

# Hedgehog信号通路与骨发育\*\*

邹沙沙, 胡洪亮

## Hedgehog signaling pathway and bone development

Zou Sha-sha, Hu Hong-liang

### Abstract

**BACKGROUND:** Hedgehog, as an important regulatory factor in bone growth, has been recently focused for its mechanism in bone growth.

**OBJECTIVE:** To introduce the mechanisms of Hedgehog in cartilage and skeleton development and the relationship between the hedgehog signalling pathway and bone disease and to investigate the research progress in Hedgehog signalling pathway in bone development.

**METHODS:** A computer-based online search in PubMed and CNKI database was performed using key words of "Hedgehog, bone development, mesenchymal stem cells, cartilage, osteogenesis, bone defects" in English and Chinese respectively. The published dates are limited between January 1994 and December 2010. Researches related to this review purpose were included. Irrelevant or repetitive articles were excluded. Then 31 articles were selected according to the inclusive criteria for the review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Hedgehog is closely related to almost every stages of bone development, including differentiations from mesenchymal stem cells to osteocyte, formations of cartilage tissue and skeleton and other aspects. Aberrant Hedgehog signalling pathway will lead to severe developmental disorders including bone deformities and bone defects. However, the detailed mechanism regarding Hedgehog signalling pathway remains poorly understood and techniques regarding related animal experiments have not yet been so sophisticated that no clinical trials are performed both at home and abroad. Hedgehog is involved in osteoblast development and vascularisation in both embryogenesis and adult mammalian. For this reason, it is potential to solve the problem of angiogenesis while repairing bone defect in bone tissue engineering. With continuous researches on the Hedgehog signalling pathway in depth, Hedgehog signalling pathway has prosperous future in the areas of bone tissue engineering and clinical gene therapy.

Zou SS, Hu HL. Hedgehog signaling pathway and bone development. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(37):6991-6994. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** Hedgehog 作为骨发育中一种重要调控因子, 近几年其在骨生长中作用机制的研究备受关注。

**目的:** 介绍 Hedgehog 在软骨组织和骨组织发育中的作用机制及其与骨疾病的关系, 从而分析 Hedgehog 信号通路与骨发育的研究现状及发展趋势。

**方法:** 应用计算机检索中国期刊全文数据库和 PubMed 数据库, 以 "Hedgehog, 骨发育, 间充质干细胞, 软骨, 成骨, 骨缺陷" 和 "Hedgehog, bone development, mesenchymal stem cells, cartilage, osteogenesis, bone defects" 为检索词。最终共纳入 31 篇文献进行综述。

**结果与结论:** Hedgehog 信号与骨发育各阶段密切相关, 包括间充质细胞向骨细胞分化, 软骨组织和骨组织形成等各方面。其信号通路传导异常会导致各种骨畸形或骨缺陷。但是 Hedgehog 信号在骨发育中的详细作用机制体系尚未完善, 相关动物实验技术尚未成熟, 国内外尚未出现相关临床实验。由于 Hedgehog 即参与骨发育, 又参与某些胚胎组织的血管重新形成和成年哺乳动物的血管发生, 因而有望在修复骨缺损的同时解决骨组织工程血管化的问题。Hedgehog 信号通路的研究在骨组织工程及临床基因干预治疗等领域有广阔的前景。

**关键词:** 骨发育; Hedgehog; 信号通路; 间充质干细胞; 软骨; 成骨; 骨缺陷; 骨组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.37.036

邹沙沙, 胡洪亮. Hedgehog 信号通路与骨发育[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(37):6991-6994. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

骨由间充质发生, 其方式包括: 膜内成骨与软骨内成骨。膜内成骨是在结缔组织膜的基础上经过骨化而成的骨, 如: 顶骨、额骨和锁骨等。软骨内成骨是在软骨的基础上经骨化而成的骨, 如四肢骨(不包括锁骨)和颅底骨。其中软骨内成骨是脊椎动物成骨的主要方式, 这种

