

脉冲电磁场防治骨质疏松症的研究进展

李志锋 程国政 翟远坤 综述 陈克明 审校

中图分类号: R58 文献标识码: C 文章编号: 1006-7108(2009)02-0158-04

摘要:近年来对骨质疏松的研究日益增多,但在运用脉冲电磁场进行防治方面的研究还有待进一步深入。为此,笔者从动物实验、细胞机理和临床应用入手,对脉冲电磁场防治骨质疏松的研究现状进行了综述,并针对存在的问题提出了几点建议,以期对骨质疏松的防治提供新的思路 and 理论依据。

关键词:脉冲电磁场;骨质疏松;动物;细胞;临床应用

Current status of prevention and cure of osteoporosis by pulsed electromagnetic fields LI Zhifeng, CHENG Guozheng, ZHAI Yuankun, et al. College of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology; PLA General Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730050, China

Abstract: In recent years, a lot of research on osteoporosis has been conducted, but further study should be done to prevent and cure it by pulsed electromagnetic fields (PEMFs). In this article, the current status of osteoporosis prevented by PEMFs was reviewed, and some advice for resolving these problems were given. All these are based on the study of animal experiment, cellular mechanism and clinical application. It is favorable to provide new methods and theoretical basis for preventing and curing osteoporosis.

Key words: Pulsed electromagnetic fields; Osteoporosis; Animal; Cell; Clinical application

骨质疏松是 Pommer 在 1885 年提出的,但直到 1993 年骨质疏松才有了一个明确的、得到世界公认的定义。原发性骨质疏松是以骨量减少、骨显微结构退化为特征的,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。作为全世界最流行的人类疾病之一^[2],其临床表现常为骨折的发生和较高的致残率,因此随着世界人口趋于老龄化,骨质疏松症的防治变得日益重要。目前,对骨质疏松症的治疗主要包括雌激素替代疗法、双膦酸盐、活性维生素 D、降钙素、氟化物和钙剂等^[1],但这些药物的使用均会带来相应的不良反应,且长期服用需承受沉重的经济负担。在人们不断寻求新型治疗方法的同时,脉冲电磁场 (PEMFs) 以其无创伤、无感染、治疗简便、副作用小等优点在骨质疏松症的防治中日益受到人们的关注与重视。笔者从动物实验、细胞机理和临床应用 3 个方面回顾 PEMFs 对骨质疏松症防治的研究进展。

1 脉冲电磁场防治骨质疏松症的动物实验研究

自上世纪 50 年代发现骨是具有压电效应的物质以来,骨与电的关系不断得到重视,人们用大量实验揭示了电磁场对骨的影响,作为一种新兴的治疗手段,PEMFs 在骨质疏松领域也得到了广泛的研究。1989 年, Bassett^[3]总结了 20 多年 PEMFs 治疗的实验研究,用 Wolff 定律归纳了其机理,认为生物电在骨的代谢和重建中具有十分重要的意义,预言 PEMFs 治疗骨质疏松具有良好的应用前景。Rubin 等^[4-6]在进行 PEMFs 对废用性骨质疏松的系列研究时,使火鸡的左侧尺骨负重 8 w 制成模型,通过每天 1 h 的治疗,8 w 后发现骨形成效应明显,得出了骨重建反应与诱导应变频率的关系,指出骨形成、骨吸收的量及其位置均依赖于刺激的频率,刺激骨膜表面成骨最大为 1 Hz,但随频率上升所刺激的外骨膜新骨形成能力下降,证明了最有效的电磁场与正常功能活动频率相近。Takayama 等^[7]在研究代谢性骨质疏松时观察到 15 Hz 的方波电磁场能明显增加去势鼠的骨重量,通过测定骨钙及其他骨矿物的含量发现,PEMFs 能明显减少骨丢失。Li 等^[8]将去坐骨神经支

作者单位: 730050 兰州,兰州理工大学生命科学与工程学院
(李志锋、程国政、翟远坤) 兰州军区总医院骨研所(陈克明)

