

· 论著 ·

rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对成骨细胞增殖、Collagen I 及 Osterix mRNA 表达的影响

闫宇梅 董进

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)04-0291-05

摘要: 目的 观察间歇给予重组人甲状旁腺激素₍₁₋₃₄₎ [rhPTH₍₁₋₃₄₎] 对体外成骨细胞增殖、I 型胶原蛋白 (Collagen I) 及 Osterix mRNA 表达的影响, 初步探讨 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对体外成骨细胞的作用机制。方法 体外培养新生大鼠成骨细胞, 间歇循环给予 0、 10^{-11} 、 10^{-10} 、 10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} M rhPTH₍₁₋₃₄₎ 干预, (24 h 为一循环, 前 12 h 给药), 共 2 次, 用 MTT 法检测细胞的增殖; RT-PCR 法半定量测定成骨细胞 Collagen I、Osterix mRNA 的表达。结果 显示 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 可明显促进成骨细胞的增殖 ($P < 0.05$), 促进成骨细胞 Collagen I 和 Osterix mRNA 表达 ($P < 0.05$), 10^{-9} M 增殖、表达最明显, 呈剂量依赖关系。结论 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 可促进成骨细胞的增殖、分化, 可能是通过 Collagen I 和 Osterix mRNA 表达来调节。关键词: 重组人甲状旁腺激素₍₁₋₃₄₎; 成骨细胞; I 型胶原蛋白; Osterix

Effects of recombinant human parathyroid hormone₁₋₃₄ (rhPTH₁₋₃₄) on osteoblast proliferation and collagen I and Osterix mRNA expression YAN Yumei, DONG Jin. Department of Endocrinology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: DONG Jin, Email: SDYYDJ@medmail.com.cn

Abstract; Objective To observe the effect of rhPTH₁₋₃₄ on osteoblast proliferation and the mRNA expression of collagen I and Osterix in vitro, and to explore the mechanism of the effect of rhPTH₁₋₃₄ on osteoblast in vitro. **Methods** Cultured osteoblasts of the new-born rat were intervened with 0, 10^{-11} , 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , and 10^{-7} M rhPTH₁₋₃₄, 2 times at the first 12 h in a 24-hour cycle. Cell proliferation was assessed with MTT colorimetric assay. The expression of collagen I and Osterix mRNA were examined with semi-quantitative RT-PCR. **Results** rhPTH₁₋₃₄ significantly induced osteoblast proliferation ($P < 0.05$), and stimulated the expression of collagen I and Osterix ($P < 0.05$). It was most remarkable at 10^{-9} M concentration with a dose-dependent manner. **Conclusion** rhPTH₁₋₃₄ promotes the proliferation, differentiation of the osteoblast, probably by increasing the expression of collagen I and Osterix mRNA.

Key words: rhPTH₁₋₃₄; Osteoblast; Collagen I; Osterix

甲状旁腺激素 (Parathyroid hormone, PTH) 是维持机体钙磷代谢平衡的一种重要的调钙激素, 骨骼是其主要的靶器官之一。小剂量 PTH 具有明显的成骨作用, 而其 N 端 1-34 活性片段保留了全部的成骨活性^[1]。本研究通过观察 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对体外培养的大鼠成骨细胞增殖、Collagen I 及 Osterix mRNA 表达的影响, 探讨 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对成骨细胞作用的可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料

rhPTH₍₁₋₃₄₎ (上海深久医药生物技术有限公司赠予), DMEM 培养基 (GIBCO 公司, 美国), 胎牛血清 (杭州四季青生物制剂公司), MTT (Sigma 公司, 美国), 寡核苷酸引物, TrizolRNA 提取试剂盒, dNTP, M-MLV 逆转录酶, PCRmarker (Fermentas), DNA 聚合酶, 引物, Beta 引物 (上海生工), 分光光度计 (U-2001, HITACHI, 日本), PCR 热循环仪 (Gene Amp9600, PE 公司, 美国), 垂直电泳槽 (Bio-Rad 公司, 美国), 电泳仪 (Bio-Rad Power/PAC200, 美国)。

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学 2008 级内分泌科硕士研究生 (闫宇梅); 山西医科大学第一医院内分泌科 (董进)

