

文章编号:1004-7220(2017)05-0476-05

# 机械力刺激诱导机体组织炎症反应机制研究进展

庄嘉宝<sup>1,2</sup>, 胥春<sup>1,2</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔修复科, 上海 200011; 2. 上海市口腔医学研究所 上海市口腔医学重点实验室, 上海 200011)

**摘要:** 机械力刺激能够诱发机体中包括牙周组织在内的多种组织发生无菌性炎症反应,并能促进免疫细胞以及一些非免疫细胞如牙周膜细胞发生焦亡(pyroptosis)。现有研究表明,Gasdermin-D(GSDMD)在炎症反应、细胞焦亡发生中具有重要作用,但GSDMD是否参与机械力刺激引发的炎症反应和细胞焦亡尚未可知。综述机械力刺激诱导机体组织炎症反应以及焦亡的信号通路研究进展。

**关键词:** 机械力; 刺激; 炎症; 细胞焦亡

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2017.05.015

## The research progress of inflammatory reaction in human tissues induced by mechanical force

ZHUANG Jia-bao<sup>1,2</sup>, XU Chun<sup>1,2</sup> (1. Department of Prosthodontics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China)

**Abstract:** Mechanical forces can induce aseptic inflammatory reactions in human tissues including periodontium, and promote the pyroptosis of immune cells and some non-immune cells such as periodontal ligament cells. Recent studies have revealed that Gasdermin-D (GSDMD) plays an indispensable role in inflammation as well as pyroptosis, while it remains unknown whether GSDMD participates in the mechanical force-induced inflammatory reaction and pyroptosis. The current progress in researches about the mechanical force-induced inflammatory reaction and the signaling pathways of pyroptosis in human tissues is reviewed.

**Key words:** Mechanical force; Stimulation; Inflammation; Cell pyroptosis

炎症是机体对内源性和外源性刺激的一种防御反应,表现为红、肿、热、痛及功能障碍,可以分为细菌性炎症和无菌性炎症。无菌性炎症不伴有细菌对机体组织的入侵,但具有炎症的典型表现。随着对炎症研究的不断深入,研究显示机械力刺激能够诱发机体组织的无菌性炎症反应,使细胞释放炎症因子,并启动细胞焦亡(pyroptosis)过程。因此,本文对机械力刺激诱导机体组织炎症反应以及细胞焦亡

的信号通路研究进展进行综述。

### 1 机械力刺激与机体组织炎症反应

机械力刺激和机体组织的健康密切相关。近年来的研究发现,机械力刺激能够诱发包括血管内皮细胞<sup>[1]</sup>、肺组织细胞<sup>[2]</sup>、牙周膜细胞<sup>[3]</sup>等在内的多种组织细胞的炎症反应。

内皮细胞广泛分布在血管腔的内侧面,组成了

收稿日期:2016-11-16; 修回日期:2017-01-13

基金项目:国家自然科学基金项目(31470903,31270991,30900282),上海市浦江人才计划项目(13PJD021),上海市青年科技启明星计划(A类)项目(10QA1404200),上海高校高峰高原学科建设项目,上海市重点学科建设项目(T0202,S30206-sms 02)。

通信作者:胥春,主任医师,E-mail:imxuchun@163.com。

一层比较稳定的屏障将血液和内皮下组织分隔开来,在介导炎症和凝血的交互作用中起重要作用<sup>[1]</sup>。内皮细胞将血流机械应力的变化转化为生物信号,激活核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、GATA 等转录因子,促进多种炎症因子 mRNA 的表达,合成与释放肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子,引起局部组织中的炎症反应<sup>[4]</sup>。炎症过程中,多种炎症因子之间的网络联系促进了炎症的发展,同时也通过刺激内皮细胞激活机体凝血系统,造成以高凝状态为主的凝血功能紊乱。

