

低强度脉冲超声在骨折治疗中的应用研究进展

张思琪^{1,2}, 谢杨丽², 陈林^{1,2*}

¹广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心, 广西南宁 530021; ²陆军特色医学中心大坪医院野战外科研究所/战伤组织修复与康复医学研究室/创伤与化学中毒全国重点实验室, 重庆 400042

[中图分类号] R445.1; R685

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1962.2026.0324

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张思琪, 谢杨丽, 陈林. 低强度脉冲超声在骨折治疗中的应用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(6): 957-964.

[收稿日期] 2025-09-18

[录用日期] 2025-12-06

[上线日期] 2026-03-24

[摘要] 低强度脉冲超声(LIPUS)自1994年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于骨折治疗以来, 凭借无创、安全、起效快、依从性高等优势, 已成为临床促进骨组织修复与再生的重要物理干预手段。大量基础与临床研究证实, LIPUS可通过机械力传导调控骨折愈合全程, 显著改善局部微环境、加速血管生成、促进软骨内成骨、提高骨重塑效率。本文系统梳理LIPUS对骨折修复各阶段的影响, 阐述其通过声流、空化效应等调控细胞、血管形成、炎症反应及成骨分化的过程并总结现有相关机制的研究进展。展望未来, 应进一步明确LIPUS调控骨修复的精准分子通路, 发展智能化、参数化超声诊疗装备, 实现基于患者个体差异的精准化治疗, 为推动LIPUS在骨折领域的基础研究深化与临床规范化应用提供新思路与方向。

[关键词] 骨折; 低强度脉冲超声; 运动系统损伤; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨重塑

Research progress in the application of low-intensity pulsed ultrasound in fractures

Zhang Si-Qi^{1,2}, Xie Yang-Li², Chen Lin^{1,2*}

¹Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical Bioresource Development and Application Co-constructed by the Province and Ministry, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China

²Department of Wound Repair and Rehabilitation Medicine/State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning/Trauma Center, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, 400042, China

*Corresponding author, E-mail: linchen70@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82394444, 82072461)

[Abstract] Since low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for fracture treatment in 1994, it has become an important physical intervention for promoting bone tissue repair and regeneration in clinical practice owing to its advantages of noninvasiveness, safety, rapid onset and high compliance. Numerous basic and clinical studies have confirmed that LIPUS can regulate the entire process of fracture healing through mechanotransduction, significantly improving the local microenvironment, accelerating angiogenesis, promoting endochondral ossification, and enhancing the efficiency of bone remodeling. This review systematically summarizes the effects of LIPUS on various stages of fracture repair, elaborates the processes by which it regulates cells, angiogenesis, inflammatory responses and osteogenic differentiation through acoustic streaming, cavitation effects and other mechanisms, and summarizes the current research progress of related mechanisms. Future perspectives call for further clarification of the precise molecular pathways by which LIPUS modulates bone repair, the development of intelligent and parameterized ultrasound diagnosis and treatment equipment, and the implementation of precise treatment based on individual patient differences. These advances will provide new insights and directions for deepening fundamental research and promoting standardized clinical application of LIPUS in the field of fractures.

[Key words] fracture; low-intensity pulsed ultrasound; locomotor system injuries; osteoblasts; osteoclasts; bone remodeling

[基金项目] 国家自然科学基金(82394444, 82072461)

[作者简介] 张思琪, 硕士研究生, 主要从事运动系统发病诊治与骨再生方面的研究

[通信作者] 陈林, E-mail: linchen70@163.com

骨折是亟待关注的公共卫生问题^[1], 2019年全球新发骨折病例约1.78亿^[2]。骨折可直接导致患者运动功能障碍、日常活动能力减退, 显著降低生活质量^[3], 而骨不连或骨折延迟愈合患者若未得到有效干预, 最终可能发展为残疾^[4]。据统计数据显示, 美国每年用于骨折治疗的相关医疗支出高达2500万美元, 给个人健康、家庭经济及社会医疗体系带来了沉重负担^[5]。超声波是频率>20 kHz的机械波, 根据其强度及作用模式可分为高强度聚焦超声、低强度连续超声及低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)三类。作为一种无创物理治疗手段, 超声波在肌肉骨骼系统疾病中的应用最早可追溯至20世纪30年代^[6]。高强度治疗性超声产生的热效应可能对细胞、组织及器官造成损伤^[7], 而LIPUS以非热效应为主要作用机制, 可有效规避此类不良反应。大量基础与临床研究证实, LIPUS可通过加速骨折炎症期的细胞募集、促进修复期软骨内成骨及重塑期骨组织成熟, 发挥骨折愈合促进作用^[6,8-9]; 然后, 值得关注的是, 在腕舟骨骨不连术后恢复性治疗及成人下肢急性骨折治疗中, LIPUS却未显示出明确的愈合加速效果^[10-11], 所以其临床规范化应用显得尤为重要。基于上述研究背景, 本文系统综述了LIPUS在骨折治疗中的应用现状及生物学调控机制, 以期为其临床规范化应用提供参考。

