

## 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

活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进成骨细胞的形成。

【关键词】褪黑素；骨质疏松；骨代谢；Wnt/ $\beta$ -catenin

【中图分类号】R58 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2023)04-0111-04

## Effect of melatonin on bone metabolism and osteoblast Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in osteoporotic rats

ZHENG Junjie, CHEN Dongdong, LIN Jiasheng, YAN Wei, HONG Jiaxiang, SONG Ping, CHEN Rong. Department of Bone and Soft Tissue Oncology, Fuzhou Second Hospital, Fuzhou, Fujian 350007, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of melatonin on bone metabolism and osteoblast Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in osteoporotic rats. **Methods** According to the random number table method, 60 rats were divided into blank group, model group and melatonin group. The blank group was intragastrically administered with the same dose of normal saline as melatonin; the model group underwent bilateral ovariectomy on the basis of the blank group to construct a rat model of osteoporosis; on the basis of the model group, the melatonin group was treated with melatonin by intravenous injection. The contents of alkaline phosphatase (ALP), type I procollagen amino terminal propeptide (PINP), osteocalcin (OC) and type I collagen C-terminal cross-linked peptide (CTX-I) in serum of rats in the three groups were detected by ELISA. The mRNA and protein expression of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway related factors  $\beta$ -catenin, Wnt3a, Wnt7b and Axin2 in rat osteoblasts were detected by RT-PCR and Western blot. **Results** Compared with the model group, the contents of ALP, PINP, OC and CTX-I in the serum of the melatonin group were increased significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the mRNA and protein levels of  $\beta$ -catenin and Wnt7b in osteoblasts of rats in the melatonin group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the mRNA and protein levels of Axin2 were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Melatonin can regulate the balance of bone metabolism and promote the formation of osteoblasts by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway.

【Key words】 melatonin; osteoporosis; bone metabolism; Wnt/ $\beta$ -catenin

骨质疏松患者通常会发生骨量减少、骨微结构改变，从而导致脆性及骨折风险增加，给患者、患者家庭及社会带来沉重负担<sup>[1]</sup>。目前临床上使用的骨吸收抑制剂及促合成类药物普遍存在疗效不佳、副作用大等问题<sup>[2]</sup>，开发新的骨质疏松临床药物亟待解决。有研究表明内源性神经激素褪黑素不仅能够调节机体体温、免疫功能、心血管发育等，而且在抗氧化功能和骨稳态调节方面也有重要作用<sup>[3-4]</sup>。因此，本研究采用褪黑素治疗骨质疏松大鼠，观察其对骨质疏松大鼠骨代谢及成骨细胞中的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子表达的影响，为褪黑素的临床应用奠定基础。

### 1 材料与方法

**1.1 实验动物：**选择 3 月龄的清洁级 SD 雌性大鼠 60 只，体质量 ( $220 \pm 20$ ) g，购买于成都达硕实验动物有限公司 [生产许可证号：SCXK (川) 2008-18；质量合格证号：0061228]，于 ( $22 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 45%~55%、分笼饲养。本研究通过本院动物实验伦理委员会批准 (批准号：KY-003-004)。

**1.2 试剂与仪器：**褪黑素 (美国 Invitrogen 公司)；胎牛血清、DMEM 高糖型培养液 (美国 Hyclone 公司)；0.25% 胰酶-EDTA (美国 Sigma 公司)；PBS 缓冲液、红细胞裂解液 (上海碧云天生物技术有限公司)；RIPA 裂解液及 ELISA 所用试剂 (江苏康为世纪生物有限公司)；DNA Marker (北京艾德莱生物科技有限公司)；总 RNA 抽提试剂盒 (日本 TaKaRa 公司)；蛋白提取试剂及 PCR 相关试剂 (上海吉玛公司)。

### 1.3 方法：

**1.3.1 骨质疏松大鼠模型的构建：**根据参考文献 [5] 的建模方法构建骨质疏松大鼠模型。取雌性 SD 大鼠置于无菌动物手术操作台上，腹腔内注射 40 mg/kg 戊巴比妥钠进行麻

醉，待大鼠麻醉生效后，采用俯卧位进行固定。将大鼠背部双侧的季肋区剃毛，消毒后正中纵向切开后背，分离软组织并找寻双侧卵巢，行结扎、切除，随后逐层进行缝合至皮肤。造模后 3 个月检测大鼠骨密度，骨密度出现明显下降、骨小梁微结构严重破坏判定为造模成功。

