

# 微振动在骨髓间充质干细胞成骨向分化中的作用机制研究进展

金安婷<sup>a</sup>, 张鹏<sup>b</sup>, 杨屹玲<sup>a</sup>, 江凌勇<sup>a</sup>

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔医学院 a.口腔颌面外科; b.口腔第二门诊部, 国家口腔疾病临床研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海 200011)

**摘要:**微振动是指系统相对平衡位置幅度很小的周期性偏离,而高频率、低振幅的微振动(low-magnitude high-frequency vibration, LMHFV)对骨骼系统细胞的作用力与肌肉运动时对骨骼产生的力学刺激相似。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)作为力学敏感细胞,存在于骨髓基质,具有多向分化潜能。在体外适当机械刺激下, BMSCs 增殖、分化等生物学特性发生功能性变化,对力学刺激做出适应性应答。LMHFV 可促进 BMSCs 向成骨细胞分化, 探明其机制有助于将微振动应用于骨质疏松、骨折、成骨不全症、肥胖症等疾病的治疗以及正畸牙移动的加速等方面。综述微振动对 BMSCs 成骨向分化的影响以及可能的作用机制, 为研究微振动刺激下 BMSCs 的力学生物学改变提供思路。

**关键词:**微振动; 骨髓间充质干细胞; 成骨向分化; 机械刺激; 信号传导

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2019.04.016

## Research Progress on Mechanisms of Vibration in Osteogenesis of Bone Mesenchymal Stem Cells

JIN Anting<sup>a</sup>, ZHANG Peng<sup>b</sup>, YANG Yiling<sup>a</sup>, JIANG Lingyong<sup>a</sup>

(*a. Department of Oral and Maxillofacial Surgery; b. Second Dental Center, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, College of Stomatology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200111, China*)

**Abstract:** Vibration represents a micro reciprocating motion of a particle or object along a line or arc relative to a reference position, while the effect of low-magnitude high-frequency vibration (LMHFV) on skeletal system cells is similar to the mechanical stimulation of muscle movement. Bone mesenchymal stem cells (BMSCs), which have been identified as force-sensitive cells, exist in the bone marrows and have the potential of multi-lineage differentiation. Their biological characteristics can change functionally according to the appropriate stimulation *in vitro*, in order to reach the optimal demand of the stimulation. LMHFV can promote the osteogenic differentiation of BMSCs, therefore, the research on its mechanism can contribute to the application of vibration in the treatment of diseases such as osteoporosis, fracture, osteogenesis imperfecta, obesity as well as the promotion of

收稿日期:2018-10-23; 修回日期:2018-11-20

基金项目:国家自然科学基金项目(81570950,81870740), SMC-晨星青年学者奖励计划优秀青年教师(B类计划), 上海高校高峰高原学科建设  
项目

通信作者:江凌勇, 副教授, E-mail: jly117@sina.com

orthodontic tooth movement. This paper summarizes the recent progress about the effects of vibration on BMSCs stem cells in osteogenesis and the possible mechanisms, so as to provide research ideas and methods for studying the mechanical as well as biological changes of BMSCs under vibration stimulation.

**Key words:** low-magnitude high-frequency vibration (LMHFV); bone mesenchymal stem cells (BMSCs); osteogenic differentiation; mechanical stimulation; signal transduction

振动是一种普遍的物理现象,表示1个质点或物体沿直线或弧线作相对于基准位置的来回往复运动。近年来,高频率( $f=20\sim 90\text{ Hz}$ )、低振幅( $a<1\text{ g}$ ,  $1\text{ g}=9.81\text{ m/s}^2$ )的微振动(low-magnitude high-frequency vibration, LMHFV)常作为一种促进骨改建的力学刺激而被广泛研究<sup>[1-2]</sup>。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)是干细胞家族的重要成员,存在于骨髓基质,具有多向分化潜能,可分化为成骨细胞、成纤维细胞、成软骨细胞、脂肪细胞等<sup>[3]</sup>。研究表明,LMHFV可促进BMSCs成骨向分化,抑制其成脂向分化,从而促进成骨改建,减少脂肪组织的形成,在骨质疏松、肥胖症、成骨不全症、骨折等疾病的治疗以及促进正畸牙移动等方面都具有一定的应用价值<sup>[4-7]</sup>。本文综述目前微振动的主要研究加载方式、微振动对BMSCs成骨向分化的影响以及可能的作用机制,总结目前的研究进展,为骨代谢性疾病治疗、正畸牙移动加速等研究提供方向和思路。

