

# 不同机械力学刺激对骨成骨作用的研究进展

季侨丹<sup>1,2</sup>, 何成奇<sup>1,2</sup>

(1. 四川大学华西医院康复医学中心, 成都 四川 610041; 2. 康复医学四川省重点实验室, 成都 四川 610041)

**【摘要】** 机械力学刺激是影响骨组织生长改建的调控因素, 在骨创伤后修复过程中有着重要意义。机械刺激通过作用于细胞外基质-整合素-细胞骨架系统、力敏感性离子通道、G 蛋白偶联受体激酶系统等多种信号途径来转导力学信号, 从而调控细胞代谢活动和基因表达等应答反应。压缩应力, 拉伸应力和流体剪切力是 3 种最基本也是最重要的机械力类型。近年来, 越来越多的文献报告了 3 种机械应力在刺激骨成骨作用中有积极影响, 包括促进成骨细胞增殖和分泌基质, 调控破骨细胞凋亡过程, 刺激间充质干细胞向成骨分化等来影响骨重建过程。然而, 对于机械刺激在细胞内的信号转导机制, 以及应力对骨成骨的作用机制, 作用方式, 作用参数及作用效应等, 目前还未有定论。现将这些不同机械力学刺激对骨成骨作用的最新研究结果综述如下, 为今后进一步揭示骨组织在机械应力下的代谢和重建机制奠定基础。

**【关键词】** 应力, 物理; 成骨细胞; 骨重建; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2016.04.022

**Study on different mechanical stimulations for osteogenesis** Ji Qiao-dan and HE Cheng-qi. Department of Rehabilitation Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

**ABSTRACT** Mechanical stress plays a vital role in modulating bone growth and remodeling as well as in the repair process after traumatic bone injuries. Mechanical stimulations regulate cell metabolism and gene expression via several signaling pathways, such as matrix-integrin-cytoskeleton system, mechanosensitive ion channels, G protein-coupled receptor kinase system and so on. Compressive strain, tensile strain and fluid shear stress are the most fundamental and significant mechanical forces. Recently, a growing number of studies demonstrated the positive effects of these three types of mechanical stress on osteogenesis, including the promotion of osteoblast proliferation and matrix production, modulation on osteoclast apoptosis and stimulation on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells, which in turn affect bone remodeling process. However, the precise mechanotransduction principle is still unknown. The mechanisms, effect patterns, and parameters of stress for osteogenesis have not been determined yet. This review is aimed at summarizing the most advanced investigations of these different mechanical stimulations on bone formation, which will lay the foundation for exploring the exact mechanisms and effects of mechanical stress on bone metabolism and bone remodeling.

**KEYWORDS** Stress, mechanical; Osteoblasts; Bone remodeling; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(4):386-390 www.zggszz.com

骨骼处于动态发展状态, 由成骨细胞引起的骨形成和破骨细胞引起的骨吸收在整个过程中持续存在并维持一定的平衡<sup>[1]</sup>。机械应力是刺激骨组织代谢的重要因素<sup>[2]</sup>。正常骨组织的生长、吸收改建、新骨形成, 骨折后的骨痂修复及骨质重建等都与生理或是外加力学刺激密切相关<sup>[3-4]</sup>。骨骼受到过小的应力刺激, 则会产生废用性改变, 骨量减少, 骨质疏松形成; 而过大的机械力作用也会产生病理性编织骨, 骨质发生增生硬化, 唯有处于生理范围内的适宜应力载荷才能有效的产生成骨作用, 促进骨组织的生长和改建<sup>[5]</sup>。

应力刺激有多种方式, 目前被广泛运用研究有机体组织或离体细胞的加力方式为: (1) 压缩应力: 采用固、液、气等介质直接或间接对作用对象施压; (2) 拉伸应力: 采用四点弯曲细胞力学加载装置或在体组织牵拉设备等进行拉伸加载; (3) 流体剪切应力: 使用流动腔或振荡型流体装置等作用于研究组织或细胞。不同的装置具有不同的作用形式, 作用参数和作用效果, 迄今为止, 力学刺激对细胞信号调控和代谢影响的作用机制尚未完全明确<sup>[6]</sup>。

