

Noggin 对成骨的作用研究进展

丛静 于灵芝

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)07-0680-05

摘要: Noggin 是对机体多个系统的生长发育和重塑起重要调节作用的一种糖蛋白。其对神经系统和脑发育的影响已经为人们所熟知,近年来随着研究的不断深入,noggin 对骨骼系统生长发育的显著作用逐渐被人们所认识:包括调节胚胎的形态发生,抑制体外成骨细胞增值与分化,抑制体内骨形成,调节颅缝融合和关节的正常形成以及辅助治疗骨肿瘤疾病等,是调节骨生长发育的重要细胞因子。其作用机制主要是通过与 BMPs 相互影响,调节 BMPs 信号通路的过程,间接调节骨形成。

关键词: noggin; 骨形成; 生长发育; 机制

The effects of Noggin on osteogenesis and bone formation CONG Jing, YU Lingzhi. Department of Pain Medicine, Jinan Central Hospital, Jinan 250013, China

Corresponding author: YU Lingzhi, Email: pain-relief@163.com

Abstract: Noggin is an essential glycoprotein in the growth, development, and remodeling of many systems of human body. Its influence on the nervous system and brain development has been well known. While in recent years, the significant role of Noggin on the skeletal system is increasingly being recognized, including regulation of embryo morphogenesis, inhibition of the proliferation and differentiation of osteoblasts in vitro and bone formation in vivo, adjustment of the fusion of sutura cranii and the formation of the joint, and the adjuvant therapy of bone tumors. Noggin is a vital cytokine in the regulation of the bone formation. The possible mechanism is that Noggin interacts with BMPs, regulates BMPs signaling pathways, and regulates bone formation indirectly.

Key words: Noggin; Bone formation; Growth and development; Mechanism

Noggin 最初是由 California 大学的 Harland 和 Smith^[1]于 1992 年从非洲爪蟾胚胎的背侧中胚层中分离得到的一种基因,其 cDNA 编码诱导腹侧中胚层背侧化的一种多肽,将其 mRNA 注射入爪蟾的胚胎可使其头部明显增大,因而命名该基因为 Noggin (美国俚语中为“头,脑袋”的意思),是一种对脑和神经系统的生长和发育十分重要的基因。随着研究的不断深入,Noggin 在骨骼系统生长发育中的作用逐渐被人们所认识,研究发现,Noggin 是骨骼生长发育过程中的重要调节因子,现就其对成骨的作用及机制作一简要综述。

1 Noggin 的定位及其在机体内的表达

现已克隆出人的 Noggin 基因定位于染色体

17q22,鼠的 Noggin 基因则定位于同一条染色体的 11 位点上^[2]。哺乳类 Noggin 的基因序列和非洲爪蟾的十分相似,因而其在非洲爪蟾组织中的诱导试验具有相似的活性。Noggin 基因编码一段分子量为 26 kD 的多肽,其初级结构由一个酸性氨基末端和胱氨酸羧基末端区域组成^[3],具有疏水性氨基末端,一般是以分子量为 64 kD,以二硫键连接的同源二聚体糖蛋白形式分泌出来,是一种分泌蛋白^[1]。

爪蟾胚胎的背侧中胚层为最早检测到 Noggin 表达的部位,Noggin 在机体内多种组织中均有表达,特别是在神经系统和骨骼系统中,是神经和骨骼生长发育的重要调节因子。在成年哺乳动物中,Noggin 在神经系统的特异区段有显著表达(如大脑嗅球的状细胞、脑的梨状皮质、小脑的浦肯野细胞等)^[2],在胚胎形成及成年后的神经系统发育中均起着重要作用,能够调节海马神经发生,说明 Noggin

对神经系统的生长和发育有重要的调节作用,其与 BMP 相互作用共同调节神经的发生^[4]。同时,在骨髓、软骨、成骨、关节、颅缝和椎间盘等骨的重要部位也检测到 Noggin 的表达^[5],表明 Noggin 对骨和软骨的生长发育、关节的正常形成和颅缝的闭合均有重要的调节作用。此外,Noggin 在卵巢中也有所表达,Noggin 基因突变可能是形成卵巢早衰(POF)的多重敏感基因之一^[6];在毛囊间叶细胞中,Noggin 通过抑制 BMP4 的作用来间接调节毛发的生长^[7];在心脏形态发生过程中,Noggin 的正常表达在保证正确的细胞增殖水平和上皮到间质的转化(EMT)中起着非常重要的作用^[8]。在心脏中过度表达 Noggin,可以抑制 BMP-2/4 的功能,造成心脏流出道和室间隔的畸形^[9];在晶状体、视网膜和眼周间质中均可检测到 Noggin 的表达,其正常表达能阻止脱落的外胚层细胞诱导的眼睛畸形^[10],在眼部形态发生的最后阶段,Noggin 的过度表达还能改变表皮细胞的凋亡和分化,阻止眼睑张开^[11]。

