

ERK5 信号通路介导流体剪切力对 MC3T3-E1 成骨细胞 MMPs、TIMPs 表达的影响

杨全增^{1,2} 张成俊^{1,2} 丁宁^{1,2} 李忠浩^{1,2} 夏亚一^{1,2*}

1. 兰州大学第二医院,甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省骨关节疾病研究重点实验室,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R35 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 05-0588-06

摘要: **目的** 观察流体剪切力 (fluid shear stress, FSS) 作用下, MC3T3-E1 成骨细胞中细胞基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 的表达情况, 并探讨 ERK5 信号通路在其中的作用。 **方法** 对 MC3T3-E1 成骨细胞进行不同的处理, 分为正常组、XMD8-92 组、FSS 组和 FSS + XMD8-92 组, 对 FSS 组施加 12 dyn/cm² 流体剪切力, 采用蛋白免疫印迹法分别检测 P-ERK5、ERK5、MMPs 和 TIMPs 蛋白水平的变化。 **结果** 生理强度 (12 dyn/cm²) 的流体剪切力作用于 MC3T3-E1 成骨细胞 45 min 后能显著上调 MMPs 的表达, 下调 TIMPs 的表达, 但此效应可被 ERK5 高选择性抑制剂 XMD8-92 阻断。 **结论** ERK5 信号通路调控流体剪切力对成骨细胞 MMPs、TIMPs 蛋白的表达。

关键词: 流体剪切力; MC3T3-E1 细胞; 细胞外信号调节激酶 5; 基质金属蛋白酶; 基质金属蛋白酶抑制剂

ERK5 signaling pathway mediates the effects of fluid shear stress on the expression of MMPs and TIMPs in MC3T3-E1 osteoblasts

YANG Quanzeng^{1,2}, ZHANG Chengjun^{1,2}, DING Ning^{1,2}, LI Zhonghao^{1,2}, XIA Yayi^{1,2*}

1. Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Key Laboratory of Orthopaedics, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: XIA Yayi, Email: xiayayi@126.com

Abstract: Objective To observe the expression matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in MC3T3-E1 osteoblastic cells induced by fluid shear stress, as well as to study the effect of ERK5 signaling pathway in it. **Methods** MC3T3-E1 cells were treated with FSS or XMD8-92 alone, or in combination, and were subjected to fluid shear stress (12 dyn/cm²) for 0, 15, 30, 45, 60 minutes. The protein levels of extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5), phospho-ERK5 (P-ERK5), MMPs and TIMPs were detected by Western blotting. **Results** For MC3T3-E1 cells cultured in vitro, loading of 12 dyn/cm² fluid shear stress for 45 minutes could up regulate the expression of MMPs, down regulate the expression of TIMPs, but the effect was blocked by XMD8-92 (a highly selective inhibitor of ERK5 activity). **Conclusion** ERK5 signaling pathway plays essential roles in the expression of MMPs and TIMPs induced by fluid shear stress in the MC3T3-E1 osteoblastic cells.

Key words: Fluid shear stress; MC3T3-E1 cell; Extracellular signal-regulated kinase 5; Matrix metalloproteinase; Matrix metalloproteinase inhibitory factor

适宜的机械应力可以刺激成骨细胞,介导骨组织的重建,通常机体能感受到的机械应力有牵张应力、压应力、FSS、电磁力及离心力等^[1]。FSS 是一种

存在广泛、研究较为充分的机械应力,正常活动对骨组织施加的机械应力刺激可引起骨组织腔隙结构内液体的流动,形成 FSS,最终导致成骨细胞增殖及分化^[1]。细胞外信号调节激酶 5 (extracellular signal regulated kinase, ERK5) 信号通路是目前发现的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族新成员,它可以被应

基金项目: 国家自然科学基金 (81672207); 甘肃省青年科技研究基金项目 (1506RJYA233)