通讯作者: 陈克明, Email: chkeming@yahoo.com.cn

配的大鼠置于 60 Hz、10 V 峰值的电磁场中,通过对其胫骨的湿重、干重、灰重、皮质面积、皮质厚度等的测量观察到,PEMFs 能逆转大鼠失坐骨神经支配导致的废用性骨质疏松。Zati 等^[9]观察到频率为 50 Hz,磁场强度为 3 mT 和 7 mT 的磁场能减缓去势大鼠的骨丢失,并使骨丢失的量保持在 10% 的范围内。Bilotta 等^[10]用 PEMFs 对去势大鼠进行治疗,4 个月后发现 30 高斯能延缓骨丢失,70 高斯能防止骨衰退。Sert 等^[11]使用 50 Hz,1 mT 的电磁场对去势大鼠进行为期 6 w 的治疗,结果表明胫骨皮质层厚度增加,胫骨中钾、钠成分显著提高,血液碱性磷酸酶增加。Chang 等^[12]经组织形态法测定得出极低强度、低频、单脉冲电磁场可抑制切除卵巢大鼠松质骨的丢失和骨小梁正常结构的恢复。

国内在 PEMFs 防治骨质疏松方面的研究直至上世纪 90 年代才陆续开展。Chen 等^[13]使用去势大鼠研究 PEMFs 对骨质疏松的影响时发现其在促进骨形成的同时也刺激骨吸收,但促进骨形成的作用大于和早于促进骨吸收的作用,因而能部分恢复已丢失的骨量。Tan 等^[14]研究了 PEMFs 对骨质疏松大鼠模型的治疗作用,结果显示经磁疗的大鼠骨密度明显高于对照组,生物力学性能也有所改善,透射电子显微镜给出的脱钙后骨基质超微结构也表明磁疗效果良好。Tan 等^[15]使用 PEMFs 对去势大鼠行全身磁疗 24 w 后,发现 PEMFs 组的骨密度、骨生物力学性能、弹性模量、骨组织切片三维空间结构与造模组相比均有明显改善。谢肇等^[16]系统研究了 PEMFs 对去势大鼠的影响,发现磁疗可增加去势鼠骨量,改善骨结构,提高腰椎和股骨的生物力学性能,增强抗骨折能力,提高成骨细胞活性,抑制破骨细胞功能。罗二平等^[17]进行的系列实验研究也得出了 PEMFs 有益于绝经后骨质疏松症的预防和治疗的结论,且发现其生物效应存在明显的窗口效应和一定的昼夜节律。

2 脉冲电磁场防治骨质疏松症的细胞机理研究

脉冲电磁场对细胞机理的实验研究以其可精确控制实验条件、可重复性好、可排除动物实验中诸多因素影响的优势得到了科研工作者的广泛关注。目前,脉冲电磁场对骨形成、骨吸收和相关因子的作用已通过体外的细胞实验得到证实。

Satake 等^[18]的研究表明,PEMFs 能够促进成骨细胞的生长,可通过降低细胞对表皮生长因子的反

应,促进骨形成、抑制骨吸收,且发现 PEMFs 能增加膜基底 Ca^{2+} 的水平,减少细胞内临时 Ca^{2+} 的水平。Fitzsimmons 等^[19]将 PEMFs 作用于从人骨肉瘤分离出的类成骨细胞 TE285,观察到经 PEMFs 照射 30 min,可使胰岛素样生长因子(IGF)的膜受体数量增加,改变膜受体的水平,推测电磁场对骨形成及骨重建的作用可能为电生化机制。Bersani 等^[20]在研究 PEMFs 对质膜的生物学效应时发现,成纤维细胞膜蛋白的分布受磁场影响很大,作用 2 h 以上,膜蛋白呈明显的聚集状态,提示其促进骨愈合可能与改变膜蛋白分布状态有关。Torricelli 等^[21]发现 PEMFs 能提高成纤维细胞的碱性磷酸酶的活性,刺激其增殖并发生形态学的改变。Tsai 等^[22]的研究结果表明,特定参数的 PEMFs 能够调节 ALP 的活性,并可通过加速 DNA 合成促进成骨细胞增殖。Shankar 等^[23]在研究电磁场对破骨细胞生物应答的影响时发现,PEMFs 对骨吸收的作用虽通过破骨细胞完成,但成骨细胞的存在为 PEMFs 诱导骨吸收所必需。Heermeier 等^[24]从正常人松质骨中分离出成骨细胞,研究 PEMFs 对 I 型胶原 mRNA 表达的影响,发现 I 型胶原 mRNA 的表达明显提高,故推测 PEMFs 促进成骨作用可能是通过提高 I 型胶原 mRNA 的表达进而促进骨基质的合成来完成的。Bodamyali 等^[25]也观察到骨形态发生蛋白(BMP) mRNA 的表达量与 PEMFs 作用时间直接相关,认为脉冲磁场促进的成骨作用,可能是通过提高 BMP 水平实现的。Lohmann 等^[26]研究发现 PEMFs 能促进成骨样细胞 MG63 的分化,主要表现为促进骨钙素合成和增加 I 型胶原产出,增加特异性碱性磷酸酶的活性,最终提高细胞外基质小泡的产出。Chang 等^[27]的研究表明,PEMFs 对破骨细胞的影响与场强有关,当破骨细胞受到抑制时,肿瘤坏死因子、白介素 1 和 6 也相应降低,其降低趋势与磁场强度有相关性。另外,骨保护素、巨噬细胞集落刺激因子、成骨细胞的数量和骨吸收程度也与场强有关^[28]。推测 PEMFs 对破骨细胞的抑制可能是由于减少了局部因子的生成^[29]。

