

体外冲击波治疗膝骨关节炎机制的研究进展

李明真¹ 周谋望^{1,2}

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是以疼痛和功能障碍为主要表现的一种慢性膝关节疾病,全世界超过2.5亿人受此影响^[1-2]。疼痛是OA患者就医的最主要原因^[3]。OA病因包括年龄、性别、肥胖、损伤、过度使用和感染等,关节不稳与OA高度相关^[4]。通常认为OA是一种由软骨退变和丢失引起的关节软骨疾病。软骨下骨改变也被认为与OA的进展有关,随着OA进展,骨质吸收增加导致软骨下骨容量减少,骨质硬化及关节周围骨赘形成^[2,5-6]。OA的康复治疗目标是控制症状、改善关节功能、提高生活质量^[7]。主要治疗方法包括药物、功能锻炼、局部理疗和手术,其他如针灸治疗、关节腔内注射、自我管理教育、体重控制等也有益于控制症状和改善功能^[1-3,8-11]。

体外冲击波治疗(extracorporeal shock wave therapy,ESWT)是一种对骨肌系统疾病安全有效的无创治疗方式^[1,6,9,12-13]。近年来,ESWT已成为治疗慢性肌腱病、长骨骨折骨不连和股骨头早期缺血坏死的重要治疗方法^[6,12]。目前已有多项研究发现,对于早期骨性关节炎,ESWT可以缓解疼痛并改善其功能^[9,14-17]。对于其改善疼痛的机制研究认为,冲击波可使感觉性无髓鞘纤维失能,降低痛觉感受器表达的神经肽降钙素基因相关多肽,从而降低患者疼痛敏感性^[18]。同时冲击波的反复刺激可制造暂时的微损伤并诱导血管新生,改善血供。冲击波还可扩散至疼痛区周围,提高线粒体氧化和光化学作用,从而提高ATP供能,导致血管和淋巴管扩张,加速血液循环和新陈代谢,从而改善OA疼痛症状^[1,12]。对于冲击波改善软骨及软骨下骨损伤的机理研究认为,冲击波可能通过促进软骨细胞的增殖、分化,抑制软骨细胞凋亡,从而达到保护软骨、改善关节运动功能、延缓骨关节炎进展的作用。冲击波还通过抗炎和刺激血管新生,有助于KOA组织再生和修复^[5,18-21]。然而ESWT治疗KOA的临床机制尚无确切证据,且无统一的临床治疗方案。本文将从软骨及软骨下骨损伤修复角度对ESWT治疗KOA进行综述。

1 骨关节炎软骨及软骨下骨的损伤机制

OA的基本特征是关节软骨磨损及软骨下骨重建的减少,其中软骨退变是病理改变的核心^[2]。介导软骨退变的因

素有不恰当的机械负荷,生化调控被干扰和基因突变等。成人软骨细胞通常代谢活性较低,损伤使软骨细胞激活,激活的软骨细胞增殖速度和代谢活性增加^[2]。部分基因表达上调,进而促进不同的蛋白合成、成纤维细胞去分化及过度增殖和软骨的再生。因为不恰当的机械应力,细胞产生的炎症因子如白介素、肿瘤坏死因子和蛋白酶可能加速了软骨损伤,并导致了细胞外基质功能的退化。氧化应激障碍,促凋亡/抗凋亡调节和线粒体功能障碍在OA进程中影响软骨细胞的生存。软骨的乏血供特性限制其损伤早期修复^[21-22]。故而软骨损伤通常通过形成瘢痕组织愈合,而瘢痕组织主要由纤维软骨组成,其力学性能较差,且有逐渐退化的特性。此外,软骨中细胞较少,软骨细胞代谢活性相对较低,同样限制了组织重塑。炎症和免疫反应、离子吸附、血管新生、细胞黏附、分化、转录、翻译和凋亡、基因表达、信号转导、胶原纤维连结、软骨下骨细胞分化和骨形成等均与软骨发育有关^[21]。只有当损伤到达软骨下骨时,自愈过程才由骨髓间充质祖细胞移动到损伤部位开始进行。软骨修复有赖于骨髓中祖细胞的募集和软骨细胞的内在愈合能力^[22]。