1 骨折愈合过程

骨折愈合是多细胞协同参与、多因子精准调控的复杂生理过程^[12], 分为炎症期、修复期及重塑期。在炎症期, 骨折断端血管破裂后迅速形成血肿, 血小板、巨噬细胞、粒细胞、淋巴细胞及单核细胞等炎症细胞快速募集至损伤部位。这些细胞通过分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)及白细胞介素(interleukin, IL)等, 启动损伤修复反应^[13]。其中, VEGF可特异性作用于血管内皮细胞, 驱动毛细血管向损伤区域浸润生长, 逐步构建覆盖愈合区域的微血管网络, 完成血供重建, 为后续物质运输与细胞增殖提供条件^[14]。进入修复期后, 间充质干细胞分化为软骨细胞并形成软骨痂, 为骨折部位提供早期力学稳定性, 同时启动软骨内成骨; 软骨细胞通过增殖分化形成肥大软骨细胞, 特异性表达X型胶原蛋白(type X collagen, Col-X), 并释放中性蛋白酶降解软骨基质, 为软骨痂钙化奠定基础^[15]。该过程受TGF- β 、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic

protein, BMP)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等因子的协同调控。与此同时, 血管内皮细胞向软骨痂内迁移并诱导血管新生, 提高局部氧张力与营养供应效率, 进而促进成骨细胞分化^[16]; 而骨膜及骨髓来源的干细胞在BMPs等成骨诱导因子的调控下分化为成骨细胞, 分泌骨基质并完成矿化, 形成硬骨痂^[17]。在重塑期, 骨吸收与骨形成的动态平衡是驱动骨痂成熟的核心机制。M-CSF、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)及TNF- α 等信号分子对破骨细胞的存活、增殖及骨吸收功能具有关键调控作用, 而成骨细胞分泌的骨保护素(osteoprotegerin, OPG)可抑制破骨细胞分化, 维持骨代谢平衡^[18-19]。破骨细胞在骨基质表面通过吸收作用形成骨陷窝, 清除不规则骨痂; 成骨细胞则分泌骨基质相关成分, 加速损伤区域骨基质矿化^[20]。最终, 不规则编织骨通过持续的骨重塑逐步改建为板层骨, 使骨骼恢复生理性结构与力学功能。

2 LIPUS在骨折愈合中的作用

2.1 LIPUS的物理效应机制 LIPUS的效应包括非热、空化及声流效应。首先, LIPUS的治疗能量低, 产热微弱, 主要通过非热效应发挥作用。其次, 空化效应使组织间隙气体聚集形成微气泡, 气泡周期性膨胀与坍塌时可释放能量, 临床上超声碎石正是利用了这一特点^[21]; 而声流效应则通过细胞膜振动形成微液体涡旋, 空化与声流共同在局部产生剪切力与微流场驱动离子和小分子运动^[22]。另外, 空化及声流效应还可通过改变细胞膜的通透性, 提升 Ca^{2+} 、 Na^{+} 等离子的跨膜转运效率, 进而调控细胞间信号传递^[23]。LIPUS通过声流效应引发的组织力学感应, 与沃尔夫定律中“骨骼形态适应力学负荷”的调控机制相契合, 最终对骨骼相关细胞产生生物学效应^[24-25]。

2.2 LIPUS对骨折愈合各阶段的作用

2.2.1 加速炎症反应启动与进展 骨折后骨膜及骨组织血管受损形成血肿, 炎症反应的有序启动与血供恢复是骨折修复的前提。首先, LIPUS通过双重作用调控炎症期进程: 一方面LIPUS可激活成骨细胞表面整合素受体, 启动环氧合酶-2/前列腺素-E2(cyclooxygenase-2/prostaglandin E2, COX-2/PGE2)炎症信号通路, 加速炎症反应的启动与消退, 为骨折修复创造适宜的微环境^[26]; 另一方面, LIPUS的声流与空化效应产生的剪切力, 可诱导成骨细胞分泌缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、VEGF等血管生成相关因子, 其中VEGF作为核心调控因子可促进内皮细胞增殖迁移, 加速损伤区域微血管新生与血供重建^[27](图1)。LIPUS通过抑制丝裂

原活化蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶(MAPK/JNK)通路,促进巨噬细胞M2极化,间接增强成骨效应^[28]。此外,大鼠股骨干骨折模型进一步证实,LIPUS可显著增加损伤区域血管形成数量,为后续修复提供物质与营养支撑^[29]。

2.2.2 促进修复期骨痂形成与矿化 在骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)成骨分化过程中,LIPUS通过与甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、BMP-2等因子的协同作用,上调骨连接蛋白(osteonectin, ON)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等成骨标志基因的表达,引导BMSCs定向分化为成骨细胞(图1),并通过肝配蛋白-B2/受体酪氨酸激酶-EphB4(EphrinB2/EphB4)信号通路协调成骨与破骨细胞功能平衡^[30-31]。超声响应性硒纳米复合水凝胶实验证实,LIPUS可促进硒纳米颗粒靶向释放,激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路促进BMSC成骨分化^[32]。软骨痂阶段,LIPUS可上调聚集蛋白聚糖(Aggrecan)的表达促进BMSCs向软骨细胞分化并分泌软骨基质,维持骨折部位的初步稳定。当进入硬骨痂阶段,LIPUS的

主要作用为加速矿化,促进成骨细胞分泌骨钙素(osteocalcin, OCN)等矿化相关蛋白,推动软骨痂向硬骨痂转化并完成骨基质矿化^[33](图1)。

2.2.3 调控重塑期骨痂成熟与改建 骨重塑期的核心是成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡,LIPUS通过对两类细胞的双向调控作用,促进骨痂重塑恢复正常骨组织形态。兔股骨中段骨折实验发现,内固定联合LIPUS治疗组骨折线愈合质量与力学强度显著优于单纯内固定组^[34];在大鼠下颌骨缺损模型中,LIPUS可提升骨密度、加速骨再生^[35],其机制核心在于整合素 β_1 (integrin beta 1, ITGB1)/黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路的激活:该通路一方面上调Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, Runx-2)、Col-1等成骨相关基因的表达,增强成骨细胞碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的活性与矿化能力^[36-37];另一方面适度增强破骨细胞骨吸收活性,促进骨痂成熟^[38](图1)。

