

本文引用:刘阳,傅强.骨髓间充质干细胞成骨分化调控机制研究进展[J].新乡医学院学报,2016,33(5):443-447. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.05.027.

【综述】

骨髓间充质干细胞成骨分化调控机制研究进展

刘 阳¹, 傅 强²

(1. 南京中医药大学第一临床学院, 江苏 南京 210023; 2. 扬州市中医院骨伤科, 江苏 扬州 225000)

摘要: 骨髓间充质干细胞起源于中胚层,是一种具有多向分化潜能的细胞,其分化成骨的功能对于骨代谢具有重要作用。因此,机体对其有一套严密而精确的信号通路传导来调控其向成骨细胞分化,就目前研究情况来看,主要有 Notch 信号通路、Wnt 信号通路、转化生长因子- β /骨形态发生蛋白(TGF- β /BMPs)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、Hedgehog 信号通路等。研究以上通路,对于明确干细胞分化成骨机制有着重要理论指导意义,现就以上信号通路的相关研究进行综述。

关键词: 间充质干细胞;信号通路;成骨

中图分类号: Q254 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2016)05-0443-05

骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 起源中胚层, 存在于骨髓的支持结构, 是一种具有自我增殖及多向分化潜能的细胞^[1], 早在 1999 年, PITTENGER 等^[2]就在骨髓中分离出了这种具有多向分化潜能的干细胞, 刘伟等^[3]通过对成骨细胞特异性染色及反转录酶-聚合酶链反应检测, 得出 MSCs 具有良好的成骨活性, 在检测成骨诱导各个时期的碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性时, 发现其随诱导时间的增加活性不断增强, 说明诱导其分化成骨对于维持骨质代谢平衡有重要意义。然而, 其成骨分化调控机制却不明确, 通过了解其分化调控的相关机制, 对于治疗成骨减少及障碍类疾病有很好的指导意义, 同时, 为开发新药提供新的思路, 现就其可能的成骨分化调控机制总结如下。

1 Notch 信号通路对 MSC 成骨分化的影响

Notch 信号通路包括 Notch 受体分子、配体分子、CSL(在人为 c-promoter binding factor 1,在果蝇为 Suppressor of hairless,在线虫为 Lag1)蛋白以及 Notch 信号的效应分子^[4]。在真核生物中,Notch 信号转导通路主要由 4 种受体(Notch1、2、3、4)和 5 种配体(Jagged1、2,Delta1、3、4)构成。它们均属于单跨膜蛋白,常由邻近细胞的 Notch 受体与配体相互结合而激活^[5],当 Notch 受体与配体结合后,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 转化酶会切除

受体的胞外部分,从而形成一种新的不稳定的多肽, γ -分泌酶复合体将其识别,并酶切 Notch 受体的胞内部分,从而产生 Notch 胞内结构域(notch intra-cellular domain, NICD),而这种 NICD 进入胞核后,带有组蛋白去乙酰复合物(histone deacetylase complexes, HDAC)和 CSL 蛋白的共同抑制蛋白将会被其替换,并与 CSL 蛋白及 Mastermind-Like(MAML)蛋白形成新的复合体,从而启动 CSL 蛋白的转录激活作用^[6]。

Notch 通路是决定 MSC 分化潜能的重要影响因素^[7],首先 Notch 通路具有诱导和抑制成骨细胞分化的双向调节作用^[8]。仲蕾蕾等^[9]报道 CSL 蛋白能激活碱性螺旋-环-螺旋转录抑制因子家族成员在哺乳动物中主要为 Hes 和 HESR 等基因,从而参与对干细胞分化的调控,抑制成骨细胞的发生。也有实验表明,将 NICD 的表达置于被 2.3 kb 胶原 I 型启动子控制之下的转基因小鼠,由于其成骨细胞未成熟,导致骨量增加^[10]。范金柱等^[11]实验表明,雌激素促进成骨分化是通过激活 Notch 信号通路发挥作用的。其次,Notch 信号通路主要参与调控 MSC 前体分化成骨,而不是促进已经成熟的成骨细胞成骨化^[10-12]。再次,Notch 通路对破骨细胞前体的分化也具有双向调节作用,BAI 等^[13]为了达到提高破骨细胞前体的增殖与分化作用,常采用体外敲除骨基质巨噬细胞中的 Notch1、2、3 等方法;最终机制为破骨细胞中失活的 Notch1 抑制了骨保护素的表达,进而提高破骨细胞的分化与骨吸收能力,也证明 Notch 信号通路对破骨细胞具有抑制作用。最后,Notch 信号通路还与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)及 Wnt 信号通路相互调控共同完成成骨细胞分化及骨形成。杨伦韵等^[14]研究

