

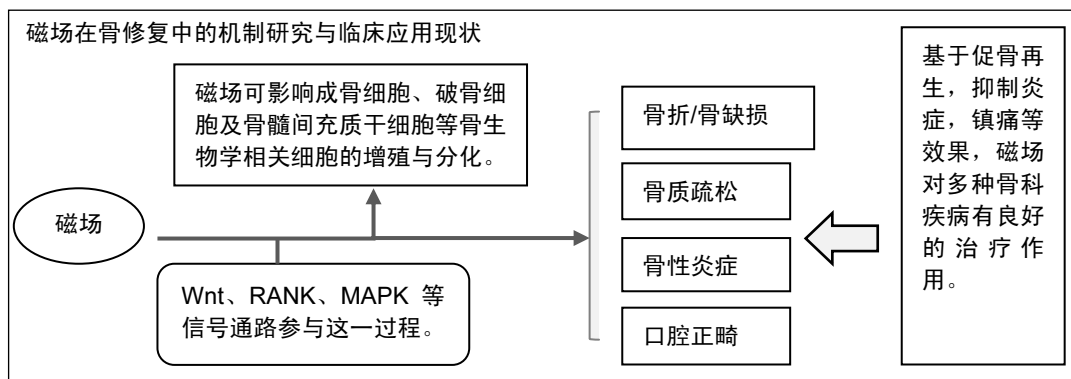
磁场在骨生物学领域：研究与应用中明确和未明确问题

张灵玉^{1,2}, 江静怡^{1,2}, 樊瑜波^{1,2}, 郑丽沙^{1,2} (¹北京航空航天大学生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京市 100083; ²北京航空航天大学生物医学工程高精尖创新中心, 北京市 100083)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1041

ORCID: 0000-0001-9467-1582(张灵玉)

文章快速阅读:



文题释义:

磁场: 磁场与生物活动密切相关, 其生物学效应也吸引了许多研究。常用的磁场包括静磁场、脉冲电磁场、交变磁场和旋转磁场等多种类型, 或根据电磁波谱分为高频、中频和低频磁场。不同的磁场对生物整体或细胞均可产生一定影响。

磁场的骨生物学效应: 骨生物学以骨为中心, 围绕骨组织、骨基质和骨细胞等展开, 研究骨发生、骨形成、骨重塑和骨转换、骨力学以及骨组织工程等一系列基础内容。

摘要

背景: 磁场作为非侵入性物理因子, 在骨生物学领域已有多年的研究和临床应用历史, 具体的影响、机制以及应用方式等还有待深入探索。

目的: 从动物模型层面、细胞层面、作用机制以及临床应用 4 个方面综述近年来国内外磁场在骨生物学领域的研究进展和趋势。

方法: 第一作者检索 PubMed、WOS、CNKI 和万方数据库 2012 至 2018 年的文献, 以“磁场, 骨折, 骨质疏松, 关节炎, 骨愈合, 成骨细胞, 破骨细胞, 骨髓间充质干细胞”为中文关键词, 以“magnetic fields, bone fracture, osteoporosis/osteopenia, bone healing, bone growth, arthritis, osteoblasts, mesenchymal stem cells”为英文关键词, 进行全文检索。初始检索筛选出 103 篇文献, 最终纳入 51 篇进行综述。

结果与结论: ①磁场可影响骨的代谢平衡, 促进骨愈合与骨形成, 增强骨的生物力学性能, 可加速骨质疏松、骨折不愈合、骨性关节炎和软组织损伤等疾病的恢复; ②磁场与材料、药物、运动等其他方法的共同使用, 也具有更好的效果; ③Wnt、RANK、MAPK 等经典信号通路参与磁场介导的成骨作用; ④然而, 磁场促进成骨作用的最佳条件参数和详细的作用机制还要继续探讨; ⑤磁场对人体的潜在或长期影响尚未十分明确, 在临床应用时应谨慎选择磁场参数。

关键词:

磁场; 骨折; 骨质疏松; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨髓间充质干细胞; 骨生物学; 低频脉冲; 静磁场; 国家自然科学基金

主题词:

磁场疗法; 骨生成; 相对生物学效应; 组织工程

中图分类号: R454.1

基金资助:

国家自然科学基金(11572030, 11120101001, 11421202), 项目负责人: 郑丽沙; 科技部国家重点研发计划(2017YFC0108505, 2017YFC0108500)

Magnetic fields applied in the field of bone biology: confirmed and unconfirmed problems

Zhang Lingyu^{1,2}, Jiang Jingyi^{1,2}, Fan Yubo^{1,2}, Zheng Lisha^{1,2} (¹School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, Beijing 100083, China; ²Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering of Beihang University, Beijing 100083, China)

张灵玉, 女, 1992 年生, 安徽省宿州市人, 汉族, 北京航空航天大学在读硕士, 主要从事力学生物学及组织工程基础研究。

通讯作者: 郑丽沙, 博士, 副教授, 硕士生导师, 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京市 100083; 北京航空航天大学生物医学工程高精尖创新中心, 北京市 100083

文献标识码:A

稿件接受: 2018-10-28



Zhang Lingyu, Master candidate, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, Beijing 100083, China; Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering of Beihang University, Beijing 100083, China

Corresponding author: Zheng Lisha, PhD, Associate professor, Master's supervisor, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, Beijing 100083, China; Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering of Beihang University, Beijing 100083, China

Abstract

BACKGROUND: As a noninvasive physical factor, magnetic fields have been investigated for many years, and have been applied in clinic for bone biological field. However, their biological effect, underlying mechanism and model of application need to be studied in depth.

OBJECTIVE: To review the research progress and trend of magnetic fields in bone biology from four aspects: animal models, cells, mechanism and clinical application.

