



电子、语音版

·综述·

骨形态发生蛋白 2 在小儿颅骨缺损自行修复中的作用

李政堂^{1,3,4,5}, 郭雅鑫², 邵国⁶, 张春阳^{3,4,5}

1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014010
2. 内蒙古鄂尔多斯市中心医院康复科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000
3. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院神经外科, 内蒙古 包头 014010
4. 包头医学院神经外科疾病研究所(转化医学), 内蒙古 包头 014010
5. 内蒙古自治区骨组织再生与损伤修复工程技术中心, 内蒙古 包头 014010
6. 深圳市龙岗区第三人民医院转化医学中心, 广东 深圳 518100

摘要: 颅脑外伤在小儿各类外伤中占据首位。去骨瓣减压术为神经外科常见减少颅内压的手术方式, 颅骨缺失会导致患儿脑组织缺少颅骨保护, 颅骨作为脑组织最直接的保护屏障, 若缺损不及时修补会因体位、情绪和腹压等会导致脑组织在颅内发生移动, 从而造成脑穿通性畸形、癫痫发作和脑变性萎缩等疾病。小儿有好动、依从性差、自我保护能力差等特点, 更容易形成二次伤害。小儿处于生长发育期, 缺乏颅骨的保护, 颅脑容易受到二次伤害, 还会影响患儿神经系统的正常发育, 造成患儿智力低下, 神经系统发育不完善等相关并发症, 所以重建颅骨的完整对患儿的生长发育至关重要。未成熟硬脑膜对颅骨的发育和缺损修复有重要作用, 2 岁以下的儿童能够修复巨大的颅骨缺损, 而成年人则缺乏这种内源性能力。幼龄动物骨缺损中骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 上调, 表明 BMP2 在骨组织再生中具有重要作用。许多生物调节因子可调控 BMP2 的活性。该综述就 BMP2 在小儿颅骨缺损修复中的研究现状做总结。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 85–90]

关键词: 颅骨; 缺损修复; 骨形态发生蛋白 2; 硬脑膜

中图分类号: R651

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.014

Role of bone morphogenetic protein 2 in self-repair of pediatric cranial defects

LI Zhengtang^{1,3,4,5}, GUO Yaxin², SHAO Guo⁶, ZHANG Chunyang^{3,4,5}

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014010, China
2. Department of Rehabilitation, Inner Mongolia Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017000, China
3. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014010, China
4. Institute of Neurosurgical Diseases (Translational Medicine), Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014010, China
5. Engineering and Technology Centre for Bone Tissue Regeneration and Damage Repair, Inner Mongolia Autonomous Region, Baotou, Inner Mongolia 014010, China
6. Centre for Translational Medicine, The Third People's Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518100, China

Corresponding author: ZHANG Chunyang, Email: zhangchunyang-1964@aliyun.com

Abstract: Craniocerebral trauma ranks first among all types of pediatric trauma. decompressive craniectomy is a common neurosurgical procedure to reduce intracranial pressure, and cranial bone loss will lead to a lack of cranial protection of brain tissue in children. The skull is the most direct protective barrier for brain tissue, and if the cranial defect is not

基金项目: 国家自然科学基金 (82160250、81960238); 国家临床重点专科建设项目经费资助。

收稿日期: 2023-08-21; 修回日期: 2024-04-11

通信作者: 张春阳, Email: zhangchunyang-1964@aliyun.com。

repaired in a timely manner, movement of brain tissue in the skull may be caused by the factors such as body position, emotion, and abdominal pressure, thereby resulting in the disorders including brain penetrating malformations, epileptic seizures, and cerebral degeneration and atrophy. The active personality, poor compliance, and poor self-protection of children may lead to secondary injuries. During the growth and development of children, the lack of cranial protection makes the skull vulnerable to secondary injuries and may affect the normal development of nervous system, resulting in mental retardation, poor development of the nervous system, and other related complications, and therefore, reconstruction of the integrity of the skull is essential for the growth and development of the child. The immature dura mater plays an important role in cranial development and defect repair, and children within 2 years of age are capable of repairing large cranial defects, whereas adults lack such endogenous ability. Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) is significantly upregulated in bone defects in young animals, suggesting that BMP2 plays an important role in bone tissue regeneration. Many biological regulatory factors can modulate the activity of BMP2. This article reviews the current research status of BMP2 in cranial defect repair in children.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 85–90]

