

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.006
文章编号: 1005-8982 (2022) 24-0034-06

实验研究·论著

阿托伐他汀对激素性股骨头坏死大鼠的作用 及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响*

朱磊¹, 周正新¹, 顾一帆¹, 李文华¹, 李亮¹, 刘涛¹,
康金平¹, 韩士鼎¹, 徐寰¹, 朱彩玉², 王壮壮²

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽中医药大学 研究生院,
安徽 合肥 230038)

摘要: **目的** 探究阿托伐他汀对激素性股骨头坏死大鼠的作用及对果蝇无翅基因/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin) 信号通路的影响。**方法** 30 只 SD 雄性大鼠随机分为对照组、模型组及阿托伐他汀组, 每组 10 只。模型组和阿托伐他汀组复制激素性股骨头坏死模型并对每只大鼠腹腔注射醋酸泼尼松龙 (24.5 mg/kg) 和青霉素钠 (8 万 u), 2 次/周, 连续给药 6 周, 共 18 只大鼠模型复制成功。模型复制的同时, 阿托伐他汀组腹腔注射阿托伐他汀 1 mg/(kg·d), 对照组与模型组给予等量的生理盐水, 连续治疗 6 周后, 检测各组大鼠血清钙 (S-Ca)、血清磷 (S-P) 水平, 以及血清碱性磷酸酶 (ALP)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 水平; 比较大鼠骨组织 ALP、TGF- β_1 mRNA 相对表达量; 比较大鼠骨组织 Wnt1、 β -catenin 蛋白的表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠血清 S-Ca、S-P 及 TGF- β_1 水平降低 ($P < 0.05$), ALP 水平升高 ($P < 0.05$), ALP mRNA 相对表达量升高 ($P < 0.05$), TGF- β_1 mRNA 相对表达量降低 ($P < 0.05$), Wnt1 水平和 β -catenin 蛋白相对表达量下降 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 阿托伐他汀组大鼠血清 S-Ca、S-P 及 TGF- β_1 水平升高 ($P < 0.05$), ALP 水平降低 ($P < 0.05$), ALP mRNA 相对表达量下降 ($P < 0.05$), TGF- β_1 mRNA 相对表达量升高 ($P < 0.05$), Wnt1 水平和 β -catenin 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀能够改善激素性股骨头坏死大鼠骨代谢指标, 其机制可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

关键词: 激素性股骨头坏死; 阿托伐他汀; 大鼠; 果蝇无翅基因/ β -连环蛋白信号通路

中图分类号: R681.8

文献标识码: A

Effect of atorvastatin on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in rats*

Lei Zhu¹, Zheng-xin Zhou¹, Yi-fan Gu¹, Wen-hua Li¹, Liang Li¹, Tao Liu¹, Jin-ping Kang¹,
Shi-ding Han¹, Huan Xu¹, Cai-yu Zhu², Zhuang-zhuang Wang²

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230001,
Anhui, China; 2. Graduate School of Anhui University of Traditional Chinese Medicine,
Hefei, Anhui 230038, China)

Abstract: Objective To explore the effects of atorvastatin on steroid-induced femoral head necrosis and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in rats. **Methods** Thirty male SD rats were randomly divided into control group, model group and atorvastatin group, with 10 in each group. The steroid-induced osteonecrosis of the femoral head models were established with rats in the model and atorvastatin groups via intraperitoneal injection with 24.5 mg/kg

收稿日期: 2022-03-27

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No:2008085MH281);安徽省高校科学研究重点项目(No:KJ2020A0403)

