

- [57] Fertonani A, Rosini S, Cotelli M, et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation[J]. Behavioural Brain Research,2010,208(2):311—318.
- [58] Fertonani A, Brambilla M, Cotelli M, et al. The timing of cognitive plasticity in physiological aging: a tDCS study of naming[J]. Frontiers in Aging Neuroscience,2014,6.
- [59] Sarkis RA, Kaur N, Camprodon JA. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Modulation of Executive Function in Health and Disease[J]. Current Behavioral Neuroscience Reports,2014,1(2):74—85.
- [60] Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study[J]. Journal of Neural Transmission,2013,120(5):813—819.
- [61] Duecker F, de Graaf TA, Sack AT. Thinking caps for everyone? The role of neuro-enhancement by non-invasive brain stimulation in neuroscience and beyond[J]. Frontiers in Systems Neuroscience,2014,8:71.
- [62] Ho K, Taylor JL, Chew T, et al. The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) electrode size and current intensity on motor cortical excitability: evidence from single and repeated sessions[J]. Brain Stimulation,2016,9(1):1—7.
- [63] Kuo H, Bikson M, Datta A, et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 Ring tDCS: A neurophysiological study[J]. Brain Stimulation,2013,6(4):644—648.
- [64] 袁良津,施雪英.高压氧联合盐酸多奈哌齐治疗老年期痴呆临床研究[J].安徽医学,2010(08):889—892.
- [65] Liang P, Wang Z, Qian T, et al. Acupuncture stimulation of Taichong (Liv3) and Hegu (LI4) modulates the default mode network activity in Alzheimer's disease[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen,2014,29(8):739—748.
- [66] Hansen N. Brain stimulation for combating Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Neurology,2014,5:80.
- [67] Brunoni A R, Nitsche M A, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions[J]. Brain Stimulation,2012,5(3):175—195.

·综述·

体外震波治疗骨质疏松的研究进展*

时利军¹ 孙伟^{1,2} 高福强^{2,3}

骨质疏松症已成为严重影响老年人生存质量的疾病之一,药物并辅以物理、营养治疗等是目前治疗骨质疏松的主要方法。但是药物治疗周期长、费用高、患者依从性较差,很难在短时间内迅速提高骨密度及骨强度,而且还存在不良反应及安全问题。目前研究比较多的非药物治疗方法包括训练和生物物理学干预,如机械振动疗法、超声疗法以及低频脉冲电磁场疗法等,但是这些方法对促进骨重建以及改善骨微结构的作用十分有限,治疗骨质疏松的临床效果并不明显^[1—4]。体外震波疗法是一种应用于骨科领域的新型非侵入性治疗措

施,具有促进骨形成、诱导血管再生,刺激骨痂生长以及镇痛等多种生物学效应。该方法已经被证实在骨折、骨不连以及慢性软组织损伤性疼痛的治疗中取得了很好的临床效果并逐渐应用于早期股骨头缺血性坏死的治疗。动物实验研究也表明,体外震波能够促进局部骨生成、改善骨微结构、增加骨硬度,提高骨力学性能,为骨质疏松的治疗及预防骨质疏松性骨折提供了新思路。现将体外震波的生物学效应、作用机制及相关生物学效应在临床中的应用综述如下。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.09.024

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372013);中日友好医院项目(2014-4-QN-29);中日友好医院青年科技英才计划(2014-QNYC-A-06)

1 北京大学中日友好临床医学院,北京,100029; 2 北京市中日友好医院骨关节外科; 3 通讯作者

作者简介:时利军,男,硕士研究生; 收稿日期:2016-08-02

1 体外震波的生物学效应及作用机制

1.1 促进局部成骨效应

体外震波在骨折及骨不连等疾病的临床治疗中取得了较满意的效果,主要是利用了震波的成骨效应。在动物实验研究中,应用体外震波对正常骨组织及骨质疏松模型局部骨组织进行冲击处理,也发现体外震波可在短时间内促进新骨形成,提高局部骨的骨量和骨密度,改善骨的微结构和生物力学特性。因此,基于此生物学效应,有学者认为可以将体外震波疗法作为代替药物治疗骨质疏松的新方法。