DOI:10.7683/xxvxyxb.2016.05.027

收稿日期:2015-12-21

基金项目:扬州市科技计划项目(编号:2012138)。

作者简介:刘 阳(1991-),男,重庆大足人,硕士研究生在读,研究方向:脊柱与骨关节疾病。

通信作者:傅 强(1964-),男,江苏扬州人,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向:骨关节疾病;E-mail:15542217@qq.com。

发现,Notch1 具有促进 BMP9 诱导 MSC 成骨分化作用。

2 Wnt 信号通路对 MSC 成骨分化的影响

Wnt 信号通路由受体和配体构成,因受体-配体结合体与 β -连环蛋白(β -catenin)的关系不同,又分为经典途径和非经典途径^[15],Wnt 由果蝇的 wingless(Wg)基因以及小鼠的 Int-1 基因组合而成,相关受体主要为 β -catenin、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(low density lipoprotein receptor-related, LRP-5)和卷曲蛋白(Frizzled, Frz)等,配体即为 Wnts,是由 Wnt 基因编码的糖蛋白,主要通过自分泌或旁分泌等方式起作用。经典途径的配体主要有 Wnt1、2、3、3a、8、8b 等;非经典途径配体有 Wnt4、5a、5b、6、7a、11 等^[16],经典途径即为 Wnts 与 LRP/Frz 等受体结合后,胞内的结合体内部结构改变,使糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)磷酸化失活,使得 β -catenin 从 LRP5/6-轴抑制蛋白(axis inhibitor, Axin)-FRAT 结合体中游离出来并大量堆积,进入胞核内,与 T 细胞转录因子(T-cell-specific transcription factor, TCF)/淋巴增强因子 1(lymphoid enhancing factor 1, LEF1)结合,形成 β -catenin-TCF 或 β -catenin-LEF1 复合物,抑制 TCF/LEF1 与转录抑制因子 Groucho/HDACs 的结合的能力,从而吸收组蛋白乙酰基转移酶环腺苷酸反应性元素相关蛋白/p300,最后激活目的基因的转录,促进成骨分化。同时,非经典 Wnt 信号传导通路更加复杂,包含多种分子的参与,内部的联系也更加复杂化和多样化^[17]。当前发现,非经典 Wnt 信号通路是通过 Wnt/ca、Wnt/PCP(planar cell polarity, PCP)平面细胞极性途径及 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, Wnt/JNK)和 Wnt/Rho 信号发挥作用,是通过 Frz 和共同受体(如 Ror2 受体和 Ryk 受体)的作用,将激活上述信号通路;也通过 Ca^{2+} 依赖机制和散乱蛋白依赖机制来进行信号的传导^[18]。

2.1 经典途径对 MSC 成骨分化的影响 其包括 Wnt 蛋白、Fz 受体、共受体 LRP5/6、 β -catenin、结肠息肉瘤蛋白、GSK-3 β 、核内转录因子 TCF/LEF、下游靶基因等多种细胞外因子^[19],有文献报道,细胞外有 Wnts 时,会抑制胞质内降解 β -catenin 的复合物合成,从而导致 β -catenin 能够大量累积,最后启动基因转录,影响成骨分化^[20]。TAKAHASHI-YANAGA 等^[21]报道,检测服用 GSK-3 β 拮抗剂的小鼠体内 β -catenin 时,发现其胞质内 β -catenin 含量增多,说明 GSK-3 β 的拮抗剂能够抑制 β -catenin 降解,进而调控基因的转录,实验表明,LRPS 能够通过上调核结合因子(core-binding factor subunit alpha-

1,Cbfa1)/Runx2 和 ALP 的表达,即通过经典 Wnt 通路促进 MSC 的成骨分化,同时通过下调 CEBpa 和过氧化物酶体增殖受体(Peroxidase proliferation receptors, PPAR- γ)的表达抑制脂肪形成,其次, Wnt 经典信号转导通路对 MSC 成骨分化具有双重影响^[22],有文献报道,高浓度 Wnt3a 可诱导人 MSC 向成脂方向分化,低浓度 Wnt3a 促进成骨分化^[23]。

