

机械振动的成骨效应研究进展

刘洋¹, 周军¹, 叶超群¹, 白广昌²

(1.首都体育学院,北京 100088;2.西安建筑科技大学体育系)

【摘要】 应力是骨形成的“指导性”因素。其机制是近十年来骨科学、生物医学工程及康复医学领域的研究热点。机械振动是力学刺激形式之一。诸多研究表明:振动具有显著的成骨效应,其在骨质疏松的治疗中将会有广阔的应用前景。但是,现有相关研究中,具有成骨效应的振动频率、强度等参数并不一致,尤其是振动的成骨机制不明,相关报道极少,本文对其作一论述,可为更系统、深入地研究及其在临床中的应用提供理论基础。

【关键词】 机械振动; 成骨效应; 综述文献

Osteogenetic effect of mechanical vibration on bone LIU Yang*, ZHOU Jun, YE Chao-qun, BAI Guang-chang. *The Capital Institute of Physical Education, Beijing 100088, China

ABSTRACT Mechanical loading is the main "instructive" factor of bone formation. The mechanism becomes the heat point in the field of bone science, biomedicine project and rehabilitation research. Mechanical vibration is one of the mechanic stimulation. Evidences show that vibration has obvious anabolic effect, and will have a broad landscape in the treatment of osteoporosis. But in the present studies, there were incorporated with the vibration frequency, and intensity, in particularly, few reports about the mechanism of vibration to bone. It will provide theoretic foundation for further systematic, sound research and its clinical application.

Key words Mechanical vibration; Osteogenetic effect; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(5):400-402 www.zggszz.com

机械振动是一种十分普遍的物理现象,在我国医学史上早有人利用其作为一种治疗手段,并加以发展、应用,如现在推拿学基本手法中“振动类手法”、“叩击类手法”,以及现代科学化振动平台的应用,都是利用这种机械振动源作用于人体,以达到治疗疾病的目的。目前,在各种慢性疾病的康复、运动员的力量训练、减肥等领域中日益引起人们的重视。近年来,又有一些学者指出,机械振动因其显著的成骨效应及非侵入、无创、不良反应小的特点,在治疗骨质疏松症、骨折愈合及预防老年性骨丢失中,将会有广阔的应用前景^[1]。

1 机械振动的成骨效应

1.1 机械振动对成骨作用的影响 机械振动可以促进骨形成。通常认为,只有当刺激产生 2 000~3 000 εμ 的应力时,才对骨组织有成骨效应。最近的研究表明,低水平机械刺激,也有成骨效应^[2]。Rubin 等^[3]将后尾悬吊大鼠分为 24 h 废用组和 23 h 50 min 废用+10 min 机械刺激组(0.25 g, 90 Hz)。21 d 后,与控制组相比,24 h 组后腿胫骨骨小梁骨形成率(bone formation rate, BFR)下降 92%($P<0.05$);10 min 刺激组 BFR 增加 97%($P<0.05$),提示机械刺激干预能预防废用引起的大鼠后腿骨形成降低。作者另一研究得出相似结果,低幅度($<10 \text{ } \epsilon\mu$)、频率(10~100 Hz)的机械刺激能使 BFR 增加 1 倍、骨小梁强度

增加 25%,抑制废用性骨质疏松的发展^[4]。Zhang 等^[5]对小鼠胫骨骨骺施加机械负荷(30 min/d, 频率 5、10 Hz, 振幅 0.5 g),骨组织形态学分析显示各频率组 BFR 均增加。与非负荷组比,皮质截面积 BFR 增加了 11%(5 Hz, $P<0.01$)和 8%(10 Hz, $P<0.01$)、皮质厚度增加了 12%(5 Hz, $P<0.01$)和 8%(10 Hz, $P<0.05$);骨钙化表面(5 Hz, $P<0.01$; 10 Hz, $P<0.05$)和骨矿化沉积率(5 Hz, $P<0.001$; 10 Hz, $P<0.01$)也得到增加。

有学者提出,即使只有 4 周,每日 10 min 机械振动,也能使大鼠 BFR 和骨矿化表面加倍,但其成骨作用主要发生在骨小梁^[3],并且是通过同时创建新的小梁和使现有的小梁变厚来提高骨小梁的质量和数量^[6]。以 30 Hz, 0.3 g, 20 min/d 的机械应力刺激成年母羊后腿胫骨,实验组骨密度上升 34.2%($P=0.01$),小梁数目增加 45.6%($P=0.01$),小梁间隙下降 36.1%($P=0.02$)^[3]。同时,机械信号对骨的合成作用可导致骨量/总骨量增加 32%,骨小梁纵向强度提高 27%^[6]。

