

· 综述 ·

牵张应变刺激对软骨增殖及分化和细胞基质影响的研究进展

门亚勋, 赵永亮, 程相允, 曹万全, 王刚, 杨自权

(山西医科大学第二医院骨关节科 山西省骨与软组织损伤修复山西省重点实验室, 山西 太原 030001)

【摘要】 力学刺激广泛存在并参与调节机体内多种细胞的生物行为。其中牵张应变作为机体内细胞常见的一种受力模式, 广泛存在于如骨与软骨、肌腱、心肺血管等多种器官。近年来随着生物力学研究的发展, 多种力学加载装置应运而生, 用于模拟体内复杂的力学刺激来提供包括等轴、单轴以及多种类型的力学波形的牵张应变刺激, 这对生物力学的研究是一个巨大的促进。多项研究已发现牵张应变刺激可引起受力细胞的增殖、凋亡、分化和基质等的改变, 但是对于同种细胞不同类型牵张应变刺激可以出现多种甚至是相反的实验结果, 该文就针对牵张应变对成软骨的增殖、分化和基质的影响略做综述。了解这些特性, 将对生物力学刺激下细胞增殖与分化的机制及疾病的预防和治疗有着重要的意义。

【关键词】 牵张应变; 软骨; 分化; 增殖; 细胞周基质; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.07.020

Research progress on the effects of the tensile strain stimulation on proliferation differentiation and pericellular matrix of cartilage MEN Ya-xun, ZHAO Yong-liang, CHENG Xiang-yun, CAO Wan-quan, WANG Gang, and YANG Zi-quan. Department of Orthopaedic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

ABSTRACT Mechanical stimulation widely exists in the body and participates in adjusting biological behavior of many kinds of cells. As a common stress pattern in the body, the tensile strain widely exists in many organs, such as bone and cartilage, muscle tendon, cardiac and pulmonary vessels, and so on. In recent years, with the development of the researches of biomechanics, a variety of mechanical loading devices, which are used to simulate the complex mechanical stimulation in the body to provide the tensile strain including the isometric, uniaxial and various types of mechanical waveform, came into being. This is a huge boost to biomechanical research. Many researchers have found that the tensile strain stimulation can lead to the transformation of proliferation, differentiation and apoptosis of cells and change of cell matrix. However, for the same kind of cells, different kinds of tensile strain stimulation can lead to different and even the contrary results. In this paper, the effects of the tensile strain on the proliferation, differentiation and matrix of cartilage were reviewed. Understanding these characteristics will have important implications for the mechanism of cell proliferation and differentiation under the biomechanic stimulation and the prevention and treatment of diseases.

KEYWORDS Tensile strain; Cartilage; Proliferation; Differentiation; Pericellular matrix; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(7): www.zggszz.com

生理状态下, 生物力学广泛作用于机体组织及器官^[1], 且与机体内多种生理活动密切相关^[2]。研究表明, 外力可以通过影响细胞内基因表达和蛋白质的合成来调节细胞功能, 在细胞的生理、病理过程中发挥着重要作用^[3-6]。已有许多研究发现, 机械刺激可以对成软骨细胞的增殖、分化^[7]和细胞周基质变化^[8]产生影响, 适宜的机械牵张力可以促进骨髓间

充质干细胞增殖^[9]。Kearney 等^[10]研究发现, 牵张力能促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化。

一般来说, 细胞在受到牵张应变刺激时, 会激活一类称为“信号感受器”如整合素^[11]的膜蛋白分子和信号传导通路^[12], 最终将信号传导至细胞内, 引起细胞一系列的下游生物学反应, 从而影响细胞增殖、凋亡、分化等^[13-14]。Owan 等^[15]则认为力学刺激对细胞产生的应力引起细胞间流体的流动, 进而形成流动电势来引起细胞反应, 这比细胞形变更能引起细胞反应。因此在关节运动时, 通过对成软骨细胞产生的微牵张应变对成软骨细胞的基因表达、蛋白合成、细胞增殖及分化有重要的作用。近年来已有相关研究

