

体外冲击波治疗骨关节炎及其机制研究进展

梁家铭^{1,2}, 陈欣³, 马志燕^{1,2}, 张颖煜², 赵琳琳^{1,2}, 刘营营^{2,3*}, 刘亚军^{2,4*}

1. 山东第一医科大学公共卫生与健康管理学院, 济南 250117
2. 山东第一医科大学医学科技创新中心, 济南 250117
3. 山东第一医科大学生物医学科学学院, 济南 250117
4. 北京积水潭医院国家骨科医学中心, 北京市创伤骨科研究所, 北京 100035

摘要 骨关节炎是一种由机械损伤、炎症和代谢紊乱等因素导致的关节退行性疾病。体外冲击波疗法是一种可以有效缓解关节疼痛延缓关节炎进程的临床物理治疗方法。从临床试验和动物模型中收集并整理体外冲击波治疗骨关节炎的相关研究, 进而总结体外冲击波治疗受损软骨和重塑软骨下骨的潜在机制, 为进一步改善体外冲击波治疗骨关节炎的效果提供依据。

关键词 体外冲击波; 骨关节炎; 软骨; 软骨下骨

关节炎是一种由炎症、感染、退化、创伤或其他因素引起的炎性疾病, 一般发生在人体关节及其周围组织, 主要临床症状为关节肿胀疼痛及功能障碍^[1-2]。其发病原因多为关节滑膜或软骨在受损后引发炎症, 继而导致滑膜和关节软骨组织纤维化和细胞死亡^[3-4]。关节软骨细胞被限制在胶原蛋白和

蛋白聚糖的窝陷中, 导致软骨细胞无法通过血管获取所需的修复细胞和生物活性分子(如生长因子、趋化因子、促有丝分裂因子和趋细胞因子等), 同时软骨细胞也无法从邻近的健康部位迁移到损伤部位^[1]。软骨损伤一般很难自愈, 在损伤发生的初期较隐匿且容易漏诊, 病情持续发展会对关节造成巨

收稿日期: 2023-03-16; 修回日期: 2023-04-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(92068119); 青年北京学者项目(2020-025); 北京市自然科学基金项目(L202011); 科技部人才项目(SQ2022RA2A000031); 北京市医院管理中心项目(QML20200401)

作者简介: 梁家铭, 硕士研究生, 研究方向为骨关节炎治疗, 电子信箱: 17863810991@163.com; 刘营营(通信作者), 副教授, 研究方向为骨关节炎微环境调控及治疗, 电子信箱: liuyingying@sdfmu.edu.cn; 刘亚军(共同通信作者), 教授, 研究方向为颈椎腰椎疾病的诊断与治疗, 骨科导航机器人微创手术, 骨科冲击波非手术治疗, 电子信箱: drliuyajun@163.com

引用格式: 梁家铭, 陈欣, 马志燕, 等. 体外冲击波治疗骨关节炎及其机制研究进展[J]. 科技导报, 2024, 42(11): 58-65;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.03.00410

大伤害。软骨损伤的常规治疗方式包括药物治疗和手术治疗^[5]。药物治疗多为非甾体抗炎药的使用,该类药物会对胃肠道^[6-7]及心血管^[8]产生不良影响^[9]。而手术治疗会带来潜在的副作用,如不完全的生长停滞或软骨组织并发症^[10]。因此,药物治疗及手术治疗各存在弊端且会带来潜在的副作用^[11-13]。

近年来,体外冲击波治疗已成为有效治疗肌腱病、外上髁炎、钙化性肌腱炎、长骨骨折不愈合及股骨头缺血性坏死等肌肉、骨骼疾病的主要选择^[14-17]。越来越多的临床和实验证据表明,体外冲击波治疗具有以下优势:(1)无创治疗,进行冲击波治疗时,无需进行切开、注射等操作;(2)精准定位

