

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.049

多巴胺调节海马神经元可塑性的研究进展*

魏春玲 刘一辉 刘志强 任 维 师梅梅

(陕西师范大学现代教学技术教育部重点实验室 陕西西安 710062)

摘要:多巴胺是脑内重要的信息传递物质,不仅可以作为递质释放到前额叶、伏隔核等脑区,直接进行信息传递,也可以作为调质调节其它突触递质的传递,并影响神经元可塑性。海马参与构成边缘系统,受多巴胺能神经支配,执行着有关学习记忆以及空间定位的功能。海马神经元的可塑性是学习记忆的细胞分子基础。研究表明,多巴胺对海马神经元的突触可塑性和兴奋性可塑性都具有重要的调节作用。本文扼要综述多巴胺对海马神经元突触可塑性和兴奋性可塑性的调节机制的研究进展,以期 DA 系统参与海马区学习记忆功能的研究提供新思路,更深入地了解学习记忆的神经机制。

关键词:多巴胺;海马;神经元可塑性

中图分类号:Q42;Q593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-194-04

Advances in Modulation of Neuronal Plasticity of neuron in Hippocampus by Dopamine*

WEI Chun-ling, LIU Yi-hui, LIU Zhi-qiang, REN Wei, SHI Mei-mei

(Key lab of MOE for Modern Teaching Technology, Shaanxi normal University, Xi'an, Shaanxi, 710062, China)

ABSTRACT: Dopamine, an important chemical for information transmission in the brain, can not only transfer information directly as a neurotransmitter when released in prefrontal, nucleus accumbens and other brain areas, but also regulate other transmitters and affect neuronal plasticity as a neuromodulator. The hippocampus is included in limbic system, which is innervated by the dopaminergic system, and performs the function of learning and memory as well as spatial location. The neuronal plasticity in hippocampus is the molecular basis of learning and memory. It has been shown that dopamine plays an important role in the regulation of synaptic plasticity and excitability of neurons in hippocampus. In this paper, we summarized the regulation mechanisms of synaptic plasticity and excitability of neurons in hippocampus modulated by dopamine, and provides a new way to study the role of DA system in learning and memory.

Key words: Dopamine; Hippocampus; Neuronal plasticity

Chinese Library Classification(CLC): Q42; Q593.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-194-04

前言

中枢神经系统中,多巴胺能神经元释放的多巴胺(dopamine, DA)作为一类重要的递质,在运动控制、动机、认知控制、强化和奖赏等高级脑功能中扮演着重要的角色,同时也参与调控摄食、内分泌调节、睡眠调节等各种基本生理功能。

海马是人类和其他脊椎动物脑内的重要结构。海马结构包含安蒙氏角、齿状回和下托三个主要的部分。它参与构成边缘系统,执行着有关学习记忆以及空间定位的功能,呈现出显著的结构和功能可塑性。海马的神经可塑性被认为是学习记忆的神经机制。

近年研究发现,多巴胺能神经纤维也向海马结构发出投射。这些投射至海马的多巴胺能神经纤维主要是中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)和黑质致密部发出。同时,投射至海马腹侧区的多巴胺能末梢要多于其背侧区^[1,2]。基于此,已有许多研究表明 DA 对海马神经元的调节活动与认知功能密切相关^[3]。本文就目前 DA 对海马神经元突触可塑性和兴奋性

可塑性的调节作用进行综述,为更深入地研究 DA 系统调节海马区学习记忆的功能提供新思路。

1 DA 及其受体

DA 是脑内一种儿茶酚胺类神经递质,与去甲肾上腺素具有相似的合成酶系。它的合成前体是酪氨酸,在胞浆内经酪氨酸羟化酶催化形成多巴,再经多巴脱羧酶催化形成 DA。DA 能神经元内的囊泡单胺转运体把胞浆内的 DA 摄入囊泡进行储存。神经元内的 DA 被单胺氧化酶氧化,然后转运到膜外再经儿茶酚胺氧位甲基转移酶的作用转化为高香草酸,完成降解过程。突触间隙的 DA 由 DA 转运体重摄取回收。

DA 受体是一类 G 蛋白偶联受体。目前,已发现并克隆出 D₁-D₅ 5 种多巴胺受体亚型,均属于 G 蛋白偶联受体。依据与 G 蛋白偶联引起的效应,将这五种受体亚型分为 D₁-样受体和 D₂-样受体两大类。其中, D₁、D₅ 是 D₁-样受体,其它亚型为 D₂-样受体。D₁-样受体与 G 蛋白偶联,有两条信号转导途径。一条是通过 G_{αs} 或 G_{α_o} 介导,增强腺苷酸环化酶(adenylate cy-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31040037)

