

· 综述 ·

2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英对骨代谢的影响及机制的研究进展

彭诗意¹ 郭晓英^{2*}

1.中国医科大学第一临床学院,辽宁 沈阳 110122

2.中国医科大学公共卫生学院,辽宁 沈阳 110122

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-1040-05

摘要: 2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)是一类毒性极强的二噁英类化合物,能在人体富集,对生殖系统、免疫系统、骨代谢等多方面产生严重毒性。近年来,大量动物试验和体外试验已经证实,骨是 TCDD 的敏感靶点,TCDD 能引起骨形态结构、骨密度和骨生物力学等特征的改变。TCDD 可通过芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)介导的不同信号通路,如 RANKL、MAPK、Wnt 等影响成骨细胞和破骨细胞的增殖分化,干扰骨代谢,破坏骨重建,诱发骨物理性质的病理改变及骨质疏松等相关骨代谢疾病。此外,TCDD 的抗雌激素效应(anti-estrogen effect)也在成骨细胞的生成及骨量丢失中起着重要的调节作用。但目前,TCDD 影响骨代谢的机制尚未彻底阐明,并且 TCDD 所介导的各通路之间的相互作用和联系也有待进一步探究,明确相关的分子机制和信号通路可能会为骨代谢疾病的临床治疗提供新思路。本文将总结 TCDD 对骨物理特性、骨细胞发育与骨代谢产生的影响,并阐述 TCDD 可能介导的不同信号通路及机制对成骨细胞、破骨细胞生成的调控作用,为临床研究和治疗提供更系统的理论依据。

关键词: 2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英;芳香烃受体;骨代谢;骨重建;抗雌激素效应

The effect and mechanism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on bone metabolism

PENG Shiyi¹, GUO Xiaoying^{2*}

1.The First Clinical College of China Medical University, Shenyang 110122, China

2.School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China

* Corresponding author; GUO Xiaoying, Email: guoxy@cmu.edu.cn

Abstract: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is a kind of highly toxic dioxin compounds, which can enrich in human body and exert serious toxicity to reproductive system, immune system, bone metabolism, and other aspects. Recently, a lot of animal and in vitro experiments have confirmed that bone is the sensitive target of TCDD. TCDD causes changes in bone structure, bone mineral density, and biomechanical characteristics. TCDD affects the proliferation and differentiation of osteoblasts and osteoclasts, interferes with bone metabolism, destroys bone remodeling, induces pathological changes of bone physical properties and osteoporosis related bone diseases through different signal pathways mediated by aryl hydrocarbon receptor (AhR), such as RANKL, MAPK, Wnt, etc. In addition, the anti-estrogen effect of TCDD also plays an important role in the regulation of osteoblast formation and bone loss. However, at present, the mechanism of TCDD affecting bone metabolism is not completely clear, and the interaction and relationship between TCDD-mediated pathways also need to be further explored. Clarifying the relevant molecular mechanisms and signaling pathways may provide new ideas for clinical treatment of bone metabolic diseases. This article summarizes the effects of TCDD on bone physical properties, bone cell development, and bone metabolism, elaborates the regulatory effects of different signaling pathways and mechanisms mediated by TCDD on osteoblasts and osteoclasts, and provides a more systematic theoretical basis for clinical research and treatment.

Key words: 2; 3; 7; 8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin; aryl hydrocarbon receptor; bone metabolism; bone remodeling; anti-estrogen effect

骨组织由骨祖细胞、成骨细胞、破骨细胞和骨细胞及骨基质构成,成骨细胞可通过分泌碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等调节骨组织的生成,而破骨细胞能释放多种有机酸、水解酶溶解和吸收骨组织,骨重建依赖于这两种细胞之间的动态平衡,从而保持正常的骨强度^[1]。作为骨代谢的重要特征之一,骨重建受多种因素的调节,如甲状旁腺素、骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)、环境污染物^[2]等,内分泌因子的缺乏以及内分泌干扰物的毒性作用可造成骨量丢失,引发如类风湿性关节炎、骨质疏松等骨疾病^[3]。

