

## • 基础研究 •

## 预测新冠病毒感染患者有无症状的机器学习模型的构建与验证

福建省立医院药学部 (福州 350001) 朱丽萍 王存泽<sup>1</sup> 王 凌<sup>2</sup>

**【摘 要】 目的** 为科学合理分配医疗资源, 提高救治率, 探讨机器学习算法用于预测新冠病毒感染后是否出现症状的效果。**方法** 回顾性收集 2022 年 12 月至 2023 年 2 月在某三甲医院确诊为新冠病毒感染患者的临床信息, 并随机分为训练集 (75%) 和测试集 (25%)。采用单因素 logistic 分析及最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 算法筛选出特征变量。采用 fully connected deep neural network (FCDNN)、distributed random forest (DRF)、gradient boosting machine (GBM) 以及 generalized linear model (GLM) 4 种机器学习分类器, 在训练集中进行模型的构建, 并在验证集中验证最佳模型。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC)、逻辑回归损失 (Logloss)、均方根误差 (RMSE) 和均方误差 (MSE) 评价机器学习的模型效能。应用基尼指数评价最优模型特征变量的重要性。**结果** 共 251 例患者纳入分析, 其中训练集 154 例, 验证集 97 例。经单因素 logistic 分析和 LASSO 计算后, 筛选出年龄、长期饮酒史、睡眠欠佳比率、进食欠佳比率、糖尿病患病率、高血压患病率、其他疾病患病率、基础用药率、其他用药率、呼吸频率以及新冠病毒 N 基因的 CT 值等 11 个特征变量构建机器学习预测模型。4 个机器学习模型中, GBM 模型的 AUC 最高, 而 Logloss、RMSE、MSE 最低, GBM 模型在训练集和验证集中的 AUC 分别为 0.878 0、0.793 3。采用基尼指数评价特征变量的重要性, 结果显示变量的重要性依次为 N 基因 CT 值、年龄、患其他疾病、呼吸频率、患高血压或糖尿病、长期饮酒史、进食欠佳和睡眠欠佳。**结论** 本研究开发并验证了一个 GBM 预测模型, 在预测新冠病毒感染后有无症状上具有良好效能, 能为患者后续的诊疗策略制定和医疗资源的分配提供重要参考。

**【关键词】** 新冠病毒感染; 无症状; 机器学习; GBM; 预测

**【中图分类号】** R181.8 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)04-0107-05

**Development and validation of a machine learning model to predict the symptomatic status of COVID-19 patients** ZHU Liping, WANG Cunze, WANG Ling. Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

**【Abstract】 Objective** To scientifically and reasonably allocate medical resources, improve the treatment rate, and explore the effectiveness of machine learning algorithms in predicting symptoms after COVID-19 infection. **Methods** Clinical information of confirmed COVID-19 patients in a tertiary hospital from December 2022 to February 2023 was analyzed retrospectively. All patients were randomly divided into a training set (75%) and a test set (25%). Univariate logistic analysis and the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) algorithm were used to select feature variables. Four machine learning classifiers, including fully connected deep neural network (FCDNN), distributed random forest (DRF), gradient boosting machine (GBM), and generalized linear model (GLM), were used to construct models in the training set and validated the best model in the validation set. Receiver operating characteristic (ROC) curve area under the curve (AUC), logistic regression loss (Logloss), root mean square error (RMSE), and mean square error (MSE) were used to evaluate the performance of the machine learning models. The Gini index was used to evaluate the importance of the optimal model's feature variables. **Results** A total of 251 patients were included in the analysis, with 154 patients in the training set and 97 patients in the validation set. After univariate logistic analysis and LASSO calculation, 11 feature variables were selected, including age, long-term alcohol drinking history, poor sleep ratio, poor eating ratio, diabetes prevalence, hypertension prevalence, other disease prevalence, baseline medication rate, other medication rate, respiratory rate, and CT value of the COVID-19 N gene. Among the four machine learning models, the GBM model had the highest AUC and the lowest Logloss, RMSE, and MSE. The AUC of the GBM model in the training set and validation set were 0.878 0 and 0.793 3, respectively. The importance of the feature variables evaluated by the Gini index was as follows: CT value of N gene, age, other diseases, respiratory rate, hypertension or diabetes, long-term alcohol drinking history, poor eating, and poor sleep. **Conclusion** This study developed and validated a GBM prediction model that demonstrated good performance in predicting symptoms after COVID-19 infection. It can provide important reference for subsequent diagnosis and treatment strategies as well as the allocation of medical resources for patients.