2 Noggin 对成骨的调节作用

2.1 Noggin 对胚胎形态发生的影响

Noggin 是一个多效性的调节因子,其调节作用贯穿胚胎发育的整个过程。Noggin 缺失的老鼠由于其 BMPs 的功能过度发挥,会导致严重的骨骼畸形,甚至在胚胎期即已死亡。Noggin 在外胚层及中胚层衍生物中表达,调节胚胎体节和骨骼的形成,对胚胎软骨、成骨和关节的形成都至关重要。在胚胎发育早期,Noggin 通过与 BMP-4 相互作用调节体节的确立和形成以及随后的中轴骨的形态发生^[12]。有研究发现,Noggin 对 BMP 信号通路的调节对上颌上皮组织的完整性和正常上颌的形成是必要的^[13]。在 Noggin;Grem1 双突变体动物模型中,脊椎生骨节形成始动异常,中轴骨形成显著降低,说明 Noggin 和 Grem1 协同作用能使 BMP 信号通路的自由区得以维持,这是 Hh 诱导骨节形成的至关重要的先决条件^[14]。

2.2 Noggin 对成骨性细胞的抑制作用

在细胞水平,Noggin 对体外培养成骨细胞(MG63)的增值具有抑制作用,且表现出明显的浓度和时间依赖性,随着 Noggin 蛋白浓度的增加,对成骨细胞增值的抑制作用也逐渐加强^[15,16]。有研究发现,Noggin 具有与 FGF-2 相似的抑制成骨细胞分化的功能,能完全抑制已分化的成骨细胞标志物骨涎蛋白和骨钙素的分泌,在前成骨细胞分化后期

发挥调节作用^[17]。在体内,Noggin 基因的过度表达还可引起 U-33 前成骨细胞成熟缺陷,阻止成骨细胞分化和破骨细胞活性,降低细胞因子 Runx-2、骨涎蛋白、骨钙素和 RANK-L 的表达,引起骨密度显著降低,小梁骨显著减少^[18]。在成骨细胞系中,Noggin 还能通过降低成骨细胞中 RANK-L 的表达减弱骨髓细胞培养与骨基质细胞和造血细胞共培养中破骨细胞的形成^[19],表明 Noggin 不仅是成骨细胞分化的直接抑制剂,还是破骨细胞形成的间接调节剂。Leonard Rifas^[20]研究发现,炎症能够通过诱导 Noggin 促进骨形成的合成代谢,进而诱导 BMP-2 受体和 BMP-2 激活间充质干细胞分化过程,调节骨组织矿化,说明 Noggin 对间充质干细胞的分化成熟也有重要的调节作用。Takayama 和 Suzuke 通过转染 siRNA 导致 Noggin 不表达,降低 Noggin 对 BMP 信号的抑制作用,可加速 BMP 诱导的成骨细胞分化^[21]。

2.3 Noggin 对体内骨形成的调节

在体内,Noggin 转基因的老鼠脊椎和股骨的骨密度下降了 23% ~ 29%,骨小梁的数量、体积和骨形成率均降低,成骨功能严重受损,易导致骨量减少和骨折;但成骨细胞和破骨细胞数目并未显著改变,说明 Noggin 损伤的是成骨性细胞的功能,而非数目^[18,22]。而通过转染 siRNA 导致 Noggin 不表达可以显著提高体内异位听小骨的骨矿含量^[21]。所以,抑制 Noggin 的表达不仅可增加体外培养成骨细胞的成骨作用也能加速体内诱导的骨形成^[23]。

