

骨髓脂肪细胞与成骨细胞分化的信号转导调控机制

崔云英 田京*

(南方医科大学第二临床医学院(珠江医院),广州 510282)

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)07-0755-06

摘要: 骨髓基质干细胞具有多向分化潜能和自我增殖能力。在不同调节因子的作用下分化为多种细胞,如成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞、神经细胞和血管内皮细胞等。近年研究发现,骨质疏松的发生可能与骨髓内环境中骨髓基质干细胞向成骨细胞分化能力的减弱,使得骨髓脂肪细胞的数量增多,脂肪细胞与成骨细胞的比例失调有关。骨髓基质干细胞纵向分化为成熟骨髓脂肪细胞及成骨细胞的过程受到多种通路的调控和影响,而分化成熟的成骨细胞和脂肪细胞在一定条件下也可以相互转化,这提示我们以后是否可以通过药物或其他手段来抑制 BMS 向脂肪细胞的分化、增殖能力进而使更多成骨细胞生成,甚至通过脂肪细胞去分化再分化为成骨细胞,从而有效地刺激骨形成,以达到治疗骨丢失和骨代谢异常的目的。基于此,本文结合最新研究进展,重点叙述骨髓基质干细胞向成熟脂肪细胞与成骨细胞分化过程中的信号转导调节机制以及两条信号转导间信号转导因子的相互影响。同时叙述了成熟骨髓脂肪细胞和成骨细胞在一定条件下相互转化可能的机制,希望可以为以后研究开发骨组织合成代谢药物提供新思路。

关键词: 骨质疏松; 纵向分化; Runx2; PPAR- γ ; 横向分化

The regulation mechanism of signal transduction in the osteoblast and adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells

CUI Yuning, TIAN Jing

(The Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

Corresponding author: TIAN Jing, Email: tian_jing6723@yahoo.com.cn

Abstract: Bone marrow stromal cells (BMS) have multi-directional differentiation potential and self-proliferation capacity, which can differentiated into multiple kinds of cells under the actions of different regulatory factors, including osteoblasts, cartilage cells, adipocytes, myoblasts, neural cells, and vascular endothelial cells. Recent studies have found that the occurrence of osteoporosis may related to the weakened ability of the BMS differentiated into osteoblasts in the bone marrow environment, which leads to an increase in the number of adipocytes in bone marrow cavity, finally leading to the disorder of the ratio of adipocytes and osteoblasts. The process of differentiation from BMS to mature adipocytes or osteoblasts is regulated and affected by various signaling pathways. The mature differentiated osteoblasts and adipocytes can transform into each other under certain conditions. This reminds us the possible therapy using drugs or other means to suppress the differentiation from BMS to adipocytes and the related capacity, thus promoting more production of osteoblasts, even promoting mature adipocytes converting into osteoblasts, thereby stimulating bone formation effectively, in order to treat bone loss and abnormal bone metabolism. Here, based on the research progress, this paper discusses the molecular regulation mechanism of bone marrow adipogenesis and osteoblast differentiation with emphasis on signals that interact with each other. The possible mechanism of trans-differentiation is also discussed in this paper, in order to provide new idea for the development of new drugs.

Key words: Osteoporosis; Vertical differentiation; Runx2; PPAR- γ ; Trans-differentiation

骨髓分造血和基质两大系统,其中造血系统中的造血干细胞(Hematopoietic stem cell, HSCs)是更

新循环血细胞的主要来源;而基质系统中的骨髓基质干细胞(Bone Marrow Stromal cell, BMS)则具有分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、肌细胞,甚至神

*通讯作者: 田京, Email: tian_jing6723@yahoo.com.cn

经细胞等多向分化的潜能。由于成骨细胞与脂肪细胞的同源性,加之分化成熟的成骨细胞与脂肪细胞可以进行相互转。两者存“此消彼张”的关系。早在 92 年,就有人提出“脂肪细胞过剩”途径假说解释骨质疏松的发病^[1]:即各种导致骨质疏松的原因是通过一定的机理导致 BMS 分化为成骨细胞减少而脂肪细胞的分化增加,而增加的脂肪细胞可能通过旁分泌分泌脂肪酸、脂肪细胞因子进一步影响干细胞的发育和功能。最终导致骨丢失、骨质疏松。本文主要叙述 BMS 纵向分化为骨髓脂肪细胞和成骨细胞的信号调节机制及成熟的脂肪细胞与成骨细胞间逆向的横向分化的存在及其可能存在的调节机制。通过对骨髓脂肪细胞分化的抑制,促进 BMS 向成骨细胞方向分化,为以后研究开发骨组织合成代谢药物提供新思路。

