

不同糖浓度对颌骨骨髓间充质干细胞成骨分化的影响^{*}

陈 杨¹, 胡 赞¹, 杨 兰¹, 周 洁¹, 唐宇英¹, 郑雷蕾^{1,2,3△}

1. 重庆医科大学附属口腔医院(重庆 401145); 2. 口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室(重庆 401145);
3. 重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室(重庆 401145)

【摘要】 目的 研究不同糖浓度对颌骨骨髓间充质干细胞(orofacial bonemesenchymal stem cells, OFMSCs)增殖和成骨分化的影响。**方法** 体外分离、培养 OFMSCs,成骨、成脂、成软骨分化诱导及鉴定,并使用不同含糖量培养基(5.5、11、16.5、25、44 mmol/L)培养 OFMSCs,以 5.5 mmol/L 基准糖浓度为对照组,其余组为实验组。采用 CCK-8 及流式细胞仪检测各组 OFMSCs 的增殖活性及增殖指数,OFMSCs 成骨诱导后 4、7 d 检测碱性磷酸酶(ALP)活性,21 d 进行茜素红染色及矿化定量分析,同时用 RT-PCR 检测 3、7、14 及 21 d 相关成骨基因 *Runx2*、*Osterix* 的表达。**结果** 培养的 OFMSCs 成骨诱导 21 d 后茜素红染色可见钙结节,成脂诱导 14 d 后油红 O 染色可见红色脂滴,成软骨诱导 14 d 后阿利新蓝染色可见蓝色胞浆;糖浓度在 5.5~25 mmol/L 促进 OFMSCs 的增殖,但随着糖浓度的继续增加(25~44 mmol/L),OFMSCs 的增殖活性受抑制;成骨诱导时,随着培养液糖浓度升高,ALP 活性呈剂量依赖性降低($P<0.05$);成骨诱导 21 d,茜素红染色和矿化定量分析显示,随着培养液糖浓度的升高,钙结节形成、矿化定量呈剂量依赖性减少;成骨诱导 3、7、14 及 21 d,RT-PCR 检测结果显示,对照组 *Runx2*、*Osterix* mRNA 表达量高于实验组($P<0.05$),各组 *Runx2*、*Osterix* mRNA 表达量均出现先上调再下调的趋势。**结论** 在一定范围的糖浓度内,糖浓度升高可促进 OFMSCs 的增殖;而糖浓度升高对成骨分化呈抑制效应。

【关键词】 糖浓度 颌骨骨髓间充质干细胞 增殖 成骨分化

Effects of Different Concentrations of Glucose on the Osteogenic Differentiation of Orofacial Bone Mesenchymal Stem Cells CHEN Yang¹, HU Yun¹, YANG Lan¹, ZHOU Jie¹, TANG Yu-ying¹, ZHENG Lei-lei^{1,2,3△}. 1. Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401145, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing 401145, China; 3. Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401145, China
△ Corresponding author, E-mail: zheng_lei_lei@163.com

【Abstract】 Objective To determine the effects of different concentrations of glucose on the proliferation and osteogenic differentiation of orofacial bonemesenchymal stem cells (OFMSCs). **Methods** OFMSCs were primarily cultured and identified *in vitro* to undergo osteogenic/adipogenic/chondrogenic differentiation. The cells were exposed to osteogenic medium containing different levels of glucose: 5.5, 11, 16.5, 25, 44 mmol/L. The cell activity and proliferation index were measured using a cell counting kit (CCK)-8 and flow cytometry. The alkaline phosphatase (ALP) activity of the cells was measured at the 4th and 7th day. Alizarin red staining was carried out at the 21st day. RT-PCR detecting osteogenesis-related gene *Runx2* and *Osterix* mRNA expression was performed at the 4th, 7th, 14th and 21st day. **Results** Osteogenesis induced calcium nodes was observed with Alizarin red staining at the 21st day. Adipogenic induced red lipid droplets was observed with Oil Red O staining at the 14th day. Chondrogenic induced blue cytoplasm was observed with Alcian blue staining at the 14th day. With 5.5 to 25 mmol/L glucose, OFMSCs proliferation was promoted. But when the concentration of glucose continued to increase (from 25 to 44 mmol/L), OFMSCs proliferation significantly reduced. The ALP activity decreased with glucose in a concentration-dependent manner ($P<0.05$). Osteogenesis induced Alizarin red staining and mineralization showed at the 21st day. The calcium nodes and mineralization quantity decreased with glucose in a concentration-dependent manner ($P<0.05$). The cells exposed to 5.5 mmol/L glucose had a higher level of expression of *Runx2* and *Osterix* mRNA than the others ($P<0.05$). The experssion of *Runx2* and *Osterix* mRNA in all groups showed a trend of rising first, followed by an obvious down regulation. **Conclusion** With certain limits, OFMSC proliferation is promoted by glucose. Osteogenic differentiation is inhibited by glucose in a concentration-dependent manner.