机械通气相关肺生物伤 (biotrauma)<sup>[5]</sup> 是指有害机械通气下肺组织细胞释放炎症因子引起的肺组织局部及全身的炎症反应。当肺组织细胞被过度牵拉时,机械力刺激转化为生物化学信号,激活肺组织细胞 NF- $\kappa$ B<sup>[6]</sup>。NF- $\kappa$ B 是一种能够增强多种基因特别是细胞因子基因表达的转录因子,在许多前炎症细胞因子和化学因子基因高表达的早期起着重要作用。肺泡上皮细胞和单核细胞/肺泡巨噬细胞在机械牵拉下能产生并释放炎症因子 IL-8<sup>[7]</sup>。机械通气产生的机械力刺激还能够促进肺组织细胞产生和释放氧自由基,减低肺泡表面物质活性,使肺组织中 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、巨噬细胞炎症蛋白 2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)、 $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 等炎症相关因子的含量显著增高<sup>[5]</sup>。这些炎症细胞因子和化学递质相互作用,使炎症反应逐步放大,造成肺组织损伤甚至全身性多脏器功能衰竭<sup>[7]</sup>。

机械力刺激与牙周组织的健康也息息相关。咀嚼过程中产生的生理性机械力刺激在牙周稳态维持中起到关键性作用,而一些非正常的机械力刺激诸如咬合创伤或者不适宜的正畸治疗都可能引起牙周组织的炎症反应,并最终导致牙周组织的病理性变化。近年来,已有多项研究报道机械力刺激(牵张、压缩、剪切等)促进体外培养的牙周膜细胞分泌 IL-1 $\beta$ <sup>[8]</sup>、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)<sup>[8]</sup>、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)<sup>[9]</sup>、IL-8<sup>[10]</sup>、IL-6<sup>[11]</sup> 等炎症因子,而这些炎症因子能通过其自身或其下游的信号通路造成牙周软组织的破坏,并通

过激活破骨过程、抑制成骨过程造成牙周骨组织的吸收。IL-1 $\beta$  在牙周组织炎症信号通路中居于重要的地位,其能上调 IL-8 表达<sup>[10]</sup>,并通过上调 COX-2 表达而刺激 PGE2 合成<sup>[12]</sup>,促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达并抑制金属蛋白酶组织抑制剂-II (tissue inhibitor of metalloproteinase-II, TIMP-II) 表达<sup>[12]</sup>,下调骨钙素 (osteocalcin) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 等成骨蛋白的表达<sup>[12]</sup>,从而促进牙周软组织的破坏和牙周骨组织的吸收。

## 2 炎症体在机械力相关炎症反应中的作用

炎症体是近年来发现的一种多蛋白复合体,能够介导 IL-1 $\beta$  等多种炎症因子释放,在炎症的发生发展中具有重要作用。作为固有免疫的一部分,炎症体通过模式识别受体 (pattern recognize receptor, PRR) 识别病原微生物及内源性危险信号,即病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 和危险相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs),募集并激活半胱天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1),剪切 IL-1 $\beta$  和 IL-18 前体产生相应的成熟炎症细胞因子,参与机体对病原体的清除及产生适应性免疫应答<sup>[13]</sup>。

目前发现能够形成炎症体的 PRR 主要有 NOD 样受体 (nod-like receptor, NLR) 和 PYHIN 蛋白 (pyrin and HIN domain-containing protein) 家族受体,前者包括 NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12、NLRC4 以及 NAIP<sup>[14]</sup>,后者包括黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、 $\gamma$ -干扰素诱导蛋白 16 (gamma interferon-inducible protein 16, IFI16)、 $\gamma$ -干扰素诱导蛋白 X (gamma interferon-inducible protein X, IFIX)<sup>[15]</sup>。不同的炎症体结构不尽相同,但均含有 caspase-1、胞浆 PRR 蛋白质家族如 NLRs 或 AIM2 等。此外,凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 也参与某些炎症体的组成<sup>[14]</sup>。NLRs 由 3 部分组成,C 端是亮氨酸富集重复区,识别上游激活信号;中间有 1 个核苷酸结合性寡聚区;N 端是效应结构域,为热蛋白结构区 (pyrin domain, PYD) 或半胱天冬酶募集结构域 (caspase recruitment domain, CARD)<sup>[16]</sup>。NLRs 感知刺激信号后,可直接利用

