

· 综述 ·

物理治疗在骨质疏松症治疗中的临床应用及其相关机制

徐创^{1,2,3}, 张倪惠^{1,2,3}, 王芳^{1,2,3}, 彭楠^{2,3*}

(¹解放军医学院, 北京 100853; ²中国人民解放军总医院; ³第二医学中心康复医学科, ³国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

【摘要】 骨质疏松症是一种以骨量降低和骨组织微结构损坏导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨骼疾病, 治疗方法主要有药物治疗和物理治疗。药物治疗效果确切, 但存在治疗周期长、依从性欠佳等问题。本文主要阐述物理疗法在骨质疏松症治疗中的应用, 并探索其可行性, 为寻求适合我国骨质疏松人群的物理治疗方法提供依据。

【关键词】 骨质疏松; 物理治疗; 机制

【中图分类号】 R493

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.04.061

Clinical application and mechanism of physical therapy for osteoporosis

Xu Chuang^{1,2,3}, Zhang Nihui^{1,2,3}, Wang Fang^{1,2,3}, Peng Nan^{2,3*}

(¹Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; ²Department of Rehabilitation Medicine, Second Medical Center, ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Osteoporosis is a systemic bone disease characterized by decreased bone mass and damage of bone tissue microstructure, resulting in increased bone fragility and prone to fracture. Its treatment methods mainly include drug therapy and physical therapy. Drug therapy is effective, but there are some problems such as long treatment period and poor compliance. In this review, we mainly describe the application of physical therapy in osteoporosis, and explore its feasibility, seeking a suitable physical treatment for osteoporosis in China.

【Key words】 osteoporosis; physiotherapy; mechanism

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2018FYC2002000, 2018FYC2002004).

Corresponding author: Peng Nan, E-mail: pengnan301@163.com

骨质疏松症是一种以骨量降低和骨组织微结构损坏导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨骼疾病。骨质疏松症的患病率与增龄密切相关, 女性、男性在各个年龄段患病率分别为: 60~<70岁, 37.1%和5.4%; 70~<80岁, 51.3%和12.3%; ≥80岁, 67.5%和21.9%^[1]。临床表现为疼痛、脊柱变形、跌倒, 甚至骨折等严重后果。骨折最常见于椎体和髋关节, 引起严重并发症, 增加死亡风险。一项中国人群研究显示骨质疏松性椎体骨折或髋部骨折患者1年的死亡率分别为3.1%和3.8%, 明显高于中国50岁及以上女性的年死亡率(1.6%), 23.8%的患者生活自理能力受损^[2]。

目前骨质疏松症以药物治疗为主, 包括基础治疗药物(钙剂、维生素D)及抗骨质疏松药物(如双膦酸盐、地舒单抗、雌激素、活性维生素D、四烯甲萘

醌、特立帕肽等), 可有效缓解疼痛, 增加骨量、骨密度, 提高生活质量, 降低骨折风险。双膦酸盐治疗可使患者3年内髋部和脊柱骨折发生率降低近50%^[3]。但老年人因为多病共存, 服用药物存在一定禁忌证, 限制药物的使用, 并且存在一定的副作用等问题, 导致治疗依从性欠佳, 骨折风险上升。除了药物治疗, 康复治疗在骨质疏松症管理中具有重要作用, 有必要探索骨质疏松症非药物、无创的物理治疗方法作为骨质疏松症补充治疗手段。

本文主要介绍物理治疗在骨质疏松症中的应用。以“骨质疏松症/osteoporosis”“物理疗法/physiotherapy”“机械应力/mechanical”“体外冲击波/extra shock wave”“低强度脉冲超声/low-intensity pulsed ultrasound”“全身振动/whole body vibration”“运动治疗/kinesitherapy, exercise”等相匹配的检索策略在中

收稿日期: 2022-06-06; 接受日期: 2022-07-29

基金项目: 国家重点研发计划(2018FYC2002000, 2018FYC2002004)

