

·综述·

## 体外冲击波影响骨关节炎关节软骨的研究进展

李雯燕<sup>1</sup> 周谋望<sup>2,3</sup>

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是中老年人常见的骨与关节疾病,是以关节软骨的变性、破坏及关节内骨质增生为特征的慢性关节病。临床上可引起关节疼痛、畸形及功能障碍,由此导致残疾,影响生存质量<sup>[1]</sup>。关节软骨在OA研究中受到很多的关注,因为关节软骨的损伤是导致OA的主要原因,也是导致关节功能障碍最主要的病理特征。骨关节炎的病因及发病机制尚未完全明确,一般认为是力学和生物学因素共同作用下导致软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨三者降解和合成偶联失衡的结果<sup>[2]</sup>。

寻找治疗骨关节炎的目标是能阻止和减缓软骨退变,延缓骨关节炎进展成为广大学者的关注热点。如何改善骨关节炎症状,延缓其进展,改善患者运动能力和生活能力已成为亟待解决的问题。目前骨关节炎的治疗尚未达到理想的效果,主要方法有物理疗法、药物治疗、中药疗法,最终会采取手术治疗<sup>[3-4]</sup>。

体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)于20多年前被引入医学领域用于肾结石的碎石治疗,人们在对小儿肾结石治疗中,无意发现冲击波不但没有使肾功能受损,其肾脏体积反而较对侧发育更快,使得人们想到体外冲击波在一定范围内能促进组织生长<sup>[5]</sup>。体外冲击波近年来被广泛应用于运动医学领域,由于体外冲击波治疗骨关节炎时,关节软骨常常被暴露于冲击波的治疗范围,因而冲击波对关节软骨的影响引起了人们的关注。体外冲击波作为治疗骨关节炎的一种物理治疗手段,它能提高软骨修复能力、促进软骨缺损修复。近年来国内外研究者的基础研究和临床观察表明体外冲击波能促进软骨细胞增殖和细胞外基质的表达、减少软骨细胞凋亡及改善软骨下骨重塑。

### 1 体外冲击波抑制炎症细胞因子的分泌及促进细胞外基质的合成

目前,细胞因子在骨性关节炎机制中的作用受到关注。骨性关节炎软骨破坏过程中发挥重要作用的炎症因子很多,包括IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-26和LIF- $\gamma$ 等。其中IL-1、TNF- $\alpha$ 能促进软骨细胞产生大量的基质金属蛋白(matrix metallopro-

teinases, MMPs),MMPs是水解所有细胞外基质的一种蛋白水解酶,在软骨基质大分子细胞分裂中起重要作用,破坏关节软骨细胞外基质结构和功能的完整性。当软骨细胞受损后,软骨细胞所产生的基质金属蛋白酶的量发生了改变,多种MMPs的表达明显增高,细胞外基质被大量降解,软骨细胞所在的周围环境和胶原网络遭到了破坏,从而导致骨性关节炎的发生<sup>[6]</sup>。

侯晓东等<sup>[7]</sup>的实验结果表明,ESW治疗具有抗炎作用,对受损兔膝关节软骨具有一定的保护作用。该实验检测到模型组和治疗组IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平较对照组明显升高,说明IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 随着骨关节炎的发生而大量产生,并引发一系列破坏性反应,进而促进软骨的退变。同时研究中进一步观察到治疗组中软骨细胞IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达较模型组明显下调,说明ESW对IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的分泌具有明显抑制作用。Moretti B等<sup>[8]</sup>取自成人OA膝关节进行软骨细胞培养,使用低能量ESW冲击干预后,发现软骨细胞中IL-10和TNF- $\alpha$ 明显下降。