越来越多的证据表明,OA软骨下骨的异常促进关节疼痛的产生和关节软骨的变性。抑制或改善软骨下骨异常可减轻关节疼痛,延缓软骨变性^[19]。软骨下骨硬度的增加降低了膝关节分散负荷和力的能力,增加了其上覆盖的软骨需承担的负荷,因此,关节软骨的完整性取决于软骨下骨机械特性。对于早期膝关节OA,治疗焦点为软骨还是软骨下骨尚有争议^[17]。

2 ESWT对软骨及软骨下骨的作用机制

2.1 细胞因子和趋化因子

关节软骨由软骨细胞及细胞外基质组成,细胞外基质包括水、Ⅱ型胶原蛋白网和蛋白多糖。在软骨损伤中,细胞基质分子表达的改变先于形态学改变。许多生长因子和趋化因子如转录生长因子 β (transforming growth factor β ,TGF- β)超家族、纤维原细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)家族、白介素-1 β (interleukin 1 β ,IL-1 β)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)等均参与调

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.08.025

1 北京大学第三医院,北京市,100191; 2 通讯作者

作者简介:李明真,女,住院医师; 收稿日期:2018-09-28

节软骨的生成和体内平衡^[7,23-26]。Pdia-3 是 1α -25 羟维生素 D3 快速膜信号通路的一个关键因子,ESWT 增强了 Pdia-3 的表达,可能有助于调节早期 KOA 中软骨细胞和滑膜细胞的功能^[25,27]。Zhao 等^[17]发现 ESWT 治疗后膝关节滑膜腔内一氧化氮(nitric oxide, NO)水平显著降低,软骨细胞凋亡显著减少。证明体外冲击波治疗通过降低 NO 水平和软骨细胞凋亡来延缓 KOA 的进展。Wang P 和 Hofmann 等^[7]分别发现 ESWT 治疗后软骨中 IL-1 β 、TNF- α 和 NO 水平均降低,而软骨下骨密度增加。通过动物实验发现 ESWT 可重建软骨下骨,激活 Wnt5a/Ca²⁺ 信号通路,从而发挥软骨保护作用^[28]。

2.2 蛋白质

一些细胞外基质蛋白如骨膜蛋白和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)被发现促进 OA 中炎症反应的发生,与 OA 中软骨损伤进展有关^[29]。OA 患者 OPN 磷酸化水平高于正常软骨,OPN 可作为评价 OA 严重程度的生化指标^[30]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是 II 型胶原主要的降解酶,它受应力、炎症和诱导分化的信号调控^[20]。一些研究认为 OPN 可使 MMPs 表达上调^[20,30-31]。通过胎兔软骨细胞离体实验,Zhang Y 等^[31]发现 OPN 可上调 MMP-13 的表达,促进细胞增殖,加速软骨细胞的病理过程。Wang 等^[17]以大鼠为研究对象,发现 ESWT 治疗减少关节软骨中 MMP-13 和 II 型胶原,从而对膝关节大鼠的软骨及软骨下骨发挥保护作用。Wang 等^[32-33]发现 ESWT 治疗后骨小梁相对体积和厚度降低,骨分离增加,MMP-1 和 MMP-3 表达下调,从而证明 ESWT 可以调节软骨中 MMP-1、MMP-3 含量和软骨下骨的代谢,发挥软骨保护并防止软骨下骨硬化的作用。Hsu 等^[25]发现 2 周 ESWT 治疗影响快速膜信号通路的因子,包括细胞外信号调节蛋白 1、OPN、MMP-13 也显著增加。从而证明 ESWT 在早期 OA 中调节软骨细胞和成骨细胞的生物学功能。肌糖蛋白 C 是整合素受体干预纤连蛋白和细胞骨架之间联系的一种抗黏附分子,可以抵抗纤连蛋白介导的软骨吸收,研究发现高能量 ESWT 治疗 10 周后软骨中肌糖蛋白 C 表达上调,从而反映出其可能参与软骨损伤修复的过程。壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase 3-like protein 1, Chi3L1)是软骨损伤的产物,在早期 OA 中高表达,Chi3L1 也可以被炎性因子如 TNF- α 、IL-1 介导产生。研究发现 ESWT 治疗 10 周后 Chi3L1 可被检测到,表明 ESWT 治疗后,与软骨损伤和退变相关的基质蛋白发生了重组^[23]。

2.3 miRNA

不同的 microRNA(miRNA)可能在 OA 病理过程中有前炎症作用和分解/合成作用。Cheng 等^[11]以大鼠为研究对象,测定了 ESWT 治疗早期 OA 中关节软骨和软骨下骨中 miRNA 的变化,通过下一代测序技术,软骨中发现了 118 个 miRNA 靶基因,软骨下骨中发现了 214 个 miRNA 靶基因。通过

