

• 综 述 •

机械刺激促进骨生长作用机制研究进展*

刘 佳¹, 李 楷¹, 张丽娟¹, 张淑秀¹, 秦启顺^{2△}

(1. 甘肃省中医院创伤中心, 甘肃 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000)

[摘 要] 该文综述了机械刺激在骨生长的作用机制, 即外部机械刺激通过细胞膜上的机械感受器转化为细胞内的生化信号, 引发级联反应, 调控基因表达和蛋白质合成, 从而促进成骨细胞的增殖和分化, 增加骨基质的合成和矿化; 此外, 文中还探讨了机械刺激在临床上的应用及未来的研究方向。该文为理解骨组织的机械适应性提供了重要见解, 并对骨科疾病的治疗策略有着潜在的影响。

[关键词] 机械刺激; 骨生长; 信号通路; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.031

中图法分类号:R318.01

文章编号:1009-5519(2025)10-2422-06

文献标识码:A

Research progress on mechanism of mechanical stimulation promoting bone growth*

LIU Jia¹, LI Kai¹, ZHANG Lijuan¹, ZHANG Shuxiu¹, QIN Qishun^{2△}

(1. Trauma Center of Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[Abstract] This article reviewed the mechanism of action of mechanical stimulation in bone growth, that is, external mechanical stimulation was converted into intracellular biochemical signals through mechanoreceptors on the cell membrane, triggering cascade reactions to regulate gene expression and protein synthesis, thereby promoting the proliferation and differentiation of osteoblasts and increasing the synthesis and mineralization of bone matrix. Additionally, the article discussed the clinical applications of mechanical stimulation and future research directions. This article provided important insights into the understanding of the mechanical adaptability of bone tissue, with potential implications for developing therapeutic strategies in orthopedics.

[Key words] Mechanical stimulation; Bone growth; Signaling pathway; Review

骨骼组织的层次结构从宏观到微观再到纳米级别, 形成了一个密切嵌套的网络, 有助于将外部的机械负荷有效地传递到骨细胞, 机械刺激对骨基质的影响不仅体现在调节骨细胞的功能上, 还调控着骨组织的组成^[1]。骨基质中的孔隙结构在微循环通路中起着促进体内血液和细胞液流动、影响骨骼系统力学性能的作用; 同时, 骨细胞表面的机械感受器能够直接感知外部环境的机械刺激, 并通过改变其构象或活动来引导细胞行为, 使得骨细胞能够及时地响应机械刺激, 调节细胞内信号通路, 并最终影响骨骼的生长、修复和适应能力^[2]。

1 机械刺激的传导

机械信号是指外部机械刺激通过细胞膜上的机械感受器转化为细胞内的生化信号, 可引发一系列细胞反应的过程, 在骨组织的生长、发育、维护和修复中起着至关重要的作用^[3]。机械信号通过激活整合素、

离子通道和机械敏感蛋白等感受器, 启动多种信号传导途径, 引发级联反应, 调控基因表达和蛋白质合成, 最终影响细胞行为和组织功能^[4]。在骨的生长和发育过程中, 骨细胞通过感受机械刺激来调节骨密度和骨强度, 以适应不同的机械环境, 适当的机械刺激能够促进骨细胞的增殖和分化, 增加骨基质的合成和矿化, 进而促进骨的生长和发育^[5]。成人骨骼通过持续的重塑过程维持其结构和功能, 适度的机械刺激可以刺激成骨细胞增加基质蛋白的合成, 同时抑制破骨细胞的骨吸收活性, 从而维持骨密度和骨强度^[6]。在骨折等骨损伤的愈合过程中, 机械刺激同样发挥着重要作用, 适当的机械负荷可以通过促进炎症细胞的迁移和活性, 调节局部炎症反应, 启动愈合过程^[7]。在骨折愈合的软骨内成骨期和骨重塑期, 机械刺激通过激活成骨细胞和破骨细胞的机械感受器, 促进软骨基质和新骨基质的合成, 维持骨吸收与骨形成的平衡, 加

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目(23JRRA1234, 21JR7RA681)。

△ 通信作者, E-mail: 1656523286@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250708.1514.010\(2025-07-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250708.1514.010(2025-07-08))

