电磁脉冲在骨关节炎治疗中的作用机制研究进展

马原军　于世宾

摘　要　骨关节炎(osteoarthritis,OA)是一种以关节功能障碍为特征的常见致残性疾病。目前 OA 的发病机制尚不明确,临床上治疗 OA 的方法包括理疗、药物治疗、康复性锻炼以及手术治疗等。电磁脉冲(electromagnetic pulse,EMP)刺激作为一种有前景的、无创的、安全的理疗方法,对治疗 OA 具有积极的作用。截至目前,临床上 EMP 防治 OA 病变的关键机制仍尚不明确,本文试对脉冲电磁场(pulsed electromagnetic field,PEMF)在 OA 治疗中的效应及作用机制研究进展做一综述,介绍可能参与 PEMF 生物学效应的几种信号通路,为今后研究治疗 OA 的方法提供思路。

关键词　骨关节炎　电磁脉冲　脉冲电磁场　软骨　软骨下骨

中图分类号　R336　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.005

近年来,电磁脉冲(electromagnetic pulse,EMP)的应用领域不断扩展,作为一种高能电磁波,其生物学效应及作用机制已经成为研究的热点之一。研究发现,适宜的 EMP 利用电流通过导体产生的时变磁场对人体机能恢复产生了积极的作用,其中脉冲电磁场(pulsed electromagnetic field,PEMF)疗法是一种创新、无创、安全的理疗方法,具有良好的应用前景。

骨关节炎(osteoarthritis,OA)是一种常见疾病,主要表现为关节软骨的进行性丧失、滑膜炎症、软骨下骨吸收/硬化和骨赘形成,好发于膝关节,是导致残疾的主要原因之一[1]。目前临床治疗 OA 的方法有多种,包括理疗、药物治疗、康复性锻炼以及手术治疗等[2]。大量研究表明,适宜的 PEMF 刺激能够促进软骨细胞增殖、分化,减少软骨基质降解,维持软骨下骨的微结构并防止骨丢失,进而抑制 OA 的进展。然而,截至目前,PEMF 防治 OA 病变的潜在机制尚不明确。本文针对 PEMF 在 OA 治疗中的效应及可能的分子通路做一综述。

一、电磁脉冲对 OA 的治疗效应

关节疼痛及运动功能障碍是 OA 患者的主要症状。早在 2005 年,Fischer 等[3]对 71 例膝关节 OA 患者进行为期 6 周的 PEMF 治疗(3.4 ~ 13.6mT,16min/d)后,患者膝关节活动度和步行距离都显著增加。2013 年 Nelson 等[4]对 34 例膝关节 OA 患者进行正弦波型 PEMF 治疗(6.8MHz,15 分/次,2 次/天)后,患者的疼痛程度(最大视觉模拟评分)显著下降。2014 年 Gobbi 等[5]对 22 例膝关节 OA 患者进行为期 45 天的 PEMF 治疗(1.5mT,75Hz,4h/d)并进行了 2 年随访,结果发现,患者膝关节功能及活动度较治疗前明显改善。2015 年 Wuschech 等[6]对 57 例膝关节 OA 患者进行为期 18 天的 PEMF 治疗(4 ~ 12Hz,2.5 分/次,2 次/天),患者涉及疼痛、关节僵硬度、关节功能等方面的骨关节炎指数评分显著降低。2020 年 Yang 等[7]从临床数据库中筛选出 16 项 PEMF 对 OA 治疗效应的随机对照试验并通过质量评估得出,与安慰剂治疗比较,PEMF 治疗对 OA 患者的疼痛、僵硬和身体功能都有积极作用,而治疗的持续时间可能不是影响疼痛的关键因素。上述临床研究均表明,适宜的 PEMF 在缓解 OA 患者的疼痛、提高关节活动度、减少残疾等方面具有明显的疗效。

二、电磁脉冲对 OA 软骨的影响

关节主要由关节软骨、软骨下骨和半月板(关节盘)等组织构成。作为关节的主要表层结构,关节软骨在关节稳态的维持中发挥着重要作用。关节软骨主要由软骨细胞和以Ⅱ型胶原(type Ⅱ collagen,Col Ⅱ)、蛋白多糖(proteoglycan,PG)和蛋白聚糖(aggrecan,AGG)为主要成分的细胞外基质(extracellular matrix,ECM)构成。软骨细胞死亡和软骨基质降解是 OA 关节软骨退变的主要表现。

