

文章编号:1004-7220(2012)02-0129-04

· 述 评 ·

力学刺激促进成骨和骨再生

秦 岭^{1,2}

(1. 香港中文大学 矫形外科及创伤学系骨关节肌肉研究室, 香港; 2. 中国科学院 深圳先进技术研究院转化医学中心, 深圳 518055)

摘要: 肌骨系统的结构与功能、疾病的防治与康复均与力学环境和干预存在着密切的关系。伴随细胞分子生物学的发展, 骨科生物力学研究从器官、组织水平深入到细胞、分子、基因水平。医用生物力学的发展促进了基于力学刺激原理的理疗设备的研发, 使力学刺激促进成骨和骨再生成为目前骨科基础和应用研究的热点。《医用生物力学》杂志近年来刊登了一系列力学刺激对肉骨系统的基础和应用研究, 这次选登了几项力学刺激促进成骨和骨再生, 尤其在具有挑战性的骨折疏松骨折愈合促进方面的基础和应用基础成果, 借此进一步加强相关领域中紧密结合临床需求的科学研究的开展。

关键词: 力学刺激; 骨形成; 骨折愈合; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Mechanical stimulation enhances osteogenesis and bone generation

QIN Ling (1. *Musculoskeletal Research Laboratory, Department of Orthopaedics & Traumatology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China*; 2. *Translational Medicine Research and Development Center, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China*)

Abstract: Mechanical environment and intervention do have effects on both structure and function of musculoskeletal system, prevention and treatment of related disorders as well as its rehabilitation. With rapid advancement in cellular and molecular biology, biomechanics in musculoskeletal research has extended from organ and tissue level to cellular, molecular and gene level. The development of medical biomechanics promotes research and development of mechanical stimulation-based medical devices and accordingly, how mechanical stimulation can enhance osteogenesis and bone regeneration has become a hot basic and applied research area in orthopaedics. The Journal of Medical Biomechanics has published a series of basic and applied research work on potentials of biomedical stimulations for musculoskeletal systems. In this issue, the Journal specifically selected a few original efficacy and mechanistic research on mechanical stimulation for enhancing osteogenesis and bone regeneration in challenging osteoporotic fracture repair. Such efforts would help to facilitate more clinical orientated scientific research.

Key words: Mechanical stimulation; Osteogenesis; Fracture repair; Biomechanics

肌肉骨骼系统的结构与功能、疾病的防治与康复与力学环境和干预存在着密切的关系。如何通过不同力学刺激形式实现形态和结构的适应性改变、

指导骨与关节临床治疗和康复、以及组织重建的研究是生物力学发展的重要方向之一。伴随细胞分子生物学的发展, 骨科生物力学研究从器官、组织水平

收稿日期:2012-04-11; 修回日期:2012-04-16

通讯作者:秦岭,教授,E-mail:lingqin@cuhk.edu.hk。

深入到细胞、分子、基因水平,通过揭示生物体的力学与生物学耦联过程,阐明生物体生长、重建、适应性改变和修复中力学信号的感受和响应机制,从而使力学和生物学有机地结合在一起。实际上,人们对医用生物力学的认识与应用已有悠久的历史。中国古代早就有了接骨、按摩和推拿等与生物力学相关的医术。而近世纪以来,医用生物力学的迅猛发展、科技进步、研究方法手段的提高和我们社会医学与健康的需求密切相关^[1]。通过探索力学环境对肌肉骨骼系统的影响,如力学对骨和软骨代谢的影响,在解释骨质疏松和骨关节炎等老年退行性疾病的发生与发展机制、发展促进肌肉骨骼健康的运动锻炼方法、促进骨和软骨再生、修复和康复等方面均发挥了重要作用。可见力学刺激促进成骨和骨再生已成为目前骨科基础和应用研究的热点。生物力学对细胞增殖、分化以及再生医学的重要性在 Science、Nature 等前沿医学与科学、以及骨科相关期刊上都有相关报道^[2-4]。

《医用生物力学》杂志曾于2008年10月在上海举办了主题为“力学环境与运动锻炼对骨软骨代谢、修复与再生的影响”的第118期东方科技论坛专题研讨会。国际华人骨研学会的20多位来自美国、英国、澳大利亚和中国大陆、香港及台湾相关领域的专家参加了论坛,研讨了该主题的学科前沿基础和和应用问题。此后,《医用生物力学》杂志刊登了一系列力学刺激对肌肉骨骼系统的基础和应用研究,包括:(1)体外研究:①与干细胞相关的研究。如力学刺激和成骨化学诱导剂对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化能力的影响^[5]、转基因兔骨髓间充质干细胞对异体跟腱重建前交叉韧带生物力学特性的影响^[6]和利用旋转式生物反应器快速扩增骨髓间充质干细胞的研究^[7];②与成骨细胞相关研究。如机械刺激对成骨细胞骨架^[8]、差异蛋白质^[9]和细胞凋亡的影响的研究^[10];③与软骨相关的研究。如周期性机械拉伸对类风湿关节炎和骨关节炎成纤维样滑膜细胞 BMP-2 表达的影响^[11]和机械压应力作用下 IL-1 α 与 TNF- α 对滑膜细胞 MMP-2、-9 活性的影响^[12];④与肌腱/韧带相关的研究。如牵张应力对人黄韧带细胞成骨分化的影响^[13]。(2)体内试验研究:如力学振动对大鼠生理功能影响^[14]和在防治骨质疏松的作用^[15],以及术后恢复负重对兔髌骨-

