中国骨质疏松杂志 2011 年 12 月第 17 卷第 12 期 Chin J Osteoporos, December 2011, Vol 17, No. 12
Published online www. wanfangdate. com. cn doi:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2011. 12. 018

· 综述 ·

Wnt 信号通路在骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化机制的研究进展

谢兴文 李盛华 赵永利 李宁 宋敏

中图分类号：R329 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2011)12-1103-05

摘要：Wnt 信号通路是目前骨骼系统相关疾病发病机制和骨代谢研究的新热点，笔者就其对骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的机制及研究现状作详细阐述，旨在为相关研究提供一定的理论依据及参考。

关键词：Wnt 信号通路；骨髓间充质干细胞；成骨细胞

Research progress of the mechanisms of Wnt signaling pathway in the differentiation of osteoblasts by bone mesenchymal stem cells

XIE Xingwen[1], *LI Shenghua*[2], *ZHAO Yongli*[3], *et al.* [1]*Gansu Province Academy of Chinese Medicine*, *Lanzhou* 730050; [2]*Gansu Province Hospital of TCM*, *Lanzhou* 730050; [3]*Gansu University of Traditional Chinese*, *Lanzhou* 730050, China
Corresponding author: ZHAO Yongli, Email: zhaoyongli136@126.com

Abstract: Wnt signaling pathway is a new and hot topic in the research of pathogenesis of skeletal system related-diseases and bone metabolism. The authors preliminarily summarize the main proportion of Wnt signaling pathway and the classic Wnt/b-catenin signaling pathway, and clearly elaborate the differentiation mechanism of osteoblasts by bone marrow mesenchymal stem cells and the current research status, aiming to provide certain theoretical basis and reference for the related research.

Key words: Wnt signaling pathway; Bone mesenchymal stem cells (BMSc); Osteoblast

骨髓间充质干细胞(BMSCs)具有多向分化潜能，在一定条件下可以向成骨细胞分化[1-4]。如何更好的调控、诱导其向成骨细胞分化是解决骨组织工程中种子细胞来源的一个前提。BMSCs 向成骨细胞分化受到多种信号通路的调控，如何完整、全面地研究这些信号通路已成为大家研究的重点，这将为研究骨折愈合和骨代谢异常等骨科疾病提供一定的理论基础。Wnt 信号通路是目前骨骼系统相关疾病发病机制和骨代谢研究的新热点，并且 Wnt 信号通路具有控制 BMSCs 的分化方向和早期的分化潜能[5]。现将 Wnt 信号通路对 BMSCs 向成骨细胞分化的研究情况综述如下。

1 Wnt 通路

通路由受体和配体构成，Wnt 相关受体主要为低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(LRP-5)、Frizzled(FZD)蛋白和 β-连环蛋白(β-catenin)等，Philipp I 等[6]研究发现 Wnt 配体均需与特殊的 FZD 受体结合，才能发挥作用。李锐冬等[7]发现 LRP-5、FZD 受体与 Wnt 结合，并作用于 β-catenin，激活骨形成过程。所以要充分认识 Wnt 信号通路就首先要掌握其主要组分的作用原理，Wnt 信号通路的主要组分：

1.1 Wnt 配体

Wnt 配体即 Wnts，它是原癌基因 Wnt 编码的一类分泌型糖蛋白，通过自分泌或旁分泌发挥作用。长度约为 350～380 个氨基酸，起始为疏水性信号序列，其后包含多个糖基化位点，且含有 24 个半胱氨酸残基。目前研究发现脊椎动物中至少有 20 种 Wnts 蛋白家族成员，其中人类有 16 种[8]。Wnts 与 FZD G 蛋白合成受体复合组成的膜受体、LRP 结合，这种配体受体复合物的形成，从而激活了经典的 β-

基金项目：国家自然基金项目(81060299)
作者单位：730050 兰州，甘肃省中医药研究院(谢兴文)；甘肃省中医院(李盛华)；甘肃中医学院(赵永利、李宁、宋敏)
通讯作者：赵永利，Email: zhaoyongli136@126.com

