

· 综述 ·

关于机械振动对抗骨量丢失的研究进展

丁冲 杨宪园 杨鹏飞 商澎

骨骼是人体主要组成部分之一,参与机体支撑、运动、造血、矿物质存储等多项重要生理过程。在正常情况下,体内骨形成及骨吸收始终处于动态平衡。骨量丢失是指当骨吸收速率大于骨形成速率时所产生的一种生理或病理现象,其诱因较多,包括衰老、激素水平改变、处于失重环境、长期卧床、药物滥用及营养不良等。骨量丢失可诱发机体骨密度降低、骨微观结构破坏等,最终导致骨质疏松及相关并发症。

相关研究发现,当骨组织所受的外界力学刺激减弱或消失时,可抑制骨形成、增强骨吸收^[1],这也是空间失重型及地面废用型骨量丢失的主要原因之一。骨骼生长具有一定的力学适应性,早在 1892 年 Wolff 就首次指出骨的生长是沿着力学加载的方向进行^[2]。近年来有大量研究发现,施加一定的外力作用能刺激骨形成,抑制骨吸收,有助于防止骨量丢失及促进骨折愈合^[3-4]。本文现就机械振动对抗骨量丢失的效应及相关机制作一简要综述。

机械振动对抗骨量丢失的生物学效应

关于机械力作用于骨骼的研究由来已久,大量实验发现,动态载荷能更有效地使骨骼发生适应性改变。Fritton 等^[5]检测到日常生活活动引发的骨骼应变以较低应变(大约 $< 200 \mu\epsilon$)为主,与骨骼总应变相关的振动参数不仅有应变峰值,还包括频率。随着机械振动对抗骨量丢失研究的不断深入以及相关振动装置的开发和应用,这种力学作用方式开始逐渐流行,目前机械振动在保健、康复治疗及职业运动等领域均有广泛的研究及应用。

一、机械振动对抗骨量丢失的人体研究进展

为评估低强度机械振动是否能有效作用于人体承重骨骼组织,Rubin 等^[6]对志愿者施加 15 ~ 35 Hz 非连续性正弦振动,并将传感器植入志愿者腰椎棘突及股骨大转子内,以检测植入部位的运动加速度,结果显示当机械振动频率 < 20 Hz 时,振动能 100% 传至髌部;当机械振动频率 > 20 Hz 时,则约有 60% ~ 80% 振动能传至髌部及腰椎部位,因此采用高频率、低强度力学刺激对抗骨量丢失具有可行性。

1. 机械振动对失重型、废用型骨量丢失的影响:宇航员在长期太空飞行过程中,其骨骼、肌肉所受重力载荷消失或减弱,从而导致骨量丢失及肌肉萎缩。前苏联科学家首先提出机械振动可对抗失重型骨量丢失,他们在宇航员飞行前对其进行特殊全身振动训练,以期提高宇航员骨密度,对抗飞行过程中的骨量丢失,结果发现该措施对失重导致的骨量丢失具有显著效果,如宇航员在空间站工作 5 个月以后,接受过振动训练的跟骨骨密度

与飞行前相比无明显变化^[7]。通过对长期卧床的志愿者给予机械振动加载,经检测骨代谢标志物后发现,机械振动能抑制骨吸收、增强骨形成,减缓废用期间骨量丢失^[8]。

2. 机械振动对绝经后妇女骨量丢失的影响:有大量临床研究发现,机械振动对绝经后妇女无明显副作用,可显著提高其股骨头、脊椎及髌骨骨密度,如 Gusi 等^[9]研究发现,与对照组比较,机械振动治疗可使绝经后妇女股骨头密度增加 4.3%;Rubin 等^[10]在实验中发现,机械振动治疗可显著增加绝经后妇女股骨头及脊椎骨密度,且研究对象体重越轻,其骨密度改善效果越显著;此外还有研究发现机械振动可降低骨折风险,减轻骨质疏松诱发的慢性背部疼痛及腰椎间盘突出症状^[11]。部分国内研究亦表明,机械振动训练可延缓绝经后妇女腰椎及股骨骨质流失,并提高其抗骨折能力^[12]。

