

·基础研究·

不同强度脉冲电磁场对大鼠膝关节骨性关节炎软骨和软骨下骨的影响*

谢 薇¹ 阳筱甜¹ 何成奇^{1,2}

摘要

目的:比较两种不同强度脉冲电磁场(pulsed electromagnetic fields, PEMFs)对大鼠膝关节骨性关节炎(osteoarthritis, OA)软骨和软骨下骨结构的影响。

方法:40只成年雄性SD大鼠随机平均分为4组:0.8mT PEMFs组,1.6 mT PEMFs组,OA组和正常对照(normal control, NC)组。两PEMFs组及OA组大鼠右膝关节接受0.2mg碘乙酸钠注射,建立OA模型。4周后,两PEMFs组接受频率为75Hz,强度为0.8mT或1.6mT,2小时/天,4周的PEMFs治疗。采用甲苯胺蓝染色OARSI评分和显微CT技术分析软骨和软骨下骨结构。

结果:组织学观察发现,与OA组相比,两PEMFs组软骨表层相对完整,轻度纤维化,潮线清晰。OARSI评分显示,两PEMFs组与OA组OARSI评分无显著性差异($P>0.05$)。显微CT发现与OA组比较,1.6mT PEMFs组骨小梁数量增多,骨小梁分离度降低,0.8mT PEMFs组骨小梁厚度和骨体积分数降低,骨小梁数量和骨表面积与体积比升高,差异有显著性意义($P<0.05$)。两PEMFs组之间无显著性差异($P>0.05$)。

结论:PEMFs可能对大鼠膝OA软骨和软骨下骨结构有保护作用,但1.6mT和0.8mT强度的PEMFs治疗效果没有明显差异。

关键词 脉冲电磁场;骨性关节炎;软骨;软骨下骨

中图分类号:R685,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2016)-08-0834-07

Effects of different intensity pulsed electromagnetic fields on cartilage and subchondral bone in knee osteoarthritis rats/XIE Wei, YANG Xiaotian, HE Chengqi//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31(8): 834—840

Abstract

Objective: To investigate the efficacy of different intensity pulsed electromagnetic fields (PEMFs) on the structure of cartilage and subchondral bone in knee osteoarthritis (OA) rat.

Method: Forty SD rats were randomly assigned to four groups: 0.8mT PEMFs group, 1.6 mT PEMFs group, OA group and normal control (NC) group. Osteoarthritis was induced (OA and PEMFs groups) by injecting 0.2 mg monosodium iodoacetate into the rat's right knee joint. The Rats in the PEMFs groups were exposed to 75 Hz, 0.8mT or 1.6 mT PEMFs for 2h/day for 4 weeks. Toluidine blue stain and OARSI score were used to investigate changes of cartilage structure. Micro-computed tomography (micro-CT) was used to analysis subchondral bone microarchitecture.

Result: Compared with the OA group, cartilage surface was relatively complete and had mild fibrillation, and tide line was clear in both PEMFs groups. No significant difference was found between PEMFs and OA groups in the OARSI score ($P>0.05$). Compared with the OA group, there was a significant increase in the tra-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.08.002

*基金项目:国家自然科学基金项目(81372110)

1 四川大学华西医院康复医学科,康复医学四川省重点实验室,成都,610041; 2 通讯作者

作者简介:谢薇,女,主治医师; 收稿日期:2016-05-30

becular thickness and number, and a significant decrease in the trabecular separation in 1.6mT PEMFs group ($P < 0.05$). 0.8mT PEMFs group showed a significant decrease in the trabecular thickness and bone volume fraction, and a significant increase in the trabecular number and bone surface/bone volume ($P < 0.05$). No significant difference was found in subchondral bone microarchitecture between two PEMFs groups ($P > 0.05$).