## 1 机械力学刺激对细胞信号转导过程的影响

基于力学信号传导理论, 机械应力作用于细胞后, 细胞可通过细胞外基质-整合素-细胞骨架系统、离子通道、G 蛋白与酪氨酸激酶等多种途径将胞外机械信号转变为相应的生物化学信号传导到细胞内

通讯作者: 何成奇 E-mail: hxkfhcq\_03@126.com

Corresponding author: HE Cheng-qi E-mail: hxkfhcq\_03@126.com

部,产生一系列的应答反应,如:细胞增殖、分化、凋亡或是蛋白表达的改变等。其中,整合素/细胞骨架系统在信号传导过程中起到重要作用<sup>[7]</sup>。整合素是胞膜表面的应力受体,连接着细胞外基质(ECM)和细胞骨架系统<sup>[8]</sup>,激活的膜整合素受体与配体连接促进黏着斑(FAP)形成,在信号转导中扮演重要角色。细胞骨架包括微丝、微管和中间纤维,外界力学刺激由 ECM 通过整合素受体等传至胞内,骨架系统发生解聚或重排,从而诱导细胞生长、蛋白合成等应答反应<sup>[9]</sup>。研究显示,持续 5 h 的机械拉伸刺激能使微丝结构舒展拉长,平行排列,诱导细胞骨架重排,从而影响细胞基因表达和代谢活动<sup>[10]</sup>。其次,力敏感性离子通道通过开放/关闭通道,允许/阻止相应的离子内流/外流,在力学信号传导过程中同样起到重要作用<sup>[11]</sup>。有研究表明,周期性的单轴拉应力能改变离子通道构象,促进 Ca 离子内流增加,Ca<sup>2+</sup>作为细胞内的第二信使,可以激活骨的合成代谢反应,如调节转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )和前列腺素 E2 的合成,通过磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(STK)等通路影响骨构建<sup>[12]</sup>。另外,跨膜 G 蛋白通过偶联活化和第二信使 cAMP 途径影响下游多种蛋白质,从而调节细胞活动完成细胞对信号的反应。同时,受体酪氨酸激酶(RTK)经过胞外配体活化后进行受体二聚化,发生结构改变,调控 PLC $\gamma$ -PKC 和 Ras 蛋白信号通路,进一步激活 Raf(Ser/Thr 蛋白激酶)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)调控蛋白的磷酸化修饰,对细胞表型和基因表达产生影响。细胞外信号调节激酶(ERK)属于 MAPKs 家族,具有较强的催化活性,它在细胞反应的上游信号转导途径(包括机械性信号)中起到关键性作用。ERK 还与诸多信号转导通路中的重要蛋白,如:RTK<sup>[13]</sup>,G 蛋白偶联受体<sup>[14]</sup>,磷脂酶和 PI3K<sup>[15]</sup>,蛋白激酶 A,蛋白激酶 K,STK 以及整合素<sup>[7,16]</sup>等均有交互效应。Liu 等<sup>[17]</sup>利用周期性的单轴压应力和拉应力作用于成骨样细胞(MG-63),发现 4 000  $\mu\text{s}$  的两种刺激都能有效的激活 ERK 和早期反应基因(c-fos)的表达,反应时间分别为 5 min 和 30 min,并且牵拉应力的作用效果相较压缩应力更加明显,说明了应力刺激通过 RTK 通路途径进行力学信号的传导。

总之,整合素/细胞骨架系统、力敏感性离子通道、G 蛋白和 MAPK 等通路之间有着密切联系,协同转导机械信号,引起一系列的细胞应答反应。

## 2 压缩应力对骨成骨作用的影响

Taddei 等<sup>[18]</sup>使用 C57BL6/J 鼠模型探究力学载荷对骨生化代谢指标的影响,结果显示压缩刺激能诱导核因子  $\kappa\text{B}$  受体活化子配体(RANKL)、核转录

因子- $\kappa\text{B}$  受体活化因子(RANK)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶 13(MMP-13)的 mRNA 表达,与对照组相比有显著差异。压应力作用 12 h 和 72 h 后,组织蛋白酶 K 的基因表达水平平均增高。RANKL-RANK 信号通路是调节破骨细胞进行骨吸收的关键通路<sup>[19]</sup>,MMPs 对细胞外基质有分解作用,同 TNF- $\alpha$  一起参与人体多种生理和病理过程<sup>[20]</sup>,研究表明压力刺激在鼠正畸牙移动过程中能够通过调节骨吸收指标从而显著影响牙槽骨的骨代谢情况。

