

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.01.004

· 基础研究 ·

FoxO1在1,25(OH)₂D₃调控高糖环境下成骨细胞代谢中的作用

周佳琦¹, 舒林径², 熊毅³, 张艺馨¹, 向琳³, 伍颖颖³

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川 成都(610041); 2. 重庆医科大学附属口腔医院种植科, 重庆(400016); 3. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院种植科, 四川 成都(610041)

【摘要】 目的 探究1,25(OH)₂D₃对高糖环境下骨代谢的调控作用,为1,25(OH)₂D₃对高糖环境下成骨细胞的可能调控机制提供证据。方法 将成骨细胞系MC3T3-E1细胞分3组培养:①对照组,低糖(5.5 mmol/L)DMEM培养基培养;②高糖组:高糖(22 mmol/L)DMEM培养基培养;③高糖+1,25(OH)₂D₃组:高糖DMEM+1,25(OH)₂D₃培养基培养。利用CCK-8法检测各组细胞增殖活性;Annexin V, FITC凋亡试剂盒检测细胞凋亡情况;茜素红半定量分析细胞分化水平;分别通过qRT-PCR检测叉头转录因子-1(forkhead transcription factor 1, FoxO1)mRNA表达,免疫荧光观察FoxO1蛋白表达变化和其与细胞核的相对位置关系。结果 相较于对照组,高糖组成骨细胞过度增殖、凋亡显著增加、成骨分化受抑制($P < 0.05$),FoxO1 mRNA增加($P = 0.006$),FoxO1蛋白核内转移增加($P = 0.001$)。相较于高糖组,高糖+1,25(OH)₂D₃组细胞的过度增殖受到抑制、凋亡减少、成骨分化较高糖组改善($P < 0.05$),FoxO1 mRNA减少($P = 0.006$),FoxO1蛋白核内转移受阻($P < 0.001$)。结论 1,25(OH)₂D₃可能通过降低高糖环境中成骨细胞FoxO1 mRNA表达,阻止FoxO1向细胞核内转移,抑制高糖环境下成骨细胞的异常增殖、凋亡,并逆转高糖对成骨分化的抑制作用。

【关键词】 成骨细胞; 成骨分化; 高糖血症; 糖尿病; 叉头转录因子-1; 增殖; 凋亡; 1,25(OH)₂D₃; 维生素D; 骨代谢

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)01-0024-06

【引用著录格式】 周佳琦,舒林径,熊毅,等. FoxO1在1,25(OH)₂D₃调控高糖环境下成骨细胞代谢中的作用[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(1): 24-29.

Study on the role of FoxO1 in the regulation of osteoblastic metabolism by 1,25(OH)₂D₃ in a high glucose environment ZHOU Jiaqi¹, SHU Linjing², XIONG Yi³, ZHANG Yixin¹, XIANG Lin³, WU Yingying³. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Oral Implantology, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Oral Implantology, West China Hospital of Stomatology, State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: WU Yingying, Email: yywdentist@163.com, Tel: 86-28-85503579

【Abstract】 Objective To explore the effect of 1,25(OH)₂D₃ on the regulation of bone metabolism in a high-glucose environment and to provide evidence for the possible regulatory mechanism of 1,25(OH)₂D₃ on osteoblasts in a high-glucose environment. **Methods** The osteoblast cell line MC3T3-E1 was cultured in 3 groups: ① control group, cultured in low-glucose (5.5 mmol/L) DMEM; ② high-glucose group: cultured in high-glucose (22 mmol/L) DMEM; ③ high-glucose +1,25(OH)₂D₃ group: high-glucose DMEM + 1,25(OH)₂D₃ medium culture. The CCK-8 method was used to detect

【收稿日期】 2019-05-15; **【修回日期】** 2019-09-16

【基金项目】 四川省科技计划项目(2018RZ0088, 2018RZ0087); 国家自然科学基金项目(81701007)

