

· 综述 ·

MC3T3-E1 细胞在不同机械应力刺激下成骨表达机制的研究进展

宋志靖¹ 王薇^{1*} 宋敏^{1*} 董万涛² 巩彦龙¹ 王凯¹ 范凯¹ 张亚彬¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0289-05

摘要: 机械应力是刺激骨组织生长的有效条件, 它的加载和卸载通过影响成骨细胞的成骨进程和功能, 以维持骨重建与动态平衡, 从而对骨骼微环境和骨代谢产生重要影响。成骨样细胞系 MC3T3-E1 细胞作为力学刺激敏感细胞, 常被用作应力环境下研究成骨机制的经典细胞。本文主要综述了 5 种体外不同机械应力刺激下的 MC3T3-E1 细胞成骨表达机制最新进展, 以期阐明成骨细胞接收和传导力学刺激的转导网络, 并对研究不同机械应力刺激下保持骨骼稳定和损伤重建的机制有所指导。

关键词: MC3T3-E1 细胞; 机械应力; 成骨; 机制

The research progress on the bone formation mechanism of MC3T3-E1 cells under different mechanical stress stimulation

SONG Zhijing¹, WANG Wei^{1*}, SONG Min^{1*}, DONG Wantao², Gong Yanlong¹, WANG Kai¹, FAN Kai¹, ZHANG Yabin¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101

2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding authors: WANG Wei, Email: wangwei@gszy.edu.cn; SONG Min, Email: sm@gszy.edu.cn

Abstract: Mechanical stress is an effective condition to stimulate the growth of bone tissue, and its loading and unloading affect the osteogenesis process and function of osteoblasts to maintain bone reconstruction and dynamic balance, which has an important impact on the bone microenvironment and the bone metabolism. The osteogenic cell line MC3T3-E1 cells, as the sensitive cells of mechanical stimulation, are often used as the classical cells to study the mechanism of osteogenesis in the mechanical stress environment. In this paper, we summarized the latest progress, which were about the osteogenic expression mechanism based 5 kinds of different mechanical stress stimulation on MC3T3-E1 cells, in order to clarify the transduction network of osteoblast receiving and transmitting mechanical stimulation, and to provide guidance for the study of the mechanism of maintaining bone stability and injury reconstruction under different mechanical stress stimulation.

Key words: MC3T3-E1 cell; mechanical stress; osteogenic; mechanism

机械应力是刺激骨组织生长的有效条件, 就如 Wolff 定律指出的一样, 是生物体内的一种生理刺激的需要。缺乏机械应力刺激的生物体, 其维持骨重建与动态平衡机制将出现偏离, 最终形成骨质疏松。骨细胞存在于骨基质中, 感知机械载荷的变化, 并通过成骨细胞产生改变骨形成的信号。成骨样细胞系 MC3T3-E1 细胞作为力学刺激敏感细胞, 是研究骨

生长、发育、成形机制的基本单位, 也是研究应力学环境下成骨机制的经典细胞。目前, 对离体 MC3T3-E1 细胞有多种机械应力刺激方式: 持续静压力、流体剪切力、震荡流体剪力、张应变(单/双向拉伸牵拉应力)、机械离心力、高重力(超重)、微重力(失重)、强磁重力环境等, 这些不同方式的机械应力刺激影响着 MC3T3-E1 细胞的成骨表达过程。

1 持续静压力

流体单位面积所受到的垂直于该表面上的力称为流体的静压强, 也称静压力, 持续作用一定时长称

基金项目: 国家自然科学基金(81960877)

* 通信作者: 王薇, Email: wangwei@gszy.edu.cn; 宋敏, Email: sm@gszy.edu.cn

为持续静压力 (continuously compressive pressure, CCP)。研究显示,给 MC3T3-E1 细胞加 1 atm 持续静压力,细胞 *Cln3* mRNA 表达显著上升,表明成骨细胞 CLC-3 氯通道对压力刺激敏感^[1],周期性动态压力可促进 CLC-3 表达,增加细胞膜表面 CLC-3 离子通道的数量^[2]。将 MC3T3-E1 成骨样细胞分别施加 50、100、150 kPa 的持续静压力 1 h,再分别培养 24、48 h 后,细胞表面 ADAM 家族中金属蛋白酶分离素 28 (ADAM28) 的表达明显减弱,表明在骨改建过程中,ADAM28 与成骨细胞活性、增殖关系密切^[3]。给 MC3T3-E1 细胞施加 2 atm 的 CCP,观察不同时间细胞 TD、ALP、OCN 的变化,说明持续性静压力可能促进成骨细胞分化成熟,加速骨基质的钙化^[4]。研究^[5]显示,在 CCP 刺激下,MC3T3-E1 细胞的骨形态发生蛋白 (BMPs) 信号通路与多种骨代谢过程有关,主要通过典型的 Smad 蛋白依赖性途径 (TGF- β /BMP 配体、受体和 Smad 蛋白) 和非典型 Smad 独立信号通路 (MAPK 信号转导 TGF- β /BMPs 的 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路) 发挥作用。前者在成骨作用方面不可或缺,后者直接影响细胞骨架的力学转导与细胞骨架重构和聚合。

