

夏祖猛, 阚绪甜, 王钦文, 等. 钙锌维生素口服液抗斑马鱼骨质疏松作用和机制及其在 Caco-2 细胞中吸收特性研究 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(3): 339–351.

XIA Z M, KAN X T, WANG Q W, et al. Anti-osteoporosis effect and mechanism of calcium zinc vitamin oral liquid in zebrafish and its absorption characteristics in Caco-2 cells [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(3): 339–351.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2026.03.003

钙锌维生素口服液抗斑马鱼骨质疏松作用和机制及其在 Caco-2 细胞中吸收特性研究

夏祖猛¹, 阚绪甜^{1*}, 王钦文², 黄炜超¹, 李观明², 戴明珠², 王丽娟³

(1. 无限极(中国)有限公司, 广州 510403; 2. 杭州环特生物科技股份有限公司, 杭州 310051; 3. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 102211)

【摘要】 目的 对 YQJ 钙锌维生素 D 维生素 K 口服液 (简称“YQJ”) 及其拆方进行体外吸收率和斑马鱼抗骨质疏松功效检测, 基于转录组测序术探讨潜在作用机制。**方法** 利用 Caco-2 细胞模拟胃肠道吸收, 比较 YQJ 及其拆方钙离子吸收率。使用地塞米松诱导骨质疏松模型, 通过茜素红钙染骨密度及 Tg(ola. sp7: nlsGFP) 成骨细胞荧光双重验证药效。设置 YQJ 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组、MC 组和 NC 组, 均 3 个生物学重复, 对斑马鱼进行转录组测序, 以 $|\log_2 \text{fold-change}| \geq 2$ 、 $Q \text{ value} \leq 0.001$ 严格筛选 3 组交集的差异基因, 进行功能注释和富集分析, 筛出 YQJ 抗骨质疏松基因的表达通路, 并进行 qPCR 验证。**结果** 在 Caco-2 肠屏障体外模型中, YQJ 组钙离子吸收率为 42.6%, 相比为单一柠檬酸钙组吸收率的 1.70 倍, 为柠檬酸钙 + VD_3 组、柠檬酸钙 + VK_2 组、柠檬酸钙 + CPP 组的 1.59、1.58、1.56 倍, 为柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD_3 组的 1.33 倍, 产品 YQJ 协同促进钙吸收效果显著。YQJ 能显著恢复斑马鱼头骨密度、提高成骨荧光强度, 且同 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下 YQJ 抗骨质疏松功效较单一柠檬酸钙增加 24% ~ 25%。测序结果 MC 组/NC 组、YQJ 组/MC 组差异基因为 340、231 个, 3 组交集 58 个重叠。对重叠基因进行功能富集, YQJ 抗骨质疏松涉及 4 条通路和 11 个关键基因。利用 qPCR 验证, YQJ 可明显恢复 *c3a.1*、*cp*、*coro1a*、*cldni*、*bmpr1aa* mRNA 的表达水平。**结论** YQJ 的体外钙吸收率及抗斑马鱼骨质疏松功效均呈现出了协同增效作用, 其中抗斑马鱼骨质疏松功效具体指 YQJ 可增加头骨密度和成骨细胞信号强度。转录组测序发现 YQJ 主要是通过调节补体和凝血级联反应、铁死亡、吞噬体、氧化应激反应信号通路和其他功能蛋白发挥作用, 具体涉及 *c3a.1*、*c3a.2*、*c3a.6*、*c9*、*c5*、*cfb*、*coro1a*、*cp*、*mpx*、*cldni* 和 *bmpr1aa* 关键基因调控。

【关键词】 斑马鱼; 钙吸收; 骨质疏松; Caco-2 细胞; 转录组学

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 03-0339-13

Anti-osteoporosis effect and mechanism of calcium zinc vitamin oral liquid in zebrafish and its absorption characteristics in Caco-2 cells

XIA Zumeng¹, KAN Xutian^{1*}, WANG Qinwen², HUANG Weichao¹, LI Guanming², DAI Mingzhu², WANG Lijuan³

(1. Infinitus (China) Company Ltd., Guangzhou 510403, China; 2. Hunter Biotechnology, Inc., Hangzhou 310051, China; 3. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102211, China)

Corresponding author: KAN Xutian. E-mail: Simon.Kan@infinitus-int.com

【基金项目】 国家重点研发计划 (2023YFF1103703)。

Funded by National Key Research and Development Program (2023YFF1103703).

【作者简介】 夏祖猛, 男, 硕士, 研究方向: 健康食品技术研究和产品开发。Email: Zumeng.Xia@infinitus-int.com

【通信作者】 阚绪甜, 男, 硕士, 研究方向: 健康食品技术研究和产品开发。Email: Simon.Kan@infinitus-int.com

【Abstract】 Objective To determine the absorption rate and anti-osteoporosis efficacy of calcium zinc vitamin D vitamin K oral solution (YQJ) and its components in Caco-2 cells and zebrafish, and explore its potential mechanism based on transcriptome sequencing. **Methods** We compared the calcium-ion absorption rates of YQJ and its components in Caco-2 cells, to simulate gastrointestinal absorption. An osteoporosis model was induced using dexamethasone. Bone density was detected by Alizarin Red staining and dual validation of drug efficacy was analyzed using transgenic (ola. sp7: nlsGFP) osteoblast fluorescence. Zebrafish were divided into YQJ 250 $\mu\text{g/mL}$, MC, and NC groups (3 biological replicates each). Transcriptome sequencing was carried out and differentially expressed genes at the intersection of the three groups were screened using $|\log_2 \text{fold-change}| \geq 2$ and $Q \text{ value} \leq 0.001$. Differential genes underwent functional annotation and enrichment analyses to screen out the expression pathway of YQJ anti-osteoporosis genes, followed by quantitative polymerase chain reaction validation. **Results** The absolute calcium-absorption rate in YQJ-treated Caco-2 cells was 42.6%, which was 1.70 fold higher than that of the calcium citrate-alone group, 1.59, 1.58, and 1.56 fold higher than the calcium citrate + vitamin (V) D_3 , calcium citrate + VK_2 , and calcium citrate + (casein phosphopeptides) CPP groups, respectively, and 1.33 fold higher than the calcium citrate + zinc gluconate + D_3 group, indicating a significant synergistic effect of YQJ on promoting calcium absorption. YQJ significantly restored zebrafish skull density and increased osteogenic fluorescence intensity, and 125 $\mu\text{g/mL}$ YQJ increased the anti-osteoporosis effect by 24% ~ 25% compared with calcium citrate alone. Sequencing identified 335 and 231 differentially expressed genes in MC group/NC group and YQJ group/MC group, respectively, with 58 overlapping genes at the intersection of the three groups. Functional enrichment of overlapping genes revealed that YQJ's anti-osteoporosis effect involved four pathways and 11 key genes. Using qPCR verification, YQJ significantly restored the mRNA expression levels of *c3a.1*, *cp*, *coro1a*, *cldni*, and *bmpr1aa*. **Conclusions** The *in vitro* calcium-absorption rate and anti-osteoporosis efficacy of YQJ both demonstrated synergistic effects, with its anti-osteoporosis effect specifically increasing skull density and osteoblast signaling intensity. Transcriptome sequencing revealed that YQJ primarily functions by modulating the complement and coagulation cascade, ferroptosis, phagosome, oxidative stress response signaling pathways, and other functional proteins, involving the regulation of key genes such as *c3a.1*, *c3a.2*, *c3a.6*, *c9*, *c5*, *cfb*, *coro1a*, *cp*, *mpx*, *cldni*, and *bmpr1aa*.

