

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.009  
文章编号: 1005-8982 (2021) 07-0045-05

综述

## 冲击波治疗作用的基础研究进展\*

吕欣<sup>1</sup>, 周达岸<sup>2</sup>

(1. 锦州医科大学, 辽宁 锦州 121000; 2. 锦州医科大学附属第三医院 康复中心, 辽宁 锦州 121000)

**摘要:** 体外冲击波治疗出现于20世纪80年代, 最早应用于德国, 是利用高能冲击波治疗泌尿系统结石。随着基础研究的不断深入和临床的广泛应用, 冲击波被陆续发现具有促进骨折愈合、缓解疼痛、抗炎、增强组织再生等作用。由于其治疗效果显著, 具有无创性和较高的安全性, 冲击波治疗逐渐引起专家们的关注与重视, 并以其作为干预措施进行大量基础实验研究。该文通过了解近年来关于冲击波治疗的基础研究现状, 综述其治疗作用的研究进展。

**关键词:** 冲击波; 作用; 基础研究; 综述

**中图分类号:** R493

**文献标识码:** A

## A Review: basic research progress of shock wave therapeutic effects\*

Xin Lü<sup>1</sup>, Da-an Zhou<sup>2</sup>

(1. Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China; 2. Rehabilitation Center, The Third Affiliated hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

**Abstract:** Extracorporeal shock wave therapy appeared in the 1980s, and it first used in Germany to therapy urinary calculi with high energy shock wave. Along with the deepening of the basic research and clinical widely used, shock wave was found that it can accelerate fracture healing, relieve pain, alleviate inflammation, enhance tissue regeneration, and because it has the curative effect, noninvasion and high security, shock wave treatment gradually cause the attention of the experts, and regard it as the intervention measure to start a large amount of experimental researches. This article aims to summarize the basic researches about shock wave therapy in recent years, then, expound the research progress of its therapeutic effect.

**Keywords:** shock wave; effect; fundamental study; review

冲击波是一种具有力学性质的机械波, 自身带有一定的能量, 但不会对人体造成伤害, 能够通过增加组织密度, 以直接传递高速机械振动的形式促使细胞分化及自由基形成, 最终使得治疗靶点内组织再生, 细胞增殖, 损伤修复<sup>[1-3]</sup>。最早且最常见的是高能冲击波治疗泌尿系结石。近年对冲击波疗法的研究逐步深入, 现在广泛应用于

治疗骨不连、骨折、急慢性软组织损伤、关节炎、肌腱炎、前列腺炎等, 并且均起到十分显著的效果<sup>[4]</sup>; 除此之外, 国内外专家学者在冲击波治疗的基础实验研究方面逐渐开展大量研究及探讨, 为冲击波在临床医学领域的精准应用提供依据。本文通过了解近年来冲击波治疗的基础研究现状, 综述其治疗作用的研究进展。

收稿日期: 2020-10-15

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划项目 (No: 20180551081)

[通信作者] 周达岸, E-mail: 737782440@qq.com; Tel: 0416-3999326

## 1 冲击波治疗的原理

①冲击波具有声学、光学性质。冲击波的传播需要介质，且物质密度越高，传播速度越快，即在人体密质骨中传播速度最快。并且冲击波在传播过程中会发生折射与反射现象，通过非均匀介质时会聚焦，使能量集中。②冲击波具有空化效应。冲击波会在体内产生空化泡，当气泡表面的压力快速下降时，发生震荡破裂，产生应力作用与高速液体微喷射，释放出大量能量，将生物体内的脆性物质击碎，如结石等。③冲击波具有镇痛效应。冲击波能够改变P物质的释放量，改变细胞膜的通透性，并且能够转染内源性内啡肽前体基因，达到镇痛作用。④代谢激活。冲击波改变细胞膜的通透性，加速膜内外离子交换过程，并加快代谢分解产物清除与吸收<sup>[5-7]</sup>。