Noggin 对骨形成的作用还可以通过诱导基因突变来验证。杂合 Noggin 的胚胎基本是正常的,部分杂合小鼠表现出轻微的听力丧失,这种听力丧失是由镫骨和鼓室后窝之间异位骨桥形成,影响听小骨的移动性造成的^[24]。在纯合突变中多种骨骼结构都会出现异常,脊椎、肋骨和四肢包括关节都有明显的缺陷^[25]。中轴骨畸形,越向尾部缺陷越明显,虽然颅骨和颈椎形成接近正常,但肋骨数目减少,胸廓融合不全,背部发育缺陷,腰椎和尾椎缺失,出现关节融合。

2.4 Noggin 调控颅缝的融合

Noggin 在出生后未闭合的骨缝间充质中也有表达,可能调控颅缝的融合。有研究发现,Noggin 的表达受 FGF-2 和 FGF-9 信号的抑制,FGF 及其受体信号能通过选择性扩大功能性成骨细胞的数目和逆向调节 BMP-2 和 Noggin 的表达来增强固有的成骨潜能^[26],其异常表达在体内、外均能阻止颅缝的融合,

所以颅缝早闭可能是不恰当地下调 Noggin 的表达导致 FGF 受体激活引起的^[27]。同时, Jacob 和 Wu^[28]在对胎儿窘迫诱导的颅缝早闭动物模型的检测中发现 Noggin 和 Ihh 的表达均下降, Shen^[29]等研究发现,在刚断奶的颅缝早闭的异种器官移植的裸鼠模型中局部应用重组人 Noggin 蛋白能够预防颅缝早闭,说明 Noggin 在调控颅缝融合中起着至关重要的作用。Noggin 还能有效阻止缝合线颅骨咬除位点的骨形成,避免手术后骨性在联接,是传统外科治疗儿童颅缝早闭的一种有效的辅助用药^[30]。

2.5 Noggin 基因遗传性骨骼疾病

在骨与关节的形成过程中, Noggin 呈剂量依赖地表现出种族和关节特异性^[25]。Noggin 基因突变和缺失会导致多种关节异常融合性疾病,如近端指(趾)关节融合(Proximal symphalangism, SYM1)和多发骨性联合综合征(Multiple synostosis syndrome, SYNS1)都是由 Noggin 突变引起的常染色体显性遗传病^[31,32]。Tylzanowski^[33]等人研究还发现, Noggin 等位基因的缺失是致命性的,会导致严重的骨畸形生长和关节的多处融合,如 Noggin 单倍不足会导致腕骨和跗骨的畸形融合。Oxley 等人对有指间关节融合的两个家族进行人体测量、骨质密度测定和 Noggin 基因分析发现, Noggin 杂合基因突变对儿童的身高有明显影响,但对成人的身高影响不大,患儿的四肢骨骨矿含量和声速较低,但中轴骨骨矿含量正常;而成人的四肢骨骨矿含量正常,但中轴骨骨矿含量较高^[34]。

2.6 Noggin 对骨肿瘤的作用

Noggin 对多种原发性和转移性骨肿瘤等骨病的发生和发展也有重要的作用。骨肉瘤是恶性程度较高的原发性骨肿瘤, Noggin 能降低骨肉瘤细胞活力,改变细胞形态,加速细胞死亡;在溶骨性前列腺癌中 Noggin 的表达能够抑制引起溶解性骨转移的细胞系、降低骨硬化能力、规范人体的骨环境^[35]、调节溶骨性病变引起的骨形成的抑制和破骨细胞性骨吸收过多,平衡骨重塑,是辅助治疗溶骨性骨转移的一种新的治疗方法^[36]。

3 Noggin 对成骨作用机制的研究

骨形态发生蛋白(BMPs)是转化生长因子-β(TGF-β)超家族的一员,是一组具有类似结构的高度保守的分泌性多功能蛋白,最初是作为能够在体内直接诱导骨和软骨形成的细胞因子为人们所认识,可诱导间充质干细胞向成软骨细胞、成骨细胞和

成牙本质细胞分化,促进成骨细胞功能,诱导异位成骨。主要包括 BMP-2、BMP-4、BMP-6 和 BMP-7 等,其中, BMP-4 能单独诱导异位成骨,体外实验证明其具有促进成骨细胞分化的能力; BMP-6 主要在神经系统中发挥作用,在骨骼系统中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; BMP-7 可在异位诱导新骨形成,在骨骼发育的不同阶段具有一定的调节作用; BMP-2 能促进成骨细胞增殖和分化,诱导异位成骨是 BMPs 家族中起主要作用的细胞因子,广泛存在于全身各种组织中,在骨骼形成、胚胎发育、细胞分化和再生修复等方面也挥广泛而重要的作用。

