

文章编号:1004-7220(2016)04-0356-06

骨重建的力学生物学研究

张西正

(军事医学科学院 卫生装备研究所,天津 300161)

摘要: 骨骼的生长、发育和维持都与骨组织重建有着密切的关系,随着生物力学、组织工程、细胞生物学等学科的迅速发展,骨科相关疾病及其治疗的研究形成了多学科交叉、渗透的趋势,力学生物学已经成为研究骨重建的重要方法。本文对近年来骨重建的力学生物学相关研究工作进行整理和总结,希望为骨重建的研究、骨组织工程修复骨缺损和临床治疗相关骨科疾病的诊治提供理论基础。

关键词: 骨力学生物学;骨重建;骨组织工程;定向骨重建

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2016.04.356

The research on mechanobiology mechanism of bone remodeling

ZHANG Xi-zheng (*Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin 300161, China*)

Abstract: Bone growth, development and maintenance, which become multidisciplinary with the rapid development of biomechanics, tissue engineering and cell biology, are intimately linked with bone remodeling. Mechanobiology has become an important method to study bone remodeling. This article summarizes related skeletal mechanobiology researches in recent years to provide theoretical basis for bone remodeling, bone tissue engineering and clinical treatments of related orthopedic disorders.

Key words: Skeletal mechanobiology; Bone remodeling; Bone tissue engineering; Bone targeted remodeling

骨骼是维持人体生命的重要器官,也是人体承担力学载荷的主要结构。骨骼的生长、发育和维持是涉及许多细胞和组织活动的一种复杂而有序的过程,主要包含未成熟骨组织的塑建或改建过程和成熟骨组织的重建过程。骨塑建(Bone modeling)主要涉及皮质骨与松质骨结构的生长和发育,反映了骨组织的形态适应性;骨重建(Bone remodeling)则是为了维持骨组织高效的力学承载性能,主要反映了骨组织“用进废退”的力学适应性,一般是指定向骨重建过程。骨重建或定向骨重建(Bone targeted remodeling)是骨组织在不同力学环境下,为了维持最优组织结构和最佳承载性能,防止显微损伤萌生

和积累导致骨结构破坏,而由其内部的细胞成分持续进行的新骨替代旧骨的过程。具体的说,在载荷较高的区域,骨的质量和密度会发生增长;在载荷较低的区域,骨的质量和密度会发生下降。

骨组织内存在生长重建调控系统^[1]以实现对外内复杂多变力学环境的精确感知、协调配合与高效响应。在典型的骨重建过程中,骨组织要对其所处的力学环境做出相适应的变化,首先是力学信号的传递,其次是骨组织细胞对骨重建的力学响应,最后是骨组织细胞间的相互调控作用。这就需要骨组织内有将宏观力学信号转换为生物信号的细胞单位,并且具有传递、识别该生物信号能力的效应细

收稿日期:2016-06-15; 修回日期:2016-07-11

基金项目:国家自然科学基金项目(31370942,11432016,31470935)。

通信作者:张西正,教授,E-mail: z56787@sohu.com。

胞。现在普遍认为,骨细胞是力学感受细胞,将力学信号传递给效应细胞;成骨细胞、破骨细胞为力学效应细胞,使骨形成和骨吸收处于动态平衡以维持骨力学稳定性。

近年来,通过骨重建的力学生物学研究,人们对骨组织形态结构、发育、应力与生长的关系有了深入的了解和认识。因此,本文通过对近年来骨重建的力学生物学相关研究工作进行整理和总结,为骨组织损伤及相关疾病的预防和治疗提供理论支持和临床指导。

1 骨重建相关理论

骨重建是成熟骨组织的一种重要替换机制。在外伤骨折等骨科疾病的治疗与康复以及预防骨组织疲劳损伤的积累过程中,骨重建可以保持骨的生物力学特性稳定,对维持骨强度具有重要意义。在生理状态下,骨处于最佳力学环境中,骨吸收和骨形成之间是一种动态平衡,骨组织处于静止期;当骨的力学环境变化时,动态平衡随之改变,骨在组织和细胞层面也发生相应变化,通过骨吸收和骨形成,最终在新的承载需求基础上达到新的平衡。

