

低强度不同频率全身震动治疗对兔膝骨关节炎的影响*

王俊博¹, 刘思佳^{2,3}, 陈红英⁴, 王 朴^{2,3,△}

1. 四川大学华西医院 骨外科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 康复医学中心(成都 610041);
3. 康复医学四川省重点实验室(成都 610041); 4. 四川大学华西医院 公共实验中心(成都 610041)

【摘要】 目的 研究不同频率低强度全身震动治疗(WBV)对于兔膝骨关节炎软骨下骨微结构、软骨降解、骨/软骨转换以及关节功能的影响。方法 成年新西兰兔 96 只,随机分为膝关节前交叉韧带切断术组(ACLT 组,16 只)和 WBV+ACLT 组(80 只)。各组行左侧 ACLT,制备膝骨关节炎模型。术后 2 个月,ACLT 组不行 WBV 治疗,WBV+ACLT 组分别以频率 5 Hz、10 Hz、20 Hz、30 Hz、40 Hz 进行 WBV 治疗(每亚组 16 只),震动幅度 2~4 mm,40 min/d,5 d/周,持续治疗 8 周。治疗 8 周后采用负重不对称法检测关节疼痛度;尾静脉血液及尿液采集检测骨/软骨转换标记物血清软骨寡聚基质蛋白(COMP),骨转换标记物 1 型/2 型胶原羧基末端肽(CTX-I、CTX-II),运用 Micro-CT 仪扫描各组模型左侧膝关节,并分析软骨体积和骨微结构;关节软骨采用大体形态学和组织学评分分析。结果 治疗 8 周,与 ACLT 组相比,10 Hz ($P<0.05$)和 20 Hz ($P<0.01$)亚组疼痛改善明显,而 40 Hz ($P<0.05$)亚组则疼痛加重;大体评分和组织学评分,仅 40 Hz 亚组内侧髌与 ACLT 组相比评分增加($P<0.05$),病变更重;Micro-CT 结果显示,关节软骨体积随着频率的改变呈现先增加后减少的变化趋势,以 20 Hz 亚组与 ACLT 组相比增加最为明显($P<0.05$);骨小梁厚度、骨小梁数量和骨体积分随频率的增加而增加($P<0.05$);CTX-I 随频率上升表达下降($P<0.05$),而 COMP 和 CTX-II 的表达随频率增加先降低后升高,以 20 Hz 亚组最低($P<0.05$)。结论 较低频率(20 Hz)WBV 可有效改善关节功能和软骨下骨微结构,增加骨转换,延缓软骨降解,为较优治疗参数。

【关键词】 膝骨关节炎 关节软骨 全身震动 骨微结构 骨/软骨转换

Effects of Low-magnitude Whole Body Vibration (WBV) on Knee Osteoarthritis in Rabbits WANG Jun-bo¹, LIU Si-jia^{2,3}, CHEN Hong-ying⁴, WANG Pu^{2,3,△}. 1. Department of Orthopaedics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Center of Rehabilitation Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Sichuan Province Key Laboratory of Rehabilitation Medicine, Chengdu 610041, China; 4. Core Facility, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: wangpu0816@qq.com

【Abstract】 **Objective** To determine the effects of low-magnitude whole body vibration (WBV) on the structure and function of subchondral trabecular bones, cartilage degradation, bone/cartilage turnover, and osteoarthritis (OA) joint function. **Methods** Knee osteoarthritis model was established in 96 rabbits through left anterior cruciate ligament transection (ACLT). The rabbits were randomly divided into six groups: ACLT control group, WBV+ACLT group (five subgroups, each comprising 16 rabbits receiving 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz, 30 Hz and 40 Hz WBV, respectively, with 2-4 mm amplitude for 40 min/d and 5 d/week over a period of 8 weeks). Joint function was tested via weight-bearing asymmetry. The microarchitecture of subchondral trabecular bones was examined using vivo micro-computed tomography (micro-CT). Cartilage samples from knee joints were taken for gross morphology and histology examinations. Serum samples were taken to detect cartilage oligomeric matrix protein (COMP), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX)-I and urine CTX-II. **Results** Knee joint pain decreased with 10 Hz ($P<0.05$) and 20 Hz WBV treatment ($P<0.05$), but increased with 40 Hz treatment ($P<0.05$). The micro-CT results showed that articular cartilage increased first, peaked at 20 Hz, and then decreased ($P<0.05$). With increased frequency of WBV, the trabecular number, subchondral bone thickness and bone volume fraction increased, serum CTX-I decreased, COMP and CTX-II increased, especially at 20 Hz ($P<0.05$). **Conclusion** Lower frequency (20 Hz) WBV can improve bone microstructure, increase bone turnover, delay cartilage degeneration and improve limb function of rabbits with OA.

