

TNF- α -NF- κ B 对成骨细胞分化过程中 BMP-2-Smad1 信号通路的影响

李文锋 侯树勋 张伟佳 洪磊

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)01-0001-05

摘要: 目的 探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α)-NF- κ B 信号通路通过骨形态发生蛋白-2(BMP-2)-Smad1 信号通路对成骨细胞分化影响的分子机制。方法 应用 BMP-2 体外诱导鼠肌源细胞 C2C12 向成骨细胞分化模型,瞬时转染表达其下游效应物,通过实时 RT-PCR 以及蛋白电泳和免疫印迹技术(Western-blot),检测其下游效应物 Smad1 与核转录因子(NF- κ B)及其抑制剂(I κ B α),研究 TNF- α 和 NF- κ B 对 BMP-2-Smad1 信号通路的影响。结果 TNF- α 能够将 Smad1(BMP-2 的下游效应物)的活性从对照组的 2.04 倍降低至 0.63 倍。NF- κ B 过表达则将 Smad1 活性从 2.04 倍降低至 0.39 倍。蛋白质印迹实验可见,TNF- α 能明显降低 BMP2 活化的 C2C12 细胞中磷酸化 Smad1 的含量,而 RT-PCR 研究发现其并不能改变 Smad1 的 mRNA 丰度。结论 TNF- α 抑制成骨细胞分化其分子机制是通过 TNF- α 激活 NF- κ B 而降低 BMP-2 信号通路中磷酸化的 Smad1,进而抑制 BMP-2-Smad1 通路活性而发挥作用。提示持续性的炎症反应能直接抑制成骨细胞的分化和骨形成。

关键词: 成骨细胞; 骨形态发生蛋白 2; 肿瘤坏死因子- α ; 核转录因子 κ B

The effects of TNF- α and NF- κ B on BMP-2-Smad1 signaling pathway during osteoblast differentiation Li Wenfeng, HOU Shuxun, ZHANG Weijia, et al. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital, General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100048, China

Corresponding author: LI Wenfeng, Email: lwf304@163.com

Abstract: Objective To investigate the molecular mechanisms of the effects of TNF- α and NF- κ B on BMP-2-Smad1 signaling pathways during osteoblast differentiation. **Methods** Mouse myoblast C2C12 cells treated with BMP-2 were used as model of osteoblast differentiation. Transient transfection was performed to express the downstream effectors. Luciferase reporter activity assay and RT-PCR were performed to measure the expressions of NF- κ B and its inhibitor I κ B α , for studying the effect of TNF- α and NF- κ B on BMP-2-Smad1 signaling pathway. **Results** TNF- α decreased the activity of its downstream molecule Smad1 from 2.04 times in the control to 0.63 times. Overexpression of NF- κ B decreased the activity of Smad1 from 2.04 times to 0.39 times. Western blotting data showed that TNF- α significantly reduced the expression of phospho-Smad1 induced by BMP2 in C2C12 cells. However, RT-PCR data indicated that TNF- α did not change the mRNA expression of Smad1. **Conclusion** TNF- α inhibited osteoblast differentiation through the activation of NF- κ B by TNF- α , causing a decrease of phosphorylated Smad1 in BMP-2 signaling pathway which further inhibited the BMP-2-Smad1 signaling pathway. This suggested that persistent inflammation could directly inhibit osteoblast differentiation and bone formation.

Key words: Osteoblasts; BMP-2; TNF- α ; NF- κ B

骨形态发生蛋白信号通路是控制成骨细胞分化的关键通路,核因子-KB(nuclear factor-KB, NF- κ B)

存在于多种类型的细胞,是近年发现的最重要的转录因子之一^[1]。它调控的靶基因包括免疫相关受体、细胞因子、炎症因子、粘附分子及急性期蛋白等^[2]。NF- κ B 在骨代谢中也起重要作用。尽管对 TNF- α 诱导激活 NF- κ B 以及 NF- κ B 介导多种炎症反应研究已经日渐成熟,但其对成骨细胞分化及

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30672133)