基金项目: 2015 年山西省基础研究计划项目(编号: 2015011111)

Found program: Supported by Basic Research of Shanxi Province in 2015 (No. 2015011111)

通讯作者: 杨自权 E-mail: yzqonline@126.com

Corresponding author: YANG Zi-quan E-mail: yzqonline@126.com

证实了牵张应变对于成软骨细胞重要的生理作用,甚至有认为适当的牵张应变刺激可以促进成软骨细胞的分化及损伤软骨的修复^[16]。

近年来很多学者致力于研究力学刺激对体外培养成软骨细胞增殖和定向诱导分化的研究^[9,17-18],由此可见牵张应变刺激在细胞生物学效应的重要性极具研究价值。对于成软骨细胞增殖和分化的研究,一直以来都是以软骨组织损伤后修复为基本出发点和突破点,无论是机体的正常生长发育,还是组织损伤后的修复,根本上还是解决细胞的增殖、分化及软骨细胞周基质再形成。该文通过检索历年发表的关于牵张应变对软骨刺激影响的文献,对不同时间、强度及频率的牵张应变载荷下对成软骨细胞增殖、分化及细胞周基质的影响作一综述。

1 常见牵张应变装置的特点及原理

由于体内的力学刺激环交错复杂,因此模拟生物力学的装置应运而生。在体内成软骨细胞主要是通过软骨基质在运动中被动牵拉而产生牵张形变。据此,有学者^[19]通过自制“四点弯曲基底”应变加载装置来给细胞提供牵张形变,其原理是将细胞种植于一定厚度的聚苯乙烯材料,通过提供一定频率及强度的力弯曲该材料,从而使附着于该材料表面的成软骨细胞产生牵张应变;还有学者^[20]通过将细胞种植于硅胶膜,然后将硅胶膜套在水囊外,通过给水囊特定大小、频率的力量来给细胞提供牵张力,或者通过特定的装置牵拉硅胶膜进行牵张应变刺激。在早期的研究中,有学者研制了一种利用离心力进行对细胞牵拉的装置,其原理是通过给附着细胞的培养板提供一个适度的离心力,来实现对细胞的牵拉,通过控制转速而改变离心力,从而实现了对细胞牵张力大小的调节;其中作为经典的力学加载装置 Flexcell 力学加载系统属于基底形变类加载装置,该系统通过在基底膜与基座之间形成的密闭腔中产生负压达到基底变形,通过不同形状的中央基座部位,使膜上的细胞可受到不同类型的牵张应变;通过计算机反馈系统控制负压频率及强度从而调节硅胶膜的形变,最终达到控制细胞受力的时间、强度、频率等;Flexcell 牵张应变加载波形模式有多种类型:恒定力值波,三角形,正弦波,矩形波,心率波等^[21]。可根据不同的研究需求选择相应的类型。

2 牵张应变对成软骨细胞的生物学效应

生理性的力学刺激有利于软骨细胞的生长、分化和代谢,相反过强或较弱的力学刺激则会抑制软骨细胞代谢^[22],因此只有生理范围内的力学刺激才能促进成软骨细胞分化与增殖。在体外实验,由于牵张应力的大小、频率、时间甚至使用牵张装置不同,

对成软骨细胞产生的影响也有所不同。一般来说,周期性牵张应力对细胞的增殖功能及基因表达的影响往往显著于持续性牵张应力的作用^[23]。至于牵张应力刺激成软骨细胞增殖及分化的最佳频率、强度大小和持续时间,不同的实验室报道有较大的差别,但是根据多数文献的报道,高强度载荷抑制细胞代谢,而适当强度的载荷和合适的频率能导致软骨细胞的合成反应^[24]。

