

成骨细胞特异性转录因子 Osterix 对骨形成作用的研究进展

吴添龙 程细高(审校) *
南昌大学第二附属医院骨科,南昌 330006

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 05-0557-05

摘要: 骨形成是一个涉及从间充质干细胞向成骨细胞分化的复杂发育过程,研究骨形成过程中的关键因子并阐明其作用的具体分子机制对骨代谢性疾病的治疗具有重要意义。Osterix(Osx)是迄今为止发现的唯一一个成骨细胞特异性转录因子,Osx 只在骨组织细胞中表达,在干细胞向成骨细胞分化过程中起决定性作用,没有 Osx 就没有骨形成和骨再生。Osx 的发现为整个骨形成领域的研究开启了新的窗口。基于 Osx 在骨形成过程中的重要地位,研究者们迫切希望开发出作用于 Osx 的合成代谢分子,这对骨代谢性疾病的治疗将起到革命性的进步,因此对 Osx 的上下游因子及信号通路之间具体作用机制的进一步研究和阐明显得尤其重要。笔者对其研究进展做一综述。

关键词: 成骨细胞特异性转录因子;骨形成

Research progress of the effect of osteoblast specific transcription factor Osterix in bone formation

WU Tianlong, CHENG Xigao

Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi 330006, China

Corresponding author:CHENG Xigao, Email: 407509592 @ qq. com

Abstract: Bone formation is a complex developmental process involving the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts. The researches on the key factors and the elucidation of their specific molecular mechanism in bone formation have great significance for the treatment of bone metabolic diseases. Osterix (Osx) is the only osteoblast-specific transcriptional factor identified so far. The expression of Osx is exclusively found in bone tissues, which plays a decisive role in the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts. Without Osx, there is no bone formation and bone regeneration. The discovery of Osx opens a new window to the whole research field of bone formation, giving us a more thorough understanding of the process of bone formation. So far, suspending the bone resorption is the main part in most treatments of bone metabolic diseases, which can suspend the progress of diseases. However, it cannot achieve a radical cure. Considering the importance of Osx in bone formation, researchers are eager to develop drugs affecting on Osx, which would bring a revolutionary progress in the treatment of bone metabolic diseases. So, further study and elucidation of the mechanism between the up-stream factors and down-stream factors in Osx signaling pathway are extremely important.

Key words: Osterix; Bone formation

1 Osx 的发现

成骨细胞特异性转录因子(简称 Osx)于 2002 年由 Nakashima 等^[1]在研究骨形态发生蛋白(BMP-2)的诱导基因时首次发现,他们发现 Osx 基因敲除的小鼠体内没有骨组织的形成,但软骨组织形成则

不受影响,并且 Osx 对成骨细胞具有高度的特异性,是成骨细胞分化和骨形成过程中所必需的转录因子,因此人们将 Osx 称为成骨细胞特异性转录因子。

Osx 基因位于人类 12 号染色体和小鼠的 15 号染色体上,两者具有高度的同源性,因此大量的动物实验研究都是通过老鼠来完成的。Osx 的 DNA 结合结构域位于其 C 端,含有三个 C2H2 型的锌指结构,可与富含 GC 的真核细胞启动子结合调控基因

*通讯作者: 程细高,Email: 407509592 @ qq. com

的转录^[2],因 *Osx* 与 *Sp* (special protein) 家族中成员在锌指结构的 DNA 结合结构域具有高度的同源性,人们将 *Osx* 归属于 *Sp* 家族^[3];在接近 *Osx* 的 N 端则存在富含脯氨酸的区域,负责 *Osx* 对 Wnt 信号通路的抑制作用^[4]。*Osx* 有 3 个外显子和 2 个内含子,根据不同的选择性拼接可形成 3 种异构体^[5],*Osx* 亚细胞定位限制于细胞核内^[6]。

