

脉冲电磁场对骨髓间充质干细胞成骨分化影响的研究进展

刘朝辉¹, 邓叶龙¹, 孔令俊¹, 高文婷², 李兴国¹, 杨德龙¹, 唐仲海¹

(1. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050; 2. 甘肃省人民医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是临床常见病,脉冲电磁场(pulsed electromagnetic fields, PEMFs)是治疗 OP 的新方法,其可以通过共振效应促进成骨细胞的增殖和分化,从而发挥治疗 OP 的作用。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)是一种具有多向分化能力的干细胞,其对 OP 的预防和治疗具有重要作用。本文概述了 PEMFs 和 BMSC,就 PEMFs 对 BMSC 的作用、PEMFs 促进 BMSC 成骨分化的相关信号通路进行了综述。

关键词 电磁场;骨髓;间质干细胞;细胞分化;骨生成;骨质疏松;信号传导;综述

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨组织微结构破坏、骨量减少、骨的脆性增加和易于骨折为特征的疾病^[1]。骨吸收与骨形成失衡是导致 OP 的主要原因,而骨质疏松性骨折是 OP 的严重后果之一^[2]。OP 多见于中老年人,近年来我国的 OP 患者逐渐增多。口服抗骨质疏松药物是 OP 的常用疗法,但长期服用此类药物容易引起胃肠道不良反应,甚至造成颌骨坏死或股骨头坏死^[3]。近年来,脉冲电磁场(pulsed electromagnetic fields, PEMFs)在 OP 的治疗领域应用增多。PEMFs 可通过共振效应促进成骨细胞的增殖和分化,从而发挥治疗 OP 的作用。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)是一种具有多向分化能力的干细胞,其对 OP 的预防和治疗具有重要作用。有关 PEMFs 促进 BMSC 成骨分化的报道较多,但具体作用机制尚不明确。本文就 PEMFs 对 BMSC 成骨分化影响的研究进展综述如下。

1 PEMFs 和 BMSC 概述

PEMFs 是 OP 物理疗法中的一种,具有无创、安全、有效的特点^[4]。PEMFs 的电磁效应由电流通过亥姆霍兹线圈产生,PEMFs 的相关参数包括频率、强度、波形等^[5]。PEMFs 能通过不同频率和强度的脉冲电流改变人体的生物电磁场,从而起到改善骨代谢的作用。此外,PEMFs 能启动骨重建进程、加速骨发育过程,以及促进成骨细胞增殖、细胞外基质合成^[6]。目前,PEMFs 多用于骨关节炎和 OP 等疾病的治疗。BMSC 是一种具有自我复制和多向分化能力的干细胞,BMSC 主要通过向组织特异性细胞增殖和分化,

以及释放生长因子等,达到治疗炎症和创伤的目的^[7-9]。BMSC 的成骨分化作用对 OP 的防治有重要价值。PEMFs 能够通过不同频率、波形、强度的电流对 BMSC 产生特殊的生物效应^[10],但其具体机制尚不清楚。

2 PEMFs 对 BMSC 的作用

2.1 促进 BMSC 增殖 有多数学者的研究结果表明,PEMFs 能够促进 BMSC 增殖。Dominici 等^[11]研究发现,PEMFs 能通过改变 BMSC 的细胞周期促进其增殖。Wu 等^[12]对用超顺磁性氧化铁纳米颗粒标记的大鼠 BMSC 进行了相关研究,发现暴露于 PEMFs 中心区的 BMSC 浓度高于外周区,表明 PEMFs 可诱导超顺磁性氧化铁纳米颗粒标记的 BMSC 向磁场迁移。赵敏等^[13]研究发现,与未经 PEMFs 刺激的 BMSC 相比,经 PEMFs 刺激的 BMSC 密度增加,且 BMSC 的体积随着刺激时间的延长而增大。Simmons 等^[14]研究发现,采用 PEMFs 刺激 BMSC 后, BMSC 的增殖速度增加。Jansen 等^[15]研究发现,PEMFs 可能抑制 BMSC 增殖,认为这可能与细胞初始接种密度不同有关。由上述研究结论可知,PEMFs 对 BMSC 的作用可能与 PEMFs 的作用时间,以及 BMSC 的细胞来源、接种密度等有关。