二噁英是一类内分泌干扰物,主要来源于各种燃烧过程,如吸烟、城市和工业垃圾的焚烧等,广泛存在日常环境中。TCDD 被认为是毒性最强的二噁英类化合物,研究发现,TCDD 有肝毒性、致癌性、发育毒性、致畸性等^[4],其生殖内分泌干扰毒性对调节骨的发育、矿化和重建也有重要意义^[11]。本文将对 TCDD 对骨发育与代谢的影响及相关机制的研究进展进行综述。

1 TCDD 对骨物理性质的影响

不同时期暴露于不同剂量的 TCDD,可导致骨组织不同程度的病理改变,影响骨的物理特性。Herlin 等^[5]发现,成年小鼠暴露于 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TCDD 导致可 AhR(+/+)小鼠骨基质变硬、皮质骨变薄、骨骼机械性变弱,并且最显著的是骨小梁骨化率增加。

Fader 等^[6]证实,将产后 25 d 的幼鼠暴露于 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TCDD 28 d,其股骨骨小梁体积分数(bone volume fraction, BVF)增加,这是 TCDD 损害骨吸收而成骨活动增强的结果。而 Dobrzynski 等^[9]的实验表明,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TCDD 能增加骨吸收,同时伴随着成骨作用增强,但由于矿化不全,导致骨硬化,而矿化的不足也将使骨的机械结构性质发生改变。Yun 等^[7]通过体外实验发现 TCDD 能抑制 ALP 的活性与迁移能力以及骨基质细胞的趋化作用,减弱骨基质的矿化。Watson 等^[8]用 0.15 nmol/L 和 0.3 nmol/L 的 TCDD 对胚胎期的脊椎动物青鳉染毒,发现 TCDD 可减少其椎体的骨化。

上述研究结果均为 TCDD 导致骨形态畸形的佐证,但 TCDD 对骨吸收作用研究结果有差异,这可能是由于 TCDD 染毒剂量、实验对象和染毒时间不同造成的,具体原因还需研究证实。此外还有大量研究提供了 TCDD 影响骨物理性质的依据,相关参数和结果见表 1。学者们还指出,AhR 拮抗剂如 α -萘黄酮、白藜芦醇、生育酚等能减轻 TCDD 对骨的毒害作用,这些结果提示,TCDD 影响骨代谢的主要机制可能与 AhR 有关^[7-8]。近年来,低浓度 TCDD 对生命早期骨骼系统的危害备受关注,研究表明,TCDD 对成年骨的损害,在一定程度上是可逆的,但生命早期的致畸作用是否也能通过药物干预得到有效的控制,未来仍需更多的研究作进一步探讨。

表 1 TCDD 对骨物理及生化特性的影响

Table 1 The effects of TCDD on bone physical and biochemical properties

实验动物	分子-细胞靶点	骨骼部位	剂量	病理改变	参考文献
大鼠		胫骨	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	骨横截面面积和骨内膜周长↓ 胫、股骨长度↓ 折断力和骨强度↓	[10]
大鼠	AhR、ALP、 CYP1A1、 Cox-2	胫骨	5 和 10nM	ALP 活性↓; CYP1A1 和 Cox-2 蛋白表达↑ 骨形态改变	[11]
大鼠/小鼠	骨钙素、Runx2、 基质细胞、 ALP、AhR		100fM 和 10pM	Runx2、mRNA、骨钙素的表达及 ALP 活性↓ 抑制破骨细胞的分化	[12]
大鼠		胫骨	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	胫骨弯曲度↓ 骨僵硬 硬度、可塑性指数和储存模量改变	[13]
小鼠		长骨	200 $\mu\text{g}/\text{kg}$	骨基质变硬 骨矿物质密度↓、骨皮质变薄 骨小梁 BVF↑	[5]
小鼠	成骨细胞		10 nM	ALP 表达↓,成骨细胞增殖↓	[7,14]
小鼠		股骨	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$	破坏骨吸收	[6]