作者简介:魏春玲(1982-),博士,实验师,主要研究方向:学习记忆的神经生物机制,电话:13488331224, E-mail: clwei001@163.com

(收稿日期:2016-03-13 接受日期:2016-03-30)

clase, AC) 的活性, 提高细胞内信号分子 cAMP 和蛋白激酶 (protein kinase A, PKA) 的水平, 催化 PKA 磷酸化某些底物。另一条则是通过 G_{α_q} 介导, 活化磷脂酶 C (phospholipase C, PLC), 生成 IP_3 和二酰甘油, 然后作用于细胞内 Ca^{2+} 库和 PKC, 从而活化 CaMK II、环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB), 继而引发下游事件。 D_2 -样受体的信号转导是由 $G_{\alpha_{i_0}}$ 或 G_{α_z} 亚基介导, 抑制 cAMP 的生成。 D_2 -样受体激活后, 促使 $G_{\alpha_{i_0}}$ 和 $G\beta\gamma$ 亚基分离。由 $G_{\alpha_{i_0}}$ 抑制 AC 使其活性下降, 产生与 $D1$ 受体 G_{α_s} 通路相反的作用 -- 即 cAMP 水平、PKA 活性下降。 $G\beta\gamma$ 亚基可激活 $PLC\beta$, 促进 IP_3 释放内质网 Ca^{2+} , 作用于 CREB, 调控细胞膜上 K^+ 、 Ca^{2+} 通道。

2 DA 对海马神经元可塑性的调节

研究者已经越来越关注关于神经元可塑性在脑功能变化中的作用的研究。例如, 药物成瘾就被认为是突触可塑性介导的某种学习。许多脑功能疾病导致的行为适应性改变的神经机制和神经生物学基础也被归因于突触可塑性。神经元可塑性包含突触可塑性和非突触可塑性。

2.1 DA 调节海马神经元突触的可塑性

DA 作为脑内 DA 系统释放的主要信息传递物质, 不仅可以作为递质释放到前额叶、伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 等脑区, 直接进行信息传递, 也可以调节其它突触递质的传递, 并影响突触可塑性。大量实验证明, DA 在海马、皮层和纹状体等脑区参与调节突触的长时程增强 (long-term potentiation, LTP), 并且 D_1 -样受体在海马 LTP 持续过程中发挥不可或缺的作用^[9]。因此, DA 对海马、纹状体和前额叶执行的认知、记忆、情绪等脑功能有重要的调控作用^[5-7]。除此之外, 诸如帕金森^[8]等脑功能疾病也与 DA 密切相关。

DA 激活不同的受体亚型, 对突触传递活动产生不同的调节作用。早先研究发现当 D_2 -样受体拮抗剂 sulpiride 作用于海马 -NAc 突触终末时, 削弱了由条件刺激 VTA 导致的这些终末兴奋性增强, D_1 -样受体阻断剂 SCH23390 却不产生该效果^[9]。后来研究又发现, 激活 $D_{1/5}$ 受体, 可增大海马 CA1 区 LTP 幅值^[10]。同理, 与野生型相比, D_1 受体敲除后, 急性分离的小鼠海马脑片上表现出 E-LTP 和 L-LTP 的幅值及 NMDA 电流的增强效应都呈现减小的现象, 同时还发现 LTP 不再能诱导海马 CA1 区 arc 和 zif268 两个即刻早期基因的表达^[11]。

从 DA 受体在突触及突触外的表达位点及其信号传导通路可知, DA 调节活动依赖的突触可塑性的途径有两大类, 即改变突触前神经递质释放和改变突触后神经元对突触前信号的响应。首先, 对于影响递质释放来说, DA 可通过突触前受体改变轴突兴奋性、增加或减少突触终末的 Ca^{2+} 内流、促进或阻止囊泡释放等多种方式来实现。其次, 对于改变突触后神经元响应来说, DA 则可能是通过增加或减少树突膜上某些离子通道的数量、磷酸化或去磷酸化通道蛋白调节其开闭状态、释放逆行信号分子到突触前等途径来实现。

