

· 综述 ·

Wnt/ β -catenin 信号通路主要因子与成骨细胞研究进展

贾忠宝 张柳 田发明

中图分类号: R34 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)01-0090-05

摘要: 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路在成骨细胞的增殖、分化及骨形成过程中起关键作用。Wnt 信号通路中主要因子 Wnt 配体、 β -catenin 及转录因子 Runx2 表达与功能的改变,将会影响成骨细胞的增殖、分化、骨基质的形成和矿化,进而导致骨量的变化。通路中不同因子在成骨细胞分化与成熟的过程中所起作用又有所不同,而且在此过程中又会受到其它因素的影响,进而增强或减弱成骨细胞分化与成熟的进程。

关键词: Wnt/ β -catenin 信号通路; Wnt 配体; Runx2; 成骨细胞

The research progress of key factors in Wnt/ β -catenin signaling pathway in osteoblasts JIA Zhongbao, ZHANG Liu, TIAN Faming. The Affiliated Hospital of Hebei Union University, Tangshan 063000, China

Corresponding author: ZHANG Liu, Email: zhliu130@sohu.com

Abstract: The classical Wnt/ β -catenin signaling pathway plays an important role in the proliferation, differentiation, and bone formation in osteoblasts. The expressive and functional alteration of main factors in Wnt/ β -catenin signaling pathway, Wnt ligand, β -catenin, and transcriptional factors Runx2, can influence the proliferation, differentiation, and bone matrix formation and mineralization, eventually leading to the changes of bone mass. Different factors play different roles in the process of osteoblast differentiation and maturation. This process can be influenced by other factors to increase or decrease the differentiation and maturation of the osteoblast.

Key words: Wnt/ β -catenin Signaling pathway; Ligand of Wnt; Runx2; Osteoblast

Wnt 信号通路的主要组分包括:细胞外因子(wnt)、跨膜受体(frizzled)、胞质蛋白(β -catenin)及核内转录因子(TCF/LEF)等一系列蛋白。研究已证实,Wnt/ β -catenin 信号传导通路在骨形成过程中起重要的调控作用,其可以通过 Runx2 基因促进成骨的形成^[1]。本文就 Wnt/ β -catenin 信号通路中主要因子在成骨细胞增殖、分化过程中的作用做一综述。

1 Wnts 及配体

Wnts 属于原癌基因,是一类富含 L-半胱氨酸、其编码的 Wnt 蛋白是大小约 39 ~ 46kD 的分泌性糖

蛋白^[2]。根据 Wnt 蛋白转导信号的方式^[3-5],学者们将 Wnt 信号转导途径分为经典 Wnt 信号通路(canonical Wnt signaling pathway)和非经典的 Wnt 信号通路(noncanonical Wnt signaling pathway)。按照不同的功能,可将 Wnts 分为不同的功能组。Wnt 1 组:包括 Wnt 1、Wnt 2、Wnt 3、Wnt 3a、Wnt 8 和 Wnt Sb,该组可以与 Lrp/Fzd 相互结合,通过一系列胞质蛋白(Dsh 等)的相互作用,使 β -catenin 在胞质内累积,进而入核与转录因子 TCF/LEF-1 相互作用,并通过与 DNA 序列-YCTTTGWW-结合来调节其下游基因的转录,这条通路被称为 Wnt/ β -catenin 经典途径;Wnt 5 组:包括 Wnt 4、Wnt 5a、Wnt 5b、Wnt 6、Wnt 7a 和 Wnt 11 等,这些 Wnts 与 Fzd 结合后,可激活异源三聚体 G 蛋白,提高细胞内钙水平,从而激活非经典 Wnt 通路的 Wnt/ Ca^{2+} 途径。

Wnts 在间充质干细胞(MSCs)定向分化过程中

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(C2006000580)

作者单位:063000 河北唐山,河北联合大学附属医院

通讯作者:张柳,Email:zhliu130@sohu.com

起重要作用。Jackson等^[6]应用TaqMan Panel法比较Wnt 1、Wnt 2、Wnt 3a在C3H10T1/2细胞中的表达,发现Wnt1和Wnt3a表现类似,不同于Wnt 2; Hong等^[7]的研究表明,分泌型经典Wnt信号途径在干细胞早期分化方向上起重要作用。Wnt 1、Wnt 3a、Wnt 6、Wnt 7b可以导致多向分化潜能的间充质细胞如C3H10T1/2细胞形态延长和生长率增加。Wnt 1和Wnt 3a可以使ALP(碱性磷酸酶)活性增强,而ALP为成骨细胞分化的早期标志。

