

· 综述 ·

超声波促进受损骨骼肌愈合的研究进展

杨志金 舒彬

肌肉损伤无论在军事训练、体育锻炼及日常生活中都十分常见。伤后愈合时间长,功能往往不能恢复到损伤前水平,且易发生重复损伤^[1]。目前肌肉损伤急性期常采用 RICE (rest, ice, compression, elevation) 原则治疗,目的是防止损伤导致的出血渗入肌肉组织,避免损伤进一步扩大,但却无助于损伤肌肉的愈合及功能恢复^[2],恢复期常采用固定、局部热疗、被动运动训练、非甾体抗炎药等方法治疗,但疗效均不十分理想^[3]。

创伤康复医学一直致力于研究能促进受损肌肉快速修复且功能恢复完全的方法,其最大的难点在于找到一种切实可行的临床治疗方法,既可以增加细胞增殖又可以防止纤维化^[4]。研究证实,超声波是促进受损骨骼肌修复较理想的方法之一,而且具有安全、有效、可靠的特点^[5-6]。现就目前超声波促进受损骨骼肌愈合的研究进展综述如下。

肌肉损伤概述及分类

一、肌肉损伤流行病学研究

肌肉损伤是最常见的运动损伤之一,其发生率占运动损伤的 10% ~ 55%^[2]。Knapik 等^[7]对美国陆军 518 名男兵及 43 名女兵进行为期 1 年的训练伤研究发现,肌肉损伤是较常见的训练伤,过劳性损伤和急性创伤所致肌肉损伤占运动损伤的比例在男兵为 13.2%,女兵为 8.0%。Jones 等^[8]调查了 303 名陆军男兵,在 12 周基础军事训练期间肌肉损伤、踝关节扭伤等几种最常见训练伤的患病率是 23.8%,其中肌肉损伤患病率最高,为 8.6%。任玉衡和田德祥^[9]对我国 47 支运动队共 50 个运动项目中的 6810 名运动员进行的运动创伤流行病学调查结果显示,肌肉损伤是最常见的运动损伤,占各类损伤的 51.23%。

二、肌肉损伤分类

肌肉损伤是指肌肉主动强烈收缩或被动过度拉长时所造成的肌肉微细损伤或部分撕裂或完全撕裂。肌肉损伤可分为挫伤 (contusions)、拉伤 (sprains) 和撕裂伤 (lacerations) 等,其中 90% 以上是挫伤或拉伤,撕裂伤少见^[2,10]。肌肉拉伤是由肌纤维被过度牵拉所致,损伤常发生于肌腱连接处,连接 2 个关节的表浅肌肉 (如股直肌、腓肠肌和半腱肌) 易发生拉伤^[2,11]。肌肉挫伤是由于突然外力导致的肌纤维机械损伤,如直接撞击。肌肉挫伤在运动或非运动损伤中均十分常见,并可影响肌肉功能。肌肉结构和功能的异常表现为:萎缩、挛缩、疼痛、增加再损伤的可能性等^[12]。

肌肉损伤修复及肌卫星细胞

一、骨骼肌的结构和功能

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.06.020

作者单位:400042 重庆,第三军医大学第三附属医院野战外科研究所康复科

通信作者:舒彬,Email: shubin1017@163.com

骨骼肌又称横纹肌,是人体上数量最多、分布最广的一种组织,占体重的 40% ~ 45%^[13]。骨骼肌主要由骨骼肌细胞和结缔组织两部分组成。骨骼肌细胞因呈纤维状而俗称骨骼肌纤维,骨骼肌由许多平行排列的肌纤维束构成。每条肌纤维包含许多肌原纤维,肌原纤维由许多重复的肌节组成,每个肌节上排列着许多具有收缩性的肌球蛋白和肌动蛋白,它们分别形成粗、细肌丝。骨骼肌富含血管和神经,是人体的动力器官,也是人体进行各种协调运动的基础^[14]。以前的观点认为,骨骼肌细胞属于终末分化永久性细胞,不再具有分裂和再生能力,损伤后多为瘢痕愈合。近年相关研究表明,骨骼肌损伤后是可以再生的^[15]。

