

骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠 RANKL/OPG 平衡及 MAPK 信号通路的影响

朱振标, 林之斌, 丁晓莉, 刘亦恒

(海口市人民医院骨科中心, 海南 海口 570208)

【摘要】 目的 观察骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)/骨保护素(OPG)表达及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的影响。方法 选用雌性大鼠45只,分为假手术组(15只)和手术组(30只),手术组行双侧卵巢切除术,造模12周时测定BMD,确认OP复制成功后,将手术组大鼠又随机分为模型组和骨碎补总黄酮给药组,每组均15只;给药组大鼠给予骨碎补总黄酮灌胃,持续时间为12周,模型组和假手术组同时给予等量生理盐水灌胃;实验结束后测定大鼠的BMD,ELISA法检测大鼠血清RANKL、OPG含量,RT-PCR检测大鼠骨组织RANKL、OPG mRNA表达,Western blot法检测骨组织c-Jun氨基末端激酶(JNK)、p38MAPK(p38)、细胞外调节激酶(ERK)的磷酸化水平及c-Fos表达。结果 干预治疗12周后:(1)与假手术组相比,模型组大鼠左、右股骨BMD降低($P<0.05$),血清RANKL含量增加、OPG含量降低、RANKL-OPG比值增大(P 均 <0.05),骨组织RANKL mRNA表达增加、OPG mRNA表达减少(P 均 <0.05)。 (2)与模型组比较,假手术组和骨碎补总黄酮治疗组左、右股骨BMD均增加(P 均 <0.05),血清RANKL含量降低、OPG含量增加、RANKL-OPG比值减小(P 均 <0.05),骨组织RANKL mRNA表达减少、OPG mRNA表达增加(P 均 <0.05),且假手术组和骨碎补总黄酮治疗组之间比较差异有统计学意义($P<0.05$);(3)与模型组比较,假手术组和骨碎补总黄酮治疗组大鼠骨组织P-JNK、c-Fos表达降低(P 均 <0.05),但这两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 骨碎补总黄酮可增加去卵巢大鼠骨密度,其途径可能是通过调节RANKL-OPG平衡、抑制JNK磷酸化及c-Fos表达实现的。

【关键词】 骨碎补总黄酮;骨质疏松;MAPK信号通路

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)09-1249-05

Effects of drynaria total flavonoids on RANKL/OPG balance and MAPK signaling pathways in ovariectomized rats. ZHU Zhen-biao, LIN Zhi-bing, DING Xiao-li, LIU Yi-heng. Department of Orthopaedics, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the effect of drynaria total flavonoids on receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL)/Osteoprotegerin (OPG) expression and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways in ovariectomized rats. **Methods** Forty-five female rats were divided into sham operation group (15 rats) and operation group (30 rats). The rats in operation group all underwent ovariectomy and had bone mineral density (BMD) detected 12 weeks later. After confirming the success of OP, the rats in operation group were divided into drynaria total flavonoids group and model group, with 15 rats in each group. The drynaria total flavonoids group was treated with drynaria total flavonoids solution, while the model group and sham operation group received gastric perfusion of normal saline. The duration of treatment was 12 weeks. The level of BMD was checked. The expression of RANKL, OPG was detected by ELISA. The expression of RANKL and OPG mRNA of femur was detected by RT-PCR. Western blotting analysis was used to examine the phosphorylation of c-Jun Nterminal kinase (JNK), MAPK p38, extracellular-regulated kinase ERK, and c-FOS protei expression in bone tissues. **Results** (1) Compared with sham operation group, after 12-week treatment, the BMD in model group were significantly lower ($P<0.05$). The serum RANKL level increased significantly, serum OPG level decreased significantly, and the RANKL/OPG ratio increased significantly (all $P<0.05$). The RANKL mRNA expression significantly increased and OPG mRNA decreased significantly in bone tissues (all $P<0.05$). (2) Compared with model group, BMD was higher than that of rats in sham operation group and drynaria total flavonoids group (all $P<0.05$). The serum RANKL level decreased significantly, and the serum OPG level increased significantly, with the RANKL/OPG ratio decreased significantly (all $P<0.05$). The RANKL mRNA expression decreased significantly and OPG mRNA increased significantly in bone tissues (all $P<0.05$). There were significant differences among sham operation group and drynaria total flavonoids group ($P<0.05$). (3) Compared with model group, bone tissue P-JNK and c-Fos expression in rats in sham operation group and drynaria

total flavonoids group were lower, but there were no significant differences among sham operation group and drynaria total flavonoids group ($P>0.05$). **Conclusion** Drynaria total flavonoids group can improve the BMD values in ovariectomized rats, which may be related to its function in regulating the balance of RANKL/OPG and inhibiting the expression of JNK phosphorylation and c-Fos.

