

机械刺激/铁调控成骨细胞活性促进骨愈合的实验研究

沈佳祚¹ 官世水¹ 张力¹ 罗艺¹ 林建聪^{1△}

[摘要] 目的:探讨机械刺激/铁通过体内外 COX2/PGE2 通路介导成骨细胞活性、促进骨愈合的潜在机制。方法:将 18 只 10 周龄雄性 Balb/c 小鼠随机分成正常组、骨折组、机械刺激/铁组 3 组,制作小鼠胫骨骨折动物模型,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 I 型胶原 c 端交联末端肽(CTX)、骨钙素(OC)浓度;取骨折组成骨细胞培养并用 Western Blot 法检测成骨细胞相关蛋白表达,免疫荧光检测成骨细胞核膜上 COX2 总蛋白量,用流式细胞仪分析铁对成骨细胞 COX2/PGE2 通路和细胞凋亡的影响。结果:机械刺激/铁组较骨折组骨折线模糊,血清中 CTx 含量降低、骨钙素含量升高,血清骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)和 COI1 水平均升高;铁能使成骨细胞 CTx 含量升高,骨钙素含量降低;骨折组 BGP、ALP 和 COI1 蛋白上升较正常组和高/低铁组明显;铁激活成骨细胞 COX2/PGE2 通路,且高铁组可显著提高 COX2、PGEX 和 PGE2 蛋白水平,成骨细胞核膜上 COX2 荧光强度较低铁组和正常组明显增强;高铁组上调多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)和 Bax 水平、下调 Bcl2 水平,更能显著降低成骨细胞凋亡率,同时高铁组 COX2、PGE2、ALP 和 COI1 水平显著提高。结论:机械刺激/铁通过体内外 COX2/PGE2 通路介导成骨细胞活性,促进骨愈合,拓展了机械刺激/铁在骨愈合中的应用。

[关键词] 机械刺激;铁;成骨细胞;信号通路;骨愈合

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)02-0001-06

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.240201

Basic Research of Mechanical Stimulation/Iron on the Regulation of Osteoblast Activity to Promote Bone Healing

SHEN Jiazuo¹ GUAN Shishui¹ ZHANG Li¹ LUO Yi¹ LIN Jiancong^{1△}

¹Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, Fujian China.

Abstract Objective: To investigate the potential mechanism of mechanical stimulation/iron in promoting bone healing by mediating osteoblast activity through the COX2/PGE2 pathway in vitro and in vivo. **Methods:** 18 male Balb/c mice with 10-week-old were randomly divided into normal group, model group and MS+iron group. The animal model of tibial fracture was prepared. The concentrations of C-terminal cross-linked peptide (CTX) and osteocalcin (OC) of type I collagen were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Osteoblasts in model group were cultured, and Western Blot was used to detect the expression of related proteins in osteoblasts. The total amount of COX2 protein in the nuclear membrane of osteoblasts was detected by immunofluorescence. The effects of iron on COX2/PGE2 pathway and apoptosis of osteoblasts were analyzed by flow cytometry. **Results:** Compared with model group, the fracture line of MS+iron group was blurred, the content of CTx in serum was decreased and the content of OC was increased, and the levels of bone gla-protein (BGP), alkaline phosphatase (ALP) and COI1 were increased. Iron can increase the content of CTx and decrease the content of OC in osteoblasts. The protein levels of BGP, ALP and COI1 in model group were significantly higher than those in normal group and high/low iron group. Iron activated the COX2/PGE2 pathway of osteoblasts, and the high iron

group can significantly increase the protein levels of COX2, PGEX and PGE2. The fluorescence intensity of COX2 on the nuclear membrane of osteoblasts was significantly increased compared with that in the low iron group and the control group. The apoptosis rate of osteoblast could be significantly decreased by up-regulating poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) and Bax levels and down-regulating Bcl2 levels in

基金项目:福建省自然科学基金项目(2020J011296)

漳州市自然科学基金项目(ZZ2019J37)

福建医科大学启航基金项目(20102020015)

¹ 福建医科大学附属漳州市医院(福建 漳州, 363000)

[△]通信作者 E-mail: 329287437@qq.com

high iron group, while the levels of COX2, PGE2, ALP and COI1 in high iron group were significantly increased. **Conclusion:** Mechanical stimulation/iron can promote bone healing through osteoblast activity mediated by COX2/PGE2 pathway in vitro and in vivo, which expands the application of mechanical stimulation/iron in bone healing.