通信作者: 彭楠, E-mail: pengnan301@163.com

国知网、万方数据、PubMed、MEDLINE 数据库中检索,选取相关文献进行参考。

1 物理治疗对骨质疏松症的作用机制

冲击波、超声波、振动、运动这些治疗方法可以将机械应力传递至治疗部位,成骨细胞、破骨细胞是骨代谢的直接参与者,机械应力会影响成骨细胞、破骨细胞的分化、增殖及凋亡,可能通过以下途径增加骨量,逆转骨质流失。

1.1 Wnt/ β -连环蛋白信号通路

机械应力可提高 Wnt/ β -连环蛋白数量,促进成骨。用超声波(1.5W/cm²、1 kHz、20 min/d)冲击卵巢切除术(ovariectomy, OVX)后骨质疏松大鼠股骨28d后,发现大鼠股骨处的 β -连环蛋白阳性细胞数量增加至13.9/mm,未治疗组为7.2/mm($P < 0.05$)^[4]。Wnt/ β -连环蛋白信号通路在骨细胞活性、骨细胞之间信号传递及骨骼对机械应力的反应中起着至关重要的作用。当机械应力作用于骨时,骨细胞释放前列腺素 E2,并与前列腺素受体结合,导致蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)活化,PKB 可以磷酸化丝氨酸-苏氨酸激酶(glycogen synthase kinase-3, GSK3 β),使 β -连环蛋白数量增加,Wnt/ β -连环蛋白在细胞核中累积,达到一定数量后,启动 Wnt 相关靶基因,调控细胞增值与分化^[5]。

1.2 骨形态发生蛋白信号通路

机械刺激可诱导骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)产生,促进骨形成。BMP 是骨再生和骨稳态过程中不可或缺的主要参与者,有研究证明,机械负荷刺激可使骨细胞产生 BMP-7,并通过激活胞内磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(protein kinase B, AKT)作用于 GSK3 β ,参与 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,促进骨形成^[6]。用体外冲击波(0.25 mJ/mm²)在第1周治疗 OVX 大鼠1次,对左侧股骨不同部位共进行1600次冲击,12周后治疗组 BMP-2 水平明显增加,骨密度(bone mineral density, BMD)与骨组织微结构明显改善^[7]。

1.3 破骨细胞分化因子/骨保护素信号通路

机械刺激除了可以促进成骨细胞的分化增殖,还可以通过控制破骨细胞调节骨代谢。破骨细胞是负责骨吸收的细胞,破骨细胞分化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)是一种通过增加破骨细胞形成、提高活性以调节骨稳态的关键信号分子,骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是 RANKL 的诱饵受体,可抑制 RANK-RANKL 结合从

而抑制破骨细胞生成,机械刺激增加会降低 RANKL/OPG 比率,减少骨吸收^[8]。

2 骨质疏松症的多种物理治疗方法

2.1 体外冲击波疗法

体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)是用机械波经由反射器发射后集中成高能量的冲击波,其能量约为超声波的1000倍,其作用于人体导致不同组织密度之间产生能量梯度差及扭拉力,具有非侵入性、无创等特点。冲击波物理学特性包括:(1)机械效应,当冲击波进入人体后,在不同组织的界面处所产生的加压和撤压后牵张效应;(2)空化效应,存在于组织间液体中的微气核空化泡在冲击波作用下发生振动,当冲击波强度超过一定值时,发生的生长和崩溃所产生的效应;(3)热效应,冲击波在生物体内传播过程中,其振动能量不断被组织吸收所产生的效应^[9]。

