

文章编号: 1004-7220(2013)01-0121-06

微重力效应对骨髓间充质干细胞增殖 分化影响的研究进展

毛新建¹, 宋关斌¹, 罗庆¹, 张晨^{1,2}

(1. 重庆大学 生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044;

2. 中国科学院 力学研究所, 微重力重点实验室, 北京 100090)

摘要: 力学刺激对细胞的生长和功能起着重要调节作用。随着空间生命科学与空间生物技术的迅速发展, 空间条件下细胞的生物学行为特征、规律及其相关分子机理逐渐成为空间生物学研究的热点和前沿。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞, 在组织修复中起重要作用, 是临床细胞治疗的主要材料。近年来, 人们利用空间模拟技术在细胞响应微重力环境的生物学特征研究方面取得了重要进展。本文介绍了目前常用的几种地基微重力效应模拟装置, 结合相关研究成果对微重力作用下 MSCs 增殖、分化行为的改变及其相关的分子机理进行简要综述, 为预防和治疗微重力相关疾病提供理论参考。

关键词: 微重力; 间充质干细胞; 细胞增殖; 细胞分化; 空间生物力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Progress of microgravity effects on proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells

MAO Xin-jian¹, SONG Guan-bin¹, LUO Qing¹, ZHANG Chen^{1,2} (1. Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China; 2. National Microgravity Laboratory, Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100090, China)

Abstract: Mechanical stimulation plays key roles in regulating the development and function of cells. With the rapid progress of space life science and space biotechnology, the biological behaviors of cells and the involved molecular mechanisms in space have gradually become a hot topic and frontier of the space biology. Bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) plays an important part in clinical cytotherapy and wound healing, due to its self-renewal and multi-lineage differentiation potentials. In recent years, researchers have made significant achievements in biological behaviors of cells responding to microgravity environment by means of space simulation technology. In this review, some commonly used microgravity simulation devices were introduced, and changes in MSCs proliferation and differentiation under microgravity and its related molecular mechanisms were briefly summarized, so as to provide theoretical references for prevention and treatment of microgravity-related diseases.

Key words: Microgravity; Mesenchymal stem cells; Cell proliferation; Cell differentiation; Space biomechanics

收稿日期: 2012-04-17; 修回日期: 2012-05-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (11032012), 中国科学院微重力重点实验室 2012 年度开放课题, 重庆市自然科学基金项目 (CSTC, 2010BB5236)。

通信作者: 宋关斌 教授, Tel: (023) 65102507; E-mail: song9973@126.com。

空间生命科学是空间科学和生命科学相互渗透形成的交叉学科,主要研究宇宙空间特殊环境作用下的生命现象及其规律,包括空间生物学、空间生理学、空间医学和空间生物工程学等^[1]。随着空间技术的发展,空间生命科学受到越来越多的关注并逐渐成为生命科学领域的研究热点和前沿。

空间环境与地面完全不同,微重力是空间环境的主要特点之一。绝对失重,又称为零重力、零重量,是宇宙空间特殊环境的重要组成部分。微重力环境是指在重力的作用下,系统的表观重量远小于其实际重量的环境。研究表明,微重力引起骨质疏松,增加泌尿系统中钙的排放,促进肾结石的形成^[2]。微重力使心血管和视觉神经系统功能改变,引起颅内高压、视神经乳头水肿等不良反应^[3]。此外,微重力还促进人淋巴细胞凋亡并干扰细胞周期蛋白表达,抑制T淋巴细胞增殖,最终可能引起人类免疫系统崩溃^[4-5],严重影响人体健康。

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞,在组织修复和临床细胞治疗方面具有广阔应用前景^[6-7]。MSCs的生物学行为受多种环境因素的影响,除化学因素以外,力刺激是影响MSCs生物学行为的重要因素。研究证明,基质弹性、剪切力、拉伸等多种力学因素对MSCs增殖、分化等生物学行为都有重要调节作用^[8-10]。

