·综述·

体外冲击波治疗临床应用进展

陶泉

体外冲击波治疗(extracorporeal shock wave therapy, ESWT)作为一种安全的、非侵入的治疗技术,已在泌尿外科和骨科成功应用。1980 年,体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)第一次用于治疗肾结石患者;1986 年,Haupt 首先研究发现 ESWT 可以诱导成骨细胞活化;1988 年,在动物实验中发现 ESW 的成骨作用[1]。在后来 10 年间,ESW 广泛用于骨科疾病治疗。

临床研究显示,ESW 作用人体,除了碎石和治疗骨骼肌肉疾病外,还能减少疼痛和钙质沉积,促进下肢微循环[2]和慢性溃疡上皮再生[3],改善重度冠心病患者的心肌血流灌注[4]。随着非聚焦 ESWT 的发展,其应用领域逐步扩展到骨质疏松症[5]、糖尿病性皮肤溃疡和急慢性伤口的治疗[6]等。

ESW 作用原理

冲击波(shock wave, SW)是由于能量的突然释放而产生的高能量压力波,具有压力瞬间增高和高速传导的特性。作用于人体后,通过力-化学信号转导产生生物学效应,促进组织细胞再生及功能修复。

一、SW 组织破坏机制

SW 具有压力相和张力相,在压力相时,产生挤压作用,而在张力相时,为拉伸作用。SW 本身产生的破坏性力学效应是直接作用,在 SW 的张力相时,由张力波产生的空化效应是组织破坏的间接作用。正是这两种作用,可以治疗骨性疾病和软组织钙化性疾病[7]。

二、SW 成骨效应

SW 诱发的成骨作用发生在骨的骨皮质和网状结构的界面。SW 的直接作用导致骨不连处的骨膜发生血肿,空化效应不仅引起部分细胞坏死,而且诱导成骨细胞移行和新的骨组织形成。

三、SW 镇痛效应

高能量的 SW,对轴突进行强刺激可以产生镇痛作用。神经系统的这种反应方式也被称为“门控”,是通过激发无髓鞘 C 纤维和 A-δ 纤维启动镇痛作用。

四、SW 代谢激活效应

此效应可能是由直接机械效应引起。一方面,SW 改变细胞膜通透性,使神经膜的极性发生改变,通过抑制去极作用产生镇痛效应。另一方面,SW 可以使细胞内外离子交换过程活跃,代谢分解终产物被清除和吸收。

ESW 对骨骼肌肉疾病的影响

ESW 在治疗骨科疾病方面已取得公认的疗效,目前 ESW 治疗骨科疾病种如下。

一、骨组织疾病

主要指骨折延迟愈合、骨折不连接、成人中早期股骨头缺血性坏死(avascular necrosis of femoral head, ANFH)。SW 治疗的本质是使受治疗组织受到压力冲击后产生生物反应,与骨疾病密切关联的是空化效应。SW 作用后骨组织发生微小骨折和血肿、诱导血管生成、增强内膜骨化、加速软骨化骨,最终形成正常骨质[8]。

1. 诱导骨生长、促进骨愈合:研究表明,多种骨生长因子如骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF -β)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor , VEGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等与骨折愈合相关,生长因子共同作用使成骨细胞活化,调节局部成骨[9]。在炎症阶段生长因子还能进一步刺激骨髓间充质细胞聚集、增殖和血管形成。Chen 等[10]认为,SW 治疗后,骨缺损区出现明显的成骨过程并伴随细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 P38 的表达,对促进成骨细胞增殖和分化起调节作用。SW 在诱导新生骨及软骨过程中,磷酸激酶始终在间充质干细胞、软骨细胞及骨细胞中表达并促进成骨。

2. 刺激血管再生,改善局部血液循环:SW 除了明显促进密质骨增生外,还与大量血管形成及促血管生长因子,如内皮细胞型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、VEGF、BMP-2 和增殖细胞核抗体(proliferous cell nucleus antibody, PCNA)等形成有关[11],从而能改善治疗部位血液循环,促进病变区域新陈代谢。

3. 骨结构改良与重建:有学者认为,高能量 SW 使正常和坏死的骨组织同时被击碎,击碎的正常组织中血液和骨髓将渗入击碎的坏死骨组织,其中间充质祖细胞(mesenchymal progenitor cells, MPC)在 SW 的刺激下,开始分化增殖,最终替代坏死骨组织,利于骨结构重建[12]。