【Keywords】 zebrafish; calcium absorption; osteoporosis; Caco-2 cells; transcriptomics

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种慢性进行性疾病,其中骨密度和骨量因各种原因而降低^[1]。因疾病早期对患者几乎未产生影响,其关注和预防尚未受到足够的关注,随时间推进骨质流失至发生 OP 性骨折,高致残率甚至致死率对患者身心和经济带来多重和巨大的伤害,而长期使用糖皮质激素是导致 OP 的主要危险因素之一^[2]。虽已通过基因测序技术鉴定了多个骨质疏松易感基因,临床转化领域抗骨吸收药物(双膦酸盐、地诺单抗等)和促骨形成药物(甲状旁腺激素类似物)已广泛应用,但药物的长期作用和副作用仍需优化^[3]。

国际临床试验数据回顾分析建议在不同的年龄和疾病阶段,抗骨质疏松可能需渐进及结合不同机制疗法来提高治疗益处并避免潜在风险,但仍然建议首先用骨合成代谢疗法,然后再用抗

再吸收治疗,产生的骨密度增益比相反的顺序大得多^[1]。营养素补充剂优全佳牌钙锌维生素 D 维生素 K 口服液(简称“YQJ”)含柠檬酸钙、酪蛋白磷酸肽(casein phosphopeptides, CPP)、葡萄糖酸锌、维生素 K_2 (vitamin K_2 , VK_2)和维生素 D_3 (vitamin D_3 , VD_3),通过提供钙源和骨营养素锌,结合 CPP^[4]、 VD_3 ^[5]促进钙吸收以及 VK_2 ^[6]激活骨钙素靶向钙沉积,多重促进骨的合成代谢。但 YQJ 抗骨质疏松的作用机制仍需要待进一步探索。

斑马鱼骨骼发育调控通路与哺乳动物高度保守,已广泛用于骨健康及药物筛选评价^[7-8]。本研究对 YQJ 及其拆方进行体外吸收率和斑马鱼抗骨质疏松的功效检测,并基于转录组测序探讨潜在作用机制,为 YQJ 抗骨质疏松作用提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

Tg(*ola. sp7*;nlsGFP)^[9]转基因成骨细胞绿色荧光斑马鱼 360 尾,野生型 AB 品系斑马鱼 900 尾,均为受精后 3 d(3 days post fertilization, dpf) 出膜幼鱼,体质量每尾约 0.25 mg,此时期性别未分化不分雌雄。成鱼以自然成对的交配方式进行胚胎繁殖,胚胎置标准稀释水(294.0 mg/L CaCl₂ · 2H₂O, 123.3 mg/L MgSO₄ · 7H₂O, 63.0 mg/L NaHCO₃ 和 5.5 mg/L KCl) 在 28 ℃ 条件下孵化,光照:黑暗 = 14 h : 10 h。由杭州环特生物科技股份有限公司养鱼中心提供【SCXK(浙)2022-0003】,饲养于杭州环特生物科技股份有限公司养鱼中心【SYXK(浙)2022-0004】。本研究已通过杭州环特生物科技股份有限公司动物伦理委员会批准(IACUC-2024-10854-01)。

1.1.2 细胞系

Caco-2 人类结直肠癌细胞购自中国科学院上海细胞库,目录号 SCSP-5027。完全配液传代比例为 1:3,每 5 d 传代一次。

1.1.3 主要试剂与仪器

YQJ, 为营养素补充剂,食健备 G2024 31003502。每 15 mL 含柠檬酸钙 330 mg、CPP 60 mg、葡萄糖酸锌 3.5 mg、VK₂ 16 μg、VD₃ 4 μg,经混合→配制→过滤→罐装→灭菌→包装等主要工艺制成,由无限极(中国)有限公司提供,阴凉柜储存。柠檬酸钙、柠檬酸钙 + VD₃、柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD₃、柠檬酸钙 + VK₂、柠檬酸钙 + CPP, 均为 YQJ 拆方,添加量每 15 mL 与 YQJ 相一致。

Cell Counting Kit-8 试剂盒(CP736, DOJINDO Laboratories); Caco-2 完全培养液(SCSP-671, 中国科学院上海细胞库); 钙离子含量检测试剂盒(BC8332, 北京索莱宝科技有限公司); 地塞米松(C2110208, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 阿仑膦酸钠片(X020681, Savio Industrial S. r. l.); 茜素红(C12071107, 上海麦克林生化科技有限公司); oligo(dT) 磁珠富集 mRNA 试剂盒(LR00R96, 深圳华大基因科技服务有限公司)。

Transwell 嵌套 24 孔板(孔径 0.4 μm, Corning); 生物安全柜(BS-1300IIA2, 苏州安泰空

气技术有限公司); 电动聚焦连续变倍荧光显微镜(AZ100, Nikon); Fragment Analyzer System(型号 5300, Agilent); DNBSEQ(MGI2000, 深圳华大智造科技股份有限公司); 低温高速离心机(Centrifuge 5430, Eppendorf, GER); 涡旋仪(QL-901, 其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 YQJ 及其拆方体外钙吸收率检测

Caco-2 细胞经体外培养,可自发分化形成具有极性的单层细胞结构,且其顶膜表面能形成微绒毛,与小肠上皮的绒毛结构相似,还能表达多种肠道细胞表面转运蛋白(如 P-gp、BCRP、MRP) 及代谢酶,模拟小肠上皮的生理功能^[10]。取对数期 Caco-2 细胞,消化计数后接种于 24 孔板顶端小室,每 2 d 更换培养基,28 d 后测定细胞单层跨膜电阻(transepithelial/endothelial electrical resistance, TEER), TEER ≥ 300 Ω/cm² 肠屏障模型构建成功。设置样品组: YQJ 组、柠檬酸钙组、柠檬酸钙 + VD₃ 组、柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD₃ 组、柠檬酸钙 + VK₂ 组、柠檬酸钙 + CPP 组,均以相同的钙离子浓度 250 μg/mL 进行给样,并同时设置空白对照(blank control, BC) 组。以预热的 Hanks 缓冲液(Hank's balanced salt solution, HBSS) 冲洗、弃洗液,顶端小室、基底外侧分别加 2.5、3.0 mL HBSS。再根据分组,向顶端小室加入 1.5 mL 含各药物的 HBSS, NC 组加入 1.5 mL 空白 HBSS。并向所有组别基底外侧加入 1.5 mL 空白 HBSS。加样完成后培养 6 h,立即收取上清液,通过试剂盒检测各组钙离子浓度(R1)。钙吸收率计算公式:

$$\text{钙吸收率}(\%) = \frac{\text{R1 (样品组基底溶液中钙离子浓度)}}{\text{加入样品中钙离子浓度}} \times 100\%$$

1.2.2 YQJ 对斑马鱼骨密度的影响

选取 3 dpf 正常斑马鱼于烧杯中,每烧杯(每实验组)均 30 尾,容量为 20 mL。分别水溶给予 YQJ、柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD₃、柠檬酸钙,均设有 62.5、125、250 μg/mL 浓度,同时设置正常对照(normal group, NC) 组、模型对照(model control, MC) 组和阿仑膦酸钠^[11] 阳性对照(positive control, PC) 组,用地塞米松 1.5 μmol/L 建立骨质疏松模型^[12]; NC 组不做任何处理。所

有组别加盖置于 28 ℃ 培养箱中孵育至 7 dpf 实验结束,收集斑马鱼样本进行茜素红钙染色^[13]。用滴管每组随机吸取 10 尾斑马鱼,置于 3% 甲基纤维素的载玻片上固定,用解剖针调整位置,在荧光显微镜下观察头骨荧光信号强度(S1),并采集图片。

1.2.3 YQJ 对成骨细胞的影响

使用每 30 尾 3 dpf/3 mL 体系:设置样品组:YQJ 组、柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD₃ 组、柠檬酸钙组,均 62.5、125、250 μg/mL 浓度,及 NC 组、MC 组和 PC 组,均采用地塞米松 10 μmol/L 建立骨质疏松模型;NC 组不做任何处理。孵育至 7 dpf 实验结束,于荧光显微镜下观察头部成骨荧光信号强度(S2)并采集图片。功效计算公式:

$$\frac{\text{增加骨密度 / 促成骨功效}(\%) = \frac{S(\text{样品组}) - S(\text{MC 组})}{S(\text{MC 组})} \times 100\%}$$