## 1 微振动加载方式

微振动加载的本质是一种仿生设计,其基本原理为:微振动对包括BMSCs在内的骨骼系统细胞产生的轻而短周期的力,与肌肉运动时对骨骼产生的力学刺激相似。目前常用的体外微振动加载模型是将BMSCs置于振动仪并加载一定参数的微振动刺激,以研究其对BMSCs分化的影响<sup>[4]</sup>。影响微振动作用效果的参数包括振动频率、幅度、产生的流体剪应力(fluid shear stress, FSS)大小、作用时间、间歇期及恢复期、作用周期等。

### 1.1 频率、幅度、作用时间

Kim等<sup>[8]</sup>分别对人间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs)施加0.1~0.6 g、10~40 Hz微振动,提出0.3 g、30~40 Hz微振动对增殖的作用效果较显著。Marycz等<sup>[9]</sup>对人脂肪源性间充质干细胞(human adipose-derived

mesenchymal stem cells, hASCs)分别施加25、35、45 Hz以及0.3 g微振动,认为0.3 g、35 Hz是促进成骨向分化较适宜的参数。有研究认为,0.3 g、15~45 Hz是微振动促进BMSCs增殖及成骨分化较理想的参数<sup>[10]</sup>。但也有研究提出,0.3 g、30~40 Hz微振动可能对BMSCs成脂分化也有促进作用,而0.2 g、90 Hz微振动可能在促进成骨、抑制成脂方面更为理想<sup>[4,11-12]</sup>。对于微振动作用时间的选择, Jennifer等<sup>[4]</sup>认为,10~30 min是较适宜的参数。Hou等<sup>[13]</sup>研究发现,对BMSCs施加微振动的作用时间超过30 min时,对成骨将产生负面影响。

Uzer等<sup>[5]</sup>研究了一定频率、振幅微振动所产生的FSS对BMSCs分化的影响。结果表明,当微振动的频率、振幅以及产生的FSS差异很大时,仍可产生对BMSCs成骨分化相近的促进程度,如30 Hz、2 g(即1.88 Pa FSS)与100 Hz、0.15 g(即0.14 Pa FSS)所激发的矿化程度相近,故FSS对BMSCs成骨分化无直接影响。

### 1.2 间歇期及恢复期、作用周期

研究表明,当微振动连续作用时间较长时,其生物学效应减弱、消失甚至产生不利的影响。朱卓立等<sup>[14]</sup>研究认为,微振动刺激产生的瞬时效应可能抑制BMSCs成骨分化,而在每次振动刺激之间插入一定间歇时间所致的延时效应可缓解甚至逆转由单纯微振动所致的成骨效应,使微振动的综合成骨效应表现为促进成骨分化。有研究提出,避免细胞对微振动产生适应、饱和的间歇时间称为间歇期,而恢复已饱和细胞敏感性的间歇时间为恢复期<sup>[6,15-16]</sup>,间歇期可提高BMSCs对振动刺激的敏感性<sup>[17-18]</sup>。相对于频率、振幅等,间歇期及恢复期可能是更重要的参数。Zhang等<sup>[19]</sup>研究发现,35 Hz、0.25 g、15 min/d微振动加载7 d、间歇7 d,共8周,即恢复期为7 d时骨微结构及力学性能最佳。Sen等<sup>[20]</sup>将MSC成脂培养,每日加载 $2\times 20\text{ min}$ 、间歇0、1、2、3、6、9 h的LMHFV共1周,发现间歇期为3 h

