

DOI: 10.13376/j.cbls/2022153

文章编号: 1004-0374(2022)11-1394-08

力学信号与细胞适应

胡 怡, 尹丹阳, 史仍飞*

(上海体育学院运动健康学院, 上海 200438)

摘要: 人体是由骨骼和肌肉等运动系统构成的有生命活动的机体, 与内外力学刺激信号密切相关。力学刺激信号传递至组织细胞, 并与细胞内部生物学信号交互作用, 从而完成生物学过程。人体响应的力学刺激主要有机械牵张应力、流体剪切应力与静水压力等。阐明力学信号下细胞的变化及机制, 对于生命科学具有十分重要的意义。本文将主要针对机械牵张应力、流体剪切应力与静水压力这三种力学信号的体外力学加载装置及其引起的细胞适应作一综述。

关键词: 机械牵张应力; 流体剪切应力; 静水压力; 细胞适应

中图分类号: Q66 **文献标志码:** A

Mechanical signal and cell adaptation

HU Yi, YIN Dan-Yang, SHI Reng-Fei*

(School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: The human body is a living organism composed of motor systems such as bones and muscles, which are closely associated with internal and external mechanical stimulus signals. The mechanical stimulus signals are transmitted to the tissue cells, and then interact with the internal biological signals to complete the biological process. The main mechanical stimuli to which the cells respond are mechanical stresses such as mechanical stretch stress, fluid shear stress and hydrostatic pressure, etc. It is of vital significance to the life sciences to elucidate the changes and mechanisms that occur in cells under the mechanical signals. In this paper, we review the *in vitro* mechanical loading devices and the cellular adaptations induced by three mechanical signals, namely mechanical stretch stress, fluid shear stress and hydrostatic pressure.

Key words: mechanical stretch stress; fluid shear stress; hydrostatic pressure; cell adaptation

在生物体内, 细胞周围力学微环境诱导和调节细胞(成骨细胞、血管内皮细胞等)的功能, 如基因表达、蛋白质合成、细胞增殖和分化等。细胞膜表面存在多种力学感受器(mechanosensor), 当细胞接受牵张应力、流体剪切应力、静水压力等刺激后, 可激活下游细胞信号通路, 诱导转录调节因子的核转位, 并最终引起机械响应基因的表达以使细胞发生适应性变化(图1)。由于人体生理结构极其复杂, 直接观察力学信号与细胞生物学行为之间的关系非常困难, 因此体外细胞力学加载成为主要的细胞力学实验手段。应用体外力学加载装置, 探究力学信号与细胞适应的关系, 探索应力刺激对各种细胞的影响, 有助于促进骨骼肌生物力学、医学、运动机

能学等方面的发展。

1 牵张应力

1.1 体外牵张应力的加载

Flexercell 细胞加载装置为目前使用较广泛的体外力学加载系统^[1], 能对肌腱组织、软骨组织、韧带组织, 从肌肉、骨等组织中分离出来的细胞, 以及细胞系施加牵张应力刺激。应用 Flexercell 细

收稿日期: 2022-06-07; 修回日期: 2022-07-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(32171136); 上海市自然科学基金项目(19ZR1452900); 国家重点研发项目(2020YFC2005604)

*通信作者: E-mail: rfshi@sus.edu.cn

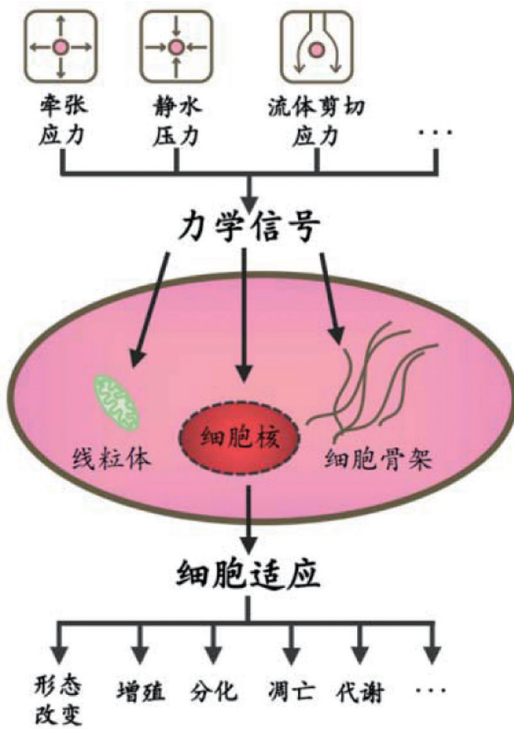


图1 力学信号与细胞适应模式图

胞加载装置时, 需使用特定的细胞培养板, 培养板孔底为硅胶膜, 可根据接种细胞种属的不同, 包被胶原、氨基酸、弹性蛋白、层黏连蛋白等, 以促进细胞贴壁。施加牵张应力时, 培养板置于装载台上, 周围用橡胶密封垫组成封闭腔, 通过真空泵抽吸封闭腔中的气体, 从而使弹性硅胶膜发生形变, 对贴