^{*} 国家自然科学基金(No. 81470772)、重庆市医学科研项目(No. 20141013, No. 2015HBRC009)和重庆市自然科学基金(No. cstc2015jcyjA10028, No. cstc2016jcyjA0238)资助

△ 通信作者, E-mail: zheng_lei_lei@163.com

【Key words】 Concentration of glucose Orofacial bonemesenchymal stem cells Proliferation

Osteogenic differentiation

糖尿病是一种严重威胁人类健康生命的代谢性疾病^[1]。糖尿病患者常伴随骨代谢障碍和钙、磷代谢紊乱,可以引起继发性骨量减少及骨质疏松等糖尿病骨病。患者颌骨也会表现出相关变化,如牙槽骨萎缩及颌骨骨质疏松,继而引起牙齿的松动及脱落^[2]。临床研究发现^[3],糖尿病患者相对于非糖尿病患者而言,更易患牙周疾病。伴随着种植技术的发展,种植牙是口腔缺失牙修复的重要方式,但糖尿病导致的骨骼并发症和异常代谢环境所致病理变化却极大降低了牙种植的成功率^[4]。

糖尿病患者体内包含多种因素的改变,如血糖、相关激素及生长因子等,血糖的变化是比较直接的因素^[5]。现在大部分体外研究采用高糖培养基模拟糖尿病状态,研究高糖环境对骨髓间充质干细胞(bonemesenchymal stem cells, MSCs)的影响成为了目前关注的热点。有研究指出^[6],颌骨骨髓间充质干细胞(orofacial bonemesenchymal stem cells, OFMSCs)与长骨 MSCs 不一样。鉴于目前的研究都集中于长骨 MSCs 而对 OFMSCs 的研究甚少,本实验在体外模拟不同糖浓度,观察评价不同糖浓度对大鼠 OFMSCs 增殖和成骨能力的影响,为进一步阐明糖尿病骨代谢障碍分子机制提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 动物和主要试剂

4 周龄 SD 大鼠(由重庆医科大学提供),所有 SD 大鼠均根据中国重庆医科大学动物伦理委员会试验协议进行处置。胎牛血清(FBS)、 α -MEM 培养基(Gibco, 美国)、葡萄糖、地塞米松、 β -甘油磷酸钠、抗坏血酸(Sigma, 美国)、Trizol Reagent (Invitrogen, 美国)、RT-PCR 试剂盒(TaKaRa, 日本)、成脂诱导液(百思维, 中国)、0.25%胰酶、磷酸盐缓冲液、CCK-8 试剂盒、碱性磷酸酶(ALP)活性试剂盒、茜素红染液等均为国产纯化试剂。

1.2 OFMSCs 的体外培养

通过贴壁法与差速离心法获取 OFMSCs。将 4 周龄雄性 SD 大鼠脱颈处死,体积分数 75%乙醇浸泡 3 min,在超净工作台内取出下颌骨,仔细去除颌骨上附着的肌肉组织,暴露骨髓腔。5 mL 注射器吸取不含血清预冷的培养基反复冲洗骨髓腔,再按贴壁法培养 OFMSCs。当 OFMSCs 生长到相互融合