Keywords: skull; defect repair; bone morphogenetic protein 2; dura mater

1 BMP2对颅骨缺损修复的作用

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)家族中一组蛋白,在骨生长发育和损伤修复过程中起重要的调控作用^[1]。在BMP家族中,骨形态发生蛋白2(BMP2)是第1个被发现的BMP,是目前研究靠前的几个BMP之一。BMP2在胚胎发育、骨塑形和成骨破骨动态平衡过程中发挥着重要作用^[2]。BMP2是由二硫键连接2条氨基酸排列顺序相同的肽链构成^[3]。BMP2通过与靶细胞上的I型和II型丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合,激活Smad和非Smad信号通路^[2]。当BMP受体Ia(BMPRIa)和BMPRIb磷酸化下游蛋白,即Smad1/5/8时,Smad途径被激活。磷酸化的Smad招募Smad4,形成复合体,该复合体移位到细胞核中,最终激活成骨基因,如核心结合因子 α 1(Cbfa1)、成骨特异性转录因子2(Runx2)和成骨细胞特异性转录因子Osterix(OSX)(图1)^[4]。在已有实验中发现,BMP2在幼龄动物的骨缺损中上调。幼龄动物头盖骨中骨分化标志物Op的转录水平增加。表明BMP2有助于提高幼年动物修复颅骨缺损的能力^[5]。同时也表明BMP2在颅骨缺损中具有重要作用。

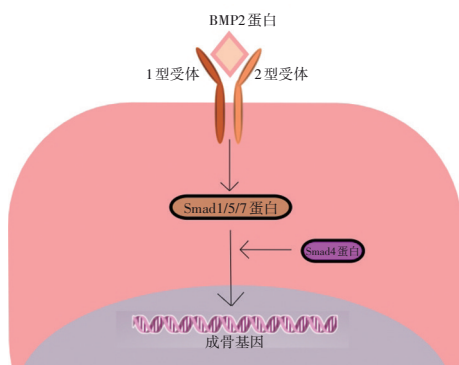


图1 BMP2在细胞内的作用原理图

2 BMP2与未成熟硬脑膜的相互作用

硬脑膜,特别是未成熟硬脑膜,已被证明是颅骨骨化和颅骨缺损修复的重要因素之一。细胞外基质蛋白、成骨细胞分化标志物、生长因子和破骨细胞标志物在未成熟硬脑膜中的表达升高^[6]。BMP2蛋白在未成熟硬脑膜中的表达高于成熟硬脑膜(约3.6倍)^[7]。BMP2在成骨细胞中可上调

成骨特异性转录因子2/核心结合因子 α 1(Runx2/Cbfa1)基因的表达,使Runx2在未成熟硬脑膜中的表达上调了8.3倍^[7]。这表明未成熟硬脑膜能够分泌成骨细胞因子来促进颅骨缺损修复。其他几种成骨细胞分化的标志在未成熟硬脑膜中的表达也高于成熟硬脑膜(图2)。成纤维细胞生长因子1(fibroblast growth factor 1, FGFR1)是4种成纤维细胞生长因子受体亚型之一,与成骨前体细胞分化增殖有关,这说明FGFR1可能促进骨再生^[7]。相关研究显示,幼年小鼠硬脑膜中的FGFR1转录上调;成骨细胞在骨形成中的标志性基因整合膜蛋白2A(ITM2a)和成骨细胞分化的中间标志物Op也同样上调^[7]。表明未成熟硬脑膜在幼龄颅骨缺损修复中可能发挥重要作用,可以通过促进BMP2蛋白的表达或者外源补充BMP2蛋白来促进颅骨缺损修复。