DA 除经上述信号转导通路对突触传递活动进行调节外, 对谷氨酸受体电流的调节还可直接通过独立于经典的第二信使系统的蛋白-蛋白相互作用进行。有证据表明, $D1$ 受体直接

与 NMDA 受体 1 亚基 (NR1) 和 2A 亚基 (NR2A) 的 C-末端结合, 通过直接的蛋白-蛋白相互作用调控 NMDA 受体电流^[12]。

DA 不仅从功能上调节突触可塑性, 而且还能直接改变树突的形态结构。研究已证实, 在树突棘形成过程中 DA 具有至关重要的作用。起初, 研究者用 6-羟多巴损伤 VTA 的方法将皮层神经元去 DA 支配, 结果发现, 三周后前额叶皮层 Layer V 锥体神经元的基树突长度变短且树突棘密度减小^[13]。这提示 DA 神经元在树突棘的形成过程中有重要作用。后来这个假设在纹状体 MSN 的研究中得到了证实, 并且还发现 $D1$ 和 $D2$ 受体都参与 MSN 树突棘的形成^[14,15]。最新研究发现, DA 的两类受体在树突棘形成过程中均有重要作用。令人惊讶的是, 在此这两类受体是通过同一信号通路发挥作用的^[16]。

此外, 目前已有研究发现, 在皮质-纹状体束、CA3-CA1 Schaffer 侧枝及内嗅皮层-齿状回穿通通路, DA 及其受体对活动时序依赖的突触可塑性 (spike timing-dependent plasticity, STDP) 也具有调节作用^[17-20]。STDP 诱导过程中, DA 可增大诱导 t-LTP 的几率及 LTP 增强的程度, 还可改变 t-LTP 和 t-LTD 的诱导时间窗, 其机制可能是 DA 通过 D_1 受体信号通路改变反传动作电位的特征从而调节海马 CA1 锥体神经元诱发 STDP 的效能^[18]。

2.2 DA 调节海马神经元的非突触可塑性

相较突触可塑性而言, 非突触可塑性是一个较新的神经科学研究领域。非突触可塑性主要指在单个神经元上远离突触部位的轴突、树突以及胞体的神经元兴奋性变化, 是神经可塑性的另一种形式。与突触可塑性相似, 非突触可塑性也具有短时程和长时程效应, 电压门控离子通道的改变是其主要的发生方式。

2.2.1 DA 调节海马神经元兴奋性 神经元兴奋性是神经元在受到激励后产生动作电位的能力, 它与细胞膜上多种离子通道密切相关。因相邻神经元释放的递质或调质均可影响神经元膜上离子通道的活动, 所以神经递质、调质也会调节神经元的兴奋性。研究证实, 在成功建立操作式条件反射的动物及癫痫、阿尔茨海默氏病^[21,22]等动物模型的海马脑区都能观察到神经元内在兴奋性的增强。这提示, 在生理和病理生理方面, 神经元内在兴奋性的改变是具有功能意义的。另有研究表明, 在新生大鼠海马发育过程中, 甲状腺激素不足可降低 CA1 区锥体神经元兴奋性。由此说明, 锥体神经元的内在兴奋性也受到包括 DA 在内的多种神经递质和调质的影响。

早在 1982 年, Benardo L 就已报道 DA 可使海马 CA1 区锥体神经元静息电位超极化并增大膜电导^[23]。之后不断有研究报道, 在海马、前额叶皮质以及基底外侧杏仁核等区域, DA 可改变神经元内在兴奋性^[24-26]。认识到神经元的内在兴奋性可被 DA 调节后, 人们开始进一步研究激活不同的 DA 受体亚型对神经元兴奋性的调节效应。在大鼠海马、杏仁基底外侧核群、丘脑腹侧基底核等脑区, 激活 D_1 -样受体可使兴奋性神经元膜电位去极化、兴奋性增强; 激活 D_2 -样受体使兴奋性神经元连续放电数量增多、膜输入阻抗升高^[25,26]。与此不同的是, DA 对纹状体 MSN 兴奋性却有抑制作用, 该抑制作用主要由 D_1 -样受体介导, 磷酸蛋白 DARPP-32 在这一过程中具有至关重要的作用^[27]。