2 流体剪切力

压缩、拉伸、剪切力导致的组织变形使组织液在细胞周围运动,这种组织液的移动诱导出流体切应力,又叫流体剪切力 (fluid shear stress, FSS)。它广泛存在于骨骼微循环中,促进成骨机制^[6]。研究^[7]显示,ERK5 信号通路调控 FSS 对 MC3T3-E1 细胞 MMPs、TIMPs 蛋白的表达,能够显著地促进 OPG mRNA 表达,降低 RANKL mRNA 表达^[8],也可增强 BMP2、BMP7 mRNA 的表达,并通过 ER- α -ERK5 信号通路上调 CDK4 和 Cyclin D1,从而使 MC3T3-E1 细胞增殖^[9]。同时,FSS 激活 ERK5-AKT-FoxO3a 信号通路,抑制 caspase-3 的激活,起到保护成骨细胞凋亡的作用^[10]。除 ERK5 信号通路外,通过基因芯片分析发现^[11],FSS 涉及的信号通路还主要包括 Notch 信号通路、RIG-I 样受体信号通路等。还涉及前列腺素的生物合成、NO 的信号传导、钙介导的信号及细胞免疫反应等不同的功能分类。在流体剪切力的作用下,MC3T3-E1 细胞骨架进行重构,F-actin 蛋白向一个方向排列,并且更加紧密。同持续性流体剪切相比,间歇(周期)性流体剪切力 (cyclic fluid shear stress, cFSS) 和震荡流体剪切力 (oscillatory shear stress, OSS) 能有效促进成

骨细胞分化,二者通过 ERK5 信号通路在诱导成骨细胞增殖中发挥的作用,CyclinD1 是 ERK5 信号通路下游的重要靶点基因^[12]。此外,雌激素(比如 17 β -雌二醇)、BMP2 和整合素 β 1 通路交互调控与 FSS 对成骨细胞的分化和增殖具有协同作用^[13-15]。而且,Piezo1 离子通道是一个机械敏感的离子通道,成骨细胞通过它感知和响应机械载荷的变化,是液体剪切应力引起的基因表达变化所必需的^[16-17]。但也有研究^[18]显示,超过 1 h 的 FSS 刺激会对 MC3T3-E1 细胞造成损伤。所以,FSS 刺激量和作用时间对细胞造成的损伤机制有待进一步揭示。

3 张应变

每一种应力作用在物体都可产生相对应的应变,张应力(单/双向拉伸牵拉应力)作用前后物体长度、形状及体积变化之比称为张应变 (tensile strain)。被称为矫形外科米开朗基罗的 Ilizarov 教授^[19]在上世纪五六十年代成功地应用牵拉应力刺激骨形成,奠定了牵张应力下骨形成的理论,即“牵张成骨”理论。此后,该理论广泛应用在骨科临床中,临床疗效确切。但其成骨机制在微观领域的研究还需深入。有研究者^[20]作了初步探索,在特定周期性牵拉应力作用下,促进三维培养的 MC3T3-E1 细胞增殖和 OPN mRNA 的合成,抑制 ALP 活性,机械张应变增加了 IGF-1 和 PGE2 的分泌,提高了 OPG、(IL)-6 表达和 NOS 活性,从而增强成骨细胞的分化能力,周期性循环拉伸可显著提高成骨胶原合成。但是,细菌感染可抑制拉伸应变诱导的成骨细胞中 Runx2/Cbfa1 的表达,上调 c-fos 的表达,降低成骨细胞在持续的拉伸应力下恢复成骨的能力^[21-22]。在信号通路中,Wnt 信号转导通路在调控成骨细胞成骨作用中发挥着重要作用^[23],分别采用 3%、6%、12% 形变幅度的正弦波对 MC3T3-E1 细胞进行牵张应力干预,不同时间节点干预后,可上调 Wnt 信号转导通路,促进细胞成骨分化。亦可增强 ALP 活性,影响 Wnt1、Runx2、OC、Osterix、 β -catenin mRNA 表达升高,而 DKK-1 mRNA 表达下降^[24]。