Wnt 3a、Wnt 1和Wnt 10b可活化 β -catenin表达,进而激活信号通路刺激成骨发生,Wnt 10b可促进成骨细胞形成和成骨细胞向骨细胞分化以及骨细胞的矿化^[8]。在前成骨细胞、成骨细胞中,Wnt 3a可激活PI3K/Akt、ERK、I κ B-2,抑制细胞凋亡^[9]。Boland等^[10]发现Wnt 5a可促进骨髓间充质干细胞(BMSC)向成骨细胞分化。此外,也有研究证实Wnt 5a信号通路和Wnt 3a信号通路相互抑制,调控BMSC向成骨细胞分化^[11]。

虽然大多数研究结果揭示Wnts在成骨细胞分化过程中起重要的作用,但也有研究表明Wnt能抑制成骨细胞的分化。Boer等^[12]研究Wnts在人MSCs向成骨细胞分化过程中的作用时发现Wnt 3a强烈地抑制ALP的表达,并完全阻断了成骨细胞矿化的过程,而且明显的减低了与成骨细胞相关的其它基因的表达。Boland等^[10]发现在BMSCs向成骨细胞分化过程中,Wnt 3a抑制了成骨分化,而且同时伴有基质沉淀的减少,碱性磷酸酶活性的降低。同时Wnt3a也能降低已分化为成骨细胞的碱性磷酸酶(ALP)的表达。有研究表明,体外培养人MCSs表达的蛋白分子与Wnt信号通路中的分子相符,Wnt3a通过抑制GSK-3 β 而激活Wnt信号通路^[13],促进MSCs增殖而抑制其分化为成骨细胞,表现为减少基质矿化,降低碱性磷酸酶的表达和活性^[14]。

2 β -Catenin

β -catenin是由CTNNB1基因产生一种大小为88kD的产物。 β -catenin是经典Wnt信号途径的关键因子,在细胞增殖、定向分化过程中发挥重要作用。 β -catenin和LEF1/TCF与Smad4形成复合物,促进Smad4进入细胞核内,调控Wnt靶基因的表达,其在胞质中的浓度决定着经典Wnt信号通路的激活与关闭。 β -catenin在胞质中的浓度又取决于细胞质中动态降解复合体的功能状态。Wnt信号通路处于关闭状态而无Wnt信号导入的情况下,降解

复合体中的GSK3能够顺利磷酸化 β -catenin,使其通过泛素途径被蛋白体降解,使胞质中的 β -catenin维持在较低的浓度。Wnt经典信号通路激活后其配体Wnts与Frizzled的特异结合能够激活细胞内富含PDZ结构域的蛋白Dsh(Disheveled),活化后的Dsh释放信号抑制Gsk3对 β -catenin的降解活性,并由GBP将GSK3从降解复合体上解离下来,最终导致 β -catenin在胞浆中稳定积累,并进入细胞核内激活LEF/TCF转录因子,启动靶基因转录^[15]。

β -catenin活性的调节一般认为是其蛋白水平上的降解,也有学者认为 β -catenin的定位和活化下游转录因子主要是通过TCF4和BCL9介导的入核转运和由APC和Axin介导的出核转运。Eva Kriehoff等^[16]在用活细胞显微镜技术和光淬灭后荧光复现技术分析 β -catenin的亚细胞定位和在细胞核内和核质间的穿梭运动及流动性时发现TCF4和BCL9能募集 β -catenin进入核内,而APC和Axin能使 β -catenin在细胞质内富集。然而任何一种因子都不能改变 β -catenin进出胞核的速率。TCF4, APC, Axin和Axin2一起作用时比各自对 β -catenin流动性的作用都要减弱,因此认为 β -catenin在亚细胞的定位主要是依靠在其富集区域 β -catenin与其配体的相互作用而不是通过主动转运进出细胞核。