二、肌卫星细胞

骨骼肌组织中的成肌细胞以肌卫星细胞 (muscle satellite cell, MSC) 的形式存在,所有脊椎动物的骨骼肌均起源于胚胎体节的中胚层前体细胞,在骨骼肌发育过程中,一部分肌原细胞不能分化,分布于基底膜上并保持静止状态,称为肌卫星细胞^[15]。Mauro^[16]于 1961 年利用电镜技术在青蛙骨骼肌中首次发现了肌卫星细胞。

肌卫星细胞存在于骨骼肌基底膜下,是具有增殖和自我更新能力的成肌前体细胞,成体骨骼肌细胞的数量基本保持恒定,骨骼肌的再生主要依赖肌卫星细胞的增殖与分化^[17]。正常情况下骨骼肌卫星细胞处于相对静止状态,但在特定的应激条件下,如负重锻炼、创伤等,可以被激活进入分裂、增殖期产生成肌前体细胞。肌卫星细胞在骨骼肌损伤修复过程中起着重要作用,肌肉损伤后,静止的肌卫星细胞被激活,进入细胞循环途径,并增殖、分化为成肌前体细胞,并进一步融合形成肌管,肌管成熟后形成正常肌纤维^[18-19]。De Angelis 等^[20]认为,肌肉损伤区卫星细胞的增殖和分化,是达到损伤修复目的的主要途径。骨骼肌损伤后的再生起始于肌卫星细胞,肌卫星细胞激活后,在未损伤的基底层上融合成肌管,合成肌肉的一些重要功能蛋白质,如肌动蛋白 (actin)、肌球蛋白 (myosin) 等,进而形成新生肌纤维。

三、肌肉损伤的修复

无论何种类型的肌肉损伤 (挫伤、拉伤或撕裂伤),其愈合方式都相同,包括炎症坏死、组织修复、组织重塑 3 个时期^[2,14,21]。

1. 炎症坏死期:以损伤肌纤维的断裂、变性坏死及巨噬细胞吞噬坏死组织为特征,在断裂的肌纤维残根之间出现血肿及炎症反应。这一阶段治疗的主要目的是防止血肿扩大和过度的炎症反应。

2. 组织修复期:其主要特征是肌卫星细胞激活并增殖、分化为成肌前体细胞,并进一步融合形成肌管,肌管成熟后形成正常肌纤维,同时伴结缔组织瘢痕形成,通过毛细血管向损伤区域生长重建血液循环。这一阶段治疗的主要目的是促进肌卫星细胞增殖、分化,促进损伤肌肉再生。

3. 组织重塑期:再生的肌纤维成熟,瘢痕组织收缩、机化,

肌纤维功能逐步恢复。这一阶段治疗的主要目的是防止瘢痕过度增生,促进再生肌肉功能最大程度恢复。

其实,组织修复期和塑型期是紧密联系或有部分重叠的两个阶段,并没有明确的界限。

超声波的生物物理学性质及其应用研究

一、超声波的生物物理学效应

声波是一种机械振动波,人耳能听到的频率在 20 ~ 20 000 Hz 之间,频率低于 20 Hz 的机械振动波称为次声波,频率高于 20 000 Hz 的机械振动波称为超声波^[22]。超声波具有机械能,当超声波传播到机体组织后,其机械能即可传递到组织产生生物效应。

超声波的治疗频率范围是 0.75 ~ 3 MHz,目前临床使用的超声波治疗仪设置的频率为 1 MHz 或 3 MHz。超声波的作用深度与频率有关,频率低时作用部位较深,而频率高时作用部位较浅。频率为 1 MHz 的超声波治疗深度可达 3 ~ 5 cm,通常用于治疗损伤位置较深或皮下脂肪较厚的患者,频率为 3 MHz 的超声波治疗深度可达 1 ~ 2 cm,用于表浅部位损伤的治疗^[23-24]。治疗超声波可分连续式和脉冲式,连续式超声波热效应明显,5 min 左右的治疗可使组织温度升高至 40 ~ 45 °C,低强度时也能产生非热效应;脉冲式超声波在每个脉冲后有时间间隔,热效应不明显,主要是利用其非热效应^[24]。