* 通讯作者: 夏亚一, Email: xiayayi@126.com

激、生长因子和应力刺激等干预措施激活,参与细胞的增殖、分化和凋亡等^[2]。我们实验室前期研究已发现 ERK5 信号通路可被 FSS 激活,从而参与细胞的增殖^[2]、分化^[3]和抑制凋亡^[4]等过程。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可以降解骨基质,基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)可以抑制 MMPs 的功能, MMPs 和 TIMPs 之间保持平衡有利于骨重建的正常进行^[5]。但是, FSS 是否通过 ERK5 信号通路调节 MMPs 和 TIMPs 的表达水平,目前还不清楚。本研究将采用 ERK5 特异性阻断剂 XMD8-92 干预成骨细胞,观察 FSS 对成骨细胞 MMPs 和 TIMPs 表达的影响,并探讨 ERK5 信号通路在这一过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

实验细胞:MC3T3-E1 细胞(中国医学科学院)。试剂:胎牛血清(PAN-Biotech, 德国); α -MEM 培养基(Hyclone 公司, 美国);磷酸盐缓冲液 PBS(中杉金桥, 中国);胰蛋白酶(Sigma 公司, 美国);青霉素-链霉素双抗(武汉博士德, 中国);RIPA 强力细胞裂解液(碧云天生物技术有限公司, 中国);PMSF(Genview, 美国);鼠 β -actin 一抗(Sigma, 美国);兔 MMP-1-抗(Abcam, 英国);兔 MMP-3-抗(Abcam, 英国);兔 MMP-13-抗(Abcam, 英国);鼠 TIMP-1-抗(Abcam, 英国);兔 TIMP-2-抗(Abcam, 英国);兔 TIMP-3-抗(Abcam, 英国);山羊抗兔二抗(中杉金桥, 中国);兔抗小鼠二抗(中杉金桥, 中国)。实验仪器:细胞培养箱(上海力申科学仪器有限公司, 中国);垂直电泳仪(Bio-Rad, 美国),电转仪(Bio-Rad, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养:将小鼠 MC3T3-E1 细胞接种到无菌培养瓶中, α -MEM 培养基中添加 10% 胎牛血清和 100 U/mL 青-链霉素制成完全培养基,在温度 37 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 饱和度 5% 的培养箱中孵育细胞,每隔 2 d ~ 3 d 换液 1 次,待细胞融合至 80% ~ 90% 时,用 0.25% 胰酶消化,接种至细胞培养瓶中继续传代培养。

1.2.2 加载流体剪切力(FSS):加载 FSS 时使用的是我们实验室设计的数字化多通道 FSS 加载系统(实用新型专利号:ZL201520637211.6),该系统主要包括:计算机控制系统、6 个密闭加力小室、医用硅胶管道、蠕动泵、储液柱、硅胶垫圈及螺丝等。在

显微镜下观察培养瓶中的成骨细胞,选择生长达 80% ~ 90% 时以上融合的成骨细胞,将细胞培养瓶中的成骨细胞用胰酶作用后,轻轻吹打成细胞悬液。将吹打好的细胞悬液(浓度约为 4 000 个/mL)接种于 20 mm $\times$ 50 mm 无菌盖玻片上,静置约 1 h 待细胞完全贴壁后加入培养基继续培养。待细胞融合至 80% ~ 90% 后,放置盖玻片到密闭加力小室中,组装层流流体小室,并将其连接到储液柱和蠕动泵上。向储液柱中加入 200 mL 预热(37 $^{\circ}\text{C}$)的 α -MEM 基础培养基,以蠕动泵为动力,在时效试验时,加载大小为 12 dyn/cm² 的 FSS,分别作用 0、15、30、45、60 min,在后续实验中加载 FSS 45 min。

1.2.3 蛋白质免疫印迹实验(Western blotting):迅速吸除成骨细胞的培养液,用预冷(4 $^{\circ}\text{C}$)的 PBS 轻柔冲洗细胞 3 次,然后吸净培养瓶或是玻片中的 PBS 液体。接着加入 RIPA 和 PMSF 的混合液(100:1)裂解细胞,置于冰上缓慢摇晃 30 min 后,用细胞刮刀刮下,将细胞收集于 1.5 mL 的 EP 管中。然后,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 12 000 r/min 条件下离心 15 min,用移液器缓慢吸取上清液于 EP 管中,加入上清液 1/3 体积量的蛋白上样缓冲液,立即在沸水中煮沸 3 min ~ 5 min,然后放到 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷藏。以 β -actin 作为内参;配制聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE 凝胶),然后经过上样、电泳、电转、封闭、孵育一抗、洗膜、孵育二抗、洗膜、曝光等步骤得到条带。