METHODS: The first author searched the literature in PubMed, WOS, CNKI and WanFang databases from 2012 to 2018. The keywords were "magnetic fields, bone fracture, osteoporosis/osteopenia, bone healing, bone growth, arthritis, osteoblasts, mesenchymal stem cells" in English and Chinese, respectively. Totally 103 articles were firstly acquired and finally 51 eligible articles were selected for analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Magnetic fields can affect the balance between osteoblasts and osteoclasts, regulate bone metabolism and osteogenesis, enhance bone biomechanical properties, as well as accelerate the repair of osteoporosis, non-union fractures, osteoarthritis and soft tissue injuries. The combination of magnetic field and other methods such as materials, drugs, or exercise can improve the curative efficiency. Wnt, RANK, MAPK and other signaling pathways play critical roles in magnetic field-mediated osteogenesis. However, the best conditions for magnetic field to promote osteogenesis and the detailed mechanism require to be further studied. The potential or long-term effects of magnetic field on the human body are not yet fully understood. Importantly, the magnetic field parameters should be carefully chosen in clinical practice.

Subject headings: Magnetic Field Therapy; Osteogenesis; Relative Biological Effectiveness; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 11572030, 11120101001 and 11421202 (to ZLS); the National Key Research & Development Program of Ministry of Science and Technology of China No. 2017YFC0108505 and 2017YFC0108500

0 引言 Introduction

磁场与生物的生命活动具有密切关系,外加磁场的生物学效应逐渐成为科学热点之一。其中,磁场用于骨修复与治疗已有多年历史,并在临床中得到了广泛的注意和应用^[1]。大量基础实验和临床研究显示,磁场对骨折不愈合、骨质疏松以及口腔正畸等均有良好的作用效果,磁场可影响细胞膜、细胞形态、细胞外基质和基因表达等,一定条件的磁场能够调控成骨细胞、间充质干细胞等骨组织细胞的增殖与分化,影响骨吸收与骨形成的平衡过程,从而促进骨的再生、修复与重建^[2]。

近年来磁场在骨科领域的动物实验和临床应用方式发生了不少变化,应用单一磁场的研究逐渐减少,许多研究尝试将不同类型的磁场组合应用,或将外加磁场与其他因子如药物、支架、磁性颗粒等联合作用,这些方法不仅取得了良好的作用效果,也为磁场在实验与临床中的使用方式提供了更多启示^[3-5]。此外,磁场在临床的应用范围也得到了拓展,除了常见的几种疾病,研究者还将磁场用于骨性关节炎、股骨头坏死、软组织损伤和牙齿种植等方面的辅助治疗,并取得了一定的疗效。研究磁场在细胞层面的生物学效应有助于理解其对机体层面的影响,目前,磁场对成骨细胞、骨髓间充质干细胞等骨代谢相关的细胞的作用效果尚无统一的结论。关于磁场的作用机制已有许多研究,此前的总结一般聚焦于磁场对自由基、细胞膜和钙离子等的影响,Wnt、MAPK和RANK等经典信号通路在骨的代谢过程中扮演着重要作用,不少研究报道了这些通路参与调控了磁场的骨生物学效应。

因此,当前综述总结磁场的骨生物学效应研究与应用的最新进展,介绍磁场对骨科疾病动物模型的影响,调节骨代谢的细胞实验和作用机制,以及其在临床上应用的多种方式,并包括磁场联合其他因子如药物、支架、磁性颗粒等新方法的研究情况,为磁场的生物效应研究和临床应用拓展提供参考与支持。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索数据库: PubMed、WOS、CNKI和万方数据库。

检索方法:以“磁场,骨折,骨质疏松,关节炎,骨愈合,成骨细胞,破骨细胞,骨髓间充质干细胞”为中文关键词,以“magnetic fields, bone fracture, osteoporosis/osteopenia, bone healing, bone growth, arthritis, osteoblasts, mesenchymal stem cells”为英文关键词,进行全文检索。

检索时间范围:重点检索2012至2017年的文献,以及少量经典和2018年文献。

1.2 文献筛选与分析

纳入标准:①与综述研究内容高度相关;②近期发表或在权威杂志发表;③具有原创性,设计合理,论据可靠。

排除标准:①综述类;重复、内容陈旧文献;②逻辑不严谨、可信度差的文献。

1.3 质量评估 阅读标题和摘要或全文进一步筛选,最后选择51篇文献,其中英文44篇,中文7篇,近5年文献占比90%以上。

2 结果 Results

2.1 常用磁场 生物生存的环境存在着多种多样的磁场,如地磁、宇宙磁辐射,以及随着工业和科技的发展增加的各种家用电器、医疗设备、通讯设备等产生的磁场,它们对生物的行为活动存在潜在影响。在研究中,一般根据磁场强度和方向可分为静磁场和动磁场,静磁场又称为(稳)恒磁场,由永磁体或通有恒定电流的线圈产生,磁场的强度和方向都不随时间的变化而改变;动磁场一般由线圈中不断变化的电流产生,可按照磁感应强度和方向的不同,分为周期变化的交变磁场,非周期变化的脉冲电磁场(以及以固定频率旋转的旋转磁场)。

按照强度大小, 可分为超强磁场(>5 T), 强磁场(1-5 T), 中等强度磁场(1 mT-1 T)以及弱磁场(<1 mT)。还根据频率可分为低频磁场、中频磁场和高频磁场。高强度、中高频的磁场对生物体的作用主要为热效应, 中等强度和低频率磁场则主要表现为非热效应(即生物学效应), 目前的研究以磁场的生物学效应为主。其中, 脉冲电磁场和静磁场的应用最多, 交变磁场和旋转磁场的研究相对较少, 中等强度和低频磁场的效应较为热门。

