

# 机械生长因子对骨髓间充质干细胞迁移作用的影响及相关机制研究

吴燕丽 毕小军 宫晨 张明生

**【摘要】** 目的 探讨机械生长因子(MGF)调控骨髓间充质干细胞(MSCs)迁移作用机制。方法 分离 Sprague-Dawley (SD)大鼠的 MSCs,外源性给予不同浓度(0,1,10,25,50  $\mu\text{M}$ ) MGF 干预,采用 Western Blot 方法检测细胞骨架相关蛋白 RhoA 及其下游 p-MYPT 和粘附斑激酶相关蛋白 p-FAK、t-FAK 表达,探讨 MGF 对 MSCs 细胞骨架张力和粘附斑的调节作用;然后通过肉毒素 C3 抑制 RhoA 活性,采用 Western Blot 方法检测 p-MYPT、p-FAK 及 FAK 蛋白表达,采用 Transwell 跨膜小室实验检测细胞迁移能力,采用免疫荧光检测 MSCs 细胞骨架及粘附斑形成情况。**结果** MGF 可明显促进 MSCs RhoA 激酶激活及其下游 p-MYPT 表达,且该效应具有浓度依赖性,以 MGF 浓度为 50  $\mu\text{M}$  时 RhoA 及 p-MYPT 表达尤为显著;p-FAK/t-FAK 结果提示 MGF 可激活粘附斑激酶 FAK,促进粘附斑形成;使用肉毒素 C3 抑制 RhoA 活性后发现 FAK 激活受到明显抑制;Transwell 实验结果提示 MGF 可促进 MSCs 迁移,而经肉毒素 C3 干预后能明显抑制 MSCs 迁移;免疫荧光染色结果提示 MGF 可促进 MSCs 细胞骨架重排及粘附斑形成,而经肉毒素 C3 干预后可见细胞骨架破坏及粘附斑形成明显减少。**结论** MGF 通过控制 RhoA-FAK 信号轴介导细胞骨架及粘附斑形成,从而调控 MSCs 迁移。

**【关键词】** 机械生长因子; 骨髓间充质干细胞; 迁移; RhoA; 粘附斑

**基金项目:**湖北省卫生计生科研基金(WJ2017M058)

**Mechano growth factor promotes the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells** Wu Yan-li\*, Bi Xiaojun, Gong Chen, Zhang Mingsheng. \* Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Bi Xiaojun, Email: bixiaojun185@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To study the mechanism by which mechano growth factor (MGF) promotes the migration of mesenchymal stem cells (MSCs). **Methods** MSCs were isolated from Sprague-Dawley rats and treated with MGF at various concentrations. Western blotting was used to evaluate the expression of RhoA protein and its downstream p-MYPT, as well as p-FAK and t-FAK proteins related to focal adhesion kinase. The aim was to illustrate the effect of MGF in regulating the cytoskeleton of MSCs and the formation of focal adhesion. C3 toxin was used to inhibit RhoA activity and western blotting was used to examine the expression of p-MYPT, and the focal adhesion kinases p-FAK and t-FAK. Transwell assays were used to examine MSCs' migration ability, and immunofluorescence was conducted to examine the formation of F-actin cytoskeleton and focal adhesion. **Results** MGF can significantly promote the expression of MSCs' RhoA and its downstream protein p-MYPT. The effect is dose-dependent. The expression of RhoA and p-MYPT increased most significantly at 50  $\mu\text{M}$  concentration. The ratio of p-FAK to t-FAK indicates that MGF can activate focal adhesion kinase and promote adhesion. C3 toxin significantly inhibited FAK activation. Transwell assays showed that MGF can significantly promote MSC migration, but pretreatment with C3 toxin inhibited it. The immunofluorescence results show that MGF can promote the rearrangement of MSCs' F-actin cytoskeleton and the formation of focal adhesion. C3 toxin disrupted MSCs cytoskeletons and decreased focal adhesion. **Conclusion** MGF promotes MSCs' migration through RhoA- and kinase-mediated cytoskeleton rearrangement and the formation of focal adhesion.