胶原是软骨重要的细胞外基质成分,占软骨干重的60%。有研究报道ESW作用于软骨组织浅层,发挥抑制MMPs的作用,减少Ⅱ型胶原和氨基多糖的降解,以延缓关节软骨破坏<sup>[9]</sup>。王明波等<sup>[10]</sup>通过实验研究发现 $1.5\times 10^5$ 能量干预后,兔膝关节软骨细胞Ⅱ型胶原表达增多明显,而 $2.5\times 10^5$ 能量干预后,Ⅱ型胶原表达明显减少,呈现抑制趋势,说明高能量ESW对软骨细胞合成Ⅱ型胶原有抑制作用。该研究提示适当能量强度及频次的ESW刺激能够促进Ⅱ型胶原表达。

### 2 体外冲击波促进软骨细胞增殖

近年来发现体外冲击波对骨性关节炎残存关节软骨的增殖有显著效果。软骨细胞的生长、发育、成熟、增殖、分化及调控机制同细胞所受力学刺激密切相关<sup>[11]</sup>。王明波等<sup>[12]</sup>研究发现适当能量ESW能显著促进软骨细胞增殖,促进增殖因子碱性成纤维细胞生长因子和结缔组织生长因子的表达,从细胞水平证实软骨细胞是对ESW应力敏感细胞。赵喆等<sup>[13]</sup>实验认为ESW只有在一定压强和冲击次数下能显著促进软骨细胞增殖,具有压强依赖性和积累效应。软骨细胞是对

ESW敏感的应力细胞,其调控机制可能是细胞骨架的改变,以及一系列分子信号的级联反应,最终实现对细胞的生长、分裂、蛋白质合成与分泌的调控。

### 3 体外冲击波减少软骨细胞凋亡

骨性关节炎的软骨细胞凋亡的比例较正常软骨高,而且最近一些研究发现,软骨细胞凋亡与骨性关节炎的进展有关<sup>[14]</sup>。因此,抑制软骨细胞凋亡可以作为潜在的治疗方法来治疗骨性关节炎。一氧化氮(NO)是一种重要的凋亡诱导剂,在关节疾病的发病机制中占有重要的作用。它可能是膝关节骨性关节炎中一个重要的慢性关节损伤的调控剂,在关节疾病的发病机制中占有相当重要作用,对NO合成的抑制能够减缓关节软骨的退化性改变<sup>[15]</sup>。

ESW能降低关节液中NO的水平,能减少软骨细胞凋亡,延缓膝骨性关节炎的进展<sup>[16]</sup>。赵喆<sup>[17]</sup>进一步研究发现实验组兔膝关节经过ESW治疗干预后,短期和长期NO的水平较对照组明显下降,NO调节炎症反应,促进基质金属蛋白酶生成,抑制Ⅱ型胶原和蛋白聚糖生成,促进了软骨细胞的凋亡。刘洪柏等<sup>[18]</sup>的研究采用TUNEL法检测兔膝关节软骨细胞凋亡的情况,观察到ESW可以通过抑制软骨细胞的凋亡来延缓膝骨性关节炎的发展。

### 4 体外冲击波改善软骨下骨重塑

骨性关节炎是以关节软骨退变为主要特征的慢性关节疾病,软骨下骨改变在OA的发生和发展中起了重要作用。近年来研究发现软骨下骨组织结构及其力学性能的改变是OA主要病理进程之一,软骨下骨的各种病理变化都会影响OA的发生和发展<sup>[19]</sup>。OA早期软骨下骨活跃的骨重塑和骨吸收的增加使软骨下骨发生硬化改变,导致其上方的关节软骨承受异常的应力并发生退变,因此调控软骨下骨代谢活性、抑制骨重塑速度,改善软骨下骨硬化可作为治疗OA的一个突破点。不论软骨下骨改变是先于软骨损伤或疾病发展过程中出现,软骨下骨都是目前公认的治疗OA的潜在目标<sup>[20-21]</sup>。