万方数据

catenin 通道及一些非经典通道[9]。

1.2 Wnt 受体

在 Wnt 信号通路中，Wnt 受体很重要，尤其是 LRP-5/6 和 FZD 蛋白发挥着重要作用。LRP-5/6 为低密度脂蛋白(LDL)受体的超家族成员，其位于成骨细胞膜 FZD 受体与 Kremen 受体之间；FZD 为 7 次跨膜蛋白，结构类似于 G 蛋白偶联型受体：FZD 胞外 N 端具有富含半胱氨酸的结构域(CRD)，能与 Wnt 配体结合。

1.3 β-catenin

β-catenin 是一种多功能的蛋白质，其位于染色体 3p21-22，由 CTNNbl 基因编码，一级结构包括 3 个重要的功能性区域，分别是含 150 个氨基酸的 N 端末端、β-catenin 的连接臂重复区、C 末端。其中含 150 个氨基酸的 N 端末端是 β-catenin 受 GSK-3p 磷酸化降解作用部位，β-catenin 的连接臂重复区是 β-catenin 与多种配体包括核内转录因子(TCF/LEF)、APC、Axin、E-cadherin 等结合的重要部位，C 末端参与 TCF/LEF 的结合。β-catenin 在细胞连接处与钙黏素相互作用，参与形成黏合带，而游离的 β-catenin 可进入细胞核，调节基因表达[10]。研究表明它是经典 Wnt 信号通路的枢纽分子，可介导 Wnt 信号从膜至胞浆进核的传递。

1.4 TCF/LEF

近几年研究发现，β-catenin 并非是最下游的蛋白分子，它还需要与 DNA 结合因子 TCF/LEF 结合，在核内共同调控靶基因的表达，从而完成 Wnt 信号的传递[11]。这类 DNA 结合蛋白只具备 DNA 结合能力，而不能激活基因的转录，当 β-catenin 进入核内后取代转录抑制因子 Groucho，与 TCF/LEF、DNA 结合形成的三元复合物改变 DNA 结构，并且通过结合转录活化因子 P300/CBP 家族等蛋白活化 RNA 聚合酶，启动靶基因的表达[12]。

2 Wnt 传导途径及传导机制

Wnt 胞内信号的分支有典型的途径 Wnt/B-catenin 信号通路，非经典途径 Wnt/Ca^{2+}、Wnt/PCP 等[13]。Gordon MD[14]等研究发现 Wnts 与 FzD 受体结合，引发不同的信号途径，与 FZD、LRP-5/6 复合受体，激活 Wnt 经典通路(Wnt/b-catenin)通道，与 FZD/酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase orphan receptor, RORs)复合受体的结合，激活非经典信号通路。

2.1 Wnt/β-catenin 信号途径

2.1.1 Wnt/β-catenin 信号途径的组成：

Wnt/β-catenin 信号途径是由 19 种分泌蛋白家族组成。现已知 Wnt1、Wnt3a、Wnt4、Wnt7a 和 Wnt7b 参与 Wnt/β-catenin 信号途径[15]。

2.1.2 Wnt/β-catenin 信号途径传导机制：

Wnts 分泌到细胞外与临近细胞或自身表面的 FZD 和 LRP-5/6 受体结合。所形成的复合体激活细胞内的因子 Axin(骨架蛋白)、APC(肠腺瘤息肉蛋白)、GSK3-β(糖原合成酶激酶 3-β)、PP2A(p rotein phosphatase 2A)的结合场所，使其结合到 Lrp5/6 的胞浆内的尾端，从而使细胞浆内的 β-catenin 降解复合物含量减少。Dishevelled(DSH)是细胞膜相关 Wnt 受体复合物的关键成分，它与 Wnt 结合后被激活，并抑制下游蛋白质复合物，包括 axin、GSK-3、APC 蛋白。Dishevelled 活化后抑制 GSK3-β，使 β-catenin 的磷酸化减少，非磷酸化的 β-catenin 在胞浆内积聚相应的 β-catenin 核转位增加，在胞核内破坏 TCF/LEF 家族和 Groucho、CBP 抑制蛋白形成的复合物，并与 TCF/LEF 转录因子家族成员结合，激活转录因子，诱导靶基因 c-myc、cyclinD1 等的表达。在无 Wnt 信号存在时，Axin 作为骨架蛋白结合 APC、GSK3-β 在细胞浆内形成 β-catenin 降解复合物。GSK3-β 在这个复合中起关键作用，它磷酸化 β-catenin，使得 β-catenin 在胞浆内被泛素化导致其被 26S 的蛋白酶体水解，胞浆内的 β-catenin 的含量由此下降，进入细胞核内的 β-catenin 的量也相应的下降[16]，从而对该途径产生抑制作用。β-catenin 信号途径对于未分化的 BMSCs 可以增强其碱性磷酸酶(ALP)活性。Gaur T 等[17]研究表明，Runx2 是经典 Wnt 通路中的一个靶基因，β-catenin 的稳定表达和 TCF1 的激活能够启动早期成骨细胞转录因子 Runx2/Cbfa1/Aml3 表达，从而来决定 BMSCs 向成骨细胞的分化。

