

骨形态发生蛋白与骨质疏松症

黄宏兴, 王广伟

Bone morphogenetic proteins and osteoporosis

Huang Hong-xing, Wang Guang-wei

Abstract

BACKGROUND: Bone morphogenetic proteins (BMPs) can induce bone marrow stromal cells differentiate into osteoblasts or chondrocytes, and inhibit osteoclast activity, which opens up a new way for the treatment of osteoporosis.

OBJECTIVE: To explore an effective means of controlling osteoporosis and make guidance for clinical drug administration and new medicine development by summarizing research progress of BMPs and osteoporosis.

METHODS: Articles published in CNKI and Pubmed databases were searched by computer with key words of "bone morphogenetic protein, cytokines, bone, osteoporosis" in both Chinese and English from January 1995 and June 2010. Articles in the same circle published in the authoritative journals or recently published were included. Repetitive study or Meta analysis was excluded.

RESULTS AND CONCLUSION: Among 287 articles, 30 were included in the final analysis. BMPs promote bone marrow stromal cells differentiate into osteoblasts, this finding is benefit for reasonable choice for clinical medicine, and effectively prevent osteoporosis. BMPs can obviously promote bone activity, but its mechanism is not entirely clear, there may be more common factors of synergy. The study of mechanism and development provides guidelines for clinical drug application and new medicine development.

Huang HX, Wang GW. Bone morphogenetic proteins and osteoporosis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu* 2010;14(50):9409-9412. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 骨形态发生蛋白能够诱导骨髓间质充质细胞分化为成骨细胞或成软骨细胞, 并能够抑制破骨细胞活性, 为治疗骨质疏松症开辟了一条新的途径。

目的: 综述骨形态发生蛋白与骨质疏松症的研究进展, 以便寻求有效控制手段, 指导临床合理用药和新药开发。

方法: 应用计算机检索 CNKI 和 PubMed 数据库中 1995-01/2010-06 关于骨形态发生蛋白及骨质疏松症的相关文章, 检索词分别为“骨形态发生蛋白; 细胞因子; 骨; 骨质疏松症”和“bone morphogenetic protein; cytokines bone; osteoporosis”, 语言分别设定为中文和英文。选择内容与骨形态发生蛋白和骨质疏松症相关的文章, 同一领域文献则选择近期发表或发表在权威杂志文章, 排除重复研究或 Meta 分析类文章。

结果与结论: 收集到 287 篇相关文献, 排除不符合标准的文献, 共纳入 30 篇符合标准的文献。经分析得出以下结论: 骨形态发生蛋白促进骨髓间质细胞向成骨细胞方向转化, 有利于更合理选择临床用药, 有效地预防骨质疏松的进展。骨形态发生蛋白能够明显促进成骨活性, 但其作用机制尚未完全清楚, 有可能是多因素共同的协同作用, 通过该方面的机制研究可指导临床用药和新药开发。

关键词: 骨形态发生蛋白; 细胞因子; 骨; 骨质疏松症; 文献综述

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.50.025

黄宏兴, 王广伟. 骨形态发生蛋白与骨质疏松症[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50):9409-9412. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Orthopaedics, Affiliated Orthopaedics and Traumatology Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, Guangdong Province, China

Huang Hong-xing, Professor, Department of Orthopaedics, Affiliated Orthopaedics and Traumatology Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, Guangdong Province, China
gzhhx@126.com

Correspondence to: Wang Guang-wei, Studying for master's degree, Department of Orthopaedics, Affiliated Orthopaedics and Traumatology Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, Guangdong Province, China
wgw619.2004@163.com

Received: 2010-07-01
Accepted: 2010-08-20

0 引言

骨质疏松症是以骨强度受损导致骨折危险性升高为特征的骨骼疾病, 骨强度主要反映了骨密度和骨质量两个方面的综合特征^[1]。骨质疏松症所带来的危害已引起全世界的广泛关注, 对骨质疏松症的基础及临床方面的研究也成为医学科研人员研究的重点。

骨质疏松症的发病机制较为复杂, 涉及到激素、细胞因子、机械应力等多方面因素, 目前尚未完全阐明。随着分子生物学技术的发展, 对骨质疏松作用机制的研究得以进一步深入,

