

· 综述 ·

超声波与冲击波促进骨折愈合的基础研究与临床应用

郭霞 刘沐青

骨折愈合的修复是一个复杂的生物学过程,涉及机体一系列细胞激活、细胞外基质的沉积、矿化的改变及空间结构的恢复。无论采用何种治疗方法,其目的都是希望最大限度地改善骨骼的力学性能,从而尽快恢复骨骼的生理功能。近年来,许多临床及基础研究证实,某些声波可被用来有效促进骨折愈合,其中以低强度脉冲超声波(low intensity pulsed ultrasound, LIPU)及体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)的应用最广泛,且疗效最为显著。本文就这两种声波治疗在促进骨折愈合中的基础研究与临床应用进行综述,并试图讨论其可能的作用机制。

低强度脉冲超声波

超声波是声波的一种,其辐射频率超过人耳所能听到的声波频率($>20\text{ kHz}$)。不同强度(单位 W/cm^2)和频率的超声波被广泛应用于外科手术、康复治疗 and 诊断领域内,应用频率为 $0.8\sim15\text{ MHz}$ 。超声波强度的选择取决于应用目的,高强度超声波用于外科手术,而用于图像诊断的超声波强度则相对低得多。频率的选择取决于治疗部位的深浅,频率的高低与其穿透组织的深度成反比。以目前骨科最常用的骨折加速愈合系统 SAFHS(sonic accelerated fracture healing system)^[1]为例,其频率为 1.5 MHz ,强度为 $30\text{ mW}/\text{cm}^2$ (表 1)。低强度超声波可安全地用于骨折不愈合的治疗,且不会对骨折周围软组织造成热损伤。

表 1 LIPU 的物理特性

参数	值
频率	1.5 MHz
波形	正弦波
信号类型	脉冲
信号时长	200 s
间歇周期	800 s
重复频率	1 kHz
强度	$30\text{ mW}/\text{cm}^2$

早在 1952 年,意大利学者首先报道了连续使用低强度超声波可以刺激兔双侧桡骨骨折模型的骨痂形成。更深入的报道则是在 30 多年以后, Dyson 等^[2]发现强度为 $500\text{ mW}/\text{cm}^2$ 的脉冲超声波可以促进大鼠腓骨骨折愈合,与对照组比较差异有统计学意义。Xavier 等^[3]最早将这些研究成果运用到规范的临床试验中,对 26 例骨折不愈合患者采用强度为 $30\text{ mW}/\text{cm}^2$ 的脉冲超声波治疗,每天 20 min ,其中 70% 的患者达到临床愈合标准。这些研究都证实 LIPU 在不负重的前提下可以对骨折局部产生机械刺激,新生骨痂的分布符合 Wolff 定律,对骨骼在原有负重应力条件下所形成的结构无影响。

作者单位:香港,香港理工大学康复医疗科学系

一、LIPU 的临床应用

多中心随机双盲前瞻性临床试验证实,LIPU 能促进骨折愈合,还能促使骨不连或延迟愈合达成骨性愈合。

Heckman 等^[4]首次报道了 LIPU 对 33 例闭合或 I 度开放性胫骨骨折愈合的影响,从皮质骨和松质骨两个方面观察 LIPU 治疗的安全性和疗效。临床试验采用多中心前瞻性随机双盲法,并设安慰治疗对照。67 例患者中 33 例接受 LIPU 治疗,治疗强度为 $30\text{ mW}/\text{cm}^2$,频率为 1.5 MHz ,每天治疗 20 min ;34 例为安慰治疗。治疗时间最长 20 周,由医生根据愈合状况决定是否提前中止阳性治疗或安慰治疗。骨折愈合的标准采用临床检查和放射图像结合判断,结果由研究者判定。主要研究者判断 LIPU 组骨折平均愈合时间为 $(96 \pm 4.9)\text{ d}$,对照组为 $(154 \pm 13.7)\text{ d}$,骨折临床愈合时间缩短了 24% ($P=0.0001$);副研究者判断 LIPU 组骨折平均愈合时间为 $(86 \pm 5.8)\text{ d}$,对照组为 $(114 \pm 10.4)\text{ d}$,骨折愈合时间缩短了 38% ($P=0.01$)。同时,患者对每天应用 LIPU 治疗的依从性很高,在治疗过程中没有不适感。Cook 等^[5]的统计分析发现,对照组中 36% 的患者最后发生了骨折延迟愈合,而 LIPU 治疗组中仅 6% 发生了骨折延迟愈合,认为 LIPU 可以加快骨折愈合。