1.2 影响机械振动成骨效应的因素

1.2.1 振动频率、振动强度、应变峰值的影响 现有研究中具有成骨效应的振动频率不一致,但均在 100 Hz 以下。有研究发现,5 和 10 Hz 频率都能显著提高 BFR,尤以 5 Hz 明显^[5];Flieger 等发现,50 Hz 的振动,可促进皮质骨形成,防止去卵巢大鼠的早期骨丢失,提高其骨密度及骨的机械性能。而人体研究表示,频率 30 Hz 的振动能有效减轻骨丢失,尤其是体重轻

的妇女^[7],有效预防了绝经后骨质疏松。虽然振动强度对成骨效果的影响较少得到关注,但其与频率、时间组合的结果—峰应变值影响成骨效应。Rubin 等^[1,8]报道:30 Hz、5 $\epsilon\mu$ 峰应变、1 200 s 的刺激主要对骨小梁有成骨效应;LaMothe 等^[9]研究则发现,采用短时(100 s)、高频(30 Hz)和峰应变量 800 $\epsilon\mu$ 的刺激对提高皮质骨适应性反应有效。还有学者发现,当以 1 Hz 负荷刺激时,必须超过 1 000 $\epsilon\mu$ 才能刺激皮质骨成骨,而应用 30 Hz 负荷时,只要 50 $\epsilon\mu$ 就可达到同样效果^[4]。

1.2.2 刺激方式的影响 研究证实,分次给予刺激的效果显著优于连续刺激^[10]。这是因为:骨细胞是力学刺激对骨作用的敏感和转导细胞,其对机械刺激的敏感程度决定机械振动对骨量和骨强度的作用效果^[7]。连续刺激会产生骨适应性反应饱和现象,从而降低骨细胞的机械敏感性。Robling 等^[11]将 360 周期的应力负荷方案分为 6 \times 60 周期组、2 \times 180 周期组和控制组,结果发现,两组负荷显著性增加了骨发生,并且 6 \times 60 组相对于控制组内皮质骨板层 BFR 增加了 10 倍,而每日 2 \times 180 周期组负荷只增加了 4 倍,Donahue 等^[12]认为,振动 2 min 后,休息 600 s 能恢复参与流动的细胞百分数,休息 900 s 可恢复 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡幅度和形状;连续振动 15 min 后,发现只有 54% 的细胞参与振荡,28% 的最初振荡幅度。另外,也有研究发现,10 s 的间歇时间,可对骨膜表面产生与持续负荷相同的效果^[13]。有学者发现间歇时间 ≤ 7 s 不能提高骨生成,而休息 14 s 能显著增加大鼠胫骨 BFR,且两次振动刺激间隔 8 h 足以使适应性饱和的骨细胞恢复到最初感受机械刺激的能力^[14]。

1.2.3 遗传影响机体对机械振动的敏感性 Lee 等^[15]将转基因成熟雌鼠分为缺雌激素受体 ER α 组、缺 ER β 组和完整组,在体给 3 组鼠尺骨 2 周短时期压力负荷,其结果表明:ER β 似乎能抑制与体外应力相关的 ER α 介导的成骨细胞数目增加,而在持续缺乏 ER α 或 β 时,可能会降低机械应力的成骨效应。Judex 等^[16]的实验也表明,骨小梁组织对合成和分解刺激的敏感性受基因影响。这就部分地解释了为什么预防低骨量的方法不是全部有效的现象。

此外,应变史、应变梯度等也影响研究结果。而且不同实验模型、对象对机械应力刺激的敏感程度也不一样,都会导致研究结果差异。

2 机械振动成骨效应的机制

2.1 骨血灌注量的增加 虽然目前对机械振动潜在的成骨能力机制仍不清楚,但有些学者认为:其成骨能力是由骨细胞对刺激的优先敏感性以及振动刺激的间接影响物来决定的,如血流和髓内压灌注^[17]。

1960 年,Keck 和 Kelly 的研究证明骨生长的增加与静脉压有关,并认为高静脉压有利于骨形成。然后又有学者发现,下肢灌注下降导致松质骨及骨膜下降^[18]。机械应力能显著性改变骨中血流,并通过影响血流来影响其成骨能力。Stewart 等^[19]研究也证实了这一点,该研究用振动平板对脊柱处于仰卧 35° 的 18 名妇女做实验,频率 0、15 和 45 Hz,振幅 0.2 g,用全电阻体积描记术对腿部、内脏和胸部血流进行测定。研究发现,当足部振动频率在 45 Hz 时,小腿血流增加 30%,骨盆血量增加 26%,胸部血量增加 20%。这可能是因为全身振动刺激或模拟骨骼肌泵血功能改变了腿部的血液动力学,产生

