

冲击波在骨折不愈合或延迟愈合中的应用

刘沐青^{1,2}, 郭霞^{1△}, 邝适存¹, 王澍寰², 荣国威²

(1. 香港理工大学康复医疗科学系; 2. 北京大学医学院积水潭医院手外科, 北京 100035)

[关键词] 冲击波; 骨折, 不愈合; 综述文献

[中图分类号] R683 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2004)03-0327-03

冲击波是一种脉冲声波, 具有如下 3 个特征: (1) 高压强性——其压强常为 50~80 MPa, 有时可超过 100 MPa; (2) 短时效性——声波压强快速(10 ns 内)升至峰值, 脉冲周期仅为 10 μ s; (3) 宽频性——其频率为 16 Hz~20 MHz。冲击波以声能形式穿越具有低声阻抗的介质, 当遇到高声阻抗的介质时则在两种介质界面转变为机械能释放于高声阻抗的介质中。利用冲击波的物理特性, 过去 20 年, 体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)被成功地应用于临床治疗泌尿系统的结石^[1], 因为软组织为低声阻抗介质, 而结石为高声阻抗介质, 冲击波以声能形式穿越软组织, 在结石表面转变为机械能被结石吸收, 从而达到碎石的目的。

基于骨与结石同为高声阻抗介质, 研究者开始探究 ESW 对骨组织的影响, 发现 ESW 具有促使骨愈合的作用^[2]。1988 年 Ogden^[3]首次成功地对骨折不愈合患者进行 ESW 治疗。在随后的几年中有许多 ESW 治疗骨折不愈合的报道, 其成功率可达 60%~90%。因此, ESW 被认为是骨折不愈合以及骨延迟愈合的首选治疗方法^[2], 但其机制尚不清楚。本文将对 ESW 在骨折不愈合或延迟愈合中的临床应用进行综述, 并讨论其可能的作用机制。

1 ESW 治疗骨折不愈合或延迟愈合的临床应用概况

治疗时通常要根据治疗的部位选择适当的麻醉方法, 如: 吸入全身麻醉、椎管内麻醉、神经丛阻滞麻醉或局部麻醉等。

目前用于骨骼肌肉系统的 ESW 设备产生的冲击波通常有 3 种形式, 即液体内放电冲击波(如 Dorier HM4 型、MFL-5000 型、MPL-9000 型碎石机)、电磁冲击波(如 Siemens 公司的 Lithostar 冲击波发生器)和压电冲击波(如 EDAPLT-01 (02)型碎石机)。电磁型 ESW 治疗效果差, 高能量液电型(electro hydraulic)治疗效果好。

Wang 等^[4]报告用 Ossa Trom (Switzerland) 冲击波发生器治疗 72 例长骨骨折不愈合的患者, 其治疗方案为: 股骨和胫骨应用的冲击波能量为 0.4 mJ/mm², 6 000 次脉冲; 肱骨应用 0.4 mJ/mm², 3 000 次脉冲; 尺桡骨应用 0.35 mJ/mm², 2 000 次脉冲; 掌骨为 0.25 mJ/mm², 1 000 次脉冲, 随访 1 年, 骨折愈合率达 80%。Schaden 等^[2]采用的治疗方案如下: 舟骨 0.25~0.35 mJ/mm², 1 000~2 500 次脉冲; 胫骨或股骨 0.4 mJ/mm², 12 000 次脉冲, 均取得良好的疗效。目前国际

骨关节冲击波治疗学会(International Society for Musculoskeletal Shock Wave Therapy)推荐的治疗方案是: 能量 0.54 mJ/mm², 脉冲次数 3 000~6 000, 治疗次数 1~3 次。

2 临床效果与不足

临床应用 ESW 治疗骨折不愈合及延迟愈合的结果显示, 对于自然生物愈合失败的患者, ESW 具有再启动骨折愈合的作用。Ogden^[3]研究了文献记载的 8 000 例用 ESW 治疗骨肌肉疾病的患者, 总结出用 ESW 治疗长骨骨折不愈合及延迟愈合, 愈合成功率 62%~83%。内置物(如钢板、髓内针)不影响效果, 肥大型骨折不愈合治疗成功率高于萎缩性骨不愈合, 不愈合骨间隙大于 5 mm, 成功率明显减低。Loew 等^[5]报告应用 3 000 次脉冲冲击波治疗 48 例假关节患者, 其成功率为 60.4%。Wang 等^[4]报告冲击波治疗 72 例长骨骨折不愈合的患者, 发现治疗后 3 个月骨折愈合达到 40%, 6 个月时为 60.9%, 随访 12 个月时骨折愈合率为 80%, 认为冲击波治疗骨折不愈合与手术治疗的结果是相似的, 但比手术治疗更安全可靠。

