

· 综述 ·

体外冲击波治疗体表慢性创面的研究进展

高原^{1,2} 高质涵² 刘锐¹ 徐勇刚¹ 孟庆刚¹ 李卫¹¹哈尔滨工业大学附属哈尔滨市第一医院骨科,哈尔滨 150010; ²牡丹江医学院,牡丹江 157011

通信作者:李卫,Email: liwei9129@126.com

【摘要】 体外冲击波疗法是一种新兴的促进皮肤创面愈合的治疗手段,相关研究已证明,该方法在炎症性疾病和创伤治疗等方面效果好、效率高。LiZhang 和 Omar 等的研究认为,体外冲击波疗法对慢性创面愈合显著有效($P<0.05$)。本文旨在通过概述体外冲击波疗法应用于体表慢性创面的研究进展,旨在为体外冲击波在体表慢性创面方面的临床应用提供依据和借鉴。

【关键词】 冲击波; 慢性创面; 空化效应; 新生毛细血管; 炎症

基金项目:哈尔滨市科技局资助项目(2017RAQXJ179, 2017RAXQJ043);黑龙江省自然科学基金资助项目(QC2016101, QC2016102, H2016002)

Fund program: Harbin Municipal Bureau of Science and Technology Project (2017RAQXJ179, 2017RAXQJ043); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (QC2016101, QC2016102, H2016002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.07.017

早在 1986 年就有国外学者对体外冲击波疗法(extracorporeal shock-wave therapy, ESWT)应用于慢性创面愈合进行研究^[1],但是直到近些年才陆续开展了低能量 ESWT 疗法在治疗体表慢性难愈合创面(以下简称慢性创面)的机制研究和临床试验。尽管已经取得诸多进展,但是 ESWT 发挥积极临床效果的作用机制尚未完全阐明。本文将重点介绍 ESWT 在体表慢性创面愈合中的基本机制与研究进展等相关问题。

ESWT 与体表慢性难愈合创面

慢性创面的发病率在世界范围内持续上升,我国关于慢性创面流行病学调查研究显示,老年病人在慢性创面患者中占有相当比例。其中 60 岁以上老年患者占慢性创面患者的 38.7%^[2]。慢性创面不仅对患者造成心理负担,严重影响生活质量,而且也造成了很大的医疗成本。目前关于慢性创面的治疗方法有:病因治疗、优化营养状况、清创去除失活组织、加压、保持湿润敷料洁净、保持湿润的肉芽组织层疗法、负压伤口疗法、高压氧疗法等。国际创面愈合协会的专家们认为针对临床上较为棘手的难愈合创面,ESWT 疗法这样的新技术拥有举足轻重的地位^[3]。

ESWT 的技术基础

像普通的波一样,冲击波携带能量并且可以通过介质传播。具有在压力、温度、密度和介质等方面几乎不连续变化的特征。这种波的波形是机械能的突然、高振幅脉冲,类似于声波。冲击波通常具有多重物理参数特征,最重要的参数是峰值压力与时间的关系曲线。利用快速高分辨率压力探头可以测量冲击波的瞬态压力与时间依赖性。

ESWT 利用不同的物理学原理产生三种基本类型的冲击波:聚焦冲击波、径向冲击波和发散式冲击波。

聚焦冲击波可以由电磁、液电和压电等方式产生。其中液

电式产生聚焦冲击波原理是由放置在含水舱内的电极高压放电产生超音速等离子体气泡。气泡在超音速下膨胀,并由周围的水减慢其膨胀速度,产生的冲击波在气泡表面前沿通过水传播。同时产生超音速气流在金属外壳内产生具有适当形状的冲击波,并获得所需的波特性(波长、频率和振幅)。半球形的金属反射器将几乎球形的脉冲聚焦在椭球体前部的第一个焦点上,随后将其聚焦到患处。

径向冲击波是由位于发电机内部的气动装置产生的,它产生了低能量值的线性压力。径向冲击波和聚焦冲击波在冲击波传播和能量的物理特性方面各不相同。径向冲击波产生的能量被吸收到大约 3 厘米深的皮肤中,脉冲压力可以在 10~100 MPa 的范围内迅速上升。

发散式冲击波的特点是可以将冲击波投射在软组织表面并形成较大的影响区(3~5 cm²)^[4]。发散式冲击波常由压缩气体推动弹子撞击探头产生冲击波。ESWT 治疗慢性创面常采用发散式冲击波。

