

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 17. 013

雷公藤甲素调节 PERK/ATF4/CHOP 通路对骨质疏松大鼠骨密度及骨代谢的影响^{*}

彭正东,余祖光,赵 敏

武汉市中医医院骨科传统治疗室,湖北武汉 430000

摘 要:目的 探讨雷公藤甲素(TPL)对骨质疏松(OP)大鼠骨密度及骨代谢的影响,分析与蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)/转录活化因子 4(ATF4)/C/EBP 同源蛋白(CHOP)通路的关系。**方法** 选取 7 周龄雌性 SD 大鼠 72 只作为研究对象。将大鼠随机分为 6 组[假手术组(sham 组)、OP 组、低剂量 TPL 组(L-TPL 组)、高剂量 TPL 组(H-TPL 组)、阳性药组(阿仑膦酸钠组)、H-TPL+PERK 激活剂 CCT020312 组(H-TPL+CCT020312 组)],每组 12 只。采用酶联免疫吸附试验检测所有大鼠血清碱性磷酸酶(ALP)、I 型前胶原氨基末端肽(PINP)、I 型胶原交联羧基端肽(CTX-I)水平。采用双能 X 射线密度仪检测骨密度。采用 Micro-CT 影像系统观察大鼠股骨组织骨微结构变化。光学显微镜下观察股骨组织病理变化、破骨细胞数量。采用 Western blot 检测 PERK/ATF4/CHOP 通路相关蛋白水平。**结果** Sham 组、OP 组、L-TPL 组、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组、H-TPL+CCT020312 组钙/肌酐、磷/肌酐、骨密度、骨小梁数量、骨小梁厚度、骨体积分数、破骨细胞数量、p-PERK/PERK 及 ALP、PINP、CTX-I、ATF4、CHOP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TPL 可通过抑制 PERK/ATF4/CHOP 通路,调节骨密度及骨代谢,改善大鼠 OP 症状。

关键词:雷公藤甲素; PERK/ATF4/CHOP 通路; 骨质疏松; 骨密度; 骨代谢

中图法分类号:R589.5;R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)17-2382-07

Effect of triptolide on bone mineral density and bone metabolism in osteoporotic rats by regulating PERK/ATF4/CHOP pathway^{*}

Peng Zhengdong, Yu Zuguang, Zhao Min

Department of Orthopedics, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of triptolide (TPL) on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in osteoporosis (OP) rats, and to analyze the relationship between TPL and protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)/activating transcription factor 4 (ATF4)/C/EBP homologous protein (CHOP) pathway. **Methods** Seventy-two female SD rats aged 7 weeks were selected as the study subjects. The rats were randomly divided into 6 groups: sham operation group (sham group), OP group, low dose TPL group (L-TPL group), high dose TPL group (H-TPL group), positive drug group (alendronate group), H-TPL+CCT020312 group (H-TPL+CCT020312 group), with 12 rats in each group. The serum levels of alkaline phosphatase (ALP), procollagen type I amino terminal peptide (PINP) and cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Bone mineral density was measured by dual energy X-ray absorptiometry. The Micro-CT imaging system was used to observe the changes of bone microstructure of rat femur tissue. The pathological changes of femur tissue and the number of osteoclasts were observed under light microscope. Western blot was used to detect the levels of PERK/ATF4/CHOP pathway related proteins. **Results** There were significant differences in calcium/creatinine, phosphorus/creatinine, bone mineral density, trabecular number, trabecular thickness, bone volume fraction, osteoclast number, p-PERK/PERK and the levels of ALP, PINP, CTX-I, ATF4, CHOP in Sham, OP, L-TPL, H-TPL, alendronate and H-TPL+CCT020312 groups ($P<0.05$). **Conclusion** TPL can inhibit the PERK/ATF4/CHOP pathway, regulate bone mineral density and bone metabolism, and improve the

^{*} **基金项目:**湖北省中医药管理局中医药科研项目(ZY2025L056);湖北省武汉市中医药科研项目(WZ22C71)。
作者简介:彭正东,男,主治医师,主要从事骨质疏松、骨科方向的研究。
中文引用格式:彭正东,余祖光,赵敏.雷公藤甲素调节 PERK/ATF4/CHOP 通路对骨质疏松大鼠骨密度及骨代谢的影响[J]. 检验医学与临床,2026,23(17):2382-2387.
英文引用格式:Peng Z D, Yu Z G, Zhao M. Effect of triptolide on bone mineral density and bone metabolism in osteoporotic rats by regulating PERK/ATF4/CHOP pathway[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(17): 2382-2387.

symptoms of OP in rats.

