

体外冲击波在骨性关节炎中的应用

拉巴玉珍 14364001

王立银 14364003

李晓梅 14364004

张家豪 14364012

郝 杰 14313076



目录

1. 骨性关节炎

2. 体外冲击波

3. 基础研究

4. 作用机制

5. 临床研究



01

骨性关节炎



骨性关节炎是一种常见的关节退行性疾病，40岁以前不常见，>50岁的人群中，50%患有此病。脊柱、髋关节和膝关节最常受累。

骨性关节炎的特征

关节软
骨退变

+

骨赘
形成

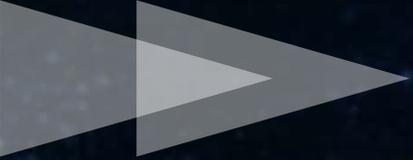
=

关节畸形
运动能力丧失



02

体外冲击波



体外冲击波的发展



- 1980年，Chaussy应用冲击波治疗泌尿系统结石
- 1986年，Haupt发现冲击波诱导成骨细胞活化，促进成骨。
- 1988年。Graff等动物实验无意发现冲击波的成骨作用，此后开始研究其对骨折愈合的影响
- 1997年，“欧洲骨肌系统冲击波疗法联合会”（ESMST）在维也纳成立
- 1999年，“国际骨肌系统冲击波治疗联合会”（ISMST）在伦敦成立
- 2000~2002年，美国FDA核准冲击波治疗跟痛症和网球肘等
- 2000年，中国FDA批准冲击波治疗骨和肌组织疾病

体外冲击波

物理学定义

在介质中传播的机械波，原子弹爆炸、重型炮弹杀伤过程中，其主要致伤因子均包括冲击波



治疗用

专指单个脉冲声波，而非连续的超声波，是单个不对称波，而非双向正弦波，其组成包括超过正常大气压的高(正)压部分和低于大气压的低(负)压部分

体外冲击波的能量

定义

1、冲击波能量(E)：对每个压力场特定位置内的压力—时间函数进行积分，再经体积积分后算出

2、能流密度 (EPD)：垂直于冲击波方向的单位面积内通过的冲击波能量

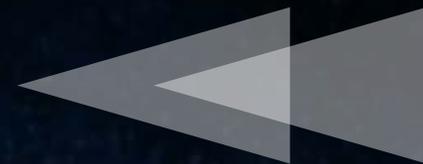
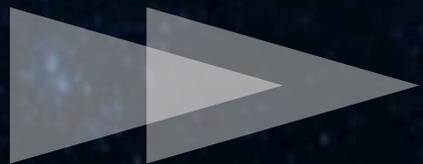
冲击波的生物学效应与EPD的阈值有关，其单位以毫焦/平方毫米表示

EPD与治愈率和副作用发生率有关

体外冲击波能量等级

	国外 (mJ/mm ²)	国内 (mJ/mm ²)
低能量冲击波	0.08	0.06—0.11
中能量冲击波	0.28	0.12—0.24
高能量冲击波	>0.60	0.25—0.39

临床上，用**中低能量冲击波**产生的生物学效应治疗疾病。



- 虽然目前临床上采用药物和传统的治疗方案，但是仍不能缓解患者持续的疼痛。
- 目前，体外发散式冲击波（E S W T）已应用于肌肉骨骼疾病的镇痛和治疗。
- 多项研究证实，E S W T能有效镇痛，改善髋关节功能，预防股骨头坏死。



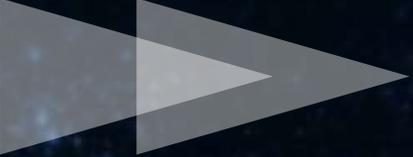
03

基础研究进展

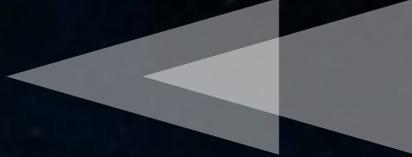
研究实例

体外冲击波对兔膝关节炎软骨保护和软骨下骨重塑的作用与机制研究

四川大学华西医院 康复医学中心
康复医学四川省重点实验室



目的



研究体外冲击波治疗（ E S W T ）对兔膝骨关节炎关节软骨保护和软骨下骨重塑的作用和机制。



方法与材料



方法

1. 实验动物随机分组



2. 建模

3. 干预

4. 干预后的检测和评价

实验动物和主要材料

实验动物和主要材料	要求或规格
新西兰兔 24 只	清洁级健康的 5 月龄新西兰兔 24 只，体质量 2 ~ 2.6 kg，雌雄同数
体外冲击波治疗仪	购自瑞士 S T O R Z 公司，型号： M A S T E R P U L S O R M P 1 0 0
主要试剂	白介素 (I L) - 1 β E L I S A 试剂盒，肿瘤坏死因子 (T N F) - α E L I S A 试剂盒 (武汉博士德生物科技有限公司)，一氧化氮 (N O) 检测试剂盒 (上海开放生物科技有限公司)，随机寡核苷酸引物 o l i g o (d T)、逆转录酶 R T a s e 及 T r i z o l 液 (G I B C O 公司)，T a p 酶和 d N T P (P r o m e g a 公司)，R N A 酶抑制剂 R N A s i n (华美生物制品公司)，寡核苷酸引物 (由 T a K a R a 公司合成)

动物分组、建模和干预方法

实验动物分组：采用随机数字表将新西兰大白兔分为两组：前交叉韧带切断术（ACLT）组（ $n = 12$ ），兔左侧膝关节行ACLT；ESWT+ACLT组（ $n = 12$ ），兔左侧膝关节行ACLT后2个月开始给予ESWT。

建模：ACLT（前交叉韧带切断术）

 **干预方法**：ESWT（体外冲击波治疗）。定位左膝关节股骨内外侧髁和胫骨平台内外侧，两侧按照 0.16MPa / 次能量和1200次 / 侧进行干预，外侧给予300次冲击后，换至内侧给予300次，再换至外侧，以此类推，每侧共给予1200次。每周干预3次，间隔一周再行干预，干预4周共计6次。

