

体外冲击波疗法在烧伤创面修复和烧伤后瘢痕治疗中的应用

<https://doi.org/10.12307/2022.631>安 东¹, 刘 阳², 杨通江¹

投稿日期: 2021-04-30

采用日期: 2021-06-17

修回日期: 2021-07-27

在线日期: 2021-12-10

中图分类号:

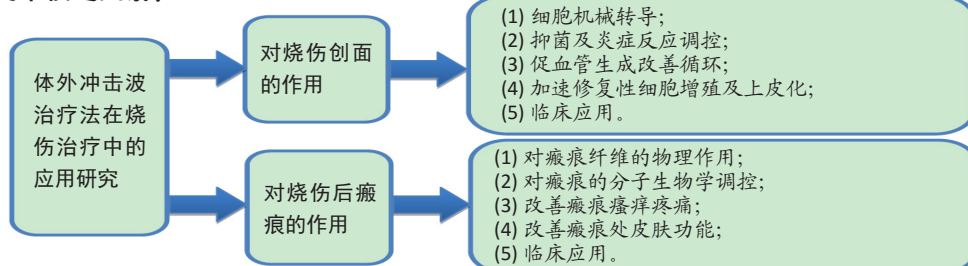
R454; R318; R605

文章编号:

2095-4344(2022)20-03265-08

文献标识码: A

文章快速阅读:



文题释义:

体外冲击波疗法: 指利用冲击波发生器产生的一种在介质中以不连续峰非线性传播的声波, 携带能量, 经过探头和耦合剂界面冲击治疗部位, 通过改变能流密度、频率、脉冲次数等调节释放的总能量大小而发挥不同的治疗作用。

细胞机械转导: 指机械刺激作用于细胞表面后, 细胞将机械信号传递转化为生化反应及基因表达变化, 调控细胞生化功能的机制, 其关键是识别机械敏感分子及相应的化学介质和细胞成分。

摘要

背景: 体外冲击波疗法作为烧伤治疗的新技术已开展16年, 在促进烧伤创面愈合及改善烧伤后瘢痕挛缩、瘙痒疼痛及皮肤红斑方面取得了显著疗效, 目前尚无规范性治疗指南, 其分子机制、作用途径及治疗参数等值得进行更广泛深入的探索研究。

目的: 综述体外冲击波疗法在烧伤创面修复和烧伤后瘢痕治疗中的应用及研究进展。

方法: 在计算机中以“extracorporeal shock wave therapy, shock wave, burns, burn scar, scar”为英文检索词, 以“体外冲击波疗法、冲击波、烧伤、瘢痕”为中文检索词, 分别检索PubMed、Web of Science、中国知网、维普和万方数据库, 检索时间截至2021年2月, 得到关于体外冲击波疗法与烧伤、瘢痕研究的相关文献132篇, 经纳入和排除标准筛选后, 最终对59篇文献进行分析、归纳和综述。

结果与结论: ①体外冲击波疗法通过细胞机械转导、炎症反应调控、促血管生成改善循环及加速细胞增殖上皮化而促进烧伤创面的愈合; ②体外冲击波疗法通过机械作用软化瘢痕, 对瘢痕组织产生分子生物学调控, 改善瘢痕瘙痒疼痛症状和瘢痕处皮肤外观及功能; ③体外冲击波对烧伤的治疗作用体现为物理和生物学的双重影响, 细胞机械转导途径在冲击波调控烧伤创面愈合以及增生性瘢痕进程两方面均发挥重要作用, 冲击波的传导最终可引起蛋白、基因表达的变化并调控细胞生化反应。

关键词: 体外冲击波疗法; 冲击波; 烧伤; 瘢痕; 细胞机械转导; 疼痛; 康复治疗; 综述

Application of extracorporeal shock wave therapy in burn wound repair and post-burn scar treatment

An Dong¹, Liu Yang², Yang Tongjiang¹¹Xiushan Branch of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 409900, China; ²The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, ChinaAn Dong, Rehabilitation therapist in charge, Xiushan Branch of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 409900, China
Liu Yang, MD, The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China**Corresponding author:** Liu Yang, The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Extracorporeal shock wave therapy as a new technology for burn treatment has been carried out for 16 years. It has achieved significant clinical effects in promoting burn wound healing and improving scar contracture, pruritus, pain, and skin erythema after burn. Up to date, there is still no standardized treatment guideline. Its molecular mechanism, action pathway and treatment parameters are worthy of more extensive and in-depth research.

OBJECTIVE: To review the application and research progress of extracorporeal shock wave therapy in burn wound repair and scar treatment after burn.

METHODS: Related literatures were searched in PubMed, Web of Science, CNKI, VIP and WanFang databases from their inception to February 2021, with the keywords of “extracorporeal shock wave therapy, shock wave, burns, burn scar, scar” in English and Chinese, respectively. A total of 132 papers were initially retrieved, and 59 papers that followed the inclusion criteria were used for analysis, summarization and review.

RESULTS AND CONCLUSION: Extracorporeal shock wave therapy can promote burn wound healing through cell mechanotransduction, regulation of inflammatory response, promotion of angiogenesis, improvement of circulation and acceleration of cell proliferation and epithelialization. It can also soften and regulate the scar tissue, improve the symptoms either of itching or pain, and improve the appearance and function of the skin along with the scar. The therapeutic effect of extracorporeal shock wave on burn is embodied in both physical and biological effects. Cell mechanotransduction plays an important role in shock wave regulation of burn wound healing and hypertrophic scar development. The conduction of shock waves can cause the change of protein and gene expression and regulate the biochemical reaction in cells.

Key words: extracorporeal shock wave therapy; shock wave; burns; scar; mechanotransduction; pain; rehabilitation therapy; review

¹重庆医科大学附属第二医院秀山分院, 重庆市 409900; ²暨南大学第一临床医学院, 广东省广州市 510630

第一作者: 安东, 女, 1990年生, 湖北省恩施自治州人, 主管康复治疗师, 主要从事临床康复方向的研究。

共同第一作者: 刘阳, 博士。

通讯作者: 刘阳, 暨南大学第一临床医学院, 广东省广州市 510630

<https://orcid.org/0000-0002-9304-7574> (刘阳)

引用本文: 安东, 刘阳, 杨通江. 体外冲击波疗法在烧伤创面修复和烧伤后瘢痕治疗中的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(20):3265-3272.



How to cite this article: AN D, LIU Y, YANG TJ. Application of extracorporeal shock wave therapy in burn wound repair and post-burn scar treatment. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(20):3265-3272.

0 引言 Introduction

冲击波是一种以不连续峰在介质中呈非线性传播为特征的声波。体外冲击波疗法利用冲击波作用于组织时释放不同大小的能量而发挥治疗作用。高能量冲击波于 20 世纪 80 年代首次被用于肾结石和胆囊结石的碎石治疗^[1-2]，其“无创”治疗的优势使体外冲击波疗法随后被迅速推广到临床治疗的其他方向。较低能量的冲击波逐渐被应用于骨骼肌疾病临床康复、软组织缺损修复、皮肤移植、难治性溃疡、复杂性慢性损伤、陈旧性心肌梗死、糖尿病足及肿瘤靶向治疗等领域^[3-4]。自 2005 年始^[5]，体外冲击波疗法被应用于烧伤的治疗并获得了满意的治疗效果，国际医学冲击波治疗学会将烧伤纳入体外冲击波疗法治疗的适应证。区别于传统促修复药物、外科手术如皮肤移植等，体外冲击波疗法是烧伤后创面皮肤及瘢痕修复重建的新方法，单独或联合应用均为皮肤黏膜组织重建提供了新的治疗手段，是组织工程研究中的新尝试。