3. 机械振动对衰老型骨量丢失的影响:预防老龄化骨质疏松可通过抑制老龄期骨密度降低或提高青春峰值骨含量来实现。相关研究结果显示,机械振动治疗可增加儿童胫骨近端与脊椎的骨小梁密度,显著提高年轻妇女髌关节、腰椎松质骨及股骨中段皮质骨密度^[13],提示机械振动能促进发育期骨骼生长,可通过提高青春峰值骨量来预防老龄化骨质疏松。李志香等^[14]对 45 ~ 75 岁已出现骨量丢失症状的患者进行机械振动加载,发现治疗后患者腰椎及股骨骨密度均显著增加,有效率高达 80%,且患者年龄越大,疗效越显著,提示机械振动对衰老型骨质疏松具有潜在治疗作用。

二、机械振动对抗骨量丢失的动物研究进展

1. 机械振动对废用型动物模型骨量丢失的影响:废用型动物模型可模拟人体失重型或废用型骨量丢失过程,目前研究使用较多的实验动物是尾悬吊大鼠模型及后肢制动绵羊模型。部分动物实验表明,废用型骨量丢失主要发生在松质骨部位。高频率(20 ~ 90 Hz)、低强度(< 0.3 g)、短期(< 30 min)机械振动可显著增加骨小梁数量及宽度,并提高松质骨刚度和强度^[15]。Rubin 等^[16]研究发现,机械振动能对抗尾悬吊导致的大鼠股骨骨形成率下降,显著增加后肢制动绵羊股骨近端松质骨密度、单位骨体积、骨矿物含量及骨小梁数量等^[17]。在上述研究基础上,Yang 等^[18]对尾悬吊大鼠模型进行机械振动(频率为 10 ~ 60 Hz,强度为 0.1 ~ 1.0 g)加载实验,发现机械振动可减少尾悬吊大鼠股骨及胫骨骨量丢失,保持股骨刚性系数;在恢复期则能逆转因尾悬吊导致的血清碱性磷酸酶水平降低,恢复大鼠股骨弹性模量;并提出机械振动对抗骨量丢失的有效时间窗是在骨量丢失发生过程中,而非骨量丢失发生之后。

2. 机械振动对其它动物模型骨量丢失的影响:卵巢切除大鼠可用来复制女性绝经后骨量丢失,有学者发现机械振动能显著增强早期(5 周内)卵巢切除大鼠股骨及胫骨骨密度,提高股骨最大载荷;复合波形的机械振动对卵巢切除大鼠腰椎及股骨密度增加疗效尤为显著^[19]。钙摄取不足能导致废用型骨量丢失加剧,但振动加载只能部分逆转骨量丢失病情^[19]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.10.024

基金项目:国家 863 计划课题重大项目(2008AA12A220)

作者单位:710072 西安,西北工业大学生命学院

通讯作者:商澎;Email:shangpeng@nwpu.edu.cn

另有学者通过研究振动加载在动物骨折愈合及骨骼生长中的作用后发现,对于发育期骨骼而言,机械振动能有效抑制骨吸收,维持高骨量^[20];振动应力对骨折愈合也具有积极作用,其促进骨重建的较佳频率在 10~50 Hz 范围内,以骨折后 2~3 d 介入振动治疗为宜^[21]。

机械振动对抗骨量丢失的相关机制

尽管机械振动对抗骨量丢失具有确切疗效,且目前振动加载作为一种训练手段已被广泛应用于健身锻炼及康复治疗中,但是不同参数机械振动对机体骨密度及骨骼代谢的影响并不一致,其作用机制还有待进一步研究。