2.2 促进 BMSC 成骨分化 BMSC 是脂肪细胞和成骨细胞的共同来源, BMSC 的分化主要由过氧化物酶体增殖物激活受体和 Runt 相关转录因子(runt related transcription factor, Runx)-2 调控,其中过氧化物酶体增殖物激活受体可促进 BMSC 向脂肪细胞分化,导致骨髓脂肪增加、骨密度降低;Runx-2 可以通过调控基质金属蛋白酶的分化,促进骨形成、抑制脂肪细胞生成^[16]。Parate 等^[17]研究发现,使用 PEMFs 刺激 BMSC

后, X 型胶原沉积增加, 有利于 BMSC 的成骨分化。Li 等^[18]研究发现, PEMFs 促进 BMSC 的成骨分化作用主要体现在两个方面, 一个是通过 Runx-2 促进成骨分化, 一个是通过破骨细胞分化因子抑制破骨细胞形成。

PEMFs 对 BMSC 的增殖和分化作用, 因 PEMFs 的波形、频率、强度、持续时间不同而存在差异。Song 等^[19]研究发现, 兔来源 BMSC 经 15 Hz、正弦波形 PEMFs 处理 4 d 后, BMSC 的增殖率增加, 且能维持约 14 d。在 PEMFs 的所有参数中, 频率对细胞的生物学效应影响最大, 而能对细胞产生生物学效应的频率为 1 ~ 100 Hz, 这与人体骨骼系统的固有频率接近^[20-21]。Ehnert 等^[22]研究发现, PEMFs 的频率与人体固有频率接近时, 可以最大程度发挥 PEMFs 的作用。

Ca^{2+} 对人体的各项生理活动有重要作用, Ca^{2+} 的浓度变化可影响 BMSC 的增殖和分化^[23]。PEMFs 可引起细胞去极化, 开放电压依赖性 Ca^{2+} 通道^[24]。Wu 等^[25]研究发现, 细胞外 Ca^{2+} 的浓度变化可影响 BMSC 的成骨分化。Zhang 等^[26]研究发现, 采用 PEMFs 刺激大鼠成骨细胞后, 细胞内的 Ca^{2+} 浓度发生了变化, 认为 PEMFs 促进成骨细胞的成骨分化可能与细胞内 Ca^{2+} 的移动导致 Ca^{2+} 沉积有关。此外, Ca^{2+} 可通过胰岛素样生长因子-1 诱导 BMSC 的成骨分化^[27]; 骨桥蛋白特征肽可通过 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶/胞外信号调节激酶/活化蛋白-1 信号通路促进 BMSC 的成骨分化^[28]。

PEMFs 可通过介导细胞外基质合成, 增加碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 表达、促进骨钙素 (osteocalcin, OCN) 和 I 型胶原分泌。ALP 和 OCN 是与成骨分化有关的重要指标, 其中 ALP 是成骨细胞分化早期的标志物, OCN 是反映成骨细胞功能的标志物^[29]。Luo 等^[30]研究发现, 采用 50 Hz 的 PEMFs 刺激 BMSC (每日 30 min), 3 d 后 PEMFs 组 ALP 的表达增加, 7 d 后 PEMFs 组的 OCN 表达增加, 而对照组在同样时间点未发现 ALP 或 OCN 表达增加, 由此认为 50 Hz 的 PEMFs 对 BMSC 的成骨分化作用最为显著。Zhou 等^[31]研究发现, 经 PEMFs 刺激后, 细胞中的 Runx-2 和 OCN 的表达增加。Kaivosoja 等^[32]研究发现, 采用 15 Hz 的 PEMFs 刺激 BMSC 后, BMSC 内 Runx-2、ALP 和 OCN 的表达均增加。除了上述因素, PEMFs 对 BMSC 的成骨分化作用还与成脂基因

