doi:10.11659/jjssx.05E017005

·基础研究·

# 维生素 D 调控龟板提取物促骨髓间充质干细胞增殖分化的研究

陈金锋[1],张海玲[1],肖春苟[1],叶茂盛[1],郑二来[1],陈东风[2] (1.肇庆医学高等专科学校人体解剖与组织胚胎学教研室,广东 肇庆 526020;2.广州中医药大学,广东 广州 510006)

[摘 要] **目的** 观察维生素 D(Vit D)调控龟板提取物(PTE)促进骨髓间充质干细胞(MSCs)增殖过程的作用及其机制。**方法** 构建 PGL3-Id1 启动子,转染大鼠 MSCs,PTE 分别联合 $10^{-6}$、$10^{-7}$、$10^{-8}$ mol/L 的 Vit D 作用于转染后的 MSCs 36 h,利用荧光素酶检测 MSCs 中 Id1 启动子的水平。1、3、30、100 μg/mL PTE 分别联合 $10^{-7}$ mol/L Vit D 作用于 MSCs 36 h、3 d、7 d,RT-PCR 检测 VDR 的表达。**结果** PTE 促进了 MSCs 中 Id1 的表达,联合应用 Vit D,Id1 的表达会降低,这种差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),且不同剂量 Vit D 之间比较差异也有极显著性统计学意义($P<0.01$)。药物联合作用 36 h、3 d 和 7 d 时,均不同程度抑制了 VDR 的表达;作用 36 h 时 Vit D 联合大剂量 PTE 时抑制作用显著,与不加 PTE 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而作用 3 d 和 7 d 时,Vit D 联合大剂量 PTE 时抑制作用更为明显;不同剂量 PTE 联合 Vit D 作用相同时间,不同剂量之间 VDR 的表达量差异有统计学意义($P<0.05$),而相同剂量 PTE 联合 Vit D 作用不同时间,7 d 与 36 h 时 VDR 表达量比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Vit D 抑制了 PTE 促 MSCs 的增殖作用,核受体 VDR 可能是 PTE 调控 MSCs 增殖和分化的一个药物作用靶点。

[关键词] 龟板提取物;骨髓间充质干细胞;维生素 D;VDR

[中图分类号] R285.5;R329.2+8 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-05-02

## Vit D promotes proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells through regulates extracts of plastrum testudinis

CHEN Jin-feng[1], ZHANG Hai-ling[1], XIAO Chun-gou[1], YE Mao-sheng[1], ZHENG Er-lai[1], CHEN Dong-feng[2] (1. Department of Anthropotomy and Histology and Embryology, Zhaoqing Medical College, Zhaoqing Guangdong 526020, China; 2. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China)

**Abstract: Objective** To explore the effect and the mechanism of vitamin D(Vit D) promotes proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells(MSCs) through regulates extracts of plastrum testudinis(PTE). **Methods** Established the PGL3-Id1 promoter and

[基金项目] 广东省中医药管理局课题(20141300);肇庆市科技创新计划项目(2013E2810)

[通信作者] 张海玲,E-mail:hailing0322@sina.com

[16] Shen Y, Yang J, Li J, et al. Carnosine inhibits the proliferation of human gastric cancer SGC-7901 cells through both of the mitochondrial respiration and glycolysis pathways[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104632. doi:10.1371/journal.pone.0104632.

[17] Zhang Z, Miao L, Wu X, et al. Carnosine inhibits the proliferation of human gastric carcinoma cells by retarding Akt/ mTOR/ p70S6K signaling[J]. J Cancer, 2014, 5(5): 382 - 389. doi: 10.7150/jca.8024.

[18] Zhao P, Guan HT, Dai ZJ, et al. Knockdown of SPOCK1 inhibits the proliferation and invasion in colorectal cancer cells by suppressing the PI3K/Akt pathway[J]. Oncol Res, 2016, 24(6): 437 - 445. doi:10.3727/096504016X14685034103554.