骨发生既包括与膜内成骨相似的发生过程, 又包括软骨的持续生长与退化, 以及软骨组织不断被骨组织取代的特有发生过程, 而且其发生、生长与改建穿插交错的情况远较膜内成骨复杂。软骨形成可分为 3 个阶段: 间充质细胞增殖、前软骨间充质聚集和软骨细胞的分化。骨发育过程中受到多种信号通路的调节, 如转化生长因子  $\beta$  信号途径<sup>[1]</sup>、Wnt 信号途径<sup>[2]</sup>、Hedgehog 信号途径<sup>[2]</sup>、Notch 信号途径<sup>[3]</sup>、骨形成蛋白

Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Human Sperm Bank, Shanghai 200001, China

Zou Sha-sha, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Human Sperm Bank, Shanghai 200001, China  
zoushashash@126.com

Correspondence to: Hu Hong-liang, Doctor, Master' supervisor, Associate professor, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Human Sperm Bank, Shanghai 200001, China  
hongliang\_hu115@hotmail.com

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30973069\*, 30672146\*

Received: 2011-05-06  
Accepted: 2011-08-16

上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市人类精子库, 精子发育与遗传实验室, 上海市 200001

邹沙沙, 女, 1988 年生, 江西省南昌市, 汉族, 主要从事生物发育学研究。  
zoushashash@126.com

通讯作者: 胡洪亮, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 上海市 200001  
hongliang\_hu115@hotmail.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2011)37-06991-04

收稿日期: 2011-05-06  
修回日期: 2011-08-16  
(2010122018/WJ · S)

(bonemorphogenetic protein, BMP)信号途径等<sup>[4]</sup>。近年研究表明,其中 Hedgehog 信号途径参与了间充质干细胞的增殖分化、软骨细胞形成、成骨细胞形成、及软骨骨化等一系列过程。文章主要对 Hedgehog 在骨发育中的作用机制及其与骨疾病的关系、基因干预治疗的潜能等方面作一综述。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 文章以第一作者进行检索。检索时间范围:1994-01/2010-12。中文以“Hedgehog, 骨发育, 间充质干细胞, 软骨, 成骨, 骨缺陷”为检索词,检索中国期刊全文数据库。英文以“Hedgehog, bone development, mesenchymal stem cells, cartilage, osteogenesis, bone defects”为检索词,检索 PubMed 数据库。总共检索到相关文献 183 篇。

### 1.2 纳入和排除标准

**纳入标准:** ①文章所述内容与 Hedgehog 信号通路、骨发育或骨疾病密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

**排除标准:** 较陈旧的理论观点,研究目的与文章无关及重复性研究。

**1.3 文献质量评估** 计算机初共检索到 183 篇文献,包括中文 26 篇,英文 157 篇。阅读标题及摘要进行筛查,排除研究目的与此文无关的 153 篇,并保留其中 31 篇归纳总结,包括 29 篇英文,2 篇中文文献。

**1.4 数据的提取** 由第一作者与通讯作者独立提取相关文献信息,并对初检文章进行分析讨论,通过探讨 Hedgehog 信号通路对骨发育的调控作用,并提取文献信息。

## 2 文献证据综合提炼

**2.1 纳入资料基本概况** 纳入的 31 篇文献中,其中有 14 篇与 Hedgehog 信号通路的分子作用机制相关<sup>[1-14]</sup>, Hedgehog 在骨发育过程中的作用及机制的文章 17 篇<sup>[15-31]</sup>,涉及 Hedgehog 信号通路对骨发育正常过程的调节, Hedgehog 信号通路异常所导致的相关骨疾病; Hedgehog 还促进了血管从发生到血管成熟的整个过程,运用到组织工程骨中可以很好的解决早期血管化问题,防止缺血坏死的发生。

