

骨组织生长重建的力学生物学机制研究进展*

陈旭义 张西正†

军事医学科学院卫生装备研究所, 天津 300161

摘 要 生物力学已被证实是骨组织生长、重建及成形当中一个十分重要的因素。骨组织的损伤修复过程本质上是细胞的生物学过程和应力作用下的生长过程。这虽然肯定了生物力学在骨组织生长、重建过程中的重要地位, 但是, 人们对生物力学因素如何诱导骨生长、重建的力学生物学机制仍不甚了解。而骨组织工程需要更为科学完善的细胞生物学机制来研究和探索骨组织的构建过程。本文概述了国内外生物力学与骨组织生长重建的宏微观理论, 主要讨论了骨组织结构及功能形成过程中的力学生物学相关问题。

关键词 生物力学, 骨组织, 力学生物学

1 引言

骨组织作为一种复合性材料, 形成与生长是一个由分子、细胞以及生化代谢变化形成的复杂过程; 但同时, 相比生物体内其它组织, 骨组织是具有致密规则的组织结构, 包括分子水平上磷灰石晶体的排列到器官水平上骨网络的应变结构模式, 其结构和功能在很大程度上是依赖于其所处的力学环境和生物学环境^[1,2]。

长期以来, 许多学者对骨生长重建中力学因素与生物化学因素所起的作用进行了深入研究。部分学者认为在骨组织生长构建过程中, 生物化学因素如: 生长因子, 激素, 细胞素, 钙磷, 维生素 D 等, 起着决定性作用, 并且这些学者还认为这些非生物力学因素可直接通过控制效应细胞, 如成骨细胞, 破骨细胞等, 从而控制和调节骨组织的功能构建及结构形成^[3~5]。但是, 随着研究的深入和人们对骨组织构建及代谢机理的深入理解, 越来越多的证据表明骨组织的结构与所受应力之间存在确切的对应关系^[6~8]; 甚至部分学者还认为, 在骨组织的生长发育过程中, 其形状、内部结构、本身的质量、数量、分布和微结构的完整性变化最主要的影响因素是生物力学作用, 而其它因素则是起辅助作用^[9~11]。

进入 21 世纪以来, 关于生物力学与生化因素在

骨组织生长适应中地位的争论仍是十分激烈, 而其中 Frost^[12] 在 1987 年提出的“力学稳态理论”虽然在组织水平给予一定合理地解释, 能较好地诠释 Wolff 定律^[13], 但要更为深入地了解生物力学在骨组织生长发育中的权重采用现代细胞生物学、分子生物学的方法与手段, 从组织、细胞、分子、基因水平给予较为全面地阐述其机制, 是科学认识骨生长重建所需要的^[14,15]。

2 力学载荷与骨生物学响应

2.1 静态载荷与骨力学特性

静态载荷是指随着作用时间的变化, 而大小及方向都不发生变化的力。最早提出骨骼的大小和形状与载荷存在一定关系的是伽里略, 从那时起, 人们开始探索机械外力与骨骼的生长发展之间的关系。而后, 该方面的科学理论不断地加以补充和完善。特别是 Wolff J 提出的骨对外界载荷具有顺应反应能力的理论奠定了骨的功能适应性学说的基础。骨是力学敏感性组织, 它根据载荷不同调节其骨量、结构及力学特征^[16]。最初的研究显示: 皮质骨的适应性反应与载荷或应力有关, 超过一定阈值的载荷可触发骨形成; 随着应力的增加, 骨形成活性也相应增加^[17~20]。

骨组织具有较为特殊的力学特性, 在匀质性材料

收稿日期: 2006-03-08, 修回日期: 2007-08-16

* 国家自然科学基金 (30470438) 资助项目

† E-mail: z56787@sohu.com

的力学试验中,随着载荷值的增加,在屈服点前骨标本的变形呈线性增加,但是由于骨组织是一种非匀质材料,因此并不具有完好的弹性^[21,22].超过屈服点,则骨组织发生永久性损害.在屈服点处可将该曲线分为弹性变形区和塑性变形区(图1).屈服点前的载荷为弹性载荷,曲线最高点的载荷为最大载荷,断裂处载荷为断裂载荷,上述载荷对应的区域分别为弹性变形、最大变形和断裂变形.根据载荷的类型不同,骨组织生物活性也相应有所不同.目前认为,不论力的形式如何,骨骼在载荷作用下启动功能适应性反应的刺激不是应力,而是其所导致的相应应变^[23].

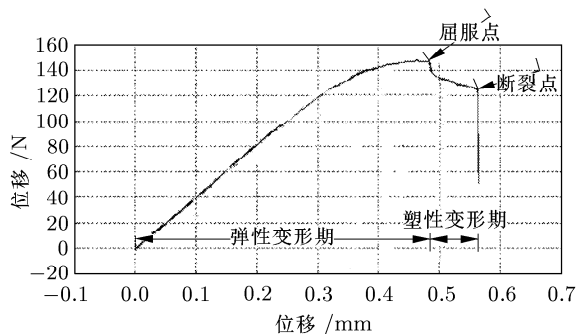


图1 大鼠胫骨载荷位移示意图

2.1.1 压载情况下的骨生物学响应

由于载荷和新陈代谢需求的不同,不同骨组织甚至是同一骨组织中,骨组织的生理特征和长度存在较大差异^[24].由于人及动物行走运动时的特点,骨组织特别是做为人体支撑的骨组织它在受力过程中的很大部分力是轴向压缩的,而且,由于在体时肌肉-肌腱系统及韧带的预张力使骨骼在正常情况下处于受压状态^[8].通过Frost力学稳定性理论,我们可发现应力所致的应变反应所引起的骨适应性反应可分为4个窗:废用窗、生理窗、过度负荷窗及病理超负荷窗.在低于 $50\mu\epsilon\sim 200\mu\epsilon$ 的废用窗范围的应变将导致骨组织的吸收;而当最小为 $1500\mu\epsilon\sim 2500\mu\epsilon$ 范围时,骨骼的结构可以得到维持;当应变范围是 $4000\mu\epsilon\sim 5000\mu\epsilon$,是导致骨骼内微小损伤的最小值应变域限.超过该域限将导致骨骼重塑的增加,并诱导编织骨的形成;当产生的力大于 $25000\mu\epsilon$ 时,将导致骨折.

