

综述

间充质干细胞成骨分化中多种调控因子的交互作用及其机制

陈晓婷，高艳虹

上海交通大学医学院附属新华医院老年医学科，上海 200092

[摘要] 间充质干细胞（MSCs）分化为成骨细胞是骨代谢和骨修复的重要环节，其机制复杂。目前研究发现骨形态发生蛋白（BMP）、成纤维细胞生长因子（FGF）、Wnt、Hedgehog、NELL1、胰岛素样生长因子（IGF）和Notch等多种信号分子参与调控MSCs的成骨分化过程。这些信号分子自身都被证明具有较强的促进MSCs成骨分化的能力。它们能通过特异性配体激活相应受体，从而开启胞内特异的信号转导通路，促进成骨相关基因的转录、翻译过程。同时，各个信号通路之间又形成复杂的调控网络，彼此影响，共同调控MSCs的成骨分化过程。对这些信号通路相互作用机制的深入研究对于推动骨组织工程发展及治疗骨代谢疾病有重要意义。

[关键词] 信号通路；间充质干细胞；成骨分化

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.05.025 **[中图分类号]** R329.2 **[文献标志码]** A

Interaction and mechanism of various regulatory factors in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells

CHEN Xiao-ting, GAO Yan-hong

Department of Geriatrics, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) is an important link of bone metabolism and bone repair, the mechanism of which is usually complicated. Recent studies have found that BMP, FGF, Wnt, Hedgehog, NELL1, IGF, Notch and other signaling molecules are involved in the regulation of osteogenic differentiation of MSCs. These signaling molecules themselves have been shown to have a strong ability to promote osteogenic differentiation. They can activate the corresponding receptors by specific ligands, thus initiating the specific signal transduction pathways in the cell, and finally promote the transcription and translation of the genes related to bone formation. Furthermore, all the signaling pathways form a complex network which regulates and influences the osteogenic differentiation of MSCs. Further researches on the mechanism of the interaction of these signaling pathways is of great significance in promoting the development of bone tissue engineering and the treatment of bone metabolic diseases.

[Key words] signaling pathway; mesenchymal stem cells; osteogenic differentiation

间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）是来源于骨髓的一种多能干细胞，能分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌细胞等。MSCs成骨分化过程包括细胞分化、成熟、细胞外基质的合成及矿化，受到多种信号通路的调控。骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）、Wnt、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）、Hedgehog、Notch等信号通路不仅能独立影响MSCs成骨分化的过程，且能够彼此协调，共同促进骨形成^[1-3]。其中，BMP和Wnt信号通路在许多体内外实验中都被证明能够增加成骨分化标志物如碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、骨钙蛋白（osteocalcin,

OCN）、骨桥蛋白（osteopontin, OPN）等表达，促进骨形成和矿化；BMP2或BMP4基因敲除小鼠呈现肢体骨骼发育不全的表型^[4-5]。除此以外，众多研究表明BMP和Wnt不仅自身具有较强的促进成骨分化作用，而且在多个作用环节都存在交互作用，协同促进成骨分化。

FGF、Hedgehog、Notch等信号在胚胎发育及多种细胞、组织的生物学活动中扮演重要的角色，而FGF、Hedgehog等在MSCs的增殖、分化过程中也起着重要的调控作用。同时，研究^[6]发现，BMP和Wnt也参与了FGF、Hedgehog、Notch、IGF等其他信号分子介导的成骨分化过程，从而形成一个可能以BMP、Wnt通路为核

[基金项目] 国家自然科学基金（81101360）；上海市科委自然科学基金（16ZR1422000）；教育部归国留学人员启动基金（20134701）（National Natural Science Foundation of China, 81101360; Natural Science Foundation of Science and Technology Committee of Shanghai Municipality, 16ZR1422000; Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, 20134701）。

[作者简介] 陈晓婷（1992—），女，硕士生；电子信箱：lemon-tree@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 高艳虹，电子信箱：yhgao2010@yahoo.com。



心的调控网络。因此, FGF、Hedgehog、Notch、IGF 等信号通路对 MSCs 的成骨分化的调控机制及其与 BMP、Wnt 信号通路之间复杂的相互调控作用逐渐成为新的研究热点。本文就参与调控成骨分化的主要信号通路及其交互作用进行综述。