van der Jagt OP 等^[5]用 1000 次发散脉冲式液电震波处理 13 只大鼠右侧胫骨,将对侧(左侧)作为对照组不作任何处理。在震波治疗后的第 2 天、第 7 天、第 21 天和第 49 天,进行 SPECT 扫描,通过检测锝标记的亚甲基二磷酸盐(^{99m}Tc-MDP)摄入量来判断新骨形成。在体外震波处理后第 49 天时,用 Micro-CT 扫描检测骨微结构的变化。结果显示在震波处理后的第 7 天时,震波处理过的右侧胫骨 ^{99m}Tc-MDP 摄入量是左侧的 2 倍多。在第 21 天和 49 天时所有大鼠两侧胫骨 ^{99m}Tc-MDP 摄入量差异有所减少,但是在第 49 天时实验组 ^{99m}Tc-MDP 摄入量仍较对照组高 63%。Micro-CT 分析显示,体外震波处理组大鼠松质骨和皮质骨的骨体积均较对照组显著增加,皮质骨的厚度也明显高于对照组。通过扫描发现右侧胫骨近侧干骺端骨小梁数目较对照组明显增多,同时在右侧胫骨骨干中间部位出现骨矿化。三点弯曲生物力学试验结果显示右侧胫骨最大载荷优于左侧,提示经体外震波处理后的胫骨骨刚度高于对照组胫骨骨刚度。实验中组织学分析发现经体外震波处理的胫骨骨髓内有软组织损伤,周围有活跃的成骨细胞和类骨质的新骨,这种现象可能和震波的成骨效应相关。该实验研究结果显示,单次体外震波治疗能促进局部皮质骨和松质骨的骨形成,改善骨的生物力学特性。因此有理由相信,发散式震波可用于易骨折部位的局部治疗,用来增加骨量和降低骨折风险。

Tam 等^[6]用山羊进行动物实验研究,第一次评价体外震波对骨质疏松骨的成骨作用。他们用卵巢去势法制造山羊骨质疏松模型,然后每个月 1 次,连续 9 个月用体外震波处理左侧跟骨、桡骨远端以及股骨髁部,对侧不进行任何处理作为对照。模型造成后,骨矿化密度检查结果显示双侧胫骨末端与跟骨小梁矿化密度的中位百分数显著下降,分别达到 9.03% 和 7.06%。在经过 9 个月的体外震波治疗后发现左侧跟骨松质骨骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)较对侧显著增加 2.90%,这一变化明显高于右侧对照组,对照组松质骨 BMD 较起始时下降了 1.21%。Micro-CT 扫描显示实验组骨小梁体积分数及骨小梁厚度较对照组明显增加,震波治疗区域的骨矿物质沉积率也始终较对照侧高。实验表明体外震波能诱导新骨形成,提高局部 BMD, 改善骨微结

构,该研究也第一次论证了体外震波对骨质疏松骨的成骨效应。

我国学者黄海明^[7]和李晓林^[8]等分别应用去势法制造大鼠骨质疏松性骨折动物模型和新西兰兔骨质疏松模型研究体外震波的成骨效应。他们均设立实验组和对照组,用能流密度 0.26mJ/mm²,频率 60 次/分,冲击量 2000 次的粗聚焦震波处理实验组动物,也得出了体外震波治疗促进局部成骨的结论。Micro-CT 扫描显示震波治疗后局部骨的骨密度、相对骨体积、骨小梁数目显著增加,三维重建图像表明骨小梁厚度增加、间距减少、排列均匀整齐,呈密集的网状结构,而其相应的力学性能也较高。研究结果还显示,去势后骨小梁变细,骨骼呈稀疏的网状结构,力学效能低。这说明骨量是影响骨的生物力学的重要因素之一。然而骨密度并不是影响骨生物力学性能的唯一决定因素,骨微结构如骨小梁数目的多少,骨小梁的空间排列情况等的改善对骨生物力学特性的提高也更加重要。