Wang CJ等<sup>[22-23]</sup>在2002年开始研究体外冲击波对软骨下骨的影响,他发现体外冲击波通过下调核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的激活和NF- $\kappa$ B依赖基因的表达来产生抗炎作用,诱导新血管化和促进诱导骨与关节重建的血管和骨生长因子(eNOS, VEGF, PCNA, BMP-2)的生成,证实了体外冲击波对软骨下骨产生明显重塑作用,减缓关节软骨的退变,延缓了骨性关节炎的发展。Wang CJ等<sup>[24]</sup>在2011年的研究中发现早期给膝OA大鼠应用体外冲击波能改善软骨下骨重建和减缓关节软骨退变,并且在膝关节性骨关节炎的起始阶段就开始起关节软骨的保护作用。同年Wang CJ等<sup>[25]</sup>继续进行该方面的研究,把36只大鼠随机分为3组,1组对照组行假

手术,不切断前交叉韧带,不进行体外冲击波治疗;2组前交叉韧带离断(anterior cruciate ligament transection, ACLT)组,该组只进行了手术,无体外冲击波治疗;3组实行前交叉韧带离断术,术后12周行体外冲击波治疗,24周处死。评价参数为X线、骨矿物密度、组织形态学检测及免疫组化观察。结果,12周后,2组ACLT组X片证实了膝关节性骨关节炎,1组和3组有很微小的变化;对于关节软骨和软骨下骨重塑,2组ACLT组关节软骨退变明显,软骨下骨重塑显著减缓,1组对照组和3组ESWT组无明显变化;得出结论:ESWT组可以明显改善软骨下骨重塑,能减缓关节软骨的退变。Wang CJ等<sup>[26]</sup>在2013年的研究中再次证实ESW促进了血管生成因子和骨生长因子(VEGF, BMP-2及骨钙素)的生成,改善软骨下骨重塑。

Kawcak等<sup>[27]</sup>利用体外冲击波治疗马的骨性关节炎,实验发现经过体外冲击波治疗后软骨下骨没受到影响,但是关于骨重塑的生物标记物增加了。Lyon R等<sup>[28]</sup>也在研究试验中发现ESW不但可以促进兔膝关节软骨修复,而且在骨量和软骨下骨上也显示出良好的干预效果。ESW通过改善软骨下骨的质量和减少骨下囊肿的形成从而增加关节的承重能力和活动功能。为临床治疗骨关节炎或其他软骨下骨疾病提供了理论支持。

### 5 展望

体外冲击波疗法有促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、改善软骨下骨重塑等软骨保护作用,延缓关节软骨的退变,为临床应用体外冲击波治疗骨关节炎提供了理论支持依据,但尚需进一步的研究去证实。目前国内外关于ESW治疗骨性关节炎的资料绝大多数基于细胞实验和动物实验,尚缺乏临床前瞻随机对照试验获得的结果,而且体外冲击波治疗骨关节炎的能量参数还有待深入研究。本文关于体外冲击波对于关节软骨的保护作用的相关文献查阅均为低能量的冲击波,能流密度低于0.3mJ/mm<sup>2</sup>。

体外冲击波具有无创、患者易接受、无需住院治疗、疼痛轻、并发症少、治疗周期短、治疗风险低于外科手术等优势。相信在不久的将来随着相关研究的不断深入,ESW将为骨关节炎的治疗开辟更广阔的空间,会成为该领域不可或缺的手段。

### 参考文献

- [1] Hinman RS, Crossley KM. Patellofemoral joint osteoarthritis: an important subgroup of knee osteoarthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(7):1057—1062.
- [2] Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(Suppl 2):S1.
- [3] Davis AM, MacKay C. Osteoarthritis year in review: out-

