

BMP2 及 Msx2 在特发性高钙尿肾结石患者 肾乳头组织表达的研究*

何登¹ 王少刚¹ 唐锦辉² 贾招晖¹ 郭丙涛¹ 黄雷¹

[摘要] 目的:研究骨形态发生蛋白 2(BMP2)及成骨样细胞转录因子 Msx2 在特发性高钙尿(IH)肾结石患者肾乳头组织中表达以及探讨其在 IH 患者结石形成中作用机制。方法:筛选特发性高钙尿肾结石患者 8 例(IH 组),排除各种已知可能影响血清钙或者尿钙的继发病;选择同期因肾肿瘤或非结石所致的无功能肾需行肾切除手术的患者 8 例(NC 组)。分别取 16 例患者肾乳头组织若干,各标本应用实时荧光定量 PCR 检测 BMP2 和 Msx2 mRNA 的表达,并应用 Western blot 测定两组蛋白质表达水平。结果:IH 组 BMP2 的 mRNA 表达量为 (1.491 ± 0.121) ,而 NC 组 BMP2 的 mRNA 为 (1.032 ± 0.034) ,两组间表达量差异有统计学意义($P < 0.05$);而 IH 组与 NC 组 Msx2 的 mRNA 表达量分别为 (1.432 ± 0.091) 和 (1.015 ± 0.017) ,两组数据差异有统计学意义($P < 0.05$)。Western blotting 检测 BMP2 蛋白提示 NC 组和 IH 组蛋白质表达量分别为 (1.475 ± 0.042) 和 (1.681 ± 0.153) ,两组数据差异有统计学意义($P < 0.05$);测定 Msx2 蛋白水平表达显示 NC 组为 (1.531 ± 0.134) ,而 IH 组 (1.603 ± 0.156) ,两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:特发性高钙尿(IH)肾结石患者肾乳头 BMP2 和 Msx2 mRNA 表达增强为间质异位钙化特征,BMP2 信号通路在特发性高钙尿肾结石患者 Randall 钙斑形成中具有一定作用。

[关键词] 特发性高钙尿;骨形态发生蛋白 2;成骨样细胞转录因子;Msx2

[中图分类号] R696 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)07-0537-05

Expression of osteoblast-like cell transcription factors BMP2, Msx2 in renal papillary of idiopathic hypercalciuria patients with renal calculus and implications

HE Deng¹ WANG Shaogang¹ TANG Jinhui² JIA Zhaohui¹ GUO Bingtao¹ HUANG Lei¹

(¹Department of Urology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China; ²Department of Paediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: TANG Jinhui, E-mail: jinhuitang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To explore the abnormal expression of Bone morphogenetic protein2 and osteoblast-like cell transcription factors Msx2 in idiopathic hypercalciuria (IH) patients with renal calculus and their effect on pathogenesis of stone formation in IH. **Method:** Eight patients with idiopathic hypercalciuria and calculus (IH group) were taken, and excluding all known secondary disease that could affect serum calcium or urinary calcium. To set a control, 8 patients need to be taken nephrectomy because of renal carcinoma or non-functioning kidney precluding the cause of kidney stones (NC group). 16 patients were taken certain renal papillary tissue under reasonable conditions. Real-time quantitative PCR and Western blot were used to detect the protein and gene expression levels of BMP2 and Msx2. **Result:** The mRNA expression of BMP2 in IH group was (1.491 ± 0.121) , while BMP2 expression in the NC group was (1.032 ± 0.034) , and expression values between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$); the mRNA levels of Msx2 in IH group and NC group were (1.432 ± 0.091) , (1.015 ± 0.017) , respectively, and the two sets of data were significantly different ($P < 0.05$). BMP2 protein detected by Western blotting prompted that the NC group and IH group were (1.475 ± 0.042) and (1.681 ± 0.153) , respectively, these was statistically significant difference between two groups, $P < 0.05$. Msx2 protein expression showed that the NC group was (1.531 ± 0.134) , while the IH group was (1.603 ± 0.156) , the difference was not statistically significant, $P > 0.05$. **Conclusion:** Overexpression of BMP2 and Msx2 mRNA in renal papillary of

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号 30972985)

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(武汉, 430030)

²华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科

通信作者:唐锦辉, E-mail: jinhuitang@tjh.tjmu.edu.cn

Idiopathic hypercalciuria (IH) patients with kidney stones indicates that it exists certain mechanism which have related to interstitial ectopic calcification, and BMP2 signaling pathway have an effect on Randall's plaque formation in renal idiopathic calcium oxalate stones patients.