[通信作者] 周正新, E-mail: zhouzhengxin1968@sina.com; Tel: 13855176275

of prednisolone acetate and 80,000 units of penicillin sodium twice a week for consecutive 6 weeks. The rats in the control group were given the equal volume of normal saline and penicillin sodium. A total of 18 rats were successfully modelled. After 6 weeks of continuous treatments, the serum levels of calcium (S-Ca), phosphorus (S-P), alkaline phosphatase (ALP) and transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) in the rats were detected. The relative mRNA expressions of ALP and TGF- β_1 and the relative protein expressions of Wnt and β -catenin in the femoral head were compared. **Results** Compared with the control group, the levels of S-Ca, S-P and TGF- β_1 were decreased, the level of ALP was increased, the mRNA expression of ALP was up-regulated, and the mRNA expression of TGF- β_1 and the protein expressions of Wnt1 and β -catenin were down-regulated in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of S-Ca, S-P and TGF- β_1 were increased, the level of ALP was decreased, the mRNA expression of ALP was down-regulated, and the mRNA expression of TGF- β_1 and protein expressions of Wnt and β -catenin were up-regulated in the atorvastatin group ($P < 0.05$). **Conclusions** Atorvastatin can improve bone metabolism indexes in rats with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, and its mechanism may be related to the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Keywords: steroid-induced osteonecrosis of the femoral head; atorvastatin; rats; Wnt/ β -catenin signaling pathway

大量激素滥用是引起股骨头坏死的常见原因之一,随着激素在临床广泛应用,激素性股骨头坏死的发病率逐年升高,该病早期无明显症状,中晚期主要表现为髋关节疼痛^[1-3]。目前临床以停止激素摄入并配合抗凝药物治疗为主,但疗效有限,因此,寻找有效药物治疗股骨头坏死意义重大^[4]。阿托伐他汀是传统的降脂类药物,临床一般用于糖尿病、高血压等心血管疾病,付中翀^[5]研究报告,高剂量阿托伐他汀能够促进高胆固醇血症伴骨质疏松患者的骨合成,抑制骨吸收,同时增加骨密度,因此推测阿托伐他汀对股骨头坏死有一定的改善作用^[6]。目前关于阿托伐他汀治疗激素性股骨头坏死的研究较少,作用机制尚不明确,本研究旨在探究阿托伐他汀对激素性股骨头坏死大鼠的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级、健康雄性SD大鼠30只,8周龄,体重195~120 g,平均(105±8)g,由安徽省动物实验中心提供。实验动物使用许可证号:SYXK(皖)2020-001,合格证号:202213656。动物实验获安徽中医药大学动物实验伦理委员会批准,伦理编号:AHUCM-rabbits-2022021。

1.2 试剂与仪器

血清钙 (serum calcium, S-Ca)、血清磷 (serum phosphorus, S-P)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 及转化生长因子 β_1 (transforming growth factor

beta 1, TGF- β_1) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司,批号分别为:SEKM-0007、SEKM-0141、SEKF105、SEKH-0013), 醋酸泼尼松龙 (浙江仙琚制药股份有限公司, 5 mL/125 mg, 国药准字: H33020824), 青霉素钠 (华北制药股份有限公司, 800 万 u, 国药准字: H20013036), 阿托伐他汀 (美国辉瑞制药有限公司, 20 mg/片, 国药准字: J20030048), 戊巴比妥钠 (上海新亚药业有限公司, 50 mg/片, 国药准字: H31021724), TRIzol 试剂盒 (上海碧云天生物, 批号: R0016), qRT-PCR 试剂盒 (广州美基生物, 批号: RJH19-01), Wnt 蛋白 1 (Wnt protein1, Wnt1)、 β -连锁蛋白 (β -catenin) 兔抗鼠一抗及羊抗兔二抗 (上海群己生物科技有限公司, 批号分别为: BA09645315、AH11276482、BJ15026567), 全波段酶标仪 [上海赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司, 型号: Multiskan FC], 梯度 PCR 仪 (美国 ABI 公司, 型号: ABI Veriti), 蛋白凝胶成像仪 (上海羿圣生物科技股份有限公司, 型号: Mini Pro™ EpPlus)。