骨组织受力状态-应力/应变的大小和分布情况对骨重建会产生非常重要的影响。1892年,德国学者 Wolff 提出了著名的“Wolff 定律”;他认为,骨组织可以根据所加载荷的变化适应性地改变自身结构。进入 20 世纪以后,许多学者在骨的生物学和力学方面做了大量研究工作,发现 Wolff 定律的基础是骨塑形和骨重建对载荷变化的适应性反应,并认为正常骨密度的维持需要载荷反复的刺激。关于骨的生长很多科学家也提出了各种理论,其中较有代表性的有“力-电效应理论”、“应力大小理论”、“骨显微裂纹理论”、“骨表面重建理论”、“应变能-骨密度理论”、“力学稳态理论”等^[2-9],而其中 Frost 在 1987 年提出的“力学稳态理论”得到了广泛的认同和后续实验验证。

“力学稳态系统”(Mechanostat)^[10]认为,骨组织生长发育过程中,会不断地改变自身形状、内部结构、本身的质量、数量、分布和微结构以适应外界力学环境的改变;在力学稳态系统中存在 3 个重要的应变阈值,骨重建阈值(minimum effect strain threshold remodeling, MESr)约为 $200 \mu\epsilon$,骨塑建阈值

(minimum effect strain threshold modeling, MESm)约为 $1\ 000 \mu\epsilon$,病理性骨塑建阈值(minimum effect strain threshold pathologic microdamage, MESp)约为 $3\ 000 \mu\epsilon$ 。如图 1 所示,这 3 个阈值将骨组织发生的应变范围大致分成 4 个区:废用区、适应区、中度超负荷区和病理性超负荷区。

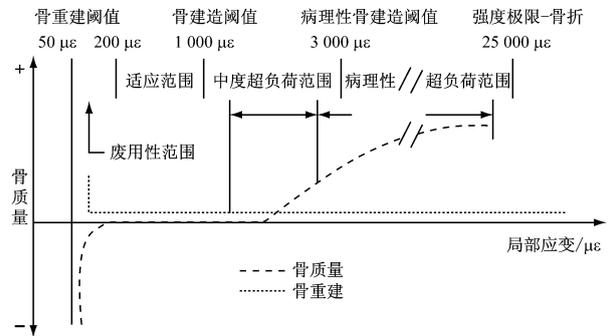


图 1 Frost 的力学稳态系统理论^[10]

Fig. 1 Mechanostat proposed by Frost^[10]

日常活动可以满足 $MESm > \epsilon_x > MESr$,骨的载荷应变处于正常生理活动范围,骨重建幅度处于正常水平,骨吸收作用与骨形成作用基本维持平衡,骨量基本不变;强度相对较大的锻炼或是体育运动可以满足 $MESp > \epsilon_x > MESm$,骨处于生理超负荷状态,骨组织的塑性和重建活跃,骨形成强于骨吸收,增加了骨量。

但是,不管是“Wolff 定律”还是“力学稳态理论”,它只是对人类骨骼在外伤骨折、骨质疏松等骨科疾病治疗与康复、生长发育、重建过程的一种理论假设,没有详细阐述关于骨对外界环境适应性变化的调控机制;它并未描述骨对局部力学信号的感受和如何将这种信号转换成骨形成和骨吸收,也未给出生物学信号与力学因素在骨塑形和重建过程中所起的具体作用。因此,许多学者从力学生物学的角度开展相关研究。

2 骨重建的力学生物学机制

力学环境是骨重建以及骨生长的重要因素,人体受到广泛并且时刻存在的各种力学作用。力学生物学研究表明,力学刺激能够影响细胞的代谢、基因表达、形态、表型、生长因子分泌等,导致细胞的生物学行为发生改变,能够通过影响骨组织细胞的生物学行为而调节其功能。

