

· 综述 ·

脉冲磁场诱导成骨作用机制的研究

陈继革 吴华 任凯

脉冲磁场自著名矫形外科专家 Bassett^[1]于 70 年代提出并成功应用于骨科临床治疗以来,随着对脉冲磁场研究的日益深入,各国学者在肯定了其临床治疗效果的同时,逐渐将注意力从脉冲磁场的临床应用转向了其诱导成骨作用机制的研究方面。各国学者们对脉冲磁场在细胞及分子生物水平上的作用进行了广泛的研究,并相应地提出了一系列解释和假说。现将有关文献综述如下。

脉冲磁场的非热效应及窗口效应

众所周知,磁场与生物体相互作用时,如果磁场的强度足够强,就会使机体内部产生温升现象,从而导致热效应^[2]。根据电磁辐射的能量正比于其频率的观点,磁场频率越高,其能量越大;而现在用于临床治疗的电磁场多属于低频、低能波,属弱电磁场范畴,而弱电磁场的生物效应主要以非热效应为主^[3]。目前各国对非热效应的定义不尽一致,国际上比较流行的观点认为:当生物系统吸收电磁能量后,产生不可归属于因温度变化而引发的生物学变化称之为非热效应^[4]。现已证明低频电磁场的生物学效应(即非热效应)具有窗口效应^[5],即细胞只对特定频率、场强及脉宽的磁场作用产生响应,若磁场参数超出此范围,细胞响应即减弱或消失,磁场与细胞间的效应并不是呈现单纯的线性关系,不同参数的磁场会产生不同的生物学效应。Michael 等^[6]将高 7.5 cm、宽 5.0 cm 的电磁线圈置于大鼠腓骨骨缺损模型的一侧腓骨部位,分别给予频率 3 800 Hz 及 15 Hz、强度为 2 mT 的脉冲磁场作用,每天刺激 3 h,每周刺激 7 d,共持续刺激 10 周,10 周结束后立即用高灵敏度微型 CT 对各组大鼠腓骨组织进行扫描,发现与频率 3 800 Hz 磁场作用组比较,频率 15 Hz、强度 2 mT 磁场作用组大鼠胫、腓骨骨量明显增多,腓骨骨缺损间隙亦显著减小。Milena 等^[7]利用频率为 75 Hz、场强为 1.6 mT 的磁场作用兔股骨缺损植骨处,每天刺激 6 h 共持续 3 周,分别于刺激结束 3 周、6 周后采用免疫组化及微硬度技术进行检测,发现实验兔经 75 Hz、1.6 mT 的脉冲磁场刺激 3 周后,能明显增加其骨缺损处的骨量,植骨区的骨强度亦显著增强;而停止磁场刺激 3 周后,其骨量及骨密度与对照组比较,差异并无统计学意义($P > 0.05$)。由上述研究结果可以推测,低频率、低场强的磁场[其频率范围为 15 ~ 100 Hz,强度范围为 $(1 \sim 2) \times 10^{-4}$ T]作用对骨组织的诱导生长效应比较显著,但磁场作用一旦消失,其生物学效应亦随之消失,而不会出现后遗症。关于磁场的波形,目前国外应用较多的是由 Bassett 提出的似矩形方波磁场^[8],但也有学者选用正弦波磁场进行实验^[9]。

脉冲磁场诱导成骨作用的机制

一、局部血流增加理论

磁场作用能直接或间接地增加局部组织的血液供应。据李鸿起等^[10]报道,经磁场刺激后的大鼠股骨骨折部位局部微血管较对照侧丰富,磁场刺激使生理性关闭的微血管开放,改善了骨折处的血液供应而使骨折愈合加速。另有学者发现,脉冲磁场促骨生成效应与加剧或导致局部炎症的反应及损伤有关^[11],他们认为加剧的炎症反应能增加局部组织的血流,增强机体对损伤的反应性增生,从而促进骨折愈合。Ijiri 等^[12]报道,给予实验动物抑制炎症反应的药物后,脉冲磁场作用反而抑制了骨细胞的增殖,由此推断脉冲磁场刺激新骨生成可能归功于磁场引起的炎症反应而导致局部血管扩张、血流量增加等。