患处,精准定位后可避开重要神经、血管,直达病灶,避免不必要的损伤;(3)治疗量可选择,准确调节能量,根据不同的疾病选择不同的能级范围。冲击波具有组织损伤修复作用、组织黏连松解作用、神经末梢封闭作用、扩张血管、修复骨关节炎中的受损软骨并修正软骨下骨重塑,在一定程度上逆转关节炎进展的病理^[18-19]。体外冲击波治疗可能通过激活软骨细胞促进软骨再生分化,以及通过下调炎症性细胞因子来缓解整个关节的慢性炎症活动(图1)。本研究从动物模型研究和临床试验中收集证据,以评价体外冲击波疗法治疗骨关节炎中受损软骨和软骨下骨的效果及其潜在的治疗机制。

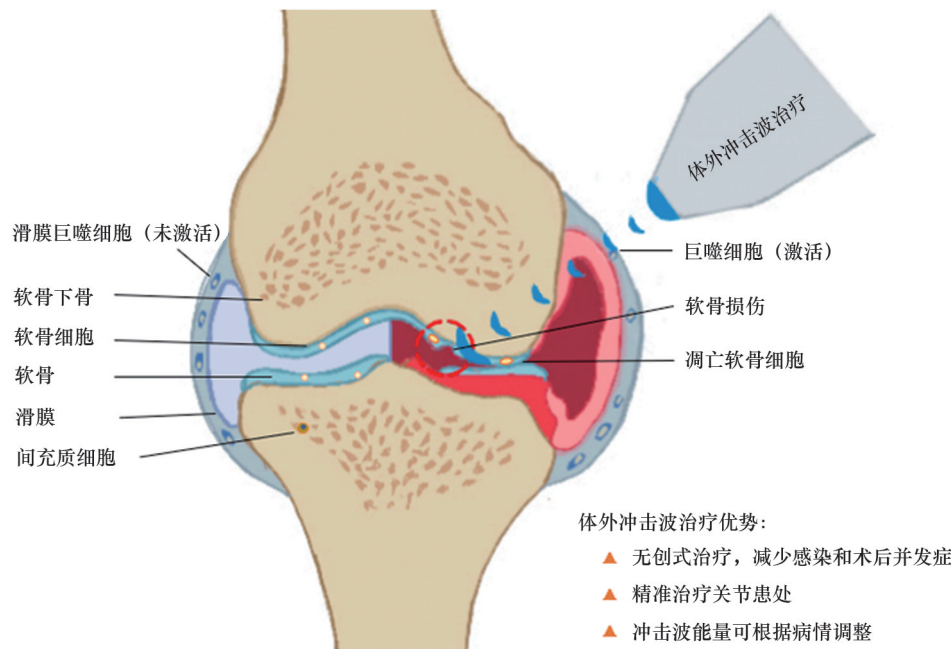


图1 体外冲击波治疗关节炎示意

1 体外冲击波在临床上的应用

1.1 体外冲击波的临床治疗效果及潜在机制

近年来,体外冲击波疗法因无创、精准靶向和灵活选择治疗剂量等优点,越来越多地应用于临床治疗,疗效显著^[20-22]。因此,探索体外冲击波治疗对关节炎的临床治疗效果及治疗靶点至关重要。

临床数据表明,经体外冲击波治疗后转化生长

因子- β (TGF- β 1)、VEGF和BMP-2显著升高,骨愈合与成骨生长因子显著增加^[23]。将透明质酸(Hyaluronic acid, HA)^[24]、富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)治疗和体外冲击波疗法相结合可以促进人软骨细胞的体外再生^[25]。同时,经体外冲击波疗法和HA共处理后可以降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-17A(IL-17A)等促进分解代谢的促炎因子,并增强

抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)的分泌。其中骨关节炎软骨细胞中IL-10和TNF- α 的表达下调,这有可能是降解代谢产生的TNF- α 的结果^[26-28]。而联合富血小板血浆的体外冲击波治疗虽然能够减轻关节炎患者疼痛,且疗效优于单独的富血小板血浆注射和体外冲击波治疗,但因相关研究较少,结果准确性及机制还需进一步探究^[29]。通过对低剂量体外冲击波疗法治疗轻中度膝关节炎患者的治疗结果分析发现,大多数患者骨