Mayr 等^[6]观察了 31 例桡骨远端骨折(骨折向背侧成角)的 LIPU 治疗效果。由于上肢骨折多用非手术疗法,因此负重和手术这两个影响骨折愈合的因素可以被排除。LIPU 的治疗参数为强度 $30\text{ mW}/\text{cm}^2$,频率 1.5 MHz ,每天治疗 20 min 。主要研究者判断 LIPU 组平均愈合时间为 $(61 \pm 3.4)\text{ d}$,对照组为 $(98 \pm 5.2)\text{ d}$, $P<0.0001$,LIPU 治疗组平均骨折愈合时间较对照组缩短了 38%;副研究者判断 LIPU 组平均愈合时间为 $(70 \pm 3.0)\text{ d}$,对照组为 $(110 \pm 5.3)\text{ d}$, $P<0.0001$,LIPU 治疗组平均骨折愈合时间较对照组缩短了 36%;此外,LIPU 治疗组骨折再移位率为 $20\% \pm 6\%$,较对照组的 $43\% \pm 8\%$ 显著降低。

骨折的延迟愈合和不愈合是临床治疗中实际存在的一大问题。根据美国的统计资料,在每年发生的 60 万例骨折中,骨折不愈合的发生率为 10%^[7]。由于 LIPU 促进骨折愈合的作用可以排除机体不良代谢状态(糖尿病、骨质疏松等)和不良生活方式(吸烟、酗酒等)的影响,因此最近的临床资料多是关于 LIPU 治疗骨的延迟愈合和不愈合的报道。Mayr 等^[8]观察了 42 例骨延迟愈合和不愈合病例,平均骨折时间为 1.3 年,经 LIPU 治疗,骨折愈合率达 88%,平均愈合时间为 $(139 \pm 12.3)\text{ d}$ 。表 2,3 总结了 1994 至 2003 年关于 LIPU 治疗骨折延迟愈合和不愈合的临床试验结果,可以看出 LIPU 良好的作用效果。

二、LIPU 促进骨折愈合的作用机制

LIPU 能促进骨折愈合的观点已为人们所接受,但其作用机制目前仍处于研究阶段。

关于 LIPU 发挥作用的途径有三种推论。一是 LIPU 作为超声波,也属于压力波的一种,由超声头所发出的声波在骨骼内传导时作用于骨细胞膜,引起膜电位的变化而产生生物学

反应;二是 LIPU 穿过人体时所引起组织温度的变化在 1℃ 以内,这一温度变化尽管很小,但是依然可以引起细胞内酶反应的改变,通过第二信使系统来发挥作用;三是由于不同组织对超声波的吸收率不同,使得声波在通过骨与软组织交界处可以发生折射现象,影响细胞膜的传导,产生生物物理反应^[9]。

基于组织学和基因表达变化的观察,骨折愈合修复可以分为不同的阶段。有研究显示,LIPU 可以作用于骨折愈合的不同阶段^[10]。作者观察了在几个不同的时间段,即骨折后 1~8 d、9~16 d、17~24 d 和 1~24 d 采用 LIPU 治疗对大鼠双侧闭合性股骨骨折的影响,骨折后 25 d 处死所有动物。组织学、放射影像学 and 生物力学结果显示,所有经 LIPU 治疗的骨折大鼠均提前愈合,且与治疗开始的阶段和治疗时间的长短无关。在各 LIPU 治疗组中,治疗侧骨骼的最大扭矩均显著高于未治疗侧。该结果提示,LIPU 促进骨折愈合的作用没有特定的阶段性。