另外,通过研究发现,骨组织内皮质骨及网状骨对应变的适应范围是不同的^[25,26].通过在体压缩载荷研究小鼠对机械压载的功能性适应时发现,在最大应变为 $2000\mu\epsilon$ 时,可刺激板层骨膜的骨形成,但是对骨内膜无效;而当应变为 $3000\mu\epsilon$ 时,可诱导一种混合的编织骨/板层骨的骨膜反应和板层骨的内膜骨形成.这种不同是由于骨反应速度及大小的不同所导致的.板层骨的力学响应要高于编织骨,但编织骨

形成更快.因此,当一个快速的,大的骨强度的增加时,编织骨的反应是首先的,最初的编织骨反应如果在长期状态下会被板层骨所替代^[27].

2.1.2 拉伸载荷与骨生物学响应

拉伸载荷在骨内部产生拉应力和拉应变.最大拉应力出现在垂直于施加载荷的平面上.骨在受拉伸情况下的反应很大程度上取决于组成骨组织的材料特性,即皮质骨和松质骨.骨的应力-应变特征与负荷及应变率相关,皮质骨的应力-应变曲线在塑性变形前接近直线;拉力负荷下的松质骨应力-应变特性,与压力负荷下的应力-应变特性有显著差异,屈服之后,骨小梁进行性断裂,造成拉力负荷很快减低,低于应变水平.与压缩相比,拉应力较压应力具有更大的破坏性^[28].当然,当拉应力-应变在适当范围内时,可能会活化刺激骨内成骨细胞,促进骨组织的生长,但这方面的实验研究相对较少.

2.1.3 弯曲载荷与骨生物学响应

测量骨弯曲的实验主要包括3点弯曲试验和4点弯曲试验,当骨组织发生弯曲变形时,骨的凸侧受张力,而凹侧受压,其中性轴上没有应力和应变,应力的大小与距骨中性轴的距离成正比,最大的应力位于骨的凸侧或凹侧的最外表面.而且,由于骨骼的不对称性,最大张应力与最大压应力可以是不相等的,任何偏心的载荷都会引起弯曲变形,采用4点弯曲装置来测量弯曲力,通过有限元分析结果表明:4点弯曲可以在两个上位加压力点之间产生纯弯曲力,而剪切力在长轴位置上要低于10%^[19].在同样的实验中发现,当频率一定时,加载的力大于40N时,可在骨外膜表面观察到编织骨反应,而在骨内膜表面只发现有板层骨的生长^[26],这也证明了骨组织力学响应的不均一性.

2.1.4 扭转、剪切载荷与骨生物学响应

骨在受扭转时,剪应力分布于整个受扭的骨,最大剪应力作用于骨中性轴平行和垂直的平面,同时,最大张应力和压应力作用于中性轴的对角线平面内.由于骨是类似管状空心的圆柱体,可以用 $\tau = Tr/2At$ 来计算骨在扭转状态下的剪切应力.式中 A 是管状圆柱体内圆面积和外圆面积的平均值, t 是管壁的厚度,但该公式在计算大鼠股骨剪切应力时值会造成19%的误差^[29].由于临床扭转所致的力常导致骨折,且多见于长骨干,故骨干首先受到剪切应力作用,产生一平行于骨中性轴的裂纹,随后裂纹沿最大张应力平面扩展,导致骨折呈螺旋形.

骨受到大小相等、方向相反而又相距很近的一对力的作用,就会产生剪切变形,在剪切面上则产生剪应力和剪应变.骨组织的应力-应变特征很大程度上

取决于与负荷方向有关的骨微小结构的排列. 已有不少学者证实, 皮质骨在纵向比横向强度较大, 硬度也较高. 由于骨材料特性的不同, 临床上因剪切载荷导致骨组织损伤最常见的是松质骨骨折.

活体骨组织承受的载荷是复杂的, 主要原因是骨骼的几何形状不规则和外在环境的变化, 且始终受到多种不定的载荷的作用. 但是我们通过对在体骨的力学分析知道, 其主要所受力表现为压缩、拉伸、弯曲、扭转及剪切 5 种类型. 载荷所至的骨内响应也是一种复合的响应. 但是随着人们对骨生长机理认识的进一步深入, 交替的压载被证明比持续的压载更能促进骨的适应性响应, 认为适应性响应的饱和和 / 或最近压载事件的记忆效应导致了以上结果^[30]. 另有学者研究认为: 稳态压载在力学传导过程中不起作用, 骨形成是阈值驱使的并依赖于应变率, 幅值及压载时间^[23,31,32]. 这促使我们不仅要思考在体所受力的类型所致影响, 而且引发更深入地研究力的特征与骨组织生长重建之间的关系.

2.2 交变载荷

交变载荷即随时间作周期性变化的载荷, 载荷作用于物体产生交变应力, 从而导致应变. 通过动态应变研究发现体内骨组织的生长是被连续的振幅较宽但频率大小范围一致的载荷所驱使^[33]. 离体情况下, 成骨细胞对低幅宽频的力更为敏感, 在这种力作用下可促使成骨细胞对高幅低频的力更为敏感, 表明低幅宽频载荷对成骨细胞力学敏感性的潜在增强作用^[34]. 动物实验证实: 生理活动可增加骨骼对抗骨折, 提高了骨矿密度和神经肌肉的能力, 因此减少了骨质疏松性, 骨沉积下降及因此而引起的相应连锁反应^[20]. 同时被动地给予一定频率和振幅的载荷也可明显增加骨小梁的宽度和数量, 并且增强松质骨的硬度和强度^[1,24]. 但是如果频率低于 0.5 Hz 则骨形成增加无效. 同时体外休克波 (shock wave) 也促进骨基质细胞生长, 并促进转化生长因子 (transform growth factor, TGF) 诱导向骨原细胞分化^[35]. 体外休克波是体外产生的一种快速增加并迅速消失的载荷, 它可导致生物细胞出现短暂的休克状态, 即缺血缺氧并对外界无响应的状态.

人体实验也得出了相应结果, 通过对 20 位青春前期的残疾小孩进行对照实验, 结果发现在给予 0.3 g, 90 Hz 的低幅高频的力作用 6 个月后, 其脊椎骨小梁骨密度 (bone mineral density, BMD) 增加了 6.3%, 而空白对照组的 (未实施动态加载) 骨小梁 BMD 却降低了 11.9%, 这个结果证实了低幅高频的应力刺激可刺激小孩松质骨的合成代谢^[36]. 而对 70 位绝经期后的妇女进行分组研究, 通过观察及检测发现, 每天给予实验组 < 20 min, 0.2 g, 30 Hz 的振动作

用 6~12 个月, 发现可明显地减少脊椎及股骨的骨量丢失, 同时可显著增加骨的顺应性, 而且这种作用在体重较轻的绝经期妇女中更为有效, 因此他们认为体重较轻的绝经期女性更需要这种振动治疗^[37].