**【Key words】** COVID-19; asymptomatic; machine learning; GBM; prediction

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目 (2020J011094)

1 福建医科大学药学院; 2 通信作者, Email: summerjuling@126.com

新冠病毒感染患者是否有症状对其预后以及整个社会都有显著影响。无症状患者的二代续发率相对有症状患者的二代续发率为 1.9% [95%CI (0.5%, 3.1%)] vs. 13.6% [95%CI (9.7%, 17.5%)]，前者明显低于后者 ( $P < 0.01$ )；平均继发病例数为 0.17 [95%CI (0.04, 0.45)] vs. 1.01 [95%CI (0.57, 1.61)]，前者明显低于后者 ( $P < 0.01$ )<sup>[1]</sup>，其预后较好，传播力也弱于有症状者。另一方面，有症状患者可能需要住院、机械通气和其他支持性治疗，症状的严重程度也会影响住院时间和恢复时间。因此，预测新冠感染症状有助于患者风险评估、资源分配，以提高救治率并维持社会稳定。现有研究有关注意到无症状感染者比例及其对疫情传播的影响<sup>[1-2]</sup>，但存在着局限性，如缺乏预测个体感染模型、线性回归方法可能无法抓取变量之间复杂的相互作用、预测准确性受地域影响等。近年来，机器学习方法有望成为疫情控制和治疗的有效支持方法。为了探索机器学习算法用于预测新冠病毒感染后是否出现症状，进一步探明高血压、糖尿病等基础病及其用药对新冠病毒感染和临床表现的影响，本研究利用患者的基本信息和基础用药作为特征数据集，在筛选和分析各个特征重要性的基础上构建了预测新冠肺炎患者是否出现症状的机器学习模型，旨在为临床诊断和治疗提供指导和参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料：**收集 2022 年 12 月至 2023 年 2 月在某三甲医院确诊为新冠病毒感染患者的数据。纳入标准：1) 符合新型冠状病毒肺炎诊断标准；2) 年龄 18~80 周岁，性别不限。排除标准：1) 患者的临床信息不完整；2) 合并流感、其他肺炎、化脓性扁桃体炎、急性支气管炎、肺结核、原发性纤毛运动不良症及其他急性发作期呼吸道疾病者；3) 妊娠女性，哺乳期妇女。纳入患者根据其病情分为无症状组和有症状组。符合条件的患者随机分为训练集 (75%) 和测试集 (25%)。

**1.2 特征变量筛选：**应用单因素 logistic 回归分析以及具有逻辑回归的最小绝对收缩和选择算子 (LASSO)，基于具有最小均方误差的十倍交叉验证来选择超参数  $\lambda$ ，从而确定患者的特征变量。

**1.3 机器学习模型的构建：**采用 fully connected deep neural network (FCDNN)、distributed random forest (DRF)、gradient boosting machine (GBM) 以及 generalized linear model (GLM) 4 种机器学习分类器，在训练集中进行模型的构建，模型训练采用 5 折交叉验证，重复抽样次数为 1 000 次，使用贝叶斯优化进行超参数调整，并在验证集中验证最佳模型。

**1.4 模型评价：**以受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC)、逻辑回归损失 (Logloss)、均方根误差 (RMSE)、均方误差 (MSE) 等综合评价模型效能。应用基尼指数评价最优模型特征变量的重要性。