作者单位: 100048 北京,解放军总医院第一附属医院骨科

通讯作者: 李文锋, Email: lwf304@163.com

BMP-Smad 信号通路的影响报道尚少^[3]。为此,我们对炎症因子 TNF- α 及核转录因子 NF- κ B 对鼠 C2C12 细胞定向成骨细胞分化过程中的 BMP-Smad1 通道的影响进行研究,旨在探讨炎症因子影响成骨细胞分化的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

小鼠肌源细胞株 C2C12(ATCC CRL-1772)由军事医学科学院放射医学研究所病理室提供。DMEM/F12 培养基、胎牛血清、胰酶、TritonX-100 等购自美国 Sigma 公司;AMV 反转录酶:Takara 公司产品。质粒、细胞活素和肽:12xSBE-Luc 是根据以往文献克隆^[4];pCMV-Smad1, pCMV-NF κ B (p65), pCMV-I κ B α , pNF- κ B-Luc 购自 Clontech Laboratories (Mountain View, CA, USA)。人重组 BMP-2 购自 PeproTech (Rocky Hill, NJ, USA), TNF- α 购自 Sigma (St. Louis, MO, USA)公司。总 RNA 提取采用 TRIzol(购于 GIBCO BRL 公司),RT-PCR 试剂盒:RNA PCR KIT Ver2.1 购于 Takara 公司。实时 PCR 引物于军事医学科学院合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与传代:C2C12 细胞系培养于 DMEM/F12 培养基(含 10% 小牛血清)中,5% CO₂ 孵箱内培养,37℃。对照组和实验组均以 1×10⁵/ml 的密度接种于 12 孔培养板上贴壁培养。

1.2.2 瞬时转染和荧光素酶测定:C2C12 细胞(浓度为 1×10⁵)接种在 12 孔板内,含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液培养 24 h 之后,采用 Superfect 试剂(Qiagen)并依照其说明分别用 1 μ g 的 12xSBE-Luc, pCMV-Smad1, pCMV-NF κ B (p65) 和 pCMV-I κ B α 质粒对细胞进行瞬时转染,DNA 总量由添加空白质粒均衡。实验分组见表 1。细胞在无血清培养基中用 BMP-2 (100 ng/ml)和 TNF- α (5 ng/ml)培养 48 h。然后进行相关 DNA 细胞转染,继续培养 48 h,然后用 pH7.4 的 PBS 清洗细胞 3 次,RIPA 溶液裂解细胞,室温下缓慢振摇 30 min,离心 5 min,收集上清,应用荧光素酶报告基因检测系统(Promega, Madison, USA)和 Victor2 多能计数仪(PE, Waltham, MA)检测荧光素酶活性。用于监测标准化转染率的 β -半乳糖苷酶(β -gal)通过 β -半乳糖苷酶的酶分析系统测定(Promega)。

1.2.3 实时 PCR(real-time PCR)测定:C2C12 细胞以 2×10⁵/孔浓度接种于 12 孔板中培养,在培养基

中分别或联合加入 BMP-2 (100 ng/ml) 和 TNF- α (5 ng/ml)进行培养。实验分组见表 2。培养 48 h 后收集细胞进行检测。采用 TRIzol 提取液(Invitrogen 公司)提取总 RNA。应用总 RNA 逆转录合成 cDNA,进行实时定量 PCR 检测。C2C12 细胞于 12 孔培养板内培养 30 min,60 min,120 min,240 min,弃培养液,加入 PBS 洗 2 次,吸去 PBS 后加入 1 ml Trizol 试剂,充分吹打至细胞完全溶解,提取总 RNA,分别采用 1 μ g 总 RNA 逆转录合成 cDNA 进行实时定量 PCR 检测。鼠 Smad1 特殊上游引物为 5'-GCTTCGTGAAGCGTTGGG-3',下游引物为 5'-CGGATGAAATAGGATTGTGGGG-3'。反应条件为:50℃ 2 min,95℃ 10 min;然后 95℃ 15 s,60℃ 30 s,共 40 次循环。用 ABI Prism 公司的 7000 序列检测系统软件进行结果分析。以 GAPDH 为内参,GAPDH 引物上游序列为 CATGAGAAGTATGACAACAGCCT;下游序列为 AGTCCTTCCACGATACCAAAGT。通过 $\Delta\Delta$ CT 方法分析基因表达结果。所有实验均至少单独重复进行 3 次。