以往治疗超声波的频率为 1 ~ 3 MHz,剂量一般为 1 ~ 2.0 W/cm²,且多是连续波,其热效应容易引起组织损伤。目前通常采用脉冲式、低强度超声波,频率为 1 ~ 3 MHz,强度可小于 0.1 W/cm²,甚至低至 30 mW/cm²,有效避免了热效应,其非热效应有刺激细胞增殖及细胞外基质合成的作用^[25]。

二、超声波促进受损肌肉修复的实验研究

超声波常用于骨骼肌等软组织损伤的治疗^[26],现有研究证实,超声波能促进细胞增殖、蛋白质合成、刺激胶原和细胞因子生成^[27]。动物实验证实,超声波可以促进骨骼肌、软骨、韧带和肌腱等结缔组织损伤的修复^[28-31]。

近年来,超声波促进受损肌肉修复的研究日益受到人们的重视,相关研究逐渐增多。脉冲超声波可保护损伤骨骼肌组织避免氧化损伤,降低过氧化氢酶和过氧化物歧化酶的活性,促进损伤骨骼肌组织修复^[21]。Rantanen 等^[19]经实验证实,3 MHz、1.5 W/cm² 的脉冲超声波可促进大鼠挫伤腓肠肌卫星细胞增殖,超声治疗肌卫星细胞增殖显著高于对照组。Piedade 等^[32]使用 1 MHz、0.57 W/cm² 脉冲超声波治疗大鼠腓肠肌撕裂伤,结果证实超声波治疗可促进成肌细胞分化,有利于损伤肌肉再生。Karnes 和 Burton^[6]用 1 MHz、0.5 W/cm² 的超声波治疗大鼠重复离心收缩损伤的趾长伸肌,证实连续 7 d 的超声波治疗,可明显改善损伤肌肉的收缩力。

目前关于超声波促进受损肌肉愈合的确切效果仍没有一致的意见,也有研究指出超声波不能促进损伤肌肉的修复^[12,33]。其原因可能是有的研究设计不合理、超声波治疗仪的精度不够、使用不适当的耦合剂及操作不当等。也可能是当前对肌肉损伤自然修复的过程认识不够,或是肌肉损伤存在尚未了解的复杂病理机制^[32]。但超声波在运动医学及软组织损伤治疗中的运用越来越广泛,欧美日等国家已将超声波常规用于运动员肌肉损伤的治疗^[34]。

三、超声波促进受损肌肉修复的作用机制

根据超声波作用于组织的产热程度,可分为热效应和非热效应两种机制。热效应超声波使用连续式,其热效应由机械能向热能转化产生,与超声波强度相关。非热效应超声波使用脉冲式,包括机械效应、空化效应等,组织产热温度小于 1 °C^[26,35]。超声波的热效应与组织性质及超声剂量有关,组织性质包括吸收系数、密度、血液灌注情况等,超声系数包括频率、强度、脉冲宽度、脉冲重复频率等^[36]。尽管热效应和非热效应是同时发生的,但可通过调节超声波的剂量来使其中一种效应最大化^[37]。超声波的热效应可增加组织的延展性和血流量,减轻疼痛及炎症反应,减轻关节僵硬和肌肉痉挛;超声波的非热效应如空化效应(cavitation)、声微流效应(acoustic microstreaming)等可促进蛋白质合成和组织再生,增加血流灌注^[24]。

超声波促进损伤肌肉修复主要是利用其非热效应,机械效应、空化效应等通常是协同发挥作用。超声波的机械效应作用于损伤肌肉组织,可导致细胞膜通透性改变,刺激第二信使如 Ca²⁺ 跨膜转运,第二信使可刺激肌卫星细胞增殖和分化,促进损伤肌肉修复^[6]。Reher 等^[38]证实,超声波可促进血管生成因子白介素 8、碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子生成,血管生成因子的生成能促进损伤骨骼肌的修复,这也是超声波促进肌肉损伤修复的机制之一。