**【Key words】** Mechano growth factor; Mesenchymal stem cells; Migration; RhoA; Adhesion

**Fund program:** The Foundation of the Health and Family Planning Commission of Hubei Province (WJ2017M058)

骨髓来源的间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 是一类具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞。在特定诱导因子作用下,它能在体外快速增殖并具有多向分化潜能<sup>[1]</sup>。在体内环境中 MSCs 能感知损伤组织产生的修复信号或在某些趋化因子诱导下向损伤部位定向迁移,参与受损组织修复<sup>[2]</sup>。MSCs 具有容易获得、增殖速度快、多分化性以及定向迁移等特点,是组织工程与再生医学研究的种子细胞<sup>[3]</sup>。因此深入研究 MSCs 增殖、分化、迁移等生物学行为的调控因素及其机制对临床应用 MSCs 具有重要指导意义。

机械生长因子 (mechano-growth factor, MGF) 是力敏感细胞受到机械应力刺激而自分泌或旁分泌产生的一种生长因子,是胰岛素样生长因子-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 基因的剪接变体,其编码基因由 IGF-I 基因的外显子 1, 2, 5, 6 及部分外显子 4 组成<sup>[4]</sup>。许多研究证实 MGF 是一种重要的局部组织修复因子,当机体受到机械刺激或组织受损后, MGF 能显著表达并诱导体内卫星细胞增殖、分化<sup>[5]</sup>。MGF 在机体多种组织、细胞中均有表达,并受机械应力调控,能激活卫星细胞,促进成肌细胞增殖,在骨骼肌损伤修复、神经损伤修复及治疗心肌梗死等方面具有积极临床意义,有可能为运动损伤的康复治疗开辟新途径<sup>[6-7]</sup>。

目前关于 MGF 在 MSCs 迁移行为过程中的作用还缺乏系统认识,其分子机制亦未明确。基于此,本课题拟用外源性 MGF 处理大鼠 MSCs,观察 MGF 对 MSCs 迁移行为的影响特征,并探究细胞骨架及粘附斑在该调控过程中的作用,从而揭示 MGF 影响 MSCs 迁移行为的可能细胞学机制。

## 材料与方法

### 一、主要实验材料

主要实验材料包括 DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)/F12 培养基 (Hyclone 公司, 美国)、胎牛血清 (Gibco 公司, 美国)、青霉素链霉素双抗 (博士德公司, 中国)、RIPA 蛋白裂解液 (博士德公司, 中国)、蛋白定量检测试剂盒 (博士德公司, 中国)、蛋白酶抑制剂 (博士德公司, 中国)、细胞骨架相关蛋白 RhoA 抗体 (SANTA CRUZE 公司, 美国)、p-MYPT (CST 公司, 美国)、粘附斑激酶 p-FAK (focal adhesion kinase, FAK)、t-FAK (CST 公司, 美国)、FITC-鬼笔环肽 (碧云天, 中国)、辣根过氧化物酶二抗 (博士德, 中国)、增强化学发光 (enhanced chemoluminescence, ECL) 试剂盒 (Thermo Pierce 公司, 美国)、Vinculin (CST 公司, 美国)、Alexa 555 荧光二抗

(碧云天, 美国)、外源 MGF (Phoenix Pharmaceuticals 公司, 美国)、肉毒素 C3 (Cytoskeleton 公司, 美国) 及 Transwell 小室 (Corning Costar 公司, 美国) 等。

### 二、大鼠 MSCs 的分离及培养

选取无特定病原体级 (specific pathogen free, SPF) 雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 10 只, 体重 200~250 g 左右 (由华中科技大学动物实验中心提供), 所有实验动物操作均经华中科技大学同济医学院伦理委员会批准。采用颈椎脱臼法将大鼠处死, 浸泡于 75% 酒精中 5 min 并转移至超净台上, 用已灭菌的剪刀逐层剪开大鼠双下肢皮肤, 暴露双下肢。用剪刀沿后肢内侧贴近脊柱处完全分离下肢, 经无菌磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered solution, PBS) 洗涤 2 次后转移至 10 cm 无菌培养皿中。剔除双下肢肌肉筋膜, 分离股骨及胫骨; 剪开两端干骺端并暴露骨髓腔; 然后用 6 ml 培养基冲洗骨髓腔, 重复冲洗 3~4 次, 收集培养基并接种至 T25 培养瓶中, 每瓶注入 13 ml 培养基, 置于 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 恒温培养箱中培养并标记为原代。24 h 后换液, 再用 PBS 冲洗 2 次。以后每隔 2 d 换液 1 次, 并置于倒置显微镜下观察细胞形态及生长状况。待细胞接近融合时用 0.25% 胰酶消化传代, 按 1:2 比例传代。