二、软组织损伤疾病

包括肩峰下滑囊炎、肱二头肌长头腱炎、钙化性冈上肌腱炎、肱骨内外上髁炎、弹响髋、跳跃膝(胫骨结节骨骺骨软骨炎)、跟痛症、髌骨腱炎、冈上肌腱综合征、Haglunds 外生性骨疣等。这些病症的共同临床特征是疼痛,SW 治疗慢性软组织疼痛的机制[13]为:①镇痛效应,通过激发无髓鞘 C 纤维和 A-δ 纤维启动镇痛的“闸门机制”;②代谢激活效应,SW 改变细胞膜通透性,使神经膜的极性发生改变,通过抑制去极作用产生镇痛效应;③释放更多 P 物质,促进血管扩张和血液循环,产生镇痛效果;④抑制环氧化酶(COX-Ⅱ)活性。

ESW 对骨质疏松症的影响

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以低骨量和骨组织微

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.05.021

作者单位:200090 上海,上海交通大学医学院附属新华医院康复医学科

结构破坏为特征,导致骨质脆性增加和易于骨折的疾病。骨质疏松症性骨折的危害性主要表现在高死亡率、发病率和医疗费用昂贵等。

当今,骨质疏松症的治疗仍以药物为主,长期药物治疗有潜在的副作用,且增加患者的经济负担。非药物治疗包括运动锻炼和物理因子干预方法,如 ESW、振动、磁场和低能量脉冲超声等,是骨质疏松性骨折的有效治疗途径。

van der Jagt 等[14]为了评估非聚焦 ESW 是否可以治疗骨质疏松,在活体去势与假性去势鼠进行 ESW 单次治疗对照实验,应用 CT 扫描动态观察骨结构变化。去势术 3 周后,非聚焦 ESW 用于各组后肢一侧治疗,频率 5 Hz,脉冲 2000 次,能量密度 0.16 mJ/mm^2。结果显示,治疗 3 周后,各组治疗侧骨小梁骨量是治疗前的 110%,非治疗侧骨小梁骨量是治疗前的 101%,$P=0.001$;治疗 7 周后,治疗组骨小梁骨量为 105%,对照组为 95%,$P<0.01$。由此可见,ESWT 可减少治疗组骨量丢失。Tam 等[15]通过切除山羊卵巢建立骨质疏松模型,观察 ESW 是否诱导骨质疏松部位新骨形成,结果发现治疗侧跟骨平均骨小梁 BMD 增加 2.90%(中度),而非治疗侧 BMD 减少1.21%。

以上实验研究显示,ESWT 可减少骨量丢失,诱导新骨形成和改良骨微结构,增强局部骨质,是预防骨质疏松症的有效方法。

Tam 等[16]分析认为,ESW 刺激使骨质疏松部位的骨膜细胞增殖和分化,这可能是启动成骨的机制。低能量 ESW 促进成骨细胞氮氧化物、骨钙素和 TGF-β1 表达[17];有助于酪氨酸激酶介导的 ERK 和核结合因子(core binding factor-α_1, CBF-α_1)活化,通过超氧化物传递信号转导,促进成骨的骨髓干细胞分化;还通过激活 Ras 和 ERK,促进成骨细胞 VEGF-a 表达,利于骨再生阶段的血管生成。这些分子水平的实验结果阐明 ESW 对骨质疏松的骨产生成骨效应,能有效防治骨质疏松症。

ESW 对肢体痉挛的影响

脑损伤(脑卒中、脑外伤、脑瘫等)多伴有大脑白质和灰质内的脑细胞及下行神经束的损伤。临床表现为运动功能障碍、反射亢进、肌张力异常增高。高肌张力严重影响患者的日常生活活动。

临床上降低肌张力异常增高的方法很多,既有药物的也有物理的方法。近来,有学者利用 ESWT 降低高肌张力,获得了满意的疗效。

Manganotti 和 Amelio[18]对 20 例脑卒中患者在前臂尺侧腕屈肌、桡侧腕屈肌肌腹中部、手背骨间肌进行单次 SW 治疗,SW 治疗前后,腕屈肌张力从 3.2 至 2.0;手部肌张力从 3.2 至 0.8,表明 ESW 对脑卒中患者上肢痉挛肌有显著治疗作用。Amelio 等[19]对 12 例患有痉挛性马蹄足脑瘫儿童也使用 SW 治疗,在治疗前和治疗 1 周、4 周、12 周后分别评定踝跖屈肌痉挛等级,踝关节 ROM,患儿站在压力传递板上测量静态足底接触面积以及足跟和足趾最大压力,观察治疗前后的变化。结果显示对照组的痉挛等级、ROM、足接触面积和足趾与足跟最大压力均无变化。SW 治疗前与治疗后即刻评定跖屈肌痉挛等级变化显著(从 3.3 至 1.8),但治疗 12 周后与治疗前痉挛等级无明显差别。ROM 在治疗前、后差异有统计学意义,但治疗 12 周后与治疗前比较差异不明显。足底接触面积除 12 周外,其他时间评定差异明显。

