

文章编号:1004-7220(2020)03-0385-06

# 骨骼肌通过力学刺激对骨重建的影响

许明明, 于志锋

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 骨科, 上海市骨科内植物重点实验室, 上海 200011)

**摘要:**骨骼与骨骼肌作为运动系统最重要的组织,两者之间存在密切的联系。骨肌单元的概念提出已久,运动产生的力学负荷将两者紧密地联系在一起。骨骼为骨骼肌施力提供力学支撑,而骨骼肌收缩带动机体的运动。在机体运动过程中,骨骼肌充当力学负荷与骨骼之间的中间媒介,并通过内分泌因子以及力学信号调节骨骼的代谢活动,与机体内持续不断的骨重建密切相关,并维持骨骼良好的结构和功能。主要综述近年来骨骼肌通过对骨骼施加力学刺激影响骨重建作用的研究进展,为预防和治疗骨代谢疾病提供新的思路。

**关键词:**骨骼;肌肉;骨肌单元;内分泌因子;力学刺激;骨重建

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2020.03.018

## Effects of Skeletal Muscle on Bone Remodeling through Mechanical Stimulation

XU Mingming, YU Zhifeng

(Shanghai Key Laboratory of Orthopaedic Implants, Department of Orthopedics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

**Abstract:** As the most important tissues of the motor system, skeleton and skeletal muscles are closely related to each other. The concept of bone-muscle units has been proposed for a long time, and they are linked closely by mechanical loading generated by exercise. Skeleton provides mechanical support attachments for skeletal muscle force, and contraction of skeletal muscle drives body movement. During the process of body movement, acting as an intermediate medium between the mechanical load and bone, skeletal muscles regulate metabolic activity of the bone through endocrine factors and mechanical stimulation, which is closely related to continuous bone remodeling and maintains good structure and function of the bone. This review focuses on recent research progress of skeletal muscle affecting bone remodeling by applying mechanical stimulation to the bone, which will provide some new ideas for prevention and treatment of bone metabolism diseases.

**Key words:** bone; muscle; bone-muscle unit; endocrine factors; mechanical stimulation; bone remodeling

骨骼和肌肉是运动系统中的两个主要组成部分,肌肉通过肌腱附着于骨骼上,它们之间的关系被描述为“关系密切的邻居”,肌肉与骨骼之间存在密切的联系。骨骼和肌肉在运动和生长发育方面具有共同

功能,两者都可以作为内分泌器官,通过分泌多种因子去影响运动系统的状态<sup>[1]</sup>。肌肉可以分泌多种肌肉因子(myokines),这些肌肉因子可以对邻近甚至是远处的骨骼产生作用,来参与调节骨骼的稳态以及重

收稿日期:2019-12-05;修回日期:2020-02-24

基金项目:国家自然科学基金项目(11872251)

通信作者:于志锋,副研究员,E-mail:zfyu@outlook.com



GDF8)是TGF- $\beta$ 超家族中的一员,在骨骼肌中高表达,它的独特之处在于它是一个负性调节因子,并且是运动后唯一减少的肌肉因子。肌肉生长抑素对间充质干细胞的增殖和分化有直接影响,其拮抗剂可同时增强肌肉质量和骨密度<sup>[16]</sup>。体外实验表明,肌肉生长抑素的表达通过激活钙依赖的转录因子,如活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)和cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB),受TGF- $\beta$ 1和IGF-1调控,而这些通路也与成骨细胞前体分化有关<sup>[17]</sup>。然而,肌肉生长抑素影响骨重建的机制仍不清楚。

$\beta$ -氨基异丁酸( $\beta$ -aminoisobutyric acid, BAIBA)是一种小分子肌细胞因子。在人体内,血清BAIBA浓度随着运动水平的增加而增加,并且与代谢相关的危险因素呈负相关。BAIBA可以通过影响过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)增加白色脂肪细胞中棕色脂肪细胞特异性基因的表达和肝细胞 $\beta$ -氧化,诱导人多能干细胞形成棕色脂肪样表型,并维持小鼠的血糖稳态<sup>[18]</sup>。Lynda等<sup>[19]</sup>研究发现,BAIBA具有另外一个功能,它可以通过Mas相关的G蛋白偶联受体D型(the Mas-related G protein-coupled receptor type D, MRGPRD)发出信号,以防止活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起的线粒体破坏,从而避免骨细胞凋亡。