CARD 域,或通过 ASC 间接募集炎性 caspase 蛋白酶形成炎症体并活化炎性 caspase 蛋白酶,进而激活并释放 IL-1 $\beta$  等炎症因子<sup>[17]</sup>。NLRP3 炎症体是目前研究最深入的炎症体,它能募集、活化 caspase-1 并诱导 IL-1 $\beta$  等炎症因子的释放<sup>[13]</sup>。

随着对炎症体研究的进一步深入,最近有研究报道炎症体可能参与了机械力诱导机体组织产生的炎症反应。其中,炎症体与机械力相关炎症性疾病,如外伤性脑损伤<sup>[18]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[19]</sup>、肺损伤<sup>[20]</sup>和压迫性溃疡<sup>[21]</sup>的相关性已有报道。机械通气会加重肺损伤,引起所谓的通气性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)<sup>[20]</sup>,并激活固有免疫系统,诱导无菌性炎症反应,使肺泡细胞释放大量 IL-1 $\beta$  进而促进 IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、MIP-1 $\alpha$  等大量炎症趋化因子的产生<sup>[22]</sup>,最终引发肺组织的炎症性损伤。而 NLRP3/caspase-1 炎症体在机械力刺激诱导肺泡细胞释放 IL-1 $\beta$  进而造成肺部炎症、损伤的过程中发挥了重要作用<sup>[20,23]</sup>。也有研究发现,机械牵张刺激牙周膜细胞可以通过激活 NLRP1 和 NLRP3 炎症体,进而激活 caspase-1 的机制诱导 IL-1 $\beta$  的释放<sup>[24]</sup>,显示了炎症体在机械力诱导牙周组织炎症中的作用。

### 3 焦亡的信号通路及 GSDMD 在其中的位置

细胞焦亡是近年来发现的一种新的细胞程序性死亡方式,其特征是依赖炎症体中 caspase-1 的活化,并伴有大量炎症因子的释放<sup>[25]</sup>。焦亡常由细胞内的病原体如细菌、病毒以及成核的寄生虫激发,通常发生于一些特定的吞噬细胞,诸如巨噬细胞、单核细胞以及树突细胞<sup>[26]</sup>。此外,焦亡细胞溶解破裂后,释放的细胞内容物中的 DAMPs 也可诱发其他细胞的炎症反应<sup>[27]</sup>。

在宿主细胞抵抗病原体微生物继而诱发焦亡的过程中,炎症体起到了非常重要的作用。焦亡的信号通路是基于两级水平调控的:第 1 级水平调控(Prime 阶段)和第 2 级水平调控(Triggering 阶段)。第 1 级水平调控与胞质外配体 TNF、PAMPs 的作用有关,第 2 级水平调控是通过细胞内病原体成分和 DAMPs 激活信号通路<sup>[28]</sup>。焦亡的诱发过程包含两种不同的信号机制。大部分的配体结合炎症体中的

特定 PRR 受体,如 NLRP3、NLRC4、AIM2 等,并通过适配蛋白 ASC 间接连接 caspase-1 前体从而形成一个大分子复合物。这种依赖 caspase-1 的细胞死亡方式称为经典途径细胞焦亡<sup>[28]</sup>。此外,革兰氏阴性菌将脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 释放到细胞质中,并与人 caspase-4、-5 或鼠 caspase-11 直接结合,也可启动焦亡过程,这种依赖 caspase-4、-5、-11 的细胞死亡方式称为非经典途径细胞焦亡<sup>[29]</sup>。