2.2 非经典途径对干细胞成骨的影响 其主要信号途径有 Wnt/PCP、Wnt/JNK、Wnt/ca 等,非经典信号通路通过对 PPAR- γ 的抑制作用来调节成骨分化^[24]。有文献报道,通过钙调蛋白依赖激酶-转化生长因子- β 激酶-1-Nemo 样激酶对 PPAR- γ 转录活性的反向抑制,可促进 MSC 的成骨分化^[22]。另有文献报道,当受体蛋白 Ror2 高表达时,使得 Runx2 和 Osterix 上调促进成骨,而 Ror2 反义 RNA 则可抑制 MSC 成骨分化^[25]。

3 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路对 MSC 成骨分化的影响

TGF- β /BMP 信号通路主要由丝氨酸/苏氨酸激酶受体即 I 型受体(BMPRII、BMPRII 和 ACVRI)和 II 型受体(BMPRII、ActR IIA 和 ActR IIB)、Smad 蛋白家族、Runx 相关转录因子 2(runt-related gene 2, Runx2)及同源盒基因(主要为 Msx 家族)等构成,当细胞外 BMP 配体与 II 型受体结合后,使得 I 型受体被磷酸化,从而导致 Smads 家族(Smad1、5 和 8)的磷酸化^[26]。其次,胞质中活化的 R-Smads 与 Smad4 结合,形成转录复合物,进入胞核内促进目标基因表达,即复合物转位进入核内上调 Runx2、Osterix(OSX)和 Msx 等基因,促进成骨分化^[27],而胞核中的 Smads(主要为 Smad6、7)则可进入细胞质,抑制 R-Smads-Smad4 形成复合物,抑制目标基因转录。此外该通路的激活还可以上调细胞外基质磷酸化糖蛋白(phosphorylated glycoprotein extracellular matrix, MEPE)、I 型胶原(collagen I, Col I)、骨钙素(osteocalcin, OCN)、ALP、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)等成骨特异性标志物的表达^[28],促进成骨。另有文献报道,麝香酮可提高 BMP 家族因子的分泌能力,从而促进 MSC 向成骨方向转化^[29]。

BMP 信号通路对成骨的影响还受机体其他物质在各个层面复杂而精确的调控。(1)对 BMP 的调节。机体内一些炎性因子(如白细胞介素 1、TNF- α)参与 BMP2 调节表达,有文献报道, MSC 有环氧酶 2 持续表达并产生前列腺素 E_2 ,高浓度的 PGE2 提高 BMP 表达水平^[30]。(2)对膜受体的调

节。BMP 的受体拮抗剂可抑制 BMP 与受体结合,从而切断 BMP 通路信号传导,抑制成骨分化。有文献报道,Noggin 可降低 BMP2 及 BMP7 诱导的 ALP 酶活性及 OCN 表达,从而抑制成骨分化^[31]。(3)对 Smads 的调节。E3 泛酞结合酶能与 Smad6 结合,从而使激活的 Smad1、5 发生蛋白化而失活,切断 BMP 信号通路。此外,类维生素 A 酸可增强 Smad1 和 Smad5 蛋白的表达能力,高浓度的 Smad 蛋白可刺激成骨细胞分化活性的增强,促进其成骨^[32]。(4)靶基因及转录水平的调节。如 p204 是一种常见干扰素诱导蛋白,能够协同增强转录因子(如 Cbfa-1)的生物作用,促进成骨。转录因子 Dlx2 和 Dlx5 是 BMP2 诱导的有较强调节能力的转录因子,大概有上千个基因直接或间接受其调控。

4 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase,MAPK) 通路对成骨分化的影响

MAPK 通路是真核生物细胞内广泛存在的一类极为保守的信号通路系统。其本质为丝/苏氨酸蛋白激酶,主要包括胞外信号调节激酶(extracellular signal regulating kinase,ERK)、JNK/应激活化蛋白激酶、ERK3、ERK5、ERK7、NLK、ERK8 和 p38MAPK 等 8 个亚族^[33]。它受到很多信号分子刺激后发生磷酸化而活化,其信号转导是以保守的三级酶促级联反应:丝裂原活化蛋白 3K 激酶-丝裂原活化蛋白 2K 激酶-丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKKK-MAPKK-MAPK) 方式激活转录因子,调节特定的基因表达,具体即为细胞外信号刺激→与受体结合→募集鸟核苷酸交换因子→三磷酸鸟苷与二磷酸鸟苷交换→启动 MAPK 链→MAPK 转入核内→核内事件→生物效应^[34]。目前研究最广泛的是 ERK1/2、JNK 和 p38MAPK 这 3 条通路。