C3H10T1/2细胞在BMP-2(骨形态发生蛋白-2)的作用下可以分化为成骨细胞,在此过程中,BMP-2可以上调 β -catenin,同时 β -catenin通过增强间充质干细胞对BMP-2的应答来诱导其向成骨细胞分化。这表明 β -catenin在成骨前体细胞及成骨细胞增生分化过程中提供了一种分子诱导信号,并受BMP-2的调节。BMPs和经典Wnt信号通路调节成骨细胞的分化,尤其是在早期阶段,主要是通过GSK3 β 而不是 β -catenin所依赖的机制^[17]。重组体BMPs能够同时抑制骨内膜和骨髓腔内的骨骼前体细胞向成骨细胞系分化。而这主要是由于重组体BMPs抑制了内源性 β -catenin依赖的Wnt信号通路^[18]。

Wnt/ β -catenin信号通路对于正常骨骼的发生具有决定性的作用,位于Ihh和Osx的下游的 β -catenin,能够促进成骨细胞的成熟^[19],从而在调控骨形成中起重要作用,而 β -catenin功能的缺失将会影响成骨细胞的增殖、分化与成熟。Mo Chen等^[20]在用Col2a1-ICAT转基因鼠观察 β -catenin的作用时发现, β -catenin的功能缺失后会导致软骨细胞在关节面和关节软骨表达的减少,同时降低软骨细胞的

增殖和分化,促进软骨细胞的凋亡。还可使次级骨化中心形成减慢,从而影响骨骼的生长。 β -catenin 在成骨细胞发育的早期阶段是不可缺乏的,在 β -catenin 敲除的小鼠中出现间充质细胞前体细胞向软骨细胞发育,而并没有成骨细胞的形成^[21]。杜科伟等^[22]采用 8 周龄 Col2a1-ICAT 转基因小鼠制备右下肢胫骨中段截断骨折模型,比较两组软骨痂和骨性骨痂在骨折愈合不同时期所占的比例时发现,Col2a1-ICAT 转基因小鼠软骨痂较晚出现高峰期,软骨痂出现延迟,软骨内骨化受阻,骨折的塑形改造延迟。因此他们认为抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路将抑制骨折愈合的软骨内骨化过程,最终导致骨折愈合延迟。

体内激素水平的改变也可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路来影响成骨细胞的增殖与分化。绝经后骨质疏松主要是因为雌激素的缺乏引起,表现在骨髓中的特征为与骨相伴随结构的退化和脂肪细胞的增多,这是因为成骨细胞和成脂肪细胞在骨髓中呈一种互反关系。CLARA FOO 等^[23]在研究雌激素与 Wnt 信号通路在成骨细胞增殖和分化的过程中是否结合在一起时发现,在雌激素缺乏的动物模型中应用雌激素替代品氟维司群后,能减少 ER α 和 β -catenin 的表达,同时 β -catenin 和 Era 形成免疫共沉淀,从而揭示这两种蛋白形成了一种新的信号复合体和转录因子,诱导了细胞内脂滴的积聚和成骨细胞标志物的减少。降钙素基因相关肽在骨细胞中通过刺激经典的 Wnt 信号通路和抑制成骨细胞的凋亡而发挥合成代谢作用,进而有利于局部骨再生^[24]。Tian Y 等^[25]研究证实了甲状腺激素通过活化 Wnt/ β -catenin 信号通路来调节成骨细胞的分化。

3 RUNX2

Runx 相关因子 (runt-related gene, Runx) 是一类转录因子蛋白的统称。它们都是由 α 和 β 亚单位构成的异二聚体。其特点是在分子结构中均含有一个由 128 个氨基酸组成的 DNA 结合区。该结合区与果蝇属的分节基因 Runt 同源,因此被称为 Runt 结构域。1999 年人类基因组组织 (HUGO) 将编码具有 Runt 结构域蛋白的基因通称为 Runx。

Runx2 能够激活与启动 MSCs 向成骨细胞系分化并调节成骨细胞的成熟,对膜内和软骨内骨化成骨均有控制作用。在骨发育的过程中,RUNX2 能够诱导成骨细胞的分化和增加未成熟成骨细胞的数量,使其形成未成熟的骨组织。然而在向成熟骨细