(约 80%左右)传代培养,取第 3 代细胞进行实验。

1.3 OFMSCs 成骨、成脂、成软骨诱导和鉴定

成骨诱导鉴定:OFMSCs 按每孔 1×10^5 的密度接种于 6 孔板中,细胞融合后(约 80%左右)换成骨诱导液(α -MEM 培养基中含 10 mmol/L β -甘油磷酸钠、 10^{-7} mol/L 地塞米松、50 μ g/mL 抗坏血酸及 10%FBS)培养,每 2 d 换液,连续培养 21 d,再进行常规茜素红染色。

成脂诱导鉴定:OFMSCs 接种同上,换成脂诱导液培养,每 2 d 换液,培养 14 d,再进行常规油红 O 染色。

成软骨诱导鉴定:OFMSCs 接种同上,换成软骨诱导液培养,每 2 d 换液,培养 14 d,再进行常规阿利新蓝染色。

1.4 定量检测不同糖浓度对茜素红染色和矿化基质的影响

实验分组为使用不同含糖量培养基(5.5、11、16.5、25、44 mmol/L)培养 OFMSCs,以 5.5 mmol/L 基准糖浓度为对照组,其余组为实验组。OFMSCs 按每孔 1×10^5 的密度接种于 6 孔板,24 h 后更换不同含糖量的培养基,21 d 茜素红染色,光镜下观察钙结节。再于每孔中加入 1 mL 抽提液(2%乙酸溶液与无水乙醇之比为 8:2)30 min,避光,将每孔溶液分装到 96 孔板中,100 μ L/孔,于 490 nm 波长下记录各孔吸光度(A)值。

1.5 检测不同糖浓度对细胞增殖的影响

CCK-8 法:OFMSCs 按每孔 1×10^3 的密度接种于 96 孔板,细胞完全贴壁后用不含血清的培养基饥饿处理 24 h 后更换不同含糖量的培养基。每孔中加入 10 μ L CCK-8 试剂,37 $^{\circ}$ C 孵箱 3.5 h,于 450 nm 波长下测定 A 值,每组每天测 3 孔,连续测 6 d,绘制细胞增殖曲线。

流式细胞术:OFMSCs 饥饿处理后,采用不同糖浓度培养基常规培养 4 d,消化后制成细胞悬液 2×10^6 /mL,加入体积分数 70%的预冷乙醇 1.5 mL,40 $^{\circ}$ C 过夜,离心后弃乙醇,PBS 清洗 2 遍,最后加入碘化丙锭 1 mL,避光染色 30 min,流式细胞仪上机检测细胞 DNA 含量。进行细胞周期分析,计算增殖指数(proliferation index, PI)。

1.6 检测不同糖浓度对 ALP 活性的影响

OFMSCs 按每孔 2×10^4 的密度接种于 24 孔

板,24 h 后更换不同含糖浓度的成骨诱导液,4、7 d 收集细胞。每管中加 50 μ L 0.2% TritonX-100,4 $^{\circ}$ C 过夜,裂解细胞。按试剂盒说明相应加入 1 液、2 液和 3 液,充分混匀,立即接种于 96 孔板中,每组设置 3 个复孔,于波长 520 nm 测定 A 值。

1.7 RT-PCR 检测不同糖浓度对 *Runx2*、*Osterix* mRNA 表达的影响

根据 NCBI 中大鼠 β -actin、*Runx2*、*Osterix* 基因序列,由金斯瑞生物科技有限公司进行引物设计及质量检测。引物序列如下。*Runx2* 上游引物序列:5'-CCGAGACCAACCGAGTCATTTA-3',下游引物序列:5'-AAGAGGCTGTTTGACGCCAT-3';*Osterix* 上游引物序列:5'-GCCAGTAATCTTCGTGCCAG-3',下游引物序列:5'-TAGTGAGCTTCTTCCTGGGGA-3'; β -actin 上游引物序列:5'-CCCGCGAGTACAACCTTCTTG-3',下游引物序列:5'-GTCATCCATGGCGAACTGGTG-3'。

培养 OFMSCs 24 h 后更换不同含糖浓度的成

骨诱导液,诱导 3、7、14 及 21 d 用 TRIzol 提取细胞 RNA,用 TaKaRa 逆转录试剂盒逆转录 RNA 为稳定的 cDNA,以 cDNA 为模板,用 SYBR Green 法实时荧光定量检测 PCR。采用 β -actin 为参照, Δ Ct 相对定量分析,样本平均相对含量倍数为 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 。