Sanchez 等<sup>[21]</sup>对 OA 患者软骨下骨硬化区和非硬化区的成骨细胞施加 4 h 的周期性压应力(1MPa),频率为 1Hz,结果同 Taddei 等<sup>[18]</sup>的研究相似,RANKL 和 MMPs 的表达均增加。除此之外,压应力还能促进白细胞介素 6(IL-6)和 IL-8 的分泌,刺激成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)和血管内皮生长因子(VEGF)的生成。IGF 能促进骨生成和 ECM 合成<sup>[22]</sup>,增加成骨细胞碱性磷酸酶(ALP)活性。FGF 能促进成骨细胞形成并抑制破骨细胞,同 VEGF 一起均能促进血管生成,为骨修复和重建提供营养<sup>[23]</sup>。骨形成指标(IGF-1, FGF-2),骨吸收指标(RANKL, MMPs),血管生成指标(FGF-2, VEGF)以及生化反应指标(IL-6, IL-8)的改变显示了机械压应力刺激对骨组织合成分解和代谢有着显著影响,然而,有关压力信号如何分别影响和交互影响骨形成和骨吸收过程从而刺激骨代谢的作用机制还有待进一步的探索和研究。

Zhong 等<sup>[10]</sup>的研究采用了双轴压应力作用于 MC3T3-E1 成骨细胞,每小时的载荷为持续增长的 200, 1 600, 3 400, 5 200, 7 000  $\mu\text{s}$ ,共加载 5 h,结果发现低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(LRP5)和 Wnt10B 的基因表达显著增加。LRP5 对提高骨质量和促进成骨细胞增殖有正性作用<sup>[24]</sup>,是 Wnt 通路中的辅助受体,其激活显示了压力刺激可能通过 Wnt/LRP5/ $\beta$ -catenin 信号通路对骨代谢产生正向调控作用。Tripuwabhut 等<sup>[25]</sup>进行的体外实验从另一方面揭示了压应力对人成骨细胞的影响。研究员使用铅块向培养密度为  $3 \times 10^5$ /孔的培养板施加载荷,发现压力刺激下成骨细胞中碱性磷酸酶(ALP)和 I 型胶原(Col I)含量与对照组相比有显著增高,ALP 增加是成骨细胞分化的一个标志, I 型胶原是成骨细胞分泌的主要蛋白,实验显示了机械压力能提高成骨细胞活性,促进细胞增殖分化,ECM 及相关胶原合成。

## 3 拉伸应力对骨成骨作用的影响

Taddei 等<sup>[18]</sup>分别使用 0.1、0.25、0.35、0.5 N 的拉伸力作用于鼠正畸牙移动模型,结果显示除了 RANK、RANKL 和 TNF- $\alpha$  等相关骨吸收指标的变化

之外, 拉伸应力还能促进 Runt 相关转录因子 2 (RUNX2) 和骨钙素 (OCN) 的生成, 其中 0.35N 的影响效果最为显著。RUNX2 作为成骨细胞的特异转录因子, 能诱导干细胞向成骨分化, 在骨形成和重建过程中起着重大作用<sup>[26]</sup>。RUNX2 和 OCN 的表达水平升高表明了拉伸力促进成骨细胞系增殖分化和钙盐在骨中的沉积。另外, Zhong 等<sup>[10]</sup>发现 0.019 5~0.819 0 N 的拉伸应力能够提高骨保护素 (OPG) 的表达水平, 降低 RANKL 的含量。OPG/RANK/RANKL 是调控骨重建过程的重要系统<sup>[27]</sup>, 作为 RANKL 的假性受体, OPG 能够与 RANKL 竞争性结合从而阻止 RANKL 与 RANK 的结合, 抑制破骨细胞的激活和增殖分化, 发挥“骨保护”作用。