1.2.4 转录组测序、分析各组收集

每个样本 7.5 mg,在深圳华大基因股份有限公司进行 DNBSEQ 真核链特异性转录组文库构建及测序。步骤:总 RNA 提取→DNase I 消化→Oligo(dT) 磁珠富集 mRNA-mRNA 打断→cDNA 一、二链合成→末端修复和加“A”、接头连接→PCR 反应、扩增、回收→文库质量检测→PCR 产物环化→上机测序。分为 NC 组、MC 组和 YQJ 250 μg/mL 组,设 3 个生物学。通过丢弃低质量的(Q score < 30),获得高质量 RNA-Seq reads 数据后进行基因组比对,最后采用华大科技 Dr. Tom 系统进行数据处理。差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)筛选条件:(1)|log₂fold-change| ≥ 2;(2)Q value ≤ 0.001。

1.2.5 qPCR 实验验证

使用 Universal RNA Extraction TL Kit C 试剂盒提取各组斑马鱼总 RNA,再通过 qPCR 法检测补体蛋白受体 a 基因(c3a.1)、铜蓝蛋白基因(cp)、蛋白质冠蛋白 1a 基因(coro1a)、紧密连接蛋白基因(cldni)、骨形态发生蛋白受体 I 型 a 亚型基因(bmpr1aa)的表达水平,并以 β-肌动蛋白基因(β-actin)作为内参。关键基因引物序列见表 1。以 2^{-ΔΔCt} 法进行定量数据计算。

1.3 统计学分析

使用 NIS-Elements D 3.20 高级图像处理软

表 1 关键基因引物序列

Table 1 Primer sequences of key genes

基因名称 Gene name	引物序列(5'-3') Primer sequences(5'-3')
<i>β-actin</i>	F:TCGAGCAGGAGATGGGAACC R:CTCGTGGATACCGCAAGATT
<i>c3a.1</i>	F:TGTGCGATAACTGTCCAGCC R:CTCGTACAGCCGAGTAAGGC
<i>coro1a</i>	F:CGCCTGCAAGACAAGAAAC R:GCTCACCGAAGTTGTTGGGA
<i>cp</i>	F:GAGAGGACCGCCGATATGGA R:GTAGGTCTGGGTTTCACCTGG
<i>cldni</i>	F:ACGGTTTCACAAGGTGGGAG R:AGCGGAGCCCATCCTTTATT
<i>bmpr1aa</i>	F:GTTTCACTGATTGCGCTGCT R:CATAGTCCCATAAAAGCCCGATA

件分析并采集数据,数据处理结果用平均值 ± 标准误差($\bar{x} \pm s\bar{x}$)表示。用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,多组间采用方差分析和 Dunnett's T 检验,两独立样本用 t-test 检验,以 P < 0.05 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 Caco-2 细胞钙吸收率情况

培养 28 d,测定各组 Caco-2 细胞 TEER 均 > 300 Ω/cm²,肠屏障体外模型构建成立。在以相同的钙离子浓度进行给样的前提下,YQJ 组钙离子吸收率为 42.6%,相比为单一柠檬酸钙组吸收率的 1.70 倍(42.6/25.1 = 1.70),为柠檬酸钙 + VD₃ 组、柠檬酸钙 + VK₂ 组、柠檬酸钙 + CPP 组的 1.59、1.58、1.56 倍,为柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD₃ 组的 1.33 倍,且比较具有显著性差异,详见表 2。表明 YQJ 产品促进钙离子吸收优于上述拆方,组方协同增效显著。

2.2 各组斑马鱼头骨密度信号强度变化

YQJ 中、高浓度(125、250 μg/mL)均具有明显的增加头骨密度作用,提示具有抗骨质疏松功效。同浓度比较:YQJ 125 μg/mL 组骨密度信号强度较 MC 组增加了 38%,较柠檬酸钙组(13%)增加 25%,较柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD₃ 组(21%)增加 17%;YQJ 250 μg/mL 组斑马鱼头骨密度信号强度较 MC 组增加了 45%,较柠檬酸钙组(16%)增加 29%,较柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 +

表 2 YQJ 及其拆方在体外肠屏障模型中钙离子吸收率

Table 2 Calcium ion absorption rate of YQJ and its dismantled formulas in an *in vitro* intestinal barrier model

组别 Groups	顶室溶液中钙离子 浓度/($\mu\text{g/mL}$) Calcium ion concentration in the top chamber solution/($\mu\text{g/mL}$)	基底溶液中钙离子 浓度/($\mu\text{g/mL}$) Calcium ion concentration in the base solution/($\mu\text{g/mL}$)	吸收率/% Absorption rate/%
BC 组 BC group	49.50 $\pm$ 0.23	49.41 $\pm$ 0.06	—
YQJ 组 YQJ group	188.00 $\pm$ 8.97	107.00 $\pm$ 10.70	42.60 $\pm$ 4.27
柠檬酸钙组 Calcium citrate group	239.00 $\pm$ 4.46	62.60 $\pm$ 1.37	25.10 $\pm$ 0.55
柠檬酸钙 + VD ₃ 组 Calcium citrate + VD ₃ group	215.00 $\pm$ 3.38	67.10 $\pm$ 5.91	26.00 $\pm$ 2.37 ^{^^^}
柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD ₃ 组 Calcium citrate + Zinc gluconate + VD ₃ group	200.00 $\pm$ 2.33	80.30 $\pm$ 5.24	32.10 $\pm$ 2.10 ^{^^}
柠檬酸钙 + VK ₂ 组 Calcium citrate + VK ₂ group	214.00 $\pm$ 3.02	67.50 $\pm$ 6.21	27.00 $\pm$ 2.49 ^{^^^}
柠檬酸钙 + CPP 组 Calcium citrate + CPP group	211.00 $\pm$ 5.45	68.30 $\pm$ 4.69	27.30 $\pm$ 1.88 ^{^^^}

注:与 YQJ 组相比,^{^^} $P < 0.01$,^{^^^} $P < 0.001$ 。
Note. Compared with the YQJ group, ^{^^} $P < 0.01$, ^{^^^} $P < 0.001$.

VD₃ 组(23%)增加 22%,以上比较均具有显著性差异。表明抗骨质疏松作用 YQJ 明显优于柠檬酸钙和柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD₃。详见表 3,图 1。

表 3 YQJ 抗骨质疏松实验结果($n = 10$)

Table 3 Experimental results of YQJ anti osteoporosis($n = 10$)

组别 Groups	浓度/($\mu\text{g/mL}$) Concentration/ ($\mu\text{g/mL}$)	头骨密度信号强度/像素 Skull density signal intensity/pixel	增加骨密度功效/% Effect of increasing bone density/%
NC 组 NC group	—	399 690 $\pm$ 14 990 ^{**}	—
MC 组 MC group	—	335 411 $\pm$ 14 119	—
PC 组 PC group	5	381 285 $\pm$ 12 778 [*]	14
柠檬酸钙组 Calcium citrate group	62.5	377 626 $\pm$ 15 600	13
	125	379 356 $\pm$ 13 984 ^{##}	13
	250	388 607 $\pm$ 10 294 ^{*\$\$}	16
柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD ₃ 组 Calcium citrate + Zinc gluconate + VD ₃ group	62.5	379 078 $\pm$ 12 537	13
	125	404 716 $\pm$ 14 621 ^{**#}	21
	250	413 673 $\pm$ 13 569 ^{***\$}	23
YQJ 组 YQJ group	62.5	381 828 $\pm$ 13 431	14
	125	463 713 $\pm$ 21 647 ^{**}	38
	250	485 449 $\pm$ 18 019 ^{***}	45