2.1 牵张应变刺激对细胞增殖的影响

细胞的生长和增殖受多种环境因素的影响。除细胞分离培养条件、胞外基质及一些细胞生长因子等影响因素外,机械刺激对细胞的体外生长也有重要的调节作用。国内有学者^[25]将大鼠骨髓间充质干细胞接种到表面镀有 I 型胶原的硅胶膜上,之后施加频率为 1 Hz,形变量分别为 5%、10%、15%,作用 15、30 和 60 min 的周期性机械拉伸加载。结果发现在形变量为 5% 的条件下,加载 15 min 和 30 min 细胞数量均有所上升,但只有 30 min 加载组与对照组相比具有统计学差异;增加形变量至 10%,加载 15 min 和 30 min 后,增殖率分别为 0.37 ± 0.06 ($P < 0.01$) 和 0.21 ± 0.04 ($P < 0.05$);在 15% 形变量的条件下,3 个时间点的机械牵张刺激均抑制了细胞增殖,其中 15 min 实验组与对照组相比具有统计学差异。为了进一步验证该结果,采用直接细胞计数法分析细胞增殖的变化,得到的结果与 MTT 检测结果一致。因此认为在该拉伸加载系统中,频率为 1 Hz、形变量 10%、拉伸刺激 15 min 且静止 6 h 是促进 rBMSCs 增殖的最佳条件。

细胞增殖与 PCNA 和 CylinD1 表达增高密切相关,PCNA 是细胞核抗原,与增殖相关^[26],CylinD1 是细胞有丝分裂 G1 期细胞周期素,可使细胞进入 S 期而促进细胞增殖^[27]。杨开祥等^[28]利用“四点弯曲法”给大鼠骨髓干细胞(PSCs)分别以 0.5 Hz、2 000 μ strain 和 4 000 μ strain 的单轴牵张应变刺激 1 h,之后再行 QPCR 和 Ki167 免疫荧光测定细胞增殖率,最终发现在 0.5 Hz、2 000 μ strain 的单轴牵张刺激下可促进 PSCs 增殖,并且发现相关增殖基因 PCNA、Ki167 及 CyclinD1 的表达量增加,而 4 000 μ strain 的单轴牵张应变刺激则会抑制其增殖。

Tang 等^[29]在下颌前导实验中发现,牵张力可以刺激下颌骨髁突增殖层软骨细胞 Hh 家族基因 Ihh 表达,进而影响细胞增殖。

2.2 牵张应变刺激对细胞分化的影响

适当的应力刺激可以改变成软骨细胞内力学敏感基因表达量的改变,进而促进细胞成软骨分化。郝耀等^[30]利用 Flexcell 4000 生物力学加载系统给兔骨

髓间充质干细胞以最大形变为 1%、频率为 1 Hz、时间为 4 h/D 的牵张应变刺激,通过实验结果发现与成软骨相关蛋白的分泌量及相关基因的表达量均增高,证明该条件下的牵张应变刺激可以促进兔骨髓间充质干细胞成软骨分化。Xu 等^[31]对老鼠终板软骨细胞加载强度 10%、频率 0.5 Hz, 4 h/D 牵张应变刺激,并置于含有转化生长因子(TGF- β 1)的培养液中培养 25 d, 结果发现未加 TGF- β 1 培养的细胞中骨钙素与骨桥蛋白的 mRNA 表达上调,而内源性 TGF- β 1 和锚蛋白(ANK)基因表达水平下调,但在添加外源性 TGF- β 1 培养后 ANK 基因表达呈上调趋势,且单纯力学加载组碱性磷酸酶(ALP)活性较添加外源性 TGF- β 1 培养对照组明显增强,其结果表明内源性 TGF- β 1 可能上调 ANK 基因表达水平,而该牵张应变可下调 ANK 基因表达水平。但并非所有类型牵张应变刺激的作用都是一样的。Fujisawa 等^[32]研究发现,无论牵张强度大小,在高频率牵张应变刺激下,均能抑制关节软骨 GAG 和胶原的合成,同时还诱导与关节软骨损伤破坏有关的白细胞介素-1、MMP-9 等活化,而在低强度牵张应力刺激下,诱导分解代谢因子的合成则与频率高低均无关。Huang 等^[33]、Baker 等^[34]研究发现,在 0.5 Hz、100%牵张应变条件下可诱导成软骨细胞 II 型胶原和 GAG 合成,并在 3 h 达高峰,12 h 后恢复至正常水平,同时 MMP-1 在 24 h 后开始增加;TGF- β 1、TGF- β 3 在 24 h 内伴随合成代谢变化而增加;由此可见,牵张应变对软骨细胞分化的影响不仅会受牵张强度影响,同时牵张频率、牵张时间的不同也起到不同的影响。