时抑制成脂效果最佳。

微振动作用周期超过一定疗程时,其产生的成骨效应将下降,甚至产生成骨负性效应。Qing 等<sup>[7]</sup>研究发现,连续加载微振动 7 d 对 BMSCs 成骨向分化无明显作用,加载 12~16 周骨密度与对照组相比显著下降。Kim 等<sup>[8]</sup>的研究结果也与此一致,30~40 Hz、0.3 g、10 min/d 微振动连续作用 7~21 d 后 BMSCs 基质矿化程度、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性等均逐渐下降。

综上所述,较适宜的促进 BMSCs 成骨向分化的微振动频率为 30~45 Hz、振幅为 0.3~0.5 g,或频率为 90 Hz、振幅为 0.1~0.3 g,每次作用时间为 10~30 min。间歇期、恢复期的插入可分别提高、恢复 BMSCs 对微振动刺激的敏感性,而微振动加载作用周期过长时其产生的成骨效应下降。

## 2 微振动对 BMSCs 成骨向分化的影响

适宜参数的微振动使 BMSCs 产生一系列应答反应,其综合效应表现为促进成骨向分化。Hou 等<sup>[13]</sup>研究发现,对 BMSCs 施加 40 Hz、0.06~0.49 g 微振动 30 min/d,连续 3 d,骨形成的负性调控标志物骨硬化蛋白(sclerostin, SO)、细胞核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)表达下降,成骨标志物骨保护素(osteoprotegerin, OPG)表达上升,且振幅越大,该效应越显著。Chen 等<sup>[21]</sup>研究发现,对 BMSCs 施加 40 Hz、0.3 g、30 min/d 微振动连续 5 d,ALP 活性升高,成骨标志物 Runx 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)、I 型胶原蛋白(collegen I, Col I)、成骨细胞特异性转录因子(osterix, OSX)、骨钙蛋白(osteocalin, OCN)的基因表达增加。Prè 等<sup>[22]</sup>将人脂肪源性间充质干细胞分别培养于成骨培养基和增殖培养基,施加 30 Hz、0.25 g 的 LMHFV 45 min/d,在分化初期阶段(14~21 d),成骨标志物 ALP、Col-I、OCN 水平增加,增殖培养基结合 LMHFV 与单纯成骨培养达到的成骨效果相当。Wei 等<sup>[23]</sup>研究表明,LMHFV 可促进外周 MSCs 向骨折区募集并促进其成骨分化。Krishnamoorthy 等<sup>[24]</sup>研究发现,对大鼠卵巢切除术后,立即进行为期 2 周、90 Hz、0.3 g 微振动,与对照组相比其骨丧失显著减少,成骨标志物 ALP、Runx2 表达增

加,表明 LMHFV 促进成骨分化,提高成骨细胞活性。以上研究均表明,微振动对 BMSCs 的综合效应表现为促进其成骨分化。

然而,有学者试图探讨微振动刺激产生的瞬时效应,得出与上述研究相反的结论。Zhang 等<sup>[25]</sup>研究发现,施加 40 Hz、0.49 g、30 min 微振动后立即测定成骨分化标志物,Runx2、Col-I、ALP 表达均下降,同时线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、积累增加,线粒体过度分裂,细胞氧化损伤,抑制了成骨分化,即微振动刺激产生的瞬时效应可能是抑制成骨分化。

综上所述,适宜参数的微振动可促进 BMSCs 成骨向分化,但微振动对 BMSCs 产生的分化瞬时效应仍待进一步研究。

## 3 微振动刺激在 BMSCs 中的传导与调控机制

微振动对 BMSCs 作用的机理较为复杂,LMHFV 对 BMSCs 成骨向分化作用的确切机制尚不完全清楚,目前已初步提出了微振动作为一种机械性刺激在 BMSCs 中传导与调控的可能通路。