检测指标

检测指标	方法	采用的计量学标准和标准化方法
关节软骨组织宏观形态计量学评价	处死，切取兔左膝关节的远端股骨和近端胫骨标本，置于消毒后的蓝色手术单上并用黑色标尺作为参照	采用国际OA研究协会（OARSI）推荐的非印度墨染色下的关节软骨宏观形态计量方法
关节软骨下骨骨矿物质密度（BMD）测定	组织采用GE Bravio双能X线骨密度测定仪，扫描股骨远端股骨髁区域和胫骨近端平台区域	
关节软骨组织微观形态计量学评价	组织中脱钙1.5月，石蜡包埋，切片，染色，观察与摄取图像	OARSI推荐的软骨微观形态计量学方法
软骨下骨微观形态计量学检测	组织中脱钙1.5月，石蜡包埋，切片，染色，观察与摄取图像	采用国际骨形态计量测量的定义和计算标准
关节软骨中基质金属蛋白酶（MMP）和基质金属蛋白酶抑制因子（TIMP）基因表达检测	提取各软骨组织中总RNA，进行分离、沉淀和溶解。RNA进行逆转录反应。	用甘油三磷酸脱氢酶（GAPDH）作为参考基因使基因表达（cycle threshold, Ct）值标准化
关节滑液中IL-1 β 、TNF- α 和NO含量检测	灌洗关节腔并收集滑液标本，-20℃冻存。	酶联免疫吸附法（ELISA）检测滑液中IL-1 β 和TNF- α 含量，采用亚硝酸盐还原法检测滑液中NO含量

统计学方法

计量资料组间比较采用配对t检验分析，
 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



检测结果对比

检测指标	实验组和对照组差异是否有统计学意义 (p<0.05)
关节软骨宏观形态	无
关节软骨微观形态	无
关节软骨下骨 BMD	股骨远端 BMD 降低: 有 胫骨近端 BMD 降低: 无
软骨下骨微观形态	Tb. Ar降低, Tb, wi降低, Tb. Sp降低: 有 Tb. Nj减少: 无
关节软骨中 MMP-1、MMP-3、MMP-13 和 TIMP-1 基因表达	MMP-1、MMP-3和TIMP-1基因表达降低: 有 MMP-13 基因表达降低: 无
关节滑液中 IL-1 β 、TNF- α 和 NO 含量	无

实验的结论

▪本研究在印证以往研究的基础上，从另一个侧面反映 E S W 治疗膝骨关节炎的可能性，并探讨 E S W T 的作用机制。

▪综上所述，我们仍谨慎地提出本研究的结论：E S W T（能量 0.16 MP a /次、1200次 / 侧、每周干预 3 次、共计 6 次 / 4 周）可对兔膝骨关节炎的软骨损伤和软骨下骨硬化起到保护作用。为 E S W 在临床上治疗膝骨关节炎奠定研究基础和理论依据。

Physiological Effect



1

2

3

4

5

Inhibit the secretion of inflammatory cytokine

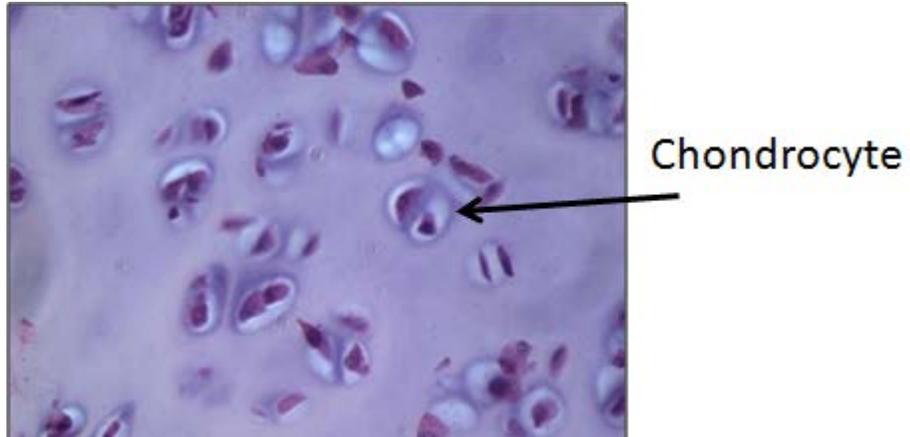
Promote the synthesis of extracellular matrix

Promote the chondrocyte proliferation

Reduce chondrocyte apoptosis

Improve the subchondral bone remodeling

Inhibit the secretion of inflammatory cytokine



Matrix metalloproteinases
(MMPs)

IL-1 β 、 TNF- α

(Dai SM, 2006)

Effect of Extracorporeal Shock Wave on Expression of **Interleukin-1 β** and **Tumour Necrosis Factor- α** in Cartilage in Rabbits with Knee Osteoarthritis

表1 软骨组织Markin评分

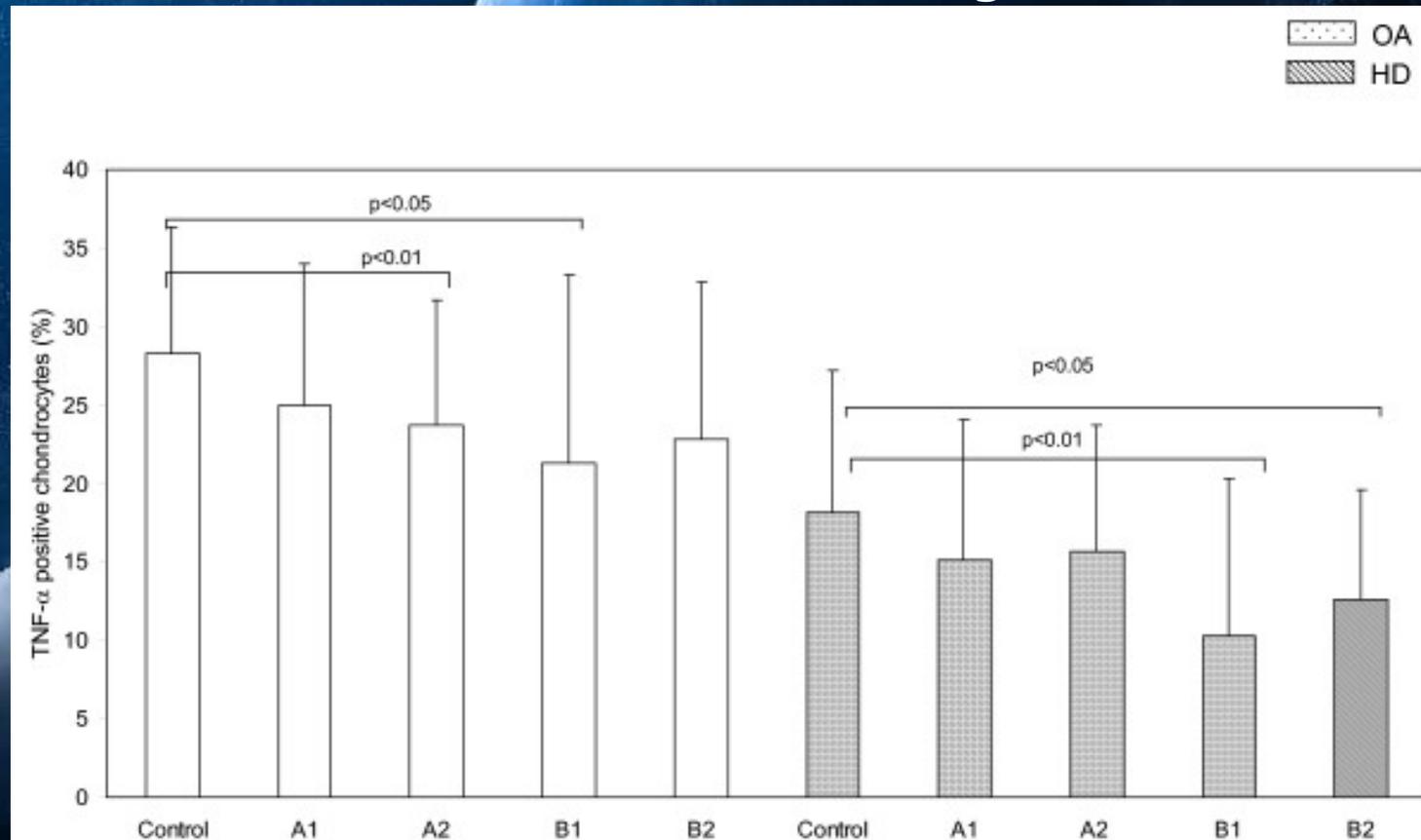
组别	n	Markin评分
对照组	10	0.50 \pm 0.23
模型组	10	11.23 \pm 1.22 ^a
治疗组	10	7.00 \pm 1.01 ^{bc}

