

运动与骨免疫研究进展

王燕杰^{1, 2, 3}, 李世昌^{1, 2}, 杨念恩⁴

(1.华东师范大学 青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室, 上海 200241; 2.华东师范大学 体育与健康学院, 上海 200241; 3.郑州大学 西亚斯国际学院 体育学院, 河南 新郑 451100; 4.安庆师范学院 体育学院, 安徽 安庆 246011)

摘 要: 综述评价骨免疫学的主要任务是研究生理和病理情况下免疫系统和骨骼系统在细胞水平和分子水平的相互作用及机制的研究进展。该过程极其复杂, 不仅包含 T 细胞、B 细胞对骨代谢的调控, 还包含骨免疫相关因子, 如 RANKL、TNF- α 、IFN- γ 等对骨代谢的影响。运动可能通过调节骨免疫系统进而影响骨代谢, 且不同运动强度之间存在一定差异, 中小强度运动可能促进淋巴细胞增殖, 上调 IFN- γ 等表达, 降解 TRAF 6, 进一步抑制 RANKL 信号, 抑制 OC 形成; 大强度运动则能抑制免疫机能, 上调 TNF- α 、IL 等因子表达, 直接或间接激活 RANKL 信号通路, 促进骨吸收。这也为丰富运动调控骨代谢的分子生物学机制研究提供了新思路。

关键词: 运动生理学; 骨免疫; 免疫系统; 骨代谢; 运动; 述评

中图分类号: G804.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2015)06-0128-05

Progress in the study of exercise and bone immune

WANG Yan-jie^{1, 2}, LI Shi-chang^{1, 2}, YANG Nian-en³

(1.Key Lab of "Evaluating and Sports Intervening to Adolescent's Health" of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2.School of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 3. School of Physical Education, SIAS International University, Xinzheng 451100, China; 4.School of Physical Education, Anqing Normal University, Anqing 246011, China)

Abstract: The main task of osteoimmunology is to study the mechanism of interaction between the immune system and the skeletal system at cell and molecule levels, under physiological and pathological conditions. This process is extremely complicated, comprising not only bone metabolism regulation made by T cells and B cells, but also the effects of bone immune related factors such as RANKL, TNF- α and IFN- γ etc on bone metabolism. Exercise may affect bone metabolism by regulating the bone immune system, and there are certain differences between different intensities. Medium and low intensity exercise can promote lymphocyte proliferation, up regulate the expression of IFN- γ etc, degrade TRAF 6, further restrain RANKL signal and OC formation; while high intensity exercise can restrain immune functions, up regulate the expression of factors such as TNF- α and IL, directly or indirectly activate RANKL signal pathway, and promote bone absorption. This study also provides a new idea for enriching the study of the molecular biological mechanism of exercise regulating bone metabolism.

Key words: exercise physiology; bone immune; immune system; bone metabolism; exercise; review

骨骼以每年 10% 的速率进行着更新和重建, 且免疫系统在该过程中发挥着重要作用^[1]。早在 20 世纪 70 年代, 研究发现免疫系统和骨骼系统之间存在相互作用。随后, Arron^[2]于 2000 年首次提出了骨免疫学的概

念, 即是研究生理和病理情况下免疫系统和骨骼系统在细胞和分子水平的相互作用及机制的一门学科。骨细胞和免疫细胞不仅拥有共同祖细胞——骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)^[3], 还存在许

多共调节因子,如核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)等^[4],它们不仅影响骨细胞还能调控免疫谱系细胞。免疫系统和骨骼系统之间联系密切,骨免疫学不仅包括淋巴细胞与骨细胞的相互作用;还包括骨免疫因子的调控作用^[1]。运动作为调控骨代谢的方法之一,是否能通过骨免疫系统进行调控,相关研究较少。有关运动、免疫系统和骨代谢三者之间相互关系尚不清楚。因此,本文在回顾评述前人研究的基础上,从运动影响骨免疫着手,探讨运动对骨代谢的影响,以期运动促进骨健康提供新的研究思路。