AP-2、骨形态发生蛋白质 (bone morphogenetic protein, BMP)-2、腺苷 A2A 和 A2B 受体等有关^[33-36]。

3 PEMFs 促进 BMSC 成骨分化的相关信号通路

PEMFs 对 BMSC 的成骨分化作用机制, 目前尚未完全清楚, 可能与环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/cAMP 依赖性蛋白激酶 (cAMP-dependent protein kinase, PKA)、促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、Wnt/ β -连环蛋白 (catenin) 信号通路等有关。

3.1 cAMP/PKA 信号通路 PEMFs 可能通过 cAMP/PKA 信号通路促进 BMSC 的成骨分化。Siddappa 等^[37]研究发现, cAMP/PKA 信号通路被激活后, 白细胞介素-11、胰岛素样生长因子-1、BMP-2 等的表达增加, 可促进 BMSC 的增殖和分化。Yong 等^[38]研究发现, 采用 PEMFs 刺激 BMSC 后, cAMP、Runx-2、BMP-2、OCN、ALP 的表达增加; 采用 PKA 特异性抑制剂 H89 作用于经 PEMFs 刺激的 BMSC 后, Runx-2、BMP-2、ALP 的表达降低。

3.2 MAPK/ERK1/2 信号通路 MAPK 是细胞信号转导过程中的重要通路, 广泛存在于人体细胞内, 与细胞的增殖、分化和凋亡密切相关^[39]。MAPK 信号通路有 3 条亚通路, 分别是 ERK1/2、p38MAPK 和 Jun 激酶 (Jun kinase, JNK) 通路。PEMFs 可能通过 MAPK/ERK1/2 信号通路促进 BMSC 的成骨分化^[40]。方清清等^[41]研究发现, PEMFs 可通过 p38MAPK 通路促进成骨细胞矿化成熟。PEMFs 是否能够通过 p38MAPK 通路和 JNK 通路调控 BMSC 的成骨分化, 还需进一步研究。

3.3 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 mTOR 是 PI3K/Akt 的下游底物, 可通过改变真核细胞启动因子 4E 结合蛋白和核糖体 40S 小亚基 S6 蛋白激酶的磷酸化状态启动细胞的翻译过程, 对细胞的生长有重要作用。Ferroni 等^[42-43]研究发现, PEMFs 可以通过 mTOR 信号通路促进 BMSC 成骨分化并抑制其成脂分化。Schwartz 等^[44]研究发现, PEMFs 可能通过 PI3K/Akt 信号通路促进 BMP-2 的分泌, 进而提高 Runx-2 的表达, 从而加速 BMSC 的成骨分化。此外,

PEMFs 可以通过上调 Akt、MAPK 和 ras 相关 GTP 结合蛋白 A 来激活 mTOR 信号通路^[37]。

3.4 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路广泛存在于真核生物中, 不仅对骨组织的发育有重要作用, 而且在干细胞向成骨细胞分化的过程中起关键作用^[45]。Shao 等^[46] 研究发现, PEMFs 可提高 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因的表达, 如 Wnt1a 和 Wnt3a 等。周予婧等^[47] 研究发现, PEMFs 能促进 BMSC 成骨分化, 且作用机制可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活有关。

4 小 结

PEMFs 能影响 BMSC 的增殖和分化, 但具体作用机制尚未完全明确, 可能与多条细胞信号通路有关。PEMFs 对 BMSC 的作用, 受 PEMFs 的参数和 BMSC 的来源等影响, 未来可通过相关研究探讨不同参数 PEMFs 对 BMSC 的具体作用和作用机制。

