

## 代谢性骨病专题

## · 论著 ·

AGEs 对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化中  $\beta$ -catenin、ALP 的影响及 PTH 的干预作用高飞<sup>1</sup> 董璇<sup>2</sup> 徐倩倩<sup>1</sup> 闫文楠<sup>1</sup> 高虹<sup>1</sup> 霍建忠<sup>3</sup> 杨静<sup>1</sup><sup>1</sup>山西医科大学第一医院内分泌科,太原 030001; <sup>2</sup>河北医科大学实验诊断学教研室,石家庄 050011; <sup>3</sup>山西白求恩医院骨科,太原 030032

通信作者:杨静,Email: yangjlm@126.com

**【摘要】 目的** 初步探讨在培养的骨髓间充质干细胞(BMSCs)层面,晚期糖基化终末产物(AGEs)对BMSCs成骨分化中 $\beta$ -catenin、碱性磷酸酶(ALP)的影响,以及甲状旁腺激素(PTH)的干预及其机制。**方法** 取第三代BMSCs,检测AGEs对其增殖的影响。将BMSCs分为对照组、AGEs组、Wnt3a组、AGEs+Wnt3a组;对照组、AGEs组、AGEs+晚期糖基化终末产物受体(RAGE)抗体组;对照组、AGEs组、AGEs+PTH组;对照组、PTH组、PTH+Dickkopf相关蛋白1(DKK1)组,应用Western-blot法检测 $\beta$ -catenin、ALP蛋白的表达。**结果** BMSCs的增殖可以被AGEs抑制。0.2 g/L AGEs干预BMSCs 7 d,AGEs抑制 $\beta$ -catenin、ALP蛋白表达有统计学差异;给予Wnt通路促进剂Wnt3a后,AGEs作用被抑制, $\beta$ -catenin、ALP蛋白表达较AGEs组增加;加入10 mg/L RAGE中和抗体共培养,与AGEs组相比, $\beta$ -catenin、ALP蛋白表达增高。加入PTH后可以逆转AGEs的负性成骨作用, $\beta$ -catenin、ALP蛋白表达增高;加入Wnt通路阻滞剂DKK1共培养, $\beta$ -catenin、ALP蛋白表达较PTH组增加。**结论** AGEs-RAGE通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制大鼠BMSCs ALP蛋白表达;PTH逆转AGEs对 $\beta$ -catenin、ALP的负性作用。

**【关键词】** 晚期糖基化终末产物;骨髓间充质干细胞; $\beta$ -catenin;碱性磷酸酶;甲状旁腺激素**基金项目:**山西省应用基础研究项目(201901D111351、20191D111409);山西省重点研发计划项目(201803D31134);山西省卫计委科技攻关项目(201601028)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210225-02059

**Effects of AGEs on  $\beta$ -catenin and ALP in osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells and the intervention of PTH** Gao Fei<sup>1</sup>, Dong Xuan<sup>2</sup>, Xu Qianqian<sup>1</sup>, Yan Wennan<sup>1</sup>, Gao Hong<sup>1</sup>, Huo Jianzhong<sup>3</sup>, Yang Jing<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Experimental Diagnostics, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; <sup>3</sup>Department of Orthopaedics, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030032, China  
Corresponding author: Yang Jing, Email: yangjlm@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of advanced glycation end products (AGEs) on  $\beta$ -catenin and alkaline phosphatase (ALP) in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), and the intervention of parathyroid hormone (PTH) and its mechanism in cultured BMSCs. **Methods** The third generation of BMSCs were taken to detect the effect of AGEs on their proliferation. BMSCs were divided into control group, AGEs group, Wnt3a group, AGEs+Wnt3a group; control group, AGEs group, AGEs+RAGE antibody group; control group, AGEs group, AGEs+PTH group; control group, PTH group, PTH+DKK1 group. The expression of  $\beta$ -catenin and ALP protein were detected by Western-blot. **Results** The proliferation of BMSCs was inhibited by AGEs. After 0.2 mg/ml AGEs treatment of BMSCs for 7 days, there was significant difference in the inhibition of  $\beta$ -catenin and ALP protein expression by AGEs; after administration of Wnt pathway promoter Wnt3a, the effect of AGEs was inhibited and the expression of  $\beta$ -catenin and ALP protein were increased compared with AGEs group; when co-cul-