【作者简介】 周佳琦, 学士, Email: zhoujiaqi1013@163.com

【通信作者】 伍颖颖, 副教授, 博士, Email: yywdentist@163.com, Tel: 86-28-85503579



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

cell proliferation in each group; Annexin V and FITC apoptosis kits were used to detect apoptosis; Alizarin red was used to semiquantitatively analyze cell differentiation; qRT-PCR was used to detect forkhead transcription factor-1 (forkhead transcription factor 1, FoxO1) mRNA expression. Immunofluorescence was used to observe the changes in FoxO1 protein expression and its relative position in the nucleus. **Results** Our analysis showed that compared with those in the control group, the osteoblast apoptosis and proliferation in the high-glucose group were improved, while differentiation was inhibited ($P < 0.05$); at the same time, the mRNA expression of FoxO1 ($P = 0.006$) was reduced. The immunofluorescence results showed that more FoxO1 was inside the nucleus ($P < 0.001$). Compared with those in the high-glucose group, excessive proliferation was inhibited, apoptosis was reduced, and osteogenic differentiation was improved in the high-glucose +1,25(OH)₂D₃ group ($P < 0.05$); furthermore, FoxO1 mRNA was decreased ($P = 0.006$), and the transfer of FoxO1 protein was blocked ($P < 0.001$). **Conclusion** We found that 1,25(OH)₂D₃ may prevent the transfer of FoxO1 to the cell nucleus, inhibit the abnormal proliferation and apoptosis of osteoblasts in a high-glucose environment, and reverse the inhibitory effect of high glucose on the differentiation of osteoblasts.

【Key words】 osteoblast; osteogenic differentiation; hyperglycemia; diabetes; forkhead transcription factor 1 (FoxO1); proliferation; apoptosis; 1,25(OH)₂D₃; vitamin D; bone metabolism

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(1): 24-29.

糖尿病发病率居高不下且逐年上升,中国的成人人群中,估计糖尿病总患病率为10.9%,而前驱糖尿病患病率达35.7%^[1-2]。越来越多的患者面临着由此带来的骨量减少、骨质疏松、感染等并发症的困扰,其主要通过血糖升高导致相应的病理变化^[3]。研究证实高糖血症导致钙伴随着糖尿流失,并干扰了维生素D的代谢而导致钙吸收障碍;另一方面,高血糖可刺激单核细胞分泌TNF- α 和IL-6等炎症因子,增加骨吸收^[4];同时,高糖环境会直接抑制成骨细胞的功能,并加重破骨细胞引起的骨吸收,从而减少新骨生成,影响骨的愈合,导致骨组织微结构的破坏^[5]。由此,众多学者认为正是高糖血症影响了糖尿病患者的骨代谢^[6]。颌骨亦可出现骨代谢异常^[7],如发生牙槽骨丧失及牙周病变,甚至导致牙列缺损或牙列缺失。大量研究证实,糖尿病会延缓种植体周的骨改建过程,干扰种植体周围骨结合,甚至导致种植体松动失败^[8]。因而,糖尿病曾是人工牙种植的相对禁忌证。如何改善糖尿病患者的骨代谢受到了学术界的广泛关注。1,25二羟基维生素D₃(1 α ,25-dihydroxy-cholecalciferol, 1,25(OH)₂D₃)是维生素D(vitamin D, Vit D)的生物活性形式,由类固醇受体家族中的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)介导^[9],调控全身钙和磷酸盐的水平,促进成骨和维持人体内骨量^[10]。Vit D可双向调节骨的合成和分解,在骨吸收和骨重塑之间的动态平衡过程中起到重要作用^[11]。越来越多研究提出,适当补充Vit D能够促进牙周骨组织的矿化,抑制牙槽骨的吸收。近