Key words: triptolide; PERK/ATF4/CHOP pathway; osteoporosis; bone mineral density; bone metabolism

全球人口老龄化加剧使得骨质疏松症(OP)发病率逐年攀升,作为一种以骨组织破坏、骨量减少为典型特征的全身性骨骼疾病,OP 会提升骨骼脆性与骨折发生率,其主要发病群体为绝经后女性及老年人^[1]。OP 已成为有待解决的全球性公共卫生问题。在临床治疗方面,OP 主要干预手段包括甲状旁腺激素类似物、双膦酸盐等药物治疗,但此类药物普遍存在不良反应突出、长期疗效欠佳等问题,极大限制了其在临床中的长期应用^[2-3]。因此,探索安全性高、疗效优的 OP 治疗药物具有重要意义。雷公藤甲素(TPL)是从雷公藤中提取的关键活性成分,在药理作用方面,已被证实具有抗炎、免疫抑制及抗肿瘤活性^[4]。相关研究表明,在急性痛风性关节炎大鼠中,TPL 可调节 TXNIP/NLRP3 通路,减轻氧化应激及炎症反应,最终实现对模型大鼠踝关节损伤的缓解作用^[5]。已有研究证实,蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)/转录活化因子 4(ATF4)/C/EBP 同源蛋白(CHOP)通路可调控成骨细胞分泌及分化过程,且会通过抑制骨形成,参与 OP 病理进程^[6]。有研究表明,在 OP 中,青娥丸含药血清可能通过调控 PERK/真核生物起始因子 2 α /ATF4/CHOP 通路,降低成骨细胞系因内质网应激引发的凋亡^[7]。尽管已有研究表明 TPL 可通过抑制核因子 κ B 通路改善去势小鼠骨量丢失^[8],但有关其是否通过调控 PERK/ATF4/CHOP 通路影响 OP 大鼠骨密度及骨代谢的研究较少见。因此,本研究探讨了 TPL 对 OP 大鼠骨密度及骨代谢的影响及其与 PERK/ATF4/CHOP 通路的关系,以期临床治疗 OP 提供一定参考思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 7 周龄雌性 SD 大鼠(武汉贝赛模式生物科技有限公司,体质量:235~285 g)72 只作为研究对象,生产许可证号:SCXK(鄂)2022-0029。本研究经武汉贝赛模式生物科技有限公司实验动物福利伦理审查委员会批准[批号:BSMS 动(福)第 2025-02-168A 号]。将大鼠随机分为 6 组[假手术组(Sham 组)、OP 组、低剂量 TPL 组(L-TPL 组)、高剂量 TPL 组(H-TPL 组)、阳性药组(阿仑膦酸钠组)、H-TPL+PERK 激活剂 CCT020312 组(H-TPL+CCT020312 组)],每组 12 只。

1.2 主要试剂 TPL(生产厂家:上海优宁维生物科技股份有限公司;货号:abs47000704);阿仑膦酸钠(生产厂家:北京万生药业有限责任公司;国药准字:H20058936);PERK 激活剂 CCT020312(生产厂家:美国 MedChemExpress LLC 公司;货号:HY-119240);碱性磷酸酶(ALP)、I 型前胶原氨基末端肽(PINP)、I 型胶原交联羧基末端肽(CTX-I)酶联免疫吸附试验试剂盒

(生产厂家:广州博辉生物科技有限公司;货号:J8549、J9148、J8080);p-PERK、PERK、ATF4、CHOP、 β -actin 一抗和 IgG 二抗(生产厂家:英国 Abcam 公司;货号:ab192591、ab229912、ab216839、ab11419、ab6276、ab133470)。

1.3 方法

1.3.1 OP 大鼠模型构建 除 Sham 组外,所有大鼠均采用双侧卵巢切除术^[9]建立大鼠 OP 模型:麻醉大鼠后,沿着下腹正中中线切开,以钝器分离方式逐层暴露肌肉与腹膜,定位双侧卵巢并切除,随后缝合创口,术后每天给予 4 万 IU/mL(1 mL/kg)青霉素以抗感染,连续抗感染 3 d。Sham 组大鼠除不切除卵巢外,其余操作均与上述一致。造模 12 周后,检测确认造模大鼠股骨的骨密度低于 Sham 组,则判定造模成功。

1.3.2 分组与处理 造模成功后除 Sham 组外,每组均进行双侧卵巢切除术,L-TPL 组腹腔注射 TPL 35 μ g/kg、H-TPL 组腹腔注射 TPL 70 μ g/kg^[5];阿仑膦酸钠组腹腔注射阿仑膦酸钠 1.02 g/kg^[10];H-TPL+CCT020312 组腹腔注射 TPL 70 μ g/kg、CCT020312 组 2 mg/kg^[11];Sham 组、OP 组腹腔注射等量生理盐水。每天 1 次,连续注射 6 周。

1.3.3 骨代谢相关指标检测 分别采集所有大鼠尿液(2 mL)与腹主动脉血液(5 mL)样本,尿液样本采用全自动生化仪分析钙、磷、肌酐水平;血液样本经离心分离血清后,采用酶联免疫吸附试验检测血清 ALP、PINP、CTX-I 水平。

1.3.4 骨密度检测 采血结束后,分离大鼠左、右侧股骨,每组均随机选取 6 只大鼠左侧股骨,采用双能 X 射线密度仪检测骨密度。

1.3.5 骨微结构变化检测 选取每组剩余的 6 只大鼠左侧股骨,4%多聚甲醛固定后,于 70%乙醇中保存。采用 Micro-CT 影像系统观察大鼠股骨组织骨微结构变化,分析骨小梁数量、骨小梁厚度及骨体积分数。

1.3.6 股骨组织病理变化观察 随机选取每组 6 只大鼠右侧股骨,经 4%多聚甲醛固定、脱水后,以石蜡包埋并制成切片,取部分切片进行苏木精-伊红(HE)染色,光学显微镜下观察股骨组织病理变化。

1.3.7 破骨细胞数量观察 取 1.3.6 中每组大鼠切片,进行抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)染色,光学显微镜下观察破骨细胞数量。