骨组织整个生命期均处于动态变化的应力(应变)场中,骨的结构和功能决定了其力学特性,而力学特性也能反过来调节骨结构。骨组织对力学环境的适应性主要表现为骨塑建过程,并通过骨重建来达到修复目的,即骨组织可以根据力学环境的改变而改变自身的结构从而适应所处的力学环境,以修复或恢复骨组织的功能和作用。相关骨组织力学适应性的研究表明:① 骨组织力学适应性的力学感受细胞是骨细胞,效应细胞为成骨细胞和破骨细胞;② 周期性动态力学载荷较(准)静态载荷,更容易引起骨力学适应性的响应;③ 力学参数对骨力学适应性具有重要的调控作用,如载荷的性质、频率和幅值;④ 间歇性振动载荷对骨重建的影响优于持续性载荷^[11-26]。

2.1 骨组织细胞生长的调控

力学环境是影响骨组织细胞增殖、分化和凋亡的一个重要因素。骨重建对力学环境的响应最初表现在骨组织内各种细胞活性的改变,包括力学环境对成骨细胞(osteoblast, OB)、破骨细胞(osteoclast, OC)、骨细胞(Osteocyte)和细胞外基质的各种影响。目前相关的力学生物学研究证实:力学刺激可促进成骨细胞的增殖和合成代谢,促进骨组织的塑建与重建,进而促进骨组织的内环境稳定^[27]。由于骨细胞是主要的力学感受细胞,成骨细胞、破骨细胞、骨衬细胞及软骨细胞则被认为是产生效应的细胞,它们与胞外基质构成了应力感受的细胞学基础,它受其外环境影响,与组织血供及成骨细胞、破骨细胞有着密切联系,调节着骨形成和吸收^[28-29]。有关研究表明,生理量的力学刺激可维持骨细胞的存活;骨细胞可通过胞外可溶性信号分子向周围骨细胞传递力学刺激;且骨细胞对剪应力的敏感性高于成骨细胞^[30-32]。

王亮等^[33]研究发现,拉伸应变分别通过整合素 β 介导的 ERK 磷酸化途径和 Wnt/ β -catenin 途径影响成骨细胞的增殖和分化,以及通过泛素-蛋白酶体和 BMPs/Smad 信号通路促进成骨细胞的分化。刘璐等^[34]发现,表观应变 1 200、2 800 $\mu\epsilon$ 可促进三维支架中培养的成骨细胞的增殖,促进成骨分化,高载荷(7 000 $\mu\epsilon$)则抑制之。表观应变 3 000 $\mu\epsilon$ 可促进细胞凋亡,抑制骨形成;表观应变 2 500 $\mu\epsilon$ 可促进在体骨质疏松小鼠尺骨的骨形成,提高成骨活性,对

抗雌激素缺乏所致骨丢失^[35]。生理载荷和玉米赤霉醇(α -ZAL)的联合作用,可更好地促进或维持成骨细胞的成骨分化状态,促进骨形成, α -ZAL 和中低强度的力学载荷耦合作用可有效调控破骨细胞活性。

力学因素可以直接作用于破骨细胞而产生生物效应。闫玉仙等^[36]借助于力学生物学、组织工程与细胞共培养技术,从细胞和分子水平研究骨重建过程中成骨细胞、破骨细胞、骨细胞的相互作用;结果发现,不同强度(1 000、2 500、5 000 $\mu\epsilon$)的周期性应变均在不同程度抑制单独培养破骨细胞的破骨向分化或破骨功能,2 500 $\mu\epsilon$ 力学载荷通过线粒体细胞色素 C 途径抑制破骨细胞的凋亡,并且可显著抑制成骨细胞-破骨细胞共培养体系中破骨细胞的分化和骨吸收功能。但应力对破骨细胞的功能影响研究结果不尽相同:有研究发现,通过在象牙牙片的破骨细胞施加拉伸应力后,破骨细胞相关表达基因上调,骨吸收陷窝数目和面积增大;而对小鼠颅骨施加间断气相静压力后,成骨活性增强,破骨细胞生长和增殖受到抑制^[37-41]。