表 2 LIPU 治疗骨折延迟愈合的临床观察结果

骨折部位	治愈数/治疗数	愈合率 (%)	愈合时间 (d)	骨折时间 (d)
锁骨	32/38	95	116 ± 11.5	141
肱骨	41/54	76	125 ± 11.7	163
桡/桡尺骨	49/52	94	115 ± 9.3	149
尺骨	35/43	81	130 ± 15.3	146
舟骨	74/79	94	95 ± 6.6	144
股骨	85/98	87	140 ± 8.3	150
胫/胫腓骨	350/380	92	138 ± 4.5	151
腓骨	26/27	96	113 ± 9.6	150
踝部	36/39	92	117 ± 11.4	144
跟骨	8/9	89	92 ± 21.0	160
跗骨	5/6	83	116 ± 24.0	195
跖骨	81/84	96	88 ± 5.9	155
足部	10/11	91	141 ± 25.7	156
其他	30/31	97	109 ± 11.0	151
总计/平均	862/951	91	129 ± 2.7	150

表 3 LIPU 治疗骨折不愈合的临床观察结果

骨折部位	治愈数/治疗数	愈合率 (%)	愈合时间 (d)	骨折时间 (d)
锁骨	8/10	80	181 ± 39.3	435
肱骨	33/48	69	174 ± 19.5	596
桡/桡尺骨	21/22	95	117 ± 16.1	690
舟骨	24/24	100	123 ± 11.6	513
股骨	57/66	86	157 ± 10.3	813
胫/胫腓骨	105/120	88	166 ± 10.6	734
跖骨	14/18	78	117 ± 17.0	634
足部	18/20	90	138 ± 18.1	871
其他	34/38	89	131 ± 12.8	551
总计/平均	314/366	86	152 ± 5.3	755

体外冲击波

冲击波是一种脉冲声波,具有高压强性、瞬时性和宽频性。(1)高压强性:冲击波压强常为 50~80 MPa,有时可超过 100 MPa;(2)瞬时性:声波压强以极快的速度(10 ns)升至峰值,脉冲周期仅为 10 μs;(3)宽频性:与超声波不同,冲击波频

率为 16 Hz~20 MHz,涵盖可闻与不可闻声波。冲击波以声能形式穿越具有低声阻抗的介质,当遇到高声阻抗的介质时则在两种介质的界面转变为机械能,释放于高声阻抗的介质中^[11]。利用冲击波的物理特性,ESW 在过去 20 年中已成功地应用于泌尿系统结石的临床治疗^[12]。这是因为软组织为低声阻抗介质,而结石为高声阻抗介质,冲击波以声能形式穿越软组织,在结石表面转变为机械能被结石吸收,从而达到碎石的目的。

基于骨与结石同为高声阻抗介质,有研究者于 1985 年开始探究 ESW 对骨组织的影响,发现 ESW 具有促使骨不连达到骨愈合的作用。1988 年,在德国波鸿成功地进行了骨不连患者的首次 ESW 治疗。在随后的几年中,有许多关于 ESW 成功治疗骨不连的报道。虽然 ESW 治愈骨不连的机制尚不清楚,但 ESW 仍被认为可能成为骨不连以及骨延迟愈合的首选治疗方法。

一、ESW 治疗骨折不愈合或延迟愈合的临床应用

临床应用 ESW 治疗骨折不愈合及延迟愈合的研究显示,对于自然生物愈合失败的病例,ESW 具有再启动骨折愈合的作用。回顾 1992 至 2002 的临床报道,文献记载的 ESW 治疗骨折不愈合或延迟愈合已达 8 000 例,成功率为 72%~93%^[13]。ESW 治疗通常只需 1 次,个别病例需 2~3 次,其有效强度为 0.5~0.6 mJ/mm²,脉冲次数为 3 000~5 000 次。由于高强度 ESW 治疗可引起疼痛,故需在局部麻醉下进行,通常 1 次 ESW 治疗需 40~60 min,治疗后留院观察 1~3 d。Rompe 等^[14]报道了 43 例 9 个月以上骨折不愈合的 ESW 治疗病例,方案为局部麻醉下于骨折不愈合处行 ESW 治疗 1 次,强度为 0.6 mJ/mm²,脉冲次数 3 000 次。治疗后留院观察 3 d,患者无不适。治疗后第 8 周开始每 4 周拍摄 1 次 X 光片以评定愈合状况。结果显示患者治疗后 4 个月愈合率达 31/43(72%)。Vogel 等^[15]应用脉冲次数为 3 000 次的冲击波治疗 48 例假关节患者,成功率为 60.4%。Wang 等^[16]报道了应用冲击波治疗的 72 例长骨骨折患者,股骨和胫骨应用电压为 28 kV、脉冲次数为 6 000 次,肱骨应用电压为 28 kV、脉冲次数为 3 000 次,尺桡骨应用电压为 24 kV、脉冲次数为 2 000 次,掌骨应用电压为 20 kV、脉冲次数为 1 000 次,结果发现治疗后 3 个月骨折愈合达到 40%,6 个月时达 60.9%,随访 12 个月时骨折愈合率为 80%,认为冲击波治疗骨折不愈合与手术疗效相似,且更安全可靠。内置物(如钢板、髓内针)不影响效果,肥大型骨不愈合治疗成功率高于萎缩性骨不愈合,不愈合骨间隙大于 5 mm 时成功率明显降低。

