·临床研究·

低强度聚焦超声治疗慢性软组织损伤性疼痛的疗效及远期评价*

徐 城[1] 刘丹彦[1,2]

摘要

目的:探讨低强度聚焦超声治疗慢性软组织损伤的安全性、有效性及远期效果。

方法:选择120例慢性软组织损伤患者,随机分为实验组(TG组:药物+理疗)和对照组(CG组:药物+假理疗),两组均在口服药物的基础上给予真假聚焦超声治疗,连续治疗5次。记录每次治疗起效时间(T),在治疗前(T1),治疗后即刻(T2)、15min(T3),30min(T4)、24h(T5)用数字评估法(NRS)评估局部疼痛,记录不良反应。1个月、3个月、6个月随访患者局部疼痛(NRS评分),功能障碍改善评分、口服止痛药的种类和数目及再次入院情况。

结果:TG组治疗后平均起效时间由(43.76±19.01)s延长至(101.50±30.35)s,差异有显著性意义($P<0.05$)。TG组治疗后NRS评分由(5.28±1.02)分下降至(1.02±0.92)分,CG组由(5.49±1.02)分下降至(3.34±0.88)分,差异有显著性意义($P<0.05$)。两组不同时间点NRS评分降低不同,TG组治疗总体效果优于CG组,差异有显著性意义($P<0.05$)。组内比较:TG组第1—5次治疗后NRS评分与前次同一时间点比较评分有显著下降,差异有显著性意义($P<0.05$)。TG组治疗结束30min后NRS评分降低最显著,差异有显著性意义($P<0.05$),而治疗结束后24h NRS评分降低最不明显。两组均无不良反应发生。TG组随访1个月、3个月、6个月NRS评分逐渐增加,两两比较差异有显著性意义($P<0.05$)。随着随访时间延长,功能减退、服用止痛药、再次入院的患者比例增加。

结论:低强度聚焦超声联合药物治疗慢性软组织损伤性疼痛安全、有效,总体疗效优于单独使用药物治疗;且重复多次治疗优于单次治疗效果;单次治疗30min后疼痛缓解最佳,24h后止痛效果明显衰减;其远期效果还需进一步探索更佳治疗模式和疗程。

关键词 聚焦超声;慢性软组织损伤;疗效;远期评价

中图分类号:R454, R274.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-12-1248-05

The effect and long-term evaluation of low intensity focused ultrasound towards chronic soft tissue injury pain/XU Cheng, LIU Danyan//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(12): 1248—1252

Abstract

Objective: To evaluate the effect, safety and long-term result of low intensity focused ultrasound towards chronic soft tissue injury.

Method: One hundred and twenty patients were randomized to a treatment group (TG) or a control group (CG). All patients took the same medicine. The TG group received a series of low intensity focused ultrasound treatments over a period of 5d; while the CG group received sham treatments. Self-report outcomes were measured before and 10min, 15min, 30min, 24h after the treatments with NRS (numeric rating scale) scores. Adverse reactions of both groups and the onset time of TG were recorded too. In addition, follow up evaluation (1 month, 3 months, 6 months after the last treatment) included the NRS scores, number of people who had function impairment or readmission, and amount of medicine needed.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.010

*基金项目:重庆市科委重点实验室专项经费;国家临床重点专科[财社(2011)170号];重庆市医学重点学科[渝卫科教(2007)2号]

1 重庆医科大学附属第一医院麻醉科,重庆,400016; 2 通讯作者

作者简介:徐城,女,硕士研究生,医师; 收稿日期:2014-11-06

Result: The onset time of TG increased gradually from (43.76±19.01)s to (101.50±30.35)s ($P<0.05$). The NRS scores of TG and CG decreased respectively from (5.28±1.02) to (1.02±0.92), (5.49±1.02) to (3.27±0.92) after treatments, there were significant differences in both groups. In general the patients of TG had significantly less pain after treatment than patients of CG in most times ($P<0.05$). NRS scores revealed that pain decreased gradually in TG after the 5th treatment than the former treatment ($P<0.05$). Within group comparisons, 30min after treatment the most reduction of pain was observed, while 24h after treatment, NRS scores decreased fewer than other times, the difference had statistical significance ($P<0.05$). None of the groups reported any adverse reaction. With long-term follow-up, the number of people who had dysfunction, took analgesic and readmission increased with time extension($P<0.05$).

