机械应力对破骨细胞影响的研究进展

雷 乐 张玲莉 赵一龙 邹 军*

(上海体育学院, 上海 200438)

摘要 破骨细胞是骨组织成分的一种, 由多核巨细胞组成, 是人体内唯一行使分解吸收骨质功能的细胞。它与成骨细胞在功能上相对应, 在维持骨细胞动态平衡中具有重要作用。机械应力具有促进成骨细胞的增殖与分化、减少骨细胞凋亡并提高骨细胞的生存能力等作用。已有研究表明, 机械应力作用于破骨细胞能够降低破骨细胞活性、抑制骨吸收。破骨前体细胞与未成熟的破骨细胞在机械应力刺激下分化为成熟破骨细胞的能力有所不同, 机械应力强度与作用时间对破骨细胞的活化能力影响与有差异。该文就常见的微重力、压应力、牵张力与流体剪切力对破骨细胞分化能力的影响进行综述。

关键词 破骨细胞; 微重力; 压应力; 牵张力; 流体剪切力

Advances in Effects of Mechanical Stress on Osteoclasts

Lei Le, Zhang Lingli, Zhao Yilong, Zou Jun*

(*Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China*)

Abstract Osteoclast is a kind of bone tissue components. It is composed of multinuclear giant cells, which function as decomposing and absorbing bone tissue *in vivo*. It corresponds to osteoblasts in function and plays an important role in the dynamic balance of bone maintenance. Mechanical stress can promote the proliferation and differentiation of osteoblasts, reduce osteocyte apoptosis and improve the viability of bone cells and so on. Studies have shown that mechanical stress on osteoclasts can reduce osteoclast activity and inhibit bone resorption. The ability of osteoclast precursor cells to immortalize osteoclasts with immature osteoclasts under mechanical stress stimulation was different. The effects of mechanical stress on the viability of osteoclasts at different times and intensities were different also. In this paper, the effects of microgravity, compressive stress, tension and fluid shear stress on the differentiation of osteoclasts were reviewed.

Keywords osteoclasts; microgravity; mechanical stress; mechanical strain; fluid shear stress

骨转换是由破骨细胞不断清除旧骨、成骨细胞形成类骨质并进行矿化的过程。破骨细胞来源于造血干细胞中的单核前体细胞——破骨细胞前体(osteoclast precursors, OCPs)[1]。造血干细胞分裂为多能单核细胞/巨噬细胞谱系细胞的前体细胞后, 经增殖、分化、融合后形成多核的成熟破骨细胞后被活化为功能性破骨细胞[2]。破骨细胞骨吸收与成骨细胞骨形成之间的平衡是维持正常骨代谢的基础。

机械应力作用于骨时, 骨细胞感受到骨应力的改变而激活力学传导通路, 进而使成骨细胞与破

收稿日期: 2017-03-02 接受日期: 2017-04-26

国家自然科学基金(批准号: 81572242)和运动健身科技省部共建教育部重点实验室(上海体育学院)资助的课题

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

Received: March 2, 2017 Accepted: April 26, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81572242) and Key Laboratory of Exercise and Health Sciences (Shanghai University of Sport) Ministry of Education

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

网络出版时间: 2017-07-18 16:40:52 URL: http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170718.1640.006.html

骨细胞作出反应。离体研究发现, 骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞通过适当的机械应力干预后, BMSCs向成骨细胞分化的能力增强, 成骨细胞增殖分化的能力增强, 而破骨细胞的活性与数量下降, 说明机械应力能够促进骨生成, 抑制骨吸收[3-4]。

目前, 国内外关于机械应力作用于成骨细胞的研究形式主要为体外给予单一的力学刺激, 包括机械振动(mechanical vibration)[5-6]、流体剪切力(fluid shear stress, FSS)[7]、压应力(mechanical stress)[8]和牵张力(mechanical strain)[9]等, 而对破骨细胞力学干预的研究则较少。本文通过查阅国内外文献, 旨在从机械应力对破骨细胞的影响进行阐述。