**1.3.2 实验分组及干预方式：**按照随机数字表法将 60 只大鼠分成 3 组，每组 20 只，分别为空白组、模型组、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，根据前期预实验确定注射剂量为 10 mg/(kg·d)，药物干预至动物被处死。

**1.3.3 大鼠骨代谢指标的检测：**干预 12 周后每组取 10 只大鼠，采用 2% 戊巴比妥钠对实验大鼠进行腹腔注射麻醉，采用穿刺法收集 8 mL 心脏血液，静置 1 h，5 000 r/min，4 $^{\circ}\text{C}$  离心 10 min 收集上清液，置于 -80 $^{\circ}\text{C}$  冰箱待测。采用 ELISA 法检测血清中碱性磷酸酶 (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) 含量。

**1.3.4 成骨细胞的收集及培养：**干预 12 周后每组取 10 只大鼠采用颈椎脱臼法处死，采用 75% 乙醇对处死后大鼠进行浸泡消毒，无菌条件下取出颅盖骨并剔除其上附着的血管及结缔组织，用 PBS 溶液清洗颅盖骨 3 次，随后将其剪成 1 mm<sup>3</sup> 左右大小的碎片，PBS 溶液漂洗 3 次，加入 5 mL 0.25% 胰蛋白酶，置于 37 $^{\circ}\text{C}$  水浴中，进行 45 min 的预消化，最后加入等体积的 10% 胎牛血清 DMEM 双抗完全培养基终止消化。取出颅盖骨碎片并加入 0.1% I 型胶原酶 5 mL，37 $^{\circ}\text{C}$  恒温振荡水浴 1 h 后 5 000 r/min、4 $^{\circ}\text{C}$  离心 5 min，弃上清液，随后加入适量完全培养基，制成细胞悬液

并接种至培养瓶中,置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度的培养箱中进行传代培养。

**1.3.5 成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子 mRNA 的表达:**取第 3 代成骨细胞,进一步接种于 24 孔板中。72 h 后使用 TRIzol 试剂盒提取细胞总 RNA,使用 RT-PCR 试剂盒检测不同组细胞  $\beta$ -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 表达,引物序列(由上海生工合成)如下: $\beta$ -catenin 上游引物 5'-CCATTACAAGCAACAGGCAT-3',下游引物 5'-ATCCTTATGGCATCAAGCAT-3'; Wnt3a 上游引物 5'-CATGCGAGTTA-3',下游引物 5'-ACCAGCAT-AGT-3'; Wnt7b 上游引物 5'-CGATTACCATCGGAACA-3',下游引物 5'-ACTTGATCGGACTCATC-3'; Axin2 上游引物 5'-CAAGGACAATTGCA-3',下游引物 5'-CTTGAACCAGGTAT-3',反应以  $\beta$ -actin 作为内参基因,在 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪上进行,每组重复 3 次。

**1.3.6 成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子蛋白的表达:**取第 3 代成骨细胞,进一步接种于 24 孔板中。加入 300  $\mu$ L 细胞裂解液后冰水浴 30 min 使细胞充分裂解,将收集到的细胞碎片及裂解产物转移至 Eppendorf 管中,15 000 r/min、4℃离心 10 min 后吸取上清液,测定蛋白浓度。行 SDS-PAGE 电泳后采用电转膜法将蛋白转移至 PVDF 膜上,经洗膜和封闭后加入一抗,4℃孵育过夜后加入辣根过氧化物酶标记的二抗,继续室温孵育 2 h, TBST 漂洗后采用蛋白图像分析软件检测并进行半定量分析。

**1.4 统计学方法:**使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布且方差齐性,3 组间的两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大鼠血清中的骨代谢指标含量:**与空白组比较,模型组大鼠血清中的 ALP、PINP、OC、CTX-I 含量明显降低 ( $P < 0.05$ );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 ( $P < 0.05$ );与空白组比较,褪黑素组大鼠血清中的 ALP、PINP、OC、CTX-I 含量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组大鼠血清中骨代谢指标含量比较 ( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	ALP/ (U/L)	PINP/ ( $\mu$ g/L)	OC/ ( $\mu$ g/L)	CTX-I/ ( $\mu$ g/L)
空白组	121.62 $\pm$ 28.48	18.03 $\pm$ 3.14	3.29 $\pm$ 0.59	12.63 $\pm$ 6.63
模型组	75.43 $\pm$ 19.53*	11.42 $\pm$ 2.11*	2.11 $\pm$ 0.42*	8.72 $\pm$ 6.55*
褪黑素组	118.11 $\pm$ 28.95#	17.69 $\pm$ 3.52#	3.13 $\pm$ 0.46#	11.46 $\pm$ 8.97#