3 牵张应变对软骨基质代谢的影响

软骨细胞周基质(pericellular matrix, PCM)是软骨细胞外的环形基质条带^[35],牵张应力对软骨组织和软骨细胞的代谢有巨大影响^[36],适当的外源性力学刺激可以促进成软骨细胞周基质的生成和软骨组织厚度的增加^[37]和胶原纤维的转变^[38]及方向排列^[39]。Honda 等^[8]用高强度的周期性牵张应力刺激软骨细胞,发现高强度的周期性牵张应力刺激使软骨基质中特殊蛋白成分的降低,而基质金属蛋白酶相关基因表达增加。Deschner 等^[40]在有 IL-1 β 存在的条件下用牵张应变刺激颞下颌关节软骨细胞,研究发现牵张应变可以阻止 IL-1 β 诱导的 MMPs 的上调从而保护了软骨细胞在炎性环境下的分解反应。有学者研究发现^[41]软骨细胞在多聚水凝胶支架培养条件下,可以促进软骨基质中 II 型胶原和蛋白多糖的合成,然而在形变为 15%、1 Hz、7 d 的牵张应变刺激下,对软骨基质基因表达几乎没有影响,因而该学者认为在加载早期,细胞外基质可以保护软骨细胞免

受应力刺激的影响,因此在早期牵张应变刺激对软骨基质的影响作用不大。

4 小结与展望

从以上牵张装置的发展和牵张应变刺激对细胞增殖和分化活动及细胞基质的影响的研究总结中可以发现,目前已初步成功模拟出在细胞体内受牵张应变状态,不同强度、频率及持续时间的牵张应变作用于软骨细胞,可以导致软骨成分及相关因子的改变,从而导致软骨合成或分解反应的发生。这不仅有利于阐明生物力学因素在软骨发育和骨性关节炎发病的机制,也为应用生物力学因素来促进软骨发生及限制骨性关节炎的发展提供了相关理论依据。同时研究发现,适当的生物力学刺激可以明显改善软骨组织的力学特性。但是,软骨组织在体内的所处的生物力学和生物化学环境是非常复杂的,对于软骨组织需要什么样的牵张刺激力(如强度、频率及作用时间)仍然缺乏详细研究,力学刺激更具体机制尚不清楚。阐明力学因素的具体作用机制,精确地模拟体内生物力学环境,对今后研究既是机遇也是挑战。