1.电磁脉冲对软骨细胞的影响:软骨细胞是软骨

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81970953);陕西省重点研发计划项目(2019SF-102);军事口腔医学国家重点实验室自主研究课题(2018ZB02)

作者单位:710032　西安,军事口腔医学国家重点实验室、口腔疾病国家临床医学研究中心、陕西省口腔疾病国际联合研究中心、第四军医大学口腔医院解剖生理学教研室

通讯作者:于世宾,教授,副主任医师,电子信箱:yushibin@fmmu.edu.cn

组织中唯一的细胞类型。早在2009年Luo等[8]研究发现,对卵巢切除大鼠给予PEMF刺激(8Hz,3.8mT,40min/d,持续30天)可以显著减少卵巢切除的雌性大鼠膝关节软骨细胞凋亡,同时增加雌激素的分泌,并降低软骨降解因子MMP13的表达。2011年Guo等[9]研究发现,对患膝关节OA的兔进行PEMF刺激(75Hz,8mW/cm^2,30min/d,持续10天)也可以有效抑制软骨细胞凋亡,并降低血清中TNF-α水平。2017年Julia等研究发现,对体外培养的人软骨细胞给予正弦电磁场(sinusoidal electromagnetic field,SEMF)刺激(15Hz,5mT,3次/天,45分/次,持续7天)可以显著上调软骨细胞中COL2A1和ACAN基因的表达,促进其增殖分化[10]。2020年Dinesh等研究发现,PEMF(2~3mT,15Hz,10min/d)可以显著促进人骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSC)向软骨细胞分化,并抑制IL-6、MMP-13、COX-2分泌[11]。由此可见,适宜的PEMF可以促进干细胞向软骨细胞的分化以及软骨细胞的增殖、分化,抑制软骨细胞的凋亡,并显著降低软骨相关炎性、降解因子的表达水平。

2.电磁脉冲对软骨基质的影响:软骨细胞外基质中含有丰富的Col Ⅱ、PG和氨基多糖(glycosaminoglycan,GAG)成分,这些成分对于维持软骨的抗剪切、抗拉伸、抗压缩性能至关重要。早在2007年De Mattei等[12]就证实,适宜参数的PEMF(75Hz,1.5mT,持续24h)能促进牛关节软骨外植体的PG合成。2011年Chang等[13]研究发现,对体外培养的猪软骨细胞给予PEMF(75Hz,1.8~3.0mT,2h/d,持续3周)刺激可以显著促进软骨细胞GAG和Col Ⅱ的合成。同年Ongaro等[14]将人OA软骨组织块置于1.5mT,75Hz的PEMF中7天发现,软骨组织块的PG合成能力显著提高[14]。2020年Ye等[15]对患膝关节OA的雄性小鼠给予PEMF治疗(75Hz,1.6mT,1h/d,持续4周),结果发现关节软骨中AGG的合成显著增多,IL-1β、ADAMTS4和MMP-13的表达水平显著降低。由此可见,适宜的PEMF能够显著促进胶原、蛋白多糖等软骨基质的合成,有效缓解软骨基质的降解。

三、电磁脉冲对软骨下骨的影响

软骨下骨早期的骨吸收、晚期的骨质增生及骨赘形成等是OA的典型病理学变化,因此控制软骨下骨的异常改建可能有助于预防或减缓OA的发展。成骨细胞、破骨细胞是软骨下骨中的主要细胞类型,在软骨下骨内稳态的维持中发挥着关键作用。

1.电磁脉冲对成骨细胞的影响:成骨细胞是骨形成过程中的主体细胞,参与骨基质的合成和矿化进程。早在2010年Shen等[16]研究发现,对患废用性骨质疏松症的大鼠给予PEMF(15Hz,8Gy,2h/d,持续8周)刺激能够显著促进股骨近端成骨细胞中TGF-β1的分泌,抑制IL-6的表达,从而防止骨量流失。2014年Wang等[17]研究发现,15Hz,9.6Gy的PEMF能够促进体外培养的大鼠成骨细胞向骨种植体表面增殖、黏附,并上调成骨相关基因(BMP2、OCN、Col Ⅰ、ALP、RUNX2、OSX)的表达,有效增强种植体的骨结合能力。2016年Zhai等[18]研究发现,15.38Hz,2mT,2h/d的PEMF刺激可以显著促进小鼠MC3T3-E1成骨细胞的增殖活性。2018年Yang等[19]研究发现,对膝关节OA的大鼠给予PEMF(75Hz,1.6mT,2h/d,持续4周)刺激,显著增加了膝关节软骨下骨骨体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N),抑制了骨表面积和体积比(BS/BV)和骨小梁间隙(Tb.Sp),维持了软骨下骨结构。可见,适宜的PEMF可以有效促进成骨细胞的增殖、分化、矿化能力。