1.3.8 PERK/ATF4/CHOP 通路相关蛋白水平检测 选取每组剩余 6 只大鼠右侧股骨,添加放射免疫沉淀裂解液于冰上裂解,采用二辛可宁酸法对蛋白定量,取适当样品对目的蛋白进行分离,旋转聚偏二氟

乙烯膜,5%脱脂奶粉封闭,加入一抗 p-PERK、PERK、ATF4、CHOP、β-actin,4℃过夜反应,第2天加二抗,反应1.5 h。增强化学发光显影,采用 Image 软件分析蛋白条带灰度值。采用 Western blot 检测 PERK/ATF4/CHOP 通路相关蛋白水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 6 组大鼠骨代谢相关指标水平比较 Sham 组、OP 组、L-TPL 组、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组、H-TPL+CCT020312 组钙/肌酐、磷/肌酐、ALP、P I NP、CTX-I 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。OP 组钙/肌酐、磷/肌酐、CTX-I 水平均高于 Sham 组 ($P < 0.05$)。ALP、P I NP 水平均低于 Sham 组 ($P < 0.05$)；L-TPL 组、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组钙/肌酐、磷/肌酐、CTX-I 水平均低于 OP 组 ($P < 0.05$)。ALP、P I NP 水平均高于 OP 组 ($P < 0.05$)；H-TPL+CCT020312 组钙/肌酐、磷/肌酐、CTX-I 水平高于 H-TPL 组,ALP、P I NP 水平低于 H-TPL 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 6 组大鼠骨密度比较 Sham 组骨密度为

(0.49 ± 0.06)g/cm²,OP 组骨密度为(0.12 ± 0.02)g/cm²,L-TPL 组骨密度为(0.26 ± 0.04)g/cm²,H-TPL 组骨密度为(0.39 ± 0.05)g/cm²,阿仑膦酸钠组骨密度为(0.40 ± 0.05)g/cm²,H-TPL+CCT020312 组骨密度为(0.19 ± 0.03)g/cm²。6 组大鼠骨密度比较,差异均有统计学意义($F = 62.536, P < 0.05$)。OP 组骨密度低于 Sham 组 ($P < 0.05$)；L-TPL 组、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组骨密度均高于 OP 组 ($P < 0.05$)；H-TPL+CCT020312 组骨密度低于 H-TPL 组 ($P < 0.05$)。

2.3 6 组大鼠骨微结构比较 6 组大鼠骨小梁数量、骨小梁厚度、骨体积分数比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。OP 组骨小梁数量、骨小梁厚度、骨体积分数均低于 Sham 组 ($P < 0.05$)；L-TPL、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组骨小梁数量、骨小梁厚度、骨体积分数均高于 OP 组 ($P < 0.05$)；H-TPL+CCT020312 组骨小梁数量、骨小梁厚度、骨体积分数均低于 H-TPL 组 ($P < 0.05$)。见图 1 和表 2。

2.4 TPL 对股骨组织病理变化的影响 Sham 组新生血管数量丰富,骨小梁紧密排列；OP 组新生血管数量匮乏,骨小梁排列稀疏,可见炎症细胞大量浸润；L-TPL 组、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组较 OP 组上述病理症状得到明显改善；H-TPL+CCT020312 组较 H-TPL 组股骨组织病理变化有所加重。见图 2。

表 1 6 组大鼠骨代谢相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	钙/肌酐	磷/肌酐	ALP(U/L)	P I NP(μg/L)	CTX-I (ng/mL)
Sham 组	12	0.11±0.01	0.41±0.04	69.23±7.03	42.93±4.46	6.52±1.97
OP 组	12	0.46±0.05 ^a	0.78±0.08 ^a	39.58±6.11 ^a	17.56±3.85 ^a	26.78±2.71 ^a
L-TPL 组	12	0.33±0.03 ^b	0.60±0.06 ^b	53.61±6.31 ^b	28.57±4.20 ^b	12.88±2.16 ^b
H-TPL 组	12	0.20±0.02 ^{bc}	0.47±0.05 ^{bc}	67.86±6.82 ^{bc}	40.16±4.37 ^{bc}	7.23±2.05 ^{bc}
阿仑膦酸钠组	12	0.19±0.02 ^{bc}	0.49±0.05 ^{bc}	67.88±6.83 ^{bc}	40.19±4.38 ^{bc}	7.25±2.07 ^{bc}
H-TPL+CCT020312 组	12	0.39±0.04 ^d	0.72±0.07 ^d	46.52±6.27 ^d	23.42±4.01 ^d	17.58±2.36 ^d
<i>F</i>		220.637	73.061	44.998	73.799	153.491
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与 Sham 组比较，^a $P < 0.05$ ；与 OP 组比较，^b $P < 0.05$ ；与 L-TPL 组比较，^c $P < 0.05$ ；与 H-TPL 组比较，^d $P < 0.05$ 。