几年的研究发现Vit D除了其传统的成骨调节作用外,还与心血管疾病、肥胖和糖尿病等疾病的发生有关。动物体内实验和临床观察均证实,Vit D与糖尿病发生之间关系密切。本课题组前期研究结果证实,单纯胰岛素治疗,能一定程度上改善糖尿病大鼠种植体周骨组织形成和矿化,但其水平仍较正常状态低。而联合使用1,25(OH)₂D₃可以增强胰岛素的作用效果,使糖尿病大鼠的种植体稳定性和种植体-骨结合率增加,接近正常^[12]。叉头转录因子-1(forkhead transcription factor 1, FoxO1)是叉头转录因子家族中最先被发现且被广为研究的成员,在糖尿病及其并发症的发生发展过程中发挥着重要作用。随着对骨组织的深入研究,发现除了 β 细胞和肝细胞之外,骨组织对葡萄糖的代谢也起着调控作用。本实验拟通过观测1,25(OH)₂D₃作用于高糖环境下成骨细胞功能、成骨细胞中FoxO1的表达变化,初步探究糖尿病的典型特征——高糖血症影响骨代谢的可能途径和1,25(OH)₂D₃对其潜在的治疗机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和材料

倒置荧光相差显微镜(Olympus公司,日本);ABI7300实时荧光定量基因扩增仪(Ambion公司,美国);流式细胞仪(BD公司,美国);MC3T3-E1成骨细胞系(ATCC,美国);1,25(OH)₂D₃(Sigma公司,美国);低糖DMEM培养基(5.5 mmol/L)、高糖DMEM培养基(22 mmol/L)(Hyclone公司,美国);

胰蛋白酶(Gibco公司,美国);胎牛血清(Gibco公司,美国);FoxO1一抗(Santa Cruz公司,美国);免疫荧光二抗(Life Technologies公司,美国);茜素红(Sigma公司,美国);CCK-8试剂盒(Dojindo公司,日本);Annexin V, FITC凋亡检测试剂盒(同仁公司,日本);逆转录试剂盒(Thermo公司,美国)。

1.2 细胞系及分组

本研究细胞选用MC3T3-E1成骨细胞系。复苏细胞,用含10%FBS,1%双抗低糖DMEM的培养基,于37℃下5%CO₂孵箱培养。

共设置3组,对照组:低糖(5.5 mmol/L)DMEM培养基培养;高糖组:高糖(22 mmol/L)DMEM培养基培养;高糖+1,25(OH)₂D₃组:高糖DMEM+1,25(OH)₂D₃培养基培养。

1.3 细胞增殖实验

取对数生长期的成骨细胞,用低糖DMEM(5.5 mmol/L)配制成1×10⁵个/mL的细胞悬液,接种于96孔板中,静置培养4 h,直至大部分成骨细胞贴壁后,按分组分别更换相应培养基,每组设3个复孔。在37℃培养24 h、48 h、72 h后,吸弃培养液,加入CCK-8与基础培养基的混合液。标记空白孔,在其中滴入同样的混合液作为空白对照。置于培养箱孵育中4 h后取出。酶标仪检测450 nm处吸光度。按如下公式计算细胞增殖活力:细胞增殖活力=(A实验组-A空白组)/(A对照组-A空白组)。

1.4 细胞凋亡检测

取对数生长期的成骨细胞,配置1×10⁶个/mL的细胞悬液,滴加于6孔板中,分组培养48 h。收集上清部分,用PBS洗细胞2次,收集洗涤液。用0.25%胰蛋白酶消化细胞,加入2% BPS防止消化过度。将消化后的悬液转移至离心管中,加入收集的上清液和洗涤液,1 000 rpm离心3 min,弃掉上清部分,重复2次。加入1×Annexin V Binding Solution,制备细胞悬液,加入Annexin V/FITC结合物、PI Solution,室温下避光培养15 min,加入1×Annexin V Binding Solution。细胞筛网过滤,加样到流式细胞仪检测。

1.5 细胞分化检测

取培养至第三代的成骨细胞以1×10⁵个/mL的密度接种于24孔板中,24 h后更换终浓度为含10 mmol/L的β-甘油磷酸钠与50 μmol/L抗坏血酸的诱导培养基进行分组培养,每隔2~3 d换液1次。培养19 d后在显微镜下观察,发现细胞聚集成不透明区域,呈结节样时,即可用PBS漂洗两次,