### 3.1 微振动刺激在 BMSCs 中的传导

微振动刺激由细胞膜、细胞骨架、核膜偶联,经过力学信号传递与转导,实现对 BMSCs 分化的调控。细胞膜表面存在多种机械刺激感受器,如局部黏着斑、力依赖性离子通道或蛋白、原纤毛等。细胞骨架由微管、微丝及中间纤维组成,通过黏着斑感受力学信号。细胞骨架与细胞核、核膜的连接称为 LINC 复合体(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC),介导细胞骨架与细胞核之间的机械刺激偶联<sup>[26]</sup>。微振动刺激下,细胞膜表面的机械刺激感受器将力学信号传递至细胞骨架使其重组,进而一方面通过 LINC 将力学信号传递至核内,引起核骨架、染色质等构象变化,从而直接调控基因转录;另一方面引起力依赖性离子通道或蛋白活性改变,激活信号转导级联通路,使力学信号分子入核,间接调控基因的表达。细胞核-细胞骨架连接及细胞核内结构的改变可能是 BMSCs 对机械刺激敏感性改变的重要原因<sup>[27-29]</sup>。

### 3.2 微振动刺激对 BMSCs 分化的调控

现阶段研究多集中于介导微振动间接调控

BMSCs 基因表达的信号转导通路,而对微振动信号经细胞膜-细胞骨架-LINC-细胞核骨架-染色质构象改变-直接调控基因转录的研究很有限。研究发现, YAP/TAZ、Wnt、MAPK 等信号通路均为介导微振动刺激的 BMSCs 分化调控的可能通路。

**3.2.1 YAP/TAZ 信号通路** YAP/TAZ 信号通路可能介导了微振动刺激下 BMSCs 成骨向分化的调控。微振动刺激下,蛋白激酶 fyn (tyrosine kinase fyn)与局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)向局部黏着斑趋化,使雷帕霉素靶蛋白 2(mammalian target of rapamycin 2, mTORC2)活化,蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)磷酸化,继而使肌动蛋白应力纤维增多,细胞骨架刚度增加,导致 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA)活性增加, yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP)去磷酸化并入核,与 PDZ 结合域转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)相互作用,进而促进成骨分化、抑制成脂分化<sup>[30-32]</sup>。

**3.2.2 Wnt 信号通路** 研究表明, Wnt 信号通路促进成骨细胞形成,并通过调控 RANK/RANKL/OPG 轴影响破骨细胞的形成<sup>[9]</sup>,进而调控骨形成与骨吸收。Chen 等<sup>[8]</sup>研究发现, LMHFV 作用下成骨相关标志物表达上升的同时, Wnt 家族成员 10B (Wnt family member 10B, Wnt10B)、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)表达显著上升,且使用 Wnt 信号通路抑制因子 DKK-1 (Dickkopf-1)特异性阻断 Wnt 通路后, Wnt10B、 $\beta$ -catenin、Runx 2、OSX 表达均明显下降,表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径直接参与了微振动刺激 BMSCs 成骨分化的过程。Sen 等<sup>[25]</sup>研究发现,微振动通过使糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )去活化, $\beta$ -catenin 蛋白酶体途径降解减少,进而调控 TCF/LEF 转录因子家族(T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)的转录,并抑制过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (peroxisome proliferators-activated receptors $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的活性,促进成骨分化、抑制成脂分化。Wang 等<sup>[33]</sup>研究发现, LMHFV 作用下 BMSCs 分泌蛋白家族成员 1 (R-spondin1, Rspo1)显著上升,后者可促进低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6)磷酸化而激活

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号系统,并且与 Wnt 信号通路跨膜受体 Frizzleds 蛋白家族(Fzd)、LRP6 起协同作用,也可能通过提高端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)水平进而保护 BMSCs 性能,调控 Wnt 通路靶基因水平而促进成骨分化<sup>[34-36]</sup>。