附于硅胶膜上的细胞产生牵张刺激作用^[2](图2)。

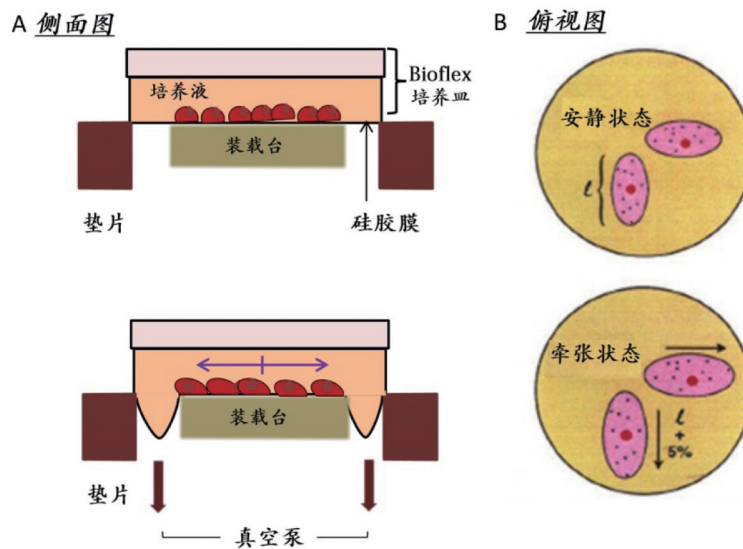
除了 Flexercell 细胞加载装置外, MCFX 细胞单轴应力加载系统、STREXS 细胞机械牵拉仪、MechanoCulture cellscale 细胞应力刺激系统、Electro-Force3200 等装置也可以用于体外模拟牵张应力, 并可进行单层、三维矩阵, 单轴、双轴, 恒定速度、正弦等不同形式的牵拉。体外进行牵张应力加载时, 需要考虑牵张拉伸应力的加载周期、大小、频率及持续时间。

1.2 牵张应力与细胞适应

1.2.1 牵张应力与成肌细胞适应

骨骼肌是一种机械敏感组织, 对机械负荷的适应主要表现为结构、质量和功能等方面的变化^[3]。体外拉伸应变变模型的实验表明, 包括卫星细胞和成肌细胞在内的成肌祖细胞是高度机械敏感的细胞, 能响应牵张应力刺激^[4]。目前肌卫星细胞、小鼠 C₂C₁₂ 成肌细胞系和大鼠 L6 成肌细胞常被用于探究牵张应力的实验中。对于离体培养的肌卫星细胞, 牵张应力刺激可使卫星细胞激活, 完成细胞增殖、纤维分化^[5]。

力学刺激的参数, 如牵张刺激的频率、牵张时间和牵张幅度是影响细胞增殖、分化的重要因素。大量实验数据显示, 对成肌细胞施加适宜的机械牵张应力可促进其增殖、分化; 而超载机械牵张则会导致成肌细胞蛋白质代谢异常, 加剧细胞凋亡, 甚至坏死^[6], 这也可能是适宜运动有益健康的细胞分



A: Flexercell培养板其中一个孔在静止时和施加真空时的侧面图; B: Flexercell培养板安静时和施加真空时的俯视图, 施加刺激后细胞形态改变。

图2 Flexercell细胞加载装置工作原理

子机制之一。相关的机制方面,已有研究表明,磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号通路参与牵张应力刺激对成肌细胞增殖、分化、凋亡的作用;除此以外,肝细胞生长因子与 c-间充质上皮转化因子受体、钙调蛋白、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、环氧合酶 2、胰岛素样生长因子 -1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 及激素相关基因等也参与了牵张应力刺激对成肌细胞的调节^[4]。

牵张应力也会影响成肌细胞的代谢。机械应力刺激会导致肌细胞葡萄糖摄入增加,这可能是解释运动改善胰岛素抵抗的原因之一。张静和肖卫华^[7]使用棕榈酸构建 C₂C₁₂ 肌管胰岛素抵抗模型,并对细胞施以机械牵拉刺激,结果发现牵张应力刺激改善了 C₂C₁₂ 肌管胰岛素信号的转导和胰岛素刺激的葡萄糖摄取,并且促进了脂肪酸氧化。除了胰岛素抵抗值得关注外,瘦素抵抗也在糖脂代谢疾病中较为常见。彭瑾^[8]通过高糖干预构建 C₂C₁₂ 成肌细胞瘦素抵抗模型,然后采用 15% 机械牵张模拟运动,结果发现,15% 机械牵拉 3 h、6 h 均可显著改善 C₂C₁₂ 成肌细胞瘦素抵抗。此外,冯钰^[9]的实验表明,机械牵张可以促进小鼠 C₂C₁₂ 成肌细胞中雌二醇的合成,而生成的雌激素调节了糖代谢相关酶水平和通路蛋白表达,与肌细胞葡萄糖摄入也存在一定的关联。体外牵张应力促进成肌细胞葡萄糖代谢、改善其胰岛素抵抗及瘦素抵抗等实验结果为阐明运动改善代谢性疾病提供了研究基础和新思路。

机械牵张除了可能对成肌细胞增殖分化和代谢产生影响以外,其也会影响促炎基因的表达^[10],这可能为了解抗阻训练如何减轻与肌炎相关的症状提供新的见解。此外,Wang 等^[11]发现机械牵张负荷可以影响 C₂C₁₂ 成肌细胞的昼夜节律,使用 Flexercell FX-4000 应变单元对 C₂C₁₂ 成肌细胞在 0 h、6 h、12 h 和 24 h 内施加 15% 和 0.5 Hz 的机械应力负荷,结果发现昼夜节律相关基因表达发生了变化。