分析认为,SW 治疗肌痉挛的机制还不清楚,但有研究表明,SW 能诱导非酶性和酶性一氧化氮(NO)合成[20]。在周围神经系统,NO 与神经肌肉突触形成有关[21];在中枢神经系统,有神经传导、记忆和突触可塑的重要生理功能[22]。另外,不排除 SW 对肌腱部位肌纤维的机械刺激作用,因为短时间连续或间断的腱部压力刺激,能减少脊神经的兴奋性,降低肌张力[23]。当然,可以排除机械振动对治疗结果的影响,因为其作用是短暂的。

ESW 对伤口愈合的影响

通常,处理伤口的物理治疗方法有压迫、超声、负压、体外冲击波、电刺激、电磁、光动力学、红外线、水疗等。

目前,ESW 治疗伤口的实验研究和临床观察相当活跃。Silveira等[24]通过动物实验观察 ESW 对伤口愈合的影响。结果显示,对照组伤口大小是治疗组的 1.9 倍,对照组肉芽组织过度生长呈现显著高分数;2 组间组织或免疫组化染色差异无统计学意义。因此,认为 ESW 治疗对伤口愈合没有明显促进作用,但抑制肉芽组织过度生长,能预防慢性炎症。Morgan 等[25]以相同动物为模型,研究得出相反的结论,即治疗组伤口愈合时间(平均 76 d)较对照组的(90 d)明显缩短。因此认为 ESWT 能促进伤口愈合。Davis 等[26]对 15 例部分或全层烧伤面积 <5% 全身表面积患者,在烧伤后第 3 天或第 5 天使用 ESW 治疗。治疗前后使用激光多普勒显像评定烧伤深度组织血流。结果显示,第 1 次 ESW 治疗后,烧伤区域组织血流灌注显著增加。在治疗 3 周后,所有烧伤患者中 80% 愈合,15% 需要外科清创和植皮,5% 形成高张力瘢痕。

ESW 治疗伤口的确切机制也不清楚。SW 机械刺激产生的生物学效应,可促进内皮-氧化氮合成酶和/或热振蛋白增加。Meirer 等[27]认为,ESW 治疗伤口与调节生长因子表达有关。实验证明 ESW 治疗伤口,一方面使 VEGF、一氧化氮合成酶、PCNA 增加,强化缺血组织灌注和刺激血管生成,另一方面抑制炎症反应。近来实验研究表明,非聚焦、低能量(200 次脉冲、5 Hz、0.1 mJ/mm^2)ESWT 使中性粒细胞、巨嗜细胞缓慢渗入伤口,抑制严重烧伤皮肤早期的炎性免疫反应。

ESW 对缺血性心脏病的影响

缺血性心脏病是引起死亡的原因,且难治患者数量在不断增加。目前,缺血性心脏病治疗有三种主要方法:药物治疗、经皮冠状动脉治疗和冠状动脉搭桥移植术。不能进行经皮冠状动脉治疗或冠状动脉搭桥移植术治疗的冠心病患者,预后不良。尽管基因或细胞治疗有助于血管生成,但属于侵入方法,且仍然处于临床前期阶段[28]。

Ito 和 Shimokawa[29]通过建立猪心肌缺血模型,发现在心前区应用低能量 ESW 可诱导冠状血管再生和改善心肌供血,且没有副作用。后来研究还发现,低能量 SW 作用于体外培养的内皮细胞能有效增加 VEGF 表达,使急性心肌缺血的左心室重建。因此认为,ESWT 能治疗急性心肌梗死和周围血管疾病。Fukumoto等[30]对 9 例冠心病末期患者使用 ESWT,在心区选择 20~40 治疗点,每点 200 次脉冲,能量密度 0.09 mJ/mm^2,每周

3 次。在治疗 1, 3, 6 和 12 个月后,检查心肌缺血状况,发现 ESWT 改善心肌缺血症状,减少硝酸甘油使用。

需要强调的是,目前 ESWT 如何选择合适时间、频率和剂量还没有一致的认识,这是由于研究过程中选择方法差异性所决定的。国际医用冲击波治疗协会提出原则性应用指南,即高能量聚焦 SW 适合骨病治疗,而表浅软组织疾病治疗,聚焦或非聚焦技术均可应用。

参 考 文 献

[1] Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, et al. Influence of shock waves on fracture healing. Urology, 1992, 39: 529-532.

