

· 综述 ·

低强度超声在骨折愈合中的作用

张小斌 王坤正

骨折愈合过程极其复杂,涉及病理、生理、生物化学、生物物理学的协同交叉作用,并且有多种细胞因子与介质参与其中。多年来,许多学者从基础与临床方面提出了多种促进骨折愈合的方法。随着近年来对声场的深入研究,人们发现超声在组织水平和细胞水平具有多种生物学效应,可治疗多种疾病。超声用于骨折治疗,可明显促进骨折愈合,而且无侵害性,无特殊禁忌证。现将其研究进展综述如下。

理论依据

超声的治疗作用源于超声作用于机体后产生的机械震荡效应、微细的按摩效应、生物物理效应以及组织吸收超声时温热效应的综合效果。实验证明,治疗剂量的超声主要作用于病变组织,而不会引起内脏器官任何特殊的结构变化。主要体现在激活代谢与组织修复过程,提高细胞膜通透性,改变某些酶和细胞因子的活性,重建病变组织正常血供,加速出血的吸收^[1,2]。超声波在组织中传播时能量与组织密度成正比,骨组织对超声的物理刺激十分敏感,与血液组织比较,骨组织对超声的吸收率是其 70 倍,因此,超声在肌腱、关节软骨面、骨皮质处的温热效应与机械震荡效应十分显著^[3]。按照 Wolff 定律,骨按照其所受应力塑型,所以理论上骨组织至少对超声所产生的机械压力较为敏感。

超声促进骨折愈合的生物学效应

充足的血供是骨折愈合的关键因素之一。超声可通过调节基因的表达,促进血管生成与毛细血管生成,增加血流,亦可使无功能性毛细血管与吻合支开放,促进血流加速,增强并改善血供,为骨折局部提供一个良好的环境,从而促进骨折愈合。

超声可使组织胶体变稀,使胶体液中分散质与分散相重新分配,cAMP 水平升高,cGMP 降低,从而增加第二信使活动,引起细胞代谢的改变,细胞膜通透性发生变化,细胞内、外跨膜电位降低,钙离子内流加速,维持细胞内的高钙浓度。使用实时点阵证明超声可增加细胞内 Ca^{2+} 释放,促进 Ca^{2+} 与骨细胞或软骨细胞结合。而细胞内的高钙浓度是血小板源性生长因子(PDGF)应答活性的基本条件。PDGF 作为重要的有丝分裂原,可以促进成骨细胞早期的 DNA 合成,使成骨细胞由静止状态的 G_0/G_1 期进入有复制潜能的 S 期,使分泌期的细胞增多。晚近的研究还证实,超声能促进成骨细胞与内皮细胞分泌生长因子(GF),同时亦可促进 PDGF 分泌增加^[4]。PDGF 通过促进不成熟成骨细胞分化成熟,诱导其生成 I 型胶原,促进骨痂中软骨形成和骨膜内化骨,实验证明骨折后早期 PDGF mRNA 表达达到高峰;其次 PDGF 还可增强单核细胞、成纤维细胞的游走性,促进转化生长因子 β (TGF- β) 的合成,从而促进骨形成^[5]。

可聚蛋白聚糖 (aggrecan) 基因对损伤的修复具有重要作用。在对转基因大鼠的研究中证实,骨折早期可聚蛋白聚糖 mRNA 水平升高,超声通过促进可聚蛋白聚糖基因的表达而促进软骨化骨,增加骨的机械强度并影响骨折愈合的全过程^[6]。有作者将超声作用于软骨细胞,然后以 ^3H -胸腺嘧啶整合方式测定 DNA 合成,证实了软骨细胞受超声作用后亦可发生增殖^[7]。