1 BMP 和 Wnt 通路之间的交互作用

BMP 是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族的一员, 其结构高度保守。目前发现的 20 多种 BMP 中, BMP2、BMP4、BMP7、BMP9 都对成骨细胞分化和骨形成过程起重要促进作用。BMP 与膜受体结合后引起 Smad1/5/8 磷酸化, 随后与其他分子形成复合物后转位进入细胞核, 启动靶基因的转录。Wnt 通路主要分为经典 Wnt 通路、非经典 Wnt/Ca²⁺ 通路和 Wnt/ 平面细胞极性通路, 其中经典 Wnt 通路即 Wnt/ β -catenin 信号通路, 在促进成骨细胞分化和成熟过程中起主要作用。Wnt 与 Frizzled 受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein receptor related-protein 5/6, LRP5/6) 结合, 经一系列信号转导后抑制由轴蛋白 (Axin)、糖原合成酶激酶 (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、大肠腺瘤样蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 形成的降解复合物, 从而抑制对 β -catenin 的降解。 β -catenin 在胞内积聚并转移至核内, 与转录因子 T 细胞因子 / 淋巴增强子结合因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合从而调控下游靶基因的表达。

研究^[7]发现, BMP 和 Wnt 能够相互促进, 协同促进 MSCs 成骨分化过程。其主要表现为成骨分化标志物如 ALP、OCN、OPN 和 I 型胶原等的含量比单独激活 BMP 或 Wnt 通路明显增加。然而, 抑制 Wnt 信号通路后 BMP2 介导的成骨分化作用减弱^[8]。近年来, Wnt5A 介导的非经典 Wnt 通路与 BMP 通路之间也存在交互作用。Nemoto 等^[9]研究发现, 使用 BMP2 刺激小鼠成骨细胞后 Wnt5A 的分泌显著增加, 而抑制胞内 Wnt5A 表达后 BMP2 通路介导的成骨分化作用则明显减弱。

BMP 和 Wnt 信号通路之间的相互作用十分复杂, 主要表现在以下几个方面: ①直接调控相应的配体或受体表达, 如前述的 BMP2 与 Wnt5A 之间的作用。②影响胞内转录因子, 如 Runt 相关转录因子 2 (runt related transcription factor 2, RUNX2)、 β -catenin 和 Smad 等关键信号分子的含量和分布。③影响信号通路的调节因子, 如骨硬化蛋白 (sclerostin)、分泌型卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related protein, sFRP) 等的表达, 随后再通过该

因子的作用调控信号转导过程。

BMP2 不仅能以剂量依赖方式促进细胞内 Wnt7A、Wnt10B、Wnt11、Wnt13 的转录和翻译, 还可以促进 Wnt 通路中 Frizzled1、Frizzled3、Frizzled10、LRP6 等受体的表达。同样, Wnt 蛋白也可以促进 BMP2、BMP4、BMP7 等 BMP 家族分子的表达。另外 Wnt 信号通路中的 β -catenin/TCF 复合体还可直接与 BMP2 的启动子结合促进下游基因的转录^[10-11]。

不仅如此, Wnt 和 BMP 还可以通过影响信号通路中的关键信号分子协同促进入骨分化。有研究^[12]表明, 使用 siRNA 抑制小鼠前成骨细胞中 APC 的表达后, 不仅 Wnt 信号的作用增强, BMP7 的表达也显著提高。由于 APC 能自由进出细胞核, 提示该分子可能是介导 BMP 和 Wnt 信号通路之间相互作用的桥梁之一。RUNX2 是调节成骨分化的重要转录因子, BMP 和 Wnt 通路最终均可通过 RUNX2 发挥作用。Wnt3A 可使相关成骨标志物如 ALP、RUNX2、OCN、OPN 等含量增加, 由此推测 Wnt3A 可能通过 RUNX2 影响 BMP 对 MSCs 的成骨诱导作用^[2, 13]。此外, 通过对远中缺失同源盒基因 5 (distal-less homeobox, DLX5)、RUNX2、肌节同源盒基因 2 (muscle segment homeobox, MSX2) 等成骨相关因子的基因结构分析发现, 这些基因的启动子区域中均存在 TCF4/ β -catenin 和 Smad 的结合域, 它们通过与这些基因结合调控转录。另外, TCF4 和 Smads 还能结合到 β -catenin 的不同区域, 形成复合物并招募共激活因子 p300, 从而增强上述转录因子的表达, 表明 BMP 和 Wnt 通路存在协同作用^[14]。