Kaspara^[17] 等则检测了压载频率与压载次数对骨组织及细胞的作用, 结果表明, 频率对骨组织及细胞的作用不能脱离压载次数的效应, 认为在生物体内, 压载的频率与压载次数都是骨组织生长发育的不可或缺的因素, 且应变一定的情况下, 压载频率与骨的适应性存在非线性的关系^[38]. 另有研究证明多个短期的压载要较长期的压载效果更为明显^[39], 在低幅高频情况下的压载也可明显增加骨组织的力学性能, 这为长期太空失重情况下导致骨量丢失提供了一种有效治疗方法^[40].

通过比较低频及高频组在应变情况下的骨量增加情况, 发现随着时间的延长, 低高频组的骨量都发生增长情况, 但相比较两组, 高频率组的成骨反应要高于低频率组, 且显示两组近侧端骨膜扩充率降低, 远端则新骨形成增加. 分析认为远端的增加是由于外侧即张力皮质骨的骨膜形成增强, 并转变为中段即压力侧表面的骨形成. 说明模型对轴向压载的反应包括复杂的与位置相关的骨形成及吸收的增加与降低, 也说明在骨生长成形当中应力分布所起的重要作用^[41].

当然, 交变载荷也存在一个不应期或不敏感期, 这与细胞的生理结构及生化因素相关^[42,43]. 力的这种交变载荷容易导致骨中裂纹的出现和扩展, 并最终引起断裂破坏. 一方面是因为交变载荷中主要是拉、剪应力部分会造成裂纹的扩展; 另外骨骼是机体内的活性物质, 它有自动修复微裂纹的功能. 但是如果骨组织长时期处于交变载荷下, 肌肉因持续工作而收缩能力明显降低, 骨内压应力明显减少, 加之因血液大量流向肌组织而使骨内修复物质补充不足, 骨的修复能力可能低于裂纹扩张能力, 裂纹即有扩大趋势, 则最终可能造成骨骼的损坏.

2.3 冲击载荷

冲击载荷是一种作用时间很短的力. 当骨骼受到物体撞击时, 撞击物的动量 (MV) 的数值对骨骼的影响程度起主要作用. 动量较小一般只会出现裂纹, 动量较大则会引起骨折. 另外, 如果撞击速度很高, 即加载速度很快, 则骨骼呈现脆性, 此时多出现粉碎性骨折.

3 骨生长重建调控

骨生长重建调控系统包括: 生物力学调控、生物化学调控、神经营养调控. 骨组织对其所存在的力学环境及生化环境做出适应性反应, 并且能够调节自身性质不断地实时地去适应新的力学环境和生物学

环境, 说明了骨组织中存在生物化学调控的系统以外, 同时也存在着一种与之相似的生物力学调控系统. 该系统与生物体内的“温度调控系统”具有相似之处, 包括力学感受器, 力学效应器和反馈回路机制, 如图 2 所示.

目前认为, 在骨组织中骨细胞陷窝 - 骨小管系统是骨组织的力学感受器^[44], 而其中, 骨细胞、成骨细胞及破骨细胞被认为是应力感受细胞, 成骨细胞的力学敏感性要高于不成熟的骨细胞^[45]; 骨细胞是主要的应力感受细胞, 它与成骨细胞、前成骨样细胞、破骨细胞、破骨样细胞及细胞外基质构成了应力感受的细胞学基础, 它受其外环境影响, 与组织血供及成骨细胞、破骨细胞有着密切联系, 调节着骨形成和吸收^[46,47]; 而成骨细胞、破骨细胞、骨衬细胞及软骨细胞则被认为是产生效应的细胞. 当机体内的骨组织受到外力作用发生变形和微缺损时, 引起骨小管内液的流动产生了剪切应力和流动电位^[48], 通过力学感受细胞感应其变化并将其转变为一定的生物学信号, 或直接通过局部合成和分泌有关因子激活效应细胞从而激活骨塑建和重建过程, 或通过外周神经系统将生物学信号传递至中枢神经系统, 进而通过中枢神经系统调节甲状旁腺、甲状腺分泌各种激素及生长因子, 进而对体内钙磷离子进行重新分布, 从而调控局部的骨组织代谢, 对骨本身质量、数量、分布结构及微结构进行调整; 或直接通过局部的外周神经系统分泌一定的神经营养因子, 营养及激发骨组织生长重建^[49]. 当然, 骨组织内细胞对外界刺激产生响应的基础是骨组织细胞其本身的生物化学因素, 实验证明, 当去除胞内一定的营养素将导致对剪切力响应的减弱^[50].

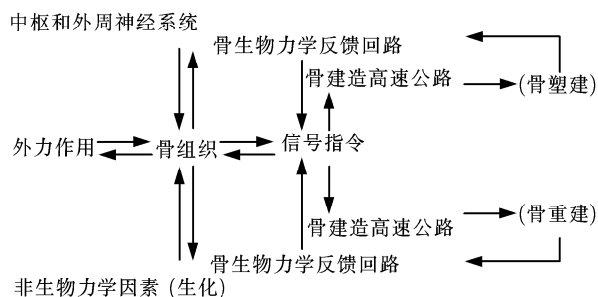


图 2 骨生长重建调控系统简示图^[29]

机体内的生物力学调控、生物化学调控及神经系统的营养既调控是相互传承, 又是互相依赖的, 互相交叉, 彼此联系, 组成机体骨组织的调控网络系统.

4 力学信号的传递

骨内力学信号的传递过程从广义角度来说, 指骨组织将宏观的载荷转变为细胞可以感受的一种或几

种形式的能量的过程. 大致分两个阶段, 即当机体正常运动时骨组织所承受的外力使得骨组织局部产生变形, 即发生应变、压电电位 (SGP)、骨内间质液流、流动电位等为胞外信号传递阶段; 力学感受细胞感应胞外变化, 引起胞内骨架结构、蛋白分子、生化指标及离子通道等的改变为胞内信号传递阶段, 进而将该信号转变为机体内所能辨认的细胞生物学信号, 最终引起分子基因网络系统的交互变化, 从而启动骨组织的生长调控机制^[51].