综上所述,牵张应力对成肌细胞的增殖、分化、能量代谢、炎症反应及昼夜节律等均有作用,并受力学参数的影响。探索最佳的牵张应力参数有助于认识力学信号与生物学信号的交互作用,更好地认识生命过程。

1.2.2 牵张应力与骨组织细胞适应

在体实验和离体实验均显示,各种机械应力刺激包括牵张应力,可对成骨细胞、骨细胞等骨组织细胞产生作用,使细胞形态发生改变,细胞的增殖、

分化受到影响^[12-13]。

成骨细胞体外培养模型主要分为细胞系和原代成骨细胞。MC3T3-E1 (小鼠胚胎成骨细胞前体细胞)、MG-63 (人成骨肉瘤细胞) 是常用的探究牵张应力与骨细胞关系的细胞系模型;原代成骨细胞常以提取的 C57BL/6 小鼠成骨细胞为材料。体外牵张应力加载装置可模拟骨骼受压形变时,成骨细胞所受到的牵张作用。研究表明机械牵张刺激可以加速成骨细胞的成熟、分化和矿化基质沉积,并促进成骨相关基因的表达^[14-15]。与成肌细胞类似,牵张刺激对成骨细胞的影响也与刺激的强度、频率和时间有关,并且存在两重性,即适宜的牵张刺激可对成骨细胞产生有益影响,如促进成骨分化等,而过过量的牵张刺激则可产生不利影响,例如导致成骨分化降低、细胞凋亡增加等^[16-17]。此外,牵张应力也可以影响破骨细胞的形成^[18]。

1.2.3 牵张应力与其他细胞适应

人体内的各种细胞都存在于对应的力学环境中,并且受到力学环境的影响和调节。除上述提到的细胞外,牵张应力也可以对肌腱干细胞^[19]、尿路上皮细胞、软骨细胞^[20]等多种细胞产生影响。

目前,大多数对细胞进行体外牵张的实验结果认为机械牵张可以影响细胞的生物学功能,并且在一定范围内,机械牵张对调节细胞生物学功能有积极效应。表 1 列举了常见的牵张仪器及牵张实验参数,并且汇总了实验的主要结论,以表明牵张应力对细胞适应的影响。

2 流体剪切应力

流体剪切应力 (fluid shear stress, FSS) 由体液流动产生,为层流中移动层之间的内摩擦力^[25],其对骨组织细胞、血管内皮细胞的增殖、抗凋亡、迁移、生物活性物质产生等方面有重要影响。

2.1 体外流体剪切应力的加载

平行板流室广泛用于体外流体剪切应力的加载,可在体外对单层细胞施加单向层流体流动,并且加载持续时间较长,通常为几天^[26]。目前平行板流室主要应用于探究血管内皮细胞、成骨细胞等对力学刺激较为敏感的细胞在流体剪切应力作用下的生物学响应。Flexcell str-4000 flexcell 细胞剪切力学实验装置系统、Naturethink NK110-STD 剪切力细胞培养仪等装置较为广泛使用。Flexcell str-4000 flexcell 细胞剪切力学实验装置系统由蠕动泵、平行板流室、Fluid 脉冲阻尼器等组成。此外,由于原

表1 不同牵张设备及参数对细胞的影响总结

细胞种类	牵张参数				主要结论	参考文献	
	牵张设备	牵张时长	牵张频率	牵张幅度			
成肌细胞	C ₂ C ₁₂ 和L6	Flexercell FX-5000	6 h	0.5 Hz	15%、20%	15%牵拉促进、20%牵张抑制C ₂ C ₁₂ 和L6成肌细胞的增殖, 调控其分化	[6]
	C ₂ C ₁₂	Flexercell FX-5000	6 h	0.5 Hz	15%	周期性机械牵张能够改善棕榈酸诱导的C ₂ C ₁₂ 肌管的胰岛素抵抗和葡萄糖摄取	[7]
	C ₂ C ₁₂	Flexercell FX-5000	3、6 h	0.5 Hz	15%	机械牵张改善C ₂ C ₁₂ 成肌细胞瘦素抵抗	[8]
	C ₂ C ₁₂	Flexercell FX-5000	2、1 h	0.25、1.0 Hz	15%	机械牵张可以通过减少肌肉自身抗原和促炎Toll样受体3的表达来有益	[10]
	C ₂ C ₁₂	Flexercell FX-4000	0、6、12、24 h	0.5 Hz	15%	机械应力负荷影响C ₂ C ₁₂ 成肌细胞的昼夜节律	[11]
成骨细胞	C57BL/6 小鼠原代	Flexercell FX-5000	2、4、8、12 h	0.5 Hz	3%、6%、12%	机械牵张应力可以促进成骨细胞分化; 6%强度牵张4 h时细胞的凋亡率最低, 增大牵张强度或者延长干预时间都会导致细胞凋亡率增加	[21]
	MG63	Flexercell FX-5000	—	0.1 Hz (1/2正弦波形/方波)	15%	高水平机械拉伸诱导细胞凋亡	[22]
	MC3T3	Flexercell FX-5000	2、4、8 h	0.5 Hz	3%、6%、12%	机械应力刺激可以促进MC3T3成骨细胞分化, 且具有应力类型、强度、时间等条件的依赖性	[23]
	MC3T3	Flexercell FX-5000	2、4 h (连续5天)	0.5 Hz	4%、6%	机械牵张应力可促进成骨细胞分化	[24]
	C57BL/6 小鼠原代	Flexercell FX-5000	2、4 h (第1、3、5、7天)	0.5 Hz	3%		
其他细胞	破骨细胞	FlexerCell 细胞应力 加载系统	—	0、0.5、1.0、1.0、2.0 Hz	—	牵张应力环境刺激有利于破骨细胞的形成	[18]
	肌腱干细胞	Flexercell FX-5000	48 h	—	0、2%、4%、6%	适度温和的牵张力有助于提高肌腱干细胞的存活率并加速其向成骨细胞分化	[19]
	人骨关节炎 软骨细胞	ElectroForce- 3200力学测 试仪	3 h	0.25 Hz	0、5%、10%、15%	体外培养的人骨关节炎软骨细胞的增殖活性与受力大小有关, 且存在细胞增殖的最适应力条件	[20]