一、机械振动对骨组织细胞的直接作用

传统观念认为,日常生活活动中施加于骨组织的力能直接作用于骨组织细胞,使之发生压缩或拉伸,推测机械振动促进骨重建是通过骨组织细胞直接感受力学刺激而实现的。机械振动作用于骨组织细胞可促进细胞中能量代谢、基因表达、生长因子分泌及基质合成等^[22],其中 NO 作为旁分泌的第二信使具有抑制骨吸收、促进骨形成的作用。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 是骨组织细胞受到力学刺激后通过间隙连接向邻近细胞传递信号的重要调节因子。有研究发现,外界机械振动刺激会增加骨组织细胞 NO 产生^[23-24];Bacabac 等^[25]指出 NO 释放与机械振动加载的最大加速度率具有正相关性,而 PGE2 释放与最大加速度率具有负相关性。

目前关于机械振动对骨组织细胞影响的研究主要集中在促进成骨细胞骨形成方面。相关体外实验已证实,成骨细胞能直接对基质形变产生应答反应^[5],适当的机械振动可诱发成骨细胞信号传递,促进其增殖,增强成骨功能。江建明等^[22]研究指出,振动作用于成骨细胞可显著增加 NO、PGE2 释放量以及细胞间质 Ca^{2+} 浓度;后续研究还发现,振动能同时增加成骨细胞碱性磷酸酶及骨钙素分泌,促进成骨细胞分化及增强成骨活性。另有学者指出,机械振动促进成骨细胞增殖及分化的最佳频率为 15~45 Hz^[26];在机械振动作用于成骨细胞促其骨矿化过程中,骨形成蛋白在其中也发挥了重要作用^[27]。

虽然骨组织细胞能够直接感受外界刺激引起的基质应变,但相关实验数据证实,日常生活活动中出现频率较高的低强度微应变在体内只能引起 1 埃数量级的基质应变,该值远远小于体外实验中细胞对基质应变产生应答反应的阈值,因此越来越多的研究者认为骨组织细胞直接感受是外界较强机械刺激引发骨组织生物学效应的一种途径,但不是骨组织响应力学刺激的主要方式。

二、机械振动对骨组织细胞的间接作用

1. 机械振动对骨组织间隙液流动的影响:近年来有研究发现,骨组织对外界力学刺激的响应是通过组织间隙液流动间接诱发的^[28]。由于细胞重力远小于细胞基质间粘附力(无论在体外或在体内),而骨组织本身是一个弹性、多孔介质,其间充满了组织间隙液^[29],因此当外力作用于骨组织使之发生形变时,组织间隙液流动并产生流体阻力及流体剪切力,间接作用于骨组织细胞使其发生适应性改变^[5, 30]。

现阶段研究认为骨细胞是骨内主要的力学感受细胞,途经骨小管-骨陷窝三维网络的流体在流动时,对细胞周围基质产生阻力效应,该作用力通过骨细胞突触上偶联的细胞骨架,可将细

胞周围阻力放大 1~2 个数量级^[30],提示体内骨细胞突触可能起着力学感受位点的作用。当骨细胞感受流体作用力后,通过离子通道、初级纤毛或细胞骨架组成的预应力模型开启下游力学传导通路^[28]。不管是流体剪切力或是流体诱导的阻力,骨组织通过流体流动间接感受外界力学刺激已达成共识。除了传递力学刺激外,流体流动时还能加速营养运输及废物清除,对保证骨组织正常代谢也具有重要作用。

2. 机械振动对肌肉收缩的影响:Rubin 等^[4]研究指出,引起骨骼适应性改变应该是类似于站立或行走这类普通动作,具有长期性、高频率、低强度等特点。宇航员或老年人群在发生骨量丢失同时,均存在不同程度肌肉萎缩。虽然目前还没有明确证据表明肌肉萎缩与骨量丢失间具有相关性,但机械振动加载在抑制骨量丢失的同时,还能显著增强肌肉力量及运动加速度。有研究指出,机械振动可增加比目鱼肌横截面积及肌纤维数量,缓解腰椎多裂肌肌肉萎缩等^[31],并且机械振动在改善肌肉强度的同时,还能提高身体平衡及灵活性,减少跌倒及发生骨折的危险^[30]。

