,以骨量降低、骨微结构破坏和骨骼脆性增加,进而导致罹患骨折风险显著上升为特征^[1]。随着人口老龄化加剧,骨质疏松症将不断增加中国及全世界的医疗负担。据估计,骨质疏松症影响着全球大概2亿妇女,其中包括1/10的60岁以上妇女、1/5的70岁以上妇女、2/5的80岁以上妇女和2/3的90岁以上的妇女^[2]。在过去的10余年里,中国骨质疏松症的患病率显著上升,超过1/3的50岁以上人群受到影响,其中女性的发病率显著高于男性^[3]。研究指出,中国骨质疏松症患者数量到2050年预计将高达2.12亿人,增加的患病人群将带来1.8万亿元的医疗卫生支出,给家庭及国家医疗卫生系统带来沉重负担^[4]。女性发病高于男性是骨质疏松症发病特点,而女性患者中绝经后骨质疏松患者又占据大多数^[5]。绝经后骨质疏松症是具有高发病率的一种原发性骨质疏松症,这是因为绝经后女性除了增龄性因素外,还伴随着激素水平急剧下降等^[6],同时绝经后骨质疏松症发病隐匿,因不慎骨折致残、致死的案例不在少数^[6]。因此,提高绝经后骨质疏松的诊疗水平具有重要的临床意义。

骨质疏松症受多种因素影响,包括内分泌、免疫及炎症等。干扰素在骨免疫系统中扮演重要角色,单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是CC-motif趋化因子家族成员。干扰素 γ 可以下调破骨细胞分化^[7],而MCP-1则可以促进破骨细胞分化^[8],干扰素 γ 和MCP-1均被证实参与骨代谢过程^[9-10]。现有对于绝经后骨质疏松症的诊断仍依靠双能X射线进行骨密度的检测,耗时长、结果易受内固定物等影响。外周血指标具有检测方便快捷特点,但目前仍较少研究关注外周血指标对骨质疏松症诊断效能。干扰

素 γ 和MCP-1在绝经后骨质疏松中的诊断价值及相互关系亟待发掘。该研究旨在分析干扰素 γ 和MCP-1和绝经后骨质疏松症的相关关系及诊断价值,现报道如下。

1 对象和方法 Subjects and Methods

1.1 设计 前瞻性病例-对照研究。

1.2 时间及地点 按照前瞻性病例-对照原则选取广州中医药大学第三附属医院2019年12月至2021年1月门诊收集的71名绝经女性受试者作为研究对象。

1.3 对象 详细记录受试者的性别、年龄、绝经年龄以及病史、相关用药,并根据相关资料纳入及排除受试者;测量受试者体质量和身高及计算受试者体质量指数。根据骨质疏松症的诊断标准,将受试者分为骨质疏松组35名和非骨质疏松组36名。该研究方案的实施符合《赫尔辛基宣言》和广州中医药大学第三附属医院对研究的相关伦理要求,医院伦理批文号:2020034,审批时间:2018-10-15。

1.3.1 诊断标准 参照WHO骨质疏松症标准以及中华医学会骨质疏松及骨矿盐疾病分会制定的《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017年)》^[11],将受试者分为骨质疏松组(任一受检部位T值 < -2.5)和非骨质疏松组(T值 ≥ -2.5)。此外,既往发生过骨质疏松骨折受试者不用参照其他标准即可诊断为骨质疏松症。

1.3.2 纳入标准 ①女性,绝经时间 > 1 年;②符合骨质疏松或非骨质疏松诊断标准;③无高血压、糖尿病、甲状腺疾病等影响骨代谢疾病;④无类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;⑤未服用过可能影响骨代谢的药物;⑥所有受试者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.3.3 排除标准 ①伴心、肾、肝等慢性病患者;②有骨

软化症等骨骼系统疾病者；③有甲状腺激素、糖皮质激素、双膦酸盐等药物治疗史者；④绝经前接受过单侧或双侧卵巢切除术者；⑤无法进行骨密度检测及体成分分析者，行关节置换等干扰检测的手术者。