从体外冲击波疗法首次报道至今，其用于烧伤的治疗已开展 16 年，历经促进烧伤创面愈合、改善瘢痕及重塑、单独应用、联合药物及其他治疗的发展过程^[6-7]，具有良好的生物工程及组织修复应用前景。近年来，体外冲击波疗法在烧伤及瘢痕治疗中的应用发展十分迅速，在促进烧伤创面愈合及改善烧伤后瘢痕挛缩、疼痛、瘙痒、活动及瘢痕处皮肤颜色方面均取得了显著的临床疗效，体外冲击波疗法用于烧伤的治疗得到了广泛的认可^[8]。在基础研究和临床应用中，对体外冲击波疗法治疗烧伤的分子机制、作用途径、治疗参数等进行了大量探索，但目前尚无统一认识。

随着社会医疗条件的改善，患者多样化的临床康复治疗需求增加，体外冲击波疗法是重要的发展方向之一，且缺乏针对冲击波应用于烧伤的规范性治疗指南。文章通过回顾既往文献，重点将冲击波对烧伤的不同治疗作用和细胞机械转导途径在机制的研究中加以总结，为体外冲击波疗法作为烧伤治疗新技术的推广应用提供一定的理论及技术参考。文章检索关于体外冲击波治疗烧伤的相关文献，总结了体外冲击波疗法对烧伤创面以及烧伤后瘢痕的作用机制及临床应用，综述其在烧伤创面修复和烧伤后瘢痕治疗中的研究进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2021 年 2 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 1980-01-01/2021-02-01。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、中国知网、维普和万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词：“extracorporeal shock wave therapy, shock wave, burns, burn scar, scar”。中文检索词：体外冲击波疗法、冲击波、烧伤、瘢痕。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、病例报告和荟萃分析。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 分别以上述英文检索词及相应逻辑组配检索 PubMed 和 Web of Science 数据库，以上述中文检索词及相应逻辑组配检索中国知网、维普和万方数据库，各数据库均以上述检索文献时限设置时间范围。

以中国知网检索为例：设置检索时间 1980-01-01/2021-

02-01，以“体外冲击波疗法”为篇名可检索到 135 条文献，以“冲击波和烧伤”为篇名可检索到 2 条文献，以“冲击波和瘢痕”为篇名可检索到 5 条文献，以“冲击波和烧伤”为摘要可检索到 96 条文献，以“冲击波和瘢痕”为摘要可检索到 26 条文献，以“体外冲击波疗法和烧伤”为摘要可检索到 1 条文献，以“体外冲击波疗法和瘢痕”为摘要可检索到 5 条文献。原始检索共得到 270 篇文献。在检索页面按“相关度”排序后，去除明显和冲击波治疗烧伤不相关的文献，可大为减低后期筛选的工作量。中国知网检索策略见图 1。

#1 体外冲击波疗法	#8 (冲击波 in 摘要) AND (烧伤 in 摘要)
#2 冲击波	#9 (冲击波 in 摘要) AND (瘢痕 in 摘要)
#3 烧伤	#10 (体外冲击波疗法 in 摘要) AND (烧伤 in 摘要)
#4 瘢痕	#11 (体外冲击波疗法 in 摘要) AND (瘢痕 in 摘要)
#5 体外冲击波疗法 in 篇名	
#6 (冲击波 in 篇名) AND (烧伤 in 篇名)	
#7 (冲击波 in 篇名) AND (瘢痕 in 篇名)	

图 1 | 中国知网数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 原始检索英文共 1 027 篇，中文共 270 篇。在检索页按“相关性”排序后排除明显与主题无关的文献，初检得到 132 篇，其中英文文献 106 篇，中文文献 26 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①有关体外冲击波疗法与烧伤创面、烧伤后瘢痕治疗相关的基础研究、临床研究、病例报告、论著、综述文献；②同一研究方向中论点明确、论据充分、研究质量较高的文献。

1.2.2 排除标准 ①与文章主题不一致的非烧伤创面及瘢痕治疗相关的文献；②用于结石等治疗的超高能量冲击波文献；③陈旧性、重复性、可信度较低的文献。

1.3 数据提取及质量评估 由计算机检索到相关文献后，以相同的题录格式导入 NoteExpress 文献管理软件中，依据“题名、作者”内容对收录于不同数据库中的相同文献进行查重、去重，初步得到文献 132 篇，其中英文文献 106 篇，中文文献 26 篇。仔细阅读文题和摘要，对摘要不能判定是否与文章相关的文献则阅读全文，按照纳入及排除标准进行筛选，排除文献 73 篇，最后共纳入符合研究标准的文献 59 篇进行综述，其中英文 53 篇，中文 6 篇，见图 2。

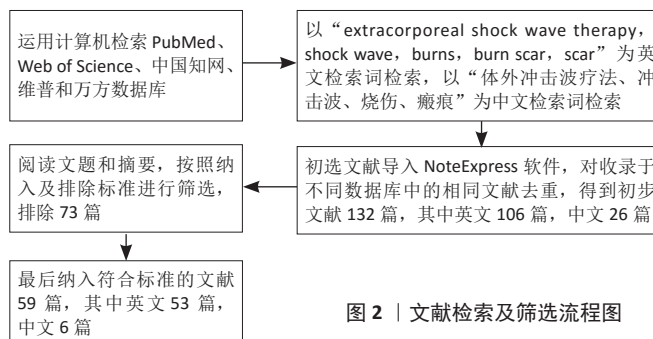


图 2 | 文献检索及筛选流程图

2 结果 Results

2.1 烧伤修复及瘢痕的病理生理 烧伤后创面愈合是肉芽组织增生、瘢痕形成及表皮再生的复杂动态过程，各进程相辅相成，协同作用，直到瘢痕完成重塑完全成熟，此过程通常分为 3 个阶段：

急性炎症期、细胞增殖期和瘢痕重塑期，且3个阶段相互重叠。

烧伤后，局部细胞坏死、蛋白基质变性或伴组织缺损，在血小板源性生长因子、转化生长因子等不同的细胞因子和趋化因子 CXCL8 和 CCL2 作用下，中性粒细胞、单核细胞、肥大细胞及损伤周边的巨噬细胞被招募，连同成纤维细胞等聚集于损伤区域，进入急性炎症期^[9]。早期由于纤维蛋白凝块形成，作为支架附着于创面，有利于白细胞、巨噬细胞的黏附和成纤维细胞等附着增殖，为新生肉芽组织长入创造条件。随后，来自损伤周围和真皮深层等部位迁移的成纤维细胞和角质形成细胞增殖，分泌转化生长因子等细胞因子，合成透明质酸、蛋白多糖、弹性蛋白和前胶原蛋白。此外，部分纤维细胞从骨髓迁移到创面，分化为成纤维细胞，并增加转化生长因子的产生，进一步刺激成纤维细胞转化为肌成纤维细胞。这些肌成纤维细胞在细胞因子作用下收缩伤口，III型胶原逐渐取代I型胶原，细胞外基质重塑，逐步发展为瘢痕成熟期，此期时间可长达2年^[10-11]。新生的健康肉芽组织分泌生长因子，并提供上皮再生的营养，同时伤口边缘的表皮基底增生，向伤口中心移动，覆盖肉芽组织表面形成单层上皮，逐渐增殖、分化成为鳞状上皮。在浅表伤口中，表皮通过来自基底层、毛囊和皮脂腺的角质形成细胞的迁移和增殖而再生^[12]，角质形成细胞沿创面边缘在肉芽组织内增殖和成熟，逐渐恢复上皮细胞的保护功能^[13]。

生理性修复过程结束后，I度、浅II度烧伤创面可被新生皮肤完全修复，深II度及III度烧伤由新生结缔组织填补创面形成瘢痕。炎症反应在烧伤后修复中至关重要，但促炎介质的过度释放和抗炎介质的缺乏可导致修复过程失调，成纤维细胞、上皮细胞等增殖得不到及时调控，纤维结缔组织过度增生，胶原蛋白过度沉积，细胞外基质异常重塑，最终导致病理性瘢痕的形成，影响正常生理功能。