注:CYP1A1,细胞色素 P450 1A1;Cox-2,环氧化酶-2;Runx2,RUNT 相关转录因子 2;ALP,碱性磷酸酶。

2 TCDD 影响骨代谢的机制

2.1 TCDD 与 AhR

TCDD 对骨细胞有高亲和力,是 AhR 的强效激活剂^[6]。AhR 是一种环境污染物相关受体,是具有螺旋-环-螺旋结构的配体激活转录因子,广泛存在于全身脏器中^[15]。活化的 AhR 可引起各种生物学效应,如致毒性、免疫应答、骨重建等^[1]。TCDD 可激活与 AhR 有关的 RANKL、MAPK 和 Wnt 等不同信号通路干扰骨代谢。

2.1.1 AhR 与 RANKL 信号通路

核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 是一种 II 型跨膜蛋白,主要来源于骨细胞和成骨细胞等^[16]。当成骨细胞表达的 RANKL 与破骨前体细胞上的核因子 κ B 受体活化因子 (RANK) 结合时,与破骨细胞形成有关的肿瘤坏死因子受体 6 (TRAF6) 也与 RANK 结合,使核因子 κ B (NF- κ B) 活化并转运入核,核内活化的 NF- κ B 与 c-Fos 和 T 细胞核因子 (NFATc1) 等发生一系列反应后,破骨细胞相关基因开始表达。Izawa 等^[15]发现, RANKL/AhR/c-Fos 信号轴对破骨细胞的发生起关键作用。在破骨细胞生成的早期阶段, RANKL 可上调 AhR 的表达,进而激活 c-Fos, 诱导破骨细胞终末分化调节因子 NFATc1 的表达,且 AhR 配体激动剂也可激活 AhR/c-Fos 通路,促进破骨细胞生成。而 Yang 等^[17]证实, TCDD 能上调 RANKL 的表达,而 AhR 拮抗剂能抑制此作用,说明 TCDD 对 RANKL 的调控与 AhR 有关,但具体机制尚不十分清楚。

此外, TCDD 可激活细胞色素 P450 家族 (cytochrome P450, CYP450) 中的 CYP1a/1b, CYP1 是 AhR 的靶基因,其与 AhR 相互作用可诱导破骨细胞增生^[17-18]。Iqba 等^[18]在野生型破骨细胞中观察到, RANKL 可显著上调 CYP1A1/2 表达,但在 AhR^{-/-}的破骨细胞中无此变化,且在缺乏 CYP1 的细胞中, RANKL 和 TCDD 对破骨细胞的诱导受到抑制,由此得知, TCDD-AhR 可通过激活 CYP1 介导促进破骨细胞生成。

综上, TCDD 与 RANKL/AhR 信号通路对骨重建的影响主要是通过调控破骨细胞的活动实现的,该信号通路可能对靶向 AhR 治疗骨代谢相关疾病有一定意义。

2.1.2 AhR 与 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 是动物细胞内

广泛存在的介导细胞反应的重要信号通路,主要包括 ERK、JNK 和 P38。研究发现,内皮一氧化氮合酶 (eNOS) 分泌的 NO 可抑制骨吸收,而活化的 ERK 1/2 可上调 eNOS 的表达,下调 RANKL 的表达,从而促进骨形成,减少骨量丢失^[19]。Ge 等^[20]称 ERK1/2 可诱导增强成骨细胞分化的主要转录因子 Runx2 的活化,促进成骨细胞增殖和分化,但 Yu 等^[14]发现胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠的骨组织中 AhR 高表达, TCDD 能通过激活 AhR 活化 ERK 通路,抑制成骨细胞增殖和分化,加速骨量丢失,而在加入 ERK 抑制剂后, TCDD 对成骨细胞的抑制作用被逆转。学者还发现, TCDD 激活 MAPKs 是诱导 AhR 依赖基因转录和 CYP1A1 表达的关键^[22],活化的 AhR 可通过增强 MAPK/ERK 磷酸化显著抑制成骨细胞的增殖和分化^[14],但机制尚未明确。

目前研究证实, TCDD 对骨代谢的影响与 MAPK 信号通路密切相关,但 TCDD-AhR 介导的 ERK 信号通路在成骨细胞作用存在一定的争议,且具体的级联信号及其生物意义还待进一步探究。