1 免疫系统对骨代谢的调控

1.1 免疫细胞对骨代谢的调控

免疫细胞,如B细胞和T细胞对调节骨骼内稳态、维持骨骼系统生理平衡具有重要的作用。

1)B淋巴细胞对骨代谢的调控。

B细胞能分泌护骨素(Osteoprotegerin, OPG)促进成骨分化。骨髓中,不仅成骨细胞(osteoblast, OB),B细胞也是OPG的主要来源。其中,64%的OPG来源于B细胞系,且45%来源于成熟B细胞^[5]。体外培养人破骨细胞(osteoclast, OC)时发现,外周血B细胞能抑制OC形成;B细胞缺乏小鼠体内出现骨密度(bone mineral density, BMD)下降、骨量减少、骨吸收增强现象^[5]。这与B细胞缺乏导致OPG表达下调,刺激RANKL/RANK信号增强,促进OC形成有关。

但是,在去卵巢小鼠体内,B细胞也具有刺激骨吸收功能。B细胞能促进RANKL和白介素7(interleukin-7, IL-7)表达,促进OC形成^[6]。B细胞前体还具有向OC分化的潜能:它们拥有相同的前体,在一定条件下B细胞前体能分化成OC^[7]。但外周B细胞促进OC前体成熟和分化的作用并非是通过RANKL调控的,因为成熟的B细胞不具有分泌RANKL的能力^[8]。

2)T淋巴细胞对骨代谢的调控。

T细胞能分泌多种细胞因子,其中RANKL、TNF- α 、IL-6和IL-7等能刺激骨吸收;而转录生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、IL-4、IL-10和IFN- γ 等则能抑制骨吸收^[2]。在病理情况下,T细胞的活化能激活RANKL/RANK信号通路,促进骨吸收。这也是骨性疾病发生的主要原因。如 T_H17 细胞能大量表达RANKL,刺激OC形成^[9];还能表达IL-17,刺激BMSCs表达RANKL,诱导基质降解酶(Matrix metallo proteinases, MMPs)合成,使其参与软骨和骨吸收过程^[10]。但T细胞还能分泌其它因子如IFN- γ 等,

抑制核因子 κ B(Nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B)和Jun氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)通路,进一步抑制骨吸收^[9],且其抑制骨吸收的能力远大于促骨吸收的作用。

值得注意的是,T细胞缺失的小鼠不仅表现出骨吸收功能增强,骨量下降;T细胞缺失鼠体内B细胞的数量仅为正常组的1/3,OPG表达也显著下调,RANKL/OPG比例严重失调^[5]。由此推测,T细胞还可能通过调节B细胞表达OPG抑制OC形成。

1.2 免疫因子对骨代谢的调控

由淋巴细胞和单核细胞表达的免疫因子均不同程度影响骨代谢:如TNF- α 、IL-1、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-15和IL-17等,不仅能促进OC生成还能促进OB表达RANKL;相反,IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18和IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 等则直接或间接的抑制RANKL信号抑制OC形成^[11]。RANKL信号是骨免疫调节的中间环节因子之一,因此,本文就对RANKL起主要作用的因子进行相关综述以阐释骨免疫系统对骨代谢的调控。

1)RANKL/TRAF6对骨代谢的调控。

RANKL属于TNF家族成员,其mRNA除在OB表达外,单核细胞、中性粒细胞、树突细胞、T细胞和B细胞等不仅可以直接表达RANKL,还能产生大量炎性因子促进RANKL表达^[10]。RANKL/RANK信号对OC的调控是在肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF-receptor associated factor 6, TRAF6)的参与下完成的。当RANKL和RANK结合后,RANK基因上的TRAF6结合区域能募集胞内TRAF6,并与TGF- β 激活激酶1(TGF- β activated kinase 1, TAK1)结合^[7],进一步降解NF- κ B抑制子(Inhibitor of NF- κ B, I κ B),同时诱导NF- κ B产生,激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)、JNK和p38信号(figure 1),并诱导激活蛋白1(Active protein 1, AP1)、活化T细胞核因子1(Nuclear factor activated T cell 1, NFAT1)的表达,促进OC形成^[9]。