2.电磁脉冲对破骨细胞的影响:来源于单核-吞噬细胞的破骨细胞通过分泌酸和胶原酶,在分解骨水合蛋白-矿物质复合体中发挥着关键作用。早在2006年Chang等[20]将分离出的大鼠破骨细胞置于7.5Hz、电场强度3mV/cm的PEMF中,8h及16h后发现大鼠破骨细胞的增殖活动显著降低,凋亡细胞增多。2015年He等[21]研究发现对体外培养的小鼠骨髓给予PEMF(8Hz,3.8mT,40min/d,持续3天)刺激,结果PEMF刺激与使用骨保护素(osteoprotegerin,OPG)和雌二醇的效果相近,都能够显著减少巨噬细胞集落刺激因子联合核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand,RANKL)诱导的破骨细胞样细胞数。2018年Tschon等[22]研究发现PEMF(75Hz,2.5mT,12h/d,持续3天)能够显著下调外周血单核细胞中破骨细胞形成标志物——组织蛋白酶K和活化T细胞核因子1的表达,即抑制破骨细胞的形成。可见,适宜的PEMF对破骨细胞的形成、增殖具有抑制作用。

四、电磁脉冲发挥生物学效应的可能机制

1.MAPK通路:丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)是将细胞外信号从细胞表面转导到细胞核内部的重要传递者,参与细胞的

增殖、分化、迁移和死亡。MAPK 信号通路链由 3 类蛋白激酶 MAPKKK－MAPKK－MAPK 组成，通过依次的磷酸化将上游信号传递至下游应答分子，包括了 ERK、JNK 和 p38 3 个主要的次级信号通路，不同的细胞外刺激可能激活不同的 MAPK 信号通路，通过其相互调控而介导不同的细胞生物学反应。2016 年 Zhou 等[23]在对行前交叉韧带横断术诱导的膝关节 OA 大鼠给予 PEMF（20Hz，8mT，40min/d，5 天/周，持续 12 周）刺激后发现，与手术组比较，PEMF 组 ERK1、JNK、p38、MMP－13 的 mRNA 表达显著降低，并且经 PEMF 治疗后手术组大鼠尿液中较高水平的Ⅱ型胶原交联 C 末端肽水平（反映软骨基质降解水平）也显著降低，该结果表明 OA 状态下 PEMF 可以显著抑制 MAPK 通路及其介导的降解因子 MMP－13 的表达，从而减少 OA 关节软骨的损伤。同年 Yong 等[24]将体外分离出的大鼠 BMSC 置于 PEMF（15Hz，1mT，8h/d）环境中培养发现，在 3、6、9 天时 BMSC 中 p－p38、p－ERK1/2 以及成骨相关因子 RUNX2、BMP2、OCN 的表达均显著升高，进一步加入 MAPK 通路的抑制剂后 BMSC 成骨标志物的表达明显回落，该结果提示 PEMF 可以通过调控 MAPK 信号通路来促进 BMSC 的成骨分化。因此，PEMF 的保护作用可能是通过或至少部分通过调控 MAPK 信号通路来实现的。