Conclusion: Low intensity focused ultrasound treatment combined with medicine appeared to be more effective in relieving chronic pain than single drugs, safety were guaranteed in both groups. The effect of 5 times low intensity focused ultrasound treatment was better than one time treatment. In a single course of treatment, 30min after treatment showed the best effect, but 24h after treatment the effect declined obviously. Long-term effect of focused ultrasound should be remain to further search and improve.

Author's address The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 400016

Key word focused ultrasound; chronic soft tissue injury; effect; long term outcome

慢性软组织损伤性疼痛是临床常见病、多发病,其顽固的疼痛及所致的功能障碍、心理疾患常难以愈合。聚焦超声治疗将能量集中投射到靶点病变部位,使超声波投射剂量更大、更集中[1]。研究证实聚焦超声治疗慢性软组织损伤性疼痛安全有效[2—3],但对低强度聚焦超声重复治疗的效果及远期评价尚未见报道。本研究通过观察低剂量聚焦超声治疗后不同时间点数字评估法评分(numeric rating scales, NRS),观察其效果差异及持续时间。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过重庆医科大学伦理委员会审查,入选患者均签署知情同意书。2012年4月1日—2014年4月1日,重庆医科大学疼痛科收治的慢性疼痛的患者,其中120例符合郑筱英[4]提出的颈、肩、臂、腰、臀、腿软组织损伤患者,以疼痛为主要症状,不同部位的临床表现具体参照郑树森[5]《外科学》中慢性软组织损伤诊断标准,病程>3个月,无药物过敏史及聚焦超声治疗禁忌证(硬膜囊或神经根受压的腰椎间盘突出症;合并神经根型颈椎病;脊髓型颈椎病或胸廓出口综合征;肿瘤;血栓;治疗局部皮肤急性感染、皮肤病、皮肤感觉障碍、手术或外伤性瘢痕患者;合并全身严重的骨质疏松;安置心脏起搏器或心肺功能严重异常的患者;急性炎症和出血9d内的患者;未控制的糖尿病患者;妊娠期的患者;眼部、睾丸部位),能正确理解NRS评分并配合完成治疗者纳入本研究。其中男性43例,女性77例,年龄18—75岁,病程3个月—20年。见表1。

表1 治疗前患者一般情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

	治疗前		治疗前两组比较	
	TG组(58例)	CG组(55例)	t	P
性别(M/F)(例)	18/40	20/35		0.833
年龄(岁)	49.47±13.73	51.58±15.37	-0.672	0.503
BMI	22.92±2.34	23.64±2.92	-1.450	0.150
数字评估法评分(NRS)	5.28±1.02	5.49±1.02	-2.26	0.822

1.2 实验设计及干预措施

采用双盲的实验方法,每位入选者按照就诊的先后顺序,通过电脑随机分为实验组(TG组:药物+理疗)和对照组(CG组:药物+假理疗)。使用重庆HIFU公司生产的LCA100型低强度聚焦超声治疗仪,超声波输出频率为0.8MHz,输出模式为连续正弦波+脉冲波。治疗能量分为4档:Ⅰ档输出功率为0.30W/cm^2,Ⅱ档为0.70W/cm^2,Ⅲ档为1.00W/cm^2,Ⅳ档为1.40W/cm^2,根据治疗部位及深度选择大小超声探头。由同一位治疗者实施治疗。TG组:治疗者以Ⅲ档开始寻找与病痛有关的压痛或敏感点,以该点作为治疗起点,聚焦超声探头集中治疗,依据患者反应逐级降低或者增加档位直至患者出现酸、麻、胀、痛等反应,以患者出现上述异感的最低档维持治疗10min,治疗以5次为一个疗程。CG组同样的方

式治疗，理疗仪器不接通电源开关。观察终点：患者5次治疗结束或治疗未达5次NRS评分为0分，功能障碍分级为0级。两组均在治疗结束后1h及8h服用药物：氯诺昔康8mg+乙哌立松50mg+氨基葡萄糖胶囊0.75g（所有药物均为同一厂家，同一批次）。在不同的时间点由第三方记录各项评价指标。

