

微量直流电对家兔实验性骨折愈合的影响

研究生： 朱 天 岳

导师： 周 人 厚

北京医学院

1982.8

目 录

一. 绪言	2
二. 简要文献综述	3
1. 骨的电特性	3
2. 电成骨的实验研究	6
3. 电成骨的临床应用	12
4. 电成骨的机理探讨	14
三. 实验材料和方法	16
1. 刺激器、导线和电极	16
2. 动物和刺激器的置入	17
3. 取材时间、标准和方法	18
4. X线评分方法	20
5. 组织学评分方法	20
6. 最大抗弯折力测定	21
7. 微血管造影	22
四. 实验结果	23
1. 一般观察	23
2. X线评定结果	23
3. 组织学评定结果	25
4. 最大抗弯折力测定结果	29

5002

一九八五年十月九日

贈

5. 微血管造影结果	30
五. 讨论	31
1. 刺激器和电极的性能	31
2. 微电流对新鲜骨折愈合的 促进作用	34
3. 骨折愈合的生物力学测定	38
4. 骨愈合与血管活动的关系 以及微电流对骨愈合部位 血管活动的影响	40
5. 有关电成骨的机理	44
六. 小结	46
七. 致谢	47
八. 参考文献	48
九. 附图	54
十. 研究生简历	72

摘要

本文用60只成年鼠研究了10-20微安培持续直流电流对实验性桡骨骨折愈合的刺激作用。并通过微血管造影观察了骨愈合与血管生长的关系以及电刺激对血管活动的影响。

实验结果表明，该电流对骨折愈合具有明显的促进作用，主要表现在骨折骨痂，尤其是外骨痂的成熟加快、容量增加和骨折愈合的最大抗弯折力的加大。

实验结果还表明，该电流对骨折愈合部位与成骨密切有关的血管活动无明显影响，这只能说明了电刺激促进骨愈合并非通过增强血管的增殖能力而发挥作用。

总 言

应用电能以不同方式刺激生活骨引起成骨称为电成骨 (electro-osteogenesis)。近三十年来, 电成骨的研究发展迅速。自1953年 Yasuda¹⁰²发现骨的压电电位 (piezoelectric potentials) 后, Friedenber^{45, 49}又证实了完整骨和骨折骨的生物电位 (bioelectric potentials)。在此基础上, 许多研究者在六十年代和七十年代期间进行了大量的电成骨实验和临床研究, 基本肯定了电对骨生长和修复的促进作用^{15, 23, 31-33, 38, 43, 45-47, 59, 60, 62, 63, 66-69, 74, 85, 98, 99, 103}。

目前一般认为, 持续直流电和脉冲电磁场对骨折愈合和延迟愈合有较好的治疗效果^{7, 17, 34, 35, 41, 79}, 但对新鲜骨折愈合的作用仍存在一些不同看法, 甚至相互矛盾。比如, Friedenber⁴⁶和 Weiger⁷⁹认为电对新鲜骨折愈合有显著的刺激作用; Harris^{50, 51}却认为, 直流电能够刺激犬髓腔内成骨, 对接骨新鲜截骨的愈合却无任何刺激作用。又如, Bassett¹⁵认为低频率低强度脉冲电磁场能够加快犬长骨截骨

的愈合，骨折后28天时的愈合强度较对照例明显增高；Behaas等⁴²却发现频率为1赫兹的脉冲电磁场对兔股骨截骨愈合的早期有促进作用，但这种作用不能维持下去，整个愈合所需时间没有明显缩短，因而他们认为这种电形式在临床治疗长骨新鲜骨折中不值得推荐。

国内有关电成骨的研究报道甚少⁷。

为了深入探讨微量直流电对临床新鲜骨折治疗的应用价值，针对以上情况，本文做了如下两方面的研究工作：

一、通过X线和组织学的定量观察以及骨折愈合的最土抗弯折力测定，评定了10-20微安持续直流电对成年健康家兔实验性骨折愈合的刺激作用。

二、通过骨折肢体的微血管造影，观察分析了电刺激对骨折愈合部位血管活动的影响以及血管与骨愈合的关系。

简要文献综述

(一) 电成骨的研究是从研究骨的电特性开始

的。在此以前，人们一直认为骨痂仅仅继发于骨折。Wolff¹⁰¹定律提出后，出现了“力骨痂”这一概念，但机械力是如何引起骨痂生成的却不知道。Yasuda¹⁰²发现骨受力产生电位后，用电通向骨，得到了“电骨痂”（图1, 2）。由此，他将“力→骨痂”推论为“力→电→骨痂”。