[19] Lux MP, Fasching PA, Schrauder MG, et al. The PI3K pathway: background and treatment approaches[J]. Breast Care(Basel), 2016, 11(6): 398 - 404. doi:10.1159/000453133.

[20] Liu Y, Wang R, Zhang L, Li J, et al. The lipid metabolism gene FTO influences breast cancer cell energy metabolism via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Oncol Lett, 13(6): 4685 - 4690. doi: 10.3892/ol.2017.6038.

[21] Li N, Miao Y, Shan Y, et al. MiR-106b and miR-93 regulate cell progression by suppression of PTEN via PI3K/Akt pathway in breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2796. doi:10.1038/cddis.2017.119.

[22] Yang X, Ye X, Sun L, et al. Downregulation of serum RAB27B confers improved prognosis and is associated with hepatocellular carcinoma progression through PI3K-AKT-P21 signaling[J]. Oncotarget, 2017. doi:10.18632/oncotarget.18010.

[23] Wang B, Jiang H, Wang L, et al. Increased MIR31HG lncRNA expression increases gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines through the EGFR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 3494 - 3500. doi:10.3892/ol.2017.5878.

[24] Pal I, Mandal M. PI3K and Akt as molecular targets for cancer therapy: current clinical outcomes[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(12): 1441 - 1458. doi:10.1038/aps.2012.72.

[25] Tummers B, Green DR. Caspase-8: regulating life and death[J]. Immunol Rev, 2017, 277(1): 76 - 89. doi:10.1111/imr.12541.

(编辑:杨 颖)

transfered rat MSCs. PTE combined with $10^{-6}$,$10^{-7}$,$10^{-8}$ mol/L Vit D respectively were acted on the transfected MSCs for 36 hours. The level of Id1 promoter were detected by luciferase activity measurement. 1,3,30,100 μg/mL PTE combined with Vit D of $10^{-7}$ mol/L were acted on MSCs for 36 hours,3 days and 7 days,and the VDR expression were detected by RT-PCR test. **Results** PTE promoted the expression of Id1 in MSCs,the expression of Id1 was inhibited when PTE combined with Vit D ($P<0.01$),and it was significantly different among different dosis of Vit D($P<0.01$). The expression of VDR was inhibited in different degree when PTE combined with Vit D for 36 hours,3 days and 7 days. PTE combed with large dose of Vit D for 36 hours had significant effect of inhibition,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The inhibiting effect was more obvious when PTE combined with large dose of Vit D for 3 days and 7 days. When different doses of PTE combined with Vit D for a same duration,the difference of VDR expression was statistically significant($P<0.05$). Meanwhile,when same doses of PTE combined with Vit D for different durations,the difference of VDR expression at 7 days and 36 hours was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The proliferation of MSCs which promoted by PTE was inhibited by Vit D,and the nuclear receptor VDR may be one of the targets of drug action for PTE regulating proliferation and differentiation of MSCs.

**Keywords**: extracts of plastrum testudinis;bone marrow mesenchymal cell;Vitamin D;VDR

当今社会,由于环境和食物污染、车祸等原因造成的组织损伤及疾病导致的器官损伤及衰竭越来越多,严重影响了人们的生活质量。组织工程学是通过生化材料来进行组织器官的修复、替换,避免自体再损伤及对供体的免疫排斥。骨髓间充质干细胞(mesenclcymal stem cells,MSCs)是一种来源于骨髓基质的干细胞,在不同的诱导条件下可以分化为多种类型的细胞,是组织工程的理想种子细胞,在脊髓损伤、心衰、肝肺损伤等疾病中发挥治疗作用[1-5]。但其在损伤修复过程中的作用机制目前尚不明确,需要进一步探讨。DNA 结合抑制因子 1(inhibitors of DNA binding 1,Id1),又称分化抑制因子 1,是螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix,HLH)转录因子家族成员,通过与碱性 HLH 结合,阻止蛋白与 DNA 结合,促进细胞增殖,抑制其分化。维生素 D(vitamin D,Vit D)在 MSCs 的增殖和分化过程中起重要的调控作用[6-7],其通过与维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR)结合发挥作用。近年来中药调控 MSCs 增殖和分化是组织工程研究的一个热点,但其调控的分子机制尚不完全清楚。本文通过研究 Vit D 对龟板调控 MSCs 增殖和分化的作用,探讨其作用的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物及骨髓间充质干细胞的提取