有研究显示冲击波直接作用于胸部可造成肺组织的损害, 故禁忌在锁骨和肋骨骨折中应用。由于冲击波可使微血管裂解, 使皮肤出现一过性的瘀斑, 故血友病和凝血机制差的患者禁用此疗法^[6]。冲击波可使神经轴突变性, 细胞膜的通透性增加, 导致去极化。另一个不良反应是疼痛, 表现为皮肤不适和深部组织的疼痛, Brummer 等^[7]发现冲击波可以损害肾脏和肝脏, 并可导致心律失常。恶性肿瘤为相对禁忌证。冲击波对骺板的影响还不明了, 但一些实验表明冲击波对骨骺的生长具有潜在的危险性。

体外冲击波的能量一般分为低、中、高 3 级^[8]: 低于 0.08 mJ/mm² 为低能量, 能量在 0.28 mJ/mm² 附近为中等能量, 高于 0.6 mJ/mm² 为高能量。通常低/中能量无明显副作用, 只有高能量的冲击波在治疗中会有出血或神经损伤等一些较小的副作用出现。

3 冲击波治疗骨折不愈合的可能作用原理

骨折的自然愈合过程是一个复杂的组织学、生物学、内分泌学及生物力学的动态过程。除人们熟知的组织学变化

△Corresponding author email, rsguoxia@inet.polyu.edu.hk

外,骨折修复过程还包含以下 3 个方面^[9]。

(1)骨折部位骨祖细胞的募集:实验研究表明 ESW 对骨组织直接作用可以造成骨膜下点状出血,产生微骨裂、微骨折和大量细小的骨碎片(0.1~3.0 mm³)^[10],并可能有骨折血肿形成。这些反应可以刺激骨痂形成,促进骨折愈合^[11-13]。利用 ESW 的能量,造成骨折不愈合断端粉碎性微骨折,出现新的血肿——即造成一种新鲜骨折,利用骨折后骨折处的炎症和炎性反应,及其释放的各种炎性介质和骨生长因子募集骨祖细胞^[14],从而使处于静止状态的成骨细胞和来自髓腔及邻近软组织的原始成纤维细胞发生聚集和增殖^[9],启动骨愈合。Kazuto 等^[15]发现,ESW 治疗后 6 周骨密度明显增高,组织学观察有大量不成熟骨组织,而在对照组新生骨已经成熟。分析原因,可能是因为冲击波使骨痂再骨折、出血,而出血又促进软骨内成骨。高能冲击波作为损伤性刺激,引起了骨折区新的创伤反应,延长了炎症期,并激发炎症和较大的血管反应。因为在骨折修复的炎症期,细胞和毛细血管增殖最旺盛,所以高能冲击波可刺激血管增殖,增加骨折部血供。另外,大量新生毛细血管长入后,血管周围细胞分化,是成骨细胞和软骨细胞的重要来源^[16]。

(2)调控诱骨:人们已能在骨折修复过程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^[17,18]。骨形态生成蛋白(BMP)属于转化生长因子(TGF- β)的超家族,调控胚胎形态发育^[19,20]。在 BMP 家族中,BMP-2、BMP-3、BMP-4 和 BMP-7 有促进骨折愈合和骨形成的作用^[21-24],其中 BMP-7 在启动软骨内成骨中起决定性的作用^[25,26]。Wang 等^[27]用 0.16 mJ/mm² 的强度 500 次脉冲,对大鼠 5 mm 的骨缺损进行治疗,发现在骨缺损处的间质细胞和新形成的软骨细胞与成骨细胞中,BMP-2、BMP-3 和 BMP-4 有强阳性表达;而在骨折愈合的过程中,骨痂中 BMP-7 的 mRNA 也有表达,提示 BMP 在冲击波治疗中起重要的作用。另外,高能冲击波所造成的骨坏死和所产生的大量碎骨片被吸收而释放出 BMP,BMP 可以诱导骨折部位的未分化间质细胞分化为具有成骨能力的细胞,这些细胞合成和分泌更多 BMP,进一步加强了骨诱导现象,从而促进骨愈合^[16]。高能冲击波产生新的骨折血肿,带来大量的细胞因子,其中包括:BMP、TGF- β 、胰岛素样生长因子(IGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等。它们对细胞增殖与分化及新骨的形成都有诱导和调节作用。Wang 等^[28]用 0.16 mJ/mm² 冲击波以不同脉冲次数冲击兔骨,1 d 后评估骨髓间质细胞中集落形成单位的情况,发现骨母细胞有增殖,而巨核细胞无变化。但在脉冲多于 750 次时,对巨核细胞有抑制作用。500 次冲击治疗,骨母细胞的碱性磷酸酶活性增高,说明冲击波对骨母细胞有选择性的刺激作用。在骨母细胞的培养中发现,TGF- β 明显高于对照组,故认为冲击波能增强骨髓间质细胞增长,并向骨母细胞分化,而此作用可能与 TGF- β 的诱导有关。