神经元内在兴奋性的变化最终是由神经细胞膜上离子通

道发生活动依赖性变化介导的。DA 可通过突触后膜上 DA 受体经信号转导通路改变膜上离子通道的开闭状态及数量,影响动作电位的发放,从而改变神经元内在兴奋性。但究竟是哪些离子通道被 DA 调控,目前还没有形成定论。现在多数研究发现,DA 激活 D_1 受体经下游信号传导最终作用于某些 K^+ 电流,改变神经元内在兴奋性。在海马、纹状体、NAc 以及脊髓等多个样本上的研究证实,DA 是通过改变延迟整流钾电流、瞬时钾电流和钙激活钾电流^[25,28-30]等各种钾通道电流来完成调控神经元内在兴奋性的作用。此外,也有研究表明,DA 可经由 D_2 受体胞内 Ca^{2+} 库释放 Ca^{2+} 离子 Ca^{2+} 浓度升高神经元膜上 K^+ 通道变化的途径,达到抑制 NAc 核区 MSNs 的兴奋性的作用效果^[31]。

2.2.2 DA 对海马神经元兴奋性可塑性的调节作用有待深入研究 虽然现代理论认为,记忆存储主要集中在突触效能持久的经验依赖的变化,但学习范式及神经元的电刺激模式也会使神经元内在兴奋性产生持久的改变,因此神经元内在兴奋性也具有可塑性特征。目前,人们已经开始重视神经元内在兴奋性可塑性变化^[32-34]。但受研究发展的限制,截至目前仅有少数研究发现 DA 激活 $D1/5$ 受体,可使神经元内在兴奋性发生持续性变化^[35]。我实验室前期研究发现:DA 可通过 D_1 受体信号通路抑制高频诱导的锥体神经元兴奋性长时程增强现象,其中信号转导过程中可能影响了 K^+ 通道电流,改变了原先由高频刺激诱导的稳态全细胞电流的变化^[36]。但发生这些变化的详细机制有待于进一步深入研究。除此以外,DA 及其受体对活动依赖的兴奋性可塑性的影响及其作用机制鲜有报道。

3 总结与展望

DA 通过激活不同的两类受体信号通路调节海马神经元的突触可塑性及兴奋性可塑性,从而影响学习记忆及空间定位等高级脑功能。本文回顾了 DA 参与调节海马神经元突触可塑性、神经元内在兴奋性的机制,同时也讨论了 DA 参与调节活动依赖的神经元可塑性。确认 DA 影响海马锥体神经元活动依赖的突触可塑性及兴奋性可塑性的机制,对深入认识 DA 系统参与调节海马正常生理功能的神经机制具有重要意义。目前,这方面仍有很多问题尚待进一步研究,DA 是否可以解除高频刺激诱导的海马 CA1 锥体细胞突触及内在兴奋性协同增强? DA 通过 D_1 受体调节活动依赖的神经元可塑性的细胞分子机制是什么? DA 改变活动依赖的神经元内在兴奋性可塑性离子基础是什么? 这些问题均值得进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] Andersen P, Morris R, Amaral D, et al. The Hippocampus Book[M]. 1 ed: Oxford University Press, 2006
- [2] Luo AH, Tahsili-Fahadan P, Wise RA, et al. Linking Context with Reward: A Functional Circuit from Hippocampal CA3 to Ventral Tegmental Area [J]. Science (New York, N.Y.), 2011, 333(6040): 353-357
- [3] O'Carroll CM, Martin SJ, Sandin J, et al. Dopaminergic modulation of the persistence of one-trial hippocampus-dependent memory [J]. Learning & Memory, 2006, 13(6): 760-769
- [4] Hansen N, Manahan-Vaughan D. Dopamine $D1/D5$ Receptors Mediate Informational Saliency that Promotes Persistent Hippocampal Long-Term Plasticity[J]. Cerebral Cortex, 2014, 24(4): 845-858
- [5] González-Burgos I, Fera-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation [J]. Progress in Brain Research, 2008, 172: 603-623
- [6] Lemon N, Manahan-Vaughan D. Dopamine $D1/D5$ Receptors Gate the Acquisition of Novel Information through Hippocampal Long-Term Potentiation and Long-Term Depression [J]. The Journal of Neuroscience, 2006, 26(29): 7723-7729
- [7] Goto Y, Grace AA. Dopamine Modulation of Hippocampal-Prefrontal Cortical Interaction Drives Memory-Guided Behavior [J]. Cerebral Cortex, 2008, 18(6): 1407-1414