### 三、细胞干预及分组

取第 3 代 MSCs 按 20 万细胞/孔接种于六孔板中, 待细胞长满至 75% 后分别加入不同浓度 (0, 1, 10, 25, 50 μM) MGF, 干预 24 h 后提取蛋白。MGF 联合肉毒素 C3 干预 MSCs: 该实验分为对照组 (给予普通培养基干预)、MGF 组 (给予 50 μM MGF 干预) 及 MGF+C3 组 (先用 2 μg/ml 肉毒素 C3 预干预 4 h, 随后用 50 μM MGF 进行干预)。干预时间为 24 h, 实验开始前所有培养基均更换为无血清培养基。

### 四、细胞骨架及粘附斑相关蛋白检测

MSCs 经不同浓度 MGF 干预 1 d 后提取细胞总蛋白, 采用 Western Blot 方法检测细胞骨架相关蛋白 RhoA 激酶及其下游 p-MYPT 含量。经肉毒素 C3 预处理 4 h, MGF 干预 1 d 后分别提取对照组、MGF 组及 MGF+C3 组细胞总蛋白, 采用 Western Blot 方法检测 p-MYPT 和粘附斑激酶 p-FAK、t-FAK 表达。

Western Blot 具体操作步骤如下: 采用 PBS 洗涤细胞 3 次, 再加入 RIPA 裂解液于冰面上进行裂解, 再加入 1:100 蛋白酶抑制剂抑制细胞内源性蛋白酶对细胞蛋白的降解; 随后用细胞刮刀刮取细胞并制成细胞悬液, 离心取上清, 利用 BCA 蛋白定量试剂盒对蛋白进行定量检测, 之后加入上样缓冲液, 将蛋白煮沸变性后置于 -20 °C 环境下保存。蛋白上样量为 25 μg, 采用聚丙烯酰胺凝胶电泳法 (SDS-PAGE) 分离蛋白质并将蛋白质转

移到硝化纤维膜上,采用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h 以避免抗体非特异性结合,然后加入相应一抗抗体进行孵育,置于 4 ℃ 环境下过夜。漂洗后再加入以适当比例稀释的辣根过氧化物酶偶联的抗兔二抗,室温下孵育 2 h,连续漂洗 3 次。最后采用增强型化学发光试剂盒对蛋白表达进行定量检测。选取 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 作为内参,采用凝胶成像分析系统 Biorad 软件对条带强度进行相对定量分析。

### 五、Transwell 小室跨膜实验

将 3 万 MSCs 重悬于 100  $\mu$ l 无血清培养基中,并加入到上室中,该实验共分为 3 组,分别是对照组、MGF 组 (给予 50  $\mu$ M MGF 干预) 及 MGF+C3 组 (先用 2  $\mu$ g/ml 肉毒素 C3 预干预 4 h,再用 50  $\mu$ M MGF 进行干预)。下室加入 600  $\mu$ l 含 10% 血清培养基。将 Transwell 小室置培养箱中干预 24 h 后弃去培养基,取出 Transwell 小室用 PBS 洗涤 2 次,用棉签轻轻拭去上室表面细胞,用 4% 多聚甲醛固定 20 min,然后用 0.1% 结晶紫染色 10 min,经 PBS 洗涤 2 次后置于显微镜下观察拍照,计数表面细胞数量。

### 六、免疫荧光检测细胞骨架及粘附斑形成

该实验分为对照组、MGF 组 (给予 50  $\mu$ M MGF 干预) 和 MGF+C3 组 (先用 2  $\mu$ g/ml 肉毒素 C3 预干预 4 h,再用 50  $\mu$ M MGF 进行干预)。各组细胞经干预 24 h 后先用 PBS 洗涤 2 次,经 4% 多聚甲醛固定 20 min,然后采用 0.1% Triton-X100 破膜,经 1% BSA 封闭 1 h 后加入 1:200 稀释的 vinculin 一抗,4 ℃ 孵育过夜。然后加入相应的 Alexa 555 抗兔二抗避光孵育 1 h,经 PBS 液漂洗 3 次,每次 10 min; 然后加入 1:1000 稀释的 FITC 标记的鬼笔环肽,室温避光孵育 1 h, PBS 漂洗 3 次; 最后用 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染色 5 min, 经 PBS 漂洗 3 次后置于免疫荧光显微镜 (美国 life technologies 公司) 下拍照分析。