【Key words】 Knee osteoarthritis Cartilage Whole body vibration Trabecular bone microarchitecture Bone/cartilage turnover

* 国家自然科学基金(No. 81401858)资助

△ 通信作者, E-mail: wangpu0816@qq.com

膝关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是最常见的慢性、渐进性、退行性的关节疾病,以软骨降解、软骨下骨硬化以及关节边缘骨赘形成为特点^[1]。理想的 KOA 治疗方法是结合药物治疗和非药物治疗,并适时手术干预^[2]。对于非药物治疗,已有研究表明规律且适度的活动和有氧锻炼有益于减轻患肢疼痛并改善关节功能^[3]。

全身震动(whole body vibration, WBV)治疗可将机械震动刺激传递至全身,刺激神经、肌肉、骨骼的活性和兴奋性,被逐渐应用于神经系统疾病^[4]。机械刺激不仅增加骨关节炎软骨细胞内基质的积累并降低金属蛋白酶含量^[5],而且在正常软骨细胞中能促进胶原和成软骨标记物的表达^[6]。频率在10~90 Hz之间的全身震动治疗已被证实在骨质疏松性骨折愈合过程中,可促进骨质矿化^[7]、血管化^[8]以及骨质成熟^[9]。以此可设想在骨关节炎病程中,其可能阻止骨量的丢失和软骨降解。我们此前的研究结果已表明,在兔早期骨性关节炎模型中,4周、40 Hz低强度 WBV 干预可有效改善软骨下骨微结构并增加骨骼的物理强度^[10]。近期亦有学者提出对于大鼠 KOA 模型,18周、35 Hz 低强度 WBV 干预会加速软骨的降解并造成进一步关节功能的减退^[11]。频率在5~50 Hz之间的 WBV 其加速作用 $\leq 14\text{ g}$ ^[12-13],不同频率 WBV 的具体作用效果及机制尚未可知,但其重要性已被明确证实^[14]。

本研究旨在探究不同频率 WBV 对兔 KOA 关节软骨、股骨远端干骺端结构以及肢体功能的影响,确定相关治疗参数,以期为临床应用 WBV 技术提供证据支持。

1 对象与方法

1.1 实验动物

清洁级健康8月龄新西兰兔96只,体质量平均 $(3.8\pm 0.8)\text{ kg}$,雌雄同数。购自四川大学动物实验中心,许可证号:SCDX(川)2014-0224。实验期间各组动物均单独关在笼内,置于温度 $(22\pm 3)\text{ }^\circ\text{C}$ 、湿度 $(55\pm 20)\%$ 、12 h 光暗周期的环境中,自由饮水(消毒自来水),摄食,自然采光。实验中对动物的处置符合《关于善待实验动物的指导性意见》的相关要求。

1.2 主要试剂与仪器

全身振动训练器:购自美国 Power Plate 公司,型号 My7TM。美国通用公司 Micro-CT(型号 Explore Locus SP);三维重建用软件:比利时 Materialise 公司 Mimics V3.1.2 软件;等电容测量