tured with 10  $\mu\text{g/ml}$  RAGE neutralization antibody, the expression of  $\beta$ -catenin and ALP protein were increased compared with AGEs group. The negative osteogenic effect of AGEs was reversed and the expression of  $\beta$ -catenin and ALP protein were increased by adding PTH, and the expression of  $\beta$ -catenin and ALP protein in cells co-cultured with DKK1, a blocker of Wnt pathway, were higher than those in PTH group.

**Conclusion** AGEs-RAGE inhibits the expression of ALP in rat BMSCs through Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway, and PTH reverses the negative effects of AGEs on  $\beta$ -catenin and ALP.

**【Keywords】** Advanced glycation end products; Bone marrow mesenchymal stem cells;  $\beta$ -catenin; Alkaline phosphatase; Parathyroid hormone

**Fund program:** Applied Basic Research Project in Shanxi Province (201901D111351, 201901D111409); Shanxi Province Key R&D Program Project (201803D31134); Science and Technology Tackling Project of Shanxi Provincial Health and Planning Commission (201601028)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210225-02059

晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 是体内蛋白质经非酶催化反应所致的多种结构稳定而不可逆的化合物。高糖时 AGEs 形成和累积加速, 是造成多种糖尿病慢性并发症的主要成因<sup>[1]</sup>。链脲佐菌素诱导致糖尿病的大鼠骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 更趋向于衰老, 且增殖及分化能力减弱<sup>[2]</sup>。晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 是 AGEs 的主要作用途径, 抑制 MSCs 的成骨分化。体内外实验均证明 AGEs-RAGE 可从多个方面影响骨质量, 是糖尿病致骨质疏松的主要成因之一<sup>[3-4]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是调节骨分化的重要途径之一, 促进 BMSCs 成骨分化<sup>[5]</sup>。本研究初步探讨 AGEs 在原代培养 BMSCs 层面抑制成骨分化机制及甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 的干预作用和机制。

## 1 材料及方法

1.1 BMSCs 的分离、培养及鉴定<sup>[6]</sup> 脱颈处死 4 周龄健康雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠 (山西医科大学动物实验中心), 提取股骨 BMSCs, 培养瓶中接种, 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  孵育箱中孵育并传代培养。通过生长形态、生长特征、表型特征、分化能力鉴定 BMSCs。

1.2 AGEs 对 BMSCs 增殖的影响 不同浓度 AGEs (0.01、0.02、0.05、0.1、0.2 g/L) 及不同时间 (3、5、7 d) 干预 BMSCs, CKK-8 (Abcam, 英国) 法比较细胞增殖水平。

1.3 AGEs 对 BMSCs 成骨分化中  $\beta$ -catenin、碱性磷酸酶 (ALP) 表达的影响 第三代 BMSCs 在 0.2 g/L AGEs (BioVision, 美国) 及小牛血清白蛋白 (BioVision, 美国) 干预 7 d 后, 应用 Western-blot 法检测  $\beta$ -catenin (Abcam, 英国)、ALP (Abcam, 英国) 蛋

白的表达。

1.4 阻断 RAGE 信号通路及促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路后 AGEs 对 BMSCs 成骨分化中  $\beta$ -catenin、ALP 表达的影响 分别给予 0.2 g/L AGEs 及 RAGE 中和抗体 (Abcam, 英国)、0.2 g/L AGEs 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进剂 Wnt3a (Abcam, 英国), 干预 7 d 后应用 Western-blot 法检测  $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达。

1.5 PTH 干预后 AGEs 对 BMSCs 成骨分化中  $\beta$ -catenin、ALP 表达的影响 48 h 为 1 个循环, 前 6 h 加入  $10^{-8}$  mmol/L 的 PTH (上海吉尔生化有限公司, 中国) 和含 0.2 g/L AGEs 的成骨诱导液, 干预 7 d 后应用 Western-blot 法检测  $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达。