2 *Osx* 对成骨细胞分化与增殖的调控作用

Osx 是促进成骨细胞分化的主要调控因子,且与其他重要调控因子参与多项生命活动过程不同的是,*Osx* 只在成骨性质细胞中特异性表达^[7]。Nakashima 等^[1]将小鼠胚胎干细胞中 *Osx* 基因敲除后,发现新生小鼠出现呼吸困难,四肢出现严重的弯曲畸形,在出生后 15 min 以内便死亡。在这些小鼠组织中完全没有正常骨组织形成,间充质细胞中没有骨基质沉积,也无法向成骨细胞分化;成骨细胞的特异性标记物如胶原蛋白 I、骨连接素、骨桥蛋白、骨唾液酸蛋白及骨钙素等均未见表达。随后, Koga 等^[8]研究发现 *Osx* 能与激活 T 细胞核因子形成复合物协同促进成骨细胞骨形成; Amorim 等^[9]研究证实 RNA 解旋酶 A 是 *Osx* 发挥作用过程中的重要成分,二者共同促进成骨细胞的分化。Zhou 等^[10]研究进一步发现 *Osx* 不仅是胚胎时期的骨形成过程的关键因子,在出生后机体的骨骼生长与平衡过程中同样发挥重要作用。Oh 等^[11]对软骨内骨化过程进行研究,发现 *Osx* 同样是软骨细胞分化为成骨细胞的过程中的关键调控因子。

虽然 *Osx* 能促进成骨细胞分化,但 *Osx* 对成骨细胞的增殖却是起到负向调控作用。Zhang^[5]等发现敲除小鼠颅骨细胞中的 *Osx* 后,颅骨细胞的增殖反而更加旺盛,而使 *Osx* 在颅骨细胞中过表达却能显著抑制小鼠颅骨细胞的生长,从而说明 *Osx* 抑制成骨细胞的增殖,此研究进一步发现 *Osx* 抑制成骨细胞的增殖是其对 Wnt 信号通路抑制的结果。Wnt 信号通路是成骨细胞增殖过程中的一条经典信号通路,Wnt 信号通路中 β -catenin 的稳定表达时会显著增加成骨细胞的增殖^[12]。DKK1 与 Sost 是 Wnt 信号通路的拮抗基因,研究发现 DKK1 与 Sost 均属 *Osx* 的下游靶基因^[13-14],受到 *Osx* 的直接调控,在 *Osx* 敲除的细胞体内 DKK1 与 Sost 的表达均被阻断,而 Wnt 信号通路中的目标基因 c-Myc 和 cyclin D1 表达增加,并且 *Osx* 的 N 端富含脯氨酸的区域可以干扰转录因子 Tcf1 与 β -catenin 的结合,降低 β -

catenin 的转录活性,即说明 *Osx* 至少通过介导 DKK1、Sost 及 Tcf1 三重机制抑制 Wnt 信号通路。Chen 等^[15]进一步发现 *Osx* 可与缺氧诱导因子 (HIF-1 α) 协同抑制 Wnt 信号通路进而降低成骨细胞的增殖。

因为 Wnt 信号通路在成骨细胞分化过程中起到很大的促进作用,所以 *Osx* 抑制 Wnt 信号通路的发现也揭示了其与成骨细胞分化过程存在反馈调控机制。Bennett 等^[16]发现 Wnt 信号通路中的成员之一 Wnt10b 可反馈性诱导 *Osx* 的表达从而促进骨形成。Yoshida 等^[17]发现 *Osx* 的过量表达会抑制成骨细胞的分化和成熟,提示只有一定量的 *Osx* 表达才会促进骨形成。上述研究均表明 *Osx* 对成骨细胞的分化和增殖过程的调控是极其精细和复杂的,其中存在多种反馈调控机制。