2.1.3 AhR 与 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路可通过经典和非经典 Wnt 信号通路调控成骨细胞与破骨细胞分化^[23]。Wnt3a 是经典 Wnt 信号通路的重要组成部分,能诱导 ALP 表达,还可间接激活能诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的 BMPs^[24]。R-spondin 家族是 Wnt 信号通路的激活蛋白, Rspo1 可与 Wnt3a 协同激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路,诱导成骨细胞分化和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的表达,而后者可抑制破骨细胞的生成,但 Rspo1 单独对 Wnt 信号通路激活作用不明显^[25]。早期研究称过度表达的 Rspo2 可促进成骨细胞生成^[26],但在近期研究中,学者发现 Rspo2 可抑制成骨细胞生成和骨矿化,导致骨量丢失^[27]。Wnt5a 作为非经典 Wnt 通路的重要组成部分,可激活此通路,诱导 RANK 的表达,提高破骨细胞的活性^[28]。Tong 等^[29]发现 TCDD 可通过激活 AhR, 下调 CIA 小鼠骨髓间充质干细胞中的 β -catenin 表达,抑制成骨细胞生成,而 Wnt3a 激活 Wnt/ β -catenin 通路可在部分减轻 TCDD 对成骨细胞的抑制作用。但也有研究称, TCDD 能增强 β -catenin 的表达^[30]。此外,学者还证实,在小鼠腭发育过程中给予 AhR 激动剂 TCDD,能抑制 Wnt5a 的活性,干扰腭骨发育,但是 Wnt5a 是否由 TCDD-AhR

途径发挥作用还有待研究^[31]。

上述结果在一定程度上反映了 TCDD 激活 AhR 后可介导 Wnts 信号通路,调控成骨细胞和破骨细胞生成,但具体效应和作用机制还未明确。近年有报道称 c-Myc 可作为 β -catenin 靶点,以 NFATc1 依赖或非依赖方式参与 RANKL/RANK 信号通路对破骨细胞的调控^[32],但是否与 TCDD-AhR 有关还有待探究。

2.2 TCDD 的抗雌激素作用

雌激素可通过雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 介导破骨细胞凋亡和成骨细胞增殖分化,从而调控骨代谢,其水平的下降是导致绝经妇女骨质疏松症的主要原因^[33]。有研究指出,TCDD 能介导 $\text{CuL4B}^{\text{AhR}}$ 复合物的形成,泛素化修饰 ER,促进其降解^[34]。另外,胰岛素样生长因子 (IGFs) 也受到雌激素调控。IGF-II 在骨中含量丰富,能促进成骨细胞分化,而胰岛素样生长因子结合蛋白 6 (IGFBP6) 能抑制 IGF-II 表达。郭磊等^[35]发现雌激素可抑制 MC-3T3-E1 细胞中 IGFBP-6 的表达,上调 IGF-II 的表达,而 TCDD 可激活 AhR 干扰 ER 与 IGFBP-6 启动子区中雌激素受体作用元件 ERE 的结合,产生抗雌激素效应,抑制成骨细胞的增殖和分化。目前,有关 TCDD 对骨的抗雌激素作用报道尚少,且也有研究证实 TCDD 有类雌激素效应^[36],但两者对骨代谢的影响和机制,以及其相互交叉作用还未十分清楚,希望今后的研究能进一步阐明。

3 结语

流行病学研究表明,TCDD 有严重的致畸作用,长期暴露于 TCDD 的人群,其后代脊柱裂、腭裂等先天性缺陷病发病率增高^[4]。动物实验及体外试验已经证实,TCDD 可通过激活 AhR 介导不同的信号通路,对骨形态和代谢产生干扰作用,且 MAPK、Wnt 与 RANKL/RANK 通路之间也有相互作用,具体机制见图 1,但其中涉及到的信号级联及分子机制未来还需大量研究阐明。

相关临床研究还发现,长期吸烟者骨折和骨质疏松的概率大大增加^[18],即使是暴露于低浓度 TCDD,也可能增加罹患骨肿瘤的风险^[17]。由于 TCDD 可呈剂量依赖性地干扰骨代谢,因此,不同性别的个体在不同生命阶段暴露于不同剂量的 TCDD 对骨产生的影响仍待研究。明确相关疾病发生的机制,可为未来靶向 AhR 疗法和利用 AhR 拮抗剂治疗骨代谢相关疾病提供正确且有效的理论依据。

