doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.02.008

# 利塞膦酸钠对去卵巢大鼠正畸牙齿移动期间破骨细胞中 FAK 蛋白表达的影响 *

左 静[1] 冯云霞[1△] 李光明[2] 原 娜[2] 刘丽娟[2]

（1 山西医科大学口腔医院口腔科 山西 太原 030001；2 山西省太原市武警总队医院口腔科 山西 太原 030006）

**摘要 目的：**探讨利塞膦酸钠对去卵巢大鼠正畸牙齿移动期间破骨细胞中 FAK 蛋白表达的影响。**方法：**将 30 只雌性大鼠随机分为 3 组：假手术组、VOX 组（卵巢切除 + 等量注射生理盐水）和利塞膦酸钠治疗组（切除卵巢 + 每 3 天腹膜内注射利塞膦酸钠），各 10 只。通过数字卡尺测量牙齿移动距离。通过蛋白质印迹检测 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达水平。使用 EXA-3000 双能 X 射线 BMD 测量仪，测量左股骨 BMD。通过 RT-qPCR 检测 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 表达水平。**结果：**第 1~3 月时，与假手术组相比，VOX 组大鼠体重和牙齿移动距离均增加（$P<0.05$），而与 VOX 组相比，利塞膦酸钠治疗组大鼠体重和牙齿移动距离均降低（$P<0.05$）。与假手术组相比，VOX 组 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达水平、tBMD、pBMD、mBMD 和 dBMD 值以及 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 水平均显著降低（$P<0.05$），而与假手术组和 VOX 组相比，利塞膦酸钠治疗组以上指标均显著增加（$P<0.05$）。**结论：**利塞膦酸钠通过调控整合素 -β1/FAK 信号通路，对去卵巢大鼠的骨吸收、骨质流失和骨强度降低有有效的抑制作用，可以预防和抑制卵巢切除引起的骨质疏松症的作用，这为骨质疏松症的临床治疗提供了新的依据。

**关键词：**利塞膦酸钠；去卵巢；正畸牙齿移动；破骨细胞；FAK

**中图分类号：**R-33；R783 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2022）02-244-05

# Effect of Risedronate Sodium on FAK Protein Expression in Osteoclasts during Orthodontic Rooth Movement in Ovariectomized Rats*

*ZUO Jing[1], FENG Yun-xia[1△], LI Guang-ming[2], YUAN Na[2], LIU Li-juan[2]*

*(1 Department of Stomatology, Hospital of Stomatology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China;*

*2 Department of Stomatology, Armed Police Corps Hospital, Taiyuan City, Shanxi Province, Taiyuan, Shanxi, 030006, China)*

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effect of risedronate sodium on FAK protein expression in osteoclasts during orthodontic tooth movement in ovariectomized rats. **Methods:** 30 female rats were randomly divided into 3 groups: sham operation group, VOX group (oophorectomy+equal injection of saline) and risedronate sodium treatment group (oophorectomy+Risedronate sodium was injected intraperitoneally every three days), 10 each. The tooth movement distance was measured by a digital caliper. The expression levels of FAK, type I collagen and integrin-β1 protein were detected by Western blot. Use EXA-3000 dual-energy X-ray BMD measuring instrument to measure the BMD of the left femur. The expression levels of TRACP, RANKL and BMP-2 mRNA were detected by RT-qPCR. **Results:** From 1 to 3 months, compared with the sham operation group, the weight and tooth movement distance of rats in the VOX group increased ($P<0.05$). Compared with the VOX group, the weight and tooth movement distance of the rats in the risedronate sodium treatment group were reduce ($P<0.05$). Compared with the sham operation group, the VOX group FAK, type I collagen and integrin-β1 protein expression levels, tBMD, pBMD, mBMD and dBMD values, and TRACP, RANKL and BMP-2 mRNA levels were significantly reduced($P<0.05$), while compared with the sham operation group and the VOX group, the above indicators in the risedronate sodium treatment group were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** Risedronate has an effective inhibitory effect on bone resorption, bone loss and bone strength reduction in ovariectomized rats by regulating the integrin-β1/FAK signaling pathway, and can prevent and inhibit the bone quality caused by ovariectomy. The role of osteoporosis, which provides a new basis for the clinical treatment of osteoporosis.