发现许多细胞因子与骨质疏松有关^[2]。研究表明, 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 在成骨细胞分化过程中起着非常关键的作用, 有可能成为防治骨质疏松症药物的重要作用靶点^[3]。现就 BMPs 与骨质疏松的关系作一综述, 为进一步探讨骨质疏松症的机理及治疗研究提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一、二作者应用计算机检索 CNKI 和 PubMed 数据库中 1995-01/2010-06 关于 BMPs 及骨质疏松症的相关文章, 检索词

广州中医药大学
附属骨伤科医院
骨科, 广东省广州
市 510240

黄宏兴, 男, 1962
年生, 广东省广州
市人, 汉族, 广州
中医药大学毕业,
教授, 主要从事骨
质疏松症方面研
究。
gzhhx@126.com

通讯作者: 王广
伟, 广州中医药大学
在读硕士, 广州
中医药大学附属
骨伤科医院, 广东
省广州市
510240
wgw619.2004@
163.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225
(2010)50-09409-04

收稿日期: 2010-07-01
修回日期: 2010-08-20
(20100605006/ZW·Z)

分别为“骨形态发生蛋白; 细胞因子; 骨; 骨质疏松症”和“bone morphogenetic protein; cytokines; bone; osteoporosis”, 语言分别设定为中文和英文。

1.2 入选标准 对资料进行初审, 并查看每篇文献后的引文。纳入标准: 选择文章内容与 BMPs 和骨质疏松症相关, 同一领域文献选择近期发表或者发表在权威杂志上的文章。排除标准: 较陈旧且重复性的研究, Meta 分析及与 BMPs 和骨质疏松症相关性低的文献。

1.3 文献质量评估 共检索到 287 篇文献, 其中中文文献 121 篇, 英文文献 165 篇, 按入选标准筛选后, 共 30 篇文献符合纳入标准。纳入的文献中分别涉及骨质疏松的研究状况, 细胞因子与骨质疏松的相关研究, BMPs 的临床和实验研究及 BMPs 与骨质疏松的相关研究。

1.4 数据的提取 与 BMPs 和骨质疏松症相关的数据由第一、二作者共同提取并排除与本文无关的文献。如有分歧时, 侧重提取骨质疏松症机制相关的数据。

2 文献证据综合提炼

2.1 纳入资料基本概况 纳入的文献包括, BMPs 一般特性的临床和实验研究 10 篇^[4-13], BMPs 与骨质疏松的相关研究 13 篇^[1, 3, 14-24], 细胞因子与骨质疏松的相关研究 7 篇^[2, 25-30]。

2.2 纳入资料的研究结果特征

2.2.1 BMPs 的一般特性

BMPs 的结构特点: BMPs 由骨母细胞产生, 是转化生长因子 β 超家族中的一组多功能细胞因子。目前研究表明, BMPs 是唯一能够在异位诱导骨形成的信号分子^[4]。目前为止, 已有 20 余种 BMPs 被成功分离和克隆, 除 BMP-1(一种前胶原 C 蛋白酶, 基因定位于 8p22cen)外, 其他 BMPs 均属于转化生长因子 β 超家族成员。BMPs 为酸性蛋白质, 相对分子质量 30 000 左右。与转化生长因子 β 相比较, BMPs 肽链中含 2 个额外的保守半胱氨酸序列, 其活性蛋白分子为二聚体^[5]。

BMPs 家族成员在染色体定位、氨基酸数目、诱导成骨活性以及缺失后表现等方面各不相同。目前研究较多的是 BMP-2、4、7。BMP-2 有 396 个氨基酸残基, 基因定位于 20p-12, 参与骨骼系统早期发育、背腹侧组织构建、附件骨的形成以及牙齿、心、脑、肾的发生。BMP-4 基因定位于 14 号染色体, 有 408 个氨基酸残

基, 在肺发育和骨折愈合过程中发挥重要作用。BMP-7 为 20 世纪 90 年代发现的一种成骨能力最强的亚型, 含有 431 个氨基酸残基, 基因定位于 20 号染色体, 是成骨能力最强的一种 BMPs。胚胎期参与牙芽、心、脑、肾的发育, 另外可促进成骨细胞增殖和碱性磷酸酶的表达, 并促进软骨细胞蛋白多糖表达和关节软骨缺损的修复^[6-7]。