二、钙离子沉积理论

Bassett^[13]认为脉冲磁场主要对钙盐产生某种动力学影响,促使其向阴极侧泳动并沉积,从而加速骨组织的钙化并对骨折发挥治疗作用。Nicola 等^[14]将 40 例绝经后骨质疏松患者随机分为 2 组,一组患者给予频率为 100 Hz 的脉冲磁场作用,每天刺激 60 min,3 次/周,共持续 3 个月;而另一组患者作为对照组仅给予常规药物治疗,结果发现磁场刺激组患者除骨密度显著增加外,其血清中钙离子及 I 型胶原纤维 C 端片断在治疗期间亦明显增多;而且近期研究发现,脉冲磁场还能增加细胞内的钙离子水平。Pilla 等^[15]学者认为,脉冲磁场作用改变了依赖 ATP 供能的钙离子通道受体,增加了骨折局部的钙沉积,这对促进骨骼的生长、修复及防止骨量丢失具有十分重要的意义。

三、脉冲磁场对第二信使分子的作用

类似于脉冲磁场这样的外界刺激对细胞增殖、分化具有一定的调节作用,该效应是通过依赖 cAMP、 Ca^{2+} 等第二信使参与的多种信号传导通道而实现的,如 cAMP 在细胞发育及分化过程中具有重要的信使作用。一定窗口参数的磁场能促进活细胞增殖及细胞转化,促使细胞表面蛋白分子产生电泳效应,调节受体结合信号转导系统,使细胞内的 cAMP 水平升高,进而触发一系列磷酸化生物信号放大反应,从而影响细胞的增殖过程^[16]。Knedlitschek 等^[17]通过实验发现,当 SV40-3T3 细胞增殖功能被磁场抑制的同时,其细胞内的 cAMP 水平明显升高;Sibylle 等^[18]报道,20 Hz、7 ~ 8 mT 的磁场作用可使细胞内 cAMP 下游的效应元件——cAMP 依赖型蛋白激酶 A 的活性明显增强。细胞内 Ca^{2+} 是信号转导过程中的另一个重要第二信使物质^[19],因此研究 Ca^{2+} 的浓度变化对阐释脉冲磁场对生物细胞的作用机制具有十分必要的意义。Pilla 等^[15]认为, Ca^{2+} -钙调蛋白复合物及其相关的 Ca^{2+} 依赖型信号传导通路可能扮演着传递电磁生物信号的重要角色。在某些条件下,cAMP 与 Ca^{2+} 能相互作用并彼此影响对方,如 Ca^{2+} -钙调蛋白复合物能够调节 cAMP 磷酸二酯酶与腺苷酸环化酶的活性,从而影响 cAMP 的浓度,进而激活 cAMP-蛋白激酶 A 信号转导通道,引起细胞功能发生

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 50347025)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院创伤外科(陈继革),骨科(吴华、任凯)

改变。

间隙连接(gap junction,GJ)是两个相互接触的细胞间进行信息交换的结构基础,是细胞语言学的物质基础之一。间隙连接蛋白(connexin,Cx)是 GJ 通道的主要成份,决定着通道的通透性及传导性。迄今为止已发现 Cx 家族至少有 14 个成员,其中 Cx43 是一种重要的细胞间隙连接蛋白。Cx43 的主要功能是以六聚体形式形成连接子,然后由相邻细胞膜的连接子相互衔接形成 GJ。GJ 为相邻细胞的间隙连接通讯提供低电阻通道,允许 $M_r < 1000$ 道尔顿的代谢物质、无机盐及其它相邻细胞的亲水性小分子通过,这对于细胞的新陈代谢、内环境稳定性及增殖、分化功能都具有十分重要的影响意义。因为第二信使如 cAMP、IP₃ 及相关离子(如 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 等)可以通过 GJ 在相邻细胞间扩散,因此 GJ 对于细胞间的电耦联具有重要意义。Lohmann 等^[20]通过实验发现,磁场作用能够影响骨细胞及成骨细胞的间隙连接蛋白的表达水平,由此推测磁场可能通过调节细胞的间隙连接来影响成骨细胞的活性。