速骨组织的修复和再生^[8]。

2 信号传导途径

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路在骨生成和骨重塑中起着关键作用。机械信号通过上调 Wnt 配体的表达或抑制 Wnt 抑制剂的作用,增强 β -catenin 的稳定性和核内转位^[9]。Wnt 蛋白在机械加载时与低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)和卷曲(FZD)共受体结合,使 β -catenin 通过与几种密切调节的细胞质蛋白相互作用积累到细胞核中。核内的 β -catenin 与 Tcf/Lef 转录因子结合,激活成骨相关基因 Runx2 和 Osterix 的表达,促进成骨细胞分化和骨基质合成;此外,Wnt 蛋白和 LRP6 共受体还可以激活与 PDZ 结合基序转录因子的 Yes 相关蛋白(YAP)和转录共激活因子^[10]。最新研究表明,机械信号通过 YAP-Wnt/ β -catenin 轴促进后纵韧带骨化症细胞的成骨分化,在机械加载时,YAP 展示出明显的核转位,Wnt/ β -catenin 信号通路被激活,从而增加了成骨基因的表达,促进了成骨分化,而敲除 YAP 或 β -catenin 基因可削弱机械刺激诱导的成骨分化^[11]。 β -catenin 缺失的小鼠表现出严重的骨质减少和骨骼脆弱;相反,Wnt 信号上调 Wnt/ β -catenin 靶基因表达,并在生理和机械载荷条件下增加骨骼形成。此外,Wnt 抑制剂的缺失增强骨骼的合成代谢活性,以响应机械加载^[12]。

2.2 YAP/TAZ 信号通路 与 Yes 相关蛋白和含 PDZ 结合基序的转录共激活因子(YAP 和 TAZ)在机械力作用下,从细胞质转位到细胞核,并在核内与 TEA 结构域家族成员(TEAD)转录因子结合,激活成骨基因的表达^[13]。在胚胎骨发育中,YAP/TAZ 信号通过调节与血管相关的成骨前体细胞的动员来耦合血管生成。研究表明,删除 Osterix 表达的成骨前体细胞和它们后代中的 YAP/TAZ 会导致围产期致死,YAP/TAZ 信号通过调节独特的血管相关成骨前体细胞中的血管生成趋化因子 CXCL12 的表达,影响血管形态发生和屏障功能^[14]。在神经嵴细胞中,YAP 和 TAZ 作为关键的转录调节因子,调节这些细胞向成骨细胞或软骨细胞的分化。缺乏 YAP 和 TAZ 的神经嵴细胞会从成骨分化切换到软骨分化,导致小鼠骨丢失和异位软骨形成。YAP 与调控成骨和软骨形成的关键基因结合,并直接调控这些基因的表达,这些基因还包含 Wnt 信号效应因子 β -catenin 的结合位点^[15]。

2.3 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT) 信号通路 PI3K/AKT 信号通路在机械转导过程中起关键作用,机械力通过整合素激活 PI3K,随后 PI3K 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸,导致 AKT 定位于细胞膜并被完全激活;激活的 AKT 通过抑制 GSK-3 β ,稳定并积累 β -catenin,使其转移到细胞核中,激活成骨基因 Runx2,从而促

进成骨细胞的分化和矿化^[16]。此外,PI3K/AKT 信号通路通过调控 mTOR 和 FOXO 等下游效应分子,进一步支持成骨细胞的功能和骨形成。AKT 通过磷酸化激活 mTORC1,从而促进蛋白质合成和细胞生长。同时,AKT 通过直接磷酸化并抑制 FOXO 转录因子,防止其进入细胞核,从而抑制其诱导的细胞凋亡和细胞周期停滞相关基因的表达,这种调控机制有助于维持成骨细胞的存活和增殖^[17]。

3 机械刺激在骨生长中的作用

3.1 骨生成的影响 成骨细胞是负责骨骼合成的主要细胞类型,能够将外界的物理刺激转化为促进其增殖和分化的生物信号,这种转化是通过拉伸应力、压缩应力和剪切应力等多种机械刺激介导的,这些刺激不仅促进了成骨细胞的分化,还显著增强了其活性和功能^[18]。研究表明,采用 3D 生物打印技术和石墨烯复合材料所培养的组织器官,当受到机械载荷时,其内部树突状细胞的比例及长度会增加,进而促进骨髓间充质干细胞向骨细胞的转化^[19]。前列腺素 E2(PGE2)是骨重建和吸收过程中的一个关键介导因子,能够促进成骨细胞的矿化及破骨细胞的分化^[20]。在机械应力的影响下,骨细胞通过释放 PGE2 和一氧化氮(NO)等信号分子,进而促进前体骨细胞向成熟骨细胞的分化。WILMOTH 等^[21]在模拟骨细胞生态位中的生理应力水平时发现,在 PGE2 的影响下,骨细胞成熟标志物的表达有显著提升。在雌激素干预后,骨细胞在流体剪切力的作用下,NO 和 PGE2 的分泌水平增加,同时骨硬化蛋白和骨钙素的表达也得到了提升^[22]。