目前,专门用于骨骼肌肉系统的 ESW 设备产生冲击波通常有 3 种方式,即液电(electrohydraulic)冲击波、电磁(electromagnetic)冲击波和压电(piezoelectric)冲击波^[11]。其中,液电型可产生较高强度的冲击波,更适用于骨折不愈合的治疗,而电磁型或压电型产生的冲击波强度较低,多用于软组织的治疗。

二、冲击波在骨组织中的物理效应

由于人体不同组织的声阻抗值差异很大,因此冲击波在人体不同组织界面上的反射和传导有所不同,可产生 3 种不同的物理效应。

1. 机械效应(mechanic effect):当冲击波进入人体后,由于

所接触的介质不同,如脂肪、肌腱、韧带等软组织以及骨骼组织等,因此不同组织的界面处可以产生不同的机械应力效应,表现为对细胞产生不同的拉应力和压应力。拉应力可以引起组织间的松解,促进微循环;压应力可以使细胞弹性变形,增加细胞摄氧,从而达到治疗目的。

2. 压电效应 (piezoelectric effect): 冲击波作为一种机械力作用于骨骼后,首先增加了骨组织的应力,产生极化电位,引起压电效应。这种压电效应对骨组织的影响与冲击波的能量大小有关。Valchanou 等^[17]在动物实验中发现,高能量的冲击波可以引起动物的骨骼骨折,低能量的冲击波可以刺激骨的生成。他们应用不同能量的 ESW (0.33, 0.42, 0.54 和 0.60 mJ/mm²) 治疗兔胫骨骨不连,发现 0.33 mJ/mm² 能量组治疗前、后骨不连间隙的改变差异无统计学意义,而 0.42, 0.54 和 0.60 mJ/mm² 能量组的骨不连间隙改变显著, $P < 0.001$; 冲击波治疗 12 周时, 0.42, 0.54 和 0.60 mJ/mm² 能量组骨不连的愈合情况较 0.33 mJ/mm² 能量组好; 但 0.60 mJ/mm² 能量组在冲击波治疗后出现明显的软组织损伤。因此得出 0.42 ~ 0.54 mJ/mm² 是 ESW 治疗骨不连较理想能量范围的结论。

3. 空化效应 (cavitation effect): 由于组织中含有大量的微小气泡,当冲击波在人体组织中传导时,气泡在冲击波的作用下急速膨胀的过程称为空化效应。空化效应有利于疏通闭塞的微细血管,松解关节软组织的粘连。

三、冲击波治疗骨不连的作用机制

创伤后的炎症反应和骨折端及其邻近软组织的良好血供,对骨折愈合是至关重要的。实验研究表明^[18], ESW 对骨组织直接作用可以造成骨膜下点状出血,产生微骨折、微骨折和大量细小的骨碎片 (0.1 ~ 3.0 mm³), 并可能造成骨折血肿的形成。这些反应可以刺激骨痂形成,促进骨折愈合。利用 ESW 能量造成骨不连断端粉碎性微骨折,使其出现新的血肿,即造成新鲜骨折,从而利用骨折处的炎症反应及其释放的各种炎性介质和骨生长因子募集骨祖细胞,使处于静止状态的成骨细胞和来自髓腔及邻近软组织的原始成纤维细胞发生聚集和增殖,启动骨愈合。Narasaki 等^[19]发现, ESW 治疗后 6 周,骨密度明显增高,组织学观察到大量不成熟骨组织,而对照组中新生骨已经成熟。其原因可能是冲击波使骨痂再骨折、出血,而出血又促进软骨内成骨。Chen 等^[20]用能量为 0.16 mJ/mm², 频率为 1 Hz, 脉冲次数为 500 次的冲击波治疗鼠股骨缺损,发现治疗后首先增加的是 RP59 阳性细胞,然后是梭形纤维细胞,继而出现成骨细胞合成的软骨细胞聚集。因此认为骨化软骨间充质干细胞的募集是冲击波促进骨修复的关键步骤。