关节炎有较大改善,并且没有出现恶化现象。但在实验中也存在一些不良反应,例如疼痛、皮肤发红、烧灼感等,这可能与患者应激反应有关。同时,体外冲击波疗法可能会导致关节软骨水化增加,胶原纤维的完整性和方向性受损,但均在正常范围内^[30]。因此,通过临床试验可知,体外冲击波疗法可以促进细胞转化生长因子与抗炎细胞因子释放。同时,将体外冲击波疗法与透明质酸或血小板血浆联合治疗效果更好(图2)。

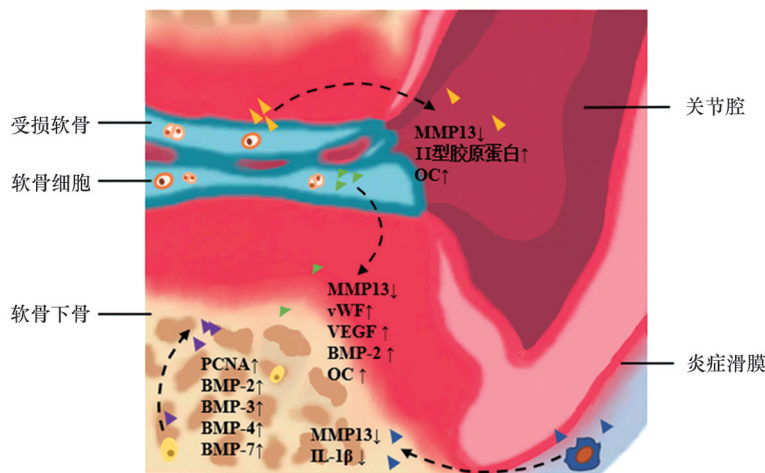


图2 体外冲击波治疗关节炎机制

1.2 冲击波治疗的重要时期与靶点

目前针对骨关节炎中软骨损伤的再生方法旨在修复局部创伤性损伤,关节炎早期是该病治疗的关键时期,而待其发展至晚期是治疗的禁忌^[31]。进一步研究表明,体外冲击波疗法虽然对早期膝关节炎的关节软骨无明显影响,但将体外冲击波疗法分别应用于软骨下骨和关节软骨可发现,软骨下骨的IL-1 β 显著降低,TGF- β 1和DMP-1的表达有明显升高^[32-33]。所以对于体外冲击波疗法治疗早期骨关节炎,软骨下骨是一个比关节软骨更好的靶点。将体外冲击波疗法应用于膝关节胫骨内侧髁的软骨下骨,可产生最大的软骨保护作用^[34]。

2 体外冲击波应用于动物软骨的治疗结果及局限

虽然现有的临床治疗结果已证明体外冲击波

对骨关节炎治疗效果显著,但其中的治疗机制知之甚少。为探索其治疗机制,进一步收集了体外冲击波治疗骨关节炎的动物实验结果。

2.1 体外冲击波对软骨的直接影响

在骨关节炎发生发展过程中,软骨基质降解,软骨纤维化及钙化层的侵蚀更易发生。降解的软骨释放至滑液中,诱导滑膜炎,进一步导致软骨退化。退化软骨结构改变,关节间隙狭窄的同时摩擦增大,进一步增加软骨损伤和疼痛^[35]。所以软骨的修复对阻止骨关节炎的发展至关重要,因此重点关注冲击波物理治疗对于软骨产生的影响。

对经体外冲击波处理后的骨关节炎大鼠关节进行组织学评价,发现治疗后Mankin评分和番红染色水平显著降低,关节软骨中基质金属蛋白酶(MMP13)降低,II型胶原蛋白显著增加。冲击波治疗后,软骨降解程度显著降低且软骨细胞活性增加,并一定程度上改善了软骨下骨重塑^[36-40]。此

外,间充质细胞中与细胞分裂相关的蛋白质增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达强烈,细胞中骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP) BMP-2、BMP-3、BMP-4 和 BMP-7 mRNA 的表达明显增加,将有利于刺激间充质细胞分化为成骨/软骨细胞系,并增加碱性磷酸酶和骨钙素的表达^[41]。体外冲击波疗法还可以显著降低滑膜腔的一氧化氮水平以及抗凋亡蛋白的上调,从而降低软骨细胞凋亡程度并增加软骨细胞增殖^[42-43]。因此,体外冲击波治疗可以通过减少软骨基质降解、促进软骨基质蛋白生成、增强软骨细胞活化增殖、减少凋亡和促进干细胞向软骨细胞分化,进而达到对受损骨关节软骨修复的目的。