Keywords: mechanical stimulation; iron; osteoblast; signal path; bone union

骨折是运动系统损伤常见病多发病, 治疗后仍存在骨延迟愈合甚至不愈合。根据 Wolf 定律, 运动系统功能的实现需要应力刺激^[1], 而骨组织细胞为机械刺激敏感细胞, 通过细胞膜表面的机械刺激感受器接收力信号, 从而影响骨折愈合。本研究自主设计的机械刺激仪可直接对骨折端施加外力, 临床应用发现可明显促进骨折愈合, 但其机制尚不清楚。

铁是几乎所有生物体新陈代谢中必不可少的微量元素, 适量的铁可增强骨强度和骨密度, 促进成骨细胞分化、增殖和抑制破骨细胞活性, 从而维持骨组织稳态^[2]。铁的平衡对骨的形成很重要, 但其潜在机制尚不清楚。本研究建立小鼠胫骨骨折模型, 旨在阐明机械刺激联合铁干预成骨细胞信号通路影响骨愈合的潜在机制, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 10 周龄 Balb/c 小鼠 18 只, 雄性, 每只体重为 (120 ± 10) g, 吴氏实验动物中心(中国福州)提供并获漳州市医院实验动物管理与伦理委员会批准(2022LWB046), 实验动物许可证号为 SYX(闽)2018-0009。

1.2 实验药物及试剂

铁剂由天津金世制药公司提供; 脂多糖(LPS)由 Sigma-Aldrich (L2880) 提供; NS-398 由 Sigma-Aldrich (123653-11-2) 提供; 小鼠 CTx 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒和小鼠骨钙素(OC) ELISA 试剂盒由 Elabscience (武汉) 提供; RIPA 裂解缓冲液由 Solarbio (北京) 提供; 抗 BGP 抗体(ab93876, 1:1 000)、碱性磷酸酶(ALP)抗体(ab229126, 1:2 000)、PGE2 抗体(217966, 1:1 000)由 Abcam (Cambridge, 英国) 提供; COI1 (ABIN2441917, 1:1 000)、COX2 (ABIN7149158, 1:2 000)、PGEX (ABIN640949, 1:1 000)由 Antibody-online (Cambridge, 英国) 提供; Cleaved PARP (66520-1-Ig, 1:1 000)、Bax (50599-2-Ig, 1:1 000)、Bcl2 (68103-1-Ig, 1:1 000)和 β -actin (81115-1-RR, 1:1 000)由 Proteintech (Chicago, 美国) 提供。

1.3 实验仪器

便携式 X 射线机(Atif 医疗设备, 中国); 高速离心机(Thermo 公司, 美国); PCR System 9700 聚合酶链式反应扩增仪(ABI 公司, 美国); 电泳仪(Bio Rad

Power PPAC200, 美国); 细胞培养箱(Binder, 美国); 酶联免疫检测仪(Thermo 公司, 美国); 超净工作台(Haier, 中国); 凝胶照相机(geicam, 波兰)。

1.4 方法

1.4.1 造模方法 吸入异氟醚麻醉, 手术刀横行切割双侧胫骨中段制作骨折模型, 皮下注射青霉素 10 d (0.01 mg/kg)。

1.4.2 分组方法 将小鼠用随机数字表法分为正常组、骨折组和机械刺激/铁组, 每组 6 只。

1.4.3 干预方法 正常组(无机械刺激无铁剂)观察骨折愈合情况; 骨折组单纯骨折纵向机械刺激治疗(刺激力量为 3 N, 频率为 1 Hz, 时间间隔为 3 s, 刺激时间为 15 s, 3 次/d); 机械刺激/铁组进行骨折纵向机械刺激联合铁剂治疗(刺激力量为 3 N, 频率为 1 Hz, 时间间隔为 3 s, 刺激时间为 15 s, 3 次/d, 硫酸亚铁 0.15 g/d), 3 组均治疗 38 d, 并进行 X 线扫描确认骨折复位良好。

1.4.4 标本制作方法

1.4.4.1 酶联免疫吸附试验: 小鼠 CTx ELISA 试剂盒或小鼠骨钙素 ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 I 型胶原 c 端交联末端肽(CTx)或骨钙素浓度, 按厂家说明书进行检测。建模后第 38 天, 每只小鼠胫骨采血, $3\ 000$ r/min 离心 10 min, 采集血清备用。酶标仪(Atif Medical Equipment, 山东)在 450 nm 处测量吸光度。

