

## 生物力学作用对成骨细胞生物特性的影响

熊婉琦<sup>1</sup>, 李振豪<sup>1</sup>, 崔焱<sup>1</sup>, 刘家河<sup>1</sup>, 李陈致<sup>1</sup>, 吴铭健<sup>1</sup>, 李炎城<sup>1</sup>, 杨帆<sup>1, 2</sup>, 刘保一<sup>1</sup><https://doi.org/10.12307/2024.088>

投稿日期: 2023-05-06

采用日期: 2023-07-04

修回日期: 2023-07-26

在线日期: 2023-08-09

中图分类号:

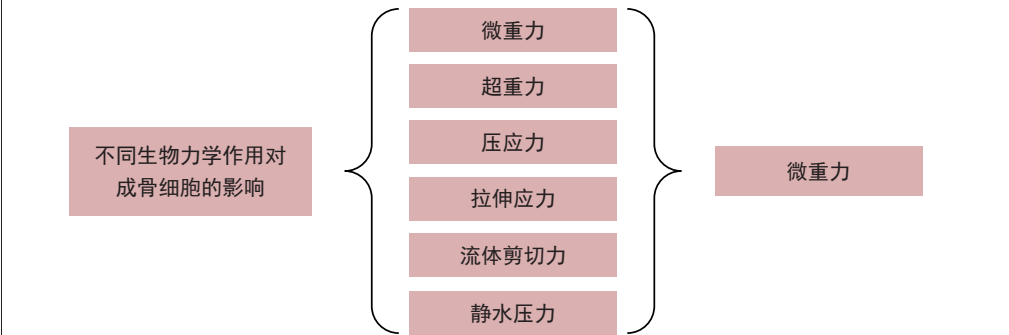
R459.9; R318; R68

文章编号:

2095-4344(2024)21-03407-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 不同生物力学作用影响成骨细胞增殖、分化和凋亡等生物特性



文题释义:

生物力学: 是研究生物体运动和结构的科学, 它涉及到生物体内部组织和细胞层面的力学性质, 以及整个生物体在运动中的力学行为。在细胞生物学领域中, 主要关注在生物力学作用下细胞的变形、迁移、分裂、黏附等生物学过程。

成骨细胞: 主要由内外骨膜和骨髓中基质内的间充质干细胞分化而来, 能特异性分泌多种生物活性物质, 调节并影响骨的形成和重建过程。

摘要

背景: 骨形成是成骨细胞合成和分泌类骨质并促进其矿化的过程, 在此过程中普遍存在力学信号转导。成骨细胞在体内主要受到重力、压应力、拉伸力、流体剪切力和静水压力等力学因素的调节, 不同的力学作用通过激素、细胞骨架蛋白和微小RNA等调节成骨细胞的增殖、分化和凋亡等生物特性。通过明确生物力学作用对成骨细胞的影响, 为成骨细胞在骨代谢疾病中的治疗提供思路及参考依据。

目的: 综述不同生物力学作用对成骨细胞生物特性的影响。

方法: 采用PubMed、Web of Science、FMRS、中国知网及万方数据库进行文献检索, 检索2000-2023年发表的相关文献, 纳入与生物力学作用对成骨细胞影响有关的包括基础研究及组织工程研究在内的所有文献, 最终对70篇文献进行综述。

结果与结论: 不同生物力学作用对成骨细胞的增殖、分化和凋亡等生物特性产生影响, 这些影响和作用力的强度和ación时间相关, 具体作用如下: ①微重力条件下, 成骨细胞的增殖和分化受到抑制, 导致骨密度下降, 从而形成骨质疏松症。②相比于微重力, 超重力对成骨细胞的增殖产生促进作用。③压应力对成骨细胞的影响存在加载强度和时间的依赖性。适宜的压应力可促进成骨细胞的增殖和分化, 有益于骨组织的形成和修复; 而过度的压应力则会导致成骨细胞凋亡和骨组织的破坏。④在成骨细胞上施加不同类型的拉伸力, 其生物学效应存在差异。研究表明, 伸长率在0-12%的范围内对成骨细胞的增殖有促进作用。⑤流体剪切力具有促进成骨细胞增殖和分化的作用, 同时还能够增强生物材料的骨诱导作用。⑥静水压可以对成骨细胞的增殖、分化和凋亡等生物学行为产生影响, 这些作用与静水压施加的时间和强度密切相关。研究不同生物力学作用对成骨细胞的影响, 对于深入理解骨生长和维护机制具有重要意义。

关键词: 成骨细胞; 生物力学; 生物特性; 信号通路; 机械转导; 微小RNA; 骨代谢; 骨质疏松

## Effects of biomechanics on biological characteristics of osteoblasts

Xiong Wanqi<sup>1</sup>, Li Zhenhao<sup>1</sup>, Cui Yan<sup>1</sup>, Liu Jiahe<sup>1</sup>, Li Chenzhi<sup>1</sup>, Wu Mingjian<sup>1</sup>, Li Yancheng<sup>1</sup>, Yang Fan<sup>1, 2</sup>, Liu Baoyi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Institute of Metal Research, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Xiong Wanqi, Master candidate, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

Corresponding author: Liu Baoyi, PhD, Chief physician, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

Corresponding author: Yang Fan, PhD, Associate researcher, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China; Institute of Metal Research, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Abstract

**BACKGROUND:** Bone formation is the process by which osteoblasts synthesize and secrete osteoid and promote its mineralization, which generally involves mechanical signal transduction. Osteoblasts are primarily regulated by mechanical factors such as gravity, compressive stress, tensile stress, fluid shear stress, and hydrostatic pressure *in vivo*, and different mechanical stimuli modulate the proliferation, differentiation, and apoptosis of osteoblasts through various

<sup>1</sup>大连大学附属中山医院, 辽宁省大连市 116001; <sup>2</sup>中国科学院金属研究所, 辽宁省沈阳市 110000

第一作者: 熊婉琦, 女, 1997年生, 江西省南昌市人, 汉族, 大连大学在读硕士, 主要从事骨关节外科、显微外科、骨坏死等研究。

通讯作者: 刘保一, 博士, 主任医师, 大连大学附属中山医院, 辽宁省大连市 116001

通讯作者: 杨帆, 博士, 副研究员, 大连大学附属中山医院骨科, 辽宁省大连市 116001; 中国科学院金属研究所, 辽宁省沈阳市 110000

<https://orcid.org/0000-0005-2737-3418> (熊婉琦)

基金资助: 大连市博士后科学基金(285395), 项目负责人: 杨帆; 大连医学科学研究项目(2111038), 项目负责人: 杨帆; 辽宁省教育厅重点攻关项目(LJKZZ20220148), 项目负责人: 刘保一

引用本文: 熊婉琦, 李振豪, 崔焱, 刘家河, 李陈致, 吴铭健, 李炎城, 杨帆, 刘保一. 生物力学作用对成骨细胞生物特性的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(21):3407-3412.



mechanisms, including hormones, cytoskeletal proteins, and microRNAs. By clarifying the effects of biomechanical forces on osteoblasts, it provides ideas and a reference basis for the treatment of osteometabolic diseases involving osteoblasts.