【Key words】 Drynaria total flavonoids; Osteoporosis; MAPK signaling pathways

骨质疏松(Osteoporosis, OP)是以低骨量及骨组织微结构退变为特征的一种全身性代谢性破坏性骨疾病,其临床上常伴有骨脆性增加、骨强度降低,易发生骨折^[1],是常见的老年性疾病之一,近几年由于社会的发展和人口的老齡化,OP的发病率逐年上升,据我国流行病学调查报告,骨质疏松症 50~60 岁发病率为 21%,60~70 岁发病率为 58%,70~80 岁发病率为 100%。尤其是绝经后妇女,由于绝经后雌激素水平降低导致骨质疏松症和骨折并发症发病率远远高于男性^[2]。防治绝经后骨质疏松症的主要方法是雌激素替代疗法,但临床中发现其容易引起癌变及其他的副作用。近年来,国内外科学家关注一组来源于植物,被命名为植物雌激素,在人体内具有雌激素样作用的化合物,这些化合物主要包括金雀异黄酮、骨碎补总黄酮、葛根异黄酮、丹参酮等。这一类化合物的化学结构与雌激素非常相似,其可发挥拟雌激素或抗激素效应。骨碎补总黄酮(Total flavonoids of rhizoma drynariae, TFRD)是骨碎补的主要有效成分,其具有类似于植物雌激素的作用,而且毒副作用低微,可作为雌激素的替代品长期服用,避免了雌激素的致癌作用,值得深入研究探讨。为了研究骨碎补总黄酮治疗 OP 的作用机制,本次实验观察了骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠 RANKL/OPG 平衡及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的影响,探讨骨碎补总黄酮防治 OP 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选用 6 个月龄清洁级、SD 大鼠,45 只,雌性,体重为 180 g,购自长沙市天勤生物技术有限公司[许可证号:SCXK(湘)2009-0012]。

1.2 主要试剂及仪器 TFRD(北京歧黄制药有限公司,国药准字 220030008,批号:090601。每 1 g 提取物相当于生药 66.7 g);大鼠血清核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL);兔抗大鼠翼式转录因子氨基末端激酶(JNK);BCA-100 蛋白定量检测试剂盒(由上海申能博彩生物科技有限公司提供);磷酸化的 JNK (P-JNK)、细胞外调节激酶(ERK)、SYBRROPre-mix Ex Taq™ 荧光定量试剂盒、反转录试剂盒(购自大连宝生物有限公司);p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38)、磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(P-ERK)、磷酸化的 Pp

丝裂原活化蛋白激酶(P-p38)、c-Fos、兔抗大鼠 GAPDH 抗体、骨保护素(OPG) ELISA 检测试剂盒(均购自武汉博士德生物工程有限公司)。

1.3 实验分组 大鼠分笼饲养,自由摄取标准饲料,饮用自来水,适应性饲养一周后按随机数字表法将 45 只大鼠随机分为假手术组 15 只、手术组 30 只。假手术组大鼠行腹腔手术找到卵巢,但不切除,手术组大鼠行双侧卵巢切除术。所有动物饲养 12 周后检测 BMD,以确定 OP 动物模型复制成功是否,若成功后即将 30 只手术组大鼠再随机分为模型组 15 只、骨碎补总黄酮给药组 15 只。

1.4 制作 OP 模型 OP 模型制做参照文献中的方法^[3-4],切除双侧卵巢制作大鼠 OP 模型。将称重后的各组大鼠腹腔注射 2%戊巴比妥钠(40 mg/kg),行全身麻醉后取仰卧位,固定后进行腹部剃毛并消毒,沿下腹部正中腹白线作纵行切口(切口长度 2~3 cm),打开腹腔后即切除双侧卵巢,术后切口用 75%酒精棉球消毒。假手术组亦打开腹腔,但不切除卵巢。术后为预防感染各组大鼠腹腔注射 10 万单位青霉素,3 ml/只,1 次/d,连续 3 d。术后第 12 周,手术组和假手术组大鼠行全身麻醉后应用双能 X 线骨密度仪测定左右股骨 BMD。