随着航天技术的发展和太空探索需求的不断增加,人类活动已经频繁进入外层空间,因此了解空间微重力对人体生理活动的影响及其机制,对预防和治疗微重力引起的相关疾病具有重要意义^[11]。2010年,我国空间生命科学领域具有开拓意义的第一个973项目“(微)重力影响细胞生命活动的力学-生物学耦合规律研究”被批准立项,标志着我国在该研究领域迈出了重要的一步。近年来,人们利用微重力效应模拟装置模拟空间微重力效应,在微重力对MSCs相关生物学行为的影响及其机理研究方面取得了重要进展。本文首先简要介绍目前常用的几种地基微重力效应模拟装置,然后结合微重力影响MSCs生物学行为的相关研究成果,对微重力作用下MSCs增殖、分化行为的改变及其相关分子机理进行综述。

1 几种常见地基微重力效应模拟装置

微重力研究分为空基和地基研究两个方面。空基研究是利用飞船、空间站、航天飞机等空间设施进行的空间飞行微重力实验,地基研究主要是利用微重力效应模拟设施在地面进行的各种探索性实验^[12]。目前,常用地基微重力效应模拟装置有如下几种:

(1) 落塔、落管、落井。落塔、落管、落井都是利用在重力环境下物体随地球引力自由下落过程中产生失重现象(爱因斯坦等效原理)模拟微重力效应^[13]。我国在北京建有一个百米落塔,能产生3.5 s的微重力时间^[14]。在落塔上开展微重力研究成本低廉,操作方便,但不足之处是落塔每次只能获得至多10 s的微重力时间,对于有些实验研究来说时间太短。

(2) 旋转微重力效应模拟装置。该装置广泛用于细胞研究,其基本原理是通过细胞绕水平轴旋转,当转速快于细胞重力方向的时间阈值时,细胞因丧失或者降低对固定重力方向的感知而产生类似于空间微重力下的生物学效应^[15]。中国科学院力学研究所研制的“MG-1型地基微重力模拟生物反应器”即是一种典型的单轴旋转微重力效应模拟系统,它能对悬浮和贴壁细胞进行微重力效应模拟,并且能提供短时在线换液功能。

(3) 基于抗磁悬浮技术微重力效应模拟系统。该系统的基本原理是在磁场作用下抗磁性物质在垂直方向会受到一种磁场力,能够部分或者完全抵消重力,使抗磁性物质处于悬浮状态^[16]。由于强磁场本身可能对活细胞造成影响,所以该技术主要用于研究微重力对蛋白质、DNA等生物大分子的影响。

旋转微重力效应模拟装置和基于抗磁悬浮技术微重力效应模拟系统的基本原理都是人为产生一个与重力大小相等但方向相反的力,使细胞受到的合力为零,模拟太空飞行中的失重状态。但是细胞在模拟系统中合力为零的状态与太空中真实失重状态之间的具体差异目前还缺乏相关研究。

(4) 后肢/尾悬吊微重力活体动物实验模型。基本原理是将动物(如鼠)头向下悬挂,前肢着地,后肢处于悬空状态。研究表明,鼠尾吊后出现的系列生理生化指标变化与空间微重力条件对航天员的

影响基本一致,因此是研究活体动物响应微重力效应比较理想的模型^[17]。人体失重生理效应的实验主要采用人体头低位实验模型(人体平卧在床,头部与水平面保持一定角度低位)。该模型主要用于研究长期飞行中航天员生理生化指标的变化,也是探索空间飞行防护措施的重要方法。

2 微重力效应对 MSCs 增殖行为的影响

2.1 MSCs 在微重力效应下增殖行为的变化

MSCs 的增殖受到多种理化因素的共同调控,其中力学刺激起着十分重要的作用。正常条件下,生命体受到地球引力,在重力环境下完成各种生命活动。随着空间科学技术以及载人航天工程的发展,人类进入太空处于空间特殊的微重力环境,微重力对人体生命活动在分子、细胞、组织、器官等各个层面都产生了重要影响。