1 微重力对破骨细胞的影响

力学刺激在骨的构建与重塑中起着重要的作用[10]。微重力条件能促进破骨细胞形成, 发生骨吸收, 骨骼长期脱负荷会导致废用性骨质疏松症。微重力环境下破骨细胞功能被激活, 骨吸收能力增强。Sambandam等[11]使用美国国家航空航天局(National Aeronautics and Space Administration, NASA)开发的旋转细胞培养系统(rotary cell culture system, RCCS), 在模拟微重力的条件下证明, 小鼠骨髓培养物中破骨细胞增加。Saxena等[12]通过建立模拟微重力系统(modeled microgravity, MMG)观察到, 微重力不能直接诱导破骨前体细胞形成破骨细胞, 但可激活破骨细胞相关信号分子, 使破骨前体细胞敏感, 增加破骨前体细胞分化能力。狄升蒙等[13]通过随机定位仪模拟微重力环境, 发现微重力能够直接作用于破骨前体细胞与破骨细胞, 促进破骨细胞成熟与活化。航天医学研究能够提供微重力环境, 但研究成本较高。尾吊鼠模型是比较公认的用于微重力研究的模拟失重模型, 通过对大鼠尾部进行悬吊使大鼠后肢出现失重性骨丧失, 造成废用性骨质疏松。大量实验表明, 失重环境使骨骼结构功能改变, 主要表现在骨量丢失、骨骼脱矿和骨密度降低等[14-17]。在骨生化指标方面, 张恒等[14]发现, 悬吊4周后的SD大鼠血清骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)与抗酒石酸盐酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)与对照组相比均有升高。分析原因可能是, SD大鼠在模拟失重状态下骨转换率升高, 骨矿化能力减弱, 骨吸收大于骨形成, 骨代谢呈负平衡。离体研究发现, 破骨细胞在微重力环境中体积增大、活性增强、骨吸收能力增强。Tavella等[15]发现, 在微重力环境中, 小鼠血清骨保护素(osteoprotegerin, OPG)含量减少, 骨吸收能力增强。Rucci等[16]研究表明, 微重力能够通过调节成骨细胞分泌的核因子-κB受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)和OPG间接刺激破骨细胞的分化与活性。Chatani等[17]进一步发现, 微重力环境中破骨细胞的核数量与正常环境对比没有显著差异, 表明破骨细胞分化能力没有增强, 但微重力环境促进了破骨细胞的融合, 破骨细胞被激活。失重状态对破骨细胞的数量和功能可能造成暂时性的改变, 但总体吸收功能未受影响。

2 压应力对破骨细胞的影响

压应力作为口腔正畸治疗中重要的操作因素, 在调节骨吸收的过程中发挥着重要作用。破骨细胞起源于造血干细胞, RAW264.7细胞是公认的一种破骨细胞前体细胞, 通过RANKL诱导RAW264.7细胞可以获得成熟的破骨细胞。在正畸牙移动的研究中, 破骨细胞伴随牙齿的移动增多, 常用TRAP作为检验破骨细胞的标志物。孙新华等[18]研究发现, 正畸力造成的破骨细胞活动主要发生在牙周组织的压力侧, 适当的压应力促进破骨细胞的数量增加。Sanuki等[19]研究发现, 经压应力处理后的成骨细胞系和破骨细胞前体细胞TRAP阳性细胞随着压应力的增加而增加, 压应力可以通过增加巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)和通过前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)在成骨细胞中减少OPG来诱导破骨细胞分化。黄生高等[20]将压应力作用于RAW264.7细胞发现, 随着压应力刺激时间的延长, DNAX活化蛋白12(DNAX-activating protein 12, *DAP12*)与*TRAP* mRNA水平逐渐升高, 表明压应力刺激可提高RAW264.7细胞的破骨细胞特征, 且与刺激时间长度有关。耿远明等[21]发现, 压应力能促进RANKL表达并且抑制OPG表达, 使RANKL/OPG比例增加, 促进RAW264.7细胞TRAP酶活性, 提示压应力加载能够促进破骨细胞的分化。Ichimiya等[22]将大鼠膝关节中的滑膜细胞与小鼠骨髓细胞共同培养后检测破骨细胞形成, 发现破骨细胞形成增多, 表明在压缩滑膜细胞中上调RANKL能增强破骨细胞形成, 而持续的压应力可能

会诱导破骨细胞破坏。Hayakawa等[23]通过研究压缩力对RAW264.7细胞形成的影响发现, 当施加最佳压缩力时, 破骨细胞形成速度加快。以上实验说明, 压应力的持续时间、强度大小对RAW264.7细胞成熟为破骨细胞的能力均有影响, 适当的时间、强度能促进破骨细胞分化成熟。Suzuki等[24]研究发现, 用RANKL培养RAW264.7细胞时, 相比未施加压应力的破骨细胞, 施加压应力的破骨细胞数量减少, 细胞核数量也减少。我们在实验过程中, 以1%强度、0.5 Hz频率、8 h的压应力干预, 在3D水凝胶模型中可以抑制破骨细胞的活化, 也说明了适宜的压应力可以有效地抑制骨吸收。

