

# 低强度脉冲超声在骨折愈合中的作用

王 琪, 苟三怀\* (第二军医大学长征医院骨科, 上海 200003)

**[摘要]** 大量的基础与临床研究表明:低强度脉冲超声在生物学及生物力学水平上优化了骨折的愈合过程,并为之提供了一个理想的修复环境,从而不仅可以促进骨折的愈合,而且可以提高骨折的愈合率;不仅可以促进新鲜骨折的愈合,而且能促进骨折延迟愈合以及骨不连的愈合。本文回顾了低强度脉冲超声对骨折愈合促进作用的实验及临床研究,探讨其作用机制,并对低强度脉冲超声的临床应用前景作一展望。

**[关键词]** 低强度脉冲超声;骨折愈合;骨折延迟愈合;骨不连

**[中图分类号]** R 683.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)06-0673-03

## Effects of low-intensity pulsed ultrasound on fracture healing

WANG Qi, GOU San-Huai\* (Department of Orthopaedics, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** Many basic and clinical studies have showed that through a variety of biological and biophysical mechanisms, low-intensity pulsed ultrasound improves the fracture healing and provides an ideal repairing environment. Thus, it can not only accelerate the healing of fractures, but also enhance the healing rates; not only accelerate the healing of fresh fractures, but also the healing of delayed unions and nonunions. This review elaborates on the effects of low-intensity pulsed ultrasound on the healing of fractures, its mechanisms and its prospective applications.

**[KEY WORDS]** low-intensity pulsed ultrasound; fracture healing; delayed union; nonunions

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(6): 673-675]

超声是一种机械能,以声波形式通过生物组织传递。超声作为治疗及诊断的工具广泛应用于医学领域。治疗与手术用超声强度一般在 $1\sim 300\text{ W/cm}^2$ ,可在组织中产生相当高的热量。低强度脉冲超声( $1\sim 50\text{ mW/cm}^2$ )较手术应用超声强度小了几个数量级,产热微弱,因而不具侵入性。然而,它作为一种机械刺激,仍具有影响骨骼形态学的能力,这提示它可能提供了一种促进骨折愈合的非侵袭性的手段。大量基础与临床研究已证实了这一点。

### 1 低强度脉冲超声

低强度脉冲超声,常用于非侵入性的诊断设备,如检查生命器官情况、婴儿的发育情况、外周循环情况以及代谢性骨病如骨质疏松<sup>[1]</sup>等,还用来评价骨折愈合过程中的骨痂情况<sup>[2]</sup>。该强度超声产热微弱,不会对组织造成损伤。骨折的自然愈合过程,按组织学变化可分为3个阶段:血肿机化期、原始骨痂形成期和骨痂塑型期。低强度脉冲超声可以促进血管生成、软骨及骨形成,从而对以上3个阶段都起到了有力的促进作用<sup>[3]</sup>。在骨折愈合过程中的不同时期和不同部位检测到多种具有诱导成骨作用的生长因子<sup>[4]</sup>,其中包括转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血小板衍生生长因子(PDGF)、前列腺素 $E_2$ (PGE<sub>2</sub>)等。低强度脉冲超声可通过不同机制促进以上生长因子在骨折局部的合成与释放,从而促进骨折的愈合。

### 2 低强度脉冲超声促进骨折愈合的作用

#### 2.1 动物实验证据 低强度脉冲超声从多方面促进了骨折

的愈合,尤其是使骨矿物质密度、抗扭力矩及强度增高,而且使内生软骨骨化过程提前发生并使其成熟加快。在1组安慰剂对照的兔胫骨中段骨折模型的研究中发现,以强度为 $30\text{ mW/cm}^2$ 的脉冲超声每天照射20 min,可加速骨折抗扭力及强度的恢复<sup>[5]</sup>。Mayr等<sup>[6]</sup>对超声在促进新生骨痂成熟中的作用进行了研究,他们以羊为对象,设立了1组安慰剂对照的跖骨骨折分离模型,CT定量发现实验组局部矿物质明显增多( $P<0.05$ ),轴向负荷检查发现实验组承重强度增高( $P<0.01$ ),静态或动态组织形态学检查发现骨形成加快( $P<0.01$ )。Glazer等<sup>[7]</sup>研究了超声在兔脊柱骨折愈合中的作用,发现超声促进了融合速度、提高了骨折部位的强度及负荷能力,提示超声促进了骨小梁及骨皮质的愈合。组织学检查证实:超声作用下骨折融合部位骨形成增加。