人们在对 BMP-2 与 Noggin 的相互作用进行详尽研究时发现 BMP-2 促进 Noggin mRNA 及其多肽水平的表达,其作用具有时间和浓度依赖性,且这种诱导作用与 DNA 合成无关,表明 BMP-2 通过转录机制诱导 Noggin 的合成^[37]。同样, BMP-4 和 BMP-6 也有与 BMP-2 相似的诱导 Noggin 转录的作用。

BMPs 受多种细胞因子的调节,其中 Noggin 是第一个被确认的 BMPs 拮抗剂,能以较高的粘合力与 BMPs 结合,从而阻止它们与其受体结合^[1]。Noggin 和 BMPs 高效结合后会形成一个较大的戒指样结构,这种结构可使 Noggin 有效的将 BMPs 上的受体结合位点遮蔽,从而抑制 BMPs 与其受体结合^[3],进而阻止 Smad 依赖性和非 Smad 依赖性信号通路的传导^[38],拮抗 BMPs 的功能。在体内 Noggin 通过自分泌的方式调节 BMPs 对骨骼的作用。有研究发现, Noggin 是 BMP-2、BMP-4 和 BMP-7 的直接拮抗剂,且与 BMP-2 和 BMP-4 的粘合力要大于 BMP-7。但有趣的是,在体内成骨细胞分化过程中, Noggin 与 BMP-6 结合与 BMP-6 活性的减弱并不一致^[39]。

Zhu^[40]等人研究发现,将 BMP-2 和 BMP-7 的基因融合,组成的 BMP-2/7 异二聚体增加碱性磷酸酶活性和骨钙素表达的作用比单独的 BMP-2 或 BMP-7 同二聚体的促进作用要强,虽然异二聚体诱导的 Noggin 表达会有所增加,但额外表达的 Noggin 并不影响异二聚体促成骨细胞分化的功能,而 Noggin 对 BMP-2/7 异二聚体生物活性的拮抗作用比拮抗 BMP-2 和 BMP-7 单体的作用要弱得多,所以在体内应用 BMPs 异二聚体要比单用 BMPs 的成骨能力要强。这一发现可指导临床用药。

所以,从 Noggin 与 BMPs 之间的相互作用及 BMPs 对骨的调节作用推测, Noggin 表达异常引起

的骨骼发育缺陷可能与其对 BMPs 的拮抗作用有关,BMP-2/4 和 Noggin 表达之间的平衡在某种程度上决定成骨细胞分化的程度,破骨细胞的形成,骨骼的重建,最终决定骨量^[18]。由于 Noggin 改变时,BMPs 的量虽然发生改变,但结构未发生变化,所以 Noggin 影响的是 BMPs 相关信号通路的传导,而非 BMPs 蛋白的形成。

4 展望

Noggin 是对骨骼系统生长发育十分重要的一种调节因子,揭示其调节骨形成的机制有重要的临床意义,从各种骨、软骨和关节的疾病到骨质疏松,都与骨质和骨量有关。BMPs 能够促进骨的生长,诱导异位成骨,显著增加骨量,应用于临床可以治疗骨折和骨质疏松等导致的骨量减少的疾病,但如何控制 BMPs 的量,限制骨的过度生长,则需要 Noggin 等因子来发挥调节作用。目前,对 Noggin 的研究还不是很透彻,需要在分子水平上对 Noggin 调节骨代谢作用及其与其它调节骨代谢的细胞因子的相互作用进一步的研究,为临床治疗提供新方案。另外,除了与 BMPs 的相互作用之外,是否还存在其他的 Noggin 的调节机制、Noggin 是否还有其单独的受体还有待进一步的研究来证实。

【 参 考 文 献 】

[1] William C. Smith, Richard M. Harland. Expression Cloning of noggin, a New Dorsalizing Factor Localized to the Spemann Organizer in *Xenopus* Embryos. *Cell*, 1992, 70:829-840.

[2] David M. Valenzuela, Aris N. Economides, Eduardo Rojas et al. Identification of mammalian Noggin and its expression in the adult nervous system. *The Journal of Neuroscience*, 1995, 15(9):6077-6084.