3 BMP2对间充质干细胞的作用

颅骨缺损修复依赖于3个基本要素:干细胞、生长因子(骨诱导)和血管微环境。缺损延迟愈合甚至不愈合的原因可能是缺乏骨祖干细胞,骨诱导生长因子不足和血管微环境的缺失^[8]。在颅骨缺损修复过程中,干细胞(stem cell, SC)以其独特的自我更新能力和多向分化的潜能成为研究的热门。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)和牙髓间充质干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)在以往实验中可促进骨缺

损修复^[9](图2)。BMP2对骨缺损修复有重要作用,其在成骨细胞分化过程中调节成骨细胞特异性转录因子OSX的表达^[10]。OSX可作用于Runx2基因的下游序列,通过激活COL1 α 1启动子的方式来促进骨形成^[11]。Runx2是成骨细胞分化的重要转录因子,因此,Runx2蛋白表达的

缺失会影响骨再生^[12]。到目前为止,促进骨再生的生物学方法主要集中在通过输送BMP2促进成骨诱导^[13]。表明BMP2可能诱导间充质干细胞成骨分化,加快小儿颅骨缺损修复过程。

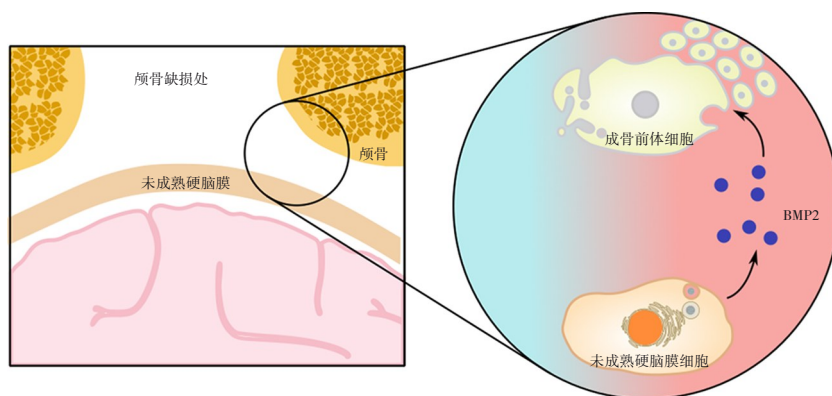


图2 BMP2在颅骨缺损修复中的示意图

4 BMP2对骨再生中新生血管的作用

骨是一种血管丰富的结缔组织。血管是重要的营养物质输送通道,给新生骨组织运输氧气、营养物质、激素、神经递质和生长因子等,血管对于骨生长发育和骨损伤修复是不可或缺的^[14]。有研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)对骨生长发育有重要作用^[15]。BMP2与配体结合时,拥有GS结构域高度保守的I型受体激活II型受体并使之磷酸化,磷酸化的受体与Smad转录因子结合来调节血管内皮生长因子的表达。I型受体包括ALK3(BMPRIa)、ALK6(BMPRIb)、ALK2或ALK1^[16];II型受体包括BMPRII、

ActRIIa或ActRIIb。III型受体,又称辅助受体,可调节与I型和II型受体结合的配体亲和力^[17]。BMP2蛋白与I、II型受体结合后使下游的Smad1/5/8蛋白磷酸化,磷酸化的Smad1/5/8蛋白与Smad4蛋白结合进入细胞核,使血管内皮生长因子的表达上调^[18-19]。VEGF可促进血管生成和间充质干细胞(MSC)向骨缺损处移动,BMP2蛋白促进MSC分化为成骨细胞。只有当BMP2和MSC存在时,骨缺损才会明显缩小^[20](图3)。表明BMP2可能会促进新生血管的形成,为颅骨缺损处提供氧气、血管内皮细胞生长因子等骨再生必要条件;VEGF也会促进新骨的形成,以及间充质干细胞向成骨分化。