仪:英国 Diss 公司, Linton Instrumentation。

1.3 动物分组、造模和干预方法

1.3.1 实验动物分组 成年新西兰兔96只,采用随机数字表随机分为膝关节前交叉韧带切断术组(ACLT组,16只)和WBV+ACLT组(80只)。各组行左侧 ACLT,制备膝关节炎模型。术后2个月,ACLT组不行 WBV 治疗,WBV+ACLT组分为5亚组,每亚组16只,分别以频率5 Hz、10 Hz、20 Hz、30 Hz、40 Hz 进行 WBV 治疗。

1.3.2 ACLT 所有动物于术前和术后3 d 给予0.03 mg/kg 剂量的盐酸丁丙诺啡肌注镇痛,每6 h 注射1次;术前和术后2 d 给予质量分数24% 磺胺嘧啶和甲氧苄氨嘧啶15 mg/kg 剂量2次/d 皮下注射抗菌。所有动物用质量分数5%~10% 戊巴比妥钠肌肉注射进行麻醉,仰卧固定,左下肢膝关节及周围备皮、消毒,行左膝关节髁骨内侧切口,显露前交叉韧带,直视下切断前交叉韧带,避免损伤关节软骨,前抽屉实验阳性加以验证,缝合关节囊及皮肤。术后,分笼单独饲养,不限制自由活动。

1.3.3 WBV 治疗 ACLT 术后2月进行 WBV 干预。WBV+ACLT 组:该组所有兔子接受 WBV 干预,治疗参数基于前期相关研究,频率设定为:5 Hz、10 Hz、20 Hz、30 Hz、40 Hz;震动幅度2~4 mm,40 min/d,5 d/周,持续8周。所有兔子均独自置于 WBV 振动平台(直径60 cm,厚度6 mm)上的塑料围栏中,不限制自由活动。ACLT 组实验动物置于相同平台内活动但不接受 WBV 治疗。

1.3.4 疼痛行为学测试 采用负重不对称试验检测实验动物 KOA 患肢的疼痛程度。使用等电容测试仪监测患侧和健侧独立负重大小。完成8周 WBV 治疗后,连续监测3 d,每天测量3次,测量参数包括左后肢体质量(left weight, LW)和右后肢体质量(right weight, RW),则左后肢肢体负重百分比(left weight distribution, LWD)为: $LW/(LW + RW) \times 100\%$,其最终值为9次测量的平均结果。ACLT 术前取12只实验动物测量 LWD,取平均值以求得基线水平(Pre),作为 KOA 造模前后关节负重的对照。

1.3.5 大体观察和组织学评估 完成8周 WBV 治疗后,按照此前 PRITZKER 等^[15]的实验操作和评分方法,处死动物并提取所有动物的内外侧股骨远端以对关节软骨受损程度进行大体观察和评分。使用佳能 EOS1100D 相机对关节软骨标本拍照取图。对于组织学评估,根据国际骨关节炎研究协会

(OARSI)推荐的组织学评分标准进行评分。处死动物后,将股骨远端提取的关节软骨置于10%中性甲醛缓冲液中固定24 h。而后将组织块置于含有10 mmol/L PBS缓冲液(pH7.4)的14%乙二胺四乙酸(Sigma)溶液中脱钙处理,而后梯度酒精脱水,石蜡包埋,制备6 μm 连续切片并进行Safranin O-fast green染色和OARSI评分。评分越高,病理损害越严重。

1.3.6 Micro-CT扫描 参照此前实验经验,WBV干预完成后处死动物,取兔左膝股骨置于10%甲醛溶液中固定。将兔股骨远端离体标本平放置于Micro-CT扫描系统的扫描槽中。CT沿标本长轴方向进行横向扫描。Micro-CT扫描参数:旋转角度增量为0.6°,分辨率为45 μm ,旋转角度为220°,扫描曝光时间为3 000 ms,层间距为16 μm ,扫描一个样本的总时间35 min,对同一样品(股骨远端和胫骨近端)获得500~550张不同横截面1 024×1 024的Dicom格式像素图片。