1.8 统计学方法

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OFMSCs 细胞形态

培养第 3 代的 OFMSCs 呈明显的“漩涡状”生长(图 1)。

2.2 OFMSCs 成骨、成脂、成软骨分化能力的鉴定

OFMSCs 成骨诱导 21 d 后茜素红染色可见明显的钙结节(图 2A);成脂诱导 14 d 后油红 O 染色可见红色脂滴(图 2B);成软骨诱导 14 d 后阿利新蓝染色可见蓝色胞浆(图 2C)。

2.3 茜素红染色及其定量分析

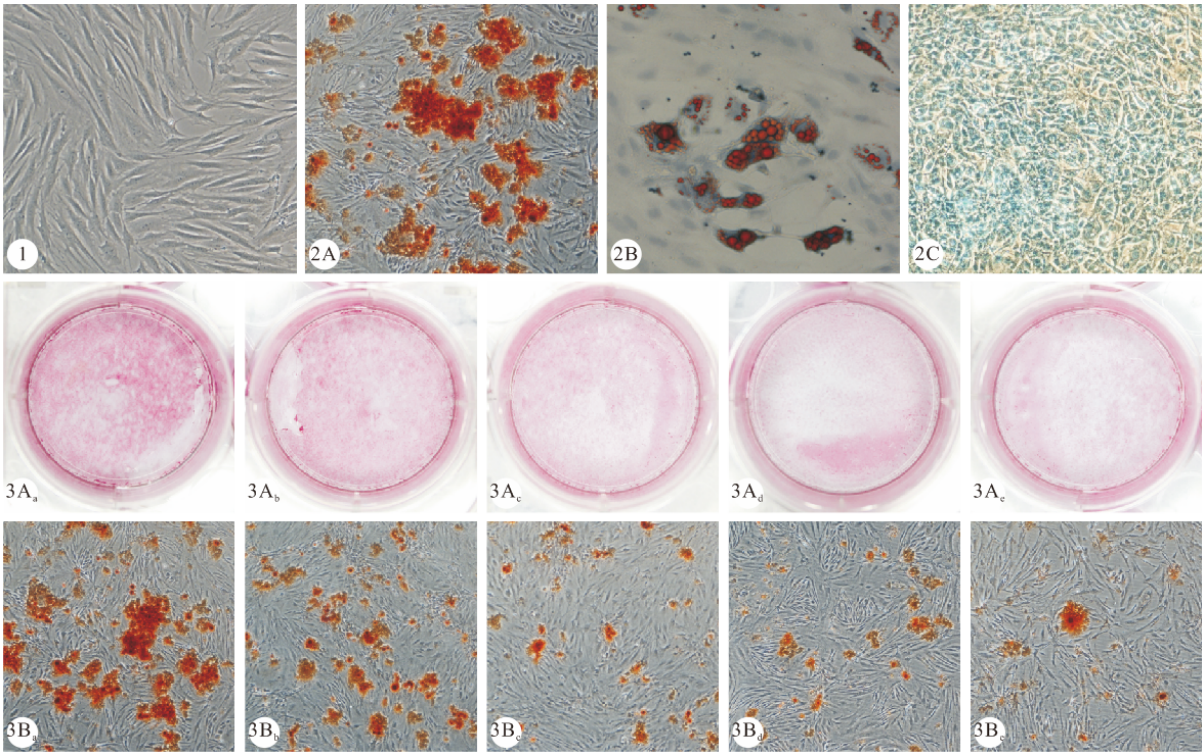


图 1 第 3 代 OFMSCs。 $\times 100$ 图 2 成骨诱导 21 d 茜素红染色(A, $\times 40$)、成脂诱导 14 d 油红 O 染色(B, $\times 200$)和成软骨诱导 14 d 阿利新蓝染色(C, $\times 100$) 图 3 OFMSCs 的茜素红染色大体观(A),镜下观(B, $\times 40$)