2.1.1 ESW 的相关机制研究 大量基础试验表明 ESW 治疗可有效促进成骨,抑制骨吸收,用 ESW(4 Hz, 穿透深度 5 mm)冲击兔骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs),其碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素、OPG 和成骨特异性转录因子(Runt-related transcription factor 2, Runx2)等成骨相关标志物的表达显著增加,表明 ESW 可促进体外成骨细胞分化;而抗酒石酸酸性磷酸酶染色示破骨细胞分化被抑制^[10]。有动物试验证明,ESW 治疗可使骨强度明显增加。Inoue 等^[4]对 OVX 大鼠股骨进行 ESW 治疗(5 Hz, 4次/周,共4周)后发现,强度为2.0 bar、3.0 bar 组较未治疗组相比,骨小梁分离度(trabecular separation, Tb. Sp)降低($P < 0.05$)、最大承受能量增加。Li 等^[10]对 OVX 兔左侧股骨进行 ESW 治疗(4 Hz, 0.12 mJ/mm² 或 0.5 mJ/mm², 穿透深度 10 mm, 3 d 1次,共4周),治疗组的骨组织微结构较对照组显著改善,骨小梁数量(trabecular number, Tb. N)、骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb. Th)、骨小梁骨体积分数(percent bone volume, BV/TV)增加, Tb. SP 下降。

2.1.2 ESW 的临床疗效 临床试验发现,ESW 治疗可以增加患者骨密度、维持骨健康,对45例足跟痛患者进行 ESW 治疗(0.320 mJ/mm², 2 Hz, 2周1次,共2次),6周后,患者足跟部 BMD 平均值由之前的0.500 g/cm²增加至0.529 g/cm²;12周后增加为0.557 g/cm²($P < 0.001$);同时,治疗后骨矿物质含量(bone mineral content, BMC)均由之前的

(2.030 ± 0.380) g 增加至 (2.120 ± 0.390) g (6周)、(2.220 ± 0.380) g (12周) ($P < 0.01$)^[11]。有研究发现ESW治疗效果持续时间较长, Shi等^[12]对绝经后骨质疏松症患者的股骨颈、大粗隆进行ESW治疗, 穿透深度15 mm, 聚焦直径4 mm, 随访1年后发现治疗组股骨颈、大粗隆、全髋关节BMD均高于对照组 ($P < 0.01$), 且强度为 0.28 mJ/mm^2 组BMD增加量显著高于 0.15 mJ/mm^2 组 ($P < 0.01$)。ESW治疗对于骨质疏松骨折期和手术期的患者同样有效, 对30例骨质疏松性椎体骨折患者的骨折断裂两端中心部位进行 0.26 mJ/mm^2 、60次/min、2000次冲击的ESW治疗, 共治疗2~4次。1年后, 治疗组股骨近端骨密度由1年前 (0.578 ± 0.120) g/cm^2 提高至 (0.611 ± 0.112) g/cm^2 ($P < 0.05$)^[13]。

体外冲击波治疗的剂量和作用位置均能精密控制, 适用于骨质疏松症各个时期的治疗。ESW可用于骨质疏松骨折的防治, 其原理是将ESW作用于易发生骨折部位, 如腰椎、髋关节, 可增强该部位BMD, 进而降低骨质疏松骨折发生率。ESW疗法每周1次, 3~5次为1个疗程。

2.2 低强度脉冲超声疗法

低强度脉冲超声 (low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 是一种具有非热效应的超声波, 它以脉冲波的模式输出, 频率1.5 MHz, 强度 $< 3 \text{ W/cm}^2$, 可在生物组织中传导, 通过机械振动传递机械能。LIPUS与ESW具有同样的物理特性, 常用于促进骨折愈合, 但对骨质疏松症的研究较少, 仅见LIPUS治疗新发骨折和骨不连, 疗程通常为1~3个月, 5~7次/周, 20~40 min/次, 最佳剂量尚不明确。

关于LIPUS的相关机制研究, LIPUS对骨代谢的影响可能通过多种信号通路。在细胞实验方面, 有学者用LIPUS (1.0 kHz, 30 mW/cm^2 , 20 min/d) 干预大鼠BMSCs, 发现碱性磷酸酶染色明显增强, 且磷酸化细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, PERK1/2) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, P38MAPK) 活性增加, 提示LIPUS可能通过该途径促进成骨^[14]。而林乔等^[15]发现了另外一条途径, 即LIPUS可通过促进压电型机械敏感离子通道组件1 (Piezo type mechanosensitive ion channel component 1, PIEZO1) 蛋白的表达进而活化PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路促进成骨细胞的增殖。