Davidson 等<sup>[28]</sup>利用牵拉成骨技术手段作用于 SD 大鼠的下颌骨, 牵拉长度达 3 mm (约为骨长度的 12%), 实验检测了骨陷窝-骨小管系统内液体的流动情况, 发现在骨陷窝内, 含有骨细胞的圆形胞体和位于窝壁胞体之间的组织液流动和集聚加快, 在牵拉作用的中心区域最为显著。与此同时, 牵拉区域的骨形成蛋白-2 (BMP-2) 和 SMAD1 的表达均增高<sup>[28]</sup>。SMADs 是一类信号传导蛋白<sup>[29]</sup>, 受 TGF- $\beta$  或 BMP 受体激活而磷酸化, 从而调控下游信号传导过程, 调节细胞转录翻译活动。BMP-2 是目前已知诱导成骨活性最强的 BMPs 之一, 可促进间充质干细胞向成骨募集分化。该研究证实了机械牵拉能够通过影响骨陷窝小管系统的液体流动, 将机械信号从胞外传至胞内, 调节 BMP 合成和 SMAD 表达, 增加成骨效应。

近年来, 越来越多的研究表明机械牵拉刺激能够诱导间充质干细胞 (MSCs) 向成骨分化和增殖, 促进 I 型, III 型胶原蛋白生成<sup>[30-31]</sup>, 增加核心结合因子 (Cbfa1) 的表达水平<sup>[32]</sup>。牙周膜干细胞 (PDLMSCs) 属于 MSCs。Shen 等<sup>[33]</sup>的研究发现, 频率 0.1 Hz (5 s 牵拉; 5 s 放松), 牵拉形变量 12% 的周期性拉应力能够促进 PDLMSCs 分化为成骨细胞, 维持细胞表型并修复牙周组织。机械拉应力上调了 RUNX2、ALP 和 OCN 的 mRNA 及蛋白表达水平, 具有成骨效应。

低能量激光作为一种物理治疗因子也是机械性刺激, 能够促进细胞增殖和创伤组织的生长愈合<sup>[34-35]</sup>。Kao 等<sup>[36]</sup>对 MC3T3-E1 成骨细胞施加伸长幅度为 12% (0.5 Hz) 的拉伸刺激联合低能量激光干预 24 h 后, 发现细胞增殖速度加快, 48 h 后 I 型胶原、骨桥蛋白 (OPN)、OCN、OPG 和 BMP-2 的含量显著增加, 该实验显示了机械拉伸力下低能量激光对骨重建的积极影响, 然而笔者并没有研究拉伸应力和低能量激光的单独效应, 因此很难说明两种因素对成骨的促进影响, 今后的研究应该采用单独应用

和联合应用的方式进一步探索相应机械刺激对成骨细胞系的作用机制和作用效果。

#### 4 流体剪切力对骨成骨作用的影响

流体剪切力 (FSS) 是组织液等细胞外液流经细胞膜表面所产生的一种机械应力。近年来, 研究表明剪切力对细胞生长发育、分化凋亡及表达相关功能蛋白有着重要的影响, 其机制可能通过影响环氧化酶-2 (COX-2) 基因的表达从而调节细胞代谢活动<sup>[37]</sup>, 刺激 RUNX-2 因子和 ERK5 信号通路调控成骨细胞增殖分化<sup>[38]</sup>。Jiang 等<sup>[39]</sup>对 MC3T3-E1 成骨样细胞加载 12 dyn/cm<sup>2</sup> 的流体剪切力, 发现细胞表达 COX-2 活性增强, cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 和核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 含量增加。在 RNA 干扰实验阶段, 研究者制备了针对 ERK5 的 siRNA, 将其转导入细胞并使用相同参数的剪切力干预, 发现转染细胞在 ERK5 表达被抑制的情况下是不能通过 FSS 刺激上调 COX-2、CREB 及 NF- $\kappa$ B 水平的<sup>[39]</sup>。作者认为 ERK5 在力学信号传导中起着重要作用, 并且流体剪切力能够通过 ERK 途径调控细胞 COX-2 和核转录因子的表达, 从而激活成骨样细胞增殖发育和合成代谢过程。