3　牵张力对破骨细胞的影响

一些研究表明, 在同一种强度载荷下, 周期性张应变能够抑制破骨细胞的骨吸收能力或破骨前体细胞向破骨细胞分化的能力。李永明等[25]通过大鼠骨髓破骨细胞体外诱导培养发现, 以频率为6周/min, 12%形变率的周期性牵张力可以在骨髓诱导培养早期抑制破骨细胞的形成。分析原因可能是, 牵张力直接作用于骨髓单核细胞, 或牵张力作用于骨髓基质细胞表达信号分子间接影响了破骨细胞的形成。郭春等[26]对小鼠单核细胞RAW264.7细胞使用破骨细胞分化因子诱导4天后, 施加不同强度拉伸应力后发现, 破骨细胞面积增大、数目增多, 实验说明力学因素可直接影响破骨细胞的分化与成熟。低强度载荷抑制破骨细胞分化, 较高强度的生理载荷促进破骨细胞的分化, 病理载荷抑制其分化。郭勇等[27]发现, 破骨前体细胞和破骨细胞在不同力学载荷下, 低强度载荷对细胞增殖无影响, 中等强度载荷促进破骨前体细胞与破骨细胞的增殖, 高强度载荷抑制细胞增殖, 并且破骨分化的不同阶段破骨前体细胞与破骨细胞早期分化的力学响应是不同的。郭大伟等[28]使用三维细胞培养板对细胞进行三维培养, 发现间歇性牵张力促进RAW264.7细胞向破骨细胞分化与成熟, 且随着牵张力的增强TRAP阳性细胞数量呈增加趋势。机械牵张力的作用时间对破骨细胞分化成熟能力也有影响。Kameyama等[29]研究发现, 机械牵张力可以通过早期抑制分化融合的相关基因抑制破骨细胞的分化, 短期机械应力可通过下调树突细胞特异跨膜蛋白(dendritic cell-specific transmembrane protein, DC-STAMP)和其他融合相关因子强烈抑制破骨细胞分化与融合。机械牵张力能够抑制破骨细胞分化, 破骨细胞在机械牵张力的作用下时间、强度等发生改变可以改变破骨细胞活性, 分化初期的破骨前体细胞和已分化出破骨细胞的破骨前体细胞在不同的机械牵张力强度下分化为破骨细胞的能力有所差异。

4　流体剪切力对破骨细胞的影响

骨组织间隙中充满组织液, 骨内膜血管与淋巴系统间的梯度压力产生骨细胞表面的流体剪切力。骨细胞产生的PGE2可以使成骨细胞和破骨细胞对流体剪切力作出反应[30]。流体剪切力作用于RAW264.7细胞时, 能使大部分细胞从未干预的随机自由移动改为沿液体流动方向移动。研究发现, 流体剪切力能活化Ca^{2+}通道诱导单核细胞向液体流方向运动, 多核破骨细胞也会在流体剪切力下发生类似迁移, 但不是由Ca^{2+}通道介导[31]。流体剪切力能促使破骨细胞分化。研究表明, RANKL-RANK受配体结合后可刺激破骨细胞前体细胞及破骨细胞内c-Fos基因和蛋白表达增加, 可诱导细胞发生钙振荡, 进而促进单核细胞融合形成破骨细胞。Li等[31]还在实验研究中发现, 经流体剪切力刺激的破骨细胞内*c-Fos*基因表达有上调趋势, 表明流体剪切力会通过上调其表达促进破骨细胞的形成与分化。同时, 流体剪切力与RANKL诱导破骨细胞发生钙振荡的途径十分相似, 可作为一独立因素影响破骨细胞, 其作用效果与流体剪切力的大小与实践密切相关。Oest等[32]使用多孔流体加载(multi-well fluid loading, MFL)系统, 将RAW264.7细胞以每天1 h、1 Hz的强度加载两天振荡流体剪切力后发现, 与亚生理与生理水平相比, 超生理振荡流体剪切力能够上调破骨细胞的活性。Zhang等[33]观察流体剪切力作用在0、15、30、45、60、75、90、105、120 min时破骨细胞形态变化发现, 随着时间延长, 极化破骨细胞面积、直径有增大趋势, 破骨细胞形态呈波动性变化。刘应芬等[34]发现, 一定范围内流体剪切力可以增强破骨细胞TRAP活性, 特别是剪应力为16.08 dyne/cm^2时破骨细胞骨吸收的陷窝与面积最明显。上述研究都说明, 在一定范围内流体剪切力能增强骨吸收能力, 在最适宜的力学强度与时间作用下骨吸收的效果最明显。