4 机械离心力

机械离心力 (centrifugation) 是一种虚拟力,是一种惯性的体现,是物体在做圆周运动时所产生的离心运动现象。在机械加载作用下,它使旋转的物体远离它的旋转中心。研究显示^[25-27],机械离心力刺激显著增加了 MC3T3-E1 细胞中 Peiostin

(OSF-2) semaphorin-3AmRNA 的表达。同时,对力学靶点 Runx2 响应显著,Runx2/Cbfa1 蛋白及基因都是力学刺激的关键目标,是 BMP 信号成骨特异性基因表达,是力学刺激在成骨细胞内作用的终极靶点,在机械离心力刺激的过程中 BMP 的全程参与,在力学信号转化为化学信号的细胞内信息传递级联反应这一过程中的作用不可或缺。同时,机械离心力载荷诱导的 c-fos 表达主要依赖于 cAMP,而非 PKC^[28]。有研究者^[29]应用离心结合热诱导相分离技术,制备了 MC3T3-E1 细胞附着的纳米纤维管状聚(1-乳酸)(PLLA)支架,具有显著的骨组织再生潜力,在材料科学和组织工程方面进行新的探索。

5 重力

物体由于地球的吸引而受到的力称为重力(gravity)。对成骨细胞 MC3T3-E1 的影响包括高重力(超重)、微重力(失重)、强磁重力。

高重力(hypergravity)也称超重,是指物体对支持物的压力大于物体所受重力的现象。它可引起成骨细胞骨架结构重排和细胞形态改变。成骨细胞 MC3T3-E1 可响应高重力,细胞骨架高度与有序性降低,排列松散,微丝肌动蛋白束状结构呈现弥散状,细胞变扁,细胞表面积明显增大。高重力可有效促进成骨细胞成熟分化,且较高水平(10、15、20 g)高重力的促进作用更显著^[30-31]。

微重力(microgravity)也称失重,是指物体对支持物的压力小于物体所受重力的现象。在微重力环境下机体能感受到的表观重量远小于实际重量。该环境下可导致骨量丢失,肌肉松弛,形成骨质疏松。研究^[32]显示,微重力影响细胞外基质、细胞因子及其受体和丝裂原活化蛋白激酶,并诱导细胞骨架微丝解聚,可以调控 NO/NOS 系统而影响信号传导。通过抑制 AK 的磷酸化形式抑制前成骨细胞的增殖^[33]。但在微重力环境下,亦可激活相关成骨机制,又促进成骨。在微重力环境中,MC3T3-E1 细胞的 ALP、OCN、CoL- I 的基因和蛋白水平表达下调,同时激活 NF- κ B 信号通路促进成骨表达^[34]。也有研究^[35-36]从药物防护角度进行了干预,在 SMG 条件下,奥金肽(osgentide, OST)、成骨生长肽(OGP10-14)能够促进 MC3T3-E1 细胞的增殖并保护其成骨机制,为研究微重力下防治骨丢失提供了理论依据。

强磁重力环境(high magneto-gravitational environment, HMGE)是大梯度强磁场与重力产生的复合人工物理环境,该环境下对细胞结构与功能产

生系统性影响。研究^[37]显示,7 d 矿化阶段的 MC3T3-E1 细胞对 HMGE 更敏感,磁场促进成骨细胞的分化,还增加胞内游离钙离子浓度。然而, HMGE 对 MC3T3-E1 细胞的形态及增殖影响不明显,但在强磁失重环境中抑制 MG63 细胞 CaM/CaMK II 信号^[38]和钠、镁、钙等元素的相对百分含量^[39]。说明同为成骨细胞的不同细胞株对该环境反应不同,揭示成骨细胞功能的多样性,及对外界应力应变的差异性。