注: “—”表示文献中未明确标注相关参数

子力显微镜探针无法接触到密封平行板流室中的内皮细胞, 因此也可以使用锥板黏度计来施加剪切应力^[27]。

2.2 流体剪切应力与细胞适应

2.2.1 流体剪切应力与骨组织细胞适应

间质液分布在整个细胞外基质中, 填补了组织

内的孔隙, 当骨骼受到机械负荷刺激时, 间质液通过矿化骨基质空间中的骨细胞形成的通道, 产生了与血管壁剪应力类似的壁剪应力^[28-29]。骨组织中的应力敏感细胞主要为骨细胞和成骨细胞^[30]。基于实验和计算研究, McGarry等^[31]发现, 成骨细胞的体内机械环境与骨细胞明显不同; Bonewald和

Johnson^[32] 则发现, 成骨细胞在体内受到的 FSS 相对较小, 并且 FSS 的形式和大小与间质液中骨细胞所感知的存在不同。

成骨细胞和破骨细胞对其局部生理流体剪切应力的机械敏感性已在平行板流室模型中得到证明^[33]。王晓桃等^[34] 的研究表明, 流体剪切应力可促进骨细胞的增殖; 而流体剪切应力缺乏时, 可直接引起骨细胞和成骨细胞凋亡^[35]。在 FSS 等力学刺激下, 骨细胞可以释放出多种蛋白因子及信号分子, 用以调节成骨细胞及破骨细胞^[36]。

FSS 可以促进成骨细胞形态改变、表面胞突增多等^[37]。岳二丽等^[37] 运用定常流加载系统(包含流室、MASTERFLEX 蠕动泵和储液池)对细胞玻片加力, 观察分析流体剪切应力对成人骨肉瘤细胞 MG63 的作用, 研究发现, 7 和 12 dynes/cm² 的流体剪切应力均能引起成骨细胞在形态学上发生效应性改变。除形态学变化外, FSS 可促进成骨细胞的增殖与分化, 且这种适应性呈时间和强度依赖性^[38]。此外, 流体剪切应力对骨组织细胞的作用也存在两重性, 即适宜强度的流体剪切应力使细胞凋亡减少, 过强则可能使细胞凋亡增加。目前研究认为, “生理”剪切应力保持在 0.5~1.5 Pa 之间^[28], 而 1~1.2 Pa 的流体剪切应力对细胞凋亡的抑制作用最明显^[39]。

2.2.2 流体剪切应力与血管内皮细胞适应

从心脏泵出的血液对脉管系统施加两个主要的作用力: 一是平行于血管壁的血流摩擦力即 FSS, 二是对血管壁施加的侧压力即血压。内皮细胞将 FSS 转化为生化信号, 通过专门的机制和途径调节基因表达和细胞行为, 生理水平的 FSS 引导流向组织的血流并确保血管壁的机械完整性; 当 FSS 超出生理水平时, 或内皮细胞功能障碍时, 将会导致炎症和病理情况的发生, 例如动脉粥样硬化等^[40], 而动脉粥样硬化又会引发流体流动紊乱和低剪切应力的区域扩大^[41]。此外, 久坐不动的生活方式可能引起血管壁流体剪切应力的减少, 进而导致了内皮功能障碍和心血管疾病等的发生^[42]。

3 静水压力

静水压力 (hydrostatic pressure, HP) 是指在人体内某部位聚集的液体受到应力刺激时, 在细胞周围发生均匀的应力, 并且细胞不发生形变^[43]。静水压力对软骨细胞、骨髓间充质干细胞及椎间盘等具有重要意义。