在动物试验中发现, 剂量为1.0 kHz, 20 min/d, 6 d/周的LIPUS作用于OVX大鼠的股骨, 7周后

其BMD增加, 骨组织微结构明显改善, 并且强度为 150 mW/cm^2 LIPUS比 30 mW/cm^2 效果更加明显, 150 mW/cm^2 组股骨的最大负荷和刚度显著增加^[16]。Inoue等^[4]也发现 1.5 W/cm^2 的超声治疗改善OVX大鼠的骨组织微结构, 提高骨组织生物力学性能, 增加成骨细胞数量, 降低破骨细胞数量, 提高骨量, 且超声可能通过Wnt/ β -连环蛋白通路影响成骨细胞。

3 全身振动疗法

全身振动疗法 (whole body vibration, WBV) 是近年来较新颖的一种治疗方法, 不同于体外冲击波、超声波等局部机械波, WBV通过放于地面的振动台产生振动, 使用者可以双脚或单脚站立或者采用坐姿, 其释放的冲击性振动刺激通过肢体传递至骨细胞, 促进骨形成、抑制骨吸收, 增强肌肉骨骼强度^[17]。WBV疗法以垂直方向上产生的振幅最大, 可有效刺激骨骼生长, 还可诱导肌肉产生收缩, 是目前使用较多的方法。WBV疗法频率范围15~60 Hz, 加速度 $0 \sim 15 \text{ g}$ ($1 \text{ g} = 9.8 \text{ m/s}^2$), 振幅1~15 mm, 而高频 ($> 20 \text{ Hz}$) 低加速度 ($< 1 \text{ g}$) 被认为是效果较好的剂量^[18]。

3.1 WBV相关机制的研究

WBV疗法可以增加成骨相关因子的表达, 提高成骨细胞活性, 从而调节骨代谢, 可能通过以下途径。将大鼠BMSCs进行振动 (45 Hz, 30 min/d, 共5 d), 发现Runx2、I型胶原、骨钙蛋白等成骨相关因子显著增加, OPG、Wnt3a、 β -连环蛋白及各自mRNA的表达增加, 表明WBV通过Wnt/ β -连环蛋白信号通路促进成骨分化; 而破骨细胞发生相关分子RANKL显著降低 ($P < 0.05$), RANKL/OPG显著降低, 破骨细胞分化增殖被抑制^[19]。5-羟色胺在骨代谢中起重要作用, 较高水平的5-羟色胺会增加人体的骨转换并减少骨形成。Wei等^[20]发现剂量为30~35 Hz, 20 min/d, 5次/周, 共6周的WBV治疗后OVX大鼠的5-羟色胺水平显著降低 ($P < 0.001$), 同时股骨BMD和生物力学性能显著增加 ($P < 0.05$), RANKL水平降低 ($P < 0.001$), 破骨细胞分化增殖被抑制。

3.2 WBV的临床疗效

虽然有基础实验证实WBV疗法的成骨作用, 但是临床试验方面的研究结果不尽相同^[18]。大多数研究结果支持WBV治疗在增强BMD方面的疗效。Jepsen等^[21]探讨了特立帕肽联合WBV治疗 (30 Hz, 1 mm, 12 min/次, 3次/周, 共12个月) 的效果, 联合组腰椎BMD较特立帕肽组增加2.95% ($P = 0.040$), 但2组的髌部BMD、骨微结构参数无