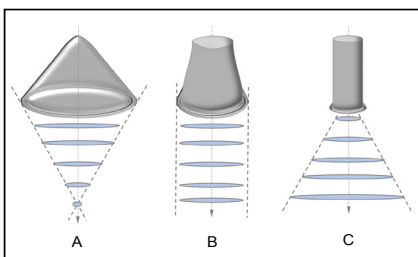
2.2 体外冲击波疗法对烧伤创面的作用

○ 体外冲击波疗法促进烧伤创面愈合的效应机制

- 细胞机械转导
- 抑菌及炎症反应调控
- 促血管生成改善循环
- 加速修复性细胞增殖及上皮化

○ 体外冲击波疗法治疗烧伤创面的临床应用

体外冲击波疗法自2005年开始被用于治疗烧伤及其后遗症，包括创面修复、瘢痕软化、慢性疼痛控制和皮肤颜色改善等，取得了良好的治疗反馈并迅速推广，经过16年的发展已逐渐成为临床烧伤创面及瘢痕治疗中的重要方案之一。冲击波的波源包括液电式、压电式、电磁式以及气压弹道式，主要的治疗参数包括能流密度、脉冲数、脉冲频率和压力场，不同参数在治疗中脉冲的总能量值存在差异^[14]。用于烧伤治疗的冲击波依据能流密度的不同分为高能流体外冲击波疗法 ($\geq 0.12 \text{ J/mm}^2$) 和低能流体外冲击波疗法 ($< 0.12 \text{ J/mm}^2$)，传播类型主要分为聚焦型和非聚焦型，见图3。

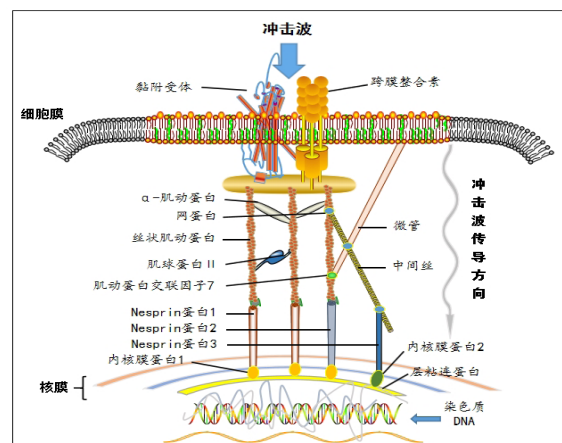


图注：图A为聚焦型冲击波；B、C为非聚焦型冲击波，其中B为平波式，C为发散式
图3 | 冲击波的不同传播类型

二者在冲击波的行程及能量的物理特性上不同^[15]。聚焦型冲击波主要通过声透镜等装置将声波及能量聚焦于某一点发挥治疗作用，而非聚焦型冲击波通过声波的径向或发散传播作用于治疗部位的较大区域。聚焦型冲击波产生的脉冲压力可在10–100 MPa 范围内迅速增加，声能高强度聚集在固定的治疗部位，侵入深度约12 cm。非聚焦型冲击波通常能流密度较小，在轴向及横向传播过程中衰减快，因此作用较为浅表，最大侵入深度为皮下约3 cm^[15]，但覆盖的面积更大，较少的脉冲次数和脉冲压力和持续时间使患者的接受度提高，在软组织损伤康复中应用广泛。

2.2.1 体外冲击波疗法促进烧伤创面愈合的效应机制 在深II–III度烧伤后，皮肤屏障功能破坏，细胞坏死、炎症细胞因子大量释放，持续性炎症反应、水肿加重缺血缺氧和组织损伤，而后期细菌定植则进一步阻碍了创面的愈合。多项研究表明体外冲击波疗法对烧伤创面愈合具有促进作用。冲击波的机械刺激引起创面周围细胞微环境变化，涉及促炎抗炎反应、免疫调节、细胞因子改变的复杂动态过程，在细胞和分子水平对创面愈合进行优化调控。包括p38 丝裂原活化蛋白激酶、丝裂原活化细胞外信号调节激酶1/2、细胞外调节蛋白激酶1/2和转化生长因子 β 1/Smad 在内的多种信号通路在创面的修复中发挥重要作用^[16-17]。

细胞机械转导：冲击波振动作用于组织细胞后引起一系列生物化学变化，这种细胞将机械信号转化为生化反应及基因表达变化的机制被称为细胞机械转导，其关键是识别机械敏感分子及相对应的化学介质和细胞成分^[18-19]。当体外冲击波能流密度达到 0.5 J/mm^2 后，电镜下观察可发现包括细胞质和线粒体的超微结构发生改变。位于细胞膜表面的跨膜整合素、连接复合体、黏附受体如整合素和钙黏蛋白等向细胞内连接于丝状肌动蛋白，而丝状肌动蛋白链之间被 α 肌动蛋白相互绑定，同时被附着其上的肌球蛋白II产生预应力而保持丝状肌动蛋白的紧张状态。丝状肌动蛋白一方面借肌动蛋白交联因子7连接微管，并以网蛋白连接中间丝，另一方面通过位于外核膜上的Nesprin 蛋白1和2与内核膜蛋白1和2相连。同时，中间丝也通过网蛋白、Nesprin 蛋白3和内核膜蛋白2相连。内核膜蛋白组进一步向内连接到形成膜和核支架的层粘连蛋白上，进而连接染色质和DNA。上述结构组成细胞外基质与细胞核的机械耦合，将细胞膜表面接收到冲击波的能量最终传递到核支架、染色质和核内DNA上，见图4^[20]。传递到核支架的能量可能在毫秒内即可影响某些基因的激活，相较于生长因子通过化学级联反应改变核功能要迅速得多。



图注：细胞膜表面冲击波经黏附受体、跨膜整合素传递到丝状肌动蛋白及与之相连的微管和中间丝，经位于外核膜上的Nesprin 蛋白(1, 2, 3)传递到内核膜蛋白(1, 2)，进一步向内传递到层粘连蛋白，进而传递至染色质和DNA
图4 | 细胞机械转导途径机械耦合

当冲击波传递到组织细胞膜后,膜受体接收到机械振动,可激活机械敏感离子通道、异三聚体G蛋白、蛋白激酶和其他膜相关信号转导分子并引起下游的级联反应,导致力依赖的生物信号表达改变,进而影响组织细胞功能^[21]。冲击波的振动能量不仅能激活膜信号,传递到细胞核后还可能改变特定蛋白质形态,影响其折叠、组装和动力学,促进细胞核的机械化学转化,影响基因的复制和转录,从而影响细胞行为^[22]。有研究发现,体外冲击波可通过Toll样受体3通路实现细胞机械转导,介导细胞质RNA的释放,促进血管生成^[23]。同时,随着体外冲击波疗法技术的推广,大量研究表明冲击波还可通过细胞机械转导调节成纤维细胞、角质细胞的增殖、分化和迁移,促进组织再生及上皮化过程而加速烧伤创面的愈合^[24-26]。