2.2 体外冲击波通过影响软骨下骨改善受损软骨

软骨下骨位于关节软骨的深处,两者间通过钙化软骨相连。在骨关节炎发生的早期,软骨下骨出现显微结构的变化,软骨下骨结构重塑会加速软骨损伤的修复。而且,软骨下骨不仅是身体重要的减震器,同时也是影响关节软骨代谢的重要组织。软骨下骨的重塑异常会导致对机械负荷的缓冲能力下降,进而使关节软骨承受的机械应力增大,导致重分布微循环障碍,进而导致软骨下骨硬化阻碍软骨营养获取,并且合成的大量细胞因子及生长因子运送至软骨,加速软骨磨损和退化^[44-46]。因此,为改善骨性关节炎的症状,修复和重建受损的软骨和软骨下骨至关重要^[47]。在很多利用冲击波修复软骨治疗骨关节炎的实验中,往往都离不开对软骨下骨的探究。

体外冲击波疗法会在改善软骨下骨重塑的同时增强软骨保护和促进软骨修复,从而达到治疗骨关节炎的作用^[37-40, 48-49]。体外冲击波治疗大鼠膝骨关节炎的实验发现,体外冲击波疗法和前交叉韧带横断(ACLT)共处理组相较于 ACLT 组的软骨下骨中血管性血友病因子(vWF)、血管内皮生长因子(VEGF)、骨形态发生蛋白(BMP-2)、骨钙素(OC)含量显著增大。这表明,体外冲击波疗法可以通过刺激软骨下骨中 vWF、VEGF、BMP-2 和 OC 的增加,进而促进成骨和血管生成,实现软骨下骨的重建^[37-38]。同时,蛋白质二硫键异构酶家族 A,成员 3

(Protein Disulfide Isomerase Family A Member 3, Pdia-3)在软骨下骨中也能响应体外冲击波疗法,并且在该信号通路中细胞外调节蛋白激酶 1(ERK1)的关键成分被激活^[39]。经体外冲击波治疗后的 ERK 信号活跃,可能在软骨下骨重建的信号通路中发挥重要作用。此外,冲击波治疗会引起软骨下骨中 DKK-1(Dickkopf-related protein 1)、MMP13、Wnt-5a(Wnt Family Member 5A)和 β -连环蛋白的变化,从而激活 Wnt5a/ Ca^{2+} 信号通路,促进软骨下骨重塑^[40,48]。因此,体外冲击波可以通过促进软骨下骨重建,减少软骨负荷增强软骨与软骨下骨的物质交换,减少软骨降解,增加骨性关节炎中的软骨细胞的活性。

综上所述,体外冲击波疗法可以减少软骨细胞的凋亡降解,提高软骨细胞的合成活性。同时,体外冲击波疗法也可以通过改善软骨下骨重塑,间接起到保护软骨的作用。但需要注意的是,不论是关节软骨还是软骨下骨,过高能量的体外冲击波都有可能造成负面影响。在使用过量体外冲击波的治疗过程中,大鼠关节 Mankin 评分显著提高,番红染色水平显示软骨中蛋白含量显著降低, MMP13 明显增加, II 型胶原蛋白减少,软骨下骨中 vWF、VEGF、BMP-2、OC 都明显降低,同时影响软骨细胞活力和膜通透性^[50]。尽管其他研究已经表明,冲击波诱导的细胞通透性增加不会对细胞活性产生负面影响且对关节软骨基质无有害影响,但是软骨细胞质膜的通透性急剧增加对软骨细胞的存活率有明显影响。并且冲击波能量过低对诱导 Wnt5a 表达几乎没有影响,过量体外冲击波疗法会降低骨髓间充质干细胞(BMSC)的活力^[51]。因此,虽然体外冲击波疗法在对骨关节炎的治疗中有着良好的效果和优势,但明确合适的治疗量是将体外冲击波治疗广泛应用的重中之重。