Conclusion: PEMFs might have beneficial effects on the structure of cartilage and subchondral bone in knee OA rats. However, no different effect exists between 1.6mT PEMFs and 0.8mT PEMFs.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Rehabilitation Medicine in Sichuan, Chengdu, 610041

Key word pulsed electromagnetic field; osteoarthritis; cartilage; subchondral bone

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是以关节软骨退化、滑膜炎、软骨下骨重建为主要病理特征,导致关节疼痛、僵硬及功能下降的一种常见慢性退行性关节疾病^[1-2]。尽管迄今为止未能证实哪种因素直接导致了骨性关节炎,但目前一致认为软骨退化和软骨下骨重建在OA发生和发展过程中扮演重要角色,已成为研究热点^[3-4]。骨性关节炎中软骨下骨的骨重建非常活跃,以高转换为特点的软骨下骨重建失衡与关节软骨损伤严重程度密切相关。软骨和软骨下骨之间存在生物化学和分子的交互影响,在OA病理变化过程中起重要作用^[2,5-7]。因此,改善软骨退化和软骨下骨重建可能成为防止或减缓OA发展的有效手段。

脉冲电磁场(pulsed electromagnetic fields, PEMFs)作为一项安全、无创、简便的治疗方法,已被应用于临床治疗骨质疏松^[8-9]、促进骨折愈合^[10],以及改善骨性关节炎症状^[11-12]。以往大量实验研究表明PEMFs对软骨细胞、细胞外基质都有积极的影响^[13-14],不仅能抑制软骨细胞凋亡^[15-16],促进软骨细胞增殖和软骨内骨化^[17-22],而且能促进骨髓间充质干细胞的成骨分化^[23],调节相关细胞因子表达^[15,24]。既往动物实验表明PEMFs可改善豚鼠自发性膝OA软骨损伤、纤维化程度以及软骨下骨的细微结构^[25-27]。尽管学者们从不同角度探讨了PEMFs对骨性关节炎的影响,但是,PEMFs治疗骨性关节炎的作用机制目前尚未完全明确,PEMFs对骨性关节炎软骨下骨的骨重建是否具有调控作用以及如何调控也不明确。本研究旨在通过研究PEMFs对大鼠膝OA软骨结构和软骨下骨三维微观结构重建的影响,同时比较两种不同强度PEMFs的治疗效果,为临床应用PEMFs治疗OA提供依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与主要仪器

健康清洁级SD大鼠75只,雄性,3月龄,体重约380g,由成都达硕实验动物有限公司提供,饲养于四川大学华西医院科技基地实验动物中心,由专业人员负责大鼠的饲养和照料。所有动物分笼饲养,每笼5只,自由饮水、进食,光照与黑暗时间为12h交替,动物房环境温度为 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。实验中对动物的所有处置遵循中华人民共和国科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》的规定^[28]。该实验由四川大学伦理委员会批准实施;常规试剂:多聚甲醛、戊巴比妥钠、碘乙酸钠等购自美国Sigma公司;PEMFs发生器由四川大学制造学院制造;正置荧光显微镜由德国Carl Zeiss公司生产;显微CT扫描机由德国YXLON公司生产。

1.2 实验分组

使用SPSS软件随机分组法将40只清洁级SD大鼠随机分为4组,每组10只,为0.8mT PEMFs组,1.6 mT PEMFs组,OA组和正常对照(normal control, NC)组。两PEMFs组和OA组大鼠右膝关节接受低剂量碘乙酸钠溶液注射。对照组大鼠右膝关节接受同体积的生理盐水注射。

1.3 动物造模

采用低剂量(0.2mg)碘乙酸钠关节腔内注射的方法为PEMFs组和OA组建立大鼠膝关节骨性关节炎动物模型。造模前禁食12h,麻醉后使用50 μl 微量进样器于右膝关节髌韧带注射溶解于50 μl 生理盐水的0.2mg碘乙酸钠溶液,对照组用相同方法于右膝关节注射50 μl 生理盐水。造模后连续3天注射青霉素4万U。所有大鼠造模后不固定,让其自由活动及进食。

1.4 PEMFs 干预

磁场干预装置由四川大学制造学院根据实验所需的磁场强度和频率研制。造模后4周进行干预,1.6mT PEMFs组大鼠接受频率75Hz,强度1.6mT,每天2小时,共4周的PEMFs治疗,而0.8mT PEMFs组大鼠接受强度0.8mT,其余干预参数与1.6mT PEMFs组相同。OA组与对照组不接受任何形式的实验干预。所有动物在造模后8周采用戊巴比妥钠过量麻醉处死。

