

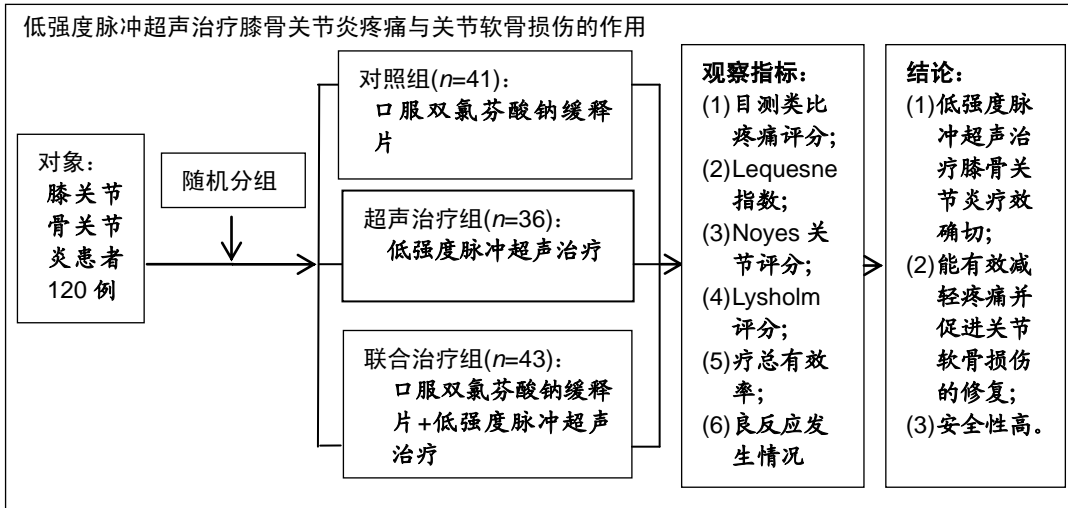
低强度脉冲超声可缓解膝骨关节炎疼痛与修复关节软骨损伤

罗显文^{1,2}, 李明星¹ (1西南医科大学附属第一医院超声科, 四川省泸州市 646000; 2自贡市第三人民医院超声科, 四川省自贡市 643000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0601

ORCID: 0000-0002-3047-4309(罗显文)

文章快速阅读:



罗显文, 男, 1973 年生, 四川省资中县人, 汉族, 西南医科大学在读硕士, 副主任医师, 主要从事超声研究。

通讯作者: 李明星, 教授, 西南医科大学附属医院超声科, 四川省泸州市 646000

文献标识码:A
稿件接受: 2018-07-28



文题释义:

低强度脉冲超声波: 是一种安全、无创的生物物理治疗, 具有诱导成骨细胞分化、刺激细胞、细胞外基质增殖、加快钙盐沉积、促进细胞因子释放、改善局部微循环等多种生物学效应。

骨关节炎: 往往由治疗不及时关节软骨损伤发展而来, 疼痛和运动障碍是主要临床表现。

超声波不良反应: 皮肤毒性表现为照射区皮肤疼痛、红斑或灼伤; 神经毒性表现为小腿内侧及足内缘侧皮肤的感觉障碍。

摘要

背景: 大量研究证实低频脉冲超声治疗能有效缓解膝骨关节炎患者的关节肿胀与炎症。但同时探讨低强度脉冲超声波治疗对骨关节炎疼痛与关节软骨损伤修复作用的临床研究鲜有报道。

目的: 探讨低强度脉冲超声波对膝骨关节炎疼痛与关节软骨损伤的治疗作用及疗效评价。

方法: 将 120 例膝骨关节炎患者随机分为对照组、超声治疗组和联合治疗组, 对照组患者接受双氯芬酸钠缓释片常规治疗, 超声治疗组接受低强度脉冲超声波治疗, 联合治疗组接受双氯芬酸钠缓释片联合低强度脉冲超声波治疗。治疗后 1 和 3 个月观察疼痛目测类比分、Lequesne 指数、Lysholm 评分、Noyes 关节软骨缺损评分、临床疗效和不良反应发生情况。

结果与结论: ①治疗后 1 和 3 个月, 超声治疗组和联合治疗组疼痛目测类比分及 Lequesne 指数显著低于对照组, 末次随访总有效率显著高于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$); ②治疗后 1 和 3 个月, 超声治疗组和联合治疗组 Lysholm 评分显著高于对照组($P < 0.01$); ③治疗后 1 和 3 个月, 超声治疗组和联合治疗组 Noyes 关节评分显著低于对照组($P < 0.01$); ④随访期间, 仅对照组有 2 例发生药物相关性头痛和恶心, 其他 2 组未发生超声波毒性反应和药物不良反应; ⑤结果提示, 低强度脉冲超声治疗膝骨关节炎疗效确切, 能有效减轻疼痛并促进关节软骨损伤的修复, 且低强度脉冲超声治疗并不影响药物的有效性。