## 2 冲击波的治疗作用

### 2.1 缓解疼痛

冲击波是一种新型的疼痛治疗技术，临床现已用于多种急慢性疼痛的治疗之中，如关节炎性疾病所致疼痛、组织劳损与创伤导致疼痛及骨折后疼痛等，临床效果值得关注。根据以往的基础研究显示，冲击波释放高强度压力波，在不同组织的界面处产生牵拉力，引起软组织间弹性变形，从而松解炎症导致的局部软组织粘连，释放抑制疼痛物质，疏通微血管促进微循环，增加组织摄氧，加速新陈代谢<sup>[8]</sup>。此外，冲击波可通过刺激痛觉感受器，改变其对疼痛的接受频率，改变感受器周边化学介质的组成，从而抑制疼痛信号传递，并且能够转染体内内源性内啡肽前体基因，诱导机体释放抑制疼痛的物质，缓解疼痛<sup>[9]</sup>。付森等<sup>[10]</sup>观察大鼠热缩足反射潜伏期和机械性缩足反射阈值的指标变化情况后发现，应用放射性体外冲击波疗程治疗比单次治疗对神经病理性疼痛大鼠的疼痛缓解作用更快且持久。沃春新等<sup>[11]</sup>研究证明经过体外冲击波治疗肌筋膜疼痛综合征的大鼠，其脊髓神经元型一氧化氮合酶水平低于模型组大鼠，从而提高大鼠痛阈，减轻疼痛，并且可降低脊髓背角P物质的释放，从而抑制疼痛刺激的传入。研究显示<sup>[8]</sup>冲击波治疗膝关节炎时，能够减少背根神经节中与疼痛相关的降钙

素基因相关肽的表达，并且直接作用于周围感觉神经末梢，提高疼痛阈值，缓解疼痛，激活病变周围许多新生血管和组织再生的关键细胞过程，改善局部血供，减轻局部疼痛。

### 2.2 影响细胞增殖分化

自从首次在动物实验中发现冲击波的成骨作用以来，对其在细胞增殖分化作用方面的研究越来越多，目前的研究主要集中于成骨与破骨细胞、软骨细胞、骨髓间充质干细胞、肌纤维细胞和肌腱细胞等。研究显示<sup>[12]</sup>，用冲击波刺激成骨细胞时，能够通过上调整合素 $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 的mRNA和蛋白表达促进成骨细胞粘附、扩散和迁移能力，增强碱性磷酸酶活性和I型、II型胶原蛋白合成<sup>[13]</sup>，并且通过调节Ras蛋白介导的促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路，逐渐激活细胞外调节蛋白激酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶，激活骨缺损部位成骨细胞的有丝分裂等<sup>[14]</sup>。且只有当冲击波的能量密度 $\leq 0.36 \text{ mJ/mm}^2$ 时，才能激活增殖作用，超过 $0.50 \text{ mJ/mm}^2$ 时则会产生抑制作用<sup>[15]</sup>。不过冲击波是如何被成骨细胞感知来激活成骨活性蛋白的表达，目前并不清楚。

对唯一具有骨吸收功能的破骨细胞，冲击波能够抑制核蛋白转录因子c-Fos和T-细胞核因子c1表达，降低破骨细胞特异性酶活性，从而抑制骨吸收能力，并且冲击波能够抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转录因子NF- $\kappa$ B和白细胞介素-1(IL-1)活性<sup>[13]</sup>，进而抑制破骨细胞的生成；总结之前对间充质干细胞(MSC)的研究可以得出，冲击波的机械物理刺激可促进MSCs分化，并且激活MAPK传导通路的ERK1、ERK2和p38MAPK途径，增加细胞外基质的矿物质化作用，能够促进骨髓间充质干细胞的增殖能力和向成骨细胞、软骨细胞等分化的能力<sup>[14, 16]</sup>。

有研究应用冲击波技术对肌腱组织进行治疗，对肌腱修复疗效显著，提高早期转化生长因子- $\beta 1$ 、碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子和胰岛素样生长因子1等生长因子的表达，降低基质金属蛋白酶(MMP)、白细胞介素等炎症介质的释放，促进I型胶原的分泌，加速肌腱愈合，缩短制动时间，有利于肌腱后期的功能恢复<sup>[17, 18]</sup>；不仅如此，近年对于软骨细胞的研究逐渐增多，低能量体外冲击波能够

抑制金属蛋白酶的合成,抑制软骨细胞凋亡,促进软骨细胞Ⅱ型胶原与蛋白多糖合成,从而促进软骨细胞增殖,最终提高软骨细胞的修复能力与重塑作用。并且冲击波可以促进MAPK信号通路的磷酸化,从而促进软骨细胞向成骨细胞分化<sup>[19-21]</sup>。

