

运动和机械载荷通过骨形态发生蛋白对骨代谢的影响

张玲莉 郭健民 邹 军*

(上海体育学院, 上海 200438)

摘要 骨代谢贯穿于生命的始终, 由成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收无时无刻不在发生, 构成了骨代谢的主要环节。在骨组织的众多生长因子中, 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是骨生长的诱导因子, 其骨诱导能力也最强。通过查阅国内外文献后, 该文主要从在体运动干预和离体机械载荷两方面, 详细地阐述了运动和机械载荷通过作用于BMP影响骨代谢的状况, 发现运动可以增强BMP的表达, 促进骨形成, 改善骨代谢。同时, 也强调了运动和BMP对骨代谢影响的关系, 发现有效的成骨分化高度依赖生长因子信号和机械载荷刺激。BMP在将机械载荷转换为生物化学效应的信号通路中起着重要的调节作用。

关键词 骨形态发生蛋白; 运动; 机械载荷; 骨代谢

Exercise and Mechanical Load Influence the Bone Metabolism through Bone Morphogenetic Protein

Zhang Lingli, Guo Jianmin, Zou Jun*

(Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract There has been bone metabolism in life always. Osteoblast mediated bone formation and osteoclast mediated bone resorption are ever-present, constitute the main parts of bone metabolism. Among numerous growth factors of the bone tissue, BMP is the inducing factor of bone growth, at the same time the bone induction capacity is the strongest. According to the literatures world widely, this review mainly summarises in two parts, the exercise intervention *in vivo* and mechanical load *in vitro*. It in detail elaborates exercise and mechanical load by acting on BMP affect bone metabolism condition, and finds that exercise can increase the expression of BMP, promote bone formation, improve bone metabolism. At the same time, the review also emphasizes the relationship between exercise and BMP effect on bone metabolism, and indicates that effective osteogenesis differentiation is highly dependent on the growth factor signals and mechanical load. BMP in mechanical load converts to a biochemical effect of signaling pathway plays an important role in its regulation.

Keywords bone morphogenetic protein; exercise; mechanical load; bone metabolism

骨组织存在着四种细胞, 包括成骨细胞(形成)、破骨细胞(吸收)、骨细胞(保持)和骨衬细胞(监控)^[1]。成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收无时无刻不在发生, 构成了骨代谢的主要环节^[2],

并且受到各种力、激素、细胞和体液因子的影响, 达到一种平衡的状态, 相互制约。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是骨基质中的一种能诱导异位及常位成骨的

收稿日期: 2015-12-17 接受日期: 2016-03-10

国家自然科学基金(批准号: 81572242)和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(批准号: 11DZ2261100)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-51253129, E-mail: zoujun777@126.com

Received: December 17, 2015 Accepted: March 10, 2016

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81572242) and Shanghai Key Lab of Human Sport Competence Development and Maintenance (Shanghai University of Sport) (Grant No.11DZ2261100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-51253129, E-mail: zoujun777@126.com

网络出版时间: 2016-04-18 16:57:50 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160418.1657.006.html>

活性蛋白质,由两个单体以二硫化物键结合而形成的一种二聚体分子,为一种酸性糖蛋白,具有扩散性,富含谷氨酸^[3]。除BMP-1外,均属于转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)基因超家族^[4-5]。一般认为,BMP是骨生长的启动因子。对BMP进行生物活性分析后,结果发现,具有活性的同二聚体和异二聚体BMP通过与未分化、有成骨潜能的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)表面受体结合,使MSC发生化学趋向、聚集、分化形成软骨和骨,最后形成骨髓。简单来说,BMP的生物效应是通过其分子的抗原决定簇与细胞膜上的受体形成聚复合物,并进一步将信号传递到下游。目前已发现的BMPs中,BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-9都具有诱导骨形成的能力,但并非BMP家族中所有蛋白质都具有骨诱导能力。

BMP与胚胎发育过程中骨骼的发生有时空相连续性^[6]。已有研究表明,骨质疏松患者体内潜在的BMP可以促进骨折愈合^[7]。已报道,在骨折修复中有表达的BMP,包括BMP-2、BMP-3、BMP-4和BMP-7,它们能引起多种细胞的增殖、分化和凋亡,参与骨组织的再生和修复^[8]。BMP家族大部分成员在软骨内成骨区域表达。