髌腱结合部新骨形成与愈合程度的影响^[16]等。

本刊这次着重选登了4篇侧重在力学刺激促进成骨和骨再生的基础和应用基础论文,以及力学与骨折固定和骨坏死动物模型与读者见面^[17-20]。同时,我们又注重从实验室到临床的转化研究,介绍了在生物力学基础上用现代医学影像学探讨和验证临床诊治方案^[21-22],并特邀了美国哈佛大学医学院国际生物力学专家李国安教授介绍与生物力学和刺激密切相关的人工全膝关节研究新进展^[23]。

以本刊孙明辉等^[19]探讨力学振荡促进骨折愈合为例,作者通过卵巢切除大鼠骨折模型,研究低幅高频振动对骨质疏松性骨折愈合及患肢远端血供的作用。应用脉冲多普勒超声测量患肢远端血流速度及阻力指数。Micro-CT 扫描重建骨折部位,并作定性定量分析,得出低幅高频振动可有效改善患肢远端血供和促进骨质疏松性骨折愈合的结论,其机理之一是促进了包括 BMP-2、ERK、Runx2、OCN 在内的成骨相关蛋白表达^[18]。

参考本刊以及国际刊物发表的内容,力学效应的产生和作用途径可分为接触性和非接触性两大类。接触性力学刺激在骨科的基础和应用研究可包括张应力牵拉法、压应力加压或敲击法、力学振荡等^[2,3,17,19,24-26];非接触性力学刺激在骨科的基础和应用研究主要涉及成骨科理疗方法,包括脉冲电磁场疗法、低强度脉冲超声波、体外冲击波等^[3,26-30]。

综合而言,当骨组织在直接或间接力学刺激作用下,会引发一系列机械和生物学反应^[2,4,8-10,28,31-32]。这些反应可包括:(1)骨组织的变形;(2)应力(组织和细胞层面的张力)在骨中分布和传输,包括液体流动、静水压、渗透压、pH 值、氧分压以及电负荷改变的现象,这些环境因子能够刺激潜在的力学刺激感受细胞;(3)潜在的功能细胞的力学刺激感受器,包括张力-电负荷驱动离子通道、整联蛋白及其相关蛋白、连接蛋白、不同的膜结构及细胞架构力学信号可启动或调节细胞的相关基因蛋白的表达和诱导新的生长因子产生;(4)组织细胞将机械信号转化为基因水平的响应;(5)细胞激活、组织反应导致定向成骨分化和新骨产生及重建。新骨形成涉及多种细胞参与,包括未分化的间充质干细胞、成骨细胞及其前体细胞、成纤维细胞、

破骨细胞、内皮细胞等,其中间充质干细胞在力学刺激作用下向牵张区募集、增殖、及成骨细胞向分化,是新骨形成的细胞学基础。同时力学刺激可促进血管新生、生长以及重塑,实现血液循环的改善,进一步促进成骨和骨折愈合。根据发表的体内研究报告,基于力学刺激原理研发的理疗手段或设备可在不同程度上促进成骨和骨再生,但效应大小受其力学刺激的振幅、频率和刺激时间等参数影响。

随着交通的发达和全球人口老龄化,我们正面对不断增加的骨科创伤和老年骨科疾患,如骨质疏松和骨质疏松骨折。医用生物力学的发展促进了基于力学刺激原理的理疗设备的研发,成为预防、治疗和加速骨科术后及康复的有效和相对低成本的重要医疗手段。但真正具有临床显著疗效的创新设备的临床应用仍需加以全面和深入的科学研究论证,其中包括力学刺激自身的特征和原理剂量、频率与使用时间与周期在内的变量、适应症,以及可能存在的副作用等。由于伴随机体衰老,肌肉骨骼系统对力学刺激的反应和合成代谢能力随之下降,这亦意味着我们也不应片面强调基于力学刺激原理的物理疗法对骨骼的单一和局部作用,而忽视采用其他药物和非药物的综合应用,从而更有效地增强骨骼健康和确保骨科疾病的有效防治和康复。

参考文献:

- [1] 秦岭. 生物力学——一门跨学科的学科(述评)[J]. 医用生物力学, 2008, 23(2): 97-98.
Qin L. Biomechanics-A multidisciplinary discipline subject [J]. J Med Biomech, 2008, 23(2): 97-98.
- [2] Rubin C, Turner AS, Bain S, *et al.* Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones [J]. Nature, 2001, 412(6847): 603-604.
- [3] Einhorn TA. Current concepts review: Enhancement of fracture healing [J]. J Bone Joint Surg, 1995, 77-A(6): 940-956.
- [4] Judex S, Zhong N, Squire ME, *et al.* Mechanical modulation of molecular signals which regulate anabolic and catabolic activity in bone tissue [J]. J Cell Biochem, 2005, 94(5): 982-994.
- [5] 何学令, 姚晓玲, 冯贤, 等. 力学刺激和成骨化学诱导剂对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化能力的影响[J]. 医用生物力学, 2011, 26(2): 116-120.
He XL, Yao XL, Feng X, *et al.* Effects from mechanical stimulation and osteogenic chemical inductor on osteoblastic differentiation of rat bone mesenchymal stem cells [J]. J Med Biomech, 2011, 26(2): 116-120.
- [6] 魏学磊, 李峰, 林霖, 等. 转基因兔骨髓间充质干细胞对异体跟腱重建前交叉韧带生物力学特性的影响[J]. 医用生物力学, 2008, 23(2): 103-106.
Wei XL, Li F, Lin L, *et al.* Biomechanical study of achilles tendon allograft replacement for anterior cruciate ligament with transgenic mesenchymal stem cells in rabbits [J]. J Med Biomech, 2008, 23(2): 103-106.
- [7] 倪明, 谢慧琪, 陈俊伟, 等. 利用旋转式生物反应器快速扩增骨髓间充质干细胞[J]. 医用生物力学, 2009, 24(1): 66-71.
Ni M, Xie HQ, Chen JW, *et al.* Rapid expansion of bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSCs) using rotary bioreactor [J]. J Med Biomech, 2009, 24(1): 28-33.
- [8] 张鹏, 房兵, 江凌勇. 机械刺激对成骨细胞骨架的影响[J]. 医用生物力学, 2011, 26(1): 87-91.
Zhang P, Fang B, Jiang LY. Effect of mechanical stimulation on osteoblast cytoskeleton [J]. J Med Biomech, 2011, 26(1): 87-91.
- [9] 李菲菲, 丁寅, 冯雪, 等. 机械牵张应力刺激成骨细胞的差异蛋白质组学研究[J]. 医用生物力学, 2010, 25(6): 406-411.
Li FF, Ding Y, Feng X, *et al.* Differential proteomic analysis on osteoblasts stimulated by mechanical strain [J]. J Med Biomech, 2010, 25(6): 406-411.
- [10] 李晷, 张晓玲, 沈刚, 等. 周期性张应变作用下成骨细胞凋亡的体外研究[J]. 医用生物力学, 2009, 24(3): 223-227.
Li H, Zhang XL, Shen G, *et al.* Study on osteoblast apoptosis in response to mechanical stretch in vitro [J]. J Med Biomech, 2009, 24(3): 223-227.
- [11] 周薇, 吕永钢, Singh GK, 等. 周期性机械拉伸对类风湿关节炎和骨关节炎成纤维样滑膜细胞 BMP-2 表达的影响[J]. 医用生物力学, 2011, 26(2): 121-127.
Zhou W, Lv YG, Singh GK, *et al.* Effects of cyclic mechanical stretch on BMP-2 expression in RA and OA fibroblast-like synoviocytes [J]. J Med Biomech, 2011, 26(2): 121-127.
- [12] 王业全, 陈文琦, 钱宇娜, 等. 机械压应力作用下 IL-1 α 与 TNF- α 对滑膜细胞 MMP-2, -9 活性的影响[J]. 医用生物力学, 2009, 24(3): 165-168.
Wang YQ, Chen WQ, Qian YN, *et al.* Effects of IL-1 α and TNF- α on the activities of MMP-2, -9 under mechanical compression in human synoviocytes [J]. J Med Biomech, 2009, 24(3): 165-168.
- [13] 范东伟, 陈仲强, 郭昭庆, 等. 牵张应力对人黄韧带细胞成骨分化的影响[J]. 医用生物力学, 2008, 23(2): 113-115.
Fan DW, Chen ZQ, Guo ZQ, *et al.* Effect of mechanical