4 周龄 SD 大鼠,SPF 级,购自南京军区总医院实验动物中心(许可证:SLXK(苏)2003-0004)。颈椎脱臼法处死大鼠,分离皮肤、肌肉,剪断股骨、胫骨,D-hanks液冲洗骨髓腔,用移液枪吹散骨髓,1.073 g/L Percoll 液分离[8]。轻微吹散,接种于培养瓶,含 10% FBS 的 L-DMEM 培养基、37 ℃、5% 饱和湿度 $CO_2$ 培养箱培养。

### 1.2 龟板及其提取物的制备

龟板产地海南,购自广东汕头药材采购站。低温粉碎,95% 乙醇渗滤法提取,石油醚:乙酸乙酯递增极性溶剂洗脱,按一定浓度溶于二甲基亚砜(DMSO),得龟板提取物(plastri testudinis extracts,PTE)溶液。

### 1.3 MSCs 细胞的转染

MSCs 接种于 24 孔板,细胞融合 60% 时,磷酸钙共沉淀法转染细胞。转染质粒 2 μg,比例为:PGL3-Id1 1.5 μg + pRL 0.5 μg。质粒用去离子水溶解为 2 μL(浓度为 1 g/L),加入 2 mol/L $CaCl_2$ 6.25 μL,定容至 50 μL,制备成磷酸钙 DNA 沉淀复合物。将复合物加至 50 mL HBS 离心管中,温育 20 min,逐滴滴加到细胞上,温育 24 h,换液培养。

### 1.4 荧光素酶报告基因检测 Vit D 对 PTE 促 MSCs 中 Id1 表达的影响

转染后 MSCs 细胞,分别应用 $10^{-6}$、$10^{-7}$、$10^{-8}$ mol/L Vit D 作用细胞。每个剂量组分药物组和对照组,药物组联合应用 30 μg/mL 龟板提取物(PTE +),对照组单独使用 VitD(PTE-),培养 36 h,荧光素酶报告基因检测 Id1 的表达。荧光素酶报告基因检测体系及方法参照 Promega 公司萤光素酶检测系统技术手册。

### 1.5 RT-PCR 检测不同剂量 PTE 在不同时间点对核受体通路的影响

MSCs 接种 24 孔板,培养 24 h,分别用浓度为 1、3、30、100 μg/mL 的龟板提取物联合 $10^{-7}$ mol/L Vit D 作用 MSCs 36 h、3 d、7 d,收集细胞,RT-PCR 检测核受体 VDR 的表达(表 1)。循环体系:95 ℃ 5 min,25 个循环(94 ℃ 30 s、60 ℃ 55 s、72 ℃ 30 s),72 ℃ 5 min。1% 琼脂糖凝胶电泳分离,UV 成像系统拍照分析。

**表 1 RT-PCR 引物序列及产物长度**

| 检测基因 | 引物序列 | 产物长度(bp) |
|---|---|---|
| VDR | Forward:5'-GGAACGTGCCCCGAATCTGC-3' | |
| | Reverse:5'-CACCCCCATCTCCACGAACTG-3' | 2 043 |
| GADPH | Forward:5'-AACGACCCCTTCATTGAC-3' | |
| | Reverse:5'-TCCACGACATACTCAGCAC-3' | 1 307 |

1.6 不同剂量 PTE 作用不同时间对核受体 VDR 的影响

选取 3 100 μg/mL 的龟板提取物联合 $10^{-7}$ mol/L Vit D 分别作用 MSCs 36 h、3 d 和 7 d,收集细胞,RT-PCR 检测核受体 VDR 的表达。