小 结

肌肉损伤后愈合较慢,且通常功能恢复不完全^[13]。因而重视肌肉损伤的早期治疗,积极探索促进受损肌肉迅速修复、功能恢复完全的治疗方法,显得尤为重要。在临床使用的治疗肌肉损伤切实有效的方法中,超声波治疗具有方便、价廉、安全和非侵袭性等特点,也是临床最常用于治疗各种类型肌肉损伤的方法之一。

现有研究证实,超声波能促进细胞增殖和蛋白质合成,因而被广泛应用于骨骼肌急、慢性损伤的治疗。影响超声波治疗效果的因素较多,涉及强度、频率、作用时间、脉冲通断比等参数,而这些参数都与其生物效应有关。尽管其临床应用已有 60 多年的历史,但目前仍没有关于受损肌肉修复过程中使用超声波治疗的时机及超声波治疗使用频率、强度、治疗时间的指导原则^[39]。由于缺乏设计良好的大样本随机对照实验(randomised controlled trials, RCTs)依据,使得目前超声波的临床应用受到很大限制^[37]。

今后该领域研究应重点探讨超声波促进受损骨骼肌修复的作用机制及临床效能;通过设计良好的大样本 RCTs,争取建立超声波治疗的时间和剂量相关的量效曲线,为超声波治疗肌肉损伤的时机及使用频率、强度、治疗持续时间等建立指导原则,为其临床应用提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Warren GL, Summan M, Gao X, et al. Mechanisms of skeletal muscle injury and repair revealed by gene expression studies in mouse models. *J Physiol*, 2007, 582:825-841.
- [2] Jarvinen TA, Jarvinen TL, Kaariainen M, et al. Muscle injuries: optimising recovery. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007, 21:317-331.
- [3] Quintero AJ, Wright VJ, Fu FH, et al. Stem cells for the treatment of