国内外科学家关于胞外力学信号的传递做了大量研究, Turner^[52,53]用 4 点弯曲模型对大鼠胫骨施加不同频率的弯曲力, 当密质骨被施加弯曲力时, 骨基质内间质液从高压区流向低压区, 间质液流的量在很大程度上受压载频率的影响, 存在一种剂量依赖的趋势. 而当载荷一定时, 压载频率在一定范围内与骨细胞的增殖成剂量依赖关系, 因此认为间质液流影响着骨形成^[27]. 而且这种生物力学的传导既包含胞外液体的流动, 同时也存在细胞内的力学因素^[54,55]. 利用示踪剂观察大鼠胫骨的骨形成情况, 结果发现, 张力侧的示踪剂量要高于压力侧, 这反映了在张力侧的应变要高于压力侧, 同时, 在各个模型中, 随压载频率的增加, 压载侧与非压载侧的平均差异要降低, 证明了液流可调节功能性骨适应^[56]; 另外, 在大鼠胫骨, 随着压载频率的增加可以发现压电效应的增加. 通过定量测量发现, 骨形成的增加与 SGP 存在一定关系, 而 SGP 又是由间质液流引起的, 而压载频率与骨形成反应之间的密切关系也表明着压电效应与骨形成之间的相对关系^[56]; 同时, 应力可诱导关节软骨电位^[57,58], 这也给我们另一种思考骨形成的可能. 而且, 实验已证实骨细胞对电场十分敏感, 故也可能直接对 SGP 产生响应. 而这些环境的改变可直接导致细胞内各种生化指标和蛋白分子的变化^[59~61], Takashi 等^[62]使用 Flexercell 应变装置对细胞施以周期性的机械应变, 结果显示: 机械变形、应力可促进成骨样细胞增殖, 增强碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性及暂时性地改变第二信使, 如环腺苷酸 (cAMP), 环鸟苷酸 (cGMP), 表明机械应变在分子和细胞水平影响了成骨样细胞活性. Harter 等^[63]实验证明液体剪应力也可促使成骨细胞内环腺苷酸 (cAMP), 环鸟苷酸 (cGMP) 及三磷酸肌醇 (IP₃) 水平增高, 此外, 胞外基质蛋白和前列腺素 E₂ 合成增多. 同时, 骨细胞在应力作用下也可导致 6-磷酸葡萄糖脱氢酶、ALP 和 3-H 尿嘧啶的掺入增加, 这些都表明了骨细胞对 FSS 的响应情况. 而骨基质来源的前破骨样细胞在流体剪切力作用下可促进前列腺素和 NO 释放则证明了基质源性细胞对 FSS 的敏感性^[64,65], 这也促使我们对应力感受细胞及其机

制的思考需进一步完善。

虽然已有共识,机械应变对成骨细胞、骨细胞及破骨细胞的骨重塑,活性及分化起着十分重要的作用。但我们仍很少了解机械应变是如何转变为细胞响应,并控制细胞分化及保持细胞表型的;而且有文献报道,不同的力学参数可通过不同的传递途径影响细胞生长^[66,67]。根据现有的文献报道,可能存在下列几种传递途径^[68,69]:

(1) 胞外基质 - 整合素 - 细胞骨架 - 核基质系统

各种理论模型和实验数据表明,细胞外间质、整合素、局部粘着蛋白和细胞骨架网络相互联系,构成了一个完善的张力整合系统^[70]。当外力作用于骨组织时,产生了骨小管内液流变化,液体流动所产生的剪应力作用于骨小管管壁细胞上,通过细胞外基质和整合素的糖蛋白介导^[71,72],将应力刺激传递至细胞肌动蛋白骨架,由于细胞骨架的张力作用,外界应力的刺激可迅速传递至细胞核基质系统,从而影响细胞基因的表达,最终导致细胞增殖、分化、形态及功能发生一系列的变化。

(2) 力学特异敏感性离子通道

力学敏感性离子通道是力学传导过程中必不可少的因素^[73]。Rawlinson 等的实验表明,压载促进成骨细胞 PGE₂ 和 PGI₂ 的分泌,并导致 6-磷酸葡萄糖脱氢酶活性增加是通过钙离子通道所介导的;Olesen 和 Rezzonico 的实验则证实了流体剪切力敏感的 K⁺ 选择性通道也是力学信号传导途径中十分关键的角色^[74,75]。

(3) 细胞间隙连接

间隙连接是一种跨膜通道,它可使小分子如钙离子,环核苷酸,磷酸肌醇从一个细胞进入另一细胞(图 3)。实验表明细胞间隙连接通讯有助于骨组织内的力学信号传递,有利于调节生理信号下的骨细胞分化^[76]。

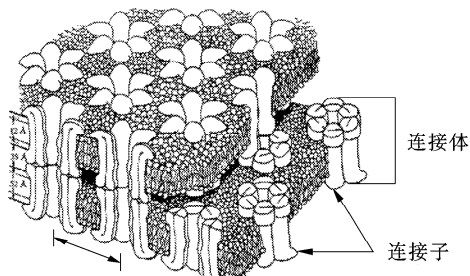


图 3 细胞间隙连接^[77]

(4) G 蛋白耦联受体

G 蛋白耦联受体是细胞膜上一种能与胞浆面鸟苷酸结合蛋白(G 蛋白)相耦联的一类受体。切应力通过改变细胞膜糖链构象,或改变细胞膜表面电荷分

布,或是改变细胞膜自身的物理性质如流动性、僵硬、膜扭曲力,或是改变膜蛋白的存在形式如簇集、构象改变等,活化与细胞膜连接的 G 蛋白,进而引起细胞内效应。这类受体的信息传递可归纳为:激素 → 受体 → G 蛋白 → 酶 → 第二信使 → 蛋白激酶 → 酶或功能蛋白 → 生物学效应。

(5) Annexin V 和其它

锚定蛋白(Annexin, Anx)是近几年发现的钙离子依赖的磷脂连接蛋白,有证据表明,Anx V 与细胞骨架相联,使之能有效地传递力学信号^[76]。Donahue 等^[77]实验表明,Anx V 介导了成骨细胞内液流诱导的 Ca²⁺ 信号途径,而且它可能调节和扩增信号反应^[77]。