注:与 MC 组相比,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$;与 YQJ 组 125 $\mu\text{g/mL}$ 相比,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与 YQJ 组 250 $\mu\text{g/mL}$ 相比,^{\$} $P < 0.05$,^{\$\$} $P < 0.01$ 。(下表同)
Note. Compared with the MC group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$. Compared with the YQJ group 125 $\mu\text{g/mL}$, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$. Compared with the YQJ group 250 $\mu\text{g/mL}$, ^{\$} $P < 0.05$, ^{\$\$} $P < 0.01$. (The same in the following tables)

2.3 各组斑马鱼头部成骨荧光信号强度变化

YQJ 中、高浓度均具有明显的提高头部成骨荧光强度作用,提示具有抗骨质疏松功效。同浓度比较:YQJ 125 $\mu\text{g/mL}$ 组斑马鱼头部成骨荧光强度较 MC 组增加了 27%,较柠檬酸钙组(3%)增加 24%,较柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD_3 组

(14%)增加 13%;YQJ 250 $\mu\text{g/mL}$ 组斑马鱼头部成骨荧光强度较 MC 组增加了 32%,较柠檬酸钙组(15%)增加 17%,较柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD_3 组(19%)增加 13%,以上比较均具有显著性差异。表明抗骨质疏松作用 YQJ 明显优于柠檬酸钙、柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD_3 。见表 4,图 1。

表 4 YQJ 抗骨质疏松实验结果($n = 10$)

Table 4 Experimental results of YQJ anti osteoporosis($n = 10$)

组别 Groups	浓度/($\mu\text{g/mL}$) Concentration/ ($\mu\text{g/mL}$)	头部成骨荧光强度/像素 Head osteogenic fluorescence intensity/pixel	促成骨功效/% Promoting bone efficacy/%
NC 组 NC group	—	5 167 276 $\pm$ 246 266 ***	—
MC 组 MC group	—	3 385 953 $\pm$ 138 735	—
PC 组 PC group	5	4 209 244 $\pm$ 115 524 ***	24
柠檬酸钙组 Calcium citrate group	62.5	3 426 270 $\pm$ 173 044	1
	125	3 476 954 $\pm$ 114 565 ##	3
	250	3 884 801 $\pm$ 81 616 * §§	15
柠檬酸钙 + 葡萄糖酸锌 + VD_3 组 Calcium citrate + Zinc gluconate + VD_3 group	62.5	3 755 227 $\pm$ 94 609	11
	125	3 847 090 $\pm$ 66 051 #	14
	250	4 036 071 $\pm$ 85 604 **§	19
YQJ 组 YQJ group	62.5	3 797 376 $\pm$ 86 729	12
	125	4 313 702 $\pm$ 185 822 ***	27
	250	4 477 098 $\pm$ 150 850 ***	32

2.4 三组斑马鱼差异基因表达分析

通过将 NC 组、MC 组和 YQJ 组各基因表达情况比较,基于 FPKM 分析结果表明共有 2822 个基因表达有差异,火山图见图 2。与 MC 组比较,NC 组有 340 个 DEGs,其中上调 135 个、下调 205 个,见图 3A。与 NC 组比较,YQJ 组有 231 个 DEGs,上调 157 个、下调 74 个,见图 3A。同时,分析 MC 组、NC 组与 YQJ 组之间的交集,共有 58 个 DEGs 重叠,见图 3B。对关键 11 个基因进行热图分析,见图 3C,结果表明 YQJ 可以恢复地塞米松导致的 DEGs 的表达水平。

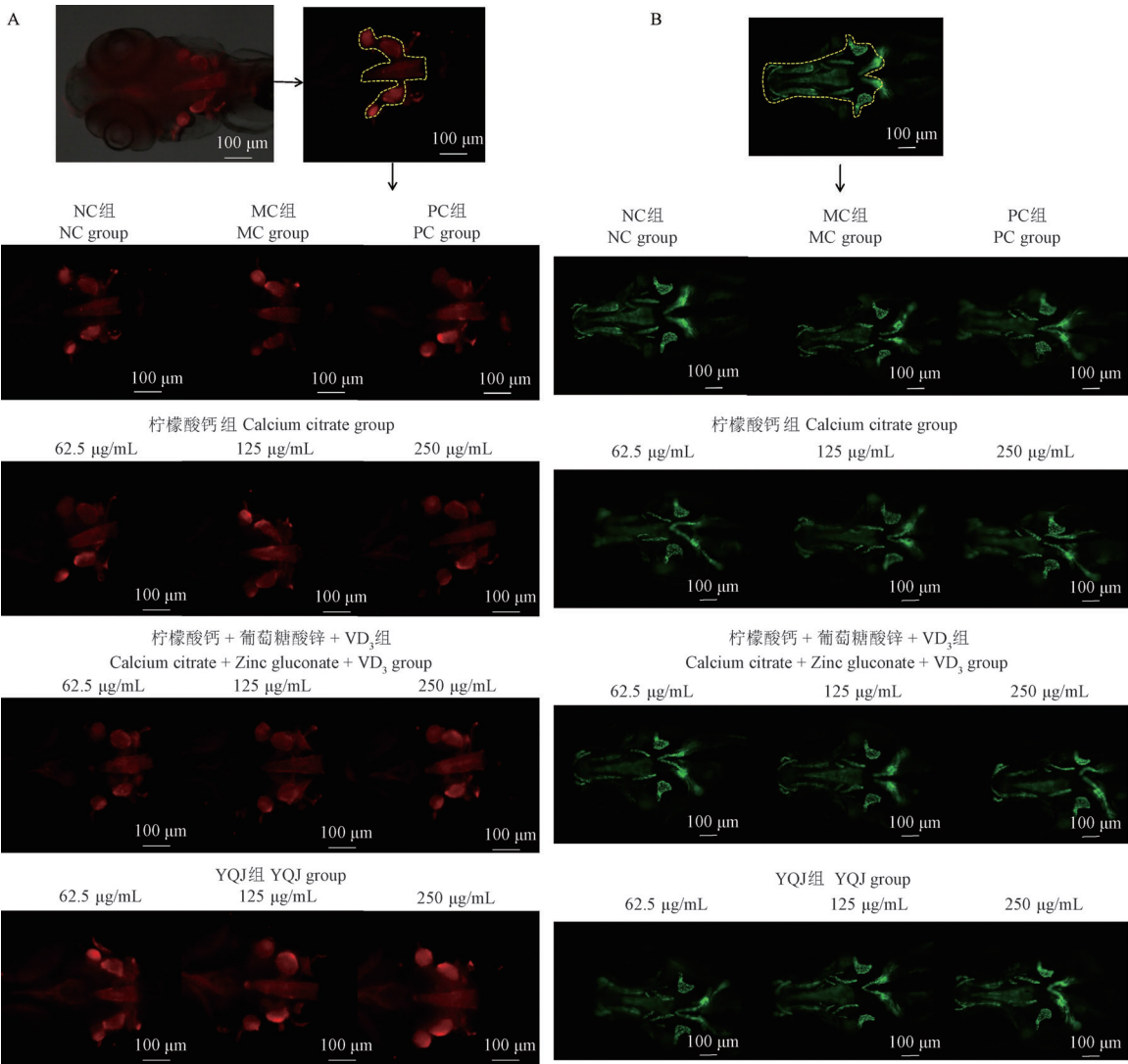
2.5 三组斑马鱼差异基因的 GO 分析和 KEGG 分析

GO 是描述生物体中基因和基因产物的功能分类体系,以生物过程(biological process, BP)为主要分析点,对 NC 组、MC 组与 YQJ 组 3 者交集的 58 个 DEGs 进行 GO 功能富集,气泡图见图