1.6 阻断 Wnt 通路后 AGEs 及 PTH 共培养对 BMSCs 成骨分化中  $\beta$ -catenin、ALP 表达的影响 将 Wnt 通路拮抗因子 1 mg/L DKK1 (Abcam, 英国) 加入含 0.2 g/L AGEs 成骨诱导液中, 同时按 1.5 的方法加入  $10^{-8}$  mmol/L PTH, 7 d 后应用 Western blot 法检测  $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达。

1.7 统计学分析 所有数据以统计软件包 SPSS20.0 处理。两组间比较行成组  $t$  检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两之间比较采用 SNK- $q$  检验。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同浓度及不同时间 AGEs 干预对 BMSCs 增殖的影响 BMSCs 在不同浓度 (0.01、0.02、0.05、0.1、0.2 g/L) AGEs 干预 72 h 后, 细胞增殖均被抑制。AGEs 于 0.05 ~ 0.2 g/L 浓度范围内, BMSCs 增殖抑制率较对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。用 0.2 g/L 的 AGEs 干预 BMSCs 72、120、168 h, BMSCs 在 0.2 g/L AGEs 干预 5 ~ 7 d 后, 与对照组相比增殖率下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.2 AGEs 对 BMSCs 成骨分化中  $\beta$ -catenin、ALP 表达的影响 0.2 g/L AGEs 干预 BMSCs 7 d, 以 Western-blot 法检测  $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达, 结果与对照组相比, AGEs 抑制  $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达 ( $P < 0.05$ ), 见图 1。

表 1 不同浓度 AGEs 对 BMSCs 增殖的影响

浓度 (g/L)	吸光度值 ( $\bar{x} \pm s$ )		抑制率 (%)
	BSA	AGEs	
0.01	0.90 $\pm$ 0.25	0.85 $\pm$ 0.20	5.81
0.02	0.83 $\pm$ 0.22	0.63 $\pm$ 0.25	25.64
0.05	0.87 $\pm$ 0.13	0.34 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	64.63
0.10	0.88 $\pm$ 0.17	0.09 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	95.18
0.20	0.87 $\pm$ 0.21	0.06 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	98.78

注: AGEs: 晚期糖基化终末产物; BMSCs: 骨髓间充质干细胞; 与对应浓度的 BSA 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

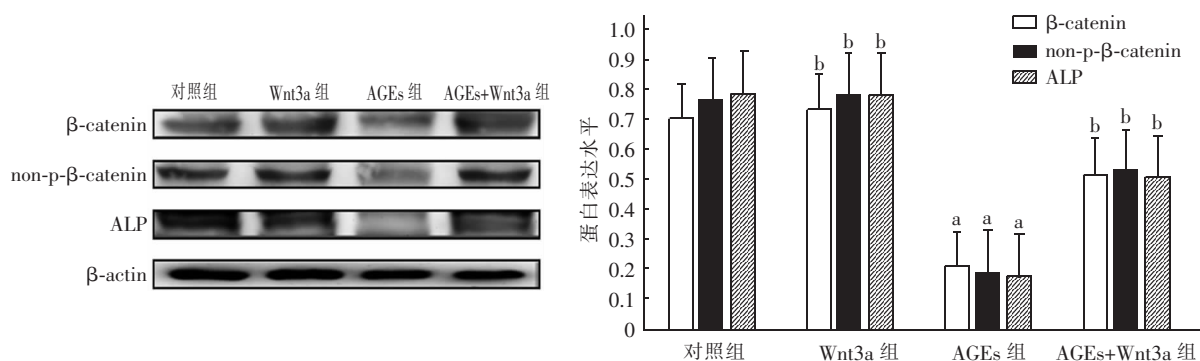
表 2 不同时间 AGEs 对 BMSCs 增殖的影响

时间 (d)	吸光度值 ( $\bar{x} \pm s$ )		抑制率 (%)
	BSA	AGEs	
3	0.37 $\pm$ 0.17	0.29 $\pm$ 0.10	25.04
5	0.88 $\pm$ 0.21	0.40 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	57.83
7	1.20 $\pm$ 0.10	0.59 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	53.04