表2 软骨细胞IL-1 β 和TNF- α 表达的阳性细胞率(%)

组别	n	IL-1 β	TNF- α
对照组	10	5.6 \pm 0.8	0.64 \pm 0.11
模型组	10	14.8 \pm 2.3 ^a	45.64 \pm 2.13 ^d
治疗组	10	9.1 \pm 0.9 ^{bc}	22.13 \pm 1.24 ^{cd}

(侯晓东、刘洪柏, 2014)

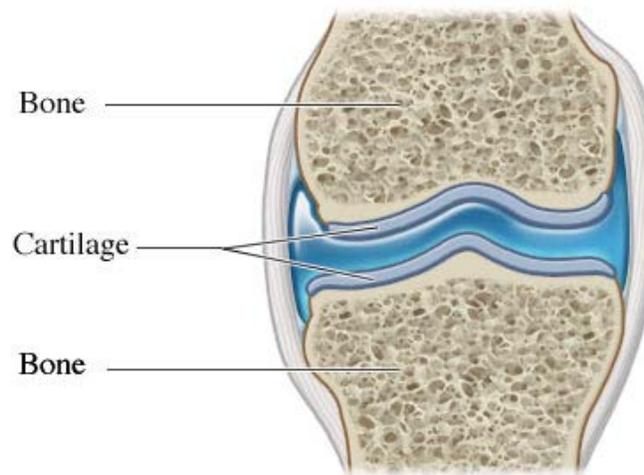
Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of **Interleukin-10** and **Tumor necrosis factor- α** in osteoarthritic chondrocytes



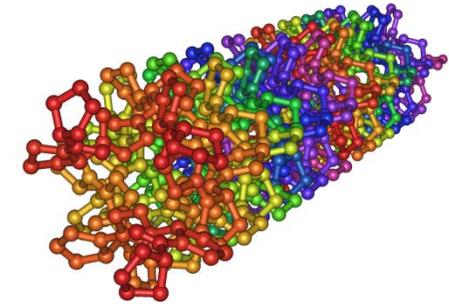
(Moretti B, 2008)

Promote the synthesis of extracellular matrix

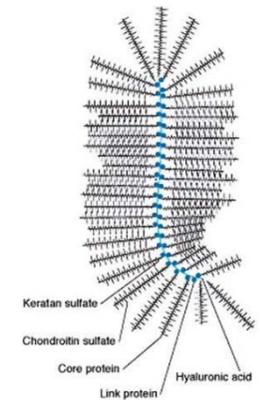
SHOCK WAVE THERAPY MACHINE



MMPs



type II collagen



Glycosaminoglycan

Effects of extracorporeal shock wave therapy on **interleukin-1beta** and **matrix metalloproteinase-13** expression in rabbits with knee osteoarthritis



图1 各组膝关节软骨细胞基质金属蛋白酶 13 的表达(免疫组化, ×400)

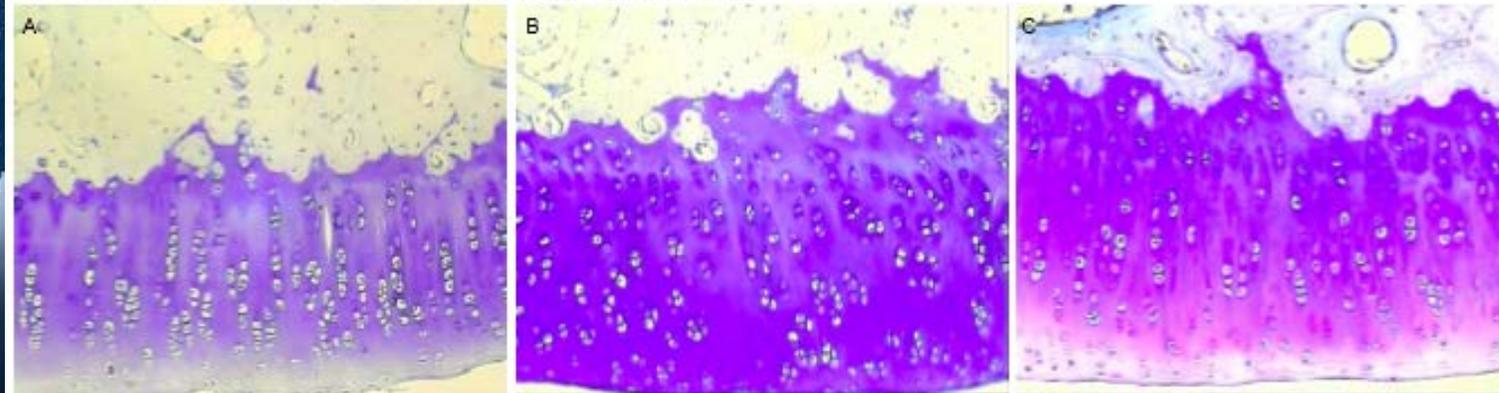


图2 各组膝关节软骨细胞白细胞介素 1β 的表达(免疫组化, ×400)