1.4.4.2 细胞培养及处理: 提取骨折组小鼠胫骨骨折端骨膜下成骨细胞, 在 DMEM(Biosharp, 北京)中添加 10% 胎牛血清(ABW, 上海)和青霉素/链霉素混合物(Solarbio, 北京), 37°C , 5% CO_2 潮湿环境中培养。将细胞接种于含 10% 胎牛血清、10 mmol/L β -甘油磷酸和 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗坏血酸的 DMEM 12 孔板中, 检测铁对成骨细胞的分化作用, 以及脂多糖刺激成骨细胞凋亡。

1.4.4.3 免疫荧光检测: 将成骨细胞接种于 24 孔板过夜, Fe^{2+} 1 mmol/L 处理 24 h。PBS 洗涤 3 次, 用 4% 多聚甲醛固定 10 min, 封闭缓冲液(1% Triton X-100 和 0.5% BSA)补充 PBS 封闭 40 min, 4°C COX2 抗体孵育过夜。加入 Alexa 488 山羊抗兔二抗(ThermoFisher, Rockford, 美国)室温下 1 h, DAPI 核染色, LSM780(ZEISS, Oberkochen, 德国)共聚焦显微镜检查。

1.4.4.4 细胞凋亡检测: 采用 Vazyme 公司 Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒, 按照厂家方案检

测。将 1×10^6 个 MC3T3-E1 细胞分别接种于 12 孔板中过夜,用 100 ng/mL LPS 处理 24 h,加入铁剂(高铁 10 mmol/L、低铁 1 mmol/L)并收集细胞,0 °C PBS 洗涤 3 次,将细胞重新悬浮在含有 Annexin V-FITC 和 PI 的 100 μ L 缓冲液中。室温孵育 10 min,用流式细胞仪(Beckman Coulter, Inc., Brea, 美国)检测。

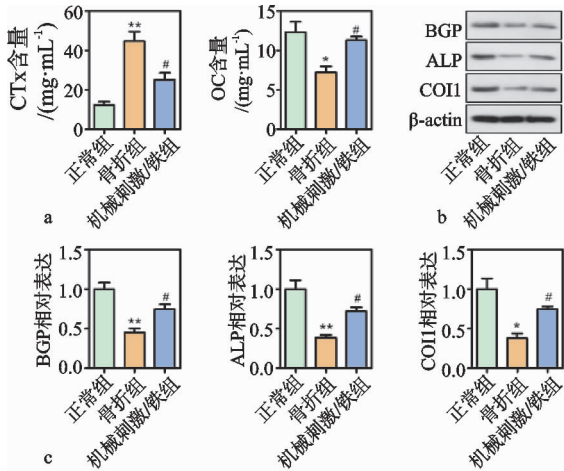
1.4.4.5 Western Blot 分析:用含 1% 苯甲基磺酰氟的 RIPA 裂解缓冲液制备组织裂解液和细胞裂解液。将裂解液进行 SDSpolyacrylamide 凝胶电泳,将蛋白质转移到 PVDF 膜上(Sigma-Aldrich, St. Louis, 美国)。5% 脱脂牛奶封膜 1 h,4 °C 一抗孵育过夜。用 TBST 缓冲液洗涤 3 次,辣根过氧化物酶结合二抗在室温下孵育 1 h,在暗室中使用 westerbright ECL



图 1 将小鼠分为 3 组,治疗 38 d,骨折后第 10 天机械刺激/铁治疗

2.2 机械刺激/铁诱导小鼠成骨细胞活性

ELISA 法检测小鼠血清中 CTx 和骨钙素浓度,以评价骨折模型中机械刺激/铁联合修复过程,如图 2a 所示,骨折第 38 天,机械刺激/铁组较骨折组血清中 CTx 含量降低、骨钙素含量升高。血清骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶和 I 型胶原(COI1)是反映骨形成速度的骨转换标志物。Western Blot 检测 BGP、ALP 和 COI1 蛋白的表达,如图 2(b-c)所示,机械刺激/铁组 BGP、ALP 和 COI1 水平较骨折组升高。



(a) ELISA 法测定血清中 CTx 和 OC 含量; (b)(c) Western Blot 检测 BGP、ALP、COI1 蛋白水平, β -actin 作为内对照