1.2 成骨的可能作用机制

1.2.1 促进生长因子的表达。研究表明,体外震波促进多种与成骨相关的生长因子表达^[9-11],它们共同作用可刺激成骨细胞的活性,调节局部成骨。如骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic proteins-2, BMP-2)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等,这些生长因子和骨髓间充质细胞聚集、增殖、分化以及局部血管形成有关。VEGF 是一种特殊的促进血管内皮细胞有丝分裂的因子,能直接促进血管内皮细胞增值,增加血管通透性,在骨组织和软组织修复过程中起了重要作用。BMP-2 是一个对骨骼发育和修复都起关键作用的调控因子,具有动员骨祖细胞的能力,所以有学者认为该因子能促进成骨细胞的分化进程,诱导骨形成。

Hausdorf J 等^[12]将成骨细胞和成纤维细胞悬浮培养在 3ml 的冷冻管中,用实验用液电式碎石机在 25kV 下冲击 250 或 500 次。体外震波干预后,检测细胞活性,将细胞种植在培养板上,在 24、48 和 72h 后检测细胞数目,上清液冷冻。用酶联免疫吸附测定法测定 FGF-2,对照组同法处理但不接受体外震波干预。结果发现,24h 后实验组 FGF-2 水平较对照组显著增高,且与脉冲次数有显著相关性。实验表明体外震波治疗后,人成纤维细胞和成骨细胞能够产生骨生长因子。成骨细胞具有更加明显的反应,可以作为骨不连治疗的靶细胞。

1.2.2 促进骨髓间充质细胞表达和分化。Chen 等^[13]用体外

震波处理节段性股骨缺损大鼠模型证实,间充质干细胞在损伤区域的表达显著增强。Yip等^[14]关于来源于成年雄性大鼠骨髓的单个核细胞的研究显示,体外震波可促进单个核细胞向内皮细胞表型分化。Suhr等^[15]将震波应用于纯化培养的人骨髓基质细胞,结果显示体外震波可显著加速细胞的生长、增殖、迁移,并可显著减少细胞凋亡。此外,体外震波还可通过增加TGF-β1的表达,从而在骨髓间充质干细胞的生长、向成骨细胞的分化中起重要作用^[16]。

体外震波促进间充质细胞增殖、分化的的确切机制还不清楚,有研究表明可能与震波激活细胞信号传导通路有关。体外震波作为一种物理治疗方法,可在较短时间内(毫微秒)激发高强度的能量以及较高的压力,穿过体表到达较深的骨组织,在组织表面产生拉应力和压应力。骨细胞感受刺激后能将这种生物物理信号转化为生物化学信号,进而改变细胞的基因表达和适应性。

研究表明成骨细胞受到体外震波刺激时能激活Wnt/β-连环蛋白信号通路从而促进成骨细胞的增殖和分化,影响局部骨生成。最近的研究发现,Wnt/β-连环蛋白信号通路在成骨细胞的分化中起到了重要的作用,决定着成骨细胞前体细胞的数量^[17]。体外实验表明体外震波能够激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,通过超氧化物进行信号转导^[18]。ERK是促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)家族的重要成员,ERK信号通路是细胞内的主要信号通路,激活后可以促进骨髓间充质干细胞的增殖,并促进向骨祖细胞的分化^[19-20]。Hatanaka K等^[21]报道体外震波能活化细胞膜上的感受器如微囊蛋白-1(caveolin-1)和β1整合素(β1-integrin)进而使Erk和Akt发生磷酸化,可能与新生血管化有关。此外,Wang等^[18]的研究也表明,体外震波可通过诱导超氧阴离子自由基生成激活酪氨酸激酶介导的ERK活化和核心结合因子A1的激活,促进骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞,促进成骨细胞的生长和成熟。还有文献报道低能量的体外震波能够促进成骨细胞表达氮氧化物和骨钙素。