信号通路的一些调节因子 (激活或拮抗分子) 的表达也至关重要。Wnt 通路的拮抗分子 sclerostin 和 dickkopf-1 (DKK1) 的表达受 BMP 信号的调控, BMP2 可通过激活 BMP I 型受体上调 sclerostin 和 DKK1 的含量^[3, 14-15]。而尚未发现 Wnt 与 BMP 通路中相关拮抗分子的关系的研究。

上述研究都表明 BMP 和 Wnt 信号通路在多个作用环节都存在交互作用, 能相互促进, 协同调控 MSCs 向成骨细胞分化。BMP 和 Wnt 信号通路是已知促成骨分化信号通路中的作用较强者, 并参与 FGF、Hedgehog、Notch、IGF 等其他信号分子介导的成骨分化过程, 从而形成一个可能以 BMP、Wnt 通路为核心的调控网络。

2 FGF 和 BMP、Wnt 通路之间的交互作用

FGF 参与血管生成、胚胎形成、伤口愈合等多种生理



过程, 近年来研究认为 FGF 在出生前后骨骼系统的生长发育和骨折愈合过程中也具有作用。目前在哺乳动物中已发现至少 23 种基因, 分别命名为 *FGF2*、*FGF8*、*FGF18*、*FGF21* 等。*FGF* 与细胞表面受体 *FGFR* 结合, 诱导受体二聚化和磷酸化, 从而激活 *ERK1/2*、*JNK*、*p38* 等信号通路并最终调控靶基因转录, 促进成骨分化。研究表明, 在诱导成骨分化方面, *FGF* 信号通路与 *BMP* 和 *Wnt* 通路之间存在交互作用。

FGF2 和 *FGF18* 能促进 *BMP* 信号通路的转导。Nagayama 等^[16] 通过体内外实验发现, *FGF18* 作用于小鼠胚胎颅骨的 MSCs 后显著促进 *RUNX2*、*OCN*、*BMP2* 和骨涎蛋白 (bone sialoprotein, *BSP*) 的表达, 促进小鼠颅骨融合, 提示 *FGF* 的成骨效应及其与 *BMP* 信号通路之间的协同作用, 但是 *FGF18* 促进 *BMP2*、*BSP* 等表达的机制尚不明确。*FGF2* 能促进 *RUNX2* 和 *Smad1/5/8* 的核转位, 间接增强 *BMP2* 的成骨作用。Agas 等^[17] 和 Qian 等^[18] 对小鼠 MSCs 内 *FGF2* 基因敲除后发现, *ALP*、*OPN*、*OCN* 等 MSCs 成骨分化标志物的表达量减少, *RUNX2* 和 *Smad* 的核转位也减弱, 表明 *FGF*、*BMP* 通路之间存在交互作用。另外, 也有研究发现 *FGF* 和 *BMP* 信号通路之间存在抑制作用。Song 等^[19] 认为 *FGF2* 能通过抑制 MSCs 的 *BMP9/Smad* 信号从而抑制成骨分化。*FGF2* 还能降低 *BMP2*、*BMP4* 和部分骨形态发生蛋白受体 (bone morphogenetic protein receptor, *BMPR*) 的表达量^[20]。目前 *FGF* 和 *BMP* 之间的抑制作用研究较少, 机制也尚未明确。不同种类的 *FGF* 作用于不同的细胞产生的作用也不尽相同。其他信号通路, 如 *ERK*、*JNK* 等也会影响 *FGF* 与 *BMP* 之间的交互作用^[21]。

FGF 和 *Wnt* 通路之间的交互作用研究较少。以往认为, *FGF* 信号能抑制 *Wnt* 通路的成骨诱导作用, 如 *FGF1* 和 *FGF8* 能分别抑制 *Frizzled*、*LRP5/6* 受体和 *Wnt5A* 表达而下调 *Wnt* 通路的成骨诱导作用^[21-22]。最近, 又有体内外研究^[23-24] 显示, *FGF2* 能通过促进 *β-catenin* 的表达和核累积而促进成骨分化, 提示了不同的 *FGF* 对 *Wnt* 信号通路的不同作用。