关键词:

软骨组织工程; 低强度脉冲超声波; 膝骨关节炎; 关节软骨损伤; 双氯芬酸钠缓释片; 无创; 疼痛评分;

Noyes 关节评分; 关节活动度; 组织构建

主题词:

超声疗法; 骨关节炎; 镇痛; 膝关节; 组织工程

中图分类号: R454.3

Low-intensity pulsed ultrasound can alleviate knee osteoarthritis pain and promote articular cartilage repair

Luo Xianwen^{1,2}, Li Mingxing¹ (1Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; 2Department of Ultrasound, Zigong Third People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China)

Luo Xianwen, Master candidate, Associate chief physician, Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; Department of Ultrasound, Zigong Third People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Li Mingxing, Professor, Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Low-intensity pulse ultrasound (LIPUS) has been shown to effectively alleviate joint swelling and inflammation in patients with knee osteoarthritis. But its efficacy in the alleviation of osteoarthritis pain and in the repair of articular cartilage is rarely reported.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of LIPUS on alleviating knee osteoarthritis pain and treating articular cartilage injury.

METHODS: Totally 120 patients with knee osteoarthritis were randomly divided into three groups, and treated with diclofenac sodium sustained release tablets (control group), LIPUS (LIPUS group) and their combinations (combination group), respectively. The visual analogue scale, Lequence index, Lysholm score, Noyes score, clinical efficacy and adverse reactions were observed at 1 and 3 months after treatment.

RESULTS AND CONCLUSION: At 1 and 3 months after treatment, in the LIPUS and combination groups, the visual analogue scale score and the Lequence index were significantly lower than those in the control group, and the total effective rate was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). At 1 and 3 months after treatment, the Lysholm scores in the LIPUS and combination groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The Noyes scores in the LIPUS and combination groups were significantly lower than those in the control group at 1 and 3 months after treatment ($P < 0.01$). Additionally, there were two cases of drug-related headache and nausea in the control group, and no ultrasonic toxicity or drug-related adverse events occurred in the other two groups. These results imply that LIPUS is effective in the treatment of knee osteoarthritis, can effectively relieve pain and promote the repair of articular cartilage injury. It shows no effect on the effectiveness of drugs.

Subject headings: Ultrasonic Therapy; Osteoarthritis; Analgesia; Knee Joint; Tissue Engineering

0 引言 Introduction

骨关节炎是以关节软骨退变损伤为核心环节的退行性骨关节病,其发病率随年龄的增长逐渐增加,以膝关节关节炎最常见^[1]。发生骨关节炎的膝关节慢性炎症累及包括滑膜与关节囊在内的所有关节结构,同时存在关节软骨变性丢失和软骨边缘骨质再生引起的软骨完整性破坏,无菌性炎症的进展导致关节肿胀、疼痛,甚至发生畸形和功能降低,尤其是疼痛和功能障碍严重降低患者的生活质量^[2]。关节软骨属于透明软骨,软骨组织内缺乏血液供应与神经支配,自身修复能力非常有限,损伤往往不可逆,关节软骨损伤的临床治疗仍是医疗界的巨大挑战^[3]。目前,临床上已经有软骨下骨钻孔术和微骨折术的骨髓刺激术、软骨细胞和软骨组织的移植、软骨组织工程在内的多种治疗方法,但由于移植组织的生物力学性能和耐磨持久性不良,且移植组织极易退变,关节镜下冲洗清理不能从根本上促进软骨修复,微骨折刺激术促进产生的是纤维软骨不是透明软骨,手术适应证限制等诸多问题使疗效一直不确切^[4]。针对骨关节炎疼痛的治疗以口服消炎镇痛药物为主,虽然能改善病情,但常见的胃肠道和心血管不良反应限制了药物的长期应用,随着病情进展疼痛的性质会发生变化,由伤害感受性疼痛转变为神经病理性疼痛,疼痛程度逐渐加重,治疗难度逐渐增加^[5]。以深部热疗为代表的超声应用于骨关节炎的治疗已有数十年的历史,然而频率较高的超声波穿透能力差,在向位置较深的关节软骨传递过程中发生较多的能量衰减,最后进入关节间隙的能量达不到治疗数量级,导致疗效不确定^[6]。2014年国际骨关节炎研究会发布的治疗指南也判定高频超声的疗效不确定^[7]。于是,学者开始将研究转向穿透性更好的低脉冲超声。

低脉冲超声治疗的主要机制是通过超声波以热学和非热学效应作用于关节周围的软组织与关节软骨,减轻炎症反应进而改善疼痛和水肿,促进组织愈合从而增加关节活动度^[8]。体外动物实验研究发现超声可明显减轻关节软骨的退行性病变程度,有效预防骨关节炎的发生^[9]。由于在一定超声治疗剂量范围内进行正规操作对人体是无害的,