**OBJECTIVE:** To review the effects of different biomechanical forces on the biological characteristics of osteoblasts.

**METHODS:** We conducted a literature search using PubMed, Web of Science, FMRS, CNKI, and WanFang databases for relevant publications published from 2000 to 2023, covering basic research and tissue engineering studies related to the effects of biomechanical forces on osteoblasts. Ultimately, a total of 70 articles were reviewed.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Different biomechanical forces have an impact on the biological characteristics of osteoblasts, including proliferation, differentiation, and apoptosis, and these effects are dependent on the intensity and duration of the applied force. Specifically, the effects are as follows: (1) Under microgravity conditions, osteoblast proliferation and differentiation are inhibited, resulting in a decrease in bone density and the development of osteoporosis. (2) Compared to microgravity, hypergravity has a promoting effect on osteoblast proliferation. (3) The effects of compressive stress on osteoblasts are dependent on the loading intensity and time. Appropriate compressive stress can promote osteoblast proliferation and differentiation, which is beneficial for bone tissue formation and repair, while excessive compressive stress can cause osteoblast apoptosis and bone tissue destruction. (4) The biological effects of different types of tensile stress on osteoblasts differ. Studies have shown that a strain rate within the range of 0–12% has a promoting effect on osteoblast proliferation. (5) Fluid shear stress can promote osteoblast proliferation and differentiation and enhance the bone-inducing effect of biomaterials. (6) Static hydrostatic pressure can affect the biological behavior of osteoblasts, including proliferation, differentiation, and apoptosis, and these effects are closely related to the time and intensity of the pressure. Understanding the effects of different biomechanical forces on osteoblasts is of great significance for a deeper understanding of bone growth and maintenance mechanisms.

**Key words:** osteoblast; biomechanics; biological characteristics; signaling pathway; mechanotransduction; microRNA; bone metabolism; osteoporosis

**Funding:** Postdoctoral Science Foundation of Dalian, No. 285395 (to YF); Dalian Medical Science Research Project, No. 2111038 (to YF); Key Research Project of Education Department of Liaoning Province, No. LKZZ20220148 (to LBY)

**How to cite this article:** XIONG WQ, LI ZH, CUI Y, LIU JH, LI CZ, WU MJ, LI YC, YANG F, LIU BY. Effects of biomechanics on biological characteristics of osteoblasts. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(21):3407-3412.

## 0 引言 Introduction

成骨细胞是一类重要的骨细胞，其来源于间充质干细胞分化，具有多种生物特性，如分化、增殖、凋亡等，这些特性在骨形成过程中起着重要的作用<sup>[1]</sup>。成骨细胞的生物特性受到多种激素、细胞因子和力学作用的影响<sup>[2-3]</sup>。尤其是近年来，研究人员发现生物力学作用对成骨细胞的生物特性具有至关重要的影响，因此对此进行了深入的研究与探讨。

生物力学是一门研究机械应力刺激对组织、细胞和分子结构影响的学科。在骨骼系统中，成骨细胞是维持骨质稳态的主要细胞类型之一<sup>[4]</sup>。力可以通过改变成骨细胞的形态、信号转导通路和基因表达等方式，调控成骨细胞的增殖、分化和凋亡等功能<sup>[5]</sup>。力学刺激有拉伸、压缩、剪切等多种形式。目前研究表明，力学刺激可以通过各种细胞机械感受器，例如整合素受体、黏着斑和钙黏着蛋白，将细胞外力学信号转化为细胞内生化信号，进一步激活 Wnt/ $\beta$ -catenin、核因子  $\kappa$ B 受体激活因子配体 / 核因子  $\kappa$ B 激活受体因子 / 骨钙素调节蛋白等信号通路，并通过一系列酶促反应发挥相应作用<sup>[6-10]</sup>。此外，力学刺激还对成骨细胞的形态和结构有重要的影响，例如，它可以促进成骨细胞的纤维连接形成，调节细胞外基质的合成和排列，影响骨组织的结构和功能<sup>[11-12]</sup>。此文通过查阅近年来相关文献，对包括重力、压应力、拉伸力、流体剪切力和静水压力在内的生物力学作用影响成骨细胞增殖、分化和凋亡等生物特性的研究进展进行分析与探讨。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者于 2023 年 3 月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 文献发表时限为 2000–2023 年。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、FMRS、中国知网及万方数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“生物力学，机械刺激，成骨细胞，机械传导，骨形成”，英文检索词为“osteoblasts, biological traits, gravity, comtensile, fluid shear stress, hydrostatic”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著，综述，述评，病例报告，荟萃分析等。

1.1.6 手工检索情况 未进行手工检索。

1.1.7 检索策略 见图 1, 2。

1.1.8 检索文献量 中文文献 723 篇，英文文献 707 篇。

### 1.2 检索方法

1.2.1 纳入标准 ①与生物力学影响成骨细胞相关的文章；②一些对此次研究主题有重要意义但年限久远的文章；③对相似文章尽量选取时间临近者。

1.2.2 排除标准 ①内容重复的文章；②相同研究类型但无明显变化的

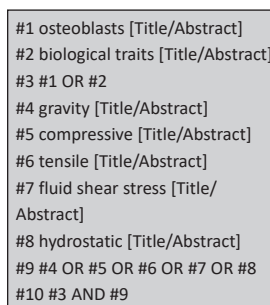


图 1 | PubMed 数据库检索策略图



图 2 | 中文数据库检索策略图

文章；③年限久远的文章。

1.3 质量评估 初步共得到 1 430 篇相关文章，经资料收集者互相评估纳入文献的有效性和适用性，通过阅读文题和摘要进行初步筛选；排除中英文文献重复性研究，以及内容不相关的文献，最后纳入中英文文献共 70 篇进行综述，其中中文文献 2 篇，来源于中国知网及万方数据库；英文文献 68 篇，来源于 PubMed、Web of Science、FMRS 数据库。文献检索流程见图 3。

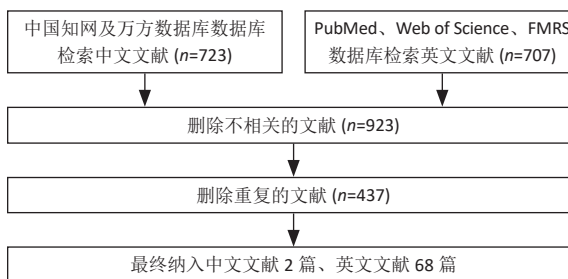


图 3 | 文献筛选流程图

## 2 结果 Results

2.1 微重力对成骨细胞的影响 在微重力状态下，成骨细胞受到外界的牵引和压力较小，处于一个相对静止的环境中。相比之下，在地球上的正常 1 g 重力环境下，成骨细胞会受到更强的压力和牵引，从而促进其增殖和分化。因此，处于微重力环境中的成骨细胞的生物特性受到抑制，包括细胞增殖和分化的能力。长期处于微重力环境中的人，如宇航员，可能会面临骨质疏松的风险，这也是宇航员健康面临的一个重要挑战。为了解决这个问题，研究人员一直在探索利用生物力学刺激等方法来促进骨细胞的生长和发育，从而预防和治疗骨质疏松等骨骼疾病<sup>[13]</sup>。FAN 等<sup>[14]</sup>发现微重力对成骨细胞的影响是通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