1.3 评价指标

1.3.1 近期指标：起效时间（T）：聚焦超声接触局部疼痛部位直至患者出现（酸、麻、胀、痛感）的时间。第1次治疗前（G1T1）、治疗后即刻（G1T2）、治疗后15min（G1T3）、治疗后30min（G1T4），治疗后24h（G1T5），依次第2次相同时间点G2T1、G2T2、G2T3、G2T4、G2T5……第5次G5T1、G5T2、G5T3、G5T4、G5T5后评估局部疼痛（NRS评分），同时每次治疗后24h NRS评分均为下一次治疗前的NRS评分（G1T5=G2T1，G2T5=G3T1，G3T5=G4T1，G4T5=G5T1）。记录不良反应。

1.3.2 远期指标：随访两组1个月、3个月、6个月局部疼痛（NRS评分），功能障碍分级（0级：正常；Ⅰ级：轻度受限，功能活动范围在正常范围的1/2以上，对生活和工作无明显影响；Ⅱ级：中度受限，功能活动范围在正常范围的1/2—1/3之间，工作和生活有一定困难；Ⅲ级：重度受限，功能活动范围在正常范围的1/3以下，基本丧失局部功能），口服止痛药的数量及再次入院情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析处理，计数资料采用χ^2检验，计量资料以均数±标准差表示。采用重复测量方差分析，两两比较采用LSD检验。

2 结果

2.1 实验完成情况和一般资料比较

TG组60例患者中有2例因工作原因退出治疗，58例患者完成治疗，完成率98%；CG组60例患者中4例疼痛缓解不明显运用补救镇痛，1例因工作原因退出治疗，55例完成治疗，完成率91.67%。两组均未观察到不良反应。CG组患者治疗5次后多数因疼痛缓解不明显，治疗结束后运用补救镇痛，故远期疗效仅评估TG组。TG组出院1月，51例完成随访，3月，50例完成随访，6月，44例完成随访。失访的主要原因是患者地处偏远未能按时复诊或者联系方式改变。治疗前两组在年龄、性别构成、患病时间、体重指数（body mass index, BMI）、NRS评分相比均无显著性差异（$P>0.05$）。

2.2 近期评价

组间比较，除G1T5，G2T5两个时间点（前两次治疗24h后），TG组与CG组NRS评分差异无显著性意义（$P>0.05$），其余时间点TG组NRS评分均低于CG组，差异有显著性意义（$P<0.05$）。两组均未观察到不良反应。组内比较：随着治疗次数增加，TG组每次治疗起效时间逐渐延长，组内各次间比较差异有显著性意义（$P<0.01$）。TG组各次治疗后相同时间点NRS评分比较：G5T1<G4T1<G3T1<G2T1<G1T1，G5T2<G4T2<G3T2<G2T2<G1T2，G5T3<G4T3<G3T3<G2T3<G1T3，G5T4<G4T4<G3T4<G2T4<G1T4，差异有显著性意义（$P<0.05$）；各次治疗后，TG组不同时间点NRS评分由高到低为：治疗前>治疗后24h>治疗后即刻>治疗后15min>治疗后30min，各时间点间比较差异有显著性意义（$P<0.05$）。

2.3 远期评价

随着随访时间延长，患者NRS评分增加，各时间段间比较差异有显著性意义（$P<0.01$），同时服用止痛药、再次入院、中度及重度功能障碍的患者比例增加。

图1 TG组与CG组治疗不同时间点NRS评分比较

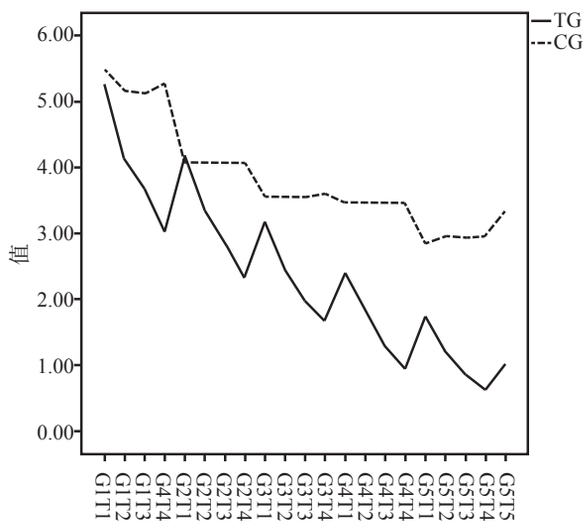

表2 TG组每次治疗起效时间比较 ($\bar{x}\pm s$,s)