1.5 显微CT扫描

大鼠的右下肢从髁和踝关节处分离,剔除多余肌肉,随后标本用4%多聚甲醛固定3天后,使用显微CT扫描机对大鼠的右膝关节进行扫描,X线能量设定为80kVp,电流强度44 μ A,积分时间600 ms,体素尺寸为14 μ m。扫描完成后采用VGStudio Max 2.2软件进行三维图像重建。分析胫骨平台和股骨髁内外侧的骨组织形态学参数,选择以下指标:骨密度(bone mineral density, BMD),指骨矿含量,反映区域内的骨矿密度;骨体积分数(bone volume fraction, BV/TV),即骨体积除以总体积;骨表面积与体积比(bone surface/bone volume, BS/BV),即骨表面积除以总体积;骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb.Th),指骨小梁的平均厚度;骨小梁数量(trabecular number, Tb.N),指感兴趣区域内骨组织与非骨组织的交点数量;骨小梁分离度(trabecular separation, Tb.Sp),指骨小梁间的平均宽度。

1.6 甲苯胺蓝染色

大鼠右下肢标本进行显微CT扫描后,用10%乙二胺四乙酸(EDTA)脱钙8周,石蜡包埋后在膝关节内侧做矢状面5 μ m连续切片,每个标本切8张,行甲苯胺蓝染色。在50倍光学显微镜下观察软骨结构,使用ZEN lite 2012显微图像分析软件采集图片,计算OARSI关节软骨组织病理评分^[29],该评分反映软骨损伤程度,得分越高损伤越严重。

1.7 统计学分析

所测数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析。所有结果采用均数 $\pm$ 标准差表示。组间比较采用单因素方差分析,多个均数间的多重比较采用Bonferroni法。 $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 PEMFs对软骨下骨组织形态学的影响

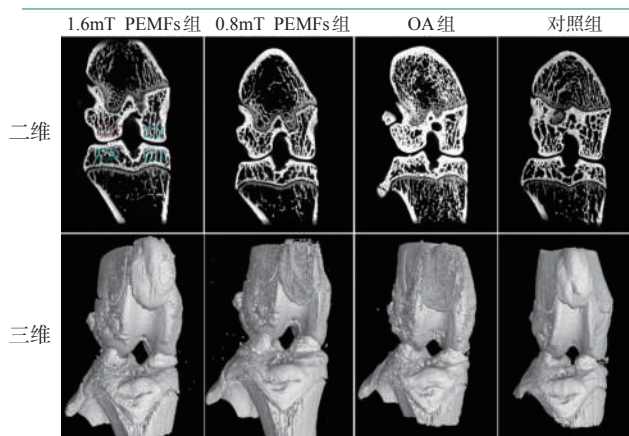
显微CT扫描大鼠右膝关节标本后进行三维重建,可见OA组软骨下骨骨小梁出现硬化表现,局部呈现断裂现象,骨小梁排列紊乱,边缘处可见骨赘形成。1.6mT PEMFs和0.8mT PEMFs组软骨下骨小梁排列较OA组整齐,断裂现象较少见,见图1。

显微CT扫描大鼠右膝关节标本后分析各组胫骨平台和股骨髁内外侧的骨组织形态学参数如表1—4所示。胫骨内侧BMD、BS/BV、Tb.N、Tb.Th、Tb.Sp,胫骨外侧BMD、BS/BV、Tb.N、Tb.Th,股骨内侧Tb.Sp,股骨外侧BMD、BV/TV、BS/BV、Tb.N、Tb.Th、Tb.Sp比较,组间差异有显著性意义($P<0.05$)。与NC组相比,OA组胫骨内侧Tb.N显著降低($P<0.05$),而所有检测部位的BMD、胫骨内侧和股骨内外侧Tb.Sp($P<0.05$)显著增高,差异具有显著性意义。1.6mT PEMFs组与OA组比较,胫骨内外侧Tb.N明显增多($P<0.05$),而胫骨内侧Tb.Sp显著降低($P<0.05$),差异具有显著性意义。0.8mT PEMFs组与OA组相比,胫骨内外侧和股骨外侧Tb.N显著增多($P<0.05$),胫骨内侧和股骨外侧Tb.Th显著降低($P<0.05$),股骨外侧BV/TV显著降低以及BS/BV显著升高($P<0.05$),差异有显著性意义。1.6mT PEMFs组与0.8mT PEMFs组比较,各区域参数差异均无显著性意义。