1.3 方法

1.3.1 大鼠分组及模型复制 30只SD雄性大鼠随机分为对照组、模型组及阿托伐他汀组,每组10只。模型组和阿托伐他汀组均复制激素性股骨头坏死模型并给予醋酸泼尼松龙 24.5 mg/kg, 为预防感染, 每只大鼠注射青霉素钠 8 万 u。醋酸泼尼松龙和青霉素钠均为腹腔注射给药, 2次/周, 连续给药6周。6周后, 经磁共振成像检查, 模型复制成功。对照组给予等量的生理盐水和青霉素

钠^[7]。模型复制过程中共 2 只大鼠死亡（两组各死亡 1 只），18 只大鼠模型复制成功，即模型组 9 只，阿托伐他汀组 9 只。

1.3.2 药物处理 参照人与大鼠给药剂量换算公式进行换算^[8]。模型复制的同时，阿托伐他汀组腹腔注射阿托伐他汀 1 mg/ (kg·d)，对照组与模型组给予等量的生理盐水，连续给药 6 周。

1.3.3 标本采集 给药结束后，所有大鼠腹腔注射 2% 戊巴比妥钠，麻醉完成后采集大鼠腹主动脉血 5 mL，冷冻保存。血液采集完毕后，所有大鼠均处死，取出大鼠左侧股骨头，于 4% 中性甲醛中固定，用于病理学检测，取出大鼠右侧股骨头，迅速置于液氮中冷冻保存，用于 qRT-PCR 和 Western blotting 检测。

1.3.4 ELISA 检测血清 S-Ca、S-P 水平 将冷冻保存的静脉血解冻后，低温离心 20 min，3 000 r/min，取上清液，按照 S-Ca、S-P 相应的 ELISA 试剂盒说明书进行操作，将标准品按照要求稀释，并与上清液混匀，设置空白对照孔，温育 0.5 h 后加入 50 μ L 酶，同样温育 0.5 h，洗涤，再分别加入显色剂 A、显色剂 B 各 50 μ L，混匀后加入 50 μ L 终止液，反应终止后，采用酶标仪测定 450 nm 波长处吸光度值，并计算大鼠 S-Ca、S-P 水平^[9]。

1.3.5 HE 染色检测股骨头组织病理变化 取固定好的左侧股骨头，置于 10% 硝酸溶液中快速脱钙，直至股骨头无气泡产生，冲洗后用酒精脱水、二甲苯透明，将透明处理后的股骨头浸入石蜡溶液中包埋，凝固后切片，苏木精染色，光学显微镜下观察股骨头组织病理学结果^[10]。

1.3.6 ELISA 检测血清 ALP、TGF- β_1 水平 取部分离心好的血清上清液，按照 ALP 及 TGF- β_1 ELISA 试剂盒说明书进行操作^[11]，具体操作步骤同 1.3.4，同样用酶标仪测定 450 nm 波长处 ALP 和 TGF- β_1 的吸光度值，并计算 ALP 及 TGF- β_1 水平。

1.3.7 qRT-PCR 检测骨组织 ALP、TGF- β_1 mRNA 的表达 取部分冷冻保存的骨组织，参考 TRIzol 试剂盒说明书，提取大鼠骨组织总 RNA，并检测其浓度，以总 RNA 为模板，逆转录得到 cRNA^[12]。参照 qRT-PCR 说明书，qRT-PCR 反应体系：正向引物 1 μ L，反向引物 1 μ L，cDNA 1 μ L，SYBR 2 μ L，纯水 15 μ L，共 20 μ L。qRT-PCR 反应条件：95 $^{\circ}$ C 预变

性 5 min，95 $^{\circ}$ C 变性 30 s，62 $^{\circ}$ C 退火 30 s，72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s，共进行 40 个循环。 β -actin 作为内参，引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
ALP	正向: 5'-GAAAGGCAACCAGCAATAA-3'	19
	反向: 5'-CGTCAGTAGAAGCACATGG-3'	
TGF- β_1	正向: 5'-CCACCTGCCGAATAATCGAC-3'	20
	反向: 5'-TGCTTCCGTCTAGACCGACG-3'	
β -actin	正向: 5'-GAGGCATACGCCTGACTGCAG-3'	22
	反向: 5'-CATCTGTACAACACAATGCCG-3'	