3 脉冲电磁场防治骨质疏松症的临床应用研究

国内外对脉冲电磁场防治骨质疏松的动物实验和细胞机理研究较多,临床应用研究相对较少,但应用结果已展示出了良好的发展前景。在 Bassett 预言了 PEMFs 在骨质疏松领域的应用前景后,Tabrah 等^[30]首先研究了 72Hz 的 PEMFs 对有原发性

骨质疏松倾向的 20 例绝经后妇女桡骨骨密度的影响,通过对一侧前臂进行每天 10 h,持续 12 w 的治疗后发现,治疗前、中、后期的桡骨骨密度明显提高,36 w 后骨密度下降,且未治疗的对侧桡骨骨密度也有轻微增加,表现出“交叉效应”,8 年后复查骨密度未见明显变化^[31]。Garland 等^[32]在观察 PEMFs 对完全性高位脊髓损伤后下肢废用性及失神经支配营养性骨质疏松的疗效时发现,作用区域在受照射的最初 3 个月骨密度增加,未受照射的对照区域骨密度下降,6 个月时受照射侧骨密度回复到照射前水平。等采用随机、单盲的方法,研究了 100 Hz 的 PEMFs 对 40 例门诊患者的影响,发现治疗组血清骨钙素和血清 I 型前胶原羧基端前肽出现显著性增加,认为 PEMFs 能够通过增强成骨细胞活性刺激骨形成。Ibiwoye 等^[33]也发现,PEMFs 可使患者的临床症状得到改善,骨量丢失得到抑制。Yang 等^[34]通过对 PEMFs 治疗骨质疏松症的 Meta 分析得出:从现有的临床证据来看,PEMFs 治疗骨质疏松症有效,安全性较高,但还非常需要高质量的随机对照试验来进一步验证。You 等^[35]应用 UNION-2000 型脉冲电磁场系统对绝经后骨质疏松症患者进行了 3 个月的治疗,证实 PEMFs 能够改善骨代谢,缓解骨痛,增加骨密度。Jiang 等^[36]发现 PEMFs 在治疗原发性骨质疏松时,缓解临床骨痛症状效果显著,能明显提高患者的骨形成速率,但对骨吸收速率无明显影响。Qin 等^[37]对 60 例原发性骨质疏松症患者进行磁疗,在 48 例有疼痛症状的患者中,43 例疼痛消失或缓解,血清骨钙素水平提高 5.8%;6 个月后复查显示腰椎、股骨颈、大转子骨、髌部三角区骨密度显著性提高,且治疗期间及治疗后均未出现不良反应。

4 脉冲电磁场防治骨质疏松症的存在问题

如前所述,各国学者在研究 PEMFs 对骨质疏松的防治方面已经开展了卓有成效的工作,大量基础研究和初步临床应用也表明,PEMFs 对骨质疏松的防治有积极作用,但不可否认其中仍然存在许多有待解决的问题。

4.1 优化治疗参数

由于磁场的生物效应具有明显的阈值和时间积累性,而研究者所采用的频率、强度和作用时间等参数并不统一,实验间相对缺乏延续性和可重复性,因此在采用 PEMFs 防治骨质疏松时具体应采用的参数值及各参数之间如何组合以达到治疗参数最优化,建立规划化治疗体系还有待进一步探讨。

4.2 评价远期疗效和安全性

相对而言,PEMFs 应用于临床治疗骨质疏松的时间还不是很长,其远期疗效尚不明确,且其除了对人体有利的一面外,长期应用对人体是否能造成危害还不得而知,因此需要进一步观察远期疗效,并对其安全性作出更加科学的评价。