关节软骨体积(CV,mm³)的测量参照此前XIE的方法^[16],将提取的动物左膝股骨远端标本浸润于37℃体积分数40%/60%Hexabrix/0.15 mmol/L PBS溶液中30 min,而后在矢状轴向以10 μm 分辨率扫描。运用三维算法重建软骨并计算股骨远端软骨体积。对完整的骨组织进行股骨远端软骨下骨的三维图像重建和定量分析。具体测量指标的定量分析采用Mimics V3.1.2 3D重建处理软件和ABA专用骨骼分析软件进行。参数如下:骨体积分数(BV/TV,%);骨小梁厚度(Tb.Th, μm);骨小梁分离度(Tb.Sp, μm);骨小梁数量(Tb.N,mm⁻¹);软骨下骨板厚度(Pt.Th, μm);软骨下骨板密度(subchondral plate density,mg/mm³)。软骨下骨板及骨小梁相关参数的测量均根据美国骨与矿物质研究协会指南,在CTAn软件下完成。

1.3.7 骨/软骨转换分析 在实验动物分组前和完

成8周WBV治疗安乐死实验动物的前1 d,尾静脉采血5 mL,用以分析基线和干预后血清软骨转换标记物血清软骨寡聚基质蛋白(COMP,Animal COMP ELISA,MD Bioproducts,St. Paul,MN,USA),骨转换标记物1型胶原羧基末端肽(CTX-I,IDS RatLaps ELISA,Fountain Hills,AZ,USA)含量。收集实验动物晨尿标本用以分析骨转换标记物2型胶原羧基末端肽(CTX-II,IDS Urine pre-clinical Cartilaps ELISA kit,Fountain Hills,AZ,USA)。标本提取后存储于-80℃环境中。所有ELISA的检测方法均根据原厂家所提供的说明,在微量滴定板中重复测量。COMP和CTX-I的结果采用其与基线浓度的比值(%)表示。CTX-II以mg/mmol为单位。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用post-hoc Bonferroni检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疼痛行为学

表1中WBV干预后,ACLT组与WBV+ACLT组LWD均较基线水平下降($P < 0.01$)。相较于ACLT组,WBV+ACLT组患肢的功能在10 Hz($P < 0.05$)和20 Hz($P < 0.01$)亚组得到改善;而随着频率增加,LWD呈下降趋势,40 Hz亚组较ACLT组降低($P < 0.05$)。

2.2 关节软骨大体及组织学评估

见表1,膝关节炎软骨损伤和降解大部分发生于股骨内侧髌(MFC)。MFC中,5~30 Hz亚组大体评分相较于ACLT组无明显变化,40 Hz亚组大体评分则高于ACLT组($P < 0.05$)。外侧髌(LFC)WBV+ACLT组较ACLT组大体评分无明显变化,差异无统计学意义。表1和图1中组织学

表1 不同频率WBV干预8周后LWD以及内、外侧髌大体评分和组织学评分结果

Table 1 Effects of WBV treatments on LWD, macroscopic and microscopic scores of medial and lateral femoral condyle

Parameter	Pre group (n=12)	ACLT group (n=16)	WBV+ACLT group				
			5 Hz (n=16)	10 Hz (n=16)	20 Hz (n=16)	30 Hz (n=16)	40 Hz (n=16)
LWD/%	50.11±1.25	38.11±4.23 [#]	38.99±3.80 [#]	42.01±4.29 ^{#,*}	43.25±3.22 ^{#,**}	38.65±3.56 [#]	34.20±2.89 ^{#,*}
Macroscopic score							
MFC		5.38±1.32	5.32±0.92	5.31±1.35	5.46±0.84	5.87±1.17	6.68±1.05*
LFC		3.22±1.18	3.10±0.78	3.23±1.21	3.43±1.24	3.36±0.86	3.78±0.96
Microscopic score							
MFC		13.43±2.86	10.69±2.45	10.13±3.25	9.69±2.33	12.50±4.16	14.38±4.35
LFC		6.31±1.58	5.94±2.76	5.69±1.71	6.63±3.16	7.06±2.90	3.50±3.04

[#] $P < 0.01$, vs. pre group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. ACLT group. LWD: Left weight distribution; MFC: Medial femoral condyle; LFC: Lateral femoral condyle