2.2 骨组织细胞间的相互调控作用

力学因素作用骨组织细胞后,不仅对单一细胞产生效应,各细胞间也会发生相互作用,如骨细胞对成骨细胞、破骨细胞传递生物信号并进行调控的作用;成骨细胞与破骨细胞之间相互促进、激活作用。Kurata 等^[42]研究发现,当破骨细胞正常存活时会抑制共育体内的破骨细胞的功能,而对骨细胞施加超生理拉伸应变(10 000 $\mu\epsilon$)造成骨细胞凋亡后,则促进共育体内破骨细胞生长。Heino 等^[43]研究表明,骨细胞可以提高成骨细胞 ALP 活性,促进钙沉积,促进间充质干细胞向成骨细胞分化。李建宇等^[44]通过 Transwell 小室建立成骨细胞与破骨细胞的体外共培养体系,对共育体施加 2 500 $\mu\epsilon$ 拉伸应变可以直接促进共育体中成骨细胞的增值和分化,进而抑制共育体中破骨细胞的骨吸收能力;而对共育体施加 5 000 $\mu\epsilon$ 拉伸应变后,则同时抑制共育体中成骨细胞与破骨细胞的活性和功能,指出这可能与 OPG/RANKL 比值的改变和 NF- κ B 信号通路受到抑制有关;进一步研究发现,当对成骨细胞施加 2 500 $\mu\epsilon$ 或 5 000 $\mu\epsilon$ 时,均可促进共育体中破骨细胞的凋亡,并指出可能与 Fas/FasL 凋亡通路激活有关。

3 极端力学环境下骨重建的力学生物学研究

航天器升空及返回、舰载机起降,高强度作业、体育锻炼等活动,使人类处于高 G(超重)、过载和疲劳的极端力学环境,对人机体危害极大。当加速度增长率大于 6 G/s 时,即超过了人生理耐限,可导致昏厥现象,威胁飞行安全。相关研究表明,飞行员在飞行训练过程中会受到超重的影响,由于飞行加速作用,头盔和面具能使颈椎的骨密度和全身的骨矿物含量增加^[45]。动物和细胞实验表明:小鼠在 2 G 的超重环境下生活,其股骨长度、骨盆长度、骨盆腔宽度和第 4 颈椎宽度均有所增加,在第 2 代和第 3 代中也出现了增加,但股骨、腰椎的钙和磷含量降低,而颈椎的含量升高^[46]。3 G 超重环境可使成骨细胞分裂旺盛、增殖迅速并堆叠生长^[47],成骨细胞胶原合成增加,I 型胶原 mRNA 表达增加^[48]。但有研究发现,超重环境下成骨细胞增殖明显,细胞分化被抑制^[49]。

骨生理应变水平是 200 ~ 2 500 $\mu\epsilon$, 3 000 ~ 5 000 $\mu\epsilon$ 是生理性过载应变,过载力学环境是指应变水平大于 5 000 $\mu\epsilon$, 或生理性过载应变水平下长期循环加载的环境,亦即疲劳载荷。生理水平载荷下,骨处于动态平衡状态;在较高的载荷下,骨形成增加,成骨细胞活力增强,骨基质形成增加;当应变大于 5 000 $\mu\epsilon$, 过载对成骨细胞的活性及功能有重要影响,力学过载通过细胞因子调节成骨细胞的功能,例如过载条件下,胰岛素样生长因子的表达增加,并产生剪切变异体,即力生长因子(mechano growth factor, MGF)^[50]。当力学载荷过高时,骨组织产生较大应变,可使骨骼产生微裂缝,且成骨作用难以及时修补这些破坏,从而导致骨再吸收产生,伴随编织骨形成^[51-52]。研究发现,在 5 000 $\mu\epsilon$ 的周期性张应变下,成骨细胞增殖受抑制,凋亡情况变化不明显^[37],另外施加循环疲劳载荷也会导致骨细胞凋亡。