临床应用超声治疗骨关节炎和缓解关节疼痛偶尔发生不良反应的主要原因是剂量过大或时间过长。贾小林等^[10]和周崑等^[11]研究证实低强度脉冲超声能有效促进兔的关节软骨损伤修复并延缓兔早期骨关节炎的病变进展。Gurkan等^[12]应用自发性骨关节炎的天竺鼠模型为研究对象,发现超声对骨关节炎的预防与治疗均有显著作用。李梅等^[13]研究也证实低频脉冲超声治疗能有效缓解膝关节炎患者的关节肿胀与炎症,疗效显著。杨焯等^[14]的荟萃分析也显示超声波治疗对膝关节炎炎性疼痛有明显的缓解作用。但同时探讨低强度脉冲超声波治疗对骨关节炎疼痛与关节软骨损伤修复作用的临床研究鲜有报道。双氯芬酸钠是临床治疗骨关节炎的常用药物,但由于消化道出血的不良反应限制了其长期使用。

越来越多的临床试验表明综合治疗骨关节炎能更好的缓解关节疼痛并促进组织修复。因此,当前研究将膝关节炎确诊病例作为研究对象,通过临床随机对照试验对低强度脉冲超声波和药物治疗膝关节炎疼痛与关节软骨损伤的有效性与其安全性进行全面评价,以期建立治疗骨关节炎可行的超声波治疗方案提供临床研究依据。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 单中心随机对照前瞻性临床试验。

1.2 时间及地点 于2016年3月至2017年9月在自贡市第三人民医院完成。

1.3 对象 选取2016年3月至2017年9月在自贡市第三人民医院接受治疗的120例膝关节炎患者为研究对象,按照随机数字表法分为3组,所有患者均于研究前签署知情同意书并自愿按时随访。研究通过自贡市第三人民医院伦理委员会批准。

纳入标准: ①诊断标准符合中华医学会风湿病学分会制定的《骨关节炎诊断及治疗指南》中的标准^[15]; ②近1个月膝关节疼痛频繁; ③X射线片结果显示骨赘形成; ④检查可见关节腔积液; ⑤年龄 ≥ 40 岁; ⑥晨僵时间 ≤ 30 min; ⑦膝关节活动有骨摩擦音; ⑧影像学检查结果分

为 I、II、III 级的患者^[16]。

排除标准: ①患风湿或类风湿关节炎等其他类型关节炎的患者; ②膝关节局部有皮肤感染、手术或创伤瘢痕的患者; ③有关节置换术的患者; ④其他病因引起的疼痛与功能障碍的患者; ⑤有严重肝肾肾功能不全或出血倾向的患者; ⑥患有严重心脑血管疾病或免疫缺陷的患者; ⑦患有精神疾病无法配合治疗的患者; ⑧有消化性溃疡或胃肠道出血病史的患者。

1.4 材料 CZG300型海极贝超声关节炎治疗仪, 重庆海扶医疗科技股份有限公司生产; 双氯芬酸钠缓释片(扶他林), 北京诺华制药有限公司生产, 规格: 75 mg, 批准文号: 国药准字H10980297。

1.5 方法

1.5.1 试验分组及治疗 按照随机数字表法将120例膝关节炎患者随机分为3组, 对照组($n=41$): 口服双氯芬酸钠缓释片, 75 mg/次, 1次/d, 共服用8周; 超声治疗组($n=36$): 低强度脉冲超声治疗; 联合治疗组($n=43$): 口服双氯芬酸钠缓释片, 75 mg/次, 1次/d, 共服用8周, 同时接受低强度脉冲超声治疗。

超声治疗方法: 取4个超声治疗头分别对应膝关节内外膝眼和内外侧关节缝隙紧贴皮肤加以固定, 先将档位选为治疗模式(工作频率为1.0 MHz, 治疗强度为 40 mW/cm²)治疗20 min, 随后调节为康复模式档(工作频率为0.6 MHz, 治疗强度为 30 mW/cm²), 继续治疗20 min, 1周为1个疗程, 共8个疗程。