**1.5 统计分析：**采用 R 4.1.1 软件进行数据分析和模型开发。连续型计量资料以均数±标准差表示，组间差异采用两样本  $t$  检验。计数资料以百分比表示，采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切检验分析组间差异。 $P < 0.05$  被认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基线资料：**共 251 例患者纳入分析，其中无症状患者 97 例，存在发热、咳嗽、咽痛、腹泻、呕吐等症状的患者 154 例。两组患者基线资料的比较见表 1。

表 1 两组患者基线资料的比较

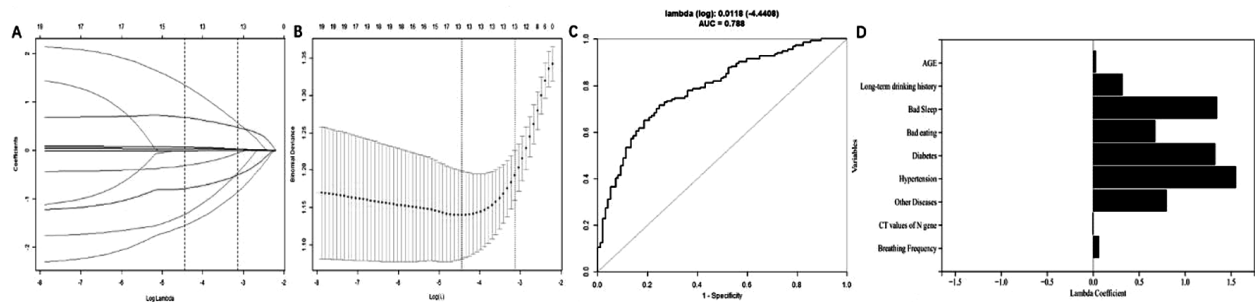
变量	无症状患者 (n=97)	有症状患者 (n=154)	P 值
年龄	35.9±11.6	41.5±14.9	0.030
体质量/kg	79.3±17.2	78.0±18.0	0.381
身高/cm	169.9±8.0	169.2±9.0	0.568
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	27.3±5.0	27.1±4.9	0.646
收缩压/mm Hg	129.7±14.6	126.1±15.4	0.053
舒张压/mm Hg	82.5±12.0	81.3±9.5	0.185
心率/(次/min)	75.3±13.8	82.3±14.2	<0.001
ORF1ab 基因 CT 值	25.6±8.8	24.7±10.6	0.143
N 基因 CT 值	20.9±10.4	16.5±11.9	0.008
呼吸频率/(次/min)	17.9±2.2	18.6±2.4	0.006
性别			
女性	31 (32.0%)	62 (40.3%)	0.185
男性	66 (68.0%)	92 (59.7%)	
长期饮酒史	68 (70.1%)	126 (81.8%)	0.031
吸烟史	17 (17.5%)	26 (16.9%)	0.895
睡眠欠佳	1 (1.0%)	19 (12.3%)	0.001
进食欠佳	8 (8.2%)	41 (26.6%)	<0.001
排便不畅	2 (2.1%)	7 (4.5%)	0.489
排尿不畅	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0.426
基础疾病	39 (40.2%)	78 (50.6%)	0.106
糖尿病	3 (3.1%)	17 (11.0%)	0.024
高血压	75 (77.3%)	142 (92.2%)	<0.001
其他疾病	22 (22.7%)	67 (43.5%)	<0.001
基础用药	23 (23.7%)	59 (38.3%)	0.016
糖尿病用药	3 (3.1%)	9 (5.8%)	0.320
高血压用药	6 (6.2%)	8 (5.2%)	0.739
其他用药	19 (19.6%)	52 (33.8%)	0.015

注：1 mm Hg=0.133 kPa。

**2.2 特征变量：**单因素 logistic 回归分析显示，年龄、长期饮酒史、睡眠欠佳比率、进食欠佳比率、糖尿病患病率、高血压患病率、其他疾病患病率、基础用药率、其他用药率、呼吸频率以及新冠病毒 N 基因的 CT 值等因素可能影响新冠病毒感染后是否发生症状 (均  $P < 0.05$ )，见表 2。将这些因素再用 LASSO 回归进一步筛选，利用十倍交叉验证中最优的  $\lambda$  来选择系数非零的最佳特征，排除基础用药率，共筛选出 9 个最佳特征，AUC 为 0.788，见图 1。