骨细胞是骨骼中关键的机械感觉细胞,机械刺激的骨细胞产生可以诱导成骨的外泌体。研究表明,骨细胞来源的外泌体(miR-218 和 miR-124-3p)能促进成骨细胞分化或骨形成^[23]。ZHU 等^[24]发现,在骨细胞中,0.5 Hz 下 2 500 μ ε 的机械拉伸应变诱导 14 种 miRNA 的差异表达,并将 miR-3110-5p 和 miR-3058-3p 递送至成骨细胞促进其成骨分化。机械刺激的骨细胞(MLO-Y4 细胞)产生外泌体,促进间充质干细胞的成骨分化^[25]。在 MLO-Y4 骨细胞系中,流体流动引发的机械刺激导致细胞内鞘氨醇-1-磷酸(S1P)水平升高^[26]。增加的 S1P 通过旁分泌方式调节细胞对机械刺激响应,强化细胞间的通讯;随后,S1P 被释放到血液循环中,其与循环中的成骨细胞表面上的 S1PRs 受体结合。这一作用不仅促进成骨细胞的分化,还诱导了 RANKL 的表达,从而有效地增强破骨细胞的分化过程^[27]。此外,源自 MLO-Y4 细胞的外泌体经受 8% 的机械循环拉伸可以诱导人牙周韧带间充质干细胞的成骨分化;从骨细胞中分离出的外泌体在流体剪切应力下被激活,也可增强人间充质干细胞的成骨分化^[25]。施加周期性的机械负荷可以显著提高成骨细胞的矿化能力和碱性磷酸酶活性,从而促进

骨质的形成和维持^[28]。

3.2 骨重塑的影响 骨细胞作为主要的机械感受细胞,通过其长突起网络感知外界的机械应力,并将这些机械信号转化为生物化学信号,这些信号通过调控骨吸收和骨形成过程中的细胞活动,确保骨重塑过程中的骨吸收和骨形成达到动态平衡,从而维持骨组织的结构和功能完整^[29]。RANKL 是破骨细胞生成和功能的关键调控因子,机械信号可以通过降低 RANKL 的表达或增加其抑制剂骨保护素的表达,抑制破骨细胞的分化和活性^[30]。机械刺激作用于骨细胞膜,导致细胞膜上的离子通道开放,引起钙离子内流并激活骨细胞的内皮型一氧化氮合酶(eNOS),促进 NO 的合成;释放的 NO 能促进骨形成并抑制骨吸收,进而促进骨组织的合成代谢。机械负荷状态下,骨细胞释放的 NO 能够抵抗骨细胞凋亡,减少骨细胞凋亡引起的破骨细胞的募集,同时抑制破骨细胞的活性^[31]。保持适度的机械刺激是维持骨质平衡和骨健康的关键,适度的机械刺激可以促进骨密度和骨强度的增加,防止骨量流失;过度的机械负荷可能导致骨质过度生成,形成骨硬化;而不足的机械刺激则可能导致骨质疏松,增加骨折风险^[32]。体育锻炼产生的机械应力可以调节激素水平,如副甲状腺激素、雌激素和糖皮质激素的水平,从而影响骨稳态的合成代谢/分解代谢平衡。这些机制已被强调为机械生物学的一部分,机械生物学是一个多学科的科学领域,研究受细胞机械力影响的生物学特性。