4.3 进一步明确作用机理

目前的研究工作主要集中于探讨 PEMFs 对骨质疏松的影响方面,较深入的研究也大多致力于体外的细胞实验上,在体内环境中研究具体的作用机理尚未大力开展,因此系统对 PEMFs 防治骨质疏松的作用途径、作用靶点以及对各种因子影响等方面的研究还有待进一步展开。

5 脉冲电磁场防治骨质疏松症的前景展望

运用 PEMFs 防治骨质疏松的研究横跨电子工程、生物学和医学 3 大领域,作为一种非侵入性物理疗法,自有其不可比拟的优势。截至目前,应用 PEMFs 防治骨质疏松的研究已经具备了一定的理论和实践基础,通过细胞培养和动物实验研究的有机结合,各国学者逐渐将细胞培养所得到的结论向所开展的动物实验推进,以期以活体细胞和分子水平的研究为突破点,进一步揭示其作用机制,为骨质疏松症的防治提供新的思路 and 理论依据。同时,通过比较与药物疗法的优劣,寻求各自的最佳适应证,开辟与药物联合治疗新途径。相信随着治疗体系的规范、治疗机理的明确、远期疗效和安全性的确定,PEMFs 作为一种无创伤疗法,在防治骨质疏松方面必将受到人们的青睐。

【参考文献】

- [1] 刘忠厚.主编.骨质疏松学.北京:科学出版社,1998.
- [2] Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev*, 1999, 20:788-804.
- [3] Bassett CAL. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields. *CRC Crit Rev Biomed Eng*, 1989, 17: 451.
- [4] Rubin CT, Mcleod KJ, Lanyon LE. Prevention of osteoporosis by pulsed electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am*, 1989, 71: 411-417.
- [5] Rubin CT, Mcleod KJ. Biologic modulation of mechanical influences in bone remodeling. 1sted. New York:Springers, 1990:97.
- [6] McLeod KJ, Rubin CT. The effect of low-frequency electrical fields on osteogenesis. *J Bone Joint Surg Am*, 1992, 74: 920-929.
- [7] Takayama K, Nomura H, Tanaka J, et al. Effect of a pulsing electromagnetic field on metabolically derived osteoporosis in rats: A