统计学差异。但是也有研究发现, WBV 治疗不能增加 BMD: 有学者对 24 例老年人进行 WBV 治疗(40 Hz, 2 mm, 20 min/次, 3 次/周, 共 11 周), 发现其股骨颈、髌部、腰椎的 BMD 及 BMC 均无变化^[22]。而 Luo 等^[23]认为 WBV 治疗对绝经后骨质疏松症患者的 BMD、骨转换标志物无整体治疗效果, 他们认为, WBV 信号传输具有衰减性, WBV 在不同的骨骼部位的可能作用不同, 由于肌肉骨骼系统的非线性(如关节角度和软组织分布)和不同的体位(如弯腰和直膝), WBV 信号的传递率在不同的部位之间也明显不同, 并且不同研究使用的振动治疗的频率、幅度、装置不同, 这些可能是导致 WBV 治疗在临床试验上结果不同的原因。

目前该疗法用于治疗通常为 6~12 个月, 3~5 次/周, 10~20 min/次, 操作简便安全, 失能患者可坐位治疗, 还可以强化肌肉力量和身体协调性, 降低患者跌倒、骨折的风险, 但可能出现头晕、恶心、肢体麻木、腿部疼痛等不适。

4 运动疗法

运动疗法包括有氧运动(慢跑、游泳)、抗阻运动(负重练习)、冲击性运动(体操、跳绳)等。运动疗法方便实用, 不仅可以提高老年人肌肉力量、身体协调性和平衡能力, 降低摔倒风险, 还可以通过增加机械应力提高 BMD, 改善骨组织微结构, 减少骨质流失^[24]。

4.1 运动疗法相关机制的研究

运动疗法可以加强成骨细胞的功能。分别从正常活动大鼠和运动干预大鼠(电动跑步机, 15 m/min, 1 次/d, 5 d/周, 共 3 个月)中提取 BMSCs, 培养后发现, 运动组的矿化结节、骨钙素、ALP 表达数量增加, 表明运动促进成骨细胞分化增殖, 促进成骨^[25]。运动也可能通过机械刺激活化 Wnt/ β -连环蛋白通路促进成骨。有学者将 OVX 大鼠进行运动干预(跑步机, 18 m/min, 40 min/d, 4 d/周, 共 14 周), 干预组腰椎中 β -连环蛋白数量显著增加, 成骨作用显著^[26]。

4.2 运动疗法的临床疗效

不同强度、不同运动方式产生的作用不同。绝经后骨质疏松症患者进行高强度抗阻和冲击训练(抗阻训练: 硬拉、顶压和深蹲, 强度为最大重量的 80%~85%; 冲击训练: 起跳引体向上和落地。30 min/次, 2 次/周, 共 8 个月), 相较于低强度对照组, 患者腰椎和股骨 BMD 均显著增加^[27]。而步行作为一种单一疗法对腰椎、桡骨或全身的 BMD 或肌肉几乎没有影响, 但是有针对性的综合锻炼、负重冲

击练习可以优化肌肉骨骼健康和功能, 提高 BMD^[28]。运动可通过机械刺激活化 Wnt/ β -连环蛋白通路促进成骨, 受试者进行低强度深蹲(30%~60%最大重量, 3 次/周, 共 8 周)后, Wnt1 mRNA 及 β -连环蛋白数量显著上升($P < 0.05$), 成骨作用显著^[29]。类似的研究同样证明, 抗阻运动可以增加年轻男性的 Wnt4 和 β -连环蛋白水平^[30]。

5 小结

综上, 骨质疏松症的物理治疗干预手段各具特色, 且安全有效, 通过激活 Wnt/ β -连环蛋白通路、增高 Runx2 表达水平, 并降低 RANKL/OPG 比值等促进成骨细胞分化增殖、抑制破骨细胞、降低骨转换、增加骨量、改善骨组织微结构进而逆转骨质疏松症。物理因子治疗技术作为一种无创、快速、安全有效的治疗方法, 越来越引起广大学者重视, 具有广阔发展前景。