抑菌及炎症反应调控:自烧伤开始,中性粒细胞、单核细胞浸润,炎症细胞因子分泌,炎症反应贯穿于整个损伤修复过程。局部皮肤屏障功能及免疫力的下降还可导致细菌定植,阻碍创面修复。冲击波作用可增加细菌细胞壁和细胞膜的通透性,影响细菌增殖及侵袭性或直接杀灭细菌。在生化反应方面,体外冲击波可能通过快速增强内皮型一氧化氮合酶的活性,调节一氧化氮水平,抑制核因子 κB 的活化而参与组织炎症调控^[27]。HOLFELD等^[28]利用冲击波(0.08 mJ/mm², 3 Hz, 250 脉冲)冲击人脐静脉内皮细胞,用实时定量PCR分析Toll样受体3、炎症基因和信号分子在不同时间点的基因表达,结果显示Toll样受体3、白细胞介素6、白细胞介素10表达量均增加,而血管内皮细胞黏附分子表达无明显变化,推测体外冲击波可能通过Toll样受体3通路调节炎症,Toll样受体3激活、白细胞介素6和白细胞介素10的相互作用可以被视为炎症的3阶段调节。除此之外,DAVIS等^[29]对小鼠全身高度炎症性皮肤烧伤创面(15%体表面积)进行研究,实验组在伤后1 h行体外冲击波疗法(0.1 mJ/mm², 200 脉冲)治疗,结果显示使用体外冲击波疗法可显著降低趋化因子CC和CXC以及急性促炎细胞因子的表达,明显减弱多形核中性粒细胞和巨噬细胞的浸润,还可减低创面周围细胞外基质蛋白水解酶的活性。由此推测体外冲击波疗法可能促进伤口生理性修复过程中炎症反应的自我调控过程。

促血管生成改善循环:烧伤后创面血管变性堵塞,血流中断,创缘细胞缺氧分泌细胞毒性介质,基质中前列环素和白三烯等刺激微循环扩张,血管通透性增加,组织水肿。体外冲击波的快速机械振动可形成局部湍流使部分闭合血管重新开放,部分高能冲击波还可产生空化效应疏通部分闭合的血管改善微循环^[14]。同时,体外冲击波可上调促血管生成因子如增殖性细胞核抗原、内皮型一氧化氮合酶、血管内皮生长因子等促进血管生成,改善局部血供^[30]。HAYASHI等^[16]利用体外冲击波(0.25 mJ/mm², 4 Hz, 100 脉冲)作用于野生型小鼠时发现可促进创面愈合,他们进一步利用内皮型一氧化氮合酶基因敲除鼠重复体外冲击波实验,结果显示无论血管内皮生长因子的表达、新生血管的增加还是创面愈合速度均明显弱于野生型小鼠($P < 0.05$)。表明体外冲击波可通过诱导创面组织中的内皮型一氧化氮合酶表达,进而促进血管内皮生长因子表达和新生血管的形成来加速创面愈合,内皮型一氧化氮合酶在创面愈合过程中具有重要作用。

多项动物实验观察到应用体外冲击波疗法治疗后烧伤创面血流灌注增加、血管生成和创面愈合速度加快。GOERTZ等^[31]对51例裸鼠行耳部全层烧伤后分别于第1, 3, 7天行体外冲击波疗法(1 Hz, 500 脉冲)治疗,利用活体荧光显微镜获取损伤区血管生成、血流量等微循环参数进行比较,发现体外冲

击波治疗组在血管生成及血流量方面均优于无体外冲击波对照组($P < 0.05$),且能流密度为0.04 mJ/mm²组优于能流密度0.015 mJ/mm²组($P < 0.05$)。另外,作者还观察到使用冲击波治疗增加了黏附和滚动白细胞的数量。该团队在进一步的研究中,控制体外冲击波的能流密度(0.03 mJ/mm²),实验组梯次增加冲击波治疗的次数,结果发现在第12天时,接受3次体外冲击波治疗组的创缘水肿面积约为接受2次体外冲击波的1.1倍,约为接受一次体外冲击波的1.2倍,同时,随着冲击波治疗次数的增多,非灌注区面积逐渐缩小,血管生成活性增强。在促进微循环方面,KISCH等^[32]对大鼠后腿进行体外冲击波(10 J, 1 000 脉冲)冲击,利用激光多普勒成像和光谱学联合评估后腿远端微循环变化,结果显示,与无体外冲击波组相比,体外冲击波组在冲击结束10 min后远端皮肤毛细血管血流速度明显增加(152.8%, $P < 0.01$),皮肤氧饱和度也相应提高。

上述研究表明,体外冲击波疗法可通过物理机械刺激增加血流改善微循环,还可通过诱导内皮型一氧化氮合酶表达,增加血管内皮生长因子表达量促进新生血管的形成,增加创面修复需要的营养。在一定范围内,高能流密度体外冲击波的促血管生成和改善微循环作用优于低能流密度体外冲击波,且随着冲击波使用次数增加而效果增强。

加速修复性细胞增殖及上皮化:烧伤创面修复中后期,成纤维细胞、角质形成细胞、表皮细胞的增殖、迁移和基质重塑最终使创面愈合。此过程中促生长因子如成纤维细胞生长因子7、转化生长因子 β 等发挥了重要作用,在人脐血间充质干细胞及急性慢性损伤等多项研究中证实冲击波能促进转化生长因子 β 的产生,增加创面上皮化率加速和改善伤口修复过程^[33-35]。体外冲击波疗法可增加分泌促炎细胞因子的角质形成细胞的迁移,诱导成纤维细胞中细胞周期调控基因的上调,促进成纤维细胞增殖^[36]。另一方面,冲击波刺激可触发细胞ATP的释放,随后激活嘌呤能受体,最终通过下游ERK1/2信号通路增强促进细胞增殖。在体外,上述过程可促进包括间充质干细胞在内的多种细胞增殖^[17],并且在细胞实验中,冲击波的机械刺激可提高人骨髓基质细胞的生长、增殖和迁移速率,同时降低细胞凋亡速率,从而加速创面愈合^[37]。然而,也有部分研究发现在瘢痕后期经过体外冲击波疗法干预后人真皮成纤维细胞转化生长因子 β 的表达受到抑制^[38]。LINK等^[39]发现经体外冲击波干预后,不同时间段(体外冲击波治疗前1, 2, 6, 12, 24, 36 h)预损伤的马颈部和前肢组织标本中转化生长因子 $\beta 1$ 表达量降低,而未行预损伤的皮肤中转化生长因子 $\beta 1$ 表达量无显著变化,作者认为抑制转化生长因子 $\beta 1$ 可能会减少肉芽组织的产生,改善马肢体远端伤口的愈合。

2.2.2 体外冲击波治疗烧伤创面的临床应用 自2005年体外冲击波疗法用于烧伤创面的治疗以来,该技术在烧伤领域发展推广十分迅速,在多项临床研究中显示体外冲击波疗法缩短创面上皮化时间,增加上皮化率^[40],促进创面愈合,改善疼痛及减少病理性瘢痕。MEIRER等^[5]在2005年首次报告使用体外冲击波疗法治疗右前臂热油烧伤创面(I-III度,2%体表面积),在伤后第3,7天运用低能流体外冲击波疗法(0.11 mJ/mm², 1 500 脉冲)治疗,创面在第15天时基本完成了上皮化,冲击波治疗加速了愈合进程,并且在伤后6个月未观察到病理性瘢痕的形成。此后冲击波被更多的用于烧伤创面的修复,对不同烧伤深度,冲击波能量、频率、脉冲次数等参数设置进行了更广泛的探索。OTTOMANN等^[35]进行的一项前瞻性随机对照试验中,对44例急性II度烧伤患者随机分为基础治疗加体外冲击波疗法(0.1 mJ/mm², 100 脉冲/cm², 1次)组和基础治疗组。冲击波应

用类型为非聚焦型,对比发现,加体外冲击波疗法组的创面完成上皮化率(95%)时间明显优于基础治疗组($P < 0.05$),表明体外冲击波疗法可显著加速表皮形成。

相较于治疗烧伤后的病理性瘢痕,目前体外冲击波疗法直接用于促进烧伤创面愈合的临床应用较少,可能与治疗者顾虑冲击波探头及凝胶引起创面感染相关,而无菌操作显著减低了冲击波治疗的便捷性。