- [8] Hisahara S, Shimohama S. Dopamine Receptors and Parkinson's Disease [J]. International Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 2011: 403039
- [9] Yang C, Mogenson G. Dopamine enhances terminal excitability of hippocampal-accumbens neurons via $D2$ receptor: role of dopamine in presynaptic inhibition[J]. The Journal of Neuroscience, 1986, 6(8): 2470-2478
- [10] Otmakhova NA, Lisman JE. $D1/D5$ Dopamine Receptor Activation Increases the Magnitude of Early Long-Term Potentiation at CA1 Hippocampal Synapses [J]. The Journal of Neuroscience, 1996, 16(23): 7478-7486
- [11] Granado N, Ortiz O, Suárez LM, et al. $D1$ but not $D5$ Dopamine Receptors Are Critical for LTP, Spatial Learning, and LTP-Induced arc and zif268 Expression in the Hippocampus[J]. Cerebral Cortex, 2008, 18(1): 1-12
- [12] Lee FJS, Xue S, Pei L, et al. Dual Regulation of NMDA Receptor Functions by Direct Protein-Protein Interactions with the Dopamine D_1 Receptor[J]. Cell, 2002, 111(2): 219-230
- [13] Wang H-D, Deutch AY. Dopamine Depletion of the Prefrontal Cortex Induces Dendritic Spine Loss: Reversal by Atypical Antipsychotic Drug Treatment [J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 33(6): 1276-1286
- [14] Yao WD, Spealman RD, Zhang J. Dopaminergic signaling in dendritic spines[J]. Biochemical Pharmacology, 2008, 75(11): 2055-2069
- [15] Lee KW, Kim Y, Kim AM, et al. Cocaine-induced dendritic spine formation in $D1$ and $D2$ dopamine receptor-containing medium spiny neurons in nucleus accumbens[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(9): 3399-3404
- [16] Fasano C, Bourque MJ, Lapointe G, et al. Dopamine facilitates dendritic spine formation by cultured striatal medium spiny neurons through both $D1$ and $D2$ dopamine receptors[J]. Neuropharmacology, 2013, 67: 432-443
- [17] Zhang JC, Lau P-M, Bi GQ. Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(31): 13028-13033
- [18] Edelmann E, Lessmann V. Dopamine modulates Spike Timing-Dependent Plasticity and action potential properties in CA1 pyramidal neurons of acute rat hippocampal slices[J]. Frontiers in Synaptic Neuroscience, 2011, 3: 6
- [19] Hamilton TJ, Wheatley BM, Sinclair DB, et al. Dopamine modulates synaptic plasticity in dendrites of rat and human dentate granule cells [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(42): 18011-18016