高能量冲击波作为损伤性刺激,可引起骨折区新的创伤反应,延长炎症期,并激发炎症和较大的血管反应。因为在骨折修复的炎症期,细胞和毛细血管增生最旺盛,所以高能量 ESW 可刺激血管增殖,增加骨折部血供。另外,大量新生毛细血管长入后,血管周围细胞分化,这些细胞是成骨细胞和成软骨细胞的重要来源。

高能量冲击波造成新的骨折血肿也带来大量的细胞因子,包括骨形态发生蛋白、转化生长因子- β 、胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子等。它们对细胞增殖与分化及新骨的形成都有诱导和调节作用。Wang

等^[21]应用能量为 0.16 mJ/mm² 的冲击波,以不同的脉冲次数冲击兔骨,1 d 后评估骨髓间质细胞中集落形成单位的情况。结果发现骨母细胞有增殖,而巨核细胞无变化;但当脉冲次数大于 750 次时,对巨核细胞有抑制作用;500 次的冲击治疗使骨母细胞的碱性磷酸酶活性增高,说明冲击波对骨母细胞有选择性的刺激作用;在骨母细胞的培养中发现,转化生长因子- β 明显高于对照组,故认为冲击波能促进骨髓间质细胞增殖,并向骨母细胞分化,而该作用可能与转化生长因子- β 的诱导有关。近年来,许多实验证明转化生长因子- β 1 和血管内皮生长因子-A 是间充质干细胞募集和分化的趋化、分裂因子^[20]。

总之,大量动物实验和临床应用结果表明, LIPU 和 ESW 对骨折愈合有明显的促进作用,其作用机理的研究已深入到分子生物学水平,但体外声波在骨科及创伤领域仍然是一种崭新的治疗手段,其生物学原理尚待进一步研究。随着我们对声波与人体组织作用原理的认识不断加深,声波在骨及软组织疾病中的应用范围将不断扩大,也可能与其他治疗手段如药物、生长因子或转基因治疗相结合,以发挥更大的功效。

参 考 文 献

- Clinton R, Mark B, John PR, et al. The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. *J Bone Joint Surg Am*, 2001, 83: 259-270.
- Dyson M, Brookes M. Stimulation of bone repair by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 1983, 2 (suppl): 61-66.
- Xavier CAM, Duarte LR. Stimulation of bone callus by ultrasound. *Rev Brasil Orthop*, 1983, 18: 73-80.
- Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, et al. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am*, 1994, 76: 26-34.
- Cook SD, Ryaby JP, McCabe J, et al. Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke. *Clin Orthop Relat Res*, 1997, 337: 198-207.
- Mayr E, Rutzki MM, Rudzki M, et al. Does low intensity, pulsed ultrasound speed healing of scaphoid fractures? *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2000, 32: 115-122.
- Einhorn TA. Current concepts review: enhancement of fracture healing. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77: 940-956.
- Mayr E, Frankel V, Ruter A. Ultrasound: an alternative healing method for nonunion? *Arch Orthop Trauma Surg*, 2000, 120: 1-8.
- Kokubu T, Matsui N, Fujioka H, et al. Low intensity pulsed ultrasound exposure increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 256: 284-287.
- Yoshiaki A, Masaya I, Yoshifumi H, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus. *J Bone Miner Res*, 2001, 4: 671-680.
- Ogden JA, Toth-Kischkat A, Schultheiss R. Principle of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 387: 8-17.
- 马藤肇, 主编. 现代泌尿外科学. 天津: 天津科学技术出版社, 2000. 629-631.
- Ogden JA, Alvarez RG, Levitt R, et al. Shock wave therapy (orthotripsy) in musculoskeletal disorders. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 387: 22-40.

