

## 论 著

(临床研究)

Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在 Graves 眼病患者中的表达及与临床疾病活动分数的关系柏晓勇<sup>1</sup>, 刘 隽<sup>1</sup>, 杨新怡<sup>1</sup>, 卢 斌<sup>1</sup>, 叶小珍<sup>2</sup>, 邵加庆<sup>1</sup>

1. 东部战区总医院内分泌科, 江苏南京 210002

2. 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院内分泌科, 江苏南京 210023

**【摘要】** 目的 探讨 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 Graves 眼病的发病机制关系。方法 选取 2018 年 12 月至 2021 年 12 月东部战区总医院内分泌科门诊确诊的 98 例初发 Graves 病患者。根据有无并发 Graves 眼病分为 Graves 眼病组 ( $n=68$ ) 和对照组 ( $n=30$ )。CAS $\geq 3$  分为活动性 Graves 眼病, CAS $< 3$  分为稳定性 Graves 眼病。分析 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路各因子表达异常与 Graves 眼病发病的关系。结果 Graves 眼病组血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平低于对照组, 而血清 DKK-1、PPAR- $\gamma$  及 HA 水平高于对照组 ( $P<0.05$ )。活动性 Graves 眼病患者血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平低于稳定性 Graves 眼病患者, 而血清 DKK-1、PPAR- $\gamma$  及 HA 水平高于稳定性 Graves 眼病患者 ( $P<0.05$ )。Spearman 相关性分析显示, Graves 眼病患者的血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平与 CAS 分数呈负相关 ( $r=-0.587, -0.764, P<0.05$ ), 而 DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平与 CAS 分数呈正相关 ( $r=0.722, 0.784, 0.832, P<0.05$ )。多变量 logistic 回归分析显示, 血清 TRAb、Wnt10b、 $\beta$ -catenin、DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平与 Graves 眼病患者的 CAS 分数相关 ( $P<0.05$ )。结论 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达异常与 Graves 眼病的发病密切相关, 且影响 Graves 眼病的疾病活动性, 可作为 Graves 眼病治疗的新靶点。

**【关键词】** Graves 眼病; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; 临床疾病活动分数; Dickkopf 相关蛋白 1; 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ ; 透明质酸

**【中图分类号】** R771.3 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.16571/j.cnki.2097-2768.2026.01.008

**【引用本文】** 柏晓勇, 刘 隽, 杨新怡, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在 Graves 眼病患者中的表达及与临床疾病活动分数的关系[J]. 医学研究与战创伤救治, 2026, 39(1): 54-58.

Expression of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and Graves' ophthalmopathy and its clinical disease activity scoreBO Xiaoyong<sup>1</sup>, LIU Jun<sup>1</sup>, YANG Xinyi<sup>1</sup>, LU Bin<sup>1</sup>, YE Xiaozhen<sup>2</sup>, SHAO Jiaqing<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210023, Jiangsu, China)

**【Abstract】** **Objective** This study aimed to investigate the relations between Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy (GO). **Methods** A total of 98 patients with newly diagnosed Graves' ophthalmopathy admitted to the department of endocrinology at Jinling Hospital from December 2018 to December 2021 were selected. Based on the presence or absence of concurrent Graves' ophthalmopathy, patients were divided into a Graves' ophthalmopathy group (GO Group,  $n=68$ ) and a control group ( $n=30$ ). A CAS  $\geq 3$  was defined as active Graves' ophthalmopathy, and a CAS  $< 3$  was defined as stable Graves' ophthalmopathy. The relationship between abnormal expression of various factors in the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy was analyzed. **Results** The serum levels of Wnt10b and  $\beta$ -catenin of the GO group were lower than those of the control group, while the levels of DKK-1, HA and PPAR- $\gamma$  were higher ( $P<0.05$ ). Serum Wnt10b and  $\beta$ -catenin levels were lower in patients with active Graves' ophthalmopathy than in patients with stable Graves' ophthalmopathy, while serum DKK-1, PPAR- $\gamma$ , and HA levels were higher ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the serum level of Wnt10b and  $\beta$ -catenin was nega-