综上所述,骨骼肌产生的大部分内分泌因子都依赖于肌肉收缩功能,这些蛋白质大多都能调节骨骼的重建和损伤后的修复,维持骨骼对抗日常活动所需的结构和形状改变。因此,运动可能会导致这些肌肉因子的分泌水平和参与代谢反应的变化,从而影响骨质量。

## 2 骨骼肌收缩产生的力学负荷影响骨重建机制

### 2.1 力学负荷在骨骼-肌肉系统中的传导

骨骼作为一种特殊的组织,不仅可以作为机体的力学框架支撑组织,也具有活跃的代谢功能。骨骼可以感受机体外部应力(包括静止时的体重负荷和运动时的冲击力)和内部应力(由肌肉收缩和韧带牵张产生)<sup>[20]</sup>,骨骼可将这些力学负荷转化为生物信号,由此来调节其代谢状态。沃夫定律

(Wolff's law)提出骨骼的生长、吸收、重建都与骨的受力状态有关。研究表明,在微重力环境中,宇航员髌部松质骨和皮质骨都有大量骨丢失,髌部骨密度每月下降近1.5%,在脊柱骨量丢失相对较少<sup>[21]</sup>。与此相反,长期训练(一般持续大于200d)可以保护骨量,并增加骨密度,特别是髌部和股骨颈部位的骨密度<sup>[22]</sup>。这些数据表明骨骼有类似于肌肉“用进废退”的功能,进行适应性调整。

负重运动和冲击性训练是迄今所知的可以增进肌肉和骨骼系统合成代谢的有效方法。运动过程中产生的动态地面反作用力在骨骼和肌肉系统中传递一系列信号,使细胞、组织和器官受到力学负荷影响。研究显示,持续8个月每周两次的高强度渐进性阻力和冲击训练可以增加或维持中老年人男性胫骨和股骨近端的骨密度<sup>[23]</sup>。由此可见,高强度冲击训练以及负重运动对于骨骼代谢发挥正向积极作用,机体在完成这些活动过程中,肌肉承担了重要的角色。肌肉作为骨骼的邻居,骨骼受到最多的力学负荷来自肌肉收缩。在正常活动时,作用于骨骼的力(外力与内力)总是处于动态平衡中,而高强度冲击运动时,肌肉能产生超过身体质量所带来的2~3倍自然重力的收缩力,这可能是由于肌肉借助关节肌腱与骨骼相连而起到的杠杆作用。在中等强度跑步中,胫骨受到肌肉收缩带来的加速度接近2.0g,短跑运动员在冲刺时的地面反作用力可以超过3.0g(即他们体质量的3倍)<sup>[24]</sup>。游泳和自行车运动对骨运动员骨矿含量影响相似,可能是这些运动对骨骼施加的是重复低负荷,不足以产生积极的骨适应所致,而且在游泳环境中存在着持续的低重力环境。因此,对比于足球运动的高冲击性与正常重力环境,低重力环境下的肌肉收缩对骨骼的合成代谢影响较小,这说明肌肉收缩负荷对骨骼的影响主要通过克服重力起作用。

### 2.2 力学刺激对骨骼细胞的影响

骨骼-肌肉系统中几乎所有的细胞,包括肌细胞、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)、成骨细胞、破骨细胞和骨细胞都具有力学敏感性。这些力学敏感细胞感知环境中的力学刺激主要通过其包膜上的感受器,包括初级纤毛复合体、整合素和Ca<sup>2+</sup>通道<sup>[25]</sup>。初级纤毛复合体通过多囊蛋白1(proconvertease 1, PCI)和瞬时受

