

尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞体外分化能力及相关因子的表达

荣建民¹, 吕志伟², 皮俊杰³, 费乐学¹

¹ 河北省唐山市开滦医院, 河北省唐山市 063000;
² 河北联合大学, 河北省唐山市 063000;
³ 唐山市开滦医院分院, 河北省唐山市 063000

荣建民, 男, 1971年生, 河北省丰南人, 汉族, 1996年承德医学院毕业, 主治医师, 主要从事外科疾病的基础与临床研究。
rjm2012@163.com

通讯作者: 吕志伟, 河北联合大学, 河北省唐山市 063000

中图分类号: R394.2
文献标识码: A
文章编号: 2095-4344 (2012)36-06658-05

收稿日期: 2011-11-26
修回日期: 2011-12-21
(20110926004/W · C)

文章亮点: 通过尾悬吊法建立拟失重大鼠模型, 提取并体外培养大鼠骨髓基质干细胞, 观察在体失重刺激对其体外分化方向和能力的影 响, 结果发现尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞体外成骨分化能力下降, 但成脂分化能力提高。

关键词: 拟失重; 骨髓基质干细胞; 碱性磷酸酶; 骨形态发生蛋白 2; 脂蛋白酯酶

摘要

背景: 尾悬吊模拟失重可造成骨丢失, 骨髓基质干细胞增殖能力与分化方向也直接影响着骨髓腔内细胞水平骨代谢的平衡并最终改变骨的质量。

目的: 观察尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞体外向成骨细胞和脂肪细胞分化的能力及相关因子的表达。

方法: SD 大鼠随机分为正常对照组、尾悬吊组。取大鼠骨髓细胞体外培养, 传 1 代后分别向成骨细胞和脂肪细胞两个方向诱导分化, 成骨组第 16 天行碱性磷酸酶染色, 第 28 天检测细胞外基质矿化能力, real-time PCR 法检测第 28 天骨形态发生蛋白 2 mRNA 的表达, 成脂组第 21 天检测脂蛋白酯酶的比活性及 mRNA 的表达, 第 30 天油红 O 法检测脂滴形成能力。

结果及结论: 尾悬吊组大鼠骨髓基质干细胞成骨分化早期碱性磷酸酶阳性细胞表达率显著高于对照组, 但分化晚期骨形态发生蛋白 2 mRNA 的表达水平及细胞外基质矿化能力较对照组显著降低; 尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞成脂分化过程中脂蛋白酯酶的表达、比活性及脂滴形成能力均显著高于对照组。说明尾悬吊可潜在刺激骨髓基质干细胞早期成骨分化能力, 但显著抑制其矿化能力, 从而抑制成骨, 其机制可能与抑制骨形态发生蛋白 2 的表达有关; 可显著促进骨髓基质干细胞向脂肪细胞分化。尾悬吊造成大鼠骨量的丢失可能与其对骨髓基质干细胞分化方向的影响有关。

In vitro differentiation of bone marrow stromal cells from tail-suspended rats and expression of related factors

Rong Jian-min¹, Lü Zhi-wei², Pi Jun-jie³, Fei Le-xue¹

Abstract

BACKGROUND: Simulated weightlessness by tail-suspension can induce bone loss, and the proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells directly influence the balance of bone metabolism at the cellular level in the bone marrow cavity, and finally change the bone quality.

OBJECTIVE: To study the osteogenetic and adipocytic differentiation ability of bone marrow stromal cells from tail-suspended rats and the expression of related factors.

METHODS: Sprague-Dawley rats were divided into two groups: control group and tail-suspended group. The bone marrow stromal cells were harvested and cultured *in vitro*, and induced to osteogenetic or adipocytic differentiation after the first passage. In the osteogenetic differentiation group, the alkaline phosphatase staining was performed on day 16. On day 28, the mineralization of the extracellular matrix was measured, and the mRNA expression of bone morphogenetic protein-2 was detected by real-time PCR. In the adipocytic differentiation group, the lipoprotein lipase activity and mRNA expression were detected on day 21, and on day 30, oil red O staining was performed to detect the lipid droplets.