4A。分析提示 YQJ 调节的 DEGs 中与骨骼密切相关的通路集中在调节补体激活、过氧化氢代谢过程的调节通路和氧化应激反应相关通路。同时,利用 KEGG 通路富集分析 3 组重叠的 58 个 DEGs,全面了解 YQJ 抗骨质疏松 DEGs 的基因通路和功能,见图 4B。结果显示,YQJ 主要通过补体和凝血级联反应、吞噬体、铁死亡通路发挥作用。综上,转录组学揭示 YQJ 抗骨质疏松主要涉及 4 条通路和 11 个关键基因,机制通路、通路内关键基因及测序结果信息详见表 5,表 6。

2.6 三组斑马鱼差异基因的信号通路调控情况及关键基因 qPCR 验证

补体和凝血级联反应信号通路被证明是参与免疫调节和骨骼健康的关键途径之一^[14]。在此通路上的主要基因为 *c3*、*c5*、*c6*、*c7*、*c8*、*c9*、*fb* 等,其中 *c3* 属于关键枢纽基因,测序结果显示,YQJ 可调控该信号通路含 *c3* 在内的共 6 个基因,见



注:A:各实验组头骨密度信号强度;B:各实验组头部成骨荧光强度。

图 1 YQJ 抗骨质疏松实验典型结果

Note. A. Signal intensity of skull density in each experimental group. B. Fluorescence intensity of head ossification in each experimental group.

Figure 1 Typical results of YQJ anti osteoporosis experiment

表 5 YQJ 抗骨质疏松主要机制通路和通路内关键基因

Table 5 Main mechanism pathways and key genes involved in YQJ's anti osteoporosis effect

涉及信号通路名称 Involving signal pathway names	P 值 P value	基因名称 Gene name
补体和凝血级联反应 Complement and coagulation cascades	< 0.05	<i>c3a. 1, c3a. 2, c3a. 6, c9, c5, cfb</i>
吞噬体 Phagosome		<i>c3a. 1, c3a. 2, c3a. 6, coro1a</i>
铁死亡 Ferroptosis		<i>cp</i>
氧化应激反应 Response to oxidative stress		<i>mpx</i>
其他 Others		<i>cldni, bmpr1aa</i>

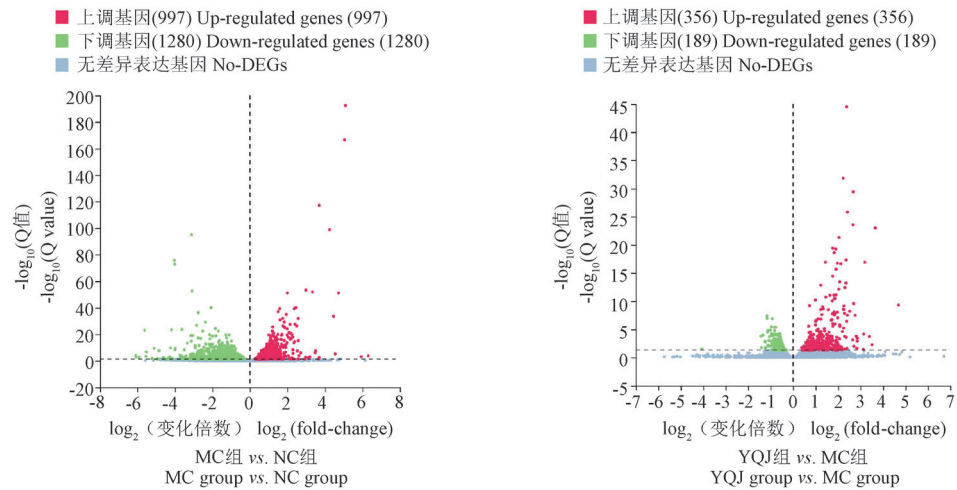
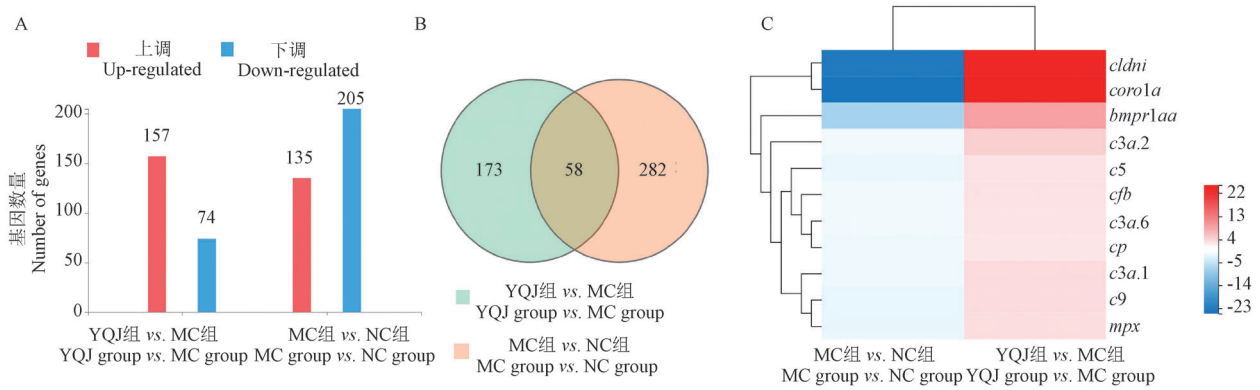


图 2 差异基因火山图

Figure 2 Volcano plots of DEGs



注:A:显著上调和下调 DEGs 个数;B:差异基因韦恩图;C:11 个关键交集 DEGs 聚类分析图。

图 3 NC 组、MC 组与 YQJ 组 3 组交集差异基因分析

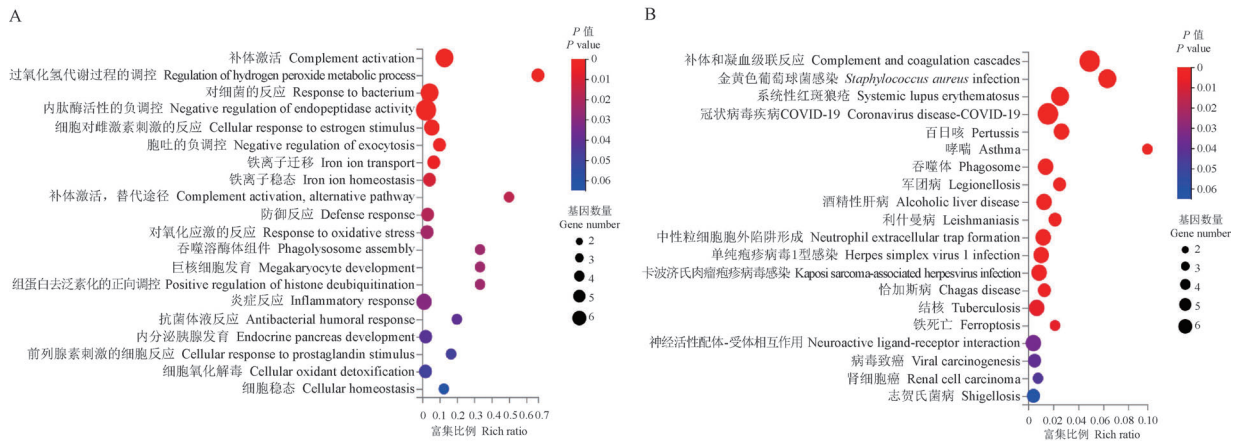
Note. A. Numbers of upregulated and downregulated DEGs. B. Venn diagram of DEGs. C. Hierarchical clustering of the key 11 overlapped DEGs.