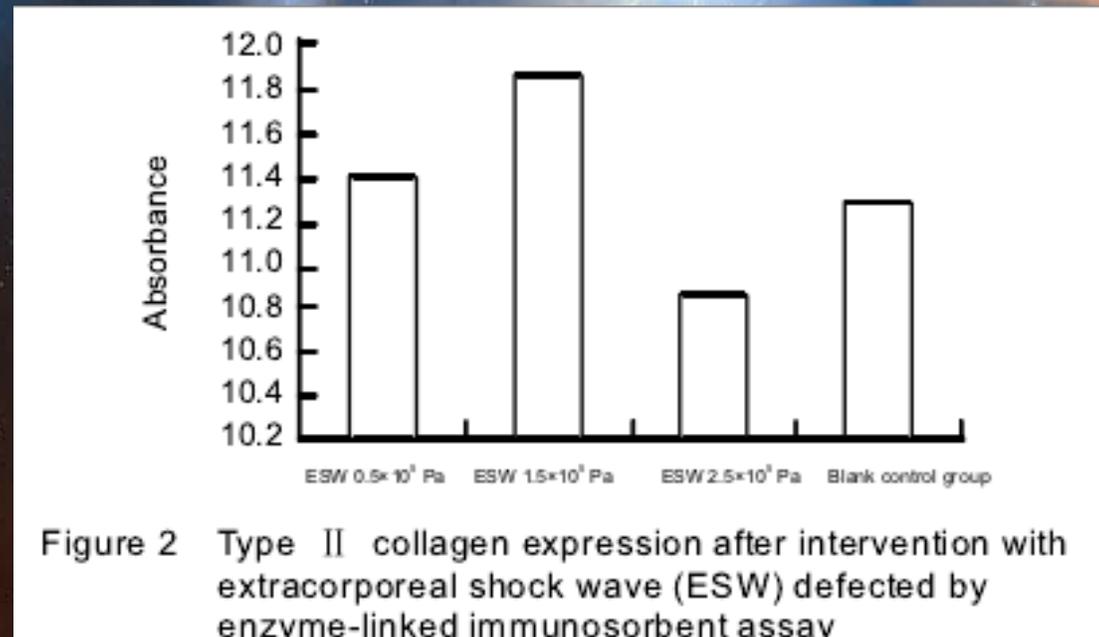
(侯晓东, 刘洪柏, 2014)

Effect of extracorporeal shock wave on the proliferation of rabbit articular chondrocytes and **type II collagen** expression

- Type II collagen is recognized the characteristic symbol of chondrocyte phenotype
- Osteoarthritis or cartilage degeneration, matrix degradation when type II collagen decreases at the same time
- Decrease of its expression quantity is one of the most important features of the dedifferentiation of cultured chondrocytes
- These results suggest that the extracorporeal shock wave stimulation of appropriate energy intensity and frequency can significantly promote chondrocyte proliferation and type II collagen expression.

(Wang Mingbo, 2012)

Effect of extracorporeal shock wave on the proliferation of rabbit articular chondrocytes and **type II collagen** expression



(Wang Mingbo, 2012)

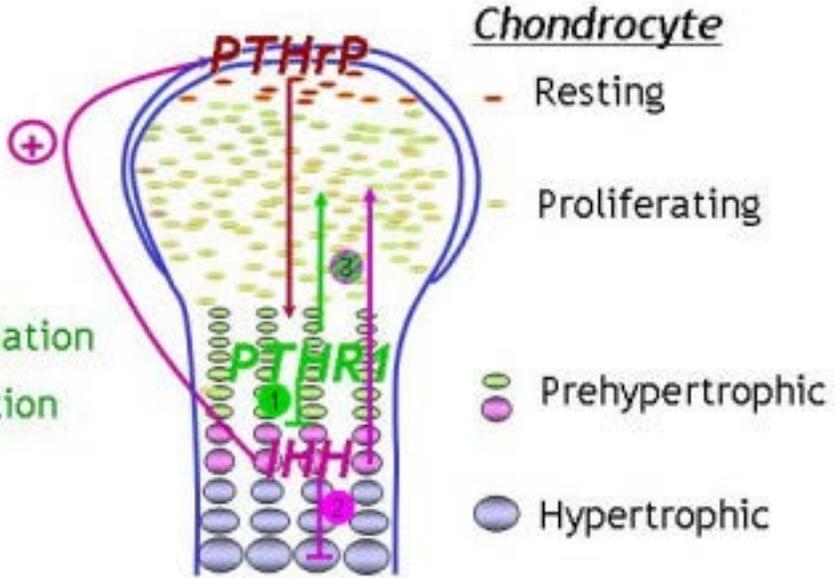


Promote the chondrocyte proliferation

SHOCK WAVE THERAPY MACHINE



- ① ② ↓ Differentiation
- ③ ↑ Proliferation



Extracorporeal shock wave on vitro in culture of rabbit articular cartilage cell proliferation and bFGF, CTGF expression