RESULTS AND CONCLUSION: In the early stage of osteogenetic differentiation of bone marrow stromal cells, the expression of alkaline phosphatase-positive cells in the tail-suspended group was significantly higher than that in the control group. But in the late stage of osteogenetic differentiation of bone marrow stromal cells, the mRNA expression of bone morphogenetic protein-2 and the extracellular matrix mineralization in the tail-suspended group was significantly lower than those in the control group. During the process of adipocytic differentiation of bone marrow stromal cells from tail-suspended rats, the mRNA expression and the activity of lipoprotein lipase as well as the ability of lipid droplets producing in tail-suspended group were significantly higher than those in the control group. Tail suspension could stimulate the osteogenetic differentiation of bone marrow stromal cells at the early stage, but it could significantly suppress

other mineralizations and inhibit the osteogenetic differentiation. The mechanism might relate to the mRNA expression of bone morphogenetic protein-2. Tail suspension could promote the adipocytic differentiation of bone marrow stromal cells. The loss of the bone quality occurred in tail-suspended rat partially due to its effects on the differentiation of bone marrow stromal cells.

Rong JM, Lü ZW, Pi JJ, Fei LX. In vitro differentiation of bone marrow stromal cells from tail-suspended rats and expression of related factors. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(36): 6658-6662.

¹Kailuan Hospital of Tangshan in Hebei Province, Tangshan 063000, Hebei Province, China;
²Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China;
³Branch of Kailuan Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Rong Jian-min, Attending physician, Kailuan Hospital of Tangshan in Hebei Province, Tangshan 063000, Hebei Province, China
rjm2012@163.com

Corresponding author: Lü Zhi-wei, Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Received: 2011-11-26
Accepted: 2011-12-21

0 引言

骨髓基质干细胞是骨髓腔内主要细胞成分之一,具有自我扩增及多向分化潜能,可在特定条件下向成骨细胞、脂肪细胞、肌细胞、神经细胞等方向分化^[1-5],其增殖能力与分化方向也直接影响着骨髓腔内细胞水平骨代谢的平衡并最终改变骨的质量。有研究提示失重后导致的失用性骨质疏松是影响航天员健康的主要问题之一,其发病机制是由于骨形成能力的下降^[6-11],但具体机制尚不清楚,本实验旨在通过尾悬吊法建立拟失重大鼠模型,并提取其骨髓基质干细胞体外培养,观察其向成骨细胞和脂肪细胞两个方向分化的能力及在此过程中相关特异性基因的表达,为进一步阐明失重性骨质疏松的发生机制及药物干预效果提供一定的理论基础和研究靶点。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于2009-06/2010-10在河北联合大学医学实验研究中心及附属医院骨科实验室完成。

材料:

试剂:

试剂	来源
DMEM 培养基	Gibeco
β-甘油磷酸钠、维生素 C、吡哆美辛、氢化可的松、油红 O	美国 Sigma 公司
脂蛋白脂酶检测试剂盒、考马斯亮蓝试剂盒	南京建成生物制品有限公司
Line-Gene II 荧光定量 PCR 系统(FQD-66A)	杭州博日
Trizol	Invitrogen
M-MLV 反转录试剂盒	BBi 公司
Realtime PCR MasterMix 引物	TOYOBO 公司 由上海生工生物工程 有限公司合成

实验动物: 健康3月龄SD雌性大鼠16只,北京维通利华实验动物养殖中心提供,动物合格证号 SCXK(京) 2007-0001 号,平均体质量 (265±10) g。

方法:

动物及分组: 所有大鼠随机分为对照组、尾悬吊组,每组8只。对照组可自由活动,尾悬吊组大鼠尾部悬吊,后肢离地,躯体与地面成约40°角,前肢着地可自由活动,两组动物均为单笼饲养。

细胞提取及培养: 实验开始4周后处死所有大鼠,参照以往研究采用全骨髓培养法获取骨髓基质干细胞^[2]。无菌条件下取左侧股骨和胫骨骨髓细胞,用完全DMEM培养液(青霉素100 U/mL,链霉素100 mg/L,体积分数10%胎牛血清)反复冲洗骨髓腔,收集细胞于离心管中,1 000 r/min 离心10 min,弃上清,细胞重悬后反复吹打成单细胞悬液,细胞计数板计数,接种于培养瓶中(2瓶/只),体积分数5%CO₂, 37 °C温箱中培养。24 h后换液,以后每两三天更换培养液,弃掉未贴壁的悬浮细胞。第2次换液后加入条件培养基,分别向成骨细胞(维生素C 50 mg/L, β-甘油磷酸钠10 mmol/L)及脂肪细胞(吡哆美辛0.5 μmol/L、氢化可的松60 μmol/L)诱导,根据检测指标时间点分别于上一次传代接种于培养瓶、12孔板、6孔板和35 mm培养皿中。