2.2 PEMFs对软骨组织形态学的影响

观察甲苯胺蓝染色组织切片,发现NC组软骨面形态完好,基质着色正常,潮线清晰。OA组出现

图1 大鼠右膝关节显微CT扫描图像



不同程度的软骨变薄、纤维化,软骨细胞减少,潮线模糊,1.6mT和0.8mT PEMFs组软骨表层与OA组比较均相对完整,但两组间未见明显差异,见图2。胫骨和股骨各组OARSI评分差异有显著性意义($P<0.05$),多个均数间的多重比较显示与NC组比较,OA组和两PEMFs组胫骨和股骨OARSI评分均升高,差异有显著性意义($P<0.05$),但两PEMFs组胫骨和股骨OARSI评分较OA组均未见明显差异($P>$

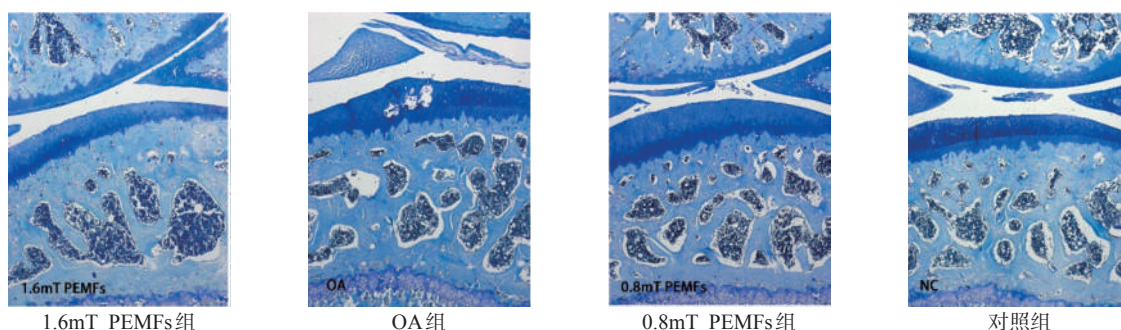
0.05),两PEMFs组间差异无显著性意义,见表5。

3 讨论

软骨下骨重建在OA发生和发展过程中扮演重要角色^[3-4]。目前OA研究重点已从单一的研究软骨退化转移到软骨下骨重建以及软骨和软骨下骨间的交互作用。目前,PEMFs对软骨下骨重建影响的研究评价骨组织形态学仅采用组织切片在平面结构

图2 大鼠右膝关节甲苯胺蓝染色

($\times 5$)



正常对照组(NC组):软骨面形态完好,基质着色正常,潮线清晰;OA模型组(OA组):软骨变薄、纤维化,软骨细胞减少,潮线模糊;1.6mT PEMFs组和0.8mT PEMFs组:软骨表层轻度纤维化,形态完整

表1 胫骨平台内侧软骨下骨组织形态计量学参数

($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	BMD(mg/ml)	BV/TV(%)	BS/BV(L/mm)	Tb.Th(μ m)	Tb.N(L/mm)	Tb.Sp(μ m)
正常对照组	566.22 $\pm$ 173.15	56.21 $\pm$ 2.61	14.59 $\pm$ 0.51	136.40 $\pm$ 4.22	4.08 $\pm$ 0.08	107.72 $\pm$ 8.58
OA模型组	768.90 $\pm$ 69.40	48.34 $\pm$ 8.17	16.14 $\pm$ 2.61	133.56 $\pm$ 29.21	3.78 $\pm$ 0.22	135.12 $\pm$ 20.73
1.6mT PEMFs组	688.18 $\pm$ 141.51	52.08 $\pm$ 4.49	16.06 $\pm$ 1.29	126.49 $\pm$ 10.47	4.18 $\pm$ 0.12 ^①	114.21 $\pm$ 15.96 ^①
0.8mT PEMFs组	681.16 $\pm$ 111.79	48.97 $\pm$ 4.65	18.28 $\pm$ 2.45	109.93 $\pm$ 15.58 ^①	4.39 $\pm$ 0.24 ^①	116.91 $\pm$ 10.88