近年来,人们借助地基微重力效应模拟装置对微重力效应下 MSCs 增殖行为的变化特征有了初步的认识。McDonald 研究小组利用旋转培养生物反应器模拟太空微重力环境,采用 [³H]胸腺嘧啶同位素标记法研究 MSCs 在微重力环境下的增殖行为,发现微重力条件下 MSCs 的活性和增殖速率都明显降低^[18]。利用尾悬吊法对活体大鼠进行微重力模拟 7 d 后采集后肢股骨中的 MSCs 进行传代培养,观察其增殖能力的变化,结果发现微重力作用后 MSCs 的增殖速度也明显慢于对照组。进一步研究发现,随着 MSCs 培养代数的增加,实验组和对照组细胞的增殖速度逐渐趋于一致,表明微重力作用诱导的 MSCs 增殖抑制在回到正常重力状态下可以逐步恢复^[17]。此外,Huang 等^[19]利用 MG3 型旋转微重力效应模拟装置考察 MSCs 的增殖行为,发现 MSCs 在微重力效应下的增殖速度与对照组比较明显减慢,微重力作用 4 d 后 MSCs 几乎停止生长。进一步对微重力作用后 MSCs 的细胞周期进行分析,发现微重力环境使更多的 MSCs 停留在 G₀/G₁ 期^[20]。这些研究结果表明,在微重力环境下 MSCs 的增殖行为受到了明显的抑制。

2.2 微重力效应抑制 MSCs 增殖的相关分子机理

目前,人们对于微重力效应影响 MSCs 增殖的分子机理还知之甚少。细胞骨架不仅在维持细胞形态、感知并承受外力、保持细胞内部结构的有序性方

面起重要作用,而且是细胞进行营养物质运输、蛋白质着落、信号物质传递的重要媒介。有文献报道,微重力作用后, MSCs 中原本整齐、有序的微丝、微管变得散乱,肌动蛋白、肌球蛋白含量明显降低^[21]。这些散乱无序的细胞骨架不利于与 MSCs 增殖相关蛋白质的形成和运输,可能是微重力环境下 MSCs 增殖抑制的原因之一。此外,胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和蛋白激酶 B(Protein kinase B, PKB, 也称为 AKT) 对细胞的增殖有重要调节作用,也是细胞传递力信号的重要分子。研究发现,微重力作用使 MSCs 中 AKT 和 ERK1/2 的磷酸化水平显著下降^[20],这也可能是微重力下 MSCs 增殖行为受到抑制的另一重要因素。微重力效应对 MSCs 细胞骨架、ERK1/2 等信号分子的抑制也影响了 MSCs 增殖行为对其他蛋白的响应。实验显示,胰岛素样生长因子 1、上皮生长因子等多种生长因子在正常重力条件下能够通过促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路促进 MSCs 的增殖,但在微重力效应下这些生长因子促 MSCs 增殖的效果并不明显,可能与微重力抑制了 MAPK 等相关信号通路有关^[20]。

3 微重力效应对 MSCs 分化行为的影响

3.1 MSCs 在微重力效应下分化行为的改变

正常重力条件下, MSCs 在不同诱导条件下可定向分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、心肌细胞等多种细胞,但在微重力条件下 MSCs 的分化行为发生了明显改变。研究发现,微重力作用降低了成骨诱导培养基诱导的 MSCs 中 Runt 相关基因 2 (Runx2)、胶原 I(Collagen I) 等成骨标志基因的表达和碱性磷酸酶(ALP) 的活性^[19,22]。但微重力作用促进了脂肪细胞标志基因过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ) 的表达和脂肪酶、油脂的形成^[19]。微重力不仅影响 MSCs 向成骨细胞、脂肪细胞的分化,还影响 MSCs 向神经细胞、软骨细胞、心肌细胞的分化。实验证明,在神经细胞诱导培养基诱导下,微重力作用使 MSCs 中微管相关蛋白 2(MAP-2)、酪氨酸羟化酶、胆碱乙酰转移酶等神经细胞标志基因的表达明显增加^[23-24]。在转化生长因子 β 1(TGF- β 1) 刺激下,微重力也促进二型胶原、SOX9、蛋白聚