基金项目:江苏省自然科学基金(BK20180295);江苏省“六大高峰”高层次人才项目(WSW-108)

通信作者:叶小珍, E-mail: yiyiye520@126.com

tively correlated with clinical disease activity score (CAS) ( $r = -0.587, -0.764, P < 0.05$ ), while DKK-1 and PPAR- $\gamma$  and HA levels were positively correlated with CAS ( $r = 0.722, 0.784, 0.832, P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed serum TRAb, Wnt10b,  $\beta$ -Catenin, DKK-1, PPAR- $\gamma$ , and HA level were associated with the CAS of the GO patients. **Conclusion** Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is closely related to the pathogenesis of GO, and affects the activity of Graves' ophthalmopathy, thus it could serve as a novel therapeutic target for Graves' ophthalmopathy.

**[Key words]** Graves' ophthalmopathy; Wnt/ $\beta$ -catenin; clinical activity score; dickkopf-related protein 1; peroxisome proliferator-activated receptor; hyaluronic acid

## 0 引 言

甲亢最常见原因为 Graves 病,而 Graves 眼病是一种与自身免疫性甲状腺疾病密切相关的器官特异性自身免疫病,以眼眶局部炎症反应、透明质酸(hyaluronic acid, HA)沉积、球后脂肪组织容积增加、眼外肌肥厚增粗及纤维化为特征,最终导致眼眶组织重塑和邻近眼球结构功能的破坏,具有毁容性和潜在的致盲性。Graves 眼病作为内分泌的难治性疾病之一,长期以来一直缺乏满意的治疗手段,全球研究者努力在探索新的治疗靶点<sup>[1-2]</sup>。研究证实眼眶内脂肪形成是 Graves 眼病患者发生眼球突出的必要因素,眼眶内脂肪组织的增加是 Graves 眼病患者眼球突出的最直接原因之一<sup>[3-4]</sup>。近年,国内外研究证实 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是脂肪细胞分化的一个重要调节通路,通过抑制过氧化物酶体增值体激活受体  $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )、C/EBP $\alpha$  等脂肪细胞关键转录因子的诱导作用,使细胞保持未分化状态,从而抑制脂肪的形成,被认为是抑制脂肪形成的分子开关<sup>[5-6]</sup>。鉴于该通路在脂肪分化过程中的重要作用,其在 Graves 眼病发病机制中的作用备受关注,但国内并无相关报道。Wnt10b 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的主要代表之一, $\beta$ -catenin 是一种多功能的细胞质蛋白质,作为第二信使是该通路的核心成分。在疾病状态下由于体内环境的变化,游离的  $\beta$ -catenin 可进入细胞核调节相关基因的表达,其在细胞内的状态和数量对该通路具有决定性影响,被认为是该信号通路激活的标志<sup>[5-6]</sup>。Dickkopf 相关蛋白 1 (dickkopf-related protein 1, DKK-1) 是一种分泌性糖蛋白,主要通过低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 受体及 Kremen-1/2 结合成复合物而阻断 Wnt 信号传导,是经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的强有力的特异性抑制剂,是 Wnt 信号通路的负反馈调节因子<sup>[7-8]</sup>。因此本研究拟通过检测 Graves 眼病患者的血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin、DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平,探讨 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 Graves 眼病发病机制中的作用及与 Graves 眼病活动度的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2018 年 12 月至 2021 年 12 月东部战区总医院内分泌科门诊确诊的 98 例初发 Graves 病患者。其中男 41 例,女 57 例,平均年龄( $31.84 \pm 14.94$ )岁。纳入标准:①符合初发 Graves 病的诊断标准:高代谢症状和体征;血清甲状腺激素水平升高,TSH 水平降低;甲状腺弥漫性肿大(触诊和超声检查证实);眼球突出和其他浸润性眼征;胫前黏液性水肿;促甲状腺激素受体抗体(TRAb)阳性。在以上诊断标准中前 3 项为诊断必备条件,后 3 项为诊断辅助条件。②年龄 18~65 岁。③未使用抗甲状腺药物治疗及免疫治疗。排除标准:①既往有甲状腺疾病史患者,如 Graves 病、桥本甲状腺炎、碘致甲亢等;②TRAb 阴性;③严重的肝、肾、心脏及其他全身疾病、肿瘤等;④合并有其他自身免疫性疾病;⑤其他原因引起类似的眼部体征。根据 Graves 眼病诊断标准<sup>[1]</sup>将患者分为 Graves 眼病组( $n = 68$ )和对照组(无 Graves 眼病, $n = 30$ )。两组患者的基线资料包括年龄、性别、吸烟率、甲状腺功能以及 TPOAbs、TgAbs、TRAbs 水平等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究经东部战区总医院伦理委员会批准(批准号:2018NZGKJ-065),患者均签署知情同意书。