Figure 3 General analysis of DEGs at the intersection of NC, MC and YQJ groups

表 6 YQJ 抗骨质疏松关键基因测序结果

Table 6 Sequencing results of key genes for YQJ anti osteoporosis

名称 Name	$\log_2$ (MC 组 vs. NC 组) $\log_2$ (MC group vs. NC group)	Q 值(MC 组 vs. NC 组) Q value(MC group vs. NC group)	$\log_2$ (YQJ 组 vs. MC 组) $\log_2$ (YQJ group vs. MC group)	Q 值(YQJ 组 vs. MC 组) Q value (YQJ group vs. MC group)
<i>c3a.1</i>	-2.213 05	6.74e-06	2.757 77	6.94e-14
<i>c3a.2</i>	-2.130 69	4.09e-04	3.652 08	9.44e-18
<i>c3a.6</i>	-2.041 55	3.03e-08	2.128 42	3.14e-13
<i>c5</i>	-2.425 20	6.37e-05	2.235 01	8.32e-06
<i>cfb</i>	-2.124 09	3.44e-04	2.347 11	2.11e-21
<i>coro1a</i>	-22.347 79	1.09e-06	21.882 59	6.31e-06
<i>cp</i>	-2.138 50	5.14e-13	2.074 69	2.11e-09
<i>mpx</i>	-2.587 67	4.18e-05	2.488 19	2.10e-11
<i>cldni</i>	-21.950 80	1.77e-06	21.021 98	3.53e-06
<i>bmpr1aa</i>	-7.272 91	4.07e-05	7.598 33	4.59e-06



注:A:GO 通路富集分析;B:KEGG 通路富集分析。

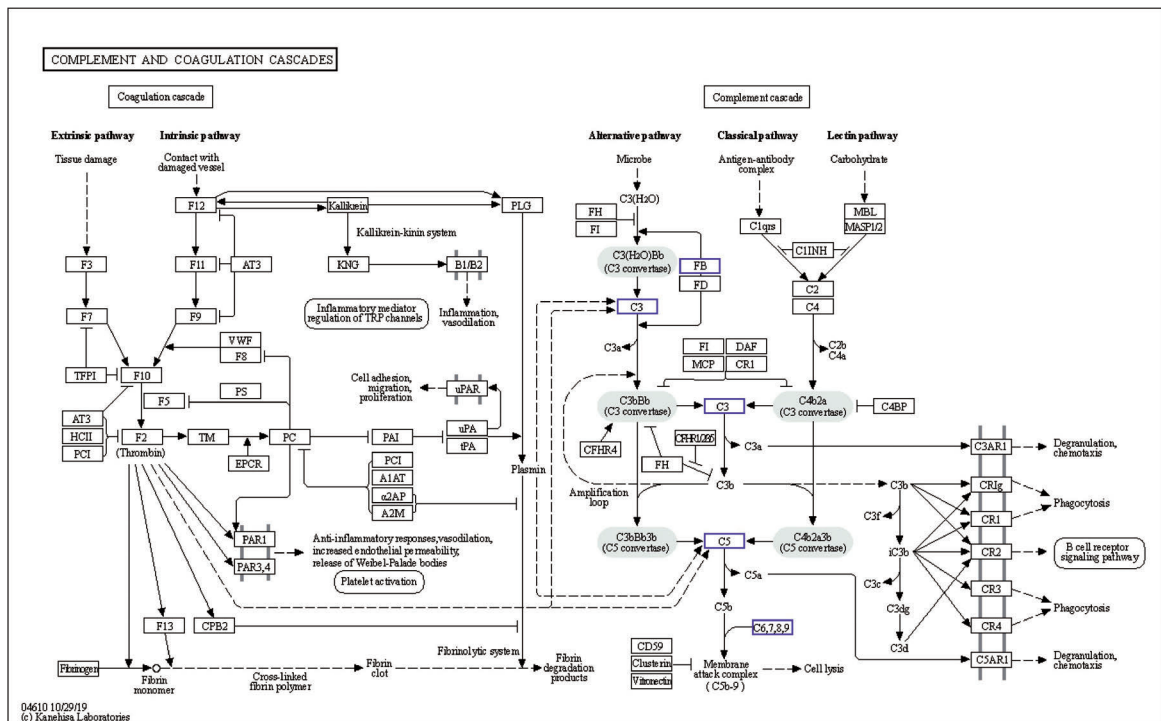
图 4 NC 组、MC 组与 YQJ 组 3 组交集 DEGs 的通路富集分析

Note. A. GO pathway enrichment analysis. B. KEGG pathway enrichment analysis.

Figure 4 Pathway enrichment analysis of DEGs at the intersection of NC, MC and YQJ groups

图 5。铁死亡信号通路与骨质疏松密切相关,主要调控基因包括 *cp*、*tf* 等,测序结果显示 YQJ 对该通路具有调控作用,见图 6。采用 qPCR 对关键枢纽 *c3*、*cp* 基因的表达进行验证。紧密连接蛋白、骨形态发生蛋白、蛋白质冠状蛋白,分别受到 *cldni*、*bmp*、*coro* 基因编码,公开研究及测序结果均

提示其与骨质疏松密切相关。进一步对 *cldni*、*bmpr1aa*、*coro1a* 基因的表达进行验证。结果证明,与 NC 组相比,MC 组该 5 个基因 mRNA 表达均下调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$);与 MC 组相比,YQJ 可恢复甚至代偿性升高该基因水平,均具有统计学意义,结果见表 7。



注:紫色方框为差异基因。(下同)

图 5 补体和凝血级联反应通路 (KEGG:map04610)

Note. Purple box represents genes with differential expression. (The same in the following figures)

Figure 5 Complement and coagulation cascades mechanism pathway (KEGG:map04610)

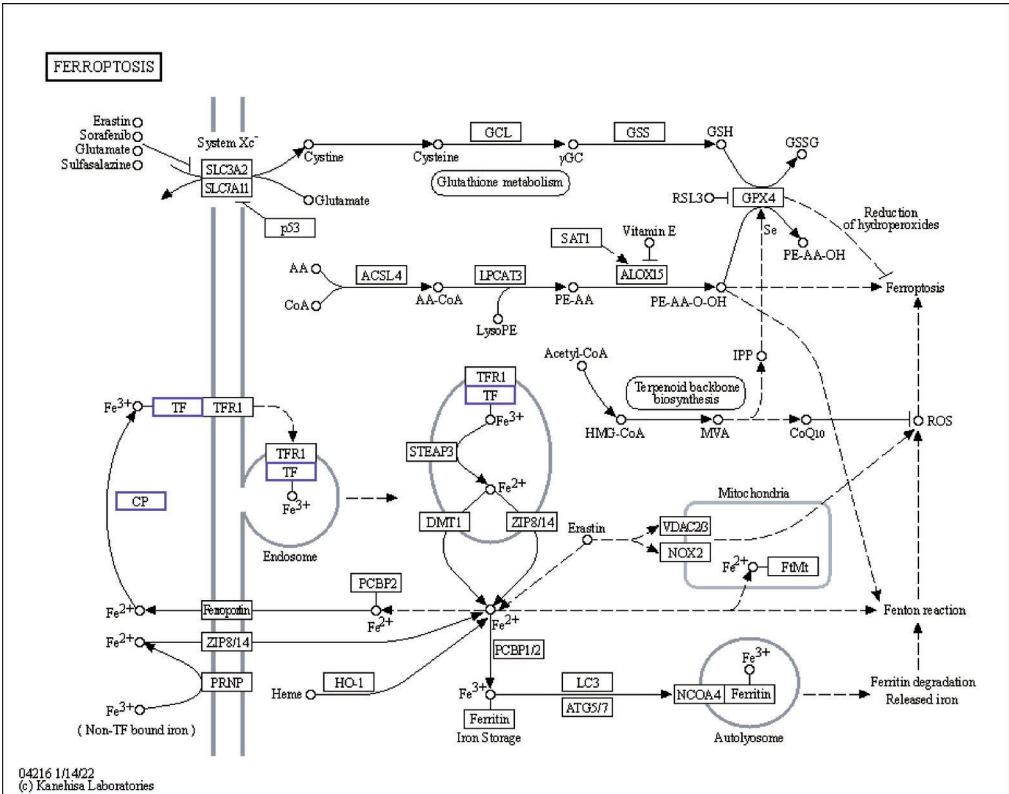


图 6 铁死亡通路(KEGG:map04216)