糖等软骨细胞标志基因的表达^[25]。但是,在微重力作用下,MSCs 心肌钙蛋白 T、心肌转录因子 4、主要组织相容性复合体 β 等心肌细胞特异蛋白的表达明显降低,表明微重力抑制 MSCs 向心肌细胞分化^[19]。微重力条件可以改变 MSCs 的分化潜能,在去除微重力效应后, MSCs 能否恢复原来的分化特征呢?为此, Pan 等^[17]将微重力刺激后的 MSCs 在正常重力条件下传代培养并分别诱导不同代数的 MSCs 向成骨细胞和脂肪细胞分化,结果发现, MSCs 向脂肪细胞分化的能力随着微重力去除时间的增加而逐渐降低,但 MSCs 向成骨细胞分化的能力并没有随着微重力去除时间的增加而提高,与对照组相比仍然保持在较低水平。

根据细胞的受力环境和对力刺激敏感度的不同,机体细胞可分为力敏感细胞(如成骨细胞、心肌细胞)和力不敏感细胞(如脂肪细胞、神经细胞)。上述研究发现,微重力条件下, MSCs 向成骨细胞、心肌细胞等力敏感细胞方向的分化能力减弱,而向脂肪细胞、神经细胞等力不敏感细胞方向分化能力增强,表明微重力效应可以抑制 MSCs 向力敏感细胞方向分化,而促进 MSCs 向力不敏感细胞方向分化。

3.2 微重力效应影响 MSCs 分化的分子机理

MSCs 向成骨细胞分化可以分为早期和后期, PPAR γ 2、Runx2 分别是脂肪细胞和成骨细胞的早期标志基因,而骨钙蛋白表达的增加、骨结节的形成和细胞形态的变化是成骨细胞分化后期的特点。实验证明,微重力抑制 MSCs 向成骨细胞分化的同时,促进了 MSCs 向脂肪细胞分化^[18]。有研究发现,游离 Runx2 能够激活骨桥蛋白、骨钙蛋白的表达并促进细胞内矿物质沉积,而 PPAR γ 2 能够通过抑制 Runx2 基因的表达或者与 Runx2 结合降低游离 Runx2 的含量^[26]。这可能是微重力效应下 MSCs 向成骨和脂肪细胞分化呈现此消彼长的重要原因,因此空间飞行中宇航员出现骨丢失也常常伴随骨髓中脂肪细胞增多的现象^[1]。为了进一步研究微重力究竟影响 MSCs 向成骨细胞分化的哪个阶段,研究人员分别在诱导分化前、诱导分化期间和诱导分化后对 MSCs 进行微重力作用,发现微重力作用时间越靠前,对 MSCs 向成骨细胞分化的抑制效果越明显,表明微重力可能是通过影响 MSCs 向成骨细胞分化的早期阶段抑制其成骨分化能力^[27]。

整联蛋白(integrin)、细胞骨架、MAPK 信号通路是细胞响应和传导力学信号最重要的途径之一。RhoA 是细胞骨架的重要调节分子,它通过对肌动蛋白和肌球蛋白的磷酸化作用调节应力纤维的形成。研究发现,微重力作用 7 d 后, MSCs 中肌动蛋白应力纤维遭到破坏并逐渐消失, RhoA 活性和丝切蛋白(cofilin)磷酸化水平分别降低到原来的 88% 和 77%;引入腺病毒使其连续过表达 RhoA 则延缓了微重力效应下应力纤维的消失,提高了胶原 I、Runx2 等成骨细胞标志基因的表达,抑制了瘦蛋白(leptin)、葡萄糖转运子 4(glucose transporter 4)等脂肪细胞标志基因的表达,表明 RhoA 可能是 MSCs 感知微重力并改变其分化潜能的重要信号调节分子^[28]。