①与OA组相比 $P<0.05$

表2 胫骨平台外侧软骨下骨组织形态计量学参数

($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	BMD(mg/ml)	BV/TV(%)	BS/BV(L/mm)	Tb.Th(μ m)	Tb.N(L/mm)	Tb.Sp(μ m)
正常对照组	524.01 $\pm$ 170.74	48.29 $\pm$ 1.73	17.50 $\pm$ 0.70	113.72 $\pm$ 4.94	4.23 $\pm$ 0.11	123.44 $\pm$ 5.26
OA模型组	729.65 $\pm$ 55.95	45.55 $\pm$ 5.12	18.70 $\pm$ 2.55	110.52 $\pm$ 19.71	4.14 $\pm$ 0.24	129.48 $\pm$ 10.10
1.6mT PEMFs组	639.56 $\pm$ 131.41	44.83 $\pm$ 5.25	20.59 $\pm$ 2.82	98.34 $\pm$ 12.55	4.57 $\pm$ 0.13 ^①	119.86 $\pm$ 10.00
0.8mT PEMFs组	649.49 $\pm$ 126.68	43.72 $\pm$ 4.58	21.34 $\pm$ 2.26	95.07 $\pm$ 11.75	4.64 $\pm$ 0.21 ^①	117.56 $\pm$ 11.96

①与OA组相比 $P<0.05$

表3 股骨髁内侧软骨下骨组织形态计量学参数

($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	BMD(mg/ml)	BV/TV(%)	BS/BV(L/mm)	Tb.Th(μ m)	Tb.N(L/mm)	Tb.Sp(μ m)
正常对照组	687.63 $\pm$ 194.47	57.35 $\pm$ 4.52	16.68 $\pm$ 1.29	125.38 $\pm$ 16.49	4.70 $\pm$ 0.11	83.57 $\pm$ 13.97
OA模型组	772.37 $\pm$ 59.93	52.22 $\pm$ 8.02	17.29 $\pm$ 2.81	115.52 $\pm$ 21.93	4.49 $\pm$ 0.25	105.41 $\pm$ 16.40
1.6mT PEMFs组	579.89 $\pm$ 139.99	51.48 $\pm$ 4.97	18.30 $\pm$ 2.50	111.69 $\pm$ 16.49	4.71 $\pm$ 0.51	99.59 $\pm$ 13.83
0.8mT PEMFs组	677.91 $\pm$ 111.20	49.51 $\pm$ 4.94	19.85 $\pm$ 2.46	103.54 $\pm$ 12.40	4.80 $\pm$ 0.25	105.56 $\pm$ 12.67

表4 股骨髁外侧软骨下骨组织形态计量学参数

($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	BMD(mg/ml)	BV/TV(%)	BS/BV(L/mm)	Tb.Th(μ m)	Tb.N(L/mm)	Tb.Sp(μ m)
正常对照组	580.74 $\pm$ 174.00	59.93 $\pm$ 2.59	14.44 $\pm$ 1.12	127.9 $\pm$ 8.18	4.51 $\pm$ 0.07	82.06 $\pm$ 17.01
OA模型组	796.21 $\pm$ 49.32	57.83 $\pm$ 5.60	15.9 $\pm$ 1.81	132 $\pm$ 17.70	4.38 $\pm$ 0.26	107.09 $\pm$ 19.23
1.6mT PEMFs组	689.47 $\pm$ 135.78	53.84 $\pm$ 8.25	17.33 $\pm$ 3.15	118.19 $\pm$ 22.59	4.7 $\pm$ 0.35	100.2 $\pm$ 17.08
0.8mT PEMFs组	680.65 $\pm$ 113.72	47.71 $\pm$ 4.80 ^①	20.33 $\pm$ 3.02 ^①	100.56 $\pm$ 13.57 ^①	4.85 $\pm$ 0.31 ^①	107.79 $\pm$ 10.76

①与OA组相比 $P<0.05$

表5 OARSI关节软骨组织病理评分 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	胫骨	股骨
正常对照组	0.80±1.30	0.60±1.34
OA模型组	8.60±2.27	5.20±1.62
1.6mT PEMFs组	6.60±1.84	3.40±1.71
0.8mT PEMFs组	6.40±2.07	3.40±1.43

中进行计量研究,有一定局限性。Fini等^[30]研究发现PEMFs能降低自发性OA豚鼠软骨下骨厚度,对BV/TV、Tb.Th、Tb.N和Tb.Sp尚无明显改变。随后,Fini等^[31]在针对OA晚期的研究中延长了PEMFs的干预周期,结果显示PEMFs不仅能降低软骨下骨厚度,而且对组织形态计量学各项指标均产生影响,增加大部分膝关节范围的Tb.Sp,减少BV/TV、Tb.Th和Tb.N,从而改善软骨下骨骨小梁的细微结构。