**Key words:** Risedronate sodium; Ovariectomy; Orthodontic tooth movement; Osteoclasts; FAK

**Chinese Library Classification（CLC）: R-33; R783 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2022)02-244-05**

---

* 基金项目：山西省卫生健康委科研项目（2019017）

作者简介：左静（1984-），女，硕士，主治医师，研究方向：口腔、正畸相关研究，电话：13453429061，E-mail：zuoyouzuo9061@126.com

△ 通讯作者：冯云霞（1960-），女，本科，教授，研究方向：口腔正畸学，电话：13453429061，E-mail：zuoyouzuo9061@126.com

（收稿日期：2021-09-06 接受日期：2021-09-30）

## 前言

绝经后女性的雌激素缺乏通常会导致骨质疏松症，这是一种可导致骨吸收的骨骼疾病[1,2]。在过去的 20 年里，越来越多的成年患者因口腔问题需接受正畸治疗[3,4]。然而，绝经后女性患有骨质疏松症，这可能会对正畸治疗产生负面影响[5,6]。许多研究报告了在应用正畸力期间牙槽骨中发生的生理变化[7,8]。为了在不损伤周围组织的情况下发生牙齿移动，牙槽骨在牙齿移动的一侧被吸收，而新骨形成发生在另一侧[9]。虽然向骨吸收倾斜平衡可能会加速牙齿移动，但这也可能导致牙周病变[10,11]。利塞膦酸钠可以抑制骨吸收、增加骨量并防止骨折。它们通过抑制破骨细胞生成和诱导破骨细胞凋亡来减少骨吸收[12,13]。此外，双膦酸盐在许多病理条件下抑制成骨细胞和骨细胞的凋亡，因此，骨质疏松患者通常使用双膦酸盐治疗，通过抑制骨吸收来减少正畸牙齿移动[14]。大鼠和小鼠模型经常被用于研究由这种运动引起的正畸牙齿运动和牙根吸收[15]。已经发现去卵巢大鼠的正畸牙齿运动比未去卵巢大鼠发生得更快，并且去卵巢大鼠正畸牙齿运动引起的牙根吸收严重程度大于未去卵巢大鼠[16]。另一项研究表明，局部注射阿仑膦酸钠可抑制雄性小鼠正畸牙齿运动引起的正畸牙齿运动和牙根吸收[17]。此外，切除卵巢的大鼠经常用作有效的骨质疏松症模型，并经常被用于研究药物对预防骨质流失的影响。因此，我们的目标是研究利塞膦酸钠对去卵巢大鼠正畸牙齿移动期间破骨细胞中 FAK 蛋白表达的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

30 只 6 周龄 Sprague-Dawley 无特定病原体远交雌性大鼠，适应环境 1 周后将大鼠随机分为 3 组：假手术组、VOX 组和利塞膦酸钠治疗组，各 10 只。

### 1.2 卵巢切除术

大鼠麻醉后，VOX 组和利塞膦酸钠治疗组大鼠进行双侧卵巢切除。去除手术部位的毛发后消毒，然后在背部两侧各做一个 1 cm 的切口，拨开脂肪，发现并切除卵巢，结扎输卵管上的切口。最后关闭手术切口。

假手术组除不摘除卵巢外，其余均进行上述操作。

### 1.3 利塞膦酸钠治疗

利塞膦酸钠溶解在生理盐水中并以 10 μg/kg 腹膜内给药。VOX 后两周，在利塞膦酸钠治疗组中，每三天腹膜内注射利塞膦酸钠，而去卵巢和假手术大鼠仅接受生理盐水直至被处死。