Key words idiopathic hypercalciuria; BMP2; osteoblast-like cell transcription factors; Msx2

尿石症发病机制和结石形成影响因素目前一直是泌尿外科基础研究重点,病因研究取得一定进展,但尿石症发病机制并不完全明确。目前公认特发性高钙尿(IH)症是尿石症形成的最危险因素之一,尿钙排泄量过高可显著刺激肾单位以及局部肾微组织内产生不溶性钙盐并沉积,并较易在尿路起始部形成磷酸钙、草酸钙,并作为成石核心诱导最终形成泌尿系结石。近年最新研究认为肾脏 Randall 钙斑是尿石形成的基础和起始环节,是位于肾乳头下间质的异位钙化^[1,2]。相关研究发现人体血管的异位钙化与软骨内成骨和膜内成骨的矿化过程相似,是一个主动的调控过程。多种正常骨骼形成所必需的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)及成骨样细胞转录因子 Msx2 在其中发挥重要作用。本研究旨在通过检测 IH 肾结石患者肾乳头组织 BMP2 和 Msx2 的 mRNA 和蛋白质表达情况,探讨 BMP2 和 Msx2 在 IH 肾结石发病中的作用机理。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据 2009 年 5 月~2011 年 10 月在华中科技大学附属同济医院泌尿外科住院患者,筛选出 IH 的肾草酸钙结石患者,排除各种已知可能影响患者血清钙或者尿钙含量的原发病,如甲状腺旁腺亢进,慢性肾疾病等。要求 24 h 尿钙排泄量 >4 mg/kg,或男 >7 mmol,女 >6 mmol 诊断为 IH^[3]。总共选择病例共 8 例,男 6 例,女 2 例,年龄为 26~61 岁,平均 42 岁。8 例患者中 1 例采用经皮肾镜碎石术治疗,术中可明显观察到钙斑,找到肾乳头近 Randall 钙斑,并取该处肾组织若干,该患者术后未出现明显出血等严重并发症;另 7 例有长期结石病史,部分结石脱落嵌顿肾盂出口或输尿管引起肾脏皮质严重萎缩,而无功能需行单纯肾切除者,术后矢状剖开肾脏,取肾乳头近钙斑处肾组织若干作为 IH 组。术后作结石成份分析并应用红外光谱分析技术确诊为草酸钙结石。

此外选取同期因肾肿瘤或非结石所致的无功能肾需行肾切除术的患者 8 例,男 5 例,女 3 例,年龄 31~59 岁,平均 39 岁。血清钙及尿钙测定均在正常范围。术后取患者肾乳头处组织若干,作为 IH 肾乳头组织对照 NC 组。

1.2 试剂

兔抗人 BMP2 和兔抗人 Msx2 购自美国 ABR 公司,人鼠共用二抗均购自 BT(Bioworld Technol-

ogy)公司;RNA 提取试剂 Trizol 为美国 Invitrogen 公司产品,cDNA 第一链合成试剂盒、实时定量 PCR 荧光染色反应预混液 SYBR Green I premix 购自 TaKaRa 公司。

