

文章编号: 1004-0374(2009)02-0208-04

骨再生的力学生物学问题

戴尅戎

(上海交通大学医学院附属第九人民医院骨与关节研究室, 上海 200011)

摘要: 生物力学主要探讨力学刺激与细胞的形态、结构和功能之间的关系。骨组织改变其形态和结构以适应力学刺激, 表现为骨的适应性重建。骨的生长是骨塑形和骨重建两个过程协同作用的结果, 以调整骨的形状、大小和组成, 适应其所处的力学环境。骨组织工程的目的就是修复骨组织的正常生物力学功能。近年来, 骨组织工程的研究主要集中于模拟骨生长的在体生理条件, 从而刺激细胞形成有功能的骨组织。生物反应器能够模拟体内生理状态, 为种子细胞在生物支架材料上生长提供一个适宜的力学环境。

关键词: 骨力学生物学; 骨适应性; 骨组织工程; 生物反应器

中图分类号: Q66; R681; Q811.6 **文献标识码:** A

Mechanobiology issues of bone regeneration

DAI Ke-rong

(Bone and Joint Research Center & Department of Orthopedics,
Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract: The mechanobiology studies the relationship between biology and the cellular mechanical environment. The central paradigm of skeletal mechanobiology is that mechanical forces modulated morphological and structural fitness of skeletal tissues. Bone tissue is adapted to the daily loadings throughout life, as a result of continuous adaptive remodeling. The processes of bone modeling and bone remodeling work together in the growing skeleton to define the appropriate skeletal shape, quality and quantity. The main goal of bone tissue engineering is the restoration of normal biomechanical functions of bone. Recently, researches are focusing on how to recapitulate some aspects of the environment present *in vivo* during bone tissue development and thereby stimulate the cells to regenerate functional tissue structures. In the bioreactors fields, where environmental factors can be reproduced and controlled, the positive effects of mechanical stimuli is employed to produce more functional and organized engineering tissues.

Key words: skeletal mechanobiology; bone adaption; bone tissue engineering; bioreactor

1 生物力学与力学生物学简介

生物体的结构和功能决定了其力学特性; 而力学特性也能反过来调节生物体的结构和功能, 使它发生适应性改变。前者是生物力学研究关注的重点问题, 而后者是力学生物学研究关注的重点问题。

1.1 生物力学 生物力学是将力学的技术和方法应用于生物体中, 结合生理学、医学和生物学, 研究生物体中的力的作用机制。生物力学研究早期主要应用牛顿力学方法, 研究手段与非生物体的力学

相同。

近年来, 随着科学技术的不断发展和研究手段的不断进步, 生物力学, 以骨生物力学为例, 在以下4个方面取得了飞速的发展: (1) 在研究水平方面, 骨生物力学的研究水平从宏观的器官水平研究和组织水平研究, 发展至微观的分子水平研究, 如

收稿日期: 2008-12-15

通讯作者: krdai@163.com

从骨的微观结构揭示骨的力学特性, 从分子水平揭示骨组织对力学载荷的响应机制等; (2) 在研究手段方面, 随着数字成像技术、计算机辅助生物力学分析等先进研究方法的应用, 骨生物力学研究已发展至以实验研究数据为基础的对骨力学性能进行计算机模拟阶段; (3) 在应用研究方面, 骨组织工程, 尤其是生物支架材料以及体外力学环境的加载在骨组织工程中的应用, 已成为骨生物力学应用研究的要点; (4) 在研究内容方面, 已从对骨基本生物力学性能的研究发展至骨的力学生物学研究, 即从骨对力学响应的分子机制层面, 揭示骨发育、骨塑形、骨重建与骨适应的过程。

1.2 力学生物学 力学生物学研究背景主要基于1895年Roux提出两个假说: 生物学过程都是通过细胞内信号调控实现的; 信号是通过细胞对力的感知产生的。其主要研究内容为探讨细胞如何感受力学刺激, 并将细胞外的机械刺激信号转化为细胞内的生物化学信号, 从而影响细胞的形态、结构和功能。