综合以上研究,体外冲击波对烧伤创面的促进作用主要通过机械力实现。一方面,经细胞机械转导途径将机械波从膜受体最终传递至染色质、DNA,引起力依赖性生物信号变化,促进细胞核机械化学转化,影响基因蛋白表达和细胞生物学行为。另一方面,体外冲击波刺激生物活性酶类、炎症因子、生长因子表达改变,调节内皮型一氧化氮合酶等增值性细胞抗原促血管生成,改善血供,通过影响 Toll 样受体 3 信号通路、抑制核因子 κB 的活化等方式调控炎症反应。同时,通过上调转化生长因子 β 等促生长因子的表达加速修复性细胞的增殖和上皮化。体外冲击波疗法在临床应用中加速了烧伤创面的愈合进程。

2.3 体外冲击波疗法对烧伤后瘢痕的作用

○ 体外冲击波疗法对瘢痕纤维的物理作用	○ 对瘢痕的分子生物学调控
○ 体外冲击波疗法改善瘢痕瘙痒疼痛	○ 体外冲击波疗法改善瘢痕处皮肤功能

烧伤后增生性瘢痕的发生率高达 70%,瘢痕挛缩的发生率为 38%–54%^[41],在瘢痕形成过程中常伴有创面及周缘的疼痛和瘙痒,在严重烧伤 6 个月后疼痛和瘙痒程度与病理性瘢痕具有相关性^[42]。相较于切割和挫擦等创伤,烧伤后形成的病理性瘢痕面积更大,也更易挛缩。临床对于病理性瘢痕的治疗通常包括局部加压、润肤霜剂、硅酮类制剂、糖皮质激素瘢痕注射、激光、超声波和拉伸功能训练、手术切除、疼痛和瘙痒控制等,但疗效并不十分理想,难以恢复正常的皮肤功能和改善精细动作。近年来,将体外冲击波疗法用于瘢痕治疗的研究逐渐增多,多项研究表明体外冲击波疗法治疗可以显著改善增生性瘢痕的症状、外观和功能。

2.3.1 体外冲击波疗法对瘢痕纤维的物理作用 冲击波的机械振动可能抑制胶原原的共价交联,阻碍胶原原纤维的形成及排列结合为胶原纤维。已形成的纤维瘢痕在冲击波不同方向的综合振动作用下来回拉伸、挤压和剪切,部分胶原原纤维交联破坏、纤维间隙增大,原胶原共价交联破坏后被逐步代谢,同时,冲击波在局部产生的空化效应可在 100 μs 内使组织间微气泡膨胀和破裂,释放能量使纤维崩解破坏,产生一定强度的组织裂解,宏观表现为纤维瘢痕组织的软化^[43–44]。

2.3.2 对瘢痕的分子生物学调控 细胞机械转导不仅在烧伤创面修复中至关重要,在冲击波改善烧伤瘢痕的过程中也具有重要作用。冲击波可通过细胞机械转导途径调节核蛋白、基因的表达,下调转化生长因子 $\beta 1$ 、上调抗纤维化蛋白基质金属蛋白酶 2^[45],调控局部瘢痕微环境及修复性细胞代谢,从而对瘢痕增生挛缩产生治疗作用,但其具体分子机制仍有待研究^[18]。

CUI 等^[38]对人真皮成纤维细胞原代提取分离培养后进行不同能流密度的冲击波照射(0.03, 0.1, 0.3 mJ/mm^2 , 1 000 脉冲),分别在第 24 和 72 小时后检测,发现经体外冲击波干预后 α 平滑肌肌动蛋白、I 型胶原蛋白、纤维连接蛋白和转录因子 1 表达均显著降低,成纤维细胞的迁移减少,同时, DNA 结合抑制蛋白 1 和 2 的表达均增加。由此推测体外冲击波可能通过抑制上皮-间充质细胞的转化来减少瘢痕形成。但也有研究表明冲击波作用后皮肤成纤维细胞和 I 型胶原浓度增加^[46]。在另一项动物实验

中,ZHAO 等^[47]构建了兔耳增生性瘢痕模型,分别设立低能流体外冲击波(0.1 mJ/mm^2)组、高能流(0.2 mJ/mm^2)组和空白组,结果发现冲击波治疗组的瘢痕抬高指数、成纤维细胞密度均明显优于空白组;而低能流体外冲击波组的 α 平滑肌肌动蛋白表达量显著降低,推测低能流冲击波可通过抑制瘢痕抬高指数、减低成纤维细胞密度以及下调 α 平滑肌肌动蛋白的表达来抑制增生性瘢痕。该作者在另一项兔耳瘢痕实验中,发现相对于无体外冲击波组,信号转导蛋白 Smad3 的 mRNA 表达量在低能流体外冲击波(0.1 mJ/mm^2)组中明显降低,而当体外冲击波能流密度提高到 0.18 mJ/mm^2 时其表达量增高^[48]。由此推测低能流冲击波还可通过调控转化生长因子 $\beta 1$ /信号转导蛋白 Smad 通路影响瘢痕增生。

由此可知,冲击波对烧伤的作用体现为物理和生物学双重影响,对瘢痕抑制的分子生物调控主要通过调节平滑肌肌动蛋白、胶原蛋白、纤维蛋白、成纤维细胞以及以细胞机械转导途径影响核蛋白和基因的表达来实现,见表 1。

表 1 | 体外冲击波治疗烧伤的物理和生物学作用

作用类型	作用方式	作用途径	参与的主要因子	作用结果
物理作用	直接刺激	机械振动空化作用	胶原原纤维、感觉神经末梢、炎症细胞因子、趋化因子	软化瘢痕,缓解瘙痒疼痛,调控炎症,改善循环
生物学作用	间接反应	细胞机械转导	核蛋白、基因、转化生长因子、平滑肌肌动蛋白、纤维蛋白	调控细胞微环境及生物学行为,促进创面上皮化,抑制瘢痕

在动物实验研究中,目前已有研究者在小鼠、基因敲除小鼠、裸鼠、兔等小型动物以及马等大型动物中进行了冲击波治疗烧伤的研究,其中不同体型、同类型不同部位的研究结果均显示了冲击波对烧伤修复过程进行了分子生物学调控,大多具有积极的正向调控作用,见表 2。

表 2 | 体外冲击波疗法应用于烧伤研究的代表性动物模型

第一作者	发表年份	动物类型	部位	损伤深度	冲击波能流密度(mJ/mm^2)	脉冲次数(次)	主要结论
DAVIS ^[29]	2009	小鼠	背部皮肤	全层损伤	0.1	200	冲击波显著降低趋化因子,抑制炎症细胞浸润
HAYASHI ^[16]	2012	小鼠(基因敲除)	背部皮肤	全层损伤	0.25	100	应用冲击波后,促血管生成作用明显弱于野生型小鼠
GOERTZ ^[31]	2012	裸鼠	耳部	全层损伤	0.04, 0.015	500	应用冲击波后损伤处血管生成及血流量显著增加
LINK ^[39]	2013	马	颈部及前肢皮肤	全层损伤	0.11	100	冲击波抑制转化生长因子 $\beta 1$ 的表达
ZHAO ^[47]	2018	兔	耳部	全层损伤	0.1, 0.2	500	冲击波增加损伤处成纤维细胞密度

不同实验动物的皮肤存在损伤后修复速度、生化调节的差异,实验结果可能不同,不能直接比较,更多更接近人类损伤修复过程的动物模型需要被建立用于实验研究。

2.3.3 体外冲击波疗法改善瘢痕瘙痒疼痛 冲击波的机械振动可封闭局部神经末梢而产生镇痛效应^[49],通过应力刺激神经末梢痛觉感受器 C 纤维和 A δ 神经纤维的轴突,降低神经敏感性,抑制疼痛信号传导而缓解疼痛^[50]。同时体外冲击波疗法可以通过