注: AGEs: 晚期糖基化终末产物; BMSCs: 骨髓间充质干细胞; 与相对应时间的 BSA 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

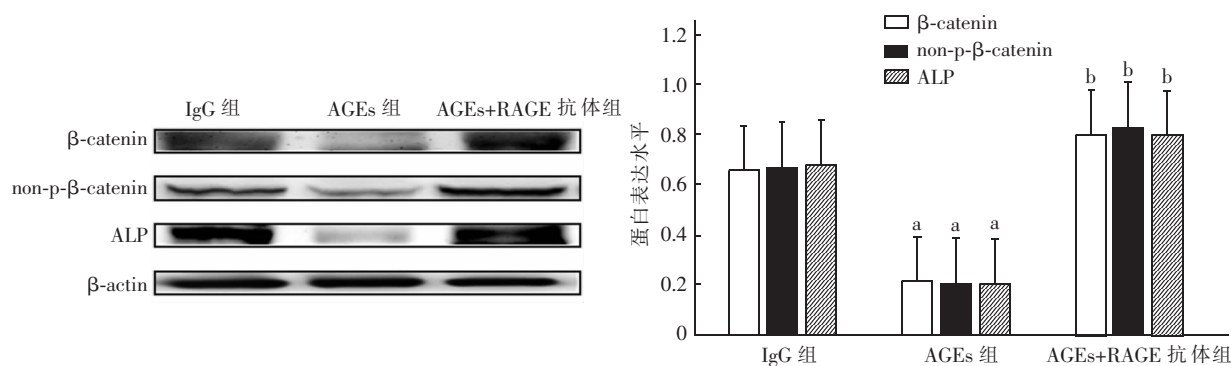
2.3 促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路及阻断 RAGE 信号通路后 AGEs 对 BMSCs 成骨分化中  $\beta$ -catenin、ALP 表达的影响 如图 1 所示,  $\beta$ -catenin、非磷酸化  $\beta$ -catenin (non-p- $\beta$ -catenin)、ALP 蛋白的表达被 AGEs 抑制, 给予 Wnt 通路促进剂 Wnt3a 后, AGEs 作用被抑制,  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达较 AGEs 组增加 ( $P < 0.05$ ), 见图 1。如图 2 所示, BMSCs 中加入 10 mg/L RAGE 中和抗体共培养, 与 AGEs 组相比  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达增高 ( $P < 0.05$ )。

2.4 PTH 干预后 AGEs 对 BMSCs 成骨分化中  $\beta$ -catenin、ALP 表达的影响 培养中的第三代 BMSCs 以 48 h 为 1 循环, 每前 6 h 加入  $10^{-8}$  mmol/L PTH, 7 d 后应用 Western-blot 法检测  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达。结果显示, AGEs 抑制  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达 ( $P < 0.05$ ), 而加入 PTH 后可以逆转 AGEs 的负性成骨作用; 与 AGEs 组相比,  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白的表达增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 3。



注: AGEs: 晚期糖基化终末产物; ALP: 碱性磷酸酶; non-p- $\beta$ -catenin: 非磷酸化  $\beta$ -catenin; 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 AGEs 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$