ESWT 治疗慢性创面机制研究进展

一、空化效应

冲击波通过空化效应直接疏通闭塞的毛细血管,改变微循环的凝滞状态。空化效应是指在液气腔内的液体进行快速的压力变化时,在液体压力相对较低的地方形成空腔。空化效应分为惯性空化效应(inertial cavitation)和非惯性空化(non-inertial cavitation),非惯性空化是指流体中的气泡由于某种形式的能量输入而被迫在尺寸或形状上发生振荡的过程。这个过程类似于海浪冲击海岸产生泡沫,将海浪的力量压缩在气泡内,直到气泡内爆释放出各种形式的能量将岩石炸开^[5]。ESWT 在微循环中产生具有能量的小气泡,气泡内爆产生的能量改变微循环的凝滞状态,甚至可以直接疏通已经闭塞的毛细血管以起到增加血流灌注的作用^[6]。

二、机械效应产生的机械-生物化学信号转化

长期以来,关于“物理刺激”的文献大多局限于描述和量化这些疗法的最终结果,并没有在微观层面具体分析其对组织和细胞产生治疗效果的作用途径和方式。仅仅在最近几年,研究人员开始详细分析物理刺激的影响,最重要的是将物理能量与各种组织和细胞间的相互作用联系起来^[7]。通过这些信号转化机制,细胞可以感知机械刺激并做出适应机械信号的行为。机械—生物学信号转化是一种许多类型细胞都很敏感的生物途径;在感知和处理细胞外环境的机械信号后,这些生物力学的作用被转化为生物化学反应,从而影响一些基本的细胞功能,如迁移、增殖、分化和细胞凋亡。

很多细胞结构都与机械-生物学信号转化有关:张力激活性离子通道、细胞膜穴样内陷、整合蛋白、钙粘蛋白、生长因子受体、肌球蛋白、细胞骨架纤维、细胞核、细胞外基质、细胞缝隙连接、膜蛋白中的“半通道”,细胞器中的“初级纤毛”(能够感知机械、物理或其他形式的扰动),细胞内的机械信号通路“瞬时受体电位通道”以及许多其他分子结构和信号分子。此外,细胞内源性生成的牵引力通过调节细胞、组织和器官的张力与应力以及机械信号从而实现宏观到纳米尺度的信息传递,显著地促进了这些信号转导活动的发生^[8]。

Moosavi-Nejad 等^[9]在水浴下利用人肾癌细胞株分析了冲击波对细胞超微结构的影响,证明了在细胞水平上冲击波可产生力使细胞骨架蛋白(肌动蛋白和微管蛋白,而不是波形蛋白)发生形变。ESWT 对细胞超微结构的影响还会诱导细胞增殖、迁移和分化,而这对组织的愈合和再生有显著地促进作用。

实验表明,许多其他细胞也是 ESWT 照射后的机械-生物信号转化的目标,包括干细胞、骨髓基质细胞、骨细胞、骨细胞的前体、内皮细胞、成纤维细胞和其他一些细胞。Weihs 等^[10]利用小鼠间充质干细胞证实,嘌呤能信号转导通路是 ESWT 发挥疗效的重要机制。弹性形变促使细胞膜上的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)通道打开,释放 ATP 至细胞外与 2 型嘌呤 Y 受体或 G 蛋白偶联受体结合,激活 P38 MAPK 和 Mek1/2-Erk1/2 的信号通路。

三、促进新生毛细血管生长和多种促血管因子表达

目前,已有很多研究表明 ESWT 可以促进血管生长和促血管因子表达^[11-13]。

Kraemer, Robert 等^[11]的研究发现,ESWT 通过调节细胞外信号调节激酶的功能,进而激活缺氧诱导因子。这一过程和远程缺血预处理的作用机制类似,增强了一氧化氮、血管内皮生长因子、增殖性细胞核抗原、基质细胞衍生因子、脯氨酰-4-羟化酶的表达,并作为有效的介质释放在血液中。ESWT 作用于成纤维细胞时,还促进转化生长因子- β 、胶原 I 与胶原 III 的 mRNA 的表达。

Reichenberger 等^[12]在 ESWT 治疗大鼠缺血再灌注损伤皮瓣的研究中,应用免疫组化分析发现了 CD31 阳性标记血管。他们将 24 只大鼠随机分为 3 组,每组 8 只。第 I 组为非缺血假手术对照组,第 II 组为缺血对照组,第 III 组为术后 3 h ESWT (0.15 mJ/mm², 500 次)治疗组。非缺血假手术对照组(I 组)最大平均皮瓣成活面积为(80.9 $\pm$ 4.2)%,术后 3 h ESWT 治疗组(III 组)最大平均皮瓣成活面积为(70.9 $\pm$ 11.3)%,缺血无处理对照组(II 组)的最大平均皮瓣成活面积为(33.3 $\pm$ 10.7)%。值得