3.1 体外静水压力的加载

体外施加 HP 技术对于模拟细胞机械微环境至关重要, 目前已使用的体外施加 HP 技术包含以下三种: 气压法、注射器法、介质高度法^[44]。气压法中静水压力由气泵提供, 可以模拟相对较大的压力变化范围 (0~10 mPa); 注射器法通过注射器给细胞培养室加压来实现 HP 加载, 并通过压力计监测压力, 此法可以提供正 (压缩) 压力和负 (拉伸) 压力; 介质高度法 (液体加压) 通过调整培养基高度来实现不同 HP 的施加, 但需要专门设计的装置来分离 HP 和气体张力的影响。目前, 体外静水压加载系统种类较多, 但并没有广泛使用的、较为成熟的机械装置。刘志超等^[45] 使用的体外静水压加载系统由压力容器、气压源、压力显示仪器、智能温控以及活塞装置和细胞爬片等组成。

3.2 静水压力与细胞适应

3.2.1 静水压力与软骨细胞适应

静水压力对软骨细胞的正常生理功能具有重要意义, 现在越来越多的实验证据表明, 循环静水压力是维持软骨细胞正常表型和胞外基质功能的必需因素^[46]。静水压力对人软骨细胞的影响具有强度和时间的依赖性, 王鑫等^[47-48] 使用正常成人膝关节软骨组织细胞, 观察高强度 (10.0 mPa) 和低强度 (3.0 mPa) 周期性静水压的影响, 结果发现: 低强度时, 软骨自我修复和自身保护作用增强, 而超出生理范围的高强度静水压力刺激则可能导致机械应力损伤。

3.2.2 静水压力与骨髓间充质干细胞适应

骨稳态的维持需要物理负荷刺激, 部分通过间充质干细胞的更新和成骨分化来完成^[49]。研究表明, 机械应力刺激可影响骨髓间充质干细胞的增殖和分化, 牵张应力与流体剪切应力刺激大部分会使其向成骨方向分化, 而压缩力和静水压力刺激大部分会使其向软骨方向分化, 也有小部分向成骨方向分化^[50]。Stavenschi 等^[51] 发现在骨内低至 10 kPa 的静水压力就可以驱动人骨髓间充质干细胞成骨分化, 然而, 静水压力对间充质干细胞作用的最适条件仍未有定论, 其作用机制也有待阐明。

3.2.3 静水压力与椎间盘适应

静水压力对椎间盘的生物学行为有多重影响。椎间盘由髓核和纤维环组成, 髓核是一种凝胶状结构, 含有胶原纤维和蛋白聚糖, 高丰度的水合蛋白聚糖有助于缓冲脊柱的压缩负荷, 并维持胶原蛋白超微结构, 髓核和纤维环中的细胞生活在具有静水

压力的独特力学微环境中。研究表明, 生理强度 (0.35~0.75 mPa) 的静水压力可视为髓核和纤维环细胞合成代谢的促进因子; 相反, 过大的压力会加剧髓核和纤维环细胞中蛋白多糖的分解代谢^[52-53]。Wang 等^[54] 使用自主开发的新型静水压力生物反应器, 研究动态静水压力在调节髓核和纤维环的生物学行为中的作用, 结果发现低负荷动态静水压通过上调 N-钙黏蛋白和整合素 $\beta 1$ 进而对髓核和纤维环中细胞的存活和细胞外基质稳态产生有益影响; 相反, 高负荷动态静水压加剧了细胞凋亡, 并破坏了细胞外基质稳态。

4 其他力学装置及细胞适应

除上述提到的力学刺激的加载装置外, 磁扭转细胞仪 (MTC) 也是一种公认的方法, 用于对活细胞施加生理大小的可控和精确的局部机械应力^[55]。此外, 细胞外基质是微环境中为细胞提供力学信号的重要部分, 3D 微环境对于细胞来说是必不可少的, 上述提到的加载装置, 仅在一定程度上模拟了细胞所受到的部分力学刺激。目前, 也有研究将细胞封装在水凝胶中, 以最大程度模拟 3D 细胞微环境^[56]。

力学信号除了可以使骨骼肌细胞、骨组织细胞、软骨细胞、血管内皮细胞、骨髓间充质干细胞、椎间盘细胞产生细胞适应外, 也可以调控胚胎干细胞^[57-58]、间充质干细胞^[59]、肿瘤细胞^[60]、内皮祖细胞^[61]等多种细胞, 力学信号在活细胞的功能中起着关键作用。

细胞膜表面存在力学感受器, 当细胞接受力学刺激后, 也会对细胞核产生一定的影响, 细胞核不仅是真核细胞中 DNA 复制和转录的场所, 而且其机械特性还有助于保护基因组并将机械信号从细胞外环境转移到染色质^[62]。Aureille 等^[63] 的研究表明, 核膜可以作为机械传感器运行, 其变形控制细胞生长以响应张力。染色质是细胞核中 DNA 和组蛋白的独特结构, 是基因表达动态调控的部位。染色质受到细胞表面上的外源应力和 (或) 内源应力的影响, 这些力学信号通过直接 (黏附分子、细胞骨架以及核骨架和细胞骨架复合物的接头) 和间接 (扩散和 (或) 易位过程) 信号通路来调节染色质折叠和变形水平以调节转录^[64]。细胞骨架决定了真核细胞抵抗变形、运输细胞内物质和在运动过程中的形变能力。现有研究表明, 力学信号可以通过细胞骨架的传递, 直接拉伸染色质, 染色质拉伸取决于力