力学生物学的研究对象为生命有机体, 与非生命体相比, 具有以下特性: 生命有机体是由生物大分子组成的结构和功能的整体; 是一种高度组织化的生命系统; 具有反馈、代谢和稳态调节; 具有信息的传递与储存功能; 具有遗传和适应性; 具有自然选择和个体差异性。因此, 应用传统的生物力学手段难以阐明其本质。力学生物学将研究重心从力学移到生物学, 从细胞分子层面揭示组织的力学响应机制, 探讨机械力如何调控组织的形态和结构, 研究组织如何通过力学刺激的反馈, 维持其形态和结构, 以适应环境变化。

2 骨力学生物学

骨是人的重要器官, 具有的重要生理功能, 如运动、负重和保护内脏等均与骨的力学性能密切相关。因此, 骨力学生物学是力学生物学这门学科的一个重要研究领域。骨组织能改变其结构以适应力学刺激, 这种适应性被Wolff定律描述为“骨以其最优结构适应机械应力”。

2.1 骨塑形与骨重建中的力学生物学 骨塑形(bone modeling)是指皮质骨和松质骨的微观结构适应力学环境而形成的过程。骨重建(bone remodeling)是指一种持续进行的新骨替代旧骨的过程, 其作用在于维持骨的力学性能, 防止骨组织内微损伤或微裂痕的形成。骨的生长过程是骨塑形和骨重建两个

过程协同作用的结果, 从而调整骨的形状、大小和组成, 适应其所处的力学环境。

因机械负荷产生的微裂痕在骨重建过程中起一定作用, 如果骨的机械负荷增大, 骨组织中裂纹数量随之增加, 骨组织中的骨细胞感受裂纹的发生, 破骨细胞就沿着机械负荷的方向进行骨吸收, 之后成骨细胞开始募集并分泌形成类骨质, 通过矿化形成新骨, 从而开始骨重建过程。

2.2 骨适应性中的力学生物学 骨适应性主要表现为骨组织能改变其结构以适应力学刺激, 并通过骨重建过程修复其结构性损伤。

我们应用Flexcell应力加载系统对体外培养的成骨细胞施加持续的周期性机械牵张, 发现成骨细胞沿应力加载方向排列; 对成骨细胞和成骨细胞前体施加不同幅度和时间的周期性机械牵张, 细胞的增殖和分化水平发生不同程度变化。上述研究结果提示, 骨组织对力学刺激的适应性具有以下特点: (1) 周期性应力刺激(而非静态应力)引起骨适应性; (2) 力学刺激的频率和幅度是骨适应性的重要调节因子; (3) 延长力学刺激的作用时间, 骨塑形过程逐渐减缓; (4) 骨细胞是重要的力学感受器。

2.3 骨组织内的力学信号转导 骨组织内的力学信号转导是指骨细胞感受力学刺激, 将细胞外的力学信号转化为细胞内的生物化学信号, 从而影响细胞的形态、结构和功能。骨组织的力学转导是实现骨塑形、骨重建和骨适应性的重要基础。

有研究表明, 整合素是细胞膜上重要的力学信号感受器, 可以感受细胞外的力学刺激, 激活细胞内局部黏着斑激酶, 从而激活细胞内Rho信号转导通路。

2.4 计算力学生物学 随着计算机和有限元分析技术的不断发展, 如今的力学生物学工作者可以应用计算机模拟, 分析、确定机械负荷引起组织分化、生长、适应和维持的量化规则, 如应用有限元分析方法对骨重建过程中机械负荷诱导骨吸收、骨形成过程进行计算机模拟和量化分析。

计算力学生物学模型通常包括以下分析步骤: 边缘施加力学刺激; 通过组织实质的力传导; 细胞感受力学刺激; 细胞基因表达变化; 细胞外基质性状改变; 对力学刺激产生扰动。

3 力学骨生物学的应用——骨组织工程

骨组织工程是一门新兴的交叉科学, 主要涉及三个要素: 种子细胞、生物支架材料和生物反应

器。生物支架材料在骨组织工程中的应用存在以下问题：种子细胞分布、营养成分的供给、力学刺激的加载和血管的再生。生物反应器模拟体内生理状态为种子细胞在生物支架材料上生长提供一个体外环境。目前用于骨组织工程的生物反应器有三类：(1) 转瓶式生物反应器：通过搅拌培养液，输

