

不同应力刺激对成骨细胞影响的研究进展

王大维¹ 王浩¹ 董福生^{2*}

1. 河北医科大学第三医院口腔科, 石家庄 050051

2. 河北医科大学口腔医院口腔颌面外科, 石家庄 050017

中图分类号: R318.01 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0652-05

摘要: 成骨细胞作为骨组织中的应力感受及效应细胞, 在骨的生长、修复和改建中发挥重要作用, 因此, 研究不同应力刺激对成骨细胞的影响及其机制具有重要意义。成骨细胞在机体内可受到牵张力、流体剪切力及压应力等多种应力作用, 目前对各种应力环境下成骨效应的研究也逐渐增多。本文就近年来不同应力刺激对成骨细胞功能的影响、成骨细胞对外力刺激的应答及信号传导通路等方面作一综述。

关键词: 成骨细胞; 应力刺激; 信号传导通路

The research progress in the effect of different mechanical stimulation on the osteoblast

WANG Dawei¹, WANG Hao¹, DONG Fusheng²

1. Department of Stomatology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051

2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatology Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: DONG Fusheng, Email: dongfsh@126.com

Abstract: Osteoblasts, being the stress feeling and targeting cells, play an important role in the growth, repair, and remodeling of the bone. Therefore, it is important to study the effect and mechanism of different stress stimulation on the osteoblast. The mechanical stimulation loaded on osteoblast can be tension, fluid shear stress, and compressive stress. The study of bone effect under various stress conditions is gradually increasing. This paper reviews the research progress in the effect of different stress stimulation to the function of the osteoblast, the response of the osteoblast to the external force, and the signal transduction pathway involved in the process.

Key words: Osteoblast; Stress stimulation; Signal transduction pathway

在生长发育过程中, 机械应力作为体内复杂力学环境中的重要组成部分, 调节着骨组织的形成及改建, 尤其在成骨过程中的作用更为明显。成骨细胞是应力敏感细胞的一种, 其生长分化、功能活动及凋亡对骨骼形成与矿化的程度都发挥着重要的调控作用。早在 1892 年 Julius Wolff 等^[1]就提出了 Wolff 定律, 指出骨骼的生长会受应力刺激而改变结构。Hou 等^[2]也在小鼠活体实验中证实, 物理刺激可以影响成骨细胞新陈代谢, 调节细胞表型, 并改变成骨细胞在骨发生及发展中的基因表达。骨组织对机械应力刺激的应答过程可划分为 4 个连续的过程, 即力学偶联过程、生化偶联过程、信号传递过程、效应细胞的反应过程。应力刺激作用于机体时, 成骨细胞通过力学刺激应答过程将物理信号转化为细胞内

的生物化学信号, 经过一系列复杂的信号传导过程, 改变成骨细胞的基因表达及蛋白分泌, 进而调控骨骼的生长、修复及改建。本文从不同应力刺激对成骨细胞功能的影响、成骨细胞对外力刺激的应答及信号传导通路等方面作一综述。

1 不同应力刺激对成骨细胞功能的影响

目前研究不同应力刺激对成骨细胞功能的影响, 常见的应力加载方式有牵张力、压应力及流体剪切力等。不同的应力加载方式和装置会对成骨细胞产生不同的应力效果。

1.1 牵张力对成骨细胞功能的影响

在体内, 成骨细胞可分泌基质包裹自身, 外力通过对此基质的形变刺激传导给细胞骨架, 这些外力导致基质的变形, 在骨陷窝及骨小管周围对成骨细胞形成拉力。目前多数体外培养成骨细胞的牵张力

*通讯作者: 董福生, Email: dongfsh@126.com

加载装置是基于此原理^[3]。通过模仿生理状态下基质的形变,采用不同方法牵拉培养基膜,使粘附于基膜上的成骨细胞被动拉伸。近年来许多学者对牵张力加载装置进行了改进,如改用钛合金作为支架、使用弹性合适的硅胶或生物高分子材料等,并可调控刺激的大小、方向、频率、周期等^[4],但此种装置仍有其缺点,细胞受力大小取决于基质与基底膜的接触,培养基膜各区域细胞容易产生受力不均匀等情况,而且体外培养基膜的应变明显大于骨基质,且单轴牵拉时,牵拉轴的垂直方向可对细胞产生收缩压力。周期性培养基膜屈曲形变时,若屈曲率过大则产生流体剪切力,增加干扰因素。