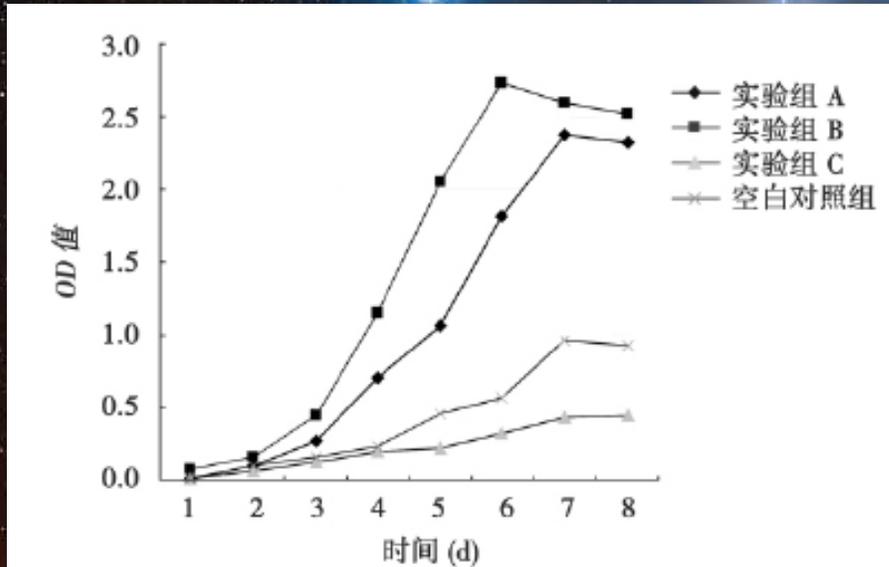


图 1 CCK-8 法检测细胞生长曲线

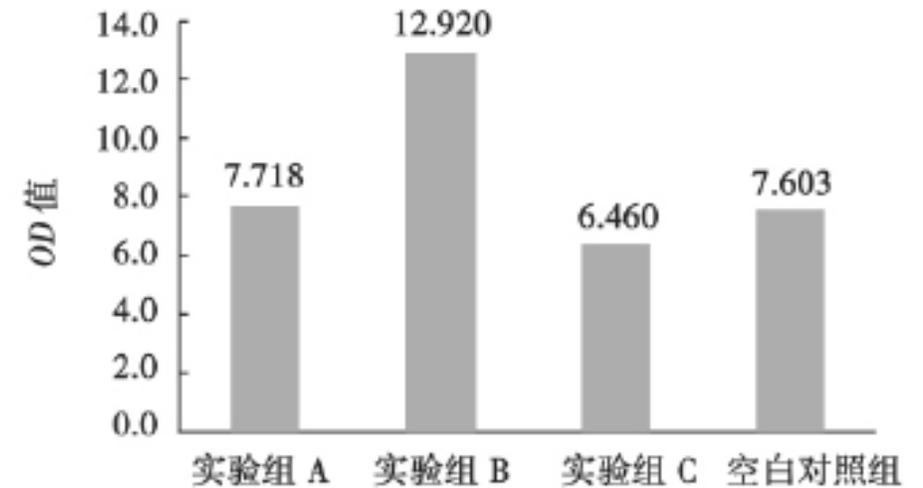
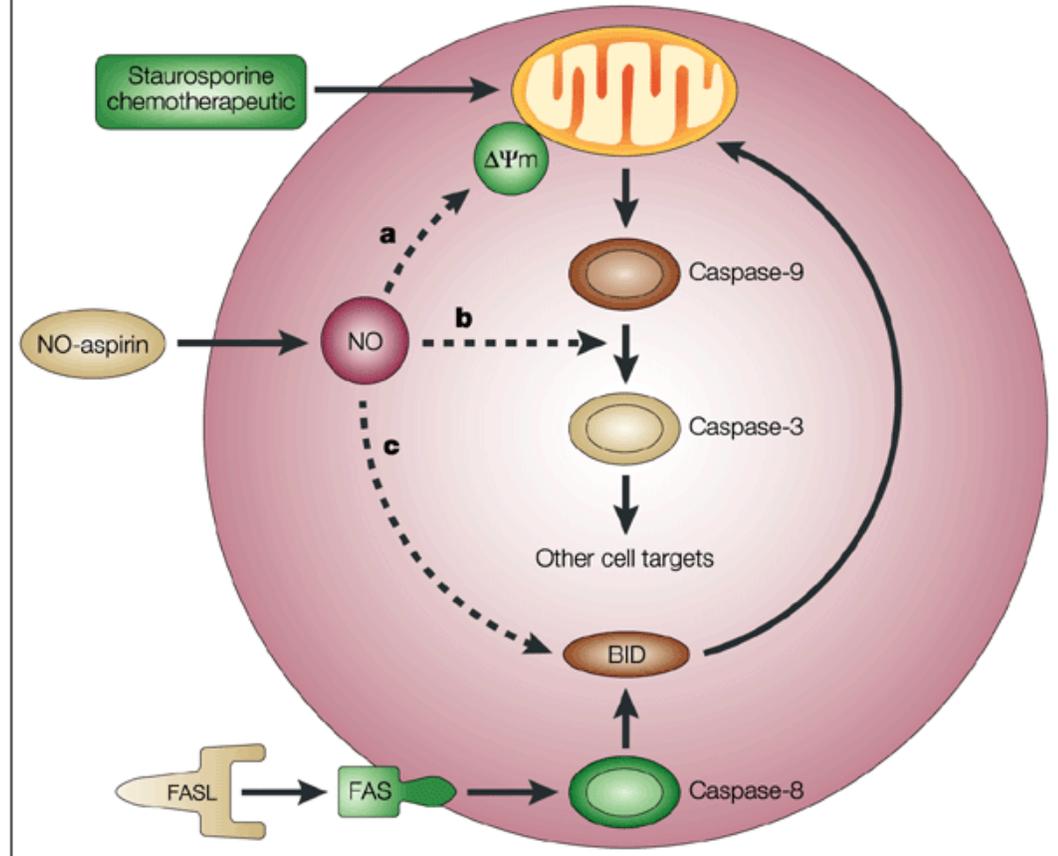
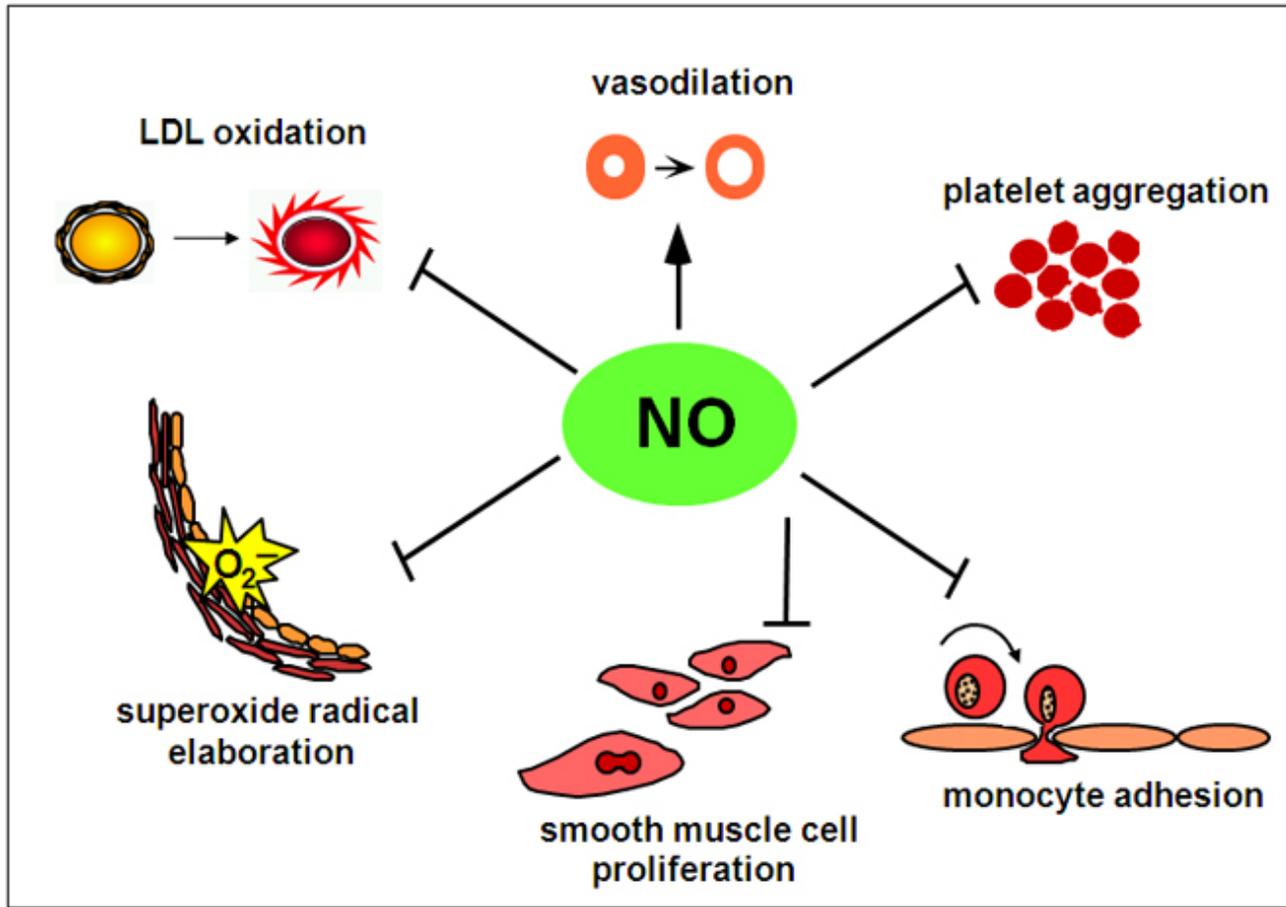