1 BMS 向脂肪细胞、成骨细胞纵向分化的信号转导调节

1.1 成骨细胞分化过程中两条重要的信号传导通路

Wnt 信号通路与转化生长因子- β /骨形态发生蛋白 (transforming growth factor- β / bone morphogenetic proteins, TGF- β / BMP-2) 信号通路能够促进成骨细胞的分化和成骨细胞分泌的胞外基质的生物矿化,两条通路交互错杂调控作用异常复杂,我们主要对目前最为普遍接受的,也是最重要的两种方式做简要介绍:

1.1.1 经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路:经典的 Wnt 信号通路的主要包括:细胞外因子 (Wnt)、跨膜受体 (Frizzled, Fz)、胞质蛋白 (β -catenin) 及核内转录因子 (TCF/LEF) 等一系列蛋白。Wnt 经典信号通路^[2,3]被激活后,其配体 Wnts 与 Fz 的特异结合能够激活细胞内富含 PDZ 结构域的蛋白 Dsh,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,启动靶基因果蝇同源结构域转录因子 (runt homology domain transcription factor 2, Runx2) 转录。目前的研究认为^[4],这条通路是骨形成过程中最重要的调控通路,此外 β -catenin 也可以在没有 Wnt 的刺激下通过 TCF4 和 BCL9 介导的入核转运和由 APC 和 Axin 介导的出核转运^[5]来启动靶基因。(如图 1)

1.1.2 TGF- β / BMP-2 信号通路:对于 TGF- β /

BMP-2 信号通路^[6,7],TGF- β 蛋白超家族包括 TGF- β 、BMPs 等,是与结构相关的二聚体生长因子家族,其受体均为丝氨酸,苏氨酸激酶受体,其中 Smads (mothers against decapentaplegic) 信号蛋白是其下游重要的信号分子,在细胞增殖、分化和细胞基质形成方面有广泛而重要的生物学功能。BMP-2/Smads/Runx2/Osterix 信号通路作为介导成骨分化最重要的通路(如图一),主要是激活的 BMP-2 激活细胞内信号分子 Smad1/5 引起 Smad4 向核内转移而调节靶基因 Runx2 而发挥作用。此外 BMP-2 还可通过非经典的 BMP-2/Smads/Msx2/Osterix 通路^[8]和 BMP-2/p38MAPK/Runx2/Osterix 通路^[9]来调节成骨细胞的分化。有研究证明,TGF- β / BMP-2 信号通路是在成骨细胞分化后期而非前期发挥主要作用^[10]。

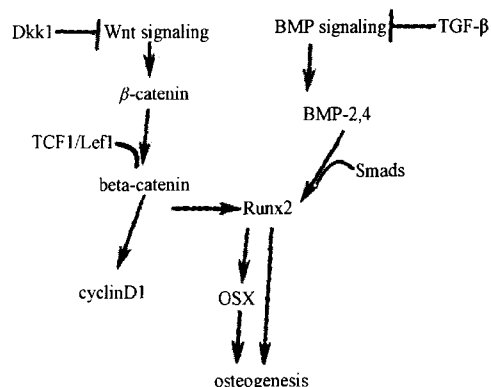


图 1 与成骨细胞分化作用有关的转录因子之间的调节性相互作用模式图(来自明磊国 陈克明)

Fig. 1 The schema chart of the interactions of the two osteoblast differentiation-related transcription factors:

WNT signaling and BMP signaling

(From MING Leiguo and CHEN Keming).

1.1.3 BMS 成骨细胞分化过程信号转导的枢纽-Runx2:不难看出,在促进成骨分化的两条最重要途径中最后的靶基因都是 Runx2,而事实上 Runx2 不仅仅是单纯的通过这两条途径发挥作用,除少数几条途径外,涉及到成骨分化途径最终的靶基因几乎都是 Runx2^[11]。Runx2 (又名 Cbfa1),属于 Runxx (runt related gene, Runxx) 相关转录因子蛋白因子家族。该家族主要有 Runx1、Runx2 和 Runx3,三种基因存在于不同的基因序列中,发挥不同的作用,其中 Runx2 作为成骨细胞的特异转录因子,对骨组织的形成和重建起重要作用。Runx2 蛋白结构含有 1 个 Runt 结构域、3 个转录激活区 (AD)、1 个转录抑制区 (RD)、1 个核定位信号 (NLS) 等。Runx2 结构域具有与其靶基因启动子区的成骨细胞特异性顺式作

用元件 (OSE) 相结合的能力,并能够与广泛表达的伴侣蛋白 *cbfβ* 形成杂二聚体而增加 *Runx* 与 DNA 的亲和力。*Runx2* 与 OSE 直接或间接的结合可以刺激骨髓间充质细胞向成骨细胞分化过程中 *OCN* (骨钙素)、*Collal* (I 型胶原)、*OPN* (骨桥蛋白) 和胶原酶 3 等基因的转录。