现已证明冲击波对于细胞增殖分化有一定影响,但其对于细胞是如何起作用及具体的信号传导机制如今仍然不是很清楚,有待于进一步研究。

### 2.3 扩张血管及血管再生

血管再生一般有3种形式,原先存在的微血管的延长和扩张,血管新生诱导因子作用下毛细血管出芽方式再生,在切应力作用下微血管原位膨大,最终导致新的成熟血管网形成<sup>[22]</sup>。

体外冲击波具有空化效应<sup>[15]</sup>,在体内通过高速振动产生空化泡,空化泡破裂导致微喷射,有利于疏通闭塞的微细血管,扩张血管,促进局部血流加快,促进血管新生,增加局部损伤组织血供,促进组织代谢。一氧化氮是体内组织修复的重要因子,冲击波能够促进一氧化氮生成,随之迅速扩张血管,并且冲击波能够对VEGF起作用,有研究应用0.06 mJ/mm<sup>2</sup>、1.25 Hz的低能量冲击波治疗睾丸缺血再灌注损伤大鼠后发现VEGF表达显著上调<sup>[23]</sup>,从而刺激血管内皮细胞增殖,增加血管通透性,介导血管内皮细胞的迁徙,进而调节血管新生。并且冲击波也可以促进缺血组织血管化再生。

### 2.4 神经修复

冲击波对神经损伤的修复作用在国内研究较少,国外有Meta分析显示:对神经损伤大鼠模型复制后(其中大多数为神经挤压所致的轴索连续性中断),冲击波干预3周后神经纤维数量显著增加,神经传导速度明显加快,轴突再生加速<sup>[24]</sup>。冲击波利用其高振幅、急剧变化的压力波提高蛋白激酶R样内质网激酶信号通路磷酸化水平,增强活化转录因子4,从而上调脑源性神经营养因子表达,促进神经修复<sup>[25]</sup>。

神经损伤后神经营养因子的表达是神经再生的关键,可通过外源性刺激促进神经再生反应。神经生长因子(NGF)是最早发现的营养因子,低能量冲击波可促进NGF的表达,有研究探讨冲击波对坐骨神经损伤大鼠NGF表达的影响,采用免疫印迹法检测神经损伤后30 d脊髓L<sub>4</sub>、L<sub>5</sub> NGF的表达,冲击波

治疗组的NGF表达明显增多,即体外冲击波能够促进NGF的表达<sup>[26]</sup>,影响神经的再生、存活和重构,并且经冲击波刺激后的坐骨神经损伤大鼠的脊髓功能恢复较对照组更好。另外,VEGF既可刺激血管内皮细胞,又可刺激神经细胞,并且可以起到神经营养、神经保护、促进神经细胞增殖的作用,经研究证实冲击波能够促进VEGF的表达<sup>[27]</sup>。因此,冲击波对于神经损伤修复具有直接和间接的促进作用。

### 2.5 抗炎

近年来通过冲击波治疗骨折、关节炎、组织损伤等疾病的研究发现,其对炎症反应有一定的抑制作用。冲击波治疗关节炎时,可使治疗部位血管扩张及再生,降低大鼠体内IL及MMP水平,如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-13、TNF- $\alpha$ 和MMP-1、MMP-9、MMP-13<sup>[28、29]</sup>,减轻组织炎症反应。IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 是参与骨关节炎的重要炎症介质,冲击波通过下调IL-1 $\beta$ 使基质金属蛋白的合成和分泌减少,减弱MMP生物活性,进一步抑制软骨细胞外基质的降解,起到抗炎作用<sup>[30]</sup>。

除此之外,冲击波可降低嗜中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞的浸润,并且对M1型巨噬细胞中的M1标记基因起到抑制作用,如:信号分子CD80、环氧合酶、趋化因子CCL5等;而对M2型巨噬细胞的M2标记基因起协同作用,如:花生四烯酸酯15-脂氧合酶、甘露醇受体C型1、趋化因子CCL18,进而减少M1型巨噬细胞的促炎效应,而且增加M2型巨噬细胞的抗炎作用,从而抑制炎症反应<sup>[31-32]</sup>。CHEN等<sup>[28]</sup>对间质性膀胱炎大鼠进行体外和体内实验证明,冲击波通过降低IL-12、MMP-9、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B和诱导型一氧化氮合酶的表达改善炎症,并能降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1和NADPH氧化酶-2表达,减轻膀胱损伤。