学加载方向^[65], 并且通过细胞骨架的传递, 力学信号可以诱导细胞基因表达, 该过程受到组蛋白 H3K9 甲基化水平的调控^[66-67]。此外, 在不同模态作用力下, 细胞刚度、染色质变形和基因转录具有显著的各向异性^[68]。Hang 等^[69] 结合细胞骨架的多级结构特征, 建立了细胞的自相似多级结构模型, 该模型为基于力学标记物进行细胞分类和癌症诊断提供了一定的理论基础。

线粒体也可以感知环境中的机械力来调整其结构和活性^[70]。Bartolák-Suki 等^[71-72] 的研究发现, 力学信号可以直接影响线粒体的结构和功能, 增加 ATP 合酶的催化结构域、细胞色素 C 氧化酶及其酪氨酸磷酸化、线粒体融合素和 PPAR γ 协同激活因子 -1 α (PGC-1 α) 的表达来增强 ATP 的产生。

5 结论

生命过程始终沉浸于内外力学信号刺激中, 而体内的诸多细胞感受着不同的力学刺激, 并将力学信号转化为生物学信号, 以此来维持生命过程和调节生理功能。这些细胞对于力学信号的响应, 多数呈时间和强度依赖性。体外研究应力对于细胞的影响有着广阔的前景, 应考虑细胞的来源, 应力的性质、频率、大小, 以及细胞培养底物等因素。除此之外, 单细胞力学刺激技术的应用、相应信号分子的表达、组学技术的应用将有助于我们了解力学信号与细胞适应的具体条件及机制, 这也有助于运动生物学、运动医学、组织工程学等学科的发展。

[参 考 文 献]

- [1] Vande Geest JP, Di Martino ES, Vorp DA. An analysis of the complete strain field within Flexercell membranes. *J Biomech*, 2004, 37: 1923-8
- [2] Yu HS, Kim JJ, Kim HW, et al. Impact of mechanical stretch on the cell behaviors of bone and surrounding tissues. *J Tissue Eng*, 2016, 7: 2041731415618342
- [3] Narici M, Franchi M, Maganaris C. Muscle structural assembly and functional consequences. *J Exp Biol*, 2016, 219: 276-84
- [4] Wang Y, Song J, Liu X, et al. Multiple effects of mechanical stretch on myogenic progenitor cells. *Stem Cells Dev*, 2020, 29: 336-52
- [5] Kook SH, Son YO, Choi KC, et al. Cyclic mechanical stress suppresses myogenic differentiation of adult bovine satellite cells through activation of extracellular signal-regulated kinase. *Mol Cell Biochem*, 2008, 309: 133-41
- [6] 付绍婷. 雄激素受体在周期性机械牵拉调控成肌细胞增殖与分化中的作用和机制[D]. 上海: 上海体育学院, 2019

