

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.03.016

## 体外冲击波治疗早中期膝关节骨关节炎的近期临床疗效观察\*

李涛<sup>1</sup>, 宋奇志<sup>1</sup>, 裴建祥<sup>1</sup>, 王愉乐<sup>2</sup>, 牛陵川<sup>2△</sup>

(1. 重庆市重钢总医院骨科 400081; 2. 重庆医科大学附属第二医院康复科, 重庆 400010)

**[摘要]** **目的** 观察体外冲击波(ESW)治疗早中期膝关节骨关节炎的疗效及安全性。**方法** 收集2013年2月至2015年4月早中期膝关节骨关节炎患者90例,分为塞来昔布组与ESW组。塞来昔布组接受2周塞来昔布(200 mg, 1次/天)治疗,两组均接受体外ESW治疗的操作流程,但塞来昔布组设备无能量输出。采用疼痛视觉模拟评分(VAS)、Lequene-Mery评分系统、WOMAC骨关节炎指数及不良事件判定治疗有效性及安全性。**结果** 治疗后4周,静息状态下VAS评分改善情况两组差异无统计学意义,但ESW组负重情况下VAS评分的改善明显优于塞来昔布组( $P<0.05$ );治疗后12周,ESW组在静息和负重情况下VAS评分的改善均明显优于塞来昔布组( $P<0.05$ ),同时ESW组Lequene-Mery及WOMAC的评分改善也明显优于塞来昔布组( $P<0.05$ )。**结论** 体外冲击波治疗早中期膝关节骨关节炎近期临床疗效优于单纯塞来昔布治疗组。

**[关键词]** 骨关节炎,膝;体外冲击波;疼痛视觉模拟评分**[中图分类号]** R684**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)03-0338-03**Observation on short term effect of extracorporeal shock wave for treating early and middle stage of knee osteoarthritis\***Li Tao<sup>1</sup>, Song Qizhi<sup>1</sup>, Pei Jianxiang<sup>1</sup>, Wang Yule<sup>2</sup>, Niu Lingchuan<sup>2△</sup>

(1. Department of Orthopedics, Chonggang General Hospital, Chongqing 400081, China;

2. Department of Rehabilitation, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect and safety of extracorporeal shock wave (ESW) therapy in treating early and middle stage of knee osteoarthritis. **Methods** Totally 90 patients with early and middle stage of knee osteoarthritis from February 2013 to April 2015 were collected and randomly assigned to the celecoxib group and ESW group. The celecoxib group received the 2-week celecoxib (200mg once daily) therapy. The two groups received the operational process of ESW therapy. But there was no energy output in the celecoxib group. The therapeutic effect and safety were evaluated with the Visual Analog Scale (VAS), Lequene-Mery scoring system, Western Ontario, McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and adverse events. **Results** The VAS score improvement under resting state had no statistical difference between the two groups, while the improvement of VAS score under weight-bearing state in the ESW group was significantly superior to that in the celecoxib group ( $P<0.05$ ), meanwhile the improvement of VAS, Lequene-Mery and WOMAC scores in the ESW group were significantly superior to the celecoxib group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The short term effect of ESW therapy in treating early and middle stage of knee osteoarthritis is better than that of the simple celecoxib group.

**[Key words]** osteoarthritis, knee; extracorporeal shock wave; VAS

目前我国约1.2亿人正在饱受骨关节炎(osteoarthritis, OA)的折磨,OA系多因素导致关节软骨破坏,同时累及关节周围骨骼、肌肉、韧带和滑膜的一种慢性退行性关节病变<sup>[1]</sup>,好发于人体承重关节,最常见累及膝关节,因关节疼痛、肿胀和进行性功能障碍,严重影响患者的生活能力和生存质量<sup>[1-2]</sup>。美国骨科医师协会新发布的《膝关节炎临床实践指南第2版》,已经明确建议不推荐使用氨基葡萄糖、软骨素和透明质酸及针灸等治疗,仅留下非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)作为基础用药。而手术治疗创伤大,费用昂贵,这也敦促研究者和临床医师寻找其他方式应用于早中期OA的治疗。20世纪90年代,体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)疗法作为新的非侵入性治疗方法,具有治疗时间短,风险较小,一般不必麻醉,术后恢复快,治疗费用较低等优点。虽然目前被国际肌肉骨骼学会批准作为ESW治疗标准适应证的只有足底筋膜炎、肱骨外上髁炎、肱骨