动物实验

意大利的 Corradic 在 1952 年最早通过研究兔的桡骨骨折模型提出持续性超声治疗可促进骨痂的形成。1983 年 Dyson 等^[8]在大鼠的双侧腓骨骨折模型中证实了 $500\text{ mW}/\text{cm}^2$ 的脉冲超声可以促进骨折愈合,且在骨折早期使用最为有效。Gebauer 等^[9]证明超声治疗动物骨折可使骨结构完整性恢复的时间缩短一半,同时可促进骨强度与刚度的恢复,但这些作用究竟是因为增加了骨化还是因为增加了骨痂量,目前还不清楚。Takikawa 等^[10]研究了大鼠闭合性股骨干骨折,证明超声治疗组骨折处最大抗扭力较对照组有明显增高。Shimazaki 等^[4]在兔模型中,研究了超声对双侧胫骨骨延长愈合的促进作用,他发现,即使以 $3\text{ mm}/\text{d}$ 的速度进行肢体延长(这大于公认的 $1\text{ mm}/\text{d}$ 的延长速度),同时予以超声治疗,亦可促进骨痂的出现,取得良好疗效。Azuma 等^[11]在大鼠双侧股骨闭合骨折模型中,在不同的时间段予以超声治疗,结果显示对所有大鼠的骨折愈合均有促进,但进行全过程治疗的大鼠其骨折处最大抗扭力明显高于对照组。这也证明超声对骨折愈合的促进作用体现于骨折修复全过程的每个阶段,并无哪个阶段表现出更高的敏感性和特异性。进一步的研究^[12]证实了超声对生物应答敏感性的特异作用,超声在骨折愈合过程中可提供多方面的作用,尤其能显著增加骨矿含量、骨密度和最大抗扭力,加速软骨下化骨及其成熟,促进骨痂结构的改建。此后的组织学、影像学和生物力学研究也证实了超声在骨折愈合过程中的加速作用^[13]。

Clazer 等^[14]通过兔脊柱后路骨融合模型的研究,提出超声可提高脊柱后骨融合率及融合强度,既可影响皮质骨,又可影响松质骨;既可影响中轴骨又可影响四肢骨。Nolte 等^[15]证明超声对幼年动物骨骼的生长亦有明显的正性作用。

此后许多学者又致力于最佳超声参数的研究,现在大多数学者认为短时 ($20\text{ min}/\text{d}$) 低强度 ($200\text{ mW}/\text{cm}^2$) 的脉冲超声 (间隔 $200\text{ }\mu\text{s}$, 1.5 MHz 正弦波) 效果最佳^[16]。

临床应用报告

Xavier 最早使用短时间 ($20\text{ min}/\text{d}$) 极低强度 ($20\text{ mW}/\text{cm}^2$) 超声治疗 26 例骨不连患者,18 例获得愈合。据此他提出超声可提供与负重相似的生物力学效应而不危及骨结构。Heckman 等^[17]使用超声治疗一组 I 度开放性胫骨骨折患者,愈合时间为 (86.0 ± 5.8) d,优于对照组的 (114.0 ± 10.4) d,愈合时间缩短 38%。此后多位学者将超声应用于临床治疗,所治疗骨折涉及

作者单位:100093 北京,北京解放军 316 医院骨科(张小斌);西安交通大学第二医院骨科(王坤正)

胫骨、股骨、尺骨和桡骨、指骨,均获得了良好的效果。Sato 等^[18]在一组骨延长患者中(以 1 mm/d 的速度共延长 90 mm)使用超声明显促进了骨痂的生成与塑形,从而缩短了固定时间。

骨折的延迟愈合或不愈合在临床并不罕见。有人统计胫骨骨折的延迟愈合率高达 30%~44%。骨折不愈合的治疗亦较为棘手,虽然有多种方法,但都不够满意。Duarte^[19]和 Nolte 等^[20]分别报道两组骨折不愈合病例,应用超声治疗后,其愈合率达到 85% 和 86%。有作者用超声治疗一组感染后不愈合的病例,愈合率达到了 90%。Gebauer 等^[21]报道,使用超声治疗一组不愈合患者(此组病例均已进行过 2 次不成功的手术治疗),愈合率达到 85%,其疗效与手术相似且无手术的并发症。多中心大宗病例显示,低能量超声治疗骨折总愈合率为 91%^[22],为骨折延迟愈合或不愈合的治疗提供了一个可行的新方法。