[3] Carola Krause, Asja Guzman, Petra Knaus. Noggin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2011, 43: 478-481.

[4] Jun Tang, Min Song et al. Noggin and BMP4 co-modulate adult hippocampal neurogenesis in the APPswe/PS1DE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 385 :341-345.

[5] Yukio Nakamura, Hiroyuki Nakaya, et al. Coordinate expression of BMP-2, BMP receptors and Noggin in normal mouse spine. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2006, 13 :250-256.

[6] Kenjiro Kosaki, Seiji Sato, Tomonobu Hasegawa et al. Premature ovarian failure in a female with proximal symphalangism and Noggin mutation. *Fertility and Sterility*, 2004, 81(4): 1137-1139.

[7] Vladimir A. Botchkarev, Natalia V. Botchkareva, Motonobu

Nakamura, et al. Noggin is required for induction of the hair follicle growth phase in postnatal skin. *FASEB*, 2001, 15:2205-2214.

[8] Choi M, Stottmann RW, et al. The bone morphogenetic protein antagonist noggin regulates mammalian cardiac morphogenesis. *Circ Res*, 2007, 100(2):220-228.

[9] Steven P. Allen, Jean-Philippe Bogardi, Amanda J. Barlow et al. Misexpression of noggin leads to septal defects in the tract of the chick heart. *Developmental Biology*, 2001, 235:98-109.

[10] Jacquelyn Gerhart, Jessica Pfautz, et al. Noggin producing, MyoD-positive cells are crucial for eye development. *Developmental Biology*, 2009, 336:30-41.

[11] Andrei A. Sharov, Lorin Weiner, et al. Noggin overexpression inhibits eyelid opening by altering epidermal apoptosis and differentiation. *The EMBO Journal*, 2003, 22:2992-3003.

[12] Mark Wijgerde, Seth Karp, et al. Noggin antagonism of BMP4 signaling controls development of the axial skeleton in the mouse. *Developmental Biology*, 2005, 286:149-157.

[13] Fenglei He, Wei Xiong, et al. Modulation of BMP signaling by noggin is required for the maintenance of palatal epithelial integrity during palatogenesis. *Developmental Biology*, 2010, 347:109-121.

[14] Stafford DA, Brunet LJ, et al. Cooperative activity of noggin and gremlin 1 in axial skeleton development. *Development*, 2011, 138:1005-1014.

[15] 杨明飞,冉雪琴,王嘉福. BMP 2、Noggin 和 IGF-1 对成骨细胞的调节作用. *广东医学*, 2010, 31(14):1791-1793.

[16] 康健,苟三怀,曹东. Noggin 蛋白对人骨肉瘤细胞 MG63 增殖性的影响. *生物骨科材料与临床研究*, 2009, 6(3):41-44.

[17] I. Kalajzic, Z. Kalajzic, et al. Stage Specific Inhibition of Osteoblast Lineage Differentiation by FGF2 and Noggin. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2003, 88:1168-1176.

[18] Xue-Bin Wu, Yanan Li, Adina Schneider. Impaired osteoblastic differentiation, reduced bone formation, and severe osteoporosis in noggin-overexpressing mice. *J Clin Invest*, 2003, 112: 924-934.

[19] Etsuko Abe, Matsuo Yamamoto, 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. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15:663-673.

[20] Leonard Rifas. The Role of Noggin in Human mesenchymal stem cell differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2007, 100: 824-834.

[21] Kazushi Takayama, Akinobu Suzuki, Tomoya Manaka. RNA interference for noggin enhances the biological activity of bone morphogenetic proteins *in vivo* and *in vitro*. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27:402-411.

[22] R. D. Devlin, Z. Du, R. C. Pereira, et al. Skeletal Overexpression of noggin Results in Osteopenia and Reduced Bone Formation. *Endocrinology*, 2003, 144:1972-78.

[23] Derrick C. Wan, Jason H. Pomerantz, Lisa J. Brunet. noggin suppression enhances *in vitro* osteogenesis and accelerates *in vivo*

bone formation. The Journal of Biological Chemistry, 2007, 282 (36):26450-26459.