注意的是,第 III 组平均缺血皮瓣成活面积几乎等于非缺血假手术对照组(I 组),即第 I 组和第 III 组成活率大小差异无统计学意义($P>0.05$)。在每高倍视野下(400 倍),第 III 组比第 II 组和第 I 组都形成更多的新生血管($P<0.01$),但是未经 ESWT 治疗的第 I 组和第 II 组新生血管密度大小,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

Tara 等^[13]在一项前瞻性非随机研究中发现,ESWT 通过多种促血管生成因子的共同作用,促使新生毛细血管生长,增加局部组织的血流灌注,加强局部组织的血液供应,促进局部组织的微循环。该研究给 10 例患有外周动脉疾病的患者在小腿进行低能量 ESWT 治疗(0.11~0.21 mJ/mm², 300 次),通过经皮氧分压测定,发现足部灌注增加指数差异有统计学意义($P<0.01$)。

四、抑制炎症反应

炎症是一种重要的、非特异性的先天免疫反应,涉及组织的破坏、细胞和病原体碎片的清除。一般情况下,在一到两周后,浸润的白细胞恢复到炎症前的数量和表型。但是慢性创面的组织损伤使伤口处于长时间的高炎症状态,其特征是大量的中性粒细胞浸润,与其相关的活性氧和破坏性酶使慢性创面不愈合延续下去。血小板和白细胞释放炎性细胞因子,加强了其他白细胞的趋化作用,增强了炎症过程。这些包括白介素 IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, 血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF), 转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)。值得注意的是,PDGF 在启动中性粒细胞,单核细胞,平滑肌细胞和成纤维细胞的趋化中扮演着一个重要的角色,而 TGF- β 则起着刺激巨噬细胞分泌物和增强纤维母细胞和平滑肌细胞的作用。有学者推测,在进化的过程中,当原始人类和动物受到咬伤、钝器损伤时,伤口会持续地受到污染。所以,机体通过延长伤口的开放时间以达到炎症细胞清除外来微生物的目的^[14]。然而,在现代外科的无菌伤口中,这样的高炎症反应是毫无必要的——它不仅延缓了伤口愈合,而且形成了既不美观又更脆弱的皮肤。所以,消除主要的有害炎症因素可以有效地治愈许多慢性伤口。

目前已有研究表明,ESWT 在伤口愈合和组织再生方面的抗炎效果占有很重要的地位^[15-21]。

一些研究者格外地强调了 ESWT 对局部炎症的调节作用,一些炎症因子可以被抑制。在 Davis 等人^[16]的研究中显示 ESWT 可显著减轻中性粒细胞和巨噬细胞浸润,减少 ELR-CXC 趋化因子(CCL2, CCL7, CXCL2, CXCL5, CXCL28), IL-1b, IL-6, PGE2s 的早期表达; NKIRAS2, FGF-1, IFN γ , E 选择素和 P 选择素的表达也显著降低。在 Kuo 等^[17]的研究中发现 ESWT 可降低 CD45 和 8-羟基鸟苷酸的表达。Kuo 等^[18]的另一个研究显示,ESWT 可使白细胞浸润减轻,减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达。在 Stojadinovic 等人^[19]的研究中,发现 ESWT 可抑制 ELR-CXC 趋化因子(CXCL1, CXCL2, CXCL5), CC 趋化因子(CCL2, CCL3, CCL4), 细胞因子(IL-1, IL-6, G-CSF, VEGF-A), 基质金属蛋白酶, 缺氧诱导因子 HIF-1。

周迪远等^[20]在大鼠关节炎模型的随机试验中发现,ESWT 疗法能明显缓解炎症局部红肿,减轻炎症渗出和炎症细胞浸润。他们将 40 只雄性大鼠随机分为 4 组,每组 10 只。分别是正常对照组、模型对照组、实验组 1 和实验组 2。正常组和实验

组 1 给予 4 级能量级,2000 脉冲/次,治疗 3 次;实验组 2 给予 4 级能量级,2000 脉冲/次,治疗 6 次。ESWT 治疗处理可使内啡肽水平提高,与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在实验组,ESWT 治疗处理可使大鼠血清 NO 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$),治疗结束后 NO 水平有所下降,但仍明显高于正常组($P<0.01$)。