2.2 磁场骨生物学效应的在体实验研究 磁场用于骨的修复治疗已有多年历史, 实验证明磁场可通过促进成骨细胞、骨髓基质细胞增殖和分化, 影响细胞膜、细胞形态、细胞外基质、基因表达等作用来诱导骨再生, 加速骨愈合。近年来在动物模型实验中, 复合磁场以及与材料等共同应用的方法逐渐成为研究热点。

2.2.1 骨折愈合/骨缺损 Hu等^[3]建立了兔髌骨-髌韧带损伤模型, 使用正弦交变磁场和静磁场组合磁场曝磁处理, 显示新形成骨面积, 骨密度和骨小梁厚度都显著高于对照组。除了单独在体外施加磁场, 有研究者将磁性材料处理后植入骨缺损处, 对骨愈合也具有促进作用。Kim等^[4]将钕磁铁植入新西兰白兔的胫骨, 增加了骨小梁数量和厚度, 并使得细胞外基质相关基因和生长因子相关基因表达上调。在兔股骨缺损处埋置钕铁硼磁铁与胶原/羟基磷灰石混合支架, 其促骨再生的作用优于非磁性支架, 研究者认为静磁场与磁性支架的动态力学作用可能是促进骨再生的潜在因素^[5]。不过单独应用磁性纳米颗粒材料可能阻碍骨再生, 其对软骨形成并无作用, 且在体内的影响和最终命运还不清楚, 材料的生物相容性需进一步研究^[6]。

多数研究证明, 将外加磁场与体内植入磁性材料共同应用一般具有良好的效果。Yun等^[7]建立小鼠颅骨缺陷模型, 在缺损处植入磁性纳米颗粒-聚己内酯复合支架, 同时施加静磁场, 发现与磁性纳米颗粒联合应用可加强静磁场促骨形成的效应, 其新生骨数量是仅植入聚己内酯支架组的2.7倍。聚乳酸-羟基乙酸/含铁的羟基磷灰石颗粒也可产生类似作用, 研究者认为铁纳米粒子可在静磁场下形成微小磁场, 具有超顺磁性, 更有利于成骨细胞的黏附与增殖。除了静磁场, 外加脉冲电磁场与磁柱共同应用也具有更好的促进骨修复能力。正弦低频电磁场促进骨缺损修复效果也优于只植入支架组。Calcagnotto等^[8]的研究则显示自体骨移植和磁场作用对骨组织的修复有更好的效果。

此外, 辅以药物治疗对磁场的促进骨愈合具有干预作用。周围等^[9]建立大鼠胫骨骨折模型, 施加中药治疗和电磁场(2 mT, 2 Hz)治疗, 发现大鼠血清骨形态发生蛋白2含量均显著高于对照组, 应用中药的效果又优于磁场干预。Atalay等^[10]发现磷酸二酯酶抑制剂己酮可可碱和电磁场[(1.5±0.2) mT, 50 Hz]均可促进大鼠骨折愈

合, 但二者联合应用时则对骨折愈合并无积极作用。

2.2.2 骨质疏松/增加骨量 骨质疏松主要是由于骨吸收和骨形成发生了失衡, 磁场可有效改善骨质疏松, 增加骨量, 其中最常用的磁场是脉冲电磁场。Li等^[11]建立大鼠后肢失用性骨质疏松模型, 分别予阿仑膦酸钠和脉冲电磁场(10 Hz, 3.82 mT)处理, 结果显示脉冲电磁场比阿仑膦酸钠能更好地改善骨的机械性能。Zhou等^[12]也发现脉冲电磁场可增强伊班膦酸盐治疗骨质疏松的效果。脉冲电磁场还可阻止切除卵巢引起的腰椎骨和股骨小梁骨质量减少和骨小梁微结构恶化, 不过Lei等^[13]发现3 000-5 000 Hz的脉冲电磁场既能抑制骨形成也可抑制骨吸收, 对骨质疏松无作用; Aksoy等^[14]的实验采用的0.8 mT, 7.3 Hz脉冲电磁场对骨质疏松大鼠骨量的恢复也无显著影响。此外, 在骨质疏松早期应用脉冲电磁场治疗的效果要好于12周后才开始治疗^[15]。

静磁场对骨质疏松也具有改善作用。Zhang等^[16]用静磁场处理1型糖尿病大鼠, 发现大鼠骨小梁和皮质骨的结构恶化和强度的降低被抑制, 骨形态发生蛋白2和Runx2基因表达上调, 血清骨钙素和骨小梁数目增加, 这提示静磁场可能成为1型糖尿病相关骨质减少/骨质疏松症的有用的物理治疗手段。研究还发现, 饮用/进食经静磁场处理的水也可显著提升大鼠骨矿物质密度, 骨矿含量和骨抵抗力。

交变电磁场对增加骨密度、提升骨量也具有一定作用。15 Hz, 1 mT的正弦交变电磁场可显著抑制甲亢引起的骨质流失和微结构恶化^[17]。周建等^[18]对SD大鼠给予正弦交变电磁场照射, 发现50 Hz, 0.1 mT的磁场可显著增加大鼠全身骨密度, 改善骨小梁结构和数目, 90 min为最佳作用时间。

关于旋转磁场的成骨作用研究报道较少, Jing等^[19]发现中等强度的旋转磁场中(0.38-0.60 T, 7 Hz)对失用引起的大鼠股骨小梁和皮质骨微构造的恶化无明显影响, 骨形成和骨吸收标志物表达均无明显变化, 表明旋转磁场目前可能不是用于抑制废用性骨质减少/骨质疏松症的最佳方式。