### 七、统计学分析

本研究所得计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用 SPSS 22.0 版统计学软件包进行数据处理,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、MGF 对 RhoA 激酶及其下游 p-MYPT 表达的影响

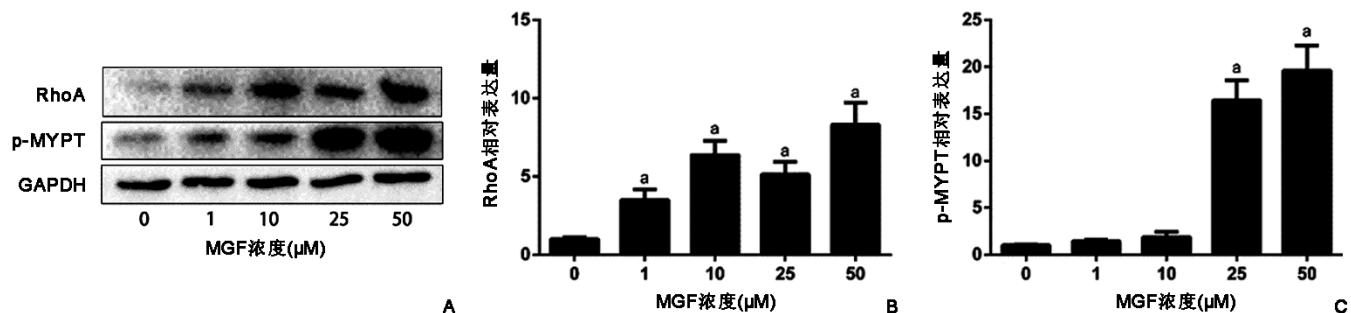
RhoA 激酶可通过调节 MYPT 蛋白活性来调控细胞骨架蛋白 F-actin 聚合,在细胞迁移过程中具有重要作用。本研究各组 MSCs 经梯度浓度 MGF 处理后,通过 Western Blot 检查发现 RhoA 激酶蛋白及其下游 p-MYPT 蛋白表达均明显增强 ( $P < 0.05$ ),说明 MGF 可激活 RhoA 激酶;并且 MGF 对 RhoA 的调控作用具有浓度依赖性,以 MGF 浓度为 50  $\mu$ M 时其影响作用尤为显著,具体情况见图 1。

### 二、MGF 对 MSCs 粘附斑生成的影响

粘附斑激酶 (FAK) 是细胞粘附斑生成相关蛋白,在细胞粘附及迁移过程中具有重要作用。经不同浓度 MGF 处理大鼠 MSCs 后,通过 Western Blot 检查显示 p-FAK/t-FAK 比值升高,说明 FAK 活性增强,并且当 MGF 浓度为 25  $\mu$ M 和 50  $\mu$ M 时, p-FAK/t-FAK 比值明显升高 ( $P < 0.05$ ),其变化趋势与 RhoA 激酶激活特点类似,提示 MGF 可促进 MSCs 粘附斑形成。具体情况见图 2。

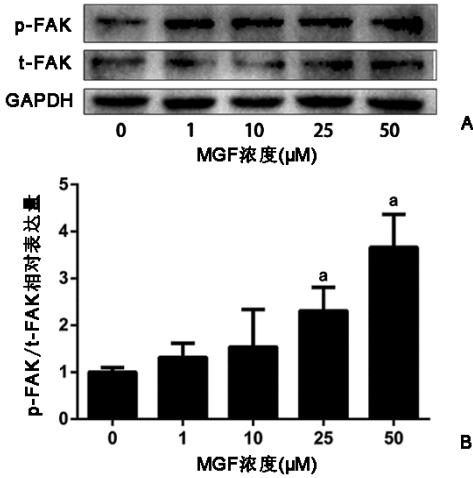
### 三、RhoA 激酶在 MGF 调控 MSCs 粘附斑形成中的作用

MSCs 经肉毒素 C3 干预后,发现其 p-MYPT 表达降低,提示 RhoA 激酶活性被抑制;Western Blot 检查结果显示 p-FAK/t-FAK 比值降低, MGF 对 MSCs 粘附斑的促形成作用被抑制 ( $P < 0.05$ ),提示 MSCs 粘附斑激酶 FAK 活性可能受 RhoA 调控。具体情况见图 3。