成骨细胞对牵张应力的作用很敏感。牵张刺激会激发成骨细胞的分化和增殖潜力,还可以刺激成骨细胞通过调整缝隙连接或旁分泌因子来调节成骨细胞^[5-6]。此外,由于多孔微管特殊结构的放大效应,成骨细胞可感应到牵拉应力并传递至临近细胞^[7]。在日常生活及运动中,机体内牵张力范围大约为 500 ~ 3000 μE 。唐丽灵等^[8]对成骨细胞施加周期性拉伸刺激,发现 500 μE 的拉伸刺激促进了成骨细胞的增殖、胶原蛋白合成、碱性磷酸酶活力和骨钙素分泌,而 1000 μE 和 1500 μE 水平的拉伸则抑制了成骨细胞的生长和分化能力。Jacobs 等^[9]利用不同大小静态拉力分别刺激人牙周膜成纤维细胞及成骨细胞,认为合适大小的牵张力可促进人牙周膜成纤维细胞向成骨细胞的分化,过高的牵张力则会导致成骨细胞活力降低,不利于骨的改建。Shen 等^[10]的实验也发现周期性牵张力可促进牙周膜干细胞向成骨细胞分化。这些研究表明,只有合适大小及频率的牵张力才能促进成骨细胞增殖、分化,促进骨的生长、修复和改建。

1.2 流体剪切力对成骨细胞功能的影响

骨组织内存在大量的微管结构,外界应力可引起微管内液体流动,形成流体剪切力。可以说,剪切力是一种特殊形式的压力。目前广泛使用的流体剪切应变模型为并行平板流动室(parallel-plate flow chamber, PFFC),它是一种可以提供较精确液体层流的实验装置,利用进出口的压力梯度造成流体剪切力,常用于研究细胞流体力学^[11]。但是传统的并行平板流动室系统仍存在操作复杂、加工价格较贵、处理细胞的数量不足等缺点,且如何提供细胞在加载中所需要的温度、湿度、 CO_2 分压等问题尚未能解决。2010 年 Zhou 等^[12]提出了一种全新的模拟流体剪切力的加载方式——“摇晃法”加载系统。他们构

建了一个有节律的摇晃矩阵培养板模型给细胞定量加载流体剪切力,并利用数学模型确定了临界翻转角度以及所产生流体剪切力的理论数值。其力值大小与液体的粘稠度和最大摇摆角成正比,与矩阵内液体的深-长比和摇摆周期成反比。Zhou 等认为,在这种上下摇晃的系统中,只要控制得当,模型中细胞所受流体剪切力差异将少于 20%。此种加载方式优点在于简便易行,可处理大量细胞,便于激光共聚焦显微镜或原子力显微镜的原位观测,且其产生的动态剪切力能更好地模拟活体组织中的力学环境。

但 Zhou 等并未将此装置应用于实际,沈等^[13]利用此装置对成骨细胞进行了加载。他们将生长活跃期的成骨细胞以 5×10^5 个/ml 的密度接种在矩形培养皿中,待细胞贴壁后,于超净台上将培养皿放置于 CHA-S 恒温振荡器上,设定晃动频率和幅度,保持晃动时培养液与培养皿底面的角度不超过 $\pm 5^\circ$,频率为 120 r/min。加载液(DMEM 培养基)的量为 18.6 ml 时,根据 Zhou 等提出的培养皿中心处的流体剪切应力公式计算,培养皿中 84% 区域的细胞将受到 6.2 ~ 8.8 dyne/cm² 的流体剪切应力。通过与平行平板流动室结果的比较,沈等认为,“摇晃法”更适用于:(1)多组别、大通量的细胞加载研究;(2)加载后对细胞内极微量的细胞因子进行定量检测;(3)需要对加载后的细胞进行原位观测的情况。此外,Lim 等^[14]也利用“摇晃法”成功诱导了牙槽骨间充质干细胞向成骨细胞的分化。