BMP对骨代谢过程的多个阶段产生重要的影响,具有诱导MSC分化为软骨细胞和成骨细胞进而通过软骨内化骨和膜内化骨的方式诱导新骨生成的能力。力学因素对BMP的表达是否会发生作用,查阅国内外文献发现,目前此类研究主要包括两大部分,一部分是在体实验,主要包括针对受试者或实验动物进行某项运动干预,或外界机械载荷作用于机体;另一部分是离体实验,对细胞进行机械载荷(包括剪应力、机械牵张力、压应力等)的干预^[9]。下文就从在体的运动干预和离体的机械载荷两方面对BMP的影响进行详细阐述。

1 在体研究运动干预对动物BMP的影响

美国Frost教授^[10]早年提出骨构型过程,随着运动刺激量的累积,对骨骼内在和外在的负荷量随之加大,骨骼为适应机械负荷的变化其结构会适应性改变,进而引起骨生物力学性能和骨量的变化。在已报道的多种BMP中,研究最广泛、并在骨组织和多种间充组织中表达、且具有成骨活性的是

BMP-2。BMP-2是一个骨诱导因子,诱导间充质细胞向软骨细胞分化。在体内,BMP-2能单独诱导异位软骨内成骨;在体外,BMP-2有促进成骨细胞分化的能力和促进多种前体细胞定向分化为成骨细胞的能力^[11]。同时,BMP-2还可抑制骨髓基质细胞向其他细胞(如脂肪细胞或骨骼肌细胞)分化。影响因素的改变可以使骨骼区域内的BMP发生变化,从而影响骨形成^[12]。

郑庆云等^[13]为了探讨不同运动方式对大鼠BMP-2 mRNA水平的影响,分析了BMP-2影响骨代谢的作用机理,将SD雄性大鼠分为安静组、游泳组和纵跳组,进行为期8周的干预后处死,发现游泳和纵跳两项运动均可以引起BMP-2升高,且纵跳组BMP-2的表达效果比游泳组明显。陈祥和等^[14]研究下坡跑对生长期去卵巢后骨质疏松小鼠BMP-2及其信号转导蛋白Smad1/5和靶基因Runx2(Runt-related transcription factor 2)表达的影响,发现下坡跑可上调生长期去卵巢小鼠BMP-2、Smad1/5和Runx2基因的表达,能够促进骨形成。

Iura等^[15]通过对敲除BMP受体I型A(BMPRI-A)的雄性小鼠进行为期6周的跑台干预发现,较之于敲除组来说,其胫骨小梁体积增加,结果表明,减少BMPRI-A信号可以使成骨细胞对机械载荷敏感从而改善骨的力学性能。

2 在体研究外界机械载荷对机体BMP的影响

在骨生长因子中,BMP作为一种高效骨诱导物质,启动MSC向骨细胞分化。骨细胞可以直接感受机械刺激,将其转化为生物化学信号并传递到其他细胞。骨组织机械传导分为四个基本步骤,即机械偶联、生物偶联、信号转导、效应细胞反应。骨细胞膜表面的蛋白聚糖层(黏蛋白聚糖)是主要的机械性能传感器^[16]。

外界机械载荷在体这一块集中于牵张成骨的研究。牵张成骨(distraction osteogenesis, DO)是一种利用骨痂愈合机制产生新骨的内源性组织工程技术。作为一种内源性骨组织工程技术,主要应用在颅颌面整形、肿瘤术后重建、牙槽骨内种植修复等方面。目前在此过程中,牵张力诱导成骨活动的生物化学机制并不清楚,初步主要是宏观力向微观力信号的转化,微观力信号向生物化学信号的转化,传

感细胞对成骨细胞的作用^[17],多数学者认为,BMP在这一过程中起着至关重要的调控作用。BMP在临床上的主要应用思想是作为骨再生的诱导因子。同时,BMP-2和BMP-7也已被美国食品与药品管理局批准应用于特殊矫形外科^[18]。