2. Wnt/β－catenin 信号通路：细胞外 Wnt 配体与 ARROW/LRP 家族的一个共同受体（如 LRP5 和 LRP6）同时与它们 7 次跨膜的 Frizzled 受体结合，从而稳定细胞质中的 β－catenin，其浓度达到一定水平时向细胞核转移，从而启动经典的 Wnt/β－catenin 信号通路，该通路对细胞的增殖、分化、自我更新和转归是必不可少的。2016 年 Zhai 等[25]将体外培养的小鼠 MC3T3－E1 成骨细胞给予 15.38Hz，2mT，2h/d 的 PEMF 刺激发现，PEMF 在 2 天（增殖期）和 7 天（分化期）时显著上调 Wnt1、LRP6 和 β－catenin 及成骨细胞中增殖期和分化期相关分子（OCN、ALP、RUNX2、Ccnd1、Ccne1、Col Ⅰ）的 mRNA 和蛋白表达。2017 年 Fathi 等[26]在电磁场（EMF）对脂肪间充质干细胞（adipose derived mesenchymal stem cell，ADSC）成骨分化影响的研究中发现，对 ADSC 给予 50Hz，20mT，30min/d，持续 21 天的 EMF 刺激可以降低 Wnt 信号通路抑制剂 DKK1 的 mRNA 表达，并上调了 β－catenin、Wnt1、Wnt3a、LRP5 和 ALP、OCN、RUNX2、BMP2 的表达。上述结果表明，PEMF 通过 Wnt/β－catenin 信号通路促进了成骨细胞的增殖和分化，并能诱导间充质干细胞向成骨细胞分化，在骨形成和修复过程中起着关键的调节作用。因此 Wnt/β－catenin 信号通路也可能参与了 PEMF 防止 OA 中软骨下骨病变的过程。

3. Ca^{2+} 信号：Ca^{2+} 是力学刺激信号转导中的重要第 2 信使，当某种刺激使胞内 Ca^{2+} 浓度大幅度增加，与胞外 Ca^{2+} 之间存在浓度梯度时，就起到传递信号的作用，其参与了多种细胞学活动。2008 年 Robert 等研究发现，0.2mV/cm，15Hz 的脉冲电场刺激体外培养的正常人软骨细胞 30min 能在 72h 后促进细胞增殖及 NO 和 cGMP 的增加，仅增加培养基中 Ca^{2+} 含量同样也可以上调 NO 水平，而在培养体系中加入 Ca^{2+} 抑制剂可以阻断 PEF 对 NO 和 cGMP 的促进作用，这些结果提示 PEF 刺激软骨细胞增殖的转导途径可能是 Ca^{2+}、NO、钙调蛋白和 cGMP 产生的级联反应的结果[27]。2013 年 Pall[28]研究发现，PEMF 信号通过细胞膜与细胞质建立了一个随时间变化的电场，这个电场随后诱导细胞内 Ca^{2+} 释放，导致胞内 Ca^{2+} 浓度和活化钙调蛋白增加，从而提高骨细胞的活力。2014 年 Kim 等[29]将体外培养的人 BMSC 置于 45Hz，1mT，8 时/次，2 次/天的 PEMF 中持续 7 天，通过检测发现，PEMF 提高了 BMSC 成骨标志物（BSP、BMP2、RUNX2、Col Ⅰ、Col Ⅲ）的 mRNA 和蛋白表达、Ca^{2+} 通道相关分子（CACNA1C、CACNA1E、CACNA1G、CACNA1I）的 mRNA 表达及 p－ERK 的蛋白表达，表明 PEMF 刺激促进了 BMSC 的成骨分化并在 Ca^{2+}、ERK、PKG 信号之间出现了串扰。2017 年 Tong 等[30]研究发现，PEMF（15Hz，5mT）对成骨细胞的作用依赖于胞内的钙瞬变，在细胞出现自发钙瞬变的情况下，PEMF 能够促进成骨细胞的增殖、分化，反之则对成骨细胞没有任何影响，并且 PEMF 无法诱导钙瞬变的发生。由此可见，细胞内 Ca^{2+} 也是将 PEMF 信号转化为生物信号的主要途径之一。

4. TGF－β/BMP 信号：转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）和骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）作为多功能生长因子，属于 TGF－β 超家族。TGF－β/BMP 与 TGF－β 特异性 1 型和 2 型或 BMP 丝氨酸/苏氨酸激酶受体相互作用，通过经典途径（Smad 依赖途径）和非经典途径（Smad 非依赖途径）启动信号级联反应。TGF－β 亚型及其受体广泛表达于软骨、骨和滑膜组织，不仅维持整个关节的平衡和稳态，还在骨和软骨的组织