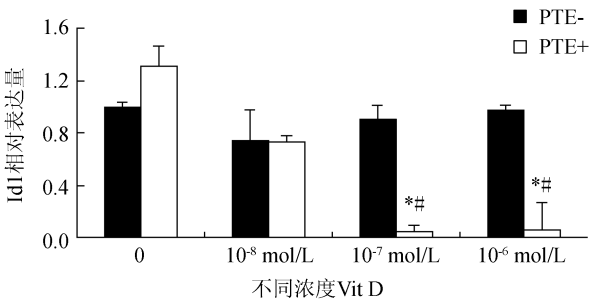
1.7 统计学分析

运用软件 SPSS 22.0 进行统计学分析,两样本间比较用 $t$ 检验,组间比较用 $\chi^2$ 分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义,$P<0.01$ 为差异具有极显著性统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同剂量 Vit D 对 Id1 启动子活性的影响

$10^{-6}$、$10^{-7}$、$10^{-8}$ mol/L Vit D 联合 30 μg/mL PTE 作用 MSCs 细胞。PTE 促进了 Id1 的表达($P<0.01$),联合应用 Vit D 组 Id1 启动子表达明显降低,且随着 Vit D 剂量的增加降低得越明显,与单独应用 PTE 比较,差异具有显著性统计学意义($P<0.01$),见图 1、表 2。由于 Vit D 浓度从 $10^{-7}$mol/L 增加到 $10^{-6}$mol/L 时,两者差异并不明显,因此选用 $10^{-7}$mol/L 作为 Vit D 的药物作用浓度。

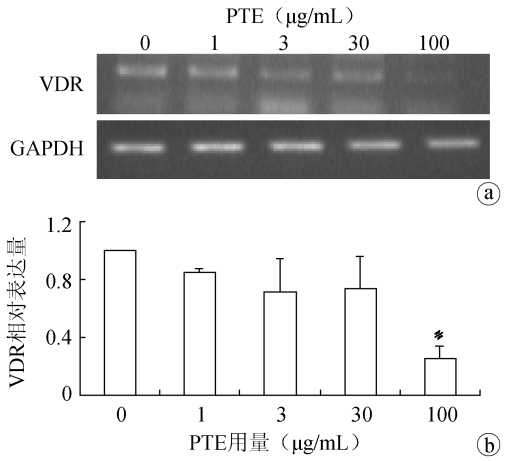



*:与 Vit D 相同剂量 PTE - 比较,$P<0.01$;#:与 Vit D 0 mol/L 比较,$P<0.01$

**图 1 不同剂量 Vit D 对 Id1 启动子活性的影响**

2.2 不同剂量 PTE 联合应用 VitD 36 h 核受体 VDR 的表达

PTE 联合应用 Vit D 作用 MSCs 细胞 36 h 后,核受体 VDR 的表达受到了不同程度的影响,并随着 PTE 用量的增加 VDR 的表达量明显下降(图 2)。PTE 剂量分别为 0、1、3、30、100 μg/mL 时,VDR 表达量分别为1、(0.86 ± 0.02)、(0.72 ± 0.22)、(0.74 ± 0.21)、(0.37 ± 0.08)。与 PTE 0 μg/mL 和 1 μg/mL 比较,PTE 100 μg/mL 组 VDR 表达量明显减少,差异具有统计学意义($P<0.05$)。




a:RT-PCR;b:不同剂量 PTE 联合 $10^{-7}$ mol/L Vit D 作用 36 h 核受体 VDR 的相对表达量; *:与 PTE 0、1 μg/mL 比较,$P<0.05$

**图 2 不同剂量 PTE 联合 $10^{-7}$mol/L Vit D 作用 36 h 对核受体 VDR 表达的影响**

2.3 不同剂量 PTE 联合 Vit D 作用 3 d 核受体 VDR 的影响

PTE 联合应用 Vit D 作用 MSCs 细胞 3 d 后,核受体 VDR 的表达受到不同程度的影响,随 PTE 的用量增加,VDR 的表达量明显降低(图 3)。PTE 剂量分别为 0、1、3、30、100 μg/mL 时,VDR 表达量分别为 1、(1.63 ± 0.04)、(1.43 ± 0.03)、(0.96 ± 0.29)、(0.62 ± 0.25)。与 PTE 0 μg/mL 和 1 μg/mL 组比较,PTE 100 μg/mL 组 VDR 表达量明显减少,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