表 1 Graves 病患者两组基线指标比较

Table 1 Comparison of baseline indicators between the two groups of Graves' disease

项目	对照组 ( $n = 30$ )	Graves 眼病组 ( $n = 68$ )	统计量值	$P$ 值
男/女( $n$ )	12/18	29/39	0.636	0.496
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	46.82 $\pm$ 13.04	50.11 $\pm$ 12.46	1.365	0.226
吸烟[ $n$ (%)]	8(26.67)	21(30.89)	0.521	0.841
TSH[M( $P_{25}, P_{75}$ ), mU/L]	0.02(0.00~0.05)	0.02(0.00~0.06)	0.451	0.056
FT4( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)	29.37 $\pm$ 1.80	29.64 $\pm$ 1.98	0.912	0.370
FT3( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)	14.03 $\pm$ 2.17	14.13 $\pm$ 1.75	0.978	0.421
T3( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)	12.12 $\pm$ 1.69	10.20 $\pm$ 2.52	0.845	0.413
T4( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)	236.79 $\pm$ 19.18	247.09 $\pm$ 17.63	2.453	0.324
TRAb( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	52.08 $\pm$ 16.18	58.54 $\pm$ 27.01	1.326	0.183
TPOAbs 阳性[ $n$ (%)]	12(40.0)	32(47.06)	1.125	0.105
TgAbs 阳性[ $n$ (%)]	6(20.00)	17(25.00)	1.423	0.314
CAS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	-	3.16 $\pm$ 1.84	-	-

## 1.2 方法

**1.2.1 血清指标检测** 空腹 12 h 后晨起抽取肘部静脉血,采用罗氏 Cobas e602 全自动免疫分析仪测定四碘甲状腺原氨酸或甲状腺素 (T4)、三碘甲状腺原氨酸 (T3)、游离 T4 (FT4)、游离 T3 (FT3)、促甲状腺激素 (TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)。另取 8 mL 放置离心机上离心 4000 r/min, 10 min 后,取血清装于 Eppendorf 管,置于 -80 °C 冻存待测。Wnt10b、 $\beta$ -catenin、DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 均用 ELISA 试剂盒 (RNB 公司) 检测。所有步骤均严格按照试剂盒说明书操作。

**1.2.2 分组** 根据 Graves 眼病诊断标准<sup>[1]</sup>将患者分为 Graves 眼病组 ( $n=68$ ) 和对照组 (无 Graves 眼病,  $n=30$ )。Graves 眼病的诊断主要依据眼病临床表现及影像学检查发现眼外肌增粗肥大、眼眶软组织水肿者,并经过相关检查排除其他内分泌疾病或其他眼病、自身免疫性疾病、感染性疾病及恶性肿瘤。评定 Graves 眼病患者的临床疾病活动分数 (clinical activity score, CAS)<sup>[9]</sup>:①自发性球后疼痛;②眼球运动时疼痛;③眼睑红肿;④结膜充血;⑤结膜水肿;⑥泪阜肿胀;⑦眼睑水肿,以上 7 项各 1 分;CAS $\geq 3$  分为活动性 Graves 眼病,CAS $< 3$  分为稳定性 Graves 眼病。68 例 Graves 眼病组患者根据 CAS 分数分为活动性 Graves 眼病组 ( $n=38$ ) 和稳定性 Graves 眼病组 ( $n=30$ )。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示,组间均值比较行  $t$  检验。计数资料用百分比表示,组间比较行  $\chi^2$  检验。相关分析采用 Spearman 相关分析,采用 logistic 回归分析 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路各因子与 Graves 眼病患者 CAS 的相关关系。以  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清指标水平比较** Graves 眼病组血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平低于对照组,而血清 DKK-1、PPAR- $\gamma$  及 HA 水平高于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 2。活动性 Graves 眼病组血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平低于稳定性 Graves 眼病组,而血清 DKK-1、PPAR- $\gamma$  及 HA 水平高于稳定性 Graves 眼病组 ( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.2 Graves 眼病患者血清各指标与 CAS 的相关性分析** Spearman 相关性分析显示,Graves 眼病患者的血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平与 CAS 分数呈