参考文献

- [1] 张晓梅,彭旭,魏诗航,等. 力学刺激调控骨髓间充质细胞向软骨的分化[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(45): 6834-6840. ZHANG XM, PENG X, WEI SH, et al. Mechanical stimulation adjust and control BMSCs differentiate to cartilage[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2016, 20(45): 6834-6840. Chinese.
- [2] 陈著科,李晓飞,张海宁. 周期性张应力作用下软骨细胞半胱氨酸蛋白酶 12 的表达规律[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(29): 4334-4340. CHEN ZK, LI XF, ZHANG HN. Effects of cyclic tensile stress on caspase-12 expression in chondrocytes[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2016, 20(29): 4334-4340. Chinese.
- [3] Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction[J]. Physiol Rev, 1995, 75(3): 519-560.
- [4] Malek AM, Izumo S. Control of endothelial cell gene expression by flow[J]. J Biomech, 1995, 28(12): 1515-1528.
- [5] Davies PF, Spaan JA, Krams R. Shear stress biology of the endothelium[J]. Annals Biomed Engineering, 2005, 33(12): 1714-1718.
- [6] Wong M, Carter DR. Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective[J]. Bone, 2003, 33(1): 1-13.
- [7] Kelly DJ, Jacobs CR. The role of mechanical signals in regulating chondrogenesis and osteogenesis of mesenchymal stem cells[J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2010, 90(1): 75-85.
- [8] Honda K, Ohno S, Tanimoto K, et al. The effects of high magnitude cyclic tensile load on cartilage matrix metabolism in cultured chondrocytes[J]. Eur J Cell Bio, 2000, 79(9): 601-609.
- [9] Song G, Ju Y, Shen X, et al. Mechanical stretched promotes proliferation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Colloids Surf Biointerfaces, 2007, 58(2): 271-277.
- [10] Kearney EM, Farrell E, Prendergast PJ, et al. Tensile strain as a regulator of mesenchymal stem cell osteogenesis[J]. Ann Biomed Eng, 2010, 38(5): 1767-1779.