通讯作者: 董进, Email: SDYYDJ@medmail.com.cn

1.2 实验方法

1.2.1 成骨细胞的培养:取新生 24 h 内的 Wistar 大鼠,采用酶消化法分离培养颅盖骨成骨细胞。将培养细胞置于 37℃、5% CO₂ 培养箱,24 h 后换液 1 次清除未贴壁的细胞,以后每 2~3 天换液 1 次,待细胞长至半汇合时,用 2.5 g/L 胰蛋白酶,按 1~2 比例消化、传代。

1.2.2 成骨细胞的鉴定

(1)活体观察 倒置相差显微镜下观察原代及传代成骨细胞的形态并照相。

(2)碱性磷酸酶(ALP)染色 取第三代成骨细胞接种于铺有盖玻片的 6 孔板,待细胞长满玻片后,PBS 液冲洗,95%乙醇固定 10min,进行 ALP 染色观察。步骤如下:将固定好的盖玻片用蒸馏水冲洗数次后,入孵育液(3% β-甘油磷酸钠 5ml,2% 巴比妥钠 5ml,蒸馏水 10ml,2% CaCl₂ 10ml,2% MgSO₄ 1ml)中,37℃ 孵育 4~6 h,自来水冲洗数次,2% 硝酸钴中浸 3~5min,蒸馏水洗数次,1% 的硫化铵中 2min,自来水冲洗,自然干燥,封固,进行 ALP 染色观察。

(3)茜素红法检测钙化结节 取第三代成骨细胞进行爬片,待细胞长满玻片后,换含 50 μg/mL 维生素 C、10mmol/L β-甘油磷酸钠与 15% 胎牛血清的培养液培养,2~3 天换液 1 次,15~20 天后,取出玻片,PBS 液冲洗,95%乙醇固定 10min,0.1% 茜素红染色。

1.2.3 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对成骨细胞增殖影响的测定 (MTT 法):取第四代细胞以 1 × 10⁴/mL 的密度接种于 96 孔培养板,每孔 200 μL。24h 后分组加含药培养液干预,设 0、10⁻¹¹、10⁻¹⁰、10⁻⁹、10⁻⁸、10⁻⁷ M rhPTH₍₁₋₃₄₎ 6 组,0 为对照。每组重复 6 孔。间歇循环给药 2 次(24h 为一循环,前 12h 给药),于培养终止前 4h 加入 MTT 20 μL,继续孵育 4 h。吸弃上清液,每孔加入 DMSO 150 μL 振荡 10min,在酶标仪 (Novapath TM, Bio-RAD) 490nm 波长处检测各孔吸光度值(OD 值)。

1.2.4 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对成骨细胞 Collagen I 及 Osterix mRNA 表达的影响:不同浓度 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 间歇循环作用于成骨细胞 48h 后,应用 Trizol 提取细胞总 RNA 后,用半定量 RT-PCR 方法检测 Collagen I 及 Osterix mRNA 的表达。

(1)cDNA 第一链合成:采用 (TAKARA RNA-PCR Kit (AMV) Ver3.0) 试剂盒,10 μL 反应体系,样本 RNA 5 μL,随即引物 91 μL,DEPC-水 6 μL 离心混匀,70℃,5 分后置于冰上,加入 5 × buffer 4 μL, RNA inhibitor 1 μL, dNTP 2 μL 离心混匀,25℃,5min,再加反转录酶 1 μL,按下面条件进行:25℃,10min,42℃,60min,72℃,10min。

(2)PCR 步骤:PCR 扩增 Collagen I 及 Osterix,同时扩增 Gapdh 作为内参。引物序列如下:Collagen I 上游引物:5'-aggagagagtccaactcca-3',下游引物:5'-ccacccaggataaaaact-3',PCR 产物为 208bp。Osterix 上游引物:5'-tctcc-atctgctgactcct-3',下游引物:5'-ggggctgaaaggctcagtga-3',PCR 产物为 205bp。反应体系共 25 μL, cDNA 5 μL, dNTP 0.5 μL。扩增条件:94℃ 变性 20s,56℃ 退火 20s,72℃ 延伸 20s,32 次循环。

(3)PCR 产物鉴定与分析:取 PCR 扩增产物 10 μL 和 6 × 加样缓冲液 2 μL 点样于 15g/L 琼脂糖凝胶,80V 电压下电泳,于紫外线箱中观察并照像记录。产物鉴定以 PCRmarker 为标准,通过凝胶成像分析仪对目的基因和参照基因条带进行像素值测定,并计算二者比值。