- pilot study. A SAI O Trans,1990,36(3) :426-428.
- [8] Li M. Electrical stimulation in the treatment of osteoporosis in sciatic denervated rat tibia. Chung Hua Wai Ko Tsa Chih,1992,30(8) :458-508.
- [9] Zati A, Gnudi, Mongiorgi S, et al. Effects of magnetic fields in the therapy of osteoporosis induced by ovariectomy in the rat. Boll Soc Sper,1993,69(7-8) :469-475.
- [10] Bilotta TW, Zati A, Gnudi S, et al. Electromagnetic fields in the treatment of postmenopausal osteoporosis : an experimental study conducted by densitometry, dry ash weight and metabolic analysis of bone tissue. Chir Organi Mov,1994,79(3) :309-313.
- [11] 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 Bone Miner Metab,2002,20(6) :345-349.
- [12] Chang K, Chang WH. Pulsed electromagnetic fields prevent osteoporosis in an ovariectomized female rat model : A prostaglandin E2-associated process. Bioelectromagnetics,2003,24(3) :189-198.
- [13] Chen Lulu, Ke Li, Zeng Tianshu, et al. Influence of pulsing electromagnetic fields on bone histomorphometry of ovariectomized rats. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2001, 23(4) :211-214(in chinese) .
- [14] Tan Binying, Jiang Enyong, Sun Duochun, et al. Experimental study on treatment of osteoporosis by electromagnetic technology. Chinese Journal of Osteoporosis, 2002,8(3) :215,216-218(in chinese) .
- [15] Tan Xiaoyun, Chen Jianting. The Experimental Investigation on the Effects of Pulsed Electrical Magnetic Fields on the OVX Rats. Modern Rehabilitation, 2004, 8(12) :2316-2317(in chinese) .
- [16] Xie Zhao, Li Qihong. The mechanism of pulsed electromagnetic fields treating postmenopausal osteoporosis. Modern Rehabilitation, 2003,7(9) :1419-1421(in chinese) .
- [17] Han Lihua, Wang Quanping, Luo Erping, et al. Prevention effect of pulsing electromagnetic field on osteoporosis in ovariectomized rats. The Orthopedic Journal of China, 2004,12(1) :54-56(in chinese) .
- [18] Satake T. Effects of pulsed electromagnetic fields on osteoblast like cells. Kanagawa Shigaku, 1990, 24 (4) :692.
- [19] Fitzimmons RJ. IGF-II receptor number is increased in TE285 steosarcoma cells by combined magnetic fields. J Bone Miner Res, 1995,10 (5) :812.
- [20] Ferdinando Bersani, Fiorenzo Marinelli. Intramembrane protein distribution in cell cultures is affected by 50 Hz pulsed magnetic fields. Bioelectromagnetics, 1997,18 :463-469.
- [21] Torricelli P, Fini M, Giavare G, et al. *In vitro* osteo induction of demineralized bone. Artif Cells Blood Immobil Biotechnol, 1998,26(3) :39.
- [22] Ming-Tzu Tsai, Walter Hong-Shong Chang, Kyle Chang, et al. Pulsed Electromagnetic Fields Affect Osteoblast proliferation and Differentiation in Bone Tissue Engineering. Bioelectromagnetics, 2007, 28 :519-528.
- [23] Vijai S Shankar, Bruce J Simon, et al. Effects of electromagnetic stimulation on the functional responsiveness of isolated rat osteoclasts. Journal of Cellular Physiology,1998,176 :537-544.
- [24] Heermeier K, Spanner M. Effects of extremely low frequency electromagnetic field (EMF) on collagen type I mRNA expression and extracellular matrix synthesis of human osteoblastic cells. Bioelectromagnetic, 1998,19(4) :222.
- [25] Bodamyali T, Bhatt B, Hughes FJ, et al. Pulsed electromagnetic fields simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenetic protein 2 and 4 in rat osteoblast *in vitro*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998, 250 (2) :458.
- [26] Lohmann CH, Schwartz Z. Pulsed electromagnetic field stimulation of MG63 osteoblast-like cells affects differentiation and local factor production. Journal of Orthopaedic Research, 2000, 18 :637-646.
- [27] Kyle Chang, Walter Hong-Shong Chang, et al. Effects of Different Intensities of Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields on Formation of Osteoclast-Like Cells. Bioelectromagnetics, 2003,24 :431-439.
- [28] Kyle Chang, Walter Hong-Shong Chang. Pulsed electromagnetic fields stimulation affects osteoclast formation by modulation of osteoprotegerin, RANK ligand and macrophage colony-stimulating factor. Journal of Orthopaedic Research, 2005,23 :1308-1314.
- [29] Kyle Chang, Walter Hong-Shong Chang. Pulsed Electromagnetic Field Stimulation of Bone Marrow Cells Derived From Ovariectomized Rats Affects Osteoclast Formation and Local Factor Production. Bioelectromagnetic,2004,25 :134-141.
- [30] Tabrah F, Hoffmeier M, Bassett CA, et al. Bone density changes in osteoporosis-prone women exposed to pulsed electromagnetic fields (PEMFs). J Bone Miner Res,1990,5(5) :437-442.
- [31] Tabrah F, Hoffmeier M. Clinical report on long-term bone density after short-term EMF application. Bioelectromagnetics, 1998, 19 (2) :75-78.
- [32] Garland DE, Adkins RH, Matsuno NN. The effect of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis at the knee in individuals with spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 1999, 22 (4) :2392-2451.
- [33] Ibiwoye MO, Powe H KA, Grabner MD, et al. 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(5) :1086-1093.
- [34] Yang Lixia, Zhou Xiangang. A meta-analysis of pulsed electromagnetic fields for osteoporosis. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2005, 20(9) :688-691(in chinese) .
- [35] You Wei, Jiang Wenxue. Therapeutic Effect of the UNION-2000 Type Pulse Electro-magnetic Fields System on Osteoporosis. The Orthopedic Journal Of China, 2000,7(4) :349-350(in chinese) .
- [36] Jiang Youzhao, Chen Bing. Short-term effect of pulsed electromagnetic fields on management of osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2005,11(8) :365-367(in chinese) .
- [37] Qin Yin, Li Ling. Clinical observation of low frequency pulse electromagnetic field on treatment of osteoporosis. Chinese Journal of Bone Tumor and Bone Disease, 2007,6(6) :348-350(in chinese) .

(收稿日期:2008-11-18)