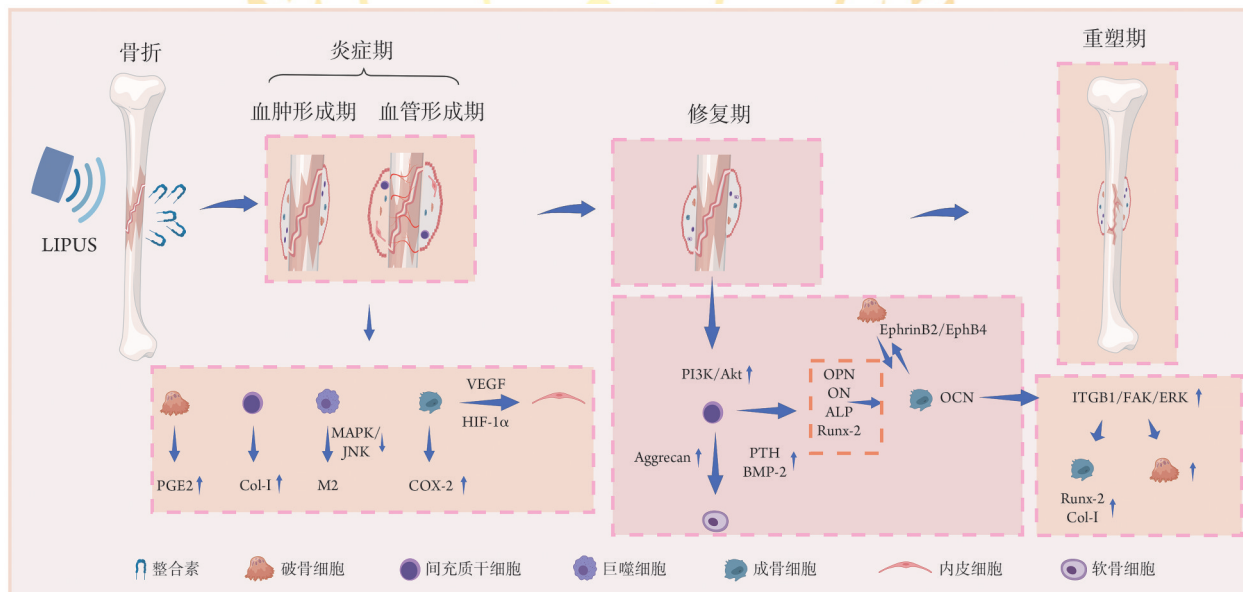


图1 低强度脉冲超声(LIPUS)治疗促进骨折愈合的机制

Fig.1 Mechanism of low-intensity ultrasound (LIPUS) treatment for promoting fracture healing

LIPUS可抑制巨噬细胞炎症性MAPK/JNK信号反应;通过EphrinB2/EphB4通路可增强成骨细胞上的EphB4受体与破骨细胞上的EphrinB2配体之间的相互作用;通过ITGB1/FAK/ERK通路上调成骨相关基因的表达、增强破骨细胞活性加速骨重塑。该图使用MedPeer (medpeer.cn)软件绘制。PGE2.前列腺素E2; Col-1. I型胶原蛋白; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; JNK. c-Jun 氨基末端激酶; COX-2. 环氧化酶-2; VEGF. 血管内皮生长因子; HIF-1 α . 缺氧诱导因子-1 α ; Aggrecan. 聚集蛋白聚糖; PTH. 甲状旁腺激素; BMP-2. 骨形态发生蛋白2; PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶; Akt. 蛋白激酶B; OPN. 骨保护素; ON. 骨连接蛋白; ALP. 碱性磷酸酶; Runx-2. Runt相关转录因子2; OCN. 骨钙素; ITGB1. 整合素 β_1 ; FAK. 黏着斑激酶; ERK. 细胞外信号调节激酶

总之, LIPUS对骨折愈合的调控呈现阶段性,炎症期启动炎症、重建血供,修复期调节成骨细胞分化、合成代谢与基质矿化,重塑期通过协调成骨

与破骨之间的平衡加速骨结构的恢复。

2.3 LIPUS促进骨折愈合的可能分子机制 LIPUS调控骨折愈合的核心机制在于通过非热效应将机械

信号转化为生物化学信号,此过程涉及信号通路激活、细胞的功能协同作用及分子表达调控等环节,最终为骨折愈合过程中的细胞募集、分化及组织再生创造有利的微环境。

2.3.1 促进成骨细胞增殖及分化 现有证据表明,LIPUS可加速成骨细胞增殖、分化及矿化^[39-40]。在细胞层面,LIPUS可作用于小鼠骨膜衍生细胞(perosteal-derived cells, PDCs)^[41]、人骨髓间充质干细胞(hBMSCs)^[42]、成骨细胞^[39]及骨细胞^[43]等多种与骨修复相关的关键细胞,激活机械敏感性阳离子通道Piezo1、机械敏感性瞬时受体电位阳离子通道M7 (TRPM7)力学通道并介导Ca²⁺内流,或通过 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素等受体触发Akt/ β -连环蛋白(β -catenin)等信号通路^[39,44-45]上调ALP、Runx-2、Col-1、OCN等成骨相关基因的表达,增强细胞成骨活性及矿化能力;其中骨细胞还可通过旁分泌效应间接调控成骨细胞与炎症细胞的功能^[46],加快骨修复。在动物层面,LIPUS不仅上调成骨基因的表达加速大鼠骨缺损愈合^[47],还可升高血清成骨标志物bALP、降低破骨标志物抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP)-5b改善去卵巢大鼠的骨质疏松状态^[48]。