6 小结与展望

机械应力的加载和卸载可以影响成骨细胞的成骨机制进程和功能。研究显示,MC3T3-E1 细胞对机械应力信号的转导通过 Piezo1 和 Trpv4、Ca²⁺通道、CIC-3 氯通道、胞外基质-整合素-细胞骨架结构系统、细胞调控因子等多种途径入核作用于靶基因,并调控相应基因表达调控相应力学刺激信号转导为化学信号,通过化学感受器调控细胞膜、细胞内及细胞核的各类感受器进行成骨,这种细胞对力学刺激的接收、传导构成了一个复杂的力学信息响应网络。同时,成骨细胞的细胞骨架在不同应力信息网络传输过程中起到了重要而显著的作用^[40],MC3T3-E1 细胞的肌动蛋白骨架具有识别细胞状态和调节细胞外基质矿化、骨形成的功能,是成骨细胞的机械传感器^[41]。MC3T3-E1 细胞由外及内的力学刺激与转导是其内在微环境中一个不可或缺的重要生理因素,细胞骨架作为机械应力转化为化学刺激信号的前哨,是感受和转导力学信号的重要环节。

不同力学刺激机信号的转导有不同的调控方式,寻找机械应力刺激对骨骼重建与保持其稳定活力的机制和契合点、准确把握机体对机械应力刺激的强度、持续时间、循环周期等生理需求,改善骨骼微环境、促进骨骼代谢意义重大。研究成骨细胞株 MC3T3-E1 细胞不同形式力学刺激对细胞的影响机制以及应力刺激下的药物干预机制,有助于阐释临床骨折愈合、骨骼功能健康、骨病发生等方面机制,通过细胞微观研究为临床宏观应用药物防治骨科疾病提供理论基础和物质基础。未来,不同力学刺激下 MC3T3-E1 细胞成骨机制的研究将进一步深入,同时,也为药物干预不同应力环境中成骨细胞成骨机制和细胞修复研究打开了空间。