上游基因局部黏附激酶的表达,减少细胞的局部黏附,改变细胞骨架结构来实现的。骨形态发生蛋白 2、I 型胶原和碱性磷酸酶活性均下降,从而导致成骨细胞的增殖和分化受到抑制。同时随着施加在成骨细胞上的重力越小,碱性磷酸酶的活性下降越明显<sup>[15]</sup>。MORABITO 等<sup>[16]</sup>研究发现,微重力还能通过代谢途径影响细胞,微重力影响成骨细胞的氧化状态,增加了活性氧的产生,从而诱导氧化应激的发生,促进成骨细胞的凋亡,抗氧化剂的使用能延缓该过程。XU 等<sup>[17]</sup>研究发现微重力通过调节细胞骨架的动态变化来调节成骨细胞的功能,微重力使成骨细胞肌动蛋白微丝断裂,进而使肌动蛋白微丝和 Smad 蛋白的结合增加,从而抑制了骨形态发生蛋白 2 信号诱导的成骨细胞分化。

以上研究结果表明,微重力环境下成骨细胞的功能受到抑制,这将导致骨量和骨密度的下降。对于长期在太空中工作的宇航员,以及需要长期卧床或不活动的人群,这种骨质丢失的风险更加显著<sup>[18]</sup>。因此,需要采取相应的预防和治疗措施以维护骨骼健康。

**2.2 超重力对成骨细胞的影响**除了微重力外,超重力也是一个不可忽视的因素。微重力和超重力都是不同于地球正常 1 g 重力的状态,它们对成骨细胞的影响也不同。超重力指高于地球正常 1 g 重力的状态,如在高速飞行的飞行员或乘坐过山车时所经历的高重力状态。与微重力相比,超重力可能对成骨细胞的影响更为有益。已有研究表明,暴露于适度超重力环境下的成骨细胞可以增加骨量<sup>[19]</sup>,并且有助于预防骨质疏松。因此,了解超重力对成骨细胞的影响,有助于设计更好的骨生长和疾病治疗方案,并提供更好的防护措施。MIWA 等<sup>[20]</sup>的研究表明,超重力在体外通过前列腺素 E2 介导的机制促进了小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 的增殖。ZHOU 等<sup>[21]</sup>研究发现,将细胞置于 20 g 的超重力环境下,超重力可能通过增加细胞的局灶黏附,上调 Runt 相关转录因子 2 的表达,从而增加成骨细胞的标志物骨桥蛋白的表达。另外, KAWAO 等<sup>[22]</sup>的研究发现,当小鼠暴露于 3 g 的超重力环境时, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的负向调控因子(如 Dickkopf WNT 信号通路抑制剂 2)的表达受到抑制,随之促进小鼠成骨细胞的碱性磷酸酶活性和矿化作用。这项研究表明,超重力可以通过影响 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来影响成骨细胞的功能。

所以,超重力环境下,由于成骨细胞接受到的机械刺激明显增加,因此可以促进成骨细胞的增殖和分化,有着积极作用。这些研究成果为骨组织工程和骨疾病的治疗提供了新的思路和方法,比如可以利用超重力技术促进骨组织的再生和修复。但是,目前超重力技术的应用仍受到技术和设备限制,需要进一步的研究和改进,以提高技术的可行性和安全性,以便更好地应用于骨组织工程和骨疾病的治疗。

**2.3 压应力对成骨细胞的影响**压应力是指施加在骨骼系统上的机械压力。压应力不仅能够促进骨骼生长和增强骨密度,还能够影响成骨细胞的生物学特性。研究表明,压应力对成骨细胞的影响受到力度和持续时间的影响,较小的压力可以刺激成骨细胞增殖和分化,但较高的压力则会抑制成骨细胞的增殖和分化<sup>[23-24]</sup>。此外,压应力的时间依赖性也是影响成骨细胞生物学行为的重要因素。短期的压应力可以促进成骨细胞的增殖和分化,而长时间的压应力则可能导致成骨细胞的凋亡和功能下降。因此,对于不同程度和时间的压力,成骨细胞的生物学反应可能会有所不同,这也为骨组织工程和骨疾病的治疗提供了重要的理论和实践基础<sup>[25]</sup>。SHEN 等<sup>[26]</sup>进行了一项针对 MC3T3-E1 细胞的 3D 培养实验,将细胞置于 0, 1, 2, 3, 4 和 5 g/cm<sup>2</sup> 的压应力下,并探究了不同压应力下对细胞活力和分化的影响,结果表明,压应力在 5 g/cm<sup>2</sup> 以内对细胞活力没有明显的影响;当应力为 2 g/cm<sup>2</sup> 时,成骨细胞分化的水平有所增强,然而当压应力超过 2 g/cm<sup>2</sup> 时,成骨细胞分化的水平没有进一步的增强。这些结果提示了压应力对成骨细胞分化的影响具有一定的阈值效应。YONG 等<sup>[27]</sup>研究发现压应力可以激活  $\beta$ -catenin 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,而抑制丝裂原活化蛋白激酶则可改变压力诱导的  $\beta$ -catenin 激活,因此在压力作用下,丝裂原活化蛋白激酶与  $\beta$ -catenin 信号通路是存在相互作用的。CHEN 等<sup>[28]</sup>的研究表明,循环压应力可以透过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进成骨分化,并且施加的压力时间和强度对于成骨分化也有显著影响。此外,细胞在 0.5 MPa 压力下作用 6 h 后的成骨分化相关基因表达达到最高峰,然而,1 MPa 的压力对于成骨细胞的分化没有明显影响,较长时间的压应力对成骨细胞分化产生负面影响。同时, SOMEMURA 等<sup>[29]</sup>的研究发现,在循环压应力的作用