4.1 ERK 通路 ERK 通路主要被酪氨酸激酶受体作用而激活,从而启动蛋白激酶 Raf-MEK-ERK 通路,促进细胞外有丝分裂原分化,从而促进成骨细胞分化^[35]。即酪氨酸蛋白激酶的配体结构域与生长因子等相互作用,从而增强酪氨酸激酶催化活性,磷酸化受体自身的酪氨酸残基,并同时促进 ETK 膜内侧酪氨酸残基短肽序列的磷酸化。之后 Raf-1 氨基末端被 RAS 家族和小 G 蛋白的结合体磷酸化,从而又激活下游的 MEK1,最终 ERK 的酶促级联反应被激活^[36]。ERK 一旦活化,就可以磷酸化转入细胞核内激活转录因子-1 (Ets-like protein 1,ELK-1),增强其与 c-fos 启动子的转录因子结合的能力,启动早期基因转录,从而调节细胞生长、分化有关的基因表达。有文献报道,松果菊苷能够通过激活成骨细胞的 ERK/BMP2 信号通路,促进大鼠成骨细胞的增殖

和分化^[37],因此,认为 ERK 通路在 MSC 向成骨分化的过程中具有重要作用。

4.2 p38MAPK 又称为 MAPK 应激信号通路,是 MAPK 家族中的重要组成部分,主要由外界应激或刺激而激活通路,p38MAPK 主要有 4 种亚型,包括 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ ,其信号传导是在 MEKK 1-4,TAK 等外源因子激活 MEK3 和 MEK6 等蛋白激酶,使得 p38 磷酸化,而活化后的 p38 可促进转录因子 Runx2/Cbfa1 表达,促进干细胞成骨分化^[38]。有文献报道,在分别加入 ERK 及 p38MAPK 的抑制剂诱导小鼠间充质干细胞的成骨分化发现,p38 的抑制剂比 ERK 抑制剂更能减弱小鼠间充质干细胞的成骨细胞分化^[39]。而 THOUVEREY 等^[40]发现,敲除小鼠表达 p38MAPK 的基因,其胫骨骨量明显下降,与对照组相比约下降 62%,Col I 及 ALP 的表达量也明显下降。

4.3 JNK JNK 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,由 3 种亚型构成,即 JNK1、2、3,激活方式是通过氨基酸末端残基的磷酸化而实现,激活后的 JNK 由胞质进入核内调节其下游的转录因子的表达,调控干细胞增殖及分化^[41]。李焱等^[42]研究发现,MSC 经二氧苯丙胺处理后,p-JNK 水平升高,这一现象提示,JNK 信号通路可能参与了二氧苯丙胺抑制小鼠 MSC 成骨分化。有文献报道,在加入 JNK 阻断剂 JNK II 后,ALP 活性及钙沉积几乎没有改变,但加入成骨诱导剂后,JNK 很快被激活^[43]。由此推断,JNK 在 MSC 分化中可能并不是一个关键因素。

5 Hedgehog 信号通路对成骨分化的影响

Hedgehog 信号通路家族主要有 Hedgehog 信号蛋白、Patched (Ptc)、Smoothered (Smo) 特异性受体、Gli 蛋白和下游靶基因。Hedgehog 蛋白的活性高度保守,其在哺乳动物中,常常编码包括 sonic hedgehog (Shh)、Indian hedgehog (Ihh) 和 desert hedgehog (Dhh) 等 3 种蛋白,当 Hedgehog 通路被激活时,即 Hedgehog 蛋白和 Ptc 结合,使得 Ptc 对 Smo 的抑制作用大大减弱,促使 Gli、蛋白激酶 A 及微管相互结合,从而促进 Gli 蛋白进入核内,激活下游靶基因的转录,如 Gli1、Ptc1、Ptc2、RunX2 等^[44],从而促进如 OCN、OPN、BSP 等的表达,促进成骨。OLIVEIRA 等^[45]发现,hMSC 在 Hedgehog 信号激活剂作用下,可上调 Runx2 等基因的表达,增强其成骨分化活性,TIAN 等^[46]研究发现,经 Shh 蛋白处理后的小鼠颅骨成骨前体细胞 MC3T3-E1,不仅其转录因子 Osx 和 Runx2 表达均有上调,而且细胞分化标记 ALP、OCN、BSP 的含量也有提高。因此,N-Shh 能够促进骨祖细胞向成骨细胞的分化。