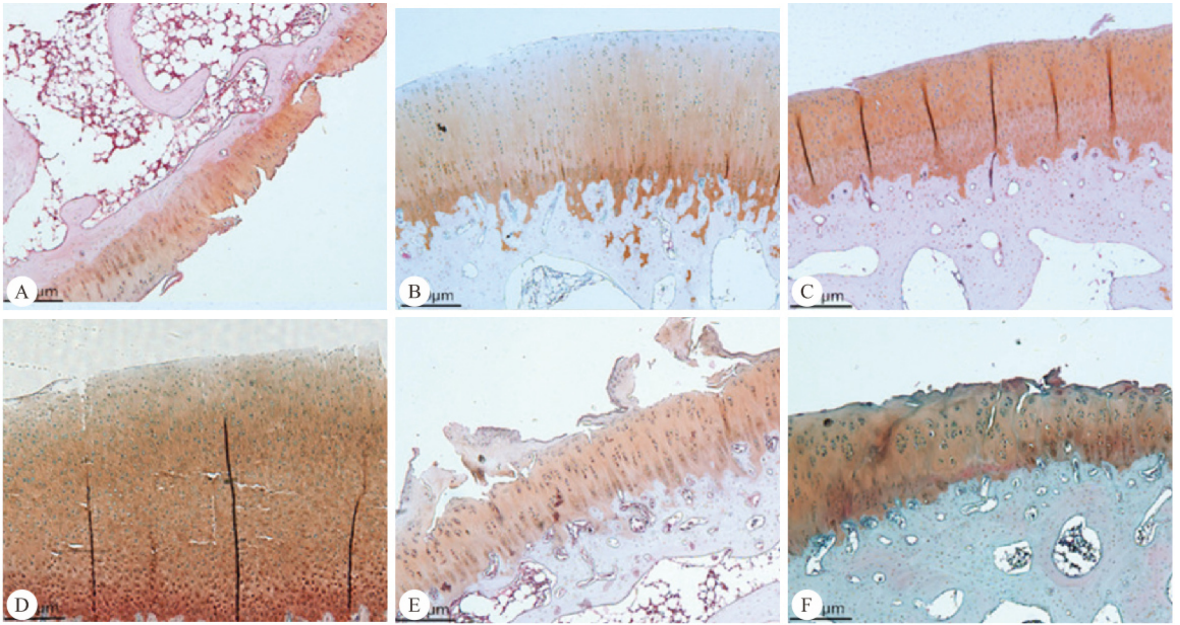


图 1 各组关节软骨组织学 Safranin O-fast green 染色切片。×25

Fig 1 Microscopic histological examinations of cartilage Safranin O-fast green staining. ×25

A: ACLT group; B-F: 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz, 30 Hz, 40 Hz WBV+ACLT group, respectively

评分结果表明, MFC 5~20 Hz 亚组评分呈下降趋势, 而 30~40 Hz 亚组呈上升趋势, 但其结果较 ACLT 组差异无统计学意义。LFC 评分各组间差异无统计学意义, 但其最低点发生在 40 Hz 亚组。

2.3 Micro-CT 分析

见图 2 和表 2。结果显示: CV 随频率的上升先增加后降低, 最高值在 20 Hz 亚组 ($P < 0.05$); Pt. Th、BV/TV、Tb. N 均随频率增加而增加, 以 40 Hz ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$) 亚组最为显著, 软骨下骨板密度、Tb. Th 以及 Tb. Sp 在各组间比较无明显变化。