3 当前冲击波治疗方法的局限性及其治疗机制

一般将体外冲击波疗法按能量等级划分为低能量(0.06 ~ 0.11 MJ/mm²)、中能量(0.12 ~ 0.25 MJ/

mm²)和高能量(0.26~0.39 MJ/mm²),膝关节炎等软骨损伤疾病推荐能量为中、低级能量冲击,且实验表明低能量的体外冲击波疗法治疗效果更优^[52-54]。

通过对大鼠膝骨^[39]和胫骨^[48]处骨关节炎进行冲击波治疗发现低能量水平可能对诱导 Wnt5a 表达几乎没有影响,过量的体外冲击波疗法会降低 BMMSC 活力。而中等能量水平 EWST(1.0 bar, 6 Hz 和 800 s 或 0.219 MJ/mm², 800 次)可能通过激活 Wnt5a/Ca²⁺ 信号通路, Wnt5a 蛋白通过自分泌或旁分泌机制与卷曲(Fz)家族的成员 disheveled(Dsh)结合。这将导致细胞内 Ca²⁺ 浓度增加,从而激活蛋白激酶 C(PKC)、磷脂酶 C(PLC)和钙调蛋白依赖激酶 II(Camk II)。通过一系列过程诱导活化的 T 细胞核内因子(NFAT)和核因子 κB 蛋白(NF-κB)的激活,从而启动相应序列的基因转录,促进软骨增殖。同样高剂量放射式体外冲击波治疗通过激活胰岛素样生长因子-1 和 NF-κB 等重要调节蛋白达到促进软骨细胞增殖和细胞肥大的效果^[11]。Shen 等^[55]取猪软骨细胞培养成 3D 微球结构,在体外用冲击波(0.15 MJ/mm², 500 次)处理后观察到冲击波刺激了活性氧(reactive oxygen species, ROS)的瞬时产生,随后增强了 ERK1/2 和 p38 的磷酸化。MAPK/Nrf2 信号通路激活, MAPK 信号的激活导致 Nrf2 核转位,下游血红素加氧酶-1(HO-1)和 NAD(P)H 醌脱氢酶 1(NQO-1)基因表达增强,最终增加软骨细胞细胞外基质(ECM)合成,阻止进一步的退变、改善软骨健康。Hsu 等^[39]利用实验大鼠进行蛋白质组学分析和免疫组化分析发现体外冲击波(0.18 MJ/mm², 800 次, 4 Hz)治疗提高了 1α, 25-二羟基维生素 D3(1α, 25(OH)₂D3)快速膜信号通路关键因子 Pdia-3 的表达。当维生素 D 缺乏时,骨基质合成和软骨生长受到抑制。Pdia-3 作为 1α, 25(OH)₂D3 快速信号通路的重要中介物,是负责软骨细胞基质形成的关键转录因子。Pdia-3 已被确定为 1α, 25(OH)₂D3 的潜在替代膜相关受体,通过经典的维生素 D 受体介导的基因组通路和膜受体介导的快速反应,直接调节成骨细胞的矿化和软骨细胞的基质形成。因此,体外冲击波疗法处理的软骨

细胞中 Pdia-3 的表达显著增加,提高软骨细胞的活性。而 Mayer-Wagner 等^[27]使用的能量为 0.5 MJ/mm², 脉冲次数为 1500 次的体外冲击波治疗 10 周后,腱糖蛋白 C 和 chitinase-3-like 蛋白 1(Chi3L1)的免疫染色呈阳性,但在对照组软骨中并没有出现阳性。体外冲击波疗法后 7 和 28 d, II 型胶原 α1 链(COL2A1) mRNA 表达增加。超微结构改变显示粗面内质网扩张,细胞膜脱落,软骨细胞坏死,表明冲击波治疗不宜使用过大能量等级。但该研究的实验对象为 SD 大鼠,不同物种的骨和软骨的声学参数和力学性能可能不同,也可能导致实验结果存在偏差。

体外冲击波疗法应用于软骨治疗的探究并不广泛,且没有较长时间的效果评估,实验结果可能存在偶然性,且高能量的冲击波是否对骨关节炎患者体内软骨造成损伤或加大治疗风险尚不明确,最适宜的冲击波治疗方案仍需进一步探究。