3 Hedgehog 和 BMP、Wnt 通路之间的交互作用

Hedgehog 信号通路高度保守, 脊椎动物体内存在 3 种 *Hedgehog* 蛋白, 即 *Sonic hedgehog* (*SHH*)、*Indian hedgehog* (*IHH*) 和 *Desert hedgehog* (*DHH*)。三者以相同的方式激活 *Hedgehog* 信号通路。其中 *SHH* 和 *IHH* 与

成骨分化有关。*Hedgehog* 蛋白与细胞膜上 *Patched* 受体结合后解除其对 *Smoothed* 受体的抑制作用, 进一步激活 *Gli* 蛋白。随后, *Gli* 蛋白作为转录因子调控 *RUNX2* 等靶基因的转录^[25]。以往认为 *Hedgehog* 通路位于 *BMP* 或 *Wnt* 通路的上游^[25-26], 近年研究^[27-29] 则发现, *BMP* 或 *Wnt* 信号通路在 *Hedgehog* 信号通路诱导成骨分化或者软骨内骨化过程中也起到一定的调控作用。

Hedgehog 能与 *BMP2* 协同促进成骨分化。*Hedgehog* 信号通路能通过转录因子 *Gli2* 增强 *BMP* 的启动子活性, 促进 *BMP2*、*BMP4* 表达从而部分调控 *BMP* 诱导成骨分化的过程^[26, 30-32]。与 *BMP2*、*BMP4* 不同, *BMP9* 和 *Hedgehog* 信号通路之间的交互作用存在双向性, 即 *BMP9* 能促进 *Hedgehog* 信号通路中 *Smoothed* 受体、*Gli1* 和 *Gli2* 的表达, 从而促进 *Hedgehog* 信号通路的成骨分化作用。同时 *Hedgehog* 通路既能增强 *Smad1/5/8* 转录活性, 也能促进 *BMP9* 诱导 *RUNX2* 和 *DLX5* 等基因表达的作用, 从而促进 *BMP9* 的早期和晚期成骨分化诱导作用^[27]。但是, 在大鼠 MSCs 成骨分化过程中, *Hedgehog* 信号通路与 *BMP* 信号通路却不存在协同作用, 高剂量 *BMP4* 作用后甚至能抑制 *SHH* 的成骨诱导作用, 提示 *Hedgehog* 和 *BMP* 信号通路之间的交互作用可能存在物种差异^[28]。

Hedgehog 和 *Wnt* 通路之间的交互作用更复杂, 研究也更少。仅有的一些早期的研究表明两者在软骨内成骨过程中存在交互作用, 能协同促进软骨内骨化。与野生型小鼠相比, *IHH*^{-/-} 小鼠软骨膜细胞中 *β-catenin* 核聚积、*TCF* 和 *Wnt7B* 表达量显著减少, 软骨内成骨作用明显减弱^[25, 29]。

上述研究表明 *Hedgehog*、*BMP* 和 *Wnt* 信号通路之间并非简单的上下游关系, *Hedgehog* 信号通路能调控某些 *BMP* 和 *Wnt* 表达, 而 *BMP* 或 *Wnt* 信号通路在 *Hedgehog* 信号通路的成骨诱导过程中也起到了一定的促进作用。

4 Notch、NELL1、IGF 等其他因子与 BMP、Wnt 通路之间的交互作用

Notch 信号通路是调控膜内成骨的一条信号通路, 在颅颌面骨的发育过程中有重要调控意义。*Notch* 受体与相邻细胞膜表面的配体 *Delta*、*Jagged* 等结合后, *Notch* 受体胞内区域 (*Notch intracellular domain*, *NICD*) 被 γ 分泌酶水解, 随后与细胞膜分离。*NICD* 转移至核内, 激活转录因子, 并招募共激活因子, 启动靶基因的转录。*NELL1* (*neural EGFL like 1*) 是一种分泌型成骨诱导蛋白, 与



受体结合后可以增强多种胞内信号通路, 如 MAPK、Hedgehog、Wnt/β-catenin 信号通路, 从而促进 RUNX2 磷酸化和核转移, 调控成骨分化过程。IGF (insulin like growth factor) 又称生长调节素, 是骨细胞中含量最为丰富的生长因子, 主要分为 IGF1 和 IGF2。IGF 被认为是骨形成、修复过程中关键的调节因子。