表 1 瞬时转染分组情况

转染质粒或刺激物	1(对照)	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12xSBE-Luc (1 μ g)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
BMP-2 (100 ng/ml)		+		+	+	+				
TNF- α (5 ng/ml)			+	+				+		
pCMV-Smad1 (1 μ g)								+	+	+
pCMV-NF κ B (1 μ g)					+				+	
pCMV-I κ B α (1 μ g)					+				+	

表 2 实时 PCR 分组情况

刺激物	实验组			
	1(对照)	2	3	4
BMP-2(100 ng/ml)		+		+
TNF- α (5 ng/ml)			+	+

1.2.4 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)和蛋白质印迹法(Western blotting)测定:取密度为 2×10⁵ 的 C2C12 细胞接种于 12 孔板中,用 10% 胎牛血清培养基中培养 24 h,之后用无血清培养基替代,并加入 BMP-2 (100 ng/ml)和/或 TNF- α (5 ng/ml),分别培养 1、3、6 h。细胞用 RIPA 缓冲液溶解。定量测定其蛋白浓度。相同数量的总蛋白质被用于 SDS-PAGE 凝胶电泳吸附于纤维素膜

上。分别用抗磷酸基-NF-κB (p65) 和抗磷酸基-Smad1 抗体进行膜染色。β-actin 作为加载对照。同等数量总细胞溶解产物用磷酸化的 Smad1 (Ser 463/Ser 465) 抗体及 β-肌动蛋白抗体 (β-actin) 进行 SDS-PAGE 和 Western blotting 分析。β-actin 作为内参对照。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据处理。计量资料计算 $\bar{x} \pm s$, 多组均数比较采用单向方差分析, 多组均数多重比较方差齐性时采用 SNK 法, 实时 PCR 监测 Smad1 mRNA 表达情况采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 为统计学差异有意义。

2 结果

2.1 TNF-α 对 BMP-Smad1 通路活性的影响

单独或联合应用 TNF-α 和 BMP-2 成骨细胞的成骨活性有显著性差异 ($F = 59.179, P = 0.005$), 单独应用 BMP-2 可提高成骨活性, 而 TNF-α 可抑制 BMP-2 对成骨细胞的成骨活性 (表 3)。过表达炎性因子 TNF-α 的下游效应子 NF-κB 可降低 BMP-2 诱导成骨的活性, 而过表达炎性因子 TNF-α 的下游效应子 IκBa 可增强 BMP-2 诱导成骨的活性 (表 4)。TNF-α 可降低 Smad1 (BMP-2 的下游效应物) 的诱导反应活性, 从 2.04 倍降到 0.63 倍 (表 5); 同样, NF-κB 过表达也使 Smad1 的诱导活性降低 (表 6)。

表 3 TNF-α 对 BMP-2 诱导骨形成中 Smad1 信号通路活性的影响

分组	n	Smad1 骨诱导活性	95% 可信区间		F	P
			下限	上限		
对照	3	1.000 ± 0.000	1.000	1.000	59.179	0.005
BMP2	3	7.311 ± 1.337 **	3.989	10.632		
TNFα	3	0.260 ± 0.042 *	0.155	0.366		
TNFα + BMP2	3	1.344 ± 0.230 **▲	0.773	1.915		

注: 与对照组比 * $P < 0.05$; 与 TNFα 比 * $P < 0.05$; ▲ 与 BMP2 比 $P < 0.05$

表 4 NF-κB 对 BMP-2 诱导骨形成中 Smad1 信号通路活性的影响

分组	n	Smad1 骨诱导活性	95% 可信区间		F	P
			下限	上限		
对照	3	1.000 ± 0.000	1.000	1.000	162.317	0.000
BMP2	3	7.793 ± 1.996 *	3.015	12.930		
BMP2 + NFκB	3	3.419 ± 0.305 **	2.662	4.177		
BMP2 + IκBa	3	21.799 ± 1.002 **▲	19.310	24.287		