- [7] 张静, 肖卫华. 周期性机械牵拉可以改善棕榈酸诱导的C2C12成肌细胞胰岛素抵抗[C]. 第十一届全国体育科学大会论文摘要汇编, 2019: 7582-3
- [8] 彭瑾. 机械牵拉对C2C12成肌细胞瘦素抵抗的影响及其机制[D]. 上海: 上海体育学院, 2021
- [9] 冯钰. 机械牵张通过雌激素调控小鼠C₂C₁₂(成肌细胞糖代谢)[D]. 上海: 上海体育学院, 2019
- [10] Chen R, Feng L, Ruan M, et al. Mechanical-stretch of C2C12 myoblasts inhibits expression of Toll-like receptor 3 (TLR3) and of autoantigens associated with inflammatory myopathies. *PLoS One*, 2013, 8: e79930
- [11] Wang M, Yu D, Zheng L, et al. Mechanical stress affects circadian rhythm in skeletal muscle (C2C12 Myoblasts) by reducing Per/Cry gene expression and increasing Bmal1 gene expression. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e928359
- [12] Ehnes DD, Price FD, Shrive NG, et al. Embryonic stem cell-derived osteocytes are capable of responding to mechanical oscillatory hydrostatic pressure. *J Biomech*, 2015, 48: 1915-21
- [13] Zhong Z, Zeng XL, Ni JH, et al. Comparison of the biological response of osteoblasts after tension and compression. *Eur J Orthod*, 2013, 35: 59-65
- [14] Papachroni KK, Karatzas DN, Papavassiliou KA, et al. Mechanotransduction in osteoblast regulation and bone disease. *Trends Mol Med*, 2009, 15: 208-16
- [15] 李菲菲, 丁寅, 陈富林, 等. 机械牵张应力对成骨细胞增殖和分化影响的初步研究. *口腔医学研究*, 2012, 28: 507-12
- [16] 李晖, 张晓玲, 沈刚, 等. 周期性张应变作用下成骨细胞凋亡的体外研究. *医用生物力学*, 2009, 24: 223-7
- [17] Fushiki R, Mayahara K, Ogawa M, et al. High-magnitude mechanical strain inhibits the differentiation of bone-forming rat calvarial progenitor cells. *Connect Tissue Res*, 2015, 56: 336-41
- [18] 陈星, 周友龙, 朱泽敏, 等. 牵张应力影响破骨细胞形成的研究. *中国现代医生*, 2021, 59: 36-39+44+193
- [19] 沈家亮, 王琳, 尚文强. 持续牵张应力诱导肌腱干细胞向成骨细胞分化的作用机制研究. *实用骨科杂志*, 2021, 27: 719-23+27
- [20] 孙晓雷, 赵斌, 马信龙, 等. 循环牵张应力对人骨关节炎软骨细胞增殖的影响. *天津医药*, 2013, 41: 1073-5+140
- [21] 陈熙, 郭健民, 邹军. 机械应力对C57BL/6小鼠成骨细胞分化和凋亡的影响. *中国运动医学杂志*, 2018, 37: 491-5
- [22] Yu KW, Yao CC, Jeng JH, et al. Periostin inhibits mechanical stretch-induced apoptosis in osteoblast-like MG-63 cells. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117: 292-300
- [23] 陈熙. Wnt/ β -catenin信号转导通路在运动防治老年骨质疏松症中的作用研究[D]. 上海: 上海体育学院, 2017
- [24] 全晓阳. 机械牵张成骨细胞对NPNT的调控作用[D]. 上海: 上海体育学院, 2018
- [25] Huang Q, Hu X, He W, et al. Fluid shear stress and tumor metastasis. *Am J Cancer Res*, 2018, 8: 763-77
- [26] Shurbaji S, Al-Ruweidi MKAA, Ali FH, et al. Application of a flow-induced stress wave and investigation of associated injuries on cell monolayers using a parallel plate flow chamber. *Methods Protoc*, 2020, 3: 65
- [27] Wong AK, LLanos P, Boroda N, et al. A parallel-plate flow chamber for mechanical characterization of endothelial cells exposed to laminar shear stress. *Cell Mol Bioeng*, 2016, 9: 127-38
- [28] Oest ME, Miller MA, Howard KI, et al. A novel *in vitro* loading system to produce supraphysiologic oscillatory fluid shear stress. *J Biomech*, 2014, 47: 518-25
- [29] Wittkowske C, Reilly GC, Lacroix D, et al. *In vitro* bone cell models: impact of fluid shear stress on bone formation. *Front Bioeng Biotechnol*, 2016, 4: 87
- [30] You J, Yellowley CE, Donahue HJ, et al. Substrate deformation levels associated with routine physical activity are less stimulatory to bone cells relative to loading-induced oscillatory fluid flow. *J Biomech Eng*, 2000, 122: 387-93
- [31] McGarry JG, Klein-Nulend J, Mullender MG, et al. A comparison of strain and fluid shear stress in stimulating bone cell responses -- a computational and experimental study. *FASEB J*, 2005, 19: 482-4
- [32] Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*, 2008, 42: 606-15
- [33] Case N, Xie Z, Sen B, et al. Mechanical activation of β -catenin regulates phenotype in adult murine marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 2010, 28: 1531-8
- [34] 王晓桃, 田申, 何玉婵, 等. 运用液体流动装置模拟的流体剪切应力下骨髓瘤细胞对骨细胞、破骨细胞和骨细胞表达RANKL的影响. *中国组织工程研究*, 2019, 23: 251-6
- [35] Wang H, Young SR, Gerard-O'Riley R, et al. Blockade of TNFR1 signaling: a role of oscillatory fluid shear stress in osteoblasts. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 1044-51
- [36] 杨焕, 韩标, 郭勇. 载荷作用下骨细胞分泌因子对成骨细胞和破骨细胞的调节. *医用生物力学*, 2021, 36: 824-8
- [37] 岳二丽, 李夏宁, 赵红宇. 不同强度流体剪切应力作用下成骨细胞的形态学改变. *实用口腔医学杂志*, 2021, 37: 487-91
- [38] Aisha MD, Nor-Ashikin MN, Sharaniza AB, et al. Orbital fluid shear stress promotes osteoblast metabolism, proliferation and alkaline phosphates activity *in vitro*. *Exp Cell Res*, 2015, 337: 87-93
- [39] 张成俊, 夏亚一, 王常德, 等. 流体切应力下SIVA-1凋亡诱导因子促成骨细胞增殖分化的双向调节作用. *中国微创外科杂志*, 2009, 9: 741-6
- [40] Baeyens N, Bandyopadhyay C, Coon BG, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease. *J Clin Invest*, 2016, 126: 821-8
- [41] Rennie K, Ji JY. The role of death-associated protein kinase (DAPK) in endothelial apoptosis under fluid shear stress. *Life Sci*, 2013, 93: 194-200
- [42] Wang YX, Xiang C, Liu B, et al. A multi-component parallel-plate flow chamber system for studying the effect of exercise-induced wall shear stress on endothelial cells. *Biomed Eng Online*, 2016, 15Suppl 2: 154
- [43] Pattappa G, Zellner J, Johnstone B, et al. Cells under pressure - the relationship between hydrostatic pressure and mesenchymal stem cell chondrogenesis. *Eur Cell*