陈迎男等^[19]采用免疫组织化学检测BMP-2在兔下颌DO过程中不同时间点的表达情况发现,BMP-2在DO过程中出现阳性表达,牵张刚刚结束后表达最强。Issa等^[20]通过比较不同牵张速度的DO大鼠模型,发现BMP-2在牵张时表达强,且可以促进骨形成。周诺等^[21]以犬下颌骨DO模型,通过牵引成骨术和直接延长术的比较,研究BMP-2的表达水平和成骨的关系。观察到下颌骨牵引成骨过程中,在机械牵引力和微创伤等多种因素刺激下,局部牵开区BMP-2持续高表达,参与牵开区大量新骨的形成。在骨愈合的过程中,BMPs诱导并招募相关骨形成细胞到损伤表面^[22]。Khanal等^[23]研究大鼠下颌骨DO模型发现,BMP-2和BMP-4在牵引期的成骨细胞表达较高。

刘振东等^[24]探讨机械牵张力牵引成骨过程中BMP的表达,采用36只8周龄雄性小鼠,所有小鼠接受左胫骨中上段骨干横行截骨,进行胫骨牵引。RT-PCR分析结果显示,机械牵张力能提高BMP-4和BMP-6的表达;免疫生化检测结果表明,BMP-4在肥大软骨细胞和成熟的骨细胞中表达,而BMP-6在早期软骨细胞和成骨细胞中表达。结果显示,机械张力通过BMP-4和BMP-6的持续表达,维持骨痂的不断形成和再塑,以填充被逐渐延长的骨间隙。

压应力是指抵抗物体有压缩趋势的应力。李尚志等^[25]采用自制的可调式外固定架建造大鼠骨不连模型,在实验组骨折断端进行加压,通过对BMP基因进行扩增检测发现,机械加压组的BMP基因在不同时期扩增显著增加,有效促进骨在不连断端的愈合。

机械振动作为一种非侵入性的物理预防和治疗方法,主要通过机械振动平台把力的振动产生的能量传递到个体^[1]。李明等^[26-27]为了探讨不同的振动持续时间对去卵巢骨质疏松大鼠骨形成相关蛋白水平的影响,将6月龄的雌性Wistar大鼠随机分为8周去卵巢组、12周去卵巢组、8周振动组、12周振动组。结果表明,低载荷机械振动能够上调骨组织成骨相关蛋白BMP-2、p-Erk、Runx2的水平,并随着振动时间的增加显现出更为优越的成骨作用。

在体研究外界机械载荷包括机械牵张力、压应力和振动都可以增加机体BMP的表达水平,虽然目前此过程的生物分子学机制尚不清楚,但从生物力学的角度看,推测用运动所产生的力学刺激可以影响骨内细胞的成长与分化过程,从而改善骨代谢状况。

3 离体实验机械载荷对BMP的影响

体外特定力学传导装置可以将力学刺激信号转化为生物化学信号并传递到其他细胞^[28],主要包括重力刺激、机械牵张力、压力和流体剪切力。力学刺激有多种不同的装置,对应的分为离心力系统、张应力系统、压应力系统和流体剪切应力培养系统。不同的装置对细胞骨架的影响不同,如受刺激的方式、频率、时间及强度的影响^[29-30]。

查阅国内外文献,不同力学刺激影响BMP表达的研究主要集中于机械载荷对BMP-2的影响,对BMP家族中其他成员的研究少见。成骨细胞的分化可能受机械载荷或BMP-2的影响。研究报告,内源性BMP-2的表达增加与机械应力有关^[31],机械牵张力作为一种刺激诱导因素调控骨的形成。同时,BMP-2表达的量受到力量的大小的影响,12%拉伸形变率的机械牵张力牵张小鼠成骨细胞72 h, BMP-2蛋白浓度最大^[32]。机械刺激可以使体内BMP-2介导的骨生成显著增加。Zeng等^[33]研究发现,循环牵拉或单纯BMP-2都增加成骨细胞的分化标记物的表达,包括碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和Runx2。研究结果显示,循环机械牵拉牵伸率为10%,0.1 Hz时显著增强成骨细胞MC3T3-E1中BMP-2诱导的ALP和Runx2表达上调。

也有报道,压力刺激兔BMSCs(bone mesenchymal stem cells)后,BMP-2的基因表达和蛋白质水平均明显增加^[34]。同样,体外负压刺激人BMSCs后,发现BMP-2的表达水平显著提高^[35]。在离体实验中,重力刺激和流体剪切力直接作用于BMP的研究较少。