- [11] 朱鸿飞,刘益杰,褚立稀,等.力学刺激对软骨细胞整合素亚单位的调控[J].中国骨伤,2011,24(3):266-268.
ZHU HF,LIU YJ,CHU LX,et al. Effects of mechanical stimulation on expression of integrin subunits in chondrocyte[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(3):92-93. Chinese with abstract in English.
- [12] Xiao L, Xu HG, Wang H, et al. Intermittent cyclic mechanical tension promotes degeneration of endplate cartilage via the nuclear factor- κ B signaling pathway; an in vivo study[J]. Orthop Surg, 2016, 8(3):393-399.
- [13] Weytes FAA, Bosmans B, Niesing R, et al. Mechanical control of human osteoblast apoptosis and proliferation in relation to differentiation[J]. Calcif Tissue Int, 2003, 72(4):505-512.
- [14] 季侨丹,何成奇.不同机械力学刺激对骨成骨作用的研究进展[J].中国骨伤,2016,29(4):386-390.
JI QD, HE CQ. Study on different mechanical stimulations for osteogenesis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(4):386-390. Chinese with abstract in English.
- [15] Owan I, Burr DB, Turner CH. Mechanotransduction in bone; osteoblasts are more responsive to fluid forces than mechanical strain [J]. Am J Physiol, 1997, 273(3 Pt 1):C810-815.
- [16] Satoshi S, Hiroshi S, Katsuyo Y, et al. Mechanical stretching of human osteoblast-like cells stimulates bone morphogenic proteins and macrophage colony-stimulating factor productions[J]. Pathophysiology, 1999, 6:63-64, 69.
- [17] 彭磊,胡蕴玉,徐华梓,等.间歇性压力培养环境对兔骨髓基质干细胞增殖的影响[J].中国骨伤,2007,20(2):92-93.
PENG L, HU YY, XU HZ, et al. Intermittent pressure culture influence on rabbit bone marrow stem cells proliferation [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2007, 20(2):92-93. Chinese with abstract in English.
- [18] Marolt D, Augst A, Freed LE, et al. Bone and cartilage tissue constructs grown using human bone marrow stromal cells, silk scaffolds and rotating bioreactors [J]. Biomaterials, 2006, 27(36):6138-6149.
- [19] 张西正,康少华,蔡绍哲.一种四点弯曲单向交变应变细胞加载装置的研制[J].医疗卫生装备,1999,4:6-8.
ZHANG XZ, KANG SH, CAI SX. A four-point bending unidirectional cyclic strain cell load device[J]. Yi Liao Wei Sheng Zhuang Bei, 1999, 4:6-8. Chinese.
- [20] 宋关斌,汪露,申晓东,等.机械拉伸刺激对大鼠骨髓间充质干细胞增殖的调节[J].医用生物力学,2007,22(1):15-20.
SONG GB, WANG L, SHEN XD, et al. Mechanical tensile stimulus for the regulation of ectomesenchymal stem cell proliferation in rats[J]. Yi Yong Sheng Wu Li Xue, 2007, 22(1):15-20. Chinese.
- [21] Bai Ming-hai, Wu Han-jiang. Research progress about mechanical loading device on culture cell in vitro[J]. Foreign Medical Oral Medicine Pathol, 2004, 31(5):331-334.
- [22] 王华,刘世清,陈廖斌,等.流体剪切力影响人关节软骨细胞合成 II 型胶原的研究[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(7):505-508.
WANG H, LIU SQ, CHEN LB, et al. Fluid shear stress influences human articular cartilage cells research of synthesis of collagen type II [J]. Zhonghua Wu Li Yi Xue Yu Kang Fu Za Zhi, 2011, 33(7):505-508. Chinese.
- [23] Winter LC, Walboomers XF, Bumgardner JD, et al. Intermittent versus continuous stretching effects on osteoblast-like cells in vitro [J]. Biomed Mater Res A, 2003, 67(4):1269-1275.
- [24] Potier E, Noailly J, Ito K, et al. Directing bone marrow-derived stromal cell function with mechanics[J]. J Biomech, 2010, 43(5):807-817.
- [25] 袁琳,宋关斌,罗庆,等.ERK 信号分子介导周期性机械拉伸诱导的骨髓间充质干细胞增殖[J].医用生物力学,2011,26(3):217-224.
YUAN L, SONG GB, LUO Q, et al. EPK Signaling molecules mediated periodically between bone marrow mesenchymal stem cell proliferation induced by mechanical stretch[J]. Yi Yong Sheng Wu Li Xue, 2011, 26(3):217-224. Chinese.
- [26] Fu X, Tan D, Hou Z, et al. The effect of miR-338-3p on HBx deletion-mutant (HBx-d382) mediated liver-cell proliferation through Cyclin D1 regulation[J]. PLoS One, 2012, 7(8):43204.
- [27] Zhao Y, Lv M, Lin H, et al. Rho-associated protein kinase isoforms stimulate proliferation of vascular smooth muscle cells through ERK and induction of cyclin D1 and PCNA[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 432(3):488-493.
- [28] 杨开祥,吴颖星,宋明宇,等.周期性单轴牵张应力对大鼠前软骨干细胞相关增殖基因的影响[J].骨科,2013,4(1):1-3.
YANG KX, WU YX, SONG MY, et al. Periodic uniaxial stretch tensile stress on rat cartilage proliferation genes related to stem cells[J]. Gu Ke, 2013, 4(1):1-3. Chinese.
- [29] Tang GH, Rabie AB, Hagg U. Indian hedgehog: a mechanotransduction mediator in condylar cartilage[J]. J Dent Res, 2004, 83(5):434-438.
- [30] 郝耀,乔梁,郝永壮,等.转化生长因子 β 及周期性拉伸应变条件下骨髓间充质干细胞向软骨样细胞的分化[J].中国组织工程研究,2014,18(28):4429-4436.
HAO Y, QIAO L, HAO YZ, et al. Under the condition of transforming growth factor β and cyclical tensile strain between bone marrow mesenchymal stem cells to the chondroid differentiation [J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2014, 18(28):4429-4436. Chinese.
- [31] Xu HG, Zhang XH, Wang H, et al. Intermittent Cyclic Mechanical Tension induced Calcification and down regulation of ank gene expression of end plat chondrocytes [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(14):1192-1197.
- [32] Fujisawa T, Hattori T, Takahashi K, et al. Cyclic mechanical stress induces extracellular matrix degradation in cultured chondrocytes via gene expression of matrix metalloproteinases and interleukin-1 [J]. J Biochem, 1999, 125(5):966-975.
- [33] Huang J, Ballou LR, Hasty KA, et al. Cyclic equibiaxial tensile strain induces both anabolic and catabolic responses in articular chondrocytes[J]. Gene, 2007, 404(1-2):101-109.
- [34] Baker BM, Shah RP, Huang AH, et al. Dynamic tensile loading improves the functional properties of mesenchymal stem cell-laden nanofiber-based fibrocartilage[J]. Tissue Eng Part A, 2011, 17(9-10):1445-1455.
- [35] 韩俊亮,段王平,史光华,等.软骨细胞周基质对软骨细胞作用的研究进展[J].中国骨伤,2015,28(6):576-579.
HAN JL, DUAN WP, SHI GH, et al. Research on pericellular matrix properties for chondrocytes[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(6):576-579. Chinese with abstract in English.