1.3.4 试验用设备、仪器及试剂 Hologic QDR-apex 3.1 型骨密度仪(美国好乐杰)；台式低温高速离心机 z323k(德国 HERMLE 公司)；水平离心机(TDL-80-2B, 上海安亭科学仪器厂)；普通培养箱(DHP-02.420, 日本 SANYO 公司)；HH-1 数显恒温水浴锅(XMTD203, 金坛市晨阳电子仪器厂)；Thermo 酶标仪(Thermo MULTISKAN MK3)；科研用人 γ 干扰素 ELISA Kit 试剂盒(货号：96T/JB2040-Hu)、科研用人 MCP-1 ELISA Kit 试剂盒(货号：96T/DB1778-Hu)均为上海沪鼎生物科技有限公司产品。

1.4 方法

1.4.1 骨密度检测 使用 Hologic QDR-apex 3.1 型骨密度仪(变异系数 CV 值 < 1.0%)检测所有受试者的整体骨密度、腰椎骨密度及整体骨矿含量、腰椎骨矿含量，并记录 T 值。

1.4.2 血清学检测 全部受试者均于早上空腹抽取肘部静脉血，采用非抗凝真空采血管冷冻放置，并记录对应受试者姓名及编号。待当天血液样本全部收集完，将血液样本于半径 8 cm，转速 3 500 r/min 条件下离心 15 min，取上层血清 -80 °C 超低温冰箱冻存。使用科研用人 γ 干扰素 ELISA Kit 试剂盒和科研用人 MCP-1 ELISA Kit 试剂盒分别检测外周血干扰素 γ 、MCP-1 质量浓度。所有操作均由资深实验研究人员严格按照相关试剂盒及仪器操作规范进行。

1.5 主要观察指标 ①各组患者年龄、身高、体质量、体质量指数、腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量及血清干扰素 γ 、MCP-1 水平；②采用单因素和多因素二元 logistics 回归分析法，确定研究中骨质疏松症发生的独立危险因素；③分析干扰素 γ 、MCP-1 和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量的相关性；④分析干扰素 γ 、MCP-1 对骨质疏松症的诊断价值。

1.6 统计学分析 使用 SPSS 23 和 GraphPad Prism 9 统计软件进行数据统计分析及图表绘制。计量资料均采用 SPSS 进行正态性检验及方差齐性检验，经分析研究计量资料数据均符合正态分布或近似正态分布，组间样本采用独立样本 t 检验，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用二元 logistics 回归分析确定研究中骨质疏松症发生的独立危险因素；采用受试者工作特征曲线(ROC)分析干扰素 γ 、MCP-1 对绝经后骨质疏松症的诊断预测效能，获取曲线下面积(AUC)、95%置信区间、敏感度(sensitivity)、特异度(specificity)及临界值(cut-off value)；采用 Pearson 相关系数模型检验分析干扰素 γ 、MCP-1 和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度和整体骨矿含量间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义，以 $AUC > 0.7$ 为结论具有准确性标准^[12-13]。文章统计学方法已经由广州中医药大学第三附属医院生物统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 受试者数量分析 研究共纳入受试者 72 名，分为 2 组，试验过程 1 名受试者未按照约定采集血液标本予以排除，余全部纳入统计分析。

2.2 两组受试者临床资料及研究变量组间比较 两组受试者年龄、身高、体质量、体质量指数、绝经时间比较，差异无显著性意义($P > 0.05$)；非骨质疏松组 T 值、腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量及血清干扰素 γ 水平均较骨质疏松组高，MCP-1 水平则较骨质疏松组低，差异有显著性意义($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 | 两组间各临床资料及研究变量比较 (均数 \pm 标准差)
Table 1 | Comparison of clinical data and targeted variants between two groups