1.2.5 统计学处理:实验所得数据以均数 ± 标准差表示,采用 SPSS 13.0 统计学软件对实验数据进行分析,各组总体上有无差别采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 成骨细胞的形态观察及鉴定

2.1 成骨细胞的形态观察及鉴定

镜下观察成骨细胞多为梭形、三角形或不规则的多边形,胞核呈圆形或椭圆形,居中或偏于一侧,周围细胞以突起相连(图 1);碱性磷酸酶染色呈阳性反应,胞浆呈灰黑色颗粒(图 2);茜素红染色呈深红色结节(图 3)。以上结果符合成骨细胞的特征。

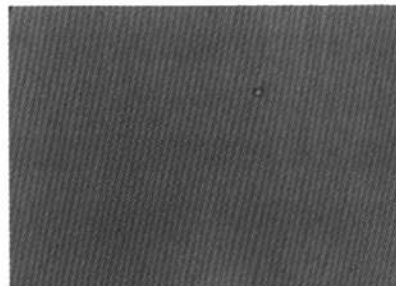
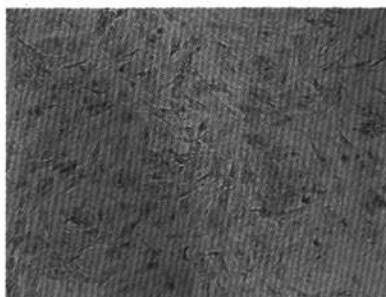
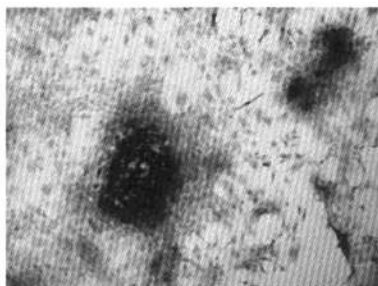


图 1 成骨细胞形态学观察(×100)

2.2 对成骨细胞增殖能力的影响

结果表明,不同浓度的 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 作用于成骨

图 2 成骨细胞碱性磷酸酶染色 ($\times 100$)图 3 成骨细胞茜素红染色 ($\times 100$)

细胞后, 各组 OD 值均增高, 在 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ M 呈剂量依赖关系, 以 10^{-9} M 增殖最高。0 与各剂量组、各剂量组之间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对成骨细胞增殖的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

浓度 M	MTT (OD)
0	0.427 ± 0.020
10^{-11}	0.465 ± 0.015
10^{-10}	0.519 ± 0.016
10^{-9}	0.625 ± 0.018
10^{-8}	0.530 ± 0.034
10^{-7}	0.476 ± 0.020

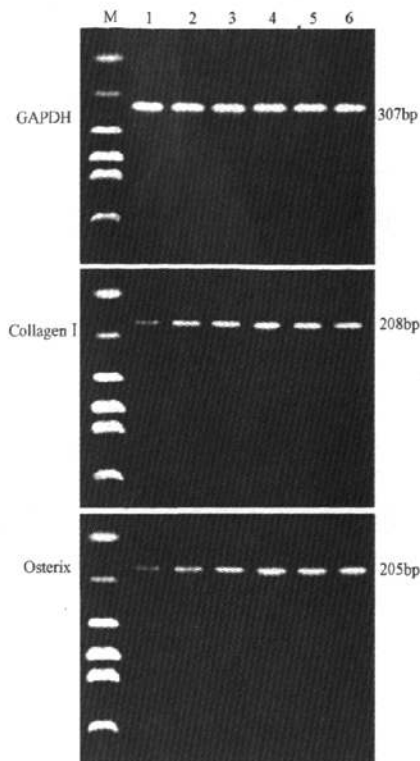
注: 对照组与实验组比较, $P < 0.05$; 实验组间比较, $P < 0.05$

2.3 对成骨细胞 Collagen I 及 Osterix mRNA 表达的影响

结果表明, 不同浓度的 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 作用于成骨细胞后, Collagen I 及 Osterix mRNA 表达增加, 光密度比值增加, 在 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ M 呈剂量依赖关系, 以 10^{-9} M 表达最高。0 与各剂量组、各剂量组之间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 2)。

3 讨论

骨质疏松症 (osteoporosis OP) 是以骨强度下降, 骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病。骨强度实

图 4 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 对成骨细胞

Collagen I 及 Osterix mRNA 表达的影响

GAPDH 为内参; M 为 marker, 1 ~ 6 分别为 0、 10^{-11} 、 10^{-10} 、 10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} M 组