BMPs 信号传导机制: BMPs 信号传导系统由 BMPs 及其受体, Smad 蛋白, 相关转录因子及成骨分化特异性转录因子组成。像其他转化生长因子 β 超家族的成员一样, BMPs 配体是二聚分泌型配体。与已经发现的具有 7 个保守半胱氨酸的转化生长因子 β 超家族所有其他成员相比, 它们使用了一套含有 9 个保守的半胱氨酸的更独特的首要序列和三维折叠模式^[8-10]。

各种 BMPs 的受体构成丝氨酸或苏氨酸激酶受体的一个分支^[9-11-12]。BMPs 及其受体分子是成骨细胞分化成熟的重要调节因子, BMPs 与其受体结合, 通过 Smads 蛋白传递分化信号, 促进间充质干细胞向成骨细胞分化^[13]。BMPs 配体介导的信号传导机制首先是形成异源四聚体受体复合物并绑定到二聚体 BMPs。这导致活化 II 型受体激酶介导的依赖磷酸化的休眠 I 型受体激酶激活^[8-9]。然后, 活化的 I 型受体激酶磷酸化并激活 Smad 蛋白家族成员, 称为受体激活 Smads 蛋白(R-Smads)^[9-11]。信号传导的这些首要步骤对确认转化生长因子 β 超家族各通路的特殊性信号是非常关键的。因此, 可以区分两个信号的分支机构: ① BMPs 分支, 配体代表如 BMPs 或生长分化因子, 其受体磷酸化 Smad1, Smad5 和 Smad8 蛋白。② 转化生长因子 β 分支, 配体代表如转化生长因子 β 或 Nodal, 其受体复合物激活 Smad2 和 Smad3 蛋白。累积的证据表明, BMPs 可激活一个复杂的信号效应器网, 协调成骨细胞或软骨细胞的分化过程^[11-12]。

2.2.2 BMPs 与骨质疏松症

BMPs 与成骨细胞: BMPs 能够增加成骨细胞分化的标志酶-碱性磷酸酶和骨钙蛋白等基因的表达, 促进新骨形成及骨的层次化, 在骨质疏松症成骨细胞分化过程中起关键作用。目前对 BMPs 的诱导成骨机制还不是很清楚, 大多数公认的是 BMPs 可诱导骨折周围未分化的间充质细胞, 使其分化成软骨细胞和成骨细胞, 而后通过钙盐的沉积而形成新骨, 最终使骨组织修复。而其中最重要的是 BMP-2 及 BMP-7。

BMP-2 以二聚体形式存在, 是天然 BMP-2 的主要形式。BMP-2 蛋白与 BMP-2 II 型受体结合后受体的蛋白激酶活性被激活, 催化 I 型受体胞内 GS 区(具特征性保守的 SGSGSG 序列)的倒数第 2 个氨基酸残基谷氨酰胺转换成天门冬氨酸, I 型受体被活化后与 Smad1 或 Smad5 结合并磷酸化 Smad1 或 Smad5 羧基端的丝氨酸, 从而激活 Smad1 或 Smad5 蛋白。Smads 蛋白作为转化生长因子 β 相关转导途径的主要组成部分, 是转导 BMP-2 信号途径从细胞表面至胞核的关键转录辅助调节因子。激活的 Smad1 或 Smad5 蛋白由细胞浆转入细胞核后, 以直接和间接方式作用于下游靶基因, 如碱性磷酸酶基因, 最终促进骨形成。

BMP-2 从两方面促进骨形成: ①促进成骨细胞分化。骨基质中的 BMP-2 可募集骨髓干细胞并诱导骨髓干细胞分化为成骨细胞及软骨细胞, 再通过钙盐沉积形成新骨。BMP-2 还诱导间叶细胞中成骨细胞的分化及幼骨的重塑。BMP-2 在骨的再生和修复过程中也促进成骨细胞的分化并抑制其凋亡。②促进其他成骨因子的表达。BMP-2 能够增加成骨细胞标志基因骨桥蛋白, Cbfa1, COL1A1, 唾液蛋白, 碱性磷酸酶, 脂肪酸偶联蛋白 4 等的表达^[14], 这些基因的相应蛋白在成骨细胞分化中起非常关键的作用。Ulsamer 等^[15]发现 BMPs 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶家族中的 p38, 刺激成骨细胞的碱性磷酸酶和骨钙素的表达, 最终促进成骨细胞的成骨作用。Notch 信号转导通路也可能参与 BMPs 对成骨细胞的分化, 并且与 Smads 通路有一定的交叉^[16]。

