

[文章编号] 1000-1182(2009)03-0344-04

# 牵张力作用下甲状旁腺激素相关蛋白对 人成骨样细胞增殖的影响

黄生高 钟孝欢 王会欣 王明朗  
(中南大学湘雅二医院 口腔科, 湖南 长沙 410011)

**[摘要]** 目的 研究牵张力作用下甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)对人成骨样细胞增殖的影响。方法 建立体外培养细胞牵张力施力模型。利用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测PTHrP mRNA的表达及12%牵张应变作用下PTHrP(1 nmol/L)对MG-63细胞c-fos mRNA表达的影响。检测不同浓度PTHrP(0、0.01、0.1、1 nmol/L)及12%牵张应变联合作用12 h后对细胞增殖活性的影响。结果 不同牵张力对PTHrP mRNA表达影响的差异具有统计学意义, 12%牵张应变组作用的影响最为显著。牵张力联合PTHrP刺激下培养较PTHrP或牵张力的单独效应具有更强的促MG-63增殖作用。牵张力联合PTHrP作用较牵张力的单独效应具有更强的增加MG-63细胞c-fos mRNA表达的作用。结论 牵张力可显著影响人成骨样细胞PTHrP mRNA的表达水平。PTHrP在牵张力环境下较牵张力的单独效应具有更强的促MG-63增殖作用。在牵张力环境下PTHrP可能通过c-fos信号传导途径影响成骨细胞增殖。

**[关键词]** 张应力; 甲状旁腺激素相关蛋白; 增殖

**[中图分类号]** R318.01 **[文献标识码]** A

**Effect of parathyroid hormone related protein on proliferation of human osteoblast-like cell under tension force** HUANG Sheng-gao, ZHONG Xiao-huan, WANG Hui-xin, WANG Ming-lang. (Dept. of Stomatology, Xiangya Second Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of parathyroid hormone related protein(PTHrP) on proliferation of human osteoblasts(MG-63) under the circumstance of tension force *in vitro*. **Methods** An apparatus was designed and fabricated by which force was loaded onto the cultured cells *in vitro*. Reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR) was used for measuring the expression of PTHrP mRNA and c-fos mRNA. The effect of tension force and different PTHrP dose(0, 0.01, 0.1, 1 nmol/L) on the proliferation of human osteoblasts were examined using flow cytometry. **Results** Various forces of the mechanical stretching exerted different influences on the intensities of the mRNA' expression. The strain of 12% induced the most remarkable mRNA' expression. The mitogenesis happened in the group with tension force(12%) combined with PTHrP was more active than that in the group with PTHrP or tension force only. Tension force combined with PTHrP induced significantly more c-fos mRNA than that of tension force only. **Conclusion** The mechanical stretching can inevitably influence the expression of PTHrP mRNA. The most active mitogenesis happened in the group with tension force combined with PTHrP. The effect may be related with the signaling pathways of c-fos.

**[Key words]** tension force; parathyroid hormone related protein; proliferation

矫形力可使腭中缝、上颌骨骨缝成骨细胞增殖, 新骨形成。现已证实临床使用的矫形力大小有一定范围。近年来有学者认为甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)可能和甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)一样能有效地促进骨形成。本实验在一定张应力下观察

PTHrP对人成骨样细胞(MG-63细胞)增殖的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要实验仪器和设备

SFEG AIR超净工作台(苏州苏净公司), Forma Scientific CO<sub>2</sub>培养箱(Shellab公司, 美国), OLYMPUS IX50相差倒置显微镜(Olympus公司, 日本), PCR system 2700型PCR扩增仪(GeneAmp, sigar-pore, ABI公司, 美国), DYY-、DYY- 型凝胶

[收稿日期] 2008-11-19; [修回日期] 2009-04-18

[作者简介] 黄生高(1964-), 男, 湖南人, 副教授, 博士

[通讯作者] 钟孝欢, Tel: 13973197181

电泳仪(北京六一仪器厂), GelDoc 2000凝胶成像系统(Bio-Rad公司, 美国), 流式细胞仪(北京鼎国生物公司), 膜式细胞牵张力施加装置(四川大学生物力学研究所)。