内上髁炎、钙化性肩关节周围炎等4种疾病,但ESW已经在临床广泛应用于包括骨不连,早期股骨头坏死,肌肉痉挛等多种疾病。本研究对90例膝关节OA患者进行了冲击波的单盲平行对照临床研究,验证其有效性及安全性。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择2013年2月至2015年4月就诊于重钢总医院骨科及重庆医科大学附属第二医院康复科的90例患者,均为女性,年龄60~83岁,病程最短2个月,最长24个月,膝关节X线片检查结果提示为K-L分期为2期或3期。纳入标准:符合1995年美国风湿病协会制订的膝骨性关节炎诊断标准;患者年龄大于或等于50岁;4周内未使用NSAIDs,6个月内未使用玻璃酸钠或皮质激素类药物;4周内未使用影响止血功能的药物;知情同意并签署相关医疗文书,定期随访。排除标准:风湿和类风湿关节炎、感染性关节炎、痛性关节炎等其他关节疾病;关节局部恶性肿瘤及膝关节手术史;伴有严重

\* 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(20142154)。 作者简介:李涛(1976-),副主任医师,硕士,主要从事骨关节方面研究。

△ 通信作者, E-mail: 378442578@qq.com。

表 1 2 组膝关节 OA 患者的一般资料比较

组别	n	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	K-L 分期(n)		受累膝关节数 (n)	VAS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	
				2 期	3 期		静息	负重
塞来昔布组	45	65.42 ± 12.74	27.31 ± 2.50	20	25	48	6.04 ± 1.12	7.31 ± 1.03
ESW 组	45	64.32 ± 11.83	26.23 ± 2.82	22	23	45	5.89 ± 0.94	7.50 ± 1.11

骨质疏松;伴有严重器质性心肺疾病或其他疾病;安装有起搏器;凝血功能障碍。本研究已经分别通过重钢总医院及重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准。两组患者的年龄、BMI、K-L 分期、视觉模拟评分法(VAS)评分、受累膝关节数等均差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 分组及基线水平 将患者按就诊顺序对应随机数字将受试者依次分配至塞来昔布组和 ESW 组,每组各 45 例。塞来昔布组接受 2 周塞来昔布(200 mg,晨服,1 次/天,辉瑞制药有限公司)治疗,两组均接受冲击波的操作流程,但塞来昔布组设备无能量输出。

1.2.2 ESW 治疗 采用 MASTERPULS MP100 骨科弹道式冲击波仪(AS.1366,瑞士,STORZ AG 公司)。定位于膝关节痛点,如痛点有多处则采用多部位复合治疗,避开重要的神经及血管,冲击频率 6~8 Hz,单侧膝关节冲击 4 000~6 000 次,每次时间 3~5 min,选择安全性最高的低能量强度 0.20~0.25 mJ/mm<sup>2</sup> 作为治疗输出强度,每周 1 次,连续 4 次 1 个疗程。治疗过程未使用任何麻醉药物和镇静剂,操作完成后膝关节制动 5 min,0.5 h 无异常后离开治疗室。塞来昔布组与 ESW 组一样的操作流程,但设备无能量输出。

1.2.3 疗效评价方法 采用 VAS、Lequene-Mery 膝关节 OA 评分系统和 WOMAC OA 指数,分别在治疗前、治疗后 4 周及 12 周对 3 组患者进行评定。VAS 评价疼痛程度,分值范围 0~10 分,分数越高表示疼痛越严重,分别对患者的静息状态及负重状态进行疼痛评价,以  $VAS\Delta = VAS\text{治疗前} - VAS\text{治疗后}$  评分判断疼痛缓解效果,如为负数证明疼痛进一步加重。Lequene-Mery 评分系统包括:疼痛(0~6 分),压痛(0~3 分),肿胀(0~3 分),晨僵(0~3 分),行走能力(0~8 分);总分范围 0~23 分,分数越高表示病情程度和功能状态情况越严重。以  $Lequene-Mery\Delta = Lequene-Mery\text{治疗前} - Lequene-Mery\text{治疗后}$  评分判断膝关节功能,如为负数证明膝关节功能下降。WOMAC OA 指数包括:疼痛(0~20 分),关节僵硬(0~12 分),机体功能(0~68 分);总分范围 0~100 分,分数越高表示临床病情程度越严重。以  $WOMAC\Delta = WOMAC\text{治疗前} - WOMAC\text{治疗后}$  评分判断膝关节 OA 的严重程度,如为负数证明膝关节 OA 病情进一步加重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 版统计软件对数据进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