1.1.4 *Runx2* 与 *OSX* 的关系: *Osterix* (*OSX*) 基因作为一种成骨细胞分化相关的关键基因被大家熟知。研究表明 *Runx2* 缺失鼠成骨细胞的分化完全被抑制,骨膜成骨和软骨内成骨均没有发生。而实验中 *Osterix* 缺失鼠表达正常水平的 *Runx2*,而在 *Runx2* 缺失鼠中并无 *OSX* 的表达。因而人们认为在成骨细胞分化途径中, *Osx* 处于 *Runx2* 的下游。有研究

者人 *OSX* 基因 5C 端侧翼 312 kb 的区域,发现存在 *Runx2* 的结合位点, *Runx2* 结合后可上调 *OSX* 的启动子活性^[12]。目前认为 *Runx2* 在成骨细胞分化的起始阶段触发骨基质蛋白的形成,作用是提供大量的未成熟成骨细胞。而成骨细胞的最终分化成熟则需要 *OSX* 的作用^[13]。而 *OSX* 又是 *TGF-β*/*BMP-2* 信号通路下游的信号因子,我们可以认为机体通过经典的 *Wnt* 信号通路诱导前成骨细胞,而 *TGF-β*/*BMP-2* 信号通路则诱导他们进一步成熟,事实上在相关的文献中也有这样的定论^[4, 14] (如图 2)。有实验表明 *OSX* 的大量激活后有抑制 *Wnt*/*β-catenin* 信号通路的作用,提示我们骨形成存在自身的反馈调控机制。

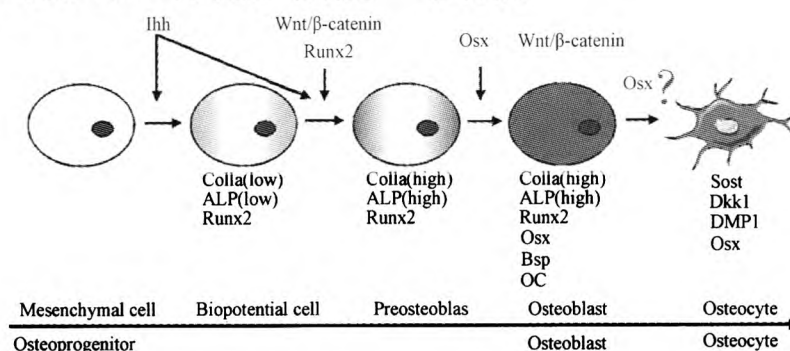


图 2 两条信号转导通路的作用时间分布图 来自 Zhang chi

Fig. 2 The distribution of action duration of two signal transduction pathways (From ZHANG Chi)

综上,经典的 *Wnt* 通路通过启动 *Runx2* 基因决定 BMS 向成骨细胞的转化方向,而 *TGF-β*/*BMP-2* 信号通路通过激活 *Runx2*、*OSX* 完成后续的转化工作。两者相互协调共同完成成骨细胞的分化过程。*Runx2* 被认为是整合各种信号影响成骨细胞分化的交汇点。事实上,在各中研究脂肪细胞分化实验中通过检验 *Runx2* 的基因表达水平评估骨髓脂肪细胞的分化情况。体外实验中,通过锂抑制 *GSK3β*^[15] 或者是其他药物修饰 *GSK3β* 的方式提高 *β-catenin* 蛋白在胞内浓度^[16]、给予更多的配体 *Wnt3a*^[17] 及提高包膜上 *Fz* 浓度^[18] 等方式通过激活经典 *Wnt* 通路均可以提高成骨细胞的分化。通过提高 *BMP2*、*BMP7* 活性激活 *TGF-β*/*BMP-2* 信号通路也可以提高成骨分化^[19]。但是事实上 *Wnt*、*BMP* 通路在体内结构功能多样性在诱导成骨分化的同时会引起了机体其他一系列不必要的甚至有害的连锁反应^[20]。我们可不可以认为 *Runx2* 作为诱导成骨分化信号转导的交汇点,作为靶细胞是最快捷、最具效率的方式。

1.2 脂肪细胞分化过程中重要的信号传导通路

万方数据

与脂肪细胞分化相关的转录因子目前公认最重要的是过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor, *PPAR-γ*) 与 CAAT 区/增强子结合蛋白 α (CAAT/enhancer binding proteins α , *C/EBPα*)。其中, *PPAR-γ* 更为重要,因为在没有 *PPAR-γ* 的情况下,没有发现一种因素可以诱导脂肪细胞的分化^[21]。