注: 与对照组比 * $P < 0.05$; 与 BMP2 比 * $P < 0.05$; ▲ 与 BMP2 + NFκB 比 $P < 0.05$

表 5 TNF-α 对 Smad1 诱导反应活性的影响

分组	n	Smad1 骨诱导活性	95% 可信区间		F	P
			下限	上限		
对照	3	1.000 ± 0.000	1.000	1.000	405.354	0.000
TNFα	3	0.273 ± 0.084 *	0.064	0.482		
Smad1	3	2.042 ± 0.059 **	1.895	2.190		
Smad1 + TNFα	3	0.633 ± 0.094 **▲	0.399	0.866		

注: 与对照组比 * $P < 0.05$; 与 TNFα 比 * $P < 0.05$; ▲ 与 Smad1 比 $P < 0.05$

表 6 NF-κB 过表达对 Smad1 诱导反应活性的影响

分组	n	Smad1 骨诱导活性	95% 可信区间		F	P
			下限	上限		
对照	3	1.000 ± 0.000	1.000	1.000	1159.929	0.000
Smad1	3	2.043 ± 0.059 *	1.895	2.190		
Smad1 + NFκB	3	0.388 ± 0.062 **	0.234	0.542		
Smad1 + IκBa	3	3.570 ± 0.111 **▲	3.294	3.845		

注: 与对照组比 * $P < 0.05$; 与 Smad1 比 * $P < 0.05$; 与 Smad1 + NFκB 比 * $P < 0.05$

2.2 TNF-α 和 NF-κB 对 BMP-2-Smad1 的表达及其磷酸化水平的影响

从 3 个不同的实验结果可见 Smad1 cDNA 丰度增加从 30 到 120 min, 而到 240 min 则轻微的减少。但添加 TNF-α 后并未见显著变化。BMP-2 和 BMP-2/TNF-α 组或对照组和 TNF-α 组中 Smad1 的表达轻微增加 (表 7)。C2C12 细胞在不同时间 (1, 3, 6 h) 用 BMP-2 (100 ng/ml) 与 TNF-α (5 ng/ml) 处理后进行 Smad1 磷酸化测定, 对相同总蛋白含量的细胞裂解物进行 SDS-PAGE 凝胶电泳和 Western blotting 测定 (图 1)。一抗采用抗磷酸化的 NF-κB (p65) 或者磷酸化 Smad1, β-actin 作为内参加样对照。用 BMP-2 或 TNF-α 单独处理后均见磷酸化的 Smad1 或 NF-κB (p65) 的数量增加; 在 1、3、6 h 三个时间点上, 添加 BMP-2 与否对 TNF-α 诱导产生的磷酸化 NF-κB 含量没有明显影响。而 BMP-2 诱导产生的磷酸化 Smad1 的数量在 3 h 明显降低, 在 6 h 几乎未被发现 (图 2)。因此, 这些结果证明 TNF-α 能够减弱 Smad1 信号但并不减少 Smad1 丰度。

3 讨论

在创伤骨折和类风湿性关节炎中, 持续性的炎症反应和感染的存在直接影响骨再生, 其机制尚待阐明^[5]。其中与骨生成密切相关的 BMP-Smad 信号

表 7 实时 PCR 检测 Smad1 mRNA 表达丰度的情况

分组	n	孵育时间				平均值	F	P
		0.5 h	1 h	2 h	4 h			
Blank	12	1.000 ± 0.000	1.360 ± 0.114	2.006 ± 0.262	1.395 ± 0.054	1.484 ± 0.396	24.561	0
TNFα	12	0.964 ± 0.117	1.202 ± 0.131	1.899 ± 0.124	1.368 ± 0.146	1.358 ± 0.376	27.969	0
BMP2	12	1.102 ± 0.136	1.399 ± 0.074	2.111 ± 0.108	1.570 ± 0.061	1.546 ± 0.392	54.619	0
BMP2 + TNFα	12	0.963 ± 0.107	1.251 ± 0.106	2.098 ± 0.145	1.611 ± 0.244	1.481 ± 0.463	27.850	0
平均值	48	1.007 ± 0.107	1.347 ± 0.165	2.029 ± 0.171	1.486 ± 0.168	1.467 ± 0.401	346.194*	0
F		1.182	5.871	0.989	2.054	1.349		
P		0.376	0.020	0.445	0.185	0.326		