Fig 1 Appearance of the third generation of OFMSCs. $\times 100$ Fig 2 OFMSCs osteogenesis induced at the 21st day. Alizarin red staining (A, $\times 40$); OFMSCs adipogenic and chondrogenic induced at the 14th day. Red Oil O staining (B, $\times 200$) and Alcian blue staining (C, $\times 100$) Fig 3 Alizarin red staining of OFMSCs (A: General; B: Magnification, $\times 40$)

a-e: Glucose 5.5 mmol/L, 11 mmol/L, 16.5 mmol/L, 25 mmol/L and 44 mmol/L groups

成骨诱导 21 d,茜素红染色(图 3)显示,随着培养液糖浓度的升高,钙结节形成减少。矿化定量分析观察,对照组(5.5 mmol/L 糖浓度)的 A 值(2.735 ± 0.480) 高于实验组(11、16.5、25、44 mmol/L 糖浓度的 A 值分别为 1.613 ± 0.219 、 1.165 ± 0.220 、 0.811 ± 0.019 、 0.611 ± 0.006), P 均 <0.05 。

2.4 不同糖浓度对细胞增殖的影响

第 1 天各组细胞生长缓慢,差异无统计学意义,从第 2 天开始细胞进入对数生长期,生长迅速。第 2 天至第 6 天,在 5.5~25 mmol/L 糖浓度范围内都表现出促进细胞增殖。但是糖浓度增高至 44 mmol/L,细胞生长受到抑制($P<0.05$),见图 4。

流式细胞周期分析结果见附表。11 mmol/L 糖浓度组 PI 值与对照组相当,25 mmol/L 组和 16.5 mmol/L 组 PI 值高于对照组($P<0.05$),44 mmol/L 组 PI 则低于对照组($P<0.05$)。

2.5 不同糖浓度对 ALP 活性的影响

细胞培养 4、7 d,随着培养液糖浓度的升高,ALP 活性降低($P<0.05$),并与糖浓度组呈剂量依赖性($P<0.05$)(图 5)。

2.6 不同糖浓度对 Runx2、Osterix mRNA 表达的

附表 OFMSCs 在不同糖浓度下细胞周期分布及增殖指数变化

Glucose group	G ₁ / %	G ₂ M / %	S / %	PI / %
5.5 mmol/L (control)	80.90±1.5	9.11±0.57	9.99±1.05	19.10±2.50
11 mmol/L	78.94±1.89	8.25±0.45	12.81±1.37	21.06±1.82
16.5 mmol/L	76.45±1.33	11.06±1.28	12.49±0.05	23.55±1.33*
25 mmol/L	76.26±1.28	14.43±1.31	9.31±0.03	23.74±1.28*
44 mmol/L	84.16±0.78	8.43±0.36	7.42±0.64	15.85±0.78*

* $P<0.05$, vs. 5.5 mmol/L glucose group

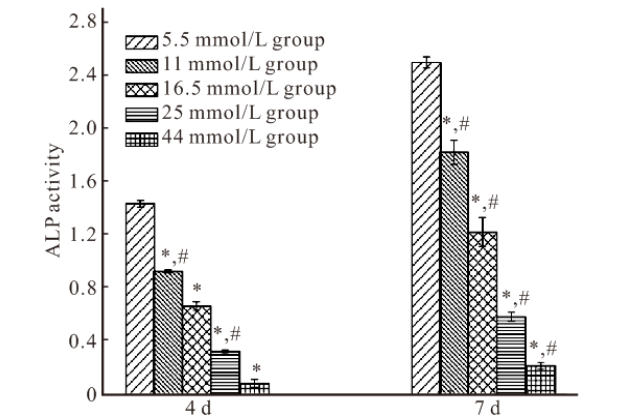


图 5 不同糖浓度下 OFMSCs 的 ALP 活性

Fig 5 ALP ability of OFMSCs in different concentrations of glucose medium

* $P<0.05$, vs. 5.5 mmol/L glucose groups; # $P<0.05$, vs. former concentration group