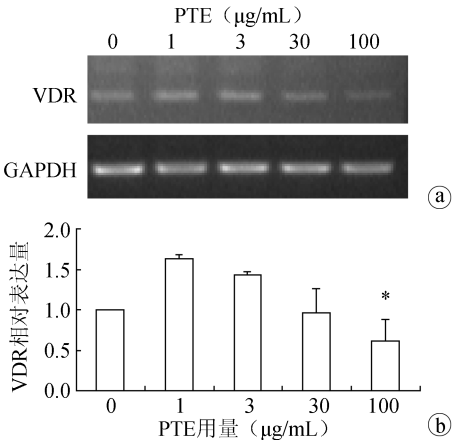
2.4 PTE 联合 Vit D 作用 7 d 核受体 VDR 的影响

PTE 联合应用 Vit D 作用 MSCs 细胞 7 d 后,核受体 VDR 的表达受到不同程度的影响,不同剂量的 PTE 联合应用 VDR 的表达量均明显降低(图 4)。PTE 剂量分别为 0、1、3、30、100 μg/mL 时,VDR 表达量分别为 1、(0.44 ± 0.25)、(0.67 ± 0.17)、(0.60 ± 0.04)、(0.70 ± 0.00)。与 PTE 0 μg/mL 比较,PTE 不同剂量组 VDR 表达量明显减少,差异具有统计学意义($P<0.05$);与 PTE 1 μg/mL 比较,PTE 30、100 μg/mL 组 VDR 表达量明显减少,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

**表 2 不同剂量 Vit D 时 Id1 的表达量**

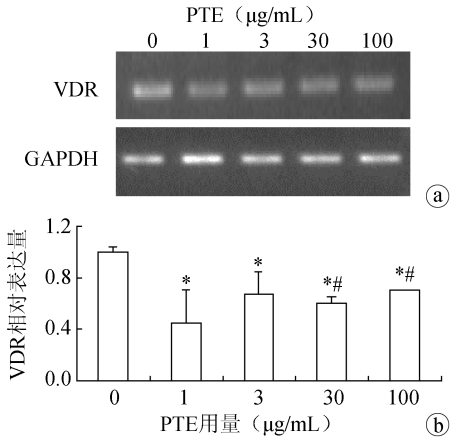
| 组别 | Vit D 0 mol/L | Vit D $10^{-6}$ mol/L | Vit D $10^{-7}$ mol/L | Vit D $10^{-8}$ mol/L |
|---|---|---|---|---|
| PTE 0 μg/mL 组 | 72.4 ± 2.2 | 53.8 ± 16.2 | 65.8 ± 7.5 | 70.5 ± 2.9 |
| PTE 30 μg/mL 组 | 94.8 ± 11.3 | 52.9 ± 3.0 | 3.35 ± 3.7*# | 4.08 ± 15.6*# |

*:与 PTE 0 μg/mL 比较,$P<0.01$;#:与 Vit D 0 mol/L 比较,$P<0.01$




a:RT-PCR;b:不同剂量 PTE 联合 $10^{-7}$ mol/L Vit D 作用 3 d 核受体 VDR 的相对表达量 *:与 PTE 0、1 μg/mL 比较,$P<0.05$

**图 3 不同剂量 PTE 联合 $10^{-7}$mol/L Vit D 作用 3 d 对核受体 VDR 表达的影响**




a:RT-PCR;b:不同剂量 PTE 联合 $10^{-7}$ mol/L Vit D 作用 7 d 对核受体 VDR 的相对表达量,Y 轴为不同剂量 PTE(+)/PTE(0)的相对值 *:与 PTE 0 μg/mL 比较,$P<0.05$;#:与 PTE 1 μg/mL 比较,$P<0.05$