次数	第1次	第2次	第3次	第4次	第5次
起效时间	43.76±19.01	59.33±19.04①	73.28±21.70①	88.67±22.18①	101.50±30.35①

①与前一次两两比较$P<0.05$

表3 TG组与CG组治疗不同时间点NRS评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	TG组(58例)	CG组(55例)
G1T1	5.28±1.02	5.49±1.02
G1T2	4.11±1.06②	5.16±1.02①
G1T3	3.66±1.15③	5.12±1.04①
G1T4	3.02±1.08④	5.27±0.97①
G2T1	4.18±1.21⑤	4.07±1.00
G2T2	3.34±1.01②	4.07±1.00①
G2T3	2.86±0.96③	4.06±0.99①
G2T4	2.30±0.85④	3.55±0.98①
G3T1	3.17±1.12⑤	3.56±1.04
G3T2	2.43±0.89②	3.55±1.01①
G3T3	1.97±0.91③	3.55±1.03①
G3T4	1.66±0.88④	3.60±1.01①
G4T1	2.40±0.97⑤	3.46±0.97①
G4T2	1.80±0.88②	3.46±0.97①
G4T3	1.28±0.81③	3.46±0.97①
G4T4	0.94±0.78④	3.46±0.97①
G5T1	1.75±0.87⑤	2.84±0.88①
G5T2	1.21±0.89②	2.95±0.87①
G5T3	0.86±0.88③	2.93±0.88①
G5T4	0.62±0.74④	2.95±0.87①
G5T5	1.02±0.92⑤	3.34±0.88①

同一时间点上的两组比较:①$P<0.05$;TG组每次治疗后10米in两两比较:②$P<0.05$;TG组每次治疗后15min两两比较:③$P<0.05$;TG组每次治疗后30min两两比较:④$P<0.05$;TG组每次治疗后24h两两比较:⑤$P<0.05$

表4 TG组远期疗效评价

	NRS	功能障碍(例)				服用止痛药(例)			再次入院(例)	
		0	1	2	3	0	1	>1	是	否
治疗前	5.28±1.02	8	34	13	5	12	30	18		
出院时	1.02±0.92	46	12	0	0	48	10	0	0	58
1个月时	1.80±0.88①②	40	8	3	0	40	10	1	3	48
3个月时	2.20±0.74①②	33	10	6	1	35	12	3	7	43
6个月时	3.27±0.92①②	26	9	6	3	29	11	4	9	35

与出院时比较:①$P<0.05$;与治疗前比较:②$P<0.05$
注:0,功能正常;1,轻度受限;2,中度受限;3,重度受限

3 讨论

目前治疗慢性软组织损伤性疼痛方法较多,其中药物及理疗方便、无创已成为患者首选的治疗方式。本研究采用短期口服氯诺昔康、乙哌立松、氨基葡萄糖胶囊,达到缓解疼痛、改善肌紧张、润滑关节、减轻炎性反应作用;同时采用聚焦超声通过聚焦靶点治疗,借助其热效应和非热效应阻断疼痛的恶性循环达到治疗目的[6]。研究显示连续5次治疗后TG组NRS评分显著低于CG组,表明聚焦超声与药物结合治疗,能达到更佳的镇痛效果;而第1、2次治疗后24h,两组NRS评分无显著差异,可能与聚焦超声治疗24h后作用衰减有关,提示聚焦超声单次治疗,效果持续时间短,与既往研究相符[1—3],因而建议采用重复治疗,增强远期疗效。本研究两组均无不良反应发生,一方面与研究者严格遵守纳入及排除标准,且全程跟踪密切观察患者的治疗反应有关,另一方面借鉴王涛等[1]在基础实验的研究结果,在聚焦超声治疗中,以患者行为学反应作为不可耐受剂量的预警标准,可以保证被治疗者的安全,故本研究以患者出现异感的最小强度作为治疗标准,增加了治疗的安全性。