体电位阳离子通道 V 亚家族 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 检测微环境中的剪切力,并激活 STAT 信号以诱导细胞核基因转录<sup>[26]</sup>;整合素作为骨骼细胞表面普遍分布的机械信号传感器,将细胞骨架与微环境相连接,细胞和细胞外基质之间传递的力学刺激,整合素可以接收流体流动、压力变化、振动、动态拉伸等导致的细胞膜变形,接着通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 Src 激酶,将力传递到细胞骨架,诱导应力纤维聚合,从而感应胞膜上的应变<sup>[27]</sup>;Ca<sup>2+</sup>通道作为一种机械门控通道,受力学刺激调控,通常是质膜感受牵张刺激后引起其中的通道开放或者关闭,继而引起骨细胞内 Ca<sup>2+</sup>振荡并释放细胞外小泡促进骨形成<sup>[28]</sup>。细胞核在细胞机械传导中起着关键作用。细胞核中的转录调控将传入的机械反应信号转化为生物信号,甚至直接对细胞变形做出反应<sup>[29]</sup>。这些细胞内信号通路汇聚在一起,除了调节成骨所需的生长因子和基质蛋白外,还调节成骨转录因子。

### 2.3 力学刺激对 BMSCs 的影响

骨骼具有多孔结构,局部应变集中产生压力梯度,诱导局部液体进出骨基质。因此,即使是运动产生较低的骨骼应变,也会在腔隙-小管网络内产生高达 5 Pa 流体剪切力(fluid shear stress, FSS)<sup>[4]</sup>。通过这种压力梯度,接近骨基质表面的骨髓间充质干细胞也会受到 FSS 的作用,多孔结构中的 BMSC 分化依赖于细胞的相对位置和受到的力学负荷刺激。当基质中的 BMSCs 受到力学刺激时,在基质结构中心经历低应力的 BMSCs 分化为脂肪细胞,而在基质边缘经历较高应力的 BMSCs 分化为成骨细胞<sup>[30]</sup>。因此,较高的应力可以促进 BMSCs 朝着成骨分化,从而减少骨髓腔内黄色骨髓的堆积和脂肪细胞的分化,力学刺激在促进骨骼合成代谢的同时可以减少体内由脂肪细胞分泌的各种脂肪因子和炎症因子。体外研究发现,Hedgehog (HH) 信号是介导 BMSCs 细胞外机械刺激信号在成骨分化过程中的重要调节因子,力学刺激可以下调胞内 DNA 甲基转移酶 3b (DNA methyltransferase 3b, Dnmt3b) 的蛋白水平,从而减少 Dnmt3b 与 Shh 基因启动子结合,导致 DNA 去甲基化和 Shh 表达,促进 BMSCs 向成骨细胞分化<sup>[31]</sup>。

### 2.4 力学刺激对骨细胞的影响

骨骼在受到肌肉收缩力学刺激后,传导到骨组织中的各种细胞。骨细胞是骨组织中最富集的细胞,占骨组织细胞 90%。长期以来,骨细胞一直被认为是负责感知和应答骨骼微环境中力学刺激最敏感的细胞。它们嵌入钙化骨基质中,通过细长的细胞突起形成大量的细胞连接,形成能够快速传递信号的腔隙-小管网络(the lacuno-canalicular network, LCN)。广泛的小管网络包含骨细胞周围的间质液,该系统对卸载或力学刺激做出响应,引起细胞周围的液体运动对骨细胞产生 FSS,以此来控制骨重建的蛋白骨硬化蛋白(sclerostin)和核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)上调<sup>[32]</sup>。并且由于腔隙-小管网络的放大作用,施加相同的生理压缩下,骨细胞承受的静水压力是成骨细胞的 1 000 倍<sup>[33]</sup>。因此,位于腔隙-小管网络中的骨细胞更能够接受来自骨基质应变力、肌肉收缩力、血液以及体液 FSS、加速度和髓腔内压力变化<sup>[29]</sup>。这些力学刺激产生复杂的拉应力和压应力,可以减少骨细胞 SOST 基因表达,促进成骨细胞的骨形成与矿化<sup>[34]</sup>。