图 2 双抗夹心 ELISA 法检测 ESW 干预后各组 bFGF 表达

(Wang Mingbo, 2011)

Reduce the chondrocyte apoptosis



Effect of extracorporeal shock waves on **chondrocytes apoptosis** of rabbit knee osteoarthritis

- **Groups** : 18 New Zealand rabbits are divided into 3 groups(n=6)
 - the control group;ACL group;ESW+ACL group
- **Interventions** : 8 weeks of ESW intervention
1.5×10⁵Pa,600 times
- **Observation** : chondrocytes apoptosis
- **Methods** : DAPI, TUNEL, Annexin V-FITC/PI Flow cytometry methods

(Zhao Zhe, 2012)

表1 3组软骨组织 Moran 评分、Mankin 评分及
细胞凋亡率比较

$\bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	Moran 评分(分)	Mankin 评分(分)	凋亡率(%)
对照组	10	7.15 ± 0.61*	0.65 ± 0.33*	7.4 ± 1.7*
模型组	10	4.23 ± 0.86	10.03 ± 1.80	14.1 ± 2.1
ESW 组	10	5.72 ± 0.71*	8.12 ± 1.11*	12.5 ± 1.4*

* 与模型组比较 $P < 0.05$



A:对照组;B:模型组;C:ESW 组

图1 3组关节软骨大体标本

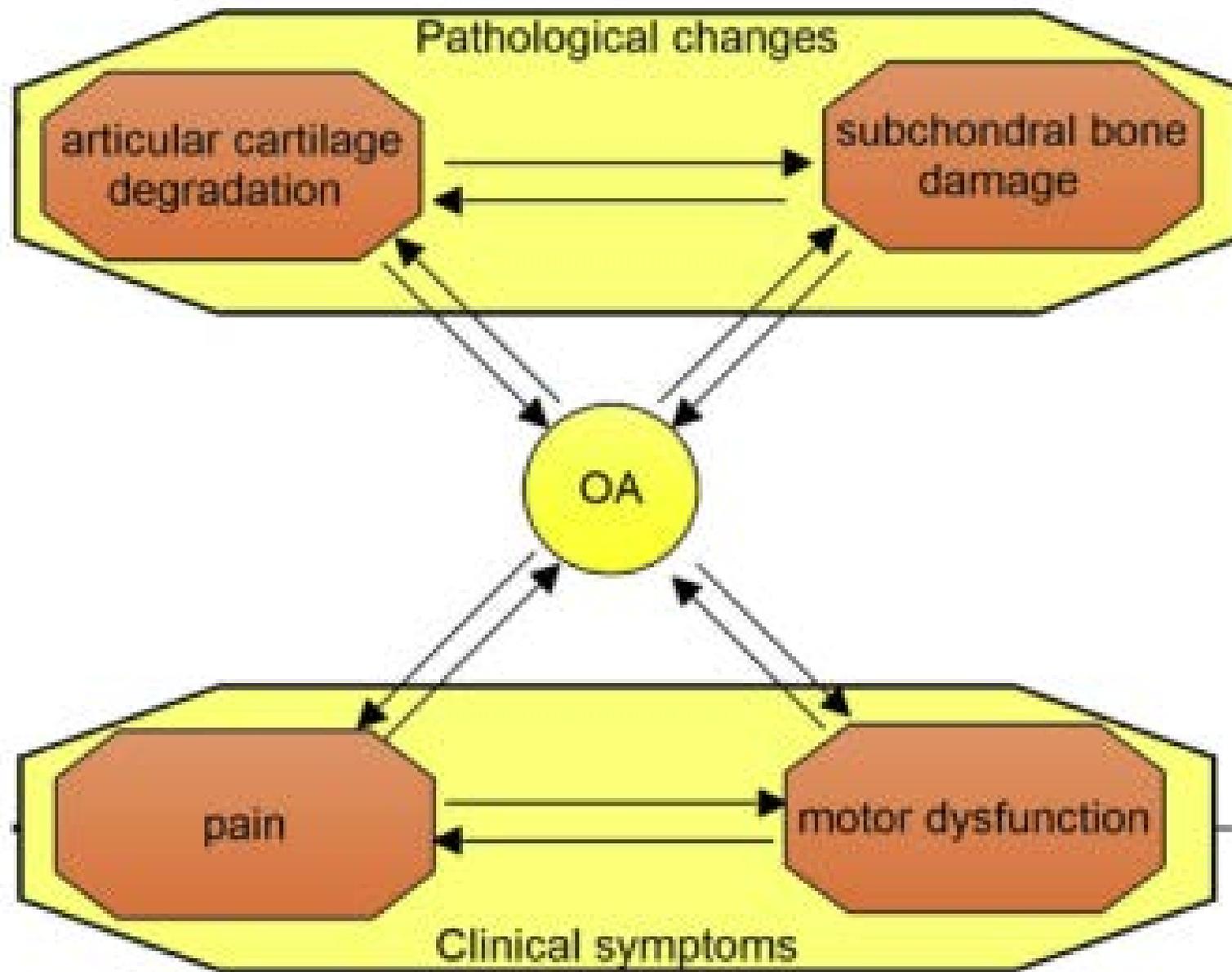
(刘洪柏, 2013)