随着分子生物学研究进展, 基因工程已逐渐用于骨的修复。研究发现切除 BMPR-IB 优势末端的转基因鼠能生育和存活, 但其纯合子在出生 1 个月时出现骨形成障碍, 骨密度、骨形成率明显降低, 但成骨细胞和破骨细胞的数目无明显变化, 用从转基因鼠分离的成骨细胞观察发现 BMP 信号转导受阻, BMP-2 诱导骨矿化基质形成受抑。携带 BMP-2 的辅助依赖的腺病毒载体导入到 W-20-17 细胞能增加碱性磷酸酶的活性, 将转染 ADHD BMP-2 的大鼠骨髓细胞移植到 SCID 鼠的后腹, 在输入 2 周后可见到骨的形成^[17]。

BMPs 与破骨细胞: BMPs 对破骨细胞具有正向作用, 可以促进骨髓基质细胞分化成为多核的破骨样细胞^[18]。有诸多学者发现 BMPs 与破骨细胞之间存在着密切的联系。Takahashi 等^[19]通过动物实验证实, rhBMP-2 与聚合物联合应用于治疗 III 度根分叉病变, 第 6 周时可见破骨细胞形成, 而对照组未发现破骨细胞。在体外研究中, Hentunen 等^[20]发现 rhBMP-7 可以诱导大鼠骨髓基质细胞分化成为抗酒石酸酸性磷酸酶染色阳性的多核细胞, 并与其浓度呈正相关。又有学者利用 BMPs 拮抗剂, 从反面证实了 BMPs 的诱导破骨样细胞的活性。Abe

等^[21]在大鼠骨髓细胞原代培养中检测到 BMP-2、BMP 4 和 BMP-2/4 受体在骨髓间质细胞和成骨细胞系中表达, 将 Noggin 加入到培养有大鼠骨髓细胞的培养基中, 发现破骨细胞和成骨细胞的生长均被抑制, 再加入外源性 rhBMP-2, 细胞又恢复生长活力, 可见 BMP-2 和 BMP-4 在大鼠骨髓细胞中表达对维持破骨细胞和成骨细胞数量有重要作用。另外, 不同浓度、不同的 BMPs 对破骨细胞分化的作用也不尽相同^[22]。

破骨细胞的形成需要细胞间的相互作用。单核或巨噬细胞分化成破骨细胞必须要有两个促进破骨细胞生成的分子: 细胞核因子 KB 受体活化因子配基和巨噬细胞集落刺激因子。此外还有一个抑制因子-骨保护素。三者共同调节破骨细胞的活性^[23]。同样, 细胞间相互作用在 BMPs 促进破骨样细胞形成过程中起着重要作用。另外, 体外研究表明, 破骨细胞也可表达 BMPs 受体, 因此, BMPs 可以直接与其受体结合, 激活破骨细胞分化和活化其功能。Kaneko 等^[24]在体外培养的高纯度兔破骨细胞, 加入 BMP-2 观察破骨细胞的骨吸收能力, 发现骨吸收陷窝随着加入 BMP-2 量的增加和时间的延长而增多。总之, 一定浓度的 BMPs 可能与成骨细胞或骨髓基质细胞膜上的 BMP 受体(BMPR I α 和 II)结合, 通过下游的信号转导分子, 激活和(或)促进 in-csf 和细胞核因子 kB 受体活化因子配基基因的表达。分泌的巨噬细胞集落刺激因子和细胞核因子 kB 受体活化因子配基为破骨细胞的分化和成熟提供了必要条件, 它们分别与前体破骨细胞膜上的细胞核因子 kB 受体活化因子配基与巨噬细胞集落刺激因子受体结合, 共同促进前体破骨细胞分化, 诱导破骨细胞形成。同时, BMPs 也可能直接作用于破骨细胞表面膜受体, 激活其下游的信号转导分子, 调节其自身活动。

骨吸收-重建平衡过程中各细胞因子的相互作用: 成熟骨组织主要依靠骨吸收和骨重建进行着持续的、循环的破骨与成骨过程, 这一过程的有序性耦联调节是维持正常骨量和骨的生理功能的基础。许多细胞因子、生长因子相互作用和相互制约, 控制着骨的代谢水平和破骨/成骨作用的平衡^[25]。Schmidmaier 等^[26]将胰岛素样生长因子 I、转化生长因子 β 和 BMP-2 两两联合或三者联合应用于大鼠的股骨骨折愈合实验, 发现三者联合应用对于骨折愈合, 在生物力学和组织学上效果都更为明显, 同时并发症也降低。