2)IL-1对骨代谢的调控。

IL-1由活化的巨噬细胞产生,是OC形成的关键因子,也是TNF- α 发挥作用的基础^[12]。在体实验证明,缺乏IL-1受体能有效减少去卵巢导致的骨量丢失;抑制IL-1表达能阻碍OC的形成。这可能与IL-1能直接刺激TRAF6在OC前体内的表达,增强RANKL/RANK信号有关;还与IL-1刺激前列腺素E2(Prostaglandin E2, PGE2)分泌,促进OB表达RANKL有关^[11]。此外,IL-1还能诱导一氧化氮(Nitric oxide, NO)的产生,进而抑制II型胶原蛋白的合成,上调

MMPs 的表达,引起骨基质的降解^[13]。但 IL-1 在缺乏 RANK 的情况下不具有诱导 OC 生成的作用^[14]。

3)IL-6 对骨代谢的调控。

在骨髓内, IL-6 的主要功能是增强 OB 和 OC 之间的相互作用。IL-6 虽然能促进 BMSCs 向 OB 分化,但其主要功能是调控 OC 形成及骨吸收: IL-6 能诱导 IL-1 的表达,促进 OC 形成;还能调控 TNF 对骨代谢的作用^[12];还能直接与 IL-6 受体结合,提高 OC 活性,促进 OC 形成(Figure 1)。有趣的是, IL-6 的有效受体位于 OB 膜上而非 OC 或 OC 前体膜上^[15]。

4)TNF- α 对骨代谢的调控。

TNF- α 是刺激 OC 增殖分化的关键因子,由活化的 T 细胞产生。TNF- α 有 2 个细胞膜受体:TNFR1(p55)和 TNFR2(p75)。其中,通过 p55 受体不仅能激活 NF- κ B 信号通路,还能通过自身凋亡序列招募胞内凋亡相关蛋白,引发程序性细胞凋亡; p75 则能募集胞内 TRAF 2, 激活下游 NF- κ B 和 JNK 等信号活性(Figure 1)^[12]。实验也证实,在雌激素缺乏体内, T 细胞被激活,进而增殖分化产生更多 TNF- α , 直接刺激 RANKL/RANK 下游信号增强,促进 OC 形成。TNF- α 还具有诱导 OC 前体从骨髓向骨吸收部位移动的作用,促进其向成熟 OC 转变^[16]。

同时, TNF- α 对 OB 的发育也具有一定的抑制作用。TNF 能上调 OB 内 Smad 泛素调节因子(Smad ubiquitin regulatory factor, Smurf)的表达,诱导 Runt 相关基因 2 (Runt-related transcription factor 2)降解^[17]; TNF- α 还能诱导 Dickkopf-1 的表达,抑制 Wnt 信号致使 OB 形成受抑制^[2]。Wnt-5 α /Frizzled5 信号具有抑制 IL-6 和 IL-15 产生的作用,阻断 Wnt 后能反馈调节免疫因子的产生,进一步促进骨吸收^[18]。

5)IFN- γ 对骨代谢的调控。

IFN- γ 是由辅助性 T 细胞产生的。研究表明 IFN- γ 可以直接作用于 OC 前体,抑制 OC 形成。因为 IFN- γ 能通过泛素蛋白酶体加速 TRAF 6 的降解,抑制 RANKL 信号,从而抑制 OC 形成^[2]。此外, I 型 IFN(包含 IFN- α 和 IFN- β)也是骨免疫系统中的重要分子。由 RANKL 诱导 OC 细胞产生的 IFN- β 能通过负反馈作用与 RANKL 诱导的 c-fos 结合,进一步抑制 OC 分化^[19]。