前列腺素E2被认为是重要的炎症和疼痛递质,与慢性软组织损伤的无菌性炎症及疼痛密切相关,β-内啡肽是体内产生的镇痛作用较强的内源性阿片肽。王涛等[7]在基础研究中发现聚焦超声治疗后30min,前列腺素E2含量降低、血浆β-内啡肽水平明显增高,而治疗后24h两者恢复均至治疗前水平。本研究TG组不同时间点NRS评分由低到高为:治疗后30min<治疗后15min<治疗后即刻<治疗后24h<治疗前,亦表明聚焦超声治疗后30min镇痛效应达到高峰,24h衰减,与基础研究的结论一致,提示聚焦超声治疗达到短期良好的止痛效果可能与上述机制有关。故建议临床应采用重复治疗的方法达到延长止痛效果的目的。本研究还发现:聚焦超声重复治疗后,每次治疗结束后NRS评分较前次相同时间点NRS更低,即随着治疗次数的增多疼痛缓解时间更长、效果更明显,提示聚焦超声重复治疗较单次治疗效果好,治疗具有累加效应。

有研究证实聚焦超声可产生类似针灸的效果,何俊余等[8]研究穴位、经络及针灸发现:当针灸等各种刺激达到一定强度后才会出现细胞活动或血浆成分的变化,机体感知到这种变化才会产生酸、麻、胀、痛的感觉[9]。本研究发现随治疗次数的增加,起效

时间逐渐延长，一方面可能：慢性软组织损伤的炎性反应被看作是针灸疗效产生的始动环节之一[10]，随着治疗次数的增加，病变部位局部组织PH值升高、前列腺素E2含量降低，炎症反应受到抑制，聚焦超声引起的酸、麻、胀、痛的反应减小。另一方面可能：长期慢性疼痛引起损伤部位痛觉敏化[11]，随着治疗次数增加，痛觉敏化减弱，同样的聚焦超声强度引起患者对酸、麻、胀、痛的反应减小，故起效时间延长。

Wei H等[12]在聚焦超声治疗变异性鼻炎中发现随访3个月、1年时复发人数逐渐增多，延长治疗时间可以减少复发比例。本研究亦发现随着随访时间延长，与出院时相比TG组患者NRS评分增加，但仍低于治疗前，中度及重度功能减退、服用止痛药、再次入院的患者比例增加，表明聚焦超声治疗远期效应仍有待提高。随访中发现短期内NRS评分增加或再次住院的患者多有劳累、剧烈运动、长期不良姿势等情况，提示聚焦超声治疗后配合休息及保养可能会延长疗效，才能达到更好的效果。

慢性软组织损伤发病率高，临床表现多样，加之疼痛评估目前还没有真正客观的金标准，希望进一步研究细化慢性软组织损伤的分类，同时借用多角度、全方位疼痛评估的方法及工具，进一步指导临床及科研。

聚焦超声联合药物治疗为临床治疗慢性软组织损伤安全、有效的方法之一；连续5次的治疗效果优于单次治疗；单次治疗后30min效果最佳，24h效果衰退明显；聚焦超声连续多次治疗具有一定的远期疗效。

参考文献

[1] 王涛,陈文直,李东,等.聚焦超声治疗慢性软组织损伤的临床研究[J].中国超声医学杂志,2009,25(1):88—90.

[2] 肖红雨,毕胜,李军.聚焦超声治疗软组织疼痛[J].军医进修学院学报,2012,33(12):1274—1275.

[3] 朱遵燕,杨晓秋.聚焦超声治疗慢性软组织损伤的临床研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(18):2398—2399

[4] 郑筱英.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.342.

[5] 郑树森.外科学[M].第8版.浙江:高等教育出版社,2011.874—880.

[6] 王涛,陈文直,邹建中.软组织损伤超声治疗研究现状[J].临床超声医学杂志,2007,9(9):548—550.

[7] 王涛,苏静,陈文直.聚焦超声单次治疗慢性软组织损伤兔局部肌组织前列腺素E2、pH值以及血浆β-内啡肽的变化[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(13):2451—2454.

[8] 何俊余.穴位、经络及针灸本质假说[J].亚太传统医药,2012,8(11):177—178.

[9] 张果忠,王秀云,李桂兰.穴位针刺、艾灸、超声针灸不同刺激对实验性胃痛大鼠痛阈的影响[J].中医研究,1996,9(4):32—33.

[10] 周丹,潘萍,郭义,等.针刺引起的炎性反应是针效产生始动环节之一[J].中国针灸,2009,29(1):32—34

[11] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain[J]. Pain, 2011, 152(3 Suppl):2—15.

[12] Wei H, Zhang Y, Shi L, et al. Higher dosage of HIFU treatment may lead to higher and longer efficacy for moderate to severe perennial allergic rhinitis[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(13):1914—1920.