## 1.2 主要实验材料和试剂

PTHrP(Cytolab公司, 美国), MG-63细胞(美国培养物保存中心ATCC), 医用硅胶膜(成都化工部有机硅中心), 高糖DMEM培养基、胰蛋白酶(Sigma公司, 美国), 胎牛血清(Gibco公司, 美国), TRIzol、逆转录试剂盒、TaKaRa Taq™ PCR试剂套装(Invitrogen公司, 美国), 引物(上海生工生物公司)。

引物序列<sup>[1-3]</sup>如下( $\beta$ -actin为内参)。PTHrP上游引物序列: 5'-TCTCAGCCGCCGCTCAAAA-3', 下游引物序列: 5'-AGAGAAGCCTGTTACCGT-3', 435 bp。c-fos上游引物序列: 5'-TGCTGAAGGAGAAGGAAA-AA-3', 下游引物序列: 5'-TGCATAGAAGGACC-CAGATA-3', 344 bp。 $\beta$ -actin上游引物序列: 5'-GATGCAGAAGGAGATCACTG-3', 下游引物序列: 5'-GGGTGTAACGCAACTAAGTC-3', 221 bp。

## 1.3 膜式细胞牵张力施加装置

膜式细胞牵张力施加装置由3部分组成, 分别为弹性培养皿、球冠底座和砝码(图1)。将体外培养的细胞种植于硅胶膜上, 通过球冠底座不同的型号对弹性培养皿施加不同量的弹性形变, 使贴附于膜上的细胞受到相应的牵张力。细胞所受的牵张应变值=(变形后球冠表面积-变形前球冠表面积)/变形前球冠表面积 $= (2rh-R^2)/R^2$ ,  $r$ 为球半径,  $R$ 为球冠半径,  $h$ 为球冠高度。通过改变 $r$ 及 $h$ 即可以改变体外MG-63细胞所受的牵张力。

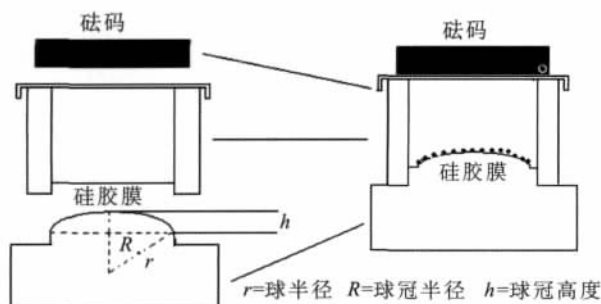


图1 膜式细胞牵张力施加装置示意图

Fig 1 Schematic illustration of the apparatus for applying tension force to cell in vitro

## 1.4 细胞力学实验前的准备

本实验所用硅胶膜厚度约0.3 mm, 直径38 mm, 将硅胶膜置入75%乙醇中浸泡24 h, 去除可能的油脂等化学成分, 三蒸水反复冲洗并浸泡12 h。组装不锈钢培养小室, 整体高温、高压(121 ℃, 0.1 MPa, 25 min)灭菌。

将MG-63细胞消化后, 按密度为每孔 $2 \times 10^5$ 个接

种于培养膜上, 加入10%胎牛血清DMEM培养液2 mL, 于CO<sub>2</sub>培养箱(5% CO<sub>2</sub>、95%空气、100%湿度、37 ℃)中培养, 培养24 h待细胞贴壁后, 换含相同浓度胎牛血清的DMEM培养液4 mL, 备用。

## 1.5 实验分组

1.5.1 不同牵张应变作用下MG-63细胞PTHrP mRNA的表达 随机将培养的MG-63细胞分别在8%、12%的牵张应变下作用0、12、24 h后, 从弹性膜上收集细胞, 检测PTHrP mRNA的表达, 样本量均为5个。