1.3 统计方法

所有的实验数据均重复三次。实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,用 Image pro-Plus 6.0 软件测量条带灰度值,两组均数比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 加载不同时间 FSS 对 MMP-1 和 TIMP-1 蛋白表达的影响

我们课题组前期研究已表明,12 dyn/cm² FSS 是对成骨细胞最适宜的刺激,为了寻求最佳的 FSS 加载时间,对 MC3T3-E1 细胞加载 12 dyn/cm² FSS 分别作用 0、15、30、45、60 min,采用 Western blotting 方法检测 MMP-1 和 TIMP-1 蛋白表达的情况,以 β -actin 作为内参。如图 1 ~ 图 3 所示, MMP-1 和 TIMP-1 蛋白的变化呈现时间依赖性。MMP-1 从 15 min 开始逐渐增加,差异有统计学意义($P < 0.01$),在 45 min 达到高峰,60 min 已经开始下降,但仍然

高于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),TIMP-1 在 15 min 时表达量开始下降,在 45 min 时降到最低,差异有统计学意义($P < 0.01$);在 60 min 时表达量又上调。这说明在 MC3T3-E1 成骨细胞中,随着 FSS 加载时间的延长,FSS 可以上调 MMP-1 的表达,下调 TIMP-1 的表达,加载 45 min 作用最明显,因此在后续实验中选用 45 min 的 FSS 加载时间。

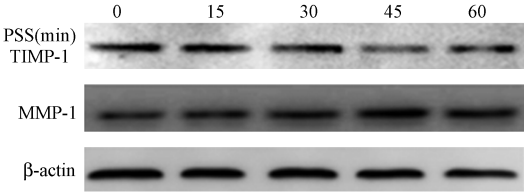


图1 FSS 对成骨细胞内的 MMP-1 和 TIMP-1 蛋白表达的影响

Fig. 1 Effect of fluid shear stress on the expression of MMP-1 and TIMP-1 in osteoblasts

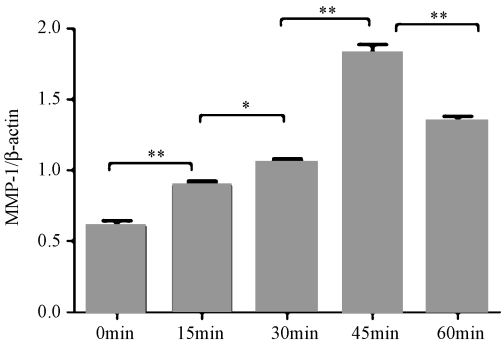


图2 FSS 对成骨细胞内 MMP-1 表达的影响

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Fig. 2 Effect of fluid shear stress on the expression of MMP-1 in osteoblasts

Note: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

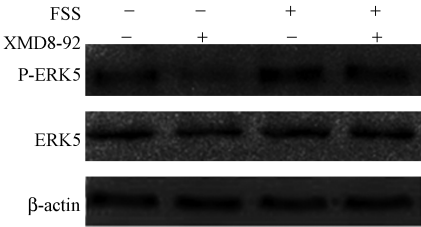


图4 XMD8-92 及 FSS 对 P-ERK5 表达的影响

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Fig. 4 Effect of XMD8-92 and FSS on the expression of P-ERK5

Note: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

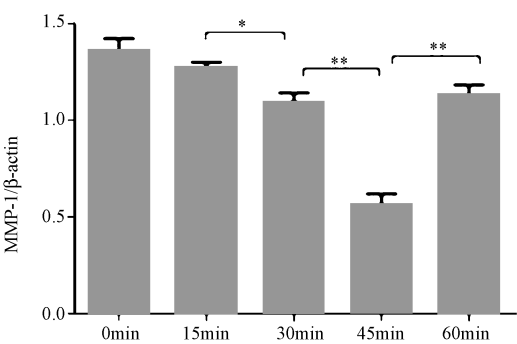


图3 FSS 对成骨细胞内 TIMP-1 表达的影响

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Fig. 3 Effect of fluid shear stress on the expression of TIMP-1 in osteoblasts