3 与 *Osx* 相关的上、下游基因

Runx 相关基因 2 (Runx2) 是具有异聚体的转录因子多瘤病毒增强结合因子 2/核结合因子的 α 亚单位 (Runx2/Cbfa1), Runx2 也是一个对成骨细胞分化起重要作用的转录因子^[18], Runx2 缺失鼠的成骨细胞分化完全被抑制,骨膜成骨和软骨成骨均不能发生。最早 Nakashima 等^[1]发现 *Osx* 缺失的小鼠可表达正常水平的 Runx2,但在 Runx2 缺失小鼠中并无 *Osx* 的表达,Runx2 与之结合后可上调 *Osx* 启动子活性,说明 *Osx* 是 Runx2 的下游基因。Lee 等^[19]发现阻断转录因子 Dlx5 时会抑制 *Osx* 的表达,而在 Runx2 缺失的小鼠中, *Osx* 仍可被 BMP2 所诱导,说明 Dlx5 位于 *Osx* 的上游,并且 BMP2 对 *Osx* 的诱导作用不依赖 Runx2 的存在。Komori^[20]发现 Runx2 在成骨细胞分化的起始阶段触发骨基质蛋白的形成,但同时又会使其维持在较早的阶段而阻止成骨细胞的进一步分化,说明 Runx2 的作用是促进成骨细胞的早期未成熟分化。而敲除未成熟成骨细胞中的 *Osx* 后其无法发育为成熟的成骨细胞,也就是说成骨细胞的最终成熟分化由 *Osx* 主导^[6]。Morinobu 等^[21]发现锌指蛋白基因 (CIZ) 敲除后会使碱性磷酸酶和 *Osx* 的表达增加从而增强成骨过程,提示 CIZ 是 *Osx* 的上游抑制基因。

除了前面提到的 DKK1 和 Sost,目前还发现许多 *Osx* 的下游目标基因。Satb2 是一个可影响成骨细胞分化和颅骨外形的转录因子^[22], Satb2 敲除的小鼠呈现出颅面部畸形,与人类携带易位 Satb2 而导致的成骨细胞分化与功能障碍类似。Tang 等^[23]

发现在小鼠的颅骨细胞中 *Osx* 过表达会增加 *Satb2* 的表达,而干扰 *Osx* 的表达会抑制 *Satb2* 的表达,即 *Satb2* 是 *Osx* 的下游目标基因,并揭示 *Osx* 是与 *Satb2* 的启动子序列结合从而激活 *Satb2* 启动子活性。Zhang 等^[24]发现 *Satb2* 又可上调 *Osx* 启动子报告序列的表达,提示 *Osx* 和 *Satb2* 可互相增强彼此启动子活性,两者之间存在着一种反馈调控机制。VDR 是维生素 D 内分泌系统的核激素受体,对维持骨骼正常代谢起到重要作用,人类和小鼠缺乏 VDR 会导致严重的低钙血症、佝偻病和骨软化症等。Zhang 等^[25]发现维生素 D 受体基因(VDR)也是 *Osx* 的下游基因,并且 VDR 敲除对 *Osx* 表达无影响。基质金属蛋白酶 13 (MMP13) 在软骨内骨化和骨重塑中起着重要的作用。Zhang 等^[26]发现 MMP13 是 *Osx* 的一个直接下游目标基因,并且 *Osx* 以剂量依赖性的方式对 MMP13 启动子进行激活。Nishimura 等^[27]则发现 *Osx* 在软骨内骨化过程是通过调控 MMP13 的表达从而增加钙化和软骨基质的降解。

最近研究发现, *Osx* 不仅是调控成骨过程的重要因子,在血管形成的过程中也起到了重要的作用。对血管形成具有决定性作用的血管内皮生长因子基因(VEGF)也是 *Osx* 的下游直接目标基因^[28],并且 *OSX* 和 HIF-1 α 协同调节 VEGF 的表达^[29],提示 *Osx* 不仅是成骨过程当中众多关键因子的枢纽,在血管形成与骨形成过程同样起到了重要的偶联效应。继续发现更多 *Osx* 相关的上、下游基因对阐明 *Osx* 调控骨形成及其与其他生命过程的具体联系的详细分子机制具有重要意义。

4 调控 *Osx* 的信号通路

目前已证明多条信号通路参与对 *Osx* 的调控,除了之前介绍的 Wnt 信号通路外,还有经典的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和转化生长因子 β /骨形态发生蛋白信号转导蛋白(TGF- β /Smad)信号通路。MAPK 是真核生物细胞中的重要信号通路,是多种细胞外信号从细胞表面传导到细胞内的主要传导链,主要包括 ER K1/2、p38 及 SAPK/JNK 三条通路。Wang 等^[30]证实 p38MAPK 信号通路可上调 *Osx* 表达从而促进骨形成,并且不影响位于 *Osx* 上游的 Runx2 和 Dlx5。