越来越多的证据表明,在机械外力加载后,由于胞外液体在微管结构中流动产生的流体剪切力,是调节骨细胞新陈代谢的主要外界刺激。Burger 等^[15]提出的腔隙-小管网络结构的假说,认为骨组织中腔隙-小管构成的三维网络执行骨中力学传感和力学信号转导功能,剪应力是外在力学刺激传感到骨组织细胞的主要作用形式。成骨细胞在体内及体外实验中均可受流体剪切力的作用,动态的流体剪切力可促进成骨细胞分化增殖,抑制成骨细胞凋亡^[16]。Qin 等^[17]研究表明,骨髓内震荡压力产生的流体剪切力及流体静压力可促进骨生成,Zhang 等^[18]的动物实验也证实了这一点。Li 等^[19]实验显示流体剪切力能够提高骨密度。Young 等^[20]则进一步提出,流体剪切力是通过诱导 COX-2 的表达,调节 PG 的产生,从而影响骨新陈代谢的整个过程。而 Jiang 等^[21]认为 ERK5 信号通路是诱导 COX-2 表达的重要途径。Aisha 等^[22]也发现流体剪切力可明

显促进人体成骨细胞内线粒体的代谢和增殖,防止细胞凋亡,促进 ALP 活性及骨钙素蛋白增加,且细胞内 RANKL/OPG 的比值降低,提示流体剪切应力可抑制破骨细胞活性。

1.3 压应力对成骨细胞功能的影响

目前关于压应力对成骨细胞功能的影响相对研究较少。早期研究压应力对成骨细胞功能的影响主要为静态压应力。Koyama 等^[23]的研究显示,3.0 g/cm² 的持续静压力可促进成骨细胞释放炎性细胞因子,诱导破骨细胞的骨吸收。Quinn 等^[24]认为持续的静态压力使细胞与培养基内可溶物质交换减慢,导致细胞代谢功能的减退。在正常生理情况下,骨组织在受力过程中因运动、重力等多种因素影响,位于骨组织表面、骨内外膜下的成骨细胞同时也受到持续不规则的力学刺激,因此持续性动态压力对成骨细胞的代谢及成骨作用有重要影响。Liu 等^[25-26]认为动态压力可诱导间充质细胞的早期成骨分化,促进骨组织矿化及细胞的增殖。Damaraju 等^[27]认为动态压力可以加速成骨细胞分化,促进成骨细胞的聚集。Sanchez 等^[28]也认为动态压力可使细胞内 IL-6 水平升高从而调控骨的生成。

目前对于压力的加载方式主要为气压调控,也有部分实验采用离心作用,对成骨细胞进行离心加载,来模拟运动过程中骨所受压力,此种加力方式优点是力值稳定,方向一致,可靠性好,不损伤细胞,可以多次重复进行,但在离心过程中细胞由于离心力加载时细胞并不处于统一的离心半径,因而其应用存在一定局限性。近年出现的 Flexcell 压力系统能为各种组织、三维细胞培养物提供压力加载,其具备多种优点,如可以提供周期性动态压力;实时观察细胞及组织在压力作用下的反应;基于柔性膜基底变形受力均匀;加载频率、形变率可以精确调节;操作简便等,是以后研究压力对细胞功能影响的较理想装置。

2 成骨细胞对外力刺激的应答及信号传导通路

早在 20 年前,Duncan 和 Turner^[29]就已经将细胞内感受机械应力的过程总结为 4 个阶段:第一步为力耦合,即将骨组织受到的机械应力传递至细胞中,造成细胞外形的改变,或使骨基质中间隙液流动加快,造成流动电势,并使显露于液流中的细胞受到剪切力的影响;第二步为力传导,即将加载于细胞上的机械信号转换为细胞内的化学或电学应答的过

程;第三步为信号传导,包括蛋白激酶级联系统、G 蛋白系统、力学特异敏感性离子通道、细胞间隙连接、第二信使系统等;最后一步是细胞发生生理反应或功能变化,完成力学刺激对细胞的作用过程。成骨细胞作为骨组织中的应力敏感细胞,在感受到外界力学刺激时,会通过多种信号传导通路将机械信号转化为生物化学信号,通过细胞内信号的传导到达效应位点,从而刺激成骨细胞的功能活动。由于应力刺激导致的细胞因子改变是此过程中的关键,因此对信号传导通路的研究是目前的热点,其中 BMPs 及 Wnt/ β -catenin 信号通路作为重要的通路而被广泛研究。