**图 4 不同剂量 PTE 联合 $10^{-7}$ mol/L Vit D 作用 7 d 对核受体 VDR 表达的影响**

### 2.5 PTE 联合 Vit D 作用不同的时间点对核受体 VDR 的影响

分别用浓度为 3、100 μg/mL 的 PTE 联合应用 Vit D作用 MSCs 细胞 36 h、3 d、7 d。3 μg/mL 的 PTE 联合 Vit D 作用 72 h、3 d、7 d 时,VDR 表达量分别为(1.01±0.00)、(1.02±0.01)、(0.86±0.00),与药物作用 72 h 比较,PTE 作用 7 d 时 VDR 的表达量明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);与不加药物时 VDR 的表达量(1±0.02)比较,PTE 作用 7 d 时 VDR 表达量明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。100 μg/mL 的 PTE 联合 Vit D 作用 36 h、3 d、7 d 时,VDR 表达量分别为(0.43±0.01)、(0.32±0.01)、(0.31±0.02),与药物作用 72 h 比较,药物作用 3 d、7 d 时VDR 的表达量均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);与不加药物时 VDR 的表达量(1±0.02)比较,36 h、3 d、7 d 时VDR 表达量均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 5。

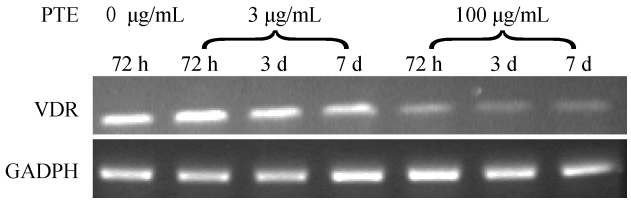



**图 5 不同剂量 PTE 作用不同时间对核受体 VDR 表达的影响**

## 3 讨论

人体组织的损伤、缺损会导致人体的功能障碍,严重影响患者生活质量。传统的治疗方法采用自体或他体组织移植,但会造成自体的再损伤。由于他体移植供体的来源有限,又要对抗由此带来的免疫排斥反应,甚至是致命的并发症,导致供体缺乏现象更加严重。“组织工程学”在 80 年代提出,致力于发展生物材料修复、替代人体器官损伤、缺损,主要用于骨骼缺损修复,角膜、皮肤的体外培养等领域,为器官损伤缺损患者带来了曙光[1]。

细胞是组织工程学的三要素之一,干细胞可以诱导分化为体内多种类型的细胞,是组织工程广泛研究和应用的一类细胞。目前干细胞疗法的研究广泛应用在脊髓损伤修复、心衰治疗、肝肺脏器疾病治疗等方面,为再生医学的发展提供了新的前景[2-5,9]。MSCs 是来源于骨髓间质的一类干细胞,同样具有多向分化的潜能。骨髓间充质干细胞来源于骨髓,提取简单,体外培养易存活,通过移植骨髓间充质干细胞,可以提高卵巢切除后大鼠骨质疏松的骨密度,促进骨再生[10]。以骨髓间充质干细胞为种子细胞,配合纤维蛋白胶做支架材料,可以修复大鼠牙槽骨缺损[11]。骨髓间充质干细胞与血管紧张素受体 AT1 相关的受体蛋白内源性配体联合应用,可以减少缺血缺氧条件下细胞的凋亡,提高血管内皮生长因子的表达,促进血管的再生[12]。但骨髓间充质干细胞数量少,体外培养传代后易老化,因此探索安全有效促进其增殖就至关重要。

中医理论认为肾为先天之本,肾气充足则筋骨强壮,骨壮齿坚。肾藏精,精生髓,髓养骨,肾精充足,骨骼强健有力,因此补肾可以促进精髓的生长和骨骼的强健。现代研究发现,补肾中药可以促进干细胞的增殖和分化,补肾中药骨碎补、淫羊藿促进了骨髓间充质干细胞的增殖和成软骨及成骨分化[13-15]。龟板是临床常用的补肾中药,入肝肾经,功效补肾健骨、滋阴潜阳。