变量资料	非骨质疏松组 (n=36)	骨质疏松组 (n=35)	t 值	P 值
年龄(岁)	61.83 \pm 5.72	63.86 \pm 4.72	-1.622	0.109
身高(m)	1.56 \pm 0.05	1.56 \pm 0.05	-0.415	0.679
体质量(kg)	53.35 \pm 5.09	53.54 \pm 4.35	-0.172	0.864
绝经时间(年)	11.44 \pm 4.75	13.34 \pm 4.40	-1.745	0.085
体质量指数(kg/m ²)	22.01 \pm 2.00	21.93 \pm 1.28	0.202	0.840
T 值	-1.12 \pm 1.08	-3.43 \pm 0.73	10.463	0.000
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.92 \pm 0.17	0.79 \pm 0.10	4.018	0.000
腰椎骨矿含量(g)	45.29 \pm 12.97	37.26 \pm 7.23	3.212	0.002
整体骨密度(g/cm ²)	0.96 \pm 0.10	0.86 \pm 0.08	4.728	0.000
整体骨矿含量(g)	1 805.23 \pm 219.64	1 384.91 \pm 159.13	9.253	0.000
干扰素 γ (ng/L)	1 391.01 \pm 965.75	507.24 \pm 305.28	5.229	0.000
MCP-1(ng/L)	359.34 \pm 117.65	765.24 \pm 453.46	-5.130	0.000

表注：MCP-1 为单核细胞趋化蛋白 1

受试者分组流程图见图 1。

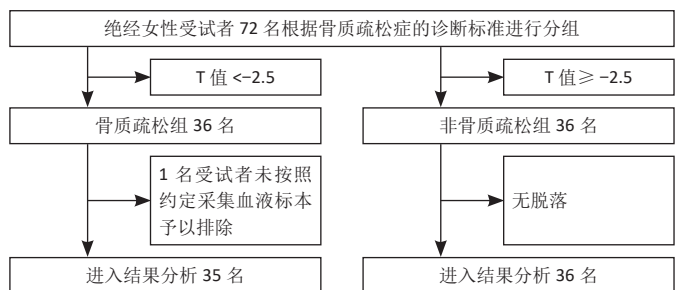


图 1 | 受试者分组流程图

Figure 1 | Flow chart of participant allocation

2.3 影响绝经后骨质疏松症的危险因素分析 研究以是否诊断为骨质疏松症作为因变量(是=1, 否=0), 以身高、体质量、体质量指数、绝经时间、干扰素 γ 、MCP-1 作为自变量，经单因素和多因素二元 logistics 回归分析结果得出，干扰素 γ 、MCP-1 均为影响绝经后骨质疏松症发生的危险因素($P < 0.05$)。单因素回归分析显示干扰素 γ OR 值为 0.998, 95% 置信区间为 0.997-0.999, MCP-1 OR 值为 1.006, 95% 置信区间为 1.002-1.010; 多因素回归分析显示干扰素 γ OR 值为 0.998, 95% 置信区间为 0.997-1.000, MCP-1 OR 值为 1.006, 95% 置信区间为 1.001-1.010, P 值均小于 0.05, 见表 2。