主成分分析发现,ESWT 治疗后软骨和软骨下骨中部分 miRNA 表达上调。这也为寻找新的 ESWT 治疗 OA 的生物标记和治疗策略提供支持。

3 体外冲击波治疗膝骨关节炎的临床及其相关研究进展

3.1 ESWT 的有效性评价

体外冲击波的应用始于 1977 年,近年来在动物和人类研究中,ESWT 被报道在 KOA 中具有软骨保护作用,可预防并延缓骨关节炎进展。通过系统回顾和 meta 分析总结出 ESWT 治疗 KOA 是安全有效的^[13]。Lyon 等^[34]通过建立兔膝关节剥脱性骨关节炎模型,并对治疗后膝关节进行形态学、影像学及组织病理学分析,发现 ESWT 可提高损伤后软骨密度和软骨下骨质量。Wang 等^[32]通过动物实验发现 ACLT 术后 1 周接受 ESWT 治疗,关节软骨中 II 型胶原含量较未接受 ESWT 组显著增加,软骨下骨中 VEGF、BMP-2 和骨钙素较对照组增加。且其改变表现出时间依赖性,ESWT 治疗后 4 周呈现出最佳治疗效果。从而证明 ESWT 治疗 ACLT 术后软骨损伤的有效性,且治疗作用是时间依赖的。他们还比较了不同 ESWT 治疗频次对大鼠关节软骨及软骨下骨的影响,以 MMP-13、II 型胶原、VEGF、BMP-2 为评价指标,发现不同评价指标的结论并不一致,证明了 ESWT 对大鼠 KOA 的软骨保护作用,但尚无具体最佳频次推荐^[35]。Wang 等^[32]以大鼠为研究对象评价了 ESWT 在膝关节骨质疏松和骨关节炎中的有效性,通过病理学、组织学及免疫组化分析,结合骨密度及 CT 监测,证明了骨质疏松症加重了膝关节骨关节炎软骨损伤程度,ESWT 显示出对大鼠骨质疏松性膝骨关节炎的治疗作用。

Lee 等^[9]将 20 例 KOA 患者分为保守性物理治疗组和 ESWT 组。两组均接受一般保守性物理治疗,ESWT 组额外增加体外冲击波治疗。治疗 4 周,每周 3 次。使用 VAS 评估受试者膝关节疼痛情况,使用 WOMAC 评分评估受试者的功能。比较得出两组评分均有显著性下降。治疗后组间比较中,ESWT 组与对照组的评分差异有显著性意义。证明 ESWT 对于减轻 KOA 患者的疼痛,改善其功能是一种有效的非手术干预手段。Cho 等^[36]将 18 例(33 个膝关节)伴有单侧或双侧 KOA 的脑卒中患者随机分为 ESWT 组和对照组。在治疗前、第一次治疗后、最后一次治疗后 1 周评估 VAS 评分、Barthel 指数、功能独立性测量表(FIM)、超声特征(关节软骨厚度,多普勒活动,关节积液深度)。结果 ESWT 组 VAS 评分及对 OA 临床严重程度的感知均有显著改善。ESWT 后试验组膝关节内侧超声多普勒活动增加,从而证明 ESWT 可改善慢性脑卒中患者 KOA 的疼痛和功能,增加靶区血管活性。

3.2 ESWT 与其他疗法的比较

Yilmaz V 等^[37]评估了 ESWT 和低强度脉冲超声的疗效,

将24只大鼠分为对照组、低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)组和ESWT组,发现膝关节软骨下成骨细胞活性LIPUS组及ESWT组均高于对照组,但LIPUS组和ESWT组间没有差异。两组间膝关节软骨下骨相关指标无显著性差异,证明ESWT和LIPUS均可促进软骨的增殖和再生,但二者疗效无显著差异。Chen等^[15]以120位中度KOA患者为研究对象进行随机对照试验,比较了ESWT和脉冲超声治疗KOA的效果,患者随机分为4组:组Ⅰ-Ⅲ接受8周等速肌力训练,组Ⅱ接受8周脉冲超声治疗,组Ⅲ接受6周冲击波治疗,组Ⅳ为对照组。评价指标为关节活动度(range of motion, ROM)、VAS评分、Lequesne's指数和肌肉峰力矩。各组都表现出肌肉峰力矩增加,疼痛和失能程度明显减轻。然而,只有Ⅱ组和Ⅲ组患者在治疗后ROM明显改善,只有Ⅲ组患者在每次治疗后ROM立即改善。Ⅲ组患者在治疗后和随访中肌肉力量增加最大。从而证明在KOA患者的康复治疗中,在功能改善方面ESWT优于脉冲超声。