图 1 AGEs 及 Wnt3a 对  $\beta$ -catenin、ALP 蛋白表达的影响

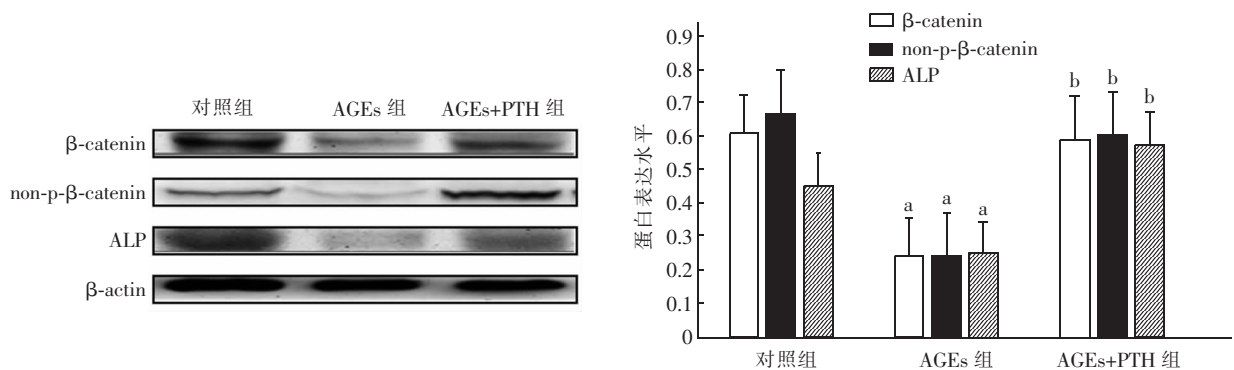


注: AGEs: 晚期糖基化终末产物; RAGE: 晚期糖基化终末产物受体; ALP: 碱性磷酸酶; non-p- $\beta$ -catenin: 非磷酸化  $\beta$ -catenin; 与 IgG 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 AGEs 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$

图 2 AGEs 及 RAGEs 对  $\beta$ -catenin、ALP 蛋白表达的影响

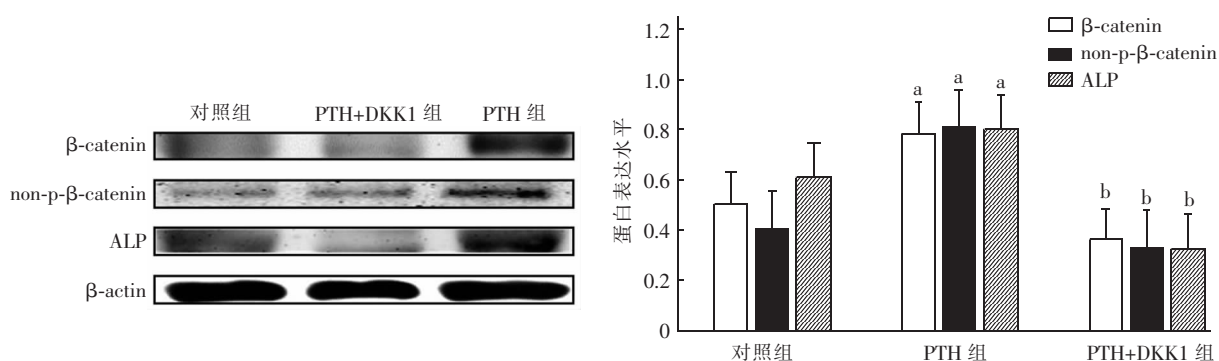
2.5 阻断 Wnt 通路后 AGEs 及 PTH 共培养对 BMSCs 成骨分化中 Wnt 通路后表达的影响 如图 4 所示, PTH 后逆转 AGEs 的负性成骨作用, 加入 Wnt 通路阻滞剂 DKK1 共培养 7 d 后, 应用 Western-blot 法检测

β-catenin、non-p-β-catenin、ALP 蛋白的表达, 显示较 PTH 组相比, β-catenin、ALP 蛋白表达增加 ( $P < 0.05$ )。



注: AGEs: 晚期糖基化终末产物; PTH: 甲状旁腺激素; ALP: 碱性磷酸酶; non-p-β-catenin: 非磷酸化 β-catenin; 与对照组相比,  $^a P < 0.05$ ; 与 AGEs 组相比,  $^b P < 0.05$

图 3 AGEs 及 PTH 对 β-catenin、ALP 蛋白表达的影响



注: PTH: 甲状旁腺激素; ALP: 碱性磷酸酶; non-p-β-catenin: 非磷酸化 β-catenin; DKK1: Dickkopf 相关蛋白 1; 与对照组相比,  $^a P < 0.05$ ; 与 PTH 组相比,  $^b P < 0.05$