运动和机械载荷促进BMP表达的上调可能是通过增加BMP受体形成信号的敏感性。研究表明,BMP家族中,只有当两个I型和两个II型受体形成异源二聚物时,才与配体有高亲和性^[4,36],使BMP活性增强,从而将成骨细胞在骨形成中受到运动和机械载荷的刺激的宏观力转换为微观力信号,再转换为生物化学信号。简单来说,BMP的生物效应是通

过其分子的抗原决定簇与细胞膜上的受体形成复合物,并进一步将信号传递到下游。从上述实验来看,Smad1/5/8是骨形态发生蛋白信号通路(bone morphogenetic protein signaling pathways)上的信号转导蛋白,Runx2是骨形态发生蛋白信号通路上的靶基因,都是调节成骨细胞分化的重要因子。

4 运动和BMP对骨代谢影响的关系

有效的成骨分化高度依赖生长因子信号和机械载荷刺激^[37]。已有研究表明,骨细胞可以对骨骼变形做出检测和应答,并且认为这些细胞可以将机械性刺激转变为特殊的化学性刺激传给成骨细胞。推测的机械性刺激转变为化学性刺激的两种途径为G蛋白偶联受体感受器途径,跨膜整合素、细胞骨架和核转录之间的直接联系。BMP在将机械载荷转换为生物化学效应的信号通路中起着重要的调节作用。

有学者研究机械牵引增强成骨细胞分化与BMP-2诱导的细胞因子刺激产生交互作用,结果表明,静态牵引和细胞因子信号之间存在着协同作用^[38]。

Schwarz等^[39]建造雌性SD大鼠骨不连模型,使用外部固定器,将含有BMP-2稀释溶液的I型胶原支架放置于大鼠骨折断端,对实验组大鼠骨折断端进行为期6周的加压,结果发现,2周内机械加压刺激结合BMP-2治疗显著增强骨矿化组织体积和矿物质含量。机械载荷进一步加强BMP-2愈合骨组织的功效,机械刺激和生物刺激之间存在相互作用。Kopf等^[37]通过对人类胎儿成骨细胞加压和/或BMP-2刺激的研究发现,机械信号与BMP信号通路相结合时增强了早期Smad通路,且不依赖于自分泌配体的分泌物。又有研究表明,生物力学(主要指动态压力)在BMP信号通路通过BMPRI刺激成骨细胞激活Smad 1/5/8,并可能提高骨移植Smad独立成骨的基因^[40]。

BMP是BMPs上的核心和启动位点,不仅能促进成骨细胞和其前提细胞的增殖、分化,还可以诱导MSC分化为成骨细胞^[6,41]。BMPs是通过BMP、信号途径和靶细胞基因组成的一个较完整的信号系统,从而发挥成骨诱导作用。BMP能诱导间充质细胞向软骨转化,并能在细胞和细胞间质之间进行信号传导,包括Smads路径、促分裂原活化蛋白激酶信号通路(mitogen-activated protein kinase signaling,

MAPK)。BMP-2还可以通过下调甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH),促进成骨细胞的终末分化^[42]。

此外,BMP-2还可直接或间接参与破骨的形成、分化、成熟^[5]。BMP-2可以直接刺激破骨细胞的形成,同时影响成熟破骨细胞的活化,还通过基质细胞在体刺激破骨细胞形成^[43];同时,BMP-2还可以诱导OPG的合成,间接抑制破骨细胞的分化^[44]。

BMP-2是复杂的骨代谢过程中重要的骨形成因子,上述研究表明,机械载荷和BMP-2之间存在着某种联系能刺激成骨细胞激活。目前看来,运动和机械载荷通过上调BMPs上的靶基因,从而使成骨细胞对机械载荷敏感从而改善骨的形态结构和力学性能。

综上所述,本文通过从在体的运动干预和离体的机械载荷两方面,详细地阐述了运动作用于BMP影响骨代谢的状况,发现运动可以增强BMP的表达,促进骨形成,改善骨代谢。同时,有效的成骨分化高度依赖生长因子信号和机械载荷刺激,BMP在将机械载荷转换为生物化学效应的信号通路中起着重要的调节作用。但是,骨组织内的信号通路众多,单是MSC向成骨细胞分化中TGF- β /BMPs、Wnt信号通路和MAPK就起重要的作用,所以运动和BMP究竟具体参与骨的信号通路中哪几条、作用于哪些靶细胞基因,都需要医学和生命科学科研人员共同努力探究发现。

参考文献 (References)