际反映骨密度与骨质量的整合。成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收的不平衡是引起骨量丢失和骨结构改变的原因。rhPTH₍₁₋₃₄₎ 具有 PTH 相同的生理作用, 即通过与细胞表面受体特异性高亲和力结合来介导、增加成骨细胞的活性及数量, 从而促进骨形成, 是目前新型防治骨质疏松症药物^[2]。

表 2 Collagen I 及 Osterix mRNA 表达的灰度值 ($\bar{x} \pm s$)

浓度 (M)	Collagen I 灰度值	Osterix 灰度值
0	0.242 ± 0.014	0.145 ± 0.017
10^{-11}	0.704 ± 0.021	0.447 ± 0.016
10^{-10}	0.851 ± 0.010	0.575 ± 0.013
10^{-9}	1.008 ± 0.008	0.795 ± 0.022
10^{-8}	0.977 ± 0.012	0.745 ± 0.006
10^{-7}	0.942 ± 0.011	0.723 ± 0.013

研究^[3]表明: PTH 作用于成骨细胞上主要通过: ①腺苷酸环化酶-CAMP-蛋白激酶 A (PKA) ②三磷酸肌醇 (IP3)-胞浆 Ca-蛋白激酶 C (PKC) 途径发挥作用引发细胞内的生物活性。很多生长因子、转录因子都参与调节 PTH 的作用: Bmps、Osterix、cbfa1

等,但确切的 PTH 促骨合成作用的分子机理依然未完全阐明。

本研究采用不同浓度的 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 作用于成骨细胞后,成骨细胞增殖明显增加,在 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ M 呈剂量依赖关系,以 10^{-9} M 促增殖作用最明显。其结果与 Maria GS^[4] 结果相一致。成骨细胞的增殖,增强了成骨细胞的生长、聚集、合成和分泌的功能,促进了成骨细胞的成骨作用。但其对成骨细胞确切的作用机制尚不完全清楚,可能是 PTH 通过促进成骨祖细胞增殖分化、直接抑制成骨细胞凋亡延长成骨作用,促进衬里细胞向成骨细胞转化及刺激成骨细胞产生 IGF-1 和 TGF 等细胞因子发挥其成骨合成效应^[5,6]。

I 型胶原蛋白是成骨细胞合成的特异性蛋白,是骨基质的主要成分,其在细胞内的表达强度反映了成骨细胞的功能状态。因此,对于衡量成骨细胞的成骨能力,I 型胶原的合成是一个非常重要的指标。本研究表明不同浓度的 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 作用于成骨细胞后可以促进 Collagen I 的表达,在 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ M 呈剂量依赖关系,以 10^{-9} M 表达最明显。由此推测,rhPTH₍₁₋₃₄₎ 可能是通过增加 Collagen I 的表达,促进成骨细胞的成骨能力,增加骨强度。

Osterix (OSX) 是 2002 年由 Nakashima 等^[7] 发现的一种含有锌指结构的成骨细胞特异性转录因子,属于 SP/XKLF 家族。有研究表明,OSX 只在发育的骨组织中特异性表达,是成骨细胞分化和骨形成过程中所必需的转录因子^[8]。核心结合因子 $\alpha 1$ (core binding factor $\alpha 1$, Cbfa1) 是成骨特异性转录激活因子,在成骨细胞发育、分化和骨钙化形成过程中起着极其重要的作用,研究表明^[9],OSX 是位于 Cbfa1 的下游因子,与 Cbfa1 共同调节成骨细胞的增殖、分化和成熟。本研究表明 rhPTH(1-34) 作用于成骨细胞后可以促进 Osterix mRNA 表达,在 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ M 呈剂量依赖关系,以 10^{-9} M 表达最明显。刘敏^[10] 研究表明,在 MC3T3-E1 分化过程中,OSX 和 cbfa1 的表达量随成骨细胞的成熟逐渐增高。Wang BL^[11] 研究表明:在成骨细胞株 UMR106 中,低浓度的 PTH 可以促进 OSX 和 cbfa1 的表达,高浓度则抑制,成时间剂量依赖关系。OSX 可通过 cAMP/PKA 通道进行激活,也可通过 PKC 通道。Shibing Yu^[12] 研究发现 PTH 通过作用于缺失 ATF4 (activating transcription factor 4) 基因的小鼠上,表明 PTH 通过 ATF4 对 Osterix 进行调节且呈现剂量依赖关系,对成骨细胞的增殖也是如此。由此推断,