1.5.2 检测指标

一般评价指标: 治疗前和治疗后1和3个月进行以下指标检测, ①膝关节日测类比评分(visual analogue scale, VAS): 无疼痛0分, 极度疼痛为10分, 分值越高疼痛程度越严重; ②Lequesne指数^[17]: 用于评价膝关节炎病情严重程度的指标, 从休息痛、压痛、运动痛、肿胀、晨僵、行走能力6个方面评价膝关节疼痛和活动功能障碍的程度, 分值范围0-23分, 分值越高病情越重; ③Lysholm评分^[18]: 用于评价膝关节功能, 膝关节无疼痛为30分, 轻度疼痛为25分, 中度疼痛为15分, 重度疼痛0分; 关节无肿胀与积液为5分, 重度肿胀与积液为0分; 股四头肌萎缩<2 cm为5分, 萎缩范围在2.0-3.0 cm为3分, 萎缩>3 cm为0分; 关节活动度(量角器测量患者俯卧位膝关节的最大伸展角度和最大屈曲角度, 膝关节活动范围=最大屈曲角度-最大伸展角度, 正常最大伸展角为0°, 正常最大屈曲角度为135°)正常为10分, 活动度每降低10°则减1分; 行走无跛行为5分, 轻度跛行为3分, 明显跛行为0分; 步行能力(正常行走的最远距离)正常为20分, 行走距离>1 000 m为15分, 行走距离在500-1 000 m为5分, 行走距离<500 m为0分; ④Noyes关节软骨缺损评分^[19]: 应用GE signa3.0核磁共振检查结果进行评分, 参数如下: TR=1 000 ms, TE=8.7, 17.5, 26.3, 35.4, 44.0, 53.2, 62.5及71.3 ms, 层间隔2 mm、

层厚4 mm, FOV: 13 cm×13 cm, 矩阵320×256, 扫描时间4 min。正常计0分, 软骨内异常信号计1分, 软骨缺损少于软骨全层的50%计3分, 软骨缺损累及软骨全层的50%-90%计3分, 软骨全层缺损但没有骨质病变计4分, 软骨全层缺损并伴有相邻软骨下骨质异常计5分。

疗效评价标准: ①VAS评分疗效指数: 根据公式计算, VAS疗效指数=(治疗前VAS评分-治疗后VAS评分)/治疗前VAS评分×100%, 疗效指数70%-100%为显效, 30%-70%为有效, 疗效指数<30%为无效, 总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%; ②Lequesne疗效指数: Lequesne疗效指数=(治疗前Lequesne-治疗后Lequesne)/治疗前Lequesne×100%, 75%-100%为显效, 25%-75%为有效, 疗效指数<25%为无效, 总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

安全性评价指标: ①超声波皮肤毒性表现: 照射区皮肤疼痛、红斑或灼伤; ②超声波神经毒性表现: 小腿内侧及足内侧缘皮肤的感觉障碍; ③口服药物不良反应表现: 头痛, 眩晕, 皮疹, 血小板减少症, 出血, 肝、肾功能异常, 恶心, 呕吐, 腹痛, 腹泻等。

1.6 主要观察指标 ①VAS评分及疗效指数; ②Lequesne评分及疗效指数; ③Lysholm评分; ④Noyes关节软骨缺损评分; ⑤不良反应发生情况。

1.7 统计学分析 应用SPSS 22.0软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。计数资料用(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 受试对象数量分析 入选患者共120例, 其中对照组41例患者中有2例未完成随访予以剔除, 其余2组患者均按时完成随访, 最终有118例患者的研究结果计入数据分析, 试验流程, 见图1。

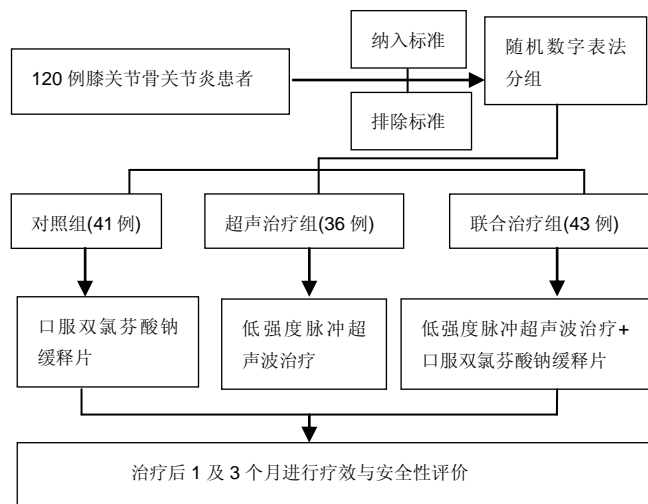


图1 试验流程图
Figure1 Trial flow chart

2.2 各组基线资料的比较 在随访期间对照组有2例患者未完成随访予以剔除。3组患者年龄、性别、病程、体质量指数、病情分级与患侧比较,差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

表1 各组患者基线资料的比较

Table 1 Comparison of baseline data among groups

指标	对照组 (n=39)	超声治疗组 (n=36)	联合治疗组 (n=43)	F/x^2 值	P值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	57.33±8.61	56.29±7.44	57.55±9.83	0.88	0.44
性别(男/女, n)	10/29	15/21	12/31	0.06	0.87
病程($\bar{x}\pm s$, 月)	13.73±5.02	15.60±4.38	14.26±4.89	0.84	0.48
体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	27.03±2.46	25.98±2.35	26.40±2.27	0.91	0.39
病情分级(I/II/III, n)	18/6/15	15/7/14	20/9/14	0.13	0.65
病膝(双侧/单侧, n)	12/27	8/28	14/29	0.03	0.91