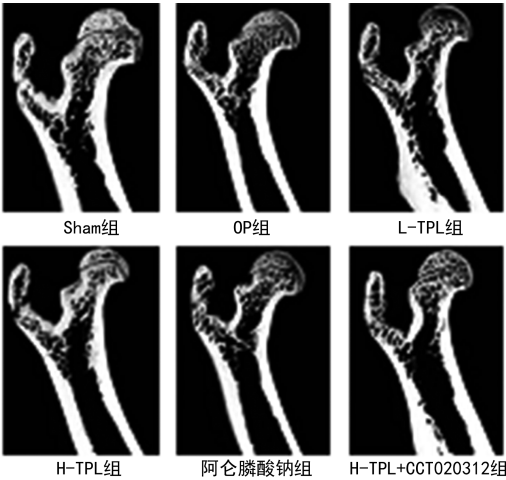


图 1 Micro-CT 检测各组大鼠骨微结构

2.5 TPL 对破骨细胞数量的影响 Sham 组破骨细胞数量为(1.03 ± 0.17)个,OP 组破骨细胞数量为(3.98 ± 0.41)个,L-TPL 组破骨细胞数量为(2.74 ± 0.30)个,H-TPL 组破骨细胞数量为(1.61 ± 0.26)个,阿仑膦酸钠组破骨细胞数量为(1.59 ± 0.24)个,H-TPL+CCT020312 组破骨细胞数量为(3.65 ± 0.38)个。6 组破骨细胞数量比较,差异有统计学意义 ($F = 94.753, P < 0.001$)。OP 组破骨细胞数量高于 Sham 组 ($P < 0.05$)；L-TPL 组、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组破骨细胞数量均低于 OP 组 ($P < 0.05$)；H-TPL+CCT020312 组破骨细胞数量高于 H-TPL 组 ($P < 0.05$)。见图 3。

2.6 6 组大鼠 PERK/ATF4/CHOP 通路相关蛋白水平比较 6 组 p-PERK/PERK、ATF4、CHOP 水平

比较, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。OP 组 p-PERK/PERK、ATF4、CHOP 水平均高于 Sham 组 ($P<0.05$); L-TPL 组、H-TPL 组、阿仑膦酸钠组 p-PERK/PERK、ATF4、CHOP 水平均低于 OP 组 ($P<0.05$); H-TPL+CCT020312 组 p-PERK/PERK、ATF4、CHOP 水平均高于 H-TPL 组 ($P<0.05$)。见表 3 和图 4。

表 2 6 组大鼠骨微结构比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	骨小梁数量(L/mm ³)	骨小梁厚度(μ m)	骨体积分数(%)
Sham 组	6	3.78 $\pm$ 0.38	57.82 $\pm$ 5.81	60.12 $\pm$ 6.15
OP 组	6	1.16 $\pm$ 0.13 ^a	28.69 $\pm$ 4.92 ^a	39.57 $\pm$ 5.50 ^a
L-TPL 组	6	2.37 $\pm$ 0.25 ^b	43.16 $\pm$ 5.20 ^b	48.16 $\pm$ 5.83 ^b
H-TPL 组	6	3.29 $\pm$ 0.34 ^{bc}	56.87 $\pm$ 5.71 ^{bc}	59.83 $\pm$ 5.98 ^{bc}
阿仑膦酸钠组	6	3.28 $\pm$ 0.33 ^{bc}	56.90 $\pm$ 5.73 ^{bc}	59.85 $\pm$ 6.11 ^{bc}
H-TPL+CCT020312 组	6	1.85 $\pm$ 0.19 ^d	36.97 $\pm$ 5.03 ^d	46.17 $\pm$ 5.72 ^d
<i>F</i>		74.573	31.247	13.565
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Sham 组比较,^a $P<0.05$;与 OP 组比较,^b $P<0.05$;与 L-TPL 组比较,^c $P<0.05$;与 H-TPL 组比较,^d $P<0.05$ 。