4 问题与展望

骨重建过程是一系列精细而又复杂的过程,既往研究主要从宏观的角度开展研究,往往集中在单一层面,没有将骨重建作为一个整体的系统来研究,特别是从力学生物学的角度深入开展相关机制的研

究,例如骨细胞、成骨细胞、破骨细胞之间相互调控机制、骨组织对力学信号的感受以及如何将这种信号转换成骨形成和骨吸收、生物学信号与力学因素在重建过程中所起的具体作用。极端力学环境下骨重建的研究还很少,骨疲劳损伤研究主要集中在组织水平,细胞层面研究较少,具体机制尚不明确等,这些都是需要进一步深入研究的内容,骨重建机制力学生物学研究依旧任重而道远。

参考文献:

- [1] 黎小坚, FROST HM. 基础骨生物学新观 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7(2): 152-174.
- [2] COWIN SC, HEGEDUS DM. Bone remodeling I: Theory of adaptive elasticity [J]. J Elasticity, 1976, 6(3): 313-326.
- [3] HEGEDUS DH, COWIN SC. Bone remodeling II: Small strain adaptive elasticity [J]. J Elasticity, 1976, 6(3): 337-352.
- [4] COWIN SC, NACHLINGER RR. Bone remodeling III: Uniqueness and stability in adaptive elasticity theory [J]. J Elasticity, 1978, 8(3): 285-295.
- [5] GJELSVIK A. Bone remodeling and piezoelectricity—I [J]. J Biomech, 1973, 6(1): 69-77.
- [6] GJELSVIK A. Bone remodeling and piezoelectricity—II [J]. J Biomech, 1973, 6(1): 187-197.
- [7] MARTIN RB, BURR BB. A hypothetical mechanism for simulation of osteonal remodeling by fatigue damage [J]. J Biomech, 1982, 15(3): 137-147.
- [8] BEAUPREA GS, ORR TE, CARTER DR. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling: Theoretical development [J]. J Orthop Res 1990, 8(5): 651-661.
- [9] BEAUPREA GS, ORR TE, CARTER DR. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling: Application. A preliminary remodeling simulation [J]. J Orthop Res, 1990, 8(5): 662-670.
- [10] FROST HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal [J]. Anat Rec, 1987, 219(1): 1-9.
- [11] MOUSTAFA A, SUGIYAMA T, SAXON LK. The mouse femur as a suitable bone for the study of functional adaptation to mechanical loading [J]. Bone, 2009, 44(5): 930-935.
- [12] MCKENZIE JA, SILVA MJ. Comparing histological, vascular and molecular responses associated with woven and lamellar bone formation induced by mechanical loading in the rat ulna [J]. Bone, 2011, 48(2): 250-258.
- [13] SU M, JIANG H, ZHANG P, et al. Knee-loading modality