工程构建中起重要作用[31]。2014 年 Amin 等[32]研究发现,0.4T,持续 14 天的静磁场(static magnetic field, SMF)能够促进含有 TGF-β3 培养基中人 BMSC 的 GAG 生成,并且 SMF 能够提高培养基上清液中 TGF-β 的含量,而这些效应可被 TGF-β 受体阻断剂 SB-431542 所阻断,该结果表明 SMF 可以通过 TGF-β 依赖的途径诱导 BMSC 的成软骨分化。2017 年 Selvamurugan 等[33]将体外分离出的人 BMSC 置于 15Hz,4h/d 的 PEMF 中培养,于第 23 天(分化期)及第 33 天(矿化期)通过检测发现 PEMF 促进了 BMSC 的 pSmad2 表达,并提高了分化期细胞中 ALP 和 Col Ⅰ的表达,然而在加入 TGF-β 通路阻断剂后 pSmad2 的表达被抑制,ALP 和 Col Ⅰ的表达随之下降,该结果表明 PEMF 可以通过 Smad2 激活在分化和矿化成骨细胞中的 TGF-β 信号通路,增强成骨细胞分化标志物的表达,从而促进骨形成。因此,TGF-β 信号通路可能在 PEMF 的软骨及骨修复过程中发挥着重要作用。

5. OPG/RANK/RANKL 信号:OPG/RANK/RANKL 信号在破骨细胞成熟和活化中发挥着关键作用。RANKL 是一种主要由骨细胞和成骨细胞表达的细胞表面蛋白,它与其特异性核因子 κB 受体激活蛋白(receptor activator of nuclear factor-κB, RANK)结合。RANK 是破骨细胞膜上的一种自主蛋白,可以激活破骨细胞发生相关的信号通路。OPG 是主要由成骨细胞分泌的 RANKL 的可溶性"诱饵受体",通过阻断 RANKL/RANK 信号通路的活性来阻止破骨细胞成熟。OPG/RANKL 的平衡影响骨重建率,其比值的改变可能导致过度成骨或骨吸收。2013 年 Vincenzi 等[34]将对人永生化软骨细胞及人胎儿成骨细胞分别置于 75Hz, 1.5mT 及 2.5mT 的 PEMF 中,24h 后 PEMF 不仅可以显著上调 OPG 的表达,而且还可以通过激活腺苷受体(A_1、A_{2A}、A_{2B}、A_3)来抑制活化的单核-吞噬细胞释放炎性细胞因子,以此降低 IL-1β 诱导的核因子 κB p65 亚基的活性。2017 年 Zhou 等[35]对双侧卵巢切除的大鼠给予 3.8mT, 8Hz, 40min/d,5 天/周,持续 12 周的 PEMF 刺激,结果发现与手术组比较,PEMF 可以显著降低抗酒石酸酸性磷酸酶和骨小梁间距(Tb.Sp),增加 ALP 活性、椎骨骨密度(BMD)、骨小梁体积比(Bv/Tv)、骨小梁数目(Tb.N)和骨小梁厚度(Tb.Th),并抑制 RANKL 表达、促进 OPG 的表达来预防骨质疏松所致的骨量流失。因此,PEMF 可能通过 OPG/RANK/RANKL 信号对破骨细胞的成熟和活化发挥潜在的抑制作用。

6. FGF 和 VEGF 信号:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号能够促进新血管形成,修复损害的内皮细胞,其参与血管细胞和骨细胞之间的信号传递并在骨修复过程中是必不可少的。早在 2002 年 Deckers 等[36]报道,VEGF 信号通路参与了成骨细胞和内皮细胞在成骨过程中的相互作用、功能和调节关系。2010 年 Yun 等[37]证实了 FGF 信号通路在成骨细胞的增殖以及血管生成中的重要作用。2008 年 Callaghan 等[38]研究发现,15Hz,最大磁场密度 12G,8h/d 的 PEMF 能够加速糖尿病小鼠和正常小鼠的创面愈合,并促进了体外培养小鼠内皮细胞的增殖,上调体外人脐静脉内皮细胞培养液中 FGF-2 的含量,而将 FGF 基因敲除的小鼠致伤并暴露于 PEMF 中却没有观察到伤口愈合的显著改善,表明 PEMF 促进 FGF-2 的表达是促进伤口愈合的主要机制。综上所述,FGF 和 VEGF 通路在成骨及成血管方面产生积极作用,并可能通过增强两者之间的相互作用来促进骨修复,PEMF 通过该信号通路的促血管生成作用,对增进骨修复机制提供了另一种解释。