图 2 机械刺激/铁诱导小鼠成骨细胞活性检测结果

2.3 铁诱导成骨细胞活性

与骨折组相比,低铁组成骨细胞 CTx 含量显著升

高,HRP 底物(Advansta Inc., 美国)观察。用 Image J (美国国立卫生研究院, Bethesda, MD)定量条带强度,以内源性 β -肌动蛋白条带强度作参考。

1.5 统计学方法

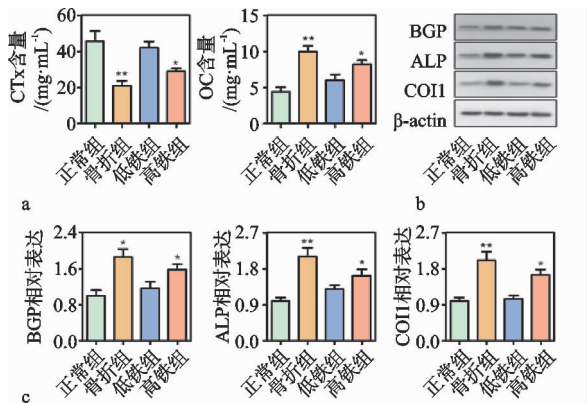
所有实验均采用生物重复序列并行处理。数据以至少 3 个独立实验($n \geq 3$)的 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,数据分析采用 SPSS 16.0 软件, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 机械刺激/铁促进骨愈合

本研究 Balb/c 小鼠 3 组胫骨骨折模型分别采用 X 线检测,如图 1 所示,正常组骨折线清晰可见,骨折组骨折线模糊,机械刺激/铁组骨折线基本消失,提示机械刺激/铁加速骨愈合。

高,骨钙素含量显著降低,高铁组成骨细胞 CTx 含量升高,骨钙素含量降低($P < 0.05$),见图 3a。Western Blot 检测 BGP、ALP、COI1 蛋白的表达,与正常组相比,骨折组 BGP、ALP 和 COI1 蛋白水平明显升高,高铁组及低铁组 BGP、ALP 和 COI1 蛋白表达水平升高,但不如骨折组明显,见图 3(b-c)。



(a) ELISA 法测定血清中 CTx 和 OC 含量; (b)(c) Western Blot 检测 BGP、ALP、COI1 蛋白水平, β -actin 作为内对照

图 3 高/低铁处理成骨细胞 24 h 活性检测结果

2.4 铁激活成骨细胞 COX2/PGE2 通路

研究表明环氧合酶 2(COX2)可通过促进前列腺素 E2(PGE2)的产生来调节骨愈合过程。Western Blot 法检测 COX2、PGEX、PGE2 蛋白的表达,蛋白带显示低铁组 COX2、PGEX 和 PGE2 水平未发生改变,与对照组相比,高铁组可显著提高 COX2、PGEX 和

PGE2 蛋白水平,见图 4(a-b)。免疫荧光检测成骨细胞核膜上 COX2 总蛋白量如图 4(b-c)所示,在成骨细胞中,高铁组 COX2 荧光强度(红色),与对照组几乎

