

应力与骨组织再生的生物学和生物力学基础

李刚 夏和桃



骨的形态发生、生长、塑形是一个动态过程,并不断进行着重建。在胚胎发育过程中,形态发生于肢芽特定的控制中心,并通过信号调控其他细胞,如骨诱导因子调节骨原细胞、成骨细胞及破骨细胞的增殖、分化及代谢等功能,通过自分泌及旁分泌机制来启动和调控骨再生过程。除了生物学的内在因素,应力也影响和控制着再生的进程。组织再生与应力的关系非常密切,在组织工程中生物力学起着很重要的作用。此外,应力不仅是影响再生的外在因素,也是人们可以利用的重要技术,特别是骨外固定条件下的组织再生理论。如骨外固定临床实践中的骨折愈合、骨段延长、牵伸矫形和肢体延长等技术理论,即是应力再生原理。应力再生是指根据张应力成组织的理论,骨动力学(Wolff定律)等组织再生理论,即对骨折端或软组织施加适宜的应力,可引起肢体组织的再生。

张应力与骨再生的生物学基础

张应力成骨技术是由 Ilizarov 技术的临床实践和生物学理论不断总结、发展而来的。张应力成骨的 Ilizarov 生物学理论——张力-应力法则 (law of tension-stress),即给生长中的组织缓慢牵张产生一定张力,可刺激某些组织的再生和活跃生长,其生长方式同胎儿组织一致,有细胞的快速分裂和“返祖”现象,是一种张应力再生机理^[1-2]。Ilizarov 技术和张力-应力法则被认为是 20 世纪矫形外科的里程碑之一,特别是张应力成骨技术已成功应用于骨科、小儿外科、口腔颌面外科、整形美容外科、神经外科等领域,并在临床上成功治愈了许多骨缺损、畸形及骨不连等患者。肢体延长技术的核心是牵拉成组织 (distraction histogenesis)^[3-4]。系列的基础研究和临床实践观察已证明生物力学的缓慢刺激是促进组织再生的最主要

的因素,在生理限度内持续性的牵张应力能够激活并保持组织的再生能力。生物力学的刺激可以激活基因的表达和调动组织内干细胞的活性,从而引起组织的再生过程^[5-6]。

Ilizarov 通过大量的动物实验证明,牵拉速度和频率直接影响骨形成的质量。在犬的肢体延长实验研究^[1-2]中,利用 Ilizarov 环形延长器,Ilizarov 证实牵拉速度为 1 mm/d,以 4 次/d 的牵拉频率所形成的骨质量最好。大量的小动物实验^[7]证实了 Ilizarov 的发现,如在家兔肢体延长模型中,0.7 mm/d,分 2 次完成的效果最好。牵拉速度太慢会导致新生骨过早钙化,无法延长;牵拉速度过快则导致组织内缺少血液供应,引起局部的组织坏死。牵拉速度在 0.7~1.0 mm/d 之间被认为是较合理的^[8]。但牵拉速度不应该一成不变,可以在临床应用过程中随时调整。如当新生骨的钙化减慢时可适当减慢牵拉速度;反之则可增加牵拉速度。家兔在 0.7 mm/d 的牵拉速度下,在牵拉的间隙,尤其是在早期矿化边缘带内有大量骨形成细胞增生,其细胞增生的速度明显高于其他牵拉速度组,提示 0.7 mm/d 的牵拉速度为最佳的速度^[7-8]。在张应力成骨过程中的另一个重要的生物学现象是大量的新生血管的再生,这在 Ilizarov 的研究和大量的动物试验中得到充分的验证。新生血管的再生是从截骨平面的上、下两端髓内血管同时向骨延长区域生长的,也有一些血管从截骨区域附近的骨膜长入,提示保护髓内血管和骨膜的重要性。如髓内血管和骨膜同时遭到严重的破坏,则新生骨的形成和钙化将会受到抑制。另外,牵拉的速度对血管的生成也有影响,太快的速度将抑制血管的生成,在家兔中 0.7 mm/d 的牵拉速度对血管生成最为有利,可以显著刺激新生血管的增生,新生血管的数量在新生骨内为最多^[8,9]。综上所述,牵拉的速度是影响骨形成质量的一个重要因素,大量的动物和临床实践证明,牵拉速度在 0.5~1.0 mm/d,分 2~4 次完成是最佳的牵拉速度和频率^[9]。