### 1.4 实验方法

**1.4.1 正畸牙齿移动装置** VOX 后 1 个月，将用于正畸运动的装置置于大鼠体内。大鼠全身麻醉后，镍钛合金封闭螺旋弹簧被放置在上颌左第一磨牙和上颌左切牙之间。弹簧通过不锈钢结扎线固定在每一侧。一侧的不锈钢结扎线置于第一磨牙远端壁的咬边区域，另一侧固定在切牙上的线靠近牙龈并用化学固化树脂固定酸蚀刻后，右侧不予治疗。各组大鼠治疗力均为 30 g，该力通过不锈钢结扎线的长度进行调整，由测力计测量。

**1.4.2 牙齿移动的测量** 分别在第 1 周、第 2 周和第 3 周测量牙齿移动距离。大鼠在全身吸入麻醉下，用数字卡尺测量第一磨牙近中面和第三磨牙远中面之间的距离。牙齿移动量即右侧的测量值中减去左侧的测量值来确定的。

**1.4.3 组织样品的蛋白质印迹** 将不用于牙齿移动的相对下颌骨放入微型试管中，并储存在深冷器中。将组织在含有蛋白酶抑制剂混合物的组织蛋白提取试剂缓冲液中剧烈匀浆，并如上所述进行蛋白质印迹分析，使用图像分析程序测量每种蛋白质的表达水平。

**1.4.4 骨密度检测** 使用 EXA-3000 双能 X 射线 BMD 测量仪测量左股骨总 BMD（tBMD）。根据测量仪测量的实际长度，将左股骨 BMD 分为三部分：上部近端 BMD 包括股骨的四分之一；中部 BMD（mBMD）包括股骨的二分之一；股骨，以及包括股骨四分之一在内的下端部分的距离（dBMD）。

**1.4.5 总 RNA 提取、RNA 逆转录和 RT-qPCR 检测** 收集大鼠没有软组织的第三腰椎，均质处理后，使用 Trizol 试剂（上海江莱生物技术有限公司）提取总 RNA，根据试剂盒说明书，使用逆转录试剂盒和 Superscript II Reverse Transcriptase（均购自北京生命科学研究所）RNA 合成互补 DNA（cDNA），然后采用 CFX96 实时 PCR 仪器（美国 Bio-Rad 公司）进行实时定量聚合酶链反应（PCR）。引物序列见表 1。

表 1 TRACP、RANKL 和 BMP-2 的引物

Table 1 Primers for TRACP, RANKL and BMP-2

| Gene | Forward | Reverse |
|---|---|---|
| TRACP | GTATGCTAGTAGAGAGTC | AAAGGTATTCTGCATAAT |
| RANKL | AGTGTAGTATTTAGAGCCA | GTGATCCTCATATAGCAC |
| BMP-2 | TTATAGAATCGCTCGGGTAC | GTAATAACTCCTCTTCGA |

### 1.5 统计学分析

所有分析结果均通过 SPSS 20.0 版软件获得，结果表示为平均值± SD，单向方差分析和 t 检验用于比较分析。$P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组体重和牙齿移动距离比较

第 1~3 月时，与假手术组相比，VOX 组大鼠体重和牙齿移动距离均增加（$P<0.05$），而与 VOX 组相比，利塞膦酸钠治疗组大鼠体重和牙齿移动距离均降低（$P<0.05$）。（表 2）。

### 2.2 三组 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达水平比较

与假手术组相比，VOX 组 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋

白表达水平降低($P$<0.05),而与假手术组和 VOX 组相比,利塞膦酸钠治疗组 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达水平增加($P$<0.05)。(图 1,表 3)。

表 2 体重和牙齿移动距离比较

Table 2 Comparison of body weight and tooth movement distance

| Groups | Weight | | | Move distance | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1st month | 2nd month | 3rd month | 1st month | 2nd month | 3rd month |
| Pseudo surgery group | 258.34± 5.36 | 269.31± 4.78 | 288.26± 5.48 | 0.01± 0.01 | 0.06± 0.02 | 0.35± 0.05 |
| VOX group | 291.37± 6.42 | 305.43± 8.59 | 335.63± 12.78 | 0.03± 0.01 | 0.37± 0.05 | 0.68± 0.06 |
| Risedronate-treated group | 279.33± 6.53 | 286.54± 7.23 | 302.52± 11.14 | 0.02± 0.01 | 0.11± 0.03 | 0.42± 0.06 |
| F | 16.597 | 18.325 | 14.264 | 8.654 | 15.238 | 16.327 |
| $P$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.016 | <0.001 | <0.001 |