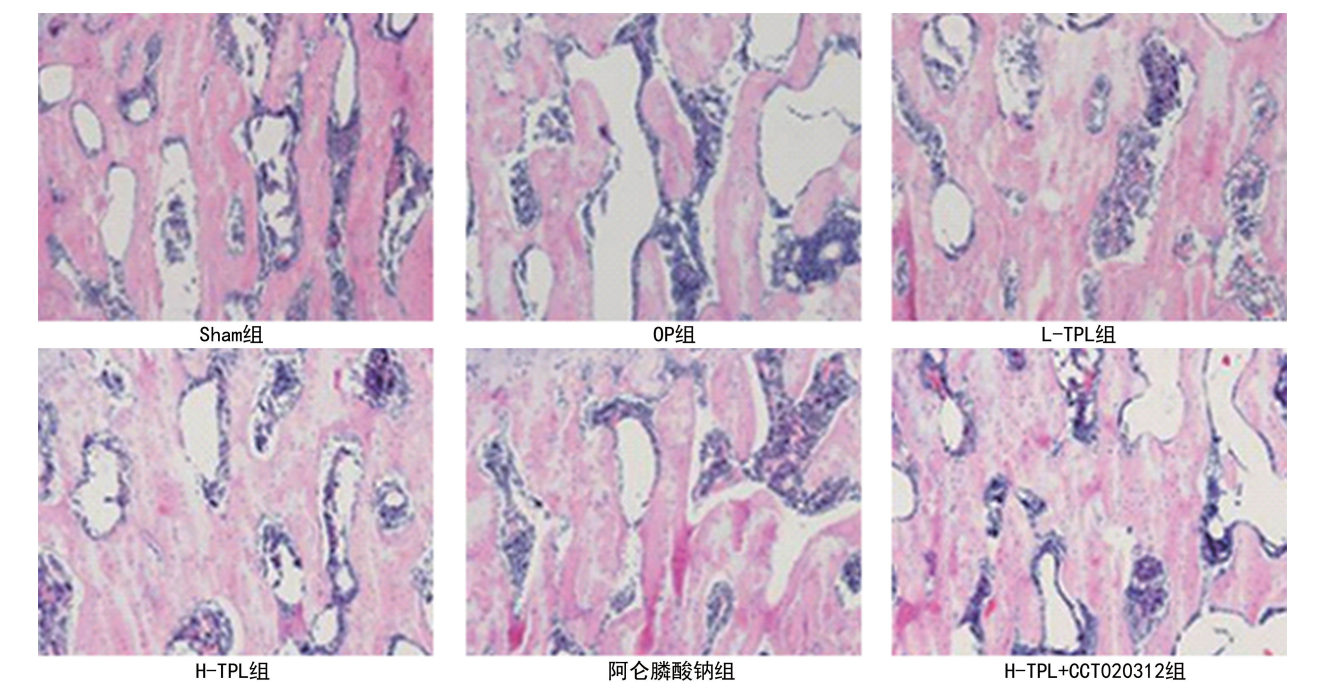


图 2 HE 染色检测各组大鼠股骨组织病理变化 ($\times 200$)

表 3 6 组大鼠 PERK/ATF4/CHOP 通路相关蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	p-PERK/PERK	ATF4/ β -actin	CHOP/ β -actin
Sham 组	6	0.50 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.03	0.61 $\pm$ 0.06
OP 组	6	0.89 $\pm$ 0.10 ^a	0.74 $\pm$ 0.08 ^a	1.02 $\pm$ 0.11 ^a
L-TPL 组	6	0.72 $\pm$ 0.08 ^b	0.57 $\pm$ 0.06 ^b	0.86 $\pm$ 0.09 ^b
H-TPL 组	6	0.58 $\pm$ 0.07 ^{bc}	0.35 $\pm$ 0.04 ^{bc}	0.70 $\pm$ 0.08 ^{bc}
阿仑膦酸钠组	6	0.56 $\pm$ 0.06 ^{bc}	0.36 $\pm$ 0.05 ^{bc}	0.68 $\pm$ 0.07 ^{bc}
H-TPL+CCT020312 组	6	0.82 $\pm$ 0.09 ^d	0.63 $\pm$ 0.07 ^d	0.97 $\pm$ 0.10 ^d
<i>F</i>		24.761	64.312	22.531
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Sham 组比较,^a $P<0.05$;与 OP 组比较,^b $P<0.05$;与 L-TPL 组比较,^c $P<0.05$;与 H-TPL 组比较,^d $P<0.05$ 。

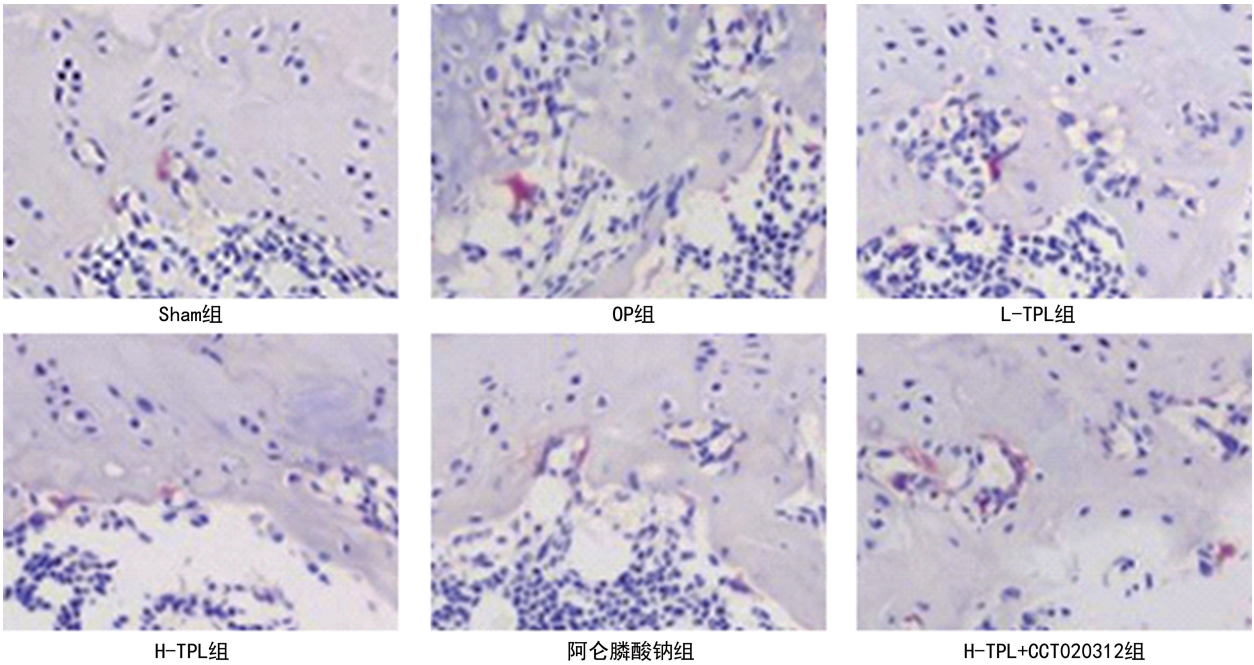
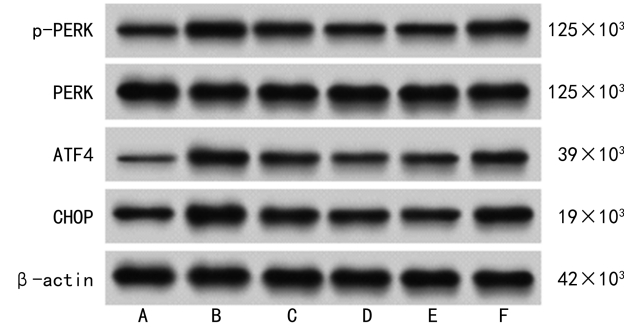