细胞接受生物力学的刺激以后,许多调控细胞增

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-7600.2013.10.000

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81172117);国家科技部 973 项目(2012CB518105)。

作者单位:中国香港新界威尔斯亲王医院中文大学医学院骨科(李刚);北京骨外固定技术研究所(夏和桃)

殖,分化的基因会出现表达的改变。有些基因表达的变化可以是短暂的,也可以是持续的^[12-14]。在骨延长过程中,骨形成蛋白-2、-4、-5、-6、-7在骨组织内呈高表达,直到延长停止2周后还发现有持续的表达^[12-13]。骨形成蛋白-3主要是控制和抑制其他的骨生长因子,适当控制骨再生,骨形成蛋白-3的基因在骨钙化阶段,如延长停止后2~3周有高的表达,说明骨形成蛋白在张应力成骨的过程中调节骨形成和骨改建的平衡^[12]。骨形成蛋白-4在钙化前区和骨膜区域有高表达,在成熟骨的区域则表达降低,说明张力的刺激骨的过程中,骨形成蛋白信号通路起到关键的作用^[13]。

张应力成骨是一个与血管生成密不可分的过程,拉牵成骨能够刺激机体产生血管生成因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, FGF-b)在新生骨中有高的表达^[14-16]。张应力成骨不但能够在新生的骨组织中增强局部 VEGF 及其受体的表达,同时 VEGF 和受体的表达在远处的肌肉系统也出现高的表达^[15]。这些发现提示肢体延长能够引起全身的反应,如促进机体释放大量的生长因子和炎症介质、激素、干细胞等来促进愈合^[16]。

对于张应力成骨的过程中骨形成细胞的来源,很多学者的研究认为骨膜和骨髓是骨形成细胞的主要来源。最近一个临床观察证实保持骨膜的完整性对肢体延长的成功是至关重要的^[17]。在大多数的情况下,骨膜就像一个弹性的导管一样,把新生的骨紧紧地包围着,骨膜与新生骨的骨皮质在肢体延长的早期就紧紧地粘连在一起,在肢体延长的中、晚期基本上不再改变位置。在手术过程中,如果发现骨膜的质量不好或没有可能保持完整的骨膜结构,那么术者就可以预计该患者的骨形成的速度可能会减慢。由此可见,如果能够保持合适的软组织条件并进行一定的物理治疗,那么在张应力成骨过程中保证骨形成质量不是一个临床上的主要的难题^[1-2,9]。

在张应力成骨的过程中新骨的形成是迅速的,同时伴随着相对快速的骨改建以去除多余的骨痂。细胞凋亡可能是调控去除多余骨痂的机理之一,因为在延长成骨的新生骨的不同部位都能看到凋亡细胞,同时也能看到破骨细胞的活性,这提示骨细胞凋亡与骨形成和骨改变密切相关^[18]。在新生骨再生的过程中,有潜力的成骨类细胞数量超过了成骨所需要的细胞数,那么这些多余的细胞就要靠细胞凋亡来去除^[19-20]。张应力成骨过程中出现凋亡的另一种可能解释是缺少活性生长因子或启动凋亡的细胞因子或生长因子的增加。许多细胞的存在依赖于生长因子和细胞因子的

不断供应,细胞凋亡则依赖于这些因子的缺乏。张应力成骨再生组织中细胞群迅速变化,导致有可能缺乏适应某些细胞生存的条件^[21]。在组织发育和修复过程中,凋亡与组织的重塑紧密相关。凋亡有可能是骨组织重塑和再血管化的始动因素,骨的重塑和骨细胞的凋亡存在功能性联系。另外,骨折愈合的研究已证实骨折修复过程中同时存在着细胞的增殖和凋亡,在早期细胞增殖活跃,骨痂重塑时细胞凋亡活跃。这些确凿的证据进一步强调了高更新率的状态下细胞增殖和凋亡有可能共同存在,其数量变化有赖于周围微环境的变化^[18-21]。