### 2.5 力学刺激对破骨细胞的影响

力学负荷产生的生物力学信号可以显著影响骨重建。在骨重建中,破骨细胞通过骨吸收移除旧的或受损的骨,以及随后由成骨细胞通过骨形成活动形成的新骨的替代。研究发现,在 RANKL 诱导的 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化时,施加力学负荷刺激可以直接抑制破骨细胞的分化,去除力学负荷刺激后可以促进破骨细胞的形成<sup>[35]</sup>。机械信号可以诱导骨保护素(osteoprotegerin, OPG)并抑制 RANKL 来抑制破骨细胞分化<sup>[36]</sup>。在骨折后,液体流动产生的力学信号也可以作为成骨细胞的导航信号,可以促进成骨细胞向损伤处主动迁移黏附,参与骨修复<sup>[37]</sup>。

### 2.6 力学刺激对成骨细胞的影响

最近,一种名为 PIEZO1 的非选择性 Ca<sup>2+</sup>通道被发现在体内许多细胞机械传导过程中发挥着重要作用。PIEZO1 是一种嵌入在细胞膜上的膜蛋白,可以感知各种机械应力,包括静水压力、剪切力和膜拉伸。Sun 等<sup>[38]</sup>研究发现,在成骨细胞系中靶向敲除 PIEZO1 基因破坏了成骨细胞的成骨能力,

严重损害了骨的结构和强度。他们应用后肢悬吊法处理 PIEZO1 基因敲除小鼠,其后肢骨表型与未悬吊转基因小鼠类似。对小鼠进行为期 21 d 跑步机锻炼,发现小鼠 PIEZO1 mRNA 和蛋白水平显著增加。通过模拟微重力处理成骨细胞和骨细胞实验发现,PIEZO1 的表达降低且机械激活的电流减少。上述实验结果提示,PIEZO1 在控制小鼠骨形成和肌肉活动产生的力学负荷依赖性的骨重塑中起着关键作用,并且它与人类患者骨质疏松的发生密切相关。进一步研究发现,PIEZO1 在传递细胞外 FSS 和其他力学刺激信号时,激活  $Ca^{2+}$  内流,刺激钙调神经磷酸酶,通过诱导 NFATc1、YAP1 和  $\beta$ -catenin 转录因子的去磷酸化以及 NFAT/YAP1/ $\beta$ -catenin 复合物的形成,从而促进 NFATc1、YAP1 和  $\beta$ -catenin 转录因子的协同激活<sup>[39]</sup>,调控包括 II 型和 IX 型胶原在内的几种胶原的表达,其中去除的 II 型胶原 NH2 前肽 (PIIBNP) 可通过 RGD 介导的方式与破骨细胞结合,抑制骨吸收,而 IX 型胶原缺陷小鼠表现出骨吸收增加的骨质疏松表型<sup>[40]</sup>。由此可见,PIEZO1 的机械传感能力以及它在维持骨量方面的作用,都可能对开发骨质疏松症等骨骼疾病治疗方法提供思路。

### 3 总结

本文综述了肌肉通过体液调节和力学信号传导对骨骼代谢的影响。骨骼和肌肉之间的互相影响目前正受到密切关注。作为与骨骼联系最紧密的肌肉,肌肉对骨骼的影响无论是通过旁分泌和内分泌,还是力学信号转导发挥作用,它们最有可能的中间桥梁就是骨细胞。肌肉可以与骨细胞交流,肌肉收缩产生的力学刺激作用于骨细胞,骨细胞通过调节硬骨素和 RANKL 的分泌水平,来调控骨吸收或骨形成。另一方面,肌肉通过力学负荷影响骨骼代谢有两方面:① 分化的肌管细胞在运动状态下可以产生一系列的肌肉因子以及生长因子,这些可溶性因子起着全身调节的作用,其中一部分对于骨吸收与骨重塑也起着重要作用;② 肌肉作为骨骼内部力学负荷的最大来源,对于维持骨量有着至关重要的作用。