Kisch 等^[21]的研究发现,对身体一个区域进行 ESWT 治疗可能治愈另一个区域的缺血或发炎的组织,该研究将大鼠 18 只随机分为 2 组,A 组在后肢背侧小腿接受高能量 ESWT 治疗 1000 脉冲/次,10 J;B 组在后肢背侧接受安慰性治疗 0 脉冲/次,0 J,10 min 后,结合激光多普勒法和分光光度法测量对侧后肢远端的微循环。A 组与 B 组比较,皮下血流速度显著增加 152.8% ($P=0.010$),血氧饱和度也增加 12.7% ($P=0.220$)。该研究提示,ESWT 对于炎症的抑制作用可能不仅局限于局部的组织。

五、抗菌作用

慢性创面形成的一个很重要的因素就是细菌定植。常见的慢性伤口致病菌如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和 β 溶血性链球菌。除了直接对宿主造成伤害外,细菌还会通过产生炎症细胞因子、蛋白酶、ROS 来吸引白细胞,从而产生炎症的级联反应。慢性创面常形成微生物生物膜,微生物被包埋于这些生物膜中。这些生物膜是微生物逃避宿主的免疫应答反应和抗生素作用的最佳环境。而且这些细菌和炎症细胞产物还破坏了细胞迁移和抑制伤口闭合。目前已有很多研究表明 ESWT 具有抑菌效果^[22-25]。

Gerdemesmeyer 等^[22]于 2000 年首次报道了 ESWT 在伤口的抗菌作用。结果表明,ESWT 的能量密度和脉冲总数在一定水平内对减少慢性创面上的细菌有统计学意义。该实验表明,当脉冲数为 200 时,对细菌活力没有明显影响($P>0.01$);当脉冲数 >350 时,杀菌效果明显($P<0.01$)。Qi 等^[23]应用结晶紫染色法,共焦激光扫描显微镜和扫描电镜发现,ESWT 与庆大霉素联合应用在治愈金黄色葡萄球菌所形成的生物膜比单纯应用庆大霉素更有效。Horn 等^[24]证实了 ESWT 可以导致体外溶液里的细菌数量显著减少,但没有进行的体内实验研究。Wang 等^[25]报道了高能量 ESWT 需要选择合适的脉冲数量后才能产生有效的杀菌作用。

ESWT 在慢性创面的临床应用

一、ESWT 治疗慢性创面的能量选择及治疗定位

我国 ESWT 专家共识按能量等级将 ESWT 分为低能量 ($0.06\sim0.11\text{ mJ/mm}^2$)、中能量 ($0.12\sim0.25\text{ mJ/mm}^2$)、高能量 ($0.26\sim0.39\text{ mJ/mm}^2$)。其中低能量和中能量多用于治疗软组织慢性损伤性疾病,如慢性创面、浅表性骨不连等^[26]。治疗浅表的软组织损伤性疾病、溃疡等慢性创面常用发散式 ESWT,常用超声结合体表解剖标志确定治疗部位。

二、ESWT 的设置参数

对于完整的 ESWT 治疗常用的描述指标有:能量密度,脉冲数,脉冲重复频率,重新治疗的次数和时间间隔,仪器设备的生产厂家,型号。

三、ESWT 探头类型、治疗压力、频率对发散式 ESWT 的影响

白晓伟等^[27]探究了不同参数设置下发散式 ESWT 压力对输出能量的影响。实验采用 ESWT 设备 Swiss Dolorclast[®](Electro Medical Systems SA, Switzerland)。通过改变 ESWT 压力、频率设置,测量 ESWT 输出能量的大小和变化规律。研究结果显示:相同发散式 ESWT 压力时($0.5\times10^5\text{ Pa}$ 、 $1.0\times10^5\text{ Pa}$)时,频率和单个脉冲能量呈正相关;发散式 ESWT 压力逐渐增加时($2.0\times10^5\text{ Pa}$ 、 $3.5\times10^5\text{ Pa}$),频率和单个脉冲能量呈负相关;相同频率时,不同压力对输出能量的影响具有统计学意义($P<0.05$)。白晓伟等^[27]认为,相同的发散式 ESWT 治疗次数时,低频率组单次脉冲的能量大,治疗总能量较高频率组大。