1.5.2 不同浓度PTHrP及牵张应变联合作用对细胞增殖活性的影响 在12%牵张应变开始时每组加入浓度分别为0、0.01、0.1、1 nmol/L的PTHrP, 培养12 h。在培养膜中加入适量0.25%胰酶, 室温下消化15 s, 4 ℃下PBS漂洗, 4 000 r/min离心4 min, 收集MG-63细胞, 80%乙醇1.5 mL固定, 保存于EP管, 流式细胞仪检测细胞增殖活性。细胞增殖活性以增殖指数(proliferative index, PI)表示, 先检测各细胞周期表, 然后计算PI。对照组为未加力(0%)硅胶膜上培养12 h后的细胞。样本量均为5个。

1.5.3 12%牵张应变下1 nmol/L PTHrP对MG-63细胞c-fos mRNA表达的影响 在12%牵张应变开始时每组分别加入浓度为1 nmol/L的PTHrP, 检测作用30、60、120 min后细胞c-fos mRNA的表达。对照组为未加PTHrP的12%牵张应变作用30、60、120 min。样本量均为5个。

## 1.6 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测

1.6.1 细胞总RNA的提取 按TRIzol试剂说明提取细胞总RNA。

1.6.2 RNA纯度测定 取2  $\mu$ L RNA稀释50倍, 用紫外分光光度计测定260、280 nm处光密度值。RNA纯度以 $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ 表示。

1.6.3 逆转录 按照逆转录试剂盒说明生成cDNA第一链。

1.6.4 PCR反应 反应体系为20  $\mu$ L。反应条件如下。PTHrP: 94 ℃预变性5 min, 开始循环94 ℃变性20 s, 56 ℃退火20 s, 72 ℃延伸25 s, 共35个循环, 72 ℃彻底延伸10 min。c-fos: 94 ℃预变性5 min, 开始循环94 ℃变性1 min, 56 ℃退火30 s, 72 ℃延伸1 min, 共30个循环, 72 ℃彻底延伸10 min。 $\beta$ -actin: 95 ℃预变性5 min, 开始循环95 ℃变性30 s, 53 ℃退火30 s, 72 ℃延伸30 s, 共30个循环, 72 ℃彻底延伸10 min。

1.6.5 琼脂糖电泳 各取20  $\mu$ L PCR产物进行1.5%琼脂糖凝胶电泳(电压100 V), 采用凝胶成像分析系统测量其积分光密度值(integral optical density val-

ue, IOD)。并分别计算PTHrP和c-fos mRNA与内参β-actin mRNA RT-PCR产物电泳带IOD值之比。重复5次。

1.7 统计学处理

应用SPSS 13.0统计软件包对数据进行处理，实验组与对照组间采用两两比较单因素方差分析中最小显著差异法(LSD)；实验各相邻组间采用单因素多水平两两比较方差分析(SNK)。

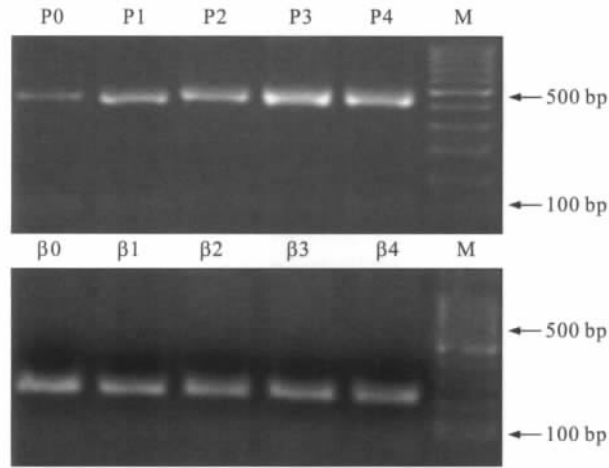
2 结果

2.1 RNA纯度的测定结果

经计算， $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$  比值均在1.7~2.0，显示RNA的纯度较高。