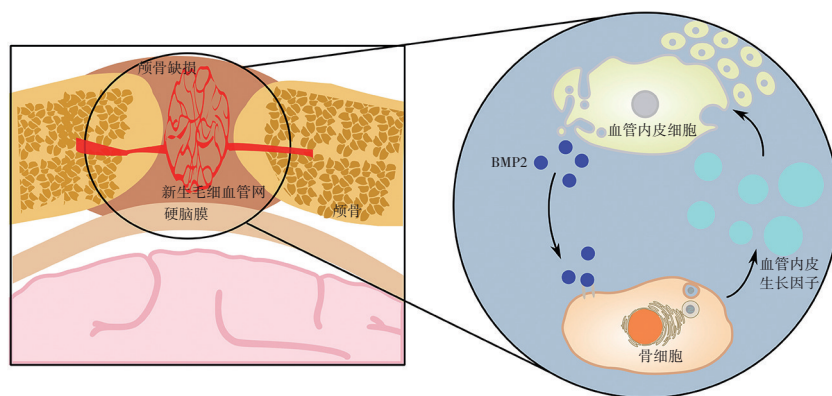


图3 BMP2在血管生成中的作用机制图

5 BMP2与其他信号通路的联系

5.1 RANKL/RANK/OPG 信号通路

BMP2蛋白可直接作用于成骨细胞和破骨细胞,使两者处于动态平衡,维持骨稳态,修复骨损伤。它们通过旁

分泌方式来运输细胞因子,细胞因子与膜配体结合发挥生理作用^[21]。骨髓间充质干细胞是一种具有多系分化潜能的细胞,可以分化为成骨细胞,分泌许多与破骨细胞相关的细胞因子,如巨噬细胞集落刺激因子(macrophage

colony stimulating factor, M-CSF)、核因子 κ B受体激活物配基 (receptor activator of nuclear factor - κ B ligand, RANKL)和骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)^[22-23]。BMP2可在M-CSF的调控下作用于破骨前体细胞,表明BMP2在骨稳态中发挥重要作用。RANKL是一种骨吸收激活剂,可结合破骨细胞膜上的RANK受体,增强破骨细胞活性。OPG通过竞争性抑制,干扰RANKL-RANK结合,抑制破骨细胞的生成^[24]。OPG可使RANK基因的表达下降,使破骨细胞的数量更少、活性更低,表明BMP2可调控破骨前体细胞的形成^[25]。在颅骨缺损修复中,成骨细胞和破骨细胞的动态平衡有助于骨缺损修复,BMP2在维持成骨细胞和破骨细胞的平衡中具有重要作用。

5.2 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -连锁蛋白(β -catenin)信号通路中Wnt蛋白可与7次跨膜的分泌型糖蛋白Wnt的细胞膜上受体(Frizzled型受体)通道结合,使该通路下游的 β -连环蛋白(β -catenin)激活并发挥作用,在细胞增殖、分化、生长发育、再生、自我更新和衰老方面有重要作用^[26]。Wnt蛋白在成骨方面有重要作用,Wnt的蛋白可能参与骨缺损修复过程^[27]。研究表明,T细胞因子/淋巴增强因子(Tcf/Lef)可与BMP2的启动子结合,促进成骨细胞中BMP2蛋白的表达^[28-29]。之前相关研究显示:定量聚合酶链式反应证实Wnt3a促进BMP2蛋白在小鼠成肌细胞(C2C12)和小鼠成骨细胞(2T3)中的表达^[30];Wnt3a通过增强BMP2启动子活性的方式来提高BMP2基因的mRNA表达水平。这些结果表明 β -连环蛋白可促进BMP2蛋白的表达^[30]。进而促进颅骨缺损修复。

5.3 MAPK信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路有4种作用方式:细胞外信号相关蛋白激酶/ERK1/2通路、Jun氨基末端激酶/JNK(MAPK8)通路、p38MAPK通路和ERK5(MAPK7)通路,这些通路中的每1条都由线性的3层激酶组成,称为MAPK、MAPKK(MAPK3或MKK)、MAPK/MAPKK(MAPK2或MEK)和MAPK^[31]。MAPK参与细胞的生长、发育、分化、凋亡等一