2.3.2 对破骨细胞的双重调控作用 LIPUS对破骨细胞的调控呈阶段特异性,其效应差异可能与治疗强度、介入时机及细胞微环境相关。有研究发现,早期进行LIPUS干预,可增加TRACP阳性破骨细胞数量从而启动骨重塑^[49]。体外实验显示,LIPUS处理RAW264.7细胞后可抑制其向破骨细胞分化^[50];但在成骨细胞与破骨细胞共培养体系中,LIPUS可增加TRACP阳性多核破骨细胞数量及纤维状肌动蛋白(F-actin)形成,同时上调细胞原癌基因蛋白Fos (cellular proto-oncogene Fos, *c-Fos*)、基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)等破骨细胞相关基因的表达^[31]。上述研究结果提示,LIPUS对破骨细胞的调控并非单一作用,而是基于干预时期产生不同效应。

2.3.3 促进血管生成 血管生成是骨折愈合的关键,可为损伤局部提供氧、营养物质及修复细胞。LIPUS可通过旁分泌的调控作用、信号通路激活等促进血管生成。研究证实,LIPUS可促进BMSCs分泌VEGF,加速毛细血管向损伤区域浸润生长^[51];同时激活ITGB1/FAK/PI3K/Akt信号通路,上调VEGF及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,诱导血管生成^[52]。另有研究提示,LIPUS促进H型血管生成的作用可能与Notch/HIF-1 α 通路相关,但其具体机制尚未明确^[53]。LIPUS一方面通过VEGF介导的血管生成改善局部血供,另

一方面通过整合素增强成骨细胞活性,强化成血管与成骨之间的协同效应。

3 LIPUS在临床中的应用

3.1 临床应用的疗效与核心证据 自1994年LIPUS获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于骨折及骨不连治疗以来,已围绕骨损伤修复开展较多临床研究。但不同研究结果存在差异,在特定骨折类型中的疗效尚存争议。

LIPUS在骨折及骨不连的治疗中展现出优势,表现在缓解疼痛、恢复日常活动时间等方面。有个案报道,在开放楔形高位胫骨截骨术(OWHTO)后合并1—3型外侧铰链骨折(LHF)的患者中,经限制负重联合LIPUS治疗后,随访16个月其疼痛症状消失,行走功能恢复正常,并通过影像学确认骨折愈合^[54]。回顾性研究同样支持LIPUS的疗效:18例骨折不愈合患者接受20 min/d的LIPUS标准化治疗后,疼痛症状显著缓解,影像学评估显示骨折愈合良好^[9]。此外,1例放射性胫骨平台不全骨折患者经LIPUS保守治疗1年后未出现膝关节塌陷或畸形,实现了骨折的临床愈合^[55],这为此类难治性骨折提供了新的非手术治疗选择。多项临床研究均证实,LIPUS在缓解骨折患者疼痛症状、促进肢体功能恢复方面具有良好效果^[56-58]。在指骨、掌骨和部分腕骨骨折愈合障碍及胫骨、股骨骨折中LIPUS同样具有促进恢复的效果^[59-62]。另外,有研究证实短骨治疗中,脉冲电磁场(pulsed electromagnetic fields, PEMF)联合LIPUS对跖骨应力性骨折患者进行治疗后运动功能恢复良好^[63]。

3.2 争议焦点与临床局限性 LIPUS临床应用的争议在于急性骨折及特定人群中的疗效。2017年《英国医学杂志》发表的两项高质量研究引发讨论:一项系统评价显示,LIPUS对儿童或成人急性骨折愈合无显著益处^[64];另一项采用系统评价与Meta分析方法,并纳入26项随机对照试验的研究显示,LIPUS对骨折或骨切开术患者重返工作时间、完全负重时间、疼痛症状及再手术率均无显著改善,且仅在高偏倚风险研究中显示影像学愈合加快^[65]。Meta分析显示LIPUS对开放楔形高胫骨截骨术后愈合及功能恢复无明显益处^[66]。在特殊人群中LIPUS的疗效同样受限:如针对中国老年绝经后女性的研究表明,LIPUS对延缓远端桡骨骨量丢失无显著作用,分析其原因可能与老年患者皮肤及皮下组织增厚导致超声能量衰减、骨骼机械敏感性下降等因素相关^[67];在脊髓损伤继发性骨质疏松模型中,LIPUS亦未显示出明确的治疗效应^[68];LIPUS在舟骨骨不连愈合性治疗中未能缩短舟状骨不连手术后的

愈合时间^[10]，其疗效仍需进一步验证。另外手术中的操作对功能预后的影响较大，也可能导致LIPUS的疗效受到影响。

综上，LIPUS的临床局限主要体现在：(1)是否精准作用于损伤部位；(2)人群差异，老年及骨质疏松患者疗效普遍下降；(3)基础疾病影响，缺乏合并基础疾病患者的标准化治疗方案；(4)研究证据质量不均，针对病理性骨折的高质量研究匮乏。

3.3 临床参数优化与未来研究方向 目前FDA批准临床用于骨不连治疗的LIPUS常用标准化参数为强

度 30 mW/cm²、频率 1.5 MHz、占空比 20%、脉冲重复频率 1 kHz、脉冲宽度 200 μs，每天治疗时间 20 min，但针对不同骨折类型的参数优化仍是未来研究的重要方向。例如，一项采用参数为 1.0 MHz、0.5 W/cm²的脉冲超声治疗肋骨骨折的研究，已显示出促进愈合的积极效果^[69]，提示调整参数个体化对于LIPUS治疗骨折具有潜在价值。因此，应通过开展多参数对比的高质量临床研究，确定针对特定骨折类型的最优参数设置。2020—2025 年 LIPUS 对骨折治疗的临床研究总结见表 1^[9-10,54,56-58]。