目前, Notch、NELL1、IGF 等调控成骨分化的能力在许多体内外实验中得到确认, 它们同样也与 BMP、Wnt 通路之间存在交互作用^[33-35]。NELL1、IGF 都能协同 BMP 通路促进成骨分化, NELL1 作为一个新的成骨分化调控因子可促进 Wnt 通路, 进而间接增强 BMP2 的成骨作用^[36-37]; IGF1 联合 BMP2、BMP9 均能协同促进成骨分化, IGF 能够通过促进 Smad 分子核定位, 增强 BMP 介导的 MSCs 的成骨分化作用^[38-39]。与 NELL1 和 IGF 不同, Notch 信号通路呈现正调控 Wnt 通路和负调控 BMP 通路的作用。Notch 通路能下调 sclerostin、DKK1 等 Wnt 信号通路拮抗蛋白的表达、并促进护骨因子 (osteoprotegerin, OPG) 的表达^[40-41]。显然, Notch、NELL1、IGF 信号通路都具有促进成骨分化的作用, 但是其机制各不相同, 对 BMP、Wnt 信号通路的影响也不同, 其中的机制有待于进一步探索。

5 总结

成骨分化过程受多种因素影响, BMP、Wnt、FGF、Hedgehog、Notch、IGF、NELL1 等信号通路均在此过程中发挥了调控作用。其中, BMP 和 Wnt 通路促进成骨分化的作用较为重要。BMP2 和 BMP7 已分别于 2004 年和 2007 年经 FDA 批准用于辅助治疗长骨骨折不愈合、退行性腰椎间盘突出; Remosozumab、Blosozumab 等针对 Wnt 通路中硬化蛋白的单克隆抗体也在进行临床试验^[1-2]。此外, 近年来, 因其广阔的临床以及科研前景, 成骨分化中的多种调控因子及其机制也得到了广泛而深入的研究。BMP 和 Wnt 信号通路能够在 RUNX2、β-catenin、sclerostin 等多个环节相互促进, 协同促进成骨分化过程。不仅如此, FGF、Hedgehog、NELL1、Notch、IGF 等信号通路与 BMP、Wnt 信号通路之间复杂的交互作用也正在被逐步揭示。FGF、Hedgehog、Notch 等信号通路不仅能独立影响成骨分化的过程, 还能促进或者抑制 BMP、Wnt 信号通路调控成骨分化的作用。总之, 这些信号通路在 MSCs 成骨分化过程中的交互作用复杂, 阐明它们的交互作用机制对于推动 MSCs 在骨组织工程领域的应用, 指导骨质疏松等骨代谢疾病相关治疗药物的研发有重要意义。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Rodriguez-Carballo E, Ulsamer A, Susperregui AR, et al. Conserved regulatory motifs in osteogenic gene promoters integrate cooperative effects of canonical Wnt and BMP pathways[J]. *J Bone Miner Res.*, 2011, 26(4): 718-729.
- [2] Zhang H, Wang J, Deng F, et al. Canonical Wnt signaling acts synergistically on BMP9-induced osteo/odontoblastic differentiation of stem cells of dental apical papilla (SCAPs)[J]. *Biomaterials*, 2015, 39: 145-154.
- [3] Delgado-Calle J, Arozamena J, Perez-Lopez J, et al. Role of BMPs in the regulation of sclerostin as revealed by an epigenetic modifier of human bone cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 369(1-2): 27-34.
- [4] Shu B, Zhang M, Xie R, et al. BMP2, but not BMP4, is crucial for chondrocyte proliferation and maturation during endochondral bone development[J]. *J Cell Sci.*, 2011, 124(Pt 20): 3428-3440.
- [5] Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development[J]. *Cell*, 2001, 107(4): 513-523.
- [6] Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12): 3491-3501.
- [7] Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, et al. Canonical Wnts and BMPs cooperatively induce osteoblastic differentiation through a GSK3β-dependent and β-catenin-independent mechanism[J]. *Differentiation*, 2010, 80(1): 46-52.
- [8] Cho SW, Yang JY, Sun HJ, et al. Wnt inhibitory factor (WIF)-1 inhibits osteoblastic differentiation in mouse embryonic mesenchymal cells[J]. *Bone*, 2009, 44(6): 1069-1077.
- [9] Nemoto E, Ebe Y, Kanaya S, et al. Wnt5a signaling is a substantial constituent in bone morphogenetic protein-2-mediated osteoblastogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(4): 627-632.
- [10] Zhang RR, Oyajobi BO, Harris SE, et al. Wnt/β-catenin signaling activates bone morphogenetic protein 2 expression in osteoblasts[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 145-156.
- [11] Chen Y, Whetstone HC, Youn A, et al. β-catenin signaling pathway is crucial for bone morphogenetic protein 2 to induce new bone formation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(1): 526-533.
- [12] Miclea RL, van der Horst G, Robanus-Maandag EC, et al. Apc bridges Wnt/β-catenin and BMP signaling during osteoblast differentiation of KS483 cells[J]. *Exp Cell Res.*, 2011, 317(10): 1411-1421.
- [13] Zhang X, Lin LB, Xu DJ, et al. Wnt3a enhances bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of C3H10T1/2 cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(24): 4758-4763.
- [14] Schoeman MA, Moester MJ, Oostlander AE, et al. Inhibition of GSK3β stimulates BMP signaling and decreases SOST expression which results in enhanced osteoblast differentiation[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(12): 2938-2946.
- [15] Kamiya N, Kobayashi T, Mochida Y, et al. Wnt inhibitors Dkk1 and Sost are downstream targets of BMP signaling through the type IA receptor (BMPRIA) in osteoblasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2): 200-210.
- [16] Nagayama T, Okuhara S, Ota MS, et al. FGF18 accelerates osteoblast differentiation by upregulating Bmp2 expression[J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2013, 53(2): 83-88.
- [17] Agas D, Sabbietti MG, Marchetti L, et al. FGF-2 enhances Runx-2/Smads nuclear localization in BMP-2 canonical signaling in osteoblasts[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(11): 2149-2158.
- [18] Qian X, Zhang C, Chen G, et al. Effects of BMP-2 and FGF2 on the osteogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hindlimb-unloaded rats[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1127-1136.
- [19] Song T, Wang W, Xu J, et al. Fibroblast growth factor 2 inhibits bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by repressing Smads signaling and subsequently reducing Smads dependent up-regulation of ALK1 and ALK2[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(8): 1639-1646.
- [20] Biver E, Soubrier AS, Thouverey C, et al. Fibroblast growth factor 2 inhibits up-regulation of bone morphogenetic proteins and their receptors during osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(4): 737-742.
- [21] Katsuyama T, Otsuka F, Terasaka T, et al. Regulatory effects of fibroblast