1.2.1 *PPAR-γ* 对脂肪分化的调控作用

PPAR 是一类配体激活的核转录因子超家族成员^[22],属于 II 型核激素受体超家族,参与调节糖脂代谢、脂肪储存基因的表达,根据启动子和拼接方式不同分成 3 个亚型,包括 *PPAR-α*、*PPAR-β* 和 *PPAR-γ* 三种表型, *PPAR-γ* 在人类体内存在着 4 种异构体。在 BMS 分化成脂肪中主要是 *PPAR-γ1* 和 *PPAR-γ2* 两种亚型参与调控,以 *PPAR-γ2* 的表达为主。可通过不同的调节通路促进成脂和抑制成骨,并在在增龄过程中成脂活性增强和成骨活性减弱有关。

PPAR-γ2 可与核内受体维甲酸 X (retinoid X receptor, *RXR*) 形成异二聚体 (如图三),作为转录

因子活化多种靶基因。体内游离脂肪酸、糖皮质激素等可以激活了一种促脂肪转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 (C/EBP), C/EBP 能特异性连接在 PPARC 启动子的位点上激活 PPARC 的表达, 从而诱导骨髓基质细胞分化为脂肪细胞, 使骨髓腔中脂肪细胞堆积, 抑制骨形成^[23]。

缺乏 C/EBP α 时, 细胞只能低水平的表达 PPAR- γ , 而不能形成脂肪细胞。也有研究^[21]表明研究发现 C/EBP α 诱导脂肪细胞分化的作用必须依赖 PPAR- γ 的作用。

综上 PPAR- γ 是 BMS 诱导脂肪分化必须的调控因子, 研究人员通过测定其活性监测脂肪分化程度。

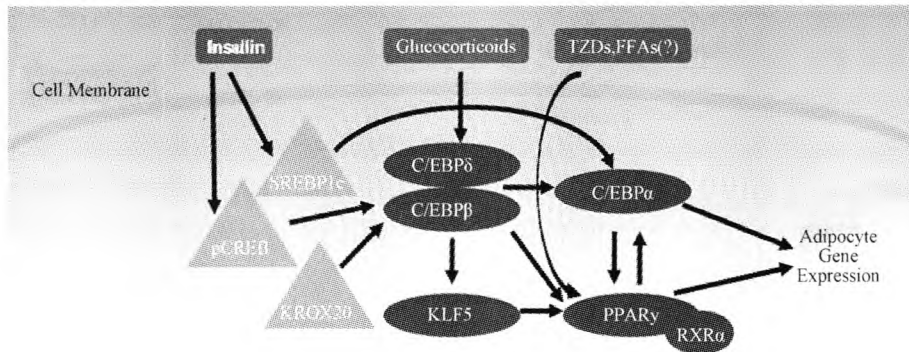


图3 与脂肪细胞分化作用有关的转录因子之间的调节性相互作用模式图 (来自 S. Muruganandan)

Fig. 3 The schema chart of the interactions of adipocyte differentiation-related transcription factors (From S. Muruganandan).

1.2.2 C/EBP 蛋白对脂肪分化的调控作用:对于 C/EBP 蛋白因其能与启动子的 CCAAT 区及多种病毒增强子结合而得名。具有多种多样的功能, 有的结合在同一元件上协同作用, 有的在一定的组织或细胞中发挥其特异的作用, 既有正效应亦有负效应, 与其他蛋白质因子一起组成复杂精细的调控网络, 在细胞增殖、分化、信号传导、肿瘤发生以及机体的免疫、应激反应、能量代谢、血液生成等方面发挥重要作用。目前发现有 C/EBP α 、C/EBP β 、C/EBP γ 、C/EBP δ 、CHOP。其中 C/EBP α 、C/EBP β 与 C/EBP δ 有促进脂肪的分化的作用, 而 CHOP 可与 C/EBPs 形成异聚体却不能结合在 C/EBP 的效应元件上, 从而使得 C/EBP 对基因转录的调控作用无法体现。

1.2.3 PPAR- γ 与 C/EBP α 的关系:研究发现^[24], C/EBP α 在 BMS 诱导分化的早期开始表达, 但是在 BMS 诱导分化的晚期下降, 提示 C/EBP α 可能在 BMS 分化的早期发挥作用。在诱导脂肪细胞分化过程中, 增强子结合蛋白 (C/EBP α) 家族和 PPAR 家族有相互协调作用 二者都可以各自独立参与脂肪细胞代谢调控, 也能通过相互作用共同刺激脂肪细胞分化。如图三所示, C/EBP β 和 C/EBP δ 可以诱导 PPAR- γ 和 C/EBP α 的表达。被激活的 PPAR- γ 也可以引发 C/EBP α 的表达。也有研究指出^[25] C/EBP α 对脂肪细胞的分化作用似乎更大一些。当

2 BMS 向脂肪细胞与成骨细胞分化过程中各种信号转导因子的相互作用

骨髓间质干细胞通过一定的信号转导通路双向分化为成骨细胞和脂肪细胞, 两者在数量上的此消彼长与 Runx2、PPAR- γ 的表达关系密切。多项研究表明两种细胞分化的过程中双方的信号转导因子间可以进行相互作用。