注:A 为 MSCs 经梯度浓度 MGF 处理后 RhoA 及 p-MYPT 表达变化 (Western Blot 检测);B 和 C 表示通过条带灰度分析计算 RhoA 和 p-MYPT 相对表达量;与对照组 (0  $\mu$ M) 比较,  $^a P < 0.05$

图 1 不同浓度 MGF 对 MSCs RhoA 激酶及其下游 p-MYPT 表达的影响



注:A为MSCs经梯度浓度MGF处理后p-FAK和t-FAK表达变化(Western Blot检测);B为通过条带灰度分析计算p-FAK/t-FAK相对表达量;与对照组(0 μM)比较,<sup>a</sup>*P*<0.05

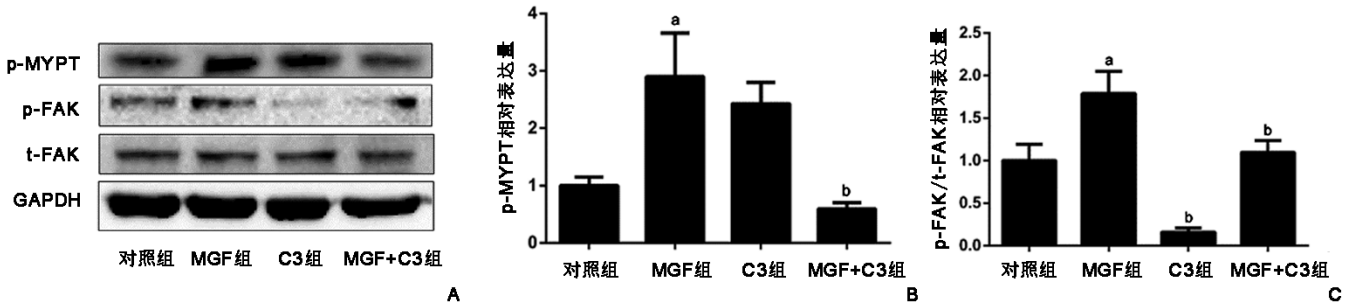
图2 不同浓度MGF对MSCs粘附斑激酶的影响

#### 四、MGF对MSCs迁移的影响

与对照组比较, MGF (50 μM) 干预可明显提高MSCs跨膜数量 (*P*<0.05)。经肉毒素C3干预后, MGF (50 μM) 促MSCs迁移能力被抑制; 与MGF组比较, MGF+C3组MSCs跨膜细胞数量明显减少, 组间差异具有统计学意义 (*P*<0.05)。具体情况见图4。