1.3 实时荧光定量-聚合酶连反应(RT-PCR)检测 BMP-2 和 Msx2 mRNA 表达情况

BMP2 上下游引物序列分别为 5'-CT-TCTAGCGTTGCTGCTTCC-3'和 5'-AGTGCCT-GCGATACAGGTCT-3';Msx2 序列分别为 5'-TTACCACATCCCAGCTCCTC-3'和 5'-GCAT-AGGTTTTGCAGCCATT-3'; β -actin 为 5'-CAC-GATGGAGGGGCCGACTCATC-3'和 5'-TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT-3'均由 Invitro-gene 公司合成提供。RNA 提取:剪取绿豆大小 200 mg 左右组织块,已加入 1 ml Trizol,匀浆器匀浆。加入 200 μ l 氯仿,轻轻颠倒数次混匀,室温放置 5 min。12 000 rpm 15 min 4℃,转上层水相(约 400 μ l)于新 1.5 ml EP 管中,加入 400 μ l 异丙醇,混匀,室温静置 10 min。12 000 rpm 10 min 4℃。弃上清,沉淀用预冷的 70%无水乙醇洗 3 次,空气干燥 5~10 min,溶于 20 μ l DEPC 水中。分光光度计测定 RNA 浓度。RNA 浓度(μ g/ μ l)=OD₂₆₀ $\times$ 40 $\times$ 稀释倍数/1 000。取总肾组织 RNA 5 μ g 转录成 cDNA,以 cDNA 为模板,应用 SYBR Green 染色法通过 Roto Gene 3000 定量 PCR 仪(澳大利亚 Corbett 公司生产)进行 RT-PCR 检测。反应体系 20 μ l,包含 cDNA 2 μ l,上游引物 1(10 pmol/ μ l) 1 μ l,下游引物 2(10 pmol/ μ l) 1 μ l,SYBR mix 10 μ l,dd H₂O 6 μ l。反应条件:50℃预变性 2 min,95℃变性 10 min,95℃变性 30 s 和 60℃退火 30 s,并循环 40 次。实时记录 cDNA 的扩增,包括有扩增曲线和溶解曲线,并在仪器默认条件下进行分析。目的基因与内参 β -actin 在同一条件下进行反应。使用 Roto Gene 3 000 计算 CT 值(表示荧光信号由本底进入指数增长阶段,达到增长阈值所需的 PCR 反应循环次数,再根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析数据,表示实验组目的基因表达量相对于对照组变化倍数),最终推测实验组与对照组 mRNA 表达差异性。

1.4 Western blot 法检测 BMP-2 和 Msx2 蛋白表达水平

电泳:取适量 RIPA 裂解液匀浆组织,测蛋白浓度后,各样品取 50 μ g 总蛋白上样电泳,根据蛋白分子量配制不同浓度的 PAGE 胶电泳。BMP-2

用8%的PAGE胶电泳,Msx2用10%的PAGE胶电泳。根据预染 marker 显示,判断目的蛋白得到充分分离后,停止电泳。转膜(湿转法):取出凝胶根据 Marker 切下目的条带,用蒸馏水冲洗,剪与PAGE凝胶相同大小的PVDF膜和滤纸,PVDF膜用甲醇浸泡数秒后和滤纸一同浸泡于电转缓冲液中。按照黑色板-纤维垫-滤纸-凝胶-PVDF膜-滤纸-纤维垫-白色板依次放好,夹紧板后放入转膜仪内,黑色板的一面对照黑色负极。转膜条件为(BMP2-200 mA,150 min;Msx-200 mA,80 min)。封闭:用含5%脱脂奶粉的TBST(封闭液)浸泡PVDF膜,室温摇床封闭2 h。一抗:用封闭液稀释相应的一抗,使PVDF膜浸泡于一抗孵育液中,4℃孵育过夜。BMP-2 1:200稀释;Msx2 1:200稀释。二抗:TBST充分洗涤PVDF膜5~6次,5 min/次。用封闭液稀释相应的二抗 1:50 000稀释,使PVDF膜浸泡于二抗孵育液中,室温摇床孵育2 h。显色曝光:TBST充分洗涤PVDF膜5~6次,5 min/次。每张膜滴加适量的ECL底物液,孵育数分钟。待荧光带明显后,用滤纸吸去多余的底物液,覆上保鲜膜,X光胶片压片后依次放入显影液显影、定影液定影。BandScan分析胶片灰度值。根据目的条带的灰度值与同等反应条件下 GAPDH 灰度值比作为定量测定指标。

1.5 统计学方法

运用SPSS 15.0统计软件分析,实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR 测定结果

PCR反应过程无明显引物二聚体形成和非特异性扩增,各实验标本管内平行性均较好。表1示基因BMP-2以及 β -actin CT值,BMP-2在IH组内表达量是NC组的1.424倍,而IH组与NC组BMP-2的mRNA表达量($2^{-\Delta\Delta CT}$ 平均值)分别为(1.491 ± 0.121)和(1.032 ± 0.034),结果提示两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。根据表2中,基因Msx2及 β -actin表达量,结果显示Msx2在IH组表达量是NC组1.411倍,IH组Msx2的mRNA表达量为(1.432 ± 0.091),而NC组Msx2的mRNA为(1.015 ± 0.017),两组间表达量有统计学意义($P < 0.05$)。此外根据图1我们可以观察NC组(编号1~8)的两种基因表达明显低于IH组(编号9~16)。