多因子联合治疗的结果并非不同因子作用的简单累加, 不同因子之间通过不同的机制, 共同调节骨形成。剂量、剂型、使用时机等多方面的差异导致不同组合模式的成骨作用差异明显^[27]。Palmer 等^[28]应用腺病毒转染转化生长因子 β 1、BMP-2 或胰岛素样生长因子 I, 与骨髓间充质干细胞共培养, 发现干细胞诱导软骨形成的能力与这些因子的表达量和持续时间密切相关。

Tanaka 等^[29]将冻干的含有重组人 BMP-2 的聚乳酸明胶海绵分别与 0.025、0.25 μg 复合碱性成纤维细胞因子 2 复合植入鼠的颅骨缺损处, 结果发现低剂量的复合碱性成纤维细胞因子 2 联合 BMPs 能更好地促进新骨的钙化和提高碱性磷酸酶活性。Huang 等^[30]通过观察鼠骨祖细胞的成熟和分化过程, 检测不同生长因子的表达时间顺序, 发现血管内皮细胞生长因子和胰岛素样生长因子 I 在整个培养过程中一直高表达, 血小板衍生生长因子和转化生长因子β呈现前后两个表达时间峰, 纤维生长因子 2 和 BMP-2 则在细胞的分化后期才表达, 这对指导不同因子的应用时间具有重要意义。

总之, 诱导成骨是一系列细胞因子复杂的网络调节过程, 研究不同因子协同作用的组合模式、制定组合标准化是下一步研究的重点。

3 讨论

骨质疏松症是一种涉及多种因素共同作用的复杂疾病, BMPs 作为体内重要的细胞因子, 在促进骨吸收-重建方面起到重要作用, 这可能是引起骨质疏松症发病的一个重要环节。BMPs 的基础理论研究和临床应用研究已取得重大进展。从目前的研究成果来看, 应用前景乐观。目前研究热点在于 BMPs 分子作用调控机制、分子特性、转导途径的调节, 相信基于对 BMPs 分子特性认识的进一步深入, BMPs 作为成骨诱导的信号蛋白, 将在骨组织工程中发挥重要作用。对 BMPs 的研究丰富了对骨质疏松症发病机制的认识, 并可能在未来的临床治疗中起到一定的作用。然而由于骨质疏松症是一个复杂的病变过程, BMPs 在其中的具体作用机制还有许多不明确之处, 有必要进行更深入的探索和研究。

4 参考文献

[1] 茅文斌. 骨桥蛋白与骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 3(3):204.
 [2] Kantola AK, Keski-Oja J, Koli K. Fibronectin and heparin binding domains of latent TGF-beta binding protein (LTBP)-4 mediate matrix targeting and cell adhesion.. Exp Cell Res. 2008;314(13): 2488-2500.
 [3] 邵华一, 李卓荣. 骨形态发生蛋白与抗骨质疏松药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(5):364.
 [4] Bishop GB, Einhorn TA. Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. Int Orthop. 2007;31(10):721-727.
 [5] Hsu WK, Wang JC. The use of bone morphogenetic protein in spine fusion. Spine J. 2008;8(9):419-425.
 [6] Yoon BS, Lyons KM. Multiple functions of BMPs in chondrogenesis. J Cell Biochem. 2004;93(1):93-103.
 [7] Franceschi RT, Yang S, Rutherford RB, et al. Gene therapy approaches for bone regeneration. Cells Tissues Organs. 2004; 176(1-3):95-108.
 [8] Souchelnytskyi S, Moustakas A, Heldin CH. TGF-β signaling from a three-dimensional perspective: insight into selection of partners. Trends Cell Biol. 2002;12(6):304-307.
 [9] Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-β signaling from cell membrane to the nucleus. Cell. 2003;113(19):685-700.
 [10] De Robertis EM, Kuroda H. Dorsal-ventral patterning and neural induction in Xenopus embryos. Annu Rev Cell Dev Biol. 2004; 20(10):285-308.