(3)骨传导:骨传导是指在骨断端间建立一个有利于新生毛细血管、血管周围组织和骨祖细胞长入的三维结构。

另外,对于 ESW 在骨折愈合中的作用,Wang 等^[27]又有更深入的研究。他们发现,在冲击波治疗后 1 h,有 O₂⁻ 和 ONOO⁻ 的升高,24 h 后有 TGF- β 的升高,12 d 后骨母细胞增

殖,这些骨母细胞碱性磷酸酶阳性,并在 21 d 后形成成骨结节。如果在早期抑制 O₂⁻ 或前列腺素 E₂,会抑制骨母细胞生长和成熟,但抑制 ONOO⁻ 并不会影响成骨。提示 O₂⁻ 在 ESW 诱导的成骨中起主要作用。ESW 可能通过启动某种氧化还原反应而促进成骨。在进一步的研究中又发现,ESW 能使骨细胞膜发生扰动和 Ras 反应,使细胞膜超极化,从而导致细胞核成骨转化因子(CBFA1)、I 型胶原和骨钙素 mRNA 表达,最终形成骨结节^[29]。

4 结 语

大量动物实验和临床应用结果表明,ESW 对骨折愈合有明显的促进作用,而其作用机制的研究已深入到分子生物学水平,但体外冲击波在矫形外科及创伤领域仍然是一种崭新的治疗手段,其生物学原理尚待进一步研究。随着冲击波在骨及软组织疾患中应用范围的不断扩大,可能的治疗适应证还包括^[11]:(1)骨折、骨折不愈合、骨延迟愈合及骨缺损;(2)钙化性肌腱炎;(3)肩周炎;(4)慢性肱骨内外上髁炎(高尔夫球肘和网球肘);(5)跖筋膜炎(伴有或不伴有跟骨刺);(6)骨缺血性坏死性疾病(如股骨头无菌性坏死);(7)预防和治疗人工假体松动;(8)人工关节翻修时去除骨水泥;(9)骨软骨炎等。

参 考 文 献

- 1 马藤骧.现代泌尿外科学[M].天津:天津科学技术出版社,2000. 629-631
- 2 Valchanou VD, Michailov P, Kerin T, *et al.* Extracorporeal exposure with shock waves on bone tissue as a factor for local osteogenesis[J]. *Endourology*, 1991,5(suppl 1):22-26
- 3 Ogden JA, Alvarez RG, Levitt R, *et al.* Shock wave therapy (orthotripsy) in musculoskeletal disorders[J]. *Clin Orthop*, 2001, 387:22-40
- 4 Wang CJ, Chen HS, Chen CE, *et al.* Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves[J]. *Clin Orthop*, 2001,387: 95-101
- 5 Loew M, Jurgowski W, Mau HC, *et al.* Treatment of calcifying tendonitis of rotator cuff by extracorporeal shock waves. A preliminary report[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 1995,4:101-106
- 6 Seidl M, Steinback P, Worle K, *et al.* Induction of stress fibers and intercellular gaps in human vascular endothelium by shock waves[J]. *J Ultrasonics*, 1994,32:397-400
- 7 Brummer F, Brauner T, Hulser D. Biological effects of shock waves[J]. *World J Urol*, 1990, 8: 224-232
- 8 Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Kullmer K, *et al.* Dose related effects of shock waves on rabbits tendon Achillis[J]. *J Bone Joint Surg*, 1998,80:56-62
- 9 Cornell CN. Newest factors in fracture healing[J]. *Clin Orthop*, 1992,277:297-311
- 10 Kaulesar S, Johannes EJ, Pierik EG, *et al.* The effect of high energy shock waves focused on cortical bone: an in vitro study[J]. *J sutg Res*, 1993,54:46-51
- 11 Haupt G. Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudarthrosis, tendinopathy and other orthopedic diseases[J]. *J Urol*, 1997,158:4-11
- 12 Valchanou DV, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures[J]. *Int Ortho*, 1991,15:181-184
- 13 Scheberger R, Senge T. Non-invasive treatment of long bone pseudarthrosis by shock waves[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1992, 11:224-227
- 14 Einhorn TA. Enhancement of fracture healing[J]. *J Bone Joint Surg(Am)*, 1995, 77: 940-956
- 15 Kazuto N, Hiroyuki S, Moroe B, *et al.* Effect of extracorporeal shock waves on callus formation during bone lengthening[J]. *J*