表 1 2020—2025 年 LIPUS 治疗骨折的临床研究汇总
Tab.1 Summary of clinical studies on LIPUS treatment for fractures from 2020 to 2025

研究对象	使用参数	结局指标	治疗效果	研究局限	研究设计	样本量
开放楔形高位胫骨截骨术后侧向铰链骨折	治疗5个月，强度、每天治疗时间不详	无压痛，X线检查未见畸形，可加速骨痂形成	有效	个案报道 ^[54]	单病例报告	1例
术后舟骨骨不连	治疗4个月，30 mW/cm ² ，20 min/d	DASH、SF-36、VAS疼痛评分无显著差异，CT扫描未显示出加速骨折愈合的效果	无效	骨折愈合的评估存在主观性；LIPUS治疗位置未通过影像学确认，可能未作用于舟骨 ^[10]	多中心、前瞻性、双盲、随机对照设计	142例(LIPUS组69例，假刺激组73例)
骨不连(行手术或保守治疗)	治疗时间4.2个月(127 d)，30 mW/cm ² ，1.5 MHz，20 min/d	疼痛症状缓解，并通过X线检查确认愈合	有效	为回顾性研究、样本量小且缺乏对照组；骨折部位有差异无法得出明确结论 ^[9]	单中心、回顾性观察研究	18例
骨折延迟愈合或不愈合	最长治疗时间1年，30 mW/cm ² ，20 min/d	疼痛症状缓解，X线检查显示骨折愈合	有效	缺乏对照试验验证长期疗效和适应证 ^[57]	前瞻性病例研究	49例(42例完成6个月随访)
骨折延迟愈合或不愈合	最长治疗时间1年，最少6个月，30 mW/cm ² ，20 min/d	疼痛评分改善，X线与CT检查显示骨痂形成	有效	未能区分萎缩性及肥厚性骨不连的治疗效果 ^[56]	前瞻性病例研究	66例(纳入分析62例)
下颌骨骨折	术后第4、8、14、20天接受治疗，30 mW/cm ² ，20 min/d	有效改善疼痛，X线检查显示骨痂形成加快，对牙齿松动度无影响	有效	治疗时间较短 ^[58]	双盲随机对照	40例

LIPUS. 低强度脉冲超声；DASH. 臂、肩、手功能障碍量表；SF-36. 36条目简明健康调查量表；VAS. 视觉模拟评分法

4 总结与展望

随着全球人口老龄化进程加剧，骨折发生率持续增高，其治疗周期长、并发症多，给社会带来沉重的经济负担与医疗压力。LIPUS作为常用的无创物理治疗方法，对骨折及骨不连可发挥治疗作用。同时，随着材料科学与生物医学工程的交叉融合，LIPUS设备与响应性生物材料的联合应用在骨再生领域展现出独特优势。有研究将钛酸钡纳米颗粒负载于明胶高分子基质中，通过3D打印技术构建出具有压电效应的水凝胶支架，并在LIPUS刺激下产生电信号以增强BMSCs的成骨活性，加速骨缺损区域的再生修复^[70]。在骨植入物感染模型中，通过LIPUS激活负载美罗培南的纳米气泡，可加速巨噬细胞向修复性M2表型极化，促进BMSCs成骨分化实现抗炎及促成骨效应^[71]；LIPUS联合脂质微泡与

3D打印聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)/α-三钙磷酸(TCP)支架^[72]、经皮CO₂注射联合LIPUS^[29]等策略，证实了其成骨效应；此外，与红景天的联合应用显示出物理治疗与药物协同的可行性，为多模式治疗方案的开发提供了新的见解^[33]。目前普遍认为，生物力学因素是调控骨骼发育与修复的核心环节^[73]。成骨细胞、骨细胞等骨骼相关干细胞可感知微环境中的力学变化调控自身增殖、迁移及分化等生物行为，参与骨折修复的全过程^[39,74]，对于LIPUS通过生物力学实现细胞功能调控的机制有待进一步明确。成对相关同源盒基因-1(paired related homeobox 1, Prx1)、整合膜蛋白-2a(integral membrane protein 2a, Itm2a)等标记的骨膜干细胞是骨骼生长与损伤修复的关键功能细胞^[75-76]，LIPUS是否通过非热效应作用于这类细胞以调控骨修复，有待进一步研究证实。

在临床中，体外冲击波疗法(extracorporeal shock

wave therapy, ESWT)、电容耦合电场(capacitively coupled electric field therapy, CCEF)、PEMF也可应用于治疗肌骨损伤类疾病。ESWT在骨组织界面产生正负压引发空化效应,增加细胞膜的通透性^[77-78]、可改善血管、抑制炎症反应^[79],适用于骨不连、缺血性骨病,疗效可与手术相当^[80],但因其生物刺激作用强,孕妇、体内有金属置入物等患者不适用;CCEF治疗能够加速胶原基质合成与沉积^[81],缓解椎体脆性骨折患者的疼痛,促进脊柱融合与椎体修复^[82],但由于单次治疗时间与治疗周期长,患者依从性低;PEMF可通过共振效应改变机体生物电与生物磁场状态^[83],在缓解疼痛方面具有良好效果,但由于其治疗频率、强度、时间等参数差异较大,缺乏统一的治疗方案,影响疗效的可比性和重复性。相较以上治疗方式,LIPUS在临床证据累积和参数标准化、患者依从性方面更具优势。

未来LIPUS的应用研究可从以下方面开展:(1)进行多中心、大样本随机对照试验,结合骨折类型、人群特征(如年龄、骨密度)明确最佳治疗参数,建立标准化临床应用体系^[84];(2)针对糖尿病、骨质疏松等合并基础疾病的骨折患者,开发LIPUS与靶向药物联合的个体化治疗方案^[85]。通过深化其分子作用机制研究、优化治疗方案等策略,可望为运动系统损伤的骨再生与修复提供理论依据与临床方案。