2.4 骨/软骨转换分析

见表 3。骨重吸收标记物 CTX-I 随着频率上

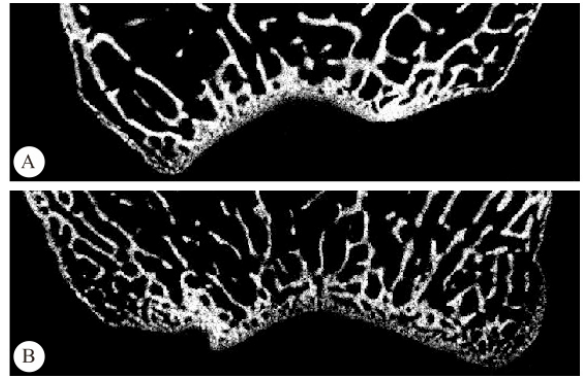


图 2 ACLT 组(A)和 40 Hz 亚组(B) Micro-CT 冠面扫描二维图

Fig 2 Coronal micro-CT slices of rabbit femoral condyles in ACLT (A) and 40 Hz (B) groups respectively

表 2 Micro-CT 对软骨体积、软骨下骨结构分析结果 ($n=16$)

Table 2 Micro-CT analysis on cartilage volumes and microstructure of subchondral bone ($n=16$)

Parameter	ACLT group	WBV+ACLT group				
		5 Hz	10 Hz	20 Hz	30 Hz	40 Hz
CV/mm ³	2.10±0.21	2.33±0.34	2.45±0.56	2.55±0.35*	2.36±0.33	2.11±0.31
Pt. Th/μm	398.1±32.3	438.8±65.7	445.6±56.2	455.7±45.3*	461.9±48.1*	478.4±65.8**
Subchondral plate density/(mg/mm ³)	886.4±121.6	907.6±153.2	959.5±103.6	992.2±103.4	912.8±173.9	954.3±129.7
(BV/TV)/%	0.45±0.07	0.50±0.03	0.51±0.08	0.54±0.04*	0.55±0.13*	0.58±0.09**
Tb. N/mm	4.10±0.55	4.54±1.17	4.89±0.89	5.17±0.58	5.21±1.46*	5.38±1.04*
Tb. Th/μm	245.3±34.6	241.7±68.5	266.8±46.1	283.9±84.7	272.1±89.4	291.6±69.3
Tb. Sp/μm	288.6±96.2	296.3±82.4	269.1±102.8	314.9±79.7	307.4±64.8	296.5±73.1

CV: Cartilage volume; Pt. Th: Subchondral bone thickness; BV/TV: Bone volume fraction; Tb. N: Trabecular number; Tb. Th: Trabecular thickness; Tb. Sp: Trabecular spacing. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. ACLT group

表 3 骨/软骨转换标记物测量结果

Table 3 Effects of WBV treatments on bone and cartilage turnover

Parameter	ACLT group (n=16)	WBV+ACLT group				
		5 Hz (n=16)	10 Hz (n=16)	20 Hz (n=16)	30 Hz (n=16)	40 Hz (n=16)
CTX-I / %	88.57±17.38	79.42±31.58	72.37±19.53	61.49±16.50*	59.34±25.41*	52.02±23.06**
COMP / %	113.94±41.18	106.36±29.47	79.10±32.67	68.41±34.83*	98.38±41.38	124.83±51.94
CTX-II / (μg/mmol)	82.41±8.74	76.28±13.74	66.25±8.17*	61.79±11.83**	74.17±17.48	88.27±19.52

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. ACLT group

升而表达下降,以 40 Hz 亚组($P < 0.01$)变化最为显著;软骨重吸收标记物 COMP 和 CTX-II 水平均随着频率上升而呈先下降后上升的趋势,最低点为 20 Hz 亚组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 讨论

本实验结果表明,不同频率参数的全身震动干预对肢体功能、软骨下骨以及软骨结构、骨/软骨代谢有不同的影响结果。较低频率 WBV(20 Hz)干预可在组织学评分相当的情况下获得疼痛改善和更高的关节软骨体积,表明其可加速软骨形成,降低软骨重吸收,延缓关节软骨退化。随 WBV 频率的增加,软骨下骨微结构 BV/TV、Tb. N、Pt. Th 上升,并降低骨重吸收标记物 CTX-I 的水平,表明 WBV 可提高骨代谢,加速骨合成提高软骨下骨密度和力学特性,以 40 Hz 亚组最为显著。然而 40 Hz 亚组疼痛程度较 ACLT 组加重,MFC 的大体评分较 ACLT 组增加,损伤加重,这些副反应在选择此频率时需加以考虑。