除了对成骨细胞的作用, Kim 等<sup>[40]</sup>还探究了 FSS 对抑制破骨的影响。实验采用 1 Hz 振荡剪切力 ( $\pm 1$  Pa) 作用于小鼠骨髓基质细胞 ST-2, 在不同的时间点进行 RNA 提取并使用实时 RT-PCR 技术检测 OPG 和 RANKL 的基因表达水平, 发现 FSS 对细胞的影响与作用后的时间有关: 剪切力加载后 1.5 h 的 RANKL/OPG 比率与对照组相比下降了 60%, 相当于基线水准的 40%, 24 h 后比率恢复到基线的 87%, 72 h 后恢复到 95%。除了时间效应之外, FSS 还具有剂量依赖效应: OPG 在 FSS 干预 30 min, 1 h 和 2 h 后, 呈现持续性表达增高, 而 RANKL 为持续性下降, RANKL/OPG 比率在 FSS 作用 2 h 后达到基线的 10%, 为最低值。研究显示 FSS 能够抑制 RANKL 表达, 提高 OPG 水平, 通过作用于 RANK/RANKL/OPG 信号通路抑制基质细胞向破骨分化, 减少破骨细胞形成, 抑制骨降解。

另一研究选取了 3 种细胞: 人真皮成纤维细胞 (HDFs)、人胚胎干细胞 (hES-MP) 和小鼠 MLO-A5 细胞系 (成骨细胞后阶段/骨细胞前阶段) 进行体外培养, 在第 4 天加载 FSS (1 h/d, 5 d/周), 结果显示在第 3 周时, 3 种细胞的胞外基质和胶原合成增加, ALP 活性增强, 钙盐沉积情况和钙化比例是对照组的 2 倍, 3 组细胞均表现了成骨分化的倾向, 人胚干细胞尤甚<sup>[41]</sup>。实验表明 FSS 刺激对未分化干细胞 (hES-MP)、分化期细胞 (MLO-A5) 和已分化细胞

(HDFs)均有成骨影响,流体剪切力能促进不同种类和时期的细胞表达 ALP,合成胶原和形成骨盐沉积,是成骨的有力机械刺激因子,对骨组织修复具有重要意义。

## 5 问题与展望

力学刺激是骨生长改建的重要调控因素,国内外学者对机械应力下骨成骨效应进行了大量的实验研究。不同的力学形式对骨组织的影响可最终表现为压缩、拉伸及剪切力等应力的影响效果。基于力学信号传导理论,整合素/细胞骨架系统、力敏感性离子通道、G 蛋白和 MAPK 等通路是其中最为关键的信号转导途径,分析力学刺激对成骨、破骨或是骨髓干细胞等细胞信号通路的调控和代谢影响的作用机制是目前的研究难点和热点,以往的研究多使用单一的力学刺激作用于单一的力敏感细胞,使用的力学装置和力学加载方式也没有较为统一的标准,随意组合的力学作用参数(频率、转速、振幅、大小等)具有探索性,导致对骨成骨效应的结果出现不一致性,并且对作用机制的探索也较为局限,缺乏系统性。未来的体外基础研究需要更深入探索不同机械力学刺激对骨组织不同力敏感细胞的影响效果和具体作用机制,体内实验需着眼于应力刺激下宏观骨组织代谢活动变化情况,包括对正畸牙移动成骨、骨缺损修复和骨伤后骨改建的影响作用。未来的研究方向应在循证医学分析基础上选取较为有效的力学参数方案,并将之应用于组织工程、口腔、骨伤科等临床实践当中。