2.3 各组患者治疗前后VAS评分和总有效率比较 3组治疗前VAS评分比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);治疗后1个月,3组VAS评分显著低于治疗前,超声治疗组和联合治疗组VAS评分均显著低于对照组($P < 0.01$);治疗后3个月,3组VAS评分均低于治疗前和治疗后1个月,超声治疗组和联合治疗组3组VAS评分显著低于对照组;超声治疗组和联合治疗组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);超声治疗组治疗后1及3个月3组VAS评分高于联合治疗组,超声治疗组治疗总有效率低于联合治疗组,差异无显著性意义($P > 0.05$),见表2。

表2 各组治疗前后目测类比评分的比较

($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of visual analogue scale scores between before and after treatment in each group

组别	n	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后3个月 总有效率(%)
对照组	39	5.81±0.94	4.25±0.92 ^a	3.04±0.81 ^{bc}	69.23
超声治疗组	36	5.89±0.89	3.04±0.78 ^{ab}	1.56±0.77 ^{abc}	83.33 ^a
联合治疗组	43	6.01±1.02	2.81±0.75 ^{ab}	1.33±0.52 ^{abc}	90.70 ^a
F/x^2 值		0.68	4.21	7.32	4.67
P值		0.89	0.00	0.00	0.05

表注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与治疗前比较,^b $P < 0.01$;与治疗1个月比较,^c $P < 0.01$ 。

2.4 各组治疗前后Lequesne指数和总有效率的比较 治疗前,3组Lequesne指数比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);治疗后1个月,3组Lequesne指数均低于治疗前,超声治疗组和联合治疗组Lequesne指数均显著低于对照组($P < 0.01$);治疗后3个月,3组Lequesne指数均低于治疗前和治疗后1个月,超声治疗组和联合治疗组Lequesne指数均显著低于对照组,超声治疗组和联合治疗组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);治疗1,3个月,超声治疗组Lequesne指数高于联合治疗组,超声治疗组总有效率低于联合治疗组,但组间比较差异无显著性意义($P >$

0.05),见表3。

表3 各组治疗前后 Lequesne 指数和总有效率的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparisons of Lequesne index and total effective rate between before and after treatment in three groups

组别	n	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后3个月 总有效率(%)
对照组	39	7.59±1.66	5.57±1.12 ^b	3.35±0.94 ^{bc}	66.67
超声治疗组	36	7.38±1.52	4.37±1.26 ^{ab}	2.11±0.81 ^{abc}	80.56 ^a
联合治疗组	43	7.46±1.73	4.13±1.30 ^{ab}	1.97±0.79 ^{abc}	86.05 ^a
F/x^2 值		0.83	4.90	2.172	2.79
P值		0.40	0.00	0.01	0.05

表注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与治疗前比较,^b $P < 0.01$;与治疗1个月比较,^c $P < 0.01$ 。

2.5 各组治疗前后Lysholm评分的比较 治疗前,3组Lysholm评分比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);治疗后1个月,3组Lysholm评分均高于治疗前,超声治疗组和联合治疗组Lysholm评分显著高于对照组($P < 0.01$);治疗后3个月,3组Lysholm评分均显著高于治疗前和治疗后1个月($P < 0.01$)。超声治疗组和联合治疗组Lysholm评分均无显著性差异($P > 0.05$),见表4。

表4 各组治疗前后 Lysholm 评分的比较

($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of Lysholm scores between before and after treatment in each group

组别	n	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	39	40.74±13.21	51.06±14.34 ^b	63.37±14.92 ^b
超声治疗组	36	41.28±12.70	69.22±15.35 ^{ab}	82.83±15.67 ^{abc}
联合治疗组	43	41.19±11.82	72.21±14.77 ^{ab}	89.65±16.04 ^{abc}
F值		0.77	2.74	3.01
P值		0.43	0.01	0.01

表注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与治疗前比较,^b $P < 0.01$;与治疗1个月比较,^c $P < 0.01$ 。

2.6 各组治疗前后Noyes关节评分的比较 治疗前,3组Noyes关节评分比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);治疗后1个月,超声治疗组和联合治疗组Noyes关节评分低于对照组,但差异无显著性意义($P > 0.05$);治疗后3个月,超声治疗组和联合治疗组Noyes关节评分显著低于治疗前,治疗后1个月和对照组($P < 0.01$)。联合治疗组和超声治疗组Noyes关节评分无显著差异($P > 0.05$),见表5。