[2] De Sanctis MT, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Effects of shock waves on the microcirculation in critical limb ischemia (CLI) (8-week study). Angiology, 2000, 51: S69-S78.

[3] Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. Coron Artery Dis, 2006, 17: 63-70.

[4] Schaden W, Thiele R, Kölpl C, et al. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds. J Surg Res, 2007, 143: 1-12.

[5] Wang CJ, Yang KD, Wang FS, et al. Shock wave treatment shows dose-dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur. Bone, 2004, 34: 225-230.

[6] Schaden W, Thiele R, Kölpl C, et al. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. J Surg Res, 2007, 143: 1-12.

[7] Ogden JA, Toth-kischkat A, Schultheiss R. Principle of shock wave therapy. Clin Orthop Relar Res, 2001, 387: 8-17.

[8] Narasaki K, Shimizu H, Beppu M, et al. Effect of extracorporeal shock waves on callus formation during bone lengthening. J Othop Sci, 2003, 8: 474-481.

[9] Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. J Orthop Res, 2004, 22: 526-534.

[10] Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase(ERK) and p38 kinase in shock wave-promoted bone formation of segmental defect in rats. Bone, 2004, 34: 466-477.

[11] Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. J Orthop Res, 2003, 21: 984-989.

[12] 肖军,杨述华. 体外冲击波治疗股骨头缺血性坏死. 国外医学骨科学分册, 2005, 26: 26-28.

[13] Mariotto S, de Prati AC, Cavalieri E, et al. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. Curr Med Chem, 2009, 16: 2366-2372.

[14] van der Jagt OP, van der Linden JC, Schaden W, et al. Unfocused extracorporeal shock wave therapy as potential treatment for osteoporosis. J Orthop Res, 2009, 27: 1528-1533.

[15] Tam KF, Cheung WH, Lee KM, et al. Shockwave exerts osteogenic effect on osteoporotic bone in an ovariectomized goat model. Ultrasound Med Biol, 2009, 35: 1109-1118.

[16] Tam KF, Cheung WH, Lee KM, et al. Delayed stimulatory effect of low-intensity shockwave on human periosteal cell. Clin Orthop Relat Res, 2005, 438: 260-265.

[17] Martini L, Giavaresi G, Fini M, et al. Effect of extracorporeal shock wave therapy on osteoblastlike cells. Clin Orthop Relat Res, 2003, 413: 269-280.

[18] Manganotti P, Amelio E. Long-term effect of shock wave therapy on upper limb hypertonia in patients affected by stroke. stroke, 2005, 36: 1967-1971.

[19] Amelio E, Manganotti P. Effect of shock wave stimulation on hypertonic plantar flexor muscles in patients with cerebral pals: a placebo-controlled study. J Rehabil Med, 2010, 42: 339-343.

[20] Gotte G, Amelio E, Russo S, et al. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock wave treatment. FEBS Lett, 2002, 520: 153-155.

[21] Blottner D, Luck G. Just in time and place: NOS/NO system assembly in neuromuscular junction formation. Micros Res Tech, 2001, 55: 171-180.

[22] Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Paregja M, et al. The role of nitric oxide in neurodegeneration. Drugs Aging, 1998, 12: 251-259.

[23] Leone JA, Kukulka CG. Effects of tendon pressure on alpha motoneuron excitability in patients with stroke. Phys Ther, 1988, 68: 475-480.

[24] Silveira A, Koenig JB, Arroyo LG, et al. Effects of unfocused extracorporeal shock wave therapy on healing of wounds of the distal portion of the forelimb in horses. Am J Vet Res, 2010, 71: 229-234.

[25] Morgan DD, McClure S, Yaeger MJ, et al. Effects of extracorporeal shock wave therapy on wounds of the distal portion of the limbs in horses. J Am Vet Med Assoc, 2009, 234: 1154-1161.

[26] Davis TA, Stojadinovic A, Amare K, et al. Extracorporeal shock wave therapy suppresses the acute early proinflammatory immune response to a severe cutaneous burn injury. Int Wound J, 2009, 6: 11-21.

[27] Meirer R, Brunner A, Deibl M, et al. Shock wave therapy reduces necrotic flap zones and induces VEGF expression in animal epigastric skin flap model. J Reconstr Microsurg, 2007, 23: 231-236.

[28] Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. Circulation, 1998, 98: 2800-2804.

[29] Ito K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy for angina pectoris. Nippon Rinsho, 2008, 66: 2019-2026.

[30] Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. Coron Artery Dis, 2006, 17: 63-70.

(修回日期:2010-12-22)

(本文编辑:松　明)