下,应力诱导了成骨细胞葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporters type 1, Glut1)的激活并抑制了 NAD- 依赖性去乙酰化酶 Sirtuin-1(NAD-dependent deacetylase sirtuin-1, SIRT1)的活性,从而导致成骨细胞中 Runt 相关转录因子 2 的上调,这提示在压应力作用下,成骨细胞的分化与 Glut1/SIRT1/Runt 相关转录因子 2 信号通路有关。INOUE 等<sup>[30]</sup>的研究报道了在成骨细胞中表达的囊状核苷酸转运蛋白,在压力作用下通过诱导 ATP 释放和上调嘌呤能受体 P2X7 的表达,从而抑制成骨细胞的分化。XU 等<sup>[31]</sup>使用循环单轴压应力(0.5 Hz, 4 000  $\mu$ strain)来模拟咬合创伤力,对成骨细胞进行创伤性压力刺激实验,发现该创伤性压力可以通过激活核因子  $\kappa$ B 信号通路促进  $\beta$ -catenin 的降解,最终抑制体外成骨分化。LU 等<sup>[32]</sup>采用与 XU 等<sup>[31]</sup>相同的加载方式对成骨细胞进行刺激,并发现压应力可以下调分化抑制性长链非编码 RNA 的表达,从而间接激活核因子  $\kappa$ B 信号通路,抑制成骨分化。另外, SEN 等<sup>[33]</sup>的研究发现,在正畸治疗中,牙槽骨成骨细胞在压应力的刺激下通过增强轴突导向因子 3A 的表达来促进成骨分化。

总的来说,在骨骼生物力学研究中,压应力是一个非常重要的因素。一定程度的压应力可以刺激成骨细胞增殖、分化以及骨组织形成,从而对骨骼健康起到积极的影响。但是,过度的压力则会对骨骼健康产生负面影响。因此,在骨骼相关疾病的研究和治疗中,需要综合考虑压应力的强度和因素,以达到最佳治疗效果。同时,控制压应力的程度和时间也是骨组织工程和骨疾病治疗中的重要研究方向之一。未来需要进一步深入研究压应力对骨骼健康的影响机制,以及开发更为先进的技术手段来实现精准的压应力控制,从而更好地维护人类骨骼健康。

**2.4 拉伸应力对成骨细胞的影响**拉伸应力是指细胞所承受的外力拉伸作用。拉伸应力对成骨细胞的影响取决于应力的作用,适当的拉伸应力可以促进成骨细胞的增殖、分化以及骨基质合成,但是过度的拉伸刺激会抑制成骨细胞成骨分化<sup>[34-35]</sup>。YU 等<sup>[36]</sup>的研究发现,高强度机械拉伸可以诱导成骨细胞凋亡。此外,研究表明骨膜蛋白对机械拉伸诱导的成骨细胞凋亡具有保护作用。值得注意的是,在生理负荷条件下,机械拉伸的强度通常不足以导致细胞凋亡。近年来, Flexcell 拉伸系统广泛应用于研究当中。利用该系统对成骨细胞进行加载后发现,不同的伸长率对于细胞的存活、细胞因子的产生、成熟度以及分化程度等方面都产生了显著影响。研究表明,成骨分化因子的上调程度取决于应变大小,小于 18% 的伸长率。此外,研究还发现,成骨细胞的增殖在 0-12% 的伸长率下受到刺激,而更高的伸长率则会对其产生不利影响<sup>[37-38]</sup>。XIAO 等<sup>[39]</sup>对成骨细胞施加了循环拉伸载荷(10% 伸长率, 0.5 Hz)后,发现细胞外信号调节激酶 1/2 和信号转导和转录激活因子 3 被依次激活,这显著促进了成骨细胞成骨相关基因的表达以及矿化结节的形成。同时, GONG 等<sup>[40]</sup>研究发现拉伸应力作用于成骨细胞时,可以促进信号转导和转录激活因子 3 的表达升高,进而促进成骨细胞的分化。DANCIU 等<sup>[41]</sup>的研究探索了机械拉伸促进成骨细胞分化和凋亡的早期通路,他们发现,拉伸力可导致成骨细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的快速升高,并促进磷脂酰肌醇激酶通路的磷酸化,从而调节成骨细胞的分化和凋亡。在 ZENG 等<sup>[42]</sup>的研究中发现,周期性拉伸刺激能够激活蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/核糖体 S6 激酶信号通路,从而增强成骨细胞样 MG-63 细胞的能量代谢。具体而言,这种刺激可增加葡萄糖消耗、提高乳酸水平以及增强 ATP 水平等代谢方面的表现。WANG 等<sup>[43]</sup>研究发现,拉伸力可显著促进 MG-63 细胞中成骨细胞分化相关标志物的表达,包括碱性磷酸酶、骨形态发生蛋白 2、I 型胶原蛋白、骨钙素和 Runt 相关转录因子 2。此外,机械拉伸还可引起哺乳动物雷帕霉素蛋白磷酸化和核因子  $\kappa$ B 磷酸化及其核转位的增加。

综上所述,可以得出周期性和静态的拉伸力、单向和多向的拉伸方向对成骨细胞的响应具有不同的影响。因此,在研究和治疗骨骼相关疾病时,需要综合考虑拉伸力的强度、周期、方向等因素,以便更好地了解骨细胞的反应,从而制定出更为科学合理的治疗方案和预防措施。

**2.5 流体剪切力对成骨细胞的影响**流体剪切力是一种机械刺激,由细胞外液体流过细胞膜表面引起,通过对骨骼施加负荷(包括机械负荷、肌肉收缩、血压和淋巴引流)导致组织间液体流动,从而压缩腔隙-泪小管系统,诱发包括流体剪切力在内的各种机械刺激<sup>[44-45]</sup>。流体剪切力可进一步诱导成骨细胞生物力学性能发生改变。LEI 等<sup>[46]</sup>在探讨流体剪

微重力环境下, miRNA-138-5p 靶向 SIRT1 基因, 抑制成骨细胞增殖并诱导成骨细胞凋亡<sup>[59]</sup>。此外, 微重力还通过影响细胞周期抑制成骨细胞增殖。施加微重力后, 成骨细胞细胞周期蛋白 B1 的表达下降, 导致细胞周期停滞在 G<sub>2</sub> 期。转染 miRNA-181c-5p 抑制剂可以抵消微重力对成骨细胞的影响<sup>[60]</sup>。此外, 在微重力环境下, miRNA-103 抑制成骨细胞增殖, 通过抑制 L 型电压敏感钙通道的主要亚基 Cav1.2 的表达<sup>[61]</sup>。同时, miRNA-494 直接靶向骨形态发生蛋白 II 型受体和 Runt 相关转录因子 2 来抑制骨形态发生蛋白信号诱导的成骨细胞分化<sup>[62]</sup>。初级纤毛是突出于细胞表面的微管结构, 被认为是微重力的传感器<sup>[63]</sup>。LIU 等<sup>[63]</sup>的研究发现, 在微重力环境下, 成骨细胞的初级纤毛会迅速缩短或消失; 而过表达 miRNA-129-3p 可以抑制初级纤毛的吸收, 从而保护成骨细胞免受微重力的不利影响。ZENG 等<sup>[64]</sup>的研究表明, 成骨细胞中的 miRNA-29b-3p 对拉伸应变做出反应, 并通过调节机械拉伸作用下胰岛素样生长因子的分泌来调节成骨细胞分化。同时, 林维龙等<sup>[65]</sup>发现拉伸力能够下调 miRNA-199a 的表达, 并导致胰岛素样生长因子的表达上调, 从而诱导成骨细胞分化。除此以外, WANG 等<sup>[66]</sup>发现流体剪切力通过激活血管内皮生长因子 α/ 细胞外调节蛋白激酶 5 信号通路, 进而下调 miRNA-140-5p 并促进成骨细胞的增殖。研究表明, 机械敏感 miRNA 对成骨细胞的增殖和分化发挥着重要的作用。深入了解这些机械敏感 miRNA 的调控机制和作用途径, 有助于深化对成骨细胞生物学行为的理解, 并为相关骨骼疾病的预防和治疗提供新思路。