在此次研究中,我们采用显微CT分析软骨下骨三维微观结构发现在OA造模8周后,OA组胫骨内侧Tb.N降低,所有检测部位的BMD、胫骨内侧和股骨内外侧Tb.Sp增高,提示低剂量碘乙酸钠诱导的OA模型建立8周后主要影响软骨下骨的骨密度和骨小梁结构,出现多处骨小梁数量下降和间距增宽。然而,Fini等^[31]研究自发性老年豚鼠OA组中软骨下骨Tb.Sp降低,BV/TV、Tb.Th和Tb.N增加。本研究OA组软骨下骨Tb.N和Tb.Sp的改变与既往研究结果矛盾。随着OA疾病进展软骨下骨结构会发生变化,OA早期软骨下骨的骨重建以骨吸收为主,形成局部的骨质疏松,晚期软骨下骨骨密度增加并发生硬化^[3]。由于Fini等研究建立自发性OA模型为OA晚期阶段,然而本研究采用低剂量碘乙酸钠建立OA模型,造模8周后处死动物,软骨下骨Tb.N和Tb.Sp的改变与既往研究结果矛盾可能是因为OA造模方法不同,处于OA不同发展阶段所致。1.6mT PEMFs组与OA组比较,胫骨内外侧Tb.N增多,胫骨内侧Tb.Sp降低,提示1.6mT PEMFs对软骨下骨骨小梁结构具有一定保护作用,且主要发生在胫骨。0.8mT PEMFs组与OA组相比,胫骨内外侧和股骨外侧Tb.N显著增多,胫骨内侧和股骨外侧Tb.Th显著降低,股骨外侧BV/TV显著降低以及BS/BV显著升高,结果显示0.8mT PEMFs不仅能改善骨小梁数量和间距,还能缓解骨小梁硬化增厚过

程。然而,1.6mT PEMFs组和0.8mT PEMFs组在软骨下骨组织形态计量学参数中未见明显差异,尚不能得出两种频率的磁场对软骨下骨组织形态学具有不同作用。

关节软骨的退行性变是OA发展过程中重要病理改变,以软骨细胞减少和细胞外基质降解为主要病理特征^[1]。多项研究表明,PEMFs可以改善骨性关节炎动物模型中关节软骨的组织形态,并与PEMFs治疗的参数和损伤部位有关。De Mattei等^[32-33]在前期研究中发现PEMFs能刺激牛关节软骨外植体中蛋白聚糖合成且不影响降解过程。在此基础上研究PEMFs不同刺激参数对牛关节软骨外植体蛋白聚糖合成的影响^[34],结果发现干预时间从4小时开始,蛋白聚糖合成随时间延长而逐渐增加,在强度为1.5mT时,PEMFs促进蛋白聚糖合成的效果最强,而不同频率对蛋白聚糖合成的影响没有明显差异。此外,多项研究表明^[15,25-27],PEMFs可降低软骨的改良Mankin评分,明显抑制关节软骨退变。

在本研究中,即使我们发现在1.6mT和0.8mT PEMFs组的OARSI评分与相应OA比较没有统计学差异,但是在显微镜下观察甲苯胺蓝染色的软骨宏观结构,可以观察PEMFs具有部分关节保护作用,对防止大鼠OA的软骨退化可能有一定的效果。虽然PEMFs组与OA组OARSI评分未见统计学差异,但有一定程度的降低。未见显著性差异的原因可能是本次研究PEMFs暴露时间不够,本次研究选用的每天2h,为期1个月,而以往豚鼠自发性OA的研究则为每天6h,为期3个月,甚至更长。这也暗示较长时间的PEMFs也许对防止OA软骨退化有更好的效果。1.6mT和0.8mT PEMFs组OARSI评分未见显著性差异,可能是由于两强度差异不大,在未来研究中应增大设立强度的差异性,增加多组不同强度PEMFs组间比较。值得注意的是我们发现碘乙酸钠诱导的OA模型在软骨下骨小梁的改变主要发生在胫骨,特别是胫骨内侧。以往的研究采用豚鼠自发性OA模型也观察到类似的结果^[31]。由此可见,胫骨平台内侧是相对于膝关节的其他表面而言是受影响最严重的区域。