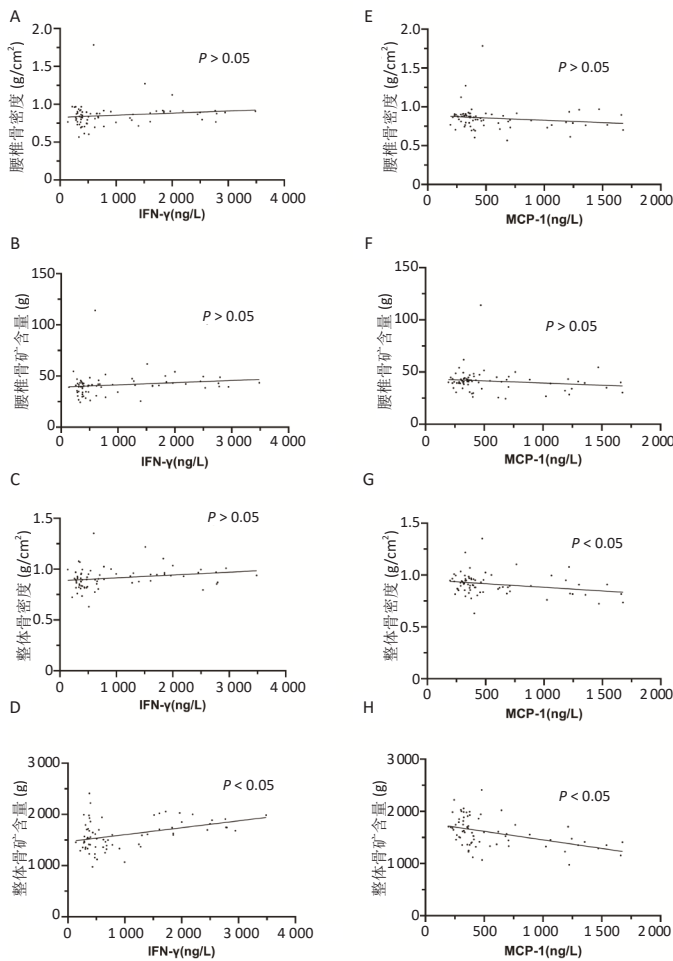
2.4 干扰素 γ 、MCP-1 和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度和整体骨矿含量间的相关性 见图 2。

表 2 | 二元 Logistics 回归危险因素分析

Table 2 | Binary Logistics analysis for risk factors

指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
单因素分析						
年龄	0.075	0.047	2.535	0.111	1.078	0.983-1.182
身高	2.092	4.978	0.177	0.674	8.103	0.000-NA
体质量	0.009	0.051	0.030	0.862	1.009	0.913-1.115
体质量指数	-0.029	0.143	0.042	0.838	0.971	0.734-1.285
绝经时间	0.092	0.054	2.904	0.088	1.096	0.986-1.219
干扰素 γ	-0.002	0.001	12.356	0.000	0.998	0.997-0.999
MCP-1	0.006	0.002	9.953	0.002	1.006	1.002-1.010
多因素分析						
干扰素 γ	-0.002	0.001	6.957	0.008	0.998	0.997-1.000
MCP-1	0.006	0.002	5.910	0.015	1.006	1.001-1.010

表注: MCP-1 为单核细胞趋化蛋白 1



图注: A-D 是 IFN- γ 与腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度和整体骨矿含量间相关性分析; E-H 是 MCP-1 与腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度和整体骨矿含量间的相关性分析

图 2 | 干扰素 γ (IFN- γ)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1) 与腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度和整体骨矿含量间的相关性分析

Figure 2 | Correlation between interferon- γ and monocyte chemoattractant protein-1 levels and bone mineral density and bone mineral content of the lumbar spine and overall body

Pearson 相关系数模型检验分析显示干扰素 γ 和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度间无明显相关性, MCP-1 和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量无明显相关性 ($P > 0.05$); 干扰素 γ 和整体骨矿含量以及 MCP-1 和整体骨密度、整体骨矿

含量间 Pearson 相关分析显示 $P < 0.05$, 但是模型拟合 R^2 值均 < 0.3 , 模型拟合效果不理想。尽管如此, 从图形中还是可以看出干扰素 γ 和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量一定程度上呈现相同的变化趋势, 而 MCP-1 和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量一定程度上呈现相反的变化趋势。