### 参考文献:

- [ 1 ] PEDERSEN BK, FEBBRAIO MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ [ J ]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8( Suppl 2 ): 457-465.
- [ 2 ] UTVAG SE, IVERSEN KB, GRUNDNES O, *et al.* Poor muscle coverage delays fracture healing in rats [ J ]. *Acta Orthop Scand*, 2002, 73(4): 471-474.
- [ 3 ] LITMANOVITZ I, DOLFIN T, FRIEDLAND O, *et al.* Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants [ J ]. *Pediatrics*, 2003, 112(1 Pt 1): 15-19.
- [ 4 ] PAGNOTTI GM, STYNER M, UZER G, *et al.* Combating osteoporosis and obesity with exercise: Leveraging cell mechanosensitivity [ J ]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(6): 339-355.
- [ 5 ] PEDERSEN BK, EDWARD F. Adolph distinguished lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines [ J ]. *J Appl Physiol*, 2009, 107(4): 1006-1014.
- [ 6 ] HAMRICK MW, MCNEIL PL, PATTERSON SL. Role of muscle-derived growth factors in bone formation [ J ]. *J Back Musculoskelet*, 2010, 10(1): 64-70.
- [ 7 ] JONES SA, JENKINS BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer [ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 773-789.
- [ 8 ] LAZZARO L, TONKIN BA, POULTON IJ, *et al.* IL-6 trans-signaling mediates trabecular, but not cortical, bone loss after ovariectomy [ J ]. *Bone*, 2018, doi: 10.1016/j.bone.2018.04.015.
- [ 9 ] MCGREGOR NE, MURAT M, ELANGO J, *et al.* IL-6 exhibits both cis- and trans-signaling in osteocytes and osteoblasts, but only trans-signaling promotes bone formation and osteoclastogenesis [ J ]. *J Biol Chem*, 2019, 294(19): 7850-7863.
- [ 10 ] QUINN LS, ANDERSON BG, STRAIT-BODEY L, *et al.* Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity [ J ]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(1): E191-202.
- [ 11 ] CORNISH J, CALLON K, KING A, *et al.* The effect of leukemia inhibitory factor on bone *in vivo* [ J ]. *Endocrinology*, 1993, 132(3): 1359-1366.
- [ 12 ] SIMS NA, JOHNSON RW. Leukemia inhibitory factor: A paracrine mediator of bone metabolism [ J ]. *Growth factors*, 2012, 30(2): 76-87.
- [ 13 ] COLAIANNI G, CUSCITO C, MONGELLI T, *et al.* The myokine irisin increases cortical bone mass [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(39): 12157-12162.
- [ 14 ] KIM H, WRANN CD, JEDRYCHOWSKI M, *et al.* Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha V$  integrin receptors [ J ]. *Cell*, 2019, 178(2): 507-508.
- [ 15 ] STORLINO G, COLAIANNI G, SANESI L, *et al.* Irisin prevents disuse-induced osteocyte apoptosis [ J ]. *J Bone*