3. 机械振动对机体其它系统的影响:Judex 等^[32]对卵巢切除大鼠施加频率为 45 Hz 或 90 Hz 的全身振动,发现 90 Hz 机械振动引起的骨组织应变明显不及 45 Hz 机械振动,但 90 Hz 机械振动能提高胫骨形成率,增加骨小梁体积及厚度,而 45 Hz 机械振动则无上述效应,提示除了单纯骨组织应变外,可能还有其它因素间接影响骨代谢过程。由于全身振动可作用于机体骨骼、肌肉、循环、内分泌、神经等多个系统,各系统之间又存在相互作用,因此机械振动在对抗骨量丢失过程中,体内各个系统均可能参与其中并发挥作用^[33]。有研究显示,机械振动作用于机体循环系统可促进血管重建;对帕金森综合征患者进行机械振动加载能改善其行为能力,降低其跌倒的危险性;而且机体内分泌功能与机械振动加载也具有一定相关性,如体内血清生长激素、睾酮、胰岛素样生长因子均能随机械振动发生相应改变^[34-35]。

结 语

随着社会人口老龄化以及载人航天科技高速发展,针对骨量丢失的预防及治疗工作已刻不容缓。综合目前大量文献发现,机械振动作为一种物理治疗措施,在促进骨骼代谢、对抗骨量丢失方面确有显著疗效;但迄今为止,在对抗骨量丢失过程中,机械振动的最佳频率、强度及加载时间还未达成共识,其作用机制也未完全明了,后续研究应主要集中在以下方面,包括:①机械振动参数的科学选择,如振动频率、振幅、加速度、持续时间等;②骨组织力学信号确切转导机制;③机械振动对机体组织器官的作用,开发具有临床应用价值的仪器并制订相关标准等。

参 考 文 献

- [1] Leblanc AD, Spector ER, Evans HJ, et al. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: A review. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007, 7:33-47.
- [2] Wolff J. The law of bone remodelling. Berlin: Springer-Verlag, 1986; 3-22.
- [3] Julia O, Lora M. Whole-body vibration as potential intervention for people with low bone mineral density and osteoporosis: a review. J Rehabil