机械应力的改变是 KOA 发病的重要原因之一,骨骼肌肉组织对机械刺激有着极强的敏感性。在本实验中,较低频率全身震动(幅度 2~4 mm, 10~20 Hz, 40 min/d, 5 d/周,持续 8 周)干预可降低软骨重吸收,延缓软骨退变;然而更高频率的全身震动刺激(幅度 2~4 mm, 30~40 Hz, 40 min/d, 5 d/周,持续 8 周)却得到较差的结果。对以上争议的结论可能的解释是,不同的刺激模式下会引起不同的能量传递,进而造成不同的实验结果。已有研究证实,中等强度动态压缩(10%和 20%过滤强度,作用 1 h,间隔 5 h,持续 6 d)可通过抑制软骨分解代谢以及细胞因子的攻击保护关节软骨,而当滤过强度超过一定限度时(30%滤过强度,作用 1 h,间隔 5 h,持续 6 d),此种刺激会明显增加软骨细胞凋亡,损伤软骨细胞^[17]。

软骨下骨包括软骨下骨板及其下方的骨小梁,为重要的骨格质量决定因子^[18],人体^[19]和动物^[20]研究均表明软骨下骨结构和功能的改变可能是导致

骨关节炎发病的因素之一。本研究结果显示,20~40 Hz WBV 干预均可明显提高 Pt. Th、BV/TV, 30~40 Hz WBV 可改善, Tb. N 说明 WBV 可抑制软骨下骨骨丢失,改善软骨下骨微结构,而 20 Hz WBV 可促进软骨重吸收,起到保护软骨下骨的作用。血清学结果也表明,WBV 干预可提高骨代谢,抑制骨重吸收,加速骨合成。我们认为,此种结果是因为 40 Hz 亚组 WBV 干预能通过上调成骨细胞活性并抑制成骨细胞依赖的破骨活性而改善骨整合^[21];而且,低强度 WBV 刺激(加速度 $< 1 g$, 20~90 Hz)可激活成骨细胞而抑制破骨细胞的形成,进一步促进骨形成,降低骨重吸收^[22]。值得注意的是,组织形态学参数以及骨/软骨转换率可因动物模型自然年龄的增长而改变,在 KOA 早期,骨重塑会明显增加^[23]。然而在本研究中,检测时间点为首次手术后 16 周,其对于在兔 KOA 模型的病程而言处于相对中晚期,并且所有实验动物均为同批次同年龄,实验组与对照组模型的年龄相匹配,因而在此研究中可以排除动物模型年龄的干扰。

综上所述,WBV 干预对兔 KOA 模型影响有频率依赖性;较频率(20 Hz)可增加骨/软骨转换,延缓软骨降解,改善软骨下骨结构,并提高患肢功能,为较优治疗参数。进一步的研究应集中在长时间连续观察低频率 WBV 作用于 KOA 的效果以确定 WBV 干预的最佳作用时间点。

参 考 文 献

- [1] FELSON DT, LAWRENCE RC, DIEPPE PA, *et al.* Osteoarthritis; new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*, 2000, 133(8): 635-646.
- [2] HOCHBERG MC, ALTMAN RD, APRIL KT, *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4): 465-474.
- [3] ZHANG W, NUKI G, MOSKOWITZ RW, *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis; part 3: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through