1.3.8 ELISA 和 Western blotting 检测骨组织 Wnt1、 β -catenin 蛋白的表达 取部分冷冻保存的股骨头组织，加入液氮研磨成粉末，将粉末转移到匀浆器中加入预冷好的裂解液进行匀浆，离心取上清液，参照 Wnt ELISA 试剂盒说明书检测 Wnt1 含量，具体操作步骤同 1.3.4。另取部分液氮保存的股骨头组织，研磨成匀浆后加入裂解液，裂解骨组织细胞，采用电泳仪，分离 Wnt1、 β -catenin 蛋白条带，并将其转移到硝酸纤维素膜，转移过程需防止膜污染，转移后室温封闭 60 min，再分别加入 Wnt1、 β -catenin 及内参一抗、二抗，最终显影、定影，并根据公式计算蛋白相对表达量（目的蛋白相对表达量 = 目的蛋白灰度值/ β -actin 灰度值）^[13]。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用方差分析，进一步两两比较用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠血清 S-Ca、S-P 水平比较

对照组、模型组、阿托伐他汀组 3 组大鼠血清 S-Ca、S-P 水平比较，经方差分析，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；与对照组比较，模型组血清 S-Ca 和 S-P 水平降低 ($P < 0.05$)，与模型组比较，阿托伐他汀组血清 S-Ca 和 S-P 水平升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3组大鼠血清 S-Ca、S-P 水平比较
(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	S-Ca	S-P
对照组	10	2.11 \pm 0.21	2.91 \pm 0.32
模型组	9	1.49 \pm 0.15 ^①	1.60 \pm 0.18 ^①
阿托伐他汀组	9	1.76 \pm 0.18 ^{①②}	1.83 \pm 0.20 ^{①②}
F 值		27.512	87.993
P 值		0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 3组大鼠血清 ALP 及 TGF- β_1 水平比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALP/(IU/L)	TGF- β_1 /(ng/mL)
对照组	10	24.86 \pm 2.81	46.89 \pm 4.69
模型组	9	30.67 \pm 3.20 ^①	37.34 \pm 3.59 ^①
阿托伐他汀组	9	28.95 \pm 2.86 ^{①②}	40.13 \pm 4.27 ^{①②}
F 值		9.776	12.937
P 值		0.001	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 3组大鼠股骨头组织 HE 染色结果

对照组: 成骨细胞结构清晰, 骨小梁结构完整、排列密集, 血管数量丰富。模型组: 成骨细胞、骨小梁结构稀疏, 血管数量减少, 髓腔增大, 脂肪细胞数量增多。阿托伐汀组: 骨小梁密集度增加, 成骨细胞和血管数量较模型组增多, 髓腔缩小, 脂肪细胞数量减少。见图 1。

2.3 3组大鼠血清 ALP 及 TGF- β_1 水平比较

对照组、模型组、阿托伐他汀组 3 组大鼠 ALP、TGF- β_1 水平的比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 模型组血清 ALP 水平升高、TGF- β_1 水平降低 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 阿托伐他汀组血清 ALP 水平降低、TGF- β_1 水平升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 3组大鼠骨组织 ALP、TGF- β_1 mRNA 相对表达量比较

对照组、模型组与阿托伐他汀组大鼠骨组织 ALP、TGF- β_1 mRNA 相对表达量比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 模型组骨组织 ALP mRNA 表达上调, TGF- β_1 mRNA 表达下调 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 阿托伐他汀组骨组织 ALP mRNA 表达下调, TGF- β_1 mRNA 表达上调