再用无水乙醇固定10 min,0.1%茜素红染色,置于37℃孵箱中作用30 min。去除非特异结合后,10%氯化十六烷基吡啶共孵育15 min脱色,在562 nm处测量吸光度。

1.6 检测FoxO1蛋白表达及其与细胞核的位置关系

取对数生长期的成骨细胞,配置1×10⁵个/mL的细胞悬液,接种于24孔板中,分组培养1 d后取出。PBS洗涤5 min×3次,经4%多聚甲醛固定后,加入0.25%Triton室温放置10 min,PBS洗涤5 min×3次;加入4%BSA封闭30 min,PBS洗涤2次;加入FoxO1一抗,湿盒中37℃孵育60 min后,4℃过夜;PBS洗涤5 min×3次,吸干孔板内液体,滴加PBS 1:100稀释的生物素化二抗,湿盒37℃孵育60 min,弃干净液体,PBS洗涤5 min×3次。DAPI 1:1 000染色5 min,放置于荧光显微镜下采集图像。每组两个复孔,200倍视野下,分别选取左侧上、左侧下、右侧上、右侧下、正中5个视野进行图像采集。利用image-pro plus进行细胞计数。

1.7 检测FoxO1的mRNA表达

Trizol法提取总RNA,用逆转录试剂盒逆转录为互补DNA(complementary DNA,cDNA),参照试剂说明书上机进行qRT-PCR检测。根据Genebank提供的基因序列设计引物,FoxO1基因设计内参GAPDH,得出每组的Ct值,采用2-ΔΔCt表示实验组目的基因的表达量/对照组基因表达量的倍数。引物序列见表1。

表1 基因名称以及qRT-PCR的引物序列

Gene	Primer sequence(5'→3')
FoxO1	F: AGTGGATGGTGAAGAGCGTG
	R: GAAGGGACAGATTGTGGCGA
GAPDH	F: GGTGAAGCTCGGTGTGAACG
	R: CTCGCTCCTGGAAGATGGTG

1.8 统计学分析

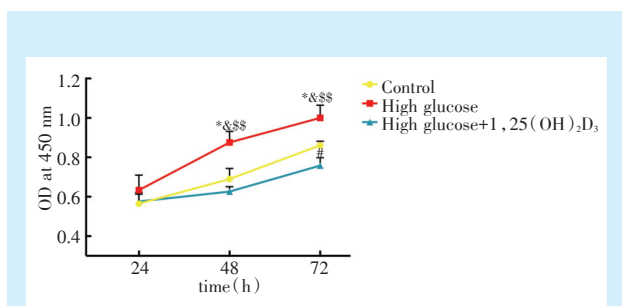
以均数±标准差表示所得数据,采用SPSS13.0软件包统计分析数据结果。采用单因素方差分析及LSD法处理所得数据,检验水准为α=0.05。

2 结果

2.1 1,25(OH)₂D₃抑制高糖引起的细胞异常增殖

采用CCK-8试剂盒分析高糖环境和高糖+1,25(OH)₂D₃对成骨细胞增殖能力的影响。检测结果表明,高糖环境可促进细胞的增殖,而1,25

(OH)₂D₃能够逆转高糖对细胞增殖的促进作用,培养48 h后各组细胞增殖能力出现显著差异($F = 22.589, P = 0.002$),72 h后组间差异亦具有统计学意义($F = 21.401, P = 0.002$)。培养48 h和72 h后,高糖组成骨细胞增殖活力均强于对照组($P < 0.05$);高糖环境加入1,25(OH)₂D₃后,细胞增殖受到抑制,48 h和72 h时均低于高糖组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)(图1)。