负相关 ( $r=-0.587$ 、 $-0.764$ ,  $P<0.05$ ),而 DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平与 CAS 分数呈正相关 ( $r=0.722$ 、 $0.784$ 、 $0.832$ ,  $P<0.05$ )。

**2.3 Graves 病患者 CAS 与各指标的单变量和多变量 logistic 回归分析** 单变量 logistic 回归分析显示,吸烟、血清 TRAb、Wnt10b、 $\beta$ -catenin、DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平与 Graves 病患者的 CAS 分数相关 ( $P<0.05$ )。多变量 logistic 回归分析显示,校正吸烟因素后,血清 TRAb、Wnt10b、 $\beta$ -catenin、DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平与 Graves 病患者的 CAS 分数相关 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 2 Graves 病患者两组血清指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of serum indexes between the two groups of Graves' disease ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	对照组 ( $n=30$ )	Graves 眼病组 ( $n=68$ )	统计量值	$P$ 值
Wnt10b (pg/L)	197.58 $\pm$ 70.51	127.35 $\pm$ 36.99	-6.465	0.021
$\beta$ -catenin (pmol/L)	117.98 $\pm$ 38.56	81.66 $\pm$ 19.93	-6.147	0.003
DKK-1 ( $\mu$ g/L)	32.01 $\pm$ 10.86	47.51 $\pm$ 13.06	5.686	0.000
PPAR- $\gamma$ (ng/L)	70.07 $\pm$ 11.51	106.81 $\pm$ 37.49	5.246	0.000
HA (ng/mL)	227.87 $\pm$ 116.33	489.62 $\pm$ 185.95	7.109	0.000

表 3 活动性 Graves 眼病组和稳定性 Graves 眼病组血清指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of serum indexes between active and inactive Graves' ophthalmopathy group ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	Graves 眼病组		统计量值	$P$ 值
	活动性 ( $n=38$ )	稳定性 ( $n=30$ )		
Wnt10b (pg/L)	110.96 $\pm$ 31.19	148.11 $\pm$ 33.49	-3.471	0.001
$\beta$ -catenin (pmol/L)	68.81 $\pm$ 14.97	97.93 $\pm$ 11.92	-2.720	0.009
DKK-1 ( $\mu$ g/L)	53.64 $\pm$ 11.87	39.75 $\pm$ 10.14	2.851	0.006
PPAR- $\gamma$ (ng/L)	124.04 $\pm$ 41.11	84.98 $\pm$ 14.45	4.420	0.000
HA (ng/mL)	579.23 $\pm$ 187.52	376.12 $\pm$ 105.71	5.166	0.000

表 4 Graves 眼病患者 CAS 与各指标的单变量和多变量 logistic 回归分析

Table 4 Univariate and multivariate logistic regression analysis of CAS and various indicators in Graves' ophthalmopathy patients