2.2 Western blot 测定

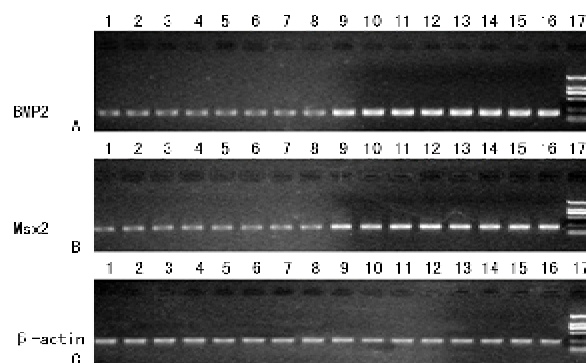
BMP-2 Western blot提示NC组和IH组蛋白质表达量(灰度值)分别为(1.475 ± 0.042)和(1.681 ± 0.153),两组数据差异无统计学意义(P

表1 RT-PCR检测IH组、NC组患者肾乳头组织BMP2 mRNA水平 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	BMP2 平均CT	β -actin 平均CT	ΔCT BMP2- β -actin	$\Delta\Delta CT$ ΔCT . IH- ΔCT . NC	$2^{-\Delta\Delta CT}$
NC组	24.627 ± 0.463	17.865 ± 0.387	6.762 ± 0.211	0	1
IH组	24.016 ± 0.731	17.765 ± 0.645	6.252 ± 0.319	-0.510	1.424

表2 RT-PCR检测IH组、NC组患者肾乳头组织Msx2 mRNA水平 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	Msx2 平均CT	β -actin 平均CT	ΔCT Msx2- β -actin	$\Delta\Delta CT$ ΔCT . IH- ΔCT . NC	$2^{-\Delta\Delta CT}$
NC组	21.115 ± 0.483	17.865 ± 0.387	3.554 ± 0.188	0	1
IH组	20.518 ± 0.694	17.765 ± 0.645	2.755 ± 0.257	-0.497	1.411



编号1~8为NC组两种不同基因mRNA表达情况,编号9~16为IH组表达情况;A为BMP2在NC和IH组表达量比较,B为Msx2在NC和IH组表达量比较;编号17为DNA标记

图1 BMP2和Msx2基因在不同肾乳头组织中mRNA表达情况

< 0.05)。测定Msx2蛋白结果显示NC组蛋白表达为(1.531 ± 0.134),而IH组(1.603 ± 0.156),两者差异无统计学意义($P > 0.05$)(图2)。

3 讨论

近年来,随着泌尿系结石病因研究的深入,结石代谢危险因素越来越引起泌尿外科工作者的逐渐重视,然而尿石症的发病机制仍不明确。目前普遍观点认为IH是尿石症形成的最危险的因素之一,我们所培育的国内首个遗传性高钙尿结石(GHS)大鼠动物模型也证实^[4]:GHS大鼠肾小管近端小管髓袢对钙重吸收减少而尿钙排出明显增加,促进肾结石形成。国外研究发现,人体血管的异位钙化与软骨内成骨和膜内成骨矿化过程极其

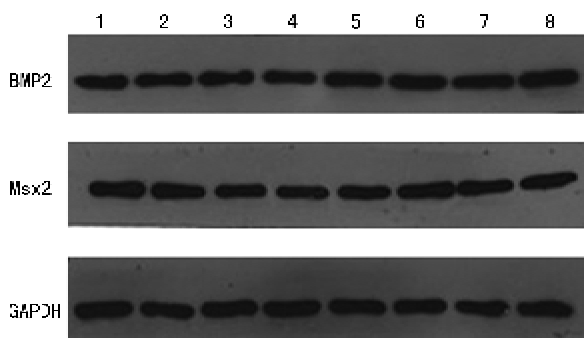


图 2 Western blotting 检测 IH 组(编号 5~8)及 NC 组(编号 1~4)肾乳头 BMP2 和 Msx2 蛋白表达情况

相似,是连续的主动调控过程^[5~7]。多种正常骨骼形成所必需的信号分子(BMP2、Msx2)在其中发挥重要作用,BMP2 及 Msx2 转录并调控下游成骨样细胞转录因子 Runx2 和 Osterix 表达,并诱导机体异位钙化,下游信号通路转录因子表达可明显增加^[8],我们前期实验也发现 Runx2 和 Osterix 表达量在 IH 合并肾结石患者肾乳头组织中含量明显高于对照组。IH 肾结石患者形成结石的可能起始点 Randall 斑所在肾组织是否同样存在转录因子 BMP2 及 Msx2 表达量异常,进一步说明骨形成过程中的分子发生机制和信号表达通路 BMP2-Msx2-Osterix 存在于 IH 患者肾结石形成过程中即为本实验研究重点。