虽然张应力成骨技术的应用使骨科的很多难治疾病在治疗方法上取得了创新,但是张应力成骨技术的主要问题之一就是常常需要患者等待很长时间使新生的骨钙化,才能安全地去除外固定支架。这个较长的等待过程会带来很多并发症,如针道感染、延迟骨钙化及因为外固定支架导致的不舒适感等^[3-4,5]。有控制地负重锻炼能够促进新生骨的钙化,主要是通过刺激血管再生,而骨外膜部位的新生血管的增生对于机械力学刺激比内骨膜部位的血管更加敏感。这进一步提示保持外骨膜连续性和完整性的重要性和术后理疗治疗的必要性^[17]。研究^[22]提示,早期将外固定变成内固定可能有利于减少张应力成骨导致的一些并发症,即应用外固定支架进行一个快速的肢体延长,然后使用内固定,同时使用生物材料和骨髓细胞或用自体骨及异体骨来填充延长的间隙。当然这种方法与 Ilizarov 所提倡的张应力成骨技术的基本原则是相违背的,Ilizarov 指出稳定的固定和精确的截骨术(保存髓内血管),以及牵拉速率在 1 mm/d,分 4 次或更多次来完成,一般临床效果满意。但是在临床应用过程中,这些 Ilizarov 基本原理并不易做到,有时不可能完全实现,所以临床医生应尝试一些新的方法来进一步完善张应力成骨的技术。

局部应用骨形成蛋白来促进骨折愈合和脊柱的融合,在临床上已经应用。在家兔肢体延长的模型中,学者^[23]有意使肢体延长速度提高到 2 mm/d,导致骨形成不佳,而单纯的使用一剂重组的骨形成蛋白-2, 75 μg 注射或种植在新生骨痂间隙内,显著增加了骨的成熟和骨的钙化。因为肢体延长本身与血管生成有密切的关系,而血管生成因子 VEGF 也可促进骨形成,最近有项研究^[24]报道在家兔的肢延长过程中,局部使用血管生成因子 VEGF 和血管生成因子的抑制物,可并没有发现对血流和血管生成有显著的影响,尤其是在新生骨痂内血管的形成和骨形成的质量并没有受到显著的影响。这项研究提示新生骨内和已有骨内的

生长因子的作用可能有所不同,也就是说一些生长因子在生理条件下的作用和肢体延长过程中的作用可能会有所不同^[25-27]。综上所述,外源性的生长因子如骨形成蛋白和血管生成因子,在正常条件下并不一定能够进一步促进张应力成骨再生,因为骨的正常再生过程可能已达较完美的速度,因此外源性的骨形成蛋白和生长因子可能并不会进一步促进正常条件下骨的再生过程。但是如果骨形成的条件不佳,如软组织损伤、局部血供缺乏等,那么外源性生长因子如 BMP 就能够通过促进局部成骨和成血管细胞的增生与分化而促进骨的再生,所以 BMP 和其他生长因子的使用要根据患者的条件由临床医生综合判断、决定^[28-29]。

20 世纪 70 年代 Ilizarov 为证实张应力对组织的刺激效应具有使组织生长的作用,进行了大量张应力软组织再生的动物实验工作,并取得一些实验成果(包括临床应用)。进一步研究证明:神经、血管、肌肉组织对缓慢牵拉的应力刺激下,呈现与骨细胞表现出类似的细胞分裂与再生的生物学过程。即使原本认为正常成年人不再分裂、再生的横纹肌细胞,在缓慢牵拉中也出现星状细胞的增殖,继而分化、分裂为成肌干细胞,并最终形成新的肌肉组织;缓慢的神经牵拉延长过程中,神经髓壳细胞也可以分泌髓核蛋白,促进神经组织的再生。赋予了肢体延长新的内涵,明确了张应力环境下组织学、生物化学,以及全身性因素相互影响的肢体再生机理,使安全地进行大幅度肢体延长有了科学的生物学理论基础^[1-2,9]。

张应力促进骨组织再生的生物力学基础

骨的应力和应变,在人体活动或静止时,可分为 3 类:作用于骨的外力;肌肉、韧带等张力和压力;骨与骨之间的内反应力,被称为负荷。应力(stress)是骨组织受外力作用而产生的内部抵抗力,其大小为单位面积骨所接受的外力。施加于骨的应力有 5 种类型:拉张(tensile)、挤压(compressive)、剪切(shear)、扭转(torsion)和综合应力(combined stress)。骨对于各种应力的承受能力是不同的,从大到小的顺序依次为挤压、拉张和剪切^[30]。应力作用一般使物体发生形变(deformation)。生物进化与自然选择使骨成为相应环境下的最优结构。它不仅在某些外力环境不变的情况下显示出其承载的优越性,在外力环境发生变化时,通过内部调整,它也能以有利的新结构形式来适应新的外部环境。这一生物学特征,为骨外固定对治疗过程进行人为干预组织再生的生物学进程,提供了有力的理论依据。