高压,显著性增加外周和系统血流、外周淋巴和静脉引流量,使腿部血流灌注增加,从而增加了骨密度。研究发现,振动频率与肌肉泵血功能有关。最近一些理论和实验也证明^[17]:保持应变信号常量(600 $\epsilon\mu$),将应力频率从 0.1 Hz 增加到 10 Hz,能增加髓内压并显著性地增加骨血流量。研究已证实,在有利于骨血灌注的肌肉中,II a 型纤维在肌肉泵血能力中起着主要作用。由于衰老等原因往往会引起与姿势骨骼肌活力相关的 II a 型纤维数目和肌肉泵血效率的下降。应用机械振动刺激或模拟与 II a 型收缩率频率范围(20~60 Hz)相似的频率,可以增加肌肉血流量,有利于骨血灌注,进而引起骨生长增加和抑制骨量丢失。

2.2 骨骼功能性适应 根据 Frost 和 Turner 的理论,机械应变(如应变幅度、应变率、振动频率、振动时间等)的变化驱动着骨的构建与重塑,并相应地调整骨骼的结构。当骨骼应变低于一个最小有效应变域值范围时,骨质和骨骼的力学特性等可以得到维持,如果骨骼内的局部应变超过了该范围,骨骼将进行构建以改变其结构使局部应变回归于该范围内,从而增强骨密度及骨的机械性能。

2.3 振动刺激在骨组织中的传导 力学刺激对成骨作用的机制十分复杂,虽然其确切信号传导通路目前尚不十分清楚,但普遍认为与细胞膜离子通道激活、整合素-细胞骨架复合体、力学调控系统、生化信号有关;其涉及多条信号传导,主要包括细胞外信号调节激酶(ERK) 通路、一氧化氮合酶(NOS)、环加氧酶(COX)、MAPK 通路、G 蛋白耦联通路以及 RANKL-RANK-OPG 途径^[20-21]等。机械振动是力学刺激形式之一,其促进成骨效应也与上述机制有关。

振动刺激作用于人体,振动源 \rightarrow 骨组织 \rightarrow 组织内液体摆动性流动 \rightarrow 细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡(尤其是敏感性细胞)。 $[Ca^{2+}]_i$ 的振荡是细胞分化、增生和基因转录等重要的信号机制,发挥着重要的第二信使作用^[22]。细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高是成骨细胞机械传导的早期反应^[23],可诱发前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE $_2$) 的释放和一氧化氮(nitric oxide, NO) 生成^[24]。Rubin 等^[25]将经皮针插入 6 位自愿者 L $_4$ 腰椎和股骨大转子上,给予频率 15~35 Hz,加速度 1 g 的振动负荷,发现受试者直立位时,大于 25 Hz 的频率可使髋部和腰椎的振动传递率达到 80%。Bacabac 等^[26]的研究发现,NO 释放与振动的最大加速率成正比相关,PGE $_2$ 与最大加速率为负相关。PGE $_2$ 和 NO 是机械刺激的重要生物化学分子。PGE $_2$ 的释放在骨中具有重要的代谢功能,能促进成骨细胞前体的补充,成骨细胞的增殖及碱性磷酸酶活性和胶原的合成。Nauman 等^[27]认为,PGE $_2$ 可活化 G 蛋白,后者激活腺苷酸环化酶,然后再激活磷酸二酯酶,最终导致细胞内 cAMP 快速生成。NO 对维持成骨细胞和破骨细胞的正常功能都是必需的,并有很强的抑制破骨细胞活性功能。有研究显示,NO 的生成能降低 RANKL 的表达,并增强 OPG 的表达,两者相互导致破骨细胞募集降低^[28]。

可见,振动促进成骨的机制与多种因素有关,它可能是振动时产生的骨血灌注或液体摆动性流动被一些信号蛋白和细胞成分所感受,然后通过一系列信号传导机制最终激发成骨细胞的增殖和分化,达到成骨的目的。总之,机械振动的信号是一个复杂的网络,确切的机制有待于进一步研究。

3 展望与建议

现阶段有关机械振动成骨效应的研究在理论上已获得认可,对骨丢失和老年骨质疏松的预防、治疗和康复具有指导性作用。综上所述,今后应在以下几个方面加强研究:①振动方案研究,现有的研究在频率、幅度、时间、模型等运用上存在有较大差异,不同的组合方案所导致的治疗效果也不尽相同,因此难以得到一致的最佳方案,尤其是最佳频率和振幅的确定。②机制研究,尽管振动疗法的成骨效应在实验中已得到证实,但是这些机械信号对骨代谢和形态学影响的细胞及分子机制仍不是很清楚,有待进一步探讨。③具有研究或临床应用价值的振动仪的研制、开发。