陈世利等^[28]探究了不同压缩气体的激发压力,激发频率,和探头型号 3 个参数对发散式 ESWT 波形的影响。实验采用 ESWT 设备 Swiss Dolorclast[®](Electro Medical Systems SA, Switzerland),该设备附带 6 mm、10 mm、15 mm 治疗探头。研究结果显示,激发频率的增加不会引起相邻压力波形的相互影响;不同的探头型号所形成的压力波均具有较广的频谱,且都存在两个频率尖峰,尖峰出现的频率值与探头型号有关。陈世利等学者认为不同型号的发散式 ESWT 探头的能流密度拟合曲线是不同的,临床中应使用能流密度作为表征治疗强度的指标。发散式 ESWT 设备应该在设置完激发压力、频率、探头型号后实时显示当前条件下的能流密度,方便医生更准确地调节治疗强度。

四、对于创面及愈合描述指标

1. 主观指标包括^[29]:创面颜色、形态、收缩形态、创面渗出液量、创面周围组织硬度和肿胀情况。也有些研究者使用体内荧光显微镜来评估微循环的相关参数,白细胞聚集现象和血管的生成。

2. 客观指标包括:创面的面积、伤腔的容积、再生上皮间距、新生肉芽组织间距;镜下观察成纤维细胞增生程度、新生血管计数、上皮厚度;使用激光多普勒血流方法检测微循环系统的血液灌注量,用定量的方法测量血流速度、供氧参数、血流量、血红蛋白的氧饱和度以及毛细血管静脉压。

五、临床应用

当前我国对皮肤慢性创面一般选择使用发散式 ESWT,治疗前一般无需特殊准备,但要严格把握适应症和禁忌症。治疗区域无需使用麻醉药物和抗生素。常规清理创面后涂抹耦合剂,覆盖薄膜保护创面防止污染。常采用中低能量,频率设置为 1~2 Hz,缓慢移动探头。治疗完成后去除耦合剂,常规敷料覆盖,保护创面无菌。治疗次数为每周 1~2 次,根据创面愈合情况决定治疗周期。

目前已有很多研究表明 ESWT 治疗慢性创面是可行且有效的^[30-42]。

Schaden 等人^[30]通过非随机临床试验证明了在各种病因造成的伤口上进行低能量 ESWT 治疗的安全性和有效性。他们对 208 例患者(其中 33.3% 急性和 66.8% 慢性创面)进行 ESWT 治疗,156 例(75%)完全愈合(100% 完全上皮化),入选患者均签署知情同意书。ESWT 设置参数:平均能量密度 0.1 mJ/mm^2 , 5 脉冲/s, 100 个脉冲/ cm^2 , 每周 1 次;使用 DermaGold[™] 仪器(Tissue Regeneration Technologies, LLC, Woodstock, 德国)进行治疗。通过测量创面的长度、宽度、表面积、周长和深度来估计创面体积,该研究发现,通过 ESWT 治疗的伤口完全愈合率与

创面大小有显著相关性(创面 $<10\text{ cm}^2$ 愈合率为 81.0%,创面 $>10\text{ cm}^2$ 愈合率为 61.8%),创面时间也与愈合率有显著相关性(创面时间 >1 个月,愈合率为 57.1%;创面 <1 个月,愈合率为 83%)。不同的病因所致的慢性创面率也不同,静脉性溃疡愈合率最低为 36%,而其他病因所致创面至少有 66%愈合率(动脉性溃疡 66.7%,褥疮性溃疡 71.4%,创伤后组织坏死 86.6%,烧伤 100%)。此研究未报告心脏、神经、恶心、过敏等不良事件,个别稍感疼痛的患者通过减少能量密度和频率,再逐步升至目标参数后可以很好地忍受后续治疗。

Cho 等^[31]在一项 ESWT 治疗烧伤后慢性瘢痕疼痛的单盲随机对照试验中证明,ESWT 可很好地缓解疼痛,该研究将 43 例患者分为 ESWT 组($n=22$)和安慰剂对照组($n=21$),治疗 3 周后发现,ESWT 组疼痛值明显下降,且优于组内治疗前和安慰剂对照组治疗后($P<0.01$)。

Omar 等^[32]在一项 ESWT 治疗糖尿病足的单盲随机对照实验中发现,ESWT 治疗组的创面面积和平均愈合时间明显缩短($P<0.05$)。该研究的 ESWT 设置参数为,能量密度 0.11 mJ/mm^2 ,100 脉冲/ cm^2 ;每隔 1 周治疗 2 次,共治疗 8 次。