18185-18190

- [20] Pawlak V, Kerr JND. Dopamine Receptor Activation Is Required for Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(10): 2435-2446
- [21] Beck H, Yaari Y. Plasticity of intrinsic neuronal properties in CNS disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(5): 357-369
- [22] Yaari Y, Beck H. PYRAMIDAL CELLS | Intrinsic Plasticity of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells and its Relevance to Epileptic Discharge and Epileptogenesis [A]. Philip A. Schwartzkroin. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research* [C]. Oxford:Academic Press, 2009, 1272-1277
- [23] Benardo L, Prince D. Dopamine action on hippocampal pyramidal cells[J]. *J. Neurosci*, 1982, 2(4): 415-423
- [24] Stanzione P, Calabresi P, Mercuri N, et al. Dopamine modulates CA1 hippocampal neurons by elevating the threshold for spike generation: An in vitro study[J]. *Neuroscience*, 1984, 13(4): 1105-1116
- [25] Kröner S, Rosenkranz JA, Grace AA, et al. Dopamine Modulates Excitability of Basolateral Amygdala Neurons In Vitro [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2005, 93(3): 1598-1610
- [26] Pietro NCD, Seamans JK. Dopamine and Serotonin Interactively Modulate Prefrontal Cortex Neurons In Vitro[J]. *Biological Psychiatry*, 2011, 69(12): 1204-1211
- [27] Onn SP, Fienberg AA, Grace AA. Dopamine Modulation of Membrane Excitability in Striatal Spiny Neurons is Altered in DARPP-32 Knockout Mice[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 306(3): 870-879
- [28] Rosenkranz JA, Johnston D. Dopaminergic Regulation of Neuronal Excitability through Modulation of Ih in Layer V Entorhinal Cortex [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(12): 3229-3244
- [29] Han P, Nakanishi ST, Tran MA, et al. Dopaminergic Modulation of Spinal Neuronal Excitability [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(48): 13192-13204
- [30] Gruhn M, Guckenheimer J, Land B, et al. Dopamine Modulation of Two Delayed Rectifier Potassium Currents in a Small Neural Network[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2005, 94(4): 2888-2900
- [31] Perez MF, White FJ, Hu XT. Dopamine D2 Receptor Modulation of K⁺ Channel Activity Regulates Excitability of Nucleus Accumbens Neurons at Different Membrane Potentials[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2006, 96(5): 2217-2228
- [32] Armano S, Rossi P, Taglietti V, et al. Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability at the Mossy Fiber-Granule Cell Synapse of Rat Cerebellum [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20 (14): 5208-5216
- [33] Pettorossi VE, Dieni CV, Scarduzio M, et al. Long-term potentiation of synaptic response and intrinsic excitability in neurons of the rat medial vestibular nuclei[J]. *Neuroscience*, 2011, 187(0): 1-14
- [34] Cudmore RH, Turrigiano GG. Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability in LV Visual Cortical Neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(1): 341-348
- [35] Chen L, Bohanick JD, Nishihara M, et al. Dopamine D1/5 Receptor-Mediated Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability in Rat Prefrontal Cortical Neurons: Ca²⁺-Dependent Intracellular Signaling [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2007, 97(3): 2448-2464
- [36] Wei C, Liu Y, Yang M, et al. Dopamine Inhibits High-Frequency Stimulation-Induced Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability in CA1 Hippocampal Pyramidal Neurons[J]. *Neurosignals*, 2013, 21: 150-159
- (上接第 184 页)
- [33] Wu Y, Yang Y, Yang P, et al. The osteogenic differentiation of PDLSCs is mediated through MEK/ERK and p38 MAPK signalling under hypoxia[J]. *Arch Oral Biol*, 2013, 58(10): 1357-1368
- [34] Osathanon T, Vivatbutsiri P, Sukarawan W, et al. Cobalt chloride supplementation induces stem-cell marker expression and inhibits osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(1): 29-36
- [35] 董家臣, 宋忠臣, 束蓉, 等. 低氧对牙周膜成纤维细胞增殖和成骨分化的影响[J]. *上海口腔医学*, 2014, 23(4): 397-401
Dong Jia-chen, Song Zhong-chen, Shu Rong, et al. Effects of hypoxia on the proliferation and osteogenic differentiation of periodontal fibroblasts[J]. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2014, 23(4): 397-401
- [36] Wu JY, Chen CH, Yeh LY, et al. Low-power laser irradiation promotes the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells via cyclic adenosine monophosphate [J]. *Int J Oral Sci*, 2013, 5(2): 85-91
- [37] Hu B, Zhang Y, Zhou J, et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Stimulation Facilitates Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Cells[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e95168
- [38] 刘俊, 胡波, 蒋欣益, 等. 低强度脉冲超声波联合成骨形成发生蛋白 2 促进牙周膜细胞的成骨分化 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19 (11): 1668-1672
Liu Jun, Hu Bo, Jiang Xin-yi, et al. Low-intensity Pulsed Ultrasound combined with bone morphogenetic protein 2 promotes osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells [J]. *Research on Chinese organization engineering*, 2015, 19(11): 1668-1672
- [39] 束丽红, 曹灵, 闫明, 等. 不同发育阶段的人牙周膜干细胞增殖能力和成牙 / 成骨能力的比较研究 [J]. *口腔生物医学*, 2013, 4(2): 65-69
Su Li-hong, Cao Ling, Yan Ming, et al. Comparative study on proliferation of human periodontal ligament stem cells in different developmental stages and the ability to become a tooth [J]. *Oral biomedicine*, 2013, 4(2): 65-69
- [40] 吴琴艳. 烟碱抑制人牙周膜干细胞成骨能力的研究 [J]. *广东牙病防治*, 2015, 23(7): 346-349
Wu Qin-yan. Study on nicotine inhibits human periodontal ligament stem cells into osteogenic ability [J]. *Guangdong dental disease prevention and treatment*, 2015, 23(7): 346-349
- [41] Zhou Z, Li B, Dong Z, et al. Nicotine deteriorates the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through alpha7 nicotinic acetylcholine receptor regulating Wnt pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83102
- [42] Liedert A, Kaspar D, Blakytyn R, et al. Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(1): 1-5
- [43] Whitmarsh AJ, Davis RJ. Transcription factor AP-1 regulation by mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways[J]. *J Mol Med (Berl)*, 1996, 74(10): 589-607