[24] Chan-Ho Hwang, Doris K. Wu. Noggin heterozygous mice: an animal model for congenital conductive hearing loss in humans. Human Molecular Genetics, 2008, 17(6):844-853.

[25] Jose Marcelino, Christopher M. Sciortino, Michael F. Romero et al. Human disease-causing NOG missense mutations: Effects on noggin secretion, dimer formation, and bone morphogenetic protein binding. PNAS, 2001, 98(20):11353-11358.

[26] Ali Fakhry, Chootima Ratisoonotorn, et al. Effects of FGF-2/-9 in calvarial bone cell cultures: differentiation stage-dependent mitogenic effect, inverse regulation of BMP-2 and noggin, and enhancement of osteogenic potential. Bone, 2005, 36:254-266.

[27] Stephen M. Warren, Lisa J. Brunet, Richard M. Harland, et al. The BMP antagonist noggin regulates cranial suture fusion. Nature, 2003, 422:625-629.

[28] Shushan Jacob, Changshan Wu, Theresa A. Freeman et al. Expression of Indian Hedgehog, BMP-4 and Noggin in Craniosynostosis Induced by Fetal Constraint. Annals of Plastic Surgery, 2007, 58(2):215-221.

[29] K Shen, SM Krakora et al. Medical treatment of craniosynostosis: recombinant Noggin inhibits coronal suture closure in the rat craniosynostosis model. Orthod Craniofac Res, 2009, 12: 254-262.

[30] Cooper GM, Usas A, et al. Ex vivo Noggin gene therapy inhibits bone formation in a mouse model of postoperative resynostosis. Plast Reconstr Surg, 2009, 123:94-103.

[31] Thomeer HG, Admiraal RJ, Hoefsloot L, et al. Proximal Symphalangism, Hyperopia, Conductive Hearing Impairment, and the NOG Gene: 2 New Mutations. Otol Neurotol, 2011, Feb 25. [Epub ahead of print]

[32] Takahashi T, Takahashi I, Komatsu M, et al. Mutations of the NOG gene in individuals with proximal symphalangism and multiple synostosis syndrome. Clin Genet, 2001, 60:447-451.

[33] Przemko Tylzanowski, Liese Mebis, Frank P, Luyten et al. The noggin null mouse phenotype is strain dependent and haploin sufficiency leads to skeletal defects. Developmental Dynamics, 2006, 235:1599-1607.

[34] Oxley CD, Rashid R, et al. Growth and skeletal development in families with NOGGIN gene mutations. Horm Res, 2008, 69(4): 221-226.

[35] Ruth Schwaninger, Cyrill A. Rentsch, et al. Lack of noggin expression by cancer cells Is a determinant of the osteoblast response in bone metastases. The American Journal of Pathology, 2007, 170:160-175.

[36] Chiara Secondini, Antoinette Wetterwald, et al. The role of the BMP signaling antagonist noggin in the development of prostate cancer osteolytic bone metastasis. PLOS ONE, 2011, 6(1): e16078.

[37] Elisabetta Gazzerro, Valerie Gangji, Ernesto Canalis. Bone morphogenetic proteins induce the expression of noggin, which limits their activity in cultured rat osteoblasts. J Clin Invest, 1998, 102:2106-2114.

[38] Jay Groppe, Jason Greenwald, et al. Structural basis of BMP signalling inhibition by the cystine knot protein Noggin. Nature Publishing Group, 2002, 420:636-642.

[39] Kening Song, Carola Krause, et al. Identification of a key kesidue mediating bone morphogenetic protein (BMP)-6 resistance to noggin inhibition allows for engineered BMPs with superior agonist activity. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285: 12169-12180.

[40] Wei Zhu, Jaehon Kim, et al. Noggin regulation of bone morphogenetic protein (BMP) 2/7 heterodimer activity *in vitro*. Bone, 2006, 39:61-71.

(收稿日期:2012-02-05)

(上接第 679 页)

[42] Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. Sports Med, 2005, 35(9):779-830.

[43] Wei S, Kitaura H, Zhou P, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J Clin Invest, 2005, 115(2):282-290.

[44] Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, et al. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. J Natl Med Assoc, 2005, 97(3):329- 333.

[45] Gao SG, Li KH, Xu M, et al. Bone turnover in passive smoking female rat: relationships to change in bone mineral density. BMC Musculoskelet Disord, 2011, 12(3):131-134.