Note: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

2.2 XMD8-92 及 FSS 对 P-ERK5 表达的影响

我们实验室前期研究已发现,加载 FSS 45 min 可以完全激活 MC3T3-E1 细胞中的 ERK5,即促进 ERK5 的磷酸化水平,XMD8-92 为 ERK5 特异性的抑制剂;如图 4 所示,为了检测 FSS 对 MC3T3-E1 细胞内 ERK5 活化的影响,加载 12 dyn/cm² 的 FSS 作用 45 min,可以明显促进 MC3T3-E1 细胞内 ERK5 的磷酸化,即 P-ERK5/ERK5 比例明显上升 ($P < 0.01$);用 5 μmol XMD8-92 预处理 MC3T3-E1 细胞 1 h,Western blotting 结果发现 XMD8-92 不仅能抑制正常 MC3T3-E1 细胞中的 ERK5 的活化 ($P < 0.05$),而且能抑制 FSS 诱导的 P-ERK5 的表达 ($P < 0.01$),这与我们以前的实验结果一致。

2.3 XMD8-92 及 FSS 对 MMPs 表达的影响

为了检测 FSS 对 MC3T3-E1 细胞 MMPs 表达的影响,加载 12 dyn/cm² 的 FSS 作用 45 min,如图 5 ~ 图 8 所示,可以明显上调 MC3T3-E1 细胞 MMP-1、MMP-13 的表达 ($P < 0.001$) 和 MMP-3 的表达 ($P < 0.05$);用 5 μmol XMD8-92 预处理 MC3T3-E1 细胞

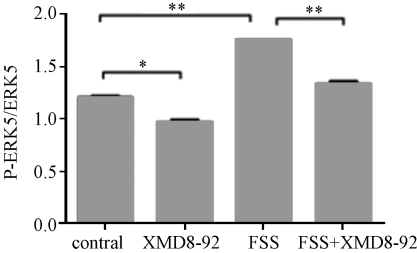


图4 XMD8-92 及 FSS 对 P-ERK5 表达的影响

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Fig. 4 Effect of XMD8-92 and FSS on the expression of P-ERK5

Note: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

1 h, Western blotting 结果发现 XMD8-92 不仅能下调正常 MC3T3-E1 细胞中的 MMP-1、MMP-3 的表达($P < 0.001$)和 MMP-13 的表达($P < 0.05$),而且能下调 FSS 诱导的 MMP-1、MMP-13 的表达($P < 0.001$)和 MMP-3 的表达($P < 0.05$)。

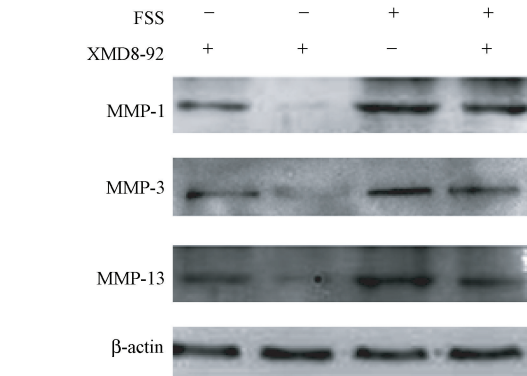


图 5 XMD8-92 及 FSS 对 MMPs 表达的影响
Fig. 5 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of MMPs

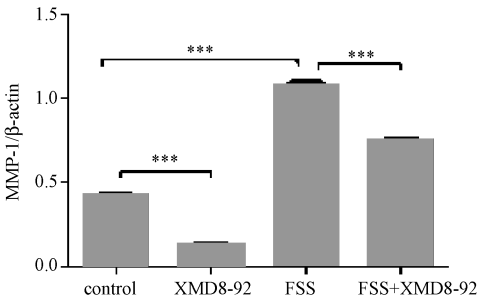


图 6 XMD8-92 及 FSS 对 MMP-1 表达的影响
Fig. 6 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of MMP-1

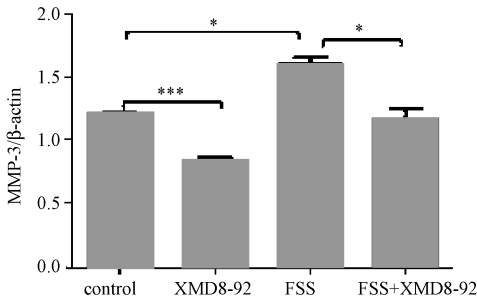


图 7 XMD8-92 及 FSS 对 MMP-3 表达的影响
注: * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$
Fig. 7 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of MMP-3
Note: * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$