万方数据

rhPTH(1-34) 可以促进 OSX 的表达,其表达过程可能受到 Cbfa1、ATF4 等因子的调节。Celil AB^[13] 等研究表明在成骨细胞中,骨形成蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2 BMP-2)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1 IGF-1) 可以通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) / 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 信号通路、有丝分裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase MAPK) 通道、蛋白激酶 D (protein kinase D PKD) 可以调节 OSX 的表达,由此是否可以推测 PTH 促进 OSX 的表达可能是通过这些通道呢? Vander Horst G^[14] 研究表明,在体外实验中,PTH 和 PTHrP 通过抑制转录因子 Osterix、Cbfa1 等相关因子来调节成骨细胞的分化和成熟。Hong SH^[15] 等研究也表明, rhPTH₍₁₋₃₄₎ 作用于 UMR-106-01 细胞后,可以抑制转录因子 Osterix 的表达。实验结论的不同可能是由于细胞类型的不同,PTH 的种类、浓度及干预方式 (间歇或持续,时间的长短) 等因素造成表达的不同。

研究表明^[7],在 OSX 基因剔除小鼠胚胎中,成骨细胞分化的标志物 (I 型胶原、骨钙素、骨桥素、骨涎蛋白等) 的表达水平严重降低或者阙如。由此推测,PTH 对成骨细胞的调节可能是通过 OSX 来促进 Collagen I 的表达,进一步促进成骨细胞的增殖、分化、成熟。

综上所述, rhPTH₍₁₋₃₄₎ 可以通过多种信号转导通路和细胞因子参与对成骨细胞的调节,骨组织是代谢活跃的组织,骨骼发育成熟以后仍不断进行骨重建过程,在骨重建中成骨细胞具有重要作用,成骨细胞在体内的生长分为增殖、分化、成熟或矿化过程,本实验表明 rhPTH₍₁₋₃₄₎ 可以在其增殖、分化的不同阶段均有促进作用。同时也出现更多的亟待解决问题: PTH 对骨调节的具体信号通路尚不明确? PTH 还能通过哪些因子参与对成骨细胞 Collagen I 和 Osterix 进行调节尚不清楚? PTH 作用于骨细胞的时间和剂量关系还有争议,其在成骨细胞与破骨细胞之间的调节,作用平衡机制等方面还有待于我们去研究和探索。

【参考文献】

- [1] Morley P, Whitfield F, Willick E. Anabolic effects of parathyroid hormone on bone. J Trends Endocrinol Metab, 1997, 8 (6): 225-231.
- [2] Brixen KT, Christensen PM, Ejersted C, et al. Teriparatide (biosynthetic human parathyroid hormone 1-34): a new

- paradigm in the treatment of osteoporosis. *J Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2004, 94(6):260-270.
- [3] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J N Engl J Med*, 2001, 344:1434-1441.
- [4] Maria GS, Dimitrios A, Xiao L, et al. Endogenous FGF-2 is critically important in PTH anabolic effects bone. *J Cell Physiol*, 2009, 219(1):143-151.
- [5] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*, 1999, 104:439-446.
- [6] Billiard J, Grewal SS, Lukaesko L, et al. Hormonal control of insulin Like growth factor I gene transcription in human osteoblast; dual action Of cAMP-dependent protein kinase on CCAAT/enhancer binding protein delta. *J Biol Chem*, 2001, 296:31238-31246.
- [7] Nakashima K, Xin Z, Kunkel G, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *J Cell*, 2002, 108(1):17-29.
- [8] Ohyama Y, Nifuji A, Maeda Y, et al. Spatiotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis. *J Endocrinology*, 2004, 145(10):4685-4692.
- [9] Ducy P, Zhang R, Geoffroy A, et al. *Osf2/Cbfa1*: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. *J Cell*, 1997, 89(5):747-754.
- [10] Liu M, Mo ZH, Hu PA, et al. The Expression of Osterix and Cbfa1 in osteoblasts Differentiation. *J Chinese General Practice*, 2008, 11(12B):2226-2229.
- [11] Wang BL, Dai CL, Quan JX, et al. Parathyroid hormone regulates Osterix and Runx2 mRNA expression predominantly through protein Kinase A signaling in osteoblast-like cells. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(2):101-108.
- [12] Shibing Yu, Renny T, Franceschi, et al. Critical Role of Activating Transcription Factor 4 in the Anabolic Actions of Parathyroid Hormone in Bone, 2009, *PLoS ONE* 4(10): e7583.
- [13] Celil AB, Hollinger JO. *Osx* transcriptional regulation is mediated by additional pathways to BMP2/Smad signaling. *J Cell Biochem*, 2005, 95(3):518-528.
- [14] Vander Horst G, Karperien M. Multiple mechanisms are involved in inhibition of osteoblast differentiation by PTHrP and PTH in KS483 Cells. *J Bone Mine Res*, 2005, 20(12):2233-2244.
- [15] Hong SH, Lu X. Regulation of osterix (*Osx*, *Sp7*) and the *Osx* promoter by parathyroid hormone in osteoblasts. *J Mol Endocrinol*, 2009, 43(5):197-207.