变量	单变量分析			多变量分析		
	OR 值	95%CI	$P$ 值	OR 值	95%CI	$P$ 值
吸烟	1.323	1.082~3.161	0.041	-	-	-
年龄	1.343	0.391~2.362	0.120	-	-	-
FT3	1.135	0.811~1.462	0.632	-	-	-
FT4	2.268	0.910~5.742	0.181	-	-	-
T3	1.047	0.382~2.661	0.983	-	-	-
T4	2.121	0.911~6.879	0.131	-	-	-
TSH	1.432	0.892~3.873	0.193	-	-	-
TRAb	1.642	1.344~2.083	0.034	1.673	1.121~2.872	0.041
TgAbs	2.283	0.914~5.743	0.083	-	-	-
TPOAbs	3.364	0.793~4.374	0.101	-	-	-
Wnt10b	0.686	0.314~0.872	0.023	0.654	0.432~0.894	0.031
$\beta$ -catenin	0.754	0.484~0.906	0.013	0.723	0.392~0.925	0.001
DKK-1	3.084	1.902~5.747	0.032	2.112	1.653~6.123	0.021
PPAR- $\gamma$	3.523	1.987~9.634	0.024	3.123	2.234~8.342	0.022
HA	2.434	1.233~4.976	0.012	3.412	1.923~5.234	0.013

### 3 讨 论

Wnt 信号通路在细胞增殖、分化、发育及成熟组织的稳态和自我更新等方面发挥重要的调控作用。在正常生理状态下,经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路通过调节  $\beta$ -catenin 的稳定性,控制干细胞多能性及细胞分化方向(如骨组织中的成骨细胞分化);非经典途径如 Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  通路则参与细胞迁移、极性建立及器官形成,如在骨骼系统中,Wnt 通路通过经典与非经典分支的协同作用,维持骨形成与重塑的平衡<sup>[10]</sup>。在疾病状态下,Wnt 信号通路的失调通常表现为过度激活或异常抑制。如经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在结肠癌中过度激活,导致  $\beta$ -catenin 降解受阻并积累,驱动肿瘤细胞增殖和干性维持<sup>[11-13]</sup>;骨质疏松症则与经典 Wnt 信号抑制相关,如 SOST 蛋白(Wnt 拮抗剂)的过度表达会减少成骨细胞活性等<sup>[14]</sup>。

2000 年,Ross 等<sup>[15]</sup>首次发现 Wnt 信号通路在脂肪分化过程中亦起重要调控作用,证实经典 Wnt 通路通过过表达 Wnt1、Wnt10b 可抑制 3T3-L1 的脂肪分化,而抑制其表达则可促进 3T3-L1 的脂肪分化。近年,国内外研究进一步证实 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径是脂肪细胞分化的一个重要调节通路<sup>[16-17]</sup>,在脂肪分化过程中起负性调控作用,可抑制脂肪的形成<sup>[5-6]</sup>。随着对 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路广泛深入的研究,国外研究发现其在 Graves 病患者眼眶的脂肪形成过程中可能亦起重要作用<sup>[3-4]</sup>。

众所周知,眶内脂肪组织的形成是一个依赖 PPAR- $\gamma$  和 C/EBP $\alpha$  参与的正反馈调控过程,PPAR- $\gamma$  是调节脂肪细胞基因表达和分化的关键性转录因子。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径亦称经典 Wnt 信号途径,在此信号转导过程中,Wnt 蛋白(如 Wnt1、Wnt10b)与其特异性受体 Frz(如 Frz-1/2/5)及辅助受体 LRP5/6 结合,随后 Frz 胞内区域作用于蓬松蛋白,抑制  $\beta$ -catenin 的磷酸化避免其降解,致内源性  $\beta$ -catenin 在细胞质中稳定积累,随后进入细胞核内与其下游信号分子 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子形成二聚体,激活下游靶基因碱性磷酸酶等的转录与表达,抑制 C/EBP $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$  的诱导作用,从而抑制前体脂肪细胞分化为成熟的脂肪细胞<sup>[5-6]</sup>。既往研究显示活动性 Graves 眼病患者脂肪/结缔组织中的 PPAR- $\gamma$  水平明显高于正常对照组<sup>[18]</sup>,本研究结果与之一致,亦显示 Graves 眼病组患者的 PPAR- $\gamma$  水平明显高于对照组,且活动性 Graves 眼病组的水平明显高于稳定性 Graves 眼病组。Kim 等<sup>[19]</sup>研究发现胰岛素样生长因子-1 受体和 Wnt 信号通路