- Miner Res, 2020, 35(4): 766-775.
- [16] ELKASRAWY MN, HAMRICK MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure [J]. J Back Musculoskelet, 2010, 10(1): 56-63.
- [17] VALDES JA, FLORES S, FUENTES EN, *et al.* IGF-1 induces IP3-dependent calcium signal involved in the regulation of myostatin gene expression mediated by NFAT during myoblast differentiation [J]. J Cell Physiol, 2013, 228(7): 1452-1463.
- [18] ROBERTS LD, BOSTRÖM P, O'SULLIVAN JF, *et al.*  $\beta$ -aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic  $\beta$ -oxidation and is inversely correlated with cardio-metabolic risk factors [J]. Cell metabolism, 2014, 19(1): 96-108.
- [19] KITASE Y, VALLEJO JA, GUTHEIL W, *et al.*  $\beta$ -aminoisobutyric acid, I-BAIBA, is a muscle-derived osteocyte survival factor [J]. Cell Rep, 2018, 22(6): 1531-1544.
- [20] 冯元楨, 著. 生物力学[M]. 北京: 科学出版社, 1983.
- [21] LANG T, LEBLANC A, EVANS H, *et al.* Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(6): 1006-1012.
- [22] YARIZADEH H, ASADI S, BAHARLOOI H, *et al.* Beneficial impact of exercise on bone mass in individuals under calorie restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, doi: 10.1080/10408398.2020.1739620.
- [23] HARDING AT, WEEKS BK, LAMBERT C, *et al.* Effects of supervised high-intensity resistance and impact training or machine-based isometric training on regional bone geometry and strength in middle-aged and older men with low bone mass: The LIFTMOR-M semi-randomised controlled trial [J]. Bone, 2020, 136: 115362.
- [24] VAINIONPÄÄ A, KORPELAINEN R, VIHRIÄLÄ E, *et al.* Intensity of exercise is associated with bone density change in premenopausal women [J]. Osteoporosis Int, 2006, 17(3): 455-463.
- [25] XIE Y, ZHANG LC, XIONG Q, *et al.* Bench-to-bedside strategies for osteoporotic fracture: From osteoimmunology to mechanosensation [J]. Bone Res, 2019, doi: 10.1038/s41413-019-0066-7.
- [26] XIAO ZS, QUARLES LD. Role of the polycyctin-primary cilia complex in bone development and mechanosensing [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192(1): 410-421.
- [27] KECHAGIA JZ, IVASKA J, ROCA-CUSACHS P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment [J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2019, 20(8): 457-473.
- [28] MORRELL AE, BROWN GN, ROBINSON ST, *et al.* Mechanically induced  $Ca^{2+}$  oscillations in osteocytes release extracellular vesicles and enhance bone formation [J]. Bone Res, 2018, doi: 10.1038/s41413-018-0007-x.
- [29] FEDORCHAK GR, KAMINSKI A, LAMMERDING J. Cellular mechanosensing: Getting to the nucleus of it all [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2014, 115(2-3): 76-92.
- [30] RUIZ SA, CHEN CS. Emergence of patterned stem cell differentiation within multicellular structures [J]. Stem Cells, 2008, 26(11): 2921-2927.
- [31] WANG CD, SHAN SZ, WANG CL, *et al.* Mechanical stimulation promote the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through epigenetic regulation of sonic hedgehog [J]. Exp Cell Res, 2017, 352(2): 346-356.
- [32] XIONG JH, ONAL M, JILKA RL, *et al.* Matrix-embedded cells control osteoclast formation [J]. Nat Med, 2011, 17(10): 1235-1241.
- [33] GARDINIER JD, TOWNEND CW, JEN KP, *et al.* *In situ* permeability measurement of the mammalian lacunar-canalicular system [J]. Bone, 2010, 46(4): 1075-1081.
- [34] ROBLING AG, NIZIOLEK PJ, BALDRIDGE LA, *et al.* Mechanical stimulation of bone *in vivo* reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin [J]. J Biol Chem, 2008, 283(9): 5866-5875.
- [35] SUZUKI N, YOSHIMURA Y, DEYAMA Y, *et al.* Mechanical stress directly suppresses osteoclast differentiation in RAW264.7 cells [J]. Int J Mol Med, 2008, 21(3): 291-296.
- [36] KIM CH, YOU LD, YELLOWLEY CE, *et al.* Oscillatory fluid flow-induced shear stress decreases osteoclastogenesis through RANKL and OPG signaling [J]. Bone, 2006, 39(5): 1043-1047.
- [37] THIEL A, REUMANN MK, BOSKEY A, *et al.* Osteoblast migration in vertebrate bone [J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2018, 93(1): 350-363.
- [38] SUN WJ, CHI SP, LI YH, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation [J]. eLife, 2019, doi: 10.7554/eLife.47454.
- [39] ZHOU TF, GAO B, FAN Y, *et al.* Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- $\beta$ -catenin [J]. eLife, 2020, doi: 10.7554/eLife.52779
- [40] WANG LJ, YOU XL, LOTINUN S, *et al.* Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 121-145.