相似,高铁组则增强 COX2 荧光强度(红色),说明高铁组增强 COX2 表达,促进 PGEX 和 PGE2 产生,激活 COX2/PGE2 通路。

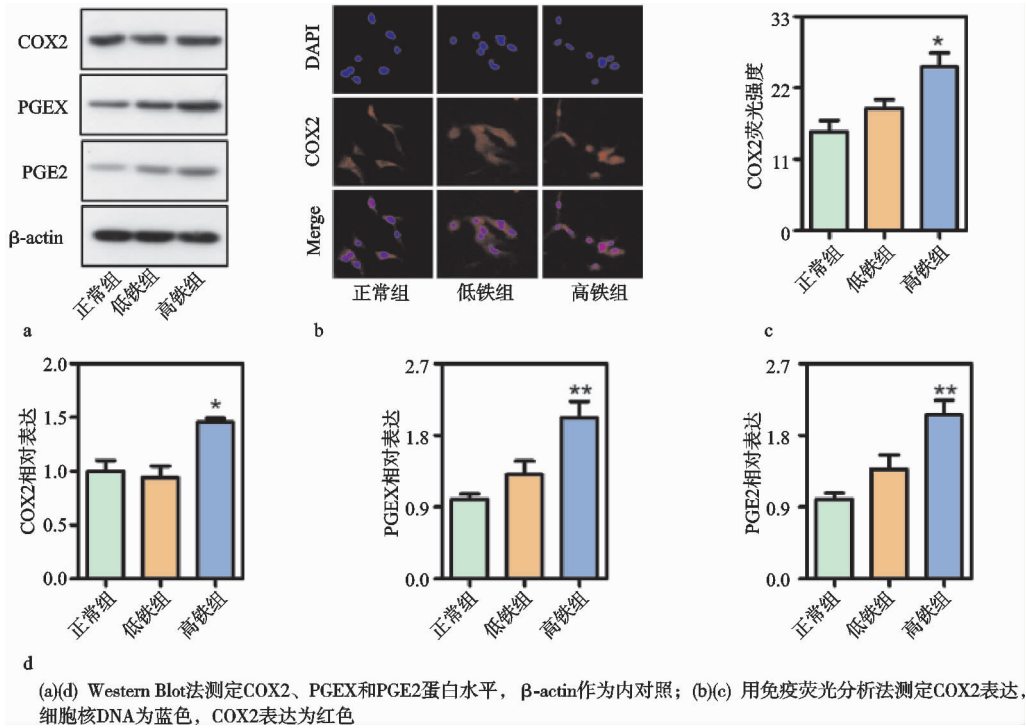
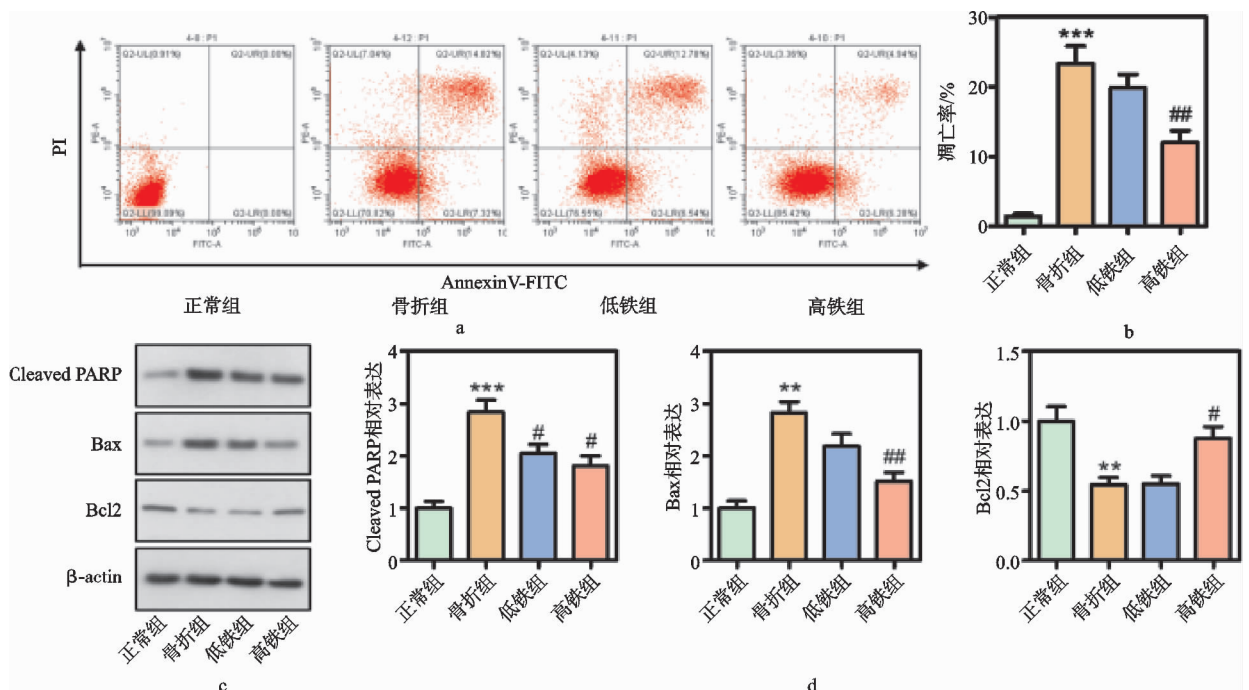


图 4 铁激活成骨细胞 COX2/PGE2 通路,高/低铁处理成骨细胞 24 h

2.5 铁抑制脂多糖诱导的成骨细胞凋亡

脂多糖诱导成骨细胞凋亡模型,采用 Annexin V-FITC/PI法,用流式细胞仪分析高铁和高铁对细胞凋亡的影响。散点图结果显示,与骨折组相比,高铁组更能显著降低成骨细胞的凋亡率,见图 5(a-b)。Western Blot 法检测细胞凋亡相关蛋白多

腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)、Bax、Bcl2 的表达结果显示,与正常组相比,骨折组显著上调凋亡蛋白裂解 PARP 和 Bax 水平,显著下调 Bcl2 水平,而高铁组上调 PARP 和 Bax 水平,下调 Bcl2 水平。与骨折组相比,低铁组 Bax 和 Bcl2 水平无明显变化,见图 5(c-d)。



(a)(b) 流式细胞仪 Annexin V-FITC/PI 标记法评估细胞凋亡; (c)(d) 蛋白印迹法测定裂解后 PARP、Bax、Bcl2 蛋白水平, β -肌动蛋白作为内对照

图 5 脂多糖诱导成骨细胞凋亡

2.6 铁通过 COX2/PGE2 通路介导成骨细胞活性和凋亡

使用 COX2 抑制剂 NS-398,散点图结果显示,与骨折组相比,高铁组显著抑制细胞凋亡率,而联合

NS-398或不联合 NS-398 均未改变细胞凋亡率,见图 6 (a-b)。蛋白带结果显示,高铁组可显著提高 COX2、PGE2、ALP 和 COI1 水平,而与 NS-398 联合或不联合作用均无明显变化。

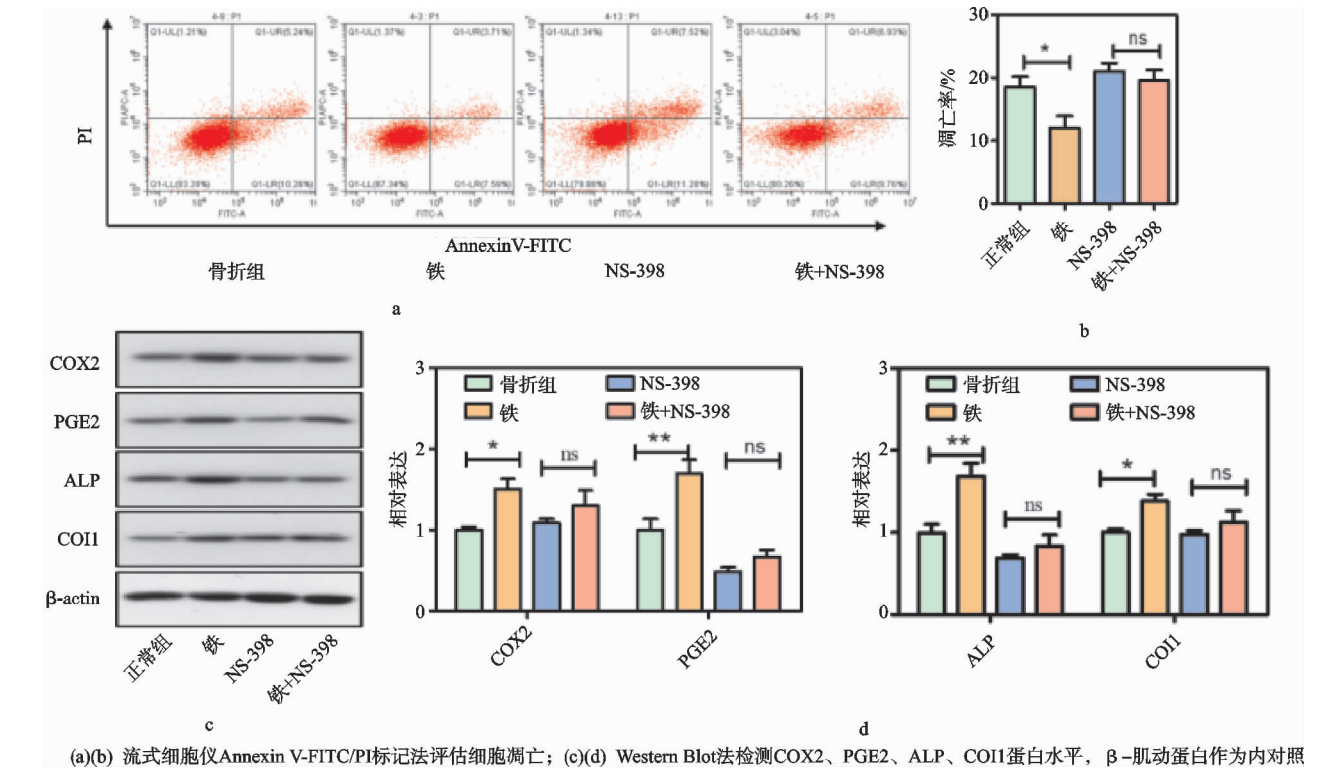


图 6 联合 NS-398 或不联合 NS-398 处理成骨细胞 24 h

3 讨论

骨折是骨皮质结构的连续性断裂,骨折愈合可分为三个主要阶段:血肿形成阶段,大量炎症因子产生、大量成纤维细胞增殖阶段,骨痂形成和重塑。血肿形成和炎症因子成纤维细胞形成是骨痂组织形成的关键^[3],然而约 5%~10%的骨折术后会发生骨延迟愈合、骨不连^[4],如何加速骨折愈合、避免骨延迟愈合甚至骨不愈合,迫切需要一种新的治疗策略。

生物力学环境的改变在骨折修复过程中发挥着重要作用。力学信号控制骨折部位的生物力学活动,调节不同类型细胞的形成和增殖,并负责骨折部位骨组织的连接、结合、压紧和固化。有研究总结了机械振幅和载荷大小对骨愈合的影响,并认为对骨折愈合起到增强和促进作用^[3]。