其它各类受体、配体及表面抗体的作用也是信号传导过程中很重要的组成部分。骨细胞含酪氨酸蛋白激酶受体、细胞分裂素活化蛋白激酶、甲状旁腺激素受体,甲状旁腺激素相关肽和雌激素抗体等,它们中的部分受体和配体可调节骨细胞凋亡和信号传递^[78]。

5 力学信号的传导及基因耦联

对骨内的力学转导的生物学过程的认识仍是刚刚开始。根据当前研究,我们所了解的力学信号转导主要可归纳为以下几种途径(图 4):

(1) 直接刺激胞外基质 - 整合素 - 细胞骨架,导致细胞骨架的活化并促使细胞骨架元件如踝蛋白,桩蛋白,粘蛋白质或聚集粘合激酶的结合,激活了有丝分裂原激活的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联,使得细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase 1 and 2, ERK1/2)活化和 c-jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)磷酸化,从而激活活化蛋白家族 1(activator protein-1, AP-1)中的转录因子, Rho 鸟苷三磷酸激酶(guanosine triphosphatases, GTPase)可导致应力纤维在 FSS 下发生重排,并伴有基因表达,最终导致整个细胞的活化。

(2) 多数细胞因子如成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子(insulin grown factor, IGF)、TGF、血小板源性生长因子的受体都是酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPK)型受体。细胞因子的受体是与胞浆 TPK 连接的受体,当受体激动后可激活 TPK,通过最初的酪氨酸磷酸化,引发蛋白质磷酸化的级联反应,导致了激活 B 淋巴细胞免疫球蛋白 κ 基因的释放并使之转移至核内,激活了核内转录因子,诱导了立即早期基因如 c-fos、c-jun、cox-2、egr-1 等,导致生物效应。

(3) PGE₂ 和 PGI₂ 的作用是通过它们的转膜耦

联受体以激活腺苷酸环化酶系统，3'5'-环腺苷一磷酸 (adenosine 3', 5'-monophosphate, c-AMP) 升高，另外 G 蛋白如 $G\alpha$ 显示可通过细胞膜的应力分布直接被激活，导致蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 活化和随后的活化 c-AMP 应答元件结合蛋白 (c-AMP response element binding protein, CREB) 转录因子的磷酸化；而且力学应变显示可激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)，导致 IP_3 的活化和细胞内 Ca^{2+} 的增加，同时伴有蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的活化。

(4) 钙离子通道的激活导致胞内 Ca^{2+} 的释放也介导了 MAPK 途径的激活，最终导致 ERK1/2 磷酸化和转录生长因子的激活。而 Ca^{2+} 水平的提升激活了 Ca^{2+} 反应蛋白，如 PKC，钙调素激酶和钙调磷酸酶，及它们的下游转录因子，如 CREB 和活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NF-AT)。

通过这些途径激活的转录因子通过上调 c-fos, IGF, 环氧激酶和骨钙素用以介导前骨生长响应。

同时，信号转导过程中也存在负向调节。P38 信号途径在应力诱导的骨细胞分化中起抑制性角色^[80]。这种信号的转导依赖于 Ras^[81]，G 蛋白^[82]，PKC^[83] 和 Ca^{2+} 水平^[84]。另外，实验证实力学刺激核立即早期基因的表达由 ERK1/2 和 P38、src 激酶信号途径选择性介导的，这种选择性是根据力学环境的不同而存在^[85,86]。

细胞在外界应力刺激下，其最终的结果是造成各种立即早期基因表达的变化 (c-fos、c-jun)^[87]，胞外基质分子 (I 型胶原、骨桥蛋白、骨钙素)、细胞因子 (IGF-1, TGF- β) 及酶基因 (GLAST, PGHS-2, NOS, cox-2, HO) 表达变化^[53,55,88]。信号转导具有很强的定位和定量特性，但同时细胞内众多的信息传递途径又形成错综复杂的网络，共同协调机体的生命活动。

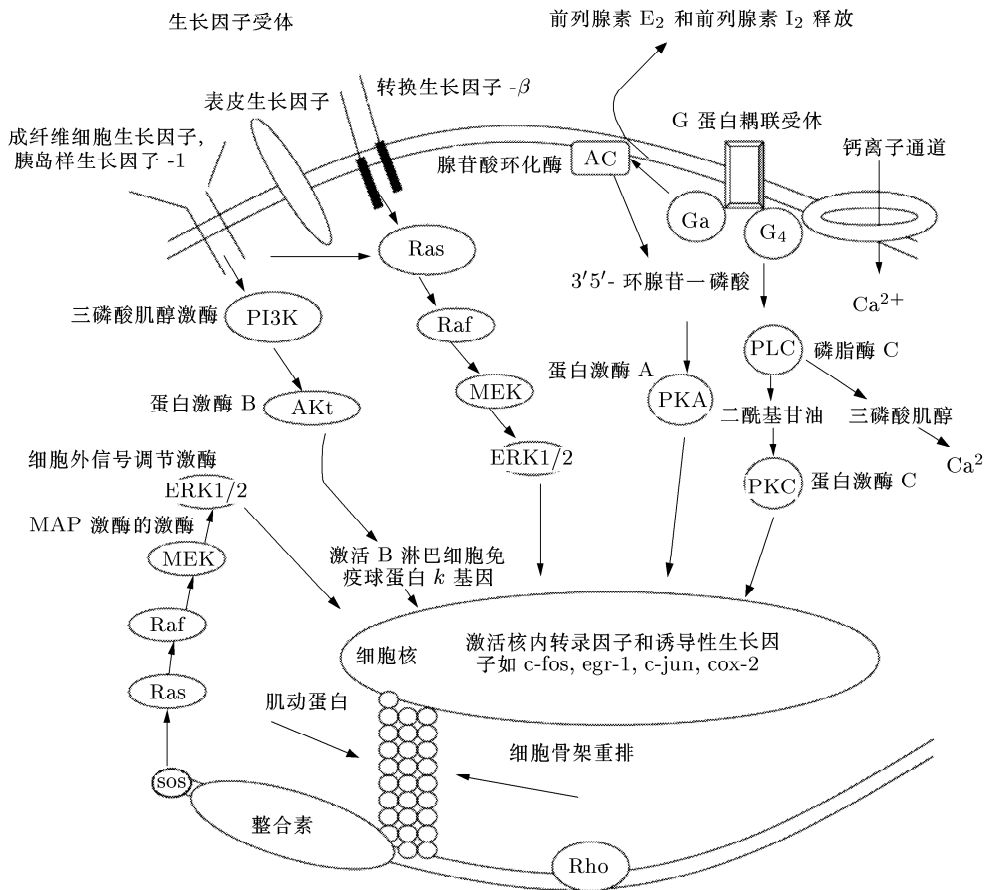


图 4 胞内力学信号转导途径^[79]