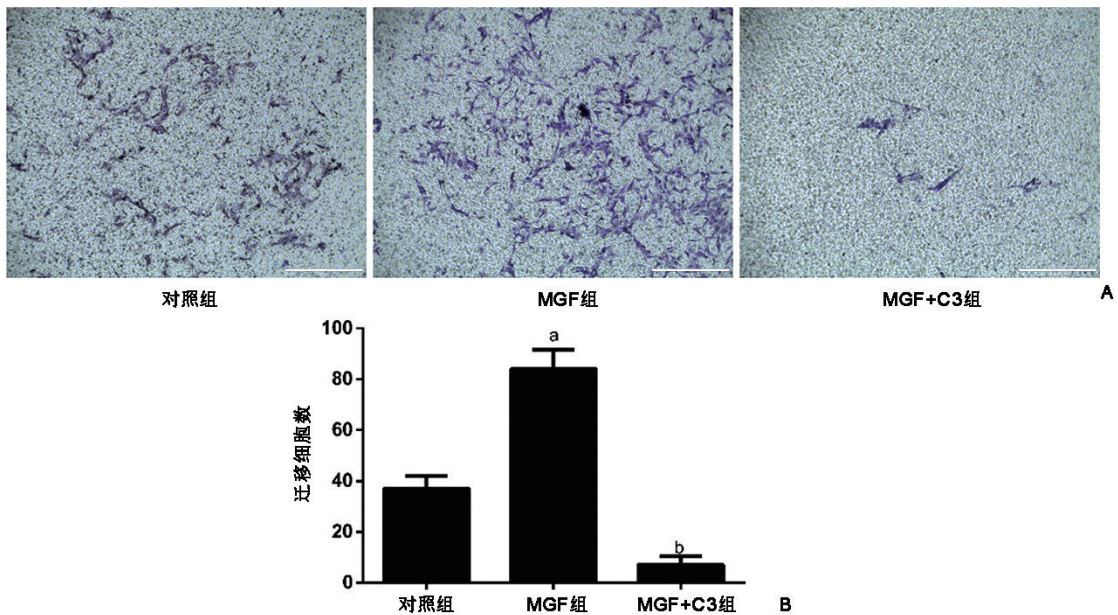
#### 五、MGF对MSCs细胞骨架及粘附斑形成的影响

Vinculin是粘附斑核心蛋白, Vinculin免疫荧光染色显示MGF可明显促进MSCs粘附斑形成; 同时通过FITC标记鬼笔环肽, 免疫荧光染色显示MGF可促进MSCs细胞骨架聚合及形成; 而经肉毒素C3干预后发现MSCs细胞骨架遭破坏及粘附斑形成减少, 与Western Blot检测结果类似, 提示粘附斑激酶FAK活性可能受RhoA调控。具体情况见图5。



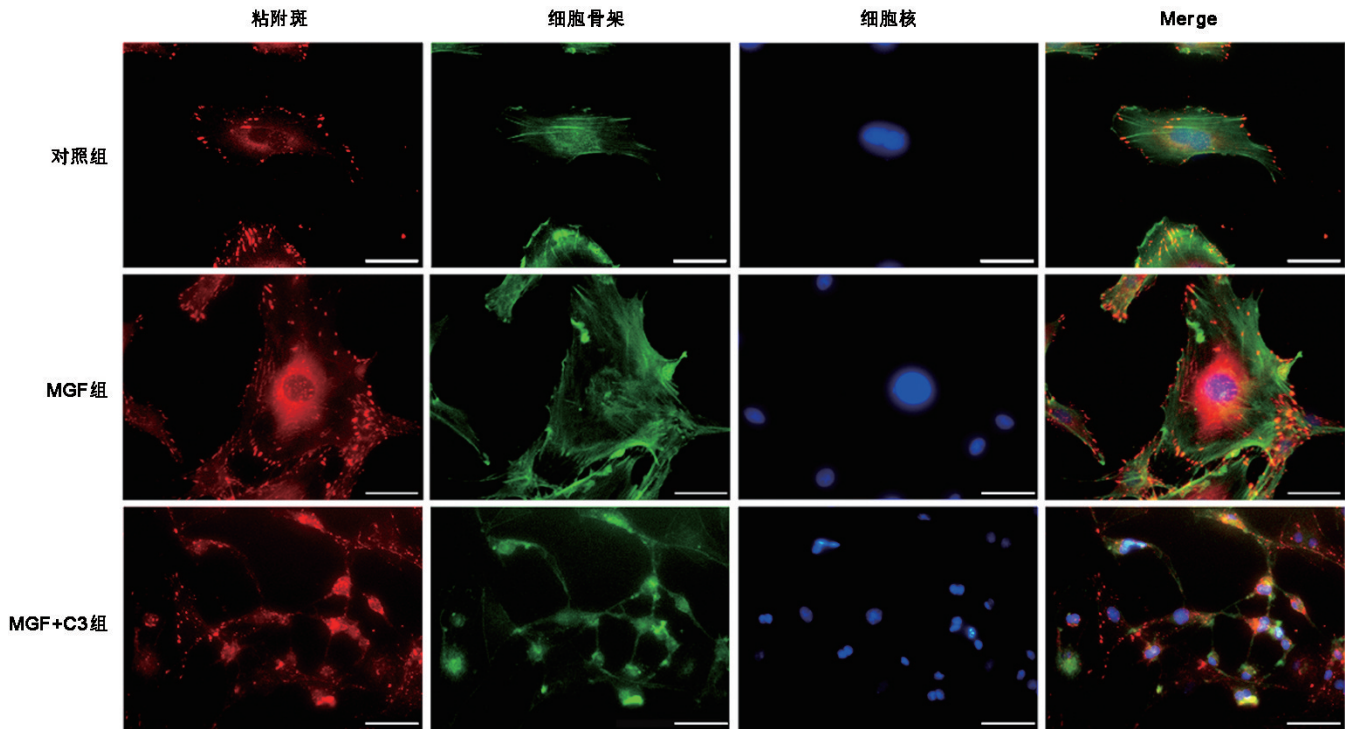
注:与对照组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与MGF组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

图3 RhoA激酶在MGF调控MSCs粘附斑形成中的作用



注:与对照组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与MGF组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