机械刺激对维持骨的结构与功能至关重要,其可通过激活相关分子信号通路调节骨细胞增殖、分化及基质产生,骨细胞也可对生物力学环境做出反应,研究表明机械刺激可通过调节成骨细胞 CCL2 信号通路促进骨量增长,从而影响骨愈合。Li 等^[5]证明机械刺激激活 COX-PGE2-EP 通路,刺激人成骨细胞分化,调节骨愈合,COX2/PGE2 通路在调节骨形成中起重要作用^[6]。机械刺激除对骨组织影响外,还可通过外部生物力学刺激加速骨再生,在骨折愈

合过程中发挥重要作用^[7]。

铁是几乎所有生物体新陈代谢中必不可少的微量元素,适量的铁可增强骨强度和骨密度,促进成骨细胞分化、增殖和抑制破骨细胞活性,从而维持骨组织稳态^[2]。Yuan 等^[8]研究表明缺铁激活 Caspase-3 诱导间充质干细胞凋亡,导致小鼠骨质丢失。在缺铁大鼠模型中,缺铁降低骨强度和显微结构,同时诱导成骨细胞过度自噬影响成骨细胞成骨功能^[9]。然而不同程度的缺铁有不同的影响,低水平铁可刺激成骨细胞分化和增殖,严重缺铁可抑制成骨细胞活性。由于铁的平衡对骨的形成很重要,而其潜在机制目前尚不清楚,因此本课题组推测机械刺激联合铁能够加速骨愈合,研究表明机械刺激联合铁促进了小鼠骨折后 38 d 的骨折愈合。CTx 是骨吸收和破骨细胞活性的标志物,骨钙素是骨修复和成骨细胞活性的标志物^[10]。Veitch 等发现小鼠胫骨骨折后 24 周内 CTx 升高,骨钙素降低。与骨折组相比,机械刺激/铁组降低 CTx 含量,增加骨钙素含量。此外,血清骨钙素、碱性磷酸酶和 COI1 在成骨细胞中产生^[11],机械刺激/铁组骨折引起的血清骨钙素、碱性磷酸酶和 COI1 表达上调。这些研究表明机械刺激/铁诱导成骨细胞活性,促进小鼠骨愈合。

成骨细胞是骨膜中成骨分化的大细胞,负责软骨痂形成和骨痂重塑。这种细胞分化需要有规律的血液供应,没有血液供应就会形成成软骨细胞^[12]。成骨细胞产生多种细胞产物,包括 CTx、骨钙素、碱性磷酸酶和血清骨钙素。铁的过量或缺乏会影响成骨细胞的形成^[13],因此采用高铁或低铁的方法来检测对成骨细胞活性的影响。研究表明高铁或低铁可使成骨细胞成骨分化时 CTx 含量升高,骨钙素含量降低,血清骨钙素、碱性磷酸酶和 COI1 蛋白水平降低,因此,铁可以诱导成骨细胞活性。

