

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.051

骨形态发生蛋白诱导骨髓间充质干细胞成骨分化的研究进展*

武成聪¹ 陈佳滨¹ 蔡伟良² 宁寅宽² 李 强^{2△}

(1 桂林医学院 广西 桂林 541004; 2 桂林医学院附属医院骨科二病区 广西 桂林 541000)

摘要: 目前从骨髓中成功分离、鉴定 BMSCs 的方法较为成熟。新发现一些物质能诱导 BMSCs 向成骨细胞分化因子,其中对 BMP 研究较多。其机制可能是通过结合 I、II 型 BMP 受体后激活 Smad 信号通路诱导成骨。其诱导方法主要包括直接应用天然 BMP 或者将 BMP 及其协同基因转入 BMSCs,通过靶细胞的持续表达 BMP 促进新骨形成。本文将近 10 年 BMP 诱导 BMSCs 向成骨分化的研究现状及发展趋势做一综述。

关键词: 骨髓间充质干细胞;骨形态发生蛋白;骨化;骨生成;综述

中图分类号: Q813;Q75;R68 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)21-4192-04

The Research Status about Ossification of Bone Marrow Stem Cells under Induce of Bone Morphogenetic Protein*

WU Cheng-cong¹, CHEN Jia-bin¹, CAI Wei-liang², NING Yin-kuan², LI Qiang^{2△}

(1 Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541004, China;

2 Dep of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541000, China)

ABSTRACT: The method of isolating and identification BMSCs from bone marrow has been commonly used. Some substances have the function of promoting BMSCs differentiate to osteoblast, especially BMP. The mechanism may be activating Smad signaling pathways through a combination of type I and II BMP receptor to induce osteogenesis. The main methods of inducing BMSCs to ossify include direct application of natural protein BMP and transfer BMP genes with or without collaborative genes into BMSCs, and promoting new bone formation by the continuous expression of BMP. In this report, we review the research status and development trends of using BMP to promote BMSCs differentiate to osteoblasts in the recent 10 years.

Key words: Bone marrow mesenchymal cells; Bone morphogenetic protein; Ossification; Bone formation; Review

Chinese Library Classification: Q813;Q75;R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)21-4192-04

前言

近年来干细胞的研究为骨组织工程提供了新的思路。多种途径可诱导骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stromal cells, BMSCs)向成骨细胞分化,最主要的细胞因子是骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)。其通过何种途径激活干细胞向成骨细胞分化及其采用何种途径能使 BMP 诱导 BMSCs 骨化为临床治疗骨缺损提供更好的服务。本文应用计算机检索近 10 年来国内外应用 BMP 诱导 BMSs 的相关文献,并对其研究现状进行总结性归纳。

1 研究现状

1.1 BMSCs 的成骨分化

BMSCs 在特定的条件下向成骨、成软骨、成脂肪和成肌细胞分化,体外扩增 20-50 代后仍保持其多向分化潜能^[1,2]。现已成为组织工程化骨(TEB)的主要种子细胞源。种子细胞(群)的生长分化很大程度上取决于细胞自身特点及细胞生长所处的微环境。接种种子细胞的浓度一定程度上影响到细胞的分化

和增殖能力^[3]。Kim K^[3]等认为改变种子细胞之间的距离可以改变细胞旁分泌的信号传导。

目前已经证实 BMSCs 处于特定化学物质(β-磷酸甘油、地塞米松、维生素 C)、细胞因子(BMP、bFGF 等)、机械力学刺激等体外环境培养过程中具有明显的成骨细胞分化能力^[4]。不过单纯的 BMSCs 中部分细胞在没有成骨诱导因素的条件下也可向成骨细胞分化^[5],普通兔 BMSCs 复合脱钙骨能够成功诱导兔膝关节软骨缺损修复^[6]。相对于单纯的 BMSCs,其向成骨分化的能力与其所处的生长环境密切相关。Ishikawa H 等^[7]体外培养 BMSCs 过程中给予 rhBMP2 干预,细胞增殖能力增强,同时在传代过程中仍保持成骨分化能力。

近年来发现,包括传统的细胞因子及相关物理化学刺激因素在内成骨生长肽(OGP)能通过 RhoA/ROCK 途径促进 BMSCs 向成骨细胞分化,且存在剂量依赖性^[8]。硼(boron)在人 BMSCs 增殖分化过程中促进成骨相关基因合成^[9]。Ono M 等^[10]认为 Wnt 信号诱导的分泌蛋白 1 (WISP-1/CCN4)促进小鼠 BMSCs 分化,其可能机制是通过 WISP-1 加强 BMP-2 的作用并绑定整合素α(5)β(1)促进成骨分化。BMP-2 相关肽 P24 蛋白