BMPs 是一种广泛存在于骨基质中的酸性糖蛋白,是转化生长因子 TGF- β 超家族中最大一族,其中 BMP2 为一类较强的成骨因子,可刺激间充质干细胞逐步分化为成熟成骨细胞。BMP2 在体内通过自分泌和旁分泌形式诱导骨和软骨,以及骨相关结缔组织的形成,其信号转导配体与细胞表面 II 型 BMP 受体结合而激活,BMP2 通过激活 Smads 信号转导并调节下游成骨细胞转录因子活化而发挥成骨作用。BMP2 诱导组织异位钙化首先是由 Demer 等专家研究血管钙化而提出,研究发现粥样硬化病患者局部病理组织 BMP2 表达明显上调。Boström 等也发现动脉粥样硬化患者血管壁基质 γ 羧基谷氨酸蛋白(MGP)表达量明显增高,而 MGP 在一般情况下是通过抑制 BMP2 和相应受体结合从而抑制血管钙化发生的重要因子^[9,10],此外有文献报道 MGP 多态性与肾结石形成相关并影响泌尿系结石患者遗传易感性^[11]。Runx2 是 BMP2 下游特异性转录因子,曾被认为是核结合因子(cbfa1),可在成骨细胞前体,成骨细胞和肥大细胞前体细胞中表达。作为 BMP2 信号链的下游靶基因,Runx2 是成骨细胞分化与骨质发育的重要调节因子^[12],在成骨细胞分化中起重要作用。BMP2 在一定条件下可上调 Runx2 表达,但 BMP2 并不依赖 Runx2 表达而发挥成骨作用,

有研究认为在 Runx2 基因敲除大鼠实验发现,BMP2 可以通过上调 Msx2 表达来实现成骨。Msx2 是同源盒基因 MSX 家族重要成员,存在于颅面骨和股骨成骨中。作为经典的阻遏蛋白,Msx2 在神经嵴细胞和四肢组织中骨骼发育和骨祖细胞数量,因而 BMP2 诱导 Msx2 在骨形成和成骨细胞中具有非常重要的作用。Osterix 是特殊蛋白(SP)的转家族成员,位于 Msx2 下游,多表达于骨细胞分化和发育形成过程并具有特殊的锌指结构,受 BMP2 正性调节^[13]。研究发现,人 Osterix 基因位于 12q13,13 近 SP1 基因处,而小鼠 Osterix 位于 15 号染色体 Wnt106 与 Itga 之间。两者具有高度同源性。Osterix 与 SP 基因家族 SP1~SP7 同源,故而又称之为 SP7,人 Osterix 有 3 个外显子和 2 个内含子组成,可构成三种异构体^[14]。Ulsamer 等^[15]研究认为 BMP-2 诱导 Osterix2 表达受 Osterix 启动子近端区域同源性结构域序列调节。总体上,除外正常骨质分化发育之外,其他器官 BMP2 及下游成骨细胞表达因子 Msx2,Runx2, Osterix 等表达往往少见,可出现于机体某些病理发生过程中,诸如血管和肌组织异位钙化等。Hruska 等^[16]研究发现在慢性肾病(CKD)或糖尿病患者的血管钙化灶可以检测到骨形成蛋白(BMPs)下游转录因子 Msx2 和 Osterix 异常表达。而目前国内外关于肾结石形成机制与骨质矿化过程相似性研究较为少见,通过本实验我们发现,IH 患者肾结石组相较正常尿钙对照组肾乳头 BMP2 在 mRNA 水平和蛋白表达量均明显增高;而成骨信号分子下游转录因子 Msx2,IH 患者组肾乳头内 mRNA 表达量也明显高于对照组,而 Msx2 在蛋白质水平表达上与后者无统计学差异。综合实验结果中各因子 mRNA 表达明显,考虑 IH 肾结石患者肾乳头存在类似于骨质矿化的病理发生过程,mRNA 与蛋白表达的变化不一定呈线性一致性的关系,主要与其转录效率,转录后降解的速度相关,此外蛋白质翻译水平上受多种激素、生长因子和转录因子的调节,如 TGF- β 及和过氧化物酶体增值因子激活受体均可以抑制 Runx2 和 Msx2 表达,此外血管内皮 VEGF 也可抑制了 Msx2 蛋白的表达。翻译后水平调控,如多聚泛素化 smurf1 (smard 泛素化调节因子 1)可以与之结合增加引起蛋白降解加速,从而降低 Msx2 的蛋白表达量。