综上所述, 当破骨细胞主导的骨吸收能力增强,

或成骨细胞主导的骨形成能力减弱时, 骨形成与骨吸收的平衡被打破, 会诱发骨质疏松症。破骨细胞活性改变是导致各种代谢性骨病的主要原因, 骨质疏松症就是由于破骨细胞被异常活化而引起骨吸收增强所致。在不同的力学刺激下, 破骨细胞的分化成熟能力也有所不同。微重力环境刺激能够促进破骨细胞大量形成, 增强骨吸收能力, 打破成骨细胞与破骨细胞间的平衡状态, 造成骨量减少, 引起骨质疏松。不同强度与时间下压缩力与牵张力对破骨细胞活性的影响不同, 且均表现为中强度载荷刺激破骨细胞增殖, 高强度载荷抑制破骨细胞增殖。流体剪切力能诱导破骨细胞形成与分化, 但在目前实验中, 对破骨细胞施加流体剪切力的大小并没有一个通用的数值, 现阶段的研究主要集中在流体剪切力促进破骨细胞的流动与吸收。破骨细胞与骨质疏松症的关系十分密切, 但现在国内外相关研究较少。适当的力学载荷刺激新骨形成, 加快了骨形成与骨吸收的速率, 在促进成骨细胞增殖的同时为破骨细胞的成熟提供了RANKL与OPG。OPG是RANKL的诱导性受体, RANKL能够与破骨细胞及破骨前体细胞表达的RANK结合从而促进破骨细胞分化, 也说明了破骨细胞在机械应力刺激下分化能力提高, 但机械应力刺激的强度与时间对破骨细胞分化能力的影响仍需要进一步研究。

参考文献 (References)

1 陈晓虎, 孙瑜隆, 骞爱荣, 李京宝, 商 澎. 破骨细胞的形成和活化研究进展. 中国细胞生物学学报(Chen Xiaohu, Sun Yulong, Qian Airong, Li Jingbao, Shang Peng. Recent advances in the formation and activation of osteoclasts. Chinese Journal of Cell Biology) 2014; 36(2): 258-66.

2 肖新华, 周后德, 王运林, 张 红, 袁凌青, 胡平安, 等. RANKL诱导小鼠单核细胞RAW264.7分化成成熟破骨细胞. 中国骨质疏松杂志(Xiao Xinhua, Zhou Houde, Wang Yunlin, Zhang Hong, Yuan Lingqing, Hu Pingan, *et al*. Osteoclastogenesis in RAW264.7 cells induced by RANKL. Chin J Osteoporos) 2005; 11(20): 151-5.

3 Wang QS, Zhang XC, Li RX, Sun JG, Su WH, Guo Y, *et al*. A comparative study of mechanical strain, icariin and combination stimulations on improving osteoinductive potential via NF-KappaB activation in osteoblast-like cells. Biomed Eng Online 2015; 14; 46.

4 Trussel A, Muller R, Webster D. Toward mechanical systems biology in bone. Ann Biomed Eng 2012; 40(11): 2475-87.

5 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.

6 Ren L, Yang P, Wang Z, Zhang J, Ding C, Shang P. Biomechanical and biophysical environment of bone from the macroscopic to the pericellular and molecular level. J Mech Behav Biomed Mater 2015; 50: 104-22.

7 张 超, 夏亚一. 流体剪切力对骨形成及修复的作用. 国际骨科学杂志(Zhang Chao, Xia Yayi. Effect of fluid shear stress on bone formation and repair. Int J Orthop) 2009; 30(5): 328-30.

8 Yuan Y, Zhang L, Tong X, Zhang M, Zhao Y, Guo J, *et al*. Mechanical stress regulates bone metabolism through microRNAs. J Cell Physiol 2017; 232(6): 1239-45.