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31160199)

作者简介:武成聪(1987-),男,硕士研究生,主要从事骨与软骨组织工程、生物材料学研究,电话:15978052098, E-mail: yn232425@126.com

△ 通讯作者:李强, E-mail: li.q12251970@163.com

(收稿日期:2013-11-25 接受日期:2013-12-23)

^[11]、正常血糖水平^[12]、辛伐他汀同样具有促进 BMSCs 成骨分化和其增殖能力。Kaigler D 等^[13]通过体外实验研究发现内皮细胞 (Endothelial cell) 在直接与小鼠 BMSCs 直接接触培养过程中显著增加 BMSCs 的成骨分化能力。在各种成骨诱导因素中研究较多的主要是 BMP, 众多学者已经开始运用 BMP 制作异常骨化疾病模型及阳性对照标准。任远等^[14]将 BMP4 基因包装入慢病毒载体转染鼠 BMSCs 并注射入裸大鼠大腿股四头肌腱, 成功建立了 BMP4 基因诱导异位骨化模型。

1.2 BMP 与 BMSCs 的成骨分化

BMP 能促进未分化的间充质细胞及骨系细胞募集、分化并启动骨生成, 并在后期骨组织的形成、生长和损伤的修复发挥着关键作用^[15]。同时也在多种细胞的增殖、分化、组织再生、改建中发挥各种调节作用^[16]。

BMP 促进 BMSCs 向成骨分化的机制尚目前不明确^[17], 细胞内信号传导机制可能是通过 I、II 型 BMP 受体(丝氨酸/苏氨酸激酶受体)转导, 其中 I 型 BMP 受体(BMPRIa)直接参与调控骨生成及骨密度^[18]。BMP 与 BMPRIa 和 II 型受体结合后激活 Smad 信号通路。BMP 激活 BMP-RI 激酶后使其转录调节因子 Smad 被磷酸化, 磷酸化的 Smad1、Smad5 和 Smad8 再与 Smad4 形成复合体并转移到细胞核后诱导 BMP 下游靶位基因表达。信号传导过程中 Smad6 和 Smad7 可抑制 R-Smad 的磷酸化, 同阻止 R-Smad 磷酸化后与 Smad4 形成复合体^[19,21]。沈奕^[22]等在研究 BMSCs 相关信号因子中发现: 骨形态发生蛋白 2 在种子细胞成骨过程中与骨形态发生蛋白 1a 存在相关性, 但与骨形态发生蛋白 1b 无关联; 成骨相关信号因子(SOST)与碱性磷酸酶、MSX2 及骨形态发生蛋白受体 1a 有相关性。这些信号通路直接关系到组织工程骨成骨过程, 而且能被相关因子激活。Lin^[23]等发现在 BMP-2 刺激下 miR-199a 通过作用于转录因子 Smad 1 反向调节早期软骨细胞的分化。Li^[24]等发现 miRNA-miR-2861 对 BMP-2 诱导的成骨分化具有促进作用。Li^[25]等发现 miR-133 和 miR-135 分别通过作用于 3' 端非编码区调控 RunX2 及 Smad5, 从而调控 BMSCs 向成骨方向分化。

2 BMP 诱导 BMSCs 骨化的途径

在众多具有激活或抑制细胞成骨相关信号通路的因子中, BMP 表达是目前研究调控 BMSCs 向成骨细胞分化主要诱导因子, 其途径主要包括通过直接或间接增加 BMP 含量促进 BMSCs 向成骨细胞分化。

2.1 天然型 BMP 诱导 BMSCs 骨化

目前主流方法是将 BMP 通过生物材料直接释放至需骨或软骨组织再生的部位。如果需要长时间诱导 BMSCs 骨而进行大面积骨重建时, 研究者多倾向于选择控制释放性载体或支架。Simmons, C A^[26]等以海藻酸钠水凝胶为生物支架将 BMP2 和转化生长因子- β 3(TGF- β 3)以单独形式和共同组合形式诱导 SCID 小鼠 BMSCs 成骨过程中发现 BMP2 诱导种子细胞成骨过程中的有效蛋白浓度与生物支架材料形态有关, 适当可溶性生物材料复合细胞因子后可能通过调控种子细胞骨再生信号从而能使更低浓度的细胞因子诱导组织再生更高效。