### 参考文献

- [1] 廖乃顺,陈文列,黄云梅,等.成骨细胞与破骨细胞共培养及其应用研究进展[J].中国骨伤,2013,26(4):349-353.  
Liao NS,Chen WL,Huang YM,et al. Research progress of co-culture system of osteoblast with osteoclast and its applications [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2013,26(4): 349-353. Chinese with abstract in English.
- [2] Taddei R,Queiroz-Junior CM,Moura AP,et al. The effect of CCL3 and CCR1 in bone remodeling induced by mechanical loading during orthodontic tooth movement in mice[J]. Bone,2013,52(1):259-267.
- [3] Takano-Yamamoto T. Osteocyte function under compressive mechanical force[J]. Jap Dental Sci Rev,2014,50(2):29-39.
- [4] Thompson WR,Rubin CT,Rubin J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone[J]. Gene,2012,503(2):179-193.
- [5] 陶飞飞,吴继功,马华松,等.变频振动在模拟微重力环境下对成骨细胞增殖和分化的影响[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(5):504-507.  
Tao FF,Wu JG,Ma HS,et al. The effect of variable-frequency vibration on the proliferation and differentiation of osteoblasts in simulated microgravity environment[J]. Zhongguo Gu Zhi Shu Song Za Zhi,2014,20(5):504-507. Chinese.
- [6] Brohawn SG,Su Z,MacKinnon R. Mechanosensitivity is mediated directly by the lipid membrane in TRAAK and TREK1 K+ channels [J]. Proc Nat Acad Sci USA,2014,111(9):3614-3619.
- [7] Humphrey JD,Dufresne ER,Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2014,15(12):802-812.
- [8] 韩俊亮,段王平,史光华,等.软骨细胞周基质对软骨细胞作用的研究进展[J].中国骨伤,2015,28(6):576-579.  
Han JL,Duan WP,Shi GH,et al. Research on pericellular matrix properties for chondrocytes[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2015,28(6):576-579. Chinese with abstract in English.
- [9] Formigli L,Meacci E,Sassoli C,et al. Cytoskeleton/stretch-activated ion channel interaction regulates myogenic differentiation of skeletal myoblasts[J]. J Cellul Physiol,2007,211(2):296-306.
- [10] Zhong Z,Zeng XL,Ni JH,et al. Comparison of the biological response of osteoblasts after tension and compression[J]. Eur J Orthod,2013,35(1):59-65.
- [11] Martinac B. Mechanosensitive ion channels: molecules of mechanotransduction[J]. J Cell Sci,2004,117(12):2449-2460.
- [12] Danciu TE,Adam RM,Naruse K,et al. Calcium regulates the PI3K-Akt pathway in stretched osteoblasts[J]. FEBS Lett,2003,536(1-3):193-197.
- [13] Nissan MH,Rosen N,Solit DB. ERK pathway inhibitors; how low should we go[J]. Cancer Discov,2013,3(7):719-721.
- [14] Barauna VG,Magalhaes FC,Campos LC,et al. Shear stress-induced Ang II ATI receptor activation; G-protein dependent and independent mechanisms[J]. Biochem Biophys Res Commun,2013,434(3):647-652.
- [15] Wang Y,Wang WL,Xie WL,et al. Puerarin stimulates proliferation and differentiation and protects against cell death in human osteoblastic MG-63 cells via ER-dependent MEK/ERK and PI3K/Akt activation[J]. Phytomedicine,2013,20(10):787-796.
- [16] Hu HM,Yang L,Wang Z,et al. Overexpression of integrin  $\alpha 2$  promotes osteogenic differentiation of hBMSCs from senile osteoporosis through the ERK pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol,2013,6(5):841-852.
- [17] Liu J,Liu T,Zheng Y,et al. Early responses of osteoblast-like cells to different mechanical signals through various signaling pathways [J]. Biochem Biophys Res Commun,2006,348(3):1167-1173.
- [18] Taddei SR,Moura AP,Andrade I Jr,et al. Experimental model of tooth movement in mice; a standardized protocol for studying bone remodeling under compression and tensile strains[J]. J Biomech,2012,45(16):2729-2735.
- [19] Lacey DL,Boyle WJ,Simonet WS,et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab[J]. Nat Rev Drug Discov,2012,11(5):401-419.
- [20] Nishimura R,Wakabayashi M,Hata K,et al. Osterix regulates calcification and degradation of chondrogenic matrices through matrix metalloproteinase 13(MMP13) expression in association with transcription factor Runx2 during endochondral ossification[J]. J Biol Chem,2012,287(40):33179-33190.
- [21] Sanchez C,Pesesse L,Gabay O,et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression[J]. Arthritis Rheum,2012,64(4):1193-1203.
- [22] Bosetti M,Sabbatini M,Nicoli E,et al. Effects and differentiation activity of IGF- I ,IGF- II ,insulin and preptin on human primary bone cells[J]. Growth Factors,2013,31(2):57-65.

[23] Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition[J]. Trends Pharmacol Sci, 2001, 22(4): 201-207.

[24] Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5[J]. N Engl J Med, 2002, 346(20): 1513-1521.

[25] Tripuwabhurut P, Mustafa M, Gjerde CG, et al. Effect of compressive force on human osteoblast-like cells and bone remodelling: an in vitro study[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(7): 826-836.