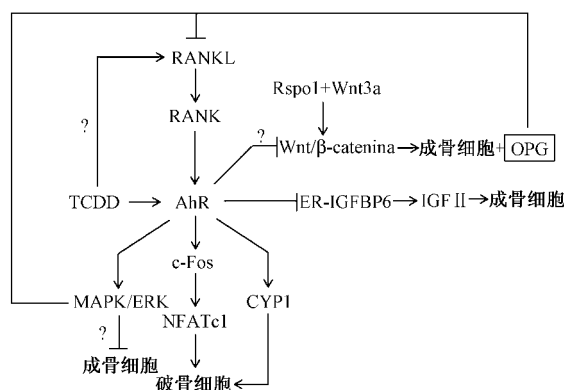


图 1 TCDD 介导骨代谢的机制

Fig. 1 Proposed mechanisms of TCDD-mediated bone metabolism

【参考文献】

- [1] Yu H, Jiang L, Wan B, et al. The role of aryl hydrocarbon receptor in bone remodeling[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2017, 134:44-49.
- [2] Agas D, Lacava G, Sabbieti MG. Bone and bone marrow disruption by endocrine-active substances[J]. J Cellul Physiol, 2018, 234(1):192-213.
- [3] Thent ZC, Froemming GRA, Muid S. Bisphenol A exposure disturbs the bone metabolism: An evolving interest towards an old culprit[J]. Life Sci, 2018, 198:1-7.
- [4] 杨永滨, 郑明辉, 刘征涛. 二恶英类毒理学研究新进展[J]. 生态毒理学报, 2006, 1(2):105-115.
- [5] Herlin M, Finnila MA, Zioupos P, et al. New insights to the role of aryl hydrocarbon receptor in bone phenotype and in dioxin-induced modulation of bone microarchitecture and material properties[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273(1):219-226.
- [6] Fader KA, Nault R, Ammendolia DA, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Alters Lipid Metabolism and Depletes Immune Cell Populations in the Jejunum of C57BL/6 Mice[J]. Toxicol Sci, 2015, 148(2):567.
- [7] Yun C, Weiner JA, Chun DS, et al. Mechanistic insight into the effects of Aryl Hydrocarbon Receptor activation on osteogenic differentiation[J]. Bone Rep, 2017, 6:51-59.
- [8] Watson AT, Planchart A, Mattingly CJ, et al. From the cover: embryonic exposure to TCDD impacts osteogenesis of the axial skeleton in Japanese medaka, *Oryzias latipes*[J]. Toxicol Sci, 2017, 155(2):485-496.
- [9] Dobrzynski M, Pezowicz C, Tomanik M, et al. Modulating effect of selected pharmaceuticals on bone in female rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)[J]. RSC Adv, 2018, 8, 27537.
- [10] Miettinen HM, Pulkkinen P, Jamsa T, et al. Effects of in utero and lactational TCDD exposure on bone development in differentially sensitive rat lines[J]. Toxicol Sci, 2005, 85(2):