天然 BMP 诱导 BMSCs 骨化呈剂量依赖性, 不同剂量 BMP 诱导种子细胞的能力不同。Roostaeian J^[27]等直接运用人骨形态发生蛋白 2 诱导兔 BMSCs 成骨, 发现其最佳适合浓度

为 50 ng/mL。在天然 BMP 诱导分化的同时, 辅助其他诱导因素往往具有协同作用。Wang L^[28]等发现: 单纯的 BMP2 作用于小鼠 BMSCs 仅较低程度上增加干细胞 ALP 和矿化水平, 但 BMP2 联合成骨培养基时明显增强了 BMSCs 的成骨分化能力。

2.2 BMP 诱导 BMSCs 骨化的其他途径

天然 BMP 的弥散作用和半衰期决定了直接将 BMP 植入体内其使用剂量大, 成本较高导致临床成骨效果不佳。研究者致力于采用通过载体缓释技术使 BMSCs 获得长时间足量的 BMP 刺激, 但是仍需克服在支架材料中整合的 BMP 不受生物活性因子影响的难题。通过基因治疗或者改善细胞所处微环境促进 BMP 表达成为了当前研究的热点, 利用转基因技术将外源性基因导入种子细胞内并使之持续、稳定、高效表达 BMP, 从而弥补天然 BMP 客观缺陷, 并稳定表达的细胞因子提供良好的微环境利于 BMSCs 骨化。

Zhu L^[29]等以腺病毒为载体将 BMP7 基因导入山羊 BMSCs 治疗山羊节段性骨缺损, BMP7 能够明显促进骨缺损新生骨生成并且在术后 5 月新生骨生物力学满足生理要求优于对照组的 8 个月。不过在应用腺病毒作为 BMP 基因转染载体时仍然存在一些问题, Xu XL^[30]等以腺病毒为载体介导人 BMP2 基因转染山羊 BMSCs 修复骨缺损, 首次验证转染 BMP 基因适用于大型动物负重骨骨缺损, 24 周后转染组新生骨的最大压缩强度优于对照组, 但作为基因运载体腺病毒也同时引起宿主短暂的细胞和持续性的体液免疫抵抗反应, 这点也是腺病毒作为载体的缺陷, 限制了其大规模的临床发展。

如何能够将目的基因导入 BMSCs 并且引起最小的宿主免疫反应, 研究者目前选用质粒、腺相关病毒、杆状病毒(BV)、非病毒 PEI 衍生物(GenEscort™ II)^[31]以及慢病毒等作为目的基因转染工具均能使 BMSCs 过表达 BMP 基因和蛋白从而刺激成骨相关信号通路诱导靶细胞向成骨细胞分化, 转染后细胞目的 BMP、碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素表达量显著提高, 骨缺损区域最终形成新生骨组织。

除外直接转导已编码的 BMP 基因序列进入 BMSCs 这种途径, 研究者发现纳米材料上粘附烟草花叶病毒(TMV)^[32]可直接通过促进内源性 BMP2 基因合成增加而使得体外培养的 BMSCs 在 24 h 后向成骨细胞分化并且形成钙化结节。纤维母细胞生长因子(FGF18)能够促进 BMSCs 上调 BMP4 mRNA 表达水平^[33]。同天然 BMP 一样, 各种细胞因子之间也具有明显的协同作用。BMP2 和 Nell-1 基因能协同促进兔上颌窦新骨的形成^[34]。单独的 BMP2 蛋白可能使 BMSCsDNA 结合抑制因子(Id1)过度表达促进骨生成, 而联合 VEGF 则能使 Id1 表达达到最佳状态减少过度骨生成及过度的终末成骨细胞化^[35]。BMP2-BMP9 基因^[36]、BMP2-hVEGF165 基因^[37]、BMP4-BMP7^[38]等在成骨过程中均具有很好的协同作用, 从而使 BMP 促进 BMSCs 骨化表达达到一个最佳平衡状态。在作用时间方面间接转基因技术也表现出了该途径的优势, Lin^[29]等通过 BV 介导的 BMP2/VEGF 基因转染 BMSCs, 基因表达时间可超过 28 天。能够为 BMSCs 提供足够量的细胞因子诱导其向成骨细胞分化。