Improve the subchondral bone remodeling

- Osteoarthritis : articular cartilage degeneration
- The subchondral bone tissue : structure , mechanical properties
- Early stage in OA : Subchondral bone sclerosis changes
Articular cartilage under unusual stress

The subchondral bone is now recognized as a potential target for the treatment of OA

(Castaneda S, 2012)





04

作用机制



1. **空化效应**
2. **机械应力效应**
3. **应力压电效应**
4. **代谢激活效应**
5. **镇痛效应**

空化效应

空化效应：通常情况下，人体组织内含有小气泡，当冲击波作用组织时，气泡内气体以极快速度膨胀。

空化效应是冲击波独有的特性，高能ESW使介质中含有小的气泡急速膨胀，有利于疏通闭塞的微细血管，使受冲击部位微循环加速，改善局部血液循环，减轻局部炎症反应，起到治疗作用。

机械应力效应

冲击波作为一种细胞外的物理信号，在组织细胞表面产生拉应力、压应力和剪切应力。而应力在骨的生长、吸收和重建中起重要调节作用。

机械刺激产生生物力学效应，具有促进细胞增殖与代谢，刺激微血管再生和增强组织修复能力，压应力可促使细胞弹性变形，增加细胞摄氧，从而达到治疗目的。

应力压电效应

ESW在非均质性物体(如大部分实质性器官)中传播时因介质声学特性和机械特性的差异而形成拉力梯度，在物体内部产生剪切力，对组织和细胞产生应力作用，改变病损处的电位，活化了骨细胞，促进软骨修复。

代谢激活效应

在上述效应的作用下可激活细胞代谢，一方面压力波可以改变离子通道，使膜的极性发生变化；另一方面，压力波可以激活细胞内外离子交换过程，加速清除和吸收代谢分解的终产物。加速炎性、致痛物质吸收消散，减轻或消除局部组织水肿，有利于炎症消退。

镇痛效应

ESW能对神经末梢组织产生强刺激，引起细胞周围自由基改变，释放抑制疼痛的物质。使神经敏感性降低，神经传导功能受阻，还可改变伤害感受器对疼痛的接受频率，改变伤害感受器周围化学介质的组成，抑制疼痛信息的传递，从而缓解疼痛。有学者认为ESW可起到中医疏通经络、行气活血、舒筋缓急、针刺效应、养生保健的作用。



05

临床研究

体外冲击波治疗早中期膝骨关节炎的效果

- 干预：冲击频率6 Hz，治疗能流密度0.25 mJ/mm²。单侧膝关节冲击4000次，每周治疗1次，共4次。
- 评定：两组患者在干预前和干预后12周，分别采用肢体活动疼痛VAS评分、Lequesne 指数和WOMAC骨关节炎指数评定患膝疼痛和功能情况。
- 结果：两组干预前，VAS评分、Lequesne 指数评分和WOMAC 骨关节炎指数评分无显著性差异($P>0.05$)；干预后，两组VAS评分、Lequesne 指数评分和WOMAC 骨关节炎指数评分较干预前均有明显改善($P<0.01$)；ESWT 组各项指标改善情况均优于对照组($P<0.05$)。
- 讨论：本研究ESWT能流密度和治疗次数的选择，是根据前期基础研究结果，并参考国外临床使用情况确定，缺乏客观的标准，关于最佳治疗效果的放射状冲击波治疗参数选择有待深入研究。此外，本研究对ESWT 干预 KOA 的有效性进行 12 周评价，仍需对其远期疗效进行长期随访评价。

(赵喆, 2014)

冲击波治疗膝关节骨性关节炎的单盲平行模拟对照临床研究

- 干预：用MODELKDE-2001体外液波碎石机,采用工作电压为6 ~ 12 K V,电容0.5 μ F时,产生的冲击波,作用具体的疼痛点。首先从工作电压为6 K V开始,用强低度的冲击波作用疼痛点,但工作电压不超过12 K V,根据患者的耐受程度,将冲击波的强度调整到最适点。当患者感觉该疼痛点的疼痛减弱时,停止冲击波作用,这时的作用次数一般为600 ~ 1 200次左右。
- 评定：采用V A S测量值,观察治疗前后患者膝关节的临床疼痛症状改善情况,记录患者负重时的疼痛值、休息时疼痛值和患者感觉最疼时的疼痛值。通过Lequesne指数和KSKS评分对治疗前后的膝关节功能进行综合评价。
- 结果：治疗后1、2和3个月后,冲击波组的V A S评分和Lequesne指数明显下降,KSKS评分明显升高,与对照组相比有统计学意义($P < 0.05$)。

(于铁成, 2008)

玻璃酸钠注射配合体外冲击波治疗膝骨关节炎的临床观察

- 干预：研究组采用MP-100体外冲击波治疗机(瑞士STORZ公司)作为治疗用机;治疗部位为患者患侧治疗前标记好的压痛点。将冲击波能量聚焦至压痛点上,冲击频率为10Hz,治疗能量为3 bar,调节冲击波能量聚焦至压痛点上距离,以让患者感受到可以耐受疼痛刺激为最佳剂量,每个部位冲击2000次,1次/周,根据患者有无痛点情况可重复治疗,最多5次。对照组使用复方倍他米松行痛点注射。
- 评定：疗效评定标准——优:疼痛消失,伸屈功能基本正常;良好:治疗后疼痛明显减轻,上下楼仍有轻度疼痛;无效:治疗后疼痛缓解不足25%,功能障碍亦无明显改善。