3.3 细胞外基质(ECM)的变化 骨组织在受到机械刺激时,通过骨细胞、成骨细胞和破骨细胞表面的受体感知机械应力,激活相应信号通路,调控基因表达和蛋白质合成,从而影响 ECM 的成分和结构。在机械刺激下,成骨细胞会增加 I 型胶原蛋白、骨钙素和骨桥蛋白等基质蛋白的合成,从而促进新骨的形成和矿化^[33]。同时,机械信号通过调节基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)的表达,影响 ECM 的降解和重塑,维持 ECM 的动态平衡^[34]。机械刺激不仅影响 ECM 的组成和结构,还通过调节细胞-基质相互作用,影响细胞的黏附、迁移和分化;整合素作为细胞-基质相互作用的重要受体,在机械应力下可以调控细胞骨架的重组,进而影响细胞的形态和功能^[35]。此外,机械信号通过改变 ECM 的力学性质(如硬度和弹性),反馈调控细胞行为,形成一个动态的力学-生物学反馈环路;机械刺激通过影响 ECM 的合成、降解和重组,调节骨组织的力学性能和生物功能。压力和拉伸刺激可以增加 ECM 的合成,促进成骨细胞合成更多的 I 型胶原蛋白和蛋白聚糖,而剪切力通过激活 MMPs,调节 ECM 的降解和重塑,从而促进骨组织的重塑和修复。因此,通过调节 ECM 的力学性能,机械刺激可以精确控制成骨细胞的行为,优化骨组织的形成和重塑。

3.4 血管化的影响 血管生成通过内皮细胞的迁移、发芽、修剪和吻合来扩展现有血管网络,在骨形成过程中,无论是软骨内骨化还是膜内骨化,都需要成骨细胞和新生血管的参与,这突显了血管生成与成骨的耦合关系;内皮细胞在血管生成过程中起着关键作用,通过发育、迁移和形成血流管道,为骨细胞提供必需的营养物质、生长因子、激素和氧气。血管运输破骨细胞的造血前体,以促进骨吸收和软骨去除;研究表明,骨密度与血液供应之间存在显著相关性,骨质减少或骨质疏松症患者的血液供应明显减少^[36]。增强血管生成和血管形成有助于骨骼的形成和重塑,在扁平骨中,厚度显著影响微血管系统的模式,较厚的骨骼具有类似于长骨的微血管网络,而较薄的区域则缺乏实际的网络。在这种背景下,血管内皮生长因子(VEGF)通过促进血管生成和刺激骨骼细胞群,在骨修复中起着关键作用。GUERRA 等^[37]研究使用无网格离散技术模拟了 VEGF 在不同机械刺激下的扩散和毛细血管的移动,发现压缩负荷显著影响 VEGF 的扩散梯度,增加了施加载荷区域内的 VEGF 浓度,并通过其浓度梯度引导内皮细胞迁移,从而优化血管生成,促进组织愈合。VEGF 不仅促进内皮细胞的增殖和迁移,还通过与其受体 VEGFR-2 结合,激活下游的 PI3K/AKT 和促分裂原活化蛋白激酶信号通路,进而调节 MMPs 和内皮细胞选择素及血管细胞黏附分子,从而增强血管生成过程;VEGF 还能通过自分泌和旁分泌机制,调控成骨细胞的分化和活性,促进骨基质的形成和矿化^[38]。

4 机械刺激在临床中的应用

4.1 物理治疗 物理治疗在骨折和骨质疏松症的治疗中具有重要作用,通过多种物理刺激技术促进骨愈合和骨质增强。PAUL 等^[8]发现,机械刺激可提高成骨细胞活性,显著增加骨形成概率,减少骨吸收概率;促进骨密度和矿化动态变化,在修复早期快速增加骨密度,后期平缓增长;同时,机械刺激还可以改变应力分布模式,高机械应力区域显示出更高的成骨活性和组织重塑速度;提高骨形成的条件概率,降低骨吸收的概率。YANG 等^[39]发现,机械刺激上调了鞘氨醇-1-磷酸受体 1(S1Pr1)的表达,特别是在血管中,激活后促进 YAP 向细胞核的转位;通过 S1Pr1 信号通路,机械刺激显著增加了 H 型血管的生成和功能,从而促进骨再生。此外,S1Pr1 拮抗剂抑制了机械加载的效果,而 S1Pr1 激动剂在无机机械刺激条件下也能增加骨量和 H 型血管的体积。WANG 等^[40]发现,超声波刺激通过机械振动产生微小机械应力,激活细胞膜上的机械感受器和离子通道,启动 PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 等信号通路,从而促进血管生成,增强骨支架的生物相容性,减轻炎症反应;循环应力通过周期性机械加载,调节 ECM 的合成和重建,促进成骨细胞增殖和分化,并激活 YAP/TAZ、NOTCH 和 Hedgehog