7. 其他信号通路:早在 2006 年 Patterson 等[39]研究发现,PEMF(15Hz, 0.4mT)可以激活小鼠 MC3T3-E1 成骨细胞中 PI_3K/mTOR 通路,进而促进成骨细胞成熟和分化。2011 年 Li 等[40]在研究 PEMF(8Hz, 3.8mT, 40min/d,持续 30 天)对双侧卵巢切除大鼠膝关节软骨细胞凋亡通路影响的研究中发现,PEMF 能够上调 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)的表达,下调 Bax 的 mRNA 表达并抑制软骨细胞的凋亡。2018 年 Bagheri 等[41]在研究 PEMF(75Hz, 1.5mT, 28 天)诱导人 BMSC 向成骨分化过程中,发现 Notch 受体(Notch4)及其配体 DLL4 和胞核靶基因(Hey1、Hes1、Hes5)的表达水平上调。此外,加入 Notch 通路抑制剂能够有效抑制成骨标志物(RUNX2、Dlx5、Osterix)以及 Hes1 和 Hes5 的表达,这表明 Notch 信号激活在 PEMF 诱导的成骨分化过程中起着重要的调节作用。2020 年杨建成等[42]总结出磁场对细胞骨架及骨铁代谢具有影响。另外,研究发现 PEMF 在促进软骨和骨形成过程中 IGF-1 的表达上升[14,43]。以上机制中涉及的信号通路仍有待深入研究。

五、展　　望

作为一种有前景的、无创的、安全的物理治疗方

法,PEMF 对 OA 治疗的积极作用已经引起了广大学者的关注。大量研究表明,多种分子信号通路可能在 PEMF 的 OA 防治中发挥着重要作用。然而,在 OA 防治中 PEMF 的最佳参数为何,其关键分子信号通路为何,尚不明确。因此,今后需要从高质量的临床研究和基础实验中获得更可靠的证据,并开展大样本量和长期随访来验证这些发现,进一步明确其最佳治疗参数及具体机制,为未来 OA 的治疗提供科学依据。

参考文献

1 Henderson JV, Harrison CM, Britt HC, *et al*. Prevalence, causes, severity, impact, and management of chronic pain in Australian general practice patients[J]. Pain Med, 2013, 4(9): 1346 - 1361

2 Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS. Management of osteoarthritis of the knee[J]. BMJ, 2012, 345: e4934

3 Fischer G, Pelka RB, Barovic J. Adjuvant treatment of knee osteoarthritis with weak pulsing magnetic fields. Results of a placebo - controlled trial prospective clinical trial[J]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2005, 143(5): 544 - 550

4 Nelson FR, Zvirbulis R, Pilla AA. Non - invasive electromagnetic field therapy produces rapid and substantial pain reduction in early knee osteoarthritis: a randomized double - blind pilot study[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(8): 2169 - 2173

5 Gobbi A, Lad D, Petrera M, *et al*. Symptomatic early osteoarthritis of the knee treated with pulsed electromagnetic fields: two - year follow - up[J]. Cartilage, 2014, 5(2): 78 - 85

6 Wuschech H, von Hehn U, Mikus E, *et al*. Effects of pemf on patients with Osteoarthritis: results of a prospective, placebo - controlled, double - blind study[J]. Bioelectromagnetics, 2015, 36(8): 576 - 585

7 Yang XT, He HC, Ye WW, *et al*. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on pain, stiffness, physical function, and quality of life in patients with osteoarthritis: a systematic review and Meta - analysis of randomized placebo - controlled trials[J]. Phys Ther, 2020, 100(7): 1118 - 1131

8 Luo QL, Li SS, He CQ, *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

9 Guo H, Luo Q, Zhang J, *et al*. Comparing different physical factors on serum TNF - α 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

10 Redeker JI, Schmitt B, Grigull NP, *et al*. Effect of electromagnetic fields on human osteoarthritic and non - osteoarthritic chondrocytes[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 402

11 Parate D, Kadi ND, 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

12 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]. Osteoarthrit Cartil, 2007, 15(2): 163

13 Chang SH, Hsiao YW, Lin HY. Low - frequency electromagnetic field exposure accelerates chondrocytic phenotype expression on chitosan substrate[J]. Orthopedics, 2011, 34(1): 20

14 Ongaro A, Pellati A, Masieri FF, *et al*. Chondroprotective effects of pulsed electromagnetic fields on human cartilage explants[J]. Bioelectromagnetics, 2011, 32(7): 543 - 551