注：* 主效应的 F 统计量和 P 值；* 交互效应的 F 统计量和 P 值

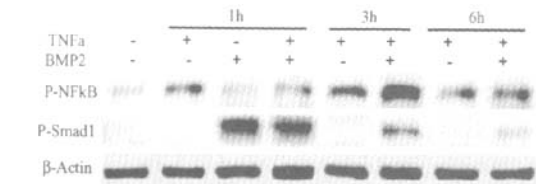


图 1 TNF-α 能够减少 Smad1 信号但并不减少其丰度

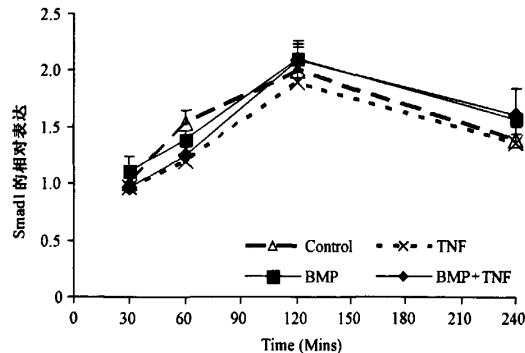


图 2 在 C2C12 细胞中 TNF-α 对 Smad1 的表达和磷酸化的影响

转导通路以及炎症密切相关的 TNF-α NF-κB 信号转导通路之间应该存在交互作用^[6]。控制骨形成的一个主要的信号通路是 BMP-Smad 通路。BMPs 可延缓细胞增殖和促进骨细胞的分化和凋亡,细胞外的 BMP-2 通过与细胞膜表面的 BMP 受体结合并被激活,在 BMP 和 TGF-β 诱导信号通路 Smads 是细胞内主要的信号分子^[7]。BMP 受体位于细胞内的部分可以磷酸化 Smad1、Smad5 或 Smad8,使其与 Smad4 结合并进入细胞核,诱导多种骨形成相关蛋白质的活化,而刺激骨形成^[8,9]。

在成骨细胞分化过程中炎症因子的影响可改变细胞的功能。在此 TNF-α 扮演一个重要角色。虽

然炎症在骨再生中扮演正反两方面作用。但持续的炎症和感染会明显的抑制骨再生,TNF-α 通路的信号转录,部分通过活化 NF-κB 家族的转录因子^[10]。NF-κB 是一个特异的转录因子,控制着包含免疫应答、凋亡和细胞周期的重要的炎症信号分子^[11]。在细胞静息状态下,NF-κB 存在于胞浆,并与其抑制蛋白 IκB 结合。当细胞受到脂多糖类和细胞活素类物质如 TNF-α 和 IL-1β 的刺激后,NF-κB 与 IκB 分离并进入细胞核,这一过程被称为“NF-κB 的激活”(activation of NF-κB)。激活的 NF-κB 与其靶基因如白介素-6 (IL-6)、IL-8、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF),及细胞间粘附分子 (ICAM) 等的反应元素结合,从而调节其基因表达。

多能肌源细胞 C2C12 在正常情况下会发育分化成为肌细胞,但是如果外源添加 BMP-2,其就转而向成骨细胞分化^[8],因而被广泛应用于早期成骨细胞分化的研究。本实验结果表明,在多能肌源细胞 C2C12 的一系列量效关系试验中,BMP2 诱导 Smad1 活性由于增加外源性的 TNF-α 或过表达 NF-κB 而降低,并且通过过表达 NF-κB 的抑制子 IκBα 而明显升高。蛋白质印迹实验可见在 BMP-2 活化的 C2C12 细胞中,TNF-α 明显地降低 Smad 磷酸体的数量。但在实时 PCR 中其并不能改变 Smad1 mRNA 的表达丰度。而过表达 TNF-α 下游效应物 NF-κB,亦能达到同样效果。