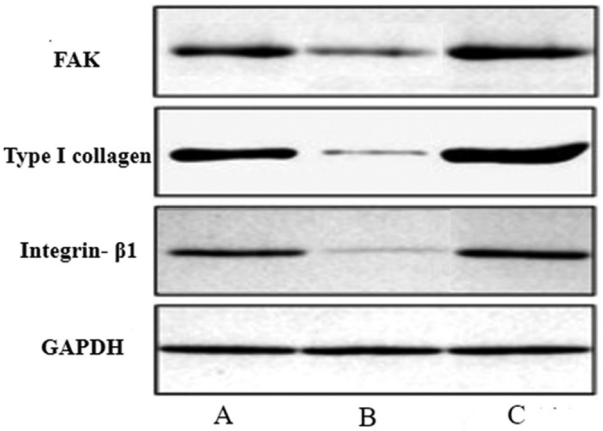


图 1 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达水平(A:假手术组;B:VOX 组;C:利塞膦酸钠治疗组)

Fig.1 The expression level of type FAK, I collagen and integrin- β1 protein (A: sham operation group; B: VOX group; C: Risedronate sodium treatment group)

### 2.3 三组骨密度比较

与假手术组相比,VOX 组 tBMD、pBMD、mBMD 和 dBMD 降低($P$<0.05),而与假手术组和 VOX 组相比,利塞膦酸钠治疗组 tBMD、pBMD、mBMD 和 dBMD 增加($P$<0.05)。(表 4)。

### 2.4 三组 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 表达水平比较

与假手术组相比,VOX 组 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 水平降低($P$<0.05),而与假手术组和 VOX 组相比,利塞膦酸钠治疗组 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 水平增加($P$<0.05)。(表 5)。

## 3 讨论

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病,常伴有骨量减少和骨组织微结构退化,可导致骨脆性增强,从而增加骨折风险[18,19]。由于雌激素缺乏,绝经后女性的风险更大,这被认为是女性和男性骨质疏松症的主要机制[20]。因此,进一步了解骨质疏松症的发病机制,结合已证实疗效的治疗方法的发展,可以更有效

表 3 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达

Table 3 Expression of type FAK, I collagen and integrin- β1 protein

| Groups | FAK | Type I collagen | Integrin- β1 |
|---|---|---|---|
| Sham group | 1.53± 0.14 | 1.22± 0.13 | 1.05± 0.14 |
| VOX Group | 0.65± 0.32 | 0.46± 0.11 | 0.37± 0.21 |
| Risedhononate treatment group | 1.96± 0.15 | 1.78± 0.23 | 1.87± 0.12 |
| F | 15.324 | 13.268 | 16.324 |
| $P$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 4 骨密度(mg/mm$^2$)

Table 4 Bone density (mg/mm$^2$)

| Groups | tBMD | pBMD | mBMD | dBMD |
|---|---|---|---|---|
| Sham group | 187.34± 11.35 | 164.72± 11.32 | 192.34± 15.37 | 159.33± 6.75 |
| VOX Group | 143.56± 12.75 | 140.32± 6.26 | 162.37± 12.34 | 135.46± 12.32 |
| Risedhononate treatment group | 172.15± 13.34 | 156.23± 7.27 | 183.46± 11.27 | 151.78± 5.87 |
| F | 16.357 | 16.234 | 18.564 | 11.287 |
| $P$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 5 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 表达

Table 5 The TRACP, RANKL and BMP-2 mRNA expression

| Groups | TRACP | RANKL | BMP-2 |
|---|---|---|---|
| Sham group | 3.56± 0.24 | 3.22± 0.13 | 2.96± 0.14 |
| VOX Group | 1.23± 0.12 | 1.06± 0.14 | 0.78± 0.26 |
| Risedhononate treatment group | 2.89± 0.21 | 2.95± 0.21 | 2.58± 0.17 |
| F | 15.327 | 16.785 | 16.472 |
| *P* | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