TGF- β /Smad 通路在人体多种生理过程中发挥重要的作用,BMP 即属于 TGF- β 家族,此信号通路在促进成骨过程发挥巨大作用,*Osx* 就是通过研究 BMP-2 的诱导基因时所发现^[1],说明 *Osx* 受到此信

号通路的调控,Mandal 等^[31]证实 BMP-2 同时通过 PI3 Kinase-Akt 与 Smad 信号途径的上调 *Osx* 的表达。Celil 等^[32]则发现在人类间充质干细胞中 BMP-2 和胰岛素样生长因子(IGF1)均通过 MAPK 信号通路介导 *Osx* 的表达,其中 BMP2 通过 p38 及 SAPK/JNK 两条通路对 *Osx* 进行调控,而 IGF-1 则通过全部三条通路(ER K1/2、p38 及 SAPK/JNK)对 *Osx* 进行调控。说明各条通路对 *Osx* 的调控并不相互独立,而是通过复杂的方式相互关联。

5 *Osx* 与骨骼健康

成骨不全症会导致反复骨折、骨质畸形和牙齿萌出延迟等症状,Lapunzina 等^[33]发现成骨不全症患者的 *Osx* 基因的第三锌指结构 DNA 结合结构域存在突变,提示 *Osx* 与成骨不全症密切相关。骨密度下降会导致骨质疏松症,Timpson 等^[34]和 Zhao 等^[35]均发现骨密度下降骨质疏松症患者的 *Osx* 基因位点存在突变。牙齿的形成也属于骨骼系统的生长和发育,Chen 等^[36]发现 *Osx* 在牙齿成骨细胞(牙本质细胞)的生长分化阶段也起着决定性作用。Cao 等^[37]进一步证明 *Osx* 是通过促进细胞中的矿化组织(牙骨质)的形成从而促进牙齿的生长发育。*Osx* 在骨折的愈合过程也显示出重要的地位,Tu 等^[38]研究证明在骨折后骨愈合过程中,骨折端再生的骨细胞中 *Osx* 高表达,并且在动物实验证明,植入表达 *Osx* 的干细胞比植入表达其他骨特异性基因的干细胞更能促进骨组织再生。Wang 等^[39]发现在人脐带间充质干细胞中使 *Osx* 过表达能增强其成骨分化和骨的再生。因此,*Osx* 与骨骼健康息息相关。

成骨细胞定向分化与增殖受到一个多步骤的复杂分子通路控制,通过不同的转录因子和信号蛋白调控,由于 *Osx* 在骨组织细胞中的高度特异性,*Osx* 的发现使人们对骨形成过程有了更加深入的了解。目前,大多数骨代谢性疾病的治疗方法都是延缓骨质的吸收,也就是延缓了疾病的进程,并不能从根本上达到治愈的效果。基于 *Osx* 在骨形成过程中的重要地位,研究者们迫切希望开发出作用于 *Osx* 的合成代谢分子,这对骨代谢性疾病的治疗将起到革命性的进步,因此对 *Osx* 的上下游因子及信号通路之间具体作用机制的进一步研究和阐明显得尤其重要。

【参 考 文 献】

[1] Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, et al. The novel zinc finger-

- containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*, 2002, 108(1):17-29.
- [2] Ohyama Y, Nifuji A, Maeda Y, et al. Spatiotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis. *Endocrinology*, 2004, 145(10):4685-92.
 - [3] Sinha KM, Zhou X. Genetic and molecular control of osterix in skeletal formation. *J Cell Biochem*, 2013, 114(5):975-84.
 - [4] 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):6936-41.
 - [5] Gao Y, Jheon A, Nourkeyhani H, et al. Molecular cloning, structure, expression, and chromosomal localization of the human Osterix (SP7) gene. *Gene*, 2004, 27(341):101-40.
 - [6] Zhang C. Molecular mechanisms of osteoblast-specific transcription factor Osterix effect on bone formation. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2012, 44(5):659-65.
 - [7] Zhang Chi. Transcriptional regulation of bone formation by the osteoblast-specific transcription factor Osx. *J Orthop Surg Res*, 2010, 5(37):1-7.
 - [8] Koga T, Matsui Y, Asagiri M, et al. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. *Nat Med*, 2005, 11(8):880-5.
 - [9] Amorim BR, Okamura H, Yoshida K, et al. The transcriptional factor Osterix directly interacts with RNA helicase A. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355(2):347-51.
 - [10] Zhou X, Zhang Z, Feng JQ, et al. Multiple functions of Osterix are required for bone growth and homeostasis in postnatal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(29):12919-24.
 - [11] Oh JH, Park SY, de Crombrughe B, et al. Chondrocyte-specific ablation of Osterix leads to impaired endochondral ossification. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(4):634-40.
 - [12] Hu H, Hilton MJ, Tu X, et al. Sequential roles of Hedgehog and Wnt signaling in osteoblast development. *Development*, 2005, 132(1):49-60.
 - [13] Zhang C, Dai H, de Crombrughe B. Characterization of Dkk1 gene regulation by the osteoblast-specific transcription factor Osx. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(4):782-6.
 - [14] Yang F, Tang W, So S, et al. Sclerostin is a direct target of osteoblast-specific transcription factor osterix. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4):684-8.
 - [15] Chen D, Li Y, Zhou Z, et al. Synergistic inhibition of Wnt pathway by HIF-1 α and osteoblast-specific transcription factor osterix (Osx) in osteoblasts. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52948.
 - [16] Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(9):3324-9.
 - [17] Yoshida CA, Komori H, Maruyama Z, et al. SP7 inhibits osteoblast differentiation at a late stage in mice. *PLoS One*, 2012, 7(3):e32364.
 - [18] Lee KN, Jang WG, Kim EJ, et al. Orphan nuclear receptor chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II (COUP-TFII) protein negatively regulates bone morphogenetic protein 2-induced osteoblast differentiation through suppressing runt-related gene 2 (Runx2) activity. *J Biol Chem*, 2012, 287(23):18888-99.
 - [19] Lee MH, Kwon TG, Park HS, et al. BMP-2-induced Osterix expression is mediated by Dlx5 but is independent of Runx2. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309(3):689-94.
 - [20] Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by Runx2. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 658:43-9.
 - [21] Morinobu M, Nakamoto T, Hino K, et al. The nucleocytoplasmic shuttling protein CIZ reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation. *J Exp Med*, 2005, 201(6):961-70.
 - [22] Dobrev G, Chahrour M, Dautzenberg M, et al. SATB2 is a multifunctional determinant of craniofacial patterning and osteoblast differentiation. *Cell*, 2006, 125(5):971-86.
 - [23] Tang W, Li Y, Osimiri L, et al. Osteoblast-specific transcription factor Osterix (Osx) is an upstream regulator of Satb2 during bone formation. *J Biol Chem*, 2011, 286(38):32995-3002.
 - [24] Zhang J, Tu Q, Grosschedl R, et al. Roles of SATB2 in osteogenic differentiation and bone regeneration. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(13-14):1767-76.
 - [25] Zhang C, Tang W, Li Y, et al. Osteoblast-specific transcription factor Osterix increases vitamin D receptor gene expression in osteoblasts. *PLoS One*, 2011, 6(10):e26504.
 - [26] Zhang C, Tang W, Li Y. Matrix metalloproteinase 13 (MMP13) is a direct target of osteoblast-specific transcription factor osterix (Osx) in osteoblasts. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50525.
 - [27] Nishimura R, Wakabayashi M, Hata K, et al. Osterix regulates calcification and degradation of chondrogenic matrices through matrix metalloproteinase 13 (MMP13) expression in association with transcription factor Runx2 during endochondral ossification. *J Biol Chem*, 2012, 287(40):33179-90.
 - [28] Tang W, Yang F, Li Y. Transcriptional regulation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) by osteoblast-specific transcription factor Osterix (Osx) in osteoblasts. *J Biol Chem*, 2012, 287(3):1671-8.
 - [29] Chen D, Tian W, Li Y. Osteoblast-specific transcription factor Osterix (Osx) and HIF-1 α cooperatively regulate gene expression of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(1):176-81.
 - [30] Wang X, Goh CH, Li B. p38 mitogen-activated protein kinase regulates osteoblast differentiation through osterix. *Endocrinology*, 2007, 148(4):1629-37.
 - [31] Mandal CC, Drissi H, Choudhury GG, et al. Integration of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt kinase, and Smad signaling pathway in BMP-2-induced osterix expression. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(6):533-40.
 - [32] Celil AB, Campbell PG. BMP-2 and insulin-like growth factor-I mediate Osterix (Osx) expression in human mesenchymal stem cells via the MAPK and protein kinase D signaling pathways. *J*