Control vs. high glucose at 48 h *: $P = 0.036 (P < 0.05)$; high glucose vs. high glucose + 1, 25 (OH)₂D₃ at 48 h \$\$\$: $P = 0.001 (P < 0.01)$; control vs. high glucose at 72 h *: $P = 0.012 (P < 0.05)$; control vs. high glucose + 1, 25 (OH)₂D₃ at 72 h #: $P = 0.032 (P < 0.05)$; high glucose vs. high glucose+1, 25(OH)₂D₃ at 72 h \$\$\$: $P = 0.001 (P < 0.01)$

Figure 1 Proliferation of osteoblasts

图1 成骨细胞增殖能力检测

2.2 1,25(OH)₂D₃减少高糖环境下成骨细胞的凋亡

通过 Annexin V/PI 双染,测定细胞的凋亡情况。结果表明高糖环境下,细胞凋亡明显增加(尤其是凋亡早期细胞),在加入1,25(OH)₂D₃后,细胞凋亡有所减少(图2)。

2.3 1,25(OH)₂D₃逆转高糖引起的成骨分化抑制

分组培养19 d后,通过钙结节测定细胞分化情况。倒置相差显微镜下观察,可见贴壁生长的成骨细胞形成网状结构,生长密集,局部细胞聚集成团,形成多个大小不等,圆形的矿化结节。茜素红染色时见矿化结节呈红染,不透明状,有的矿化结节之间相互融合,如图3a。高糖组钙结节大小、面积显著减少,而加入1,25(OH)₂D₃后,成骨细胞能够分泌更多的矿化基质,钙结节形成明显增加。茜素红半定量结果显示(图3b),3组矿化基质的差异具有统计学意义($F = 22.175, P = 0.002$)。高糖环境下成骨细胞内矿化基质减少($P < 0.01$);1,25(OH)₂D₃能够逆转这种趋势,提高矿化物含量($P < 0.01$),但仍略低于对照组($P < 0.05$)。

2.4 1,25(OH)₂D₃促进FoxO1核外转移

对照组细胞平均74.6个/视野,高糖组平均110.4个/视野,高糖+1,25(OH)₂D₃组平均57.4个/视野。细胞数目高糖+1,25(OH)₂D₃组<对照组<高

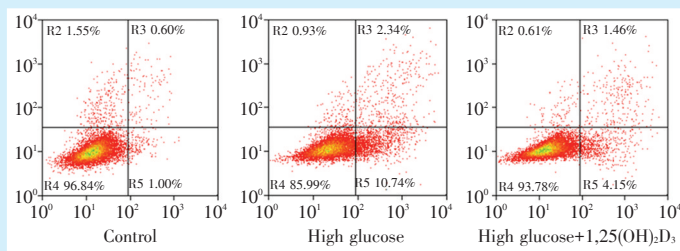


Figure 2 Flow cytometry analysis of apoptosis

图2 细胞凋亡检测结果(Annexin V/PI双染)

糖组,与CCK-8结果趋势一致。

免疫荧光染色观察FoxO1分布(图4a):低糖环境下,细胞核内外均可见绿色荧光,部分细胞可见细胞核的周围具有高亮荧光条带,显示FoxO1细胞核外表达量较细胞核内多。在高糖环境下,细胞核外高亮荧光带消失,FoxO1细胞核内外表达量相近。加入1,25(OH)₂D₃组后,细胞核内FoxO1的绿色荧光显著减弱,细胞核外呈现强绿色荧光带,显示FoxO1主要分布于细胞核外。