【参考文献】

- [1] Wang L, Yu W, Yin X, *et al.* Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China Osteoporosis Prevalence Study [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2121106. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21106.
- [2] Wang O, Hu Y, Gong S, *et al.* A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(11): 2631-2640. DOI: 10.1007/s00198-015-3162-6.
- [3] Oryan A, Sahveh S. Effects of bisphosphonates on osteoporosis: focus on zoledronate [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118681. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118681.
- [4] Inoue S, Hatakeyama J, Aoki H, *et al.* Utilization of mechanical stress to treat osteoporosis: the effects of electrical stimulation, radial extracorporeal shock wave, and ultrasound on experimental osteoporosis in ovariectomized rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(2): 215-229. DOI: 10.1007/s00223-021-00831-6.
- [5] Lara-Castillo N, Kim-Weroha NA, Kamel MA, *et al.* *In vivo* mechanical loading rapidly activates β -catenin signaling in osteocytes through a prostaglandin mediated mechanism [J]. *Bone*, 2015, 76: 58-66. DOI: 10.1016/j.bone.2015.03.019.
- [6] Wang Z, Guo J. Mechanical induction of BMP-7 in osteocyte blocks glucocorticoid-induced apoptosis through PI3K/AKT/GSK3 β pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(2): 567-574. DOI: 10.1007/s12013-013-9543-6.
- [7] Hsu SL, Chou WY, Hsu CC, *et al.* Shockwave therapy modulates the expression of BMP2 for prevention of bone and cartilage loss in the lower limbs of postmenopausal osteoporosis rat model [J]. *Biomedicine*, 2020, 8(12): 614. DOI: 10.3390/biomedicine8120614.
- [8] Yan Y, Wang L, Ge L, *et al.* Osteocyte-mediated translation of mechanical stimuli to cellular signaling and its role in bone and non-bone-related clinical complications [J]. *Curr Osteoporos Rep*,