2.1 介导骨髓间质干细胞向脂肪细胞分化的转化因子可以影响成骨细胞的分化

实验证实, PPAR- γ 的表达及活性增加的同时抑制成骨转录因子 Runx2, 进而使成骨细胞生成减少。噻唑烷二酮类 (TZD) 药物作为一种 PPAR 配体激动剂, 在体外实验中强效 TZD 类药物罗格列酮的应用发现可以抑制成骨细胞转化相关因子 Runx2、OSX 及 Dlx5 的表达^[26], 而低亲和性的 TZD 如曲格列酮却没有这样的作用^[27]。在 PPAR- γ 基因突变的小鼠中发现, 小鼠脂肪细胞分化受抑制的同时, 成骨细胞分化的相关基因 Runx2 高表达, BMS 向成骨细胞大量分化, 以至成骨作用异常使得骨髓腔变小甚至抑制造血^[28]。

2.2 介导骨髓间质干细胞向成骨细胞分化的信号转导因子也可以影响脂肪细胞的分化

转化生长因子 (TGF) 超家族成员 (强效的骨生

成增效剂)。各种浓度的 TGF- β 均是脂肪生成的拮抗剂^[21],可能通过某些途径抑制 PPAR- γ 的表达,其机制还需要进一步的研究。TCF / β -catenin 的信号的小分子抑制剂下调也可以下调 PPAR。

研究发现^[29] Wnt10b 可通过抑制 C/EBP 和 PPAR- γ 而促进成骨。Wnt 也可以通过 Wnt/Lrp/ β -catenin 通路抑制 PPAR- γ 和 C/EBP α 的表达^[30]。非经典的 Wnt 信号通路可以抑制 PPAR- γ 的转录^[31]。多项研究均发现 Wnt 可以通过 PPAR- γ 影响到脂肪细胞的分化^[32]。

Runx2 与 PPAR- γ 是脂肪细胞与成骨细胞分化的必须调控基因,两者相关的信号转导通路间相互协调、相互抑制,共同指导完成 BMS 向下游细胞在体内的转化。其机制还需要相关研究进一步明确,以便为临床研究提供依据。

3 骨髓中成骨细胞与脂肪细胞横向分化的调控

目前大部分研究都集中于 BMS 分化的诱导方向,但是机体内骨髓环境中骨髓分化几乎已经完成,尤其是骨质疏松患者。体内成熟脂肪细胞的比例已经大幅度上升。基于此,近年来,有人致力于研究成骨细胞、脂肪细胞间的互相转换,并取得一定成就。

有研究表明分化成熟的成骨细胞和脂肪细胞具有某些相同的细胞表型,在一定条件下有可能相互转化^[1, 33],即细胞的横向分化。成熟的人脂肪细胞在一定的培养条件下能够去分化为成纤维样细胞,然后能够重新分化为脂肪细胞甚至分化为成熟的成骨细胞。此外,已表达成熟成骨细胞特性的小鼠成骨细胞能够分化为脂肪细胞^[34]。而最近的一项兔体外的实验再次验证了成骨细胞和脂肪细胞间的横向分化。需要指出的是现阶段使成熟脂肪细胞分化为成骨细胞的手段主要是通过对脂肪细胞去分化来实现的。

有文章^[35]指出细胞间的缝隙连接可能参与了骨髓脂肪细胞与成骨细胞间的逆向分化,其中缝隙连接蛋白 Cx43 可能起主导地位,其依据主要有,体外利用缝隙连接通道抑制剂 18- α -甘草次酸抑制成骨细胞的分化^[36],在实验末期检测到细胞质的脂肪小滴。另外一项体外抑制缝隙连接通道的实验中^[37],发现 MC3T3-E1 成骨细胞株的成熟受到抑制,而且像脂肪细胞方向发生了分化。Cx 基因突变抑制剂也产生了类似的效果^[38]。抑制剂的分子作用机制可能是通过改变连接蛋白的磷酸化状态从而