影响

成骨诱导 3、7、14 及 21 d,RT-PCR 检测结果(图 6、图 7)显示:在相同时点,对照组 Runx2、Osterix mRNA 表达量高于实验组($P<0.05$);在整个成骨诱导过程中,各组 Runx2、Osterix mRNA 表达量均出现先上调再下调趋势,其中 21 d 时,对照组 Runx2、Osterix mRNA 表达量分别是 44 mmol/L 糖浓度的 4.6 倍和 6.1 倍(图 6、图 7)。

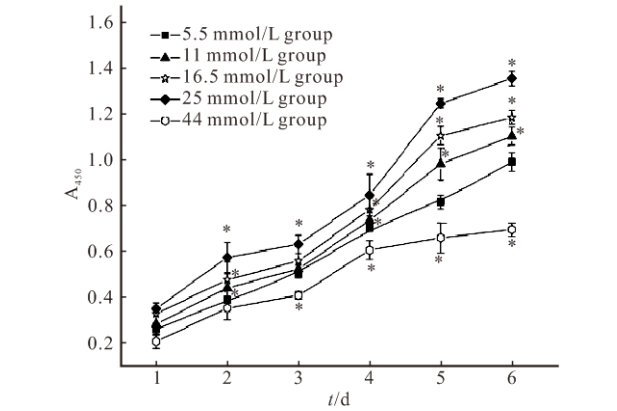


图 4 不同糖浓度下细胞增殖活性

Fig 4 Cell viability of OFMSCs assessed by CCK-8 assay in different concentrations of glucose medium

* $P<0.05$, vs. 5.5 mmol/L glucose group

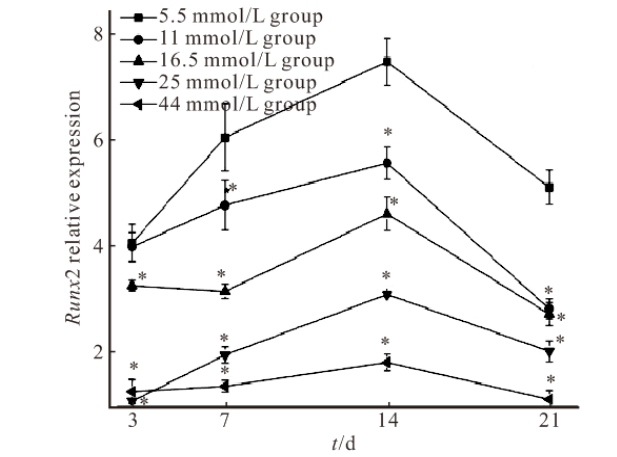


图 6 Runx2 mRNA 的表达

Fig 6 Expressions of Runx2 mRNA

* $P<0.05$, vs. 5.5 mmol/L group at the same time point

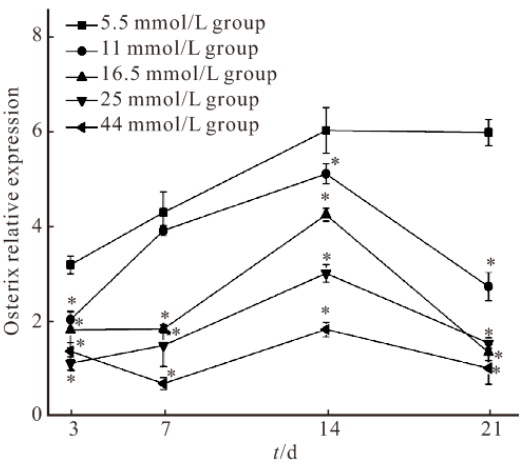


图 7 Osterix mRNA 的表达

Fig 7 Expressions of Osterix mRNA

* $P < 0.05$, vs. 5.5 mmol/L group at the same time point

3 讨论

MSCs 具有多向分化潜能以及自我更新能力^[7]。有学者研究发现^[6]，OFMSCs 较髂骨 MSCs 成骨分化能力更强。颌骨与长骨的来源不一，是由机体骨骼系统中不同的细胞形成发育的^[8]，颌骨是由外胚层神经嵴细胞发育形成的^[6]，而长骨则是由中胚层的间叶细胞发育形成的^[9]。本研究中通过贴壁法与差速离心法获取 OFMSCs，通过成骨、成脂及成软骨诱导鉴定 OFMSCs 具有成骨及成脂分化能力。