9 闫玉仙, 宋 梅, 郭 春, 郭 勇, 宫元伟, 李瑞欣, 等 基底拉伸应变对小鼠三种骨组织细胞BMP-2 mRNA表达的影响. 中国老年学杂志(Yan Yuxian, Song Mei, Guo Chun, Guo Yong, Gong Yuanwei, Li Ruixin, *et al*. The effects of substrate-stretching strain on the BMP-2 mRNA expression in three kinds of mouse cell lines. Chinese Journal of Gerontology) 2010; 30(21): 3092-5.

10 Leblanc A, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Shackelford L, *et al*. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight, Osteoporos Int 2013; 24(7): 2105-14.

11 Sambandam, Y, Townsend MT, Pierce JJ, Lipman CM, Haque A, Bateman TA, *et al*. Microgravity control of autophagy modulates osteoclastogenesis. Bone 2014; 61: 125-31.

12 Saxena R, Pan G, Dohm ED, McDonald JM. Modeled microgravity and hindlimb unloading sensitize osteoclast precursors to RANKL-mediated osteoclastogenesis. J Bone Miner Metab 2011; 29(1): 111-22.

13 狄升蒙, 田宗成, 高 翔, 骞爱荣, Maria LB, 商 澎. 随机定位模拟微重力促进人前破骨细胞增殖和分化. 航天医学与医学工程(Di Shengmeng, Tian Zongcheng, Gao Xiang, Qian Airong, Maria Luisa Brandi, Shang Peng. Promotion of simulated microgravity by random positioning machine on proliferation and differentiation of human preosteoclastic cells. Space Medicine & Medical Engineering) 2012; 25(1): 13-7.

14 张 恒, 任宁涛, 刘 宁, 李 洁, 王 征, 毛克亚, 等. 模拟失重雌雄大鼠骨密度、骨代谢指标与骨折风险的相关性. 武警医学(Zhang Heng, Ren Ningtao, Liu Ning, Li Jie, Wang Zheng, Mao Keya, *et al*. The relationship between BMD, biochemical marker parameters and fracture risk for simulated weightlessness in male and female rats. Med J Chin PAP) 2016; 27(6): 545-9.

15 Tavella S, Ruggiu A, Giuliani A, Brun F, Canciani B, Manescu A, *et al*. Bone turnover in wild type and pleiotrophin-transgenic mice housed for three months in the international space station (ISS). PLoS One 2012; 7(3): e33179.

16 Rucci N, Rufo A, Alamanou M, Teti A Modeled microgravity stimulates osteoclastogenesis and bone resorption by increasing osteoblast RANKL/OPG ratio. J Cell Biochem 2007; 100(2): 464-73.

17 Chatani M, Mantoku A, Takeyama K, Abduweli D, Sugamori Y, Aoki K, *et al*. Microgravity promotes osteoclast activity in medaka fish reared at the international space station. Sci Rep 2015; 21(5): 14172.

18 孙新华, 公柏娟. 激光照射对兔正畸牙齿牙周组织中TRAP表达的影响. 实用口腔医学杂志(Sun Xinhua, Gong Baijuan. Effects of He-Ne laser irradiation on tartrate-resistant acid

phosphatase expression in periodontal tissues in orthodontic tooth movement. J Pract Stomatol) 2003; 19(6): 580-3.

19 Sanuki R, Shionome C, Kuwabara A, Mitsui N, Koyama Y, Suzuki N, *et al*. Compressive force induces osteoclast differentiation via prostaglandin E(2) production in MC3T3-E1 cells. Connect Tissue Res 2010; 51(2): 150-8.

20 黄生高, 凌天牖, 钟孝欢, 刘云峰. 压应力对小鼠单核细胞RAW264.7 DNAX活化蛋白12、抗酒石酸酸性磷酸酶表达的影响. 华西口腔医学杂志(Huang Shenggao, Ling Tianyou, Zhong Xiaohuan, Liu Yunfeng. Effect of compressive stress on the expression of DNAX-activating protein 12 and tartrate-resistant acid phosphatase in mouse monocyte RAW264.7 West China Journal of Stomatology) 2013; 31(4): 360-4.

21 耿远明, 申晓青, 徐平平. 三维培养成骨细胞压应力作用下的破骨诱导机制研究. 广东牙病防治(Geng Yuanming, Shen Xiaoqing, Xu Pingping. Study of the osteoclast induction mechanism of three-dimensional culture osteoblasts under compressive stress. Journal of Dental Prevention and Treatment) 2015; 23(10): 509-13.