除了用于治疗骨折不愈合、骨质疏松等常见疾病, 磁场还可抑制炎症, 促进软组织愈合, 对骨关节炎、肩袖撕裂、股骨头坏死和椎体融合等也具有改善作用, 并吸引了越来越多的研究。另外, 交变磁场诱导磁性阳离子脂质体产生的靶向高温可显著抑制小鼠骨肉瘤的增长及转移, 这为相关疾病的临床治疗提供了新的思路。

2.3 磁场骨生物学效应的细胞层面研究 骨代谢是成骨和破骨作用的平衡过程, 成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞等多种细胞与这一活动密切相关, 此外, 骨组织的重建与修复还需要软骨细胞、血管内皮细胞等周围组织细胞的支持。磁场对骨转换具有调节作用, 探索应用磁场的最佳条件和效果具有重要的价值。

2.3.1 成骨细胞 许多研究表明,磁场可影响成骨细胞的增殖与分化等功能,而不同类型和参数的磁场可对成骨细胞产生不同的影响。Zhou等^[20]发现50 Hz正弦交变电磁场可促进成骨细胞形成碱性磷酸酶、钙化结节等骨向分化标志,且1.8 mT和3.6 mT效果最为明显。脉冲电磁场也可提高成骨细胞的碱性磷酸酶活性,促进骨钙素等蛋白表达及矿化结节形成,并在4.1 mT达到峰值。Li等^[21]将MC3T3-E1细胞暴露于400、2 800个脉冲的脉冲电磁场(0.5 Hz)中,发现2 800次脉冲对促进成骨有抑制作用,400次脉冲对其则无影响。

Yang等^[22]发现不同强度的静磁场对成骨细胞的诱导作用不一,同时铁水平和转铁蛋白受体1 mRNA表达也受到影 响。这提示成骨细胞分化可以通过改变静磁场的强度来调节,并且铁可能参与该过程。

2.3.2 破骨细胞 破骨细胞的分化和功能与成骨细胞密切相关,骨溶解常伴随着破骨细胞形成,对于成骨作用和骨修复具有不利影 响。脉冲电磁场和静磁场均可影响破骨细胞的分化,脉冲电磁场能够抑制破骨细胞增殖,加速成熟的破骨细胞凋亡,其作用效果与电磁刺激的频率或者强度有关。

75 Hz, 2.5 mT的脉冲电磁场可抑制外周血单核细胞生成破骨细胞,促进骨再生的作用优于富血小板血浆^[23]。8 Hz, 3.8 mT 的脉冲电磁场可显著抑制巨噬细胞集落刺激因子+核因子κB受体活化因子配体RANKL诱导破骨细胞生成,并降低核因子κB受体活化因子RANK mRNA表达的水平^[24]。Zhang等^[25]发现500 nT和0.2 T的静磁场可促进破骨细胞前体细胞高表达几乎所有的破骨细胞形成基因,使细胞向破骨方向分化和形成,而16 T则有抑制作用,这与其对成骨细胞的作用正好相反。

2.3.3 骨髓间充质干细胞 骨髓间充质干细胞可分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等多种细胞,是骨组织工程的种子细胞。磁场可以调节骨髓间充质干细胞的分化方向,增强成骨分化,抑制脂肪形成^[26]。与成骨细胞类似,中等强度的静磁场(3, 15, 50 mT)可上调骨髓间充质干细胞中成骨向相关基因的表达,其中转录因子Osterix和Runx2上升水平最高,15 mT达到峰值^[27]。

静磁场(0.25 T)和/或磁力介导的剪切力可显著上调人骨髓间充质干细胞软骨分化标志物II型胶原纤维α1基因COL2A1和SOX9的基因表达,并促进硫酸化透明质酸和胶原的合成与分泌。磁场驱动的剪切力比静磁场作用效果更显著,二者联合应用的效果则更加突出^[28]。脉冲电磁场(25/50 Hz, 1.6 mT)对骨髓间充质干细胞COL2和SOX9的基因表达无明显作用,转化生长因子-β1比单独的脉冲电磁场处理具有更大的影响,其与25 Hz 脉冲电磁场联合作用效果最强^[29]。

骨组织的整合与修复常常伴随着软骨形成和血管

再生,磁场可促进软骨细胞分化,诱导血管内皮细胞生发^[7],进而加速骨组织的再生与修复。此外,静磁场对牙周膜细胞和成牙骨质细胞矿化也有促进作用^[30]。磁场对骨肉瘤细胞作用的研究很少,新近报道表明脉冲电磁场可增强化疗药物对骨肉瘤细胞的杀伤作用,旋转磁场也能增强超顺磁性氧化铁颗粒诱导的骨肉瘤细胞凋亡,这为骨肿瘤的治疗提供了一条新的途径^[31]。

总之,磁场可通过调节成骨细胞、破骨细胞和骨髓间充质干细胞等细胞的增殖与分化,发挥对骨代谢的影响。不同类型、参数的磁场对细胞可有不同影响,骨组织对低频脉冲电磁场可具有更强的敏感性,这可能与脉冲电磁场可引发更强的跨膜电位变化和Ca²⁺内流有关;多数研究证明静磁场的促成骨作用与其可诱导成骨细胞增殖、分化以及改变细胞骨架密切相关。四种类型的磁场都能影响多种骨细胞分泌骨生长因子,进而影响成骨,其对不同细胞发挥作用的详细参数和影响机制则还需进一步研究确定。