### 2.2 纳入资料的研究结果特征

**2.2.1 Hedgehog 信号通路** Hedgehog (Hh)家族是一组分泌性的信号蛋白。Hedgehog 信号最早是在 1980 年从果蝇体内分离得到,已知是一种高度保守的基因, Hedgehog 的突变可使果蝇胚胎发育成毛团状,酷似刺猬,故又被称为刺猬基因。在哺乳动物中也存在这种

Hedgehog 信号,它包含 3 个 Hedgehog 的同源基因: Sonic Hedgehog (Shh)、Indian Hedgehog (Ihh)和 Desert Hedgehog (Dhh),分别编码 Shh, Ihh 和 Dhh 蛋白<sup>[5]</sup>。编码的蛋白质前体经过分子内裂解<sup>[6]</sup>,胆固醇和/或棕榈酸(又称软脂酸)的共价修饰<sup>[7]</sup>形成含有 Hh-N 和 Hh-C 两个结构域的多聚体,其中 N 末端部分具有信号传递活性。Hedgehog 信号通路的受体为 Patched (Ptc)和 Smoothed (Smo)<sup>[8]</sup>。Ptc 是一个 12 次跨膜蛋白,对 Hedgehog 信号通路起负性调节作用; Smo 是一种特殊的 7 次跨膜蛋白,是激活 Hedgehog 信号传递必需的受体。在无 Hedgehog 蛋白时, Ptc 抑制 Smo 的活性<sup>[9]</sup>,此时, Ci 蛋白(脊椎动物为 Gli 蛋白,分 Gli1, Gli2, Gli3 共 3 种,其中 Gli1 和 Gli2 起激活作用,而 Gli3 起抑制作用<sup>[10-11]</sup>)。与 Costal-2(Cos2, 一种微管结合蛋白)形成一个复合体并结合于微管之上,这样就阻止了 Ci 进入细胞核。同时 Ci 被蛋白激酶 A(PKA)磷酸化, Slimb(一种 F-box 蛋白)依赖性地被蛋白酶分解。分解产物 Ci75 是一种转录抑制因子,可以进入细胞核而抑制 Hh 靶基因的转录。当存在编码的 Hedgehog 蛋白时, Hedgehog 蛋白会与 Ptc 受体结合,从而解除对 Smo 的抑制效应。活化的 Smo 与 Cos2、Fu 结合形成复合物,同时可抑制 PKA 活性,从而抑制 Ci 的裂解;并且 Fu 可以抑制 SuFu 激酶(Fu 抑制剂),有利于完整的 Ci(Ci155)进入细胞核,激活相应 Hh 靶基因的表达。同时完整的 Ci 可以下调 iHog 和 CDO 在细胞膜上的表达(iHog 和 CDO 有助于分别位于两细胞上的 Hedgehog 蛋白与受体 Ptc 结合),从而对 Hedgehog 蛋白有负反馈作用。Hedgehog 信号的传递在胚胎发育过程中起着重要作用,在哺乳动物体内 3 种同源 Hedgehog 信号中, Shh 主要表达在正中组织,例如脊索、底板等,参与肢体、体节、神经管发育,调节着神经管背腹的(dorsal-ventral, D-V)发育模式、肢体前后(anterior-posterior, A-P)发育模式<sup>[12-13]</sup>。Ihh 信号仅表达在少数组织中包括原肠胚细胞、内脏细胞、骨生长板肥大软骨细胞;它是骨分子形成的主要信号,尤其在调节软骨细胞增殖和分化中起重要作用。Dhh 信号严格表达于生殖细胞,包括睾丸上的 Sertoli 细胞、卵巢的颗粒细胞;与男性生育功能有关<sup>[15]</sup>。

**2.2.2 Hedgehog 信号与骨形成** 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能分化为脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞。间充质干细胞软骨、成骨与成脂分化调控机制是极为复杂的。它涉及到多种信号通路间的相互作用,包括 BMP、Wnt、Hedgehogs, delta/jagged 蛋白、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子 2(Insulin-like Growth Factor 2, IGF2)、Notch 等信号通路。Hedgehog 信号通路主要参与促进 MSCs 细胞向成骨细胞和软骨细胞分化,阻