- 2020, 18(1): 67-80. DOI: 10.1007/s11914-020-00564-9.
- [9] 邢更彦, 张浩冲, 刘水涛, 等. 中国骨肌疾病体外冲击波疗法指南(2019年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(4): 1-10. DOI: 10.12037/YXQY.2019.04-01.
Xing GY, Zhang HC, Liu ST, *et al.* Guidelines for extracorporeal shock wave therapy for bone and muscle diseases in China (2019 edition)[J]. Chin J Front Med Sci (Electro Ed), 2019, 11(4): 1-10. DOI: 10.12037/YXQY.2019.04-01.
- [10] Li B, Wang R, Huang X, *et al.* Extracorporeal shock wave therapy promotes osteogenic differentiation in a rabbit osteoporosis model[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 627718. DOI: 10.3389/fendo.2021.627718.
- [11] Gerdesmeyer L, Schaden W, Besch L, *et al.* Osteogenetic effect of extracorporeal shock waves in human[J]. Int J Surg, 2015, 24(Pt B): 115-119. DOI: 10.1016/j.ijss.2015.09.068.
- [12] Shi L, Gao F, Sun W, *et al.* Short-term effects of extracorporeal shock wave therapy on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic patients[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(10): 2945-2953. DOI: 10.1007/s00198-017-4136-7.
- [13] 武政, 冯阳阳, 阴彦斌. 微聚焦高能冲击波治疗骨质疏松性骨折的疗效评价[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(2): 135-138. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2017.02.016.
Wu Z, Feng YY, Yin YB. The clinical efficacy of microfocusing high-energy shockwave in the treatment of osteoporotic fracture[J]. J Trauma Surg, 2017, 19(2): 135-138. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2017.02.016.
- [14] Sena K, Angle SR, Kanaji A, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) and cell-to-cell communication in bone marrow stromal cells[J]. Ultrasonics, 2011, 51(5): 639-644. DOI: 10.1016/j.ultras.2011.01.007.
- [15] 林乔, 周钢, 黎靖毅, 等. 低强度脉冲超声通过PIEZO1/PI3K/AKT/mTOR信号通路促进成骨细胞增殖的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(12): 1800-1803, 1826. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.12.014.
Lin Q, Zhou G, Li JY, *et al.* The low intensity pulsed ultrasound through PIEZO1/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway to promote osteoblast proliferation study[J]. Chin J Osteoporosis, 2021, 27(12): 1800-1803, 1826. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.12.014.
- [16] Sun S, Tang L, Zhao T, *et al.* Longitudinal effects of low-intensity pulsed ultrasound on osteoporosis and osteoporotic bone defect in ovariectomized rats[J]. Ultrasonics, 2021, 113: 106360. DOI: 10.1016/j.ultras.2021.106360.
- [17] Cerciello S, Rossi S, Visonà E, *et al.* Clinical applications of vibration therapy in orthopaedic practice[J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2016, 6(1): 147-156. DOI: 10.11138/mltj/2016.6.1.147.
- [18] Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(10): 2913-2933. DOI: 10.1007/s00198-016-3618-3.
- [19] Li H, Wu W, He X, *et al.* Applying vibration in early postmenopausal osteoporosis promotes osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and suppresses postmenopausal osteoporosis progression[J]. Biosci Rep, 2019, 39(9): BSR20191011. DOI: 10.1042/bsr20191011.
- [20] Wei QS, Huang L, Chen XH, *et al.* Effect of whole body vibration therapy on circulating serotonin levels in an ovariectomized rat model of osteoporosis[J]. Iran J Basic Med Sci, 2014, 17(1): 62-68.
- [21] Jepsen DB, Ryg J, Hansen S, *et al.* The combined effect of parathyroid hormone (1-34) and whole-body vibration exercise in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PaVOS study): a randomized controlled trial[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(9): 1827-1836. DOI: 10.1007/s00198-019-05029-z.
- [22] Gómez-Cabello A, González-Agüero A, Morales S, *et al.* Effects of a short-term whole body vibration intervention on bone mass and structure in elderly people[J]. J Sci Med Sport, 2014, 17(2): 160-164. DOI: 10.1016/j.jsams.2013.04.020.
- [23] Luo X, Zhang J, Zhang C, *et al.* The effect of whole-body vibration therapy on bone metabolism, motor function, and anthropometric parameters in women with postmenopausal osteoporosis[J]. Disabil Rehabil, 2017, 39(22): 2315-2323. DOI: 10.1080/09638288.2016.1226417.
- [24] Yan Y, Tan B, Fu F, *et al.* Exercise vs conventional treatment for treatment of primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Orthop Surg, 2021, 13(5): 1474-1487. DOI: 10.1111/os.13036.
- [25] Hell RC, Ocarino NM, Boeloni JN, *et al.* Physical activity improves age-related decline in the osteogenic potential of rats' bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Acta Physiol (Oxf), 2012, 205(2): 292-301. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02397.x.
- [26] Bu S, Chen Y, Wang S, *et al.* Treadmill training regulates β -catenin signaling through phosphorylation of GSK-3 β in lumbar vertebrae of ovariectomized rats[J]. Eur J Appl Physiol, 2012, 112(9): 3295-3304. DOI: 10.1007/s00421-011-2306-4.
- [27] Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, *et al.* High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: the LIFTMOR randomized controlled trial[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(2): 211-220. DOI: 10.1002/jbmr.3284.
- [28] Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update[J]. Climacteric, 2017, 20(2): 119-124. DOI: 10.1080/13697137.2017.1286890.
- [29] Leal ML, Lamas L, Aoki MS, *et al.* Effect of different resistance-training regimens on the WNT-signaling pathway[J]. Eur J Appl Physiol, 2011, 111(10): 2535-2545. DOI: 10.1007/s00421-011-1874-7.
- [30] Spillane M, Schwarz N, Willoughby DS. Upper-body resistance exercise augments vastus lateralis androgen receptor-DNA binding and canonical Wnt/ β -catenin signaling compared to lower-body resistance exercise in resistance-trained men without an acute increase in serum testosterone[J]. Steroids, 2015, 98: 63-71. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.02.019.