- drives molecular transport in mouse femur [J]. *Ann Biomed Eng*, 2006, 34(10): 1600-1606.
- [14] TU X, RHEE Y, CONDON KW, *et al.* Sost down regulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading [J]. *Bone*, 2012, 50(1): 209-217.
- [15] 刘易军, 孟广伟, 宫赫, 等. 人工加载对悬吊大鼠骨组织形态计量学影响的实验研究 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2008, 27(6): 838-841.
- [16] CHENG JP, MIAO WW, LI TH, *et al.* Changes of bone histomorphometry parameters in ovariectomized rats under different loads [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2009, 13(46): 9197-9200.
- [17] WARDEN SJ, TURNER CH. Mechanotransduction in the cortical bone is most efficient at loading frequencies of 5-10 Hz [J]. *Bone*, 2004, 34(2): 261-270.
- [18] CHEN XY, ZHANG XZ, GUO Y, *et al.* The establishment of a mechanobiology model of bone and functional adaptation in response to mechanical loading [J]. *Clin Biomech*, 2008, 23(S1): s88-s95.
- [19] KAMEO Y, ADACHI T, HOJO M. Effects of loading frequency on the functional adaptation of trabeculae predicted by bone remodeling simulation [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2011, 4(6): 900-908.
- [20] GONG H, ZHANG M, ZHANG H, *et al.* Theoretical analysis of contributions of disuse, basic multicellular unit activation threshold, and osteoblastic formation threshold to changes in bone mineral density at menopause [J]. *J Bone Miner Metab*, 2006, 24(5): 386-394.
- [21] 高甲子, 宫赫, 方娟, 等. 利用生物力学方法评价振动在骨质疏松松康复过程中的作用 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(4): 315-320.
- GAO JZ, GONG H, FANG J, *et al.* Biomechanical assessment for effects of vibration on the rehabilitation process of osteoporosis [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(4): 315-320.
- [22] CHRISTIANSEN BA, KOTIYA AA, SILVA MJ. Constrained tibial vibration does not produce an anabolic bone response in adult mice [J]. *Bone*, 2009, 45(4): 750-759.
- [23] DE JONG WC, KORFAGE JA, LANGENBACH GE. Variations in habitual bone strains *in vivo*: Long bone versus mandible [J]. *J Struct Biol*, 2010, 172(3): 311-318.
- [24] LAMBERS FM, SCHULTE FA, KUHN G, *et al.* Mouse tail vertebrae adapt to cyclic mechanical loading by increasing bone formation rate and decreasing bone resorption rate as shown by time-lapsed *in vivo* imaging of dynamic bone morphometry [J]. *Bone*, 2011, 49(6): 1340-1350.
- [25] PEDERSEN EA, AKHTER MP, CULLEN DM, *et al.* Bone response to *in vivo* mechanical loading in C3H/HEJ mice [J]. *Calcif Tissue Int*, 1999, 65(1): 41-46.
- [26] REIJNDERS CM, BRAVENBOER N, TROMP AM, *et al.* Effect of mechanical loading on insulin-like growth factor-I gene expression in rat tibia [J]. *J Endocrinol*, 2007, 192(1): 131-140.
- [27] EHRlich PJ, LANYON LE. Mechanical strain and bone cell function: A review [J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(9): 688-700.
- [28] TAMI AE, SCHAFFLER MB, KNOTHE TATE ML. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function [J]. *Biorheology*, 2003, 40(6): 577-590.
- [29] WESTBROEK I, AJUBI NE, ALBLAS MJ, *et al.* Differential stimulation of prostaglandin G/H synthase-2 in osteocytes and other osteogenic cells by pulsating fluid flow [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 268(2): 414-419.
- [30] KLEIN-NULEND J, SEMEINS CM, AJUBI NE, *et al.* Pulsating fluid flow increases nitric oxide (NO) synthesis by osteocytes but not periosteal fibroblasts-correlation with prostaglandin upregulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 217(2): 640-648.
- [31] VATSA A, SMIT TH, KLEIN-NULEND J. Extracellular NO signalling from a mechanically stimulated osteocyte [J]. *J Biomech*, 2007, 40(Suppl 1): S89-S95.
- [32] BAKKER A, KLEIN-NULEND J, BURGER E. Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(4): 1163-1168.
- [33] WANG L, LI JY, ZHANG XZ, *et al.* Involvement of p38MAPK/NF-Kb signaling pathways in osteoblasts differentiation in response to mechanical stretch [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(9): 1884-1894.
- [34] LIU L, GUO Y, CHEN X, *et al.* Three-dimensional dynamic culture of pre-osteoblasts seeded in HA-CS/Col/nHAP composite scaffolds and treated with α -ZAL [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2012, 44(8): 669-677.
- [35] LI H, LI RX, GUO Y, *et al.* Counter-effect of constrained dynamic loading on osteoporosis in ovariectomized mice [J]. *J Biomech*, 2013, 46(7): 1242-1247.
- [36] YAN YX, GONGYW, GUO Y, *et al.* Mechanical strain regulates osteoblast proliferation through integrin mediated ERK activation [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e35709.
- [37] RUBIN J, FAN X, BISKOBING D, *et al.* Osteoclastogenesis is repressed by mechanical strain in an *in vitro* model [J]. *J Orthop Res*, 1999, 17(5): 639-645.
- [38] RUBIN J, MURPHY T, NANES MS, *et al.* Mechanical strain inhibits expression of osteoclast differentiation factor by marrow stromal cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(6): C1126-1132.
- [39] RUBIN J, MURPHY TC, FAN X, *et al.* Activation of extracellular signal-regulated kinase is involved in mechanical