- come of rehabilitation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(10):1414—1424.
- [4] 吴增平,陈剑,蒋志.膝关节骨关节炎的诊断与治疗进展[J].中国药业,2013,22(20):112—113.
- [5] 刘洪柏,区丽明.体外冲击波对骨关节炎作用的研究进展[J].现代医院,2012,(01):13—15.
- [6] Dai SM, Shan ZZ, Nakamura H, et al. Catabolic stress induces features of chondrocyte senescence through overexpression of caveolin 1: possible involvement of caveolin 1-induced down-regulation of articular chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(3): 818—831.
- [7] 侯晓东,刘洪柏,刘克敏.体外冲击波对兔膝关节炎软骨白细胞介素-1 $\beta$ 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达的影响[J].中国康复理论与实践,2014,(02):121—124.
- [8] Moretti B, Iannone F, Notarnicola A, et al. Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in osteoarthritic chondrocytes [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2008, (9):16.
- [9] 刘洪柏,张鸣生,区丽明.体外冲击波对大鼠膝骨性关节炎中基质金属蛋白酶-1、3、13表达的影响[J].中国康复医学杂志,2014, 29(11):1016—1019.
- [10] 王明波,赵喆,云文科.兔关节软骨接受体外冲击波治疗后细胞增殖及Ⅱ型胶原的表达[J].中国组织工程研究,2012,(46): 8611—8614.
- [11] Onyekwelu I, Goldring MB, Hidaka C. Chondrogenesis, joint formation, and articular cartilage regeneration[J]. J Cell Biochem, 2009, 107(3):383—392.
- [12] 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, (7):1160—1163.
- [13] 赵喆,刘春梅,白晓东,等.体外冲击波对兔膝软骨细胞增殖的影响[J].中国康复理论与实践,2012,(9):824—826.
- [14] Hawker GA, Mian S, Bednis K, et al. Osteoarthritis year 2010 in review: non-pharmacologic therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(4):366—374.
- [15] Chenevier-Gobeaux C, Simonneau C, Lemarchal H, et al. Effect of hypoxia/reoxygenation on the cytokine-induced production of nitric oxide and superoxide anion in cultured osteoarthritic synoviocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(6):874—881.
- [16] Zhao Z, Ji H, Jing R, et al. Extracorporeal shock-wave therapy reduces progression of knee osteoarthritis in rabbits by reducing nitric oxide level and chondrocyte apoptosis[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2012, 132(11):1547—1553.
- [17] 赵喆,王振宇,姜川,等.体外冲击波对兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的影响[J].实用医学杂志,2012,(20):3348—3350.
- [18] 刘洪柏,侯晓东,张鸣生,等.低能量体外冲击波对实验性膝骨关节炎兔膝关节软骨的影响[J].广东医学,2013,34(22):3382—3385.
- [19] Tsai PH, Lee HS, Siow TY, et al. Sequential change in T2\* values of cartilage, meniscus, and subchondral bone marrow in a rat model of knee osteoarthritis[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e76658.
- [20] Li G, Yin J, Gao J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6):223.
- [21] Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(3):315—323.
- [22] Wang CJ, Huang HY, Pai CH. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experiment in dogs[J]. J Foot Ankle Surg, 2002, 41(1):16—22.
- [23] Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits[J]. J Orthop Res, 2003, 21(6):984—989.
- [24] 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.
- [25] Wang CJ, Weng LH, Ko JY, et al. Extracorporeal shock-wave shows regression of osteoarthritis of the knee in rats [J]. J Surg Res, 2011, 171(2):601—608.
- [26] Wang CJ, Sun YC, Siu KK, et al. Extracorporeal shock-wave therapy shows site-specific effects in osteoarthritis of the knee in rats[J]. J Surg Res, 2013, 183(2):612—619.
- [27] Kawcak CE, Frisbie DD, McIlwraith CW. Effects of extracorporeal shock wave therapy and polysulfated glycosaminoglycan treatment on subchondral bone, serum biomarkers, and synovial fluid biomarkers in horses with induced osteoarthritis[J]. Am J Vet Res, 2011, 72(6):772—779.
- [28] Lyon R, Liu XC, Kubin M, et al. Does extracorporeal shock wave therapy enhance healing of osteochondritis dissecans of the rabbit knee?: a pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(4):1159—1165.