表 2 新冠病毒感染后是否发生症状的单因素 logistic 分析所得特征变量

变量	回归系数 (B)	标准误 (SE)	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值 (95%CI)
年龄	0.031	0.01	3.068	0.002	1.03 (1.01, 1.05)
长期饮酒史	0.652	0.305	2.139	0.032	1.92 (1.06, 3.49)
睡眠不佳	-2.604	1.035	-2.517	0.012	0.07 (0.01, 0.56)
进食不佳	-1.395	0.412	-3.390	0.001	0.25 (0.11, 0.56)
糖尿病	1.358	0.64	2.12	0.034	3.89 (1.11, 13.64)
高血压	1.244	0.386	3.222	0.001	3.47 (1.63, 7.4)
其他疾病	0.965	0.292	3.307	0.001	2.63 (1.48, 4.65)
基础用药	0.692	0.291	2.382	0.017	2.00 (1.13, 3.53)
其他用药	0.739	0.307	2.403	0.016	2.09 (1.15, 3.82)
N 基因 CT 值	-0.034	0.012	-2.910	0.004	0.97 (0.94, 0.99)
呼吸频率	0.148	0.059	2.523	0.012	1.16 (1.03, 1.3)



注：A 为 LASSO 系数曲线；B 为交叉验证曲线；C 为 LASSO 回归的 ROC 曲线；D 为特征变量的系数。

图 1 LASSO 回归用于特征变量筛选

2.3 机器学习模型的构建与评价：本研究构建了 FCDNN、DRF、GBM 以及 GLM 4 个模型。其中，GBM 模型的 AUC 最高，为 0.878 0（图 2），同时其他评价指标包括 Logloss、RMSE、MSE 最低（表 3）。可见，GBM 模型的性能最高。

表 3 模型的评价指标

模型	Logloss	RMSE	MSE
GBM	0.567 2	0.436 6	0.191 2
GLM	0.561 4	0.437 5	0.191 4
DRF	0.605 5	0.457 2	0.209 0
FCDNN	0.928 2	0.482 7	0.233 0