此后，Bassett和Becker¹⁹，Shamos和Davine⁹¹相继对骨的电特性作了深入研究，进一步指出，骨的电压电位并不取决于细胞活性，而是决定于应变（strain）和应变率（strain rate），电位方向决定于骨受力的方向，即受压力区荷负电，受张力区荷正电。一些学者认为，这种不同的电位方向很可能直接影响骨细胞的活动，以某种方式指导细胞外大分子物质的聚合，从而有可能影响骨折愈合、骨的生长、骨结构的维持和骨塑型等^{19, 93, 94}。

体内不受压力的骨存在一种与细胞活性密切相关的稳定电位，即生物电位。这种电位在长骨的干骺部是负电性的，在骨干中部是正电性的。长骨骨折后，整个骨干变为负电位，除

干骺部仍存在一个负峰值外，骨折部又出现一个继发负峰值（图3）。随骨折修复，整个骨的电位分布形式渐渐恢复到骨折前状态^{48, 49}。Lokier-Leh 等⁷¹对骨的生物电位来源持不同看法，他们认为，骨的生物电位主要是肌肉损伤电位，并非骨本身的电特性。Lopez-Duran Stan 等⁷²也发现鼠胫骨骨折修复期内，整个骨的生物电位虽然减小，但仍是正性的；骨折愈合后两个月，电位尚未恢复到正常。他们认为与上述看法产生矛盾的原因可能是，在骨髓或骨表面测量与在皮肤表面测量的结果是不一样的。

许多报告指出，在生长和再生活跃区，在活性生物膜表面，呈现负电位。比如，Scott⁹⁰发现鸡胚绒毛膜尿囊膜外层与内层之间存在电位差，分化活跃的内表面是负电性的。Sawyer 等⁸⁸证实主动脉壁存在一种透壁电位差，完整内膜呈负电位，外膜呈正电位；倘若管壁破损，极性就发生颠倒。Becker²⁴也注意到蝾螈肢体截肢后，残端呈正电位，当再生发生时，变为低负电位，随再生发展，负电位减小，直至

面生完成。由此可见，负电位可以指示细胞活性的增加。

(二) 能不能人为地应用负电诱导成骨呢？许多研究者的研究证实了小的电流在阴极部位刺激成骨^{14, 18, 45, 46, 60, 68-70, 92, 98, 102}。但由于电成骨的机理还不清楚，有关电的类型，电极材料、电流强度、电极位置等又多种多样，许多问题尚需回答，所以，电成骨的研究仍在深入进行。

电流和电磁场

电成骨研究之初，大多用一个电池连接一组电阻构成最为简单的刺激器。由于电极在体液内极化，电极间电阻增加，电流下降，给定量研究造成一定的困难。Bassett 等¹⁸曾将一个释放 100 微安培的刺激器插入犬股骨，三十分钟后，电流降到了 3 微安培。

为了稳定电流值，Friedenberg 和 Brigton⁴⁷首先使用了由场效应晶体管调节的稳流电路。当选用 7.5 伏特电源电压时，只要两电极间电阻的变化不超过 300 K 欧姆，可以输出 20 微安培电流不变。在今后的实验和临床研究中，这种电

路一直被广泛采用。

直流电刺激常常引起阳极部位组织坏死。为防止这一问题的发生，使电刺激更好地适应体内由于机械力而产生的生理电位形式，一些学者主张使用脉冲电流或交流电流^{12, 53, 70, 89, 92}。汤川¹⁰用交流电刺激骨折愈合获得相当满意的效果。Levy等⁷⁰报告用0.7赫兹的脉冲电流能够比直流电诱导更多的新骨。Stan等⁹²也发现受脉冲电流刺激的是股骨或胫骨骨折比受持续直流电刺激愈合得更快。但Hassler等⁵²却认为，0-60赫兹的脉冲电流与直流电相比没有特别的优点。Brighton等³³定量地比较了不同频率、不同幅度和不同波形的脉冲电流对骨的影响，没有发现比持续直流电更好。