2.4 磁场骨生物学效应的机制研究 对磁场影响骨再生、骨重建的机制认识不多,目前发现以下几种信号通路可能参与这一过程。

2.4.1 经典Wnt信号通路 在骨的形成和平衡转换中,Wnt信号通路起着重要的调节作用,经典Wnt通路中Wnt分子通过与细胞膜上的frizzled受体和脂蛋白受体相关蛋白5/6共受体结合,使得胞内非磷酸化β-catenin蛋白增多,并进入细胞核内调节目 的基因转录水平,进而促进成骨。研究显示,磁场可以通过激活Wnt/β-catenin信号通路阻止卵巢切除诱导的骨质流失和骨微结构和强度的恶化^[32],15 Hz, 2.4 mT和1.6 mT的脉冲电磁场均可显著上调去卵巢大鼠Wnt, LRP5和β-catenin mRNA水平,较高频率的电磁场也有类似作用^[33-34]。Kim等^[30]发现15 mT静磁场可上调人成骨细胞、牙周膜细胞和成牙骨质细胞Wnt1和Wnt3a的蛋白表达,并提升糖原合成酶激酶-3β的磷酸化水平和总β-catenin蛋白表达。Fathi等^[35]发现电磁场与Zn²⁺共同作用可显著促进脂肪干细胞Wnt1, Wnt3a和β-catenin mRNA表达,静磁场与磁性颗粒的联用也可通过Wnt通路促进成骨^[36],见图1。

2.4.2 RANK/RANKL/OPG信号通路 RANK/RANKL/OPG信号通路对骨形成和骨吸收具有重要作用。RANK主要分布在破骨细胞表面,RANKL则由骨细胞和成骨细胞分泌,RANKL与RANK结合可激活破骨细胞内的信号转导途径,加速破骨细胞成熟和骨吸收等,OPG可与RANKL结合干扰这一过程。磁场可通过影响RANK、RANKL、OPG的表达促进骨形成^[37]。Lei等^[34]对切除卵巢的大鼠应用8周的脉冲电磁场治疗,可预防骨量减少并改善骨的结构和性能,RANKL和OPG mRNA表达显著提高,RANK mRNA表达降低,RANKL/OPG比值则未收到影响,显示磁场可能主要通过降低破骨细胞活动

达到抑制骨吸收的作用。Calcagnotto等^[13]使用的电磁场则提高了RANKL/OPG比值, 不过对破骨相关基因的表达并无影响。

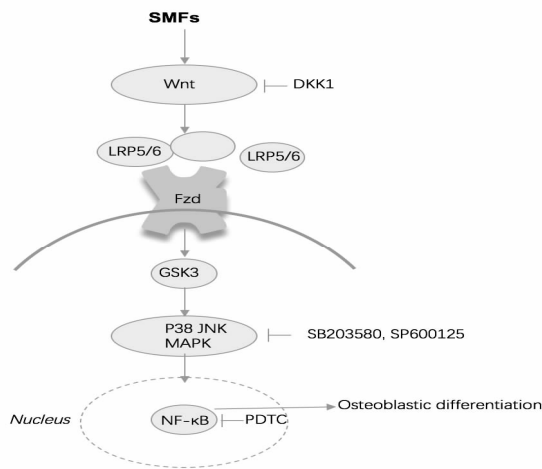


图1 静磁场通过 Wnt, MAPK 等通路调控成骨分化示意图(Kim 等^[30], 2017)

2.4.3 MAPK信号通路 MAPK通路在应力感应中扮演关键角色, MAPK通路被激活后可诱导成骨分化, 对骨的代谢平衡起到调节作用。大量研究显示, 磁场能够提高 p38, c-Jun 氨基末端激酶 JNK 和细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 的磷酸化水平, 促进骨形成, 不同条件的磁场激活不同的 MAPK 通路, 加入 MAPK 抑制剂则会干扰这一作用^[30, 38]。Yun 等^[7]发现静磁场和磁性复合支架对促进 P38, ERK1/2 和 JNK 的活化具有协同作用。脉冲电磁场还可通过 MAPK 通路促进 C2C12 成肌细胞增殖, 抑制软骨破坏^[29]。可见 MAPK 通路在电磁场诱导的成肌成骨作用中扮演不同角色, 更详细的作用机制还有很大的研究空间。

Wnt、MAPK 及 RANK/RANKL/OPG 信号通路在骨代谢中的作用已有很多研究, 磁场对骨平衡的影响与上述通路有密切联系。另外, 还有一些重要的信号通路也参与了磁场介导的成骨作用, 包括 BMP-Smad 信号通路、TGF- β 通路以及 RhoA/Rho 应力感应通路。目前的

研究表明磁场可通过调节这些通路上的标志物表达影响成骨与破骨, 这为探明磁场的骨生物学效应提示了更多的研究方向。

2.5 临床应用最新进展 基于促进骨再生, 改善骨代谢, 增加骨量, 抑制炎症, 镇痛和促进软组织修复等作用, 磁场在临床上已作为辅助治疗手段, 用于多种骨科疾病的治疗, 常见的有骨质疏松、骨性关节炎等, 并取得了一定的疗效, 被证明是一种良好的无侵入性的物理治疗方法。近年来, 磁场应用的方式逐渐扩展, 具体条件参数和效果也获得了越来越多的临床验证, 见表1。

2.5.1 骨质疏松 磁场对改善骨质疏松、增加骨量有促进作用。Elsisi 等^[39]对老年妇女进行低频脉冲磁场治疗, 发现磁场可显著提高患者骨密度和骨矿含量, 效果优于重量训练。低频脉冲磁场还可改善绝经后骨质疏松症患者骨代谢异常情况, 并缓解疼痛^[40]。Meszaros 等^[41]采用的静磁场则对骨质疏松患者并无积极作用, 甚至低于假手术组, 因此在治疗时应选用合适条件的磁场。