【参考文献】

- [1] 郑雨馨,郑雪兰,锁叶,等.中国12省份重症医学科慢性危重症诊疗现状的调查报告[J].中国实用内科杂志,2024,44(9): 745-751.
- [2] GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Healthy Longev, 2021, 2(9): e580-e592.
- [3] 强宁,王瑾,于健,等.非甾体抗炎药与应力性骨损伤的相关研究进展[J].解放军医学杂志,2025,50(3): 341-350.
- [4] Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities[J]. Arch Osteoporos, 2020, 15(1): 59.
- [5] O'Keefe RJ. Fibrinolysis as a target to enhance fracture healing[J]. N Engl J Med, 2015, 373(18): 1776-1778.
- [6] Palanisamy P, Alam M, Li S, et al. Low-intensity pulsed ultrasound stimulation for bone fractures healing: a review[J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(3): 547-563.
- [7] Bachu VS, Kedda J, Suk I, et al. High-intensity focused ultrasound: a review of mechanisms and clinical applications[J]. Ann Biomed Eng, 2021, 49(9): 1975-1991.
- [8] Zhang Z, Yang Y, Ma Y, et al. Clinical diagnosis, treatment, and outcome analysis of a horse with proximal sesamoid bone fracture complicated by flexor tendinitis[J]. Vet Sci, 2026, 13(1): 40.
- [9] Haller P, Nunag P, Papadopoulos A. Low-intensity pulsed ultrasound treatment for non-unions of long bone fractures in a scottish district general hospital[J]. Cureus, 2023, 15(1): e34159.
- [10] White NJ, Patterson ED, Dhaliwal GS, et al. Low-intensity pulsed ultrasound versus sham in the treatment of operatively managed scaphoid nonunions: the SNAPU randomized controlled trial[J]. J Bone Joint Surg Am, 2024, 106(17): 1573-1582.
- [11] Searle HKC, Lewis SR, Coyle C, et al. Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 3(3): CD008579.
- [12] 赵海磊,孙志刚,赵晓慧,等.股前外侧穿支皮瓣游离移植联合骨搬运术治疗小腿大面积皮肤软组织损伤伴大段胫骨缺损的临床效果[J].中华烧伤与创面修复杂志,2025,41(3): 242-250.
- [13] Liu X, Zhang P, Gu Y, et al. Type H vessels: functions in bone development and diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1236545.
- [14] Pandya M, Saxon M, Bozanich J, et al. The glycoprotein/cytokine erythropoietin promotes rapid alveolar ridge regeneration *in vivo* by promoting new bone extracellular matrix deposition in conjunction with coupled angiogenesis/osteogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 2788.
- [15] Cao L, Tong Y, Wang X, et al. Effect of amniotic membrane/collagen-based scaffolds on the chondrogenic differentiation of adipose-derived stem cells and cartilage repair[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 647166.
- [16] Pinto TS, Martins BR, Ferreira MR, et al. Nanohydroxyapatite-blasted bioactive surface drives shear-stressed endothelial cell growth and angiogenesis[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 1433221.
- [17] Han JJ, Yang HJ, Hwang SJ. Enhanced bone regeneration by bone morphogenetic protein-2 after pretreatment with low-intensity pulsed ultrasound in distraction osteogenesis[J]. Tissue Eng Regen Med, 2022, 19(4): 871-886.
- [18] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 19-26.
- [19] Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation[J]. Cells, 2022, 11(1): 132.
- [20] Veis DJ, O'Brien CA. Osteoclasts, master sculptors of bone[J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 257-281.
- [21] Ghorbani M, Oral O, Ekici S, et al. Review on lithotripsy and cavitation in urinary stone therapy[J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2016, 9: 264-283.
- [22] Johns LD. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: the frequency resonance hypothesis[J]. J Athl Train, 2002, 37(3): 293-299.
- [23] 易雪婷,张俊.低强度脉冲超声促进MC3T3-E1成骨分化的机制研究[J].生物医学工程与临床,2021,25(6): 663-668.
- [24] Goncharov EN, Koval OA, Nikolaevich Bezuglov E, et al. Comparative analysis of stromal vascular fraction and alternative mechanisms in bone fracture stimulation to bridge the gap between nature and technological advancement: a systematic review[J]. Biomedicine, 2024, 12(2): 342.
- [25] Montazeri A, Esnaasharieh M, Hajizadeh R. A systematic review of the biomechanical and biological impacts of ultrasound waves on skeletal tissues[J]. Biomed Eng Online, 2026, 25(1): 32.
- [26] Volarić D, Žauhar G, Chen J, et al. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone regeneration and the expression of osterix and cyclooxygenase-2 during critical-size bone defect repair[J]. Int J