送营养物质和氧气，该反应器的缺点为搅拌产生的紊流和湍流会对细胞产生损伤；(2) 旋壁式生物反应器：该反应器营养物质交换更加充分，但切应力仅作用于支架材料表面，不能对种子细胞提供有效的力学刺激；(3) 灌注式生物反应器(图1)：培养液通过灌注流过支架材料的内部孔隙，大大增加了营养

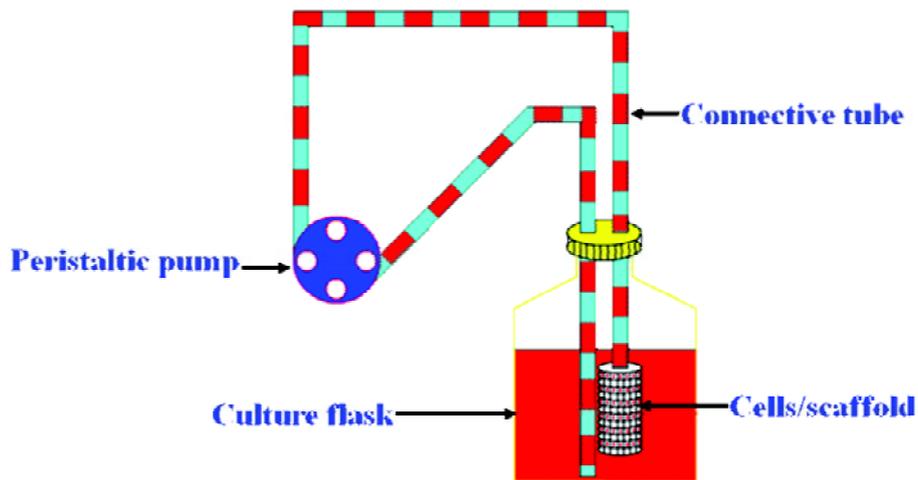


图1 灌注式生物反应器

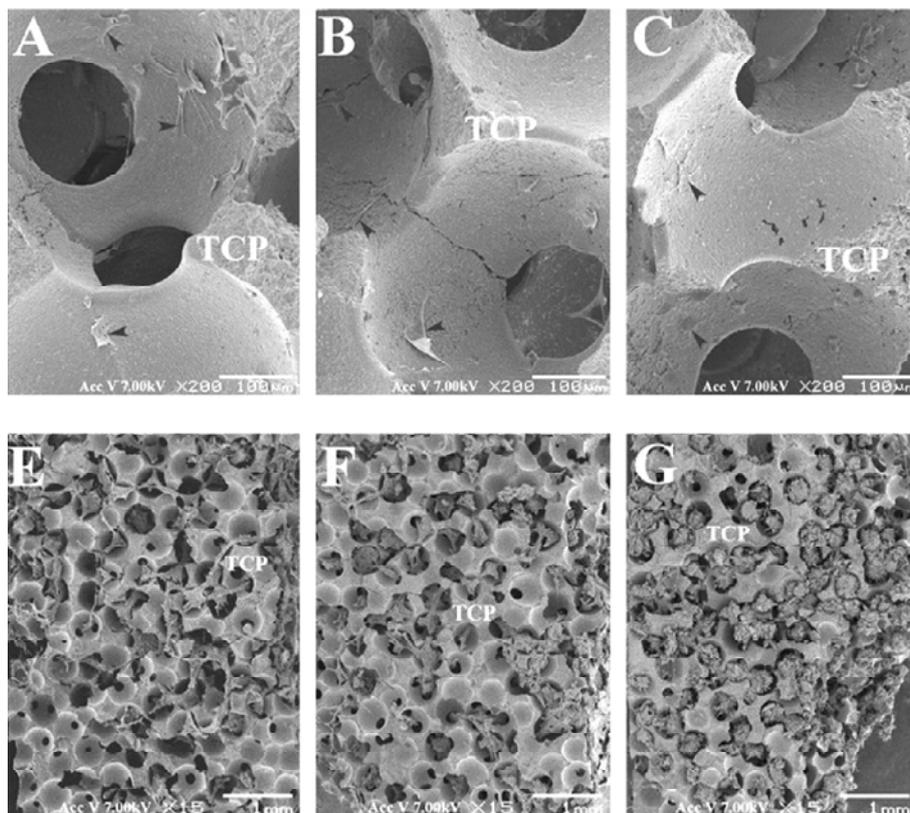


图2 随灌注时间延长，多孔磷酸钙骨水泥内细胞数目明显增多

A: 磷酸钙骨水泥材料内部结构; B: 磷酸钙骨水泥材料中间结构; C: 磷酸钙骨水泥材料外部结构; E: 3 mL/min(1×); F: 3 mL/min(2×); G: 3 mL/min(3×)

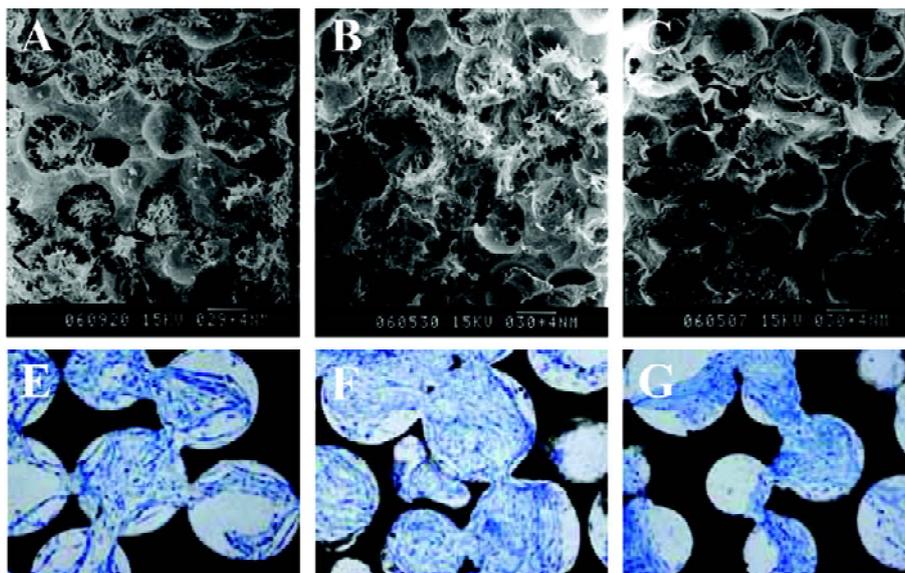


图3 不同灌流量对多孔磷酸钙骨水泥内细胞数目的影响

A: 3mL/min; B: 6mL/min; C: 9mL/min; E: 3mL/min; F: 6mL/min; G: 9mL/min