德国 Julius Wolff 在 1892 年提出了关于骨变化的

Wolff 定律,即骨的功能的每一次互变都有内部结构和外部形态的变化。骨的变化受遗传、激素活性及载荷 3 个因素影响,应力-应变控制骨的结构改建,即一个力学状态控制骨的生长、吸收与重建。增加轴向载荷(加压)可以促进骨的形成;骨的内部结构和外部形态一样,与其所承受载荷的大小及方向直接相关。这一概念既是对载荷有利于骨再生的精确定性,也是骨外固定机械能与生物能相适应的独特的技术优势之一。充分利用功能情况下的力学状态,以应力状态对骨定性或定量作为信息反馈,控制骨的再生或重建,具有很大的临床价值^[31]。

Wolff 定律描述,骨的形成和改造取决于它所承受的力,也就是说骨组织的一个重要特征是能够根据力学环境的变化而改变自身的结构以适应功能需要。在骨再生的过程中,新生骨质的形成和改造同样受应力的影响。力学环境改变后,骨量也会相应发生调整以适应功能需要,即骨量增加以适应负荷的增加;同样,负荷减少部位的骨量则相应减少。

力学因素与生物学因素的相互转化是近年来的研究热点之一,称为力学生物学(mechanobiology)^[32]。力学刺激可以打通细胞膜上的离子通道,在骨和成骨细胞膜上存在钙离子(Ca^{2+})的机械感应通道,机械感应钙离子通道一旦开放,骨和成骨细胞便迅速合成前列环素(prostacycline2, PGE2)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)和氮氧化合物(nitric oxide, NO)^[33]。力学作用引起的钙离子流不能被一般的钙离子通道阻滞剂所抑制,这类钙离子通道可被认为是细胞膜上的一种力学载荷受体。细胞外钙离子的内流和细胞内钙离子的释放在力学信号的传导中发挥重要作用。细胞内钙离子的增加与细胞外基质-整合素-细胞骨架结构系统的信号传导机制有关。一方面,整合素与其细胞外基质配体结合后,可以与机械感应钙离子通道和其他多种跨膜受体蛋白形成大分子复合体,激活钙离子通道,引起细胞钙离子内流。

一般认为,在信号转导过程中 G 蛋白主要起到以下作用:①信号放大作用。通常情况下,一个细胞外信号激活受体可以激活许多 G 蛋白,从而向细胞内传递更多的信号,起到级联作用;另外, G 蛋白结合鸟嘌呤三核苷酸磷酸(guanosine triphosphate, GTP)而被激活的时间为 10 ~ 15 s,所以虽然受体与外界信号已经分离,但是 G 蛋白仍在激活相关酶系统,源源不断地向细胞内传递信号。②分子开关作用。在信号转导过程中, G 蛋白提供了一个重要的调节控制作用,它与 GTP 的结合开启了信号转换通路。另外, G 蛋白自身共价修饰及浓度的改变也都会影响受体和酶之间偶

联的有效性。近年来已有很多研究证明,大 G 蛋白、小 G 蛋白是细胞力学刺激反应机制的重要环节。在胞外基质-整合素-细胞骨架结构系统对力学信号的传导过程中,通过两个途径激活有丝分裂原激动蛋白激酶系统。此系统的激活,将力学信号通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)传入核内,调控细胞的形成、运动、凋亡、分化及生长增殖等多种生理过程。MAPK 属丝氨酸/苏氨酸激酶,是一类分布于胞质中具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶。MAPK 信号转导途径是细胞外力学信号引起细胞核内反应的重要途径之一。其基本的信号转导通路为:细胞外信号→作用于受体→胞内募集鸟核苷酸交换因子→GTP 与 GDP 交换→启动 MAPK 链→MAPK 转入核内→核内发生反应→引发生物效应^[34-36]。