尽管近年来对于炎症体诱导焦亡的机制已有较为深入的研究,但对于其中炎性 caspase 蛋白酶激活 IL-1 $\beta$ /IL-18 环节中的具体调控机制并不清楚。Kayagaki 等<sup>[29]</sup>2015 年在《Nature》杂志中,首次报道了 Gasdermin-D(GSDMD)在 caspase-11 介导的非经典途径细胞焦亡和 caspase-1 介导的经典途径细胞焦亡信号通路中的作用。炎症体中的 caspase-1 激活后可以将 53 KDa 的 GSDMD 分解为 31 KDa 的 N 端片段和 22 KDa 的 C 端片段,N 端片段启动细胞的焦亡<sup>[30]</sup>。caspase-1 同时裂解 IL-1 $\beta$  的前体,促进 IL-1 $\beta$  成熟,当焦亡细胞胞膜破裂后,成熟的 IL-1 $\beta$  即从细胞内释放出来,引发组织中的炎症反应。这样,caspase-1 就通过裂解 GSDMD 和 IL-1 $\beta$  前体,分别激发焦亡和 IL-1 $\beta$  的成熟<sup>[25]</sup>。在焦亡发生的过程中,caspase-1 能够加工处理炎症因子前体,因而可以直接调控 IL-1 $\beta$  以及 IL-18 等炎症因子的活化;而 caspase-4、-5、-11 则不能直接处理这些炎症因子的前体,但它们可以通过激活 caspase-1 的方式间接调控炎症因子的活化<sup>[29]</sup>。

关于焦亡信号通路的研究多聚焦于免疫细胞,且多由病原微生物刺激产生。但近期研究显示,眼、口腔、肺、血管、肾脏以及子宫等器官、组织中的多种非免疫细胞也能表达 NLRP3 等炎症体<sup>[31]</sup>,其中肺上皮细胞、牙周膜细胞以及血管上皮细胞都能够在机械力刺激下上调 NLRP3 炎症体的表达<sup>[20,24,32]</sup>。最新的研究显示,在机械牵张刺激下,牙周膜细胞中 NLRP3、NLRP1 炎症体活化,通过 caspase-1 激活并释放 IL-1 $\beta$ ,并诱导细胞发生焦亡<sup>[24]</sup>,这为今后进一步研究机械力刺激引发牙周组织炎症反应和细胞焦亡的机制提供了依据。

### 4 展望

越来越多的证据显示,力学刺激可引发机体组

织无菌性炎症,并诱发与炎症体相关的细胞程序性死亡。作为炎症体相关细胞程序性死亡的重要分支,焦亡信号通路及以 NLRP3 为代表的炎症体在其信号通路中的作用也日益受到研究者关注。综合现有研究发现,虽然大部分焦亡反应都发生在免疫细胞,但一些非免疫细胞,如牙周膜细胞,也能在机械力刺激下发生焦亡。已有证据显示,GSDMD 在炎症反应、细胞焦亡发生中具有重要作用,然而 GSDMD 是否参与了机械力刺激引发的炎症反应和细胞焦亡尚不清楚。因此,有必要进一步研究 GSDMD 在机械力刺激诱导炎症反应和细胞焦亡中的作用及机制。