【参考文献】

[1] 王蓉,郝英,段小红.力学刺激对成骨细胞 CIC-3 氯通道影响

- 的实验研究[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2013,23(3):181-183.
- [2] 王大维.周期性动态压力对成骨细胞 CLC-3 离子通道影响的机制研究[D].石家庄:河北医科大学,2017.
 - [3] 冯元,轩昆,杨富生,等.持续静压力对成骨细胞系 MC3T3-E1 金属蛋白酶分离素 28 表达的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2008,18(2):61-64.
 - [4] 侯晋,段小红,吴军正,等.持续性静压力对成骨样细胞 MC3T3-E1 生物学特性的影响[J].临床口腔医学杂志,2004,20(1):9-11.
 - [5] 杨洁,李玉坤.骨形态发生蛋白与骨代谢[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2013,6(1):89-94.
 - [6] Prisby RD. Mechanical, hormonal and metabolic influences on blood vessels, blood flow and bone[J].Journal of Endocrinology, 2017,235(3):R77-R100.
 - [7] 杨全增,张成俊,丁宁,等.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[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(5):588-593.
 - [8] 陈少龙,滕元君,赵良功,等.ERK5 阻断剂 BIX02188 介导的流体剪切力对成骨细胞 OPG、RANKL mRNA 表达的影响[J].世界科技研究与发展,2014,36(4):415-419.
 - [9] 孟会强,姜金,郭来威,等.ER- α -ERK5 信号通路介导流体剪切力促进 MC3T3-E1 细胞增殖[J].中国医学物理学杂志,2017,34(3):291-296.
 - [10] Geng B,Zhang B,Wang J,et al.Fluid shear stress suppresses TNF- α -induced apoptosis in MC3T3-E1 cells: Involvement of ERK5-AKT-FoxO3a-Bim/FasL signaling pathways [J]. Experimental Cell Research,2016,343(2):208-217.
 - [11] 尚针针,李欣,孙惠强,等.MC3T3-E1 细胞流体剪切力敏感信号通路的基因芯片研究[J].华西口腔医学杂志,2014,32(5):509-512.
 - [12] 张波,杨利娟,丁宁,等.震荡流体剪切力通过 ERK5 信号通路促进成骨细胞增殖[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(10):1237-1240,1256.
 - [13] Li JY, Liu SG, Xiao GN,etal.Fibroblast growth factor receptor 1 propagates estrogen and fluid shear stress driven proliferation and differentiation response in MC3T3-E1 cells [J]. MolecularBiology,2017,51(2):342-355.
 - [14] 商思霞,尹琳琳,孙惠强,等.流体剪切力与 17- β 雌二醇对 MC3T3-E1 细胞增殖活性协同作用的研究[J].华西口腔医学杂志,2013,31(1):61-64.
 - [15] Mai ZH,Peng ZL,Wu SH,et al.Single bout short duration fluid shear stress induces osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells via integrin β 1 and BMP2 signaling cross-talk [J]. PLoS one,2013,8(4):e61600.
 - [16] Li XH, Han L, Nookaew I, et al. Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism [J]. eLife, 2019, 8:e49631.
 - [17] 郭萌萌,余洋,叶重阳,等.流体剪应力对成骨分化不同阶段细胞 Piezo1 基因表达的影响[J].医用生物力学,2018,33(6):537-543.
 - [18] Horikawa A, Okada K, Sato K, et al. Morphological changes in osteoblastic cells (MC3T3-E1) due to fluid shear stress: cellular damage by prolonged application of fluid shear stress [J]. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2000, 191(3):127-137.
 - [19] Svetlana Ilizarov,李雪松,秦泗河.我父亲 Ilizarov 教授的工作与生活[J].中国矫形外科杂志,2015,23(5):476-480.
 - [20] 王鹏程,张英泽,陈百成,等.牵拉应力对三维培养的成骨样细胞的生物学效应[J].中华骨科杂志,中华骨科杂志,2005,25(2):115-118.
 - [21] Zeng Q, Wang Y, Gao J, et al. miR-29b-3p regulated osteoblast differentiation via regulating IGF-1 secretion of mechanically stimulated osteocytes [J]. Cellular & molecular biology letters, 2019,24:11.
 - [22] Sato K, Matsubara O, Hase E, et al. Quantitative in situ time-series evaluation of osteoblastic collagen synthesis under cyclic strain using second-harmonic-generation microscopy [J]. Journal of Biomedical Optics, 2019,24(3):1-8.
 - [23] Canalis E. Wntsignalling in osteoporosis: mechanisms and noveltherapeutic approaches [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(10):75-83.
 - [24] 陈熙,郭健民,元宇,等.不同牵张应力对成骨细胞 MC3T3-E1 分化及 Wnt 信号转导通路的影响研究[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(1):9-13.
 - [25] Zhang M, Ishikawa S, Inagawa T, et al. Influence of mechanical force on bone matrix proteins in ovariectomised mice and osteoblast-like MC3T3-E1 cells [J]. In Vivo, 2017, 31(1):87-95.
 - [26] 关键,程宗生,王健平,等.成骨细胞中 Runx2 对机械离心力刺激的响应[J].华西口腔医学杂志,2010,28(1):38-40.
 - [27] 段峰,关键,杨红岩,等.机械离心力对成骨细胞骨形态发生蛋白信号通路中 Runx-2 mRNA 的影响[J].中国组织工程研究,2014,18(33):5305-5309.
 - [28] Fitzgerald J, Hughes Fulfordm. Mechanically induced c-fos expression is mediated by cAMP in MC3T3-E1 osteoblasts [J]. The FASEB Journal, 1999,13(3):553-557.
 - [29] Chen SY, He ZH, Xu G, et al. Fabrication of nanofibrous tubular scaffolds for bone tissue engineering [J]. Materials Letters, 2016, 182:289-293.
 - [30] 李军,孙明林,宋光明,等.成骨细胞 MC3T3-E1 对高重力的力学生物学响应[J].医用生物力学,2017,32(2):122-129.
 - [31] 李军,宋光明,孙明林,等.淫羊藿苷对高重力下成骨细胞 MC3T3-E1 增殖与凋亡的影响[J].中国医药导报,2017,14(6):19-23.
 - [32] 苟鸿蒙,胡瑜,杨春.微重力对人类细胞影响的研究进展[J].医学综述,2018,24(7):1279-1283,1288.
 - [33] 周骅,曹新生,胡泽兵,等.模拟微重力通过调节 AKT 磷酸化抑制前成骨细胞的增殖[J].现代生物医学进展,2017,17(2):229-232.
 - [34] 韩标,张扬,李昊,等.模拟微重力环境下核因子 κ B 信号通路调节 MC3T3-E1 细胞成骨分化的实验研究[J].生物医学工程杂志,2019,36(3):421-427.