本研究从整体水平探讨了不同强度PEMFs对低剂量碘乙酸钠诱导的OA模型软骨及软骨下骨结

构的影响,但未深入探讨PEMFs引起软骨和软骨下骨结构变化的机制。

4 结论

PEMFs可能对大鼠膝OA软骨和软骨下骨结构有保护作用,但1.6mT和0.8mT强度的PEMFs治疗效果没有明显差异。PEMFs可能成为临床治疗膝OA的有效方式,然而,尚需比较更多的治疗参数,为临床应用的佳参数提供证据。此外,PEMFs对膝OA疗效的潜在机制仍需进一步深入探讨。

参考文献

- [1] Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3): 227.
- [2] Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 43—49.
- [3] Castaneda S, Roman-Blas JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2012, 83(3): 315—323.
- [4] Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB, et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(6): 638—646.
- [5] Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1193—1206.
- [6] Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Subchondral bone and osteoarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(4): 420—426.
- [7] Yuan XL, Meng HY, Wang YC, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8): 1077—1089.
- [8] Liu H, Yang L, He H, et al. The hemorheological safety of pulsed electromagnetic fields in postmenopausal women with osteoporosis in southwest China: a randomized, placebo controlled clinical trial[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 55(3): 285—295.
- [9] Liu HF, Yang L, He HC, et al. Pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis in Southwest China: a randomized, active-controlled clinical trial[J]. *Bioelectromagnetics*, 2013, 34(4): 323—332.
- [10] Chalidis B, Sachinis N, Assiotis A, et al. Stimulation of bone formation and fracture healing with pulsed electromagnetic fields: biologic responses and clinical implications[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(1 Suppl 2): 17—20.
- [11] Ryang We S, Koog YH, Jeong KI, et al. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(5): 815—824.
- [12] Li S, Yu B, Zhou D, et al. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: Cd003523.
- [13] Li S, Luo Q, Huang L, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on cartilage apoptosis signalling pathways in ovariectomised rats[J]. *Int Orthop*, 2011, 35(12): 1875—1882.
- [14] Luo Q, Li SS, He C, et al. Pulse electromagnetic fields effects on serum E2 levels, chondrocyte apoptosis, and matrix metalloproteinase-13 expression in ovariectomized rats [J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29(8): 927—935.
- [15] Guo H, Luo Q, Zhang J, et al. Comparing different physical factors on serum TNF-alpha levels, chondrocyte apoptosis, caspase-3 and caspase-8 expression in osteoarthritis of the knee in rabbits[J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 78(6): 604—610.
- [16] 谢薇, 周君, 罗庆禄, 等. 脉冲电磁场对兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡及凋亡调控蛋白的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, (01): 107—110.
- [17] Fioravanti A, Nerucci F, Collodel G, et al. Biochemical and morphological study of human articular chondrocytes cultivated in the presence of pulsed signal therapy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(11): 1032—1033.
- [18] Jahns M, Durdle N, Lou E, et al. A programmable ramp waveform generator for PEMF exposure studies on chondrocytes[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006, 1: 3230—3233.
- [19] Jahns ME, Lou E, Durdle NG, et al. The effect of pulsed electromagnetic fields on chondrocyte morphology[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2007, 45(10): 917—925.
- [20] Schmidt-Rohlfing B, Silny J, Woodruff S, et al. Effects of pulsed and sinusoid electromagnetic fields on human chondrocytes cultivated in a collagen matrix[J]. *Rheumatol Int*, 2008, 28(10): 971—977.
- [21] Sadoghi P, Leithner A, Dorotka R, et al. Effect of pulsed electromagnetic fields on the bioactivity of human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Orthopedics*, 2013, 36(3): E360—E365.
- [22] Wang J, Tang N, Xiao Q, et al. Pulsed electromagnetic field may accelerate in vitro endochondral ossification[J]. *Bioelectromagnetics*, 2015, 36(1): 35—44.
- [23] 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(03): 347—353.
- [24] Ciombor DM, Aaron RK, Wang S, et al. Modification of osteoarthritis by pulsed electromagnetic field: a morphological study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(6): 455—462.
- [25] Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, et al. Effect of pulsed electromagnetic field stimulation on knee cartilage, subchondral and epiphyseal trabecular bone of aged Dunkin Hartley guinea pigs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2008, 62(10): 709—715.
- [26] Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, et al. Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig[J]. *J Orthop Res*, 2005, 23(4): 899—908.
- [27] Veronesi F, Torricelli P, Giavaresi G, et al. In vivo effect