- strain inhibition of RANKL expression in bone stromal cells [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(8): 1452-1460.
- [40] KURATA K, UEMURA T, NEMOTO A, *et al.* Mechanical strain effect on bone-resorbing activity and messenger RNA expressions of marker enzymes in isolated osteoclast culture [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(4): 722-730.
- [41] KLEIN-NULEND J, BURGER EH, SEMEINS CM, *et al.* Pulsating fluid flow stimulates prostaglandin release and inducible prostaglandin G/H synthase mRNA expression in primary mouse bone cells [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(1): 45-51.
- [42] KURATA K, HEINO TJ, HIGAKI H, *et al.* Bone marrow cell differentiation induced by mechanically damaged osteocytes in 3D gel-embedded culture [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4): 616-625.
- [43] HEINO TJ, HENTUNEN TA, VÄÄNÄNEN HK. Conditioned medium from osteocytes stimulates the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells and their differentiation into osteoblasts [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 294(1): 458-468.
- [44] LI JY, LIU L, WAN ZM, *et al.* A novel co-culture system for interaction of mouse osteoblasts and osteoclasts [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2013, 17(15): 2693-2697.
- [45] 马良, 孙振宇, 胡敏, 等. 颞下颌关节对不同强度加速度反应的分析[J]. *军医进修学院学报*, 2003, 24(2): 150-151.
- [46] KITA S, IWASAKI K, ONISHI R, *et al.* Bone metabolism and formation of mice bred in a 2G environment [J]. *Adv Space Res*, 2003, 32(8): 1453-1457.
- [47] 丁柏, 汪恭质, 张晓铀. 模拟失重和超重刺激对体外培养成骨瘤细胞分裂增殖影响的研究[J]. *航天医学与医学工程*, 1997, 10(2): 104-107.
- [48] GEBKEN J, LIIDERS B, NOTBOHM H, *et al.* Hypergravity stimulates collagen synthesis in human osteoblast-like cells: Evidence for the involvement of p44/42 MAP-kinases (ERK1/2) [J]. *J Biochem*, 1999, 126(4): 676-682.
- [49] MIWA M, KOZAWA O, TOKUDA H, *et al.* Effects of hypergravity on proliferation and differentiation of osteoblast-like cells [J]. *Bone Miner*, 1991, 14(1): 15-25.
- [50] 尚娟芳, 唐丽灵, 牛旭峰. 成骨细胞在过载环境下 IGF-I 表达的研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2006, 23(6): 1363-1366.
- [51] KOTHA SP, HSIEHYF, STRIGEL RM, *et al.* Experimental and finite element analysis of the rat ulnar loading model-correlations between strain and bone formation following fatigue loading [J]. *J Biomech*, 2004, 37(4): 541-548.
- [52] UTHGENANNT BA, SILVA MJ. Use of the rat forelimb compression model to create discrete levels of bone damage *in vivo* [J]. *J Biomech*, 2007, 40(2): 317-324.