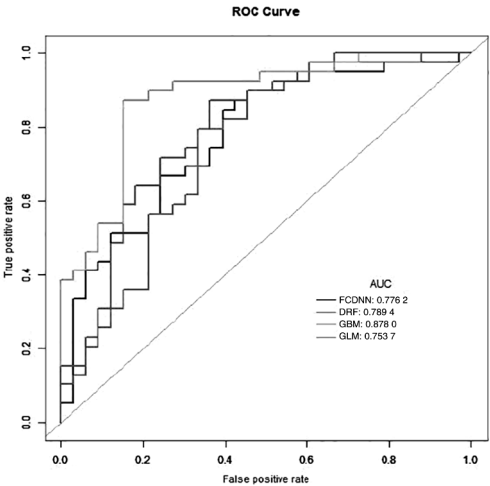


图 2 4 个预测模型在训练集中的 ROC 曲线

2.4 GBM 模型的验证与特征：GBM 模型在验证集中的 AUC 为 0.793 3（图 3）。GBM 模型在训练集和验证集中的预测准确率均明显高于预测错误率（图 4）。采用基尼指数评价特征变量的重要性，结果显示变量的重要性依次为 N

基因 CT 值、年龄、患其他疾病、呼吸频率、患高血压或糖尿病、长期饮酒史、进食欠佳和睡眠欠佳，见图 5。

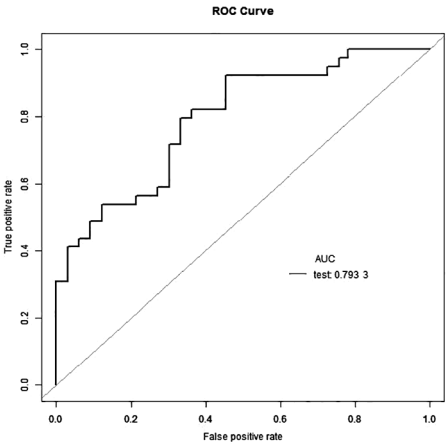


图 3 GBM 模型在验证集中的 ROC 曲线

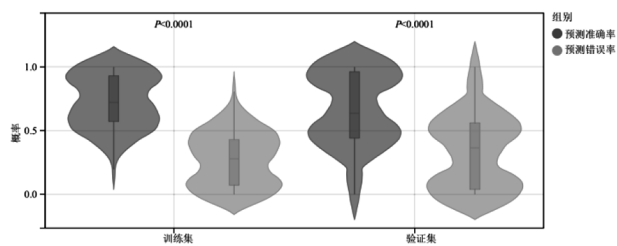


图 4 GBM 模型的预测准确性

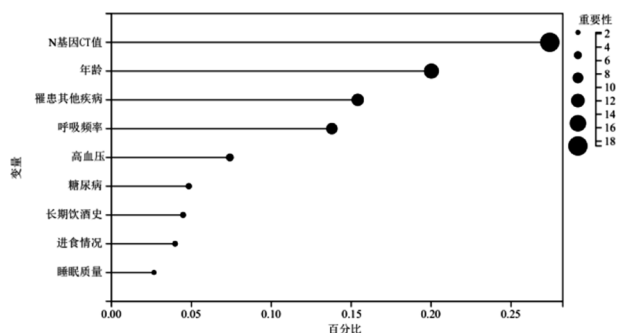


图 5 特征变量的重要性

### 3 讨论

机器学习已经应用于新冠病毒感染的多个方面,包括疫情预测、诊断和治疗。在诊断层面, Yang 等<sup>[3]</sup>使用深度学习算法对 COVID-19 患者的高分辨率 CT 扫描图像进行分析,以检测病毒感染的迹象。在治疗层面, Alimadadi 等<sup>[4]</sup>可以使用机器学习算法分析大量的医疗记录和基因组数据来预测不同患者对药物的反应。机器学习在新冠病毒感染方面的应用仍在不断发展,其在提高诊治效率并缓解疫情对人类健康和经济影响方面具有较大潜力。与这些已发表的预测感染、传播和疗效的模型不同,本研究为预测乳新冠病毒感染个体是否出现症状提供了一种实用的机器学习技术。

本研究发现, N 基因 CT 值是预测新冠感染后是否出现症状的重要影响因子。N 基因编码 SARS-CoV-2 病毒的核衣壳蛋白,已被用于 COVID-19 诊断测试。然而,最近的研究表明 N 基因可能也与该病的严重程度有关。Wang 等<sup>[5]</sup>发现与轻度或无症状感染者相比, COVID-19 病情严重的患者 N 基因病毒 RNA 的数量显著增加。这表明 N 基因可能比其他用于诊断测试的基因更能够指示疾病的严重程度。Sun 等<sup>[6]</sup>发现 COVID-19 病情严重的患者与轻度或无症状感染者相比,对 N 蛋白的抗体水平更高。这表明针对 N 蛋白的免疫反应可能会加重该病的严重程度。虽然还需要进一步的研究才能完全理解 N 基因在 COVID-19 中的作用,但其可能也是预测疾病严重程度和监测疾病进展的有用标记。

本研究发现,新冠感染患者的年龄、呼吸频率、患有高血压或糖尿病、长期饮酒史、饮食不佳和睡眠不佳也是预测新冠感染后是否出现症状的重要影响因子。年龄较大的患者病情往往更为严重,症状表现也更为广泛,如发热、咳嗽、气促、疲劳、身体疼痛、味觉或嗅觉丧失及混乱等<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,在呼吸频率上症状患者和无症状患者的平均呼吸频率均在每分钟 20 次之内,只有极少数有症状的患者呼