[11] Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF-β signal transduction. J Cell Sci. 2001; 114(15):4359-4369.
 [12] Miyazawa K, Shinozaki M, Hara T, et al. Two major Smad pathways in TGF-β superfamily signaling. Genes Cells. 2002;7(8): 1191-1204.
 [13] Takashi S, Masafumi O, Yoshiaki H, et al. Acceleration effect of human recombinant bone morphogenetic protein-2 on differentiation of human pulp cells into odontoblasts. Endodontics. 2004;30(4):205-208.
 [14] Liu Z, Shi W, Ji X, et al. Molecules mimicking Smad1 interacting with Hox stimulate bone formation. J Biol Chem. 2004;279 (12): 11313-11319.
 [15] Ulsamer A, Ortuno M J, Ruiz S, et al. BMP-2 induces Osterix expression through up-regulation of Dlx5 and its phosphorylation by p38. J Biol Chem. 2008;283(5):3816-3826.
 [16] de Jong DS, Steegenga WT, Hendriks JM, et al. Regulation of Notch signaling genes during BMP2-induced differentiation of osteoblast precursor cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 320(8):100-107.
 [17] 刘忠厚. 骨矿与临床[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2006.
 [18] Takahashi T, Morris EA, Trippel SB. Bone morphogenetic protein-2 and -9 regulate the interaction of insulin-like growth factor-I with growth plate chondrocytes. Int J Mol Med. 2007;20(1): 53-57.
 [19] Takahashi D, Odajima T, Morita M, et al. Formation and resolution of ankylosis under application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) to class III furcation defects in cats. J Periodontol Res. 2005;40(4):299-305.
 [20] Hentunen TA, Lakkakorpi PT, Tuukkanen J, et al. Effects of recombinant human osteogenic protein-1 on the differentiation of osteoclast-like cells and bone resorption. Biochem Biophys Res Commun. 1995;209(2):433-443.
 [21] Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. J Bone Miner Res. 2000;15(4):663-673.
 [22] 陈建明, 兰泽栋. 骨形成蛋白对破骨细胞的调节作用[J]. 广东牙病防治, 2008, 16(4):189-190.
 [23] Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. Biochem Biophys Res Commun. 1999;256(3):449-455.
 [24] Kaneko H, Arakawa T, Mano H, et al. Direct stimulation of osteoclastic bone resorption by bone morphogenetic protein (BMP)-2 and expression of BMP receptors in mature osteoclasts. Bone. 2000;27(4):479-486.
 [25] Nakase T, Miyaji T, Tomita T, et al. Localization of bone morphogenetic protein-2 in human osteoarthritis cartilage and osteophyte. Osteoarthritis Cartilage. 2006;11(4):278-284.
 [26] Schmidmaier G, Lucke M, Schwabe P, et al. Collective review: bioactive implants coated with poly(D,L-lactide) and growth factors IGF-I, TGF-beta1, or BMP-2 for stimulation of fracture healing. J Long Term Eff Med Implants. 2006;16(1):61-69.
 [27] Takashi S, Masafumi O, Yoshiaki H, et al. Acceleration effect of human recombinant bone morphogenetic protein-2 on differentiation of human pulp cells into odontoblasts. Endodontics. 2004;30(4):205-208.
 [28] Palmer GD, Steinert A, Pascher A, et al. Gene-Induced chondrogenesis of primary mesenchymal stem cells in vitro. Mol Ther. 2005;12(2):219-228.
 [29] Tanaka E, Ishino Y, Sasaki A, et al. Fibroblast growth factor-2 augments recombinant human bone morphogenetic protein-2-induced osteoinductive activity. Ann Biomed Eng. 2006; 34(5):717-725.
 [30] Huang Z, Nelson E R, Smith R L, et al. The sequential expression profiles of growth factors from osteoprogenitors [correction of osteoprogenitors] to osteoblasts in vitro. Tissue Eng. 2007;13(9): 2311-2320.

关于作者: 由第二作者构思并设计本综述, 同时分析并解析相关数据, 经 1 次修改, 所有作者共同起草, 第二作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无与相关伦理道德冲突的内容。

临床应用的意义: 因为应用骨形态发生蛋白具有高效成骨活性, 可以降低骨质疏松、骨不连的发生率骨形态发生蛋白在临床的应用价值无可限量, 特别是在骨质疏松、骨折发生骨不连、骨缺损的应用中前景更为广阔。如果可以阐明具体的作用机制, 将为骨质疏松、脊柱融合、股骨头缺血性坏死及相关疾病的基因治疗产生深远影响。