改变连接蛋白亚单位的聚集,使细胞膜上有效的缝隙连接通道数量减少^[35]。

虽然成骨细胞与脂肪细胞的逆向横向分化提出的时间较久,但是目前研究还处在初级阶段,其机制还需要进一步明确。

4 总结与展望

综上所述,BMS 向成骨细胞分化的能力不足导致向脂肪细胞过度转化,转化的脂肪细胞同时抑制成骨细胞分化可能是骨质疏松形成的一个原因。这个过程受到一系列信号转导的调控。经典的 Wnt/ β -catenin 通路通过启动 Runx2 基因决定 BMS 向成骨细胞的转化方向,而 TGF- β /BMP-2 信号通路通过激活 Runx2、OSX 完成后续的成熟。其中 Runx2 作为各个转导通路的交汇点对成骨细胞的分化起着决定性作用。BMS 向脂肪细胞分化主要是依靠 PPAR- γ 与 C/EBP α 相互协调完成,其中 PPAR- γ 起着决定性作用。研究证明,BMS 向骨髓脂肪细胞和成骨细胞分化相关的信号转导通路之间存在着复杂的关系,主要以相互抑制为主。体外研究过程中,研究人员还发现,成熟的骨髓脂肪细胞与成骨细胞通过去分化可以进行逆向的相互转化。细胞间的缝隙连接可能是相互转化的机制。这提示我们以后是否可以通过药物或其他手段来抑制 BMSC 向脂肪细胞的分化,增殖能力进而使更多成骨细胞生成,甚至促进脂肪细胞再分化为成骨样细胞,从而有效地刺激骨形成,以达到治疗骨丢失和骨代谢异常的目的。

【参考文献】

- [1] TS, UN, L K. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in ratmarrowstromal cell cultures. J. Cell. Sci., 1992, 102(2): 341-351.
- [2] Jia Z, Zhang L, Tian G. The research progress of key factors in wnt/ β -catenin signaling pathway in osteoblasts. Chinese Journal of Osteoporosis, 2012, 18(1): 90-94.
- [3] Miki T, Yasuda S Y, Kahn M. Wnt/ β -catenin signaling in embryonic stem cell self-renewal and somatic cell reprogramming. Stem Cell Rev, 2011, 7(4): 836-846.
- [4] McCarthy T L, Centrella M. Novel links among Wnt and TGF- β signaling and Runx2. Mol Endocrinol, 2010, 24(3): 587-597.
- [5] Kriehoff E, Behrens J, Mayr B. Nucleo-cytoplasmic distribution of β -catenin is regulated by retention. J Cell Sci, 2006, 119(Pt 7): 1453-1463.
- [6] Wang X, Liu C, Chen H. TGF- β /BMPs, Wnt and MAPK Signaling Pathways in Osteogenic Differentiation of the Mesenchymal Stem Cells. Chinese Journal of Cell Biology, 2008;