大鼠骨髓基质干细胞鉴定: 参考文献[2]方法进行。

碱性磷酸酶染色: 成骨细胞诱导培养第16天,取预置有盖玻片的12孔板, PBS冲洗,采用磷酸萘酚AS-MX,固定TR法(具体步骤参照试剂盒说明书),作碱性磷酸酶染色,细胞核染为红棕色,碱性磷酸酶阳性细胞胞浆为蓝色。

von Kossa染色检测细胞外基质矿化能力: 成骨诱导细胞培养第28天,取已接种细胞的35 mm培养皿PBS冲洗,40 g/L多聚甲醛固定5 min,加入50 g/L硝酸银溶液,开盖在紫外灯下1 h,

加入50 g/L硫代硫酸钠溶液中和残留的硝酸银溶液, 室温晾干, 4 °C 保存。

脂蛋白酯酶比活性: 成脂诱导组细胞培养21 d, 收集12孔板中的细胞裂解, 取上清(方法同碱性磷酸酶比活性测定)用脂蛋白酯酶试剂盒检测细胞脂蛋白酯酶活性; 考马斯亮蓝测定蛋白含量。用脂蛋白酯酶活性值比蛋白量, 得到细胞脂蛋白酯酶比活性。

油红O染色: 成脂诱导组细胞培养30 d, 取预置18 mm×18 mm盖玻片的六孔板, PBS冲洗, 体积分数4%甲醛固定10 min, 0.3%油红O常温染色1 h。

Real-time PCR: 骨髓基质干细胞在体外诱导培养21 d(成脂组)、28 d(成骨组)后, 采用Trizol一步法提取细胞总RNA, 定量后反转录合成第一链cDNA后, 用LINE-GENE II 荧光定量PCR系统进行PCR反应, 内参基因(GAPDH)与待测基因同批扩增, 梯度稀释内参基因法制定相对标准曲线, 根据扩增产物的Ct值(扩增产物的荧光信号达到设定的阈值时所经过的扩增循环次数)及相对标准曲线求出各标本所含该基因的模板量, 并与其内参量作比, 以比值作为最终数据进行统计分析。PCR反应体系: 总体积50 μL, 包括: Realtime PCR MasterMix 25 μL, 引物(10 μmol/L)各2 μL, cDNA模板5 μL。PCR反应条件: 50 °C 2 min, 95 °C 10 min; 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 45个循环。

引物序列:

骨形态发生蛋白 2(189 bp):

上游引物: 5'-AAG GCA CCC TTT GTA GTG TGT GG-3',

下游引物: 5'-CAT GCC TTA GGG ATT TTG GA-3';

脂蛋白酯酶(51 bp):

上游引物: 5'-TCC AGA AAC CAG TAG GGC ATG-3',

下游引物: 5'-GGAAAG TGC CTC CAT TGG G-3';

GAPDH(288 bp):

上游引物 5'-TGC TGA GTA TGT CGT GGA G-3',

下游引物 5'-GTC TTC TGA GTG GCA GTG AT-3'。

主要观察指标: 成骨组第16天行碱性磷酸酶染色, 第28天检测细胞外基质矿化能力, realtime PCR法检测第28天骨形态发生蛋白2 mRNA的表达; 成脂组第21天检测脂蛋白酯酶比活性及mRNA的表达, 第30天油红O法检测脂滴形成能力。

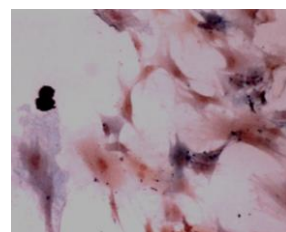
统计学分析: 应用SPSS 15.0统计软件进行处理, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