($P < 0.05$)。见表 4。

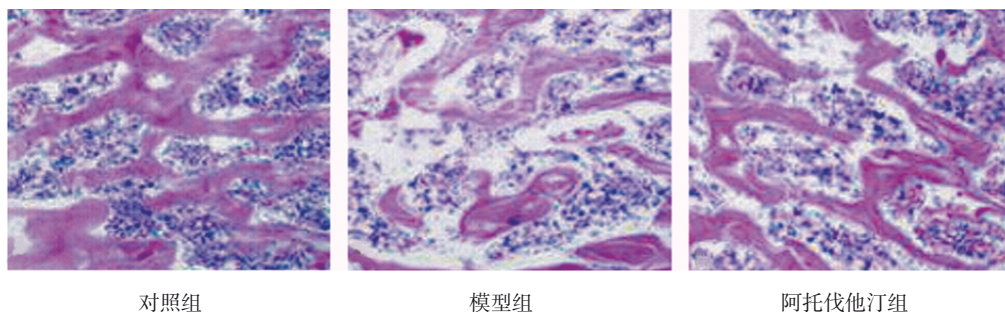
表 4 3组大鼠骨组织 ALP、TGF- β_1 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALP mRNA	TGF- β_1 mRNA
对照组	10	0.52 \pm 0.06	0.82 \pm 0.08
模型组	9	0.89 \pm 0.09 ^①	0.44 \pm 0.05 ^①
阿托伐他汀组	9	0.73 \pm 0.08 ^{①②}	0.69 \pm 0.07 ^{①②}
F 值		55.243	74.836
P 值		0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 3组大鼠骨组织 Wnt1、 β -catenin 蛋白表达比较

对照组、模型组与阿托伐他汀组大鼠骨组织 Wnt1、 β -catenin 蛋白比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 模型组骨组织 Wnt1 蛋白水平和 β -catenin 蛋白相对表达量下降 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 阿托伐他汀组骨组织 Wnt1 蛋白水平和 β -catenin 蛋白相对表达量上升 ($P < 0.05$)。见表 5 和图 2。



对照组

模型组

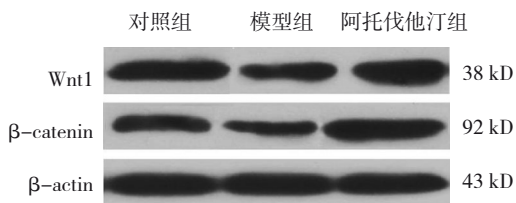
阿托伐他汀组

图 1 3组大鼠股骨头组织病理改变 (HE 染色 $\times 100$)

表 5 3组大鼠骨组织 Wnt1、 β -catenin 蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Wnt1 蛋白/(ng/mL)	β -catenin 蛋白
对照组	10	0.94 \pm 0.10	0.79 \pm 0.08
模型组	9	0.67 \pm 0.08 ^①	0.43 \pm 0.05 ^①
阿托伐他汀组	9	1.36 \pm 0.12 ^{①②}	1.16 \pm 0.12 ^{①②}
F 值		106.212	155.486
P 值		0.000	0.000

注：①与对照组比较， $P < 0.05$ ；②与模型组比较， $P < 0.05$ 。

图 2 各组骨组织 Wnt、 β -catenin 蛋白的表达

3 讨论

激素性股骨头坏死是由于股骨头供血不足引起的骨细胞死亡，最终导致股骨头结构改变。目前临床上主要用抗炎、抑制骨吸收等药物进行治疗，仅能缓解症状，尚无有效治疗药物^[14]。目前有关阿托伐他汀治疗激素性股骨头坏死的研究较少，国外有研究^[15]显示，阿托伐他汀能够缓解类固醇诱导的股骨头缺血性坏死，其作用机制尚不明确。Wnt/ β -Catenin 通路对于成骨细胞、破骨细胞等细胞的增殖、分化及骨代谢的调控作用已被相关研究证实，贝涛等^[16]研究结果显示，通过激活或抑制 Wnt/ β -Catenin 通路保护软骨，对关节炎具有一定的治疗作用。因此，推测阿托伐他汀可能通过 Wnt/ β -Catenin 通路对激素性股骨头坏死具有一定的调节作用。本研究通过复制激素性股骨头坏死大鼠模型，探究阿托伐他汀对激素性股骨头坏死大鼠 Wnt1/ β -Catenin 通路的影响，为治疗该病提供新的研究方向。