#### 2.2 临床试验证据 低强度脉冲超声不仅促进了骨皮质与骨小梁的融合,从而促进骨折愈合,而且也提高了骨折的愈合率。

在1组以闭合或I级开放性胫骨骨折为对象,以评价超声对皮质骨折愈合作用的试验中,结果发现超声治疗组骨折临床愈合时间缩短24%[试验组平均愈合时间为(86±6)d,对照组(114±10)d,  $P=0.01$ ],生物学愈合(临床愈合且影像学诊断愈合)时间缩短38%[试验组平均(96±49)d,对照

[作者简介] 王 琪(1979-),男(汉族),硕士。

E-mail: aqi1979@sina.com

\*Corresponding author. E-mail: ven15@163.com

组(154±14) d,  $P=0.0001$ ]。试验中没有发现有不良反应<sup>[5]</sup>。Cook等<sup>[8]</sup>分析上述研究结果后发现,对照组中36%(12/33)发展为延迟愈合,而试验组仅6%(2/33) ( $P<0.003$ ),表明超声不仅加快而且保证了骨折的愈合。Kristiansen等<sup>[9]</sup>设计了1项以桡骨远端向背侧成角骨折为研究对象的临床试验,以评价超声在小梁骨折愈合中的作用。结果发现:试验组骨折愈合时间缩短38%[试验组平均(61±3) d,对照组(98±5) d,  $P<0.0001$ ];试验组复位失败率下降[试验组(20±6)%,对照组(43±8)%,  $P<0.01$ ]。Mayr等<sup>[10]</sup>以手舟骨骨折为对象进行试验,CT结果显示:试验组愈合速度提高30%[试验组平均(43.2±10.9) d,对照组(62±19.2) d,  $P<0.01$ ];而且在第6周,试验组骨小梁融合率高于对照组50%[试验组平均(81±10)%,对照组(55±3)%,  $P<0.05$ ]。Strauss等<sup>[11]</sup>也进行了试验,结果发现超声治疗组愈合速度及愈合率均较对照组提高。

### 3 低强度脉冲超声对延迟愈合及骨不连的作用

低强度超声不仅可以促进新鲜骨折的愈合,而且也促进了骨折延迟愈合及骨不连的愈合。Mayr等<sup>[12]</sup>研究了29例延迟愈合(平均骨折时间4.5个月)或骨不连(平均骨折时间35个月)的患者,给予低强度脉冲超声治疗,约100 d后愈合率分别达到了88%和93%。在另一项研究中,Mayr等<sup>[13]</sup>发现76例骨不连的患者(平均骨折时间10.5个月),经平均5个月的超声治疗后,愈合率达到86%。Gebauer等<sup>[14]</sup>在1项自身对照的研究中,对低强度超声在治疗长期骨折不愈合中的作用进行了评价。试验选择67例不愈合的患者,其中最骨折时间为8个月,距末次手术最短为4个月,平均骨折时间为39个月,最长达16年,平均手术失败史2次,距末次手术平均24.2个月,仅接受超声治疗为惟一的辅助疗法。经平均6个月的治疗后,85%(57/67)愈合,明显高于对照的0愈合( $P<0.0001$ )。Mayr等<sup>[15]</sup>还报道了951例骨折延迟愈合患者和366例骨不连患者经低强度脉冲超声治疗后愈合率分别达到了91%[平均愈合时间(129±3) d]和86%[平均愈合时间(152±5) d]。Nolte等<sup>[16]</sup>研究发现,29例骨不连患者经低强度脉冲超声治疗后愈合率达到86%。

### 4 低强度脉冲超声作用机制探讨

低强度脉冲超声作为一种机械信号,可诱发机体的生物学反应,如引起细胞膜 $K^+$ 通透性的改变、促进细胞 $Ca^{2+}$ 的释放<sup>[17]</sup>、调节腺苷酸环化酶的活性及促进TGF- $\beta$ 和PDGF的合成<sup>[18,19]</sup>;可以通过刺激小鼠成骨细胞环氧合酶-2 mRNA的转录,促使 $PGE_2$ 的合成增加<sup>[20]</sup>;还可通过刺激 *ag-grecan* 基因的表达,促进大鼠软骨细胞蛋白聚糖的合成<sup>[21]</sup>。另外,低强度脉冲超声可促使骨折部位血流增加以及血管的分布增多<sup>[22]</sup>。这些结果表明:超声除了调节基因表达外(分子水平),还可促使毛细血管扩张(结构水平),并且促进血管发生(细胞水平)。因此,低强度脉冲超声对骨折愈合过程的促进作用可能与以下生物学机制有关:(1)引起细胞膜结构变化,从而导致离子通透性的改变及第二信使激活<sup>[17,18]</sup>,后