整联蛋白是由 α 、 β 亚基构成的异二聚体跨膜糖蛋白,能够感受胞外力/化学信号并将其整合成胞内信号通过细胞骨架、MAPK 等信号通路进行信号转导,调节细胞的多种生物学行为。有文献报道,微重力作用 MSC 后 integrin β 1 表达增加,但其下游信号分子黏着斑激酶(FAK)、富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2(PYK2)的表达显著降低,Ras、ERK 的磷酸化也受到抑制^[19-20]。磷酸化的 ERK 可以直接调节 Runx2 的转录。因此,微重力效应下 FAK、PYK2 等分子磷酸化水平的降低以及 MAPK/ERK 信号通路的紊乱可能导致 MSCs 向成骨细胞分化受到抑制。

针对 MSCs 在微重力效应下分化行为的改变,研究者们也开始探索能够降低微重力对 MSCs 分化影响的方法。黄国平等^[29]研究发现,骨形态发生蛋白(BMP)、碱性成纤维细胞生长因子 2(bFGF2)和 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 的协同作用能够显著地逆转微重力效应对 MSCs 向成骨细胞分化的抑制作用,这为预防和治疗由于微重力效应引起的相关疾病提供了理论基础。

4 结语

随着空间生命科学与空间生物技术的迅速发展,空间条件下细胞的生物学行为特征、规律及其相关分子机理逐渐成为空间生物学研究的热点和前沿。MSCs 在组织修复和临床细胞治疗方面具有广阔的应用前景,人们利用地基空间模拟技术在 MSCs 响应微重力环境的相关生物学特征研究方面取得了重要进展。

尽管人们对于微重力条件下 MSCs 增殖、分化行为的变化特征及规律有了一定的认识,但仍然有不少问题需要解决:①目前地基微重力效应模拟装置缺乏统一参数标准和检测指标,尚需进一步提高和完善;②地基模拟效果和太空实际微重力状态不完全一致,故地基研究和空基研究结果可能存在较大差异;③微重力效应影响 MSCs 增殖、分化行为的分子机理还知之不多,需要进一步深入探索。相信随着地基微重力效应模拟技术的不断发展,国内外同行对微重力条件下 MSCs 生物学行为研究的不断深入,微重力效应影响 MSCs 增殖、分化等生物学行为的机理将会逐步阐明,空间条件下调控干细胞生长和分化命运也将成为可能。这对于人们进一步了解空间微重力环境对人体生理活动影响的细胞分子生物学机制,进而预防和治疗微重力引起的相关疾病具有重要意义。

参考文献:

- [1] 任维,魏金河.空间生命科学发展的回顾、动态和展望[J].空间科学学报,2000,20(10):48-55.
- [2] Okada A, Ichikawa J, Tozawa K. Kidney stone formation during space flight and long-term bed rest [J]. Clin Calcium, 2011, 21(10): 1505-1510.
- [3] Wiener TC. Space obstructive syndrome: Intracranial hypertension, intraocular pressure, and papilledema in space [J]. Aviat Space Environ Med, 2012, 83(1): 64-66.
- [4] Thiel CS, Paulsen K, Bradacs G, et al. Rapid alterations of cell cycle control proteins in human T lymphocytes in microgravity [J]. Cell Commun Signal, 2012, 10(1): 1.
- [5] Battista N, Meloni MA, Bari M, et al. 5-Lipoxygenase-dependent apoptosis of human lymphocytes in the international space station: Data from the ROALD experiment [J]. FASEB J, 2012, 26(5): 1791-1798.
- [6] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. Science, 1999, 284(5411): 143-147.
- [7] 于波,朱振安.力学因素在间充质干细胞构建功能性组织工程化软骨中的作用[J].医用生物力学,2011,26(5):482-486.
Yu B, Zhu ZA. Role of mechanobiology in mesenchymal stem cell-based tissue engineered cartilage [J]. J Med Biomech, 2011, 26(5): 482-486.
- [8] Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification [J]. Cell, 2006, 126(4): 677-689.
- [9] Stolberg S, McCloskey KE. Can shear stress direct stem cell fate [J]. Biotechnol Prog, 2009, 25(1): 10-19.
- [10] 袁琳,宋关斌,罗庆,等. ERK 信号分子介导周期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. Proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by cyclic mechanical stretch mediated with ERK signal molecules [J]. J Med Biomech, 2011, 26(3): 217-224.
- [11] 刘承宪. 21 世纪空间生命科学和空间生物技术发展机遇与挑战 [J]. 空间科学学报, 2000, 20(S1): 37-47.
- [12] 齐乃明,张文辉,高九州,等.空间微重力环境地面模拟试验方法综述 [J]. 航天控制, 2011, 29(3): 95-100.
- [13] 夏益霖. 微重力落塔试验技术及其应用(Ⅱ) [J]. 强度与环境, 1995, 22(2): 17-21.
- [14] 张孝谦,袁龙根,吴文东,等.国家微重力实验室百米落塔实验设施的几项关键技术 [J]. 中国科学 E 辑, 2005, 35(5): 523-534.
- [15] Consolo F, Bariani C, Mantalaris A, et al. Computational modeling for the optimization of a cardiogenic 3D bioprocess of encapsulated embryonic stem cells [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2012, 11(1-2): 261-277.
- [16] Herranz R, Larkin OJ, Dijkstra CE, et al. Microgravity simulation by diamagnetic levitation: Effects of a strong gradient magnetic field on the transcriptional profile of drosophila melanogaster [J]. BMC Genomics, 2012, 13(1): 52.
- [17] Pan Z, Yang J, Guo C, et al. Effects of hindlimb unloading on ex vivo growth and osteogenic/adipogenic potentials of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in rats [J]. Stem Cells Dev, 2008, 17(4): 795-804.
- [18] Zayzafoon M, Gathings WE, McDonald JM. Modeled microgravity inhibits osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells and increases adipogenesis [J]. Endocrinology, 2004, 145(5): 2421-2432.
- [19] Huang Y, Dai ZQ, Ling SK, et al. Gravity, a regulation factor in the differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. J Biomed Sci, 2009, 16: 87.
- [20] Dai ZQ, Wang R, Ling SK, et al. Simulated microgravity inhibits the proliferation and osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Cell Prolif, 2007, 40(5): 671-684.
- [21] Crawford-Young SJ. Effects of microgravity on cell cytoskeleton and embryogenesis [J]. Int J Dev Biol, 2006, 50(2-3): 183-191.
- [22] Sheyn D, Pelled G, Netanel D, et al. The effect of simulated microgravity on human mesenchymal stem cells cultured in an osteogenic differentiation system: A bioinformatics study [J]. Tissue Eng Part A, 2010, 16(11): 3403-3412.

- [23] Chen J, Liu R, Yang Y, *et al.* The simulated microgravity enhances the differentiation of mesenchymal stem cells into neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 505(2): 171-175.
- [24] Monticone M, Liu Y, Pujic N, *et al.* Activation of nervous system development genes in bone marrow derived mesenchymal stem cells following spaceflight exposure [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(2): 442-452.
- [25] Yu B, Yu D, Cao L, *et al.* Simulated microgravity using a rotary cell culture system promotes chondrogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via the p38 MAPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(2): 412-418.
- [26] Platt ID, El-Soehy A. Regulation of osteoblast and adipocyte differentiation from human mesenchymal stem cells by conjugated linoleic acid [J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(12): 956-964.
- [27] Shi DY, Meng R, Deng WL, *et al.* Effects of microgravity modeled by large gradient high magnetic field on the osteogenic initiation of human mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Rev*, 2010, 6(4): 567-578.
- [28] Meyers VE, Zayzafoon M, Douglas JT, *et al.* RhoA and cytoskeletal disruption mediate reduced osteoblastogenesis and enhanced adipogenesis of human mesenchymal stem cells in modeled microgravity [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(10): 1858-1866.
- [29] 黄国平, 郑强, 杨金凤, 等. 模拟微重力对人骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化中细胞信号通路影响的分析[J]. *空间科学学报*, 2008, 28(1): 87-96.