22 Ichimiya H, Takahashi T, Ariyoshi W, Takano H, Matayoshi T, Nishihara T Compressive mechanical stress promotes osteoclast formation through RANKL expression on synovial cells. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(3): 334-41.

23 Hayakawa T, Yoshimura Y, Kikuiri T, Matsuno M, Hasegawa T, Fukushima K. *et al*. Optimal compressive force accelerates osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. Mol Med Rep 2015; 12(4): 5879-85.

24 Suzuki N, Yoshimura Y, Deyama Y, Suzuki K, Kitagawa Y. Mechanical stress directly suppresses osteoclast differentiation in RAW264.7 cells. Int J Mol Med 2008; 21(3): 291-6.

25 李永明, 林　珠, 张晓东, 唐　林. 周期性牵张力对骨髓破骨细胞形成的影响. 临床口腔医学杂志(Li Yongming, Lin Zhu, Zhang Xiaodong, Tang Lin. Effects of the cyclic-tension force on the formation of osteoclast in rat bone marrow culture. J Clin Stomatol) 2004; 20(12): 721-3.

26 郭　春, 闫玉仙, 张西正, 郭　勇, 宋　梅, 王　亮. 力学拉伸强度对小鼠单核细胞RAW264.7诱导分化为破骨细胞的影响. 中国组织工程研究与临床康复(Guo Chun, Yan Yuxian, Zhang Xizheng, Guo Yong, Song Mei, Wang Liang. Effects of mechanical strain strength on differentiation of mouse monocytes RAW264.7 into osteoclasts. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research) 2009; 37(13): 7211-6.

27 郭　勇, 郭　春, 闫玉仙, 李瑞欣, 刘　璐, 郝庆新, 等. 周期性张应变对破骨前体细胞和破骨细胞增殖和抗酒石酸酸性磷酸酶的影响. 医用生物力学(Guo Yong, Guo Chun, Yan Yuxian, Li Ruixin, Liu Lu, HaoQingxin, *et al*. Influences of cyclic tensile strain on proliferation of preosteoclasts and osteoclasts and tartrate-resistant acid phosphatage. Journal of Medical Biomechanics) 2012; 27(3): 299-304.

28 郭大伟, 张春艳, 杨　芳, 于江波, 卢恕来, 郑照杰, 等. 间歇性张应力对小鼠单核/巨噬细胞RAW264.7分化成熟的影响. 中国口腔种植学杂志(Guo Dawei, Zhang Chunyan, Yang Fang, Yu Jiangbo, Lu Shulai, Zheng Zhaojie, *et al*. Effects of intermittent tensile stress on the differentiation and maturation of murine monocytes/macrophage of RAW 264.7 cells. Chinese Journal of Oral Implantology) 2015; 20(4): 151-4.

29 Kameyama S, Yoshimura Y, Kameyama T, Kikuiri T, Matsuno M, Deyama Y, *et al*. Short-term mechanical stress inhibits osteoclastogenesis via suppression of DC-STAMP in RAW264.7 cells. Int J Mol Med 2013; 31(2): 292-8.

30 Hakeda Y, Arakawa T, Ogasawara A, Kumegawa M. Recent progress in studies on osteocytes-osteocytes and mechanical stress. Kaibogaku Zasshi 2000; 75(5): 451-6.

31 Li P, Liu C, Hu M, Long M, Zhang D, Huo B. Fluid flow-induced calcium response in osteoclasts: Signaling pathways. Ann Biomed Eng 2014; 42(6): 1250-60.

32 Oest ME, Miller MA, Howard KI, Mann KA A novel *in vitro* loading system to produce supraphysiologic oscillatory fluid shear stress. J Biomech. 2014; 47(2): 518-25.

33 Zhang OH, Liang X, Dong Q, Chen M, Xu L, Xia L. Effect of fluid shear stress time on the morphological change of rat polarized osteoclasts. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2006; 37(3): 442-9.

34 刘应芬, 李　良, 吴　江, 廖运茂, 刘晓菁, 吴文超. 流体剪应力对大鼠破骨细胞骨吸收活性的影响. 生物医学工程学杂志(Liu Yingfen, Li Liang, Wu Jiang, Liao Yunmao, Liu Xiaojing, Wu Wenchao. Effects of fluid shear stress on bone resorption in rat osteoclasts. J Biomed Eng) 2007; 24(3): 544-8.