参考文献

- [1] KANIS J A, HARVEY N C, MCCLOSKEY E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(1): 1-12.
- [2] ARCEO-MENDOZA R M, CAMACHO P M. Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 167-178.
- [3] IOLASCON G, MOERTTI A, TORO G, et al. Pharmacological therapy of osteoporosis: what's new? [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 485-491.
- [4] 邓叶龙, 孔令俊, 刘朝辉, 等. 脉冲电磁场对骨代谢的分子细胞学作用机制研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(2): 290-295.
- [5] TONG J, SUN L, ZHU B, et al. Pulsed electromagnetic fields promote the proliferation and differentiation of osteoblasts by reinforcing intracellular calcium transients [J]. *Bioelectromagnetics*, 2017, 38(7): 541-549.
- [6] 肖豪, 刘静, 周君. 脉冲电磁场治疗绝经后骨质疏松症的研究进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(8): 1266-1271.
- [7] FATHI E, AZARBAD S, FARAHZADI R, et al. Effect of rat bone marrow derived-mesenchymal stem cells on granulocyte differentiation of mononuclear cells as preclinical agent in cellbased therapy [J]. *Curr Gene Ther*, 2022, 22(2): 152-161.
- [8] FU X, LIU G, HALIM A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 784.
- [9] ARTHUR A, GRONTHOS S. Clinical application of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells to repair skeletal tissue [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9759.
- [10] EHNERT S, SCHRÖTER S, ASPERA-WERZ R H, et al. Translational insights into extremely low frequency pulsed electromagnetic fields (ELF-PEMFs) for bone regeneration after trauma and orthopedic surgery [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2028.
- [11] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [12] WU S, YU Q, SUN Y, et al. Synergistic effect of a LPEMF and SPIONs on BMMSC proliferation, directional migration, and osteoblastogenesis [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(5): 1431-1443.
- [13] 赵敏, 许建中, 周强, 等. 脉冲电磁场促进人骨髓间充质干细胞成骨的研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2004, 12(6): 38-42.
- [14] SIMMONS J W Jr, MOONEY V, THACKER I. Pseudarthrosis after lumbar spine fusion: nonoperative salvage with pulsed electromagnetic fields [J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2004, 33(1): 27-30.
- [15] JANSEN J H, VAN DER JAGT O P, PUNT B J, et al. Stimulation of osteogenic differentiation in human osteoprogenitor cells by pulsed electromagnetic fields: an in vitro study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11: 188.
- [16] WANG T, HE C, YU X. Pro-inflammatory cytokines: new potential therapeutic targets for obesity-related bone disorders [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(14): 1664-1675.
- [17] PARATE D, KADIR N D, CELIK C, et al. Pulsed electromagnetic fields potentiate the paracrine function of mesenchymal stem cells for cartilage regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 46.
- [18] LI J P, CHEN S, PENG H, et al. Pulsed electromagnetic fields protect the balance between adipogenesis and osteogenesis on steroid-induced osteonecrosis of femoral head at the pre-collapse stage in rats [J]. *Bioelectromagnetics*, 2014, 35(3): 170-180.
- [19] SONG M Y, YU J Z, ZHAO D M, et al. The time-dependent manner of sinusoidal electromagnetic fields on rat bone marrow mesenchymal stem cells proliferation, differentiation, and mineralization [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(1): 47-54.
- [20] INOUE N, OHNISHI I, CHEN D, et al. Effect of pulsed electromagnetic fields (PEMF) on late-phase osteotomy gap