各因子在脂肪形成的早期即富集,在体外培养的 Graves 眼病患者的眼眶成纤维细胞(Orbital Fibroblast, OF)脂肪分化过程中,已脂肪分化的 OF 细胞中 Wnt 信号通路因子明显低于未分化的 OF 细胞,且分化后期 PPAR- $\gamma$  水平明显增高。

Tao 等<sup>[20]</sup>对从 Graves 眼病患者眼眶脂肪中分离的眼眶脂肪干细胞进行 RNA 测序,发现 Wnt 信号因子表达异常,甚至缺失。转录组学研究亦显示体外培养来源于 Graves 眼病患者的 OF 细胞 Wnt 信号通路各因子包括 Wnt5a,分泌性 Frz 相关蛋白(Secreted Frizzled-Related Proteins)和 DKK 等的表达明显低于对照组<sup>[21]</sup>。国外文献报道活动性 Graves 眼病患者脂肪组织眼眶成纤维细胞中 DKK-3、细胞膜上七次跨膜的卷曲蛋白受体-7、sFRP-4、sFRP-3 的表达水平下调,sFRP-1、WNT 诱导信号通路蛋白 1 及蓬乱蛋白相关形态形成活化因子-1 的表达水平上调,且部分因子的变化与眶周脂肪量的增多有关<sup>[21-22]</sup>。而这些因子与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路密切相关,其中 sFRP、DKK 是 Wnt 信号通路的抑制因子,而 WISP1 是其下游靶基因,因此,作者认为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能参与了 Graves 眼病患者眼眶内脂肪组织的形成过程。Jung 等<sup>[23]</sup>体外培养 Graves 眼病患者眼眶脂肪组织来源的 OF 细胞,Western blot 分析显示与非 Graves 眼病参与者的 OF 细胞相比,Graves 眼病患者 OF 细胞中  $\beta$ -catenin 和细胞周期蛋白 D1 显著下降,且 Wnt5a、Wnt10b、 $\beta$ -catenin 和细胞周期蛋白 D1 在 OF 细胞中的表达从一开始达到最高,随着脂肪分化过程的进展而逐渐下降,而 PPAR- $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$  的表达水平则逐渐升高。进一步说明因为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路各因子表达异常,引起该通路的失活,可增强 PPAR- $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$  等的诱导作用,从而促进 Graves 眼病患者 OF 细胞分化为脂肪细胞,同时诱发眼眶局部炎症因子分泌增多、HA 蓄积,致眼球后脂肪组织容积增加。

本研究显示与对照组相比,Graves 眼病组的血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平明显降低,且与 CAS 分数呈负相关;而 DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平则明显升高,且与 CAS 分数呈正相关关系;与稳定性 Graves 眼病组相比,活动性 Graves 眼病组的血清 Wnt10b、 $\beta$ -catenin 水平均明显下降,而 PPAR- $\gamma$ 、HA、DKK-1 水平则明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。另有研究比较了活动性 Graves 眼病患者和眼睑成形术患者的眼眶脂肪的 RNA 序列数据,发现 Graves 眼病患者的炎症及脂肪分化信号通路因子表达显著

高于眼险成形术患者<sup>[24]</sup>,与本研究一致。此外,本研究采用单变量 logistic 回归分析显示吸烟、血清 TRAb、Wnt10b、 $\beta$ -catenin、DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 水平与 Graves 眼病患者的 CAS 分数相关;多变量 logistic 回归分析显示血清 TRAb、Wnt10b、 $\beta$ -catenin、DKK-1、PPAR- $\gamma$  和 HA 在校正吸烟因素后仍与 Graves 眼病患者的 CAS 分数相关,进一步证实了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与 Graves 眼病的发生发展,且与 Graves 眼病患者的疾病活动度密切相关。