1.5 给药方法及标本采集 模型复制成功后,给药组大鼠用骨碎补总黄酮灌胃(50 mg/kg)。将药物稀释成 1.0 ml/100 g 体重(5 mg/ml)后即进行灌胃,1 次/d(灌胃前 12 h 应禁食不禁水,持续 12 周)。同时假手术组和模型组用等量生理盐水灌胃。灌胃 12 周后处死大鼠,腹腔内注射 2%戊巴比妥钠(40 mg/kg),心脏采血,离心后取血清,置-20℃备用。再依次灌注生理盐水(200~250 ml)、4%多聚甲醛(350~400 ml)。灌注完以上液体即取左侧股骨,截取左下肢 1 cm 骨组织,用 DEPC 水处理后,密封包裹保存于液氮中;取出右侧股骨,在 4℃条件下用 4%多聚甲醛固定 24 h。

1.6 大鼠血清 RANKL、OPG 含量检测 血清 RANKL、OPG 含量测定采用 ELISA 法,按试剂盒说明书进行操作。

1.7 大鼠骨组织 RANKL、OPG mRNA 表达检测 引物的设计以管家基因(GAPDH)为对照,大连宝生物有限公司合成,RT-PCR 方法见参考文献^[5],见表 1。

表1 PCR中应用的引物序列

基因	上游	下游
GAPDH	5'-TGAACG GGA	5'-TCC ACC ACC CTG
	AGC TCA CTGG-3'	TTG CTGTA-3'
RANKL	5'-CGT ACC TGC GGA	5'-GITGGA CAC
	CTA TCT TCA-3'	CTG GAC GCTAA-3'
OPG	5'-CAT CGAAAG	5'-CAC TCA GCC
	CACCTT GTA-3'	AATTCG GTA T-3'

1.8 大鼠骨组织 P-JNK、P-P38、P-ERK、c-Fos 蛋白表达 将上述左下肢骨组织充分匀浆后加入 0.5 ml RIPA 裂解液后提取蛋白,用 Western blot 法测定蛋白表达,上样,电泳,200 mA 转膜 1 h 后进行如下操作,先加一抗,室温下孵育过夜,再加二抗,室温下孵育,后化学发光,成像分析系统曝光。

1.9 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠左、右股骨 BMD 变化 手术 12 周后,与假手术组比较,手术组大鼠左、右股骨 BMD 值降低($P<0.05$),这说明手术组大鼠的骨量明显丢失,

同时提示 OP 模型复制成功,见表 2。

表2 手术 12 周时两组大鼠左股骨、右股骨 BMD 值结果比较($\bar{x}\pm s, g/cm^2$)

组别	只数	BMD	
		右股骨远端	左股骨近端
手术组	15	0.212±0.009	0.228±0.002
假手术组	15	0.289±0.007	0.282±0.006
<i>t</i> 值		-26.156	-33.068
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 各组大鼠血清 RANKL、OPG 含量变化 给药结束后,与假手术组大鼠比较,模型组大鼠骨组织 RANKL 含量增加($P<0.05$),而 OPG 含量减少($P<0.05$),RANKL/OPG 比值明显增大($P<0.05$);与模型组比较,骨碎补总黄酮给药组大鼠骨组织 RANKL 含量减少($P<0.05$),而 OPG 含量增加($P<0.05$),RANKL/OPG 比值亦减小($P<0.05$),见表 3。

2.3 各组大鼠骨组织 RANKL、OPG mRNA 表达变化 RT-PCR 检测表明,与假手术组大鼠比较,模型组及骨碎补总黄酮给药组大鼠骨组织 RANKL mRNA 的表达增加($P<0.05$),OPG mRNA 表达减少($P<0.05$),与模型组比较,骨碎补总黄酮给药组大鼠骨组织 RANKL mRNA 的表达明显减少($P<0.05$),而 OPG mRNA 表达增加($P<0.05$),见表 4。

表3 各组大鼠血清 RANKL、OPG 含量变化($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	RANKL (PB:pg/ml)	OPG (PB:pg/ml)	RANKL/OPG
模型组	15	81.820±1.500 ^a	241.01±10.580 ^a	0.340±0.010 ^a
假手术组	15	15.300±0.540	381.400±10.240	0.042±0.001
骨碎补总黄酮给药组	15	25.600±1.100 ^b	365.290±11.530 ^b	0.072±0.009 ^b
<i>F</i> 值		15376.817	759.455	6656.374
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:^a与假手术组比较, $P<0.05$,^b与模型组比较, $P<0.05$ 。