- Mater, 2019, 37: 360-81
- [44] Liu S, Tao R, Wang M, et al. Regulation of cell behavior by hydrostatic pressure. *Appl Mech Rev*, 2019, 71: 0408031-4080313
- [45] 刘志超, 张帆, 孙旗, 等. 不同静水压下人椎间盘髓核细胞的形态和活性. *中国组织工程研究*, 2021, 25: 1172-6
- [46] Lucchinetti E, Bhargava MM, Torzilli PA. The effect of mechanical load on integrin subunits alpha5 and beta1 in chondrocytes from mature and immature cartilage explants. *Cell Tissue Res*, 2004, 315: 385-91
- [47] 王鑫, 白倩, 徐奎, 等. 高强度周期性静水压对人软骨细胞超微结构及II型胶原分泌的影响. *中国骨与关节杂志*, 2016, 5: 920-4
- [48] 王鑫, 白倩, 颜世举, 等. 低强度周期性静水压力对人膝关节软骨细胞的影响. *现代生物医学进展*, 2016, 16: 4032-6+46
- [49] Hoey DA, Tormey S, Ramcharan S, et al. Primary cilia-mediated mechanotransduction in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2012, 30: 2561-70
- [50] 孙彬, 段浩, 钟宗雨, 等. 骨髓间充质干细胞对机械力学微环境的响应: 观点、现状、思考与未来. *中国组织工程研究*, 2019, 23: 4075-81
- [51] Stavenschi E, Corrigan MA, Johnson GP, et al. Physiological cyclic hydrostatic pressure induces osteogenic lineage commitment of human bone marrow stem cells: a systematic study. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 276
- [52] Neidlinger-Wilke C, Würtz K, Urban JP, et al. Regulation of gene expression in intervertebral disc cells by low and high hydrostatic pressure. *Eur Spine J*, 2006, 15Suppl 3: S372-8
- [53] Zvicer J, Obradovic B. Bioreactors with hydrostatic pressures imitating physiological environments in intervertebral discs. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12: 529-45
- [54] Wang Y, Bai B, Hu Y, et al. Hydrostatic pressure modulates intervertebral disc cell survival and extracellular matrix homeostasis via regulating Hippo-YAP/TAZ pathway. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 5626487
- [55] Chowdhury F, Na S, Li D, et al. Material properties of the cell dictate stress-induced spreading and differentiation in embryonic stem cells. *Nat Mater*, 2010, 9: 82-8
- [56] Huang G, Li F, Zhao X, et al. Functional and biomimetic materials for engineering of the three-dimensional cell microenvironment. *Chem Rev*, 2017, 117: 12764-850
- [57] Chowdhury F, Li Y, Poh YC, et al. Soft substrates promote homogeneous self-renewal of embryonic stem cells via downregulating cell-matrix tractions. *PLoS One*, 2010, 5: e15655
- [58] Muncie JM, Ayad NME, Lakins JN, et al. Mechanical tension promotes formation of gastrulation-like nodes and patterns mesoderm specification in human embryonic stem cells. *Dev Cell*, 2020, 55: 679-94
- [59] 唐杰, 孙晓东, 袁雅红, 等. 流体剪切应力对大鼠骨髓间充质干细胞MT1-MMP基因表达的影响. *中国临床解剖学杂志*, 2010, 28: 680-2
- [60] Lv J, Liu Y, Cheng F, et al. Cell softness regulates tumorigenicity and stemness of cancer cells. *EMBO J*, 2021, 40: e106123
- [61] 徐延路, 史礼乐, 朱恩谊, 等. 流体切应力通过调节 $\beta 2$ 肾上腺素受体增强内皮祖细胞功能活性的机制研究. *中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20: 3403-7
- [62] Hobson CM, Stephens AD. Modeling of cell nuclear mechanics: classes, components, and applications. *Cells*, 2020, 9: 1623
- [63] Aureille J, Buffière-Ribot V, Harvey BE, et al. Nuclear envelope deformation controls cell cycle progression in response to mechanical force. *EMBO Rep*, 2019, 20: e48084
- [64] Amar K, Wei F, Chen J, et al. Effects of forces on chromatin. *APL Bioeng*, 2021, 5: 041503
- [65] Tajik A, Zhang Y, Wei F, et al. Transcription upregulation via force-induced direct stretching of chromatin. *Nat Mater*, 2016, 15: 1287-96
- [66] Sun J, Chen J, Mohagheghian E, et al. Force-induced gene up-regulation does not follow the weak power law but depends on H3K9 demethylation. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay9095
- [67] Nava MM, Miroshnikova YA, Biggs LC, et al. Heterochromatin-driven nuclear softening protects the genome against mechanical stress-induced damage. *Cell*, 2020, 181: 800-17
- [68] Wei F, Xu X, Zhang C, et al. Stress fiber anisotropy contributes to force-mode dependent chromatin stretching and gene upregulation in living cells. *Nat Commun*, 2020, 11: 4902
- [69] Hang JT, Xu GK, Gao H. Frequency-dependent transition in power-law rheological behavior of living cells. *Sci Adv*, 2022, 8: eabn6093
- [70] Caffarra Malvezzi C, Cabassi A, Miragoli M. Mitochondrial mechanosensor in cardiovascular diseases. *Vasc Biol*, 2020, 2: R85-92
- [71] Bartolák-Suki E, Imsirovic J, Nishibori Y, et al. Regulation of mitochondrial structure and dynamics by the cytoskeleton and mechanical factors. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1812
- [72] Bartolák-Suki E, Imsirovic J, Parameswaran H, et al. Fluctuation-driven mechanotransduction regulates mitochondrial-network structure and function. *Nat Mater*, 2015, 14: 1049-57