### 参考文献:

- [1] 胥楠,陈晓理. 炎症过程中内皮细胞的功能变化及其后果[J]. 国外医学外科学分册, 2005, 32(1): 21-25.
- [2] 查日田,梅小东. 机械通气相关肺生物伤研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(9): 710-713.
- [3] 赵丹,吴雅琴,胥春,等. 牵张应变对人牙周膜细胞中 NLRP3 炎症体通路相关因子表达的影响[J]. 医用生物力学, 2016, 31(3): 272-277.  
ZHAO D, WU YQ, XU C, et al. The influence of mechanical stretch on expression of NLRP3 inflammasome related factors in human periodontal ligament cells [J]. J Med Biomech, 2016, 31(3): 272-277.
- [4] MINAMI T, AIRD WC. Thrombin stimulation of the vascular cell adhesion molecule-1 promoter in endothelial cells is mediated by tandem nuclear factor-kappa B and GATA motifs [J]. J Biol Chem, 2001, 276(50): 47632-47641.
- [5] TREMBLAY L, VALENZA F, RIBEIRO SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model [J]. J Clin Invest, 1997, 99(5): 944-952.
- [6] HELD HD, BOETTCHER S, HEMANN L, et al. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of NF- $\kappa$ B and is blocked by steroids [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(3): 711-716.
- [7] DOS SANTOS CC, SLUTSKY AS. Mechanisms of ventilator-induced lung injury: A perspective [J]. J Appl Physiol, 2000, 89(4): 1645-1655.
- [8] SAITO M, SAITO S, NGAN PW, et al. Interleukin 1 beta and prostaglandin E are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress *in vivo* and *in vitro* [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1991, 99(3): 226-240.
- [9] SHIMIZU N, OZAWA Y, YAMAGUCHI M, et al. Induction of COX-2 expression by mechanical tension force in human periodontal ligament cells [J]. J Periodontol, 1998, 69(6): 670-677.
- [10] MAEDA A, SOEJIMA K, BANDOW K, et al. Force-induced IL-8 from periodontal ligament cells requires IL-1 $\beta$  [J]. J Dent Res, 2007, 86(7): 629-634.
- [11] JACOBS C, WALTER C, ZIEBART T, et al. Induction of IL-6 and MMP-8 in human periodontal fibroblasts by static tensile strain [J]. Clin Oral Investig, 2014, 18(3): 901-908.
- [12] LONG P, LIU F, PIESCO NP, et al. Signaling by mechanical strain involves transcriptional regulation of proinflammatory genes in human periodontal ligament cells *in vitro* [J]. Bone, 2002, 30(4): 547-552.
- [13] PRÓCHNICKI T, MANGAN MS, LATZ E. Recent insights into the molecular mechanism of the NLRP3 inflammasome activation [J]. F1000Res, 2016, 22, DOI: 10.12688/f1000research.8614.1.
- [14] LATZ E, XIAO TS, STUTZ A. Activation and regulation of the inflammasomes [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(6): 397-411.
- [15] 朱晨,吕昌龙. 人 PYHIN 家族在固有免疫信号转导的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2016, 44(1): 57-61.
- [16] 吴雅琴,胥春. 炎症体及相关蛋白在力诱导牙周炎症反应中的作用[J]. 医用生物力学, 2015, 30(6): 474-477.  
WU YQ, XU C. The role of inflammasomes and related proteins in periodontal inflammation induced by mechanical forces [J]. J Med Biomech, 2015, 30(6): 474-477.
- [17] FRANCHI L, MUNOZ-PLANILLO R, REIMER T, et al. Inflammasomes as microbial sensors [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(3): 611-615.
- [18] DE RIVERO VACCARI JP, LOTOCKI G, ALONSO OF, et al. Therapeutic neutralization of the NLRP1 inflammasome reduces the innate immune response and improves histopathology after traumatic brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29(7): 1251-1261.
- [19] 陆奇明,顾翔,姜晓华,等. Rab28 相关信号通路在低切应力诱导血管平滑肌细胞迁移中的作用[J]. 医用生物力学, 2014, 29(1): 7-13.  
LU QM, GU X, JIANG XH, et al. The role of Rab28 and ERK in low shear stress induced migration of vascular smooth muscle cells [J]. J Med Biomech, 2014, 29(1): 7-13.
- [20] KUIPERS MT, ASLAMI H, JANCZY JR, et al. Ventilator-induced lung injury is mediated by the NLRP3 inflammasome [J]. Anesthesiology, 2012, 116(5): 1104-1115.
- [21] STOJADINOVIC O, MINKIEWICZ J, SAWAYA A, et al. Deep tissue injury in development of pressure ulcers: A decrease of inflammasome activation and changes in human