2.1.3 WNT/β-catenin 信号途径与 BMSCs 向成骨分化的相关研究：

(1)促进 BMSCs 成骨分化

目前在这方面已有很多研究，在促进 BMSCs 向成骨分化方面有：Zhou S 等[18]研究发现 TGF-β 可促进 Wnt/β-catenin 途径在 BMSCs 向成骨分化。Qiu 等[19]研究结果表明 LRP5 能够通过经典的 Wnt 通路来促进人 BMSCs 向成骨细胞分化，具体机制包括通过上调 CbfaI/Runx2 和 ALP 的表达的表达来实现。Kapinas K 等[20]研究发现 miR-29a 的转录可以促进 BMSCs 向成骨细胞分化，在此过程有 TCF/LEF

万方数据

这两个结合位点参与。Si 等[21]研究表明 Wnt3a 可以通过 Wnt 通路来激活 CCN1/Cyr61 基因，从而促进 BMSCs 向成骨细胞的分化。Zhou H 等[22]研究发现白藜芦醇可以激活 β-catenin-TCF/LEF 的基因转录，使 BMSCs 向成骨细胞分化。Bennett CN 等[23]利用 Wnt10b 骨髓转基因鼠的模型在 Wnt10b 骨髓转基因鼠中发现成骨转录因子 Runx2、Dlx5、osterix 的表达显著增加，说明 wnt10b 能够促进 BMSCs 向成骨细胞分化。wnt10b 也可通过促进 BMSCs 向成骨细胞的分化来增加前成骨细胞的数目，并且促进前成骨细胞的分化成熟来促进骨形成，增加全身的骨量[24]。Manton KJ 等[25]研究发现破坏细胞表面蛋白多糖上的硫酸乙酰肝素和硫酸软骨素的酶可改变活化的 BMP 途径，而增加 LEF1 的表达来激活 wnt 途径，使 BMSCs 向成骨细胞分化。Zhou H 等[26]研究发现在 BMSCs 与成骨细胞的共同培养体系中，成熟的成骨细胞可以通过旁分泌的方式分泌 Wnt10b 来促进 BMSCs 进一步向成骨细胞的分化。在促进的药物方面研究，张磊等[27]研究表明辛伐他汀促进 BMSCs 向成骨细胞分化时 Wnt 信号途径相关因子组 Axin2mRNA 表达水平降低，FZD-2、LEF-lmRNA 表达水平升高。

(2)抑制骨髓间充质干细胞成骨分化

Kahler RA 等[28]研究表明 WNT/β-catenin 信号途径对于 BMSCs 的成骨作用取决于它的分化阶段，一旦 BMSCs 分化为成骨细胞系时，经典的 Wnt 信号途径促进 BMSCs 分化为成骨细胞并抑制其分化为成熟的成骨细胞。Komori T 等[29]研究发现 Runx2 的表达可通过 Wnt/β-catenin 途径促进 BMSCs 分化为未成熟的成骨细胞，而对成熟的成骨细胞又抑制成熟的成骨细胞和成熟的骨形成。Zhou H 等[22]研究发现在培养液中加入 Dikkopf-1 (Dkk1)后抑制 wnt3a 诱发和 β-catenin 的上游调节从而抑制了 BMSCs 向成骨细胞分化。Kapinas K 等[20]研究表明 Dkk1，Kremen2，和分泌 FZD-2，对 miR-29a 的表达起着负调节从而抑制 BMSCs 向成骨细胞的分化。抑制通路的药物研究，糖皮质激素可以通过对 Wnt 通路的调节来抑制 BMSCs 向成骨细胞的分化，如 Wang FS 等[30]研究表明糖皮质激素通过增加 FZD 的表达来抑制 Wnt 通路，从而抑制 BMSCs 向成骨细胞的分化，抑制骨形成。如 Wang FS 等[31]利用过量的地塞米松导致 BMSCs 向成骨细胞分化减少，但在 DKK1 基因敲除鼠后减弱了地塞米松这种作用，说明地塞米松可以通过上调 DKK1 来抑制 Wnt 通路的传导，从而抑制 BMSCs 向成骨细胞分化。