ALP 广泛分布于骨骼中，具有破坏钙化抑制剂、分解有机磷酸酯等作用，同时参与成骨细胞的增殖分化。TGF- β_1 是一种具有多种功能的多肽，能够调节细胞的生长与分化，参与软组织修复，并参与骨与软骨的形成^[17-18]。周武等^[19]研究显示，TGF- β_1 和骨形成蛋白 2 联合，能够促进小鼠成骨细胞 (MC3T3-E1 细胞) 的增殖与分化，当 TGF- β_1 活化

后，作用于骨折部位或伤口处，加速骨细胞增殖分化，有利于骨组织恢复。本研究对激素性股骨头坏死大鼠血清 ALP、TGF- β_1 水平及骨组织 ALP、TGF- β_1 mRNA 的检测结果显示，模型组血清 ALP 水平较对照组升高，ALP mRNA 相对表达量也升高，血清 TGF- β_1 水平降低，TGF- β_1 mRNA 相对表达量也降低，表明短期内激素造成的股骨头局部缺血，导致骨头坏死。阿托伐他汀组血清 ALP 水平较模型组降低，ALP mRNA 相对表达量也降低，血清 TGF- β_1 水平升高，TGF- β_1 mRNA 相对表达量也升高，表明阿托伐他汀激活机体对坏死部位组织的修复，从而使 ALP 水平降低，TGF- β_1 水平升高，加速股骨头组织修复。另外，由于成骨细胞、骨细胞等分泌的因子通过不同的方式，调控并稳定骨代谢，在骨组织的修复中发挥重要作用。本研究对骨代谢指标 S-Ca、S-P 水平检测的结果表明，模型组血清 S-Ca、S-P 水平较对照组降低，经阿托伐他汀治疗后，骨代谢指标得以改善，提示阿托伐他汀能够改善骨代谢，加速股骨头坏死部位的组织修复。

成骨细胞是骨形成过程中的主要细胞，Wnt/ β -catenin 通路参与成骨细胞增殖分化等生理过程，因此该通路在骨形成过程中意义重大^[20]。马建国等^[21]研究显示，MiR-367 通过 Wnt/ β -catenin 通路能够抑制成骨细胞增殖，但对成骨细胞分化无影响。杨森等^[22]探究飞天蜈蚣七提取物对成骨细胞的保护作用，结果表明飞天蜈蚣七提取物通过上调 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白，增加大鼠成骨细胞的增殖、分化及矿化等能力，促进骨的形成。本研究中模型组骨组织 Wnt1 蛋白水平、 β -catenin 蛋白相对表达量较对照组下降，阿托伐他汀组 Wnt1 蛋白水平、 β -catenin 蛋白相对表达量较模型组上升，表明激素性股骨头坏死能够抑制 Wnt1/ β -catenin 通路，降低成骨细胞的增殖分化能力，抑制骨修复功能，而阿托伐他汀则能够激活 Wnt1/ β -catenin 通路，促进 Wnt1、 β -catenin 蛋白表达，加速坏死部位的组织修复，使股骨头坏死得以改善。

综上所述，阿托伐他汀能够改善激素性股骨头坏死大鼠骨代谢指标，其机制可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。为进一步探究阿托伐他汀通过 Wnt/ β -catenin 通路对激素性股骨头坏死的作用，未来可对该通路上下游蛋白进行研究，同时可对

该通路进行抑制, 深入了解 Wnt/ β -catenin 通路在激素性股骨头坏死中如何发挥作用。

参 考 文 献 :