图4 MGF对MSCs迁移能力的影响



注:粘附斑用红色荧光标记,细胞骨架用绿色荧光标记,细胞核用蓝色荧光标记;标尺=50  $\mu\text{m}$

图5 MGF对MSCs细胞骨架及粘附斑形成的影响(免疫荧光染色, $\times 400$ )

## 讨 论

近年来干细胞领域的兴起和发展为组织修复、再生提供了新的途径。MSCs具有自我更新及多向分化潜能,并有向损伤处迁移及修复受损组织功能,因此在组织工程修复及再生医学中具有广泛应用<sup>[8-9]</sup>。MGF是近年来发现的IGF-I的一个亚型,广泛存在于机体各种组织中,包括骨骼肌、心脏、脑和软骨等<sup>[10]</sup>。MGF表达主要受机械刺激和组织损伤影响,外源伤害性刺激可促进组织自分泌或旁分泌MGF,能发挥促增殖、抑制分化、加速干细胞迁移等作用,有助于组织修复及再生<sup>[11-12]</sup>。近年来相关实验证明,MGF具有促进肌肉肥大、修复肌肉损伤、保护神经元、提高心脏功能等多种生理作用<sup>[13-14]</sup>,对肌肉萎缩、肌营养不良、神经退行性变及大脑局部缺血等相关病症的治疗及药物研发具有重要作用,目前已引起国内、外学者广泛关注。

干细胞向损伤部位迁移及募集是受损组织修复、再生的重要前提<sup>[15]</sup>,通过深入研究MGF调控MSCs迁移的分子机制,对MGF临床转化、促进MSCs向损伤部位迁移及归巢具有重要意义。RhoA属于小G蛋白超家族成员,是细胞内信号转导的重要成分,参与细胞多种功能调控<sup>[16]</sup>,可通过调节肌动蛋白细胞骨架重组,在细胞迁移、侵袭中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。本研究结果表明,MGF可促进细胞骨架相关蛋白RhoA激活及细胞骨架张力提高;当采用肉毒素C3阻断RhoA激酶

活性后,MGF促MSCs迁移效果被抑制,推测RhoA激酶在MGF调控MSCs迁移中发挥重要作用。细胞迁移是肌动蛋白细胞骨架重排导致的细胞形变及细胞对细胞基质粘附共同作用的过程,除细胞骨架外,粘附斑激酶介导的粘附斑形成在细胞迁移中也具有重要作用<sup>[18]</sup>。本研究通过Western Blot和免疫荧光检测发现MGF可促进粘附斑激酶FAK激活及粘附斑形成,经肉毒素C3抑制RhoA活性后,发现MSCs粘附斑激酶FAK活性降低,说明RhoA也可调控粘附斑形成。本研究结果表明,RhoA是一种很重要的细胞张力及粘附程度调节因子,在调节细胞张力同时,还能通过影响粘附斑形成来控制细胞运动。

综上所述,本研究结果表明,MGF可促进MSCs迁移,RhoA激酶通过调控肌动蛋白细胞骨架张力在其中发挥重要作用;另外本研究还发现粘附斑在MGF调控细胞迁移过程中也具有影响,并可能受RhoA激酶控制。本研究上述发现为外源性应用MGF促进受损组织修复、再生提供了参考资料,对改进运动损伤后康复治疗手段具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Krampera M, Pizzolo G, Aprili G, et al. Mesenchymal stem cells for bone, cartilage, tendon and skeletal muscle repair [J]. Bone, 2006, 39 (4): 678-683. DOI: 10.1016/j.bone.2006.04.020.
- [2] Park D, Spencer JA, Koh BI, et al. Endogenous bone marrow MSCs are