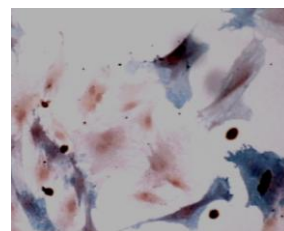
2.1 细胞诱导培养结果 在本实验条件下, 大鼠骨髓

基质干细胞经向成骨细胞和脂肪细胞诱导分化后表现出成骨分化、细胞外基质矿化能力和脂滴形成能力, 提示诱导成功。

2.2 碱性磷酸酶染色结果 尾悬吊组大鼠骨髓基质干细胞向成骨细胞诱导分化后碱性磷酸酶阳性细胞比例显著高于对照组(0.32 ± 0.10 , 0.18 ± 0.05 , $P < 0.05$)。见图1。



a: Control group



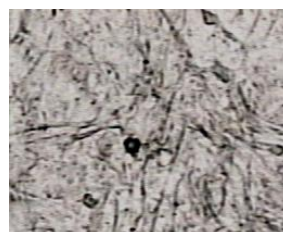
b: Tail-suspended group

Figure 1 Results of alkaline phosphatase staining (×100)
图1 尾悬吊组及对照组大鼠骨髓基质干细胞向成骨细胞诱导分化后碱性磷酸酶染色结果 (×100)

2.3 von Kossa 染色结果 对照组骨髓基质干细胞向成骨细胞诱导分化后第28天Von kossa染色呈现多个矿化点, 尾悬吊组仅个别标本有基质矿化点出现, 但明显少于对照组。见图2。



a: Control group

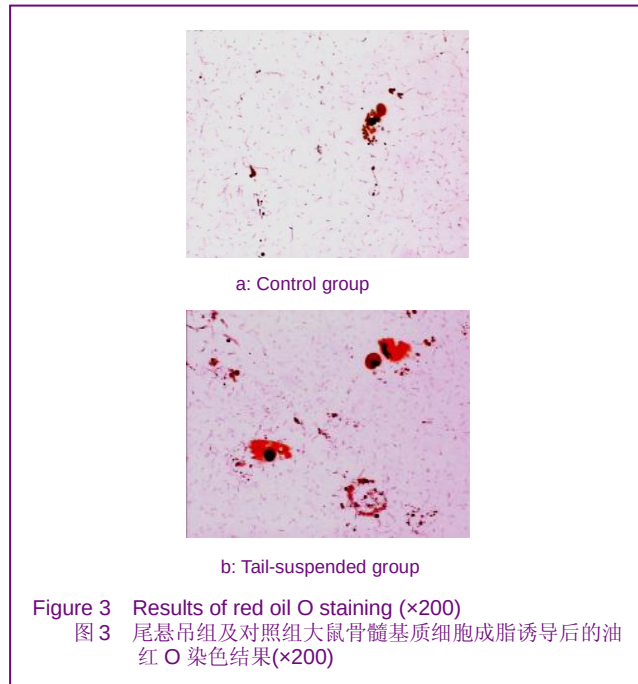


b: Tail-suspended group

Figure 2 Results of von Kossa staining (×200)
图2 尾悬吊组及对照组大鼠骨髓基质干细胞向成骨细胞诱导分化后 von Kossa 染色结果(×200)

2.4 脂蛋白酯酶比活性 尾悬吊组骨髓基质干细胞成脂诱导后脂蛋白酯酶比活性显著高于对照组(15.67 ± 8.53 , 3.67 ± 1.03 , $P < 0.05$)。

2.5 油红O染色结果 脂肪细胞分泌的脂滴染成红色, 尾悬吊组细胞成脂诱导后脂滴数量和大小均明显多(大于对照组)。见图3。



2.6 Real-time PCR 检测结果 尾悬吊组细胞骨形态发生蛋白2的表达显著低于对照组, 脂蛋白酯酶的表达显著高于对照组。见表1。

表1 Real-time PCR 检测两组细胞骨形态发生蛋白2、脂蛋白酯酶表达的结果 Table 1 Expression levels of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) and lipoprotein lipase (LPL) assessed by real-time PCR (x±s)		
Group	BMP-2/GAPDH	LPL/GAPDH
Control	0.406±0.012	0.012±0.004
Tail-suspended	0.018±0.008 ^a	0.025±0.005 ^a