管理骨质疏松症患者的需求。据报道,利塞膦酸钠具有抗氧化活性并可影响脂质代谢[21]。然而,很少有研究关注利塞膦酸钠对绝经后骨质疏松症的预防作用。

研究表明,利塞膦酸钠可抑制骨吸收,因为其药理特性和作用机制使其能够直接诱导破骨细胞凋亡[22]。本研究中的数据表明,腹腔注射利塞膦酸钠可以抑制切除卵巢大鼠的正畸牙齿运动,这可能表明这种药物可以减少绝经后妇女正畸治疗的副作用,如牙齿过度运动或锚定丢失。另外,本研究中,注射利塞膦酸钠后 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达和 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 表达的上调可能有助于阐明其作用机制,说明正畸牙齿移动都是由正畸牙齿移动装置对牙周韧带造成的压力造成的。此外,本研究结果显示:VOX 组的正畸牙齿移动最快,结合 Decker MG 等[23]研究分析其原因在于:大鼠接受卵巢切除后弹性模量和牙槽骨硬度降低,导致严重的微结构缺陷。

整联蛋白是异二聚体跨膜蛋白,由 α 和 β 亚基组成,在功能上既可作为粘附受体,也可作为信号受体[24]。Integrin-β1 是 I 型胶原诱导的骨髓细胞成骨细胞分化中基质糖蛋白的主要受体[25]。I 型胶原与细胞膜上的整合素 -β1 受体相互作用,介导细胞外信号进入细胞,激活 FAK 信号通路[26]。本研究结果显示:VOX 组中 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 的蛋白质表达低于假手术组和利塞膦酸钠治疗组,而利塞膦酸钠治疗组中以上蛋白的表达均显著高于假手术组,说明 VOX 会导致雌激素缺乏和骨吸收增加,从而导致胶原蛋白降解加速和胶原蛋白合成减少。同时,本研究中利塞膦酸钠治疗组中 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 的蛋白质表达水平显著高于其他组,结合 Deng Y[27]等相关研究可知:利塞膦酸钠可在预防骨质疏松方面发挥积极作用,因此本研究中利塞膦酸钠干预 VOX 大鼠后,整合素 -β1/FAK 信号通路可能被利塞膦酸钠中的活性成分修复,从而诱导成骨活性增加。

VOX 导致雌激素缺乏,这与破骨细胞分化和骨转换增加有关[27]。破骨细胞的激活是加速正畸牙齿移动的基本要求,VOX 可显著增加正畸牙齿移动,所有组在应用正畸矫治器后均表现出牙齿移动[28]。RANKL 是破骨细胞的标志物,其在主动骨吸收中发挥作用[29]。与假手术组组间相比,接受 VOX 的所有组的 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 表达水平都较高,表明骨吸收和骨形成对于无并发症的正畸牙齿移动都很重要。

骨强度由骨量和骨质量决定,在临床实践中通过测量 BMD 来估计骨量,由于雌激素显著减少,更年期是导致骨矿物质密度降低的最大原因。据报道,雌激素的减少增强了破骨细胞的发育并增加了骨小梁中破骨细胞的数量[30]。本研究结果显示:VOX 组的总 BMD、pBMD、mBMD 和 dBMD 均显著低于假手术组,利塞膦酸钠与 VOX 组相比增加了利塞膦酸钠治疗组的 BMD,这说明 VOX 后,大鼠骨密度降低,而利塞膦酸钠能有效提高去卵巢大鼠的骨密度,与上述报道结果[30]类似。

综上所述,我们的研究结果表明,利塞膦酸钠对去卵巢大鼠的骨吸收、骨质流失和骨强度降低均具有较好的临床抑制作用,并能改善 BMD,并且注射利塞膦酸钠后其 FAK、I 型胶原和整合素 -β1 蛋白表达和 TRACP、RANKL 和 BMP-2 mRNA 表达上调。因此,我们由此得出结论,利塞膦酸钠通过调控整合素 -β1/FAK 信号通路,具有预防和抑制卵巢切除引起的骨质疏松症的作用,这为骨质疏松症的临床治疗提供了新的参考依据。