6 存在问题及展望

生物力学是人们了解和改造骨生长机理的一个新的起点。我们从 Wolff, Frost 宏观理论至现在对其微观机制的逐步了解可以为体外构建工程化骨组织

提供详实的科学基础。近年来，力学生物学取得了长足的进步，特别在对胞外基质感受力学的分子链接、胞间相互作用及信号转导转导方面有了更深更细的认识，且在基因表达调控方面有了初步探讨；但同时，我们也面临着相关一些问题，主要体现在以下

几个方面:

(1) 信号转导的反馈机制

已知力学感受通过胞外基质 - 整合素 - 细胞骨架 - 核基质系统、力学特异敏感性离子通道、细胞间隙连接及各类受体与配体感受力学信号, 并通过第二信使、 Ca^{2+} 、三磷酸腺苷及蛋白激酶途径转变为生物化学信号, 但我们知道骨组织对力学的感受并不是单向的被动的传导, 骨内感受与效应系统是中枢神经系统统一调控下的, 与周围神经、循环、泌尿、内分泌、运动系统存在着密切联系; 骨组织对力的“记忆”与“效应不应期”正是这种反馈机制的具体体现, 但是我们对这种现象的理解还仅仅停留有限的几条途径上, 这种双向反馈机制还需更深入地研究。

(2) 传导网络的相互交联关系及规律

力学刺激立即早期基因的表达已被证实通过 ERK1/2 和 P38、src 激酶信号途径介导的, 但是在各传导途径中存在着交联关系, 不同环境及力学刺激下的信号传导途径是不同的, 但这种途径同时也具有确定性; 这说明信号传导网络虽错综复杂, 但仍有律可循. 这种律的探索正是我们体内外骨组织工程的突破口. 第二信使下游的信号转导仍知之甚少, 信号传导相关具体途径也只是冰山一角, 体内外环境瞬息万变的控制等方面的研究都待更进一步深化。

(3) 基因表达与调控机制

虽然已知力学刺激可诱导骨骼细胞基因表达发生变化, 但对其感受外界因素整合影响因素为一系列的细胞内信号, 将其汇聚到胞核中并调控特异基因的转录的过程缺乏一个完整的认识, 虽然已知 AP-1 是重要的转录因子, 但是对细胞内信息整合至启动基因转录的过程的了解仍是相当不足的; 对于基因表达调控的研究仍是刚刚起步。

(4) 细胞凋亡机制

我们知道, 骨骼细胞中破骨细胞的最终通路就是凋亡, 现生理情况下的凋亡研究最多的是 Fas 受体 (也叫 Apol 或 CD95) 和肿瘤坏死因子 (TNFR1); 配体和受体结合后, 激活了一系列的分子事件, 导致 caspase 的活化, 启动凋亡过程. 但是我们对力学情况下骨骼细胞是否会影响其凋亡过程, 或凋亡调控机制是否会因此发生改变的认识未见报道. 凋亡是许多甚至所有细胞的特征, 所有细胞都有通过凋亡引发死亡的通路, 并要求凋亡细胞合成某些 RNA 和蛋白质^[89]. 虽然未见有力学刺激下是否会影响成骨细胞、骨衬细胞或骨细胞凋亡过程, 但补充这方面的内容无疑将是有助于系统理解骨生长重建机理与生物力学之间的关系。

总之, 在探索骨组织发生发展机理的过程中, 过分强调力学或生物学方面的因素都是片面的, 问题是

在研究中如何更好地去融合这两方面的因素, 以探讨生理情况下的作用机制; 在宏观认识的基础上要更深入地了解其各水平的作用机制, 在对微观机制的探讨过程中要实时地在宏观水平给予认识评价. 认识骨发生发展机理对临床预防解决骨相关性疾病及提高人们生活质量有着十分重要的现实意义。

参 考 文 献

- 1 Rubin C, Turner A S, Bain S, et al. Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature*, 2001, 412(6847): 603~604
- 2 戴克戎. 力学生物学在骨与软骨研究中的应用. *中华骨科杂志*, 2006, 26(6): 429~431
- 3 Frost H M. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2000, 1(1): 5~9
- 4 Frost H M. The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2000, 18(6): 305~316
- 5 Jee W S. Principles in bone physiology. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2000, 1(1): 11~13
- 6 Vico L, Lafage-Proust M H, Alexandre C. Effects of gravitational changes on the bone system in vitro and in vivo. *Bone*, 1998, 22(5 Suppl): 95S~100S
- 7 Giesen E B, Ding M, Dalstra M, et al. Reduced mechanical load decreases the density, stiffness, and strength of cancellous bone of the mandibular condyle. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*, 2003, 18(4): 358~363
- 8 Burr D B. Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 1997, 12(10): 1547~1551
- 9 Cann C E, Genant H K, Young D R. Comparison of vertebral and peripheral mineral losses in disuse osteoporosis in monkeys. *Radiology*, 1980, 134(2): 525~529
- 10 Burr D B, Martin R B, Schaffler M B, et al. Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *Journal of Biomechanics*, 1985, 18(3): 189~200
- 11 Mosekilde L, Thomsen J S, Orhii P B, et al. Additive effect of voluntary exercise and growth hormone treatment on bone strength assessed at four different skeletal sites in an aged rat model. *Bone*, 1999, 24(2): 71~80
- 12 Frost H M. Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *The Anatomical Record*, 1987, 219(1): 1~9
- 13 Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. *Kirschwald*, 1892
- 14 赵以甦. 肌肉骨骼生物力学的现状与发展. *中华骨科杂志*, 2006, 26(3): 215~216
- 15 郑诚功. 骨科生物力学发展现状. *中华创伤骨科杂志*, 2006, 8(2): 101~104
- 16 Lieberman D E, Pearson O M, Polk J D, et al. Optimization of bone growth and remodeling in response to loading in tapered mammalian limbs. *The Journal of Experimental Biology*, 2003, 206(Pt 18): 3125~3138
- 17 Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, et al. Proliferation of human-derived osteoblast-like cells depends on the