1.2.3 微骨折与成骨效应。有文献报道认为体外震波治疗的成骨效应与震波治疗时的局部微骨折、骨膜剥离以及骨膜下血肿有关^[16,22],但是也有文献报道微骨折和成骨效应之间并没有明显联系。van der Jagt OP等^[8]用能量为0.3mJ/mm²,频率为3Hz的发散式震波处理大鼠右侧胫骨1000次,而对侧作对照不作任何处理。Micro-CT分析显示,体外震波处理组大鼠松质骨和皮质骨的骨体积均较对照组增加,皮质骨的厚度也明显高于对照组。但是,在治疗后29h进行微裂隙分析的结果显示治疗组和对照组骨小梁微骨折参数无明显差异,因此他们认为骨小梁微骨折并不是成骨效应的诱发因素。而且实验中研究人员也没有发现皮质骨微骨折、骨

膜剥离及骨膜下血肿现象。这可能与体外震波的能量级有关,即体外震波对组织细胞的损伤效应随着震波的能量水平和震波次数(剂量)的增加而呈剂量依赖性增加^[23]。在能量≥0.5mJ/mm²时会出现骨膜剥离的现象,但是当能量<0.35mJ/mm²时不会出现骨膜剥离现象。van der Jagt OP的研究表明,体外震波在不引起骨膜损伤的情况下也会出现皮质骨形成,体外震波的成骨效应和能量之间的关系还有待进一步研究探索。之前还有研究发现,与接受较高能量震波刺激相比,骨膜细胞在接受低能量震波刺激时的增值能力较高,活性增强而且钙沉积也增加^[24]。

1.3 新生血管化及其机制

大量的动物实验研究发现体外震波有促进新生血管化的作用,在临床工作中还有学者利用这种效应来改善心肌缺血。Chen等^[13]应用高能震波处理鼠股骨节段性骨缺损,通过逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测发现,骨折愈合过程中血管生成和软骨内骨化的重要调节因子VEGF的表达显著增加,使骨缺损部位的新生血管增加,改善局部血流,促进节段性骨缺损的愈合。Aicher等在后肢缺血鼠模型的研究表明,低能量的体外震波可通过增加趋化因子的表达来增加循环内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的募集,从而增加新生血管生成而改善缺血区血液供应。研究认为新生血管化的机制可能和震波激活细胞生物信号转导通路相关。Hatanaka K^[21]等进行了一个体外实验,用体外震波(1Hz,0.03mJ/mm²,800次)处理培养的人脐静脉内皮细胞。结果发现体外震波处理后的内皮细胞VEGF和内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)的mRNA的表达水平以及对应的蛋白水平显著增高。此外,还发现位于细胞膜表面的微囊蛋白-1以及反映β1整合素活性的HUTS-4增加,与此同时细胞外信号调节激酶(Erk1/2)和Akt的磷酸化增多。他们认为机械信号的感受器可能位于细胞膜上,比如微囊蛋白-1和整合素β1,经过信号转导促使Erk和Akt磷酸化,这在体外震波诱导的新生血管化效应中起重要作用。Peng YZ等^[10]发现,用体外震波治疗后,在缺氧诱导因子-1的作用下,VEGF表达增加,ERK和MAPK信号转导通路被激活,进而促进内皮细胞增殖。

2 体外震波成骨效应和新生血管化效应的临床应用

2.1 成骨效应在临床中的应用

体外震波最早用于碎石,随着对震波物理学及生物学效应的不断认识,人们发现体外震波能够促进局部成骨,并将这种成骨效应应用于临床疾病的治疗中。其中体外震波在骨折^[25]和骨不连^[26-28]的治疗中取得了比较满意的临床效果。骨折的正常愈合终止即称为骨不连,是骨折治疗过程中比较难处理的问题。有研究调查了体外震波疗法对长骨骨折不

愈合和延迟愈合的作用,据报道达到骨性愈合的成功率为50%—85%^[29]。Alkhawashki HM等^[30]用体外震波治疗44例骨折后骨不连患者,最后骨折的愈合率达到75.5%,平均愈合时间是10.2个月(3—19个月),体外震波治疗失败的情况主要包括骨折移位超过5mm,骨折不稳定,血管损伤严重以及深部感染等。Vogel等报道对48例患假关节的患者进行3000次脉冲震波治疗的愈合率为60.4%。Wang等^[31]报道用体外震波治疗72例长骨骨折骨不连的患者,在6个月的随访中骨性愈合的成功率为82.4%。Rompe等报道临床研究中体外震波治疗骨折延迟愈合的成功率为50%,而Schleberger和Senge报道2000次脉冲的体外震波治疗假关节的愈合率为75%。因此,利用体外震波的成骨效应对骨质疏松及骨质疏松性骨折局部进行治疗来改善骨质骨量也是可行的。体外震波疗法治疗骨不连的效果几乎可以和外科手术相比,但是体外震波疗法是一种无创性的,能避免手术带来的疼痛和风险。