(收稿日期: 2010-11-15)

(上接第 311 页)

【参 考 文 献】

- [1] 刘忠厚. 骨矿与临床. 中国科学技术出版社, 2006:634.
- [2] 林海燕, 王红梅, 祝诚. 泛素-蛋白水解酶复合体通路对 Smad 通路的调节. 国外医学分子生物学分册, 2003, 25(4):203-204.
- [3] 任艳玲, 郑洪新, 杜松. 密骨颗粒对去卵巢大鼠 TGF- β 1 表达的影响. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(2):221-225.
- [4] Miyazono K, Kusanagi K, Inoue H. Divergence and convergence of TGF-beta/BMP Singaling. *J Cell Physiol*, 2001:187:265-276.
- [5] Zhu H, Kavsak P, Abdouah S, et al. A SMAD ubiquitin ligase targets the BMP pathway and affects embryonic pattern formation. *Nature*, 1999, 400(6745):687.
- [6] Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Division of Metabolism and Endocrine Drug Products; Food and Drug Administration, USA, 1994.
- [7] 高学敏. 中药学. 北京: 中国中医药出版社, 2002:9.

(收稿日期: 2010-11-15)

达的影响

作者: 闫宇梅, 董进, YAN Yumei, DONG Jin
作者单位: 闫宇梅, YAN Yumei (山西医科大学2008级内分泌科, 太原, 030001), 董进, DONG Jin (山西医科大学第一医院内分泌科)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(4)

参考文献(15条)

1. Hong SH; Lu X Regulation of osterix (Osx, Sp7) and the Osx promoter by parathyroid hormone in osteoblasts[外文期刊] 2009(05)
2. Vander Horst G; Karperien M Multiple mechanisms are involved in inhibition of osteoblast differentiation by PTHrP and PTH in KS483 Cells 2005(12)
3. Celil AB; Hollinger JO Osx transcriptional regulation is mediated by additional pathways to BMP2/Smad signaling[外文期刊] 2005(03)
4. Shibing Yu; Renny T; Franceschi Critical Role of Activating Transcription Factor 4 in the Anabolic Actions of Parathyroid Hormone in Bone[外文期刊] 2009(10)
5. Wang BL; Dai CL; Quan JX Parathyroid hormone regulates Osterix and Runx2 mRNA expression predominantly through protein Kinase A signaling in osteoblast-like cells 2006(02)
6. Liu M; Mo ZH; Hu PA The Expression of Osterix and Cbfa1 in osteoblasts Differentiation 2008(12B)
7. Ducy P; Zhang R; Geoffroy A Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation 1997(05)
8. Ohyama Y; Nifuji A; Maeda Y Spatiotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis[外文期刊] 2004(10)
9. Nakashima K; Xin Z; Kunkel G The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation[外文期刊] 2002(01)
10. Billiard J; Grewal SS; Lukaesko L Hormonal control of insulin Like growth factor I gene transcription in human osteoblast; dual action Of cAMP-dependent protein kinase on CCAAT/enhancer binding protein delta 2001
11. Jilka RL; Weinstein RS; Bellido T Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone[外文期刊] 1999(4)
12. Maria GS; Dimitrios A; Xiao L Endogenous FGF-2 is critically important in PTH anabolic effects bone 2009(01)
13. Neer RM; Amaud CD; Zanchetta JR Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[外文期刊] 2001
14. Brixen KT; Christensen PM; Ejersted C Teriparatide (biosynthetic human parathyroid hormone 1-34): a new paradigm in the treatment of osteoporosis 2004(06)
15. Morley P; Whitfield F; Willick E Anabolic effects of parathyroid hormone on bone 1997(06)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201104002.aspx