15 Ye WW, Guo H, Yang XT, *et al*. Pulsed electromagnetic field versus whole body vibration on cartilage and subchondral trabecular bone in mice with knee osteoarthritis[J]. Bioelectromagnetics, 2020, 41(4): 298 - 307

16 Shen WW, Zhao JH. Pulsed electromagnetic fields stimulation affects BMD and local factor production of rats with disuse osteoporosis[J]. Bioelectromagnetics, 2010, 31(2): 113 - 119

17 Wang J, An YX, Li FJ, *et al*. The effects of pulsed electromagnetic field on the functions of osteoblasts on implant surfaces with different topographies[J]. Acta Biomater, 2014, 10(2): 975 - 985

18 Zhai MM, Jing D, Tong SC, *et al*. Pulsed electromagnetic fields promote in vitro osteoblastogenesis through a Wnt/beta - catenin signaling - associated mechanism[J]. Bioelectromagnetics, 2016, 37(3): 152 - 162

19 Yang XT, He HC, Gao Q, *et al*. Pulsed electromagnetic field improves subchondral bone microstructure in knee osteoarthritis rats through a Wnt/β - catenin signaling - associated mechanism[J]. Bioelectromagnetics, 2018, 39(2): 89 - 97

20 Chang K, Chang WH, Tsai MT, *et al*. Pulsed electromagnetic fields accelerate apoptotic rate in osteoclasts[J]. Connect Tissue Res, 2006, 47(4): 222 - 228

21 He JQ, Zhang YS, Chen J, *et al*. Effects of pulsed electromagnetic fields on the expression of NFATc1 and CAII in mouse osteoclast - like cells[J]. Aging Clin Exp Res, 2015, 27(1): 13 - 19

22 Tschon M, Veronesi F, Contartese D, *et al*. Effects of pulsed electromagnetic fields and platelet rich plasma in preventing osteoclastogenesis in an in vitro model of osteolysis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3): 2645 - 2656

23 Zhou J, Liao Y, Xie HT, *et al*. Pulsed electromagnetic field ameliorates cartilage degeneration by inhibiting mitogen - activated protein kinases in a rat model of osteoarthritis[J]. Phys Ther in Sport, 2017, 24: 32 - 38

24 Yong Y, Ming ZD, 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

25 Zhai MM, Jing D, Tong SC, *et al*. Pulsed electromagnetic fields promote in vitro osteoblastogenesis through a Wnt/β - catenin signaling - associated mechanism[J]. Bioelectromagnetics, 2016, 37(3): 152 - 162

(下转第 168 页)

步的确定。通过学生和教师对考核过程的主观评价,本学期的线上考核方式基本得到了师生的肯定。在疫情常态化和后疫情时段内,仍可借鉴和保留线上考核的部分优势,与传统考核相结合,不断提高教学质量。

参考文献

1 吴红斌, 王维民. 世界医学教育改革与发展回顾及我国八年制医学教育的思考[J]. 中华医学教育杂志, 2018, 38(5): 641 - 645

2 孙宝志. 全球视野下高等医学教育面临的挑战与改革出路[J]. 医学与哲学, 2013, 34(7A): 1 - 4

3 黄睿彦. 哈佛大学医学课程设置改革与探析[J]. 医学教育研究与实践, 2017, 25(5): 719 - 723, 774

4 翁桂丹, 邱秀华, 林晓珊, 等. 临床医学专业"5 + 3"一体化人才培养的实践[J]. 中华医学教育探索杂志, 2019, 18(3): 277 - 280

5 李雁, 施秉银, 马清涌, 等. 长学制高素质临床医学人才培养模式的探索与实践[J]. 中国高等医学教育, 20147: 29 - 30

6 Joanne NW. Who is teaching what, when? An evolving online tool to manage dental curricula[J]. J Dent Educ, 2014, 78(3): 496 - 504

7 刘超, 刘原, 刘颖, 等. 疫情背景下的临床医学研究生教学工作探讨[J]. 中国医学教育技术, 2020, 34(5): 555 - 557, 561

8 高明, 张婧婧, 牛晓杰. 防疫阶段有效开展在线教育的措施与手段——访国际远程教育知名学者、一线实践者[J]. 开放学习研究, 2020, 25(3): 8 - 13

