

运动对MSCs向成骨细胞分化相关信号通路的影响

李广周¹ 吴伟^{2*}

(¹重庆三峡学院体育与健康学院, 重庆 404100; ²上海体育学院, 上海 200438)

摘要 该文综述了运动对骨代谢的影响, 包括骨组织受到的应力、激素的分泌及营养等方面的作用。该文重点从TGF- β /BMPs(transforming growth factor beta/bone morphogenetic protein)、MAPK(mitogen-activated protein kinase)和Wnt信号通路等方面, 综述了运动对间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)向成骨细胞分化的影响, 提出了运动强度、时间及肌纤维类型对MSCs向成骨细胞分化的重要作用。同时, 提出运动后的疲劳恢复对MSCs向成骨细胞分化的作用十分重要, 为运动训练对骨代谢影响提供理论参考。

关键词 间充质干细胞; TGF- β /BMPs; Wnt; MAPK; 应力刺激; 活性氧; 运动

The Effects of Sports on the Signaling Pathways Associated with MSCs' Differentiation into Osteoblast

Li Guangzhou¹, Wu Wei^{2*}

(¹School of Sports and Health, Chongqing Three Gorges University, Chongqing 404100, China;

²Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract Sports can affect the bone metabolism from the aspects of physical force, hormone and nutrition. This article was mainly stating that how sports affect the signal pathways of mesenchymal stem cells (MSCs) differentiation into osteoblast from transforming growth factor beta/bone morphogenetic protein (TGF- β /BMPs), Wnt, mitogen-activated protein kinase (MAPK). It was found that sports intensity, time and types of muscles are important in the differentiation of MSCs to osteoblast. And more, rest after sports also play an important role in the differentiation of MSCs to osteoblast. This review provided theory reference for how sports affect bone metabolism.

Keywords MSCs; TGF- β /BMPs; Wnt; MAPK; force stimulus; ROS; sports

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种多潜能成体干细胞, 主要存在于骨髓。在一定的诱导条件下, MSCs具有向成骨细胞分化的功能^[1]。MSCs向成骨细胞分化受到多方面因素的影响, 如激素、细胞因子及信号通路。TGF- β /BMPs(transforming growth factor beta/bone morphogenetic proteins)、MAPK(mitogen-activated

protein kinase)和Wnt信号通路在MSCs向成骨细胞分化过程中发挥着重要的作用, 本文重点阐述运动对MSCs向成骨细胞分化过程中, TGF- β /BMPs、MAPK和Wnt信号通路所受的影响。

1 运动对TGF- β /BMPs信号通路的影响

TGF- β /BMPs信号通路在MSCs向成骨细胞增殖、分化和细胞基质形成方面发挥着广泛而重要的功能^[2], TGF家族中主要包括骨转化生长因子(TGF- β)、细胞活素(activins)和骨形成蛋白(BMPs)等。TGF- β 对骨具有强大的调节作用, 骨微环境中TGF- β 的激活对调节控制骨形成具有十分重要的意

收稿日期: 2016-03-21 接受日期: 2016-06-24

*通讯作者。Tel: 15026701526, E-mail: 15026701526@126.com

Received: 2016-03-21 Accepted: 2016-06-24

*Corresponding author. Tel: +86-15026701526, E-mail: 15026701526@126.com

网络出版时间: 2016-08-29 16:31:44

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160829.1631.010.html>

义。TGF- β 1能引起细胞积聚、刺激成骨生成,并提高碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、I型胶原及骨钙素(osteocalcin, OC)的活性,而MSCs向成骨细胞分化,则必须在BMPs的作用下才能分化成为成骨细胞^[3-5]。TGF- β /BMPs信号通路在MSCs向成骨细胞分化的过程中,还需要激活转录因子Smads。Smads是TGF- β /BMPs信号转导中最重要的下游转导介质, TGF- β /BMPs与Smads结合后能激活大量的目的基因,如细胞调控因子*p15*和*p21*、I型胶原、Runx2和Osterix转录因子等,诱导成骨细胞的增殖和分化^[6-8]。