2.1 BMP2-smad5-Runx2 传导通路在成骨细胞感受外力刺激中的作用

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是多功能生长因子,其在骨组织中表达,为维持骨代谢平衡所必需,在骨骼发育和骨折愈合中发挥重要的作用,是一个极其重要的调节蛋白家族。骨形态发生蛋白除 BMP1 外均属于 TGF- β 超家族。在迄今发现的约 20 多种 BMPs 成员中,以 BMP-2、BMP-4 和 BMP-7 的活性最强。BMP2 是 BMPs 家族中非常重要的一个亚型,可以刺激间充质干细胞向成骨细胞分化,并促进成骨细胞分化为骨细胞。

BMPs 与其受体 BMPR 结合,通过蛋白传递信号促进成骨细胞分化,其中 Smad-RunX2 是 BMPs 向细胞内传递信号的主要通路之一^[30]。Bjoern 等^[31]认为适当的活动或压力刺激可通过增强骨生成效应促进骨折的愈合,10% 的压力[(11.81 $\pm$ 0.42) kPa]可促进 BMP-2、smad-5、RunX2 的表达,从而进一步促进 ALP、COL1、OC、OPN 等基因及蛋白的表达。Mitsui 等^[32]实验也证明了应力可促进 BMP 蛋白的表达,并确定了一个最佳的通过 BMP 通路成骨的作用力,来指导正畸临床工作。Wang 等^[33]也认为,拉应力通过 BMPs-Smad 信号通路促进成骨细胞分化,并可能是通过降低 Smurf1 来促进 Smad 蛋白聚集,从而激活 BMPs-Smad 信号传导通路。

2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路在成骨细胞感受外力刺激中的作用

Wnt 基因于 1982 年由 Nusse 等发现^[34],其编码的 Wnt 蛋白具备分泌型生长因子的特点,研究发现其能够在应力作用下通过自分泌的方式对成骨细胞发挥作用^[35-36]。在成骨细胞中,Wnt 蛋白参与了 4 条信号通路,即 Wnt/ β -catenin 信号通路、平板细胞极性信号通路、Wnt/ Ca^{2+} 信号通路、含环磷酸腺苷

(CAMP) 效应元件结合蛋白的蛋白激酶 A(PKA) 信号通路^[37], 其中 Wnt/ β -catenin 信号通路即经典信号通路研究最为成熟。细胞内分泌的 Wnt 配体通过细胞表面受体 Fzd 家族与 LRP5/LRP6 受体结合形成复合物, 受体复合物引起 β -catenin 在细胞内的积累, 从而传导信号至细胞内。Norvell 等^[38] 发现流体剪切力刺激可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路从而影响成骨细胞的分化。Robinson 等^[39] 发现体内及体外加载应力刺激都能够促进 β -catenin 蛋白的表达, 且 Wnt/ β -catenin 信号通路可增加成骨细胞对机械力刺激的敏感性。Liu 等^[40] 认为, 流体静压力可促进 Wnt 蛋白表达, 且应力可能是通过 ERK 通路促进 Wnt10b 表达。Jansen 等^[41] 的研究显示, 15 min 的周期性拉伸应力在实验初期可以促进前成骨细胞内 β -catenin 蛋白的表达, 但在结束周期性加载 12 h 和 40 h 后 β -catenin 蛋白的表达明显减少。另有研究发现^[42], 在成骨作用中 PTH 与 Wnt 信号通路相关, 主要表现在: 即使细胞内有 Dkk1 过表达, PTH 仍可激活 Wnt 信号通路, 而如用 Dkk1 抑制 Wnt 信号通路则会减弱 PTH 在基质细胞中的作用且会抑制新骨的形成, PTH 要发挥全部功能需要完整的 Wnt 信号通路。目前, 虽然人们对 Wnt/ β -catenin 信号通路在应力作用下影响成骨细胞分化的机制有了初步认识, 但由于 Wnt 信号通路并不是单一的通路, 而是与其他相关通路形成复杂的网络, 因此在今后研究中应着重探究 Wnt/ β -catenin 信号通路和其他通路的交联作用。

3 展望

骨生理学的研究已经进入细胞与分子生物学研究时代, 成骨细胞作为骨组织中骨形成、骨改建调节和骨细胞来源的细胞群体, 是参与骨代谢, 维持正常骨量的重要功能细胞。随着相关学科及实验技术的不断发展, 应力刺激对成骨细胞的作用逐渐成为了目前的研究热点。近年来, 人们通过不断改进实验装置、更新实验方法, 对不同应力刺激下成骨细胞的反应有了初步的研究成果, 但其具体机制仍不甚清晰, 且由于各加载方案在条件控制、细胞来源、应力性质、频率、大小等方面的差异, 其所得结果也不尽相同, 有待进一步研究。