6 小结

MSC 具有多能分化活性,在医学上也被称为“万能细胞”,不仅具有成骨作用,而且能修复神经系统。有文献报道,通过阿尔茨海默症、帕金森病、脑卒中及脊髓损伤的动物模型,发现干细胞能有效改善相应疾病的症状^[47]。而其成骨分化活性,为骨不连、骨缺损、溶骨性骨病等疾病提供了新的治疗思路及方式,明确其分化成骨的机制,对于新药的开发及治疗方式的转变具有重要的参考价值。目前,对于干细胞的成骨分化机制了解尚不全面,可能还存在其他信号通路对其进行调控,MARIE 等^[48]报道,成纤维细胞生长因子信号通路对出生前后骨骼系统的发育具有重要的调节作用。LEE 等^[49]研究发现,3-磷脂酰肌醇激酶信号转导通路在 BMP2 诱导的 hmsc 向成骨细胞转化过程中促进成骨标志物如 ALP 等表达,此外,以上各个信号通路又不是完全独立的,而是相互影响,相互调控的,存在广泛的联系,形成更为复杂的调节网络。到目前为止,大多数信号通路的确切机制还不甚明确,各通路之间的相互联系研究也比较少,对信号通路的进一步研究对于 MSCs 成骨分化的机制研究具有深远的理论意义。

参考文献:

- [1] YU L, TU Q, HAN Q, *et al.* Adiponectin regulates bone marrow mesenchymal stem cell niche through a unique signal transduction pathway an approach for treating bone disease in diabetes[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(1): 240-252.
- [2] PITTINGER M F, MACKAY A M, BECK S C, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [3] 刘伟,刘萌,祝劲松,等. 人骨髓间充质干细胞的体外培养、鉴定及成骨分化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(14): 2515-2519.
- [4] LIU W, SINGH S R, HOU S X. JAK-STAT is restrained by Notch to control cell proliferation of the Drosophila intestinal stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(5): 992-999.
- [5] 付亚娟,叶枫,吕卫国,等. Notch 信号通路的研究现状[J]. 医学分子生物学杂志, 2007, 4(5): 447-450.
- [6] GORDON W R, ARNETT K L, BLACKLOW S C. The molecular logic of Notch signaling: a structural and biochemical perspective[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt19): 3109-3119.
- [7] XU J, LIU X, CHEN J, *et al.* Simvastatin enhances bone marrow stromal cell differentiation into endothelial cells via notch signaling pathway[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296: C535-C543.
- [8] UGARTE F, RYSER M, THIEME S, *et al.* Notch signaling enhances osteogenic differentiation while inhibiting adipogenesis in primary human bone marrow stromal cells[J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(7): 867-875.
- [9] 仲蕾蕾,杨冰,黄晓斌,等. Notch 信号通路在骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化过程中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(4): 364-368.
- [10] ENGIN F, YAO Z, YANG T, *et al.* Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 299-305.
- [11] 范金柱,杨柳,罗卓荆,等. 雌激素对绝经后骨质疏松患者骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(3): 232-239.
- [12] ZANOTTI S, CANALIS E. Notch and the Skeleton[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(4): 886-896.
- [13] BAI S, KOPAN R, ZOU W, *et al.* NOTCH1 regulates osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(10): 6509-6518.
- [14] 杨伦韵,张晓艳,康静,等. Notch1 在 BMP9 诱导 iMEF 细胞成骨分化中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(1): 39-45.
- [15] DAVIS L A, ZUR NIEDEN N I. Mesodermal fate decisions of a stem cell; The Wnt switch[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(17): 2658-2674.
- [16] HUELSKEN J, BEHRENS J. The Wnt signaling pathway[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt21): 3977-3978.
- [17] LIU F, KOHLMEIER S, WANG C Y. Wnt signaling and skeletal development[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(6): 999-1009.
- [18] LU W, YAMAMOTO V, ORTEGA B, *et al.* Mammalian Ryk is a Wnt coreceptor required for stimulation of neurite outgrowth[J]. *Cell*, 2004, 119(1): 97-108.
- [19] KIKUCHI A, YAMAMOTO H, SATO A. Selective activation mechanisms of Wnt signaling pathways[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(3): 119-129.
- [20] DA FORNO P D, PRINGLE J H, HUTCHINSON P, *et al.* WNT5A expression increases during melanoma progression and correlates with outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5825-5832.
- [21] TAKAHASHI-YANAGA F, SASAGURI T. The Wnt/beta-catenin signaling pathway as a target in drug discovery[J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 104(4): 293-302.
- [22] QIU W, ANDOEN T E, BOLERSLEV J, *et al.* Patients with high bone mass Phenotype exhibit enhanced osteoblast differentiation and inhibition of adipogenesis of human mesenchymal stem cells[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(11): 1720-1731.
- [23] LIU G, VIJAYKUMAR S, GRUMOLATO L, *et al.* Canonical Wnts function as potent regulator of osteoporosis by human mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biol*, 2009, 185(1): 67-75.
- [24] TAKADA I, MIHARA M, SUZAWA M, *et al.* A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signaling suppresses PPAR-gamma transactivation[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(11): 1273-1285.
- [25] ARNSDORF E J, TUMMALA P, KWON R Y, *et al.* Mechanically induced osteogenic differentiation the role of RhoA, ROCK II and cytoskeletal dynamics[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(4): 546-553.
- [26] MATSUMOTO Y, OTSUKA F, HINO J, *et al.* Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) inhibits osteoblast differentiation via Smad2/3 pathway by counteracting Smad1/5/8 signaling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350(1): 78-86.
- [27] CHEN J, SHI Z D, JI X, *et al.* Enhanced osteogenesis of human mesenchymal stem cells by periodic heat shock in Self-assembling peptide hydrogel[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(5/6): 716-728.
- [28] SUN P, WANG J, ZHENG Y, *et al.* BMP2/7 heterodimer is a