对 P 物质及降钙素基因相关肽的调节修复微小无髓神经纤维,降低瘙痒及疼痛感^[51],在烧伤瘢痕的治疗过程中降低了瘙痒和疼痛对疗效的影响^[52]。在一项前瞻性随机双盲对照试验中,接受体外冲击波疗法(0.05–0.15 mJ/mm², 3 周,每周 1 次)的治疗组在疗程结束时,相对于假性刺激对照组,其痛阈、痛觉阶段评价和疼痛评分均得到显著改善($P < 0.05$),而与治疗前相比疼痛减轻有效率达到 85%,结果表明体外冲击波疗法能明显减轻烧伤后的瘢痕疼痛^[53]。此外,黎景波等^[54]针对 92 例下肢烧伤后瘢痕患者的研究也得出了相似的结果。他们对实验组应用体外冲击波疗法(2 000 脉冲,15 Hz)治疗 8 周,每周 1 次,治疗结束时其疼痛目测类比分显著优于无体外冲击波组,且双下肢屈、伸膝肌的峰值扭矩值均高于无体外冲击波组。廖曼霞等^[55]的研究也支持经体外冲击波治疗后烧伤患者目测类比分可以得到显著改善这一结论。上述研究均表明体外冲击波对缓解烧伤后的瘢痕疼痛有益。

除缓解疼痛外,体外冲击波疗法还可控制瘙痒、抑制瘢痕增殖、改善瘢痕处精细运动功能,提高生活质量。在体外冲击波疗法治疗四肢烧伤瘢痕的研究中,作者进行连续 6 周,每周 1 次的冲击波治疗(100 脉冲/cm², 0.1 J/mm², 4 Hz),治疗结束及之后的 1, 3 个月分别进行疼痛、瘙痒目测类比分,温哥华瘢痕量表评价,在所有时段评分均较治疗前改善($P < 0.05$),且在随访的第 3 个月时改善率分别达到 90%, 78%, 64%^[6]。JOO 等^[7]进行的一项针对 48 例右手烧伤后瘢痕体外冲击波(1 000–2 000 脉冲, 0.05–0.30 mJ/mm², 4 次)治疗的前瞻性随机双盲研究显示,相较于传统治疗,体外冲击波可以改善瘢痕红斑和增殖厚度,显著抑制瘢痕增生,减轻疼痛,改善手部精细活动能力。该作者在此之前的研究中,已经发现体外冲击波疗法可以显著减少烧伤相关的瘙痒症状。

以上临床研究证实体外冲击波疗法可以有效改善烧伤后瘢痕增生引起的瘙痒和疼痛感,抑制病理性瘢痕形成,改善精细运动功能。

2.3.4 体外冲击波疗法改善瘢痕处皮肤功能 烧伤后因烧伤深度和面积范围的不同可形成不同大小和挛缩程度的病理性瘢痕,连同周边菲薄新生表皮一起呈现出淡红至深红色,皮肤弹性减弱,分泌及屏障功能降低。体外冲击波疗法在应用过程中显示出可淡化瘢痕处颜色、改善皮肤弹性等特性。FIORAMONTI 等^[56]对 16 例烧伤后病理性瘢痕患者进行连续 6 周(每周 2 次)的体外冲击波治疗(0.037 mJ/mm², 4 Hz),治疗结束后,与冲击波作用前相比所有的瘢痕均获得了明显的软化和颜色改善($P < 0.05$)。

创面瘢痕处的弹性是评价预后的重要指标,但目前报道的结果并不一致。LEE 等^[57]进行的一项瘢痕双盲随机对照试验中,利用皮肤弹性测定仪(Cutometer)评价经体外冲击波疗法(0.05–0.30 mJ/mm²)治疗 6 周后的皮肤弹性,结果显示相较于标准治疗组,瘢痕体积和皮肤红斑有较大改善,但皮肤生物弹性无明显提升,同时黑色素水平、水分蒸发量均无明显差异。而 MOORTGAT 等^[8]进行了一项更长时间的随机对照试验,所有患者均行常规基础治疗,实验组给予体外冲击波疗法(0.25 mJ/mm², 6 Hz)每周 1 次共 10 次治疗,对照组给予假性刺激,利用同品牌弹性测定仪(Cutometer)在治疗第 1, 3, 6 个月时分别测定皮肤弹性,结果均优于对照组($P < 0.05$),且随着体外冲击波疗法治疗的持续,弹性逐渐改善,由此作者认为体外冲击波疗法能够提高愈合部位的皮肤弹性。

相较于在烧伤创面中的应用,体外冲击波治疗烧伤后瘢痕仅历经 9 年时间。FIORAMONTI 等^[56]于 2012 年根据体外冲击波

治疗下肢慢性溃疡的经验首次将其应用于烧伤瘢痕,获得了良好的瘢痕软化和外观改善。赵景春^[58]于 2015 年利用兔耳进行动物实验表明冲击波可抑制增生性瘢痕。此后更多学者从烧伤瘢痕处的真皮成纤维细胞实验以及更大样本量的前瞻性随机双盲临床试验验证了体外冲击波疗法对烧伤瘢痕的抑制和外观改善作用,研究时间脉络见表 3。

表 3 | 体外冲击波疗法应用于瘢痕修复主要研究的发表

第一作者	发表年份	研究类型	研究目的	主要结果	主要结论
FIORAMONTI ^[56]	2012	临床试验	研究冲击波对 16 例患者烧伤后病理性瘢痕的作用	瘢痕软化,外观改善	冲击波对烧伤后病理性瘢痕的治疗有效
赵景春 ^[58]	2015	动物实验	评价冲击波作用于兔耳增生性瘢痕的作用	瘢痕质地改善、色素下降、胶原束细、降低 α 平滑肌肌动蛋白 mRNA	冲击波抑制增生性瘢痕
CUI ^[38]	2018	细胞实验	探究冲击波对人类烧伤后增生性瘢痕的原代真皮成纤维细胞的作用	降低了瘢痕组织的成纤维细胞的迁移和 α 平滑肌肌动蛋白水平、纤维蛋白的表达	冲击波可能通过抑制上皮-间充质的转化而发挥抗瘢痕作用
JOO ^[7]	2020	前瞻性随机双盲临床试验	研究冲击波对 48 例患者手部烧伤后瘢痕及手部功能的影响	改善了疼痛评分、瘢痕厚度和手部功能	冲击波抑制烧伤瘢痕、减轻疼痛、改善手部功能
LEE ^[57]	2021	前瞻性随机双盲临床试验	研究冲击波对 48 例烧伤患者行皮肤移植后瘢痕的影响	减少瘢痕厚度、增加烧伤处移植皮肤油脂水平	冲击波能改善烧伤后相关瘢痕的特征

以上研究表明,在能流密度低于 0.3 mJ/mm² 时,低能流和高能流体外冲击波疗法均对烧伤有治疗作用,见图 5。

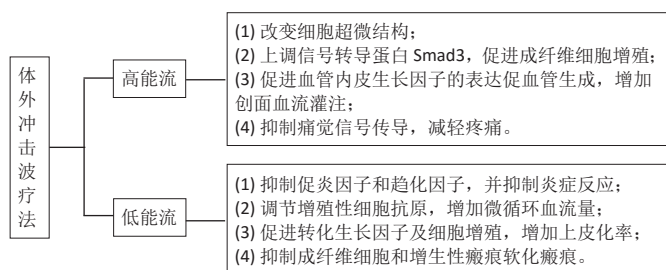


图 5 | 不同类型体外冲击波治疗烧伤的作用

在临床应用中无明确的数值分界, 单次脉冲数、治疗疗程及间隔均有较大差异, 见表 4, 其最佳治疗参数仍有待进一步研究。

表 4 | 体外冲击波治疗烧伤常见参数的临床应用

用途	第一作者	能流密度 (mJ/mm ²)	脉冲频率 (Hz)	单次脉冲 数(次)	治疗间隔	治疗 总次数	临床疗效
烧伤	MEIRER ^[5]	0.11	未描述	1 500	4 d	2	促进愈合
创面	OTTOMANN ^[35]	0.1	未描述	100	单次	1	促进愈合
烧伤	TAHERI ^[6]	0.1	4	100	每周 1 次	6	改善瘢痕
后瘢痕	JOO ^[7]	0.05–0.30	4	1 000–2 000	每周 1 次	4	改善瘢痕
	FIORAMONTI ^[56]	0.037	4	100	每周 2 次	12	改善瘢痕
	MOORTGAT ^[8]	0.25	6	30–50	每周 1 次	10	改善瘢痕