信号通路,减少炎症细胞的浸润和炎症因子的释放。体外冲击波治疗(ESWT)通过高能冲击波刺激骨组织,促进血液循环和新骨形成。ESWT 通过激活转录因子 Runx2 和 SRY 盒转录因子 9(SOX9),促进成骨和软骨相关基因的表达,加速骨再生和软骨形成^[41]。其次,ESWT 通过机械传导增加 VEGF 的表达,促进新血管的形成,为受损组织的修复和再生提供必要的营养和氧气^[42]。此外,ESWT 促进 ECM 的合成和重建,增加 I 型和 III 型胶原的表达,对于提高骨骼的机械强度和修复能力至关重要^[43]。低强度脉冲超声(LIPUS)通过机械刺激显著改善骨小梁和成骨细胞的微观机械环境,促进骨质疏松的治疗。研究表明,LIPUS 照射下,失用性骨小梁和成骨细胞的 von Mises 应力显著增加,显著促进了骨小梁的再生和修复;LIPUS 通过初级纤毛和成骨细胞过程的应力放大机制,增强了对成骨细胞的机械效应,促进了成骨细胞的增殖和分化^[44]。在骨质疏松症的预防和治疗中,机械负荷干预被认为是有效的方法,适度的运动可以刺激骨生成和重塑,并减少炎症反应。ZHANG 等^[45]发现,机械力作用于细胞,影响骨细胞的凋亡和自噬,并通过释放抗炎细胞因子,如白细胞介素-10 和转化生长因子 β 抑制炎症;运动改变非编码 RNA 的表达和 DNA 甲基化状态,促进骨髓间充质干细胞向成骨分化,增强成骨基因的表达。此外,运动还通过增强成骨细胞的活性和调节免疫细胞功能,减少炎症因子的释放,维持骨生成与骨吸收的动态平衡。

4.2 康复训练 机械刺激在康复训练中的重要性已被广泛认可,其通过一系列复杂的分子细胞机制促进骨细胞活性和新骨形成,从而加速康复进程。在渐进性负重训练中,逐渐增加的负重和运动强度通过施加适度的机械负荷,刺激骨生成和肌肉力量恢复,这一过程涉及整合素与 ECM 的相互作用,通过激活细胞骨架重组和多种信号转导通路,调控成骨细胞的增殖、分化和矿化,促进新骨形成^[46]。在关节运动与拉伸过程中,被动或主动的机械应力通过激活软骨细胞和肌腱细胞的特定机制,促进软组织和骨组织的愈合与重塑;机械应力可以影响软骨细胞中的 TRPV4 通道,调节钙离子流入,增加 SOX9 的表达,进而促进软骨基质蛋白的合成和修复^[47]。此外,机械应力调节 MMPs 和其抑制因子 TIMPs 的平衡,促进软骨基质和肌腱的重塑和修复^[48]。针对不同类型的骨骼疾病,需要制定个性化的康复策略,以充分利用机械刺激的有益作用。TAN 等^[49]研究跑步机训练对肌腱-骨插入愈合的作用时发现,训练组小鼠的组织形态学评分显著提高,II 型胶原、SOX9 和 X 型胶原的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高,瘢痕增生显著减少;此外,训练组的骨矿物质密度和骨体积/组织体积显著增加,抗断裂强度增强。BERSCH 等^[50]发现结合功能性电刺激(FES)的机器人辅助下肢训练显著提高了脊髓

损伤后患者的肌肉力量和运动功能。研究表明,训练组患者的屈伸力量和屈曲力量显著增加,其中 FES 辅助力量和自主力量均有显著提升,且两者间存在显著相关性。此外,患者的肌肉功能总评分从训练前的 15 分提高到训练后的 24 分,表明下肢自主肌肉功能显著改善。