最终患者完成试验的病例数为 85 例;塞来昔布组 43 例,ESW 组 42 例。塞来昔布组因药物不良反应停用塞来昔布 2 例;ESW 组中有 3 例患者在治疗期间因疼痛缓解不明显或加重导致加用塞来昔布等非甾体类消炎止痛药物治疗。

2.1 不良事件监测 完成 ESW 治疗后有 3 例患者出现膝关节皮下出血点,均未予特殊处理,红肿及出血点 5 d 内消退;另有 3 例患者在完成第 1 次的 ESW 治疗后即出现膝关节疼痛明显加重,疼痛时间持续超过 3 d,加用塞来昔布等非甾体类消炎止痛药物治疗后缓解,为排除病例。另有 2 例患者出现服用塞来昔布后胃部不适或消化不良,停药后好转,亦为排除病例。

2.2 膝关节疼痛的改善情况 干预前两组患者的静息及负重状态下的 VAS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 4 周,静息状态下 VAS 评分两组仍差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 ESW 组负重情况下的 VAS 评分优于塞来昔布组( $P < 0.05$ );治疗后 12 周,ESW 组在静息和负重情况下的 VAS 评分均明显优于塞来昔布组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 治疗后患者 VAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	状态	治疗后 4 周	治疗后 12 周
塞来昔布组	静息	3.79 ± 0.71	1.73 ± 0.63
	负重	2.04 ± 0.52	1.08 ± 0.32
ESW 组	静息	3.62 ± 0.83	3.48 ± 0.66 <sup>a</sup>
	负重	3.54 ± 1.05 <sup>a</sup>	3.31 ± 0.79 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与塞来昔布组比较。

2.3 膝关节功能的改善情况 干预前两组患者的 Lequene-Mery 及 WOMAC 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 4 周,两组患者的 Lequene-Mery 评分及 WOMAC 评分均各自有所下降,但改善情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 12 周,ESW 组的 Lequene-Mery 及 WOMAC 评分明显优于塞来昔布组( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 治疗后患者膝关节功能改善情况( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	评分方式	治疗后 4 周	治疗后 12 周
塞来昔布组	Lequene-Mery	6.86 ± 1.12	4.28 ± 1.23
	WOMAC	13.34 ± 2.91	17.87 ± 2.82
ESW 组	Lequene-Mery	7.14 ± 1.34	8.38 ± 1.62 <sup>a</sup>
	WOMAC	15.83 ± 3.72	36.53 ± 4.11 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与塞来昔布组比较。

3 讨 论

2005 年 MARK 将 ESW 作用于马的膝关节/腕关节 OA,发现能明显减少疼痛指数,之后众多学者通过对兔膝关节 OA、狗髌关节 OA、马腕骨关节 OA 等研究发现 ESW 能增加动物的步行距离,减少跛行指数及疼痛指数<sup>[3-6]</sup>。基础的动物实验验证了 ESW 是对 OA 治疗的有效性和安全性,显示其良好的应用前景。

随着 ESW 治疗适应证的不断拓展,在查阅为数不多的冲击波联合臭氧/玻璃酸钠,或是单纯冲击波治疗膝关节 OA 的临床报道中,发现虽然其治疗参数包括电压、频次及疗程等各

不相同,但均选择的低-中量能流密度即治疗强度( $\leq 0.6$  mJ/mm<sup>2</sup>)<sup>[7-10]</sup>。众所周知冲击波是一种因压力急剧变化而产生的脉冲声波,掌握好治疗强度是冲击波应用的第一要素,强度过大肯定对软骨细胞具有杀伤作用。已有研究者分离出 OA 患者的软骨细胞及兔膝关节的软骨细胞,暴露于不同能流密度水平,再利用显微镜观察死亡细胞数量,电泳检测 DNA 片段等检测方法,结果发现低能量( $\leq 0.28$  mJ/mm<sup>2</sup>) ESW 对软骨细胞不仅不会产生有害作用,还能够显著促进软骨细胞增殖,促进软骨细胞促增殖因子成纤维细胞生长因子(bFGF)、结缔组织生长因子(CTGF)的表达<sup>[11]</sup>;而高能量 ESW 对软骨细胞合成 II 型胶原则有抑制作用<sup>[12]</sup>。这些离体试验证实了低能量 ESW 对 OA 治疗的安全性。同时,亦有学者进行了兔和马的 OA 模型及新西兰未成年白兔的股骨头活体试验,其研究结果提示高能量 ESW( $>0.6$  mJ/mm<sup>2</sup>)并未对关节软骨造成病理改变<sup>[13-14]</sup>。在 ESW 治疗 4 类标准适应证疾病的众多临床研究结果提示,肌腱、韧带及关节对低-高能量 ESW 均有良好的耐受性,可见控制好冲击波的治疗参数,治疗膝关节 OA 具有较高的安全性,因此本课题组选择的治疗强度为 0.20~0.25 mJ/mm<sup>2</sup>。