止其向脂肪细胞分化。

Shh 蛋白是胚胎发育早期的重要信号分子,能够诱导肢体和脊髓中的间充质细胞向软骨细胞分化。研究表明:前体节中胚层在有 Shh 信号时会向软骨细胞分化,并且 BMP 信号对分化晚期有特异性的调控作用。骨形成蛋白(BMP)属于转化生长因子 $\beta$ 超家族成员,广泛应用于骨组织工程中,其中 BMP2 是最重要的成骨形成调控因子。Murtaugh 等<sup>[15]</sup>发现 Shh 不仅仅与 BMP 共同诱导前体节中胚层分化为软骨细胞,它也会改变靶细胞对 BMP 信号的响应能力。在培养前体节中胚层细胞时发现,培养基中不加入 Shh-N 蛋白时,RT-PCR 分析发现有充足的 BMP4 蛋白和 IB、IA 受体,但不能分化出软骨细胞。日本整形外科 Warzecha 等<sup>[16]</sup>发现用 Shh 或者 TGF- $\beta$ 1 处理人的 MSCs 时,细胞表达出多种软骨分化阶段特征的标志: Sox9, CEP-68, 胶原 II 和 X; 并且只有经过 r-Shh 处理的人 MSCs 细胞表现出较强的分裂能力和更高的溴脱氧核苷尿嘧啶 (BrdU) 含量。体外实验培养间充质干细胞,通过分别加入重组人骨形态蛋白 2(BMP2)、Shh 因子或两者同时加入设计实验,发现 BMP2 和 Shh 可以明显促进间充质干细胞向成骨细胞分化并存在协同相关性<sup>[17-18]</sup>。

然而法国科学研究中心的 Plaisant 等<sup>[19]</sup>研究发现 Hedgehog 信号的活化会抑制人间充质细胞的成骨分化,但是对已经分化的成骨细胞没有影响。在培养间充质干细胞,检测发现成骨分化时 Smo 受体及 Ci 转录因子的表达明显减少,其机制与 Runx2 表达下降有关。Runx2 是成骨细胞分化的关键的转录因子, Hh 信号的活化会下调 Runx2 的表达。这提示 Hedgehog 与成骨的分化存在某种剂量效应,早期主要表现为促进作用,而晚期呈现抑制作用;并且 Hedgehog 蛋白的功能在不同物种间可能会存在较大差异。

骨干中央的软骨细胞变为肥大软骨细胞是软骨内成骨形成的关键步骤,近年来对该过程信号调节的研究发现 FGF 信号会协同 Ihh/Pthlh、BMP 信号通路来调控软骨细胞分化,其中 FGF 信号主要是正反馈作用,与 BMP 有拮抗的关系<sup>[20]</sup>,其中 Ihh 参与抑制软骨细胞向肥大的软骨细胞转化。Vortkamp 等<sup>[21]</sup>通过敲除大鼠骺生长板 PTHrP 基因来研究 Ihh 与甲状旁腺激素相关肽 (Parathyroid Hormone Related peptide, PTHrP) 在调节软骨细胞分化方面的关系,发现这两者组成了负反馈调节环。但是 Mak 等<sup>[22]</sup>通过进一步研究发现单独 Ihh 可以促进软骨肥大而不依赖 PTHrP,而骨形成蛋白 (BMP) 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 可能参与上调 Ihh 信号的功能。另外也有研究表明在关节周围 Ihh 可不依赖 PTHrP 而刺激软骨细胞早期分化<sup>[23]</sup>。这就表明 Ihh 既可以单独作用于软骨分化,又可以协同 PTHrP 形成负反馈轴机制,从而维持骨的稳定生长。