- growth factor-8 and tumor necrosis factor- α on osteoblast marker expression induced by bone morphogenetic protein-2[J]. Peptides, 2015, 73: 88-94.
- [22] Ambrosetti D, Holmes G, Mansukhani A, et al. Fibroblast growth factor signaling uses multiple mechanisms to inhibit Wnt-induced transcription in osteoblasts[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(15): 4759-4771.
- [23] Hurley MM, Gronowicz G, Zhu L, et al. Age-related changes in FGF-2, fibroblast growth factor receptors and β -catenin expression in human mesenchyme-derived progenitor cells[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(3): 721-729.
- [24] Fei Y, Xiao L, Doetschman T, et al. Fibroblast growth factor 2 stimulation of osteoblast differentiation and bone formation is mediated by modulation of the Wnt signaling pathway[J]. J Biol Chem, 2011, 286(47): 40575-40583.
- [25] Hu H, Hilton MJ, Tu X, et al. Sequential roles of Hedgehog and Wnt signaling in osteoblast development[J]. Development, 2005, 132(1): 49-60.
- [26] Zhao M, Ko SY, Liu JH, et al. Inhibition of microtubule assembly in osteoblasts stimulates bone morphogenetic protein 2 expression and bone formation through transcription factor Gli2[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(5): 1291-1305.
- [27] Li L, Dong Q, Wang Y, et al. Hedgehog signaling is involved in the BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(6): 1641-1650.
- [28] Krishnan V, Ma Y, Moseley J, et al. Bone anabolic effects of sonic/indian hedgehog are mediated by bmp-2/4-dependent pathways in the neonatal rat metatarsal model[J]. Endocrinology, 2001, 142(2): 940-947.
- [29] Mak KK, Chen MH, Day TF, et al. Wnt/ β -catenin signaling interacts differentially with Ihh signaling in controlling endochondral bone and synovial joint formation[J]. Development, 2006, 133(18): 3695-3707.
- [30] Hojo H, Ohba S, Taniguchi K, et al. Hedgehog-Gli activators direct osteochondrogenic function of bone morphogenetic protein toward osteogenesis in the perichondrium[J]. J Biol Chem, 2013, 288(14): 9924-9932.
- [31] Lenton K, James AW, Manu A, et al. Indian hedgehog positively regulates calvarial ossification and modulates bone morphogenetic protein signaling[J]. Genesis, 2011, 49(10): 784-796.
- [32] Reichert JC, Schmalzl J, Prager P, et al. Synergistic effect of Indian hedgehog and bone morphogenetic protein-2 gene transfer to increase the osteogenic potential of human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(5): 105.
- [33] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Wang L, et al. Endothelial Notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone[J]. Nature, 2014, 507(7492): 376-380.
- [34] Zhang X, Zara J, Siu RK, et al. The role of NELL-1, a growth factor associated with craniosynostosis, in promoting bone regeneration[J]. J Dent Res, 2010, 89(9): 865-878.
- [35] Xian L, Wu X, Pang L, et al. Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells[J]. Nat Med, 2012, 18(7): 1095-1101.
- [36] James AW, Shen J, Zhang X, et al. NELL-1 in the treatment of osteoporotic bone loss[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7362.
- [37] Shen J, James AW, Zhang X, et al. Novel Wnt regulator NEL-like molecule-1 antagonizes adipogenesis and augments osteogenesis induced by bone morphogenetic protein 2[J]. Am J Pathol, 2016, 186(2): 419-434.
- [38] Chen L, Zou X, Zhang RX, et al. IGF1 potentiates BMP9-induced osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells through the enhancement of BMP/Smad signaling[J]. BMB Rep, 2016, 49(2): 122-127.
- [39] Kim S, Kang Y, Krueger CA, et al. Sequential delivery of BMP-2 and IGF-1 using a chitosan gel with gelatin microspheres enhances early osteoblastic differentiation[J]. Acta Biomater, 2012, 8(5): 1768-1777.
- [40] Shang X, Luo Z, Wang X, et al. Deletion of RBPJK in mesenchymal stem cells enhances osteogenic activity by up-regulation of BMP signaling[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135971.
- [41] Canalis E, Bridgewater D, Schilling L, et al. Canonical Notch activation in osteocytes causes osteopetrosis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(2): E171-E182.