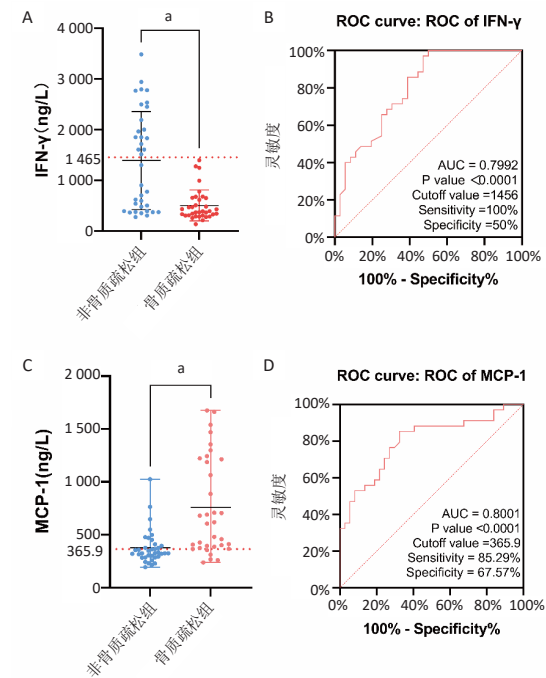
2.5 干扰素 γ 、MCP-1 对绝经后骨质疏松组发生的预测价值分析 经 ROC 曲线分析显示: 干扰素 γ 曲线下面积、灵敏度、特异度、临界值分别为 0.799 2, 100%, 50% 和 1 456 ng/L; MCP-1 曲线下面积、灵敏度、特异度、临界值分别为 0.800 1, 85.29%, 67.57% 和 365.9 ng/L, 且 $P < 0.05$, 具有较好的预测价值, 见表 3, 图 3。

表 3 | 干扰素 γ 、MCP-1 在绝经后骨质疏松中的诊断价值

Table 3 | Diagnostic value of interferon- γ and monocyte chemoattractant protein-1 in postmenopausal osteoporosis

指标	AUC	95% 置信区间	临界值 (ng/L)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
干扰素 γ	0.799 2	0.697 7-0.900 7	1 456	100	50
MCP-1	0.800 1	0.695 1-0.905 0	365.9	85.29	67.57

表注: MCP-1 为单核细胞趋化蛋白 1; AUC 为曲线下面积



图注: 图 A 是两组间 IFN- γ 水平比较条形图以及诊断临界值; B 是 IFN- γ 对绝经后骨质疏松诊断评价 ROC 曲线; C 是两组间 MCP-1 水平比较条形图以及诊断临界值; D 是 MCP-1 对绝经后骨质疏松诊断评价 ROC 曲线。* $P < 0.000 1$. ROC: 受试者工作特征

图 3 | 干扰素 γ (IFN- γ)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1) 在绝经后骨质疏松中的诊断价值

Figure 3 | Diagnostic value of interferon- γ and monocyte chemoattractant protein-1 in postmenopausal osteoporosis

3 讨论 Discussion

世界卫生组织将骨质疏松症视为继心血管疾病之后第二大公共卫生负担^[14]。随着预期寿命的持续增长, 骨质疏松症患者的数量也会随之增加。骨质疏松症导致患者生活质量大

幅下降,增加社会和经济负担,是公共卫生系统是一项重要的治疗挑战^[15]。骨质疏松症作为一种“无声”的骨骼疾病,其早期预防、诊断和治疗是非常重要的^[16]。骨转换生化标记物因其在形成和吸收之间微妙的平衡中提供特定和动态的骨转换机制指标而受欢迎^[17],如血清骨碱性磷酸酶和I型前胶原C-端前肽/N-端前肽(PINP)被认为是成骨骨转化的生物标志物,血清I型胶原交联C-末端肽(bCTX)和I型胶原交联N-末端肽(NTx)被认为是骨吸收的指标^[18]。虽然这些指标在临床应用及实验研究中具有较高认可度,但同时这些指标存在一些缺陷:如血清骨碱性磷酸酶在不同时间点变化明显,血清I型胶原交联羧基末端肽随膳食组分变化而变化等^[19],体质量和体育锻炼的差异同样影响着骨转换指标的水平^[20-21]。因此,目前的骨转换标志物仅能作为评估骨质疏松治疗效果的参考,而不作为诊断用途。寻找新的生物标志物,发掘其对骨质疏松症的预测作用尤为重要。