2.2 不同牵张应变作用下MG-63细胞PTHrP mRNA的检测

电泳后琼脂糖凝胶的各泳道出现与目的片段和内参照片大小一致的DNA条带(图2)。牵张力可增加MG-63细胞PTHrP mRNA的表达，12%的牵张应变比8%牵张应变作用更显著。作用24 h比作用12 h时PTHrP mRNA减少(表1)。



M: Marker; P: PTHrP; β: β-actin; 0: 作用0 h; 1、2: 8%牵张应变作用12、24 h; 3、4: 12%牵张应变作用12、24 h

图 2 PTHrP mRNA和β-actin mRNA的表达

Fig 2 The expression of PTHrP mRNA and β-actin mRNA

表 1 PTHrP和β-actin mRNA IOD的比值

Tab 1 The IOD ratio of PTHrP/β-actin

| 牵张应变 | IOD比值         |                 |                 |
|------|---------------|-----------------|-----------------|
|      | 0 h           | 12 h            | 24 h            |
| 8%   | 0.339 3±0.041 | 0.836 5±0.024*  | 0.709 1±0.053*  |
| 12%  | 0.339 3±0.041 | 1.019 0±0.048*# | 0.881 2±0.061*# |

注：\*为同一牵张应变不同时间组间比较 $P<0.05$ ；#为相同时间不同牵张应变组比较 $P<0.05$

2.3 不同浓度PTHrP及牵张应变联合作用对细胞增殖活性的影响

人MG-63细胞在PTHrP及牵张应变联合作用后

PI变化见表2。从表2可见，PTHrP联合牵张力组较PTHrP的单独效应具有更强的促进人MG-63细胞增殖作用，而且以PTHrP浓度依赖型的方式整体促进人MG-63细胞增殖效应。但0.01 nmol/L组与对照组差异无统计学意义。

表 2 PTHrP和牵张应变联合作用对细胞增殖活性的影响

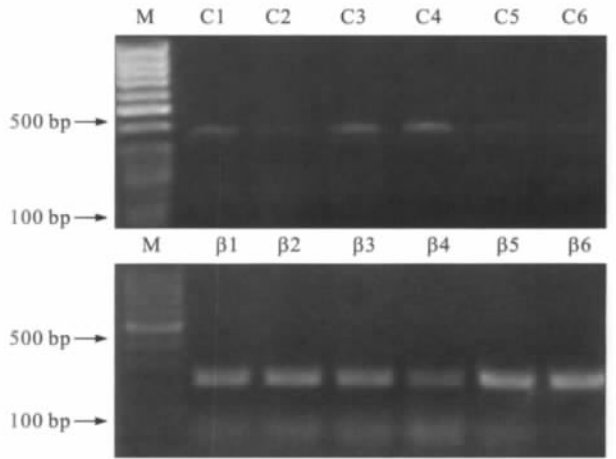
Tab 2 The PI index of human osteoblasts cultured with the different PTHrP dose and static tension force

| 牵张应变 | PI          |             |              |              |
|------|-------------|-------------|--------------|--------------|
|      | 0 nmol/L    | 0.01 nmol/L | 0.1 nmol/L   | 1 nmol/L     |
| 0%   | 19.38±0.41  | 19.26±1.16  | 28.22±1.28*  | 35.38±0.94*  |
| 12%  | 31.35±1.24# | 31.86±1.30# | 39.04±1.37*# | 42.54±1.05*# |

注：\*为不同PTHrP浓度组与不加PTHrP比较 $P<0.05$ ；#为12%牵张应变组与不加牵张应变组比较 $P<0.05$

2.4 12%牵张应变下1 nmol/L PTHrP对MG-63细胞c-fos mRNA表达的影响

电泳后琼脂糖凝胶的各泳道出现与目的片段和内参照片大小一致的DNA条带(图3)。滴加PTHrP组各时间段c-fos mRNA的表达均比不滴加PTHrP组强，c-fos mRNA的表达在干预作用1 h后达到高峰(表3)。



M: Marker; C: c-fos; β: β-actin; 1、4、5: 12%牵张应变联合PTHrP作用30、60、120 min; 2、3、6: 12%牵张应变作用30、60、120 min