体外冲击波疗法通过机械振动和空化作用破坏已形成病理性的纤维交联,使纤维崩解,软化瘢痕组织的同时也可通过细胞机械转导途径调控成纤维细胞等修复性细胞的代谢,抑制上皮-间充质细胞转化减少新生瘢痕的形成。冲击波的局部神经封闭作用降低了烧伤后瘢痕所导致的瘙痒和疼痛,有利于功能锻炼等康复治疗,显著改善了烧伤患者的临床预后。除此之外,体外冲击波疗法在临床烧伤应用中还可淡化瘢痕颜色,改善局部皮肤弹性和外观。

细胞机械转导途径在体外冲击波促进烧伤创面的愈合以及调控烧伤后增生性瘢痕的进程2方面均发挥着重要作用,冲击波的传导最终引起蛋白、基因表达的变化调控细胞生化反应。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 以往研究存在的问题 体外冲击波疗法应用于烧伤治疗的16年间发展十分迅速,前文所述的相关研究已经从细胞、动物实验及临床应用中证实了冲击波具有促进烧伤创面愈合和改善后期瘢痕的双重作用。体外冲击波疗法通过细胞机械转导将振动传递到细胞膜、核膜及染色质,活化机械能敏感受体,改变基因和蛋白表达,调控修复进程的生化反应;改变细菌膜通透性发挥抑菌作用及调控内皮型一氧化氮合酶、核转录因子 κ B、趋化因子、细胞因子表达和水解酶活性等调节炎症反应;促进血管生成改善微循环;加速修复性细胞增殖及上皮化等作用共同促进烧伤创面的愈合。同时,体外冲击波疗法通过机械振动破坏瘢痕纤维间交联;空化作用崩解纤维软化瘢痕;对瘢痕组织产生分子生物学调控;改善瘢痕瘙痒疼痛症状和瘢痕处皮肤功能,从而改善烧伤后瘢痕的症状和外观。

目前尚无对体外冲击波疗法用于烧伤创面修复及瘢痕治疗的大样本多中心临床对照研究,多数文献未能进行双盲随机对照,难以排除安慰剂效应或观察者偏倚的影响。其次,尚缺乏体外冲击波疗法促进创面愈合和改善瘢痕完整的分子信号转导通路报告,具体潜在机制仍需要更深入地研究。不同研究者应用的治疗参数差异较大,且部分参数缺失,不便于文献间的横向比较;一部分研究中能流密度值不固定,难以排除作者的主观性对实验结果产生的偏倚。

体外冲击波治疗仪器便携,应用操作简单,其无创的治疗优势使患者具有良好的接受度,但烧伤创面皮肤屏障功能减弱,涂抹的耦合剂和冲击波探头消毒不严存在继发感染的风险,探头的挤压还可引起接触性皮炎等相关并发症^[59]。同时,参数调节不当、冲击波能量过高还可导致继发性组织损伤。

目前对冲击波介入及间隔时限、能流密度、脉冲频率、脉冲数和治疗周期尚无统一标准,在日常应用中需规范操作减少感染和二次损伤等并发症。临床治疗中,体外冲击波疗法大多应用于较小的烧伤创面(<15%体表面积),对大面积烧伤及最佳适应范围的研究不足。此外,尚无体外冲击波疗法对陈旧性烧伤瘢痕治疗的研究,可能的原因是新生瘢痕强度较低,更容易在冲击波作用下被破坏,而成熟期瘢痕的体外冲击波疗法治疗需要更多的探究。

3.2 文章的特点 文章从促进烧伤创面愈合及改善烧伤瘢痕2个方面将体外冲击波疗法应用于烧伤的研究加以总结论述,阐明了冲击波通过物理和生物学双重作用影响烧伤创面及瘢痕,表明细胞机械转导途径在体外冲击波治疗烧伤创面和瘢痕中发挥了重要的物理生物信号转导及调控作用。

3.3 研究的局限性 文章仅对医药卫生领域常用的中英文数据库进行了检索,可能造成其他数据库文献的遗漏,研究范围相对

局限。目前临床研究的数据不完备,未能对体外冲击波疗法的烧伤治疗进行系统的质量评价。

3.4 研究的意义 文章通过对冲击波治疗烧伤的机制、治疗参数和临床应用的综合阐述,为体外冲击波疗法作为烧伤治疗新技术的推广应用提供一定的理论及技术参考。

3.5 展望 现有研究表明,冲击波对烧伤具有良好的治疗效果,随着未来更多更深入的研究聚焦冲击波及烧伤,探索适应范围、规范治疗参数,相信体外冲击波疗法在烧伤的治疗中能得到更广泛的应用。

作者贡献: 安东负责综述的整体构思设计和文献检索。刘阳负责文献筛选和文献质量控制。安东和刘阳共同撰写文章,对文章具有同等贡献。杨通江负责文章审核。最终稿件文本经过了全体作者商定同意。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA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。

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。

4 参考文献 References

- [1] CHAUSSY C, BRENDEN W, SCHMIEDT E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*. 1980;2(8207):1265-1268.
- [2] SAUERBRUCH T, DELIUS M, PAUMGARTNER G, et al. Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N Engl J Med*. 1986;314(13):818-822.
- [3] XU ZH, JIANG Q, CHEN DY, et al. Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures. *Int Orthop*. 2009;33(3):789-793.
- [4] SUN J, GAO F, WANG Y, et al. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: a meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6621.
- [5] MEIRER R, KAMELGER FS, PIZA-KATZER H. Shock wave therapy: an innovative treatment method for partial thickness burns. *Burns*. 2005;31(7):921-922.
- [6] TAHERI P, KHOSRAWI S, MAZAHARI M, et al. Effect of extracorporeal shock wave therapy on improving burn scar in patients with burnt extremities in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci*. 2018;23:81.
- [7] JOO SY, LEE SY, CHO YS, et al. Clinical utility of extracorporeal shock wave therapy on hypertrophic scars of the hand caused by burn injury: a prospective, randomized, double-blinded study. *J Clin Med*. 2020;9(5):1376.
- [8] MOORTGAT P, ANTHONISSEN M, VAN DAELE U, et al. The effects of shock wave therapy applied on hypertrophic burn scars: a randomised controlled trial. *Scars Burn Heal*. 2020;6:1006867704.
- [9] TARNUZZER RW, SCHULTZ GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen*. 1996;4(3):321-325.
- [10] FINNERTY CC, JESCHKE MG, BRANSKI LK, et al. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet*. 2016;388(10052):1427-1436.
- [11] WOLFRAM D, TZANKOV A, PULZL P, et al. Hypertrophic scars and keloids-a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):171-181.
- [12] COTSARELIS G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1459-1468.
- [13] SPIEKSTRA SW, BREETVELD M, RUSTEMEYER T, et al. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen*. 2007;15(5):708-717.
- [14] 邢更彦, 张浩冲, 刘水涛, 等. 中国骨科疾病体外冲击波治疗指南(2019年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019,11(4):1-10.