JIN 等<sup>[47]</sup>通过平行板流室的流动装置生成节律性液体流 (pulsating fluid flow) 并作用于成骨细胞, 观察到细胞骨架、细胞核形态和体积发生明显变化, 并伴有黏附蛋白和结构蛋白基因和蛋白表达升高。除此以外, 流体剪切力诱导不同幅度的钙瞬变, 导致能量代谢途径发生改变, 从而影响细胞的增殖和分化<sup>[48]</sup>。流体剪切力通过调节细胞外信号调节激酶 5 信号通路诱导成骨细胞增殖。DING 等<sup>[49]</sup>研究发现, 活化的 T- 细胞核因子 1 作为中间产物促进了流体剪切力诱导的细胞外信号调节激酶 5 磷酸化, 从而促进成骨细胞增殖。另外, ZHANG 等<sup>[50]</sup>的研究表明, 流体剪切力作用于成骨细胞后细胞外信号调节激酶 5 能够负调控 Kruppel 样因子 4 的表达, 进而促进成骨细胞增殖。在 WANG 等<sup>[51]</sup>的研究中, 他们将 MC3T3-E1 细胞暴露于 1.2 Pa 的流体剪切力环境中, 分别处理 30, 60, 90 min 时, 长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 的表达水平具有时间依赖性。长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 可以结合微小 RNA34a 来上调成纤维细胞生长因子受体 1 的表达, 促进成骨细胞增殖, 并同时成骨细胞的凋亡产生抑制作用。近年来, 针对骨折和骨缺损治疗, 研究人员创造了大量的合成材料支架。同时, 生物材料在流体剪切力诱导的成骨分化中发挥着重要作用<sup>[52]</sup>。SALERNO 等<sup>[53]</sup>制作了一种羟基磷灰石支架, 它是一种基于羟基磷灰石的 3D 支架, 具有与自体骨高度相似的优势, 他们证明了羟基磷灰石支架可以有效地与流体设备耦合, 并研究了在动态流动灌注条件下成骨细胞形态和生物学的变化; 结果表明, 羟基磷灰石支架结合流体剪切力机械刺激可以有效地促进成骨诱导。

总之, 流体剪切力作为一种重要的生物力学刺激类型, 在成骨细胞研究具有重要作用。研究表明, 流体剪切力可以促进成骨细胞的增殖和分化, 这与骨组织的形成、修复和维护密切相关。不同的流体剪切力刺激方式和强度也会对成骨细胞的响应产生不同的影响, 因此在研究流体剪切力对成骨细胞的影响时, 需要考虑多种因素, 如剪切应力大小、方向、时间等。深入探究成骨细胞在不同流体剪切力刺激下的信号传导机制, 有助于揭示骨骼生长和疾病的机制, 为骨组织工程和骨疾病的治疗提供理论基础。

**2.6 静水压力对成骨细胞的影响** 静水压是指在液体中, 由于液体的静压力而产生的压力。在骨骼系统中, 静水压是一种常见的力学刺激形式, HENSTOCK 等<sup>[54]</sup>发现循环静水力可以增强鸡胚胎股骨的体外成骨能力, 能够刺激致密骨的形成同时观察到骨成熟标志物均有上升。TAKAI 等<sup>[55]</sup>在探究动态静水压对骨细胞的存活能力和成骨细胞功能的影响时发现, 静水压使骨细胞保持活力, 并通过骨细胞和成骨细胞之间的相互作用增强成骨细胞的功能。而过高的静水压能导致细胞失活, 施加 200 MPa 静水压可导致细胞凋亡, 而高于 300 MPa 导致细胞坏死。JIN 等<sup>[47]</sup>用不同的高静水压 (100–150 MPa, 250–300 MPa, 450–500 MPa) 处理人类成骨细胞和软骨细胞时发现, 经 200–350 MPa 处理的成骨细胞表面变成了带小气孔的海绵状结构, 细胞内结构被破坏, 细胞直径较其他组明显缩小。在骨移植中处理移植传统方法可用 γ 辐照、冷冻干燥、热和化学处理或组合使用, 其目的是使移植体不存在任何可能诱导免疫反应的细胞残留物, 然而, 在加工过程中往往会失去生物特性<sup>[56]</sup>。例如, 冷冻干燥导致缺乏成骨特性、血管形成和即刻强度<sup>[57]</sup>。而在近期研究中发现, 静水压 250 MPa 作用 20 min 处理移植体具有灭活作用, 与其他方法相比是一种温和的替代方案<sup>[58]</sup>。

可见, 静水压是一种重要的生物力学刺激类型, 可以对成骨细胞的增殖、分化和凋亡等方面产生影响。研究表明, 适当的静水压刺激可以促进成骨细胞的增殖和分化, 从而增强骨组织的形成和修复能力。基于静水压对成骨细胞生物特性的积极影响, 静水压可被应用于体外培养成骨细胞的研究, 也可用于体内骨生长的研究。然而, 静水压的作用机制还需要进一步的研究, 以更好地发掘其在骨生物学研究和骨组织工程方面的潜在应用。

**2.7 机械敏感微小 RNA (microRNA, miRNA)** 随着不同的生物力学作用对成骨细胞影响研究的不断深入, 机械敏感 miRNA 逐渐被研究人员发现 (表 1)。机械敏感 miRNA 是指在机械刺激下表达量发生变化的 miRNA 分子。在