系列基础生理活动^[32]。研究发现,牛磺酸通过MAPK促进成骨生长因子的表达,如BMP2、Runx2、Smad1/5/8、Wnt3a和1型胶原(Col-1)等^[33]。研究表明,曲普地尔可诱导Smad1/5/9和MAPK的磷酸化,使成骨转录因子Runx2基因的表达增强^[34]。以上研究表明BMP2可调控MAPK来促进成骨基因的表达来参与颅骨缺损修复,还可与MAPK共同激活Smad信号通路来促进成骨基因的表达。

5.4 Notch信号通路

Notch信号通路可调控多种生理过程,包括细胞生长、发育、代谢和凋亡等^[35]。哺乳动物Notch信号通路由4个受体(Notch1、2、3、4)组成,通过旁分泌与5个配体结合发挥作用^[36-37]。BMP2可使Notch受体蛋白、Notch靶基因和Notch配体Jagged1基因的表达上调。Notch信号主要影响BMP2诱导成骨细胞分化的过程。实验证明BMP2可促进Notch基因,包括促进Notch基因配体和受体的表达上调。在BMP2介导的颅骨缺损修复中,抑制Notch信号会减少骨再生;Notch和BMP蛋白可与Runx2蛋白相互作用,促进成骨细胞的分化^[38]。表明Notch信号是BMP2促进骨再生的重要影响因素之一。

5.5 低氧信号通路

在颅骨缺损修复过程中可能会出现细胞增殖等局部高代谢生理状态,造成局部缺氧情况。先前实验结果表明,缺氧可促进成纤维细胞中BMP2基因的表达,也可通过促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)基因的表达来促进成纤维细胞的成骨分化^[39]。BMP2可提升成纤维细胞在缺氧状态下的成骨能力^[40]。BMP信号可促进软骨细胞中的西罗莫司靶点复合物(mTORC1)和HIF-1 α 的表达来促进葡萄糖转运蛋白1(Glut1)的表达,该研究揭示了新的BMP信号通路和软骨发育调节中的葡萄糖代谢之间的联系^[41]。表明BMP2与低氧信号通路有密切关系,但其中机制尚未完全明确,有待进一步研究。

相关信号通路汇总见表1。

表1 BMP相关信号通路汇总

BMP相关通路	对BMP2影响	相关影响分子
RANKL/RANK/OPG信号通路	RANKL/RANK 正相关 OPG 负相关	RANKL/RANK/OPG
Wnt/ β -catenin信号通路	正相关	Wnt3a
MAPK信号通路	正相关	MAPK
Notch信号通路	正相关	Notch
低氧信号通路	正相关	mTORC1/Hif1 α

6 总体与展望

小儿外伤导致的颅骨缺损是临床常见的并发症。不

同于成人的颅骨缺损“条件成熟,尽早修复”的原则,小儿颅骨缺损修补的难题在于不当的修补(如覆盖式或镶嵌

式等)可能导致处于快速生长期的小儿颅骨出现畸形。0~3岁小儿颅骨生长迅速,1岁以内是颅骨生长最快的时期,生长速度在1~3年期间稍缓,3岁及以上儿童颅骨的各项指标已接近成人的90%左右^[42]。患儿颅骨缺损范围小于3 cm可以自愈,而大于3 cm一般不能自愈,需进行颅骨缺损修补手术^[43]。因此小儿颅骨生长高峰期(0~3岁)大于3 cm的缺损修补是临床上的难题,需要广泛深入的研究。明确小儿(0~3岁)颅骨生长发育和颅骨缺损修复机制,对指导临床有重大意义。目前已经证实,BMP2在小儿颅骨缺损修复过程中关键步骤有重要作用,尤其是未成熟硬脑膜对颅骨缺损修复有关键作用;从现有实验结果来看,在修复的不同阶段,整合多个信号与转录因子的顺序激活是正确驱动成骨细胞发生的关键,而BMP2在成骨过程中发挥着关键作用。若BMP2在颅骨缺损修复中表达较少,或未能在小儿颅骨缺损自行修复的时间窗内完成修复,则会导致颅骨缺失影响患儿以后正常生活。因此在未来临床治疗中,我们可以在骨组织工程例如羟基磷酸石中搭载BMP2因子,或通过可溶性因子修饰修补材料调节成骨的速度,加快颅骨缺损自然修复进程。避免因BMP2分泌不足导致的颅骨缺失。从而实现更精准的小儿颅骨修补,并为小儿颅骨缺损自然修复治疗提供新的解决方案。