- Res Dev, 2009, 46: 529-542.
- [4] Rubin C, Turner AS, Bain S, et al. Anabolism: low mechanical signals strengthen long bones. *Nature*, 2001, 412: 603-604.
- [5] Fritton SP, Mcleod KJ, Rubin CT. Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *J Biomech*, 2000, 33: 317-325.
- [6] Rubin C, Pope M, Fritton JC, et al. Transmissibility of 15-hertz to 35-hertz vibrations to the human hip and lumbar spine: determining the physiologic feasibility of delivering low-level anabolic mechanical stimuli to skeletal regions at greatest risk of fracture because of osteoporosis. *Spine*, 2003, 28: 2621-2627.
- [7] Goodship AE, Cunningham JL, Oganov V, et al. Bone loss during long term space flight is prevented by the application of a short term impulsive mechanical stimulus. *Acta Astronaut*, 1998, 43: 65-75.
- [8] Armbrecht G, Belavy DL, Gast U, et al. Resistive vibration exercise attenuates bone and muscle atrophy in 56 days of bed rest: biochemical markers of bone metabolism. *Osteoporos Int*, 2010, 21: 597-607.
- [9] Gusi N, Raimundo A, Leal A. Low-frequency vibratory exercise reduces the risk of bone fracture more than walking: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 2006, 7: 92.
- [10] Rubin C, Recker R, Cullen D, et al. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy and safety. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 343-351.
- [11] Von Stengel S, Kemmler W, Mayer S, et al. Effect of whole body vibration exercise on osteoporotic risk factors. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009, 134: 1511-1516.
- [12] 刘洋, 叶超群, 周军, 等. 全身振动对绝经后妇女骨量和骨代谢的影响. *中国康复医学杂志*, 2008, 23: 875-877, 883.
- [13] Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M, et al. Low-level, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD. *J Bone Miner Res*, 2006, 21: 1464-1474.
- [14] 李志香, 张春林, 谈诚. 30 Hz 全身振动对骨质疏松的影响. *航天医学与医学工程*, 2007, 2: 116-119.
- [15] Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *FASEB J*, 2001, 15: 2225-2229.
- [16] Rubin C, Turner AS, Muller R, et al. Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 349-357.
- [17] Judex S, Boyd S, Qin YX, et al. Adaptations of trabecular bone to low magnitude vibrations result in more uniform stress and strain under load. *Ann Biomed Eng*, 2003, 31: 12-20.
- [18] Yang P, Jia B, Ding C, et al. Whole-body vibration effects on bone before and after hind-limb unloading in rats. *Aviat Space Environ Med*, 2009, 80: 88-93.
- [19] 邓轩庚, 陈建庭, 冯鹰, 等. 复合振动预防去势大鼠骨质疏松的实验研究. *中国康复医学杂志*, 2008, 23: 325-329.
- [20] Xie L, Jacobson JM, Choi ES, et al. Low-level mechanical vibrations can influence bone resorption and bone formation in the growing skeleton. *Bone*, 2006, 39: 1059-1066.
- [21] 范真, 张海燕. 局部低频振动促进骨折愈合的组织学观察. *解剖学杂志*, 2007, 29: 138-140.
- [22] 江建明, 孙炜. 低频振动下成人成骨细胞动力学响应的研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24: 613-616.
- [23] Bakker AD, Soejima K, Klein NJ, et al. The production of nitric oxide and prostaglandin E2 by primary bone cells is shear stress dependent. *J Biomech*, 2001, 34: 671-677.
- [24] Vatsa A, Smit TH, Klein NJ. Extracellular NO signalling from a mechanically stimulated osteocyte. *J Biomech*, 2007, 40: S89-S95.
- [25] Bacabac RG, Smit TH, Vanloon JJ, et al. Bone cell responses to high-frequency vibration stress: does the nucleus oscillate within the cytoplasm. *FASEB J*, 2006, 20: 858-864.
- [26] 查丁胜, 陈建庭, 邓轩庚, 等. 不同频率振动应变对成骨细胞增殖及分化能力的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14: 303-307, 312.
- [27] Patel MJ, Chang KH, Sykes MC, et al. Low magnitude and high frequency mechanical loading prevents decreased bone formation responses of 2T3 preosteoblasts. *J Cell Biochem*, 2009, 106: 306-316.
- [28] Ingber D. How cells (might) sense microgravity. *FASEB J*, 1999, 13: S3-S15.
- [29] Allori AC, Sailon AM, Pan JH, et al. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part III: biomechanical forces. *Tissue Eng Part B Rev*, 2008, 14: 285-293.
- [30] 孟芮, 王海芳, 续惠云, 等. 骨细胞功能研究进展. *细胞生物学杂志*, 2008, 30: 161-165.
- [31] Xie L, Rubin C, Judex S. Enhancement of the adolescent murine musculoskeletal system using low-level mechanical vibrations. *J Appl Physiol*, 2008, 104: 1056-1062.
- [32] Judex S, Lei X, Han D, et al. Low-magnitude mechanical signals that stimulate bone formation in the ovariectomized rat are dependent on the applied frequency but not on the strain magnitude. *J Biomech*, 2007, 40: 1333-1339.
- [33] Prisby RD, Lafage-Proust MH, Malaval L, et al. Effects of whole body vibration on the skeleton and other organ systems in man and animal models: what we know and what we need to know. *Ageing Res Rev*, 2008, 7: 319-329.
- [34] Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 108: 877-904.
- [35] Garatachea N, Jimenez A, Bresciani G, et al. The effects of movement velocity during squatting on energy expenditure and substrate utilization in whole-body vibration. *J Strength Cond Res*, 2007, 21: 594-598.

(修回日期: 2010-07-20)

(本文编辑: 易浩)

欢迎订阅《中华物理医学与康复杂志》