COX2/PGE2 通路参与骨愈合和修复^[14],PGE2 主要在血肿形成阶段由成骨细胞产生,而 COX2 调控后续过程,包括软骨痂形成和骨痂重塑。有研究表明 PGE2 在小鼠中通过刺激骨髓间充质干细胞(MSC)分化成成骨细胞来促进新骨的形成。研究提示抑制 COX2 可抑制小鼠骨形成,减少成骨和血管生成^[5]。成骨因子 BMP2、Alpl 和 Runx2 的转录和成骨在缺乏 iPLA2 β 的细胞中降低,添加 PGE2 其成骨活性得到恢复,因此 COX2/PGE2 被认为是骨形成的最佳介质^[14]。目前的研究表明,高铁可显著提高成骨细胞核膜上 COX2、PGEX 和 PGE2 水平,增强 COX2 总蛋白,表明铁可激活成骨细胞中 COX2/PGE2 通路。

成骨细胞是骨形成的主要功能细胞,其凋亡阻碍了骨组织的修复,这种修复能力的下降最终可能发展为骨不连。本研究表明,高铁可降低成骨细胞凋亡率,抑制脂多糖诱导促凋亡蛋白 Cleaved PARA 和 Bax 水平,增加抗凋亡蛋白 Bcl2 水平表达。因此,铁可抑制脂多糖诱导的成骨细胞凋亡。COX2/PGE2 通路 with 细胞凋亡相关^[15],研究表明高铁可使 COX2、PGE2、碱性磷酸酶和 COI1 蛋白水平升高,COX2 抑制剂 NS-398 联合使用与不联合 NS-398 组一致。由此可见铁可激活 COX2/PGE2 通路,抑制细胞凋亡,促进成骨细胞成骨形成。

综上所述,这些结果表明机械刺激联合铁处理通过体内外 COX2/PGE2 途径促进成骨细胞活性,抑制成骨细胞凋亡,促进骨愈合,扩大了机械刺激/铁在骨愈合中的应用。

参考文献

- [1] 范哲源,孙嘉阳,张云峰,等.机械刺激对腱骨愈合影响的研究进展[J].中国实验诊断学,2021,25(12):1866-1869.
- [2] 马成祥,曹林忠,汪小敏,等.铁过载对骨稳态的影响及相关机制的研究[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(3):413-419.

- [3] AUGAT P, HOLLENSTEINER M, VON RÜDEN C. The role of mechanical stimulation in the enhancement of bone healing[J]. Injury, 2021, 52(Suppl 2):S78-S83.
- [4] EKEGREN C L, EDWARDS E R, DE STEIGER R, et al. Incidence, costs and predictors of non-union, delayed union and mal-union following long bone fracture[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(12):2845.
- [5] LI Y H, ZHU D, YANG T, et al. Crosstalk between the COX2-PGE2-EP4 signaling pathway and primary cilia in osteoblasts after mechanical stimulation[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(6):4764-4777.
- [6] SU W, LIU G, MOHAJER B, et al. Senescent preosteoclast secretome promotes metabolic syndrome associated osteoarthritis through cyclooxygenase 2[J]. Elife, 2022, 11:e79773.
- [7] 王佳明,郑蹦蹦,马勇胜.低能量高频振动对骨组织细胞及骨愈合的作用及机制研究进展[J].医学综述,2022,28(5):899-904.
- [8] YUAN Y, XU F, CAO Y, et al. Iron accumulation leads to bone loss by inducing mesenchymal stem cell apoptosis through the activation of caspase 3[J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 187(2):434-441.
- [9] 赵理平,陈国兆,吴耀刚,等.自噬铁环境变化对成骨细胞(hFOB1.19)及其骨代谢异常的影响[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(3):267-275.
- [10] SCHINI M, VILACA T, GOSSIEL F, et al. Bone turnover markers: basic biology to clinical applications[J]. Endocr Rev, 2023, 44(3):417-473.
- [11] BROWN J P, DON-WAUCHOPE A, DOUVILLE P, et al. Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis[J]. Clin Biochem, 2022, 109/110:1-10.
- [12] PONZETTI M, RUCCI N. Osteoblast differentiation and signaling: established concepts and emerging topics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13):6651.
- [13] 万超超,曹林忠,王多贤,等.成骨细胞铁代谢异常的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(5):691-694.
- [14] HANCOCK W D, LEI X, CLINES G A, et al. Ca²⁺ independent phospholipase A2 β -derived PGE2 contributes to osteogenesis[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2022, 158:106605.
- [15] KOMATSU N, KAJIYA M, MORIMOTO S, et al. Cox2-mediated PGE2 production via p38/JNK-c-fos signaling inhibits cell apoptosis in 3D floating culture clumps of mesenchymal stem cell/extracellular matrix complexes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 530(2):448-454.

(收稿日期:2023-07-04)