4 结论

临床试验和动物模型研究都证明了体外冲击波疗法治疗骨关节炎的有效性,不论是对软骨、软骨下骨还是周围组织都有有益影响。冲击波不仅可以一定程度地修复关节软骨,同时对软骨下骨及其他组织结构同样有着不能忽视的影响。此外,体外冲击波可与其他手段联合治疗骨关节炎并达到更好效果。体外冲击波疗法在临床上的具体应用并不广泛,对其治疗效果背后机制的探究也相对模糊,加上关节炎疾病本身病因复杂,导致体外冲击波用于关节炎治疗中的剂量选择与治疗靶点没有明确标准。未来仍需不断深入探索体外冲击波的治疗效果背后可能存在的机制和适用方法,使冲击波逐渐成为治疗骨关节炎乃至其他关节疾病的有效手段。

参考文献(References)

- [1] Martel-Pelletier J, Barr A J, Cicuttini F M, et al. Osteoarthritis[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- [2] Buckwalter J A, Martin J A. Osteoarthritis[J]. Advanced

- Drug Delivery Reviews, 2006, 58(2): 150–167.
- [3] Rim Y A, Ju J H. The role of fibrosis in osteoarthritis progression[J]. *Life*, 2020, 11(1): 3.
- [4] Cheng J H, Hsu C C, Hsu S L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells-conditioned medium modulates the expression of inflammation induced bone morphogenetic protein-2, -5 and -6 as well as compared with shockwave therapy on rat knee osteoarthritis[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1399.
- [5] Ruano-Ravina A, Jato Díaz M. Autologous chondrocyte implantation: A systematic review[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2006, 14(1): 47–51.
- [6] Chan F K, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): A randomised trial [J]. *The Lancet*, 2010, 376(9736): 173–179.
- [7] Lohmander L S, Mckeith D, Svensson O, et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005, 64(3): 449–456.
- [8] Zhang W, Nuki G, Moskowitz R W, et al. OARSJ recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010, 18(4): 476–499.
- [9] Wallace J L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself?[J]. *Physiological Reviews*, 2008, 88(4): 1547–1565.
- [10] Quinn R H, Murray J N, Pezold R, et al. Surgical management of osteoarthritis of the knee[J]. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2018, 26(9): e191–e193.
- [11] Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say?[J]. *Drugs & Aging*, 2019, 36(1): 15–24.
- [12] Hunter D J, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. *The Lancet*, 2019, 393(10182): 1745–1759.
- [13] Bijlsma J W, Berenbaum F, Lafeber F P. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice[J]. *The Lancet*, 2011, 377(9783): 2115–2126.
- [14] Wang C J. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2012, 7: 11.
- [15] Zheng C X, Zeng D J, Chen J Y, et al. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in patients with tennis elbow: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2020, 99(30): e21189.
- [16] Mckee M D. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions [J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*, 2010, 92(5): 1316.
- [17] Harniman E, Carette S, Kennedy C, et al. Extracorporeal shock wave therapy for calcific and noncalcific tendinitis of the rotator cuff: A systematic review[J]. *Journal of Hand Therapy*, 2004, 17(2): 132–151.
- [18] Gu J Y, Li K M, Zhang Q, et al. Clinical efficacy of extracorporeal shock wave in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis[J]. *Rehabilitation Medicine*, 2022, 32(4): 359–366.
- [19] Jeon J H, Jung Y J, Lee J Y, et al. The effect of extracorporeal shock wave therapy on myofascial pain syndrome[J]. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2012, 36(5): 665–674.
- [20] KANG S H, GAO F Q, HAN J, et al. Extracorporeal shock wave treatment can normalize painful bone marrow edema in knee osteoarthritis: A comparative historical cohort study[J]. *Medicine*, 2018, 97(5): e9796.
- [21] Imamura M, Alamino S, Hsing W T, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy for disabling pain due to severe primary knee osteoarthritis[J]. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2017, 49(1): 54–62.
- [22] Kim J H, Kim J Y, Choi C M, et al. The dose-related effects of extracorporeal shock wave therapy for knee osteoarthritis[J]. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2015, 39(4): 616–623.
- [23] Wang C J, Yang K D, Ko J Y, et al. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF- β 1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions[J]. *Nitric Oxide*, 2009, 20(4): 298–303.
- [24] Liu S C, Qiao X F, Tang Q X, et al. Therapeutic efficacy of extracorporeal shock wave combined with hyaluronic acid on knee osteoarthritis[J]. *Medicine*, 2019, 98(8): e14589.
- [25] Vetrano M, Ranieri D, Nanni M, et al. Hyaluronic Acid (HA), Platelet-Rich Plasma and Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) promote human chondrocyte regeneration in vitro and ESWT-mediated increase of CD44 expression enhances their susceptibility to HA