2.2 非经典的 Wnt 信号途径

非经典的 Wnt 信号途径目前研究较少。PCP 通路由 FZD 受体和 Dvl 介导进一步活化下游的小 G 蛋白(Rac 和 Rho)、JNK、以及 Rho 相关激酶，可调节细胞骨架的不对称分布和上皮细胞的协同极化，在成骨方面未见相关研究。Wnt/Ca^{2+} 通路中，wnt 和 FZD 受体结合后可引起细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，从而活化蛋白激酶 C、钙调蛋白依赖激酶 CaMMKII 或 Caloineurin，进而活化 NF-κB 转录因子，在成骨方面也未见相关研究。Ichiro Takadal 等[32]研究发现非经典 wnt 信号通路配体 wnt5 是一种 BMSCs 的细胞命运决定因子，它驱使细胞从成脂往成骨方向分化，但具体那条途径目前不甚清楚，有待深入研究。

3 信号通路之间的协同作用

信号通路在 BMSCs 向成骨细胞分化中不是单一存在的，各信号通路之间存在着密切联系。张锦芳等[33]在淫羊藿黄酮诱导的 BMSCs 成骨分化中 Wnt 信号通路的研究中发现淫羊藿黄酮促进成骨分化既有 BMP 信号通路的参与，又有 Wnt/β-catenin 信号通路的参与。Wnt/B-catenin 与 Smad2 条途径的作用是相互协调的，在成骨细胞中 Smad 途径的活化早于 Wnt/B-catenin 途径。研究发现 dishevelled 蛋白与 Smad1 的相互作用在 BMPs/Smad 途径对 Wnt/B-catenin 途径的调节中起着关键的作用[34]。Chang J 等[35]研究发现 Wnt-4 可提高体外培养的 BMSCs 向成骨细胞和体外成骨的能力，来修复颅骨骨缺损。还发现非经典 wnt-4 可以激活 p38MAPK 途径促进间充增殖。

4 总结及展望

本文通过对 Wnt 信号通路的主要成分、经典的 Wnt/β-catenin 信号途径及其 BMSCs 向成骨细胞分化机制做一初步总结，对于 Wnt 非经典的 Wnt/Ca^{2+}、Wnt/PCP 转导途径在 BMSCs 向成骨分化过程中起着怎样的作用目前尚未见报道，以后仍需更进一步的研究。骨髓间充质干细胞向成骨分化除 Wnt 信号通路外有很多信号通路来参与，如 TGF-β、MAPK、PI-3k、Notch 等，并且各信号通路之间存在密切的联系。单凭单独的几条信号通路来阐明 BMSCs 向成骨分化的机制是远远不够的，各信号通路之间存在相互促进或相互制约的作用，如何使这些通路之间发挥最大的协同作用具有重要的研究意

万方数据

义,有待进一步深入研究,以便对骨代谢疾病、骨折不愈合或迟缓愈合机理的研究提供理论依据。中医药对于上述干预的研究较少,由于中医药成分的多样化,导致其作用的多途径、多靶点,相信在细胞信号通路的研究中,较为广泛的应用中医药,对多种信号通路发挥作用的研究将比单一信号通路的研究更有前景。同时也对促进祖国医学现代化的发展,有其积极地、强劲的推动作用。

【参考文献】

[1] 李树强,于涛,齐振熙. 土鳖虫对激素诱导骨髓间充质干细胞成骨分化的影响. 中国骨伤,2010,23(12):921-924.

[2] 曾建春,樊粤光,刘建仁,等. 肉苁蓉含药血清诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究. 中国骨伤,2010,23(8):606-607.

[3] 华艳龙,李彩萍. 间充质干细胞分化的调控机制及其影响因素. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(36):6809-6811.