骨质疏松症的发病机制与异常或长期的免疫反应导致的低级别炎症有关;在绝经后的妇女中,这与雌激素水平的下降相结合,导致骨吸收的增加^[22]。干扰素 γ 、MCP-1作为骨免疫的重要调节因子,具有预测绝经后骨质疏松症的潜力。目前已有个别研究关注免疫调节因子和绝经后骨质疏松症骨骼健康的相关性,但是未发掘其对绝经后骨质疏松症的诊断价值^[23-25]。此外,干扰素 γ 、MCP-1二者作为诊断标志物在其他免疫相关疾病中得到肯定,一定程度上反映二者具有临床应用价值^[26-30]。基于此,此次研究中通过设计前瞻性病例-对照研究对干扰素 γ 、MCP-1对绝经后骨质疏松症的预测价值进行了分析。研究设置了严格的纳入排除标准,基线资料对比显示两组患者在年龄、身高、体质量、体质量指数、绝经时间等比较,差异无统计学意义,两组间基线资料互相匹配。进一步对两组患者T值、腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量比较,差异显著;两组受试者间血清干扰素 γ 、MCP-1水平比较,骨质疏松组干扰素 γ 水平显著低于非骨质疏松组、MCP-1水平显著高于非骨质疏松组;同时,单因素和多因素logistics回归分析显示,干扰素 γ 、MCP-1是绝经后骨质疏松症的独立危险因素。研究中,通过ROC曲线进一步肯定了干扰素 γ 、MCP-1对绝经后骨质疏松症具有较好的预测价值(干扰素 γ AUC=0.799 2, MCP-1 AUC=0.800 1),并确定了预测临界值(干扰素 γ 值 $< 1\ 456$ ng/L、灵敏度100%、特异度50%, MCP-1值 > 365.9 ng/L、灵敏度85.29%、特异度67.57%)。另外,相关性分析也一定程度上反映了干扰素 γ /MCP-1和腰椎骨密度、腰椎骨矿含量、整体骨密度、整体骨矿含量一定程度上呈现相同/相反的变化趋势。

免疫系统和骨骼系统存在着非常密切的关联,国外专家学者在2000年提出了骨免疫学的概念^[31]。近年来,证据表明免疫系统在绝经后骨质疏松的发生、发展进程中发挥着相当重要的作用,种种证据证实免疫细胞及细胞因子和绝经后骨代谢之间存在密切联系^[32]。干扰素 γ 是骨免疫的重要调节

因子,由多种免疫细胞分泌,除了发挥免疫调节、抗感染等功能外,还调控着多种细胞的生长、代谢、分化进程^[33-35]。研究证实,干扰素 γ 对破骨细胞性骨吸收具有抑制作用,这种抑制作用依赖于RANKL-RANK通路实现^[36]。证据表明,干扰素 γ 可以通过减少活化T细胞核因子(nuclear factor-activated T cell 1, NFATc1)进入细胞核,进而抑制肿瘤坏死因子诱导的破骨细胞生成,同时可以刺激Fas/FasL细胞凋亡信号通路,引起破骨细胞凋亡^[9]。YANG等^[37]指出干扰素 γ 可以刺激破骨细胞NADPH氧化酶的p19核p47成分增加,导致超氧化物产生增加,诱导破骨细胞凋亡。MCP-1是第一个被发现的人类趋化因子,被认为是单核细胞的有效趋化因子^[38]。MCP-1可以招募和指导白细胞运动,并影响T细胞免疫^[38]。MCP-1通过CC趋化因子受体2结合在骨代谢过程中发挥作用,缺乏CC趋化因子受体2会导致更高的骨量^[10]。KENKRE等^[39]指出在长时间的MCP-1持续作用下,会引起骨吸收大于骨形成,引起成骨和破骨间的失衡。孙骏等^[40]证实高糖促进成骨细胞-破骨细胞共培养体系中成骨细胞的MCP-1分泌,而激活MCP-1/c-fos/NFATC1信号通路,促进破骨细胞分化。