者可引起基因表达的改变,进一步引起软骨及骨特异基因的表达上调,从而促进骨折的愈合过程;(2)刺激血管发生,促进骨折部位的血流增加,从而使生长因子及细胞因子等骨折愈合的必需成分运输加强<sup>[22]</sup>;(3)刺激软骨形成与软骨增生<sup>[23,24]</sup>,导致内生软骨形成提前发生,从而使骨折部位的强度及抗应力加强<sup>[21]</sup>;(4)直接刺激骨形成<sup>[25]</sup>。

### 5 前景与展望

骨折的愈合是一个非常复杂的过程,其中涉及多种细胞、基因、作用因子以及其他影响因素(如功能性负荷、全身情况及药物因素等),超声的促进作用可能通过对以上因素进行调节得以实现,而且现有研究成果已为低强度脉冲超声的未来临床应用提供了良好前景。但是,低强度脉冲超声的机制,超声的靶细胞和靶基因,其最佳作用阶段和最适作用强度,以及与其他影响骨折愈合的因素之间的关系怎样,所有这些问题仍有待进一步明确。未来对转基因动物或基因打靶动物模型的研究或许能够给人们一个满意的答案,而且对此问题的研究将会指导人们如何合理地运用低强度脉冲超声,从而更加有效地促进骨折的愈合。

### 【参考文献】

- [1] Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone[J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(3): 517-525.
- [2] Moed BR, Kim EC, van Holsbeeck M, et al. Ultrasound for the early diagnosis of tibial fracture healing after static interlocked nailing without reaming: histologic correlation using a canine model[J]. *J Orthop Trauma*, 1998, 12(1): 200-205.
- [3] 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]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(4): 671-680.
- [4] Khan SN, Bostrom M, Lane JM. Bone growth factors[J]. *Orthop Clin North Am*, 2000, 31(2): 375-387.
- [5] Clinton R, Mark B, Ruaby JP, et al. The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures[J]. *JBJS*, 2001, 83A(2): 259-270.
- [6] Mayr E, Laule A, Suger G, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits[J]. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2000, 82(6): 1077-1082.
- [7] Glazer PA, Hellmann MR, Lotz JC, et al. Use of ultrasound in spinal arthrodesis. A rabbit model[J]. *Spine*, 1998, 23(10): 1142-1148.
- [8] Cook SD, Ryaby JP, McCabe J, et al. Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke[J]. *Clin Orthop*, 1997, 337(1): 198-207.
- [9] 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]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1997, 79(7): 961-973.
- [10] Mayr E, Rutzki MM, Rutzki M, et al. Does low-intensity pulsed ultrasound speed healing of scaphoid fractures[J]? *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2000, 32(1): 115-122.
- [11] Strauss E, Ryaby JP, McCabe JM. Treatment of Jones' frac-

- tures of the foot with adjunctive use of low-intensity ultrasound stimulation. In Proceedings of the Sixth Meeting of the International Society for Fracture Repair, Strasbourg[J]. *J Orthop Trauma*, 1999, 13(1): 130-131.
- [12] Mayr E, Wagner S, Ecker M, et al. Treatment of nonunions by means of low-intensity ultrasound [J]. *Unfallchirurg*, 1997, 268(5): 958-962.
- [13] Mayr E, Wagner S, Ecker M, et al. Ultrasound therapy for nonunions. Three case reports [J]. *Unfallchirurg*, 1999, 102(1): 191-196.
- [14] Gebauer D, Mayer E, Orthner E, et al. Nonunions treated by pulsed low-intensity ultrasound [J]. *J Orthop Trauma*, 2000, 14(1): 154-160.
- [15] Mayr E, Frankel V, Ruter A. Ultrasound—an alternative healing method for nonunions [J]? *Arch Orthop Trauma Surg*, 2000, 120(1-2): 1-8.
- [16] Nolte PA, van der Krans A, Patka P, et al. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions [J]. *J Trauma*, 2001, 51(4): 693-700.
- [17] Parvizi J, Parpura V, Greenleaf JF, et al. Calcium signaling is required for ultrasound-stimulated aggrecan synthesis by rat chondrocytes [J]. *J Orthop Res*, 2002, 20(1): 51-57.
- [18] Ryaby JT, Mathew J, Duarte-Alves P. Low-intensity pulsed ultrasound affects adenylate cyclase activity and TGF- $\beta$  synthesis in osteoblastic cells [J]. *Trans Orthop Res Soc*, 1992, 7(3): 590-596.
- [19] Ito M, Azuma Y, Ohta T, et al. Effects of ultrasound and 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on growth factor secretion in co-cultures of osteoblasts and endothelial cells [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26(1): 161-166.
- [20] Kokubu T, Matsui N, Fujioka H, et al. Low-intensity pulsed ultrasound exposure increases prostaglandin E<sub>2</sub> production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in mouse osteoblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 256(2): 284-287.
- [21] Parvizi J, Wu CC, Lewallen DG, et al. Low-intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocytes by increasing aggrecan gene expression [J]. *J Orthop Res*, 1999, 17(3): 488-494.
- [22] Rawool D, Goldberg B, Forsberg F, et al. Power Doppler assessment of vascular changes during fracture treatment with low-intensity ultrasound [J]. *Trans Radiol Soc North Am*, 1998, 83(6): 1185-1196.
- [23] Nolte PA, Klein NJ, Albers GH, et al. Low-intensity ultrasound stimulates endochondral ossification *in vitro* [J]. *J Orthop Res*, 2001, 19(2): 301-307.
- [24] Nishikori T, Ochi M, Uchio Y, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on proliferation and chondroitin sulfate synthesis of cultured chondrocytes embedded in Atelocollagen gel [J]. *J Biomed Mater Res*, 2002, 59(2): 201-206.
- [25] Warden SJ, Favaloro JM, Bennell KL, et al. Low-intensity pulsed ultrasound stimulates a bone-forming response in UMR-106 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 286(3): 443-450.