参 考 文 献

- [1] DURHAM EL, HOWIE RN, HOUCK R, et al. Involvement of calvarial stem cells in healing: a regional analysis of large cranial defects[J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26(5): 359-365.
- [2] HALLORAN D, DURBANO HW, NOHE A. Bone morphogenetic protein-2 in development and bone homeostasis[J]. *J Dev Biol*, 2020, 8(3): 19.
- [3] 秦登科, 刘天一, 刘方军. 骨形态发生蛋白2/7异源二聚体治疗骨缺损的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2016, 27(10): 632-634.
- [4] MIYAZONO K, MAEDA S, IMAMURA T. BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(3): 251-263.
- [5] WAN DC, KWAN MD, GUPTA DM, et al. Global age-dependent differences in gene expression in response to calvarial injury[J]. *J Craniofac Surg*, 2008, 19(5): 1292-1301.
- [6] 马伦昆, 张智勇. 颅骨游离骨瓣移植后成活机制的研究进展[J]. *组织工程与重建外科*, 2021, 17(3): 266-268.
- [7] WAN DC, AALAMI OO, WANG Z, et al. Differential gene expression between juvenile and adult dura mater: a window into what genes play a role in the regeneration of membranous bone[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 118(4): 851-861.
- [8] PAJARINEN J, LIN T, GIBON E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019, 196: 80-89.
- [9] VAN BELLINGHEN X, IDOUX-GILLET Y, PUGLIANO M, et al. Temporomandibular joint regenerative medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 446.
- [10] AGHALI A. Craniofacial bone tissue engineering: current approaches and potential therapy[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2993.
- [11] GUASTO A, CORMIER-DAIRE V. Signaling pathways in bone development and their related skeletal dysplasia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4321.
- [12] KOMORI T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 313-323.
- [13] HUANG CC, KANG MY, LU Y, et al. Functionally engineered extracellular vesicles improve bone regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2020, 109: 182-194.
- [14] BROOKER JE, CAMISON LB, BYKOWSKI MR, et al. Reconstruction of a calvarial wound complicated by infection: comparing the effects of biopatterned bone morphogenetic protein 2 and vascular endothelial growth factor[J]. *J Craniofac Surg*, 2019, 30(1): 260-264.
- [15] ZHA Y, LI YW, LIN TY, et al. Progenitor cell-derived exosomes endowed with VEGF plasmids enhance osteogenic induction and vascular remodeling in large segmental bone defects[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 397-409.
- [16] GENG YN, DUAN HC, XU L, et al. BMP-2 and VEGF-A modRNAs in collagen scaffold synergistically drive bone repair through osteogenic and angiogenic pathways[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 82.
- [17] CUNHA EVDA, MELO LRF, SOUSA GB, et al. Effect of bone morphogenetic proteins 2 and 4 on survival and development of bovine secondary follicles cultured *in vitro*[J]. *Theriogenology*, 2018, 110: 44-51.
- [18] AL-SHABRAWAY M, HUSSEIN K, WANG F, et al. Bone morphogenetic protein-2 induces non-canonical inflammatory and oxidative pathways in human retinal endothelial cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 568795.
- [19] 朱钦士. DNA与个体发育调控相关实例(3)——四肢动物肢体的形成机制[J]. *生物学通报*, 2016, 51(2): 13-16.
- [20] ZHU J, WANG FF, YAN L, et al. Negative pressure wound therapy enhances bone regeneration compared with conventional therapy in a rabbit radius gap-healing model[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 474.
- [21] SHI C, ZHANG HH, LOUIE K, et al. BMP signaling mediated by BMPRI1A in osteoclasts negatively regulates osteoblast mineralization through suppression of Cx43[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(3): 605-614.
- [22] BISWAS S, LI P, WU HG, et al. BMPRI1A is required for osteogenic differentiation and *RANKL* expression in adult bone marrow mesenchymal stromal cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8475.
- [23] 刘艳, 格根塔娜. 细胞因子在慢性牙周炎骨吸收中的作用[J]. *医学信息*, 2021, 34(21): 36-38.
- [24] MENDER MM, MERSCHER B, SCHEUER C, et al. Amlodipine accelerates bone healing in a stable closed femoral fracture