上述各种电流均需通过电极插入到作用部位输入体内，故称“置入式电刺激”。一些学者研究了“非置入式电刺激”，即电场、电磁场等^{15, 31}。它们可以是静电场，也可以是交变电场；可以是电感性耦合电场，也可以是感应性耦合电场。用电感性耦合电场的双板之间需要有一

高电压，用之于体外模型是适合的，临床应用则有一定危险性，所以，脉冲电磁场用于体内研究较多。

电极材料和电流强度。

电极材料的性质决定其附近组织发生电解和其它复杂电化学反应类型的电压电流范围，直接影响到电成骨的效果，不能把它仅仅看作为电流的通路²¹。

铂金是最为理想的电极材料之一，它与组织之间的接触电位只有几个毫伏，极少引起组织反应¹⁰²。Zengo等¹⁰³报告铂金阴极周围的成骨量要比同一动物身上不锈钢阴极周围多，阳极周围也看不到明显的组织坏死。所以，应用直流电刺激时最好使用铂金为电极。用铂金为电极时，适宜的成骨电流强度较低，约为2-5微安培。但Masureika等⁷⁴用10-20微安培直流电和铂金-铂金阴阳极刺激下颌骨骨折的修复同样获得了较好的效果。

不锈钢电极应用相当普遍。Brighton^{33, 34}和Friedenberg^{45, 47}一直使用不锈钢丝或针为电极

。並观察到阴极新骨形成与电流大小的关系遵循一条剂量反应曲线，即小于5微安培电流刺激不产生成骨作用，大于20微安培，出现细胞坏死，5-20微安培之间出现逐渐增加的骨形成。
 • Harris等⁵⁰比较了不锈钢电极与铂金电极，发现两者在刺激兔或犬髓腔内成骨方面没有什么区别。

化学纯(99.99%)银作电极，不仅具有低的接触电阻，且性能也稳定，是一种比较理想的电极材料²¹。银离子对哺乳动物细胞无毒，对相当数量的微生物却有杀灭作用²⁵。Becker²³报告用银极产生银离子控制局部感染与阴极刺激不含治疗因感染引起的骨折不含愈合获得成功。
 • 使用银电极时的电流强度极低，仅为数百微微安培。

纯钛是最近年被用作电极的。OsteostimTM S-12TM型直流电骨生长刺激器(DCBGS)就是采用纯钛作为阴极，铂金作为阳极(图4)。Collins³⁷报告用纯钛作阴极刺激犬骨不含愈合模型产生显著的成骨。

电极位置和作用方式：

电极位置适当,是电诱导成骨的重要因素之一。Yasuda¹⁰²最早发现阴极区新骨形成比阳极多。野口⁹也发现骨痂沿着两电极间平行了电流流向而形成,从阳极向阴极逐渐增多。Friedenberg 等⁴⁶比较了三种不同电极位置的骨形成情况,发现只有阴极与骨折间隙接触时,对骨愈合才有刺激作用,至于阳极置于附近骨内还是软组织内影响不大。Weigert⁹⁹认为阴极最好绕在骨折间隙周围或交叉于截骨间隙内。Lavigne⁶⁷主张阴极应放于骨修复部位附近,不应直接接触,这样可以排除阴极本身的机械性刺激作用,纯一观察电流对修复的影响。

刺激装置的放置可有全置入式、半置入式和非置入式。前述“DCBGS”是一种全置入式装置,其优点是完全可以携带,治疗期间允许肢体自由活动,缺点是需要开放手术置入,并有一定的体内异物。半置入式是指仅将阴极插入刺激部位,其余部分置于体外,无需开放手术,治疗期间亦可自由活动。非置入式,如电磁场

，虽完全避免了开放手术和体内异物，但治疗期内肢体必须限定在一个固定范围内³³。

实验模型及形态学观察。

电成骨实验研究采用了体内和体外两种模型。体内模型有完整骨髓腔⁴⁵、完整骨^{58, 80}、骺板^{44, 75}、人工骨折⁴⁶、骨缺损^{64, 69}和延迟愈合³⁷等。完整髓腔是为了排除损伤的刺激，纯一观察电流本身的成骨作用；人工骨折和延迟愈合模型接近临床，研究结果有其临床指导意义；应用骺板和完整骨模型，企图用电刺激加速骨长度的生长。体外研究有许多报道^{11, 13, 55, 77, 86, 95, 97}，可以控制各种实验条件，适于电成骨机理方面的探索。