前期研究证实龟板可以促进 MSCs 的增殖[16-17]。龟板在促 MSCs 增殖的过程中,升高了核受体 RAR 和 VDR 的表达,对其他核受体 ER、GR、PPARδ、TRα 影响不大[8],因而 RAR 和 VDR 可能是龟板促 MSCs 增殖的药理靶点。

核受体可以通过与 DNA 应答元件即特异性配体结合,特异性地调控机体的生长发育、生殖和代谢等过程。药物可以通过与特异性配体结合,竞争性升高或降低核受体的表达,因此特异性配体可以成为药物作用很好的靶点。Vit D 是类固醇类激素,在配体 1,25 二羟基维生素 D3 的作用下,与 VDR 结合调节骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化[6-7],对甲状腺未分化癌肿瘤干细胞的增殖有抑制作用[18],并可促进毛发生长,在毛发疾病治疗中有良好的应用前景[19]。

DNA 结合抑制因子 1,又称为分化抑制因子 1,是螺旋-环-螺旋蛋白家族成员,通过与碱性螺旋-环-螺旋蛋白结合促进细胞增殖,抑制细胞分化。有研究发现,Id1 在多种肿瘤细胞中表达增高,其高表达可能与肿瘤细胞的耐药与侵袭性有关[20-22];沉默 Id1 基因,抑制了卵巢癌细胞的生长[23]。在正常细胞中,Id1 通过调控 PI3K/AKT 信号通路,促进了内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)的增殖[24]。

骨髓间充质干细胞提取简单,体外培养存活率高,临床应用前景广泛。传统中药药材分布广泛,药效安全,对骨髓间充质干细胞的作用明确,有良好的应用前景。但中药作用于骨髓间充质干细胞药效复杂,药物作用途径尚不完全明确,需要进一步的深入研究,为临床应用奠定基础,更好地为临床服务。

## [参考文献]


[1] 扈延龄,李春燕,张成栋,等. 组织工程骨软骨复合体修复羊膝关节骨软骨缺损效果[J]. 青岛大学医学院学报,2016,52(2):205 - 208. doi:10.13361/j.qdyxy.201602024.

[2] 彭道琥. 干细胞治疗脊髓损伤的研究与应用[J]. 临床医药文献杂志,2016,3(34):6898 - 6899. doi:10.16281/j.cnki.jocml.20170411.003.

[3] 黄纬凌,杨 俊,杨 简,等. 干细胞疗法治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2017,37(6):1538 - 1540. doi:10.3969/j.issn.1005 - 9202.2017.06.104.

[4] 姚 鹏. 干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(1):17 - 22. doi:10.11569/wcjd.v25.i1.17.

[5] 李 雪,吴晓梅. 干细胞与肺的损伤和修复的最新研究[J]. 临床肺科杂志,2017,22(4):726 - 729. doi:10.3969/j.issn.1009 - 6663.2017.04.042.

[6] 柳逸博,王佐林. 浓缩生长因子与 1,25 二羟基维生素 D3 对骨髓间充质干细胞增殖与成骨分化的影响[J]. 口腔颌面外科杂志,2016,26(1):13 - 18. doi:10.3969/j.issn.1005 - 4979.2016.01.002.

[7] 张 尧,李晓莉,张 岩. 维生素 D 对骨髓间充质干细胞成骨分化的分子调控研究进展[J]. 中国药理学通报,2016,32(10):1337 - 1340. doi:10.3969/j.issn.1001 - 1978.2016.10.002.

[8] 张海玲,尹 文,杨 涛,等. 视黄酸对龟甲提取物促骨髓间充质干细胞增殖的促进作用[J]. 中药材,2014,37(1):87 - 90. doi:10.13863/j.issn1001 - 4454.2014.01.033.

[9] 刘 晶,曹尚涛,蔡景蕾,等. 干细胞与再生医学发展前瞻[J]. 科技导报,2016,34(20):25 - 33. doi:10.3981/j.issn.1000 - 7857.2016.20.004.