物质和氧气的传输，同时还能模拟体内细胞间液的流动，对种子细胞施加力学刺激。

我们应用灌流式生物反应器，探讨了不同灌流条件对多孔磷酸钙骨水泥(生物支架材料)内种子细胞生长的影响。结果显示，随灌流时间的延长，支架材料内细胞数目明显增加(图2)。

应用Fluent6.1软件计算不同灌流量(3mL/min、6mL/min和9mL/min)情况下支架材料各个部位流体切应力和流速分布。结果显示，随灌流量增加，支架材料各部位流体切应力和流速均增加。扫描电镜和组织学染色结果显示(图3)，灌流量6mL/min时支架材料内细胞数目较3mL/min明显增加，但当灌流量增加至9mL/min时，支架材料内细胞数目明显减

少。上述结果表明，在一定范围内增加灌流量可提高支架材料内营养物质和氧气传输，从而促进细胞生长，然而过高的灌流量产生的切应力会损伤材料内的细胞，提示适宜的力学条件对骨组织工程非常重要。

4 骨力学生物学今后的研究方向

骨力学生物学是一个新兴的交叉学科，近年来发展迅猛，但仍存在许多问题，如如何为骨组织工程中工程骨的构建提供适宜的力学环境；骨组织内力学刺激的信号转导机制；如何推动基础研究成果向临床诊断和治疗转化等。