胞分化进而形成成熟骨组织的过程中,Runx2 的表达不得不下调以完成这一过程^[26]。Runx2 能直接刺激骨髓间充质细胞向成骨细胞分化过程中 OCN (骨钙素)、Col1a1 (I 型胶原)、OPN (骨桥蛋白) 和胶原酶 3 等基因的转录^[27]。在成骨细胞分化过程中,Runx2 能够上调骨基质蛋白基因 Col1a1 的表达。然而 Runx2 超表达却能够抑制成骨细胞的成熟和降低 Col1a1 的表达^[26]。在 DNA 结合试验中发现 OCN 基因的启动子序列中有 2 个成骨细胞特异性顺式作用元件 (OSE) 序列,而 OSE 正是 Runx2 的结合位点。其它成骨分化的相关基因,如 ALP、OPN 和 I 型胶原等的启动子序列中也都存在 OSE 序列。故 Runx2 被认为是整合各种信号影响成骨细胞分化的交汇点^[28]。

Runx2 基因的缺失将会影响成骨细胞的分化能力与骨的形成。Takeda 等^[29]利用靶基因阻断或定点突变技术成功地复制了 Runx2 基因缺失或突变小鼠模型,发现 Runx2 突变小鼠出生后因没有肋骨而很快死亡,X 线和组织切片显示完全没有骨化组织和成骨细胞形成,证实了 Runx2 在成骨细胞分化中的重要作用。Runx2 -/- 鼠的 MSCs 缺乏分化为成骨细胞的能力,但保留了分化为脂肪细胞和软骨细胞的能力^[30]。当 Runx2 +/- 或 Runx2 表达剂量不足时,可导致人类锁骨或颅骨的发育异常。而 Runx2 介质之一 Nell-1 的超表达能够部分恢复 Runx2 +/- 所导致的骨发育不良^[31]。Lin L 等^[32]在研究沉默 Runx2 后在异位骨化形成中的作用时发现,应有 Runx2 siRNA 后,能够抑制正常成骨细胞分化过程中的增殖过程,同时还能抑制软骨内骨化的过程。

体内激素水平与不同因子的改变也可通过 Runx2 来影响成骨细胞的增殖与分化。雌激素缺乏与骨质疏松症的发生密切相关,成骨细胞中的雌激素受体可以结合 Runx2,促进 Runx2 的转录,并可增加表达 Runx2 的前成骨细胞的数量^[33]。N-乙酰葡萄糖胺 (O-GlcNAc) 可通过 OSE2 和 Runx2 途径调整骨钙素的生成^[34]。缺氧诱导因子 (HIF2 α) 在前成骨细胞中高度表达可提高 Runx2 的含量,刺激 VEGF 的生成,促进前成骨细胞的骨化^[35]。淫羊藿苷可通过 BMP 信号途径激活 Runx2 的表达促进成骨细胞的分化^[36]。地塞米松可以提高 DMP1 mRNA 的表达水平,增强 Runx2 的 DNA 结合能力,并增加 Runx2 的蛋白含量^[37]。p38 在膜内和软骨内骨化过程中均可提高 Runx2 的表达活性^[38]。Nobuyuki

等^[39]研究发现微量的 NELL1 蛋白质可以激活 MAPK 信号,并增加 Smad 介导的信号传导,促进 Runx2 的磷酸化和迅速累积,从而加速成骨细胞分化成熟。锌指蛋白转录因子 Snail 可抑制 Runx2 激活物或直接与 Runx2 结合而降低 Runx2 的表达和活性^[40]。Virginie 等^[41]在试验中观察到组蛋白去乙酰酶 3 (HDAC3) 与 Runx2 共表达时能抑制骨钙素激活物基因的表达。其它因子如转化生长因子 β -1 (TGF β -1)、成纤维细胞生长因子、IGF-1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、内皮细胞生长因子 (EGF)、肿瘤坏死因子、甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP) 和生长激素均能通过不同的途径影响 RUNX2 的表达,进而对成骨细胞的增值、分化产生不同的影响。

4 结语与展望

近年来,Wnts 家族及其相关主要因子在骨发生过程中所起作用的研究取得了很大进展。目前,虽然对其机制还不十分明确,也尽管有些研究发现 Wnt/ β -catenin 信号通路对成骨分化起抑制作用,或者没有经过这条通路。但是随着对 Wnt/ β -catenin 信号途径及其相关主要因子的进一步研究,有助于增加我们对成骨细胞增值、分化机制以及有关骨病发生机制的进一步认识,为临床早日治愈骨相关疾病提供理论依据。