Hedgehog 信号调节胚胎发育期间的各种组织器官的形成,其中以脊椎动物骨骼为研究热点。Hedgehog 信号可以直接调控邻近的细胞或者形成一个浓度梯度来调节远端骨骼组织形成。在脊椎动物肢体发育过程中,位于尾轴极化活性区(zone of polarizing activity, ZPA)的 Shh 信号调节小鼠爪子各个指(趾)的特异性。Ahn 等<sup>[24]</sup>研究发现, Shh 活化并不随着 AP 轴成一个稳定的线性浓度梯度;通过原基分布图来观察 Shh 在 Gli2 和 Gli3 突变小鼠中的表达,证实对 Shh 信号的响应细胞数呈现动态变化。瑞士巴塞尔大学发育遗传学部门 Bénazet 等<sup>[25]</sup>研究表明 Shh 信号、FGF 信号及 BMP(拮抗物 GREM1)形成一个负反馈环,从而调节肢体的生长。最初 BMP4 分子激活上皮间叶细胞,继而 Shh 信号调控其增殖,其间转录因子 Grem1 起反馈作用。这种调控机制表现为快速的 BMP4/GREM1 分子向慢速的 SHH/GREM1/FGF 反馈环的转换。这 3 条信号通路共同调节肢体远端指(趾)稳定而正常地分化生长。Hedgehog 蛋白除了可在小鼠胚胎时期对骨发育进行调控,还可在小鼠成年后参与骨折愈合过程中骨形成<sup>[26]</sup>。这一发现为临床上研究缩短骨折愈合时间及骨缺陷的修复、再生等提供了一条重要的线索。

**2.2.3 Hedgehog 信号与骨疾病** Hedgehog 蛋白的异常表达会导致各种畸形和肿瘤。例如 A1 型短指/趾症,一种已被确认的基因遗传病,近年来学着通过对其进行研究已经鉴定了几个 indian Hedgehog 基因点突变。有研究利用实验室构建的 BDA1 小鼠(E95K 突变)模型<sup>[27]</sup>,这种小鼠表现出个体矮小和典型的 A1 型短指/趾症表型——第 2 至第 4 指中指节严重缩短,第五指中指节缺失;并说明 Ihh 与指骨关节发育密切相关。其他研究也发现 Smo 基因敲除的小鼠表现为不能转位,体节发育过小,心导管成线性,胃肠道开放,独眼畸形等症状。在多种癌症均发现 Hedgehog 配体牢固地与 Ptc 受体结合,从而使 Smo 磷酸化,激活 Gli 等转录因子,目标基因过度表达形成肿瘤。软骨肉瘤疾病的检测发现高表达的 Ptch1 和 Gli1。用 Hedgehog 蛋白和曲帕拉醇(Hedgehog 信号阻滞物)药物培养软骨肉瘤组织,发现 Hedgehog 蛋白处理的一组小鼠细胞增殖率明显增加,而曲帕拉醇处理的一组小鼠细胞减少了 30%,并且增殖率下降了 20%<sup>[28]</sup>。

由于 Hedgehog 信号通路由 Ptch、Smo 受体、Gli 转录因子等组成,并且学者们已经对 Hedgehog 蛋白的合成、加工及运输等进行了大量研究,因而有望通过药物阻断或诱导信号通路中的某一阶段而治疗相应的骨疾病。有研究证明环巴胺(cyclopamine)可以阻断 Hedgehog 信号通路<sup>[29-30]</sup>,环巴胺通过与 Smo 结合,阻止了 Smo 的磷酸化而阻断了下游完整 Gli 蛋白的产生,不能激活相应的靶基因。但如果是 Smo 突变或是

Gli 蛋白等下游的改变, 环巴胺将不能发挥作用; 而且由于 Hedgehog 信号对其他正常干细胞增殖分化有着关键的作用, 环巴胺的毒不良反应还很令人担忧。因此, 学者们还要对 Hedgehog 信号通路及相应疾病的基因干预治疗进行进一步的研究。最近又有报道砷剂也可作为 Hedgehog 信号通路的拮抗剂, 主要是运用 ATO(砷霜)来进行实验<sup>[31]</sup>。它与环巴胺不同的是可以阻断纤毛的累积和减弱 Gli2 的转录效率, 其可以协同环巴胺治疗与 Hedgehog 信号有关的恶性肿瘤。