- [36] 邵越峰,李凯,卫小春. 牵张应力对软骨基质代谢影响的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(12): 902-904.
SHAO YF, LI K, WEI XC. Research progress of effects on metabolism of cartilage matrix under tensile stress[J]. Zhongguo Yao Wu Yu Lin Chuang, 2008, 8(12): 902-904. Chinese.
- [37] Bader DL, Salter DM, Chowdhury TT. Biomechanical influence of cartilage homeostasis in health and disease[J]. Arthritis, 2011, 2011: 979032.
- [38] Damaraju S, Matyas JR, Rancourt DE, et al. The effect of mechanical stimulation on mineralization in differentiating osteoblasts in collagen-I scaffolds[J]. Tissue Eng Part A, 2014, 20(23-24): 3142-3153.
- [39] Meng Q, An S, Damion RA, et al. The effect of collagen fibril orientation on the biphasic mechanics of articular cartilage[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2017, 65: 439-453.
- [40] Deschner J, Rath - Deschner B, Agarwal S. Regulation of matrix metalloproteinase expression by dynamic tensile strain in rat fibrochondrocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(3): 264-272.
- [41] Nicodemus GD, Bryant SJ. The role of hydrogel structure and dynamic loading on chondrocyte gene expression and matrix formation[J]. J Biomech, 2008, 41(7): 1528-1536.
- (收稿日期: 2017-02-20 本文编辑: 王玉蔓)

中国中医科学院望京医院骨伤科和风湿科 进修招生通知

中国中医科学院望京医院(中国中医科学院骨伤科研究所)为全国中医骨伤专科医疗中心和全国重点骨伤学科单位。全院共有床位近 800 张,其中骨伤科床位近 350 张。骨伤科高级专业技术职称人员 50 余名,博士生导师 13 名,硕士生导师 30 名,具有雄厚的骨伤科临床、教学与科研能力,是全国骨伤科医师培训基地。开设创伤、脊柱、骨关节、关节镜及推拿等专科,在颈椎病、腰椎间盘突出症、骨关节病、创伤骨折、拇外翻等专病方面的治疗独具特色。每周三安排知名专家授课,为中西医骨科医师培训提供充裕的理论学习与临床实践的机会。

风湿免疫科为风湿病重点专病单位,具有较深厚的风湿病研究基础及先进的研究设施,治疗风湿类疾病有独特疗效。

我院每年 3、9 月招收 2 期进修生(要求具有执业医师资格),每期半年或 1 年(进修费 6 000 元/年)。欢迎全国各地中西医师来我院进修学习。望京医院网址: <http://www.wjhospital.com.cn>;电子邮箱: sinani@139.com。地址:北京市朝阳区花家地街中国中医科学院望京医院医务处。邮编: 100102。电话: (010)64721263。联系人: 徐春艳。乘车路线: 404、416、420、701、707、952, 运通 101、107、201、104 路等到望京医院(花家地街)下车。北京站: 乘 420 路公共汽车直达; 乘 403 至丽都饭店换 404 路望京医院(花家地街)下车。北京西客站: 823 路公共汽车至东直门换 404 路至望京医院。