吸频率超过 20 次/min,但随着病情加重,呼吸频率将增加,这可能是症状出现的标志,需要注意的是,呼吸频率的变化要配合其他症状和体征进行评估,才能做出准确的诊断和治疗决策。此外,患有心脏病和糖尿病等基础疾病的患者,无论年龄大小,都可能增加新冠感染的严重程度甚至死亡风险<sup>[8]</sup>。长期大量饮酒可能会降低机体对病毒和细菌感染的免疫力,故为预防新冠感染建议饮酒者减少饮酒量<sup>[9]</sup>。不良的饮食和睡眠也会加重新冠症状且长期睡眠不足将导致机体炎症增加和免疫功能受损,使个体更容易感染疾病。

此外,本研究发现,患有甲状腺疾病、消化系统疾病、精神疾病、神经疾病和皮肤系统疾病的新冠感染者也可能出现症状甚至严重症状。例如,自身免疫性甲状腺疾病并不会增加患者感染新冠病毒的风险,但有报告记录了 Graves 病易在新冠感染后复发,且 COVID-19 感染增大了患者患自身免疫性甲状腺功能减退症的风险<sup>[10]</sup>。在消化系统方面,血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 在消化道(除食道和胆道外)大量表达,尤其是在回肠和结肠上皮细胞中,同时 ACE2 也是新冠病毒的宿主受体,在肺泡上皮细胞中高表达,因此患有消化系统疾病的个体在感染新冠后也可能出现症状。由于跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2) 调控 S 蛋白的裂解和摄取,可干扰 S 蛋白与新冠宿主细胞的结合,抑制其发挥抗病毒、抗炎作用,因此,肠道高表达 TMPRSS2 的人群对新冠病毒易感性增大,且更容易出现新冠相关症状<sup>[11]</sup>。至于精神、神经、皮肤系统疾病与新冠感染的关系,主要集中在新冠感染后对这些系统的损伤,而这些系统疾病对新冠发病以及是否出现症状的影响仍有待探索。一些精神、神经、皮肤疾病本身可能会导致身体免疫功能受损或生理状况不佳,从而增加新冠病毒感染的严重程度。

本研究发现,常见病用药对新冠病毒感染患者是否出现症状无明显影响。但是已有文献显示,常见病用药对新冠病毒存在影响<sup>[12]</sup>,这可能与药物作用机制和剂量有关。以肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂为例,大部分研究指出,这类药物并不会明显影响新冠患者的住院率、病情严重程度或死亡风险<sup>[13-14]</sup>;也有研究认为开具 ACEI 或 ARB 处方的新冠患者更常出现严重或危重疾病结局,但死亡率则不高<sup>[15]</sup>。同时,随着新冠病毒研究的不断深入,我们对基础用药与新冠病毒感染间的相互关系的了解也会越来越深入。因此,我们需要依据不断完善的研究成果,谨慎评估和调整治疗方案,以选择合适的药物。

综上所述,在这项回顾性病例对照研究中,我们应用机器学习构建了一个预测模型,用于预测新冠病毒感染患者症状的发生。我们发现, N 基因 CT 值、年龄、呼吸频率、患有高血压或糖尿病、长期饮酒史、饮食不佳和睡眠不佳是预测新冠感染后是否出现症状的重要影响因子。经内部验证该模型具有较高的精度。但是,本研究也存在一定的局限性:首先,该研究缺乏外部验证,存在过拟合的风险;其次,本研究是回顾性研究,这意味着存在选择偏差和回忆偏差;最后,机器学习构建的预测模型是一个黑盒,它不能表示每个变量的权重。因此,未来应开展多中心前瞻性研究和基于网络的预测模型来解决这些问题。