- 30,697-700.
- [7] Chen G, Deng C, Li Y P. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*, 2012,8(2):272-288.
 - [8] Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, et al. BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J Biol Chem*, 2008,283(43):29119-29125.
 - [9] Hassel S, Schmitt S, Hartung A, et al. Initiation of Smad-dependent and Smad-independent signaling via distinct BMP-receptor complexes. *J Bone Joint Surg Am*, 2003,85-A Suppl 3:44-51.
 - [10] Bais M V, Wigner N, Young M, et al. BMP2 is essential for post natal osteogenesis but not for recruitment of osteogenic stem cells. *Bone*, 2009,45(2):254-266.
 - [11] Franceschi R T, Xiao G. Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2; responsiveness to multiple signal transduction pathways. *J Cell Biochem*, 2003,88(3):446-454.
 - [12] Sun D, Liu Z, Zhao Y. Runx2 is involved in regulating Osterix promoter activity and gene expression. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2006(10):957-964.
 - [13] Zhang C, Cho K, Huang Y, et al. Inhibition of Wnt signaling by the osteoblast-specific transcription factor Osterix. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008,105(19):6936-6941.
 - [14] Fei Y, Hurley M M. Role of fibroblast growth factor 2 and Wnt signaling in anabolic effects of parathyroid hormone on bone formation. *J Cell Physiol*, 2012,227(11):3539-3545.
 - [15] Chen Y, Whetstone H C, Lin A C, et al. Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: implications for therapy to improve bone healing. *PLoS Med*, 2007,4(7):e249.
 - [16] Gambardella A, Nagaraju C K, O'Shea P J, et al. Glycogen synthase kinase-3alpha/beta inhibition promotes in vivo amplification of endogenous mesenchymal progenitors with osteogenic and adipogenic potential and their differentiation to the osteogenic lineage. *J Bone Miner Res*, 2011,26(4):811-821.
 - [17] Minear S, Leucht P, Jiang J, et al. Wnt proteins promote bone regeneration. *Sci Transl Med*, 2010,2(29):29r-30r.
 - [18] Gaur T, Wixted J J, Hussain S, et al. Secreted frizzled related protein 1 is a target to improve fracture healing. *J Cell Physiol*, 2009,220(1):174-181.
 - [19] Gugala Z, Davis A R, Foulletier-Dilling C M, et al. Adenovirus BMP2-induced osteogenesis in combination with collagen carriers. *Biomaterials*, 2007,28(30):4469-4479.
 - [20] Agholme F, Aspenberg P. Wnt signaling and orthopedics, an overview. *Acta Orthop*, 2011,82(2):125-130.
 - [21] Muruganandan S, Roman A A, Sinal C J. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci*, 2009,66(2):236-253.
 - [22] Qiu Q, Qiu M. PPAR γ on bone metabolism research. *Tianjin Medical Journal*, 2010(6):538-540.
 - [23] Kyle K A, Willett T L, Baggio L L, et al. Differential effects of PPAR- γ activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology*, 2011,152(2):457-467.
 - [24] Fei H, Wei Q, Jiang Y. Effect of Expressions of Core-binding Factor Alpha1 and Proliferator-activated Receptor Gamma in Bone Marrow Stromal Cells and Osteoporosis. *Practical Preventive Medicine*, 2006(2).
 - [25] Luft F C. CCAAT enhancer-binding proteins have long boney fingers. *J Mol Med (Berl)*, 2012,90(1):1-3.
 - [26] Ali A A, Weinstein R S, Stewart S A, et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*, 2005,146(3):1226-1235.
 - [27] Lazarenko O P, Rzonca S O, Suva L J, et al. Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bone and fat. *Bone*, 2006,38(1):74-84.
 - [28] Cock T A, Back J, Eleftheriou F, et al. Enhanced bone formation in lipodystrophic PPARgamma (hyp/hyp) mice relocates haematopoiesis to the spleen. *EMBO Rep*, 2004,5(10):1007-1012.
 - [29] Bennett C N, Longo K A, Wright W S, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(9):3324-3329.
 - [30] Kawai M, Mushiaki S, Bessho K, et al. Wnt/Lrp/beta-catenin signaling suppresses adipogenesis by inhibiting mutual activation of PPARgamma and C/EBPalpha. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007,363(2):276-282.
 - [31] Takada I, Mihara M, Suzawa M, et al. A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR-gamma transactivation. *Nat Cell Biol*, 2007,9(11):1273-1285.
 - [32] Georgiou K R, King T J, Scherer M A, et al. Attenuated Wnt/beta-catenin signalling mediates methotrexate chemotherapy-induced bone loss and marrow adiposity in rats. *Bone*, 2012,50(6):1223-1233.
 - [33] Schilling T, Noth U, Klein-Hitpass L, et al. Plasticity in adipogenesis and osteogenesis of human mesenchymal stem cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2007,271(1-2):1-17.
 - [34] Mitchell J B, McIntosh K, Zvonick S, et al. Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. *Stem Cells*, 2006,24(2):376-385.
 - [35] Wang Z, An R, Zhang C. Gap junctional intercellular communication in bone marrow osteoblasts and adipocytes differentiation transverse Progress in Regulation. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2011.
 - [36] Schiller P C, D'ippolito G, Brambilla R, et al. Inhibition of gap-junctional communication induces the trans-differentiation of osteoblasts to an adipocytic phenotype in vitro. *J Biol Chem*, 2001,276(17):14133-14138.
 - [37] Kim S W, Her S J, Kim S Y, et al. Ectopic overexpression of adipogenic transcription factors induces transdifferentiation of MC3T3-E1 osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005,327(3):811-819.
 - [38] Lecanda F, Warlow P M, Sheikh S, et al. Connexin43 deficiency causes delayed ossification, craniofacial abnormalities, and osteoblast dysfunction. *J Cell Biol*, 2000,151(4):931-944.

(收稿日期: 2012-10-30)

作者: 崔云英, 田京, CUI Yunying, TIAN Jing
作者单位: 南方医科大学第二临床医学院(珠江医院), 广州, 510282
刊名: 中国骨质疏松杂志 **ISTIC**
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(7)

参考文献(38条)