5 小结与展望

当前,利用机械信号促进骨生长和修复的研究面临多重挑战。体内机械环境复杂且动态变化,如何在实验室条件下准确模拟这一环境是一个技术难题。目前的力学测量和应用技术尚不足以精确控制和测量细胞和组织所受的机械应力,限制了对机械信号作用机制的深入理解。不同类型的细胞和组织对机械信号的响应存在异质性,这进一步增加了研究在临床转化方面的复杂化,个体差异、长期安全性和有效性及设备技术的普及都是重要的障碍。在生物力学与生物材料的结合方面,新型纳米材料和仿生材料的开发将显著提升骨修复材料的性能,促进骨组织的再生。细胞生物学与分子生物学的深入研究将揭示机械信号传导的细胞和分子机制,找到新的治疗靶点和策略。在新技术的应用方面,3D 打印技术将制造出个性化的骨骼支架和植入物,纳米技术将增强细胞对机械信号的感知和响应,可穿戴设备与传感器将实时监测患者的机械负荷和骨骼健康状态,生物反应器将模拟体内机械环境进行动态培养和机械刺激研究。这些技术的综合应用,将大幅提升骨修复和再生的效果,为骨科疾病的治疗提供强有力的策略。通过多学科交叉研究和新技术的结合,能够更好地理解和利用机械信号促进骨组织再生。这不仅为基础研究提供了丰富的理论依据,还为临床应用带来了新的希望和可能。未来的发展将依赖于创新技术的不断进步和多学科合作的深入,为骨科疾病的治疗提供更加有效和个性化的解决方案。

参考文献

- [1] REN L, YANG P F, WANG Z, et al. Biomechanical and biophysical environment of bone from the macroscopic to the pericellular and molecular level[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2015, 50: 104-122.
- [2] MA Q L, MIRI Z, HAUGEN H J, et al. Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization[J]. J Tissue Eng, 2023, 14: 20417314231172573.
- [3] CHEN M M, ZHANG Y, ZHOU P H, et al. Substrate stiffness modulates bone marrow-derived macrophage polarization through NF- κ B signaling pathway[J]. Bioact Mater, 2020, 5(4): 880-890.
- [4] 高夕林, 吴思, 张超, 等. 椎间盘退变中的力学信号转导蛋白[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(3): 579-589.
- [5] KIAPOUR A, SEIM H B, ATKINSON B L, et al. Bone

mineralization and spinal fusion evaluation of a truss-based interbody fusion device[J]. *Spine*, Ovid Technologies(Wolters Kluwer Health), 2021, 47(7):E319-E327.

[6] 胡禧龙,朱玲. 运动调节破骨细胞活性改善溶骨性疾病研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2024, 43(2):133-141.

[7] 杜信眉,谢静,邹玲. 颌骨修复重建的分子调控机制研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(1):224-229.

[8] PAUL G R, VALLASTER P, RÜEGG M, et al. Tissue-Level regeneration and remodeling dynamics are driven by mechanical stimuli in the microenvironment in a post-bridging loaded femur defect healing model in mice[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:856204.

[9] WHYTE M P, MUMM S, BAKER J C, et al. LRP6 high bone mass characterized in two generations harboring a unique mutation of low-density lipoprotein Receptor-Related protein 6[J]. *JBMR Plus*, 2023, 7(4):e10717.

[10] WANG P Q, HUANG L Y, YANG F, et al. YAP/TEAD1 and β -catenin/LEF1 synergistically induce estrogen receptor α to promote osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells[J]. *Med Comm*, 2023, 4(3):e246.

[11] ZHU Z, TANG T, HE Z, et al. Uniaxial cyclic stretch enhances osteogenic differentiation of OPLL-derived primary cells via YAP-Wnt/ β -catenin axis[J]. *Eur Cell Mater*, 2023, 45:31-45.

[12] LIU Z S, WANG Q L, ZHANG J Y, et al. The mechanotransduction signaling pathways in the regulation of osteogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):14326.

[13] GARGALIONIS A N, PAPA VASSILIOU K A, PAPA VASSILIOU A G. Targeting the YAP/TAZ mechanotransducers in solid tumour therapeutics[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(13):1911-1914.

[14] COLLINS J M, LANG A, PARISI C, et al. YAP and TAZ couple osteoblast precursor mobilization to angiogenesis and mechanoregulation in murine bone development[J]. *Dev Cell*, 2024, 59(2):211-227. e5.

[15] ZHAO X L, TANG L, LE T P, et al. Yap and Taz promote osteogenesis and prevent chondrogenesis in neural crest cells in vitro and in vivo[J]. *Sci Signal*, 2022, 15(757):eabn9009.

[16] ZHENG Z, HE Y, LONG L, et al. Involvement of PI3K/Akt signaling pathway in promoting osteogenesis on titanium implant surfaces modified with novel non-thermal atmospheric plasma[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10.

[17] VERMA K, JAISWAL R, PALIWAL S, et al. An insight into PI3k/Akt pathway and associated protein-protein interactions in metabolic syndrome: a recent update[J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(7):923-942.

[18] THOMAS S, JAGANATHAN B G. Signaling network regulating osteogenesis in mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Commun Signal*, 2022, 16(1):47-61.