图 3 c-fos mRNA和β-actin mRNA的表达

Fig 3 The expression of c-fos mRNA and β-actin mRNA

表 3 c-fos和β-actin mRNA IOD的比值

Tab 3 The IOD ratio of c-fos/β-actin

| PTHrP浓度  | IOD比值          |                |                |
|----------|----------------|----------------|----------------|
|          | 30 min         | 60 min         | 120 min        |
| 0 nmol/L | 0.472 3±0.044  | 0.711 3±0.065  | 0.314 7±0.045  |
| 1 nmol/L | 0.592 8±0.038* | 1.131 0±0.026* | 0.367 6±0.032* |

注：\*为滴加PTHrP组与不滴加PTHrP组比较 $P<0.05$



### 3 讨论

在本实验使用的这套加力装置结构简单,体积小,整套装置可放于CO<sub>2</sub>孵育箱中,保证了细胞稳定的生存环境。而且该装置力值计算简单、精确;弹性培养皿弹性面的材料采用了医用硅胶膜,生物相容性很好,对细胞无毒性,力学性能优异,保证了细胞在水平面上可以向多个方向伸张变形而无约束。弹性膜厚度为0.3 mm,均匀一致,使力在传递过程中更加稳定和均匀<sup>[4]</sup>。改变细胞所受牵张应变值即可以改变细胞所受的牵张力。

肌动蛋白(actin)是细胞的一种重要骨架蛋白。actin大致可分为6种,其中2种广泛分布于各种组织中,包括 $\beta$ -actin和 $\gamma$ -actin。 $\beta$ -actin作为内参是得到了公认的,这是针对大多数组织和细胞来说的,它广泛分布于细胞浆内,表达量非常丰富。

PTHrP最初是在研究引起高钙血症的恶性肿瘤中发现的一种多肽类物质。与PTH在基因编码、分子结构、受体构成和信号传导方面有许多相同或相似之处。主要以旁分泌或自分泌形式发挥重要生理学作用。很多研究证实PTHrP在骨骼代谢中起重要作用<sup>[5-6]</sup>。适宜的牵张力可以促进成骨细胞增殖<sup>[7]</sup>。本实验选取8%和12%牵张应变作为研究的应变值,符合牵张力刺激成骨细胞增殖的力值范围<sup>[7]</sup>。实验结果显示牵张力可使MG-63细胞PTHrP mRNA表达增加,推测PTHrP mRNA表达增加可能为成骨细胞增殖提供了环境,影响细胞增殖。12%的牵张应变比8%牵张应变增加成骨样细胞PTHrP mRNA表达的作用更显著。提示不同的牵张力对细胞的增殖有不同的调节效应。12%的牵张应变可能比8%牵张应变更能促进细胞增殖。在牵张力刺激细胞的增殖过程中PTHrP可能发挥内源性调节作用。

比较单独PTHrP刺激培养组与PTHrP联合牵张力组发现PTHrP联合牵张力组较PTHrP的单独效应具有更强的促进人成骨样细胞增殖作用,而且以PTHrP浓度依赖型的方式整体促进了人成骨样细胞增殖效应。可能是牵张力增加了PTHrP合成、分泌以及促进其增殖效应。而0.01 nmol/L组与对照组无显著差别,可能是PTHrP浓度太小,与生理状态下成骨细胞自身表达的PTHrP并不影响自身增殖类似。故力学效应有利于PTHrP发挥促进成骨细胞增殖效应。而PTHrP联合牵张力组较牵张力的单独效应具有更强的促进人成骨样细胞增殖作用(0.01 nmol/L组除外),也呈浓度相关。这可能是PTHrP浓度增加,为成骨细胞增殖和骨基质形成提供了环境,影响细胞增殖有利于骨组织形成。

c-fos基因是一种即刻早期基因,在外界信号刺激引起的信息传递级联反应中起重要偶联作用,充当核内第三信使和基因转录调控的分子开关。在成骨细胞增殖方面起重要作用,c-fos表达增加可以上调细胞增殖<sup>[8-9]</sup>。受到机械负荷,成骨细胞快速表达c-fos<sup>[10]</sup>。本实验显示在牵张力环境下滴加PTHrP组各时间段c-fos mRNA的表达均比不滴加PTHrP组强。这可能是因为PTHrP与牵张力联合作用改变了人成骨样细胞周围环境,使之更适合诱导细胞c-fos mRNA表达。暗示在牵张力环境下PTHrP通过c-fos信号传导途径促进成骨样细胞增殖。