对每组的5个视野进行计数,各组细胞核内表达FoxO1的细胞比例具有统计学差异($F =$

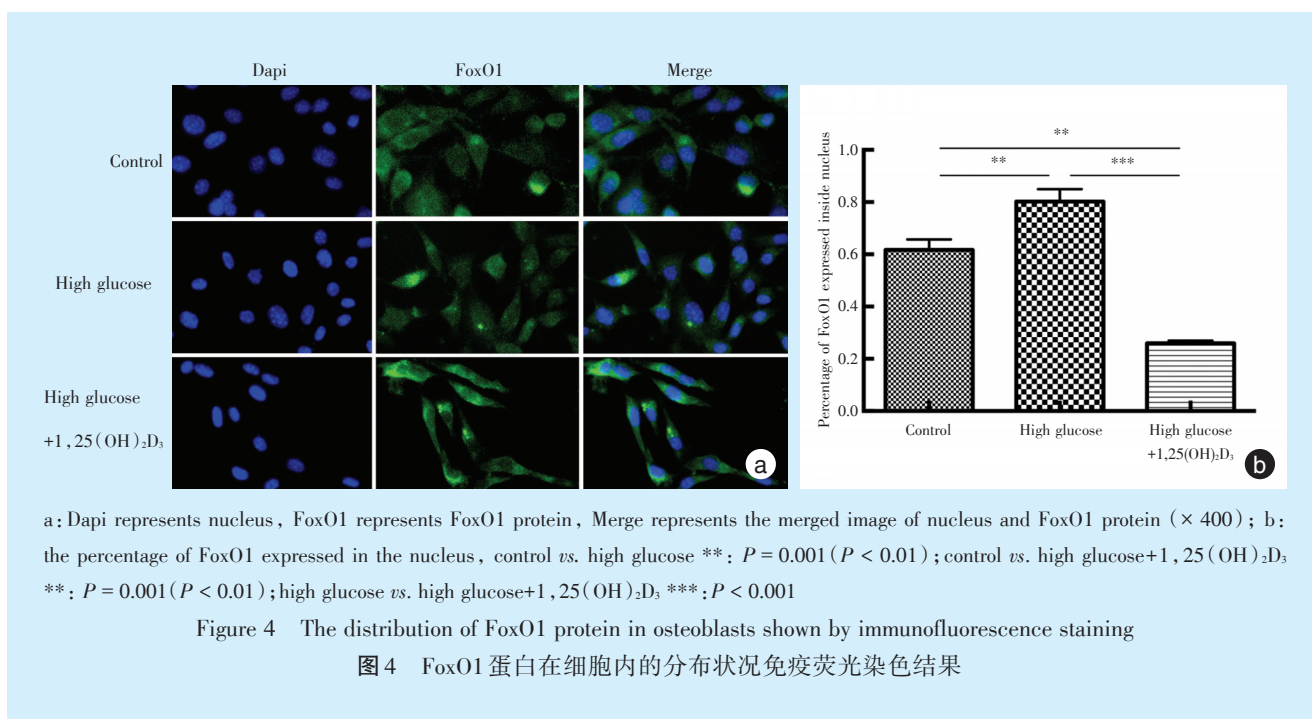
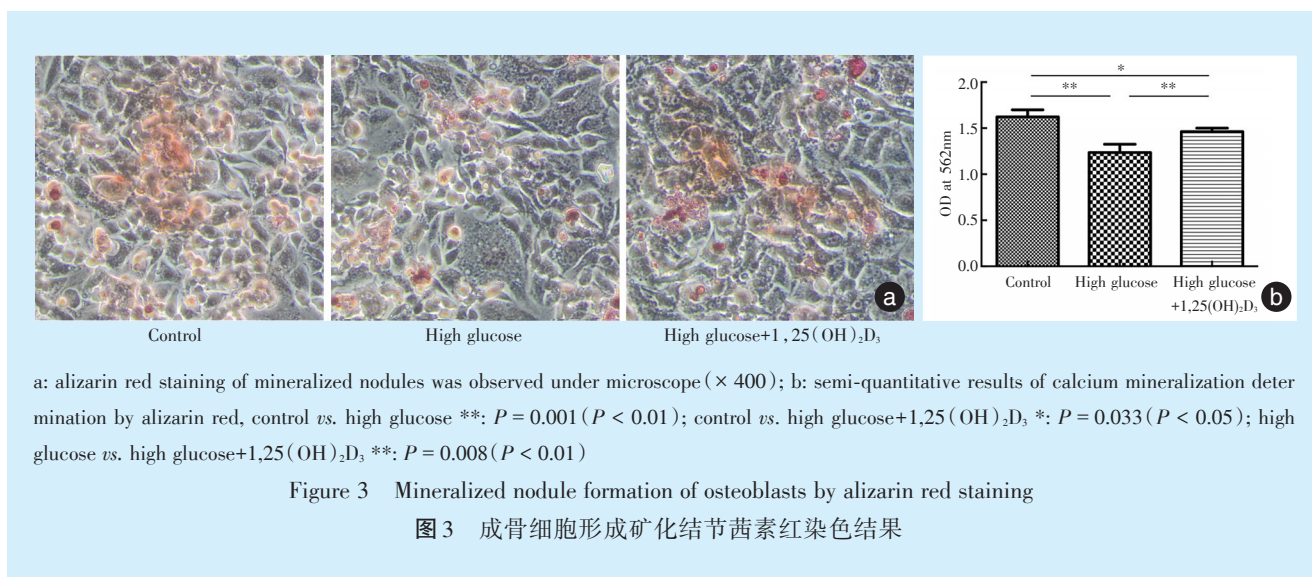
170.921, $P < 0.001$)(图4b),高糖组细胞核内表达FoxO1的细胞比例显著高于其他两组($P < 0.01$)。