【参 考 文 献】

- [1] Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, et al. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem*, 2005, 280(39):33132-33140.
- [2] Jeffrey R Miller. The Wnts. *Genome Biol*, 2002, 3(1): reviews 3001. 1-15.
- [3] Maanko Katoh, Masaru Katoh. Wnt signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14): 4042-4045.
- [4] Willert K, Jones KA. Wnt signaling: is the party in the nucleus. *Genes Dev*, 2006, 20(11):1394-1404.
- [5] MP Yavropoulou, John GY. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *HorTrlones*, 2007, 6(4):279-294.
- [6] Jackson A, Vayssiere B, Garda T, et al. Gem array analysis of Wnt-regulated genes in C3H10T1/2 Clones. *Bone*, 2005, 36(4): 585-598.
- [7] Hong Zhou, Mak W, Yu Zheng, et al. Osteoblasts directly control lineage commitment of mesenchymal progenitor cells through Wnt signaling. *J Biol Chem*, 2007, 283(4):1936-1945.
- [8] Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2005, 102(9):3324-3329.
- [9] Almeida M, Han L, BeUido T, et al. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and independent signaling cascades involving Src/EBK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*, 2005, 280(50):41342-41351.
- [10] Genevieve MB, Geraldine P, David JH, et al. Wnt 3a Promotes Proliferation and Suppresses Osteogenic Differentiation of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *J Cell Biochemistry*, 2004, 93: 1210-1230.
- [11] Baksh D, Boland GM, Tuan RS. Cross-talk between Wnt signaling pathways in human mesenchymal stem cells leads to functional antagonism during osteogenic differentiation. *J Cell Biochem*, 2007, 101(5):1109-1124.
- [12] De Boer J, Siddappa R, Gaspar C, et al. Wnt signaling inhibits osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Bone*, 2004, 34(5):818.
- [13] Etheridge SL, Spencer GJ, Heath DJ, et al. Expression profiling and functional analysis of wnt signaling mechanisms in mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2004, 22(5):849-860.
- [14] Boland GM, Perkins G, Hall DJ, et al. Wnt 3a promotes proliferation and suppresses osteogenic differentiation of adult human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*, 2004, 93(6): 1210-1230.
- [15] David J Mulholl, Shoukat Dedhar, Gerhard A Coetzee, et al. Interaction of Nuclear Receptors with the Wnt/ β -Catenin/Tcf Signaling Axis: Wnt You Like to Knew? *Endocr Rev*, 2005, 26(7):898-915.
- [16] Eva Kriehoff, Jurgen Behrens, Bernhard Mayr, et al. Nucleocytoplasmic distribution of β -catenin is regulated by retention. *Journal of Cell Science*, 2006, 119(7):1453-1463.
- [17] Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, et al. Canonical Wnts and BMPs cooperatively induce osteoblastic differentiation through a GSK3 β -dependent and β -catenin-independent mechanism. *Differentiation*, 2010, 80(1):46-52.
- [18] Minear S, Leucht P, Miller S, et al. rBMP represses Wnt signaling and influences skeletal progenitor cell fate specification during bone repair. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(6):1196-1207.
- [19] Day TF, Yang Y. Wnt and hedgehog signaling pathways in bone development. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(Suppl 1):19-24.
- [20] Mo Chen, Mei Zhu, Hani Awad, et al. Inhibition of β -catenin signaling causes defects in postnatal cartilage development. *Journal of Cell Science*, 2008, 121(9):1455-1465.
- [21] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*, 2006, 116(5):1202-1209.
- [22] 杜科伟, 黄研, 汤亭亭, 等. 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对骨折愈合的影响. *中华创伤骨科杂志*, 2009, 11(9):854-858.
- [23] Clarafoo, Soenke Frey, Hong Hyun Yang, et al. Downregulation of β -catenin and transdifferentiation of human osteoblasts to adipocytes under estrogen deficiency. *Gynecological*