- Reports, 2019, 17(6):465-473.
- [31] Euteneuer AM, Seeger - Nukpezhah T, Nolte H, et al. Estrogen receptor α (ER α) indirectly induces transcription of human renal organic anion transporter 1 (OAT1) [J]. *Physiological Reports*, 2019, 7(21):e14229.
- [32] Dong XL, Zhang Y, Wong MS. Estrogen deficiency-induced Ca balance impairment is associated with decrease in expression of epithelial Ca transport proteins in aged female rats[J]. *Life Sci*, 2014, 96(1-2):26-32.
- [33] Sanchez DS, Fischer Sigel LK, Azurmendi PJ, et al. Estradiol stimulates cell proliferation via classic estrogen receptor-alpha and G protein-coupled estrogen receptor-1 in human renal tubular epithelial cell primary cultures[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 512(2):170-175.
- [34] Zhu W, Zhao Z, Chou FJ, et al. The protective roles of estrogen receptor beta in renal calcium oxalate crystal formation via reducing the liver oxalate biosynthesis and renal oxidative stress-mediated cell injury [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019:5305014.
- [35] Yu J, Yin B. Postmenopausal hormone and the risk of nephrolithiasis: A meta-analysis[J]. *EXCLI Journal*, 2017, 16: 986-994.
- [36] Prochaska M, Taylor E, Vaidya A, et al. Low bone density and bisphosphonate use and the risk of kidney stones [J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017, 12(8): 1284-1290.
- [37] Arrabal-Martin M, Gonzalez-Torres S, Cano-Garcia MD, et al. Urine calcium and bone mineral density in calcium stone-forming patients treated with alendronate and hydrochlorothiazide [J]. *Urologia Internationalis*, 2016, 97(3):292-298.
- [38] Alshara L, Batagello CA, Armanyous S, et al. The impact of thiazides and potassium citrate on bone mineral density evaluated by CT scan in stone formers[J]. *J Endourol*, 2018, 32(6): 559-564.
- [39] Granchi D, Baldini N, Olivieri FM, et al. Role of citrate in pathophysiology and medical management of bone diseases [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2576.
- [40] Mahmoud NS, Mohamed MR, Ali MaM, et al. Osteoblast-based therapy-a new approach for bone repair in osteoporosis: pre-clinical setting [J]. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2020;17(3):363-373.
- (收稿日期: 2020-05-20;修回日期: 2020-07-06)

(上接第 292 页)

- [35] 刘俊丽,杨潇骁,司少艳,等.模拟微重力条件下奥金肽对 MC3T3-E1 前成骨细胞增殖的影响[J].*军事医学*, 2014, 38(11):841-844.
- [36] 刘俊丽,牛忠英,宋淑军,等.模拟微重力条件下成骨生长肽促进 MC3T3-E1 成骨样细胞的增殖与分化[J].*航天医学与医学工程*, 2012, 25(3):168-171.
- [37] 胡丽芳,蹇爱荣,李迪杰,等.不同分化阶段的成骨细胞对强磁重力环境的响应[J].*中国细胞生物学学报*, 2013, 35(7):950-957.
- [38] 罗明志,李胜胜,高翔,等.强磁重力环境对 MG63 成骨样细胞钙离子/钙调蛋白信号的影响[J].*细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(3):225-227, 231.
- [39] 蹇爱荣,张维,瓮媛媛,等.强磁重力环境对成骨细胞增殖、形态及其主要元素含量的影响[J].*第四军医大学学报*, 2008(19):1729-1732.
- [40] Yoneda M, Suzuki H, Hatano N, et al. PIEZO1 and TRPV4, which are distinct mechano-sensors in the osteoblastic MC3T3-E1 cells, modify cell-proliferation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(19):4960.
- [41] Suzuki H, Tatei K, Ohshima N, et al. Regulation of MC3T3-E1 differentiation by actin cytoskeleton through lipid mediators reflecting the cell differentiation stage [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 514(2):393-400.
- (收稿日期: 2020-05-05;修回日期: 2020-06-03)

(上接第 297 页)

- [34] Zheng C, Chen D, Zhang Y, et al. FAM19A1 is a new ligand for GPR1 that modulates neural stem-cell proliferation and differentiation [J]. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 2018; fj201800020RRR.
- [35] Ramos-Junior ES, Leite GA, Carmo-Silva CC, et al. Adipokine chemerin bridges metabolic dyslipidemia and alveolar bone loss in mice[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2017, 32(5): 974-984.
- [36] Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, et al. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(27): 23982-23995.
- [37] Liu LF, Shen WJ, Ueno M, et al. Characterization of age-related gene expression profiling in bone marrow and epididymal adipocytes[J]. *BMC Genomics*, 2011, 12: 212.
- [38] Wang Y, Zhang X, Shao J, et al. Adiponectin regulates BMSC osteogenic differentiation and osteogenesis through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 3652-3652.
- [39] Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks[J]. *Immune Network*, 2018, 18(1): e8.
- [40] Zylla S, Pietzner M, Kuhn JP, et al. Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters-results of a population-based study[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(2): 468-475.
- (收稿日期: 2020-07-31;修回日期: 2020-11-30)