2.2 新生血管化效应在临床中的应用

股骨头缺血性坏死(avascular necrosis, AVN)又称股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是股骨头血供中断或受损,引起骨细胞及骨髓成分死亡及随后的修复,继而导致股骨头结构改变、股骨头塌陷、关节功能障碍的疾病。根据骨坏死的发生机制,有学者利用体外震波促进新生血管化效应治疗早期骨坏死,并取得了很好的临床效果。国内外研究结果显示,体外震波能显著缓解和改善早期骨坏死患者的疼痛和功能,并能延缓或阻止早期病程进展^[32]。Gao F等^[33]用高能量体外震波治疗早期股骨头坏死335例患者(528髋),在治疗后3、6、12个月进行随访。结果发现大部分患者(83.9%的髋)疼痛症状明显缓解,髋关节活动度增加。磁共振成像结果显示体外震波治疗后股骨头骨髓水肿显著减少,而且坏死区域有减少趋势。一项前瞻性长期临床结果报道^[32],对36例骨坏死患者进行体外震波治疗,随访2年,发现体外震波治疗骨坏死I、II期疗效确切,其中III期患者中有66.7%因疼痛及功能受限进行了全髋关节置换术,未行髋关节置换术者Harris评分较治疗前有明显改善。多数报道认为,体外震波对骨坏死I、II期的治疗效果优于III期,但也有报道显示了对III期患者治疗的满意效果。有研究报道认为高能震波通过提高患者的疼痛阈值以及促进坏死股骨头的新生血管形成改变股骨头的病理生理状态,从而达到缓解疼痛,减轻症状改善关节功能的临床效果^[34—35]。

3 展望

尽管目前还没有关于体外震波疗法治疗骨质疏松的临床研究,但是通过体外震波对骨质疏松动物模型的干预研究发现,该方法能够影响骨质疏松骨组织的骨小梁重建,增加局部骨量,改善骨小梁的微结构,提高生物力学性能,为临床

应用提供了理论依据。可用于治疗局部骨质疏松及骨质疏松性骨折,预防再次发生骨折,治疗的合适能量强度和剂量参数有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Warden SJ, Bennell KL, Forwood MR, et al. Skeletal effects of low-intensity pulsed ultrasound on the ovariectomized rodent[J]. Ultrasound Med Biol, 2001, 27(7):989—998.
- [2] Rubin C, Recker R, Cullen D, et al. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(3):343—351.
- [3] Torvinen S, Kannus P, Sievänen H, et al. Effect of 8-month vertical whole body vibration on bone, muscle performance, and body balance: a randomized controlled study[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(5):876—884.
- [4] Tabrah F, Hoffmeier M, Gilbert F Jr, et al. Bone density changes in osteoporosis-prone women exposed to pulsed electromagnetic fields (PEMFs)[J]. J Bone Miner Res, 1990, 5(5):437—442.
- [5] van der Jagt OP, Piscaer TM, Schaden W, et al. Unfocused extracorporeal shock waves induce anabolic effects in rat bone[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(1):38—48.
- [6] Tam KF, Cheung WH, Lee KM, et al. Shockwave exerts osteogenic effect on osteoporotic bone in an ovariectomized goat model[J]. Ultrasound Med Biol, 2009, 35(7):1109—1118.
- [7] 黄海明,李晓林,蒋梁华,等.粗聚焦震波对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响及生物力学评估[J].中国骨质疏松杂志,2012,18(12):1076—1081.
- [8] 李晓林,马焕芝,曾炳芳.高能震波对骨质疏松骨的结构及力学性能影响[J].中国骨质疏松杂志,2009,15(5):317—321.
- [9] Wang L, Qin L, Lu HB, et al. Extracorporeal shock wave therapy in treatment of delayed bone-tendon healing[J]. Am J Sports Med, 2008, 36(2):340—347.
- [10] Peng YZ, Zheng K, Yang P, et al. Shock wave treatment enhances endothelial proliferation via autocrine vascular endothelial growth factor[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4):19203—19210.
- [11] Ma HZ, Zeng BF, Li XL, et al. Temporal and spatial expression of BMP-2 in sub-chondral bone of necrotic femoral heads in rabbits by use of extracorporeal shock waves [J]. Acta Orthop, 2008, 79(1):98—105.
- [12] Hausdorf J, Sievers B, Schmitt-Sody M, et al. Stimulation of bone growth factor synthesis in human osteoblasts and fibroblasts after extracorporeal shock wave application[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2011, 131(3):303—309.