表5 各组治疗前后 Noyes 关节评分的比较

($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of Noyes scores between before and after treatment in each group

组别	n	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	39	3.91±0.31	3.67±0.27	3.51±0.25
超声治疗组	36	3.94±0.33	3.38±0.24	2.38±0.27 ^{abc}
联合治疗组	43	3.89±0.32	3.29±0.23	2.04±0.24 ^{abc}

表注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与治疗前比较,^b $P < 0.01$;与治疗1个月比较,^c $P < 0.01$ 。

2.7 各组不良反应发生情况的比较 对照组39例患者中有2例发生双氯芬酸钠缓释片相关性头痛和恶心, 停药后症状消失; 超声治疗组36例患者未发生超声波毒性反应; 联合治疗组43例患者未发生药物不良反应与超声波毒性反应; 所有患者均未出现严重的消化道症状。

3 讨论 Discussion

目前, 临床上针对骨关节炎疼痛和功能障碍的主要治疗是通过保守方法控制症状和延缓关节退变, 而保守治疗无效的患者则需接受手术治疗。由于骨关节炎性疼痛机制复杂, 且多呈持续性或广泛性疼痛, 系统性镇痛效果欠佳^[20]。自独立的超声治疗学形成后, 先后经历了由高强度超声治疗到低强度超声治疗的发展。低强度超声波传递至组织的能量较低, 以脉冲方式发射可避免连续发射过度制热的不良反应, 故低强度超声波也称为低强度脉冲超声波, 其对人体的主要作用效应包括提高毛细血管通透性与溶质渗透入表皮各层能力的机械效应、通过刺激神经反射的发生使组织产生相应反应的温热效应、改变局部组织的理化特性的化学效应, 同时也降低神经兴奋性。低强度脉冲超声波与药物或手术相比具有无创和不良反应少的优点^[21]。Bhandari等^[22]的荟萃分析提示超声波治疗可有效缓解膝关节炎性疼痛, 改善膝关节运动功能。Wong等^[23]和Yang等^[24]先后通过临床随机对照试验证实超声波治疗通过减少软组织的炎症反应和增加组织的可扩展性而减轻关节肿胀和疼痛。杨鹏飞等^[25]应用超声关节炎治疗仪治疗膝关节炎的研究发现超声治疗组在治疗后疼痛视觉模拟评分与疗效指数显著低于假超声治疗组。唐进等^[26]的研究发现接受低强度脉冲超声治疗的患者治疗后的疼痛目测类比评分与疗效指数显著低于常规药物治疗组。Tascioglu等^[27]关于低强度脉冲超声治疗膝关节炎的短期疗效分析结果显示超声治疗较安慰剂组能明显减轻患者疼痛。孙利昆等^[28]将骨关节炎的11种药物治疗方法的疗效进行综合评价, 结果显示玻璃酸钠关节腔注射联合臭氧疗法、奇正消痛贴和口服双氯芬酸钠片的有效性优于其他药物治疗。当前研究选取口服双氯芬酸钠片作为常规基础治疗, 联合治疗组结合新模式的低强度脉冲超声治疗, 分别与单纯低强度脉冲超声治疗进行疗效比较, 结果显示治疗后1和3个月超声治疗组和联合治疗组的VAS评分明显低于对照组, 末次随访总有效率明显高于对照组, 但超声治疗组和联合治疗组的无显著差异, 提示适当频率与疗程的低强度脉冲超声治疗确实可明显减轻患者膝关节炎性疼痛, 与上述研究结果一致。

膝关节炎以力学与生物学因素相互作用为病生基础, 关节软骨组织内基质的合成与降解失衡, 引起关节软骨的纤维化、软骨组织减少、软骨下骨组织硬化、骨赘形成及软骨下骨囊肿, 其治疗重点应在关节软骨^[29]。而药物治疗主要以缓解疼痛为主, 促进关节软骨修复的作用存

在较大争议。传统的超声治疗采用的是高强度超声波, 超声波并没有透过皮肤、皮下组织、筋膜、肌肉、关节囊和韧带等组织作用到关节软骨, 主要利用超声的温热效应, 通过缓解关节周围肌肉痉挛的继发性症状而取得一定的疗效, 作为原发病灶的关节软骨并未得到有效治疗, 这是疗效不确定的主要原因^[30]。王小红等^[31]研究证实低强度脉冲超声可发挥机械效应刺激关节软骨组织中胶原的合成。低强度脉冲超声主要发挥机械效应, 最大程度减少热效应可有效避免相应的不良反应。Cook等^[32]也认为低强度脉冲超声波对骨关节软骨缺的损修复有积极作用。也有研究通过低强度脉冲超声可明显缩短软骨内骨化的时间推测软骨细胞或前成软骨细胞是低强度脉冲超声的靶细胞^[33]。