- healing in a canine tibial model[J]. J Orthop Res, 2002, 20(5):1106-1114.
- [21] HARTIG M, JOOS U, WIESMANN H P. Capacitively coupled electric fields accelerate proliferation of osteoblast-like primary cells and increase bone extracellular matrix formation in vitro[J]. Eur Biophys J, 2000, 29(7):499-506.
- [22] EHNERT S, VAN GRIENSVEN M, UNGER M, et al. Co-culture with human osteoblasts and exposure to extremely low frequency pulsed electromagnetic fields improve osteogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4):994.
- [23] KAVAND H, VAN LINTEL H, RENAUD P. Efficacy of pulsed electromagnetic fields and electromagnetic fields tuned to the ion cyclotron resonance frequency of Ca^{2+} on chondrogenic differentiation[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(5):799-811.
- [24] TONG J, SUN L, ZHU B, et al. Pulsed electromagnetic fields promote the proliferation and differentiation of osteoblasts by reinforcing intracellular calcium transients[J]. Bioelectromagnetics, 2017, 38(7):541-549.
- [25] WU S, YU Q, LAI A, et al. Pulsed electromagnetic field induces Ca^{2+} -dependent osteoblastogenesis in C3H10T1/2 mesenchymal cells through the Wnt- Ca^{2+} /Wnt- β -catenin signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2):715-721.
- [26] ZHANG X, LIU X, PAN L, et al. Magnetic fields at extremely low-frequency (50 Hz, 0.8 mT) can induce the uptake of intracellular calcium levels in osteoblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(3):662-666.
- [27] WU L, ZHANG G, GUO C, et al. Intracellular Ca^{2+} signaling mediates IGF-1-induced osteogenic differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527(1):200-206.
- [28] SHIN M K, KIM M K, BAE Y S, et al. A novel collagen-binding peptide promotes osteogenic differentiation via Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II/ERK/AP-1 signaling pathway in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Cell Signal, 2008, 20(4):613-624.
- [29] WU S, YU Q, SUN Y, et al. Synergistic effect of a LPEMF and SPIONs on BMMSC proliferation, directional migration, and osteoblastogenesis[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(5):1431-1443.
- [30] LUO F, HOU T, ZHANG Z, et al. Effects of pulsed electromagnetic field frequencies on the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. Orthopedics, 2012, 35(4):e526-e531.
- [31] ZHOU Y, WU Y, JIANG X, et al. The Effect of quercetin on the osteogenesis differentiation and angiogenic factor expression of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(6):e0129605[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053266/>.
- [32] KAIVOSOJA E, SARIOLA V, CHEN Y, et al. The effect of pulsed electromagnetic fields and dehydroepiandrosterone on viability and osteo-induction of human mesenchymal stem cells[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2015, 9(1):31-40.
- [33] LU T, HUANG Y X, ZHANG C, et al. Effect of pulsed electromagnetic field therapy on the osteogenic and adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3):11535-11542.
- [34] MARTINI F, PELLATI A, MAZZONI E, et al. Bone morphogenetic protein-2 signaling in the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells induced by pulsed electromagnetic fields[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2104.
- [35] GHARIBI B, ABRAHAM A A, HAM J, et al. Adenosine receptor subtype expression and activation influence the differentiation of mesenchymal stem cells to osteoblasts and adipocytes[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(9):2112-2124.
- [36] BAGHERI L, PELLATI A, RIZZO P, et al. Notch pathway is active during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells induced by pulsed electromagnetic fields[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(2):304-315.
- [37] SIDDAPPA R, MARTENS A, DOORN J, et al. CAMP/PKA pathway activation in human mesenchymal stem cells in vitro results in robust bone formation in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(20):7281-7286.
- [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]. J Tissue Eng Regen Med, 2016, 10(10):E537-E545.
- [39] YUE J, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2346.
- [40] LEE K S, HONG S H, BAE S C. Both the Smad and p38 MAPK pathways play a crucial role in Runx2 expression following induction by transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein[J]. Oncogene, 2002, 21(47):7156-7163.
- [41] 方清清, 李志忠, 周建, 等. 信号分子 p38 参与低频脉冲电磁场促进成骨细胞矿化成熟的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(10):1238-1243.

- [42] FERRONI L, GARDIN C, DOLKART O, et al. Pulsed electromagnetic fields increase osteogenetic commitment of MSCs via the mTOR pathway in TNF- α mediated inflammatory conditions: an in-vitro study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5108.
- [43] MIYAMOTO H, SAWAJI Y, IWAKI T, et al. Intermittent pulsed electromagnetic field stimulation activates the mTOR pathway and stimulates the proliferation of osteoblast-like cells[J]. *Bioelectromagnetics*, 2019, 40(6): 412–421.
- [44] SCHWARTZ Z, SIMON B J, DURAN M A, et al. Pulsed electromagnetic fields enhance BMP-2 dependent osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(9): 1250–1245.
- [45] 姜朝阳, 谢兴文, 徐世红, 等. 骨髓间充质干细胞成骨分化相关信号通路[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(5): 473–478.
- [46] SHAO X, YANG Y, TAN Z, et al. Amelioration of bone fragility by pulsed electromagnetic fields in type 2 diabetic KK-Ay mice involving Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(5): E951–E966.
- [47] 周予婧, 王朴, 陈红英, 等. 脉冲电磁场对大鼠骨髓间充质干细胞增殖、成骨分化和 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(3): 347–353.