参考文献

- Rubin C, Turner AS, Bain S, et al. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature*, 2001, 412: 603-604.
- Murfee WL, Hammett LA, Evans C, et al. High-frequency, low-magnitude vibrations suppress the number of blood vessels per muscle fiber in mouse soleus muscle. *J Appl Physiol*, 2005, 98(6): 2376-2380.
- 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(12): 2225-2229.
- Rubin CT, Sommerfeldt DW, Judex S, et al. Inhibition of osteopenia by low magnitude, high-frequency mechanical stimuli. *Drug Discov Today*, 2001, 6(16): 848-858.
- Zhang P, Tanaka SM, Jiang H, et al. Diaphyseal bone formation in murine tibiae in response to knee loading. *J Appl Physiol*, 2006, 100(5): 1452-1459.
- Rubin C, Turner AS, Müller 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(2): 349-357.
- 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(3): 343-351.
- Rubin C, Turner AS, Mallinckrodt C, et al. Mechanical strain, induced noninvasively in the high-frequency domain, is anabolic to cancellous bone, but not cortical bone. *Bone*, 2002, 30(3): 445-452.
- LaMothe JM, Zernicke RF. Rest insertion combined with high-frequency loading enhances osteogenesis. *J Appl Physiol*, 2004, 96(5): 1788-1793.
- Robling AG, Hinant FM, Burr DB, et al. Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(8): 1545-1554.
- Robling AG, Hinant FM, Burr DB, et al. Shorter, more frequent mechanical loading sessions enhance bone mass. *Med Sci Sports Exerc*, 2002, 34(2): 196-202.
- Donahue SW, Donahue HJ, Jacobs CR. Osteoblastic cells have refractory periods for fluid-flow-induced intracellular calcium oscillations for short bouts of flow and display multiple low-magnitude oscillations during long-term flow. *J Biomech*, 2003, 36(1): 35-43.
- Srinivasan S, Weimer DA, Agans SC, et al. Low-magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(9): 1613-1620.
- Robling AG, Burr DB, Turner CH. Recovery periods restore mechanosensitivity to dynamically loaded bone. *J Exp Biol*, 2001, 204: 3389-3399.
- Lee KC, Jessop H, Suswillo R, et al. The adaptive response of bone to mechanical loading in female transgenic mice is deficient in the absence of oestrogen receptor-alpha and-beta. *J Endocrinol*, 2004, 182(2): 193-201.
- Judex S, Donahue LR, Rubin C. Genetic predisposition to low bone mass is paralleled by an enhanced sensitivity to signals anabolic to the skeleton. *FASEB J*, 2002, 16(10): 1280-1282.
- Qin YX, Lin W, Rubin C. The relationship between bone fluid flow and adaptation as stimulated by intramedullary hydraulic loading. *Trans Orth Res Soc*, 2001, 26: 319.
- Colleran PN, Wilkerson MK, Bloomfield SA, et al. Alterations in skeletal perfusion with simulated microgravity: a possible mechanism for bone remodeling. *J Appl Physiol*, 2000, 89(3): 1046-1054.
- Stewart JM, Karman C, Montgomery LD, et al. Plantar vibration improves leg fluid flow in perimenopausal women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288(3): 623-629.
- Takahashi N, Udawawa N, Takami M, et al. Cells of bone: osteoclast generation, *Principles of Bone Biology*, Academic Press, San Diego, 2002. 126-198.
- Turner CH, Robling AG. Exercise as an anabolic stimulus for bone. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(21): 2629-2641.
- Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium—a life and death signal. *Nature*, 1998, 395: 645-648.
- You J, Reilly GC, Zhen X, et al. Osteopontin gene regulation by oscillatory fluid flow via intracellular calcium mobilization and activation of mitogen-activated protein kinase in MC3T3-E1 osteoblasts. *J Biol Chem*, 2001, 276(16): 13365-13371.
- Donahue SW, Jacobs CR, Donahue HJ. Flow-induced calcium oscillations in rat osteoblasts are age, loading frequency, and shear stress dependent. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281(5): 1635-1641.
- 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(23): 2621-2627.
- Bacabac RG, Smit TH, Van Loon JJ, et al. Bone cell responses to high-frequency vibration stress: does the nucleus oscillate within the cytoplasm? *FASEB J*, 2006, 20: 858-864.
- Nauman EA, Satcher RL, Keaveny TM, et al. Osteoblasts respond to pulsatile fluid flow with short-term increases in PGE(2) but no change in mineralization. *J Appl Physiol*, 2001, 90(5): 1849-1854.
- Fan X, Roy E, Zhu L, et al. Nitric oxide regulates receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin expression in bone marrow stromal cells. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 751-759.

(收稿日期: 2007-10-30 本文编辑: 王玉蔓)