## 参 考 文 献(References)


[1] Minamoto C, Miyazawa K, Tabuchi M, et al. Alteration of tooth movement by reveromycin A in osteoprotegerin-deficient mice [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2020, 157(5): 680-689

[2] 段航, 卢敏, 蒋梁, 等.卢敏辨治绝经后骨质疏松临床撷菁[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11): 2287-2289

[3] Chen CH, Pei X, Tulu US, et al. A Comparative Assessment of Implant Site Viability in Humans and Rats [J]. J Dent Res, 2018, 97(4): 451-459

[4] Liu M, Meng Y, He K, et al. Hsa_circ_0002060 Knockdown Ameliorates Osteoporosis by Targeting MiR-198-5p [J]. Biol Pharm Bull. 2021, 44(1): 88-95

[5] Leung FY, Rabie AB, Wong RW. Osteoporosis, osteonecrosis, and orthodontics[J]. World J Orthod, 2009, 10(3): 261-71

[6] Zhong H, Cao C, Yang J, et al. Research on Relationship of HIF-1 Signaling Pathway and Postmenstrual Osteoporosis [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2017, 48(6): 862-868

[7] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, et al. Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(4): 477-490

[8] Yang H, Liu J, Yang K. Comparative Study of 660 and 830 nm Photobiomodulation in Promoting Orthodontic Tooth Movement[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg, 2019, 37(6): 349-355

[9] Xu Y, Pang B, Hu L, et al. Dietary nitrate protects submandibular gland from hyposalivation in ovariectomized rats via suppressing cell apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 272-278

[10] AlSwafeeri H, ElKenany W, Mowafy M, et al. Effect of local administration of simvastatin on orthodontic tooth movement in rabbits[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2019, 156(1): 75-86

[11] Holland R, Bain C, Alrasheed RS, et al. The effect of overexpression

of Lrp5 on orthodontic tooth movement [J]. Orthod Craniofac Res, 2021, 24(3): 430-437

[12] Wu D, Meng B, Cheng Y, et al. The effect of risedronate on orthodontic tooth movement in ovariectomized rats [J]. Arch Oral Biol, 2019, 105: 59-64

[13] Holliday LS, Truzman E, Zuo J, et al. Extracellular vesicle identification in tooth movement models [J]. Orthod Craniofac Res, 2019, 22 (Suppl 1): 101-106

[14] Zhang S, Zhang H, Jin Z, et al. Fucoidan inhibits tooth movement by promoting restorative macrophage polarization through the STAT3 pathway[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(9): 5938-5950

[15] Wang Y, Zhang H, Sun W, et al. Macrophages mediate corticotomy-accelerated orthodontic tooth movement [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 16788

[16] Wu L, Su Y, Lin F, et al. MicroRNA-21 promotes orthodontic tooth movement by modulating the RANKL/OPG balance in T cells[J]. Oral Dis, 2020, 26(2): 370-380

[17] Ge N, Peng J, Yu L, et al. Orthodontic treatment induces Th17/Treg cells to regulate tooth movement in rats with periodontitis [J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(10): 1315-1322

[18] Anthamatten A, Parish A. Clinical Update on Osteoporosis[J]. J Midwifery Womens Health, 2019, 64(3): 265-275

[19] 赵丹, 施丹, 史晓. 围绝经期女性预防骨质疏松症研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(02): 118-121

[20] 黄丹. 络病理论指导八子补肾胶囊干预绝经后动脉粥样硬化理论探讨与作用机制研究[D]. 南京中医药大学, 2020

[21] Li D, Zhou W, Cao M. Periostin-modified bone marrow mesenchymal stem cells from osteoporotic rats promote alveolar bone regeneration[J]. J Mol Histol, 2019, (6): 493-502