Zhang 等^[33]在 2017 年一项涉及 7 项研究和 301 名例患者的关于 ESWT 治疗慢性伤口的随机对照研究的 Meta 分析中发现,与对照组相比,ESWT 治疗效果显著,伤口愈合率增加了 1.86 倍($\text{OR}=2.86$,95%CI 为 1.63-5.03, $P<0.01$),伤口愈合面积百分比增加 30.46% ($\text{SMD}=30.46$,95%CI 为 23.80-37.12, $P<0.01$),伤口愈合时间缩短了 19 d ($\text{SMD}=-19.11$,95%CI 为 -23.74-(-14.47), $P<0.01$)。

Omar 等^[34]在 2017 年一项涉及 11 项研究和 925 例患者的 ESWT 治疗下肢慢性创面的 Meta 分析中指出,有中度等级证据支持 ESWT 作为标准化伤口护理方案进行辅助治疗。其纳入的研究证明 ESWT 具有缩短愈合时间,减小伤口面积,增加血流量等益处,但 ESWT 仍有潜在的并发症和不良反应(如疼痛,瘙痒,皮肤刺激,色素沉着和感染)。

目前,在世界上大多数国家或地区,ESWT 治疗慢性创面的研究均采用低能量 ESWT^[30-42]($\leq 0.11\text{ mJ/mm}^2$),较少部分采用中能量 ESWT^[35, 39]($0.12\sim 0.25\text{ mJ/mm}^2$)。Wang 等^[37, 39, 42]频率设定为 4 Hz, Schaden 等^[30, 38]频率设定为 5 Hz。在大多数研究中,单次 ESWT 的脉冲数量为 100~500 脉冲/ cm^2 ,其中 100 脉冲/ cm^2 是最常用设置参数^[30, 32, 35-42]。在大多数研究中 ESWT 治疗疗程的数量在 3 至 8 个疗程^[33-35, 37, 39],但是也有一部分研究者治疗 10 个疗程^[28, 30, 36]。ESWT 治疗间隔大多在 3 d~3 周,间隔 1~2 周的更常见^[29-32, 34-37]。大多数研究没有采取麻醉镇痛手段,且伤口覆盖无菌敷料进行 ESWT 治疗。Schaden 等^[30]的早期工作表明,通过 ESWT 促进慢性创面完成组织上皮化的平均时间是 44 d,该研究得出结论,ESWT 完成愈合的时间与创面面积和持续时间显著相关,当创面面积 $<10\text{ cm}^2$ 和伤口持续时间 <1 个月时,创面愈合时间为(39 ± 4)d;当创面面积 $>10\text{ cm}^2$,持续时间 >1 个月时,创面愈合时间为(164 ± 6)d。此外,Wang 等^[39]的研究还发现,ESWT 可使糖尿病慢性溃疡患者局部血液灌注显著改善,与高压氧治疗组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

问题与展望

上述研究均表明,ESWT 疗法在炎症性疾病和创伤治疗等

方面效果好、效率高,可以作为标准化伤口护理的辅助治疗。目前 ESWT 疗法治疗参数的选择(能量密度、脉冲数/疗程等)仍是依靠经验。基于目前的数据,没有足够的证据确定哪种 ESWT 参数设置最适合改善慢性创面的愈合。对于完整的 ESWT 治疗常用的描述指标有:能量密度、脉冲数、脉冲重复频率、重新治疗的次数和时间间隔等,这些都是重要的参数,且仪器设备的生产厂家,型号也具有较大的参考意义。

以上研究提示,ESWT 对慢性创面愈合作用机制的研究和认识还不够充分,细胞实验通常被认为是非常有助于在组织水平理解反应过程和假设反应相互作用机制的基本途径,但不能用于确定临床方案和一般适应症。所以我们对于 ESWT 能有效产生杀菌作用的机制、安全剂量、次数、治疗周期等方面还需要做更多地探索。本课题组认为,ESWT 治疗慢性创面的进一步研究热点应为其作用机制和基于循证医学探究影响治疗效果的相关因素。总之,相信随着人们对 ESWT 不断深入的了解,ESWT 可以成为治疗慢性创面的有力武器。