- Endocrinology, 2007, 23(9): 535-540.
- [24] Mrak E, Guidobono F, Moro G et al. Calcitonin gene-related peptide (CCRP) inhibits apoptosis in human osteoblasts by β -catenin stabilization. *J Cell Physiol*, 2010, 225(3): 701-708.
- [25] Tian Y, Xu Y, Fu Q, et al. Parathyroid hormone regulates osteoblast differentiation in a Wnt/ β -catenin-dependent manner. *Mol Cell Biochem*, 2011, 355(1-2): 211-216.
- [26] Toshihisa Komori. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res*, 2010, 339(1): 189-195.
- [27] Charles A, Gersbach B, Benjamin A, et al. Runx2/Cbfa1 stimulates transdifferentiation of primary skeletal myoblasts into mineralizing osteoblastic phenotype. *Exp Cell Res*, 2004, 300(2): 406-417.
- [28] Otto F, Lubbert, Stock M. Upstream and downstream targets of RUNX proteins. *J cell Biochem*, 2003, 89(1): 9-18.
- [29] Takeda S, Bonnamy JP, Owen MJ, et al. Continuous expression of Cbhl in nonhypertrophic chondrocytes uncovers its ability to induce hypertrophic chondrocyte differentiation and partially rescues Cbfa1-deficient mice. *Genes Dev*, 2001, 15(4): 467-481.
- [30] Enomoto H, Furuhi T, Zanma A, et al. RUNX2 deficiency in chondrocytes causes adipogenic changes in vitro. *J Cell Sci*, 2004, 117(3): 417-425.
- [31] Zhang X, Ting K, Bessette CM, et al. Nell-1, a key functional mediator of Runx2, partially rescues calvarial defects in Runx2 (+/-) mice. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(4): 777-791.
- [32] Lin L, Shen Q, Leng H, Synergistic Inhibition of Endochondral Bone Formation by Silencing Hif1 α and Runx2 in Trauma-induced Heterotopic Ossification. *Mother*, 2011, 19(8): 1426-1432.
- [33] Katy V, Juttnera, Mark P. High-dose estrogen-induced osteogenesis is decreased in aged RUNX2 +/- mice. *Bone*, 2007 (41): 25-32.
- [34] Sun-Hee K, Yun-Hee K, Minseok S, et al. O-GlcNAc modification modulates the expression of osteocalcin via OSE2 and Runx2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 362(2): 325-329.
- [35] Hiroyuki T, Toshiyuki I, Jae-Hwan J, et al. Analysis of the Runx2 promoter in osseous and non-osseous cells and identification of HIF2A as a potent transcription activator. *Gene*, 2008, 416(1-2): 53-60.
- [36] Jiyuan Z, Shinsuke O, Masashige S, et al. Icaritin induces osteogenic differentiation in vitro in a BMP-and Runx2-dependent manner. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 369(2): 444-448.
- [37] Yoshikazu M, Tomihisa T, Shigeyuki K, et al. Dexamethasone promotes DMP1 mRNA expression by inhibiting negative regulation of Runx2 in multipotential mesenchymal progenitor, ROB-C26. *Cell Biology International*, 2008, 32(2): 239-246.
- [38] Stanton LA, Beier F.. Inhibition of p38 MAPK signaling in chondrocyte cultures results in enhanced osteogenic differentiation of perichondral cells. *Experimental Cell Research*, 2007, 313(1): 146-155.
- [39] Nobuyuki B, Takayuki O, Koichi I, et al. Involvement of MAPK signaling molecules and Runx2 in the NELL1-induced osteoblastic differentiation. *FEBS Letters*, 2008, 582(2): 365-371.
- [40] Park SJ, Jung SH, Jogeswar G, et al. The transcription factor snail regulates osteogenic differentiation by repressing Runx2 expression. *Bone*, 2010, 46(6): 1498-1507.
- [41] Virginie Lamour, Cédric Detry, Christelle Sanchez, et al. Runx2- and histone deacetylase 3-mediated repression is relieved in differentiating human osteoblast cells to allow high bone sialoprotein expression. *Bone*, 2007, 282(50): 36240-36249.

(收稿日期: 2011-07-15)

Wnt/ β -catenin信号通路主要因子与成骨细胞研究进展

作者: [贾忠宝](#), [张柳](#), [田发明](#), [JIA Zhongbao](#), [ZHANG Liu](#), [TIAN Faming](#)
作者单位: [河北联合大学附属医院, 河北唐山, 063000](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2012, 18(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201201022.aspx