[19] ZHANG J H, GRIESBACH J, GANEYEV M, et al. Long-term mechanical loading is required for the formation of 3D bioprinted functional osteocyte bone organoids [J]. *Biofabrication*, 2022, 14(3):035018.

[20] YAN Y Y, WANG L P, GE L H, et al. Osteocyte-Mediated translation of mechanical stimuli to cellular signaling and its role in bone and non-bone-related clinical complications[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(1):67-80.

[21] WILMOTH R L, SHARMA S, FERGUSON V L, et al. The effects of prostaglandin E2 on gene expression of IDG-SW3-derived osteocytes in 2D and 3D culture[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 630:8-15.

[22] DEEPAK V, KAYASTHA P, MCNAMARA L M. Estrogen deficiency attenuates fluid flow-induced $[Ca^{2+}]_i$ oscillations and mechanoresponsiveness of MLO-Y4 osteocytes[J]. *FASEB J*, 2017, 31(7):3027-3039.

[23] TINGÖ L, AHLBERG E, JOHANSSON L, et al. Non-Coding RNAs in human breast milk: a systematic review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:725323.

[24] ZHU Y, LI Y, CAO Z, et al. Mechanically strained osteocyte-derived exosomes contained miR-3110-5p and miR-3058-3p and promoted osteoblastic differentiation[J]. *BioMed Eng OnLine*, 2024, 23(1):44.

[25] EICHHOLZ K F, WOODS I, RIFFAULT M, et al. Human bone marrow stem/stromal cell osteogenesis is regulated via mechanically activated osteocyte-derived extracellular vesicles[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(11):1431-1447.

[26] ZHANG J N, ZHAO Y, LIU C, et al. The role of the sphingosine-1-phosphate signaling pathway in osteocyte mechanotransduction[J]. *Bone*, 2015, 79:71-78.

[27] DOBROSAK C, GOOI J H. Increased sphingosine-1-phosphate production in response to osteocyte mechanotransduction[J]. *Bone Rep*, 2017, 7:114-120.

[28] 崔怡雯,王紫璐,李蔚绮,等. 信号转导与转录活化因子3在骨稳态和机械力介导骨重建中的作用机制[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(5):818-823.

[29] JEON H H, KANG J, LI J M, et al. The effect of IFT80 deficiency in osteocytes on orthodontic Loading-Induced and physiologic bone remodeling; in vivo study[J]. *LIFE-BASEL*, 2022, 12(8):1147.

[30] LIU Z C, TANG Y C, HE L Z, et al. Piezo1-mediated fluid shear stress promotes OPG and inhibits RANKL via NOTCH3 in MLO-Y4 osteocytes[J]. *Channels (Austin)*, 2022, 16(1):127-136.

[31] CHOI J U A, KIJAS A W, LAUKO J, et al. The mechanosensory role of osteocytes and implications for bone health and disease states[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:770143.

[32] DSOUZA C, KOMAROVA S V. Mechanosensitivity and mechanotransductive properties of osteoclasts[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(1):C95-C106.

[33] YOSHIDA K, KAWAI M, UTSUNOMIYA T, et al. Extracellular matrix gene expression in human trabecular meshwork cells following mechanical fluid flow stimulation[J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(3):388-393.

[34] KIM I S, YANG W S, KIM C H. Physiological proper-

ties,functions,and trends in the matrix metalloproteinase inhibitors in inflammation-mediated human diseases[J]. Curr Med Chem,2023,30(18):2075-2112.

[35] PECK B D,MURACH K A,WALTON R G,et al. A muscle cell macrophage axis involving matrix metalloproteinase 14 facilitates extracellular matrix remodeling with mechanical loading[J]. FASEB J,2022,36(2):e22155.

[36] BETZ C,LENARD A,BELTING H G,et al. Cell behaviors and dynamics during angiogenesis[J]. Development, 2016,143(13):2249-2260.

[37] GUERRA A,BELINHA J,SALGADO C,et al. Compressive loading affects endothelial cell migration:a numerical study[J/OL]. IEEE,(2023-07-13)[2025-01-09]. <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/10175357>.

[38] SHEN N,MAGGIO M,WOODS I,et al. Mechanically activated mesenchymal-derived bone cells drive vessel formation via an extracellular vesicle mediated mechanism[J]. J Tissue Eng,2023,14:20417314231186918.