[46] Tamaki J, Iki M, Fujita Y. Impact of smoking on bone mineral density and bone metabolism in elderly men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. Osteoporos Int, 2010, 22(1):133-141.

[47] Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. Am J Epidemiol, 2000, 151(8):773-780.

[48] Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, et al. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. Am J Clin Nutr, 2009, 89(4):1188-1196.

(收稿日期:2011-11-08)

作者: [丛静, 于灵芝, CONG Jing, YU Lingzhi](#)
作者单位: [山东大学附属济南市中心医院疼痛科, 济南, 250013](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) **ISTIC**
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2012, 18(7)

参考文献(40条)

1. [Jun Tang;Min Song](#) [Noggin and BMP4 co-modulate adult hippocampal neurogenesis in the APPswe/PS1DE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease](#) 2009
2. [Kening Song;Carola Krause](#) [Identification of a key residue mediating bone morphogenetic protein\(BMP\)-6 resistance to noggin inhibition allows for engineered BMPs with superior agonist activity](#) 2010
3. [Jay Groppe;Jason Greenwald](#) [Structural basis of BMP signalling inhibition by the cystine knot protein Noggin](#) 2002
4. [Elisabetta Gaggero;Valerie Gangji;Ernesto Canalis](#) [Bone morphogenetic proteins induce the expression of noggin, which limits their activity in cultured rat osteoblasts](#) 1998
5. [Wei Zhu;Jaehon Kim](#) [Noggin regulation of bone morphogenetic protein \(BMP\)2/7 heterodimer activity in vitro](#) 2006
6. [Stafford DA;Brunet LJ](#) [Cooperative activity of noggin and gremlin 1 in axial skeleton development](#) 2011
7. [Fenglei He;Wei Xiong](#) [Modulation of BMP signaling by noggin is required for the maintenance of palatal epithelial integrity during palatogenesis](#) 2010
8. [Mark Wijgerde;Seth Karp](#) [Noggin antagonism of BMP4 signaling controls development of the axial skeleton in the mouse](#) 2005
9. [Andrei A. Sharov;Lorin Weiner](#) [Noggin overexpression inhibits eyelid opening by altering epidermal apoptosis and differentiation](#) 2003
10. [Jacquelyn Gerhart;Jessica Pfautz](#) [Noggin producing, MyoD-positive cells are crucial for eye development](#) 2009
11. [K Shen;SM Krakora](#) [Medical treatment of craniosynostosis: recombinant Noggin inhibits coronal suture closure in the rat craniosynostosis model](#) 2009
12. [Shushan Jacob;Changshan Wu;Theresa A. Freeman](#) [Expression of Indian Hedgehog, BMP-4 and Noggin in Craniosynostosis Induced by Fetal Constraint](#) 2007(02)
13. [Stephen M. Warren;Lisa J. Brunet;Richard M. Harland](#) [The BMP antagonist noggin regulates cranial suture fusion](#) 2003
14. [Ali Fakhry;Chootima Ratisoonorn](#) [Effects of FGF-2/-9 in calvarial bone cell cultures: differentiation stage-dependent mitogenic effect, inverse regulation of BMP-2 and noggin, and enhancement of osteogenic potential](#) 2005
15. [Jose Marcelino;Christopher M. Sciortino;Michael F. Romero](#) [Human disease-causing NOG missense mutations: Effects on noggin secretion, dimer formation, and bone morphogenetic protein binding](#)