Li等^[8]对105名KOA患者进行了回顾性研究,评价ESWT治疗KOA的有效性和安全性。其中60例患者接受ESWT治疗,45例接受激光治疗。分别在治疗后第1、6和12周进行评估,两组WOMAC评分均显著改善,ESWT相对于激光治疗的NRS和WOMAC评分改善更优,两组均无不良事件。

Lee等^[38]比较了ESWT和关节腔内注射透明质酸对膝骨关节炎的治疗效果,分别于治疗1个月和3个月后进行VAS、WOMAC、40m快速步行实验等评价。两组各量表评分治疗后均显著改善,且具有时间依赖性。组间无显著性差异。得出结论为ESWT可以成为减轻KOA患者疼痛并提高功能的替代疗法。

3.3 体外冲击波联合治疗进展

Ji等^[39]认为软骨组织工程(cartilage tissue engineering, CTE)在解释功能性软骨修复中特质更显著且缺陷更少。这一假说以细胞的机械传导为基础,细胞将冲击波的机械信号通过整合素、铁通道、细胞骨架、生长因子受体和细胞核转化为生物化学反应。其次,通过调控基因表达和上调三维软骨环境中不同生长因子的释放,ESWT显示出支持细胞(如软骨细胞和干细胞)模拟其最佳功能的潜在能力。总之,在细胞机械传导和先前证据的基础上,这一假说支持ESWT对CTE软骨的有益作用。如果这一假设得到证实,ESWT可能与其他促进软骨修复的因素相结合,从而取得更好的效果。

近年来对软骨及软骨下骨的更好理解使我们更关注整个骨软骨单元。修复并重建损伤的软骨和软骨下骨是改善OA临床症状的基础,治疗时需同时考虑软骨和软骨下骨这两种不同组织的愈合修复能力。包括关节软骨和软骨下骨的自体或异体细胞移植使得整个骨软骨单元置换成为可能。然而合适的移植物数量有限,这种治疗方法不适合大的

缺损。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)是成骨细胞前体,可能是一个有吸引力的可形成全层软骨组织的选择。在众多的离体和在体临床研究中,间充质干细胞显示出极好的组织再生潜能,它的重要优势是有分化成骨和软骨的能力。因此,它们可能对缺损进行多层修复^[2,22]。在重建过程中,BMMSCs从骨髓迁移至骨表面,黏附、分化并产生细胞外基质。一些研究发现Wnt/β连接素和Wnt/Ca²⁺信号通路在调节BMMSC分化中发挥重要作用^[28]。Gao等^[40]进行了逆行自体骨髓细胞(retrograde autologous bone marrow cell, BMC)移植联合ESWT治疗距骨软骨损伤的研究。他们将69例单侧距骨软骨损伤(Heppe 分期Ⅰ-Ⅲ期)的患者分为两组:41名接受ESWT和BMC移植联合治疗,28名仅接受BMC移植,通过至少2年随访发现联合治疗组AOFAS评分较对照显著提高,而疼痛强度较对照组降低;MRI随访发现联合治疗组软骨损伤改善情况较对照组同样成效显著。因此证明联合治疗是一种有效的治疗方式,有助于患者术后恢复及疼痛控制,提高术后2年临床获益,这也为KOA的联合治疗提供参考。

4 冲击波的选择

Notarnicola等^[41]以严重KOA患者为研究对象比较了三种不同电磁式、压电式和电液式发生器对正常和KOA患者软骨的作用。通过检测IL-10、N-钙黏附分子、B-钙黏附分子等指标,认为不同发生器不存在显著差异。目前尚无聚焦式ESWT和发散式ESWT哪种更优的证据^[7,13]。Schmitz等^[13]通过系统回顾和meta分析认为每周3次,每个位点2000次,以患者能接受的最大EFD进行治疗可获得最大收益。