2.5 1,25(OH)₂D₃减少FoxO1 mRNA表达

培养72 h后,各组FoxO1 mRNA表达水平不完全相同($F = 11.669, P = 0.009$)。高糖组FoxO1 mRNA表达水平显著高于对照组和高糖+1,25(OH)₂D₃组($P = 0.006$),而对照组和高糖+1,25(OH)₂D₃组之间无明显差异(图5)。

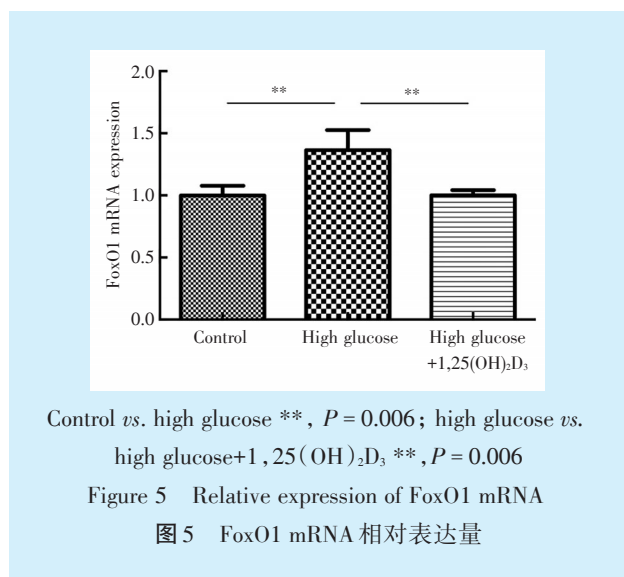
3 讨论

高糖环境可显著影响细胞活性氧的功能,增



加成骨细胞内氧化应激水平^[13],从而导致成骨细胞内异常增殖增加($P < 0.05$)。FoxO1是成骨细胞氧化还原平衡的主要调控因子,当高糖诱发氧化应激增加时可刺激FoxO1分泌^[14]。本研究发现,高糖环境下FoxO1基因表达增加,蛋白向细胞核内转移,FoxO1转录活性增加。Wnt/ β -catenin通路参与骨代谢的调控,激活后能够促进成骨分化、抑制成骨细胞凋亡。同时, β -catenin也是FoxO1的转录激活因子。在氧化应激状态下,FoxO1与Wnt通路竞争性结合 β -catenin^[15],从而抑制Wnt信号,导致成骨分化受到抑制、凋亡增加。