通过实验推测,PTHrP在牵张力刺激成骨细胞的增殖过程中可能发挥内源性调节作用。在牵张力一定的基础上PTHrP浓度增加更能促进成骨细胞增殖,该作用与c-fos信号传导途径相关。Plotkin等<sup>[11]</sup>在人体上进行实验,给受试者皮下注射PTHrP,发现PTHrP可促进骨形成。最近的研究发现,健康青年皮下一次性注射PTHrP剂量可达2.0 mg,而未出现明显不良影响<sup>[12]</sup>。这为临床上局部运用PTHrP提供了理论基础。

### 【参考文献】

- [1] Richard V, Luchin A, Brena RM, et al. Quantitative evaluation of alternative promoter usage and 3' splice variants for parathyroid hormone-related protein by real-time reverse transcription-PCR [J]. Clin Chem, 2003, 49(8):1398-1402.
- [2] Jiang PZ, Gan M, Huang H, et al. Proteomics-based identification of proteins with altered expression induced by 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate in nasopharyngeal carcinoma CNE2 cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2005, 37(2):97-106.
- [3] Li YQ, Tao KS, Ren N, et al. Effect of c-fos antisense probe on prostaglandin E2-induced upregulation of vascular endothelial growth factor mRNA in human liver cancer cells[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(28):4427-4430.
- [4] 郭欣,樊瑜波,宋锦璘,等.张应力作用下体外细胞培养膜上应力分布的三维有限元分析[J].生物医学工程学杂志,2002,19(1):60-63.  
GUO Xin, FAN Yu-bo, SONG Jin-lin, et al. Three-dimensional finite element analysis on cell culture membrane under mechanical load[J]. J Biomed Eng, 2002, 19(1):60-63.
- [5] Suda N, Baba O, Udagawa N, et al. Parathyroid hormone-related protein is required for normal intramembranous bone development [J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(12):2182-2191.
- [6] Inoue D, Matsumoto T. Parathyroid hormone-related peptide and bone: Pathological and physiological aspects[J]. Biomed Pharmacother, 2000, 54(Suppl 1):32s-41s.
- [7] 胡静,邹淑娟.机械牵张对成骨样细胞增殖能力的影响[J].实用口腔医学杂志,2002,18(5):447-448.

学行为及其分子调控机制,为探索其生物学功能及在牙、颌、面部组织发育中的作用提供分子生物学依据。

### [参考文献]

- [1] Beahrs JO, Lillington GA, Rosan RC, et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia: Predisposition to bronchial disease[J]. *Ann Intern Med*, 1971, 74(1): 92-96.
- [2] Clarke A, Phillips DI, Brown R, et al. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia [J]. *Arch Dis Child*, 1987, 62(10): 989-996.
- [3] He X, Shu W, Kang Y, et al. Esthetic and functional rehabilitation of a patient with nonsyndromic oligodontia: A case report from China[J]. *J Esthet Restor Dent*, 2007, 19(3): 137-143.
- [4] Priolo M, Silengo M, Lerone M, et al. Ectodermal dysplasias: Not only skin deep[J]. *Clin Genet*, 2000, 58(6): 415-430.
- [5] Bsoul SA, Terezhalmay GT, Moore WS. Ectodermal dysplasia[J]. *Quintessence Int*, 2003, 34(6): 482-483.
- [6] 杨静远, 万乾炳, 张林. 少汗性外胚叶发育不全1例[J]. *华西口腔医学杂志*, 2006, 24(2): 187.  
YANG Jing-yuan, WAN Qian-bing, ZHANG Lin. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: A case report[J]. *West China J Stomatol*, 2006, 24(2): 187.
- [7] Tariq M, Wasif N, Ahmad W. A novel deletion mutation in the EDAR gene in a Pakistani family with autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(1): 207-209.
- [8] Thomas C, Suranyi E, Pride H, et al. A child with hypohidrotic ectodermal dysplasia with features of a collodion membrane[J]. *Pediatr Dermatol*, 2006, 23(3): 251-254.
- [9] 王丽萍, 白素娟, 张玉富, 等. 外胚层发育不全综合征二次并发