近年研究表明,细胞外信号调节激酶(Extracellular Regulated Kinase, ERK)、P38 蛋白(P38 protein, P38)和末端激酶(Jun Nterminal Kinase, JNK)通路参与了成骨细胞分化增殖的信号转导,并在应激、凋亡及骨质代谢、炎症反应中发挥重要作用。在生物进化过程中,力学作用是骨组织受到的最基本的刺激之一,在骨组织再生、修复过程中具有重要的作用。哺乳动物在进化中更形成了特有的力学信号传递系统,了解生物力学对骨再生的影响及其作用机制有助于认识细胞和组织生长的分化调控机制,具有重要的生理意义,特别是在组织工程中,对于体外建立模拟体内骨组织生长与重建的微动力学环境有着重要意义。对于创伤骨折、骨缺损修复、肢体延长、老年骨质疏松的治疗和康复具有实际指导作用。

结 论

再生医学领域的研究已证实生物信号传导系统在骨组织再生和修复过程中具有重要的作用。如应力微损伤可以激活 Wnt 信号系统,即 Wnt 通路^[37],使成熟细胞重现原始胚胎发育、生长、塑形和重建的生物学过程^[38-39]。因此,研究生物力学对骨再生的影响及其作用机制具有重要的生理意义,特别是在组织工程的应用过程中,组织重建的微力学环境决定了组织再生与重建的成败。

正常骨与软组织的胚胎发生、生长、塑形与重建是个动态的结果,不仅与生物学、细胞学、基因学和信号系统有关,与应力的关系也非常密切和重要。有些应力控制骨量的增加,有些应力控制骨量的减少。Wolff 定律是通过创建适应和维持的力学与生物学环境,达到恢复骨功能优化重建目的的理论,骨吸收与

骨形成在机械应力与骨组织之间存在一种生理平衡。应力调整骨的生长和吸收,应力增加引起骨组织的形成加强,应力减小可诱发骨吸收现象,而且存在一个最佳应力(刺激)范围,这对保证优化重建具有重要作用。骨重建是适合多种应力(拉伸、压缩、剪切、扭转、弯曲)的综合作用,实现结构“符合综合优化设计”与重建。因此,在临床实践中如何维持和实现“机械能”与“生物能”的平衡非常重要。

参 考 文 献

- [1] Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. art I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(238): 249-281.
- [2] Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(239): 263-285.
- [3] Moseley CF. Leg lengthening. A review of 30 years. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(247): 38-43.
- [4] Ilizarov GA. Transosseous osteosynthesis - theoretical and clinical aspects of regeneration and growth of tissues. Berlin: Springer-Verlag, 1992, 137-257.
- [5] 李起鸿. 骨外固定原理与临床. 成都: 四川科学技术出版社, 1992.
- [6] 夏和桃. 肢体延长的基础进展及临床有关问题. *中国矫形外科杂志*, 2007, 15: 605-612.
- [7] Li G, Simpson AH, Kenwright J, et al. Assessment of cell proliferation in regenerating bone during distraction osteogenesis at different distraction rates. *J Orthop Res*, 1997, 15: 765-772.
- [8] Li G, Simpson AH, Kenwright J, et al. Effect of lengthening rate on angiogenesis during distraction osteogenesis. *J Orthop Res*, 1999, 17: 362-367.
- [9] Li G. New developments and insights learned from distraction osteogenesis. *Current Orthopaedic Practice*, 2004, 15: 325-330.
- [10] Lewinson D, Rachmiel A, Ribani-Bisharat S, et al. Stimulation of Fos- and Jun-related genes during distraction osteogenesis. *J Histochem Cytochem*, 2003, 51: 1161-1168.
- [11] Hara Y, Shiga T, Abe I, et al. P0 mRNA expression increases during gradual nerve elongation in adult rats. *Exp Neurol*, 2003, 184: 428-435.
- [12] Yazawa M, Kishi K, Nakajima H, et al. Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61: 587-592.
- [13] Li G, Beren S, Simpson H, et al. Expression of BMP-4 mRNA during distraction osteogenesis. *Acta Orthop Scand*, 1998, 69: 420-425.
- [14] Hu J, Zou S, Li J, et al. Temporospatial expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor during mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 2003, 31: 238-243.
- [15] Hansen-Algenstaedt N, Algenstaedt P, Bitteler A, et al. Bilaterally increased VEGF-levels in muscles during experimental unilateral callos distraction. *J Orthop Res*, 2003, 21: 805-812.