- stress on the osteogenic differentiation in human thoracic ligament flavum cells [J]. *J Med Biomech*, 2008, 23(2): 113-115.
- [14] 杨光瑜, 周继红, 尹志勇, 等. 低频共振对大鼠生理功能影响研究[J]. *医用生物力学*, 2011, 26(2): 163-167.
Yang GY, Zhou JH, Yin ZY, *et al*. Effects of low frequency resonance on physiological function in rats [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(2): 163-167.
- [15] 高甲子, 官赫, 方娟, 等. 利用生物力学方法评价振动在骨质疏松康复过程中的作用[J]. *医用生物力学*, 2011, 26(4): 315-320.
Gao JZ, Gong H, Fang J, *et al*. Biomechanical assessment for effects of vibration on the rehabilitation process of osteoporosis [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(4): 315-320.
- [16] 王琳, 吕红斌, 霍碧君, 等. 兔髌骨-髌腱结合部新骨形成与大小预测其愈合程度[J]. *医用生物力学*, 2006, 21(4): 291-297.
Wang L, Lv HB, Huo BJ, *et al*. New bone formation and its size predicts the repair at patella-patellar tendon healing complex in rabbits [J]. *J Med Biomech*, 2006, 21(4): 291-297.
- [17] 李明, 高甲子, 谭磊, 等. 低载荷机械振动对去势大鼠骨组织成骨相关蛋白表达情况的影响[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 133-138.
Li M, Gao JZ, Tan L, *et al*. Effects of low-intensity mechanical vibration on expression level of osteogenesis related proteins in ovariectomized rats [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 133-138.
- [18] 张彦, 张长青, 于晓巍. 三足负重犬股骨头坏死模型中的生物力学相关性研究[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 139-144.
Zhang Y, Zhang CQ, Yu XW. Correlation study on biomechanics of three-foot weight bearing canine model with femoral head osteonecrosis [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 139-144.
- [19] 孙明辉, 张颖恺, 秦岭, 等. 低幅高频振动对骨质疏松性骨折合并闭合性动脉损伤的作用[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 145-151.
Sun MH, Zhang KY, Qin L, *et al*. Effects of low-magnitude high-frequency vibration on osteoporotic fracture complicated by closed arterial injuries [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 145-151.
- [20] 王沐楠, 郭鸿书. 基于非线性材料股骨颈骨折固定方式[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 152-158.
Wang MN, Guo HS. Fixation for femoral neck fracture based on nonlinear material [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 152-158.
- [21] 段春岳, 吕红斌, 胡建中. 基于影像学及计算机图像处理方法的腰椎小关节结构三维分布的活体研究[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 159-165.
Duan CY, Lv HB, Hu JZ. In vivo study on three-dimensions structure of lumbar facet joints based on computer-assisted medical image processing method [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 159-165.
- [22] 白剑强, 夏群, 苗军, 等. 双X线透视成像系统进行颈椎在体运动研究方法学的探索[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 166-170.
Bai JQ, Xia Q, Miao J, *et al*. Dual fluoroscopic image study on in vivo kinematics of cervical spine [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 166-170.
- [23] 林昊, 张余, 李国安. 人工全膝关节研究新进展[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 155-121
Lin H, Zhang Y, Li GA. Recent progress in total knee arthroplasty research [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 155-121
- [24] 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]. *J Bone Mineral Res*, 2004, 19(3): 343-351.
- [25] Wang H, Wan Y, Tam KF, *et al*. Resistive vibration exercise retards bone loss in weight-bearing skeletons during 60 days of bed rest [J]. *Osteoporos Int*, 2011; [Epub ahead of print]
- [26] Anglen J. The clinical use of bone stimulators (review) [J]. *J Southern Orthop Assoc*, 2003, 12(2): 46-54.
- [27] Leung KS, Lee WS, Tsui HF, *et al*. Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2004, 30(3): 389-395.
- [28] 郭征, 郭霞, 郑振耀. 冲击波由碎石到治疗骨科疾病基础研究概述[J]. *中国矫形外科杂志*, 2002, 9(7): 711-713.
- [29] Sert C, Mustafa D, Duz MZ, *et al*. The preventive effect on bone loss of 50-Hz, 1-mT electromagnetic field in ovariectomized rats [J]. *J Bone Miner Metabol*, 2002, 20(6): 345-349.
- [30] Wang L, Qin L, Lu HB, *et al*. Extracorporeal shockwave therapy in treatment of delayed bone-tendon healing [J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(2): 340-347.
- [31] Leo Q. Wan, Van C. Mow. 述评: 关节软骨的细胞与分子生物力学(英文) [J]. *医用生物力学*, 2008, 23(1): 1-18.
Leo Q. Wan, Van C. Mow. Cellular and molecular biomechanics; the articular cartilage paradigm--A review [J]. *J Med Biomech*, 2008, 23(1): 1-18.
- [32] 覃开蓉, 黎懿增. 剪切流定量调控细胞钙信号的研究进展[J]. *医用生物力学*, 2011, 26(5): 389-394
Qin KR, Li YZ. Status and progress of tissue engineering research [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(5): 389-394.