2.4 XMD8-92 及 FSS 对 TIMPs 表达的影响

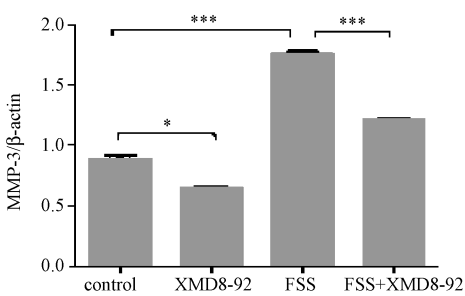


图 8 XMD8-92 及 FSS 对 MMP-13 表达的影响
Fig. 8 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of MMP-13

为了检测 FSS 对 MC3T3-E1 细胞 TIMPs 表达的影响,加载 12 dyn/cm² 的 FSS 作用 45 min,如图 9 ~ 图 12 所示,可以明显下调 MC3T3-E1 细胞 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 的表达($P < 0.05$),用 5 μmol XMD8-92 预处理 MC3T3-E1 细胞 1 h, Western blotting 结果发现 XMD8-92 不仅能上调正常 MC3T3-E1 细胞中 TIMP-1、TIMP-2 的表达($P < 0.05$)和 TIMP-3 的表达($P < 0.001$),而且能上调 FSS 诱导的 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 的表达($P < 0.05$)。

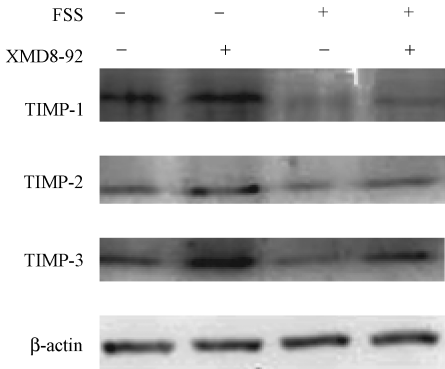


图 9 XMD8-92 及 FSS 对 TIMPs 表达的影响
Fig. 9 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of TIMPs

3 讨论

适宜的机械应力刺激对成骨细胞的功能和代谢起着重要的作用^[6],通常机体能感受到的机械应力有压应力、牵张应力、剪切应力、离心力及电磁力等,正常骨组织的生长、重建以及骨折后的骨痂塑形等都与生理性或外加机械应力刺激密切相关^[7]。FSS 是一种存在广泛、研究较为充分的机械应力,人体正常骨组织中存在大量的腔隙结构,这些结构中充满了组织液,机体正常活动时对骨组织施加的机械应力将引起骨腔隙间液流动产生 FSS,最终导致成骨

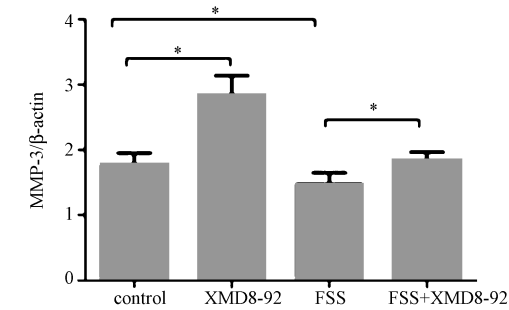


图 10 XMD8-92 及 FSS 对 TIMP-1 表达的影响
Fig. 10 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of TIMP-1

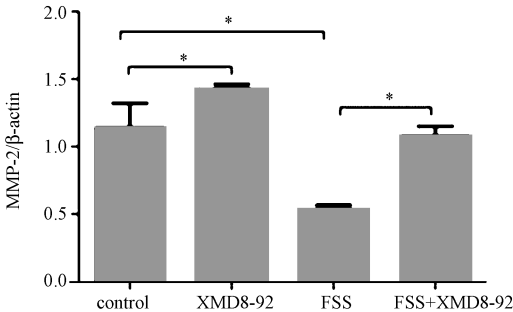


图 11 XMD8-92 及 FSS 对 TIMP-2 表达的影响
注: * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$
Fig. 11 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of TIMP-2
Note: * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$