2 运动与骨免疫系统

2.1 运动与免疫细胞

运动对免疫细胞的影响主要取决于运动强度大小。中小等强度运动能使机体淋巴细胞增多,免疫机能增强;而大强度运动则使淋巴细胞数量和功能下降,导致免疫机能抑制^[20]。这可能是因为运动强度的增加能诱

导 T 细胞内端粒酶和调控端粒的 miRNA 增加,使端粒缩短,加速了 T 细胞凋亡^[21]。长时间大强度运动能下调 CD4+/CD8+ T 细胞比值,导致免疫机能偏移^[22]。Warrick 等^[21]对 22 名健康男士进行 30 min, 80%最大摄氧量的大强度跑台运动干预后,发现运动后即刻 CD4+ T 细胞数目由运动前 43.7%下降至 36.7%;而 CD8+ T 细胞则出现相反的现象,在运动后即刻上升到 44.8%。罗贝贝等^[23]发现太极拳干预能提高 T 细胞数目。在递增负荷运动中,运动强度的增加会导致免疫抑制加深^[24]。

运动对 B 淋巴细胞的影响同样依赖运动强度。Chan 等^[25]认为中小强度机械刺激能诱导造血干细胞向 B 细胞分化,降低 OC 活性。长期递增负荷运动对 B 细胞的分化和发育具有抑制作用,且随着运动强度增大,抑制效果越明显^[26]。长时间剧烈运动还能引起血浆皮质醇升高,抑制 B 细胞功能^[20]。

2.2 运动与骨免疫相关因子

骨免疫相关因子,如 IFN、IL、TNF 等,作为信号分子参与机体内免疫反应和组织修复等过程^[20]。在运动状态下,骨免疫相关因子的表达受运动强度的调控。

研究表明,中等强度运动能抑制炎症因子产生,促进抗炎因子的表达。徐唯等^[27]对大鼠采用中小负荷游泳运动训练后发现,60 min 训练组的 IFN- γ 含量显著高于对照组;并认为适宜负荷的运动能显著提高 IFN- γ 水平,提高大鼠先天免疫功能和细胞免疫功能。人体实验中, Camila 等^[28]发现中小强度运动后被试者 TNF- α 出现显著性下降,而 IL-6 没有显著性变化。Peake 等^[29]在对运动员采用急性 80%最大摄氧量的高强度间歇性训练和 65%最大摄氧量的中等强度连续训练后,结果也显示 IL-6 没有明显变化。这可能是因为长期的运动训练能使 IL-6 产生适应性,使其对运动的敏感性减弱^[30]。

大强度运动能下调 IFN- γ 等抗炎性因子,同时上调 IL-1、TNF- α 等炎性因子。如 Pilat 等^[31]在对 80 名健康未经训练的男子进行一次 60 min, 80%最大摄氧量自行车运动后,检测发现 IL-1、IL-6 等因子水平明显上升,抗炎性因子 IL-2 和 IFN- γ 的表达显著降低。Robson 等^[32]对 8 名运动员进行一次 60%最大摄氧量, 2 h, 5 km 的跑台运动后,发现:血清 IL-6 水平明显升高,并认为该现象与细胞内基因的甲基化状态有显著相关性。在苏利强^[33]等的研究中,对大鼠进行 5 周递增负荷训练后, IFN- γ 的含量显著下降。这种现象说明大强度递增负荷运动导致的免疫机能下降主要是细胞免疫没有得到相应的适应,造成免疫因子的表达量出现明显降低。