磁场与药物同时应用对骨质疏松有增益作用, 张展翅等^[42]将低频脉冲电磁场与鲑鱼降钙素联合用以治疗脊髓损伤导致的骨质疏松症, 持续治疗 12 周后, 联合治疗组患者骨性疼痛程度明显改善, 腰椎及股骨颈骨密度增加显著高于单独使用降钙素或电磁场组, 脉冲电磁场与钙尔奇 D 片、骨化三醇和阿仑膦酸钠联合应用也取得了类似效果^[43]。

2.5.2 关节炎 脉冲磁疗可以缓解炎症部位神经应激反应, 从而减弱痛觉, 并促进局部血液循环, 加速炎症反应物的消除, 将脉冲磁疗法与康复训练联合应用可显著提升骨关节炎临床治愈率, 效果优于单一应用脉冲磁场。Gajjar 等^[44]对 57 例膝关节骨性关节炎患者应用脉冲电磁场治疗, 骨关节炎指数和目测类比疼痛评分显著提升, 日常活动能力明显提高。Dundar 等^[45]则发现脉冲电磁场并不能增强物理治疗对膝关节炎的效用, 这可能与磁场作用时间较短、样本数目限制等有关。

表1 磁场在骨质疏松和骨性关节炎临床治疗中的应用

干预疾病	干预措施	周期	治疗效果	作者
老年骨质疏松	实验组给予低频脉冲磁场(33 Hz, 5 mT)治疗, 对照组给予重量训练, 每周 3 次。	12 周	显著提高患者骨密度和骨矿含量, 作用效果优于重量训练	Elsisi 等 ^[39]
脊髓损伤导致的骨质疏松	药物组予钙尔奇 D 片, 肌注鲑鱼降钙素; 脉冲电磁场组予低频脉冲电磁场治疗, 磁场频率 8-110 Hz, 强度 6-8 档, 40 min/次。联合治疗组同时应用 2 种方法。	12 周	联合治疗组患者骨性疼痛程度明显改善, 腰椎及股骨颈骨密度增加显著高于单独使用降钙素或电磁场组。	张展翅等 ^[42]
膝关节骨性关节炎	实验组同时予以磁场治疗和康复训练。磁场强度为 0.8 T, 20 min/次, 1 次/d, 每周 5 次。对照组只接受曝磁处理。	8 周	实验组总有效率为 94.3%, 对照组为 74.3%, 实验组膝关节 Lysholm 评分也显著高于对照组。	覃宗见等 ^[50]
膝关节骨性关节炎	实验组给予频率 15 Hz 的脉冲电磁场治疗, 30 min, 6 d/周。对照组给予膝盖热敷和肌肉拉伸。	2 周	实验组目测类比评分和骨关节炎指数显著改善。	Gajjar 等 ^[44]
膝关节骨性关节炎	实验组予脉冲电磁场 4-12 Hz, 105 mT, 2.5 min/次, 2 次/d。对照组予安慰剂治疗。	18 d	实验组目测类比评分和骨关节炎指数显著改善。	Wuschech 等 ^[51]
膝关节骨性关节炎	实验组予 50 Hz, 100 μ T 脉冲电磁场治疗, 20 min, 并加入其他传统物理疗法, 对照组仅予物理疗法。5 次/周, 每次持续 60 min。	4 周	两组目测类比评分和骨关节炎指数均显著改善, 脉冲电磁场并无增益作用。	Dundar 等 ^[45]

2.5.3 骨折愈合 尹萍等^[46]对70例骨折患者应用超短波电疗法与脉冲电磁疗法,可改善血液循环,减轻局部炎症,加速骨折愈合。Phillips等^[47]通过大量临床数据证明组合磁场对治疗骨折愈合具有良好的有效性和安全性,2 370例患者中有75%达到骨折愈合。股骨骨折患者的愈合率为64.0%,腕骨/掌骨骨折患者的愈合率为89.7%,加权平均治愈时间为(4.9±1.0)个月。

2.5.4 牙齿种植、正畸 磁场在口腔领域有不少应用,Gujjalapudi等^[48]尝试在种植牙后应用静磁场使骨整合加速,将圆形钕铁硼静磁体植入患者覆盖义齿中,结果发现磁性侧种植体稳定性明显大于非磁性侧,磁场与骨整合之间存在正相关关系。Jung等^[49]证明脉冲电磁航可减少初始正畸牙齿移动引起的疼痛。

磁场刺激在骨质疏松、骨折、骨性关节炎以及牙齿正畸等领域作为常辅助治疗手段,并取得了较好的临床效果,可有效地提升骨量,抑制炎症,减轻疼痛,缩短恢复时间,磁场与药物、运动等其他方法的综合使用可以产生促进作用。不过不同条件的磁场影响不一,且临床观察的时间有限,磁场对人体作用的远期效应还不清楚,因此应谨慎选择参数,并注意预防危害。

3 讨论 Discussion

磁场具有良好的促骨再生作用以及无创、应用简便等特点,是骨科、口腔正畸和康复治疗常用的辅助手段。近年来,磁场与材料等方法组合的研究兴起,使得磁场在骨组织工程中拥有更加广阔的应用前景。目前研究揭示了磁场对成骨、破骨和基质细胞等成骨相关细胞增殖与分化的影响,以及Wnt、RANK/RANKL/OPG和MAPK等信号通路可能参与磁场骨生物学效应的作用过程,但详细的作用机制还需深入探究。值得注意的是,单独应用磁性材料的效果尚存分歧,磁场作用的最佳参数范围和作用方式等也不十分明确,临床应用仍需参考相关指南,谨慎选择治疗参数。此外,关于磁性材料的生物相容性以及磁场作用的远期效用研究较少,长期应用的危害性并不明确,需加强对磁场安全性的观测。