- model in mice[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41: 592-602.
- [25] BALLHAUSE TM, JIANG S, BARANOWSKY A, et al. Relevance of notch signaling for bone metabolism and regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1325.
- [26] MAJIDINIA M, SADEGHPOUR A, YOUSEFI B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2937-2948.
- [27] STEINHART Z, ANGERS S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis[J]. *Development*, 2018, 145(11): dev146589.
- [28] ARMENTEROS T, ANDREU Z, HORTIGÜELA R, et al. BMP and WNT signalling cooperate through LEF1 in the neuronal specification of adult hippocampal neural stem and progenitor cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9241.
- [29] 王国柱,肖斌,董博,等. Wnt信号通路与骨质疏松治疗的相关研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(11): 29-32.
- [30] CYPRUS GN, OVERLIN JW, VEGA RA, et al. Spatial regulation of gene expression in nonsyndromic sagittal craniosynostosis[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 22(6): 620-626.
- [31] TSANG EJ, WU B, ZUK P. MAPK signaling has stage-dependent osteogenic effects on human adipose-derived stem cells *in vitro*[J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(2): 129-146.
- [32] 张丽蕊. 白藜芦醇联合人脐带间充质干细胞治疗小鼠骨缺损的实验研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2017.
- [33] YANG HP, GUO Y, WANG DW, et al. Effect of TAK1 on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by regulating BMP-2 via Wnt/ β -catenin and MAPK pathway[J]. *Organogenesis*, 2018, 14(1): 36-45.
- [34] KIM B, LEE JH, JIN WJ, et al. Trepidil induces osteogenesis by upregulating the signaling of bone morphogenetic proteins[J]. *Cell Signal*, 2018, 49: 68-78.
- [35] GAO JJ, WU P, CHI YJ, et al. LY450139 inhibited Ti-particle-induced bone dissolution via suppressing notch and NF- κ B signaling pathways[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 111(2): 211-223.
- [36] PAKVASA M, HARAVU P, BOACHIE-MENSAH M, et al. Notch signaling: its essential roles in bone and craniofacial development[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(1): 8-24.
- [37] 张慧,梁栋,林千愉,等. Notch信号通路对糖尿病肾脏疾病发生发展作用的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(10): 790-794.
- [38] WAGLEY Y, CHESI A, ACEVEDO PK, et al. Canonical notch signaling is required for bone morphogenetic protein-mediated human osteoblast differentiation[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(10): 1332-1347.
- [39] 龙国赓. BMP-9、IGF-1在不同时期下颌骨骨折骨痂组织中的表达[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [40] ZHANG C, LIU YW, CHEN M, et al. CoCl₂-simulated hypoxia potentiates the osteogenic differentiation of fibroblasts derived from tympanosclerosis by upregulating the expression of BMP-2[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(9): 1423-1432.
- [41] LEE SY, ABEL ED, LONG FX. Glucose metabolism induced by bmp signaling is essential for murine skeletal development[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4831.
- [42] HOU HD, LIU M, GONG KR, et al. Growth of the skull in young children in Baotou, China[J]. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30(9): 1511-1515.
- [43] 吴凤桐. 小儿颅骨缺损早期修补30例临床分析[J]. *吉林医学*, 2011, 32(4): 704-705.

责任编辑:王荣兵