在 ESW 治疗网球肘、腱鞘炎及肩周炎时,出现治疗后一过性疼痛加重多在首次治疗后,但疼痛一般不超过 3 d。但在本课题组的整个试验研究过程中,亦有 3 例患者在完成第 1 次的 ESW 治疗后即出现膝关节疼痛明显加重,并且疼痛时间持续超过 3 d,加用塞来昔布等非甾体类消炎止痛药物治疗数天后疼痛有缓解,作为排除病例,但疼痛加重原因暂时未能明确,是否与膝关节是最重要的负重关节有关,或是其他未知原因。试验中还出现 3 例治疗后膝关节皮下出血点,未做特殊处理,5 d 内消退,患者均继续完成了后续试验。在治疗后 12 周,ESW 组在 VAS、Lequene-Mery 及 WOMAC 评分各项指标改善情况均明显优于塞来昔布组,上诉结果充分证实对于早中期的 OA 患者来说,冲击波不失为一个可取的选择。

目前对于冲击波治疗 OA 的作用机制尚未完全清楚,作为一种机械波,研究者认为主要与松解粘连,改善局部血运,缓解疼痛与代谢激活效应有关。冲击波使靶点组织周围的化学介质发生改变<sup>[4,6]</sup>,包括一氧化氮、血管生长因子等血管活性物质、致痛 P 物质、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子等炎性介质均有不同程度的升高,这亦是某些患者治疗后疼痛加重的原因。同时这些因子也启动了机体的自我修复程序,促进局部细胞膜通透性增加及离子通道的大量开放,使细胞内外离子交换过程活跃,代谢分解产物最终被清除和吸收,使 OA 的慢性炎症得到减轻和消退,临床症状亦得到有效控制。

虽然研究初步证实 ESW 对症状性膝关节 OA 有良好疗效,但其能否延缓关节软骨的退变,阻止 OA 病情的进展,还需要更长时间的观察研究。目前关于冲击波治疗膝关节 OA 的大规模双盲、前瞻、多中心临床试验仍少见相关报道,且治疗的最适宜参数包括治疗频率,强度,时间等都需进一步研究。

## 参考文献

[1] Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, et al. Current con-

cepts in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(3):1-3.

- [2] Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States; arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(11):2271-2279.
- [3] Revenaugh MS. Extracorporeal shock wave therapy for treatment of osteoarthritis in the horse; clinical applications[J]. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2005, 21(3):609-625.
- [4] Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, et al. Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(9):1093-1096.
- [5] Mueller M, Bockstahler B, Skalicky M, et al. Effects of radial shockwave therapy on the limb function of dogs with hip osteoarthritis[J]. *Vet Rec*, 2007, 160(22):762-765.
- [6] Frisbie DD, Kawcak CE, McIlwraith CW. Evaluation of the effect of extracorporeal shock wave treatment on experimentally induced osteoarthritis in middle carpal joints of horses[J]. *Am J Vet Res*, 2009, 70(4):449-454.
- [7] 赵喆, 史展, 闫君, 等. 体外冲击波治疗早中期膝关节炎的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(1):76-78.
- [8] 姚东文, 卓锦钊, 马赛, 等. 体外冲击波联合臭氧关节腔注射治疗膝关节炎的临床观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(8):638-640.
- [9] 丁远远, 姚鹏. 气压弹道式体外冲击波联合玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(7):799-803.
- [10] 张仕年, 王萧峰, 章东. 骨关节炎体外冲击波治疗的能量分布研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2015, 32(2):300-304.
- [11] 王明波, 邢更彦, 李志国, 等. 体外冲击波对体外培养兔关节软骨细胞增殖及 bFGF、CTGF 表达的影响[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(7):1160-1163.
- [12] Wang CJ, Weng LH, Ko JY, et al. Extracorporeal shock-wave therapy shows chondroprotective effects in osteoarthritic rat knee[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011, 131(8):1153-1158.
- [13] Mayer-Wagner S, Ernst J, Maier M, et al. The effect of high-energy extracorporeal shock waves on hyaline cartilage of adult rats in vivo[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(8):1050-1056.
- [14] Murata R, Nakagawa K, Ohtori S, et al. The effects of radial shock waves on gene transfer in rabbit chondrocytes in vitro[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(11):1275-1282.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-10-16)