^aP < 0.05, vs. control group

3 讨论

尾悬吊大鼠是目前最为常用的模拟人类失重性或废用性骨质疏松的动物模型^[12-16], 本实验发现尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞体外分化的生物学行为与正常大鼠不同, 这可能与该类骨质疏松发病机制有关。骨髓基质干细胞在特定诱导条件下可向多种细胞分化, 并表现出一定的特异性生物学行为或表达相关基因。碱性磷酸酶是骨髓基质干细胞向成骨细胞分化的早期标

志物, BMP是成骨分化晚期特异性表达基因, 且具有促进成骨分化和细胞外基质矿化的作用, 而细胞外基质矿化能力的出现则是成熟成骨细胞的功能标识^[17-19], 脂蛋白酯酶则是骨髓基质干细胞向脂肪细胞分化的分子标志物, 而脂滴形成则是脂肪细胞特异性生物学行为^[19-20]。本实验采用相应诱导剂培养后分别得到了表现出上述特异性分子表达及生物学行为的成骨细胞和脂肪细胞。

有研究表明, 髓内脂肪细胞干扰骨髓基质干细胞的成骨能力, 并能够诱导骨髓基质干细胞的凋亡^[21]。成骨细胞与脂肪细胞在骨髓基质干细胞的分化方向中与骨质疏松发生最为相关, 呈此消彼长的关系^[22], 骨髓基质干细胞向成脂方向分化时会影响骨吸收/骨形成的平衡并最终导致骨量丢失。本实验发现尾悬吊造成的大鼠骨髓基质干细胞向成骨细胞分化早期碱性磷酸酶表达水平上调, 表现出较强的成骨分化潜能, 但分化晚期细胞外基质矿化能力即骨形成最关键的生理过程受到了抑制, 与此同时向脂肪细胞分化的能力明显增强。由此提示尾悬吊造成的使失用性骨质疏松发生机制与骨髓基质干细胞成骨能力下降, 而向脂肪细胞分化能力增强有关。

以往研究中, Kostenuik等^[9]发现尾悬吊5 d可造成大鼠骨髓基质干细胞向成骨细胞分化早期碱性磷酸酶mRNA表达水平的升高, 但蛋白水平却显著低于正常对照组, 作者分析与本实验结果不同的原因可能是本实验中大鼠悬吊时间更长, 而处于生长期的大鼠在悬吊后期会激发潜在成骨潜能, 反馈性刺激骨髓基质干细胞成骨分化, Kostenuik等研究中碱性磷酸酶mRNA表达水平的升高也许恰恰是这一反馈性刺激的启动, 只不过该研究时间过短, 因此未能观察到碱性磷酸酶蛋白水平的升高。然而, 细胞外基质矿化能力的下降则提示尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞更多的处于分化早期, 而具备分泌并矿化基质能力的成熟成骨细胞较少或能力不足, 亦即成骨能力受到了抑制, 这也是失用性骨质疏松发生的根本原因。

综上, 尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞体外诱导培养后仍能表现出因在体时的失重刺激导致的分化方向和能力的改变, 这种机体对外界刺激反应的延续性有利于探索和观察失重导致骨质疏松的发生机制及干预效果。尾悬吊造成的骨髓基质干细胞成骨能力的下降和向脂肪细胞分化的倾向是骨质疏松发生的主要原因, 而碱性磷酸酶、脂蛋白酯酶、骨形态发生蛋白2表达水平的改变可能参与了这一过程。