[收稿日期] 2003-10-09

[修回日期] 2004-03-10

[本文编辑] 曹静

(上接第 672 页)

多由于尿酸排泄减少所致。冠心病患者往往合并高血压、高血脂症、心力衰竭等疾病,可引起肾功能减退,使肾小球滤过率减少或肾小管分泌受损,影响尿酸排泄,导致高尿酸血症。Freedmen 等<sup>[1]</sup>报道,尿酸水平每升高 10 mg/L,缺血性心脏病的危险性就升高 1.48 倍。相反高尿酸又可以加重动脉粥样硬化,所以高尿酸对冠心病患者危害很大。

以往认为胆红素是肝胆疾病的 1 个监测指标,并认为血清胆红素升高对人体有害。近年随着对体内抗氧化物的广泛研究,改变了这一传统观念,胆红素可能成为减少动脉硬化形成、降低冠心病的发病率和病死率的一种对人体有重要作用的物质,胆红素与清蛋白分子的不对称结合使间接胆红素分子上的氢转化为活性氢原子。加上胆红素分子内的共振双键系统使间接胆红素具有捕获氧自由基(OFR)的能力,OFR 可造成细胞脂质过氧化损伤,破坏细胞的形态及功能,导致粥样斑块形成与发展,所以胆红素对于阻止该部位产生 OFR,减缓斑块形成具有重要作用。冠心病缺血时产生大量的 OFR,因胆红素被消耗,使体内抗氧化能力下降,继发一系列 OFR 连锁反应,造成恶性循环,病情加重,临床上向急性心肌梗死、心衰发展。有报道<sup>[2]</sup>胆红素与清蛋白结合存在于心室肌细胞部位,能阻止该部位产生氧自由基,并证明结合胆红素保护心室肌细胞的作用超过未结合胆红素。因此,我们认为监测血清胆红素的变化,可以作为预测冠心病发生发展以及冠心病患者抗氧化能力的生化指标之一。

蛋白特别是 LDL 及其氧化修饰在动脉粥样硬化的发生发展过程中起主要作用。LDL 的氧化机制有以下两点:(1)细胞加氧酶的作用;(2)细胞内活化氧产生使 LDL 氧化。从本组资料分析冠心病患者存在脂质代谢障碍的同时也有嘌呤代谢障碍<sup>[3]</sup>,脂代谢和尿酸代谢与动脉粥样硬化之间可能存在着一种重要的发病机制上的相互关系<sup>[4]</sup>。

因此综合分析测定血尿酸、血清总胆红素、LDL-C 等生化指标,对全面了解冠心病进程有重要意义,血尿酸、血清胆红素升高,胆固醇降低,LDL-C 升高等都是冠心病的综合危险因素。如以上指标明显异常时需引起医师的高度重视,对患者进行积极干预治疗,以免引起病情进一步发展及加重。

## [参考文献]

- [1] Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and heart disease. THE NHANES I Epidemiologic follow up study [J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 141(7): 637-644.
- [2] Frohlich ED. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease [J]. *JAMA*, 1993, 270(3): 378-379.
- [3] 邵耕主编.现代心血管病[M].北京:北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社,1994. 71-84.
- [4] Wu TW. Albumin-bound bilirubins protect human ventricular myocytes against oxyradical damage [J]. *Biochem Cell Biol*, 1991, 69(10-11): 683-688.

[收稿日期] 2003-10-23

[修回日期] 2004-04-18

[本文编辑] 孙岩