《医用生物力学》2010年度“最高被引论文”结果公示

根据《关于开展优秀论文评选活动的通知》要求,本刊于2012年12月底委托中国科学院上海科技查新咨询中心对本刊2010年发表的81篇论著文章进行检索。检索的数据库为中国引文数据库(CNKI)、中国科学引文库(CSCD)、万方医学网、Science Citation Index Expanded(SCI-E)。根据检索报告出具的单篇论文被引频次排序,评选出6篇最高被引论文,授予“《医用生物力学》2010年度最高被引论文奖”,获奖作者将获得编辑部颁发的证书及奖金2000元。在此向这6篇文章的作者表示祝贺,同时向一直关心和支持我刊的广大读者和作者表示诚挚的感谢!

2010年《医用生物力学》被美国工程索引(EI)收录,杂志影响力逐步提升,2012年核心影响因子0.689,在中国基础医学类47种期刊中列第1位。为鼓励作者在本刊发表创新性、建设性、前瞻性、原创性稿件,进一步扩大杂志的影响力,本刊从2012年起,每年将评选一次“最高被引论文奖”,2013年参评文章将是2011年在本刊发表的所有论著类稿件。希望广大读者和作者继续支持《医用生物力学》杂志,踊跃来稿。

如对上述评选结果有异议,请在公示之日起15日内向本刊编辑部投诉。欢迎本刊广大读者、作者就上述论文的任何问题提出反馈意见。

本刊编辑部

附《医用生物力学》2010年度“最高被引论文奖”名单(*为通讯作者)

题名: 胶原-壳聚糖制备仿生多层结构软骨支架
作者: 单程, 孙晓丹*, 战景林
单位: 清华大学材料科学与工程系
来源: 2010, 25(1): 26-31
被引频次: 7(自引0次, 他引7次)

题名: 军机飞行员的颈部损伤研究
作者: 柳松杨*, 丛红, 王鹤, 杨春信, 吴铨, 杨毅
单位: 北京航空航天大学
来源: 2010, 25(4): 262-265
被引频次: 7(自引0次, 他引7次)

题名: 建立全腰椎有限元接触模型
作者: 苏晋, 赵文志*, 陈秉智, 李斌, 何盛为, 方旭
单位: 大连医科大学附属二院骨科
来源: 2010, 25(3): 200-205
被引频次: 8(自引1次, 他引7次)

题目: 双分叉动脉血流动力学特性的边界元分析
作者: 彭红梅*, 杨德全
单位: 内蒙古民族大学物理与电子信息学院
刊期: 2010, 25(4): 283-287
被引频次: 9(自引4次, 他引5次)

题名: 椎弓根螺钉长度变化对螺钉-骨复合体模型应力影响的三维有限元分析研究
作者: 漆伟, 雷伟*, 严亚波
单位: 第四军医大学西京骨科医院全军骨科研究所
来源: 2010, 25(3): 206-211
被引频次: 7(自引0次, 他引7次)

题名: 股骨头内松质骨空间分布和力学性能变化有限元分析
作者: 马信龙, 付鑫, 马剑雄*, 董宝康, 沈珉, 王志彬
单位: 天津医科大学总医院骨科
来源: 2010, 25(6): 465-470
被引频次: 7(自引0次, 他引7次)