Biol Chem, 2005, 280(36):31353-9.

[33] Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet, 2010, 87(1):110-4.

[34] Timpson NJ, Tobias JH, Richards JB, et al. Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood. Hum Mol Genet, 2009, 18(8):1510-7.

[35] Zhao J, Bradfield JP, Li M, et al. BMD-associated variation at the Osterix locus is correlated with childhood obesity in females. Obesity (Silver Spring), 2011, 19(6):1311-4.

[36] Chen S, Gluhak-Heinrich J, Wang YH, et al. Runx2, osx, and

dspp in tooth development. J Dent Res, 2009, 88(10):904-9.

[37] Cao Z, Zhang H, Zhou X, et al. Genetic evidence for the vital function of Osterix in cementogenesis. J Bone Miner Res, 2012, 27(5):1080-92.

[38] Tu Q, Valverde P, Li S, et al. Osterix overexpression in mesenchymal stem cells stimulates healing of critical-sized defects in murine calvarial bone. Tissue Eng, 2007, 13(10):2431-40.

[39] Wang B, Huang S, Pan L, et al. Enhancement of bone formation by genetically engineered human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells expressing osterix. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012, 19, doi: 10.1016/j.oooo.2011.12.024.

(收稿日期: 2013-10-04)

(上接第 556 页)

[51] Silv rio KG, Davidson KC, James RG, et al. Wnt/ β -catenin pathway regulates bone morphogenetic protein (BMP2)-mediated differentiation of dental follicle cells. J Periodontal Res, 2012, 47(3):309-319.

[52] Fuentealba LC, Eivers E, Ikeda A, et al. Integrating patterning signals; Wnt/GSK3 regulates the duration of the BMP/Smad1 signal. Cell, 2007, 131(5):980-993

[53] Shen R, Chen M, Wang YJ, et al. 2006. Smad6 interacts with Runx2 and mediates Smad ubiquitin regulatory factor 1-induced Runx2 degradation. J Biol Chem, 2006, 281(6):3569-3576.

[54] Charbonney E, Speight P, Masszi A, et al. Beta-catenin and Smad3 regulate the activity and stability of myocardin-related transcription factor during epithelial-myofibroblast transition. Mol

Biol Cell, 2011, 22(23):4472-4485.

[55] Trompouki E, Bowman TV, Lawton LN, et al. Lineage regulators direct BMP and Wnt pathways to cell-specific programs during differentiation and regeneration. Cell, 2011, 147(3):577-589.

[56] Sapkota G, Alarcon C, Spagnoli FM, et al. Balancing BMP signaling through integrated inputs into the Smad1linker. Mol Cell, 2007, 25(3):441-454.

[57] Sun X, Su J, Bao J, et al. Cytokine combination therapy prediction for bone remodeling in tissue engineering based on the intracellular signaling pathway. Biomaterials, 2012, 33(33):8265-8276.

(收稿日期:2013-10-15)

成骨细胞特异性转录因子 Osterix 对骨形成作用的研究进展



作者: [吴添龙](#), [程细高\(审校\)](#), [WU Tianlong](#), [CHENG Xigao](#)
作者单位: [南昌大学第二附属医院骨科, 南昌, 330006](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201405022.aspx