## 3 小结

体外冲击波是近些年来出现的介于保守和手术疗法之间的新型无创治疗措施,作为一种力学机械波刺激作用于生物体内,是高振幅、高频率的脉冲机械波,通过声能形式传递能量,这种能量是通过极短时间内产生急剧变化的压力差来释放的。高能量冲击波由于其能量大,冲击较深可以应用于碎石治疗及损伤骨组织的修复,通过机械波的

刺激,促进成骨细胞、成软骨细胞等改变损伤时的功能状态,诱导细胞进一步分化;中能量和低能量的冲击波对修复软组织损伤、减轻炎症反应有良好的治疗效果<sup>[33-34]</sup>。如今,冲击波的应用逐渐广泛,由最初的在动物实验中发现成骨作用,逐渐应用于临床医学领域及基础研究之中。由于其安全性高、无创性及有效性,现几乎趋向于治疗各种组织疾病,并在治疗骨不连、足底筋膜炎、肌腱病、股骨头坏死、急慢性软组织损伤等疾病中取得十分显著的效果,成为临床中重要的非手术治疗手段。

相较于临床应用,对冲击波的基础实验研究不是很充分。近来对冲击波干预治疗骨肌系统疾病研究逐渐深入,但其作用机制又十分复杂,不只是单纯对成骨细胞、破骨细胞、成肌细胞等起作用,也不仅限于几个炎症因子、生长因子及单一信号通路。因此,在未来需要多多关注冲击波的基础研究,由浅入深地系统性探讨其作用机制,不同组织的最适作用强度、间隔时间及作用频率等,为临床的应用提供依据。

#### 参 考 文 献 :

- [1] MATTYASOVSKY S G, LANGENDORF E K, RITZ U, et al. Exposure to radial extracorporeal shock waves modulates viability and gene expression of human skeletal muscle cells: a controlled in vitro study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 75.
- [2] WANG H S, RUAN Y, BANIE L, et al. Delayed low-intensity extracorporeal shock wave therapy ameliorates impaired penile hemodynamics in rats subjected to pelvic neurovascular injury[J]. *J Sex Med*, 2019, 16(1): 17-26.
- [3] YOSHIDA M, NAKAMICHI T, MORI T, et al. Low-energy extracorporeal shock wave ameliorates ischemic acute kidney injury in rats[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(5): 597-605.
- [4] 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.
- [5] ROMEO P, LAVANGA V, PAGANI D, et al. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review[J]. *Med Princ Pract*, 2014, 23(1): 7-13.
- [6] SALAMA A B, ABOUENLAGA W A. Effect of radial shock wave on chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis[J]. *J Phys Ther Sci*, 2018, 30(9): 1145-1149.
- [7] HONG J O, PARK J S, JEON D G, et al. Extracorporeal shock wave therapy versus trigger point injection in the treatment of myofascial pain syndrome in the quadratus lumborum[J]. *Ann Rehabil Med*, 2017, 41(4): 582-588.
- [8] 刘益鸣,张挺杰,李君,等.发散式体外冲击波有效缓解类风湿关节炎患者的关节疼痛[J].*中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3): 228-231.
- [9] ISHIKAWA T, MIYAGI M, YAMASHITA M, et al. In-vivo transfection of the proopiomelanocortin gene, precursor of endogenous endorphin, by use of radial shock waves alleviates neuropathic pain[J]. *J Orthop Sci*, 2013, 18(4): 636-645.
- [10] 付森,李多依,于晓彤,等.初探放射式冲击波治疗大鼠神经源性疼痛模型的效果[J].*中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(7): 499-504.
- [11] 沃春新,徐正涛,秦乐,等.体外冲击波治疗大鼠筋膜疼痛及其机制初探[J].*中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(8): 586-592.
- [12] XU J K, CHEN H J, LI X D, et al. Optimal intensity shock wave promotes the adhesion and migration of rat osteoblasts via integrin beta1-mediated expression of phosphorylated focal adhesion kinase[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31): 26200-26212.
- [13] NOTARNICOLA A, TAMMA R, MORETTI L, et al. Effects of radial shock waves therapy on osteoblasts activities[J]. *Musculoskelet Surg*, 2012, 96(3): 183-189.
- [14] WEIHS A M, FUCHS C, TEUSCHL A H, 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.
- [15] 郭元,张弛,刘松,等.不同强度冲击波对牙槽骨细胞成骨能力的影响[J].*中国组织工程研究*, 2017, 21(16): 2509-2514.
- [16] 杨以萌,张浩,廖伟雄,等.冲击波对人骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化作用的研究[J].*中国实验血液学杂志*, 2017, 25(1): 209-213.
- [17] VISCO V, VULPIANI M C, TORRISI M R, et al. Experimental studies on the biological effects of extracorporeal shock wave therapy on tendon models. A review of the literature[J]. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2014, 4(3): 357-361.
- [18] de GIROLAMO L, STANCO D, GALLIERA E, et al. Soft-focused extracorporeal shock waves increase the expression of tendon-specific markers and the release of anti-inflammatory cytokines in an adherent culture model of primary human tendon cells[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(6): 1204-1215.
- [19] 王朴,刘遑,阳筱甜,等.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[J].*四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(1): 120-125.
- [20] 刘洪柏,侯晓东.体外冲击波对兔膝关节炎软骨细胞丝裂原活化蛋白激酶表达的影响[J].*现代医院*, 2016, 16(4): 477-480.
- [21] XU Y M, WU K, LIU Y, et al. The effect of extracorporeal shock wave therapy on the treatment of moderate to severe knee osteoarthritis and cartilage lesion[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15523.
- [22] 孙诚.血小板微粒促进血管新生的作用和机制研究[D].重庆:第三军医大学, 2017.
- [23] YU G, GUAN Y P, LIU L, et al. The protective effect of low-energy shock wave on testicular ischemia-reperfusion injury is