急性膜性喉气管支气管炎一例[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 35(5): 397.

WANG Li-ping, BAI Su-juan, ZHANG Yu-fu, et al. Ectodermal dysplasia with acute membranous laryngotracheobronchitis: A case report[J]. *Chin J Otorhinolaryngol*, 2000, 35(5): 397.

- [10] Kosaki K, Shimasaki N, Fukushima H, et al. Female patient showing hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (HED-ID)[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(3): 664-666.
- [11] Köse O, Taştan HB, Deveci S, et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia with eruptive vellus hair cysts[J]. *Int J Dermatol*, 2001, 40(6): 401-402.
- [12] Mehta U, Brunworth J, Fete TJ, et al. Head and neck manifestations and quality of life of patients with ectodermal dysplasia [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136(5): 843-847.
- [13] Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal dysplasias[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004, 131C(1): 45-51.
- [14] Buoni S, Zannolli R, Macucci F, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia and intrathoracic neuroblastoma [J]. *Pediatr Dermatol*, 2007, 24(3): 267-271.
- [15] Yan M, Wang LC, Hymowitz SG, et al. Two-amino acid molecular switch in an epithelial morphogen that regulates binding to two distinct receptors[J]. *Science*, 2000, 290(5491): 523-527.
- [16] Chen LF, Greene WC. Shaping the nuclear action of NF- $\kappa$ B[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(5): 392-401.
- [17] Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- $\kappa$ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 466-472.
- [18] Knecht AK, Hosemann KE, Kingsley DM. Constraints on utilization of the EDA-signaling pathway in threespine stickleback evolution[J]. *Evol Dev*, 2007, 9(2): 141-154.

(本文编辑 李彩)

(上接第347页)

- HU Jing, ZOU Shu-juan. Effects of mechanical strain on proliferation of human osteoblast-like cells[J]. *J Pract Stomatol*, 2002, 18(5): 447-448.
- [8] 陈璐璐, 童安莉, 余达林, 等. 氟化钠对乳鼠成骨细胞c-fos、c-jun基因表达及细胞增殖的影响[J]. *中华预防医学杂志*, 2000, 34(6): 327-329.  
CHEN Lu-lu, TONG An-li, YU Da-lin, et al. Effects of fluoride on the expression of c-fos and c-jun genes and cell proliferation of rat osteoblasts[J]. *Chin J Prev Med*, 2000, 34(6): 327-329.
- [9] 梁敏, 廖二元. 孕激素对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2004, 39(4): 250-253.  
LIANG Min, LIAO Er-yuan. Effects of progesterin on proliferation and differentiation of osteoblasts[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2004,

39(4): 250-253.

- [10] Roelofsens J, Klein-Nulend J, Burger EH. Mechanical stimulation by intermittent hydrostatic compression promotes bone-specific gene expression *in vitro*[J]. *J Biomech*, 1995, 28(12): 1493-1503.
- [11] Plotkin H, Gundberg C, Mitnick M, et al. Dissociation of bone formation from resorption during 2-week treatment with human parathyroid hormone-related peptide-(1-36) in humans: Potential as an anabolic therapy for osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(8): 2786-2791.
- [12] Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, et al. Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP(1-36) in healthy human volunteers: A dose escalation study[J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(2): 225-230.

(本文编辑 王晴)