### 3 讨论

骨发育过程涉及多种信号通路传导, 目前这些对于 Hedgehog 信号的研究已经取得了许多成果, Hedgehog 信号加工、分泌、运输、梯度的形成及其如何激活靶基因等过程已逐步揭密, 基础实验研究得到进一步完善。虽然 Hedgehog 信号通路研究繁多, 但 Hedgehog 信号通路中多种蛋白的作用尚未明确, 分歧较多, 这些研究还仅限于体外实验或动物实验阶段, 并且多种信号通路之间的串话机制还有待探讨。

随着科学技术的进步, 骨组织工程在治疗骨缺陷方面具有很大的发展潜力。但体外培养的组织能否适应体内复杂的微环境, 这很大程度上依赖于骨发育中的信号因子的调控, 依赖于 Hedgehog 在骨生长中的研究的重大突破。由于 MSCs 是骨组织工程的理想种子细胞来源, 而它的增殖分化过程中都受到 Hedgehog 信号的调控, 因而正确调控 Hedgehog 信号是组织工程骨成功构建的前提条件。Hedgehog 信号通路在骨发育中作用的深入认识将对骨发育的研究及临床骨疾病的治疗发挥重大作用。

### 4 参考文献

[1] Ripamonti U, Ramoshebi LN, Teare J, et al. The induction of endochondral bone formation by transforming growth factor-beta(3): experimental studies in the non-human primate *Papio ursinus*. *J Cell Mol Med*. 2008;12(3):1029-1048.

[2] Hu H, Hilton MJ, Tu X, et al. Sequential roles of Hedgehog and Wnt signaling in osteoblast development. *Development*. 2004;132(1):49-60.

[3] Watanabe N, Tezuka Y, Matsuno K, et al. Suppression of differentiation and proliferation of early chondrogenic cells by Notch. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(6):344-352.

[4] Karamboulas K, Dranse HJ, Underhill TM. Regulation of BMP-dependent chondrogenesis in early limb mesenchyme by TGFbeta signals. *J Cell Sci*. 2010;123(12):2068-2076.

[5] Chang DT, Lopez A, von Kessler DP, et al. Products, genetic linkage and limb patterning activity of a murine Hedgehog gene. *Development*. 1994;120(11):3339-3353.

[6] Jiang SQ, Paulus H. A high-throughput, homogeneous, fluorescence polarization assay for inhibitors of hedgehog protein autoprocessing. *J Biomol Screen*. 2010;15(9):1082-1087.

[7] Hammond KL, Baxendale S, McCauley DW, et al. Expression of patched, prdm1 and engrailed in the lamprey somite reveals conserved responses to Hedgehog signaling. *Evol Dev*. 2009;11(1):27-40.

[8] Beachy PA, Hymowitz SG, Lazarus RA, et al. Interactions between Hedgehog proteins and their binding partners come into view. *Genes Dev*. 2010;24(18):2001-2012.

[9] Taipale J, Cooper MK, Maiti T, et al. Patched acts catalytically to suppress the activity of Smoothened. *Nature*. 2002;418(6900):892-897.

[10] Ehlen HW, Buelens LA, Vortkamp A. Hedgehog signaling in skeletal development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2006;78(3):267-279.

[11] Joeng KS, Long F. The Gli2 transcriptional activator is a crucial effector for Lhh signaling in osteoblast development and cartilage vascularization. *Development*. 2009;136(24):4177-4185.

[12] Schilling TF, Concordet JP, Ingham PW. Regulation of left-right asymmetries in the zebrafish by Shh and BMP4. *Dev Biol*. 1999;210(2):277-287.