1. T S;U N;L K [Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in ratmarrowstromal cell cultures](#) 1992(02)
2. Jia Z;Zhang L;Tian G [The research progress of key facrors in wnt/ \$\beta\$ -catenin signaling pathway in osteoblasts](#) 2012(01)
3. Miki T;Yasuda S Y;Kahn M [Wnt/beta-catenin signaling in embryonic stem cell self-renewal and somatic cell reprogramming](#) 2011(04)
4. Mccarthy T L;Centrella M [Novel links among Wnt and TGFbeta signaling and Runx2](#) 2010(03)
5. Krieghoff E;Behrens J;Mayr B [Nucleo-cytoplasmic distribution of beta-catenin is regulated by retention](#)[外文期刊] 2006(Pt 7)
6. Wang X;Liu C;Chen H [TGF- \$\beta\$ /BMPs、Wnt and MAPK Signaling Pathways in Osteogenic Differentiation of the Mesenchymal Stem Cells](#) 2008
7. Chen G;Deng C;Li Y P [TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation](#) 2012(02)
8. Matsubara T;Kida K;Yamaguchi A [BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation](#)[外文期刊] 2008(43)
9. Hassel S;Schmitt S;Hartung A [Initiation of Smaddependent and Smad-independent signaling via distinct BMPreceptor complexes](#) 2003(Suppl 3)
10. Bais M V;Wigner N;Young M [BMP2 is essential for post natal osteogenesis but not for recruitment of osteogenic stem cells](#) 2009(02)
11. Franceschi R T;Xiao G [Regulation of the osteoblast-specific transcription factor,Runx2:responsiveness to multiple signal transduction pathways](#) 2003(03)
12. Sun D;Liu Z;Zhao Y [Runx2 is involved in regulating Osterix promoter activity and gene expression](#)[期刊论文]-[Progress in Biochemistry and Biophysics](#) 2006(10)
13. Zhang C;Cho K;Huang Y [Inhibition of Wnt signaling by the osteoblast-specific transcription factor Osterix](#)[外文期刊] 2008(19)
14. Fei Y;Hurley M M [Role of fibroblast growth factor,2 and Wnt signaling in anabolic effects of parathyroid hormone on bone formation](#) 2012(11)
15. Chen Y;Whetstone H C;Lin A C [Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair:implications for therapy to improve bone healing](#) 2007(07)
16. Gambardella A;Nagaraju C K;O'Shea P J [Glycogen synthase kinase-3alpha/beta inhibition promotes in vivo amplification of endogenous mesenchymal progenitors with osteogenic and adipogenic potential and their differentiation to the osteogenic lineage](#) 2011(04)
17. Minear S;Leucht P;Jiang J [Wnt proteins promote bone regeneration](#) 2010(29)
18. Gaur T;Wixted J J;Hussain S [Secreted frizzled related protein,1 is a target to improve fracture healing](#)[外文期刊] 2009(01)
19. Gugala Z;Davis A R;Fouletier-Dilling C M [Adenovirus BMP2-induced osteogenesis in combination with collagen carriers](#)[外文期刊] 2007(30)

20. [Agholme F;Aspenberg P Wnt signaling and orthopedics,an overview 2011\(02\)](#)
21. [Muruganandan S;Roman A A;Sinal C J Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells:cross talk with the osteoblastogenic program\[外文期刊\] 2009\(02\)](#)
22. [Qiu Q;Qiu M PPAR \$\gamma\$ 2on bone metabolism research 2010\(06\)](#)
23. [Kyle K A;Willett T L;Baggio L L Differential effects of PPAR-\(gamma\) activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice 2011\(02\)](#)
24. [Fei H;Wei Q;Jiang Y Effect of Expressions of Core-binding Factor Alphas and Proliferator-activated Receptor Gamma in Bone Marrow Stromal Cells and Osteoporosis 2006\(02\)](#)
25. [Luft F C CCAAT enhancer-binding proteins have long boney fingers 2012\(01\)](#)
26. [Ali A A;Weinstein R S;Stewart S A Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation 2005\(03\)](#)
27. [Lazarenko O P;Rzonca S O;Suva L J Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bone and fat 2006\(01\)](#)
28. [Cock T A;Back J;Elefteriou F Enhanced bone formation in lipodystrophic PPARgamma\(hyp/hyp\)mice relocates haematopoiesis to the spleen 2004\(10\)](#)
29. [Bennett C N;Longo K A;Wright W S Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b\[外文期刊\] 2005\(09\)](#)
30. [Kawai M;Mushiaki S;Bessho K Wnt/Lrp/beta-catenin signaling suppresses adipogenesis by inhibiting mutual activation of PPARgamma and C/EBPalpha\[外文期刊\] 2007\(02\)](#)
31. [Takada I;Mihara M;Suzawa M A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR-gamma transactivation\[外文期刊\] 2007\(11\)](#)
32. [Georgiou K R;King T J;Scherer M A Attenuated Wnt/beta-catenin signalling mediates methotrexate chemotherapyinduced bone loss and marrow adiposity in rats 2012\(06\)](#)
33. [Schilling T;Noth U;Klein-Hitpass L Plasticity in adipogenesis and osteogenesis of human mesenchymal stem cells 2007\(1-2\)](#)
34. [Mitchell J B;Mcintosh K;Zvonici S Immunophenotype of human adipose-derived cells:temporal changes in stromalassociated and stem cell-associated markers 2006\(02\)](#)
35. [Wang Z;An R;Zhang C Gap junctional intercellular communication in bone marrow osteoblasts and adipocytes differentiation transverse Progress in Regulation 2011](#)
36. [Schiller P C;D\(I\)ppolito G;Brambilla R Inhibition of gapjunctional communication induces the trans-differentiation of osteoblasts to an adipocytic phenotype in vitro 2001\(17\)](#)
37. [Kim S W;Her S J;Kim S Y Ectopic overexpression of adipogenic transcription factors induces transdifferentiation of MC3T3-E1 osteoblasts\[外文期刊\] 2005\(03\)](#)
38. [Lecanda F;Warlow P M;Sheikh S Connexin43 deficiency causes delayed ossification,craniofacial abnormalities,and osteoblast dysfunction 2000\(04\)](#)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201307024.aspx