作者贡献: 设计及审校评估为樊瑜波和郑丽沙,资料收集为张灵玉和江静怡,分析及成文为张灵玉。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金(11572030, 11120101001, 11421202);科技部国家重点研发计划(2017YFC0108505, 2017YFC0108500)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Bassett CA, Pawluk RJ, Pilla AA. Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. a surgically noninvasive method. Ann N Y Acad Sci.1974;238:242-262.
- [2] Yang Y, Tao C, Zhao D, et al. Emf acts on rat bone marrow mesenchymal stem cells to promote differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. Bioelectromagnetics. 2010;31(4): 277-285.
- [3] Hu J, Zhang T, Xu D, et al. Combined magnetic fields accelerate bone-tendon junction injury healing through osteogenesis. Scand J Med Sci Sports.2015;25(3):398-405.
- [4] Kim EC, Leesungbok R, Lee SW, et al. Effects of static magnetic fields on bone regeneration of implants in the rabbit: micro-ct, histologic, microarray, and real-time pcr analyses. Clin Oral Implants Res. 2017;28(4):396-405.
- [5] Russo A, Bianchi M, Sartori M, et al. Magnetic forces and magnetized biomaterials provide dynamic flux information during bone regeneration.J Mater Sci Mater Med.2016;27(3):51.
- [6] Panseri S, Russo A, Giavaresi G, et al. Innovative Magnetic Scaffolds for Orthopedic Tissue Engineering. J Biomed Mater Res A.2012;100(9):2278-2286.
- [7] Yun HM, Ahn SJ, Park KR, et al. Magnetic nanocomposite scaffolds combined with static magnetic field in the stimulation of osteoblastic differentiation and bone formation. Biomaterials.2016; 85:88-98.
- [8] Calcagnotto T, Schwengber M M B, De Antoni C C, et al. Magnetic field effects on bone repair after calcium phosphate cement implants: histometric and biochemistry evaluation. Ann Maxillofac Surg.2017;7(1): 18-24.
- [9] 周围,李月玮,蒋秋冬,等.续骨丹外敷疗法对大鼠胫骨缺损模型血清bmp-2的影响[J].基因组学与应用生物学,2017,36(4):1336-1342.
- [10] Atalay Y, Gunes N, Guner MD, et al. Pentoxifylline and electromagnetic field improved bone fracture healing in rats. Drug Des Devel Ther.2015;9:5195-5201.
- [11] Li B, Bi J, Li W, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on histomorphometry and osteocalcin in disuse osteoporosis rats. Technol Health Care.2017;25(S1):13-20.
- [12] Zhou J, Liao Y, Xie H, et al. Effects of combined treatment with ibandronate and pulsed electromagnetic field on ovariectomy-induced osteoporosis in rats. Bioelectromagnetics. 2017;38(1):31-40.
- [13] Lei T, Li F, Liang Z, et al. Effects of four kinds of electromagnetic fields (emf) with different frequency spectrum bands on ovariectomized osteoporosis in mice. Sci Rep. 2017; 7(1):553.
- [14] Aksoy MÇ, Topal O, Özkavak HV, et al. Effects of pulsed electromagnetic field on mineral density, biomechanical properties, and metabolism of bone tissue in heparin-induced osteoporosis in male rats. Biomed Res Int.2017;28(6):2724-2729.
- [15] Zhou J, Liao Y, Zeng Y, et al. Effect of intervention initiation timing of pulsed electromagnetic field on ovariectomy-induced osteoporosis in rats. Bioelectromagnetics. 2017;38(6):456-465.
- [16] Zhang H, Gan L, Zhu X, et al. Moderate-intensity 4mt static magnetic fields prevent bone architectural deterioration and strength reduction by stimulating bone formation in streptozotocin-treated diabetic rats. Bone. 2018;107: 36-44.