[22] Park SY, Kang MI, Park HM, et al. Efficacy of risedronate with cholecalciferol on bone mineral density in Korean patients with osteoporosis[J]. Arch Osteoporos, 2019, 15(1): 3

[23] Decker MG, Nottmeier C, Luther J, et al. Role of c-Fos in orthodontic tooth movement: an in vivo study using transgenic mice[J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(2): 593-601

[24] de Lara RM, Dos Santos MC, Omori MA, et al. The role of postnatal estrogen deficiency on cranium dimensions [J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(5): 3249-3255

[25] Wu X, Hu J, Li G, et al. Biomechanical stress regulates mammalian tooth replacement via the integrin β1-RUNX2-Wnt pathway [J]. EMBO J, 2020, 39(3): e102374

[26] Yuh DY, Maekawa T, Li X, et al. The secreted protein DEL-1 activates a β3 integrin-FAK-ERK1/2-RUNX2 pathway and promotes osteogenic differentiation and bone regeneration[J]. J Biol Chem, 2020, 295(21): 7261-7273

[27] Deng Y, Li L, Li C, et al. Efficacy of combined medication of risedronate sodium and selective estrogen receptor modulator on the postmenopausal osteoporosis[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(1(Special)): 495-498

[28] 娄颖, 马欣. 骨保护素对大鼠正畸牙齿移动过程中破骨细胞分化和 p38-MAPK 信号通路的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(06): 118-123+247

[29] 牛静, 孙金, 张迪, 等. 黄芩苷对慢性萎缩性胃炎模型鼠 OPG/RANKL 轴的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1434-1437

[30] Uchibori S, Sekiya T, Sato T, et al. Suppression of tooth movement-induced sclerostin expression using β-adrenergic receptor blockers[J]. Oral Dis, 2020, 26(3): 621-629

(上接第 229 页)

[21] Tan AC. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(3): 511-518

[22] Ali I, Damdimopoulou P, Stenius U, et al. Cadmium at nanomolar concentrations activates Raf-MEK-ERK1/2 MAPKs signaling via EGFR in human cancer cell lines [J]. Chem Biol Interact, 2015, 231: 44-52

[23] Pan X, Li J, He X, et al. Gadolinium chloride promotes proliferation of HEK293 human embryonic kidney cells by activating EGFR/PI3K/Akt and MAPK pathways [J]. Biometals, 2019, 32(4): 683-693

[24] Elkhadragy L, Alsaran H, Morel M, et al. Activation loop phosphorylation of ERK3 is important for its kinase activity and ability to promote lung cancer cell invasiveness [J]. J Biol Chem, 2018, 293(42): 16193-16205

[25] 江兴菊,潘年松,田晓云,等.羽扇豆醇通过 MAPKs 信号通路对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的抑制作用研究[J]. 中国药房, 2019, 30(14): 1925-1930

[26] Pathania S, Rawal RK. An update on chemical classes targeting ERK1/2 for the management of cancer [J]. Future Med Chem, 2020, 12(7): 593-611

[27] 万敏,许美霞.盐酸羟考酮通过 JNK/p38 MAPK 信号通路调控异丙肾上腺素诱导的心肌细胞凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(5): 1055-1059

[28] 孙炎,邹玉安,薛茜,等.丁苯酞通过抑制 JNK/p38MAPK 信号通路减少脑梗死大鼠神经细胞的凋亡[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(8): 566-570

[29] Zhu L, Lin ZW, Wang G, et al. MicroRNA-495 downregulates AQP1 and facilitates proliferation and differentiation of osteoblasts in mice with tibial fracture through activation of p38 MAPK signaling pathway[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16171

[30] 罗瑞,秦启忠,刘敏,等. rhPGRN 通过 MAPK/PI3K 通路调控自噬和内质网应激并促进细胞增殖 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 1071-1081

[31] Singh D, Attri BK, Gill RK, et al. Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates[J]. Mini Rev Med Chem, 2016, 16(14): 1134-66

[32] González-Magaña A, Blanco FJ. Human PCNA Structure, Function and Interactions[J]. Biomolecules, 2020, 10(4): 570