图 4 PTH 及 DKK1 对 AGEs 干预后 β-catenin、ALP 蛋白表达的影响

### 3 讨论

AGEs 是体内蛋白质经非酶催化的 Maillard 反应形成的多种结构稳定而不可逆的化合物。在骨微环境中, 糖尿病致骨质疏松症的主要发病机制是由于 AGEs 与成骨细胞表面的 RAGE 结合后抑制成骨细胞增殖、分化, 诱导其凋亡, 从而抑制成骨作用<sup>[7]</sup>。体外研究中发现 AGEs 可诱导大鼠骨髓瘤 UMR 106 和小鼠非转换型 MC3T3E1 细胞 2 种成骨细胞株的凋亡<sup>[8]</sup>。

在本实验中, 大鼠 BMSCs 在不同浓度 AGEs 及 AGEs 不同作用时间下增殖, AGEs 抑制 BMSCs 增殖, 抑制作用随浓度增加逐渐加强 ( $P < 0.05$ ), 且随着 AGEs (0.2 g/L) 干预时间延长, AGEs 对 BMSCs 增殖的抑制作用逐渐增强 ( $P < 0.05$ )。故 AGEs 可抑制体外培养 BMSCs 的增殖, 且随着 AGEs 浓度与共培养时间的增加, 抑制作用逐渐增强。

研究显示, 在 BMSCs 的成骨分化过程中, Wnt 信号通路、骨形成蛋白/Smad、丝裂原激活蛋白激酶通路等多种分子信号起重要调节作用<sup>[9-10]</sup>。经典的 Wnt 信号转导通路是骨吸收和骨形成的重要调控因素。Wnt 蛋白通过自分泌或旁分泌方式附着于 BMSCs 细胞表面或细胞外基质, Wnt/β-catenin 信号通路调节骨形成与骨分化。β-catenin 的磷酸化修饰产物可调节 β-catenin 的自身稳定<sup>[9]</sup>。AGEs 经直接作用和受体介导 2 种途径发挥作用, 经 RAGE 介导是 AGEs 的主要作用模式, RAGE 表达于 BMSCs 膜表面<sup>[11]</sup>。慢病毒转染使成骨细胞过表达 RAGE, 通过 Wnt、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、胞外信号调节激酶 (ERK) 通路抑制成骨细胞增殖<sup>[12]</sup>。

ALP 是成骨细胞的表型标志物之一, 它可直接反映成骨细胞的活性或功能状况。本研究显示, 0.2 g/L AGEs 抑制大鼠 BMSCs 中 β-catenin、ALP 蛋

白表达 ( $P < 0.05$ );  $\beta$ -catenin 信号促进剂 Wnt3a 可以抑制 AGEs 的负性成骨作用; 加入 10 mg/L RAGE 中和抗体后, 与 AGEs 组相比,  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白表达增高 ( $P < 0.05$ )。证明 AGEs 通过作用于 RAGE, 经 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制 BMSCs 成骨分化。

既往研究多集中于 AGEs 或 RAGE 作用于 BMSCs 株或成骨细胞系的机制研究, 本研究以原代培养的大鼠 BMSCs 分析证实 AGEs 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制 BMSCs 成骨分化。Quarto 等<sup>[5]</sup> 研究显示, 幼龄小鼠颅骨成骨细胞 FpN1 以及完全分化的成年小鼠颅骨成骨细胞 FpN60 分别经 Wnt3a 处理, FpN1 细胞成骨显著被抑制, 且抑制作用随 Wnt3a 浓度的升高显著增强。相反, 随着 Wnt3a 浓度的升高, FpN60 成骨分化能力渐进性增强。表明成骨细胞的分化阶段及 Wnt3a 蛋白的浓度决定了 BMSCs 经 Wnt/ $\beta$ -catenin 经典信号成骨分化的能力。