微重力环境下, miRNA-138-5p 靶向 SIRT1 基因, 抑制成骨细胞增殖并诱导成骨细胞凋亡<sup>[59]</sup>。此外, 微重力还通过影响细胞周期抑制成骨细胞增殖。施加微重力后, 成骨细胞细胞周期蛋白 B1 的表达下降, 导致细胞周期停滞在 G<sub>2</sub> 期。转染 miRNA-181c-5p 抑制剂可以抵消微重力对成骨细胞的影响<sup>[60]</sup>。此外, 在微重力环境下, miRNA-103 抑制成骨细胞增殖, 通过抑制 L 型电压敏感钙通道的主要亚基 Cav1.2 的表达<sup>[61]</sup>。同时, miRNA-494 直接靶向骨形态发生蛋白 II 型受体和 Runt 相关转录因子 2 来抑制骨形态发生蛋白信号诱导的成骨细胞分化<sup>[62]</sup>。初级纤毛是突出于细胞表面的微管结构, 被认为是微重力的传感器<sup>[63]</sup>。LIU 等<sup>[63]</sup>的研究发现, 在微重力环境下, 成骨细胞的初级纤毛会迅速缩短或消失; 而过表达 miRNA-129-3p 可以抑制初级纤毛的吸收, 从而保护成骨细胞免受微重力的不利影响。ZENG 等<sup>[64]</sup>的研究表明, 成骨细胞中的 miRNA-29b-3p 对拉伸应变做出反应, 并通过调节机械拉伸作用下胰岛素样生长因子的分泌来调节成骨细胞分化。同时, 林维龙等<sup>[65]</sup>发现拉伸力能够下调 miRNA-199a 的表达, 并导致胰岛素样生长因子的表达上调, 从而诱导成骨细胞分化。除此以外, WANG 等<sup>[66]</sup>发现流体剪切力通过激活血管内皮生长因子 α/ 细胞外调节蛋白激酶 5 信号通路, 进而下调 miRNA-140-5p 并促进成骨细胞的增殖。研究表明, 机械敏感 miRNA 对成骨细胞的增殖和分化发挥着重要的作用。深入了解这些机械敏感 miRNA 的调控机制和作用途径, 有助于深化对成骨细胞生物学行为的理解, 并为相关骨骼疾病的预防和治疗提供新思路。

表 1 | 机械敏感微小 RNA(miRNA) 对成骨细胞增殖和分化的影响

miRNA	生物力	对成骨细胞增殖和分化的影响		
		增殖	分化	作用基因
miRNA-138-5p <sup>[59]</sup>	微重力	抑制	-	SIRT1
miRNA-181c-5p <sup>[60]</sup>	微重力	促进	-	cyclin B1
miRNA-103 <sup>[61]</sup>	微重力	抑制	-	Cav1.2
miRNA-494 <sup>[62]</sup>	微重力	-	抑制	BMP2、RUNX2
miRNA-129-3p <sup>[63]</sup>	微重力	-	促进	-
miRNA-29b-3p <sup>[64]</sup>	拉伸力	-	促进	IGF-1
miRNA-199a <sup>[65]</sup>	拉伸力	-	促进	IGF-1
miRNA-140-5p <sup>[66]</sup>	流体剪切力	促进	-	VEGFA、ERK5

表注: - 为无数据。

### 3 总结与展望 Summary and prospects

**3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题** 不同的生物力学作用对成骨细胞的增殖、分化和凋亡等生物特性产生影响。在微重力条件下, 成骨细胞的功能受到抑制, 导致骨密度下降, 形成骨质疏松症。相比之下, 超重力可以促进成骨细胞的增殖。适度的压力应力可以促进细胞的增殖和分化, 有利于骨组织的形成和修复; 而过度的压力应力会导致细胞凋亡和骨组织的破坏。拉伸力和剪切力对细胞的增殖和分化也有不同的影响。静水压力施加的时间和强度会影响细胞的增殖、分化和凋亡。研究不同生物力学作用对成骨细胞的影响对于理解骨生长和维护机制具有重要意义, 过去的研究主要集中在单个力学敏感细胞上, 使用单一的力学刺激, 缺乏统一标准的机械加载方法和装置, 近几年研究人员将力学刺激结合生物材料设计力学加载装置, 如表 2 所示。当前的研究重点是分析生物力学作用对细胞信号通路调控代谢的影响机制, 并建立更精确的力学模型。生物力学作用可能在骨疾病中发挥作用, 未来的研究可以探究其具体的作用和机制。此外, 生物力学作用可以用于开发骨修复和再生技术, 为治疗提供新的途径。

表 2 | 力学加载装置体外培养成骨细胞

力学加载装置	结合材料	加载力学刺激	对成骨细胞的影响
灌注流生物反应器 <sup>[67]</sup>	二氧化钛	流体剪切力	促成骨细胞分化
微流体芯片 <sup>[68]</sup>	羟基磷灰石	流体剪切力	促成骨细胞增殖
动态静水压力装置 <sup>[55]</sup>	未提及	静水压	促成骨细胞分化
工程胶原纤维模板 <sup>[69]</sup>	胶原纤维	压应力和拉伸应力	促成骨细胞黏附 and 分化
可调节生物反应器 <sup>[70]</sup>	羟基磷灰石 / 磷酸三钙	静水压和流体剪切力	促进成骨分化

**3.2 作者综述区别于他人他篇的特点** 相比其他文章,此文着重从不同生物力学作用入手,分别讨论其对成骨细胞的影响,包括力学信号对细胞形态、应力分布、基因表达等方面的影响。研究不同的生物力学作用对成骨细胞的影响,对于深入理解骨生长和维护机制具有重要意义,未来的研究可以从更深入的层面探究不同的生物力学作用对成骨细胞的影响,从而发现更多的机制和应用价值。

**3.3 综述的局限性** 本篇综述的文献检索是以主题词结合自由词为主要方法,综合涵盖了多个方面和时间跨度较长的研究文献,因此可能存在文献检索不完全等问题。但作者尽可能将该综述的研究内容及最新成果进行归纳总结,以期呈现给读者一个全面而准确的研究概况。

**3.4 综述的重要意义** 生物力学作用对成骨细胞的生物特性的研究对于深入了解骨组织生长和疾病治疗具有重要的意义。这方面的研究成果可以为骨组织工程提供新的思路和方法,包括开发新型骨替代材料、设计人工骨和关节等。此外,这些研究成果还可以用于治疗骨骼疾病,如骨折、骨质疏松症和关节炎等。通过生物力学作用对成骨细胞生物特性影响的深入研究,可以丰富成骨细胞研究的深度和广度,有助于更好地理解骨骼生长和疾病的发生机制,为促进人类健康提供理论和实践基础。

**3.5 课题专家组对未来的建议** 过去的研究主要集中在单个力学敏感细胞上,使用单一的力学刺激,而且机械加载方法和机械装置也没有相对统一的标准。作者认为,当前的研究热点是分析生物力学作用对成骨细胞、破骨细胞和骨细胞等细胞信号通路调控代谢的影响机制,以深入了解生物力学作用对成骨细胞的影响。与此同时,还需要建立更精确的力学模型以探索生物力学作用对成骨细胞的影响机制。更重要的是,研究生物力学作用对成骨细胞在疾病中的作用,生物力学作用不仅在正常的骨生长和维护中起作用,还可能在骨疾病的发生和发展中发挥作用,未来的研究可以探究生物力学作用在骨疾病中的具体作用和机制。最后,生物力学作用对成骨细胞的影响还可用于开发骨修复和再生技术,未来的研究可以利用这些机制和技术开发更有效的骨修复和再生治疗方法。

**致谢:** 感谢大连大学图书馆及大连大学附属中山医院提供的电子数据资源平台。

**作者贡献:** 熊婉琦负责综述结构设计以及成文;李振豪、崔焱负责文章校对与修改;李陈致、吴铭健、李炎城参与文献收集、数据整理、分析总结;刘保一、杨帆负责审核和最终定稿。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 该文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重,文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

- [1] EL-FARRASH RA, ALI RH, BARAKAT NM. Post-natal bone physiology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101077.
- [2] DATTA HK, NG WF, WALKER JA, et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577-587.
- [3] GOULD NR, TORRE OM, LESER JM, et al. The cytoskeleton and connected elements in bone cell mechano-transduction. *Bone.* 2021;149:115971.
- [4] UDA Y, AZAB E, SUN N, et al. Osteocyte Mechanobiology. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):318-325.
- [5] CHEN X, WANG Z, DUAN N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.* 2018;59(2):99-107.
- [6] GORI F, SUPERTI-FURGA A, BARON R. Bone Formation and the Wnt Signaling Pathway. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1902-1903.