运动对TGF- β 和BMPs因子具有调控作用,其作用主要与运动强度、持续时间有关。Gevin等^[9]的研究发现,运动早期阶段, TGF- β mRNA的表达升高,且初期的升高程度要比后期更加明显。周燕等^[10]研究中发现,8周的有氧运动使去卵巢小鼠骨组织TGF- β 1和*Smad3* mRNA水平显著升高。TGF- β 1/Smad3信号通路是骨组织形成过程中间充质细胞分化为成骨细胞及骨细胞外基质合成、分泌所必需的^[11]。中等强度的运动能够刺激BMP-2的表达, BMP-2可以通过调控间充质细胞向成骨细胞的分化,以发挥对局部骨代谢的重要作用。并且在失重的情况下, BMP-2的表达明显减少^[12]。郑庆云等^[13]的研究发现,相同的运动强度下,纵跳项目比游泳项目对BMP-2表达升高的作用更加明显。王羽等^[14]的研究发现,一次急性力竭运动后,大鼠BMP-6的表达量显著上升,而长期高强度的运动使BMP-6一直处于高水平状态,导致BMP-6的分泌异常,引起BMP-6/Smad信号通路的异常,不利于成骨细胞的分化。BMP-6作用于骨形成初期,具有调节骨细胞合成软骨细胞分化,促进骨折愈合的作用^[15]。

运动对骨代谢影响最明显的是,通过骨组织受到的应力,细胞对力学刺激信号的影响和转导,将机械信号转变为化学信号,从而发挥作用。在失重的情况下, BMP-2的分泌会减少,说明重力能刺激BMP-2,影响相关的信号通路。此外,大量的研究发现,牵拉力和流体剪切力等都会对TGF- β 产生影响。韩立赤等^[16]的研究发现,牵拉MSCs时, TGF- β 的转录水平显著提高,牵拉6 h后TGF- β mRNA水平略有升高,12 h后, TGF- β mRNA恢复到正常水平。

中低强度的运动对TGF- β /BMPs信号通路具

有一定促进作用,而长时间大强度的运动则不利于TGF- β /BMPs信号通路向成骨细胞分化。运动过程中,力的刺激强度和作用时间对细胞产生物理磨损,当强度过高或者作用时间过长时,造成细胞的机械损伤,这种机械损伤,导致了TGF- β 和BMPs相关因子的分泌异常,进一步使TGF- β /BMPs相关信号通路发生紊乱。

2 运动对MAPK信号通路的影响

MAPK信号转导途径在成骨细胞分化过程中发挥着重要的作用,在MAPK家族中, ERK(extracellular regulated protein kinases)、p38和JNK(c-Jun N-terminal kinase)都参与了成骨细胞的分化。ERK1/2信号通路诱导Cbfa-1和高碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的表达,也可使基质矿化增强、向成骨方向分化速率加快^[17]。p38信号通路促进MSCs向成骨细胞分化,抑制MSCs向脂肪细胞分化^[18]。此外, TGF- β 1与BMP-2均能通过p38信号通路刺激而向成骨细胞分化^[19]。JNK信号通路胞外信号转导至核转录因子时起着重要的作用,可以提高转录的能力。JNK信号通路对机械刺激更为敏感,存在于多种生命过程中,如细胞增殖、细胞分化和细胞凋亡^[20], JNK信号通路参与了MSCs的分化与凋亡过程。

运动对ERK、p38和JNK信号通路有激活作用^[21-24],但其作用与运动强度、运动时间、肌纤维类型及年龄等因素有关^[25-26]。运动对MAPK信号相关通路的影响,一方面可能是由于其机械力刺激导致化学信号产生,从而发挥作用。另一方面,活性氧(reactive oxygen species, ROS)对其影响显著。ROS作为信号因子,能激活丝裂素活化蛋白激酶(MAPK),且运动与ROS有着十分密切的关系^[27]。