16. [Steven P.Allen;Jean-Philippe Bogardi;Amanda J.Barlow Misexpression of noggin leads to septal defects in the tract of the chick heart](#) 2001
17. [Choi M;Stottmann RW The bone morphogenetic protein antagonist noggin regulates mammalian cardiac morphogenesis](#) 2007(02)
18. [Vladimir A.Botchkarev;Natalia V.Botchkareva;Motonobu Nakamura Noggin is required for induction of the hair follicle growth phase in postnatal skin](#) 2001
19. [Kenjiro Kosaki;Seiji Sato;Tomonobu Hasegawa Premature ovarian failure in a female with proximal symphalangism and Noggin mutation](#) 2004(04)
20. [Yukio Nakamura;Hiroyuki Nakaya Coordinate expression of BMP-2,BMP receptors and Noggin in normal mouse spine](#) 2006
21. [Chan-Ho Hwang;Doris K.Wu Noggin heterozygous mice:an animal model for congenital conductive hearing loss in humans](#) 2008(06)
22. [杨明飞;冉雪琴;王嘉福 B MP 2、 N o g g i n和 I G F-1 对成骨细胞的调节作用](#) 2010(14)
23. [Chiara Secondini;Antoinette Wetterwald The role of the BMP signaling antagonist noggin in the development of prostate cancer osteolytic bone metastasis](#) 2011(01)
24. [Ruth Schwaninger;Cyrill A.Rentsch Lack of noggin expression by cancer cells Is a determinant of the osteoblast response in bone metastases](#) 2007
25. [Oxley CD;Rashid R Growth and skeletal development in families with NOGGIN gene mutations](#) 2008(04)
26. [Przemko Tylzanowski;Liese Mebis;Frank P Luyten The noggin null mouse phenotype is strain dependent and haploin sufficiency leads to skeletal defects](#) 2006
27. [Takahashi T;Takahashi I;Komatsu M Mutations of the NOG gene in individuals with proximal symphalangism and multiple synostosis syndrome](#) 2001
28. [Thomeer HG;Admiraal RJ;Hoefsloot L Proximal Symphalangism, Hyperopia, Conductive Hearing Impairment, and the NOG Gene:2 New Mutations](#) 2011
29. [Cooper GM;Usas A Ex vivo Noggin gene therapy inhibits bone formation in a mouse model of postoperative resynostosis](#) 2009
30. [Carola Krause;Asja Guzman;Petra Knaus Noggin](#) 2011
31. [Derrick C.Wan;Jason H.Pomerantz;Lisa J.Brunet noggin suppression enhances in vitro osteogenesis and accelerates in vivo bone formation](#) 2007(36)
32. [R.D.Devlin;Z.Du;R.C.Pereira Skeletal Overexpression of noggin Results in Osteopenia and Reduced Bone Formation](#) 2003
33. [Kazushi Takayama;Akinobu Suzuki;Tomoya Manaka RNA interference for noggin enhances the biological activity of bone morphogenetic proteins in vivo and in vitro](#) 2009
34. [Leonard Rifas The Role of Noggin in Human mesenchymal stem cell differentiation](#) 2007
35. [David M.Valenzuela;Aris N.Economides;Eduardo Rojas Identification of mammalian Noggin and its expression in the adult nervous system](#) 1995(09)
36. [Etsuko Abe;Matsuo Yamamoto Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast](#)

[formation in murine bone marrow cultures from adult mice:antagonism by noggin](#) 2000

37. [Xue-Bin Wu;Yanan Li;Adina Schneider](#) [Impaired osteoblastic differentiation, reduced bone formation, and severe osteoporosis in noggin-overexpressing mice](#) 2003

38. [I. Kalajzic;Z. Kalajzic](#) [Stage Specific Inhibition of Osteoblast Lineage Differentiation by FGF2 and Noggin](#) 2003

39. [康健;苟三怀;曹东](#) [Noggin蛋白对人骨肉瘤细胞 MG63增殖性的影响](#) 2009(03)

40. [William C. Smith;Richard M. Harland](#) [Expression Cloning of noggin, a New Dorsalizing Factor Localized to the Spemann Organizer in Xenopus Embryos](#) 1992

本文读者也读过(3条)

1. [黄泽清. 高浩然. 杨舜. 俞伟平. HUANG Ze-qing. GAO Hao-ran. YANG Shun. CHOU Wei-ping](#) [重组Noggin蛋白对急性肺损伤大鼠肺泡上皮细胞凋亡的影响](#)[期刊论文]-[临床麻醉学杂志](#)2012, 28(3)
2. [邹沙沙. 陈婷婷. 张玲玲. 田汝辉. 杨施. 李铮. 胡洪亮. Zou Sha-sha. Chen Ting-ting. Zhang Ling-ling. Tian Ru-hui. Yang Shi. Li Zheng. Hu Hong-liang](#) [反转录病毒载体介导Indian hedgehog信号蛋白在C3H10T1/2细胞中的表达及成骨诱导潜能](#)[期刊论文]-[中国组织工程研究](#)2012, 16(24)
3. [韩京](#) [交感神经递质对骨髓间充质干细胞的调控作用与机制研究](#)[学位论文]2009

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201207023.aspx