- cycle number and frequency of uniaxial strain. *Journal of Biomechanics*, 2002, 35(7): 873~880
- 18 Niehoff A, Kersting U G, Zaucke F, et al. Adaptation of mechanical, morphological, and biochemical properties of the rat growth plate to dose-dependent voluntary exercise. *Bone*, 2004, 35(4): 899~908
 - 19 Akhter M P, Raab D M, Turner C H, et al. Characterization of in vivo strain in the rat tibia during external application of a four-point bending load. *Journal of Biomechanics*, 1992, 25(10): 1241~1246
 - 20 Smith E L, Gilligan C. Dose-response relationship between physical loading and mechanical competence of bone. *Bone*, 1996, 18(1 Suppl): 455~505
 - 21 Bonfield. Deformation and fracture of bone. *Journal of Applied Physics*, 1966, 37: 869~875
 - 22 Dong X N, Guo X E. Prediction of cortical bone elastic constants by a two-level micromechanical model using a generalized self-consistent method. *Journal Biomechanics Engineering*, 2006, 128(3): 309~316
 - 23 Forwood M R, Turner C H. Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats. *Bone*, 1995, 17(4 Suppl): 197S~205S
 - 24 Currey J D. The many adaptations of bone. *Journal of Biomechanics*, 2003, 36(10): 1487~1495
 - 25 Kusuzaki K, Kageyama N, Shinjo H, et al. Development of bone canaliculi during bone repair. *Bone*, 2000, 27(5): 655~659
 - 26 Turner C H, Forwood M R, Rho J Y, et al. Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1994, 9(1): 87~97
 - 27 Lee K C, Maxwell L E. Validation of a technique for studying functional adaptation of the mouse ulna in response to mechanical loading. *Bone*, 2002, 31(3): 407~412
 - 28 陆裕朴, 胥少汀, 葛宝丰等. 实用骨科学. 北京: 人民军医出版社. 1991. 32~35
 - 29 黎小坚, Frost H M, 等. 基础骨生物学新观. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7(3): 253~261
 - 30 Rubin C T, Lanyon L E. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 1984, 66(3): 397~402
 - 31 Turner C H. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone*, 1998, 23(5): 399~407
 - 32 Petrov N, Pollack S R. Comparative analysis of diffusive and stress induced nutrient transport efficiency in the lacunar-canalicular system of osteons. *Biorheology*, 2003, 40(1-3): 347~353
 - 33 Fritton S P, McLeod K J, Rubin C T. Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *Journal of Biomechanics*, 2000, 33(3): 317~325
 - 34 Tanaka S M, Li J, Duncan R L, et al. Effects of broad frequency vibration on cultured osteoblasts. *Journal of Biomechanics*, 2003, 36(1): 73~80
 - 35 Wang F S, Yang K D, Chen R F, et al. Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 2002, 84(3): 457~461
 - 36 Ward K, Alsop C, Caulton J, et al. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004, 19(3): 360~369
 - 37 Rubin C, Recker R, Cullen D, et al. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004, 19(3): 343~351
 - 38 Warden S J, Turner C H. Mechanotransduction in the cortical bone is most efficient at loading frequencies of 5-10 Hz. *Bone*, 2004, 34(2): 261~270
 - 39 Robling A G, Hinant F M, Burr D B, et al. Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17(8): 1545~1554
 - 40 Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *The FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2001, 15(12): 2225~2229
 - 41 Mosley J R, Lanyon L E. Strain rate as a controlling influence on adaptive modeling in response to dynamic loading of the ulna in growing male rats. *Bone*, 1998, 23(4): 313~318
 - 42 Donahue S W, Donahue H J, Jacobs C R. Osteoblastic cells have refractory periods for fluid-flow-induced intracellular calcium oscillations for short bouts of flow and display multiple low-magnitude oscillations during long-term flow. *Journal of Biomechanics*, 2003, 36(1): 35~43
 - 43 Turner C H, Pavalko F M. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 1998, 3(6): 346~355
 - 44 Burger E H, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone-role of the lacuno-canalicular network. *The FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1999, 13 Suppl: S101~112
 - 45 Ajubi N E, Klein-Nulend J, Nijweide P J, et al. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes—a cytoskeleton-dependent process. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1996, 225(1): 62~68
 - 46 Tami A E, Schaffler M B, Knothe Tate M L. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology*, 2003, 40(6): 577~590
 - 47 Westbroek I, Ajubi N E, Alblas M J, et al. Differential stimulation of prostaglandin G/H synthase-2 in osteocytes and other osteogenic cells by pulsating fluid flow. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 268(2): 414~419
 - 48 Basso N, Heersche J N. Characteristics of in vitro osteoblastic cell loading models. *Bone*, 2002, 30(2): 347~351
 - 49 Duncan R L. Transduction of mechanical strain in bone. *ASGSB Bulletin: Publication of the American Society for Gravitational and Space Biology*, 1995, 8(2): 49~62
 - 50 Donahue T L, Haut T R, Yellowley C E, et al. Mechanosensitivity of bone cells to oscillating fluid flow induced shear