本文主要总结了不同应力对成骨细胞的影响。由于骨细胞较成骨细胞对应力更为敏感, 所以研究不同应力刺激对骨细胞的影响、力学刺激如何在细胞内转变为生物学信号以及通过何种结构或部位做

出生物学反应, 是以后研究的方向和重点。

【参 考 文 献】

- [1] Wolf J Das Gesetz der. Transformation der Knochen. Berlin: Hirschwald, 1892; 11.
- [2] Hou B, Fukai N, Olsen BR. Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. *Bone*, 2007, 40(6): 1483-1493.
- [3] Neidlinger-Wilke C, Wilke HJ, Claes L. Cyclic stretching of human osteoblasts affects proliferation and metabolism: A new experimental method and its application. *J Orthop Res*, 1994, 12(1): 70-78.
- [4] 冯雪, 陈富林, 程兵, 等. 培养细胞机械牵拉加载系统的研制. *临床口腔医学杂志*, 2003, 19(7): 387-389.
Feng X, Chen FL, Cheng B, et al. Development of a mechanical stretching loading system for cultured cells. *J Clin Stomatol*, 2003, 19(7): 387-389. (in Chinese)
- [5] Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int*, 2010, 21(9): 1457-1469.
- [6] Bikle DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int*, 2008, 19(9): 1237-1246.
- [7] Wang Y, McNamara LM, Schaffler MB, et al. A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(40): 15941-15946.
- [8] 唐丽灵, 王远亮, 谷俐, 等. 成骨细胞对梯度拉伸应变的响应. *生物物理学报*, 2003, 19(1): 88-91.
Tang LL, Wang YL, Gu L, et al. The physiological response of osteoblasts to a gradiently increased stretching. *Acta Biophysica Sinica*, 2003, 19(1): 88-91. (in Chinese)
- [9] Jacobs C, Grimm S, Ziebart T, et al. Osteogenic differentiation of periodontal fibroblasts is dependent on the strength of mechanical strain. *Arch Oral Biol*, 2013, 58(7): 896-904.
- [10] Shen T, Qiu L, Chang H, et al. Cyclic tension promotes osteogenic differentiation in human periodontal ligament stem cells. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7872-7880.
- [11] Frangos JA, McIntire LV, Eskin SG. Shear stress induced stimulation of mammalian cell metabolism. *Biotechnol Bioeng*, 1988, 32(8): 1053-1060.
- [12] Zhou X, Liu D, You L, et al. Quantifying fluid shear stress in a rocking culture dish. *Journal of Biomechanics*, 2010, 43(8): 1598-1602.
- [13] 沈韵, 欧阳可雄, 吴视, 等. “摇晃法”对成骨细胞定量加载流体剪切应力的可行性研究. *生物医学工程学杂志*, 2012, 29(5): 889-893.
Shen Y, Ouyang KX, Wu Y, et al. Feasibility of quantified fluid shear stress loading on osteoblasts through rocking system. *Journal of Biomedical Engineering*, 2012, 29(5): 889-893. (in Chinese)
- [14] Lim KT, Kim J, Seonwoo H, et al. Enhanced osteogenesis of human alveolar bone-derived mesenchymal stem cells for tooth