综上所述,我们的研究首次证明 TNF-α 通过激活 NF-κB 活性而干涉 BMP 信号通路,进而抑制成骨细胞分化和骨形成。并首次显示活化的 TNF-α 通过减低 Smad1 活性而抑制成骨细胞分化。因此,阻止炎症因子抑制骨再生的这一新策略,有可能成为治疗类风湿性关节炎和开放性骨折相关的,由于

(下转第 14 页)

程越长对 BMD 的影响越大;T2DM 患者的高体重对 BMD 有保护作用;老年 T2DM 患者的骨量流失多在数年前已经发生,应注意早期预防和治疗 OP。

【参 考 文 献】

- [1] de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):1713-1720.
- [2] 朱银玲, 邵小英. 糖尿病性骨质疏松. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(2):130-140.
- [3] 向明珠, 杨柳, 李海平, 等. 糖尿病患者的骨钙素与骨密度变化及临床意义. *新医学*, 2000, 31(1):80-81.
- [4] 高玉芬, 赵兰. 2 型糖尿病患者骨密度变化. *中华骨科杂志*, 1995, 15:306-307.
- [5] 李万根, 麦坤仪, 林伟. 2 型糖尿病患者并发骨质疏松的临床分析. *中华老年医学杂志*, 2004, 23(6):380-383.
- [6] Huafei LU, Douglas Kraut, Louis C, et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology*, 2003, 144(1):346-352.
- [7] 郭英, 李茵茵. 糖尿病并发骨质疏松症的研究进展. *临床荟萃*, 2004, 19(22):1312-1313.
- [8] 车琦, 周智广. 糖尿病的骨质量改变及其机理. *中国糖尿病杂志*, 1998, 6(3):171-173.
- [9] Barrett CE, Kritz SD. Does hyperinsulinemia preserve bone. *Diabetes Care*, 1996, 19:1388-1392.
- [10] Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, et al. Bony dimensional change with age: Interactions of genetic hormonal and body size variables. *Osteoporos Int*, 1997, 7(5):426-431.
- [11] J-L Perez-Castrillon, Daniel DL, Juan CM, et al. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabet Complic*, 2004, (18):317-321.
- [12] 何玉玲, 单鹏飞, 伍贤平, 等. 男性 2 型糖尿病患者骨密度的变化. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(5):479-481.
- [13] 杜雪梅, 张延军, 李建, 等. 老年 2 型糖尿病患者骨密度及临床相关因素分析. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(2):185-186.
- [14] Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(6):515-519.
- [15] Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(3):439-446.
- [16] 丁焕发, 荣海钦, 季虹, 等. 2 型糖尿病患者血清骨钙素水平的变化及影响因素. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 7(14):471-473.

(收稿日期: 2010-09-26)

(上接第 4 页)

持续性炎症反应导致骨丢失等疾病的新的临床治疗途径^[12]。

【参 考 文 献】

- [1] Tsiologiannis E, Polyzois I, Oak Tang Q, et al. Targeting bone morphogenetic protein antagonists: *in vitro* and *in vivo* evidence of their role in bone metabolism. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13:123-137.
- [2] Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev*, 2003, 24:218-235.
- [3] Xiao YT, Xiang LX, Shao JZ. Bone morphogenetic protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362:550-553.
- [4] Smith DM, Cooper GM, Mooney MP, et al. Bone morphogenetic protein 2 therapy for craniofacial surgery. *J Craniofac Surg*, 2008, 19:1244-1259.
- [5] Rihn JA, Gates C, Glassman SD, et al. The use of bone morphogenetic protein in lumbar spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90:2014-2025.
- [6] Nohe A, Keating E, Knaus P, et al. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal*, 2004, 16:291-299.
- [7] Cao X, Chen D. The BMP signaling and *in vivo* bone formation. *Gene*, 2005, 357:1-8.
- [8] Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NF-kappaB in inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8:837-848.
- [9] Pande V, Ramos MJ. NF-kappaB in human disease: current inhibitors and prospects for de novo structure based design of inhibitors. *Curr Med Chem*, 2005, 12:357-374.
- [10] 赵贤, 李世昌, 李小英. 骨形成因子及其信号传导通路述评. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(9):680-684.
- [11] Hiyama A, Mochida J, Omi HK, et al. Cross talk between Smad transcription factors and TNF-alpha in intervertebral disc degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369:679-685.
- [12] Jia Chang, Zhuo Wang, Eric Tang, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kB. *Nat Med*, 2009, (15):682-689.