[26] Zanatta M, Valenti MT, Donatelli L, et al. Runx-2 gene expression is associated with age-related changes of bone mineral density in the healthy young-adult population[J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(6): 706-714.

[27] 王强, 杨民, 王剑. 跑台运动对去卵巢大鼠骨组织中 OPG、RANKL 和 RUNX2 mRNA 表达的影响[J]. 中国骨伤, 2013, 26(11): 940-943.  
Wang Q, Yang M, Wang J. Effects of treadmill exercise on mRNA expression levels of osteoprotegerin, RANKL and RUNX2 in bone tissues of ovariectomized rats[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(11): 940-943. Chinese with abstract in English.

[28] Davidson EH, Sultan SM, Butala P, et al. Lacunocanalicular fluid flow transduces mechanical tension stress during distraction osteogenesis[J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(5): 1558-1564.

[29] 於绍龙, 刘丹平. 成骨因子 BMP-2/Smads/Runx2 信号转导通路[J]. 辽宁医学院学报, 2014, 35(5): 94-96.  
Yu SL, Liu DP. Osteogenic factors BMP-2/Smads/Runx2 signal transduction pathway[J]. Liao Ning Yi Xue Yuan Xue Bao, 2014, 35(5): 94-96. Chinese.

[30] Jagodzinski M, Drescher M, Zeichen J, et al. Effects of cyclic longitudinal mechanical strain and dexamethasone on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells[J]. Eur Cell Mater, 2004, 7: 35-41.

[31] Kearney EM, Farrell E, Prendergast PJ, et al. Tensile strain as a regulator of mesenchymal stem cell osteogenesis[J]. Ann Biomed Eng, 2010, 38(5): 1767-1779.

[32] Qi MC, Hu J, Zou SJ, et al. Mechanical strain induces osteogenic differentiation: Cbfa1 and Ets-1 expression in stretched rat mesenchymal stem cells[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008, 37(5): 453-458.

[33] Shen T, Qiu L, Chang H, et al. Cyclic tension promotes osteogenic differentiation in human periodontal ligament stem cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 7872-7880.

[34] AlGhamdi KM, Kumar A, Moussa NA. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells[J]. Lasers Med Sci, 2012, 27(1): 237-249.

[35] Tim CR, Pinto KN, Rossi BR, et al. Low-level laser therapy enhances the expression of osteogenic factors during bone repair in rats[J]. Lasers Med Sci, 2014, 29(1): 147-156.

[36] Kao CT, Chen CC, Cheong UI, et al. Osteogenic gene expression of murine osteoblastic(MC3T3-E1) cells under cyclic tension[J]. Laser Physics, 2014, 24(8): 085605.

[37] Srivastava T, Alon US, Cudmore PA, et al. Cyclooxygenase - 2, prostaglandin E2, and prostanoid receptor EP2 in fluid flow shear stress-mediated injury in the solitary kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(12): F1323-F1333.

[38] Zhao LG, Chen SL, Teng YJ, et al. The MEK5/ERK5 pathway mediates fluid shear stress promoted osteoblast differentiation [J]. Connect Tissue Res, 2014, 55(2): 96-102.

[39] Jiang J, Zhao LG, Teng YJ, et al. ERK5 signalling pathway is essential for fluid shear stress-induced COX-2 gene expression in MC3T3-E1 osteoblast [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1-2): 237-243.

[40] Kim CH, You L, Yellowley CE, et al. Oscillatory fluid flow-induced shear stress decreases osteoclastogenesis through RANKL and OPG signaling[J]. Bone, 2006, 39(5): 1043-1047.

[41] Delaine-Smith RM, MacNeil S, Reilly GC. Matrix production and collagen structure are enhanced in two types of osteogenic progenitor cells by a simple fluid shear stress stimulus[J]. Eur Cell Mater, 2012, 24: 162-174.

(收稿日期: 2015-07-20 本文编辑: 王玉蔓)

## 广告目次

1. 云南白药酊(云南白药集团股份有限公司) ..... (封 2)
2. 同息通曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司) ..... (对封 2)
2. 金乌骨通胶囊(贵州盛世龙方制药股份有限公司) ..... (对中文目次 1)