本实验选取的糖浓度主要是参考人体的血糖水平，5.5 mmol/L 的糖浓度是细胞培养基中所含的基本糖浓度，同时也是正常健康人体内的血糖水平，25 mmol/L 的糖浓度模拟的是控制不良的糖尿病患者的血糖水平，而 44 mmol/L 的糖浓度模拟的是严重糖尿病患者的血糖水平^[10]。本实验中采用 CCK-8 及流式细胞仪检测细胞增殖活性及增殖指数，结果较为一致。在 5.5~25 mmol/L 的糖浓度范围内，随着糖浓度的增加，表现为促进细胞增殖，但糖浓度过高达 44 mmol/L，细胞生长受到明显抑制。可能是由于高糖环境在一定程度范围内为细胞生长提供能量^[11]，但是糖浓度过高，细胞无法抵抗高糖毒性或者是高糖伴随着的高渗毒性，细胞生长受到抑制。有学者^[12]研究证明在 15.5 mmol/L 的高糖环境中培养 MC3T3 细胞，可促进其增殖，但在 15.5~35.5 mmol/L 范围内则抑制其增殖，并呈剂量依赖性。不同文献对高糖环境下细胞增殖活性的研究结果不一致，可能是由于选取的细胞种类不同，或选取的糖浓度不同，也有可能是相应的渗透压不

一致等造成的影响。

MSCs 成骨分化过程中可分为三个阶段：第一阶段主要是细胞有丝分裂旺盛，生长活跃，是主要的增殖期；第二阶段主要是细胞外基质形成期，ALP 活性增加、Runx2 及 Osterix mRNA 表达活跃，增殖减慢；第三阶段主要是胞外基质矿化阶段，骨钙素和骨桥蛋白基因表达上调，ALP 活性下降、Runx2 及 Osterix mRNA 表达维持在一个较低水平。本研究结果发现，成骨诱导 4 d、7 d，随着培养液糖浓度升高，ALP 活性降低 ($P < 0.05$)；成骨诱导 21 d，随着培养液糖浓度的升高，钙结节形成、矿化定量减少；成骨诱导 3、7、14 及 21 d，同时点对照组 Runx2、Osterix mRNA 表达量高于实验组 ($P < 0.05$)，在整个成骨诱导过程中各组 Runx2、Osterix mRNA 表达量均出现先上调再下调的趋势。说明糖浓度升高对成骨分化呈抑制效应，这与大部分的研究结果较为一致。有学者^[13]研究证明高糖环境抑制 MSCs 成骨分化能力。但是也有部分研究发现^[14]，在 5.5~11 mmol/L 糖浓度范围内，高糖促进 MSCs 成骨分化，ALP 活性、钙结节形成数量都增加，随着糖浓度继续增加，ALP 活性、钙结节形成数量显著下降；也有学者^[14]发现高糖环境下成骨分化增强，但矿化质量不佳，Ca/P 降低。在本实验中 14 d 时，各组 Runx2、Osterix mRNA 表达量均达到最高峰，21 d 时，各组 Runx2、Osterix mRNA 表达量下调。这可能是由于成骨诱导时间延长，成骨效应累加，但在长期的高糖环境下培养，对 OFMSCs 成骨分化还是呈抑制作用。

综上所述，本实验采用体外不同含糖量培养液模拟糖尿病不同血糖水平，探讨不同糖浓度对 OFMSCs 增殖及成骨分化的影响，研究结果表明长期的高糖环境，对 OFMSCs 成骨分化呈抑制作用。但是对于高糖环境如何影响增殖及成骨分化的具体机制及其从何种信号通路施加影响有待于进一步研究，以期为糖尿病引起的牙槽骨丧失提供理论依据以及寻求糖尿病条件下的口腔诊治提供策略。

参 考 文 献

[1] PRESSMAN AR, KINOSHITA L, KIRK S, *et al.* A novel telemonitoring device for improving diabetes control: protocol and results from a randomized clinical trial. *Telemed J E Health*, 2014, 20(2): 109-114.