- [16] Kaspar D, Neidlinger-Wilke C, Holbein O, et al. Mitogens are increased in the systemic circulation during bone callus healing. *J Orthop Res*, 2003, 21:320-325.
- [17] Tselentakis G, Kitano M, Owen PJ, et al. The behaviour of the periosteum during callotasis. *J Pediatr Orthop B*, 2003, 12:277-283.
- [18] Li G, Dickson G, Marsh D, et al. Rapid new bone tissue remodelling during distraction osteogenesis is associated with apoptosis. *J Orthop Res*, 2003, 21: 28-35.
- [19] Jika RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res*, 1998, 13: 793-803.
- [20] Aronow J, Harrison BH, Stewart CL, et al. The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(241): 106-116.
- [21] Li G, White G, Connolly C, et al. Cell proliferation and apoptosis during fracture healing. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 791-799.
- [22] Wang Y, Ni M, Tang PF, et al. Novel application of HA-TCP biomaterials in distraction osteogenesis shortened the lengthening time and promoted bone consolidation. *J Orthop Res*, 2009, 27: 477-482.
- [23] Li G, Bouxsein ML, Luppen C, et al. Bone consolidation is enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res*, 2002, 20: 779-788.
- [24] Eckardt H, Bundgaard KG, Christensen KS, et al. Effects of locally applied vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-inhibitor to the rabbit tibia during distraction osteogenesis. *J Orthop Res*, 2003, 21:335-340.
- [25] Cho BC, Moon JH, Chung HY, et al. The bone regenerative effect of growth hormone on consolidation in mandibular distraction osteogenesis of a dog model. *J Craniofac Surg*, 2003, 14:417-425.
- [26] 倪明, 唐佩福, 王岩, 等. 富血小板血浆和脱钙骨基质促进牵拉成骨矿化过程的实验研究. *中国修复重建外科杂志*, 2011, 25: 661-667.
- [27] Ni M, Li G, Tang PF, et al. rhBMP-2 not alendronate combined with HA-TCP biomaterial and distraction osteogenesis enhance bone formation. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011, 1: 1469-1476.
- [28] Wang Y, Wan C, Sätze G, et al. Local injection of thrombin-related peptide (TP508) in PPF/PLGA microparticles enhanced bone formation during distraction osteogenesis. *J Orthop Res*, 2008, 26: 539-546.
- [29] Amir LR, Li G, Schoenmaier T, et al. Effect of thrombin peptide 508 (TP508) on bone healing during distraction osteogenesis in rabbit tibia. *Cell Tissue Res*, 2007, 330: 35-44.
- [30] 戴■戎. 力学生物学在骨与软骨研究中的应用. *中华骨科杂志*, 2006, 26: 429-431.
- [31] Ruff C, Holt B, Trinkaus E. Who's afraid of the big bad Wolff?: "Wolff's law" and bone functional adaptation. *Am J Phys Anthropol*, 2006, 129: 484-498.
- [32] Guo CL, Harris NC, Wijeratne SS, et al. Multiscale mechanobiology: mechanics at the molecular, cellular, and tissue levels. *Cell Biosci*, 2013, 3: 25.
- [33] Flattner H, Verbratky A. Ca²⁺ signalling early in evolution - all but primitive. *J Cell Sci*, 2013, 126 (Pt 10): 2141-2150.
- [34] Papachristou DJ, Papadimitriou KK, Basdra EK, et al. Signaling networks and transcription factors regulating mechanotransduction in bone. *Bioessays*, 2009, 31: 794-804.
- [35] Labrador V, Chen KD, Li YS, et al. Interactions of mechanotransduction pathways. *Biochemistry*, 2003, 40: 47-52.
- [36] Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. *J Clin Invest*, 1988, 81: 277-281.
- [37] Johnson ML. The high bone mass family-the role of Wnt/Lrp5 signaling in the regulation of bone mass. *J Musculoskelet Neuronal Intenet*, 2004, 4: 135-138.

(收稿日期:2013-04-15)

(本文编辑:张以芳)