- tissue engineering using fluid shear stress in a rocking culture method. *Tissue Eng Part C Methods*, 2013, 19(2): 128-145.
- [15] Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone—role of the lacuno-canalicular network. *The FASEB Journal*, 1999, 13 (Suppl): 101-112.
- [16] Price C, Zhou X, Li W, et al. Real-time measurement of solute transport within the lacunar-canalicular system of mechanically loaded bone: direct evidence for load-induced fluid flow. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 277-285.
- [17] Qin YX, Kaplan T, Saldanha A, et al. Fluid pressure gradients, arising from oscillations in intramedullary pressure, is correlated with the formation of bone and inhibition of intracortical porosity. *J Biomech*, 2003, 36(10): 1427-1437.
- [18] Zhang P, Su M, Liu Y, et al. Knee loading dynamically alters intramedullary pressure in mouse femora. *Bone*, 2007, 40(2): 538-543.
- [19] Li J, Rosee, Francesd, et al. Effect of oscillating fluid flow stimulation on osteocyte mRNA expression. *J Biomech*, 2012, 45 (2): 247-251.
- [20] Young SR, Hum JM, Rodenberg E, et al. Non-overlapping functions for Pyk2 and FAK in osteoblasts during fluid shear stress-induced mechanotransduction. *PLoS One*, 2011, 6(1): 16026.
- [21] 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. *Mol Cell Biochem*, 2015, 406(1-2): 237-243.
- [22] Aisha MD, Nor-Ashikin MN, Sharaniza AB, et al. Orbital fluid shear stress promotes osteoblast metabolism, proliferation and alkaline phosphates activity in vitro. *Exp Cell Res*, 2015, 337 (1): 87-93.
- [23] Koyama Y, Mitsui N, Suzuki N, et al. Effect of compressive force on the expression of inflammatory cytokines and their reception in osteoblastic Saos-2 cells. *Arch Oral Biol*, 2008, 53 (5): 488-496.
- [24] Quinn TM, Studer C, Grodzinsky AJ, et al. Preservation and analysis of nonequilibrium solute concentration distributions within mechanically compressed cartilage explants. *J Biochem Biophys Methods*, 2002, 52(2): 83-95.
- [25] Liu J, Zou L, Wang J, et al. Hydrostatic pressure promotes Wnt10b and Wnt4 expression dependent and independent on ERK signaling in early-osteinduced MSCs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 505-509.
- [26] Liu J, Zhao Z, Li J, et al. Hydrostatic pressures promote initial osteodifferentiation with ERK1/2 not p38 MAPK signaling involved. *J Cell Biochem*, 2009, 107(2): 224-232.
- [27] Damaraju S, Matyas JR, Rancourt DE, et al. The effect of mechanical stimulation on mineralization in differentiating osteoblasts in collagen-I scaffolds. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20 (23-24): 3142-3153.
- [28] Sanchez C, Gabay O, Salvat C, et al. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2009, 17(4): 473-481.
- [29] Duncan RL, Turner CT. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*, 1995, 57 (5): 344-358.
- [30] Nishimura R, Hata K, Matsubara T, et al. Regulation of bone and cartilage development by network between BMP signalling and transcription factors. *J Biochem*, 2012, 151(3): 247-254.
- [31] Rath B, Nam J, Knobloch TJ, et al. Compressive forces induce osteogenic gene expression in calvarial osteoblasts. *J Biomech*, 2008, 41(5): 1095-1103.
- [32] Mitsui N, Suzuki N, Maeno M, et al. Optimal compressive force induces bone formation via increasing bone morphogenetic proteins production and decreasing their antagonists production by Saos-2 cells. *Life Sci*, 2006, 78(23): 2697-2706.
- [33] Wang L, Zhang X, Guo Y, et al. Involvement of BMPs/Smad signaling pathway in mechanical response in osteoblasts. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(6): 1093-1102.
- [34] Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*, 1982, 31(1): 99-109.
- [35] Tu X, Rhee Y, Condon K W, et al. Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. *Bone*, 2012, 50(1): 209-217.
- [36] Hens JR, Wilson KM, Dann P, et al. TOPGAL mice show that the canonical Wnt signaling pathway is active during bone development and growth and is activated by mechanical loading in vitro. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7): 1103-1113.
- [37] Johnson ML, Kamel MA. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. *Curr Opin Rheum*, 2007, 19(4): 376-382.
- [38] Norvell SM, Alvarez M, Bidwell JP, et al. Fluid shear stress induces beta-catenin signaling in osteoblasts. *Calcif Tissue Int*, 2004, 75(5): 396-404.
- [39] Robinson JA, Chatterjee-Kishore M, Yaworsky PJ, et al. Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 31720-31728.
- [40] Liu J, Zou L, Wang J, et al. Hydrostatic pressure promotes Wnt10b and Wnt4 expression dependent and independent on ERK signaling in early-osteinduced MSCs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 505-509.
- [41] Jansen JH, Eijken M, Jahr H, et al. Stretch-induced inhibition of Wnt/beta-catenin signaling in mineralizing osteoblasts. *J Orthop Res*, 2010, 28(3): 390-396.
- [42] Guo J, Liu M, Yang D, et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metab*, 2010, 11(2): 161-71.

(收稿日期: 2015-08-04)