- skin morphology in response to aging and mechanical load [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e69223.
- [22] GOODMAN RB, PUGIN J, LEE JS, *et al.* Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(6): 523-535.
- [23] WU J, YAN Z, SCHWARTZ DE, *et al.* Activation of NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages contributes to mechanical stretch-induced lung inflammation and injury [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3590-3599.
- [24] ZHAO D, WU YQ, ZHUANG JB, *et al.* Activation of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes contributed to cyclic stretch-induced pyroptosis and release of IL-1 $\beta$  in human periodontal ligament cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 68292-68302.
- [25] SHI J, ZHAO Y, WANG K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [26] MIAO EA, LEAF IA, TREUTING PM, *et al.* Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12): 1136-1142.
- [27] 林静, 李大主. 细胞焦亡: 一种新的细胞死亡方式[J]. *国际免疫学杂志*, 2011, 34(3): 213-216.
- [28] WALLACH D, KANG TB, DILLON CP, *et al.* Programmed necrosis in inflammation: Towards identification of the effector molecules [J]. *Science*, 2016, 352(6281), DOI: 10.1126/science.aaf2154.
- [29] KAYAGAKI N, STOWE IB, LEE BL, *et al.* Caspase-1 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signaling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671.
- [30] MAN SM, KANNEGANT TD. Gasdermin D: The long-awaited executioner of pyroptosis [J]. *Cell Res*, 2015, 25(11): 1183-1184.
- [31] SANTANA P, MARTEL J, LAI HC, *et al.* Is the inflammasome relevant for epithelial cell function [J]. *Microbes Infect*, 2016, 18(2): 93-101.
- [32] XIAO H, LU M, LIN TY, *et al.* Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility [J]. *Circulation*, 2013, 128(6): 632-642.

(上接第468页)

- [13] 潘春留, 闫雷, 娜仁图娜拉, 等. 流式细胞术研究细胞凋亡的方法与技术[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(4): 790-793.
- [14] 王海锋, 韩培彦, 郝龙英, 等. 成骨细胞承受不同大小和不同时间压力后增殖变化的研究[J]. *北京口腔医学*, 2010, 18(4): 193-195.
- [15] ZHANG C, LI J, ZHANG L, *et al.* Effects of mechanical vibration on proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(10): 1395-407.
- [16] TAO F, WU JG, MA HS, *et al.* The effect of variable-frequency vibration on the proliferation and differentiation of osteoblasts in simulated microgravity environment [J]. *Chin J Osteop*, 2014, 20(5): 504-494.
- [17] ZONG MW, JIAN YL, RUI XL, *et al.* Bone formation in rabbit cancellous bone explant culture model is enhanced by mechanical load [J]. *Biomed Eng Online*, 2013, 12(1): 1-15.
- [18] 韩磊, 李煌, 赵计林, 等. 不同牵张力对成骨细胞增殖与合成功能的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2012, 28(6): 677-681.
- [19] BOPPART MD, KIMMEL DB, YEE JA, *et al.* Time course of osteoblast appearance after in vivo mechanical loading [J]. *Bone*, 1998, 23(5): 409-415.
- [20] ZHANG CQ, ZHANG XZ, XIN D, *et al.* Bone modeling adaptation as a method for promoting development of bone tissue engineered construct in vitro [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 69(1): 178-181.
- [21] ZHOU Y, GUAN X, LIU T, *et al.* Whole body vibration improves osseointegration by up-regulating osteoblastic activity but down-regulating osteoblast-mediated osteoclastogenesis via ERK1/2 pathway [J]. *Bone*, 2015, 71: 17-24.
- [22] 孙炜, 吴一民. 低频振动下成人成骨细胞动力学响应的研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24(10): 613-616
- [23] JONES DB, NOLTE H, SCHOIUBBERS JG, *et al.* Biochemical signal transduction of mechanical strain in osteoblast-like cells [J]. *Biomaterials*, 1991, 12(2): 101-110.
- [24] KLEIN-NULEND J, HELFRICH MH, STERCK JG, *et al.* Nitric oxide response to shear stress by human bone cell cultures is endothelial nitric oxide synthase dependent [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 250(1): 108-114.