表4 各组大鼠骨组织 RANKL、OPG mRNA 的表达($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	RANKL (PB:pg/ml)	OPG (PB:pg/ml)
模型组	15	5.10±0.10 ^a	1.01±0.04 ^a
假手术组	15	1.02±0.08	0.23±0.01
骨碎补总黄酮给药组	15	3.2±1.16 ^b	0.80±0.03 ^b
<i>F</i> 值		137.714	2819.423
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:^a与假手术组比较, $P<0.05$,^b与模型组比较, $P<0.05$ 。

2.4 骨碎补总黄酮对大鼠骨组织 MAPK 信号通路的影响 治疗 12 周后,Western blot 结果显示,与假手术组相比较,模型组大鼠骨组织 P-JNK 蛋白表达亦增加($P<0.05$),见图 1;c-Fos 蛋白表达增加($P<0.05$),见图 2;与模型组比较,骨碎补总黄酮治疗组大鼠骨组织 P-JNK 和 c-Fos 蛋白表达均减少($P<0.05$);各组大鼠 P-p38、P-ERK 蛋白表达差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3 和图 4。

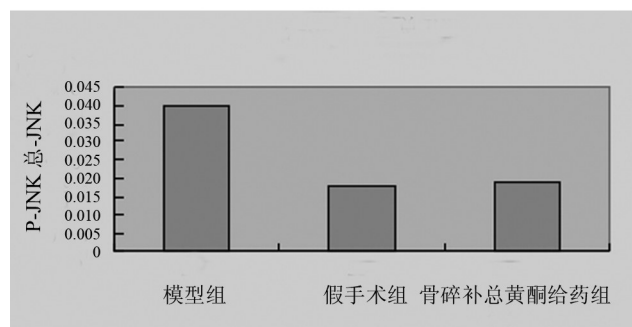
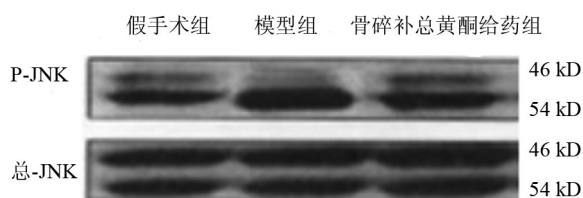


图1 P-JNK 蛋白表达

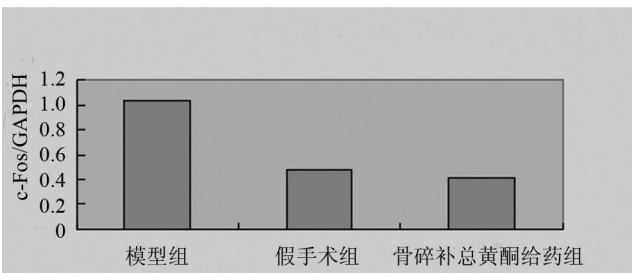
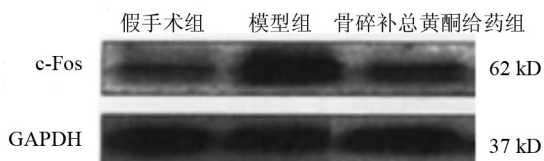


图2 c-Fos 蛋白表达

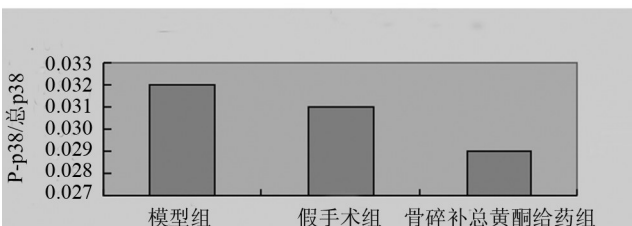
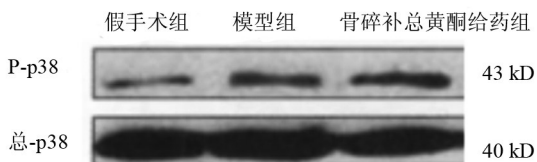