[4] 吕志伟,常玉坤,王成刚. 辛伐他汀促大鼠 BMSCs 成骨分化作用机制的研究. 现代预防医学,2010,37(17):3324-3326.

[5] Boland GM, Perkins G, Hall DJ, et al. Wnt3a promotes proliferation and suppresses osteogenic differentiation of adult human mesenchymal stem cells. J Cell Biochem, 2004, 93(6): 1210-1230.

[6] Philipp I, Aufschnaiter R, Ozbek S, et al. Wnt/beta-catenin and noncanonical Wnt signaling interact in tissue evagination in thesimple eumetazoan Hydra. JProc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(11):4290-4295.

[7] 李锐冬,黄伟. 骨髓间充质干细胞成骨过程的诱导因素和信号转导调控. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(36): 6085-6088.

[8] 李宝新,李玉坤. Wnt 信号通路对骨调节研究新进展. 国际骨科学杂志,2008,29(3):179-181.

[9] Peter V N Bodine. Wnt signaling control of bone cell apoptosis. J Cell Research,2008:18248-18253.

[10] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. J Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20:781-810.

[11] 岳二丽,杨晓喻,赵红宇. Wnt 信号通道组成及其在成骨细胞分化增殖中的效应. 中国口腔种植学杂志,2008,13(4):195-199.

[12] Takemaru KI, Moon RT. The transcriptional coactivator CBP interacts with beta-catenin to activate gene expression. J Cell Biol, 2000,49:249-254.

[13] Chen AE, Ginty DB, Fan C-M. Protein kinase A signalling via CREB controlsmyogenesis induced byWnt porteins. J Nature, 2005,411:321.

[14] Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. J Journal of Biological Chemistry,2006,281(32):22429-22433.

[15] Zhu M, Tang D, Wu Q, et al. Activation of beta-catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult beta-catenin conditional activation mice. J Bone Miner Res, 2009,24(1):12-21.

[16] Fei Liu, Sean Kohlmeier, Cun-YuWang. Wnt signaling and skeletal development. J Cell Signal,2008,20(6):999.

[17] Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, et al. Canonical wntsignaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. J Biol Chem,2005,280(39):33132-33140.

[18] Zhou S. TGF-β regulates β-catenin signaling and osteoblast differentiation in human mesenchymal stem cells. J Cell Biochem, 2011,2(22):23079.

[19] Qiu W, Andersen TE, Bollerslev J, et al. Patients with high bone mass phenotype exhibit enhanced osteoblast differentiation and inhibition of adipogenesis of human mesenchymal stem cells. J Bone Miner Res,2007,22(11):1720-31.

[20] Kapinas K, Kessler C, Ricks T, et al. miR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. J Biol Chem, 2010,285(33):25221-25231.

[21] Si W, Kang Q, Luu HH, et al. CCN1/Cyr61 is regulated by the canonical wnt signal and plays an important role in wnt3A-induced osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. J Mol Cell Biol,2006,26(8):2955-2964.

[22] Zhou H, Shang L, Li X, et al. Resveratrol augments the canonical Wnt signaling pathway in promoting osteoblastic differentiation of multipotent mesenchymal cells. J Exp Cell Res, 2009,315(17):2953-2962.

[23] Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. J PNAS,2005,102(9):3324-3329.

[24] Bennett CN, Ouyang H, Ma YL, et al. Wnt10b increases postnatal bone formation by enhancing osteoblast differentiation. J Bone Miner Res,2007,22(12):1924-1932.

[25] Manton KJ, Leong DF, Cool SM, et al. Disruption of heparan and chondroitin sulfate signaling enhances mesenchymal stem cell-derived osteogenic differentiation via bone morphogenetic protein signaling pathways. J Stem Cells, 2007,25(11):2845-2854.

[26] Zhou H, Mak W, Zheng Y, et al. Osteoblasts directly control lineage commitment of mesenchymal progenitor cells through Wnt signaling. J Biol Chem,2008,283(4):1936-1945.

[27] 张磊,张柳,田发明,等. 辛伐他汀对大鼠 BMSCs 成骨诱导 Wnt 信号传导通路相关因子 mRNA 表达的影响. 中国修复重建外科杂志,2009,23(11):1371-1374.