参考文献

- [1] Haupt G, Chvapil M. Effect of shock waves on the healing of partial-thickness wounds in piglets[J]. J Surg Res, 1990, 49(1): 45-48.
- [2] Jiang Y, Huang S, Fu X, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China[J]. Wound Repair Regen, 2011, 19(2): 181-188. DOI:10.1111/j.1524-475X.2010.00666.x.
- [3] Raj Mani, Divid J.Margolis, Vijay Shukla, 等. 优化下肢慢性创面愈合中的技术应用:共识文件(译文)[J]. 感染、炎症、修复, 2017, 18(2): 67-83. DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2017.02.001.
- [4] Romeo P, Lavanga V, Pagani D, et al. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review[J]. Med Princ Pract, 2013, 23(1): 7-13. DOI:10.1159/000355472.
- [5] Donahue A, Feng Z, Kelly E, et al. Significance of beach geomorphology on fecal indicator bacteria levels[J]. Mar Pollut Bull, 2017, 121(1-2): 160-167. DOI:10.1016/j.marpolbul.2017.05.024.
- [6] Kang G, Cho SC, Coleman AJ, et al. Characterization of the shock pulse-induced cavitation bubble activities recorded by an optical fiber hydrophone[J]. J Acoust Soc Am, 2014, 135(3): 1139-1148. DOI: 10.1121/1.4863199.
- [7] Jansen KA, Donato DM, Balcioglu HE, et al. A guide to mechanobiology: Where biology and physics meet[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1853(11): 3043-3052. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.05.007.
- [8] Ingber DE. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again[J]. FASEB J, 2006, 20(7): 811-827.
- [9] Moosavi-Nejad SF, Hosseini SHR, Satoh M, et al. Shock wave induced cytoskeletal and morphological deformations in a human renal carcinoma cell line[J]. Cancer Sci, 2006, 97(4): 296-304.
- [10] Weihs AM, Fuchs C, Teuschl AH, et al. Shock wave treatment enhances cell proliferation and improves wound healing by ATP release-coupled extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(39): 27090-27104. DOI: 10.1074/jbc.M114.580936.
- [11] Kraemer R, Lorenzen J, Kabbani M, et al. Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation-a controlled prospective cohort study[J]. BMC Surg, 2011, 11(1): 32. DOI:10.1186/1471-2482-11-32.