人体内存在氧化系统和抗氧化系统,它们之间的平衡使细胞正常呼吸、能量正常代谢。当人体内氧化系统功能大于抗氧化系统时,则会引起氧化应激,释放出更多的ROS,确保机体能够充足地供氧。而ROS因过多而剩余时,自由基会对细胞造成损伤^[28]。运动时,机体对氧的需求量增大,因此释放出更多的ROS, ROS激活MAPK信号通路后,对MSCs向成骨细胞产生作用。低剂量的ROS可以促进MAPK信号通路,使成骨细胞增殖分化,中等剂量则会使其短暂或永久地停止生长,而大剂量则会使其凋亡坏死^[27]。ROS的含量与运动强度、时间密切相关。长时间高强度的运动时,需要更多的氧气,因

此ROS的含量也会越高。如果ROS不能及时被清除, MAPK信号通路则会被抑制, 不利于成骨细胞的分化。此外, 急性剧烈运动时, 机体抗氧化系统也是不足以平衡氧化系统, 从而造成ROS过剩^[29]。

运动时, 机体抗氧化系统清除ROS的能力还与肌纤维的类型有关。一般来说, 只有那些在耐力运动中被募集的氧化型肌纤维才显示抗氧化能力的增加^[30]。如果在高强度的运动后, ROS还处于一个较高的水平, 这时进行第二次高强度的运动, 则ROS一直处于一个较高的水平。如此往复, ROS得不到及时地清除, MAPK信号通路被抑制, 严重会则导致成骨细胞的凋亡坏死。Fatokun等^[31]的研究发现, 氧化应激能够抑制成骨细胞分化, 促进其凋亡, 有利于骨吸收。

运动对于MAPK信号通路的影响中, ROS起着重要作用, ROS的含量与运动强度、时间、肌纤维类型密切相关。运动导致ROS含量过高而得不到及时清除, 将不利于成骨细胞的分化, ROS积累会对成骨细胞造成损伤。此外, 除去运动刺激, 其他有害刺激也会造成氧化应激, 释放更多的ROS(比如糖尿病、肿瘤等疾病^[32-33])。

3 运动对Wnt信号通路的影响

Wnt信号通路又称Wnt/ β -catenin, 是骨发育过程中一条经典信号的通路, 其对成骨细胞的作用广泛且复杂, 既可以促进又可以抑制, 主要取决于个体发育所处的时期^[34]。当稳定表达Wnt1和Wnt3 α 时, 可以诱导ALP的活性, 促进成骨细胞的早期阶段分化, 同时Wnt1和Wnt10可以抑制脂肪细胞分化, 促进其向成骨细胞分化^[35]。而Wnt5 α 介导的Wnt/ Ca^{2+} 信号通路可以调节破骨细胞的分化与功能活性^[36]。在MSCs向成骨细胞分化过程中, Wnt对BMPs信号通路也发挥重要作用, 分别是通过其下游的Axin、糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)、Dishevelled、 β -catenin信号分子对BMPs信号通路进行调节^[37-40]。

在骨的发育过程中, MAPK和Wnt信号通路的作用相互结合, 从而对TGF- β /BMPs信号通路进行调控。在三者以及与MSCs成骨分化相关的其他通路共同作用下, 使MSCs向成骨细胞分化^[41]。

运动对Wnt信号通路影响与TGF- β /BMPs信号通路相似, 机械力的刺激可促进其发挥作用^[42]。

Santos等^[43]的研究发现, 骨细胞样细胞受到脉动流体作用后成骨细胞Wnt信号通路中Wnt3 α 、LRP5和 β -catenin mRNA的表达增加, 提示生物力刺激可通过调控骨细胞中Wnt信号通路发挥作用。此外, 运动可通过上调Wnt/ β -catenin/Runx2信号通路中各因子mRNA水平而促进骨形成^[44], 这种作用在跑步时比游泳更加明显, 说明重力也会影响Wnt相关信号通路。

有关运动对Wnt信号影响的研究相对较少, 上述几例研究说明, 运动对Wnt信号通路的影响很可能与TGF- β /BMPs相似, 通过将力学刺激分化为化学刺激而发挥作用。虽然没有证据证明, Wnt信号通路是否也像MAPK信号通路一样, 受到ROS含量等影响, 但是付绍婷等^[45]的研究发现, 相较于抗阻运动, 耐力运动对Wnt通路靶基因表达影响更为明显, 这也与运动对MAPK信号通路影响研究相似。