- of two different pulsed electromagnetic field frequencies on osteoarthritis[J]. J Orthop Res, 2014, 32(5): 677—685.
- [28] 关于发布《关于善待实验动物的指导性意见》的通知[J]. 畜牧兽医科技信息, 2007, (4): 35—36.
- [29] Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(1): 13—29.
- [30] Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, et al. Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig[J]. Journal of Orthopaedic Research, 2005, 23(4): 899—908.
- [31] Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, et al. Effect of pulsed electromagnetic field stimulation on knee cartilage, subchondral and epyphiseal trabecular bone of aged Dunkin Hartley guinea pigs[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2008, 62(10): 709—715.
- [32] De Mattei M, Pasello M, Pellati A, et al. Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants[J]. Connect Tissue Res, 2003, 44(3—4): 154—159.
- [33] De Mattei M, Pellati A, Pasello M, et al. Effects of physical stimulation with electromagnetic field and insulin growth factor-I treatment on proteoglycan synthesis of bovine articular cartilage[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(10): 793—800.
- [34] De Mattei M, Fini M, Setti S, et al. Proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage explants exposed to different low-frequency low-energy pulsed electromagnetic fields [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(2): 163—168.

ISPRM中国康复专科医生培训项目简介

昆明医科大学第二附属医院康复科 敖丽娟

2016年7月30日早,“ISPRM中国康复专科医生培训项目”正式启动。该培训项目由ISPRM前主席励建安教授倡导,ISPRM康复教育委员会与中国康复医学会康复医学教育委员会、台湾复健医学会、缙亚(上海)医学科技咨询有限公司及云南省医师协会康复医师专业委员会合作共同开发。旨在为弥补我国康复专科医师转行培训不足,知识碎片化的现象,同时也为各康复专科住院医师基地培训合格的导师。

一、项目内容设计:根据我国康复专科医师亚专业发展的基本需求设计了神经康复、骨骼肌肉康复、脊髓损伤与心肺康复、儿童与老年康复四大培训模块,每个模块网络学习72学时,面授40学时(重点在操作技术),考试3学时。教学计划见表。

二、项目的运行与管理:7月30日,ISPRMDC大会期间将启动项目,在进行短暂的课程计划及网络服务器调整后,8月30日部分网络课程将免费试运行,开放给2016年ISPRMDC参会的所有医师及云南省医师协会分医师专业委员会医师免费试读2个月,提供反馈意见并开始招募学员。11月1日,中国康复医学会康复医学教育委员会学术年会上网络课程将正式启动,每个季度运行1个教学模块,每模块含10周的网络课程加1周的面授,在10周的网络课程运行中,学员每周上网学习时间不少8学时,每次面授结束时将安排考试,考试合格将由ISPRM教育委员会颁发该模块培训结业证书,如学员在1年内顺利完成课程并4个模块考试合格,将由ISPRM教育委员会颁发ISPRM康复专科医师培训合格证书。如有部分模块考试不及格,允许3个月后补考1次,如仍然不及格建议第二年重修,但重修必须再次缴纳该模块的培训费,因为根据学科进展情况,第二年的课件有可能更新。

该项目获得了ISPRM主席内阁成员一致的支持,是2016年ISPRM教育委员全球培训项目中最重要的培训项目。ISPRM教育委员会主席,来自美国夏威夷大学的Henry Lew教授与敖丽娟教授、王亭贵教授组织了来自美国、台湾、大陆相关领域一流的康复专家授课。加之合作方缙亚(上海)医学科技咨询有限公司具备有丰富的网络课程平台运行的经验。相信该项目的运行作为中国康复医师培训走向国际化的一个重要里程碑,必将推动中国康复医学向国际化迈进的步伐。

内容	学时
一、骨科康复模块	
解剖与生物力学	8
病史、体检及影像诊断	14
骨骼肌肉康复	38
运动医学	12
培训班1	40
二、神经康复模块	
中风	20
脑损伤	20
神经康复	16
电诊断	16
培训班2	40
三、脊髓损伤与心肺康复模块	
脊髓损伤	20
心肺康复	28
听觉、前庭觉和视觉损伤	12
计算机辅助设备与环境控制	6
痉挛状态管理	10
培训班3	40
四、儿童与老年病康复模块	
儿童康复	22
老年康复	12
烧伤康复、癌症康复	20
风湿病康复	10
质量与管理	8
培训班4	40