PTH 是调节体内钙磷稳态的内分泌激素之一, 通过调节骨髓微环境和成骨信号通路促进骨形成<sup>[13-14]</sup>。本实验中发现 BMSCs 中同时加入  $10^{-8}$  mmol/L PTH 和 0.2 g/L AGEs, AGEs 抑制  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白表达; 而加入 PTH 后与 AGEs 组相比  $\beta$ -catenin、non-p- $\beta$ -catenin、ALP 蛋白表达增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且 PTH 的促成骨作用可被 Wnt 通路阻断剂 DKK1 抑制。证明 PTH 可以通过 Wnt 通路逆转 AGEs 对 BMSCs 成骨分化的抑制作用。研究报道, PTH 受体过表达的小鼠, 其骨硬化蛋白表达减少,  $\beta$ -catenin、ALP、runt 相关转录因子 2 (RUNX2) 等蛋白表达增多, 成骨细胞凋亡减少。小鼠 RAGE 基因被敲除后再给予 PTH, 骨量未见明显增加, 分析 PTH 的促成骨作用可能部分通过 RAGE 介导。

本研究有一定局限性, 选择信号通路单一, 需要进一步开展体内外 Wnt 通路、骨形成蛋白/Smad、丝裂原激活蛋白激酶通路等在成骨分化中的作用机制研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Mercer N, Ahmed H, Etcheverry SB, et al. Regulation of advanced glycation end product (AGE) receptors and apoptosis by AGEs in osteoblast-like cells[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 306(1-2): 87-94. DOI:10.1007/s11010-007-9557-8.

[2] Li G, Xu J, Li Z. Receptor for advanced glycation end products inhibits proliferation in osteoblast through suppression of Wnt, PI3K and ERK signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 423(4): 684-689. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.06.015.

[3] Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling[J]. Redox Biol, 2014, 2: 411-429. DOI:10.1016/j.redox.2013.12.016.

[4] Okazaki K, Yamaguchi T, Tanaka K, et al. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 91(4): 286-296. DOI: 10.1007/s00223-012-9641-2.

[5] Quarto N, Behr B, Longaker MT. Opposite spectrum of activity of canonical Wnt signaling in the osteogenic context of undifferentiated and differentiated mesenchymal cells: implications for tissue engineering[J]. Tissue Eng Part A, 2010, 16(10): 3185-3197. DOI:10.1089/ten.tea.2010.0133.

[6] 葛志敏, 郭中豪, 高飞. 大鼠骨髓间充质干细胞的分离、培养与鉴定[J]. 中国临床研究, 2015, 28(7): 836-839. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2015.07.002.

[7] Asadipoo K, Uy EM. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(10): 1799-1818. DOI:10.1210/js.2019-00160.

[8] Aikawa E, Fujita R, Asai M, et al. Receptor for advanced glycation end products-mediated signaling impairs the maintenance of bone marrow mesenchymal stromal cells in diabetic model mice[J]. Stem Cells Dev, 2016, 25(22): 1721-1732. DOI:10.1089/scd.2016.0067.

[9] Wu L, Wei Q, Lv Y, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin pathway is involved in cadmium-induced inhibition of osteoblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1519. DOI:10.3390/ijms20061519.

[10] Gong JH, Dong JY, Xie T, et al. The influence of AGEs environment on proliferation, apoptosis, homeostasis, and endothelial cell differentiation of human adipose stem cells[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2017, 16(2): 94-103. DOI:10.1177/1534734617701575.

[11] Jiang M, Wang X, Wang P, et al. Inhibitor of RAGE and glucose-induced inflammation in bone marrow mesenchymal stem cells: effect and mechanism of action[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 3255-3262. DOI:10.3892/mmr.2020.11422.

[12] Osagie-Clouard L, Sanghani-Kerai A, Coathup M, et al. The influence of parathyroid hormone 1-34 on the osteogenic characteristics of adipose- and bone-marrow-derived mesenchymal stem cells from juvenile and ovariectomized rats[J]. Bone Joint Res, 2019, 8(8): 397-404. DOI: 10.1302/2046-3758.88.BJR-2019-0018.R1.

[13] Fan Y, Hanai JI, Le PT, et al. Parathyroid hormone directs bone marrow mesenchymal cell fate[J]. Cell Metab, 2017, 25(3): 661-672. DOI:10.1016/j.cmet.2017.01.001.

[14] Ohishi M, Schipani E. PTH and stem cell[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(7): 552-556. DOI:10.3275/7620.

(收稿日期: 2021-02-25)

(本文编辑: 刘欣)