图 3 TRAP 染色检测各组大鼠破骨细胞数量(×400)



注:A 为 Sham 组;B 为 OP 组;C 为 L-TPL 组;D 为 H-TPL 组;E 为阿仑膦酸钠组;F 为 H-TPL+CCT020312 组。

图 4 Western blot 图

3 讨 论

OP 是一种以骨量减少、骨微结构破坏为特征的全身性骨骼疾病,其发病机制复杂,涉及雌激素缺乏、氧化应激、内质网应激等多种病理过程^[12]。作为全球性健康问题,OP 发病受多种因素影响,如维生素 D 及钙摄入情况、雌激素水平、年龄等^[12]。从病理机制看,其核心诱因是卵巢雌激素分泌减少,进而造成成骨细胞主导的骨沉积和破骨细胞介导的骨吸收发生失衡,这也使得绝经后女性成为 OP 高发人群^[1]。相关研究表明,OP 在>60 岁群体中患病率为 60%~80%,加之人口老龄化加剧及人类预期寿命延长,OP 对人们健康威胁日益严重^[13]。因此,探寻能改善 OP 的药物至关重要。

TPL 作为雷公藤的主要活性成分,近年来其在骨代谢调控中的作用逐渐受到关注。TPL 属于二萜内酯类化合物,具有抗炎、抗氧化等多种生物学活性^[14]。已有研究报道,TPL 可通过调控 PI3K/AKT/NFATc1 通路,对破骨细胞生成进行抑制,进而达到防止骨质流失的目的^[15]。此外,在急性痛风性关节炎

模型中,TPL 被证实可减轻氧化应激及炎症反应^[5]。然而,TPL 在 OP 中的研究仍较为有限,其是否通过调控内质网应激相关通路影响骨代谢尚不明确。对于女性而言,OP 发生与雌激素水平下降、卵巢功能衰退密切相关;同时,骨组织由 30%有机物和 70%无机物(如钙、磷)构成,这些成分的含量是监测骨代谢状态的关键指标^[16]。此外,肌酐是体内稳定产生的代谢废物,其在尿液中的浓度可作为衡量尿液浓缩状态的内参,借助比值分析能更精准地确定大鼠骨骼中钙、磷实际排泄水平,进而保障实验数据的可比性与可靠性。本研究采用双侧卵巢切除法建立 OP 大鼠模型,该模型能够较好地模拟绝经后骨质疏松的病理特征,是目前研究 OP 最常用的动物模型之一。在骨代谢相关指标中,ALP 属于内源性酶范畴,不仅是骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的早期标志物,同时也是成骨细胞分化中核心骨标志蛋白,临床常用其表达评估成骨作用强弱^[17]。PINP 在成骨细胞增殖阶段呈现高表达,其形成主要依赖于 I 型骨胶原翻译后修饰;而 CTX-I 来源于 I 型胶原蛋白降解,其水平既能反映破骨细胞活性情况,还能体现骨吸收进程^[18]。在 OP 诊断与评估中,骨密度具有核心地位,骨密度降低是 OP 的主要表现,其水平不仅可用于诊断 OP,还可监测药物疗效及预测 OP 患者骨折风险^[19]。在骨微结构与骨量评估中,骨小梁数量、骨小梁厚度是评估骨微结构变化的常用参数;骨体积分数则常用于评价松质骨、皮质骨骨量,其数值升高代表骨合成超过骨分解,骨量呈增加趋势^[20]。从细胞层面看,破骨细胞主要执行骨吸收功能,对骨骼发育、生长、修复及重建至关重要,但其过度活化会直接导致骨损伤及骨代谢紊乱^[21]。本研究结果显示,OP 大鼠新生血管数量匮乏,骨小梁排列稀疏;钙/肌酐、磷/肌酐、CTX-I 水平

及破骨细胞数量升高,ALP、P I NP、骨密度水平、骨小梁数量、骨小梁厚度、骨体积分数降低,TPL 干预后,上述异常指标均出现反向改善,且高剂量 TPL 效果接近阳性药阿仑膦酸钠,表明 TPL 可改善 OP 大鼠骨微结构,调节骨代谢平衡,提升骨密度,发挥抗骨质疏松作用。这一结果与 Cui 等^[15]报道的 TPL 通过抑制破骨细胞生成预防骨丢失的结论相一致,进一步证实了 TPL 对骨代谢的保护作用。