**3.2.3 MAPK 信号通路** Zhang 等<sup>[37]</sup>研究认为, MAPK 信号通路可能参与微振动诱导的 BMSCs 成骨向分化过程,通过细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)途径上调 Runx2 的表达,进而促进成骨分化<sup>[37]</sup>。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号可通过连接细胞外基质蛋白,激活整合素-FAK-MAPK 通路参与激发成骨分化,其中主要激活 ERK 和 P38 激酶通路,当 P38 激酶介导 BMP-2 时可上调 OCN,表明 BMP-2 可能与微振动诱导的 BMSCs 成骨分化相关<sup>[38]</sup>。

然而,也有研究认为, MAPK 信号通路可能介导微振动诱导的 BMSCs 成脂向分化过程,抑制其成骨向分化。Zhang 等<sup>[13]</sup>研究发现, 40 Hz、0.49 g、30 min 微振动后立即测定成骨分化标志物显示,成骨标志物 Runx2、Col-I、ALP 表达下降,线粒体过度分裂、ROS 增加,动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1)表达升高, ERK1/2 磷酸化增加,而加入 N 乙酰 L 半胱氨酸(N-Acetyl-L-cysteine, NAC)抑制氧化后, ERK1/2 磷酸化水平显著下降, Drp1 表达减少,成骨分化相关标志物水平升高,表明微振动刺激瞬时通过 ERK-Drp1 信号转导途径导致线粒体过度分裂,细胞氧化损伤,进而抑制成骨分化。Zhao 等<sup>[18]</sup>研究发现,对 BMSCs 施加 40 Hz、0.3 g、15 min/d 微振动后,成脂相关标志物表达增加,同时 P38 MAPK 途径磷酸化增加,而使用 SB203580 特异性阻断该途径后成脂相关标志物表达明显减少,表明微振动通过 P38 MAPK 途径促进成脂分化。上述研究结果的差异可能与微振动参数的选择有关,也可能是由于微振动刺激下各级联通路的串流与复杂性所致,仍待深入研究。

## 4 总结与展望

适宜参数的微振动可促进 BMSCs 成骨向分化,促进成骨改建,减少脂肪组织形成。而微振动的参数选择对其作用效果有重要影响。目前微振动对

BMSCs 作用的确切机制尚不完全清楚。研究已证实,细胞核-细胞骨架连接及核内构象的改变可能是 BMSCs 对机械刺激敏感性改变的重要原因。此外,多种信号通路,如 YAP/TAZ、Wnt、MAPK 信号通路等均可参与微振动刺激的 BMSCs 分化调控过程。

作为一种非侵入性、非药物性的物理疗法,微振动在治疗骨质疏松、肥胖症、成骨不全症、骨折等疾病以及促进正畸牙移动等方面都有一定的应用前景。研究表明,某些参数下微振动可能对 BMSCs 成骨、成脂分化产生双重影响,故选择合适的参数以达到理想的成骨效果并避免促进成脂的副作用,仍是目前临床应用微振动需要解决的问题。此外,微振动刺激 BMSCs 分化过程的确切机制尚不完全明确,对于提高 BMSCs 对微振动刺激敏感性的方法,如间歇期的应用及机制、细胞核-细胞骨架连接等仍待进一步研究。