综上所述,干扰素 γ 和MCP-1在骨代谢中发挥重要作用,二者可以为绝经后骨质疏松的发生提供诊断信息,临床上需针对绝经后患者进行干扰素 γ 和MCP-1检测,如发现干扰素 γ 值 $< 1\ 456$ ng/L、MCP-1值 > 365.9 ng/L,提示可能存在骨量丢失的情况,需引起足够的重视以避免绝经后骨质疏松症的发生。绝经后骨质疏松症发病隐匿,临床上常常忽视而耽误规范化治疗,很大原因在于诊断不足。干扰素 γ 和MCP-1检测指标基于外周血标本,获取简单,检测方便,可以成为骨绝经后骨质疏松症初筛指标,成为现有绝经后骨质疏松症诊断方法的补充。同时,此次研究也存在一定局限,因为样本收集地点为一线城市,受试者医疗卫生意识相对较好,相当部分绝经后骨质疏松者有抗骨质疏松用药史,导致样本量相对不足。另外,虽然研究设计是前瞻性研究排除了较多的干扰因素,但仅为单中心的研究,后续需要更进一步的加大样本量及进行多中心联合研究。

作者贡献: 通讯作者黄宏兴及第一作者林适设计了该试验,林适、袁嘉尧、林贤灿、杨彬彬、吴建军、东智卓玛、唐子佳、杨志杰负责受试者招募、知情同意、基本资料及样本采集等试验实施工作,万雷负责实验整体评估,林适负责随访、数据统计分析及论文撰写。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《非随机对照临床试验研究报告指南》(TREND声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] ENSRUD KE, CRANDALL CJ. Osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2017;167:C17-C32.
- [2] JOHNSTON CB, DAGAR M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am.* 2020;104:873-884.
- [3] CHEN P, LI Z, HU Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review. *BMC Public Health.* 2016;16:1039.
- [4] 李健阳, 葛继荣, 陈娟, 等. 2389 例绝经后妇女骨量丢失不同阶段的中医证候特征研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2021,36(1):389-393.
- [5] LI S, CHEN B, CHEN H, et al. Analysis of potential genetic biomarkers and molecular mechanism of smoking-related postmenopausal osteoporosis using weighted gene co-expression network analysis and machine learning. *PLoS One.* 2021;16:e257343.
- [6] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2009,3(3):148-149.
- [7] AMARASEKARA DS, YUN H, KIM S, et al. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Netw.* 2018;18:e8.
- [8] LI X, QIN L, BERGENSTOCK M, et al. Parathyroid hormone stimulates osteoblastic expression of MCP-1 to recruit and increase the fusion of pre/osteoclasts. *J Biol Chem.* 2007;282:33098-33106.
- [9] 田园, 张智, 顾旖菲, 等. 干扰素与骨免疫系统及牙槽骨改建的研究进展 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2019,35(2):121-123.
- [10] 谭荣雄, 蔡杰钦, 李健, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 的形成及其在骨重建中的作用 [J]. *海南医学*, 2021,32(10):1317-1320.
- [11] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019,25(3):281-309.
- [12] MANDREKAR JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1315-1316.
- [13] JANSSENS A, MARTENS FK. Reflection on modern methods: Revisiting the area under the ROC Curve. *Int J Epidemiol.* 2020;49:1397-1403.
- [14] KANIS JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4:368-381.
- [15] ZHAO F, GUO L, WANG X, et al. Correlation of oxidative stress-related biomarkers with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos.* 2021;16:4.
- [16] BIJELIC R, MILICEVIC S, BALABAN J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch.* 2017;71:25-28.
- [17] HLAING TT, COMPSTON JE. Biochemical markers of bone turnover- uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51:189-202.
- [18] NAKATSUKA K, NISHIZAWA Y. Biochemical markers for bone metabolism--overview. *Nihon Rinsho.* 2002;60 Suppl 3:220-227.