MSCs向成骨细胞分化中, 本身就是TGF- β /BMPs、MAPK和Wnt信号通路共同参与调节控制作用的结果, 运动对MSCs向成骨细胞分化中的影响, 也应是通过TGF- β /BMPs、MAPK和Wnt信号通路共同作用的结果。运动时, 其机械刺激和因运动产生氧化应激反应造成的ROS含量增高能作用于TGF- β /BMPs、MAPK和Wnt信号通路, 共同对MSCs向成骨细胞分化产生影响。

4 总结

在运动中, 应力的刺激和运动造成的氧化应激通过TGF- β /BMPs、MAPK和Wnt信号通路对MSCs向成骨细胞分化产生影响。应力的刺激对MSCs向成骨细胞分化主要体现在运动强度及运动持续的时间上, 当运动强度过高、持续时间长时, 运动不利于MSCs向成骨细胞分化, 其原因可能是造成了细胞机械磨损, 从而阻碍了相关的信号通路。运动时本身由于需氧量的增加引起氧化应激, 而且氧化应激的水平也与运动强度及持续的时间有关, 当高强度、持续时间长时, 加重了氧化应激水平, 释放了过多的ROS。过多的ROS则不利于MSCs向成骨细胞分化、造成细胞损伤。应力的刺激和氧化应激都通过运动强度和持续时间对MSCs向成骨细胞分化产生影响, 高强度、持续时间长时将不利于MSCs向成骨细胞分化。

此外, 运动后的疲劳恢复也很重要, 运动后的

应力机械损伤及ROS过剩如没有得到缓解和清除,继续进行二次运动,则会加重应力机械损伤及ROS过剩的状况,更加不利于MSCs向成骨细胞分化。因此,在进行运动后,特别是高强度、持续时间长的运动后,务必确保疲劳恢复。运动对MSCs向成骨细胞分化的良性刺激需建立在运动后疲劳恢复的基础上,有氧耐力训练有助于消除ROS。运动后疲劳恢复是否有利于对MSCs向成骨细胞分化还需更进一步的研究证实。

参考文献 (References)

- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Robert E, Dirk Keene, Xilma R, *et al.* Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418(6893): 41-9.
- Sebald T. The BMP signaling family is a diverse subset of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily. *Biol Chem* 2004; 385: 697-710.
- Kale S, Biermann S, Edwards C, Tarnowski C, Morris M, Long MW. Three-dimensional cellular development is essential for *ex vivo* formation of human bone. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 954-8.
- Yang DC, Yang MH, Tsai CC, Huang TF, Chen YH, Hung SC, *et al.* Hypoxia inhibits osteogenesis in human mesenchymal stem cells through direct regulation of RUNX2 by TWIST. *PLoS One* 2011; 6(9): e23965.
- Clark D, Frisen J. Differentiation potential of adult stem cells. *Curr Opin Genet Develop* 2001; 11(5): 575-80.
- Li Z, Hassan MQ. A micro RNA signature for a BMP2-induced osteoblast lineage commitment program. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (37): 13906-11.
- Shui C, Spelsberg TC, Riggs BL, Sundeep Khosla MD. Changes in Runx2/Cbfa1 expression and activity during osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 213-21.
- 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.
- Gevin TP, Wagner PD. Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats. *J Appl Physiol* 2001; 90(4): 1219-26.
- 周燕, 李世昌. 生长期运动干预对去卵巢小鼠晚年骨密度、骨组织TGF- β 1/Smad3信号通路的影响. *北京体育大学学报* (Zhou Yan, Li Shichang. Effect of Growth period exercise on bone mineral density and TGF- β 1/Smad3 signal pathway in old ovariectomized mice. *Journal of Beijing Sport University*) 2014; 37(9): 73-8.
- John K, Bonewald LF. *Bone cell biology: Osteoclasts, osteoblasts, osteocytes*. London: Academic Press 2012, 1-8.
- Bosch P, Musgrave DS, Lee JY. Osteoprogenitor cells within skeletal muscle. *J Orthop Res* 2000; 18(6): 933-44.
- 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 models and its effect on bone metabolism. *Journal of Shandong Institute of Physical Education and Sports*) 2011; 27(8): 47-51.
- 王羽, 王海涛, 王金霞, 宋文靖, 刘玉倩. 一次急性力竭运动后大鼠肝TWSG1、BMP6、SMAD4 mRNA及肝非血红素铁的时相性变化. *中国运动医学杂志* (Wang Yu, Wang Haitao, Wang Jinxia, Song Wenjing, Liu Yuqian. The variation of hepatic TWSG1, BMP6, SMAD4 mRNA and non-heme iron status in rats after an acute exhaustive exercise. *Chinese Journal of Sports Medicine*) 2013; 32(11): 997-1000.
- Grevec D, Kusec R, Kovacic N, Lukic A, Lukic IK, Ivcevic S, *et al.* Bone morphogenetic proteins and receptors are over-expressed in bone-marrow cells of multiple myeloma patients and support myeloma cells by inducing ID genes. *Leuk Res* 2010; 34(6): 742-51.
- 韩立赤, 戚孟春, 孙红, 胡静, 邹淑娟, 李继华. 骨髓间充质干细胞对机械张应力刺激的反应及转化生长因子- β 和胰岛素样生长因子-II的基因表达. *华西口腔医学杂志* (Han Lide, Qi Mengchun, Sun Hong, Hu Jing, Zou Shujuan, Li Jihua. Response of bone marrow mesenchymal stem cells to mechanical stretch and gene expression of transforming growth factor- β and insulin-like growth factor-II under mechanical strain. *West China Journal of Stomatology*) 2009; 27(4): 381-5.
- Jaiswal RK, Jaiswal N, Bruder SP, Mbalaviele G, Marshak DR, Pittenger MF. Adult human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2000; 275: 9645-52.
- Yi CQ, Liu DD, Fong CC, Zhang JC, Yang MS. Gold nanoparticles promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through p38 MAPK pathway. *ACS Nano* 2010; 4(11): 116439-48.
- Sieber C, Kopf J, Hiepen C, Knaus P. Recent advances in BMP receptor signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 343-55.
- Chen Z, Gibson TB, Robinson F. MAPK kinases. *Chem Rev* 2001; 101: 2449.
- Hoene M, Franken H, Fritsche L, Lenmann R, Pohl AK, Haring HU, *et al.* Activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in the liver of mice is related to plasma glucose levels after acute exercise. *Diabetologia* 2010; 6(53): 1131-41.
- Motoyuki I, Seiji M, Subrina J, Otsuki T, Kasuya Y, Miyauchi T. Activation on pattern of MAPK signaling in the hearts of trained and untrained rats following a single bout of exercise. *J Appl Physiol* 2006; 1(101): 151-63.
- Boppard MD, Asp S, Wojtaszewski JF, Fielding RA, Mohr T, Goodyear LJ. Marathon running transiently increases c-Jun NH2-terminal kinase and p38 activities in human skeletal muscle. *J Physiol* 2000; 526(3): 663-9.
- Carlson CJ, Fan Z, Gordon SE. Time course of the MAPK and PI3-kinase response within 24h of skeletal muscle overload. *J Appl Physiol* 2001; 91(5): 2079-87.
- Widegren U, Ryder JW, Zierath JR. Mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle: Effects of exercise and muscle contraction. *Acta Physiol Scand* 2001; 172(3): 227-38.
- Williamson D, Gallagher P, Harber M, Hollon C, Trappe S. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway activation: Effects of age and acute exercise on human skeletal muscle. *J*