4 参考文献

- [1] Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, et al. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells*. 2001; 19(3): 180-192.
- [2] Meng YQ, Zhang L, Tian FM. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(11):2081-2085.
孟亚强, 张柳, 田发明. 辛伐他汀作用下大鼠骨髓基质干细胞向成骨细胞分化中相关基因表达谱: 基因芯片的分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(11): 2081-2085.
- [3] Liu HJ, Liu HQ, Qin JJ. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(14):2583-2586.
刘洪江, 刘海全, 秦佳佳. 不同浓度淫羊藿含药血清干预骨髓基质干细胞的成脂分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(14): 2583-2586.
- [4] Wang Y, Shen HJ, Zhou MF, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(6):1098-1112.
王洋, 沈慧娟, 周敏芬, 等. 骨髓基质干细胞向肌细胞分化及移植的治疗作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(6): 1098-1112.
- [5] Zhao JW, Gao ZL, Mei H, et al. Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells: The Potential Mechanism for Estrogen-Induced Preferential Osteoblast Versus Adipocyte Differentiation. *Am J Med Sci*. 2011 Feb 1. [Epub ahead of print]
- [6] Zhao Q, Li W, Li C, et al. A statistical method (cross-validation) for bone loss region detection after spaceflight. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2010;33(2): 163-169.
- [7] Pietsch J, Bauer J, Egli M, et al. The effects of weightlessness on the human organism and mammalian cells. *Curr Mol Med*. 2011;11(5):350-364.
- [8] Rai B, Kaur J, Catalina M. Bone mineral density, bone mineral content, gingival crevicular fluid (matrix metalloproteinases, cathepsin K, osteocalcin), and salivary and serum osteocalcin levels in human mandible and alveolar bone under conditions of simulated microgravity. *J Oral Sci*. 2010;52(3):385-390.
- [9] Kostenuik PJ, Halloran BP, Morey-Holton ER, et al. Skeletal unloading inhibits the in vitro proliferation and differentiation of rat osteoprogenitor cells. *Am J Physiol*. 1997;273(6 Pt 1): E1133-1139.
- [10] Huang Y, Dai ZQ, Ling SK, et al. Gravity, a regulation factor in the differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci*. 2009;16:87.
- [11] Dai ZQ, Wang R, Ling SK, et al. Simulated microgravity inhibits the proliferation and osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*. 2007;40(5):671-684.
- [12] Sakai A. Animal models for bone and joint disease. Animal models of immobilization and unloading. *Clin Calcium*. 2011; 21(2):181-188.
- [13] Akhter MP, Alvarez GK, Cullen DM, et al. Disuse-related decline in trabecular bone structure. *Biomech Model Mechanobiol*. 2011;10(3):423-429.
- [14] Prakash D, Behari J. Synergistic role of hydroxyapatite nanoparticles and pulsed electromagnetic field therapy to prevent bone loss in rats following exposure to simulated microgravity. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:133-144.
- [15] Liang MT, Navidi M, Cleek TM, et al. Dietary salt, bone strength, and mineral content in unloaded rat femurs. *Aviat Space Environ Med*. 2011;82(10):941-945.
- [16] Rodionova NV. The dynamics of proliferation and differentiation of osteogenic cells under supportive unloading. *Tsitol Genet*. 2011;45(2):22-27.
- [17] Lian JB, Stein GS. Concepts of osteoblast growth and differentiation: Basis for modulation of bone cell development and tissue formation. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1992;3:269-305.
- [18] Chaudhary LR, Hofmeister AM, Hruska KA. Differential growth factor control of bone formation through osteoprogenitor differentiation. *Bone*. 2004 ;34(3):402-411
- [19] Cheng H, Qiu L, Zhang H, et al. Arsenic trioxide promotes senescence and regulates the balance of adipogenic and osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2011; 43(3): 204-209.
- [20] Song CL, Guo ZQ, Ma QJ, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biopsy Res Common*. 2003;308(3): 458- 462.
- [21] Wang HS, Chen ZH, Luo YX. Zhongguo Linchuang Kangfu. 2006;10(29):94-98.
王华松, 陈庄洪, 罗永湘. 髓内脂肪细胞对骨髓基质细胞成骨能力及凋亡的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(29): 94-98.
- [22] Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(2):236-253.

来自本文课题的更多信息--

作者贡献: 通讯作者和第一作者设计, 全体作者负责实施和评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

文章概要:

文章要点: 个别研究对尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞成骨分化能力进行了分析, 但鲜有研究同时观察尾悬吊对大鼠骨髓基质干细胞成骨分化、成脂分化的影响。

关键信息: 尾悬吊大鼠骨髓基质干细胞体外成骨分化能力下降, 但成脂分化能力增强。

研究的创新之处: 从骨髓基质干细胞的分化和矿化角度开展研究, 并发现尾悬吊大鼠的骨髓干细胞矿化受阻, 成脂分化增强。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。