- [17] Liu C, Zhang Y, Fu T, et al. Effects of electromagnetic fields on bone loss in hyperthyroidism rat model. *Bioelectromagnetics*. 2017;38(2):137-150.
- [18] 周建, 马小妮, 陈克明, 等. 电磁场不同处理时间对人脐带间充质干细胞增殖与分化的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 3:11-15+19.
- [19] Jing D, Cai J, Wu Y, et al. Moderate-intensity rotating magnetic fields do not affect bone quality and bone remodeling in hindlimb suspended rats. *Plos One*. 2014;9(7): e102956.
- [20] Zhou J, Ming LG, Ge BF, et al. Effects of 50 Hz sinusoidal electromagnetic fields of different intensities on proliferation, differentiation and mineralization potentials of rat osteoblasts. *Bone*. 2011;49(4):753-761.
- [21] Li K, Ma S, Li Y, et al. Effects of pemf exposure at different pulses on osteogenesis of mc3t3-e1 cells. *Arch Oral Biol*. 2014;59(9): 921-927.
- [22] Yang J, Zhang J, Ding C, et al. Regulation of osteoblast differentiation and iron content in mc3t3-e1 cells by static magnetic field with different intensities. *Biol Trace Elem Res*. 2017. doi: 10.1007/s12011-017-1161-5.
- [23] Tschon M, Veronesi F, Contartese D, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields and platelet rich plasma in preventing osteoclastogenesis in an in vitro model of osteolysis. *J Cell Physiol*. 2018;233(3): 2645-2656.
- [24] He J, Zhang Y, Chen J, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on the expression of nfatc1 and caii in mouse osteoclast-like cells. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(1): 13-19.
- [25] Zhang J, Meng X, Ding C, et al. Regulation of osteoclast differentiation by static magnetic fields. *Electromagn Biol Med*. 2017;36(1): 8-19.
- [26] Du L, Fan H, Miao H, et al. Extremely low frequency magnetic fields inhibit adipogenesis of human mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics*. 2014;35(7): 519-530.
- [27] Kim EC, Leesungbok R, Lee SW, et al. Effects of moderate intensity static magnetic fields on human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics*. 2015;36(4): 267-276.
- [28] Son B, Kim H D, Kim M, et al. Physical stimuli-induced chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells using magnetic nanoparticles. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(9):1339-1347.
- [29] Kavand H, Haghighipour N, Zeynali B, et al. Extremely low frequency electromagnetic field in mesenchymal stem cells gene regulation: chondrogenic markers evaluation. *Artif Organs*. 2016; 40(10): 929-937.
- [30] Kim EC, Park J, Kwon IK, et al. Static magnetic fields promote osteoblastic/cementoblastic differentiation in osteoblasts, cementoblasts, and periodontal ligament cells. *J Periodontal Implant Sci*. 2017;47(5): 273-291.
- [31] Du S, Li J, Du C, et al. Overendocytosis of superparamagnetic iron oxide particles increases apoptosis and triggers autophagic cell death in human osteosarcoma cell under a spinning magnetic field. *Oncotarget*. 2017;8(6): 9410-9424.
- [32] Zhou J, He H, Yang L, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on bone mass and wnt/beta-catenin signaling pathway in ovariectomized rats. *Arch Med Res*. 2012;43(4): 274-282.
- [33] Jing D, Li F, Jiang M, et al. Pulsed electromagnetic fields improve bone microstructure and strength in ovariectomized rats through a wnt/lrp5/beta-catenin signaling-associated mechanism. *PLoS One*. 2013;8(11): e79377.
- [34] Lei T, Liang Z, Li F, et al. Pulsed electromagnetic fields (pemf) attenuate changes in vertebral bone mass, architecture and strength in ovariectomized mice. *Bone*. 2018;108:10-19.
- [35] Fathi E, Farahzadi R. Enhancement of osteogenic differentiation of rat adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by zinc sulphate under electromagnetic field via the pka, erk1/2 and wnt/beta-catenin signaling pathways. *PLoS One*. 2017;12(3): e0173877.
- [36] Rotherham M, Henstock J R, Qutachi O, et al. Remote regulation of magnetic particle targeted wnt signaling for bone tissue engineering. *Nanomedicine*. 2018;14(1):173-184.
- [37] Zhou J, Chen S, Guo H, et al. Pulsed electromagnetic field stimulates osteoprotegerin and reduces rankl expression in ovariectomized rats. *Rheumatol Int*. 2013;33(5): 1135-1141.
- [38] Yong Y, Ming Z D, Feng L, et al. Electromagnetic fields promote osteogenesis of rat mesenchymal stem cells through the pka and erk1/2 pathways. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(10): e537-e545.
- [39] Elsisi H F, Mousa G S, Mt E L. Electromagnetic field versus circuit weight training on bone mineral density in elderly women. *Clin Interv Aging*. 2015;10: 539-547.
- [40] 杜迅, 郝建凤. 低频脉冲磁场对绝经后骨质疏松症患者骨代谢标志物水平的影响[J]. *中国临床研究*. 2016;9: 1216-1218.
- [41] Meszaros S, Tabak AG, Horvath C, et al. Influence of local exposure to static magnetic field on pain perception and bone turnover of osteoporotic patients with vertebral deformity - a randomized controlled trial. *Int J Radiat Biol*. 2013;89(10): 877-885.
- [42] 张展翅, 李晓强, 马隽, 等. 鲑鱼降钙素结合脉冲电磁场治疗脊髓损伤致骨质疏松症的临床效果[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017(09): 1191-1194+1260.
- [43] 王鑫, 白倩, 王斌, 等. 运动、药物联合物理因子治疗对脊髓损伤后骨质疏松症疗效的观察[J]. *中国疗养医学*, 2017, 11: 1121-1124.
- [44] Gajjar B, Sheth M, Sharma S, et al. Effect of pulsed electromagnetic energy therapy on pain and function in subjects with knee osteoarthritis. *Int J Med Sci Public Health*. 2014;3(6): 1.
- [45] Dundar U, Asik G, Ulasli AM, et al. Assessment of pulsed electromagnetic field therapy with serum ykl-40 and ultrasonography in patients with knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(3):287-293.
- [46] 尹萍. 超短波电疗法联合脉冲磁疗治疗骨折效果研究[J]. *中国疗养医学*, 2018, 1: 41-42.
- [47] Phillips M, Baumhauer J, Sprague S, et al. Use of combined magnetic field treatment for fracture nonunion. *J Long Term Eff Med Implants*. 2016;26(3): 277-284.
- [48] Gujjalapudi M, Anam C, Mamidi P, et al. Effect of magnetic field on bone healing around endosseous implants -an in-vivo study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10): Zf01-zf04.
- [49] Jung JG, Park JH, Kim SC, et al. Effectiveness of pulsed electromagnetic field for pain caused by placement of initial orthodontic wire in female orthodontic patients: a preliminary single-blind randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2017;152(5): 582-591.
- [50] 覃宗见. 康复训练联合脉冲磁疗对膝关节骨性关节炎患者膝关节功能恢复的影响[J]. *医药前沿*, 2017, 7(14):386-387.
- [51] Wuschech H, Von Hehn U, Mikus E, et al. Effects of pemf on patients with osteoarthritis: results of a prospective, placebo-controlled, double-blind study. *Bioelectromagnetics*. 2015;36(8):576-585.