3 小结与展望

近年来, 研究者们无论运用天然 BMP 或者通过相关载体介导 BMP 基因转导 BMSCs 而诱导其向成骨分化都取得了进步, 尤其是在发现相关其他协同治疗细胞因子、基因或其他物质上取得了进一步科研成果, 为更完善的治疗骨缺损提供了较多的实验依据。但无论通过生物材料运载天然 BMP 或者载体介导 BMP 基因转染 BMSCs 植入缺损区域必然会带来一序列宿主免疫反应。目前并未发现完全不产生免疫反应的载体, 故在诱导骨化时也应该充分考虑载体选择问题。再有, 各种 BMP 基因和相关协助基因转染进入宿主体内, 其造成局部 BMP 或者其他因子蓄积过高, 存在基因组序列突变等致癌风险。BMP 诱导成骨的信号传导通路是否存在多条途径尚未清楚, 以及是否能够通过直接激活相关通路上的某些信号分子激活并调控成骨或者能否从转录因子调控水平寻找诱导成骨基因治疗可能是未来的研究方向, 如最近 microRNA 的研究可能是一个新的途径。

综上所述, BMP 在诱导 BMSCs 成骨分化的作用显著, 仍存在着许多未知问题, 但其在治疗骨缺损方面仍然具有光明的前景。

参考文献(References)

- Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers[J]. Cell Tissue Kinet, 1987, 20(3): 263-272
- Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, et al. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications [J]. STEM CELLS 2001, 19(3): 180-192
- Kim K, Dean D, Mikos AG, et al. Effect of initial cell seeding density on early osteogenic signal expression of rat bone marrow stromal cells cultured on cross-linked poly (propylene fumarate) disks [J]. Biomacromolecules, 2009, 10(7): 1810-1817
- Abdallah BM, Haack-Sorensen M, Burns JS, et al. Maintenance of differentiation potential of human bone marrow mesenchymal stem cells immortalized by human telomerase reverse transcriptase gene despite [corrected] extensive proliferation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 326(3): 527-538
- 陈伏庭. hBMP2 基因转染骨髓基质干细胞与藻酸钙凝胶复合物对骨牵张区成骨作用的研究[D]. 东南大学, 2006
Chen Fu-ting. Distraction osteogenesis Study by injection of Calcium Alginate Hydrogel Containing hBMP2 Gene Transfected MSC [J]. Southeast University, 2006
- 刘文忠, 汪玉良, 孙正义, 等. 骨髓间充质干细胞复合纤维蛋白凝胶修复兔关节软骨缺损[J]. 临床骨科杂志, 2005, 8(5): 76-79
Liu Wen-zhong, Wang Yu-liang, Sun Zheng-yi, et al. Repair of articular cartilage defect by using composite of bone marrow mesenchymal stem cells and fibrin glue in rabbit [J]. Journal of Clinical Orthopaedics, 2005, 8(5): 76-79
- Ishikawa H, Kitoh H, Sugiura F, et al. The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the osteogenic potential of rat mesenchymal stem cells after several passages[J]. Acta Orthop, 2007, 78(2): 285-292
- Chen Z, Wang X, Shao Y, et al. Synthetic osteogenic growth peptide promotes differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells to osteoblasts via RhoA/ROCK pathway [J]. Mol Cell Biochem 2011, 358(1-2): 221-227
- Ying X, Cheng S, Wang W, et al. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells [J]. Biol Trace Elem Res 2011, 144(1-3): 306-315
- Ono M, Inkson CA, Kilts TM, et al. WISP-1/CCN4 regulates osteogenesis by enhancing BMP-2 activity [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(1): 193-208
- Lin ZY, Duan ZX, Guo XD, et al. Bone induction by biomimetic PLGA-(PEG-ASP)_n copolymer loaded with a novel synthetic BMP-2-related peptide in vitro and in vivo [J]. J Control Release 2010, 144(2): 190-195
- Guan CC, Yan M, Jiang XQ, et al. Sonic hedgehog alleviates the inhibitory effects of high glucose on the osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells[J]. Bone, 2009, 45(6): 1146-1152
- Kaigler D, Krebsbach PH, West ER, et al. Endothelial cell modulation of bone marrow stromal cell osteogenic potential [J]. FASEB J 2005, 19(6): 665-667
- 任远. BMP4 基因突变在颈椎后纵韧带骨化症中促异位成骨机制研究[D]. 首都医科大学, 2012
Ren Yuan. Functional research on novel BMP4 mutation improving ectopic bone formation in ossification of cervical posterior longitudinal ligament(OPLL)[D]. Capital Medical University, 2012
- Urist MR, Strates BS. The classic: Bone morphogenetic protein[J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467(12): 3051-3062
- Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(1): 27-38
- Bragdon B, D'Angelo A, Gurski L, et al. Altered plasma membrane dynamics of bone morphogenetic protein receptor type Ia in a low bone mass mouse model[J]. Bone 2012, 50(1): 189-199
- Bragdon B, Bonor J, Shultz KL, et al. Bone morphogenetic protein receptor type Ia localization causes increased BMP2 signaling in mice exhibiting increased peak bone mass phenotype [J]. J Cell Physiol 2012, 227(7): 2870-2879
- Ryoo HM, Lee MH, Kim YJ. Critical molecular switches involved in BMP-2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal cells[J]. Gene 2006, 366(1): 51-57
- Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins [J]. Growth Factors, 2004, 22(4): 233-241
- Lian JB, Stein GS, Javed A, et al, Stein JL, Montecino M, et al. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2006, 7(1-2): 1-16
- 沈奕, 王伟力, 李晓森, 等. 全髋关节置换者骨髓间充质干细胞中成骨细胞相关因子的基因表达 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(13): 2291-2294
Shen Yi, Wang Wei-li, Li Xiao-miao, et al. Expression of osteoblast-related genes in bone marrow mesenchymal stem cells following total hip replacement [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(13): 2291-2294
- Lin EA, Kong L, Bai XH, et al. miR-199a, a bone morphogenetic protein 2-responsive MicroRNA, regulates chondrogenesis via direct targeting to Smad1[J]. J Biol Chem, 2009, 284(17): 11326-11335
- Li H, Xie H, Liu W, et al. A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans[J]. J Clin Invest, 2009, 119(12): 3666-3677
- Li Z, Hassan MQ, Volinia S, et al. A microRNA signature for a BMP2-induced osteoblast lineage commitment program[J]. Proc Natl