四、脉冲磁场的促内分泌效应

在上皮细胞转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)及骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)家族中,特别是 TGF-β_{1,3} 和 BMP-2,4 均能够有效促进骨及软骨的生成^[21]。在骨组织生长、发育及损伤修复期,上述基因均大量表达,充分证明了利用细胞因子促进体外干细胞增殖,然后将其用于临床治疗的方案是可行的,现今已有许多无创的、用于提高局部生长因子的物理治疗方法被发现。Roy 等^[22]研究指出,磁场能够恒定、持续地增加机体局部组织中 TGF-β 及 BMP 含量,如有研究发现,磁场刺激组 TGF-β mRNA 的表达较对照组增加了 158%,利用 Western-blotting 检测技术发现磁场刺激组 BMP-2 蛋白含量较对照组亦增加了约 23%。葛保健等^[23]认为,适当参数的脉冲磁场刺激对体外培养的小鼠骨髓间充质干细胞 TGF-β₁ 及 BMP-2 mRNA 表达具有显著的促进作用。另有报道指出,实验动物经磁场刺激后,其胰岛素样生长因子较磁场刺激前有不同程度的增高^[24]。由此可见,磁场对生物机体局部组织有类似内分泌样作用,能够通过刺激某些生长因子持续、恒定的分泌而加速骨折或骨缺损处局部组织的修复。

另还有研究发现,脉冲磁场能诱导体外培养细胞发生程序性死亡^[25],将小鼠活体暴露于脉冲磁场中,会抑制其 T 细胞的增殖能力,故可将脉冲磁场用于控制炎性介质的释放,从而对骨关节炎等炎症性疾病发挥治疗效用。

脉冲磁场的应用前景展望

由于脉冲磁场刺激成骨效应具有无创性、操作简便、适用范围广、并发症少等优点,故其在临床上(尤其是骨科、康复科)的应用日趋广泛;如在组织工程方面,利用骨髓基质细胞(marrow stromal cells,MSCs)作为种子细胞,经过特定脉冲磁场体外干预后,使其定向分化为骨细胞、软骨细胞等,为临床植入“活骨”开辟新的治疗途径。

综上所述,涉及将电磁技术用于临床治疗的研究横跨医学及电磁物理学领域,这项边缘、交叉性的研究课题目前仍存在着许多方面的挑战,但我们理由相信,随着分子生物学等技术的不断深入发展,在不久的将来,关于磁场更详尽的生物学作用机制将被不断揭示,脉冲磁场在医学治疗领域中亦将展现出更为