- [7] CHEN G, DENG C, LI YP. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012;8(2):272-288.
- [8] CHAN WCW, TAN Z, TO MKT, et al. Regulation and Role of Transcription Factors in Osteogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5445.
- [9] ZHANG K, LIU X, WANG L, et al. The mechanosensory and mechanotransductive processes mediated by ion channels and the impact on bone metabolism: A systematic review. *Arch Biochem Biophys.* 2021;711:109020.
- [10] HENSLEY AP, MCALINDEN A. The role of microRNAs in bone development. *Bone.* 2021;143:115760.
- [11] 姚依村,梁伟国,叶冬平. 细胞骨架与力学信号传导 [J]. *中国组织工程研究*, 2014,18(7):1109-1114.
- [12] XIONG J, ONAL M, JILKA RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med.* 2011;17(10):1235-1241.
- [13] COLLET P, UEBELHART D, VICO L, et al. Effects of 1- and 6-month spaceflight on bone mass and biochemistry in two humans. *Bone.* 1997;20(6):547-551.
- [14] FAN C, WU Z, COOPER DML, et al. Activation of Focal Adhesion Kinase Restores Simulated Microgravity-Induced Inhibition of Osteoblast Differentiation via Wnt/B-Catenin Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5593.
- [15] BRAVEBOY-WAGNER J, LELKES PI. Impairment of 7F2 osteoblast function by simulated partial gravity in a Random Positioning Machine. *NPJ Microgravity.* 2022;8(1):20.
- [16] MORABITO C, GUARNIERI S, CUCINA A, et al. Antioxidant Strategy to Prevent Simulated Microgravity-Induced Effects on Bone Osteoblasts. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3638.
- [17] XU H, WU F, ZHANG H, et al. Actin cytoskeleton mediates BMP2-Smad signaling via calponin 1 in preosteoblast under simulated microgravity. *Biochimie.* 2017;138:184-193.
- [18] ROLVIEN T, AMLING M. Disuse Osteoporosis: Clinical and Mechanistic Insights. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(5):592-604.
- [19] WOODCOCK EM, GIRVAN P, ECKERT J, et al. Measuring Intracellular Viscosity in Conditions of Hypergravity. *Biophys J.* 2019;116(10):1984-1993.
- [20] MIWA M, KOZAWA O, TOKUDA H, et al. Effects of hypergravity on proliferation and differentiation of osteoblast-like cells. *Bone Miner.* 1991;14(1):15-25.
- [21] ZHOU S, YANG X, HU J, et al. Continuous hypergravity alters the cytoplasmic elasticity of MC3T3-E1 osteoblasts via actin filaments. *J Biomech.* 2018;72:222-227.
- [22] KAWAO N, MORITA H, IEMURA S, et al. Roles of Dkk2 in the Linkage from Muscle to Bone during Mechanical Unloading in Mice. *Int J Mol Sci.* 2020;1(7):2547.
- [23] ALFORD AI, KOZLOFF KM, HANKENSON KD. Extracellular matrix networks in bone remodeling. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;65:20-31.
- [24] YANG X, JIANG J, ZHOU L, et al. Osteogenic and angiogenic characterization of mandible and femur osteoblasts. *J Mol Histol.* 2019;50(2):105-117.
- [25] SONG F, WANG Y, JIANG D, et al. Cyclic Compressive Stress Regulates Apoptosis in Rat Osteoblasts: Involvement of PI3K/Akt and JNK MAPK Signaling Pathways. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165845.
- [26] SHEN XQ, GENG YM, LIU P, et al. Magnitude-dependent response of osteoblasts regulated by compressive stress. *Sci Rep.* 2017;7:44925.
- [27] YONG J, VON BREMEN J, RUIZ-HEILAND G, et al. Adiponectin as Well as Compressive Forces Regulate in vitro  $\beta$ -Catenin Expression on Cementoblasts via Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Activation. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:645005.
- [28] CHEN X, GUO J, YUAN Y, et al. Cyclic compression stimulates osteoblast differentiation via activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):2890-2896.
- [29] SOMEMURA S, KUMAI T, YATABE K, et al. Physiologic Mechanical Stress Directly Induces Bone Formation by Activating Glucose Transporter 1 (Glut 1) in Osteoblasts, Inducing Signaling via NAD<sup>+</sup>-Dependent Deacetylase (Sirtuin 1) and Runt-Related Transcription Factor 2 (Runx2). *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):9070.
- [30] INOUE A, NAKAO-KUROISHI K, KOMETANI-GUNJIGAKE K, et al. VNUT/SLC17A9, a vesicular nucleotide transporter, regulates osteoblast differentiation. *FEBS Open Bio.* 2020;10(8):1612-1623.