[39] YANG C Y,LIU Y,WANG Z Y,et al. Controlled mechanical loading improves bone regeneration by regulating type H vessels in a S1Pr1-dependent manner[J]. FASEB J,2022,36(10):e22530.

[40] WANG J J,YUAN B,YIN R X,et al. Inflammation responses to bone scaffolds under mechanical stimuli in bone regeneration[J]. J Funct Biomater,2023,14(3):169.

[41] FU S J,LAN Y J,WANG G Y,et al. External stimulation:a potential therapeutic strategy for tendon-bone healing[J]. Front Bioeng Biotechnol,2023,11:1150290.

[42] CHEN Y X,LYU K,LU J W,et al. Biological response of extracorporeal shock wave therapy to tendinopathy in vivo (review)[J]. Front Vet Sci,2022,9:851894.

[43] WUERFEL T,SCHMITZ C,JOKINEN L L J. The effects of the exposure of musculoskeletal tissue to extracorporeal shock waves[J]. Biomedicines,2022,10(5):1084.

[44] TIAN C B,LIU H Y,ZHAO C H,et al. A numerical study on mechanical effects of low-intensity pulsed ultrasound on trabecular bone and osteoblasts[J]. J Biomech Eng,2023,145(5):051010.

[45] ZHANG L,ZHENG Y L,WANG R,et al. Exercise for osteoporosis:a literature review of pathology and mechanism[J]. Front Immunol,2022,13:1005665.

[46] LI S Y,WU H X,WANG F,et al. Enhanced bone regeneration through regulation of mechanoresponsive FAK-ERK1/2 signaling by Zinc40099027 during distraction osteogenesis[J]. Int J Med Sci,2024,21(1):137-150.

[47] KHATIB N S,MONSEN J,AHMED S,et al. Mechano-regulatory role of TRPV4 in prenatal skeletal development[J]. Sci Adv,2023,9(4):eade2155.

[48] WU H,YIN G F,PU X M,et al. Coordination of osteoblastogenesis and osteoclastogenesis by the bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular matrix to promote bone regeneration[J]. ACS Appl Bio Mater, 2022,5(6):2913-2927.

[49] TAN J D,LIU X,ZHOU M,et al. Effect of treadmill training on fibrocartilage complex repair in tendon-bone insertion healing in the postinflammatory stage[J]. Bone Joint Res,2023,12(5):339-351.

[50] BERSCH I,ALBERTY M,FRIDÉN J. Robot-assisted training with functional electrical stimulation enhances lower extremity function after spinal cord injury[J]. Artif Organs,2022,46(10):2009-2014.

(收稿日期:2025-03-07 修回日期:2025-07-01)

(上接第 2421 页)

[31] Heparin Anticoagulation for Prevention of HELLP Syndrome in Women with Antiphospholipid Antibodies. (HEPARA)trial group. Heparin anticoagulation for prevention of HELLP syndrome in women with antiphospholipid antibodies;a randomized controlled trial[J]. Obstetr Gynecol,2024,143(3):567-576.

[32] SINGH M,FAYAZ A F F,WANG J,et al. Pregnancy complications and autoimmune diseases in women: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med,2024,22(1):339.

[33] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Low molecular weight heparin for the prevention of HELLP syndrome in women with antiphospholipid antibodies:a clinical practice guideline[J]. Am J Obstetr Gynecol, 2024, 231(2):123. e1-123. e10.

[34] American Society for Apheresis (ASFA). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach:special considerations for obstetric and gynecologic disorders[J]. J Clin Apher, 2023,38(3):234-245.

[35] TANAKA T. Early therapeutic plasma exchange for HELLP syndrome;a randomized controlled trial[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology,2023,230(456):e1-456.

[36] MANNHARDT K. ADAMTS13 activity and VWF collagen-binding capacity as predictors of organ damage in HELLP syndrome:a prospective cohort study [J]. J Thromb Haemost,2024,22(2):234-243.

[37] WANG Y. Differential methylation of the H19 gene in placentas of women with HELLP syndrome;a potential early intervention target [J]. Epigenetics, 2023, 18(5):456-465.

[38] TOLEDANO J M,PUCHE-JUAREZ M,GALVEZ-NAVAS J M,et al. Pregnancy disorders:a potential role for mitochondrial altered homeostasis [J]. Antioxidants, 2024,13(8):979.

(收稿日期:2025-02-04 修回日期:2025-06-28)