## 参考文献

- [1] Thompson H A, Mousa A, Dighe A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) setting-specific transmission rates: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73 (3): e754-e764.
- [2] 张恒之, 丁中兴, 沈明望, 等. 新型冠状病毒疫情防控中的理论流行病学模型研究进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55 (10): 1256-1262.
- [3] Yang S, Jiang L, Cao Z, et al. Deep learning for detecting corona virus disease 2019 (COVID-19) on high-resolution computed tomography: a pilot study [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8 (7): 450.
- [4] Alimadadi A, Aryal S, Manandhar I, et al. Artificial intelligence and machine learning to fight COVID-19 [J]. *Physiological Genomics*, 2020, 52 (4): 200-202.
- [5] Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens [J]. *JAMA*, 2020, 323 (18): 1843-1844.
- [6] Sun B, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients [J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9 (1): 940-948.
- [7] Saurabh S, Verma M K, Gautam V, et al. Tobacco, alcohol use and other risk factors for developing symptomatic COVID-19 vs asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a case-control study from western Rajasthan, India [J]. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2021, 115 (7): 820-831.
- [8] Lima-Martinez M M, Carrera Boada C, Madera-Silva M D, et al. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship [J]. *Clinical and Research in Arteriosclerosis*, 2021, 33 (3): 151-157.
- [9] Chick J. Alcohol and COVID-19 [J]. *Alcohol and Alcoholism*, 2020, 55 (4): 341-342.
- [10] Duntas L H, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact [J]. *Journal of the Endocrine Society*, 2021, 5 (8): bvab076.
- [11] Nowak J K, Lindström J C, Kalla R, et al. Age, Inflammation, and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (3): 1151-1154.
- [12] 周子涵, 崔炜. 心血管系统常用药物对新型冠状病毒肺炎感染风险及不良预后的影响 [J]. *临床荟萃*, 2022, 37 (10): 869-888.
- [13] Aitimwe I G, Pushpakom S P, Turner R I M A, et al. Cardiovascular drugs and COVID-19 clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88 (8): 3577-3599.
- [14] Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Antihypertensive drugs and COVID-19 risk: a cohort study of 2 million hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2021, 77 (3): 833-842.
- [15] Fernando M E, Drovandi A, Gledge J. Meta-analysis of the association between angiotensin pathway inhibitors and COVID-19 severity and mortality [J]. *Syst Rev*, 2021, 10 (1): 243.

## • 基础研究 •

褪黑素对骨质疏松大鼠骨代谢及成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响

福建省福州市第二医院骨与软组织肿瘤科 (福州 350007) 郑俊杰 陈冬冬 林佳生 严伟 洪嘉祥  
宋平 陈嵘<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨褪黑素对骨质疏松大鼠骨代谢及成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响。**方法** 按照随机数字表法将 60 只大鼠分成空白组、模型组和褪黑素组。空白组使用与褪黑素同等剂量的生理盐水进行灌胃; 模型组在空白组的基础上行双侧卵巢切除术, 构建骨质疏松大鼠模型; 褪黑素组在模型组的基础上, 采用静脉注射的方式给予褪黑素治疗。采用 ELISA 法检测 3 组大鼠血清中碱性磷酸酶 (ALP)、I 型前胶原氨基端原肽 (PINP)、骨钙素 (OC)、I 型胶原 C 端交联肽 (CTX-I) 的含量。采用 RT-PCR 及 Western blot 法检测大鼠成骨细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子细胞  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)、无翅型 MMTV 整合位点家族成员 3A (Wnt3a)、无翅型 MMTV 整合位点家族成员 7B (Wnt7b)、轴抑制蛋白 2 抗体 (Axin2) 的 mRNA 及蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 褪黑素组大鼠血清中的 ALP、PINP、OC、CTX-I 含量得到提升, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 褪黑素组大鼠成骨细胞的  $\beta$ -catenin、Wnt7b 的 mRNA 和蛋白含量明显升高 ( $P < 0.05$ ), Axin2 的 mRNA 和蛋白含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 褪黑素能够调节骨代谢平衡, 并通过激

基金项目: 福建省科技创新平台项目“2020 年福建省创伤骨科急救与康复临床医学研究中心”(2020Y2014)

<sup>1</sup> 通信作者, Email: chenrong\_fjz@126.com