综上所述,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在脂肪形成中起负调控作用,是抑制脂肪形成的分子开关,其在 Graves 眼病患者 OF 的脂肪分化中可能亦起重要作用,从而影响 Graves 眼病患者的突眼症状,这为 Graves 眼病突眼症状的防治提供了新的研究思路,且该特性使其可能成为 Graves 眼病治疗的新靶点。

## 【参考文献】

- [1] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4): G43-67.
- [2] Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, *et al.* New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 104-116.
- [3] Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in graves' ophthalmopathy[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(1): 14-21.
- [4] Xu L, Li L, Xie C, *et al.* Thickness of Extraocular Muscle and Orbital Fat in MRI Predicts Response to Glucocorticoid Therapy in Graves' Ophthalmopathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 3196059.
- [5] Song K, Wang S, Mani M, *et al.* Wnt signaling, de novo lipogenesis, adipogenesis and ectopic fat [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11000-11003.
- [6] Xiao X, Li H, Yang J, *et al.* wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and lipolysis enzymes participate in methylprednisolone induced fat differential distribution between subcutaneous and visceral adipose tissue[J]. *Steroids*, 2014, 84: 30-35.
- [7] Zhang W, Drake MT. Potential role for therapies targeting DKK1, LRP5, and serotonin in the treatment of osteoporosis[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2012, 10(1): 93-100.
- [8] Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of wnt modulators[J]. *Oncogene*, 2006, 25(57): 7469-7481.
- [9] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, *et al.* Consensus statement of the European group on Graves orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves orbitopathy [J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 333-346.
- [10] Holzem M, Boutros M, Holstein TW. The origin and evolution of Wnt signalling[J]. *Nat Rev Genet*, 2024, 25(7): 500-512.
- [11] Zhao H, Ming T, Tang S, *et al.* Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 144.
- [12] 周凯, 周文泉. Wnt 信号通路抑制因子 SFRPs 在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(9): 997-1001.
- [13] 王震凯, 朱人敏. Wnt 信号转导通路在肿瘤中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(12): 1294-1297.
- [14] Hu L, Chen W, Qian A, *et al.* Wnt/ $\beta$ -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease[J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 39.
- [15] Ross SE, Hemati N, Longo KA, *et al.* Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling[J]. *Science*, 2000, 289(5481): 950-953.
- [16] Kim HY, Jang HJ, Muthamil S, *et al.* Novel insights into regulators and functional modulators of adipogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117073.
- [17] Li Y, Yao L, Lu J. IL-35 inhibits adipogenesis via PPAR $\gamma$ -Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by targeting Axin2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110615.
- [18] Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(10): 773-778.
- [19] Kim DW, Taneja K, Hoang T, *et al.* Transcriptomic Profiling of Control and Thyroid-Associated Orbitopathy (TAO) Orbital Fat and TAO Orbital Fibroblasts Undergoing Adipogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9): 24.
- [20] Tao W, Ayala-Haedo JA, Field MG, *et al.* RNA-sequencing gene expression profiling of orbital adipose-derived stem cell population implicate HOX genes and WNT signaling dysregulation in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(14): 6146-6158.
- [21] Ezra DG, Krell J, Rose GE, *et al.* Transcriptome-level microarray expression profiling implicates IGF-1 and Wnt signalling dysregulation in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy [J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65(7): 608-613.
- [22] Kumar S, Leontovich A, Coenen MJ, *et al.* Gene expression profiling of orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy: a potential role for secreted frizzled-related protein-1 in orbital adipogenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4730-4735.
- [23] Jung SJ, Choi YJ, Park TK, *et al.* Wnt signalling inhibits adipogenesis in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 106(7): 1019-1027.
- [24] Lee BW, Kumar VB, Biswas P, *et al.* Transcriptome analysis of orbital adipose tissue in active thyroid eye disease using next generation RNA sequencing technology [J]. *Open Ophthalmol J*, 2018, 12: 41-52.

(收稿日期: 2025-01-17; 修回日期: 2025-03-17)

(责任编辑: 杨建鑫; 英文编辑: 龙宝仪)