注:与空白组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

**2.2 大鼠成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子 mRNA 的相对表达量:**与空白组比较,模型组大鼠成骨细胞的  $\beta$ -catenin、Wnt7b 的 mRNA 含量明显降低 ( $P < 0.05$ ),Axin2 的 mRNA 含量明显升高 ( $P < 0.05$ );与模型组比较,

褪黑素组大鼠成骨细胞的  $\beta$ -catenin、Wnt7b 的 mRNA 含量明显升高 ( $P < 0.05$ ),Axin2 的 mRNA 含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。见图 1 和表 2。

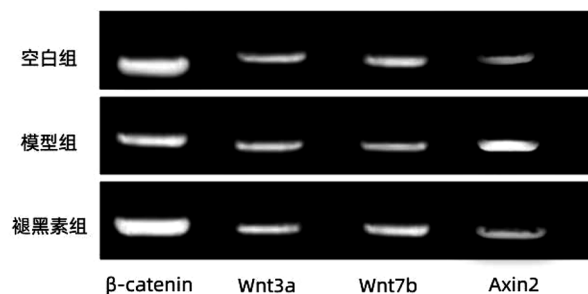


图 1 3 组大鼠成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子 mRNA 的相对表达

表 2 3 组大鼠成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子 mRNA 的相对表达量 ( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	$\beta$ -catenin	Wnt3a	Wnt7b	Axin2
空白组	1.862 $\pm$ 0.135	2.144 $\pm$ 0.109	1.975 $\pm$ 0.121	1.173 $\pm$ 0.095
模型组	1.239 $\pm$ 0.122*	2.213 $\pm$ 0.118	1.534 $\pm$ 0.135*	1.628 $\pm$ 0.127*
褪黑素组	1.847 $\pm$ 0.153#	2.159 $\pm$ 0.142	1.818 $\pm$ 0.139#	1.164 $\pm$ 0.123#

注:与空白组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

**2.3 大鼠成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子蛋白的相对表达量:**与空白组比较,模型组大鼠成骨细胞的  $\beta$ -catenin、Wnt7b 的蛋白含量明显降低 ( $P < 0.05$ ),Axin2 的蛋白含量明显升高 ( $P < 0.05$ );与模型组比较,褪黑素组大鼠成骨细胞的  $\beta$ -catenin、Wnt7b 的蛋白含量明显升高 ( $P < 0.05$ ),Axin2 的蛋白含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。见图 2 和表 3。

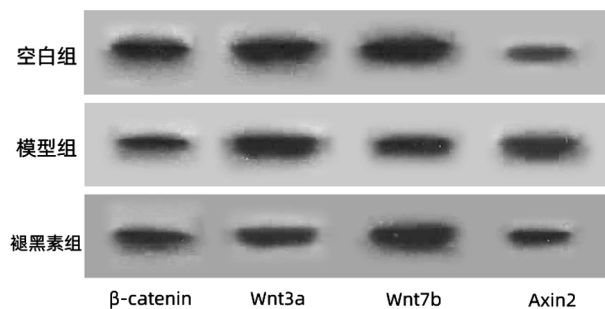


图 2 3 组大鼠成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子蛋白的相对表达

表 3 3 组大鼠成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子蛋白的相对表达量 ( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	$\beta$ -catenin	Wnt3a	Wnt7b	Axin2
空白组	2.754 $\pm$ 0.484	1.132 $\pm$ 0.102	1.857 $\pm$ 0.112	1.343 $\pm$ 0.129
模型组	2.039 $\pm$ 0.122*	1.144 $\pm$ 0.096	1.354 $\pm$ 0.108*	1.916 $\pm$ 0.165*
褪黑素组	2.685 $\pm$ 0.477#	1.137 $\pm$ 0.105	1.787 $\pm$ 0.147#	1.337 $\pm$ 0.130#

注:与空白组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

为保持机体骨组织健康,骨组织在骨吸收与骨重建之间维持着动态平衡,破骨细胞与成骨细胞对骨组织的溶解和生成维持着骨的微观结构和骨量,一旦骨吸收与骨形成的平衡被打破,则可导致机体出现骨代谢疾病。