灿烂的应用前景。

参 考 文 献

- Bassett CA, Pilla AA, Pawluk RJ. A non-operative salvage of surgically-resistant pseudarthroses and non-unions by pulsing electromagnetic fields. A preliminary report. Clin Orthop, 1977, 124:128-132.
- Trock DH. Electromagnetic fields and magnets investigational treatment for musculoskeletal disorders. Rheum Dis Clin North Am, 2000, 26:51-62.
- Fini M, Giavaresi G, Setti S, et al. Current trends in the enhancement of biomaterial osteointegration; biophysical stimulation. Int J Artif Organs, 2004, 27:681-690.
- Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DM, et al. Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. Clin Orthop Relat Res, 2004, 419:30-37.
- Pardinson WC, Hanks CT. Search for cyclotron resonance in cells in vitro. Bioelectromagnetics, 1989, 8:82-86.
- Michael O, Ibiwoye A, Kimerly A. Bone mass is preserved in a critical-sized osteotomy by low energy pulsed electromagnetic fields as quantitated by in vivo micro-computed tomography. J Orthop Res, 2004, 22:1086-1093.
- Milena F, Ruggero C, Valerio C. The effect of pulsed electromagnetic fields on the osteointegration of hydroxyapatite implants in cancellous bone; a morphologic and microstructural in vivo study. J Orthop Res, 2002, 20:756-763.
- Bassett CA, Mitchell SN, Gaston SR. Augmentation of bone repair by induced coupled electromagnetic fields. Science, 1974, 184:575-581.
- 刘伟军, 吴华, 葛保健, 等. 维拉帕米在电磁场刺激骨髓间充质干细胞增殖与分化过程中的作用. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28:83-85.
- 李鸿起, 柳风轩, 孙石安. 直流电刺激促进骨折愈合的实验研究与临床应用. 中华外科杂志, 1983, 21:501-504.
- Yonemori K, Matsunaga S, Ishidou Y. Early effects of electrical stimulation on osteogenesis bone. J Orthop Res, 1996, 19:173-180.
- Ijiri K, Matsunaga S, Fukuda T, et al. Indonethacin inhibition of ossification induced by direct current stimulation. J Orthop Res, 1995, 13:123-131.
- Bassett C. Fundament and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields(PEMFs). Crit Rev Biom Eng, 1989, 17:451-460.
- Nicola C, Emilio B, Simone C, et al. Effect of electromagnetic fields on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Radiat Environ Biophys, 2001, 62:268-271.
- Pilla AA, Muehsam DJ, Markov MS, et al. EMF signals and Ion/Ligand binding kinetics: prediction of bioeffective waveform parameters. Bioelectrochem Bioenergetics, 1999, 48:27-34.
- Sibylle T, Monika L, Sibylle C, et al. Induction of cAMP-dependent protein kinase A activity in human skin fibroblasts and rat osteoblasts by extremely low-frequency electromagnetic fields. Radiat Environ Biophys, 1999, 38:195-199.
- Knedlitschek G, Noszvai M, Meyer H, et al. Cyclic AMP response in cells exposed to electric fields of different frequencies and intensities. Radiat Environ Biophys, 1994, 33:141-147.
- Sibylle T, Monika L, Sibylle G, et al. Induction of cAMP-dependent protein kinase A activity in human skin fibroblasts and rat osteoblasts by extremely low-frequency electromagnetic fields. Radiat Environ Biophys,

- 1999,38:195-199.
- 19 Cooper D, Mons N, Kalpen J. Adenyl cyclases and the interaction between calcium and c-AMP signaling. *Nature*, 1995, 374:421-424.
- 20 Lohmann C, Schwartz Z. Pulsed electromagnetic fields affect phenotype and connexin-43 protein expression in MLO-Y4 osteocyte-like cells and osteoblast-like cells. *J Orthop Res*, 2004, 22:1086-1093.
- 21 Nelson F, Brighton C, Ryaby J. Use of physical forces in bone healing. *J Acad Orthop Surg*, 2003, 11:344-354.
- 22 Roy K, Wang S. Upregulation of basal TGF- β 1 levels by EMF coincident with chondrogenesis-implications for skeletal repair and tissue engineering. *J Orthop Res*, 2002, 20:233-240.
- 23 葛保健, 方真华, 赵文春, 等. 工频电磁场对小鼠骨髓间充质干细胞 TGF- β 1 和 BMP-2 mRNA 表达的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26:262-265.
- 24 Ottani V, Raspanti M, Martini D. Electromagnetic stimulation on the bone growth using backscattered electron imaging. *Micron*, 2002, 33:121-125.
- 25 Jasli A, Wetzel B, Aviles H. Effect of a wound healing electromagnetic field on inflammatory cytokine gene expression in the rat. *Biom Sci Ins*, 2001, 37:209-214.

(修回日期:2006-06-26)

(本文编辑:易 浩)

· 临床研究 ·

综合康复治疗胸腰椎压缩性骨折

王俊华 高峰 李海峰

【摘要】 目的 探讨以模型型脊柱矫形器固定为主综合康复治疗胸腰椎压缩性骨折的疗效。**方法** 应用模型型脊柱矫形器固定术和垫枕牵引,配合功能锻炼与物理因子治疗 35 例胸腰椎压缩性骨折患者,并与对照组进行临床疗效对比。**结果** 2 组患者治疗 3 个月及半年后进行疗效评定,观察组疗效均明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 以模型型脊柱矫形器固定为主的综合康复治疗对维持骨折稳定的作用好,复位效果佳,可明显缓解腰背痛,缩短疗程,远期疗效显著。