- 1 戴杰,陈现红,邓伟民.机械振动对骨内细胞效应基础研究进展.中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志(Dai Jie, Chen Xianhong, Deng Weimin. Basic research progress with mechanical vibration on the effect of bone cells. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res) 2014; 7(3): 287-92.
- 2 Klein-Nulend J, Bacabac RG, Bakker AD. Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. Eur Cell Mater 2012; 24: 278-91.
- 3 Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. Science 1965; 150(3698): 893-9.
- 4 安新玲,韩金祥,王世立.骨形态发生蛋白的研究进展.食品与药品(An Xinling, Han Jinxiang, Wang Shili. Progress on bone morphogenetic protein. Food and Drug) 2009; 11(11): 69-73.
- 5 杨洁,李玉坤.骨形态发生蛋白与骨代谢.中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志(Yang Jie, Li Yukun. Bone morphogenetic protein and bone metabolism. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res) 2013; 6(1): 89-94.
- 6 Wilson CG, Martín-Saavedra FM, Vilaboa N. Advanced

- BMP gene therapies for temporal and spatial control of bone regeneration. *J Dent Res* 2013; 92(5): 409-17.
- 7 van Lieshout EM, Alt V. Bone graft substitutes and bone morphogenetic proteins for osteoporotic fractures: What is the evidence? *Injury* 2016; 47 Suppl 1: S43-6.
- 8 周 诺. 牵张成骨中多种生长因子表达的研究. *广西医学 (Zhou Nuo. Research on a variety of growth factors in distraction osteogenesis. Guangxi Medical Journal)* 2005; 27(1): 79-83.
- 9 崔爽爽, 赵文君, 于顺禄, 邢国胜, 赵凤仪. 干细胞微环境力学刺激调节干细胞分化的研究现状. *中国修复重建外科杂志 (Cui Shuangshuang, Zhao Wenjun, Yu Shunlu, Xing Guosheng, Zhao Fengyi. Research status of mechanical stimulation of stem cells differentiation in stem cells microenvironment. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery)* 2014; 28(1): 100-4.
- 10 Frost HM. Strain and other mechanical influences on bone strength and maintenance. *Curr Opin Orthop* 1997; 8: 60-70.
- 11 Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol* 2003; 38(6): 605-14.
- 12 Indjeian VB, Kingman GA, Jones FC, Guenther CA, Grimwood J, Schmutz J, *et al.* Evolving new skeletal traits by cis-regulatory changes in bone morphogenetic proteins. *Cell* 2016; 164(1/2): 45-56.
- 13 郑庆云, 李世昌. BMP-2在不同运动方式中的表达及对骨代谢的影响. *山东体育学院学报 (Zheng Qingyun, Li Shichang. Expression of BMP-2 in different exercise modes' and its effect on bone metabolism. Journal of Shandong Institute of Physical Education and Sports)* 2011; 27(8): 47-51.
- 14 陈祥和, 李世昌, 孙 朋, 马 涛, 杨念恩. 下坡跑对生长期去卵巢小鼠骨BMP-2、Smad1/5和Runx2表达的影响. *中国运动医学杂志 (Chen Xianghe, Li Shichang, Sun Peng, Ma Tao, Yang Nianen. Downhill running up-regulates the BMP-2, Smad1/5 and Runx2 expressions in the bone of growing ovariectomized mice. Chin J Sports Med)* 2013; 32(7): 609-14.
- 15 Iura A, McNerny EG, Zhang Y, Kamiya N, Tantillo M, Lynch M, *et al.* Mechanical loading synergistically increases trabecular bone volume and improves mechanical properties in the mouse when BMP signaling is specifically ablated in osteoblasts. *PLoS One* 2015; 10(10): e0141345.
- 16 曾 欢, 白 丁, 韩向龙. 骨细胞的生物学功能. *生理科学进展 (Zeng Huan, Bai Ding, Han Xianglong. The biological function of osteocytes. Progress in Physical Sciences)* 2014; 45(2): 100-4.
- 17 曲 华, 吴文周, 赵永红. 骨应力与生长关系的微观机制. *太原理工大学学报 (Qu Hua, Wu Wenzhou, Zhao Yonghong. Biomechanical mechanism of stress and growth of bone cells. Journal of Taiyuan University of Technology)* 2003; 34(5): 509-12.