- stress may be modulated by chemotransport. *Journal of Biomechanics*, 2003, 36(9): 1363~1371
- 51 张毅奕, 陶祖莱. 载荷诱导骨生长的力学细胞生物学机制. *力学进展*, 2000, 30(3): 433~445
- 52 Turner C H, Owan I, Takano Y. Mechanotransduction in bone: role of strain rate. *The American Journal of Physiology*, 1995, 269(3-1): 438~442
- 53 Hsieh Y F, Turner C H. Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001, 16(5): 918~924
- 54 Knothe Tate M L, Steck R, Forwood M R, et al. In vivo demonstration of load-induced fluid flow in the rat tibia and its potential implications for processes associated with functional adaptation. *The Journal of Experimental Biology*, 2000, 203(18): 2737~2745
- 55 Turner C H, Forwood M R, Otter M W. Mechanotransduction in bone: do bone cells act as sensors of fluid flow? *The FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1994, 8(11): 875~878
- 56 Lozupone B N, Mancini L. The dynamic of the flow of the interstitial fluid into the osteocytic lacunae and canaliculi of bone cultured in vitro. *Bone*, 1996, 19(3 Suppl): 129S~169S
- 57 Schmidt-Rohlfing B, Schneider U, Goost H, et al. Mechanically induced electrical potentials of articular cartilage. *Journal of Biomechanics*, 2002, 35(4): 475~482
- 58 Sun D D, Guo X E, Likhitpanichkul M, et al. The influence of the fixed negative charges on mechanical and electrical behaviors of articular cartilage under unconfined compression. *Journal Biomechanics Engineering*, 2004, 126(1): 6~16
- 59 Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 2000, 19(2): 91~96
- 60 Klein-Nulend J, Helfrich M H, Sterck J G, et al. Nitric oxide response to shear stress by human bone cell cultures is endothelial nitric oxide synthase dependent. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 250(1): 108~114
- 61 Fox S W, Chow J W. Nitric oxide synthase expression in bone cells. *Bone*, 1998, 23(1): 1~6
- 62 Takashi T U, Tetsuya T. Changes in cell proliferation, alkaline phosphatase activity and cAMP production by mechanical strain in osteoblast-like cells differentiated from rat bone marrow. *Materials Science and Engineering C*, 2001, 17(1-2): 51~53
- 63 Harter L V, Hruska K A, Duncan R L. Human osteoblast-like cells respond to mechanical strain with increased bone matrix protein production independent of hormonal regulation. *Endocrinology*, 1995, 136(2): 528~535
- 64 McAllister T N, Frangos J A. Fluid shear stress stimulates prostaglandin and nitric oxide release in bone marrow-derived preosteoclast-like cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 270(2): 643~648
- 65 Genetos D C, Geist D J, Liu D, et al. Fluid shear-induced ATP secretion mediates prostaglandin release in MC3T3-E1 osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2005, 20(1): 41~49
- 66 Mullender M, Haj A J, Yang Y, et al. Mechanotransduction of bone cells in vitro: mechanobiology of bone tissue. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2004, 42(1): 14~21
- 67 Rosenberg N. The role of the cytoskeleton in mechanotransduction in human osteoblast-like cells. *Human & Experimental Toxicology*, 2003, 22(5): 271~274
- 68 Silver F H, Siperko L M. Mechanosensing and mechanochemical transduction: how is mechanical energy sensed and converted into chemical energy in an extracellular matrix? *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 2003, 31(4): 255~331
- 69 Wang J H, Thampatty B P. An introductory review of cell mechanobiology. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2006, 5(1): 1~16
- 70 Ingber D E. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annual Review of Physiology*, 1997, 59: 575~599
- 71 Reilly G C, Haut T R, Yellowley C E, et al. Fluid flow induced PGE2 release by bone cells is reduced by glycocalyx degradation whereas calcium signals are not. *Biorheology*, 2003, 40(6): 591~603
- 72 Tong L, Buchman S R, Ignelzi M A, et al. Focal adhesion kinase expression during mandibular distraction osteogenesis: evidence for mechanotransduction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2003, 111(1): 211~222; discussion 223~224
- 73 Mikuni-Takagaki Y. Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 1999, 17(1): 57~60
- 74 Klein-Nulend E H B, Semeins C H. Pulsatile fluid flow stimulates nitric oxide (NO) production by osteocytes, but not periosteal fibroblasts-correlation with prostaglandin upregulation. *Biochemistry Biophysics Research Communication*, 1995, 217(2): 640~648
- 75 Rawlinson S C, Pitsillides A, Alanyon L E. Involvement of different ion channels in osteoblasts' and osteocytes' early responses to mechanical strain. *Bone*, 1996, 19(6): 609~614
- 76 Donahue H J. Gap junctions and biophysical regulation of bone cell differentiation. *Bone*, 2000, 26(5): 417~422
- 77 Donahue T L, Genetos D C, Jacobs C R, et al. Annexin V disruption impairs mechanically induced calcium signaling in osteoblastic cells. *Bone*, 2004, 35(3): 656~663
- 78 Noble B S, Reeve J. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2000, 159(1-2): 7~13
- 79 Fulford H G. Signal transduction and mechanical stress. *Science*, 2004, 249: RE12
- 80 Iqbal J, Zaidi M. Molecular regulation of mechanotransduction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 328(3): 751~755
- 81 Jaiswal R K, Jaiswal N, Bruder S P, et al. Adult human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by mitogen-activated protein kinase. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(13): 9645~9652
- 82 Naor Z, Benard O, Seger R. Activation of MAPK cascades by G-protein-coupled receptors: the case of gonadotropin-releasing hormone receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 2000, 11(3): 91~99

- 83 Buchner K. The role of protein kinase C in the regulation of cell growth and in signalling to the cell nucleus. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2000, 126(1): 1~11
- 84 Huang Z, Cheng S L, Slatopolsky E. Sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway is required for extracellular calcium stimulation of human osteoblast proliferation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(24): 21351~21358
- 85 Granet C, Boutahar N, Vico L, et al. MAPK and SRC-kinases control EGR-1 and NF-kappa B inductions by changes in mechanical environment in osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 284(3): 622~631
- 86 Jessop H L, Rawlinson S C, Pitsillides A , et al. Mechanical strain and fluid movement both activate extracellular regulated kinase (ERK) in osteoblast-like cells but via different signaling pathways. *Bone*, 2002, 31(1): 186~194
- 87 Lean T B, Chow J. Analysis of gene expression after mechanical stimulation of bone C-fos expression is induced in osteocytes within 60 minutes of mechanical stimulation. *Bone*, 1996, 17
- 88 Rawlinson S C, Zaman G, Mosley J R, et al. Heme oxygenase isozymes in bone: induction of HO-1 mRNA following physiological levels of mechanical loading in vivo. *Bone*, 1998, 23(5): 433~436
- 89 Ellis R E, Yuan J Y, Horvitz H R. Mechanisms and functions of cell death. *Annual Review of Cell Biology*, 1991, 7: 663~698

A REVIEW ON MECHANOBIOLOGY MECHANISM OF BONE FORMATION AND REMODELING*

CHEN Xuyi ZHANG Xizheng[†]

Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Science, Tianjin 300161, China

Abstract Biomechanics plays a critical role in studies on bone growth, remodeling and formation. The essence of bone tissue injury and repair is the cellular process of bone growth under straining. Although we are well aware of the importance of biomechanics in bone developing and remodeling, the mechanobiological mechanisms of the bone growth induced and remodeled, which are necessary for the study of bone tissue engineering in vitro, remain poorly understood. In this paper, we review the recent progresses of bone biomechanics study, focusing on the relationship between biomechanics and bone growth.

Keywords biomechanics, bone, mechanobiology

* The project supported by the National Natural Science Foundation of China (30470438)

[†] E-mail: z56787@sohu.com