目前临床常用药物已经能够成功地抑制骨质流失,但多数药物却无法促进新骨形成<sup>[6-7]</sup>。Reiter 等<sup>[8]</sup>发现褪黑素可以在骨髓中合成,且其在骨髓中的浓度是夜间血液中褪黑素浓度的两倍,提示褪黑素极有可能与骨代谢相关。Sharan 等<sup>[9]</sup>证实了褪黑素在成骨细胞分化、破骨细胞形成中扮演着重要的角色。Ping 等<sup>[10]</sup>进一步发现褪黑素可以通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来增强骨再生,并通过 NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制骨吸收。基于此,本研究通过给骨质疏松大鼠进行褪黑素灌胃治疗,观察褪黑素对骨质疏松大鼠骨代谢及成骨细胞中的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子表达的影响,结果表明灌食褪黑素后,骨质疏松大鼠血清中的 ALP、PINP、OC、CTX-I 含量均较模型组得到了明显提升,ALP、PINP、OC、CTX-I 作为骨合成代谢的重要因子,被广泛地用于评估骨形成,因此说明褪黑素能够明显地促进骨形成,抑制骨吸收,这与冯宜葢等<sup>[11]</sup>的研究结果保持一致。本文进一步研究了褪黑素对成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子  $\beta$ -catenin、Wnt3a、Wnt7b、Axin2 的 mRNA 与蛋白表达的影响,结果表明与模型组比较,褪黑素组在明显提升大鼠成骨细胞中  $\beta$ -catenin、Wnt7b 的 mRNA 与蛋白的表达量的同时降低了 Axin2 的 mRNA 与蛋白的表达。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关在干细胞向成骨细胞而不是软骨细胞和脂肪细胞的分化中发挥关键作用,与成骨细胞的发育、分化、成熟以及骨基质的矿化密切相关<sup>[12]</sup>。褪黑素通过刺激 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来推进成骨细胞的分化,这一点与骨生成代谢标记物 ALP、PINP、OC、CTX-I 含量的提升是一致的。

综上所述,动物实验证明,褪黑素能够有效地激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,并促进成骨细胞的分化与形成,对于缓解骨质疏松具有良好的效果,后续将进一步考虑对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路进行阻断来进一步验证褪黑素对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响。

### 参考文献

- [1] Compston J E, McClung M R, Leslie W D. Osteoporosis [J]. Lancet, 2019, 393 (10169): 364-376.
- [2] Levin V A, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era [J]. Osteoporos Int, 2018, 29 (5): 1049-1055.
- [3] Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro-and anti-inflammatory networks [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (5): 1223.
- [4] Liu W, Yu M, XIE D, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11 (1): 259.
- [5] Thompson D D, Simmons H A, Pirie C M, et al. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis [J]. Bone, 1995; 17 (S4): 125-133.
- [6] Ott S M. Osteoporosis drugs may improve BMD and reduce fractures in some patients with CKD [J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 167 (4): JC19.
- [7] 王旭东, 黄东生. 褪黑素防治骨质疏松症的研究现状 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26 (5): 741-745.
- [8] Reiter R, Tan D, Rosales-Corral S, et al. Melatonin mitigates mitochondrial meltdown: Interactions with SIRT3 [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19 (8): 2439.
- [9] Sharan K, Lewis K, Furukawa T, et al. Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway [J]. J Pineal Res, 2017, 63 (2): 1-12.
- [10] Ping Z C, Hu X Y, Wang L L, et al. Melatonin attenuates titanium particle-induced osteolysis via activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Acta Biomaterialia, 2017 (51): 513-525.
- [11] 冯宜葢, 来积芳, 宋敏, 等. 固本增骨方联合高压氧疗对骨质疏松症模型大鼠骨代谢平衡的影响 [J]. 中医杂志, 2021, 62 (5): 433-438.
- [12] 邵荣学, 张亮, 杨贺杰, 等. 泛素-蛋白酶体抑制剂 MG132 上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路改善骨质疏松的实验研究 [J]. 中国骨伤, 2022, 35 (1): 59-64.

### • 基础研究 •

## 利福昔明调控 Toll 样受体 4 途径影响肝衰竭后肝硬化的实验研究

福建医科大学孟超肝胆医院消化内科 (福州 350025) 刘晓燕 朱金照 王艳丽 赵颖

**【摘要】** 目的 分析肝衰竭患者肝组织中 Toll 样受体 4 (TLR4) 和 MyD88 的表达变化,探讨其在肝衰竭继发肝硬化中的作用。方法 将 120 例肝病患者分为 3 组,肝炎组、肝衰竭组与药物治疗组各 40 例,检测血清中内毒素、纤连蛋白水平,肝组织中的 TLR4 和 MyD88 表达水平,肝脏组织病理学改变。结果 药物治疗组内毒素水平、纤连蛋白、TLR4 和 MyD88 的表达水平均较肝衰竭组下降 ( $P < 0.05$ ),且肝脏组织病理改变显著。结论 肝衰竭患者经利福昔明治疗后,通过