图3 P-p38 蛋白表达

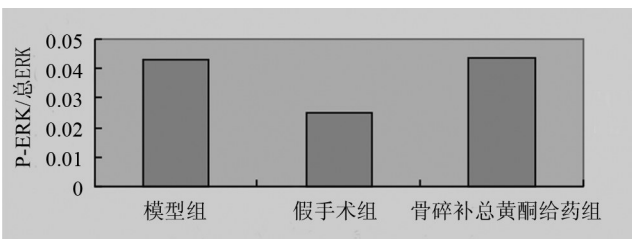


图4 P-ERK 蛋白表达

3 讨论

OP 的临床表现主要为患者骨量明显下降,易发骨折,同时可能还伴有严重的骨痛,其主要是由骨重建高转换而引起的。骨重建的过程包括破骨细胞(OC)激活后与相耦联的成骨细胞(OB)激活骨形成终结这两个过程。肿瘤坏死因子超家族成员中的 RANKL、核因子 κ B 受体活化因子(RANK)和 OPG 通过对 OC 和 OB 之间的耦联关系调节骨转换的速度^[6]。目前已知 OC 生成所必需的细胞因子是 RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子(M-CFS)^[7]。OPG 是 OB 谱系中各种细胞产生的一种糖蛋白,OPG 的 N 末端与 RANK 结构相似,其作用是 RANKL 结合后抑制 RANKL 与 RANK 的结合,进而抑制前体 OC 分化、生存与活化,促进成熟 OC 的凋亡,阻断信号连接^[8]。骨

重建中起重要调节作用的是由 RANKL、RANK、OPG 组成的 RANKL-RANK-OPG 系统。RANKL/OPG 值的变化受骨形成与骨吸收状态的影响,OC 诱导分化的决定性因素^[9];有研究表明阻断 RANKL 与 RANK 结合,降低 RANKL/OPG 比值即可抑制 OC 的分化、生存与活化,从而起到防治骨质疏松的作用^[10]。

在本研究中检测大鼠骨组织中 RANKL mRNA、OPG mRNA 和这两个指标的蛋白表达水平,与假手术组相比,均出现模型组大鼠 OPG 含量降低($P < 0.05$),而 RANKL 含量增高($P < 0.05$),RANKL/OPG 比值升高($P < 0.05$),这是由于卵巢被切除后缺乏雌激素,出现 OC 的分化、成熟、活化,从而导致骨丢失加快,骨吸收增加,以致引起上述指标的变化。骨碎补总黄酮治疗 12 周后,血清中 OPG 含量增多($P < 0.05$),RANKL 含量降低($P < 0.05$),RANKL/OPG 比值变低($P < 0.05$),提示骨碎补总黄酮可能通过减小 RANKL/OPG 的比值,抑制 OC 分化、成熟、活化,抑制 OC 的骨吸收,从而起到治疗骨质疏松的作用。

MAPK 信号通路主要包括 p38、ERK、JNK 3 条。其中 ERK 通路包括 ERK1 和 ERK2,分子量分别为 44 和 42,因此该通路又名 P42/44^[11]。它是 RANKL-RANK-OPG 系统向下游传递信号的主要途径。研究表明 RANKL 与 RANK 结合后可进一步激活 MAPK 家族的信号通路(JNK、ERK、p38),进而激活转录因子-活化蛋白 1 (AP-1),将 RANKL 的信号传递下去^[12]。AP-1 的主要组成部分之一是 c-Fos,c-Fos 在 OC 分化中发挥重要的作用。

在骨碎补总黄酮治疗 12w 后检测大鼠骨组织 MAPK 家族(JNK、P38、ERK)及 MAPK 下游转录因子 c-Fos 的表达,发现骨组织中 p-38、P-ERK 水平低,P-p38/总 p38 无明显改变,P-ERK/总 ERK 比值亦无显著改变,说明去卵巢大鼠在骨碎补总黄酮治疗 12 周后 p38 和 ERK 未被激活。而与假手术组相比,模型组大鼠骨组织 P-JNK/总 JNK 比值增大,P-JNK 水平增高($P < 0.05$),说明模型组大鼠 JNK 蛋白已被激活,由此说明,骨碎补总黄酮可降低 P-JNK/总 JNK 比值($P < 0.05$)。同样,与假手术组比较,模型组大鼠骨组织 c-Fos 蛋白表达水平增高($P < 0.05$),骨碎补总黄酮均使 c-Fos 的表达降低($P < 0.05$)。以上结果表明,骨碎补总黄酮可能通过抑制下游的转录因子 c-Fos 和 JNK 蛋白,通过这种途径调控 OC 的分化、成熟与活化。

本研究结果表明骨碎补总黄酮能提高去卵巢大鼠骨密度,其作用机制可能是通过调节 RANKL-OPG 平衡及抑制 P-JNK 和 c-Fos 表达而实现的,其机制值得进一步的研究探讨。

参考文献

[1] 潘正论,许菁,李凤,等.骨质疏松症的相关信号转导通路研究[J].世界临床药物,2012,33(2):112-115.