- skeletal muscle injury. Clin Sports Med, 2009,28:1-11.
- [4] Menetrey J, Kasemkijwattana C, Fu FH, et al. Suturing versus immobilization of a muscle laceration. A morphological and functional study in a mouse model. Am J Sports Med, 1999,27:222-229.
- [5] Fisher BD, Hiller CM, Rennie SGA. A comparison of continuous ultrasound and pulsed ultrasound on soft tissue injury markers in the rat. J Phys Ther Sci, 2003,15:65-70.
- [6] Karnes JL, Burton HW. Continuous therapeutic ultrasound accelerates repair of contraction-induced skeletal muscle damage in rats. Arch Phys Med Rehabil, 2002,83:1-4.
- [7] Knapik JJ, Jones SB, Darakjy S, et al. Injury rates and injury risk factors among U. S. Army wheel vehicle mechanics. Mil Med, 2007,172:988-996.
- [8] Jones BH, Cowan DN, Tomlinson JP, et al. Epidemiology of injuries associated with physical training among young men in the army. Med Sci Sports Exerc, 1993,25:197-203.
- [9] 任玉衡, 田得祥. 优秀运动员的运动创伤流行病学调查. 中国运动医学杂志, 2000,19:377-386.
- [10] Beiner JM, Jokl P, Cholewicki J, et al. The effect of anabolic steroids and corticosteroids on healing of muscle contusion injury. Am J Sports Med, 1999,27:2-9.
- [11] Jarvinen TA, Jarvinen TL, Kaariainen M, et al. Muscle injuries: biology and treatment. Am J Sports Med, 2005,33:745-764.
- [12] Markert CD, Merrick MA, Kirby TE, et al. Nonthermal ultrasound and exercise in skeletal muscle regeneration. Arch Phys Med Rehabil, 2005,86:1304-1310.
- [13] Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. J Bone Joint Surg Am, 2002,84-A:822-832.
- [14] Grefte S, Kuijpers-Jagtman AM, Torensma R, et al. Skeletal muscle development and regeneration. Stem Cells Dev, 2007,16:857-868.
- [15] Charge SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. Physiol Rev, 2004,84:209-238.
- [16] Mauro A. Satellite cells of skeletal muscle fibers. J Biophys Biochem Cytol, 1961,9:493-495.
- [17] Kafadar KA, Yi L, Ahmad Y, et al. Sca-1 expression is required for efficient remodeling of the extracellular matrix during skeletal muscle regeneration. Dev Biol, 2009,326:47-59.
- [18] Anderson JE. A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells. Mol Biol Cell, 2000,11:1859-1874.
- [19] Rantanen J, Thorsson O, Wollmer P, et al. Effects of therapeutic ultrasound on the regeneration of skeletal myofibers after experimental muscle injury. Am J Sports Med, 1999,27:54-59.
- [20] De Angelis L, Berghella L, Coletta M, et al. Skeletal myogenic progenitors originating from embryonic dorsal aorta coexpress endothelial and myogenic markers and contribute to postnatal muscle growth and regeneration. J Cell Biol, 1999,147:869-878.
- [21] Freitas LS, Freitas TP, Silveira PC, et al. Effect of therapeutic pulsed ultrasound on parameters of oxidative stress in skeletal muscle after injury. Cell Biol Int, 2007,31:482-488.
- [22] O'Brien WD Jr. Ultrasound-biophysics mechanisms. Prog Biophys Mol Biol, 2007,93:212-255.
- [23] Larsen A, Kristensen G, Thorlacius-Ussing O, et al. The influence of ultrasound on the mechanical properties of healing tendons in rabbits. Acta Orthop, 2005,76:225-230.
- [24] Speed CA. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. Rheumatology (Oxford), 2001,40:1331-1336.
- [25] 孔璐. 低剂量脉冲式超声波的生物学效应研究概况. 中国公共卫生, 2002,18:1515-1516.
- [26] Locke M, Nussbaum E. Continuous and pulsed ultrasound do not increase heat shock protein 72 content. Ultrasound Med Biol, 2001,27:1413-1419.
- [27] Fu SC, Shum WT, Hung LK, et al. Low-intensity pulsed ultrasound on tendon healing: a study of the effect of treatment duration and treatment initiation. Am J Sports Med, 2008,36:1742-1749.
- [28] Da CA, Parizotto NA, Vidal BC. The effect of therapeutic ultrasound on repair of the achilles tendon (tendo calcaneus) of the rat. Ultrasound Med Biol, 2001,27:1691-1696.
- [29] Ng GY, Fung DT. The effect of therapeutic ultrasound intensity on the ultrastructural morphology of tendon repair. Ultrasound Med Biol, 2007,33:1750-1754.
- [30] Yeung CK, Guo X, Ng YF. Pulsed ultrasound treatment accelerates the repair of Achilles tendon rupture in rats. J Orthop Res, 2006,24:193-201.
- [31] Jia XL, Chen WZ, Zhou K, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound in repairing injured articular cartilage. Chin J Traumatol, 2005,8:175-178.
- [32] Piedade MC, Galhardo MS, Battlehner CN, et al. Effect of ultrasound therapy on the repair of gastrocnemius muscle injury in rats. Ultrasonics, 2008,48:403-411.
- [33] McBrier NM, Lekan JM, Druhan LJ, et al. Therapeutic ultrasound decreases mechano-growth factor messenger ribonucleic acid expression after muscle contusion injury. Arch Phys Med Rehabil, 2007,88:936-940.
- [34] Warden SJ. A new direction for ultrasound therapy in sports medicine. Sports Med, 2003,33:95-107.
- [35] Ter HG. The resurgence of therapeutic ultrasound—a 21st century phenomenon. Ultrasonics, 2008,48:233.
- [36] Dalecki D. Mechanical bioeffects of ultrasound. Annu Rev Biomed Eng, 2004,6:229-248.
- [37] Warden SJ, McMeeken JM. Ultrasound usage and dosage in sports physiotherapy. Ultrasound Med Biol, 2002,28:1075-1080.
- [38] Reher P, Doan N, Bradnock B, et al. Effect of ultrasound on the production of IL-8, basic FGF and VEGF. Cytokine, 1999,11:416-423.
- [39] Johns LD. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: the frequency resonance hypothesis. J Athl Train, 2002,37:293-299.

(修回日期:2009-11-04)

(本文编辑:松 明)