骨性关节炎的影像学诊断是测量关节间隙的宽度, 以此来评估关节软骨的破坏程度, 当关节软骨发生影像学可见的退变时, 关节软骨已因血液供应的缺乏发生了不可逆的损伤难以修复, 终将发展至运动障碍^[34]。当前研究将治疗前后的影像学检查作为评价关节软骨缺损程度的Noyes评分, 结果显示, 治疗3个月后, 超声治疗组和联合治疗组Noyes关节评分显著低于治疗前和治疗1个月后, 提示低强度脉冲超声波治疗确实可能促进关节软骨损伤的修复, 但治疗1个月后Noyes关节评分与治疗前并没有明显差异, 可能原因是软骨损伤修复所需的时间较长, 治疗1个月软骨组织的修复程度还不能从影像学检查观测到。为了评价低强度脉冲超声波治疗的临床疗效, 当前研究同时观察了膝关节功能的相关指标, 结果显示, 治疗1和3个月后, 超声治疗组和联合治疗组Lequesne指数均明显低于对照组, Lysholm评分明显高于对照组, 总有效率明显高于对照组, 超声治疗组与联合治疗组均无明显差异, 表明低强度脉冲超声结合口服药物治疗膝关节炎的疗效确切, 且疗效优于单独应用口服药物治疗, 单纯低强度脉冲超声治疗的疗效并不低于超声联合药物治疗, 提示低强度脉冲超声治疗膝关节炎在功能恢复方面具有有效性, 且低强度脉冲超声治疗并不影响药物的有效性。低强度脉冲超声治疗在规定的治疗剂量范围内, 对人体无害^[35]。Kocaoglu等^[36]研究证实带有金属内固定物的患者仍然可以安全接受低强度脉冲超声治疗。当前研究显示, 超声治疗组和联合治疗组79例患者中均未发生超声的不良反应, 表明低强度脉冲超声治疗是一种安全的治疗方式。

当前研究的不足之处在于样本量较小, 没有同时进行低强度脉冲超声单独应用的对照研究, 今后将进行大样本量的多中心随机对照试验, 并进一步探讨其生物效应的机制。

作者贡献: 罗显文、李明星负责构思、试验设计、手术操作, 罗显文负责数据统计和分析, 罗显文、李明星负责文章的撰写。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章中的干预手段应用了超声关节炎治疗仪, 但是所有作者声明没有接受相关的经费支持, 不存在利益冲突。

机构伦理问题: 该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和自贡市第三人民医院医院对研究的相关伦理要求。实施治疗的医生符合关节炎康复治疗资质要求。

知情同意问题: 参与试验的患病个体及其家属为自愿参加,在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

写作指南: 该研究遵守《随机对照临床试验研究报告指南》(CONSORT指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 该文统计学方法已经自贡市第三人民医院生物统计学专家审核。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

前瞻性临床研究数据开放获取声明: 文章作者同意,①可以在一定范围内开放研究参与者去标识的个体数据;②可以在一定范围内开放共享文章报告结果部分的去标识个体基础数据,包括正文、表、图及附件;③可以在一些情况下开放研究方案和知情同意书等相关文档;④全文开放获取数据的时间是从文章出版后即刻,并无终止日期。

4 参考文献 References

[1] 武佳奇,张庆胜,靳宪辉.不同术式治疗内侧性疼痛膝关节骨关节炎的临床疗效比较[J].山西医药杂志,2017,46(21):2594-2597.

[2] 宋莉,董英伟,闫全章,等.不同浓度辣椒素对小鼠慢性膝关节炎疼痛模型的治疗效果分析[J].现代生物医学进展,2017,17(27):5223-5226.

[3] 谢东兴,王伊伦,李辉,等.神经肌肉电刺激治疗膝关节炎疼痛的Meta分析[J].中国组织工程研究,2014,18(38):6228-6232.

[4] Đurović A, Sovilj S, Đokić I, et al. Pastoral care and religious support as a part of treatment of religious patient with the severe form of osteoarthritis. Vojnosanit Pregl. 2017;74(1):69-77.

[5] Shin YA, Suk MH, Jang HS, et al. Short-term effects of Theracurmin dose and exercise type on pain, walking ability, and muscle function in patients with knee osteoarthritis. J Exerc Rehabil. 2017;13(6):684-692.

[6] Silvinato A, Bernardo WM. Inflammatory arthritis or osteoarthritis of the knee-Efficacy of intra-joint infiltration of methylprednisolone acetate versus triamcinolone acetonide or triamcinolone hexacetonide. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(10):827-836.

[7] Owens C, Conaghan PG. Improving joint pain and function in osteoarthritis. Practitioner. 2016;260(1799):17-20.

[8] Baker KG, Robertson VJ, Duck FA. A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. Phys Ther. 2001;81(7):1351-1358.