- [15] DYMARK R, HALSKI T, PTASZKOWSKI K, et al. Extracorporeal shock wave therapy as an adjunct wound treatment: a systematic review of the literature. *Ostomy Wound Manage.* 2014;60(7):26-39.
- [16] HAYASHI D, KAWAKAMI K, ITO K, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen.* 2012;20(6):887-895.
- [17] 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 Biol Chem.* 2014;289(39):27090-27104.
- [18] INGBER DE. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *FASEB J.* 2006;20(7):811-827.
- [19] 盛伟, 张丽, 李美蓉, 等. 体外冲击波疗法促进组织修复及再生的机制综述 [J]. *解放军医学院学报*, 2020,41(6):638-643.
- [20] WANG N, TYTELL JD, INGBER DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(1):75-82.
- [21] CHIEN S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(3):H1209-H1224.
- [22] INGBER DE. The riddle of morphogenesis: a question of solution chemistry or molecular cell engineering? *Cell.* 1993;75(7):1249-1252.
- [23] HOLFELD J, TEPEKOYLU C, REISSIG C, et al. Toll-like receptor 3 signalling mediates angiogenic response upon shock wave treatment of ischaemic muscle. *Cardiovasc Res.* 2016;109(2):331-343.
- [24] KIM IG, LEE JY, LEE DS, et al. Extracorporeal shock wave therapy combined with vascular endothelial growth factor-C hydrogel for lymphangiogenesis. *J Vasc Res.* 2013;50(2):124-133.
- [25] ZINS SR, AMARE MF, TADAKI DK, et al. Comparative analysis of angiogenic gene expression in normal and impaired wound healing in diabetic mice: effects of extracorporeal shock wave therapy. *Angiogenesis.* 2010;13(4):293-304.
- [26] 赵景春, 戚春静, 于家傲, 等. 体外冲击波疗法对促进创面血管生成及愈合作用的研究进展 [J]. *中华损伤与修复杂志 (电子版)*, 2014,9(1):71-75.
- [27] 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(19):2366-2372.
- [28] HOLFELD J, TEPEKOYLU C, KOZARYN R, et al. Shockwave therapy differentially stimulates endothelial cells: implications on the control of inflammation via toll-like receptor 3. *Inflammation.* 2014;37(1):65-70.
- [29] DAVIS TA, STOJADINOVIC A, ANAM K, et al. Extracorporeal shock wave therapy suppresses the early proinflammatory immune response to a severe cutaneous burn injury. *Int Wound J.* 2009;6(1):11-21.
- [30] 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(6):984-989.
- [31] GOERTZ O, LAUER H, HIRSCH T, et al. Extracorporeal shock waves improve angiogenesis after full thickness burn. *Burns.* 2012;38(7):1010-1018.
- [32] KISCH T, SORG H, FORSTMEIER V, et al. Remote effects of extracorporeal shock wave therapy on cutaneous microcirculation. *J Tissue Viability.* 2015;24(4):140-145.
- [33] SCHADEN W, THIELE R, KOLPL C, et al. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. *J Surg Res.* 2007;143(1):1-12.
- [34] WANG FS, YANG KD, WANG CJ, et al. Shockwave stimulates oxygen radical-mediated osteogenesis of the mesenchymal cells from human umbilical cord blood. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):973-982.
- [35] OTTOMANN C, STOJADINOVIC A, LAVIN PT, et al. Prospective randomized phase II trial of accelerated reepithelialization of superficial second-degree burn wounds using extracorporeal shock wave therapy. *Ann Surg.* 2012;255(1):23-29.
- [36] ASCHERMANN I, NOOR S, VENTURELLI S, et al. Extracorporeal shock waves activate migration, proliferation and inflammatory pathways in fibroblasts and keratinocytes, and improve wound healing in an open-label, single-arm study in patients with therapy-refractory chronic leg ulcers. *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(3):890-906.
- [37] SUHR F, DELHASSE Y, BUNGARTZ G, et al. Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells. *Stem Cell Res.* 2013;11(2):951-964.
- [38] CUI HS, HONG AR, KIM JB, et al. Extracorporeal shock wave therapy alters the expression of fibrosis-related molecules in fibroblast derived from human hypertrophic scar. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):124.
- [39] LINK KA, KOENIG JB, SILVEIRA A, et al. Effect of unfocused extracorporeal shock wave therapy on growth factor gene expression in wounds and intact skin of horses. *Am J Vet Res.* 2013;74(2):324-332.
- [40] DJEDOVIC G, KAMELGER FS, JESCHKE J, et al. Effect of extracorporeal shock wave treatment on deep partial-thickness burn injury in rats: a pilot study. *Plast Surg Int.* 2014;2014:495967.
- [41] FINNERTY CC, JESCHKE MG, BRANSKI LK, et al. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet.* 2016;388(10052):1427-1436.
- [42] MAUCK MC, SHUPP JW, WILLIAMS F, et al. Hypertrophic scar severity at autograft sites is associated with increased pain and itch after major thermal burn injury. *J Burn Care Res.* 2018;39(4):536-544.
- [43] GERDESMAYER L, MAIER M, HAAKE M, et al. Physical-technical principles of extracorporeal shockwave therapy (ESWT). *Orthopade.* 2002;31(7):610-617.
- [44] SPEED CA. Extracorporeal shock-wave therapy in the management of chronic soft-tissue conditions. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(2):165-171.
- [45] KIM DH, HAN SH, SUH HS, et al. Benefits of extracorporeal shock waves for keloid treatment: a pilot study. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13653.
- [46] SAGGINI R, SAGGINI A, SPAGNOLI AM, et al. Extracorporeal shock wave therapy: an emerging treatment modality for retracting scars of the hands. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(1):185-195.
- [47] ZHAO JC, ZHANG BR, HONG L, et al. Extracorporeal shock wave therapy with low-energy flux density inhibits hypertrophic scar formation in an animal model. *Int J Mol Med.* 2018;41(4):1931-1938.
- [48] ZHAO JC, ZHANG BR, SHI K, et al. Lower energy radial shock wave therapy improves characteristics of hypertrophic scar in a rabbit ear model. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):933-939.
- [49] TAKAHASHI N, OHTORI S, SAISU T, et al. Second application of low-energy shock waves has a cumulative effect on free nerve endings. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;443:315-319.
- [50] FRICOVA J, ROKYTA R. The effects of extracorporeal shock wave therapy on pain patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(2):161-164.
- [51] D'AGOSTINO MC, CRAIG K, TIBALT E, et al. Shock wave as biological therapeutic tool: from mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. *Int J Surg.* 2015;24(Pt B):147-153.
- [52] 赵胜超, 陈永亮, 吴博, 等. 体外冲击波治疗增生性瘢痕的研究进展及机制探讨 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2019,31(2):149-152.
- [53] 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. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(32):e4575.
- [54] 黎景波, 曹海燕, 肖啸, 等. 综合康复结合冲击波治疗对下肢烧伤后增生性瘢痕患者疼痛程度及下肢功能的影响 [J]. *中国实用医药*, 2019,14(24):184-185.
- [55] 廖曼霞, 曹海燕, 易先锋, 等. 冲击波联合综合康复治疗对下肢烧伤后增生性瘢痕的疗效观察 [J]. *中国康复*, 2016,31(2):141-143.
- [56] FIORAMONTI P, CIGNA E, ONESTI MG, et al. Extracorporeal shock wave therapy for the management of burn scars. *Dermatol Surg.* 2012;38(5):778-782.
- [57] LEE SY, JOO SY, CHO YS, et al. Effect of extracorporeal shock wave therapy for burn scar regeneration: a prospective, randomized, double-blinded study. *Burns.* 2021;47(4):821-827.
- [58] 赵景春. 体外冲击波抑制兔耳增生性瘢痕的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [59] SHI L, LI Z, WANG P, et al. Irritant contact dermatitis following extracorporeal shockwave therapy: a case report. *Ann Palliat Med.* 2021. doi: 10.21037/apm-20-1830.

(责任编辑: WJ, ZN, SX)