[收稿日期] 2016-09-05

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科引进双荧光显微镜辅助神经肿瘤手术

上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科包映晖主任团队，运用新引进世界最先进的 pentero900 双荧光显微镜，开展了医院首例该显微镜下荧光素钠引导辅助行全切脑胶质瘤切除术。在显微镜下可清晰显示出荧光染色的肿瘤与正常的脑组织边界，沿肿瘤边界、历经 3 h 成功全部切除肿瘤。术后经过积极对症处理，患者恢复良好，肢体可自主活动，生活基本自理，言语表达清晰。该显微镜自今年 3 月正式引进，至今已完成显微镜下神经肿瘤手术近百例。

据专家介绍，胶质瘤具有侵袭性生长的生物学特性，其边界与正常脑组织不清，给手术带来很大难度。胶质瘤全切除率与手术复发时间、生存期密切相关。完整的切除肿瘤，将有助于延长患者的生存期。而如何确认切除范围，则需要寻找一种实时显像肿瘤的方法。

附属仁济医院新引进的 pentero900 双荧光显微镜可同时进行血管内荧光手术（用于脑血管病手术）和肿瘤荧光手术（如脑胶质瘤手术）。其中，荧光素钠引导技术可更加直观地显示肿瘤的边界，无须冷藏，操作简便、安全且稳定，不增加手术时间及手术风险。

仁济医院神经外科通过荧光素钠引导显微镜进行颅内胶质瘤全部切除，在术中实时、直观显示肿瘤的边界，有助于缩短手术时间、提高肿瘤的全切率，为后期综合治疗提供基础，为改善患者预后、延长生存时间提供保障。