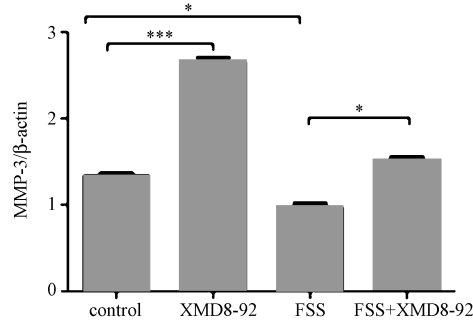


图 12 XMD8-92 及 FSS 对 TIMP-3 表达的影响
Fig. 12 Effect of XMD8-92 and FSS on the Expression of TIMP-3

细胞增殖及分化^[8]。中等大小 FSS 作用 30 min ~ 60 min 可刺激成骨细胞增殖,而较高的 FSS 反而则抑制成骨细胞增殖^[9]。

MAPK 家族是重要的信号传导系统,主要包括 ERK1/2、JNK、P38、ERK5 以及 ERK3/4^[10],ERK5 信号通路是 MAPK 家族中最新的成员,目前对其研究

较少,MAPK 信号转导通路可以被应激、生长因子和应力刺激等干预措施激活,通过信号分子的磷酸化将细胞外信号转化为细胞内信号,广泛参与到细胞的增殖、分化以及凋亡等活动中^[11]。我们实验室前期研究表明,ERK5 在 FSS 调节的成骨细胞增殖中发挥着重要作用^[12]。

MMPs 是存在于骨基质中的蛋白酶,可降解多种胶原和骨基质,在重建细胞外基质和维持正常的骨形态方面起着重要的作用;当骨组织受到较小的机械应力作用时,不能有效刺激骨基质的合成,长此以往则会导致骨量减少,形成骨质疏松;而过载的机械应力作用则会产生病理性编织骨,骨质发生增生硬化,骨细胞的生长也受到抑制,只有处于生理范围内的机械力学刺激才能有效的促进成骨,介导骨组织的重建^[13]。骨重建是通过骨吸收和骨形成两种机制的偶联进行,骨吸收包括骨基质的降解,成骨细胞产生的 MMPs 可以降解骨基质,TIMPs 可以特异性的抑制 MMPs 的功能,MMPs 和 TIMPs 之间保持平衡是有益于骨重建的正常进行^[14]。

有研究表明 FSS 作用于成骨细胞,可以上调 MMPs 的表达,MMPs 是存在于骨基质中的蛋白酶,可以降解细胞外基质,引起信号分子的释放,诱导信号转导的启动,从而促进 Runx-2、c-fos/c-jun、Nmp4/CIZ 等基因的表达^[15]。在本研究中,根据我们实验室前期的研究,对 MC3T3-E1 成骨细胞加载 12 dyn/cm² FSS 分别作用 0、15、30、45、60 min, MMP-1 和 TIMP-1 蛋白的变化呈时间依赖性;MMP-1 从 15 min 开始逐渐增加,在 45 min 达到高峰,60 min 已经开始下降,TIMP-1 在 15 min 时表达量开始下降,在 45 min 时降到最低,在 60 min 时表达量又上调。这说明加载 FSS 45 min 是最有效的刺激,FSS 可以促进 MC3T3-E1 细胞中 MMPs 的表达,降解骨基质和 I 型胶原,进而促进骨吸收;随着 FSS 加载时间的延长,MMPs 表达量上调,可以激活其特异性抑制因子 TIMPs,从而抑制 MMPs 的功能以阻止其对骨基质和 I 型胶原的过度降解,调节 MMPs 和 TIMP-1 保持平衡,维持机体正常的骨重建。有研究发现在人牙周韧带干细胞中,FSS 增加了 MMP-1、MMP-2 的表达,抑制 TIMP-2 的表达,用细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)阻滞剂干预后阻断了 FSS 诱导的 MMP-1 的表达,这表明 FSS 诱导 MMP-1 的表达是通过 ERK 信号通路来调节的^[16]。本研究结果表明,FSS 加载 45 min 可以明显促进 MC3T3-E1 细胞 MMP-1、MMP-3、MMP-