#### 参考文献:

- [ 1 ] WANG S, LIU Y, TANG Y, *et al.* Direct radial LMHF micro vibration induced bone formation and promoted implant osseointegration [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2016, 18 (2): 401-409.
- [ 2 ] ZHU ZL, MA RY, YANG Y, *et al.* Effects of different frequency microvibrations in the vascular endothelial growth factor expression and permeability of vascular endothelial cell [J]. *West Chin J Stomatol*, 2016, 34(2): 136-139.
- [ 3 ] JIANG Y, JAHAGIRDAR BN, REINHARDT RL, *et al.* Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow [J]. *Nature*, 2002, 418 (6893): 41-49.
- [ 4 ] JENNIFER HE, GWENDOLEN CR. Vibration stimuli and the differentiation of musculoskeletal progenitor cells: Review of results *in vitro* and *in vivo* [J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(3): 568-582.
- [ 5 ] GUNES U, SUPHANEE P, STEFAN J. Vibration induced osteogenic commitment of mesenchymal stem cells is enhanced by cytoskeletal remodeling but not fluid shear [J]. *J Biomech*, 2013, 46(2013): 2296-2302.
- [ 6 ] RUBIN C, JUDEX S, QIN YX. Low-level mechanical signals and their potential as a non-pharmacological intervention for osteoporosis [J]. *Age Ageing*, 2006, 35 (2): 32-36.
- [ 7 ] QING FZ, XIE PF, YACINCHA SL, *et al.* Administration duration influences the effects of low-magnitude, high-frequency vibration on ovariectomized rat bone [J]. *Orthop Res*, 2016, 34(7): 1147-1157.
- [ 8 ] KIM IS, SONG YM, LEE B, *et al.* Human mesenchymal stromal cells are mechanosensitive to vibration stimuli [J]. *Dent Res*, 2012, 91(12): 1135-1140.
- [ 9 ] MARYCZ K, LEWANDOWSKI D, TOMASZEWSKI KA, *et al.* Low-frequency, low-magnitude vibrations (LFLM) enhances chondrogenic differentiation potential of human adipose derived mesenchymal stromal stem cells (hASCs) [J]. *Peer J*, 2016, 4: e1637.
- [ 10 ] 查丁胜, 陈建庭. 不同频率振动应变对成骨细胞增殖及分化能力的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(5): 303-312.
- [ 11 ] RUBIN C, CAPILLA E, LUU YK, *et al.* Adipogenesis is inhibited by brief, daily exposure to high-frequency, extremely low magnitude mechanical signals [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(45): 17879-17884.
- [ 12 ] ZHAO Q, LU Y, YU H, *et al.* Low magnitude high frequency vibration promotes adipogenic differentiation of bone marrow stem cells via P38 MAPK signal [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(12): e0172954.
- [ 13 ] HOU WW, ZHU ZL, ZHOU L, *et al.* Involvement of Wnt activation in the micromechanical vibration-enhanced osteogenic response of osteoblasts [J]. *J Orthop Sci*, 2011, 16 (5): 598-605.
- [ 14 ] 朱卓立, 张玲, 马瑞阳, 等. 微振动对成骨细胞成骨效应的瞬时影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2017, 35(1): 68-72.
- [ 15 ] LA M, ZERNICKE JM. Rest insertion combined with high-frequency loading enhances osteogenesis [J]. *Appl Physiol*, 2004, 96(5): 1788-1793.
- [ 16 ] BASKAN O, GULISTAN M, ENGIN O. Low-intensity vibrations normalize adipogenesis-induced morphological and molecular changes of adult mesenchymal stem cells [J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2017, 231(2): 160-168.
- [ 17 ] BATRA NN, LI YJ, YELLOWLEY CE, *et al.* Effects of short-term recovery periods on fluid-induced signaling in osteoblastic cells [J]. *J Biomech*, 2005, 38 (9): 1909-1917.
- [ 18 ] SRINIVASAN S, WEIMER DA, AGANS SC, *et al.* Low magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(9): 1613-1620.
- [ 19 ] ZHANG R, GONG H, ZHU D, *et al.* Seven day insertion rest in whole body vibration improves multi-level bone quality in tail suspension rats [J]. *PLoS One*, 2014 9(3): e92312.
- [ 20 ] BUER S, XIE ZH, CASE N, *et al.* Mechanical signal influence on mesenchymal stem cell fate is enhanced by incorporation of refractory periods into the loading regimen [J]. *J Biomech*, 2011, 44(4): 593-599.
- [ 21 ] CHEN BL, LIN T, YANG XX, *et al.* Low-magnitude, high-frequency vibration promotes the adhesion and the osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal

- stem cells cultured on a hydroxyapatite-coated surface: The direct role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway activation [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5): 1531-1540.
- [22] PRÈ D, CECCARELLI G, GASTALDI G, *et al.* The differentiation of human adipose-derived stem cells (hASCs) into osteoblasts is promoted by low amplitude, high frequency vibration treatment [J]. *Bone*, 2011, 49(2): 295-303.
- [23] WEI FY, CHOW SK, LEUNG KS, *et al.* Low-magnitude high-frequency vibration enhanced mesenchymal stem cell recruitment in osteoporotic fracture healing through the SDF-1/CXCR4 pathway [J]. *Eur Cell Mater*, 2016, 24(31): 341-354.
- [24] KARAMEHMETOĞLU SS, KARACAN I, CIDEM M, *et al.* Effects of osteocytes on vibration-induced reflex muscle activity in postmenopausal women [J]. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(4): 630-638.
- [25] ZHANG L, GAN X, ZHU Z, *et al.* Reactive oxygen species regulatory mechanisms associated with rapid response of MC3T3-E1 cells for vibration stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3): 510-515.
- [26] LOMBARDI ML, JAALOUK DE, SHANAHAN CM, *et al.* The interaction between nesprins and sun proteins at the nuclear envelope is critical for force transmission between the nucleus and cytoskeleton [J]. *Biol Chem*, 2011, 286(30): 26743-26753.
- [27] GUNES U, FUCHS RK, RUBIN J, *et al.* Concise review: Plasma and nuclear membranes convey mechanical information to regulate mesenchymal stem cell lineage [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(6): 1455-1463.
- [28] 宫元卫, 孙树津, 吕东媛, 等. 基底微拓扑结构对细胞生物学行为的影响 [J]. *医用生物力学*, 2013, 28(1): 115-120.  
GONG YW, SUN SJ, LV DY, *et al.* Impacts of surface micro-topography on cellular biological responses [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(1): 115-120.
- [29] 邢娟, 罗彦凤, 李岩, 等. 黏着斑-细胞骨架系统介导流体剪切力力转导研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29(3): 292-298.
- XING J, LUO YF, LI Y, *et al.* Roles of focal adhesion plaques and cytoskeleton in fluid shear stress-induced mechanotransduction [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(3): 292-298.
- [30] HONG JH, HWANG ES, MCMANUS MT, *et al.* TAZ, a transcriptional modulator of mesenchymal stem cell differentiation [J]. *Science*, 2005, 309(5737): 1074-1078.
- [31] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, *et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction [J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 179-183.
- [32] TANG Y, ROWE RG, BOTVINICK EL, *et al.* MT1-MMP-dependent control of skeletal stem cell commitment via a beta1-integrin/YAP/TAZ signaling axis [J]. *Dev Cell*, 2013, 25(4): 402-416.
- [33] GAO H, ZHAI M, WANG P, *et al.* Low-level mechanical vibration enhances osteoblastogenesis via a canonical Wnt signaling-associated mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 317-324.
- [34] CARMON KS, GONG X, LIN Q, *et al.* R-spondins function as ligands of the orphan receptors LGR4 and LGR5 to regulate Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108: 11452-11457.
- [35] LAU W, BARKER N, LOW TY, *et al.* Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling [J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 293-297.
- [36] GLINKA A, DOLDE C, KIRSCH N, *et al.* LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/ $\beta$ -catenin and Wnt/PCP signalling [J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(10): 1055-1061.
- [37] ZHANG P, WU Y, JIANG Z, *et al.* Osteogenic response of mesenchymal stem cells to continuous mechanical strain is dependent on ERK1/2-Runx2 signaling [J]. *Mol Med*, 2012, 29(6): 1083-1089.
- [38] TANAKA SM, ALAM IM, TURNER CH. Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading [J]. *Faseb J*, 2003, 17(2): 313-314.