既往一些研究将冲击波能流密度(energy flux density, EFD)分为低中高三个等级,但划分标准不尽相同。Jin-Kim等^[3]分别以0.08mJ/mm²和0.28mJ/mm²为界进行划分。Albert等^[42]认为虽然在ESWT高、低EFD的构成上没有明确的共识,但EFD≤0.28 mJ/mm²和EFD≥0.6mJ/mm²在实际应用中一般被认为是低能和高能ESWT。尽管一些研究推荐高EFD冲击波,证明高EFD的ESWT只需要进行一次治疗,且疗效显著,但高EFD的ESWT可能加重患膝局部疼痛肿胀,从而降低疗效。低EFD冲击波可能不需患者对治疗进行长时间适应,降低患者在治疗过程中因疼痛放弃治疗的可能性。Kim等^[9]将60例KOA患者随机分为2组:低EFD组(0.040 mJ/mm²)和中EFD组(0.093 mJ/mm²),两组受试者分别接受ESWT治疗,两组12周后疼痛程度和功能评分都显著改善,而中等EFD组疼痛评分和WOMAC评分均优于低EFD组,这也与之前的研究相符,可能是更高EFD的冲击波会破坏更多的无髓神经纤维,从而更能缓解疼痛。且关节软骨对ESWT的组织学反应是有能量依赖性的,故而中等EFD

的疗效更佳。Wang等^[35]发现过度ESWT治疗可能加重软骨损伤,应用时需更加谨慎。综上,适当EFD的ESWT对KOA治疗是安全有效的^[3,35]。

5 小结

ESWT可促进软骨及软骨下骨损伤修复,改善KOA患者的疼痛及功能。关于其作用机制尚不明确,多种细胞因子和趋化因子、蛋白质和miRNA均参与其中。ESWT可成为KOA的治疗选择之一。同时ESWT可能与其他促进软骨及软骨下骨修复的治疗相结合,从而取得更好的效果。但目前关于ESWT治疗KOA的机制研究不甚充分,关于OA中软骨及软骨下骨的病理改变及ESWT的作用机制尚需进一步研究。该研究领域尚缺乏大样本随机对照试验研究,循证医学证据不充分。对于患者软骨及软骨下骨损伤改善情况尚无统一量化评价指标。同时关于冲击波治疗膝骨关节炎的频次、能流密度等研究较少,无统一标准,限制了ESWT的临床应用,进一步研究有待进行。

参考文献

- [1] Lee JH, Lee S, Choi S, et al. The effects of extracorporeal shock wave therapy on the pain and function of patients with degenerative knee arthritis[J]. J Phys Ther Sci, 2017, 29(3):536—538.
- [2] Ondresik M, Azevedo, Maia FR Da, et al. Management of knee osteoarthritis. Current status and future trends[J]. Biotechnol Bioeng, 2017, 114(4):717—739.
- [3] Kim JH, Kim J Y, Choi C M, et al. The dose-related effects of extracorporeal shock wave therapy for knee osteoarthritis[J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39(4):616—23.
- [4] Blalock D, Miller A, Tilley M, et al. Joint instability and osteoarthritis[J]. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2015, 8:15—23.
- [5] Wang CJ, Cheng JH, Chou WY, et al. Changes of articular cartilage and subchondral bone after extracorporeal shock-wave therapy in osteoarthritis of the knee[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(3):213—223.
- [6] 中国研究型医院学会冲击波医学专业委员会. 骨肌疾病体外冲击波疗法中国专家共识(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017(2):25—33.
- [7] Ji Q, Wang P, He C. Extracorporeal shockwave therapy as a novel and potential treatment for degenerative cartilage and bone disease: Osteoarthritis. A qualitative analysis of the literature[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 121(3):255—65.
- [8] Li W, Pan Y, Yang Q, et al. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of knee osteoarthritis: A retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(27):e11418.
- [9] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(3):363—88.
- [10] Kon E, Filardo G, Drobnic M, et al. Non-surgical management of early knee osteoarthritis[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2012, 20(3):436—49.
- [11] Cheng JH, Wang CJ, Su SH, et al. Next-generation sequencing identifies articular cartilage and subchondral bone miRNAs after ESWT on early osteoarthritis knee[J]. Oncotarget, 2016, 7(51):84398—84407.
- [12] Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders[J]. J Orthop Surg Res, 2012, 7:11.
- [13] Schmitz C, Csaszar NB, Milz S, et al. Efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy for orthopedic conditions: a systematic review on studies listed in the PEDro database[J]. Br Med Bull, 2015, 116:115—38.
- [14] 赵喆, 史展, 闫君, 等. 体外冲击波治疗早中期膝骨关节炎的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2014, (1):76—78.
- [15] Chen TW, Lin CW, Lee CL, et al. The efficacy of shock wave therapy in patients with knee osteoarthritis and popliteal cyst[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2014, 30(7):362—70.
- [16] Wang CJ, Cheng JH, Huang CY, et al. Medial tibial subchondral bone is the key target for extracorporeal shock-wave therapy in early osteoarthritis of the knee[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(4):1720—1731.
- [17] 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—53.
- [18] Mills K, Hubscher M, O'Leary H, et al. Current concepts in joint pain in knee osteoarthritis[J]. Schmerz, 2019, 33(1):22—29.
- [19] Yu D, Xu J, Liu F, et al. Subchondral bone changes and the impacts on joint pain and articular cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5):929—934.
- [20] Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis[J]. Eur Cell Mater, 2011, 21:202—220.
- [21] Santo VE, Gomes ME, Mano JF, et al. Controlled release strategies for bone, cartilage, and osteochondral engineering—Part I: recapitulation of native tissue healing and variables for the design of delivery systems[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2013, 19(4):308—326.
- [22] Berninger MT, Wexel G, Rummeny EJ, et al. Treatment of osteochondral defects in the rabbit's knee joint by implanta-