13的表达,下调TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3的表达,用ERK5特异性抑制剂XMD8-92干预后减弱了FSS对MMPs和TIMPs的作用,说明ERK5信号通路参与了FSS对MMPs和TIMPs表达的调节。

ERK5信号通路具体是通过哪个靶点分子介导FSS对MC3T3-E1成骨细胞MMPs和TIMPs表达的调节,是否有其他通路参与其中,目前还不清楚,有待进一步的研究。骨质疏松症等骨吸收性疾病与局部MMPs的异常表达密切相关,目前对MMPs的认识还很有限,希望通过更深入的研究,阐明其与原发性骨质疏松症发病的关系,有助于研发MMPs抑制性药物用于该类疾病的治疗。

【参 考 文 献】

- [1] 郭来威,许田恩,孟会强,等. 机械应力对成骨细胞影响的研究进展. 中国医学物理学杂志,2015,32(6):785-789.
Guo LW,Xu TE,Meng HQ,et al. Effects of mechanical stress on osteoblasts. Chinese Journal of Medical Physics,2015,32(6):785-789. (in Chinese)
- [2] Li P, Ma YC, Sheng XY, et al. Cyclic fluid shear stress promotes osteoblastic cells proliferation through ERK5 signaling pathway. Molecular and Cellular Biochemistry, 2012, 364 (1-2): 321-327.
- [3] Zhao LG, Chen SL, Teng YJ, et al. The MEK5/ERK5 pathway mediates fluid shear stress promoted osteoblast differentiation. Connective Tissue Research, 2014, 55 (2): 96-102.
- [4] Bin G, Cuifang W, Bo Z, et al. Fluid shear stress inhibits TNF- α -induced osteoblast apoptosis via ERK5 signaling pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 466 (1): 117-123.
- [5] Paiva KB, Granjeiro JM. Bone tissue remodeling and development: Focus on matrix metalloproteinase functions. Arch Biochem Biophys, 2014, 1(561): 74-87.
- [6] 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. Bone, 2013, 52(1):259-267.
- [7] Takano Yamamoto T. Osteocyte function under compressive mechanical force. Jap Dental Sci Rev, 2014, 50(2):29-39.
- [8] Aisha MD, Nor-Ashikin MNK, Sharaniza R, et al. Orbital fluid shear stress promotes osteoblast metabolism, proliferation and alkaline phosphates activity in vitro. Experimental Cell Research, 2015, 337(1): 87-93.
- [9] Li P, Ma YC, Sheng XY, et al. Cyclic fluid shear stress promotes osteoblastic cells proliferation through ERK5 signaling pathway. Mol Cell Biochem, 2012, 364 (1-2):321-327.
- [10] Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ, et al. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. Gene, 2013, 513 (1):1-13.
- [11] Zhou X, Naguro I, Ichijo H, et al. Mitogen-activated protein kinases as key players in osmotic stress signaling. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860 (9):2037-2052.
- [12] 董海涛,盛晓赞,夏亚一,等. 周期性流体剪切力对成骨细胞增殖影响机制的实验研究. 中国矫形外科杂志,2012,20(3):255-258.
Dong HT, Sheng XY, Xia YY, et al. Experimental study on the effects of cyclic fluid shear stress on osteoblast proliferation and its mechanism. Orthopedic Journal of China, 2012, 20(3):255-258. (in Chinese)
- [13] Zhang M, Ishikawa S. Influence of mechanical force on bone matrix proteins in ovariectomised mice and osteoblast-like MC3T3-E1 cells. In Vivo, 2017, 31(1):87-96.
- [14] Paiva KBS, Granjeiro JM. Matrix metalloproteinases in bone resorption, remodeling and repair. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 148:203-303.
- [15] Charoonpatrapong PK, Shah R, Yang J, et al. Nmp4/CIZ contributes to fluid shear stress induced MMP-13 gene induction in osteoblasts. J Cell Biochem, 2007, 102(5):1202-1213.
- [16] Zheng L, Huang Y, Song W, et al. Fluid shear stress regulates metalloproteinase-1 and 2 in human periodontal ligament cells: involvement of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and P38 signaling pathways. Journal of Biomechanics, 2012, 45 (14):2368-2375.

(收稿日期: 2017-09-14;修回日期: 2017-10-04)