Figure 6 Phagosome mechanism pathway(KEGG:map04216)

表 7 qPCR 基因验证实验结果($n = 3$)

Table 7 qPCR gene validation experiment results($n = 3$)

组别 Groups	浓度/($\mu\text{g}/\text{mL}$) Concentration/($\mu\text{g}/\text{mL}$)	<i>c3a. 1</i>	<i>cp</i>	<i>coro1a</i>	<i>cldni</i>	<i>bmpr1aa</i>
NC 组 NC group	-	$1.93 \pm 0.06^{**}$	$2.66 \pm 0.10^{***}$	$1.30 \pm 0.06^{*}$	$2.15 \pm 0.15^{**}$	$1.43 \pm 0.07^{*}$
MC 组 MC group		1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.08
YQJ 组 YQJ group		$6.15 \pm 0.41^{***}$	$3.36 \pm 0.24^{***}$	$1.42 \pm 0.04^{**}$	$1.68 \pm 0.07^{***}$	$1.48 \pm 0.11^{*}$

3 讨论

本研究先采用经典的 Caco-2 肠屏障体外模型对 YQJ 的钙吸收率进行研究,发现钙、锌营养素在 CPP、VD₃ 促吸收和 VK₂ 激活骨钙素靶向钙沉积的双重作用下,钙吸收率明显得到提升。进一步利用斑马鱼可视化的优势,观察了 YQJ 对头骨密度和成骨细胞增强作用的验证,同时发现产品中去除 VK₂ 和 CPP 时,头骨密度和成骨细胞增强效应均明显减弱,仅单独的钙营养素时,头骨密度和成骨细胞增强效应已不足 YQJ 的一半。

骨质疏松经典通路研究较为透彻,已公开报

道的斑马鱼骨质疏松通路也很多,但通过补体系统通路调节骨质疏松的斑马鱼研究尚且没有。本研究发现,钙营养素可通过补体系统的调控发挥抗斑马鱼骨质疏松作用。已报道补体功能与骨骼系统相关,骨发育过程中,在生长板中 c3、c1b、c5 和 c9 蛋白发挥着特定的功能,具有明显的空间表达模式^[14]。其中 c3、c1b 主要分布在生长板的静息区和增殖区,而 c5、c9 分布在肥厚区表达,是骨形成和骨化所必需的。c3、c5 的缺失可导致骨髓生长板变厚,软骨内成骨延迟^[14]。在一项接受标准化股骨截骨术的实验中发现,c3 基因缺陷小鼠中骨折愈合较无 c3 基因缺陷的野生型

小鼠延迟,表明 *c3* 基因正向调控成骨细胞分化成熟^[15]。另一研究表明破骨细胞衍生的 *c3* 蛋白被裂解为 *c3a*,特别是在高骨周转状态下分泌较多的 *c3a*,并且破骨细胞分泌的 *c3a* 通过 *c3a* 受体作用于成骨细胞,以促进其分化^[16]。另有研究显示 *c3* 的血清含量与腰椎及髌部的骨密度呈正相关,成骨不全患者 *c3* 的血清含量要低于健康人群,提示 *c3* 发挥促进骨形成作用^[17]。这些报道内容同样提示在高骨周转状态下,通过补体系统的调控发挥可影响骨平衡。

许多研究发现铁死亡包括铁代谢紊乱、铁缺乏和铁超负荷等均可导致骨质疏松症^[18-19]。研究报道大剂量和长期使用糖皮质激素会降低抗氧化能力,降低成骨细胞的活性和功能,导致骨质疏松症甚至骨坏死^[20]。有直接研究表明地塞米松诱导的骨质疏松与铁死亡相关^[21]。而 *cp* 是一种与血液中大部分铜结合并运输蛋白质,其异常可能导致氧化应激,影响骨代谢。也有临床研究表明骨质疏松患者 *cp* 血清水平较低^[22]。该研究结果与上述研究报道高度一致。

经典的氧化应激和炎症都可以通过诱导成骨分化抑制、破骨细胞分化和活性、促进骨细胞凋亡,以及增强核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素 (*rankl/opg*) 比率来参与骨质疏松症的发生^[23]。如髓系细胞会分泌一种髓特异性过氧化物酶 *mpx* 响应破骨细胞刺激而转录下调,还通过调节细胞内 H_2O_2 水平在生理上限制破骨细胞生成和骨吸收,在骨转换中具有保护作用^[24]。转录组学结果提示与骨骼健康相关的调控基因还有紧密连接蛋白基因^[25]、骨形态发生蛋白基因、蛋白质冠状蛋白基因^[26]等。如紧密连接蛋白参与细胞间连接的构建,可能通过影响骨细胞的连接影响骨代谢^[27]。骨形态发生蛋白在生命的各阶段均发挥作用,*bmpr1a* 基因缺乏可导致成骨细胞功能降低和骨形成丧失,该突变体小鼠的骨重塑和体型明显减小^[28],可溶性 *bmpr1a* 型受体融合蛋白治疗可防止糖皮质激素诱导的小鼠骨质流失^[29]。实验结果与测序结果完全一致,进一步确认 YQJ 抗骨质疏松机制通路的理论依据和实验支持。

斑马鱼作为一种模式生物,具有与人类基因同源度较高、通体透明可视化、易于基因操作、繁

殖能力强等优点,但与哺乳动物仍然存在生理差异,如在本研究中由于斑马鱼幼鱼个体微小,无法使用 Micro-CT 评估骨微细结构。实验使用的是处于快速生长发育期的斑马鱼幼鱼,该阶段生理背景以骨形成为主导^[9],结合受试样品为含钙营养素,作用温和、协同调控抗骨质疏松,未直接刺激破骨系统,因此斑马鱼表型指标的选择集中在成骨细胞,组学研究结果中也未明显呈现出对破骨细胞的影响及分析。经典的茜素红钙染色法反映了成骨分化晚期状态,如果再结合碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性检测成骨分化早期状态意义重大。现研究通过斑马鱼对功效及机制进行初筛,后续研究还建议进一步使用大小鼠进行重复验证,可考虑设计钙剂联合其他抗骨质疏松药物 (中药或者西药) 的协同、比较分析,评价指标在不同模型维度上的多样性和一致性。

参 考 文 献 (References)

- [1] COSMAN F, LANGDAHL B, LEDER B Z. Treatment sequence for osteoporosis [J]. *Endocr Pract*, 2024, 30 (5): 490-496.
- [2] 卢俊杰, 马陈, 朱伟, 等. 加味青娥丸对糖皮质激素诱导骨质疏松小鼠骨组织外泌体 miRNA 表达谱的影响 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15 (6): 651-660.
LU J J, MA C, ZHU W, et al. Effects of Modified Qing' e Formula on miRNA expression profile of exosomes in local bone tissue of glucocorticoid induced osteoporosis mice [J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2022, 15 (6): 651-660.
- [3] CURHAN S G, STANKOVIC K, HALPIN C, et al. Osteoporosis, bisphosphonate use, and risk of moderate or worse hearing loss in women [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2021, 69 (11): 3103-3113.
- [4] 刘静雅, 王泽, 郑亮, 等. 牦牛乳酪蛋白磷酸肽纯化工艺优化及其促钙吸收作用 [J]. *现代食品科技*, 2024, 40 (7): 184-192.
LIU J Y, WANG Z, ZHENG L, et al. Optimization of the purification process of yak casein phosphopeptide and its calcium absorption-promoting effect [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2024, 40 (7): 184-192.
- [5] 冯玉陶, 么婷, 曹树春. 酪蛋白磷酸肽与维生素 D 促钙吸收作用机制研究进展 [J]. *生物化工*, 2024, 10 (2): 234-237, 247.
FENG Y T, ME T, CAO S C. Research progress on the mechanism of casein phosphopeptide and vitamin D