- Acad Sci U S A, 2008, 105(37): 13906-13911
- [26] Simmons CA, Alsberg E, Hsiong S, et al. Dual growth factor delivery and controlled scaffold degradation enhance in vivo bone formation by transplanted bone marrow stromal cells [J]. Bone, 2004, 35(2): 562-569
- [27] Roostaeian J, Carlsen B, Simhaee D, et al. Characterization of growth and osteogenic differentiation of rabbit bone marrow stromal cells[J]. J Surg Res, 2006, 133(2): 76-83
- [28] Wang A, Ding X, Sheng S, et al. Bone morphogenetic protein receptor in the osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(5): 740-745
- [29] Zhu L, Chuanchang D, Wei L, et al. Enhanced healing of goat femur-defect using BMP7 gene-modified BMSCs and load-bearing tissue-engineered bone[J]. J Orthop Res, 2010, 28(3): 412-418
- [30] Xu XL, Tang T, Dai K, et al. Immune response and effect of adenovirus-mediated human BMP-2 gene transfer on the repair of segmental tibial bone defects in goats[J]. Acta Orthop, 2005, 76(5): 637-646
- [31] Lu K, Zeng D, Zhang Y, et al. BMP-2 gene modified canine bMSCs promote ectopic bone formation mediated by a nonviral PEI derivative[J]. Ann Biomed Eng, 2011, 39(6): 1829-1839
- [32] Sitasuwan P, Lee LA, Bo P, et al. A plant virus substrate induces early upregulation of BMP2 for rapid bone formation [J]. Integr Biol (Camb), 2012, 4(6): 651-660
- [33] Jeon E, Yun YR, Kang W, et al. Investigating the role of FGF18 in the cultivation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43982
- [34] Xia L, Xu Y, Chang Q, et al. Maxillary sinus floor elevation using BMP-2 and Nell-1 gene-modified bone marrow stromal cells and TCP in rabbits[J]. Calcif Tissue Int, 2011, 89(1): 53-64
- [35] Song X, Liu S, Qu X, Hu Y, et al. BMP2 and VEGF promote angiogenesis but retard terminal differentiation of osteoblasts in bone regeneration by up-regulating Id1 [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2011, 43(10): 796-804
- [36] 林春阳. 组织工程人工骨成骨活性因子 (BMP9, OPG) 相关研究 [D]. 重庆医科大学, 2011
- Lin Chun-yang. Studies about osteogenic factors (BMP9, OPG) of tissue engineering artificial bone [D]. Chongqing Medical University, 2011
- [37] Guo-ping W, Xiao-chuan H, Zhi-hui Y, et al. Influence on the osteogenic activity of the human bone marrow mesenchymal stem cells transfected by liposome-mediated recombinant plasmid pIRES--hBMP2-hVEGF165 in vitro[J]. Ann Plast Surg, 2010, 65(1): 80-84
- [38] Yuan SH, Gao CB, Yin CU, et al. Recombinant adeno-associated virus BMP-4/7 fusion gene confers ossification activity in rabbit bone marrow stromal cells[J]. Genet Mol Res, 2012, 11(3): 3105-3114
- [39] Lin CY, Chang YH, Kao CY, et al. Augmented healing of critical-size calvarial defects by baculovirus-engineered MSCs that persistently express growth factors[J]. Biomaterials, 2012, 33(14): 3682-3692