[9] 张璟,阎作勤.超声在骨关节炎诊疗中应用的新进展[J].中华关节外科杂志,2015,9(4):520-523.

[10] 贾小林,陈文直,司海鹏,等.超声对兔关节软骨损伤的修复作用[J].中华创伤杂志,2004,20(2):97-99.

[11] 周崑,周伟,贾小林,等.超声对实验性早期兔膝关节骨关节炎的作用[J].重庆医科大学学报,2008,33(1):6-8.

[12] Gurkan I, Ranganathan A, Yang X, et al. Modification of osteoarthritis in the guinea pig with pulsed low-intensity ultrasound treatment. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(5):724-733.

[13] 李梅,张峰霖.低频脉冲超声治疗膝关节炎疗效分析[J].中国现代药物应用,2014,8(18):38-39.

[14] 杨焯,曾超,邓桢翰,等.超声疗法治疗膝关节骨关节炎疼痛的荟萃分析[J].中国组织工程研究,2014,18(33):5396-5401.

[15] 张维林,刘萍,杜春萍.法斯通代替替合剂对骨关节炎患者行超声治疗的作用[J].现代医学,2015,43(6):789-790.

[16] Bossmann T, Brauner T, Horstmann T. Differences in pain intensity in anti- and pro-nociceptive pain profile subgroups in patients with knee osteoarthritis. Pain Manag. 2018;8(1):27-36.

[17] 蔡琛,石俊英,杨宁,等.综合康复治疗膝关节炎软骨病变的磁共振成像研究[J].中国康复医学杂志,2016,31(12):1363-1366.

[18] Andrew D, Russell J, Kenneth R. Objectively assessed physical activity and weight status in Maltese 11-12 year-olds. Eur J Sport Sci. 2014;14 (1):257-266.

[19] 韩宏德,蒋家正,张恒林,等.脉冲射频和单纯药物治疗对膝骨性关节炎疼痛及炎症指数的影响与安全性分析[J].中国临床研究,2017,30(5):658-660.

[20] 董明卫.高频超声在膝关节炎中的应用[J].实用医学影像杂志,2017,18(4):320-322.

[21] 杨颖.低强度聚焦超声治疗骨关节炎研究进展[J].现代医药卫生,2013,29(2):224-226.

[22] Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017;9(9):231-246.

[23] Wong RA, Schumann B, Townsend R, et al. A survey of therapeutic ultrasound use by physical therapists who are orthopaedic certified specialists. Phys Ther. 2007;87(8):986-994.

[24] Yang PF, Li D, Zhang SM, et al. Efficacy of ultrasound in the treatment of osteoarthritis of the knee. Orthop Surg. 2011;3(3):181-187.

[25] 杨鹏飞,李东,张世模,等.超声治疗膝关节炎的疗效分析[J].临床超声医学杂志,2011,13(5):296-300.

[26] 唐进,黄良库,李东,等.低频脉冲超声治疗膝关节炎疗效分析[J].第三军医大学学报,2010,32(23):2562-2564.

[27] Tascioglu F, Kuzgun S, Armagan O, et al. Short-term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis. J Int Med Res. 2010;38(4):1233-1242.

[28] 孙利昆,张迅杰,刘志燕,等.11种干预措施治疗膝关节炎的疗效评价[J].天津中医药,2018,35(2):116-121.

[29] Piuizzi NS, Khlopas A, Newman JM, et al. Bone marrow cellular therapies: novel therapy for knee osteoarthritis. J Knee Surg. 2018;31(1):22-26.

[30] Liow Y, Wang W, Loh VW. Outpatient management of knee osteoarthritis. Singapore Med J. 2017;58(10):580-584.

[31] 王小红,王洪,杨述华,等.低强度脉冲超声对实验性兔骨关节炎软骨损伤修复的影响[J].国际骨科学杂志,2009,30(3):191-193.

[32] Cook SD, Salkeld SL, Popich-Patron LS, et al. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound. Clin Orthop Relat Res. 2001;23(391 Suppl):S231-243.

[33] 唐进,黄良库,彭李华,等.低频脉冲超声干预膝关节炎模型兔关节软骨及滑膜水通道蛋白3的表达[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(11):1941-1944.

[34] Riccardo C, Fabio C, Pietro R. Knee Osteoarthritis after Reconstruction of Isolated Anterior Cruciate Ligament Injuries: A Systematic Literature Review. Joints. 2017;5(1):39-43.

[35] 成吉华,赵丹,郭杨,等.低强度脉冲超声治疗骨关节炎的应用进展[J].临床超声医学杂志,2014,16(7):475-477.

[36] Kocaoglu B, Cabukoglu C, Ozeras N, et al. The effect of therapeutic ultrasound on metallic implants: a study in rats. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(11):1858-1862.