[10] 陈光华,黄贵芝,林 颢,等. 骨髓间充质干细胞移植对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度的影响[J]. 中国组织工程研究,2017,21(1):49 - 53. doi:10.3969/j.issn.2095 - 4344.2017.01.009.

[11] 刘 杨,孙大磊,王 毅,等. BMSCs 和 FG 作为种子细胞和支架材料修复大鼠牙槽骨缺损的效果[J]. 口腔医学,2017,37(4):307 - 310. doi:10.13591/j.cnki.kqyx.2017.04.005.

[12] 候婧瑛,汪 蕾,钟婷婷,等. apelin 干预骨髓间充质干细胞在缺血缺氧条件下的生存及血管再生[J]. 中国组织工程研究,2017,21(1):6 - 12. doi:10.3969/j.issn.2095 - 4344.2017.01.002.

[13] 李 宁,李应福,谢兴文,等. 中药诱导骨髓间充质干细胞的定向分化:研究与进展[J]. 中国组织工程研究,2016,20(1):135 - 139. doi:10.3969/j.issn.2095 - 4344.2016.01.024.

[14] 牟明威,李春根,李德魁,等. 骨碎补结合组织工程促进软骨再生及其机理研究[J]. 现代生物医药进展,2016,16(28):5420 - 5423. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2016.28.005.

[15] 鲍 远,黄俊明,靖兴志,等. 淫羊藿苷促进骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. 中国组织工程研究,2016,20(24):3501 - 3507. doi:10.3969/j.issn.2095 - 4344.2016.24.001.

[16] 周健洪,陈东风,黎 晖,等. 龟板含药血清对大鼠骨髓间质干细胞体外增殖的影响[J]. 广州中医药大学学报,2005,22(1):35 - 38. doi:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2005.01.012.

[17] 周健洪,曾和平,陈东风,等. 龟板组份及配伍对体外培养骨髓间充质干细胞增殖的影响[J]. 中药材,2006,29(5):452 - 455. doi:10.13863/j.issn.1001 - 4454.2006.05.019.

[18] 王 丽,彭 雯,陈小罗,等. 1,25 二羟基维生素 D3 在甲状腺未分化癌肿瘤干细胞增殖和上皮细胞间质转化中的作用[J]. 江苏大学学报(医学版),2016,26(5):375 - 379. doi:10.13312/j.issn.1671 - 7783.y160183.

[19] 赵恒光,易永芬. 维生素 D 受体与发毛疾病[J]. 临床皮肤科杂志,2006,45(1):76 - 79. doi:10.16761/j.cnki.1000 - 4963.2016.01.031.

[20] 鲍昱辰,赵印敏,陈 斌,等. ID1 对非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的影响[J]. 中国肺癌杂志,2016,19(12):864 - 870. doi:10.3779/j.issn.1009 - 3419.2016.12.10.

[21] 马 勃,李志强,沈 赞. Id1 基因表达与垂体腺瘤的侵袭性研究[J]. 中国基层医药,2015,22(1):1 - 5. doi:10.3760/cma.j.issn.1008 - 6706.2015.01.001.

[22] 朱 俊,朱克祥,李 汛,等. 胆囊癌中 Bim Id1 和 E2F1 的表达及生物学意义[J]. 西部医学,2016,28(2):158 - 161. doi:10.3969/j.issn.1672 - 3511.2016.02.004.

[23] 陈贝贝,余丽波,孙文洲,等. 沉默 Id1 基因表达对卵巢癌细胞生长影响的实验研究[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(14):1959 - 1962. doi:10.3969/j.issn.1672 - 4992.2015.14.06.

[24] 马 阳,张 黎,夏 曦,等. Id1 介导 E2-2 对 PI3K/Akt 信号通路及内皮祖细胞增长的影响[J]. 中华保健医学杂志,2017,19(1):5 - 9. doi:10.3969/j.issn.1674 - 3245.2017.01.002.


(编辑:周小林)