(上接第 4191 页)

- [11] Heo SK, Yun HJ, Yi HS, et al. Evodiamine and rutaecarpine inhibit migration by LIGHT via suppression of NADPH oxidase activation [J]. J Cell Biochem, 2009, 107(1): 123-133
- [12] Hung PH, Lin LC, Wang GJ, et al. Inhibitory effect of evodiamine on aldosterone release by Zona glomerulosa cells in male rats [J]. Chin J Physiol, 2001, 44(2): 53-57
- [13] Chiou WF, Liao JF, Chen CF. Comparative study of the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from Evodia rutaecarpa [J]. J Nat Prod, 1996, 59(4): 374-378
- [14] 石海莲, 郑沁乐, 吴大正. 吴茱萸碱对肥胖并发血管肥厚的作用研究[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(12): 1687-1692
- Shi Hai-lian, Zheng Qin-le, Wu Da-zheng. The preventive effect of evodiamine on vascular hypertrophy in obese rats [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2011, 27(12): 1687-1692
- [15] Hu Y, Fahmy H, Zjawiony JK, et al. Inhibitory effect and transcriptional impact of berberine and evodiamine on human white preadipocyte differentiation[J]. Fitoterapia, 2010, 81(4): 259-268
- [16] Bak EJ, Park HG, Kim JM, et al. Inhibitory effect of evodiamine alone and in combination with rosiglitazone on in vitro adipocyte differentiation and in vivo obesity related to diabetes [J]. Int J Obes (Lond), 2010, 34(2): 250-260
- [17] Lin YN, Pan SL, Liao CH, et al. Evodiamine represses hypoxia-induced inflammatory proteins expression and hypoxia-inducible factor 1alpha accumulation in RAW264.7[J]. Shock, 2009, 32(3): 263-269
- [18] Kobayashi Y. The nociceptive and anti-nociceptive effects of evodiamine from fruits of Evodia rutaecarpa in mice[J]. Planta Med, 2003, 69(5): 425-428
- [19] Po LY, Hsu LC, Shyi WW, et al. Effects of Evodiamine and Rutaecarpine on the Secretion of Corticosterone by Zone Fasciculata-Reticularis Cells in Male Rats[J]. J Cell Biochem, 2009, 108(2): 469-475
- [20] Lin H, Tsai SC, Chen JJ, et al. Effects of evodiamine on the secretion of testosterone in rat testicular interstitial cells [J]. Metabolism, 1999, 48(12): 1532-1535
- [21] Yuan SM, Gao K, Wang DM, et al. Evodiamine improves cognitive abilities in SAMP8 and APP (swe)/PS1 (ΔE9) transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(3): 295-302
- [22] Hu HY, Song ZY, Deng L, et al. Immunoregulatory effect of evodiamine in mice of various germ lines[J]. Chinese Journal of Experimental Hematology, 2008, 16(4): 886-891
- [23] 祝绚, 梁华平, 鲍依稀. 基因芯片检测吴茱萸碱对小鼠 DC 细胞功能调控相关基因表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(8): 78-82
- Zhu Xuan, Liang Hua-ping, Bao Yi-xi. Identification of the regulatory effect of evodiamine on functional regulation gene expressing in murine dendritic cell by microarrays analysis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2008, 24(8): 78-82
- [24] 赖思含, 鲍依稀, 梁华平, 等. 吴茱萸碱对小鼠树突状细胞分泌细胞因子的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(9): 787-791
- Lai Si-han, Bao Yi-xi, Liang Hua-ping, et al. Effects of evodiamine on cytokine profiles secreted by murine dendritic cells [J]. Chinese Journal of Immunology, 2010, 26(9): 787-791