- January 2009. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(4):476-499.
- [4] ALBASINI A, KRAUSE M, REMBITZKI IV. Using whole body vibration in physical therapy and sport; clinical practice and treatment exercises. Elsevier Health Sciences, 2010; 322-329 [2016-11-23]. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3173-1.00011-9>.
- [5] DECROOS JNA, DHALIWAL SS, GRYPAS MD, *et al.* Cyclic compressive mechanical stimulation induces sequential catabolic and anabolic gene changes in chondrocytes resulting in increased extracellular matrix accumulation. Matrix Biol, 2006, 25(6):323-331.
- [6] LIPHARDT AM, MUNDERMANN A, KOO S, *et al.* Vibration training intervention to maintain cartilage thickness and serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) during immobilization. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(12):1598-1603.
- [7] LEUNG KS, SHI HF, CHEUNG WH, *et al.* Low-magnitude high-frequency vibration accelerates callus formation, mineralization, and fracture healing in rats. J Orthop Res, 2009, 27(4):458-465.
- [8] CHEUNG WH, SUN MH, ZHENG YP, *et al.* Stimulated angiogenesis for fracture healing augmented by low-magnitude, high-frequency vibration in a rat model evaluation of pulsed-wave doppler, 3-D power doppler ultrasonography and micro-CT microangiography. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(12):2120-2129.
- [9] SHI HF, CHEUNG WH, QIN L, *et al.* Low-magnitude high-frequency vibration treatment augments fracture healing in ovariectomy-induced osteoporotic bone. Bone, 2010, 46(5):1299-1305.
- [10] 王 朴, 魏晓霏, 阳筱甜, 等. 全身振动治疗对兔膝关节炎早期软骨下骨结构与功能重塑的影响. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(1):111-115.
- [11] QIN J, CHOW SKH, GUO A, *et al.* Low magnitude high frequency vibration accelerated cartilage degeneration but improved epiphyseal bone formation in anterior cruciate ligament transect induced osteoarthritis rat model. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(7):1061-1067.
- [12] CHEUNG WH, MOK HW, QIN L, *et al.* High-frequency whole-body vibration improves balancing ability in elderly women. Arch Phys Med Rehabil, 2007, 88(7):852-857.
- [13] RUBIN C, POPO M, FRITTON JC, *et al.* Transmissibility of 15-Hz to 35- vibrations to the human hip and lumbar spine; determining the physiologic feasibility of delivering low-level anabolic mechanical stimuli to skeletal regions at greatest risk of fracture because of osteoporosis. Spine, 2003, 28(23):2621-2627.
- [14] TORVINEN S, KANNUS P, SIEVAENEN H, *et al.* Effect of a vibration exposure on muscular performance and body balance. Randomized cross-over study. Clin Physiol Funct Imaging, 2002, 22(2):145-152.
- [15] PRITZKER KPH, GAY S, JIMENEZ SA, *et al.* Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(1):13-29.
- [16] XIE LQ, LIN ASP, KUNDU K, *et al.* Quantitative imaging of cartilage and bone morphology, reactive oxygen species, and vascularization in a rodent model of osteoarthritis. Arthritis Rheum, 2012, 64(6):1899-1908.
- [17] LI Y, FRANK EH, WANG Y, *et al.* Moderate dynamic compression inhibits pro-catabolic response of cartilage to mechanical injury, tumor necrosis factor- α and interleukin-6, but accentuates degradation above a strain threshold. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(12):1933-1941.
- [18] DEMPSTER DW. The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. J Bone Miner Res, 2000, 15(1):20-23.
- [19] BOBINAC D, SPANJOL J, ZORICIC S, *et al.* Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. Bone, 2003, 32(3):284-290.
- [20] BOTTER SM, VAN OSCH G, WAARSING JH, *et al.* Quantification of subchondral bone changes in a murine osteoarthritis model using micro-CT. Biorheology, 2006, 43(3):379-388.
- [21] ZHOU Y, GUAN X, LIU T, *et al.* Whole body vibration improves osseointegration by up-regulating osteoblastic activity but down-regulating osteoblast-mediated osteoclastogenesis via ERK1/2 pathway. Bone, 2015, 71(5):17-24.
- [22] LAU E, AL-DUJAILI S, GUENTHER A, *et al.* Effect of low-magnitude, high-frequency vibration on osteocytes in the regulation of osteoclasts. Bone, 2010, 46(6):1508-1515.
- [23] BURR DB, GALLANT MA. Bone remodelling in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(11):665-673.

(2017-01-04 收稿, 2017-05-07 修回)

编辑 吕 熙