• 结果：

	n	优	良	无效
对照组	28	17(60.71)	10(35.71)	1(3.58)
研究组	22	12(54.55)	8(36.36)	2(9.09)
合计	50	29(58.00)	18(36.00)	3(6.00)

注:两组比较, $\chi^2=2.3428, P=0.1914$ 。

(孟岚, 2010)

体外冲击波治疗骨性膝关节炎的临床观察

- 干预：采用深圳市慧康医疗器械有限公司生产的HKESWO-AJII体外冲击波骨科治疗机，冲击波产生方式液电式。根据患者耐受力，合理调节工作电压及冲击剂量，先手动冲击，疼痛有所适应时将工作电压逐渐提高，以患者能忍受为限，冲击量可达10.0kV,每个疼痛点冲击1100-1200次，一般3-5次为一个疗程。对照组采用短波治疗。
- 评定：用四步评分法进行临床疗效判定，评判标准①治愈：疼痛缓解，正常行走无疼痛感。②显效：疼痛明显减轻。③好转：疼痛略减轻。④无效：症状较治疗前无改变。
- 结果：

组别	例数	治愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	48	29	10	7	2	95.8%
对照组	48	9	8	13	18	62.5%

(唐梦雨, 2010)

适应症

膝关节炎

跖腱膜炎

肩关节周围炎

颈肩肌筋膜疼痛综合症

椎间盘疾患相关症状

坐骨神经痛

脊柱异常相关症状

颈肩痛

肌张力异常、紧张所致相关症状

关节或韧带异常所致相关症状

股骨转子上肌腱炎

腰脊柱综合症

禁忌症

孕妇

生长期儿童

凝血功能障碍者

心前区

起搏器使用者

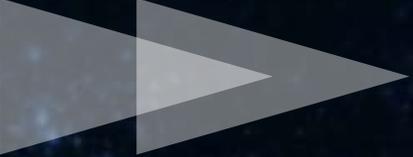
胶原性疾病

活动性结核

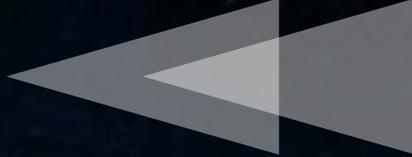
活动性感染

使用免疫抑制剂

睾丸区



不良反应



不常见且症状轻微，有局部泛红、水肿、疼痛、麻木等，历时数天均可自愈。

治疗后立即出现疼痛、恶心、出汗、头晕等，应立即停止治疗。



06

总结

Extracorporeal shockwave therapy as a novel and potential treatment for degenerative cartilage and bone disease: Osteoarthritis. A qualitative analysis of the literature.

Ji Q¹, Wang P¹, He C².

⊕ Author information

Abstract

Osteoarthritis (OA) is characterized with pathological changes on articular cartilage and subchondral bone, with clinical symptoms of pain and motor dysfunction in affected joints. A growing number of investigations demonstrated the therapeutic effects of extracorporeal shockwave therapy (ESWT) on joints with OA. While the partial mechanisms of action are based on cellular mechanotransduction through cytoskeleton into nuclei to regulate gene expression and cause biophysical influences, the efficacy and exact mechanisms are still under exploration. At present, a summary of the evidence regarding effectiveness of ESWT on OA is not available. The purpose of this review is thus to offer an overview of ESWT in the management of OA in the aspects of cartilage, subchondral bone, pain sensation and motor function, in hopes of eliciting further multi-disciplinary scientific investigations into this promising application as an adjunct to other modalities or surgery. The optimal frequencies, impulses, energy intensity and protocols of ESWT in the management of OA continue to be elucidated. Further studies are required to reveal its exact mechanisms and biophysical effects on cells, animals and humans prior to the clinical application.

Copyright © 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS: Biophysical effect; Cartilage; Extracorporeal shockwave therapy; Mechanotransduction; Osteoarthritis; Pain

参考文献

- [1]王朴,刘遑等,体外冲击波对兔膝骨关节炎软骨保护和软骨下骨重塑的作用与机制研究》四川大学学报(医学版),2014;45(1);120-125.
- [2]杨金红,邢更彦,体外冲击波治疗骨关节炎研究进展,《中国医学前沿杂志(电子版)》,2014年第6卷第6期.
- [3]申美平,戴明成,体外冲击波治疗对膝关节骨性关节炎三维步态时空参数的影响,实用临床医学2016年第17卷第2期.
- [4]王宏伟,李宏儒,梁丽荣,体外冲击波治疗老年膝关节骨性关节炎疗效观察,中国卫生标准管理chsm o1,71.
- [5]黄艺林,刘洪柏,张鸣生,低能量体外冲击波对兔膝骨关节炎软骨细胞修复和重塑能力的影响,生物医学工程与临床2016年11月第20卷第6期.
- [6]赵喆,史展,闫君,等.体外冲击波治疗早中期膝骨关节炎的效果[J].中国康复理论与实践,2014,20(1):76-78.
- [7]于铁成,陈小英,董世娜,等.冲击波治疗膝关节骨性关节炎的单盲平行模拟对照临床研究[J].中国老年医学杂志,2008,28(13):1301-1303.
- [8]孟岚,樊啸.玻璃酸钠注射配合体外冲击波治疗膝骨关节炎的临床观察[J].中国康复理论与实践,2010,16(8):713—715.
- [9]唐梦雨,张丽艳,任普阳.体外冲击波治疗骨性膝关节炎的临床观察[J].颈腰痛杂志,2010,31(5):399.
- [10]Zhao, Z., Ji, H., Jing, R., Liu, C., Wang, M., Zhai, L., Bai, X., Xing, G., 2012. Extracorporeal shock-wave therapy reduces progression of knee osteoarthritis in rabbits by reducing nitric oxide level and chondrocyte apoptosis. Archives Orthop.trauma Surg. 132, 1547e1553.
- [11]Zhao, Z., Jing, R., Shi, Z., Zhao, B., Ai, Q., Xing, G., 2013. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial.J. Surg. Res. 185, 661e666.



THANK YOU

拉巴玉珍 14364001
王立银 14364003
李晓梅 14364004
张家豪 14364012
郝 杰 14313076