[13] Yazawa S, Umeson Y, Hayashi T, et al. Planarian Hedgehog/Patched establishes anterior-posterior polarity by regulating Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(52):22329-22334.

[14] Cory AT, Boyer A, Pilon N, et al. Presumptive pre-Sertoli cells express genes involved in cell proliferation and cell signalling during a critical window in early testis differentiation. *Mol Reprod Dev*. 2007;74(12):1491-1504.

[15] Murtaugh LC, Chyung JH, Lassar AB. Sonic Hedgehog promotes somitic chondrogenesis by altering the cellular response to BMP signaling. *Genes Dev*. 1999;15(2):225-237.

[16] Warzecha J, Göttig S, Brüning C, et al. Sonic Hedgehog protein promotes proliferation and chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in vitro. *J Orthop Sci*. 2006;11(5):491-496.

[17] Jemtland R, Divieti P, Lee K, et al. Hedgehog promotes primary osteoblast differentiation and increases PTHrP mRNA expression and iPTHrP secretion. *Bone*. 2003;32(6):611-620.

[18] 徐晓峰, 钱栋, 马鹏, 等. 骨形态发生蛋白2和骨钙素因子体外诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009,13(16):7093-7098.

[19] Plaisant M, Fontaine C, Cousin W, et al. Activation of Hedgehog signaling inhibits osteoblast differentiation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2009;27(3):703-713.

[20] Minina E, Kreschel C, Naski MC, et al. Interaction of FGF, Lhh/PTHl, and BMP signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation. *Dev Cell*. 2002;3(3):439-449.

[21] Vortkamp A, Lee K, Lanske B, et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian Hedgehog-regulated bone growth. *Science*. 1996;273(5275):613-622.

[22] Mak KK, Kronenberg HM, Chuang PT, et al. Indian Hedgehog signals independently of PTHrP to promote chondrocyte hypertrophy. *Development*. 2008;135(11):1947-1956.

[23] Kobayashi T, Soegiarto DW, Yang Y, et al. Indian hedgehog stimulates periarticular chondrocyte differentiation to regulate growth plate length independently of PTHrP. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1734-1742.

[24] Ahn S, Joyner AL. Dynamic changes in the response of cells to positive Hedgehog signaling during mouse limb patterning. *Cell*. 2004;118(4):505-516.

[25] Bénazet JD, Bischofberger M, Tiecke E, et al. A self-regulatory system of interlinked signaling feedback loops controls mouse limb patterning. *Science*. 2009;323(5917):1050-1053.

[26] 杨启红, 陈林, 宋京慈. 豪猪蛋白在成年小鼠胫骨骨折愈合中对骨形成的作用[J]. *中国临床康复*, 2004,8(26):5528-5529.

[27] Gao B, Hu J, Stricker S, Cheung M, et al. A mutation in Lhh that causes digit abnormalities alters its signalling capacity and range. *Nature*. 2009;458(7242):1196-200.

[28] Tiet TD, Hopyan S, Nadesan P, et al. Constitutive Hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation. *Am J Pathol*. 2006;168(1):321-330.

[29] Chen JK, Taipale J, Cooper MK, et al. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev*. 2002;16(21):2743-2748.

[30] Warzecha J, Göttig S, Chow KU, et al. Inhibition of osteosarcoma cell proliferation by the Hedgehog-inhibitor cyclopamine. *J Chemother*. 2007;19(5):554-561.

[31] Kim J, Lee JJ, Kim J, et al. Arsenic antagonizes the Hedgehog pathway by preventing ciliary accumulation and reducing stability of the Gli2 transcriptional effector. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(30):13432-13437.

**基金资助:** 课题受国家自然科学基金(30973069, 30672146)资助, 课题名称分别为: Lhh 在组织工程骨构建中作用和机制研究, Wnt7b 的信号传导在骨发育中的作用和机制研究。

**关于作者:** 第一作者搜集整理文献并构思、设计、起草综述, 经通讯作者审校, 第一作者对文章负责。

**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。