- [19] 张萌萌, 张岩, 吴涤, 等. 骨代谢生化指标实验推荐方案 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021,27(10):1405-1412.
- [20] EVANS AL, PAGGIOSI MA, EASTELL R, et al. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res.* 2015;30:920-928.
- [21] MOHR M, HELGE EW, PETERSEN LF, et al. Effects of soccer vs swim training on bone formation in sedentary middle-aged women. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115:2671-2679.
- [22] HSU E, PACIFICI R. From Osteoimmunology to Osteomicrobiology: How the Microbiota and the Immune System Regulate Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018;102:512-521.
- [23] ILESANMI-OYELERE BL, SCHOLLUM L, KUHN-SHERLOCK B, et al. Inflammatory markers and bone health in postmenopausal women: a cross-sectional overview. *Immun Ageing.* 2019;16:15.
- [24] YANG XW, WANG XS, CHENG FB, et al. Elevated CCL2/MCP-1 Levels are Related to Disease Severity in Postmenopausal Osteoporotic Patients. *Clin Lab.* 2016;62:2173-2181.
- [25] YANG X, ZHOU F, YUAN P, et al. T cell-depleting nanoparticles ameliorate bone loss by reducing activated T cells and regulating the Treg/Th17 balance. *Bioact Mater.* 2021;6:3150-3163.
- [26] 李阳, 芦迪. miR-29 及靶基因 IFN- γ 对痰菌阴性肺结核的诊断价值分析 [J]. *中国现代医药杂志*, 2021,23(9):49-51.
- [27] 高金梅, 黄映波, 冯珍珍. 单核细胞趋化蛋白-1 对 67 例全身炎症反应综合征患者的诊断价值 [J]. *山东大学学报 (医学版)*, 2021, 59(10):75-79.
- [28] 张银仙, 赵良宇, 方艳玲. TRAb、TSH、IFN- γ 和 IL-17 水平变化在甲状腺功能亢进患者诊断中的应用 [J]. *检验医学与临床*, 2021,18(14): 2068-2071.
- [29] 张会强, 文政芳, 张力公, 等. CA125 ADA MCP-1 检测对结核性胸腔积液与恶性胸腔积液的诊断价值 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2022, 28(1):113-116.
- [30] 黄丽丽, 黄文婷, 林庆金, 等. 脑脊液 IFN- γ 、PCT 及 MMP-9 对脑膜炎感染类型的鉴别诊断价值 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022,30(1):13-17.
- [31] ARRON JR, CHOI Y. Bone versus immune system. *Nature.* 2000;408: 535-536.
- [32] 张晓红, 高艳丽, 袁征, 等. 免疫系统在绝经后骨质疏松症中的作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020,26(10):1538-1541.
- [33] GREWAL TS, GENEVER PG, BRABBS AC, et al. Best5: a novel interferon-inducible gene expressed during bone formation. *FASEB J.* 2000;14: 523-531.
- [34] 薛明, 杨谛, 单风平. 白介素-2 及干扰素- γ 对人成骨细胞增殖的影响 [J]. *微生物学杂志*, 2009,29(4):59-61.
- [35] 田园, 张智, 顾旖菲, 等. 干扰素与骨免疫系统及牙槽骨改建的研究进展 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2019,35(2):121-123.
- [36] 代飞, 吴军. 免疫系统与骨代谢的关系 [J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(2):175-177.
- [37] YANG S, MADYASTHA P, RIES W, et al. Characterization of interferon gamma receptors on osteoclasts: effect of interferon gamma on osteoclastic superoxide generation. *J Cell Biochem.* 2002;84:645-654.
- [38] DESHMANE SL, KREMLEV S, AMINI S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29: 313-326.
- [39] KENKRE JS, BASSETT J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55:308-327.
- [40] 孙骏, 张磊, 赵威, 等. 高糖环境下成骨细胞通过 MCP-1/c-fos/NFATC1 通路促进破骨细胞分化 [J]. *中国医科大学学报*, 2019,48:683-687.

(责任编辑: WZH, ZN, ZJP)