- 18 Senta H, Park H, Bergeron E, Drevelle O, Fong D, Leblanc E, *et al.* Cell responses to bone morphogenetic proteins and peptides derived from them: Biomedical applications and limitations. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20(3): 213-22.
- 19 陈迎男, 芦 平, 张 力. BMP-2和TGF- β 1在兔下颌牵张成骨过程中的表达及意义. *中国老年学杂志 (Chen Yingnan, Lu Ping, Zhang Li. BMP-2 and TGF- β 1 in the process of rabbit in distraction osteogenesis with expression and meaning. Chinese Journal of Gerontology)* 2009; 29: 1776-8.
- 20 Issa JP, do Nascimento C, Lamano T, Iyomasa MM, Sebald W, de Albuquerque RF Jr. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone formation in the acute distraction osteogenesis of rat mandibles. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(11): 1286-92.
- 21 周 诺, 麦华明, 梁 飞, 韦山良. BMP-2、bFGF在牵引成骨中的表达及意义. *口腔医学研究 (Zhou Nuo, Mai Huaming, Liang Feixin, Wei Shanliang. The expression and biologic effect of BMP-2 and bFGF during mandibular distraction osteogenesis. Journal of Oral Science Research)* 2004; 20(5): 465-8.
- 22 Ronga M, Fagetti A, Canton G, Paiusco E, Surace MF, Cherubino P. Clinical applications of growth factors in bone injuries: Experience with BMPs. *Injury* 2013; 44 Suppl 1: S34-9.
- 23 Khanal A, Yoshioka I, Tominaga K, Furuta N, Habu M, Fukuda J. The BMP signaling and its Smads in mandibular distraction osteogenesis. *Oral Dis* 2008; 14(4): 347-55.
- 24 刘振东, 张朝跃, 詹瑞森, 张迪华, 臧晓方, 江 皓, 等. BMP-4和BMP-6在小鼠胫骨牵引成骨过程中的表达. *实用预防医学 (Liu Zhendong, Zhang Zhaoyue, Zhan Ruisen, Zhang Dihua, Zang Xiaofang, Jiang Hao, et al. The expression of BMP-4 and BMP-6 in distraction osteogenesis of mouse Tibia. Practical Preventive Medicine)* 2004; 11(4): 743-6.
- 25 李尚志, 刘海春, 武文亮, 曹 聪, 陈允震. 机械应力作用下促进骨不连愈合的疗效. *山东大学学报(医学版) (Li Shangzhi, Liu Haichun, Wu Wenliang, Cao Cong, Chen Yunzhen. Curative effect of mechanical stress in the treatment of nonunion. Journal of Shandong University Health Sciences)* 2015; 53(2): 22-6.
- 26 李 明, 高甲子, 谭 磊, 朱 东, 闫玉仙, 宫 赫, 等. 低载荷机械振动对去势大鼠骨组织成骨相关蛋白表达情况的影响. *医用生物力学 (Li Ming, Gao Jiazi, Tan Lei, Zhu Dong, Yan Yuxian, Gong He, et al. Effects of low-intensity mechanical vibration on expression level of osteogenesis-related proteins in ovariectomized rats. Journal of Medical Biomechanics)* 2012; 27(2): 133-8.
- 27 Li M, Wu W, Tan L, Mu D, Zhu D, Wang J, *et al.* Low-magnitude mechanical vibration regulates expression of osteogenic proteins in ovariectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 465(3): 344-8.
- 28 Brown TD. Techniques for mechanical stimulation of cells in vitro: A review. *J Biomech* 2000; 33(1): 3-14.
- 29 程宗生, 关 键. 骨形态发生蛋白/Smad信号转导机制及其对离心力刺激的响应. *国际口腔医学杂志 (Cheng Zongsheng, Guan Jian. Mechanism of bone morphogenetic protein/Smad signaling pathway and its response to centrifugal force. International Journal of Stomatology)* 2009; 36(3): 335-7.
- 30 艾江平, 谭光宏, 余德涛, 邢祯全, 张福聪, 王佳斌, 等. 机械刺激对骨质疏松症的影响的研究进展. *实用医学杂志 (Ai Jiangping, Tan Guanghong, Yu Detao, Xing Zhenquan, Zhang Fucong, Wang Jiabin, et al. Review on the effects of mechanical stimulation to osteoporosis. The Journal of Practical Medicine)* 2012; 28(20): 3474-6.
- 31 吴拓江, 许 跃, 李 煌, 瞿灵丽, 陈扬熙. 不对称性颌间牵引作用下BMP2在成年SD大鼠髁突关节下骨中的表达. *口腔医学研究 (Wu Tuojiang, Xu Yue, Li Huang, Qu Lingli, Chen Yangxi. Effect of asymmetry elastic stretch on the expression of BMP 2 in adult rat condyle. Journal of Oral Science Research)* 2010; 26(3): 349-52.
- 32 卢红飞, 麦志辉, 艾 虹, 徐 晔, 王 伟, 陈 奇. 机械牵张力作用下小鼠成骨细胞骨形成蛋白2的浓度变化. *中华口腔医*