- [1] 刘铎, 杜斌, 高丽丽, 等. 右归饮干预激素性股骨头坏死大鼠骨髓间充质干细胞的自噬及命运[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(1): 20-25.
- [2] 唐华, 万锐杰, 刘伟, 等. 葛根素联合磷酸三钙支架的制备及对激素性股骨头坏死大鼠的修复作用研究[J]. 河北医学, 2021, 27(3): 395-401.
- [3] LIU L H, ZHANG Q Y, SUN W, et al. Corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head: detection, diagnosis, and treatment in earlier stages[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(21): 2601-2607.
- [4] 黄季红, 朱波, 李学家, 等. 补肾活血汤对激素性股骨头坏死模型大鼠神经肽 Y 系统的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1247-1252.
- [5] 付中翀. 不同剂量阿托伐他汀对高胆固醇血症伴骨质疏松患者骨代谢的影响[J]. 局解手术学杂志, 2014, 23(3): 289-291.
- [6] 张琳. 不同剂量阿托伐他汀对急性心肌梗死患者介入治疗后血脂水平及心室重构的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1176-1179.
- [7] 王继涛, 阮红峰, 付方达, 等. 改良型激素性股骨头坏死小鼠模型的建立与评价[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1525-1528.
- [8] 熊远珍. 实验动物与人用药量的新换算[J]. 江西医学院学报, 1997(4): 41.
- [9] 刘建军, 陈欣, 张兵刚, 等. 生血补髓方对激素性股骨头缺血性坏死模型大鼠血清 OPG、RANK、RANKL 含量的影响[J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(2): 30-34.
- [10] 李劲峰, 马源, 刘柯希, 等. 双基因重组载体预防兔乙醇性股骨头坏死的组织病理学观察[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(6): 1017-1021.
- [11] 徐辉辉, 李索咪, 范梦强, 等. 富血小板血浆联合桃红四物汤对激素性股骨头坏死大鼠股骨头组织 VEGF、CD31、ALP、 β -catenin 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1501-1504.
- [12] 康靖东. 桃红四物汤对大鼠激素性股骨头缺血性坏死 TGF- β 1 表达的实验研究[D]. 福州: 福建中医学院, 2008.
- [13] 邱敏, 翟书珩, 付勤. 雌二醇对去卵巢骨质疏松大鼠骨组织 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 857-861.
- [14] AL-OMARI A A, ALESHAWI A J, MAREI O A, et al. Avascular necrosis of the femoral head after single steroid intra-articular injection[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2020, 30(2): 193-197.
- [15] ZHANG Y S, MA L M, LU E H, et al. Atorvastatin upregulates microRNA-186 and inhibits the TLR4-mediated MAPKs/NF- κ B pathway to relieve steroid-induced avascular necrosis of the femoral head[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 583975.
- [16] 贝涛, 刘军廷, 黄秋霖, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗骨关节炎研究热点及应用前景[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29): 4724-4730.
- [17] GUO C, YANG R J, JANG K, et al. Protective effects of pretreatment with quercetin against lipopolysaccharide-induced apoptosis and the inhibition of osteoblast differentiation via the MAPK and Wnt/ β -catenin pathways in MC3T3-E1 cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1547-1561.
- [18] TANG Y, HU M J, XU Y, et al. Megakaryocytes promote bone formation through coupling osteogenesis with angiogenesis by secreting TGF- β 1[J]. Theranostics, 2020, 10(5): 2229-2242.
- [19] 周武, 王彬娉, 王雅雯, 等. 转化生长因子 β 和骨形成蛋白 2 联合诱导小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 细胞的增殖与分化[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(23): 3630-3635.
- [20] ZHOU M, LIU L, XU Y Z, et al. Effects of osteoblast autophagy on glucocorticoid-induced femoral head necrosis[J]. Jt Dis Relat Surg, 2020, 31(3): 411-418.
- [21] 马建国, 高志明, 靳雷. MiR-367 通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制成骨细胞增殖的研究[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(1): 34-39.
- [22] 杨森, 潘亚磊, 李引刚, 等. 飞天蜈蚣七提取物对大鼠成骨细胞的保护作用及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节作用[J]. 中南药学, 2020, 18(3): 435-439.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 朱磊, 周正新, 顾一帆, 等. 阿托伐他汀对激素性股骨头坏死大鼠的作用及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(24): 34-39.

Cite this article as: ZHU L, ZHOU Z X, GU Y F, et al. Effect of atorvastatin on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in rats[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(24): 34-39.