[2] NEMTOI A, LADUNCA O, DRAGAN E, *et al.* Quantitative and qualitative bone assessment of the posterior mandible in patients with diabetes mellitus: a cone beam computed

- tomography study. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2013, 117(4):1002-1008.
- [3] DAKOVIC D, PAVLOVIC MD. Periodontal disease in children and adolescents with type 1 diabetes in Serbia. *J Periodontol*, 2008, 79(6):987-992.
- [4] DEMORAIS JA, TRINDADE-SUEDAMI K, PEPATO MT, *et al*. Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiograph study in rats. *Clin Oral Implants Res*, 2009, 20(8):796-801.
- [5] KETEMA EB, KIBRET KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*, 2015 (73): 43 [2015-12-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Correlation+of+fasting+and+postprandial+plasma+glucose+with+HbA1c+in+assessing+glycemic+control%3B+systematic+review+and+meta-analysis.+Arch+Public+Health%2C2015>. doi:10.1186/s13690-015-0088-6.
- [6] GANDOLFI MG, SHAH SN, FENG R, *et al*. Biomimetic calcium-silicate cements support differentiation of human orofacial mesenchymal stem cells. *J Endod*, 2011, 37(8): 1102-1118.
- [7] SONG K, HUANG M, SHI Q, *et al*. Cultivation and identification of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2):755-760.
- [8] AKINTOYE SO, LAM T, SHI S, *et al*. Skeletal site-specific characterization of orofacial and iliac crest human bone marrow stromal cells in same individuals. *Bone*, 2006, 38(6): 758-768.
- [9] BAUSTIAN C, HANLEY S, CERADIQ R. Isolation, selection and culture methods to enhance clonogenicity of mouse bone marrow derived mesenchymal stromal cell precursors. *Stem Cell Res Ther*, 2015(6):151. doi:10.1186/s13287-015-0139-5.
- [10] ZHEN D, CHEN Y, TANG X, *et al*. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications*, 2010, 24(5):334-344.
- [11] 王俊成. miR-467f 对高糖环境下小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的调节机制研究. 北京:解放军医学院. 2013[2015-12-10]. <http://www.taodocs.com/p-5014072.html>.
- [12] YOU L, GU WS, CHEN L, *et al*. MiR-378 overexpression attenuates high glucose-suppressed osteogenic differentiation through targeting CASP3 and activating PI3K/Akt signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10):7249-7261.
- [13] LI YM, SCHILLING T, BENISCH P, *et al*. Effects of high glucose on mesenchymal stem cell proliferation and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(1):209-215.
- [14] GARCIA-HERNANDEZ A, ARZATE H, GIL-CHAVARRIA I, *et al*. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone*, 2012, 50(1):276-288.

(2016-03-05 收稿, 2016-07-02 修回)

编辑 沈进

本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是中文核心期刊,曾荣获全国优秀科技期刊一等奖、首届国家期刊奖提名奖、第二、三届全国期刊奖百种重点期刊、四川省十佳科技期刊称号和第一、二、三、四、五届中国高校精品科技期刊奖,2014 中国国际影响力优秀学术期刊。本刊被美国《医学索引》(INDEX MEDICUS, IM/MEDLINE),《生物学文摘》(BIOLOGICAL ABSTRACTS, BA),《化学文摘》(CHEMICAL ABSTRACTS, CA),荷兰《医学文摘》(EXCERPTA MEDICA, EM),中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc),中文生物医学期刊文献数据库(CMCC),中国学术期刊网全文数据库(CNKI),中国学术期刊(光盘版),万方数据-数字化期刊群等数据库收录。

为了更好地开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,凡符合编辑部稿件要求(见每卷末期稿约),均可向本刊投稿。凡属于国家自然科学基金及其他省部级以上科研基金资助的来稿,编辑部将适当地给予优先。用英文撰写的稿件投稿时应附上中文稿。英文稿一经采用,刊出时间可提前。

本刊在线投稿网址:<http://scdx.cnjournals.com>

地址:四川省成都市人民南路三段 17 号四川大学学报(医学版)编辑部

邮政编码:610041

电话/传真:(028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

四川大学学报(医学版)编辑部