本小组动物实验结果也显示,GHS 大鼠其肾脏内均可见明显肾结石形成,BMP2 与 Msx2 表达量在 mRNA 及蛋白水平相对于 SD 大鼠均明显增高,在本实验 RT-PCR 结果中也予以验证。本实验中,我们在 IH 组和 NC 组所测定 Runx2 及 Osterix 在组间比较中并无明显差异,我们考虑可能是由于骨形成发育经过另一信号通路 BMP1/

Smads/Runx2,而不是BMP2/Smads/Msx2途径,Runx2翻译蛋白质干扰后者引起Msx2蛋白表达量下降,并可能引起下游Osterix翻译水平降低,我们前期试验发生Osterix在蛋白质水平在两组之间无明显统计学意义。

综上所述,我们认为IH肾结石患者肾乳头BMP2和Msx2 mRNA表达增强,以及BMP2蛋白表达水平增强为间质的异位钙化特征之一,可能存在骨形成相关发生机制。

[参考文献]

- 1 Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis[J]. *Kidney Int*, 2009, 75: 585-595.
- 2 Ryall R L. The future of stone research: rummagings in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny[J]. *Urol Res*, 2008, 36: 77-97.
- 3 胡东亮,王少刚,叶章群. TRPV5与特发性高钙尿症的研究进展[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2008, 13(4): 328-330.
- 4 王少刚,苏世强,席启林,等. 遗传性高钙尿结石大鼠肾小管上皮细胞基底膜钙转运蛋白的异常表达及意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(9): 1178-1180.
- 5 Wu-Wong J R, Melnick J. Vascular calcification in chronic kidney failure: role of vitamin D receptor[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007, 8: 237-247.
- 6 Hruska K A, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification[J]. *Circ Res*, 2005, 97: 105-114.
- 7 Shao J S, Cai J, Towler D A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1423-1430.
- 8 Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, et al. BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 29119-29125.
- 9 Boström K, Watson KE, Horn S, et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91: 1800-1809.
- 10 Zebboudj A F, Imura M, Boström K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 4388-4394.
- 11 Gao B, Yasui T, Itoh Y, et al. A polymorphism of matrix Gla protein gene is associated with kidney stones[J]. *J Urol*, 2007, 177: 2361-2365.
- 12 Jeon E J, Lee K Y, Choi N S, et al. Bone morphogenetic protein-2 stimulates Runx2 acetylation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 16502-16511.
- 13 Alexopoulos A, Bravou V, Peroukides S, et al. Bone regulatory factors NFATc1 and Osterix in human calcific aortic valves[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 139: 142-149.
- 14 Gao Y, Jheon A, Nourkeyhani H, et al. Molecular cloning, structure, expression, and chromosomal localization of the human Osterix (SP7) gene[J]. *Gene*, 2004, 341: 101-110.
- 15 Ulsamer A, Ortuño M J, Ruiz S, et al. BMP-2 induces Osterix expression through up-regulation of Dlx5 and its phosphorylation by p38[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 3816-3826.
- 16 Hruska K A, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification[J]. *Circ Res*, 2005, 97: 105-114.

(收稿日期:2012-09-27)

《临床泌尿外科杂志》获湖北省优秀期刊奖并被美国《化学文摘》(CA)收录

中国科技论文统计源期刊,中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,中文期刊全文数据库收录期刊,中国生物医学文献数据库收录期刊,中国核心期刊数据库收录期刊—中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院附属协和医院和同济医院联合主办的《临床泌尿外科杂志》(标准刊号:ISSN 1001-1420/CN 42-1131/R)于2013年荣获第八届湖北省优秀期刊奖。该奖项由湖北省新闻出版局、湖北省期刊协会颁发。同时被美国《化学文摘》(Chemical abstracts,CA)收录。CA是涉及学科领域最广、收集文献类型最全、提供检索途径最多、部卷也最为庞大的一部著名的世界性检索工具。学科范围涉及化学化工、生物、医学、药学、轻工、冶金、天体、物理等。

《临床泌尿外科杂志》编辑部