- 学研究杂志(电子版)[Lu Hongfei, Mai Zihui, Ai Hong, Xu Ye, Wang Wei, Chen Qi. Effects of mechanical strain on bone morphogenetic protein 2 concentration of osteoblasts. *Chin J Stomatol Res (Electronic Edition)* 2011; 5(5): 488-93.
- 33 Zeng Z, Yin X, Zhang X, Jing D, Feng X. Cyclic stretch enhances bone morphogenetic protein-2-induced osteoblastic differentiation through the inhibition of Hey1. *Int J Mol Med* 2015; 36(5): 1273-81.
- 34 杜 静, 程百祥, 陈 慧, 李轶杰, 王忠山, 张 旻, 等. BMPs信号通路在压力调控兔BMSCs成软骨响应中的作用. 牙体牙髓牙周病学杂志(Du Jing, Cheng Baixiang, Chen Hui, Li Yijie, Wang Zhongshan, Zhang Min, *et al.* The role of BMPs signal pathway in chondrogenic mechanotransduction in BMSCs. *Chin J Conserv Dent* 2013; 23(4): 218-24.
- 35 杨 治, 朱养均, 何 鹏, 张银刚. 体外负压培养对人BMSCs BMP-2、VEGF mRNA 表达水平的影响. 中国矫形外科杂志(Yang Zhi, Zhu Yangjun, He Peng, Zhang Yingang. Effects of negative pressure on the mRNA expression of BMP-2 and VEGF in human BMSCs cultured *in vitro*. *Orthopedic Journal of China*) 2011; 19(17): 1476-9.
- 36 Yun YR, Jang JH, Jeon E, Kang W, Lee S, Won JE, *et al.* Administration of growth factors for bone regeneration. *Regen Med* 2012; 7(3): 369-85.
- 37 Kopf J, Petersen A, Duda GN, Knaus P. BMP2 and mechanical loading cooperatively regulate immediate early signalling events in the BMP pathway. *BMC Biol* 2012; 10: 37.
- 38 Kim IS, Song YM, Cho TH, Kim JY, Weber FE, Hwang SJ. Synergistic action of static stretching and BMP-2 stimulation in the osteoblast differentiation of C2C12 myoblasts. *J Biomech* 2009; 42(16): 2721-7.
- 39 Schwarz C, Wulsten D, Ellinghaus A, Lienau J, Willie BM, Duda GN. Mechanical load modulates the stimulatory effect of BMP2 in a rat nonunion model. *Tissue Eng Part A* 2013; 19(1/2): 247-54.
- 40 Rath B, Nam J, Deschner J, Schaumburger J, Tingart M, Grassel S, *et al.* Biomechanical forces exert anabolic effects on osteoblasts by activation of SMAD 1/5/8 through type 1 BMP receptor. *Biorheology* 2011; 48(1): 37-48.
- 41 Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci* 2012; 8(2): 272-88.
- 42 Susperregui AR, Viñals F, Ho PW, Gillespie MT, Martin TJ, Ventura F. BMP-2 regulation of PTHrP and osteoclastogenic factors during osteoblast differentiation of C2C12 cells. *J Cell Physiol* 2008; 216(1): 144-52.
- 43 Jensen ED, Pham L, Billington CJ Jr, Espe K, Carlson AE, Westendorf JJ, *et al.* Bone morphogenetic protein 2 directly enhances differentiation of murine osteoclast precursors. *J Cell Biochem* 2010; 109: 672- 82.
- 44 Song SJ, Jeon O, Yang HS, Han DK, Kim BS. Effects of culture conditions on osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells. *J Microbiol Biotechnol* 2007; 17(7): 1113-9.