北细辛原粉及其不同提取物抗炎作用初探

魏新智,王清华,付勇强,王 琿,王 英,尤春来,孙科峰

(辽宁中医药大学附属医院中医药实验中心,辽宁 沈阳 110032)

【摘要】 目的 初步探讨北细辛原粉及其不同提取物的抗急性炎症作用。方法 采用巴豆油引起的小鼠耳肿胀法和角叉菜胶引起的大鼠足爪肿胀法,观察北细辛原粉及其不同提取物的抗急性炎症作用。结果 北细辛原粉低、中、高剂量组及北细辛挥发油低、中、高剂量组均有抑制小鼠耳肿胀作用;挥发油高剂量组还具有抑制及大鼠足趾肿的作用。结论 北细辛原粉及北细辛挥发油有抗急性炎症作用。

【关键词】 北细辛;急性炎症;小鼠;大鼠

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2015)09—1253—03

Anti-inflammatory roles of Asarum original powder and different extracts in experimental research. WEI Xin-zhi, WANG Qing-hua, FU Yong-qiang, WANG Hui, WANG Ying, YOU Chun-lai, SUN Ke-feng. Experiment Center of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the roles of Asarum original powder and different extracts against acute inflammation. **Methods** The anti-inflammatory roles of of Asarum original powder and extracts were observed by investigating their effect against croton oil-induced mouse ear swelling and carrageenan-induced rat paw swelling. **Results** The Asarum original powder of low, medium and high dose and volatile oils of low, medium and high dose all can inhibit mouse ear swelling. Volatile oil of high dose can also inhibit rats paw swelling. **Conclusion** The Asarum original powder and volatile oil have anti-inflammatory effect.

【Key words】 Asarum; Acute inflammation; Mice; Rats

北细辛为马兜铃科植物北细辛[*Asarum heletotro-poides Fr.Sehmidl var.mandshuricum (Maxim.) Kitag.*]的干燥根及根茎,具有祛风散寒,通窍止痛,温肺化饮等功效,主要用于风寒感冒、头痛牙痛、鼻塞流涕、鼻鼾鼻渊、风湿痹痛、痰饮喘咳^[1]。进年来随着对细辛的临床

及实验研究,发现细辛及其提取物具有抗炎作用^[2-10],但对于同一品种细辛的药材及其提取物的系统的抗急性炎症研究少见。北细辛为辽宁的道地药材,相较于其他产地细辛具有高效低毒^[5,11]、资源丰富等特点,为目前临床应用的主要品种,因而对北细辛的深入详细

通讯作者:孙科峰。E-mail:kefengsun_inzy@hotmail.com

[2] 赛顺华. 补肾化痰方对骨质疏松大鼠成骨作用影响的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.

[3] Devlin H, Ferguson MW. Compositional changes in rat femur following ovariectomy [J]. Acta Anatomica, 1989, 136(1): 38-41.

[4] Kalu DN, Hardin RR, Cockerham R. Evaluation of the pathogenesis of skeletal changes in ovariectomised rats [J]. Endocrinology, 1984, 115(2): 507-512.

[5] Yin JL, Shackel NA, Zekry A, et al. Real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCT) for measurement of cytokine and growth factor mRNA expression with fluorogenic probes or SYBR Green I [J]. Immunol Cell Biol, 2001, 79(3): 213-221.

[6] Coetzee M, Kruger MC. Osteoprotegerin-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand ratio: a new approach to osteoporosis treatment [J]. South Med J, 2004, 97(5): 506-511.

[7] Hodge JM, Collier FM, Pavlos NJ, et al. M-CSF potently augments RANKL induced resorption activation in mature human osteoporosis [J]. PloS One, 2011, 6: e21462.

[8] Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANKL ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bonemetabolism and vascular function [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(4): 549-553.

[9] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulators of bone resorption [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(1): 2-12.

[10] Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, et al. Serum tartarate resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption [J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 597-600.

[11] 毛项颖, 卞 琴, 沈自尹. 淫羊藿苷介导 MAPK 信号通路促进间充质干细胞株 C3H10T1/2 成骨分化的体外研究 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(11): 1272-1277.

[12] Mizukami J, Takaesu G, Akatsuka H, et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand activates TAK1 mitogen-activated protein kinase through a signaling complex containing RANK, TAB2, and TRAF6 [J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(4): 992-1000.

(收稿日期:2014-11-12)