- Mol Sci, 2024, 25(7): 3882.
- [27] Chen Q, Wang Z, Yang C, *et al.* High resolution intravital photoacoustic microscopy reveals VEGF-induced bone regeneration in mouse tibia[J]. Bone, 2023, 167: 116631.
- [28] Wu H, Dong H, Tang Z, *et al.* Electrical stimulation of piezoelectric BaTiO₃ coated Ti₆Al₄V scaffolds promotes anti-inflammatory polarization of macrophages and bone repair *via* MAPK/JNK inhibition and OXPHOS activation[J]. Biomaterials, 2023, 293: 121990.
- [29] Sawauchi K, Fukui T, Oe K, *et al.* Transcutaneous CO₂ application combined with low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone fracture healing in rats[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2024, 25(1): 863.
- [30] Sena K, Leven RM, Mazhar K, *et al.* Early gene response to low-intensity pulsed ultrasound in rat osteoblastic cells[J]. Ultrasound Med Biol, 2005, 31(5): 703-708.
- [31] Zhou J, Zhu Y, Ai D, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound regulates osteoblast-osteoclast crosstalk *via* EphrinB2/EphB4 signaling for orthodontic alveolar bone remodeling[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1192720.
- [32] Chen Y, Xu R, Xie B, *et al.* Ultrasound-driven selenium nanoparticles realize bone defect repair through activating selenoproteins to regulate PI3K/Akt signaling pathway[J]. ACS Nano, 2025, 19(19): 18256-18269.
- [33] Zhang L, Yuan H, Tong Y, *et al.* Effect of low-intensity pulsed ultrasound combined with Rhodiola rosea on proliferation and differentiation of osteoblasts[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(10): 217-221.
- [34] 张大华, 刘军, 张祥, 等. 髓腔内固定联合低强度脉冲超声对兔股骨中段骨折愈合作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2838-2841, 2857.
- [35] Etemadi Sh M, Hsieh NC, Movahed Mohammadi SS, *et al.* Histological and radiological evaluation of low-intensity pulsed ultrasound *versus* whole body vibration on healing of mandibular bone defects in rats[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(9): 457.
- [36] Liang C, Zhang Y, Yan Y, *et al.* LIPUS promotes osteogenic differentiation of rat BMSCs and osseointegration of dental implants by regulating ITGA11 and focal adhesion pathway[J]. BMC Oral Health, 2025, 25(1): 22.
- [37] Tassinary JAF, Lunardelli A, Basso BS, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) stimulates mineralization of MC3T3-E1 cells through calcium and phosphate uptake[J]. Ultrasonics, 2018, 84: 290-295.
- [38] Feres MFN, Kucharski C, Diar-Bakirly S, *et al.* Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the activity of osteoclasts: an *in vitro* study[J]. Arch Oral Biol, 2016, 70: 73-78.
- [39] Zhang G, Li X, Wu L, *et al.* Piezo1 channel activation in response to mechanobiological acoustic radiation force in osteoblastic cells[J]. Bone Res, 2021, 9(1): 16.
- [40] Cao M, Pang F, Duan X, *et al.* Piezo1-mediated mechanotransduction regulates diabetic osteoporosis and hyperglycemia *via* low-intensity pulsed ultrasound[J]. Bone, 2026, 202: 117664.
- [41] Maung WM, Nakata H, Miura M, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound stimulates osteogenic differentiation of periosteal cells *in vitro*[J]. Tissue Eng Part A, 2021, 27(1-2): 63-73.
- [42] Wu T, Zheng F, Tang HY, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound reduces alveolar bone resorption during orthodontic treatment *via* Lamin A/C-Yes-associated protein axis in stem cells[J]. World J Stem Cells, 2024, 16(3): 267-286.
- [43] Shimizu T, Fujita N, Tsuji-Tamura K, *et al.* Osteocytes as main responders to low-intensity pulsed ultrasound treatment during fracture healing[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 10298.
- [44] Yao H, Zhang L, Yan S, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound/nanomechanical force generators enhance osteogenesis of BMSCs through microfilaments and TRPM7[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 378.
- [45] Li Y, Fan Y, Zhao S, *et al.* Ultrasound-triggered piezoelectric polyetheretherketone with boosted osteogenesis *via* regulating Akt/GSK3 β / β -catenin pathway[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 539.
- [46] Watabe H, Furuhashi T, Tani-Ishii N, *et al.* Mechanotransduction activates $\alpha_5\beta_1$ integrin and PI3K/Akt signaling pathways in mandibular osteoblasts[J]. Exp Cell Res, 2011, 317(18): 2642-2649.
- [47] Fávoro-Pípi E, Bossini P, De Oliveira P, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound produced an increase of osteogenic genes expression during the process of bone healing in rats[J]. Ultrasound Med Biol, 2010, 36(12): 2057-2064.
- [48] Sun S, Sun L, Kang Y, *et al.* Therapeutic effects of low-intensity pulsed ultrasound on osteoporosis in ovariectomized rats: intensity-dependent study[J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(1): 108-121.
- [49] Zheng F, Wu T, Wang F, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes the osteogenesis of mechanical force-treated periodontal ligament cells *via* Piezo1[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12: 1347406.
- [50] Lee W, Georgas E, Komatsu DE, *et al.* Daily low-intensity pulsed ultrasound stimulation mitigates joint degradation and pain in a post-traumatic osteoarthritis rat model[J]. J Orthop Translat, 2024, 44: 9-18.
- [51] Xu J, Chen C, Gan S, *et al.* Low-Intensity pulsed ultrasound enhances paracrine secretion of IGF and VEGF by bmscs, promoting osteogenesis and angiogenesis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2025, 26(1): 828.
- [52] Liang W, Liang B, Yan K, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound: a physical stimulus with immunomodulatory and anti-inflammatory potential[J]. Ann Biomed Eng, 2024, 52(8): 1955-1981.
- [53] Ding W, Xu C, Zhang Y, *et al.* Advances in the understanding of the role of type-H vessels in the pathogenesis of osteoporosis[J]. Arch Osteoporos, 2020, 15(1): 5.
- [54] Hayashi N, Horii M, Ohtori S, *et al.* Clinical outcome of combined types 1, 2, and 3 lateral hinge fractures after open-wedge high tibial osteotomy: a case report[J]. Cureus, 2025, 17(4): e82863.
- [55] Matsunobu T, Maekawa A, Nomoto S, *et al.* Successful management of radiation-associated insufficiency fracture of the tibial plateau with low-intensity pulsed ultrasound[J]. Am J Case Rep, 2022, 23: e934372.
- [56] Bawale R, Segmeister M, Sinha S, *et al.* Experience of an isolated use of low-intensity pulsed ultrasound therapy on fracture healing in established non-unions: a prospective case series[J]. J Ultrasound, 2021, 24(3): 249-252.
- [57] Bhan K, Patel R, Hasan K, *et al.* Fracture nonunions and delayed unions treated with low-intensity pulsed ultrasound therapy: a clinical series[J]. Cureus, 2021, 13(8): e17067.
- [58] Gopalan A, Panneerselvam E, Doss GT, *et al.* Evaluation of efficacy