- treatment[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218740.
- [26] Moretti B, Iannone F, Notarnicola A, et al. Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α in osteoarthritic chondrocytes[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2008, 9(1): 16.
- [27] Mayer-Wagner S, Ernst J, Maier M, et al. The effect of high-energy extracorporeal shock waves on hyaline cartilage of adult rats in vivo[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2010, 28(8): 1050-1056.
- [28] Ramesh S, Zaman F, Säwendahl L, et al. Radial shockwave treatment promotes chondrogenesis in human growth plate and longitudinal bone growth in rabbits[J]. *Bone*, 2022, 154: 116186.
- [29] 苏文珍, 林永杰, 王国伟, 等. 体外冲击波联合富血小板血浆注射治疗膝关节骨关节炎的前瞻性临床对比研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(12): 1527-1531.
- [30] Zhong Z Y, Liu B Z, Liu G H, et al. A randomized controlled trial on the effects of low-dose extracorporeal shockwave therapy in patients with knee osteoarthritis[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2019, 100(9): 1695-1702.
- [31] Madry H, Kon E, Condello V, et al. Early osteoarthritis of the knee[J]. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2016, 24(6): 1753-1762.
- [32] Chou W Y, Cheng J H, Wang C J, et al. Shockwave targeting on subchondral bone is more suitable than articular cartilage for knee osteoarthritis[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2019, 16(1): 156-166.
- [33] Wang C J, Cheng J H, Chou W Y, et al. Changes of articular cartilage and subchondral bone after extracorporeal shockwave therapy in osteoarthritis of the knee[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2017, 14(3): 213-223.
- [34] Wang C J, Cheng J H, Huang C Y, et al. Medial tibial subchondral bone is the key target for extracorporeal shockwave therapy in early osteoarthritis of the knee[J]. *American Journal of Translational Research*, 2017, 9(4): 1720-1731.
- [35] 陈易杨, 王越业. 关节炎发病机制及治疗的研究进展[J]. *中国处方药*, 2023, 21(1): 174-181.
- [36] Wang C J, Weng L H, Ko J Y, et al. Extracorporeal shockwave therapy shows chondroprotective effects in osteoarthritic rat knee[J]. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2011, 131(8): 1153-1158.
- [37] Wang C J, Hsu S L, Weng L H, et al. Extracorporeal shockwave therapy shows a number of treatment related chondroprotective effect in osteoarthritis of the knee in rats[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2013, 14: 44.
- [38] Wang C J, Sun Y C, Wong T, et al. Extracorporeal shockwave therapy shows time-dependent chondroprotective effects in osteoarthritis of the knee in rats[J]. *Journal of Surgical Research*, 2012, 178(1): 196-205.
- [39] Hsu S L, Cheng J H, Wang C J, et al. Extracorporeal shockwave therapy enhances expression of p α -3 which is a key factor of the 1 α , 25-dihydroxyvitamin D 3 rapid membrane signaling pathway in treatment of early osteoarthritis of the knee[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2017, 14(12): 1220-1230.
- [40] Wang C J, Sun Y C, Wu C T, et al. Molecular changes after shockwave therapy in osteoarthritic knee in rats[J]. *Shock Waves*, 2016, 26(1): 45-51.
- [41] Wang F S, Yang K D, Kuo Y R, et al. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect[J]. *Bone*, 2003, 32(4): 387-396.
- [42] Zhao Z, Ji H R, Jing R F, et al. Extracorporeal shockwave therapy reduces progression of knee osteoarthritis in rabbits by reducing nitric oxide level and chondrocyte apoptosis[J]. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2012, 132(11): 1547-1553.
- [43] Ramesh S, Zaman F, Madhuri V, et al. Radial extracorporeal shock wave treatment promotes bone growth and chondrogenesis in cultured fetal rat metatarsal bones[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2020, 478(3): 668-678.
- [44] Scanzello C R, Goldring S R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Bone*, 2012, 51(2): 249-257.
- [45] Stupina T A, Stepanov M A, Teplen/Kii M P. Role of subchondral bone in the restoration of articular cartilage[J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, 158(6): 820-823.
- [46] Imhof H, Breitenseher M, Kainberger F, et al. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease[J]. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 1999, 10(3): 180-192.
- [47] Zhao W, Wang T, Luo Q, et al. Cartilage degeneration and excessive subchondral bone formation in spontaneous osteoarthritis involves altered TGF- β signaling[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2016, 34(5): 763-770.
- [48] Yu L, Liu S T, Zhao Z, et al. Extracorporeal shock wave