- dynamic, fate-restricted participants in bone maintenance and regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10 (3): 259-272. DOI: 10.1016/j.stem.2012.02.003.
- [3] Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al. The meaning, the sense and the significance; translating the science of mesenchymal stem cells into medicine [J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 35-42. DOI: 10.1038/nm.3028.
- [4] Matheny RW, Nindl BC, Adamo ML. Minireview; mechano-growth factor; a putative product of IGF-I gene expression involved in tissue repair and regeneration [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (3): 865-875. DOI: 10.1210/en.2009-1217.
- [5] Wu J, Wu K, Lin F, et al. Mechano-growth factor induces migration of rat mesenchymal stem cells by altering its mechanical properties and activating ERK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441 (1): 202-207. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.031.
- [6] Collins JM, Goldspink PH, Russell B. Migration and proliferation of human mesenchymal stem cells is stimulated by different regions of the mechano-growth factor prohormone [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49 (6): 1042-1045. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.09.017.
- [7] Zhang B, Luo Q, Sun J, et al. MGF enhances tenocyte invasion through MMP-2 activity via the FAK-ERK1/2 pathway [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(3): 394-402. DOI: 10.1111/wrr.12293.
- [8] Wang Y, Sun A, Xue J, et al. Bone marrow derived stromal cells modified by adenovirus-mediated HIF-1 $\alpha$  double mutant protect cardiac myocytes against CoCl<sub>2</sub>-induced apoptosis [J]. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23 (6): 1069-1075. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.06.002.
- [9] Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial [J]. *Stem Cells*, 2014, 32 (5): 1254-1266. DOI: 10.1002/stem.1634.
- [10] Zablocka B, Goldspink PH, Goldspink G, et al. Mechano-growth factor; an important cog or a loose screw in the repair machinery? [J]. *Front Endocrinol*, 2012, 3: 131. DOI: 10.3389/fendo.2012.00131.
- [11] Li H, Lei M, Luo Z, et al. Mechano-growth factor enhances differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(11): 2341-2348. DOI: 10.1007/s10529-015-1915-0.
- [12] Deng M, Zhang B, Wang K, et al. Mechano growth factor E peptide promotes osteoblasts proliferation and bone-defect healing in rabbits [J]. *Int Orthop*, 2011, 35 (7): 1099-1106. DOI: 10.1007/s00264-010-1141-2.
- [13] Tang JJ, Podratz JL, Lange M, et al. Mechano growth factor, a splice variant of IGF-1, promotes neurogenesis in the aging mouse brain [J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 23. DOI: 10.1186/s13041-017-0304-0.
- [14] Sha Y, Afandi R, Zhang B, et al. MGF E peptide pretreatment improves collagen synthesis and cell proliferation of injured human ACL fibroblasts via MEK-ERK1/2 signaling pathway [J]. *Growth Factors*, 2017, 35(1): 29-38.
- [15] Luo Q, Zhang B, Kuang D, et al. Role of stromal-derived factor-1 in mesenchymal stem cell paracrine-mediated tissue repair [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(7): 585-592.
- [16] Yu FX, Zhao B, Panupinhu N, et al. Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling [J]. *Cell*, 2012, 150 (4): 780-791. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.037.
- [17] Ghasemi A, Hashemy SI, Aghaei M, et al. RhoA/ROCK pathway mediates leptin-induced uPA expression to promote cell invasion in ovarian cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2017, 32: 104-114. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2017.01.020.
- [18] Nardone G, Oliver-De La Cruz J, Vrbsky J, et al. YAP regulates cell mechanics by controlling focal adhesion assembly [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15321. DOI: 10.1038/ncomms15321.

(修回日期: 2018-05-29)

(本文编辑: 易浩)

· 外刊撷英 ·

## Association between BMI and low back pain

**BACKGROUND AND OBJECTIVE** Low back pain (LBP) and obesity are two of the most prevalent medical conditions in the United States. Each are major drivers of increased health care expenditures. This study explored the prevalence, severity and frequency of LBP and its association with body mass index (BMI).

**METHODS** This study included 4,796 patients from the Osteoarthritis Initiative, a prospective study initially designed to review osteoarthritis of the knee. BMI was classified according to the World Health Organization's definition, with prevalence, severity and frequency of low back pain also assessed.

**RESULTS** Compared with patients in the normal and underweight categories, those who were overweight and obese had an increased prevalence of LBP ( $P < 0.05$  for both), as did those who were severely and morbidly obese ( $P < 0.01$  for both). An adjusted analysis indicated that variables significantly related to an increased prevalence of LBP were a BMI of greater than 25 kg/m<sup>2</sup> ( $P = 0.021$ ), depression ( $P = 0.048$ ), smoking ( $P = 0.002$ ), OA of the hip ( $P = 0.025$ ) and OA of the spine ( $P < 0.001$ ).

**CONCLUSION** This study suggests that a BMI of over 25 kg/m<sup>2</sup> is associated with an increased prevalence of low back pain.

【摘自: Su CA, Kusin DJ, Li SQ, et al. The association between body mass index and the prevalence, severity and frequency of low back pain. *Spine*, 2018, 43(12): 848-852.】