[28] Kahler RA, Yingst SM, Hoeppner LH, et al. Collagen 11a1 is indirectly activated by lymphocyte enhancer-binding factor1 (Lef1) and negatively regulates osteoblast maturation. J Matrix Biol, 2008,27(4):330-338.

[29] Komori T. Regulation of bone development and maintenance by Runx2. J Front Biosci, 2008,(13)13:898-903.

(下转第 1094 页)

万方数据

出现严重不良反应，如脏器功能损害、过敏等；且治疗六个月后复查心电图、肝功能、肾功能，均无明显变化。说明唑来膦酸近期及远期的不良反应均较小。而阿仑膦酸盐和降钙素多出现恶心呕吐、食道炎等严重消化道不良反应，患者耐受性差。故唑来膦酸较小的不良反应使患者有更好的治疗依从性。

总之，静脉应用唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症是一种给药方便、依从性好、安全性高、起效快、疗效优的治疗方法，值得临床推广[9]。唑来膦酸对骨质疏松症长期获益情况目前报道不多，本研究观察时间也仅为 6 个月，目前仍在进一步随访。

【参考文献】

[1] 文天林，孙天胜，王玲. 骨质疏松症的流行病学、病因和分类. 人民军医，2010，53(9)：662-663.

[2] 丁远远，崔健君，周凤华. 静脉应用双膦酸盐治疗原发骨质疏松痛. 实用药物与临床，2010，13(2)：109-110.

[3] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int, 1994, 4(6): 368-381.

[4] Ahn Y, Lee HY, Lee SH, et al. Dural tears in percutaneous endoscopic lumbar discectomy. Eur Spine J, 2011, 20(1): 58-64.

[5] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int, 2008, 19(6): 733-759.

[6] Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. Clin Ther, 2003, 25(11): 2669-2708.

[7] Cramer JA, Cold DT, Silverman SL, et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. Osteoporos Int, 2007, 18 (8): 1023-1031.

[8] Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, et al. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 511-517.

[9] Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 356(18): 1809-1822.

[10] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med, 2007, 357(18): 1799-1809.

[11] 周爱珍，柴栖晨，文晓林，等. 新规格阿仑膦酸钠治疗老年骨质疏松症疼痛的观察及护理. 现代中西医结合杂志，2008，17(22)：3529-3530.

[12] 任少海，李绍祥，李运海，等. 仙灵骨葆与鲑鱼降钙素合用治疗骨质疏松疼痛的临床观察. 昆明医学院学报，2007，28(3)：90-92.

（收稿日期：2011-06-30）

（上接第 1106 页）

[30] Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al. Secreted Frizzled-RelatedProtein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bonemass. J Endocrinology, 2005, 146(5)：2415-2423.

[31] Wang FS, Ko JY, Yeh DW, et al. Modulation of Dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, andbonemassloss. J Endocrinology, 2008，149(4)：1793-80.

[32] Ichiro Takadal, Alexander P Kouzmenkol, Shigeaki Kato. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. J Expert Opinion on Therapeutic Targets May, 2009，13(5)：593-603.

[33] 张锦芳，谢伟东，张雅鸥，等. 淫羊藿黄酮诱导的骨髓间充质干细胞成骨分化中 WNT 信号通路的研究. 现代生物医学进展，2010，10(6)：1006-1008.

[34] Liu Z, Tang Y, Qiu T, et al. A disheveled-1/SMAD1 interaction couples WNT an d bone morphogenetic protein signaling pathways in uncommitted bone marrow stromal cells. J J Biol Chem，2006，281(25)：17156-17163.

[35] Chang J, Sonoyama W, Wang Z, et al. Noncanonical Wnt-4 signaling enhances bone regeneration of mesenchymal stem cells in craniofacial defects through activation of p38 MAPK. J Biol Chem, 2007，282(42)：30938-30948.

（收稿日期：2011-05-26）

万方数据

Wnt信号通路在骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化机制的研究进展

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 谢兴文， 李盛华， 赵永利， 李宁， 宋敏
作者单位： 谢兴文(甘肃省中医药研究院,兰州,730050)， 李盛华(甘肃省中医院)， 赵永利,李宁,宋敏(甘肃中医学院)

刊名： 中国骨质疏松杂志ISTIC
英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis
年，卷(期)： 2011,17(12)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201112018.aspx