9 李海潮. 探讨临床医学教育改革中自主学习能力的培养[J]. 中国毕业后医学教育, 2020, 4(1): 23 - 26

10 祝智庭, 彭红超. 全媒体学习生态: 应对大规模疫情时期上学难题的实用解方[J]. 中国电化教育, 2020, 398(3): 1 - 6

11 周蓉, 李迎春, 陈蕾, 等. 长学制临床医学专业生理学教学改革初探[J]. 基础医学教育, 2017, 19(12): 939 - 941

12 贺向前, 苏丹, 赵文龙, 等. 基于 COOC 网络教学平台的学习评价模式探索[J]. 中华医学教育探索杂志, 2019, 18(1): 62 - 66

13 王克霞, 宋春梅, 周湛淼. 综合用于在线学习考试系统的构建与应用[J]. 中华医学教育杂志, 2012, 32(4): 620 - 622

14 蒋金, 贺庆军. 基于问卷星平台的过程性评教在八年制临床实习中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2019, 18(6): 623 - 626

15 吴昊, 娄爽, 张华忠, 等. 线上线下混合式"金课"的构建与探索[J]. 南京医科大学学报: 社会科学版, 2019, 95(6): 504 - 509

(收稿日期: 2020 - 11 - 28)
(修回日期: 2020 - 12 - 17)

(上接第 19 页)

26 Fathi E, Farahzadi R. Enhancement of osteogenic differentiation of rat adipose tissue - derived mesenchymal stem cells by zinc sulphate under electromagnetic field via the PKA, ERK1/2 and Wnt/beta - catenin signaling pathways[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173877

27 Fitzsimmons RJ, Gordon SL, Kronberg J, *et al*. A pulsing electric field (PEF) increases human chondrocyte proliferation through a transduction pathway involving nitric oxide signaling[J]. J Orthop Res, 2008, 26(6): 854 - 859

28 Pall ML. Electromagnetic fields act via activation of voltage - gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(8): 958 - 965

29 Kim MO, Jung H, Kim SC, *et al*. Electromagnetic fields and nanomagnetic particles increase the osteogenic differentiation of human bone marrow - derived mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(1): 153 - 160

30 Tong J, Sun LJ, 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

31 张立智, 卫禛, 张世民. 转化生长因子 β 信号在骨关节炎中的作用[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12: 727 - 732

32 Amin HD, Brady MA, St - Pierre JP, *et al*. Stimulation of chondrogenic differentiation of adult human bone marrow - derived stromal cells by a moderate - strength static magnetic field[J]. Tissue Eng Part A, 2014, 20(11 - 12): 1612 - 1620

33 Selvamurugan N, He ZM, Rifkin D, *et al*. Pulsed electromagnetic field regulates microrna 21 expression to activate tgf - β signaling in human bone marrow stromal cells to enhance osteoblast differentiation[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 2450327

34 Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, *et al*. Pulsed electromagnetic fields increased the anti - inflammatory effect of A_2 A and A_3 adenosine receptors in human T/C - 28a2 chondrocytes and hFOB 1.19 osteoblasts[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e65561

35 Zhou J, Liao Y, Xie HT. Effects of combined treatment with ibandronate and pulsed electromagnetic field on ovariectomy - induced osteoporosis in rats[J]. Bioelectromagnetics, 2017, 38(1): 31 - 40

36 Deckers MM, van Bezooijen RL, van der Horst G, *et al*. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast - derived vascular endothelial growth factor A[J]. Endocrinology, 2002, 143(4): 1545 - 1553

37 Yun YR, Won JE, Jeon E, *et al*. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration[J]. J Tissue Eng, 2010, 2010: 218142

38 Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, *et al*. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF - 2 release[J]. Plast Reconstr Surg, 2008, 121(1): 130 - 141

39 Patterson TE, Sakai Y, Grabiner MD, *et al*. Exposure of murine cells to pulsed electromagnetic fields rapidly activates the mTOR signaling pathway[J]. Bioelectromagnetics, 2006, 27(7): 535 - 544

40 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

41 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

42 杨建成, 张昊, 商澎. 静磁场对骨组织的影响及其分子机制探讨[J]. 科学通报, 2020, 65(13): 1238 - 1250

43 Zhou J, Ma XN, Gao YH, *et al*. Sinusoidal electromagnetic fields promote bone formation and inhibit bone resorption in rat femoral tissues in vitro[J]. Electromagn Biol Med, 2016, 35(1): 75 - 83

(收稿日期: 2020 - 11 - 03)
(修回日期: 2020 - 11 - 10)