但也有研究不支持以上结论。Emami 等^[23]研究了一组带锁髓内钉加石膏外固定治疗的胫骨骨折患者,发现超声没有明显的治疗作用,具体机理还需进一步研究。

参 考 文 献

- Naruse K, Miyauchi A, Itoman M, et al. Distinct anabolic response of osteoblast to low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Miner Res*, 2003, 18:360-369.
- Warden SJ, Favaloro JM, Bennell KL, et al. Low-intensity pulsed ultrasound stimulates a bone-forming response in UMR-106 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 286:443-450.
- 周永昌,郭万学,主编.超声医学.第3版.北京:科学技术文献出版社,2000. 1454-1461.
- Shimazaki A, Lunl K, Azuma Y, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2000, 82:1077-1082.
- Rosier RN, O'Keefe RJ, Hicks DG. The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing. *Clin Orthop*, 1998, 355 (Suppl): 294-300.
- Parvizi J, Wu CC, Lewallen, et al. Low-intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocyte by increasing aggrecan gene expression. *J Orthop Res*, 1999, 17:488.
- Cook S, Salkeld S, Popich L, et al. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Clin Orthop*, 2001, 391 (Suppl): 231-243.
- Dyson M, Brookes M. Stimulation of bone repair by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 1983 (Suppl), 2:61.
- Gebauer GP, Lin SS, Beam HA, et al. Low-intensity pulsed ultrasound increases the fracture callus strength in diabetic BB Wistar rats but does not affect cellular proliferation. *J Orthop Res*, 2002, 20:587-592.
- Takikawa S, Matsui N, Kokubu T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound initiates bone healing in rat nonunion fracture model. *J Ultrasound Med*, 2001, 20:197-205.
- Azuma Y, Ito M, Harada Y, 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, 16:671-680.
- Cook SD, Salkeld SL, Popich LS, et al. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Clin Orthop*, 2001, 391 (Suppl): 231-243.
- Mayr E, Laule A, Suger G, et al. Radiographic results of callus distraction aided by pulsed low-intensity ultrasound. *J Orthop Trauma*, 2001, 15: 407-414.
- Glazer P, Hellmann MR, Lotz J, et al. Use of ultrasound in spinal arthrodesis. A rabbit model. *Spine*, 1998, 23:1142.
- Nolte PA, Klein-Nulend J, Marti Rk, et al. Effect of non-invasive pulsed low-intensity ultrasound on rat femoral fracture. *J Orthop Res*, 1994, 12: 63-67.
- Sun JS, Hong RC, Chang WH, et al. In vitro effects of low-intensity ultrasound stimulation on the bone cells. *J Biomed Mater Res*, 2001, 57: 449-456.
- Heckman JD, Ryaby JP, Mc CJ, et al. Acceleration of tibial fracture healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1994, 76:26.
- Sato W, Matsushita T, Nakamura K, et al. Acceleration of increase in bone mineral content by low-intensity ultrasound energy in leg lengthening. *J Ultrasound Med*, 1999, 13:699.
- Duarte LR. The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1993, 101:153.
- Nolte PA, Krans A, Patka P, et al. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. *J Trauma*, 2001, 51:693-702.
- Gebauer D, Mayer E, Orthner E, et al. Nonunions treated by pulsed low-intensity ultrasound. *J Orthop Trauma*, 2000, 14:154.
- Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, et al. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2001, 83:1429-1431.
- Emami A, Petren M, Larsson S. No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures. *J Orthop Trauma*, 1999, 13:252.

(修回日期:2003-06-02)

(本文编辑:熊芝兰)

· 消息 ·

广东省医学会社区康复学会成立

2003 年 8 月 18 日,在广州市的广东大厦举行了广东省医学会社区康复学会成立会议,会议选举产生了第一届委员会的委员、常务委员、主任和副主任委员。社区康复分会的成立对全省各地加快社区康复发展,使之跟上社区卫生服务工作发展步伐,使广东省的社区康复与其经济发展相适应有非常重要意义。社区康复分会将在全省社区康复网络建设、社区卫生服务机构与其他基层卫生机构开展社区康复的指导和评估,对从事社区康复人员的技术培训和开展社区康复学术活动等方面发挥重要作用。

(广东省医学会 供稿)