stronger inducer of bone regeneration in peri-implant bone defects model than BMP2 or BMP7 homodimer[J]. *Dent Mater J*,2012, 31(2):239-248.

[29] LIU P,FENG Y,DONG C,*et al.* Administration of BMSCs with muscone in rats with gentamicin-induced AKI improves their therapeutic efficacy[J]. *PLoS One*,2014,9(5):e97123.

[30] ARIKAWA T,OMURA K,MORITAI. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells[J]. *Cell Physiol*,2004,200(3):400-406.

[31] ZHU W,KIM J,CHENG C,*et al.* Noggin regulation of bone morphogenetic protein(BMP)2/7 heterodimer activity *in vitro* [J]. *Bone*,2006,39(1):61-71.

[32] KOH J T,ZHAO Z,WANG Z,*et al.* Combinatorial gene therapy with BMP2/7 enhances cranial bone regeneration [J]. *J Dent Res*,2008,87(9):845-849.

[33] 王慧,李玉坤. 成骨细胞分化调控因子研究进展[J]. 国际骨科学杂志,2011,32(6):377-379.

[34] 张美荣,刘举,王洋. 丝裂原激活蛋白激酶相关疾病及其药物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志,2014,24(3):231-240.

[35] PLOTNIKOV A,ZEHORAI E,PROCACCIA S,*et al.* The MAPK cascades:signaling components,nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation[J]. *Biochim Biophys Acta*,2011,1813(9):1619-1633.

[36] RAPP U R,GOTZ R,ALBERT S. BuCy RAFs drive cells into MEK addiction[J]. *Cancer Cell*,2006,9(1):9-12.

[37] 方海林,李军孝,姚林明,等. 松果菊苷通过激活 ERK/BMP-2 信号通路促进大鼠的成骨细胞增殖观察[J]. 基层医学论坛,2015,19(4):435-438.

[38] CORREA S A,EALES K L. The role of p38 MAPK and its substrates in neuronal plasticity and neurodegenerative disease[J]. *J Signal Transduct*,2012,2012:649079.