- 1003-1012.
- [11] Ryan EP, Holz JD, Mulcahey M, et al. Environmental toxicants may modulate osteoblast differentiation by a mechanism involving the aryl hydrocarbon receptor[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 22(10):1571-1580.
- [12] Korkalainen M, Kallio E, Olkku A, et al. Dioxins interfere with differentiation of osteoblasts and osteoclasts[J]. *Bone*, 2009, 44(6):1134-1142.
- [13] Finnilä MA, Zioupos P, Herlin M, et al. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on bone material properties[J]. *J Biomech*, 2010, 43(6):1097-1103.
- [14] Yu H, Du Y, Zhang X, et al. The aryl hydrocarbon receptor suppresses osteoblast proliferation and differentiation through the activation of the ERK signaling pathway[J]. *Toxicol App Pharmacol*, 2014, 280(3):502-510.
- [15] Izawa T, Arakaki R, Mori H, et al. The nuclear receptor AhR controls bone homeostasis by regulating osteoclast differentiation via the RANK/c-Fos signaling axis[J]. *J Immunol Author Choice*, 2016, 197(12):4639-4650.
- [16] Christoph F, König F, Lebentrau S, et al. RANKL/RANK/OPG cytokine receptor system: mRNA expression pattern in BPH, primary and metastatic prostate cancer disease[J]. *World J Urology*, 2018, 36(2):187.
- [17] Yang SC, Wu CH, Tu YK, et al. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases the activation of aryl hydrocarbon receptor and is associated with the aggressiveness of osteosarcoma MG-63 osteoblast-like cells[J]. *Oncol Letters*, 2018, 16(3):3849-3857.
- [18] Iqbal J, Sun L, Cao J, et al. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(27):11115-11120.
- [19] Arita NA, Pelaez D, Cheung HS. Activation of the extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) is needed for the TGFβ-induced chondrogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Communicat*, 2011, 405(4):564-569.
- [20] Ge C, Yang Q, Zhao G, et al. Interactions between extracellular signal-regulated kinase 1/2 and P38 Map kinase pathways in the control of RUNX2 phosphorylation and transcriptional activity[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(3):538-551.
- [21] Hu HM, Yang L, Wang Z, et al. Overexpression of integrin A2 promotes osteogenic differentiation of hBMSCs from senile osteoporosis through the ERK pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(5):841-852.
- [22] Tan Z, Chang X, Puga A, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) by aromatic hydrocarbons: role in the regulation of aryl hydrocarbon receptor (AHR) function[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(5-6):771-780.
- [23] Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, et al. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease[J]. *Gene*, 2012, 492(1):1-18.
- [24] Cho YD, Kim WJ, Yoon WJ, et al. Wnt3a stimulates Mepe, Matrix extracellular phosphoglycoprotein, expression directly by the activation of the canonical Wnt signaling pathway and indirectly through the stimulation of autocrine Bmp-2 expression[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6):2287-2296.
- [25] 彭杨茜子,刘庆梅,马彦云,等. R 脊椎蛋白 1 协同 Wnt3A 通过 Wnt/β-联蛋白信号通路促进成骨细胞分化[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(6):345-347.
- [26] Friedman MS, Oyserman SM, Hankenson KD. Wnt11 Promotes Osteoblast Maturation and Mineralization through R-spondin 2[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(21):14117-14125.
- [27] Knight MN, Karuppaiah K, Lowe M, et al. R-spondin-2 is a Wnt agonist that regulates osteoblast activity and bone mass[J]. *Bone Research*, 2018, 6(3):89-102.
- [28] Uehara S, Udagawa N, Kobayashi Y, et al. Non-canonical Wnt signals regulate cytoskeletal remodeling in osteoclasts[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(20):3683-3692.
- [29] Tong Y, Niu M, Du Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor suppresses the osteogenesis of mesenchymal stem cells in collagen-induced arthritic mice through the inhibition of β-catenin[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(2):349-357.
- [30] Mathew IK, Sengupta SS, Ladu J. Crosstalk between AHR and Wnt signaling through R-Spondin1 impairs tissue regeneration in zebrafish[J]. *Faseb J*, 2008, 22:3087-3096.
- [31] Hu X, Gao JH, Liao JY, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin delays palatal shelf elevation and suppresses Wnt5a and lymphoid enhancing binding factor 1 signaling in developing palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2015, 52(1):54-61.
- [32] Sui X, Deng S, Liu M, et al. Constitutive activation of β-catenin in differentiated osteoclasts induces bone loss in mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(5):2091-2102.
- [33] 李微,张博,张雨薇,等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2):262-266.
- [34] 李淑晶,刘文栋,伍会健. 二恶英对雌激素受体的干扰作用[J]. *生命科学*, 2008, 20(5):764-767.
- [35] Guo L, Zhao YY, Sun ZJ, et al. Toxic effects of TCDD on osteogenesis through altering IGFBP-6 gene expression in osteoblasts[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(11):2018-2026.
- [36] Yang X, Solomon S, Fraser LR, et al. Constitutive regulation of CYP1B1 by the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in pre-malignant and malignant mammary tissue[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(2):402-417.

(收稿日期:2018-10-18;修回日期:2018-10-31)