- Physiol 2003; 547(3): 977-87.
- 27 Jennifer L, Martindale, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: Signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol* 2002; 192(1): 1-15.
- 28 Reddy VP, Zhu X, Perry G, Smith MA. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 16(4): 763-74.
- 29 Reid MB. Free radicals and muscle fatigues of ROS, canaries, and the IOC. *Free Radic Biol Med* 2008; 44(2): 169-79.
- 30 黄彬. 运动、氧化应激与机体的抗氧化能力. *湖北体育科技 (Huang Bin. Exercises, oxidative stress and body antioxidant capacity. Hubei Sports Science)* 2001; 20(3): 61-3.
- 31 Fatokun AA, Stone TW, Smith RA. Hydrogen peroxide-induced oxidative stress in MC 3T3-E 1 cells: the effects of glutamate and protection by purines. *Bone* 2006; 39(3): 542-51.
- 32 Fardoun RZ. The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29(3): 135-48.
- 33 Aypar U, Morgan WF, Baulch JE. Radiation-induced epigenetic alterations after low and high LET irradiations. *Mut Res* 2011; 707(1/2): 24-33.
- 34 Katoh M. Networking of WNT, FGF, Notch, BMP, and hedgehog signaling pathways during carcinogenesis. *Stem Cell Rev* 2007; 3(1): 30-8.
- 35 Rawadi G, Vayssiere B, Dunn F, Baron R, Roman-Roman S. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res* 2003; 18(10): 1842-53.
- 36 Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, Uehara S, Ishihara A, Mizoguchi T, *et al.* Wnt5a-R or 2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nat Med* 2012; 18(3): 405-12.
- 37 Liu W, Rui H, Wang J, Lin SY, He Y, Chen ML, *et al.* Axin is a scaffold protein in TGF- β signaling that promotes degradation of Smad7 by Arkadia. *EMBO J* 2006; 25: 1646-58.
- 38 Fuentealba LC, Eivers E, Ikeda A, Hurtado C, Kuroda, Pera EM, *et al.* Integrating patterning signals: Wnt/GSK3 regulates the duration of the BMP/Smad1 signal. *Cell* 2007; 13(6): 755-6.
- 39 Liu ZY, Yi T, Tao Q, Xu C, Clemens TL. A dishevelled-1/Smad1 interaction couples WNT and bone morphogenetic protein signaling pathways in uncommitted bone marrow stromal cells. *J Biol Chem* 2006; 28(1): 17156-63.
- 40 Yan C, Whetstone HC, Youn A, Nadesan P, Chow ECY, Lin AC, *et al.* β -catenin signaling pathway is crucial for bone morphogenetic protein 2 to induce new boneformation. *J Biol Chem* 2007; 1(282): 526-33.
- 41 万晓晨, 刘翠平, 陈海啸, 李继承. TGF- β /BMPs、Wnt和MAPK信号通路在间充质干细胞向成骨细胞分化中的作用. *细胞生物学杂志 (Wan Xiaochen, Liu Cuiping, Chen Haixiao, Li Jicheng. The function of TGF- β /BMPs, Wnt and MAPK signaling ways in the transfer from mesenchymal stem cells to osteoblast. Chinese Journal of Cell Biology)* 2008; 30(12): 697-700.
- 42 Liedert A, Liane W, Lothar S. Estrogen receptor and Wnt signaling interact to regulation early gene expression in response to mechanical strain in osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 3(394): 755-9.
- 43 Santos A, Astrid DB, Behrouz ZD, Semeins CM, Klein-Nulend J. Pulsating fluid flow modulates gene expression of proteins involved in Wnt signaling pathways in osteocytes. *J Orthop Res* 2009; 10(27): 1280-7.
- 44 Arnsdorf EJ, Tummala P, Jacobos C. Non-canonical Wnt signaling and N-cadherin related β -catenin signaling play a role in mechanically induce osteogenic cell fate. *PLoS One* 2009; 4(4): 5388-90.
- 45 付绍婷, 邱守涛, 李茜, 许迎迎, 陈彩珍, 邱林利, 等. 不同强度耐力训练对衰老小鼠骨骼肌线粒体抗氧化及生物发生相关基因表达的影响. *中国运动医学杂志 (Fu Shaoting, Qiu Shoutao, Liqian, Xu Yingying, Chen Caizhen, Qiu Linli, et al. Benefit of endurance training in reduction of skeletal muscle oxidative stress of aged mice. Chin J Sports Med)* 2014; 33(11): 1069-74.