- [13] Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF- beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(3):526—534.
- [14] Yip HK, Chang LT, Sun CK, et al. Shock wave therapy applied to rat bone marrow-derived mononuclear cells enhances formation of cells stained positive for CD31 and vascular endothelial growth factor[J]. *Circ J*, 2008, 72(1): 150—156.
- [15] 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[J]. *Stem Cell Res*, 2013, 11(2):951—964.
- [16] Tischer T, Milz S, Weiler C, et al. Dose-dependent new bone formation by extracorporeal shock wave application on the intact femur of rabbits[J]. *Eur Surg Res*, 2008, 41 (1):44—53.
- [17] Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6):2635—2643.
- [18] Wang FS, Wang CJ, Sheen-Chen SM, et al. Superoxide mediates shock wave induction of ERK-dependent osteogenic transcription factor (CBFA1) and mesenchymal cell differentiation toward osteoprogenitors[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (13):10931—10937.
- [19] Datta NS, Kolailat R, Fite A, et al. Distinct roles for mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) and ERK-MAPK in PTH1R signaling during osteoblast proliferation and differentiation[J]. *Cell Signal*, 2010, 22(3):457—466.
- [20] Jaiswal RK, Jaiswal N, Bruder SP, et al. Adult human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by mitogen-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(13):9645—9652.
- [21] Hatanaka K, Ito K, Shindo T, et al. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(3):C378—385.
- [22] Delius M, Draenert K, Al Diek Y, et al. Biological effects of shock waves: in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1995, 21(9):1219—1225.
- [23] Kohri K, Uemura T, Iguchi M, et al. Effect of high energy shock waves on tumor cells[J]. *Urol Res*, 1990, 18: 101.
- [24] Tam KF, Cheung WH, Lee KM, et al. Delayed stimulatory effect of low-intensity shockwaves on human periosteal cells [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, (438):260—265.
- [25] Wang CJ, Huang HY, Chen HH, et al. Effect of shock wave therapy on acute fractures of the tibia: a study in a dog model[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (387):112—118.
- [26] Rompe JD, Rosendahl T, Schöllner C, et al. High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (387):102—111.
- [27] Schaden W, Fischer A, Sailler A. Extracorporeal shock wave therapy of nonunion or delayed osseous union[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (387):90—94.
- [28] Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures[J]. *Int Orthop*, 1991, 15(3):181—184.
- [29] Cacchio A, Giordano L, Colafarina O, et al. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(11):2589—2597.
- [30] Alkhawashki HM. Shock wave therapy of fracture nonunion [J]. *Injury*, 2015, 46(11):2248—2252.
- [31] Wang CJ, Chen HS, Chen CE, et al. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (387):95—101.
- [32] Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, et al. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(4):499—508.
- [33] Gao F, Sun W, Li Z, et al. High-energy extracorporeal shock wave for early stage osteonecrosis of the femoral head: A single-center case series[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, (2015):468090.
- [34] 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.
- [35] Maier M, Milz S, Wirtz DC, et al. Basic research of applying extracorporeal shockwaves on the musculoskeletal system. An assessment of current status[J]. *Orthopade*, 2002, 31(7):667—677.