(收稿日期: 2022-03-09 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 27 页)

- [10] 罗鹏飞, 李宁, 谢兴文, 等. 基于“筋骨平衡”理论探讨旋转手法治疗颈椎病的生物力学机制研究进展[J]. *中医正骨*, 2020, 32(9): 46–49.
- [11] 黄满玉. 施杞教授论治颈椎病的学术思想[J]. *中医正骨*, 2012, 24(1): 72–74.
- [12] 周琦, 周亚东. 论华佗五禽戏调气养生之道[J]. *中医学报*, 2019, 34(11): 2295–2298.
- [13] BLANPIED P R, GROSS A R, ELLIOTT J M, et al. Neck pain: revision 2017[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2017, 47(7): A1–A83.
- [14] LIN I H, CHANG K H, LIOU T H, et al. Progressive shoulder-neck exercise on cervical muscle functions in middle-aged and senior patients with chronic neck pain[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018, 54(1): 13–21.
- [15] 尹鹏程. 健身气功·五禽戏课外体育活动对小学生脊柱发育影响的实证研究[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2021.
- [16] MCKEE M, CARMICHAEL S, BROCKMAN D. Cervical spondylopathy[J]. *Vet Rec*, 1991, 128(1): 20.
- [17] 张松江, 史绍蓉. 五禽戏健身的现代医学与道教理念研究[J]. *湖南科技学院学报*, 2005, 26(5): 197–199.
- [18] 江勇, 王敏, 徐磊, 等. 五禽戏对颈型颈椎病患者颈椎曲度的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2019, 10(23): 1–2.
- [19] KAHLAEE A H, GHAMKHAR L, ARAB A M. The association between neck pain and pulmonary function: a systematic review[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 96(3): 203–210.
- [20] 孙奇正. 健身气功五禽戏健身原理探析[J]. *中华武术*, 2022, 456(7): 115–117.

(收稿日期: 2022-09-13 本文编辑: 李晓乐)

(上接第 37 页)

- [48] PRIETO-ALHAMBRA D, LALMOHAMED A, ABRAHAMSEN B, et al. Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant survival: validation of results in an external population-based cohort[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3233–3240.
- [49] NAMBA R S, INACIO M C S, CHEETHAM T C, et al. Lower total knee arthroplasty revision risk associated with bisphosphonate use, even in patients with normal bone density[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(2): 537–541.
- [50] SHI M, CHEN L, XIN Z, et al. Bisphosphonates for the preservation of periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty: a meta-analysis of 25 randomized controlled trials[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(7): 1525–1537.
- [51] LEMS W F. Bisphosphonates: a therapeutic option for knee osteoarthritis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(9): 1247–1248.
- [52] YUAN X L, MENG H Y, WANG Y C, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8): 1077–1089.
- [53] LASLETT L L, DORÉ D A, QUINN S J, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1322–1328.
- [54] AGARWALA S, SHAROFF L, JAGANI N. Effect of zoledronic acid and alendronate on bone edema and pain in spontaneous osteonecrosis of the knee: a new paradigm in the medical management [J]. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*, 2020, 55(5): 543–550.
- [55] HAYES K N, GIANNAKEAS V, WONG A K O. Bisphosphonate use is protective of radiographic knee osteoarthritis progression among those with low disease severity and being non-overweight: data from the osteoarthritis initiative [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(12): 2318–2326.

(收稿日期: 2022-10-11 本文编辑: 郭毅曼)