- promoting calcium absorption [J]. *Biol Chem Eng*, 2024, 10(2): 234–237, 247.
- [6] 周建烈, 陈杰鹏, 段丽丽, 等. 维生素 K2(MK-7)防治骨质疏松的作用机制研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(4): 539–545.
- ZHOU J L, CHEN J P, DUAN L L, et al. Update on the mechanism of vitamin K2 (MK-7) in preventing and treating osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2019, 25(4): 539–545.
- [7] BUSSE B, GALLOWAY J L, GRAY R S, et al. Zebrafish: an emerging model for orthopedic research [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(5): 925–936.
- [8] LIN W Y, DHARINI K K, PENG C H, et al. Zebrafish models for glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Tzu Chi Med J*, 2022, 34(4): 373–380.
- [9] 刘真, 郭伟明, 刘璐, 等. 掺锂羟基磷灰石纳米线促进骨质疏松斑马鱼骨形成的研究 [J]. *上海口腔医学*, 2023, 32(5): 455–461.
- LIU Z, GUO W M, LIU L, et al. Study on promoting bone formation in osteoporotic zebrafish by lithium-doped hydroxyapatite nanowires [J]. *Shanghai J Stomatol*, 2023, 32(5): 455–461.
- [10] 李松明, 赵梦蝶, 刘伟, 等. 卵黄高磷蛋白磷酸肽在 Caco-2 细胞单层模型中的促钙转运作用 [J]. *中国食品学报*, 2023, 23(6): 8–17.
- LI M S, ZHAO M D, LIU W, et al. Pro-calcium transport by phosvitin phosphopeptides in a monolayer model of Caco-2 cells [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2023, 23(6): 8–17.
- [11] YIN H, WANG J, WU M, et al. Preventive effects of evodiamine on dexamethasone-induced osteoporosis in zebrafish [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5859641.
- [12] XIE B, ZHOU H, LIU H, et al. Salidroside alleviates dexamethasone-induced inhibition of bone formation via transforming growth factor-beta/Smad2/3 signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(5): 1938–1950.
- [13] 吴栩满, 李佳妍, 宁青, 等. 基于斑马鱼整合评价补骨脂粗多糖对补骨脂中香豆素组分的代谢及毒效关系的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(23): 3208–3216.
- WU X M, LI J Y, NING Q, et al. Effects of psoraleae crude polysaccharide on metabolism and toxicity/efficacy relationship of coumarin components from psoraleae fructus based on zebrafish integrated evaluation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(23): 3208–3216.
- [14] MÖDINGER Y, LÖFFLER B, HUBER-LANG M, et al. Complement involvement in bone homeostasis and bone disorders [J]. *Semin Immunol*, 2018, 37: 53–65.
- [15] IGNATIUS A, SCHOENGRAF P, KREJA L, et al. Complement c3a and c5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1β [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(9): 2594–2605.
- [16] EHRNTHALLER C, HUBER-LANG M, NILSSON P, et al. Complement c3 and c5 deficiency affects fracture healing [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81341.
- [17] 余阳, 陈天鹏, 何才剑, 等. 补体成分 3 与骨质疏松症关系的研究进展 [J]. *中医正骨*, 2021, 33(2): 69–71.
- YU Y, CHEN T P, HE C J, et al. Research progress on the relationship between complement component 3 and osteoporosis [J]. *J Tradit Chin Orthop Traumatol*, 2021, 33(2): 69–71.
- [18] 王鹏, 徐朱杰, 王振廷, 等. 骨质疏松症中铁死亡的分子机制 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(11): 1605–1609, 1622.
- WANG P, XU Z J, WANG Z T, et al. Molecular mechanism of ferroptosis in osteoporosis [J]. *J Nanjing Med Univ (Nat Sci)*, 2023, 43(11): 1605–1609, 1622.
- [19] CHE J, YANG J, ZHAO B, et al. The effect of abnormal iron metabolism on osteoporosis [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 195(2): 353–365.
- [20] YANG R Z, XU W N, ZHENG H L, et al. Exosomes derived from vascular endothelial cells antagonize glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting ferritinophagy with resultant limited ferroptosis of osteoblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6691–6705.
- [21] MIAO W, HE L, ZHANG Y, et al. Ferroptosis is partially responsible for dexamethasone-induced T cell ablation, but not osteoporosis in larval zebrafish [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 242: 113872.
- [22] MARTÍNEZ-AGUILAR M M, APARICIO-BAUTISTA D I, RAMÍREZ-SALAZAR E G, et al. Serum proteomic analysis reveals vitamin D-binding protein (VDBP) as a potential biomarker for low bone mineral density in Mexican postmenopausal women [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2853.
- [23] IANTOMASI T, ROMAGNOLI C, PALMINI G, et al. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3772.
- [24] ZHAO X, LIN S, LI H, et al. Myeloperoxidase controls bone turnover by suppressing osteoclast differentiation through modulating reactive oxygen species level [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(3): 591–603.
- [25] XING W, POURTEYMOOR S, UDAYAKUMAR A, et al. Targeted overexpression of claudin 11 in osteoblasts increases trabecular bone mass by stimulating osteogenesis at the expense of adipogenesis in mice [J]. *Biology*, 2024, 13(2): 108.
- [26] OHMAE S, NOMA N, TOYOMOTO M, et al. Actin-binding

protein coronin 1a controls osteoclastic bone resorption by regulating lysosomal secretion of cathepsin K [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41710.

[27] LUCATELI R L, SILVA P H F, SALVADOR S L, et al. Probiotics enhance alveolar bone microarchitecture, intestinal morphology and estradiol levels in osteoporotic animals [J]. J Periodontal Res, 2024, 59(4): 758–770.

[28] MISHINA Y, STARBUCK M W, GENTILE M A, et al. Bone morphogenetic protein type IA receptor signaling

regulates postnatal osteoblast function and bone remodeling [J]. J Biol Chem, 2004, 279(26): 27560–27566.

[29] WANG S, LI J, SUN H, et al. Treatment with soluble bone morphogenetic protein type IA receptor fusion protein alleviates irradiation-induced bone loss in mice through increased bone formation and reduced bone resorption [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(3): 743–757.

[收稿日期] 2025-06-10

Flu-CED: 流感病毒感染人类和动物模型的比较转录组学数据库

流感病毒的持续出现凸显了公共数据库和相关生物信息学分析工具在研究人类和动物模型中不同流感病毒感染引起的转录组学变化方面的价值。该研究在公共数据库 (GEO 和 Array Express) 中收集了大量与流感病毒感染的人类和动物模型相关的转录组研究数据,并提取和整合了阵列和元数据。基因表达矩阵是通过严格的质量控制、平衡、标准化、批量校正和基因注释生成的。然后分析了不同物种、病毒、细胞、组织或抗体、疫苗处理后的基因表达,并将样本元数据和基因表达数据集导入数据库。在保持仔细的处理和质量控制的基础上,从 8064 个独立数据集中收集了 103 个样本,并构建了一个名为 Flu-CED (<https://flu.com-med.org.cn/>) 的流感病毒比较转录组学数据库。利用整合和处理的转录组数据,该研究建立了一个用户友好的网站,以实现流感病毒感染在不同物种中的基因表达和差异基因所涉及的生物学功能的整合、在线检索、可视化和探索。Flu-CED 可以快速查询单基因和多基因表达谱,结合不同的实验条件进行比较转录组分析,识别比较组之间的差异表达基因 (DEGs),方便地查找 DEGs。Flu-CED 为分析感染流感病毒的人类和动物模型中的基因表达提供了数据资源和工具,可以加深对疾病发生和发展机制的理解,并能够预测可用于医学研究的关键基因或治疗靶点。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学 (英文)》期刊 (*Animal Models and Experimental Medicine*, 2024, 7(6): 881–892. doi: 10.1002/ame2.12384)。