(收稿日期: 2010-08-25)

TNF-α-NF-κB对成骨细胞分化过程中BMP-2-Smad1信号通路的影响

作者: 李文锋, 侯树勋, 张伟佳, 洪磊
作者单位: 解放军总医院第一附属医院骨科, 北京, 100048
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(1)

参考文献(24条)

1. [Pande V;Ramos MJ NF-kappaB in human disease:current inhibitors and prospects for de novo structure based design of inhibitors](#) 2005

2. [Tsialogiannis E.Polyzois I.Oak Tang Q Targeting bone morphogenetic protein antagonists:in vitro and in vivo evidence of their role in bone metabolism](#) 2009

3. [Ghosh S;Hayden MS New regulators of NF-kappaB in inflammation](#) 2008

4. [Canalis E.Economides AN.Gazzerro E Bone morphogenetic proteins,their antagonists,and the skeleton](#) 2003

5. [Cao X;Chen D The BMP signaling and in vivo bone formation](#)[外文期刊] 2005

6. [Xiao YT.Xiang LX.Shao JZ Bone morphogenetic protein](#) 2007

7. [Nohe A;Keating E;Knaus P Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors](#)[外文期刊] 2004(3)

8. [Smith DM.Cooper GM.Mooney MP Bone morphogenetic protein 2 therapy for craniofaeial surgery](#) 2008

9. [Rihn JA;Gates C;Glassman SD The use of bone morphogenetic protein in lumbar spine surgery](#) 2008

10. [Rihn JA.Gates C.Glassman SD The use of bone morphogenetic protein in lumbar spine surgery](#) 2008

11. [Jia Chang;Zhuo Wang;Eric Tang Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kB](#) 2009(15)

12. [Nohe A.Keating E.Knaus P Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors](#) 2004

13. [Hiyama A;Mochida J;Omi HK Cross talk between Smad transcription factors and TNF-alpha in intervertebral disc degeneration](#)[外文期刊] 2008

14. [Cao X.Chen D The BMP signaling and in vivo bone formation](#) 2005

15. [赵贤;李世昌;李小英 骨形成因子及其信号传导通路述评](#)[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2008(09)

16. [Ghosh S.Hayden MS New regulators of NF-kappaB in inflammation](#) 2008

17. [Smith DM;Cooper GM;Mooney MP Bone morphogenetic protein 2 therapy for craniofaeial surgery](#) 2008

18. [Pande V.Ramos MJ NF-kappaB in human disease:current inhibitors and prospects for de novo structure based design of inhibitors](#) 2005

19. [Xiao YT;Xiang LX;Shao JZ Bone morphogenetic protein](#)[外文期刊] 2007(3)

20. [赵贤;李世昌;李小英 骨形成因子及其信号传导通路述评](#) 2008(9)

21. [Canalis E;Economides AN;Gazzerro E Bone morphogenetic proteins,their antagonists,and the skeleton](#) [外文期刊] 2003

22. [Hiyama A.Mochida J.Omi HK Cross talk between Smad transcription factors and TNF-alpha in intervertebral disc degeneration](#) 2008

23. [Tsialogiannis E;Polyzois I;Oak Tang Q Targeting bone morphogenetic protein antagonists:in vitro and in vivo evidence of their role in bone metabolism](#)[外文期刊] 2009(1)
24. [Jia Chang. Zhuo Wang. Eric Tang Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor- \$\kappa\$ B](#) 2009(15)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201101001.aspx