【关键词】 模型型脊柱矫形器; 压缩性骨折; 功能锻炼

胸腰椎压缩性骨折是临床常见病,治疗不当常遗留不同程度的腰腿疼痛等后遗症。我科 2002 年 10 月至 2005 年 6 月采用垫枕牵引和模型型脊柱矫形器固定术,并配合功能锻炼与物理因子治疗胸腰椎压缩性骨折,在缓解疼痛及减少后遗症方面疗效满意,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

选择胸腰椎压缩性骨折患者 67 例,表现为腰部疼痛伴活动受限,伤后无下肢麻木及大、小便失禁,X 线及 CT 或 MRI 显示椎管内无碎骨块,均未伴有明显周围神经及脊髓损伤,骨折部位位于 $T_8 \sim L_4$ 节段。将患者随机分为观察组 35 例和对照组 32 例。观察组男 28 例,女 17 例;年龄 18~81 岁,平均 49.5 岁;病程 1 h~10 d;单椎体骨折 31 例(其中位于 T_9 处 2 例、 T_{10} 处 3 例、 T_{12} 处 10 例、 L_1 处 11 例、 L_2 处 4 例、 L_4 处 1 例),多椎体骨折 4 例,共 39 个损伤椎体;椎体压缩 $< 1/3$ 者 12 例、 $1/3 \sim 2/3$ 者 21 例、 $> 2/3$ 者 2 例。对照组男 15 例,女 17 例;年龄 19~76 岁,平均 48.2 岁;病程 1 h~9 d;单椎体骨折 30 例(其中位于 T_{10} 处 2 例、 T_{11} 处 5 例、 T_{12} 处 10 例、 L_1 处 10 例、 L_2 处 1 例、 L_3 处 1 例、 L_4 处 1 例),多椎体骨折 2 例,共 34 个损伤椎体;椎体压缩 $< 1/3$ 者 11 例、 $1/3 \sim 2/3$ 者 20 例、 $> 2/3$ 者 1 例。

二、治疗方法

对照组采用传统的快速过伸复位后石膏背心外固定术治疗(Watson-Jones 法),观察组采用垫枕复位和模型型脊柱矫形

器固定术,2 组均同时配合功能锻炼和物理因子治疗。

(一)快速过伸复位+石膏背心外固定术^[1]

对照组在损伤早期(伤后 2 周内,平均伤后 3.6 d),待局部肿胀稳定后,行快速过伸复位。一般不需麻醉,可视患者具体情况给予口服镇痛药或行患椎棘突及椎体局部浸润麻醉。患者取俯卧位,双手上举,抓住床头横杆;两助手分别抬起患者双下肢,逐渐抬高,加大脊柱的过伸角度;术者立于患者一侧,双掌重叠,压于后突的患椎棘突上,逐渐加压,维持约 10 min。检查患椎后突消失后术毕。然后以石膏背心外固定,待石膏背心稍干固后,令患者平卧于床上,腰下适当垫高。石膏背心外固定 20 d 后,患者可下床活动。石膏背心外固定总时间为 1.5~2 个月。

(二)垫枕牵引^[2]

观察组患者入院后,仰卧于硬板床上,在受伤椎体后突处垫枕,高约 5 cm,适应 3~5 d 后,将垫枕逐渐加高,在 10 d 内高度达到 15~20 cm,每天间歇垫枕 8 h 以上。垫枕同时行胸部、骨盆对抗牵引,牵引重量约为体重的 $1/4$,每次牵引 1 h,每天牵引 4~6 次。垫枕牵引 2 周后开始配戴模型型脊柱矫形器。

(三)模型型脊柱矫形器固定术

制作方法^[3]:(1)取模——参考 X 线、CT 或 MRI 确定固定范围,用记号笔标记需免荷和加压的部分;以双侧腋中线所在平面为界,分两次分别于患者仰卧位和俯卧位(均保持为脊柱过伸位)取下前、后两部分模型,稍加修整后即石膏绷带连为一体,并将阴模下端封口。(2)修型——将石膏浆灌入取好的阴模里,待模型固化后剥去表层石膏绷带,将石膏阳模修整至光洁、规范。(3)塑型——测量模型的高度和围长;剪裁出相应尺寸的