- [12] Reichenberger MA, Heimer S, Schaefer A, et al. Extracorporeal shock wave treatment protects skin flaps against ischemia - reperfusion injury[J]. *Injury*, 2012, 43(3):374-380. DOI: 10.1016/j.injury.2011.11.019.
- [13] Tara S, Miyamoto M, Takagi G, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy improves microcirculation blood flow of ischemic limbs in patients with peripheral arterial disease: pilot study [J]. *J Nippon Med Sch*, 2014, 81(1):19-27. DOI: 10.1272/jnms.81.19.
- [14] Szpaderska AM, Dipietro LA. Inflammation in surgical wound healing: friend or foe[J]. *Surgery*, 2005, 137(5):571-573.
- [15] Tepek Ylı C, Lobenwein D, Blunder S, et al. Alteration of inflammatory response by shock wave therapy leads to reduced calcification of decellularized aortic xenografts in mice[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(3):e80-e90. DOI: 10.1093/ejcts/ezu428.
- [16] Davis TA, Stojadinovic A, Anam K, et al. Extracorporeal shock wave therapy suppresses the early proinflammatory immune response to a severe cutaneous burn injury [J]. *Int Wound J*, 2009, 6(1):11-21. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00540.x.
- [17] Kuo Y, Wang C, Wang F, et al. Extracorporeal shock wave treatment modulates skin fibroblast recruitment and leukocyte infiltration for enhancing extended skin-flap survival[J]. *Wound Repair Regen*, 2009, 17(1):80-87. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00444.x.
- [18] Kuo Y, Wu W, Hsieh Y, et al. Extracorporeal shock wave enhanced extended skin flap tissue survival via increase of topical blood perfusion and associated with suppression of tissue pro-inflammation [J]. *J Surg Res*, 2007, 143(2):385-392.
- [19] Stojadinovic A, Elster EA, Anam K, et al. Angiogenic response to extracorporeal shock wave treatment in murine skin isografts[J]. *Angiogenesis*, 2008, 11(4):369-380. DOI: 10.1007/s10456-008-9120-6.
- [20] 莫向荣,周迪远,陶惠红,等. 体外冲击波对肌肉骨骼痛症的抗炎镇痛机制[J]. *实用骨科杂志*, 2017, 23(7):618-621. DOI: 10.13795/j.cnki.sgkz.2017.07.010.
- [21] Kisch T, Sorg H, Forstmeier V, et al. Remote effects of extracorporeal shock wave therapy on cutaneous microcirculation[J]. *J Tissue Viabil*, 2015, 24(4):140-145. DOI: 10.1016/j.jtvt. 2015. 07.004.
- [22] Von Eiff C, Overbeck J, Haupt G, et al. Bactericidal effect of extracorporeal shock waves on *Staphylococcus aureus*[J]. *J Med Microbiol*, 2000, 49(8):709-712.
- [23] Qi X, Zhao Y, Zhang J, et al. Increased effects of extracorporeal shock waves combined with gentamicin against *staphylococcus aureus* biofilms in vitro and in vivo [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(9):2245-2252. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.04.018.
- [24] Horn C, Gerdesmeyer L, von Eiff C, et al. Energy-dependent stimulatory and inhibitory effects of extracorporeal shock waves on bacteria and on gentamicin activity[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(6):MT77-MT83. DOI: 10.12659/MSM.869664.
- [25] Wang C, Huang C, Hsu S, et al. Extracorporeal shockwave therapy in osteoporotic osteoarthritis of the knee in rats: an experiment in animals [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4):R139. DOI: doi.org/10.1186/ar4601.
- [26] 中国研究型医学会体外冲击波医学专业委员会,国际冲击波医学学会中国部. 骨肌疾病体外冲击波疗法中国专家共识(第2版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(2):25-33. DOI: 10.12037/YXQY.2017.02-06.
- [27] 李冀,白晓伟,李众利,等. 发散式冲击波仪器精确作用研究[J]. *中国医疗器械杂志*, 2014, 0(1):26-29. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2014.01.007.
- [28] 陈世利,王哲,白志亮,等. 发散式冲击波能流密度的测定[J]. *电子技术应用*, 2018(04):90-93. DOI: 10.16157/j.issn.0258-7998.173734.
- [29] 姜玉峰,付小兵. 体表慢性难愈合创面的研究进展[J]. *感染、炎症、修复*, 2011(01):59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2011.01.024.
- [30] Schaden W, Thiele R, Köpl C, et al. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study[J]. *J Surg Res*, 2007, 143(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jss.2007.01.009.
- [31] Cho YS, Joo SY, Cui H, et al. Effect of extracorporeal shock wave therapy on scar pain in burn patients: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(32):e4575. DOI: 10.1097/MD.0000000000004575.
- [32] Omar MT, Alghadir A, Al-Wahabi KK, et al. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: A single-blinded randomized controlled clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(3):548-554. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.09.024.
- [33] Zhang L, Weng C, Zhao Z, et al. Extracorporeal shock wave therapy for chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(4):697-706. DOI: 10.1111/wrr.12566.
- [34] Omar MT, Gwada RF, Shaheen AA, et al. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic wound of lower extremity: current perspective and systematic review[J]. *Int Wound J*, 2017, 14(6):898-908. DOI: 10.1111/iwj.12723.
- [35] Saggini R, Saggini A, Spagnoli AM, et al. Extracorporeal shock wave therapy: an emerging treatment modality for retracting scars of the hands[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(1):185-195. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.07.028.
- [36] Variji Z, Aghazadeh N, Hasanzadeh H, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of non-healing diabetic ulcer: a pilot study[J]. *J Clin Exp Dermatol Res*, 2015, 6(289):2. DOI: 10.4172/2155-9554.10000289.
- [37] Wang CM, Wu CM, Yang YB, et al. Long-term outcomes of extracorporeal shockwave therapy for chronic foot ulcers [J]. *J Surg Res*, 2014, 189(2):366-372. DOI: 10.1016/j.jss.2014.03.002.
- [38] Wolff KS, Wibmer A, Pusch M, et al. The influence of comorbidities and etiologies on the success of extracorporeal shock wave therapy for chronic soft tissue wounds: midterm results[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(7):1111-1119. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.04.007.
- [39] Wang C, Wu R, Yang Y. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(2):187-193. DOI: 10.1016/j.diabres. 2011.01.019.
- [40] Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers[J]. *J Surg Res*, 2009, 152(1):96-103. DOI: 10.1016/j.jss.2008.01.026.
- [41] Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2009, 10(1):54. DOI: 10.1186/1471-2474-10-54.
- [42] Saggini R, Figus A, Troccola A, et al. Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(8):1261-1271. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio. 2008. 01.010.

(修回日期:2019-03-12)

(本文编辑:阮仕衡)