形态学方面的观察主要集中在阴极、阳极和哑阴极（对照极）周围。一些研究者^{18, 45-47, 103}发现，插入髓腔或骨折间隙的不同电极周围，均可见到新形成的无方位的小梁骨，阴极周围的骨量要比哑阴极多得多。骨形成区常常是骨围绕软骨，软骨围绕电极，软骨类型多是透明软骨。阳极周围看不到明显破坏，没

有破骨细胞，只是在小果上或离小果一定距离的地方常常出现多核巨细胞。紧贴阳极包有一层褐色的约1-30-40 μ 厚的物质，可能是变性蛋白质。不锈钢阳极周围组织可见不同程度的凝固性坏死，坏死区随电流的增大而扩大，区内有时聚集大量小圆细胞，常受铁盐沉淀，这些现象很可能是由于不锈钢阳极发生金属解离而侵蚀周围组织的缘故。

(3) 在实验研究的基础上，Friedenberg等⁴³ 1971年首先用10微安培持续直流电治疗了一位内踝骨折不愈合获得成功(图5)。此后，临床研究的报告不断增多。但由于应用不同刺激方法在人体进行愈合速率的定量研究是不可能的，要找到足够的同类病人作对照也相当困难，所以，临床研究的报道多集中在骨折不愈合的治疗上。

一般认为，持续直流电和脉冲电磁场对骨折不愈合的治疗效果相当令人满意。Brighton等³²用直流电和不锈钢Kirschner针作阴极治疗了24例骨折不愈合和5例先天性髋关节(4

例胫骨、1例锁骨），结果前者15例后者1例
 获得愈合。他们还发现，用释放10微安培的单
 阴极治疗小骨（如踝）是足够的，对于大骨（
 如胫、股骨）则须用多阴极，每阴极以释放20
 微安培为宜。1981年，他们将美国十二个研究
 小组的80例和宾夕法尼亚大学的189例经电治
 疗的各种不愈合骨折进行了分析比较，愈合率
 分别达到72.5%和78.8%³⁵。应当肯定的是，持续
 直流电治疗不愈合的成功率与传统骨移植手术？
 治疗的成功率无统计学上的差异，而电刺激器
 的死亡率和并发症的发生率却低得多。Paterson
³⁹报告用直流电刺激器治疗长骨不愈合获得了
 86%的成功率。De Haas 等⁴¹用脉冲电磁场治
 疗胫骨骨折不愈合，88%获得愈合，平均治疗
 时间为6个月。Bassett 等⁴⁷亦报道了相似
 的结果。他们强调指出，病人的年龄、性别、不
 愈合时间的长短、治疗前手术失败的次数、有
 无感染历史和无金属固定物的存在等因素，
 对成功率的影响都不太大。

电刺激治疗新鲜骨折的报道很少。Jørgensen

62, 63 用脉冲电流治疗新鲜胫骨骨折，与对照组相比，愈合速率又加快 30%。Masarek 等⁷⁴用微量直流电刺激新鲜下颌骨骨折，通过愈合的稳固性测量发现，电刺激组比对照组要好。

先天性低关节和外伤性骨缺损的电治疗，虽有一些成功的个案报告^{32, 59, 66, 67, 84, 87}，但效果还不能肯定。对于大的骨缺损，特别是伴随骨髓缺损时，仅仅用电刺激是不起作用的，可望并用骨移植而获得成功⁸。

(四) 关于电成骨的机制问题，迄今还不清楚。Becker^{22, 24}曾观察到，当直流电刺激两栖类红细胞时，该细胞是从它已分化的专能形态向着原始的非分化的形态转化，转而又向着一种新功能形态分化。他称此过程为“去分化 (dedifferentiation)”，并提出一种“遗传去抑制机制 (a genetic derepression mechanism)”。Pilla⁸¹支持这一假设，他认为细胞表面的相互间电化作用可以说明这种起始调节步骤。Hinsenkamp 等⁵⁶用电磁场刺激两栖类红细胞，同样观察到这种“去分化”过程。