- Orthop Sci, 2003,8:474-481
- 16 李晓林,杜靖远,饶振玉,等.高能震波促进骨折愈合机理的探讨[J].中华实验外科杂志,2000,17:128-129
 - 17 Bolander ME. Regulation of fracture repair by growth factors[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1992, 200: 165-170
 - 18 Mundy GR. Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins and other growth factors[J]. Clin Orthop, 1996,324:24-28
 - 19 Bitgood MJ, McMahon AP. Hedgehog and BMP gene are coexpressed at many diverse sites of cell-cell interaction in the mouse embryo[J]. Dev Biol, 1995,172:126-132
 - 20 Piek E, Helden CH, Dijke PT. Specificity, diversity, and regulation in TGF- β superfamily signaling[J]. FASEB J, 1999,13:2105-2124
 - 21 Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein 7) in the treatment of tibia nonunion[J]. J Bone Joint Surg Am, 2001,83:S151-158
 - 22 Han B, Perelman N, Tang B, et al. Collagencollagen targeted BMP3 fusion proteins array on collagen matrices or porous ceramics impregnated with type I collagen enhance osteogenesis in a rat cranial defect model[J]. J Orthop Res, 2002,20:747-755
 - 23 Laurencin CT, Attawia MA, Lu LQ, et al. Poly(lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite delivery of BMP-2-producing cells: a regional gene therapy approach to bone regeneration[J]. Biomaterial, 2001, 22:1271-1277
 - 24 Yoshimura Y, Nomura S, Kawasaki S, et al. Colocalization of noggin and bone morphogenetic protein-4 during fracture healing[J]. J Bone Miner Res, 2001,16:876-884
 - 25 Onishi T, Ishidou Y, Nagamine T, et al. Distinct and overlapping patterns of localization of bone morphogenetic protein (BMP) family members and a BMP type II receptor during fracture healing in rats[J]. Bone, 1998,22:605-612
 - 26 Radomisli TE, Moore DC, Barrach HJ, et al. Weight-bearing alters the expression of collagen types I and II, BMP2/4 and osteocalcin in the early stages of distraction osteogenesis[J]. J Orthop Res, 2001,19:1049-1056
 - 27 Wang FS, Wang CJ, Chen SM, et al. Superoxide Mediates Shock Wave Induction of ERK-dependent Osteogenic Transcription Factor (CBFA1) and Mesenchymal Cell Differentiation toward Osteoprogenitors[J]. J Bio Chem, 2002, 277: 10931-10937
 - 28 Wang FS, Yang Kd, Kuo YR, et al. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of ebmental defect[J]. Bone, 2003,32: 387-396
 - 29 Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, et al. Physical Shock Wave Mediates Membrane Hyperpolarization and Ras Activation for Osteogenesis in Human Bone Marrow Stromal Cells[J]. Biochem and Biophys Res Commu, 2001, 287:648-655

(2003-11-11 收稿)

(本文编辑:赵波 刘淑萍)

Application of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in delayed unions and non-unions

LIU Mu-qing^{1,2}, GUO Xia^{1△}, KUANG Shi-cun¹, WANG Shu-huan², RONG Guo-wei²

(1. Department of Rehabilitation Sciences, Hong Kong Polytechnique University; 2. Department of Hand Surgery, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

KEY WORDS Shock waves; Fractures, ununited; Review literature

SUMMARY Nonunion remains a major complication after skeletal trauma. In the last decade, extracorporeal shock wave therapy has become a common tool for the treatment of delayed unions or non-unions. With the help of a review of the literature, the current author gave an overview of indications, choices of devices, success rates and complications for ESWT in the treatment of non-unions. The conceivable mechanism was also outlined.

(J Peking Univ [Health Sci], 2004,36:327-329)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《北京大学学报(医学版)》网页已更新

《北京大学学报(医学版)》网页(<http://www.bjmu.edu.cn/xuebao.htm>)已于近日更新。更新后的网页包括首页、历史沿革、期刊信息、稿件查询、编委会、投稿须知几个栏目。首页除有刊物简介外,还可以链接万方数据、CNKI数字图书馆、Pub Med 查阅本刊。历史沿革部分简介本刊发展史,列出历届主编名单。期刊信息栏目将不断发布本刊相关信息。稿件查询栏目可以使作者查询到近期审定稿件结果。投稿须知栏目包括稿约、审稿流程、稿件授权书下载几部分。更新后的学报网页进一步完善了信息发布功能,更加方便作者和读者查询。欢迎广大读者作者提出宝贵意见,我们将不断改进网页。

(本刊编辑部)