- mediated by the PI3K/AKT/NRF2 pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 213: 142-148.
- [24] DAESCHLER S C, HARHAUS L, SCHOENLE P, et al. Ultrasound and shock-wave stimulation to promote axonal regeneration following nerve surgery: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3168.
- [25] WANG B, NING H, REED-MALDONADO A B, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy enhances brain-derived neurotrophic factor expression through PERK/ATF4 signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 433.
- [26] LEE J H, KIM S G. Effects of extracorporeal shock wave therapy on functional recovery and neurotrophin-3 expression in the spinal cord after crushed sciatic nerve injury in rats[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(3): 790-796.
- [27] HOLFELD J, TEPEKOYLU C, BLUNDER S, et al. Low energy shock wave therapy induces angiogenesis in acute hind-limb ischemia via VEGF receptor 2 phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103982.
- [28] CHEN Y T, YANG C C, SUN C K, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates cyclophosphamide-induced rat acute interstitial cystitis through inhibiting inflammation and oxidative stress-in vitro and in vivo experiment studies[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(6): 631-648.
- [29] 凌琳. 低能量体外冲击波对兔膝关节炎软骨细胞修复能力和MAPK通路蛋白的影响[J]. *解剖学研究*, 2016, 38(5): 380-383.
- [30] ZHANG J, LI Q, CHANG S. The effects of particle density in moxa smoke on the ultrastructure of knee cartilage and expressions of TNF-alpha, IL-1b, BAX, and Bcl-2 mRNA in a rat model for osteoarthritis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6589-6595.
- [31] TEPEKOYLU C, LOBENWEIN D, URBSCHAT A, et al. Shock wave treatment after hindlimb ischaemia results in increased perfusion and M2 macrophage presence[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(1): e486-e494.
- [32] MUELLER C K, SCHULTZE-MOSGAU S. Histomorphometric analysis of the phenotypical differentiation of recruited macrophages following subcutaneous implantation of an allogeneous acellular dermal matrix[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40(4): 401-407.
- [33] SPEED C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence[J]. *Br J Sports Med*, 2014, 48(21): 1538-1542.
- [34] 黄艺林, 刘洪柏, 张鸣生. 低能量体外冲击波对兔膝关节炎软骨细胞修复和重塑能力的影响[J]. *生物医学工程与临床*, 2016, 20(6): 557-561.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 吕欣,周达岸. 冲击波治疗作用的基础研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(7): 45-49.

Cite this article as: LÜ X, ZHOU D A. A Review: basic research progress of shock wave therapeutic effects[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(7): 45-49.