PERK/ATF4/CHOP 通路在成骨细胞功能调控中发挥重要作用,当机体发生内质网应激时,调节蛋白 78 会发生解离,释放出的游离 PERK 发生磷酸化反应,进而激活 ATF4,ATF4 以转录因子的身份推动下游 CHOP 表达,最终实现对成骨细胞活性的调控^[22]。在 OP 相关研究中,miR-214 可靶向调控 PERK/ATF4/CHOP 通路,对成骨细胞产生双重影响—即抑制其增殖,又促进其凋亡^[23]。本研究结果显示,OP 大鼠 p-PERK/PERK、ATF4、CHOP 水平升高,而 TPL 干预可使三者表达降低,表明 TPL 可抑制 PERK/ATF4/CHOP 通路。TPL 和 PERK 激活剂 CCT020312 联合干预结果显示,钙/肌酐、磷/肌酐、CTX-I、破骨细胞数量、p-PERK/PERK、ATF4、CHOP 水平升高,ALP、P I NP、骨密度、骨小梁数量、骨小梁厚度、骨体积分数降低,进一步验证了 TPL 对 OP 大鼠骨密度及骨代谢的改善作用依赖于其对 PERK/ATF4/CHOP 通路的抑制。与以往研究相比,本研究的创新之处在于在动物水平上证实了 TPL 通过抑制 PERK/ATF4/CHOP 通路发挥抗骨质疏松作用,为 TPL 的临床应用提供了新的实验依据。

综上所述,TPL 可通过抑制 PERK/ATF4/CHOP 通路,调节骨密度及骨代谢,改善大鼠 OP 症状。本研究为 TPL 应用于 OP 治疗奠定了实验基础,但本研究仍存在一定局限性:TPL 是否会通过其他通路间接参与调节 OP 大鼠骨密度及骨代谢,仍需后续开展更多研究给予验证;此外,TPL 的最佳给药剂量和长期安全性尚需进一步评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 彭正东:研究设计,实验实施,数据分析和论文撰写;余祖光:样本采集及数据整理,论文修改;赵敏:文献调研,数据核对及图表绘制。

参考文献

- [1] Arceo-Mendoza R M, Camacho P M. Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 167-178.
- [2] Fuggle N, Rizzoli R, Beaudart C, et al. Parathyroid hormone receptor agonists in the management of osteoporosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2025, 21(10): 599-611.
- [3] Li H X, Xiao Z S, Quarles L D, et al. Osteoporosis: mechanism, molecular target and current status on drug development [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(8): 1489-1507.

- [4] Shen J Y, Ma H L, Wang C Q. Triptolide improves myocardial fibrosis in rats through inhibition of nuclear factor kappa B and NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome pathway [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(6): 533-543.
- [5] 赵小艳, 李志鹏, 许康. 雷公藤甲素调控 TXNIP/NLRP3 通路对急性痛性关节炎大鼠炎症反应的影响 [J]. *河北医学*, 2025, 31(7): 1115-1120.
- [6] Su S, Zhang D, Liu J J, et al. Folate ameliorates homocysteine-induced osteoblast dysfunction by reducing endoplasmic reticulum stress-activated PERK/ATF-4/CHOP pathway in MC3T3-E1 cells [J]. *J Bone Miner Metab*, 2022, 40(3): 422-433.
- [7] 刘合亮, 林煜, 郑世雄, 等. 青娥丸调控 PERK/eI2αF/ATF4/CHOP 通路对成骨细胞凋亡的影响 [J]. *福建医药杂志*, 2025, 47(3): 66-71.
- [8] 胡昊, 余田甜, 丰瑞兵, 等. 雷公藤甲素对去势小鼠骨质疏松模型破骨细胞分化的影响 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2023, 20(1): 13-18.
- [9] 朴海旺, 金宝城, 赵胜军. 五味子甲素对去卵巢骨质疏松大鼠 SDF-1/CXCR4 信号通路的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(9): 1292-1297.
- [10] 林晓生, 韩林静, 吴克亮, 等. 滋肾健骨方干预去势骨质疏松模型大鼠骨微结构及骨密度的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(15): 2382-2386.
- [11] 高晓宇, 吉锋, 郝丹阳, 等. 基于 PERK/ATF4 信号通路探讨保元汤对慢性心力衰竭模型大鼠的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(7): 1851-1857.
- [12] Gu Z T, Xie D H, Huang C Q, et al. MicroRNA-497 elevation or LRG1 knockdown promotes osteoblast proliferation and collagen synthesis in osteoporosis via TGF-β1/Smads signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12619-12632.
- [13] Johnston C B, Dagar M. Osteoporosis in older adults [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(5): 873-884.
- [14] Gao J, Zhang Y F, Liu X H, et al. Triptolide: pharmacological spectrum, biosynthesis, chemical synthesis and derivatives [J]. *Theranostics*, 2021, 11(15): 7199-7221.
- [15] Cui J, Li X Q, Wang S C, et al. Triptolide prevents bone loss via suppressing osteoclastogenesis through inhibiting PI3K-AKT-NFATc1 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 6149-6161.
- [16] Ciosek Ż, Kot K, Kosik-Bogacka D, et al. The effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, fluoride, and Lead on bone tissue [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 506.
- [17] 夏楮榴, 刘仕卿, 孟祥睿, 等. 骨髓间充质干细胞成骨分化中 ceRNA 网络调控机制的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2025, 42(3): 491-499.
- [18] 易开君, 王莲朋, 丁慧勇, 等. 失用性骨质疏松模型大鼠血清 I 型胶原羧基端交联肽与骨密度的相关性 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(12): 1872-1876.
- [19] Anupama S, Lim S Y, Bolster M B. Updates on the role of DXA in the evaluation and monitoring of osteoporosis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2025, 27(1): 38. (下转第 2394 页)