[39] ZHOU H,YANG X,WANG N,*et al.* Tigogenin inhibits adipocytic differentiation and induces osteoblastic differentiation in mouse bone marrow stromal cells [J]. *Mol Cell Endocrino*,2007,270(1/2):17-22.

[40] THOUVEREY C,CAVERZASIO J. The p38 α MAPK positively regulates osteoblast function and postnatal bone acquisition[J]. *Cell Mol Life Sci*,2012,69(18):3115-3125.

[41] WANG X,DESTRUMENT A,TOURNIER C. Physiological roles of MKK4 and MKK7: insights from animal models [J]. *Biochim Biophys Acta*,2007,1773(8):1349-1357.

[42] 李烨,刘文锋,刘如石,等. 丙二醛通过激活 p38 和 JNK 通路抑制间充质干细胞成骨分化[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2012,28(9):804-810.

[43] 孔维霞,朱恒,江小霞,等. MAPK 通路参与小鼠骨实质来源间充质干细胞向成骨的分化[J]. 中国实验血液学杂志,2010,18(4):981-985.

[44] OK C Y,SINGH R R,VEGA F. Aberrant activation of the hedgehog signaling pathway in malignant hematological neoplasms[J]. *Am J Pathol*,2012,180(1):2-11.

[45] OLIVEIRA F S,BELLESINI L S,DEFINO H L,*et al.* Hedgehog signaling and osteoblast gene expression are regulated by purmorphamine in human mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biochem*,2012,113(1):204-208.

[46] TIAN Y,XU Y,FU Q,*et al.* Osterix is required for sonic hedgehog-induced osteoblastic MC3T3-E1 cell differentiation [J]. *Cell Biochem Biophys*,2012,64(3):169-176.

[47] 徐志强,齐鹏,杨晓庆,等. 干细胞在中枢神经系统疾病治疗中的应用[J]. 新乡医学院学报,2013,30(1):71-74.

[48] MARIE P J,MIRAOUI H,SEVERE N. FGF/FGFR signaling in bone formation: progress and perspectives [J]. *Growth Factors*,2012,30(2):117-123.

[49] LEE J H,KIM B G,AHN J M,*et al.* Role of PI3K on the regulation of BMP2- induced beta-Catenin activation in human bone marrow stem cells[J]. *Bone*,2010,46(6):1522-1532.

(本文编辑:张艳丽)

(上接第 442 页)

[22] MAVROGENI S,MANOUSSAKIS M N. Myocarditis and subclavian stenosis in Takayasu arteritis [J]. *Int J Cardiol*,2011,148(2):223-224.

[23] COMARMOND C,CLUZEL P,TOLEDANO D,*et al.* Findings of cardiac magnetic resonance imaging in asymptomatic myocardial ischemic disease in Takayasu arteritis [J]. *Am J Cardiol*,2014,113(5):881-887.

[24] 杨明,曾勇,沈珠军,等. 大动脉炎累及冠状动脉的临床特点及介入治疗效果分析 [J]. 中华医学杂志,2014,94(24):1874-1877.

[25] SOTO M E,ESPINOLA N,FLORES-SUAREZ L F,*et al.* Takayasu arteritis:clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis [J]. *Clin Exp Rheumatol*,2008,26(3 Suppl 49):S9-S15.

[26] KANG E J,KIM S M,CHOE Y H,*et al.* Takayasu arteritis: assessment of coronary arterial abnormalities with 128-section dual-source CT angiography of the coronary arteries and aorta [J]. *Radiology*,2014,270(1):74-81.

[27] COMARMOND C,DESSAULT O,DEVAUX J Y,*et al.* Myocardial perfusion imaging in Takayasu arteritis [J]. *J Rheumatol*,2013,40(12):2052-2060.

[28] LEE K,KANG W C,AHN T,*et al.* Long-term outcome of drug-eluting stent for coronary artery stenosis in Takayasu's arteritis [J]. *Int J Cardiol*,2010,145(3):532-535.

[29] DE SOUZA A W,MACHADO N P,PEREIRA V M,*et al.* Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis[J]. *Circ J*,2010,74(6):1236-1241.

[30] LEE G Y,JANG S Y,KO S M,*et al.* Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity:analysis of 204 Korean patients at a single center[J]. *Int J Cardiol*,2012,159(1):14-20.

(本文编辑:张艳丽)