- rebuilt subchondral bone in vivo and activated Wnt5a/Ca²⁺ signaling in vitro[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 1404650.
- [49] Wang C J, Weng L H, Ko J Y, et al. Extracorporeal shockwave shows regression of osteoarthritis of the knee in rats[J]. *Journal of Surgical Research*, 2011, 171(2): 601-608.
- [50] Byron C R, Benson B M, Stewart A A, et al. Effects of radial shock waves on membrane permeability and viability of chondrocytes and structure of articular cartilage in equine cartilage explants[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2005, 66(10): 1757-1763.
- [51] Gambihler S, Delhis M, Ellwart J W. Permeabilization of the plasma membrane of L1210 mouse leukemia cells using lithotripter shock waves[J]. *The Journal of Membrane Biology*, 1994, 141(3): 267-275.
- [52] 周涛斌, 饶泉, 谢邦椰, 等. 不同能量体外冲击波治疗髌骨软骨软化症的临床疗效和安全性[J]. *中国康复*, 2021, 36(4): 222-225.
- [53] Chen T W, Lin C W, Lee C L, et al. The efficacy of shock wave therapy in patients with knee osteoarthritis and popliteal cyamella[J]. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2014, 30(7): 362-370.
- [54] Cho S J, Yang J R, Yang H S, et al. Effects of extracorporeal shockwave therapy in chronic stroke patients with knee osteoarthritis: A pilot study[J]. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2016, 40(5): 862-870.
- [55] Shen P C, Chou S H, Lu C C, et al. Shockwave treatment enhanced extracellular matrix production in articular chondrocytes through activation of the ROS/MAPK/Nrf2 signaling pathway[J]. *Cartilage*, 2021, 13(Suppl 2): 238S-253S.

Research progress of extracorporeal shock wave in osteoarthritis the treatment and its mechanism

LIANG Jiaming^{1,2}, CHEN Xin³, MA Zhiyan^{1,2}, ZHANG Yingyu², ZHAO Linlin^{1,2}, LIU Yingying^{2,3*}, LIU Yajun^{2,4*}

1. School of Public Health, Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China
2. Medical Science and Technology Innovation Center, Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China
3. Biomedical Sciences College, Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China
4. National Orthopaedic Medical Center, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing Institute of Orthopaedic Trauma, Beijing 100035, China

Abstract Osteoarthritis is a degenerative disease caused by mechanical injury, inflammation and metabolic disorders. Extracorporeal shock wave therapy is a clinical physical therapy that can effectively relieve joint pain and delay the process of joint inflammation. In this study, we collect and sort out the related studies of extracorporeal shock wave in the treatment of osteoarthritis from clinical trials and animal models, and then summarize the potential mechanism of extracorporeal shock wave in the treatment of damaged cartilage and remodeling subchondral bone. This study provides a basis for further improving the effect of extracorporeal shock wave in the treatment of osteoarthritis.

Keywords extracorporeal shock wave; osteoarthritis; cartilage; subchondral bone ●



(责任编辑 刘志远)