在高糖环境下,1,25(OH)₂D₃通过阻止FoxO1入核,抑制了FoxO1的功能。这与之前Zhang等人在非高糖环境下的研究结果相符^[16],1,25(OH)₂D₃通过PI3K和AKT信号通路调控FoxO1,使其磷酸化后阻止其向核内转运,使得FoxO1的转录活性下调^[17]。因此加入1,25(OH)₂D₃后,FoxO1与Wnt通路竞争性结合减少,Wnt通路促进成骨细胞矿化、抑制凋亡的作用得以体现。此外,1,25(OH)₂D₃抑制凋亡的作用也可能与Fas通路相关^[18]。当FoxO1功能受到抑制时,MnSOD等抗氧化酶产生减少,成骨细胞内的活性氧水平提高,异常增殖的趋势理



论上会更明显。而本研究发现 1,25(OH)₂D₃ 抑制高糖环境下成骨细胞的异常增殖,可能有其他信号分子参与了这一调控过程。综上所述,高糖环境会增加成骨细胞异常增殖和凋亡,抑制细胞分化。1,25(OH)₂D₃ 可能通过降低高糖环境中成骨细胞中 FoxO1 mRNA 表达,阻止 FoxO1 向细胞核内转移,逆转高糖环境下成骨细胞的异常增殖、凋亡,促进成骨分化,影响成骨细胞的功能。

参考文献

[1] Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and bone disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(1): 63-85.

[2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.

[3] Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(7): 1338-1346.

[4] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 208-219.

[5] Hamada Y, Kitazawa S, Kitazawa R, et al. Histomorphometric analysis of diabetic osteopenia in streptozotocin-induced diabetic mice: a possible role of oxidative stress[J]. *Bone*, 2007, 40(5): 1408-1414.

[6] Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(3): 186-191.

[7] Kim JH, Lee DE, Gunawardhana KS, et al. Effect of the interaction between periodontitis and type 1 diabetes mellitus on alveolar bone, mandibular condyle and tibia[J]. *Acta Odontol Scand*, 2014, 72(4): 265-273.

[8] Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(6): 636-648.

[9] Pike JW, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(4): 815-843.

[10] Forster RE, Jurutka PW, Hsieh J, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(3): 557-562.

[11] Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, et al. VDR in osteoblast-lineage cells primarily mediates vitamin D treatment-induced increase in bone mass by suppressing bone resorption[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(6): 1297-1308.

[12] Wu YY, Yu T, Yang XY, et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 1-8.

[13] 郭宝磊, 杨茂伟, 梁单, 等. 高糖通过提高 ROS 水平和钙超载诱导小鼠 MC3T3-E1 成骨细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(2): 292-297.

Guo B, Yang M, Liang D, et al. Calcium overload and reactive oxygen species mediate high glucose-induced apoptosis of mouse osteoblast MC3T3-E1 cells[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2012, 28(2): 292-297.

[14] 王筱婧, 赵点点, 郁静嘉, 等. 高糖环境下成骨细胞增殖和分化与 FoxO1 及氧化应激的关系[J]. *诊断学理论与实践*, 2015, 14(2): 113-119.

Wang XJ, Zhao DD, Yu JJ, et al. Correlation of proliferation and differentiation of osteoblast cells with FoxO1 and oxidative stress under high glucose circumstance[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2015, 14(2): 113-119.

[15] Iyer S, Ambrogini E, Bartell SM, et al. FOXOs attenuate bone formation by suppressing Wnt signaling[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3409-3419.

[16] Zhang X, Zanella LP. Vitamin D receptor-dependent 1 alpha, 25(OH)₂ vitamin D₃-induced anti-apoptotic PI3K/AKT signaling in osteoblasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(8): 1238-1248.

[17] Moriishi T, Kawai Y, Komori H, et al. Bcl2 deficiency activates FoxO through Akt inactivation and accelerates osteoblast differentiation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86629.

[18] Duque G, El Abdaimi K, Henderson JE, et al. Vitamin D inhibits Fas ligand-induced apoptosis in human osteoblasts by regulating components of both the mitochondrial and Fas-related pathways[J]. *Bone*, 2004, 35(1): 57-64.

(编辑 张琳, 韩倩倩)



官网



公众号