- [31] XU W, LU Y, YUE J, et al. Occlusal trauma inhibits osteoblast differentiation and bone formation through IKK-NF- $\kappa$ B signaling. *J Periodontol.* 2020; 91(5):683-692.
- [32] LU Q, XU W, LIU L, et al. Traumatic compressive stress inhibits osteoblast differentiation through long chain non-coding RNA Dancr. *J Periodontol.* 2020;91(11):1532-1540.
- [33] ŞEN S, LUX CJ, ERBER R. A Potential Role of Semaphorin 3A during Orthodontic Tooth Movement. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8297.
- [34] TANG LL, WANG YL, PAN J, et al. The effect of step-wise increased stretching on rat calvarial osteoblast collagen production. *J Biomech.* 2004;37(1): 157-161.
- [35] SONG CX, LIU SY, ZHU WT, et al. Excessive mechanical stretch mediated osteoblasts promote the catabolism and apoptosis of chondrocytes via the Wnt/ $\beta$ catenin signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2021;24(2):593.
- [36] YU KW, YAO CC, JENG JH, et al. Periostin inhibits mechanical stretch-induced apoptosis in osteoblast-like MG-63 cells. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(4):292-300.
- [37] BHATT KA, CHANG EI, WARREN SM, et al. Uniaxial mechanical strain: an in vitro correlate to distraction osteogenesis. *J Surg Res.* 2007;143(2):329-336.
- [38] TANG L, LIN Z, LI YM. Effects of different magnitudes of mechanical strain on Osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;344(1):122-128.
- [39] XIAO X, ZOU S, CHEN J. Cyclic tensile force modifies calvarial osteoblast function via the interplay between ERK1/2 and STAT3. *BMC Mol Cell Biol.* 2023;24(1):9.
- [40] GONG X, SUN S, YANG Y, et al. Osteoblastic STAT3 Is Crucial for Orthodontic Force Driving Alveolar Bone Remodeling and Tooth Movement. *J Bone Miner Res.* 2023;38(1):214-227.
- [41] DANCIU TE, ADAM RM, NARUSE K, et al. Calcium regulates the PI3K-Akt pathway in stretched osteoblasts. *FEBS Lett.* 2003;536(1-3):193-197.
- [42] ZENG Z, JING D, ZHANG X, et al. Cyclic mechanical stretch promotes energy metabolism in osteoblast-like cells through an mTOR signaling-associated mechanism. *Int J Mol Med.* 2015;36(4):947-956.
- [43] WANG D, CAI J, ZENG Z, et al. The interactions between mTOR and NF- $\kappa$ B: A novel mechanism mediating mechanical stretch-stimulated osteoblast differentiation. *J Cell Physiol.* 2020. doi: 10.1002/jcp.30184.
- [44] KUMAR R, TIWARI AK, TRIPATHI D, et al. Anatomical variations in cortical bone surface permeability: Tibia versus femur. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021;113:104122.
- [45] 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.
- [46] LEI X, LIU Q, LI S, et al. Effects of fluid shear stress on expression of focal adhesion kinase in MG-63 human osteoblast-like cells on different surface modification of titanium. *Bioengineered.* 2021;12(1):4962-4971.
- [47] JIN J, JASPERS RT, WU G, et al. Shear Stress Modulates Osteoblast Cell and Nucleus Morphology and Volume. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8361.
- [48] YU L, WANG X, GAO X, et al. The calcium transient characteristics induced by fluid shear stress affect the osteoblast proliferation. *Exp Cell Res.* 2018; 362(1):51-62.
- [49] DING N, GENG B, LI Z, et al. Fluid shear stress promotes osteoblast proliferation through the NFATc1-ERK5 pathway. *Connect Tissue Res.* 2019; 60(2):107-116.
- [50] ZHANG B, AN L, GENG B, et al. ERK5 negatively regulates Kruppel-like factor 4 and promotes osteogenic lineage cell proliferation in response to MEK5 overexpression or fluid shear stress. *Connect Tissue Res.* 2021;62(2): 194-205.
- [51] WANG X, HE J, WANG H, et al. Fluid shear stress regulates osteoblast proliferation and apoptosis via the lncRNA TUG1/miR-34a/FGFR1 axis. *J Cell Mol Med.* 2021;25(18):8734-8747.
- [52] PRODANOV L, SEMEINS CM, VAN LOON JJ, et al. Influence of nanostructural environment and fluid flow on osteoblast-like cell behavior: a model for cell-mechanics studies. *Acta Biomater.* 2013;9(5):6653-6662.
- [53] SALERNO E, ORLANDI G, ONGARO C, et al. Liquid flow in scaffold derived from natural source: experimental observations and biological outcome. *Regen Biomater.* 2022;9:rbac034.
- [54] HENSTOCK JR, ROTHERHAM M, ROSE JB, et al. Cyclic hydrostatic pressure stimulates enhanced bone development in the foetal chick femur in vitro. *Bone.* 2013;53(2):468-477.
- [55] TAKAI E, MAUCK RL, HUNG CT, et al. Osteocyte viability and regulation of osteoblast function in a 3D trabecular bone explant under dynamic hydrostatic pressure. *J Bone Miner Res.* 2004;19(9):1403-1410.
- [56] SINGH R, SINGH D, SINGH A. Radiation sterilization of tissue allografts: A review. *World J Radiol.* 2016;8(4):355-369.
- [57] TOSOUNIDIS TH, GIANNOUDIS PV. Biological Facet of Segmental Bone Loss Reconstruction. *J Orthop Trauma.* 2017;31 Suppl 5:S27-S31.
- [58] WALETZKO-HELLWIG J, POHL C, RIESE J, et al. Effect of High Hydrostatic Pressure on Human Trabecular Bone Regarding Cell Death and Matrix Integrity. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:730266.
- [59] XU L, ZHANG X, LI G, et al. Inhibition of SIRT1 by miR-138-5p provides a mechanism for inhibiting osteoblast proliferation and promoting apoptosis under simulated microgravity. *Life Sci Space Res (Amst).* 2023;36:59-69.
- [60] SUN Z, LI Y, WANG H, et al. miR-181c-5p mediates simulated microgravity-induced impaired osteoblast proliferation by promoting cell cycle arrested in the G2 phase. *J Cell Mol Med.* 2019;23(5):3302-3316.
- [61] SUN Z, CAO X, HU Z, et al. MiR-103 inhibits osteoblast proliferation mainly through suppressing Cav1.2 expression in simulated microgravity. *Bone.* 2015;76:121-128.
- [62] QIN W, LIU L, WANG Y, et al. Mir-494 inhibits osteoblast differentiation by regulating BMP signaling in simulated microgravity. *Endocrine.* 2019; 65(2):426-439.
- [63] LIU J, LENG FF, GAO YH, et al. Protection of primary cilia is an effective countermeasure against the impairment of osteoblast function induced by simulated microgravity. *J Cell Mol Med.* 2023;27(1):36-51.
- [64] ZENG Q, WANG Y, GAO J, et al. miR-29b-3p regulated osteoblast differentiation via regulating IGF-1 secretion of mechanically stimulated osteocytes. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24:11.
- [65] 林维龙, 吴晓沛, 王小明, 等. miR-199a 调控 IGF1 表达对机械刺激下成骨细胞分化的影响 [J]. *上海口腔医学*, 2022,31(2):132-137.
- [66] WANG X, GENG B, WANG H, et al. Fluid shear stress-induced down-regulation of microRNA-140-5p promotes osteoblast proliferation by targeting VEGFA via the ERK5 pathway. *Connect Tissue Res.* 2022;63(2): 156-168.
- [67] SCHRÖDER M, RESELAND JE, HAUGEN HJ. Osteoblasts in a Perfusion Flow Bioreactor-Tissue Engineered Constructs of TiO<sub>2</sub> Scaffolds and Cells for Improved Clinical Performance. *Cells.* 2022;11(13):1995.
- [68] ATIF AR, PUJARI-PALMER M, TENJE M, et al. A microfluidics-based method for culturing osteoblasts on biomimetic hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2021;127:327-337.
- [69] LUO X, ZHANG S, LUO B, et al. Engineering collagen fiber templates with oriented nanoarchitecture and concerns on osteoblast behaviors. *Int J Biol Macromol.* 2021;185:77-86
- [70] AW YONG KM, HORST E, NEALE D, et al. A Bioreactor for 3D In Vitro Modeling of the Mechanical Stimulation of Osteocytes. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:797542.

(责任编辑: LJJ, GD, ZN, QY)