- of low intensity pulsed ultrasound in facilitating mandibular fracture healing-a blinded randomized controlled clinical trial[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(6): 997.e1-997.e7.
- [59] Struckmann VF, Stolle A, Böcker A, *et al.* Multicenter consensus statements on the use of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in Hand Surgery[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023, 143(11): 6965-6972.
- [60] Zhu H, Cai X, Lin T, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound enhances bone repair in a rabbit model of steroid-associated osteonecrosis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(5): 1830-1839.
- [61] Alkhawashki HM. Shock wave therapy of fracture nonunion[J]. *Injury*, 2015, 46(11): 2248-2252.
- [62] Watanabe Y, Matsushita T, Bhandari M, *et al.* Ultrasound for fracture healing: current evidence[J]. *J Orthop Trauma*, 2010, 24 Suppl 1: S56-61.
- [63] Albisetti W, Perugia D, De Bartolomeo O, *et al.* Stress fractures of the base of the metatarsal bones in young trainee ballet dancers[J]. *Int Orthop*, 2010, 34(1): 51-55.
- [64] Poolman RW, Agoritsas T, Siemieniuk RA, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: a clinical practice guideline[J]. *BMJ*, 2017, 356: j576.
- [65] Schandelmaier S, Kaushal A, Lytvyn L, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized controlled trials[J]. *BMJ*, 2017, 356: j656.
- [66] Leighton R, Watson JT, Giannoudis P, *et al.* Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): a systematic review and meta-analysis[J]. *Injury*, 2017, 48(7): 1339-1347.
- [67] Leung KS, Lee WS, Cheung WH, *et al.* Lack of efficacy of low-intensity pulsed ultrasound on prevention of postmenopausal bone loss evaluated at the distal radius in older Chinese women[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004(427): 234-240.
- [68] Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, *et al.* Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury[J]. *Bone*, 2001, 29(5): 431-436.
- [69] Santana-Rodríguez N, Clavo B, Llontop P, *et al.* Pulsed ultrasounds reduce pain and disability, increasing Rib fracture healing, in a randomized controlled trial[J]. *Pain Med*, 2019, 20(10): 1980-1988.
- [70] Li M, Hu X, Liu X, *et al.* 3D bioprinted piezoelectric hydrogel synergized with LIPUS to promote bone regeneration[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 31: 101604.
- [71] Yao L, Ma Y, Liu R, *et al.* LIPUS-responsive meropenem-loaded nanobubbles enable biofilm disruption and bone repair in orthopedic implant-associated infections[J]. *J Control Release*, 2025, 386: 114119.
- [72] Jin L, Shan J, Hao Y, *et al.* Enhanced bone regeneration by low-intensity pulsed ultrasound and lipid microbubbles on PLGA/TCP 3D-printed scaffolds[J]. *BMC Biotechnol*, 2023, 23(1): 13.
- [73] Yudoh K, Sugishita Y, Suzuki-Takahashi Y. Bone development and regeneration 2.0[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8761.
- [74] Xu LH, Shao H, Ma YV, *et al.* OCY454 osteocytes as an *in vitro* cell model for bone remodeling under mechanical loading[J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(8): 1681-1689.
- [75] Xing W, Feng H, Jiang B, *et al.* Itm2a expression marks periosteal skeletal stem cells that contribute to bone fracture healing[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(17): e176528.
- [76] Roberts JL, Kapfhamer D, Devarapalli V, *et al.* IL-17RA signaling in Prx1⁺ mesenchymal cells influences fracture healing in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3751.
- [77] Auersperg V, Trieb K. Extracorporeal shock wave therapy: an update[J]. *EFORT Open Rev*, 2020, 5(10): S84-S92.
- [78] Mittermayr R, Haffner N, Feichtinger X, *et al.* The role of shockwaves in the enhancement of bone repair – from basic principles to clinical application[J]. *Injury*, 2021, 52(Suppl 2): S84-S90.
- [79] Jing N, Hou YC, Zhang JC, *et al.* Cracking the code: understanding ESWT's role in bone fracture healing[J]. *J Orthop Translat*, 2025, 50: 403-412.
- [80] Cacchio A, Giordano L, Colafarina O, *et al.* Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(11): 2589-2597.
- [81] Hartig M, Joos U, Wiesmann HP. 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.
- [82] Piazzolla A, Bizzoca D, Barbanti-Brodano G, *et al.* Capacitive biophysical stimulation improves the healing of vertebral fragility fractures: a prospective multicentre randomized controlled trial[J]. *J Orthop Traumatol*, 2024, 25(1): 17.
- [83] Wang A, Ma X, Bian J, *et al.* Signalling pathways underlying pulsed electromagnetic fields in bone repair[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1333566.
- [84] Palanisamy P, Li S, Shea QT, *et al.* Characterization of LIPUS parameters suitable for hip bone fracture[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2025, 51(4): 695-706.
- [85] Berber R, Aziz S, Simkins J, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound therapy (LIPUS): a review of evidence and potential applications in diabetics[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2020, 11(Suppl 4): S500-S505.

(责任编辑: 纪方方)