运动在改变 IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等免疫因子表达的同时,对骨代谢也具有一定的影响。Natalie 等^[34]对 46 名超重和肥胖绝经后妇女进行运动干预实验后发现,有氧运动能下调 TNF- α 、IL-6 及其受体表达,并能显著上调股骨颈 BMD。Marques 等^[35]在实验中对 47 名老年人进行 32 周频率为 2 次/周抗阻运动和 1 次/周负重运动干预,结束后检测 BMD 及免疫因子水平,发现腰椎 BMD 增加了 1.7%,且 IL-6 以及 IFN- γ 水平显著下降。并认为运动导致的 BMD 升高与 IL-6 和 IFN- γ 的减低有密切的关系。在儿童体内,免疫因子同样对 BMD 具有重要的影响:且高浓度的 IFN- γ 能够促进骨转换,加速骨沉积^[36]。

由此可见,运动对骨代谢的调控可能是通过骨免疫相关因子如 IFN、IL、TNF 等达到适应性效果的:运动可能上调骨免疫相关因子 IFN- γ 等,并下调 TNF- α 和 IL-1 等,抑制 RANKL 信号通路,进而抑制 OC 形成,增强 BMD,促进骨健康。

免疫系统具有促进和抑制骨吸收双重功能,其调控方向由淋巴细胞和单核巨噬细胞所分泌的免疫因子决定。运动对骨骼系统和免疫系统均具有影响作用,但是骨免疫系统作为一个整体,运动是如何对其进行影响以达到调控骨代谢的,目前尚不清楚。骨免疫学领域内仍有许多问题亟待解决,如运动如何影响免疫系统和免疫系统相关因子与骨量和骨代谢的具体作用机制目前尚不明确,仍需进一步深入研究。这均为以后的研究提供了新的思路。

参考文献:

- [1] Caetano Lopes J, Canhao H, Fonseca J E. Osteoimmunology-The hidden immune regulation of bone[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2009, 8(3): 250-255.
- [2] Arron J R, Choi Yongwon. Bone versus immune system[J]. *Nature*, 2000, 408(6812): 535-536.
- [3] Lynett Danks, Hiroshi Takayanagi. Immunology and bone[J]. *J Biochem*, 2013, 154(1): 29-39.
- [4] Weiss J M, Renkl A C, Maier C S, et al. Osteopontin is involved in the initiation of cutaneous contact hypersensitivity by inducing langerhans and dendritic cell migration to lymph nodes[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(9): 1219-1229.
- [5] Yan Li, Toraldo G, Aimin Li, 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.
- [6] Manabe N, Kawauchi H, Chikuda H, et al. Connection between B lymphocyte and osteoclast differentiation pathways[J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2625-2631.
- [7] Koichi Matsuo, Neelanjay Ray. Osteoclasts, mononuclear phagocytes, and c-fos: new insight into osteoimmunology[J]. *Keio J Med*, 2004, 53(2): 78-84.
- [8] Choi Y, Woo K M, Ko S H, et al. Osteoclastogenesis is enhanced by activated B cells but suppressed by activated CD8+ T cell[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(7): 2179-2188.
- [9] Hiroshi Takayanagi. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2007, 7(4): 292-304.
- [10] Sonja Herman, Gerhard Kronke, Georg Schett. Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(6): 245-253.
- [11] Datta H K, Nq W F, Walker J A, et al. The cell biology of bone metabolism[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(5): 577-587.
- [12] Kwan Tat Steeve, Padrines Marc, Theoleyre Sandrine, et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(1): 49-60.
- [13] 丁国良. IL-1 和 IL-6 在绝经后骨关节炎患者滑膜上的表达及临床分析[J]. *内蒙古医学杂志*, 2014, 46(4): 399-402.
- [14] Allison P Armstrong, Mark E Tometsko, Moira Glaccum, et al. A RANK/TRAF6-dependent signal transduction pathway is essential for osteoclast cytoskeletal organization and resorptive function[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(46): 44347-44356.
- [15] Udaqawa N, Takahashi N, Kataqiri T, et al. Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors[J]. *J Exp Med*, 1995, 182(5): 1461-1468.
- [16] Boyce B F, Schwarz E M, Xing L. Osteoclast precursors: cytokine-stimulated immunomodulators of inflammatory bone disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18(4): 427-432.
- [17] Kaneki H, Guo R, Chen D, et al. Tumor necrosis

- factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(7): 4326-4333.
- [18] Sen M, Chamorro M, Reifert J, et al. Blockade of Wnt-5 α /frizzled5 signaling inhibits rheumatoid synovio-cyte activation[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(4): 772-781.
- [19] Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon- β [J]. *Nature*, 2002, 416(6882): 744-749.
- [20] 马涛, 李世昌, 孙朋, 等. 运动、免疫应答与骨代谢研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30(2): 199-205.
- [21] Warrick L, Chilton, Francine Z Marques, et al. Acute exercise leads to regulation of telomere-associated genes and microRNA expression in immune cells[J]. *Plos One*, 2014, 9(4): 1-13.
- [22] 王龙杰, 陈军, 吴明方, 等. 4周有氧耐力运动对小鼠脾脏 CD4+CD25+调节性 T 细胞诱导表达的实验研究[J]. *体育科学*, 2012, 32(4): 67-71.
- [23] 罗贝贝, 王茹, 陈佩杰. 太极拳运动对中老年女性 Th1/Th2 平衡影响的机制研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(5): 396-401.
- [24] 王茹, 陈佩杰. CD4+CD25+调节性 T 细胞在大鼠递增负荷过度训练中的表达及其免疫调节功能[J]. *上海体育学院学报*, 2010, 34(3): 49-52.
- [25] M Ete Chan, Benjamin J Adler, Danielle E Gree, et al. Bone structure and B-cell populations, crippled by obesity, are partially rescued by brief daily exposure to low-magnitude mechanical signals[J]. *The FASEB Journal*, 2012, 26(12): 4855-4863.
- [26] 耿青青, 郝选明. 长期递增负荷跑台运动对大鼠骨髓 Pro B 细胞、Pre B 细胞发育的影响[J]. *广州体育学院学报*, 2011, 31(5): 101-105.
- [27] 徐唯, 颜军. 中小负荷运动对急性心理应激大鼠血清 IFN- γ 和 IL-4 的影响[J]. *中国体育科技*, 2008, 44(5): 121-128.
- [28] Camila Bosquiero Papini, Priscila M Nakamura, Lucas P Zorzetto, et al. The effect of a community-based, primary health care exercise program on inflammatory biomarkers and hormone levels[J]. *Mediators Inflammation*, 2014: 1-7.
- [29] Peake J M, Tan S J, Markworth J F, et al. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(7): 539-552.
- [30] 王今越, 丁树哲, 刘伟, 等. 运动与 IL-6 的研究进展[J]. *体育科学*, 2007, 27(6): 60-70.
- [31] C Pilat, T Frech, A Wagner, et al. Exploring effects of a natural combination medicine on exercise-induced inflammatory immune response: a double-blind RCT[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2014.
- [32] Robson Anslev P J, Saini A, Toms C, et al. Dynamic changes in DNA methylation status in peripheral blood mononuclear cells following an acute bout of exercise: potential impact of exercise-induced elevations in interleukin-6 concentration[J]. *J Bio Regul Homeost Agents*, 2014, 28(3): 407-417.
- [33] 苏利强, 吕玉萍, 朱生根, 等. 大负荷训练对大鼠血清 IFN- γ 、IL-4 和淋巴细胞 miR-181 α 表达的影响研究[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(11): 2066-2069.
- [34] Natalie E Silverman. Addition of aerobic exercise to a weight loss program increases BMD, with an associated reduction in inflammation in overweight postmenopausal women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 84(4): 257-265.
- [35] Marques E A, Mota J, Viana J L, et al. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to 2 32-week combined loading exercise programme in older men and women[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 57(2): 226-233.
- [36] Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, et al. Serum interferon gamma concentration is associated with bone mineral density in overweight boys[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(2): 175-180.