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 17. 014

血清 miR-148a-5p 在前列腺癌患者中的水平及临床意义^{*}

刘 洋¹, 田 君¹, 苗 蕊¹, 徐艺威², 周 彤^{2△}

内蒙古医科大学第三临床医学院/内蒙古包头医院:1. 全科医学科;2. 急诊医学科, 内蒙古包头 014010

摘 要:目的 探讨血清 miR-148a-5p 在前列腺癌(PCA)患者中的水平及临床意义。方法 选取 2024 年 6 月至 2025 年 12 月该院收治的 77 例 PCA 患者(PCA 组)和 97 例良性前列腺增生(BPH)患者(BPH 组)作为研究对象。根据穿刺病理的格里森评分(GS)将 PCA 患者分为 GS<7 组(26 例)、GS=7 组(26 例)及 GS>7 组(25 例);根据临床 T 分期分为 T1/2 期组(40 例)及 T3/4 期组(37 例)。检测所有研究对象血清总前列腺特异性抗原(tPSA)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)及 miR-148a-5p 水平,计算游离前列腺特异性抗原百分比(%fPSA)。采用 Spearman 相关分析 miR-148a-5p 水平与 tPSA 水平、fPSA 水平、%fPSA 的相关性;根据临床诊断阈值,将患者分为 tPSA≤10 ng/mL 组和 tPSA>10 ng/mL 组,以分析 PCA 患者血清 miR-148a-5p 在 2 个亚组中的表达差异。采用多因素 Logistic 回归分析发生 PCA 的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 tPSA、miR-148a-5p 单独及二者联合检测对 PCA 的诊断价值。运用生物信息学初步分析 miR-148a-5p 的下游靶基因。结果 PCA 组与 BPH 组吸烟史、tPSA、fPSA 水平及%fPSA 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PCA 患者术前血清 miR-148a-5p 水平为 34.31 ± 11.05 ,高于术后的 8.93 ± 2.91 ,差异有统计学意义($t=9.25, P<0.05$)。GS<7 组、GS=7 组、GS>7 组血清 miR-148a-5p 水平分别为 12.36(9.61, 24.98)、31.46(12.09, 42.61)、44.51(20.32, 58.02)。GS<7 组、GS=7 组、GS>7 组血清 miR-148a-5p 水平比较,差异有统计学意义($H=17.09, P<0.05$)。GS<7 组血清 miR-148a-5p 水平低于 GS=7 组、GS>7 组,差异均有统计学意义($Z=2.61/4.08, P<0.05$)。T3/4 期组血清 miR-148a-5p 水平为 34.49(13.35, 54.99),高于 T1/2 期组的 18.81(10.38, 32.21),差异有统计学意义($Z=2.79, P<0.05$)。tPSA≤10 ng/mL 组血清 miR-148a-5p 水平为 10.97(7.94, 20.3),低于 tPSA>10 ng/mL 组的 28.17(27.38, 38.1),差异有统计学意义($Z=3.41, P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,PCA 患者血清 tPSA 水平、fPSA 水平、%fPSA 分别与 miR-148a-5p 水平呈正相关($r_s=0.39/0.44/0.47, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 tPSA、miR-148a-5p 水平升高是发生 PCA 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-148a-5p、tPSA 单独诊断 PCA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.86、0.85,二者联合诊断的 AUC 为 0.92。生物信息学分析表明,miR-148a-5p 在 PCA 中的潜在作用可能与多个肿瘤相关通路有关($P<0.05$)。结论 血清 miR-148a-5p 在 PCA 患者中高表达,经术后治疗其水平下降,且与 PSA 及肿瘤特征相关,其联合 tPSA 可提高对 PCA 的诊断效能,提示血清 miR-148a-5p 可作为辅助诊断 PCA 的潜在生物标志物。

关键词:前列腺癌; 微小 RNA; miR-148a-5p; 生物标志物; 总前列腺特异性抗原

中图法分类号: R737. 25; R730. 7; R446. 1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)17-

2388-07

Level and clinical significance of serum miR-148a-5p in prostate cancer patients^{*}

Liu Yang¹, Tian Jun¹, Miao Rui¹, Xu Yiwei², Zhou Tong^{2△}

1. Department of General Practice; 2. Department of Emergency Medicine, the Third Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University/Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou, Inner Mongolia 014010, China

Abstract: Objective To investigate the level and clinical significance of serum miR-148a-5p in patients with prostate cancer (PCA). **Methods** A total of 77 patients with PCA (PCA group) and 97 patients with be-

^{*} 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08013);内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201519);包头市卫生健康科技计划项目(wsjjkj2022093)。

作者简介:刘洋,女,医师,主要从事前列腺癌方向的研究。△ 通信作者, E-mail: joant69@126.com。

中文引用格式:刘洋,田君,苗蕊,等.血清 miR-148a-5p 在前列腺癌患者中的水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(17): 2388-2394.

英文引用格式: Liu Y, Tian J, Miao R, et al. Level and clinical significance of serum miR-148a-5p in prostate cancer patients[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(17): 2388-2394.