· 特稿 ·

沉痛悼念吴慧敏教授

《中华物理医学与康复杂志》编辑部

我国著名的物理医学与康复学专家、前中华医学会物理医学与康复学会副主任委员、前《中华物理医学与康复杂志》副总编辑、前上海仁济医院物理医学与康复科主任吴慧敏教授于 2006 年 4 月 24 日因病不幸逝世,享年 76 岁。

吴慧敏教授出生于 1930 年 3 月,1949 年进入上海圣约翰大学医学院学习,毕业后即被选派北京参加运动医学师资培训班培训,成为我国早期从事物理医学和运动医学的专业人员之一。作为上海市仁济医院物理医学与康复科的元老,吴慧敏教授带领科室成员走过了一个艰难的从无到有、从弱到强的创业过程。她崇尚人性化管理,注重业务,将科室发展成为上海市三级甲等医院中具有重要影响的康复医学科。

为了康复医学事业的发展和壮大,吴慧敏教授十分注重康复医学的教育及普及工作。她积极倡导,将康复医学和物理医学引入大学医学教育课程中,并多年如一日地亲自担任上海第二医科大学康复医学课程的主讲工作,积极承担上海市内外专业人员的培训工作,并以优秀的教学效果受到中华医学会的嘉奖。吴慧敏教授还担任过多项重要科研项目的主要负责人并出色地完成了科研工作,历年来发表论文 70 余篇,参与撰写各类专业书籍 20 余部,作为编委和主编撰写教材 9 部。

吴慧敏教授生前曾担任多项学术职务。她曾历任中华医学会物理医学与康复学会委员,并于 1998 年当选为中华医学会物理医学与康复学会副主任委员;历任中华医学会物理医学与康复学会上海分会委员、副主任委员、主任委员;历任中华医学会运动医学会上海分会委员;历任《中华物理医学与康复杂志》、《中华理疗杂志》和《国外医学分册物理医学与康复杂志》编委会编委,并于 1999 年 4 月当选为《中华物理医学与康复杂志》副总编辑,她还是美国物理医学与康复学会会员。她在各个不同岗位上做出了多方面的贡献。

吴慧敏教授一向关心和支持杂志工作,在担任《中华物理医学与康复杂志》编委和副总编辑期间,积极指导和协助编委会和编辑部把好杂志质量关、不断提高杂志的学术水平和学科导向作用,起到了非常重要的作用。

吴慧敏教授虽然永远离开了我们,但她作为一名医学教育工作者和一名医生的对事业不断追求和无悔付出的敬业精神,作为一位母亲对身患残疾的孩子默默地无私奉献的崇高母爱,无不令我们动容,并时刻激励我们为振兴我国康复医学事业而继续努力和奋斗!

吴慧敏教授,您一路走好!

-
- | | |
|---|---|
| 14 Rompe JD, Rosendahl T, Schollner C, et al. High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions. Clin Orthop Relat Res, 2001, 387: 102-111. | 19 Narasaki K, Shimizu H, Beppu M, et al. Effect of extracorporeal shock waves on callus formation during bone lengthening. J Orthop Sci, 2003, 8: 474-481. |
| 15 Vogel J, Rompe JD, Hopf C, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of pseudarthrosis. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1997, 135: 145-149. | 20 Chen YJ, Wang CJ, Kuo YR, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF- β 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. J Orthop Res, 2004, 22: 526-534. |
| 16 Wang CJ, Chen HS, Chen CE, et al. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. Clin Orthop Relat Res, 2001, 387: 95-101. | 21 Wang FS, Yang KD, Kuo YR, et al. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect. Bone, 2003, 32: 387-396. |
| 17 Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. Int Orthop, 1991, 15: 181-184. | |
| 18 Da Costa Gomez TM, Radtke CL, Kalscheur VL, et al. Effect of focused and radial extracorporeal shock wave therapy on equine bone microdamage. Vet Surg, 2004, 33: 49-55. | |

(修回日期: 2006-02-12)

(本文编辑: 吴倩)