- tion of allogeneic mesenchymal stem cells in fibrin clots [J]. J Vis Exp, 2013, (75):4423.
- [23] 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.
- [24] Moretti B, Iannone F, Notarnicola A, et al. Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α in osteoarthritic chondrocytes [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2008, 9:16.
- [25] Yang Y, Gao SG, Zhang FJ, et al. Effects of osteopontin on the expression of IL-6 and IL-8 inflammatory factors in human knee osteoarthritis chondrocytes [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(23):3580—3586.
- [26] Sward P, Frobell R, Englund M, et al. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis)—a cross-sectional analysis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(11):1302—1308.
- [27] Hsu SL, Cheng JH, Wang CJ, et al. Extracorporeal Shock-wave therapy enhances expression of p38- α which is a key factor of the α 1,25-Dihydroxy vitamin D₃ rapid membrane signaling pathway in treatment of early osteoarthritis of the knee [J]. Int J Med Sci, 2017, 14(12):1220—1230.
- [28] Yu L, Liu S, Zhao Z, et al. Extracorporeal Shock Wave Rebuilt Subchondral Bone In Vivo and Activated Wnt5a/ Ca^{2+} Signaling In Vitro [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1404650.
- [29] Qin LF, Wang WC, Fang H, et al. Expression of NF- κ B and osteopontin of synovial fluid of patients with knee osteoarthritis [J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(5): 379—382.
- [30] Xu M, Zhang L, Zhao L, et al. Phosphorylation of osteopontin in osteoarthritis degenerative cartilage and its effect on matrix metalloproteinase 13 [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(5): 1313—1319.
- [31] Zhang Y, Wang T, Cao Y. Osteopontin can decrease the expression of Col-II and COMP in cartilage cells in vitro [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2):2254—2260.
- [32] Wang CJ, Huang CY, Hsu SL, et al. Extracorporeal shock-wave therapy in osteoporotic osteoarthritis of the knee in rats: an experiment in animals [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(4):R139.
- [33] Wang P, Liu C, Yang XT, et al. Effect of extracorporeal shock wave therapy on cartilage and subchondral bone remodeling in rabbits with ACLT-induced osteoarthritis [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014, 45(1):120—125.
- [34] 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.
- [35] Wang CJ, Hsu SL, Weng LH, et al. Extracorporeal shock-wave therapy shows a number of treatment related chondroprotective effect in osteoarthritis of the knee in rats [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14:44.
- [36] Cho SJ, Yang JR, Yang HS, et al. Effects of extracorporeal shockwave therapy in chronic stroke patients with knee osteoarthritis: a pilot study [J]. Ann Rehabil Med, 2016, 40(5):862—870.
- [37] Yilmaz V, Karadas O, Dandinoglu T, et al. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy and low-intensity pulsed ultrasound in a rat knee osteoarthritis model: A randomized controlled trial [J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(2):104—108.
- [38] Lee JK, Lee BY, Shin WY, et al. Effect of extracorporeal shockwave therapy versus intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis [J]. Ann Rehabil Med, 2017, 41(5):828—835.
- [39] Ji Q, He C. Extracorporeal shockwave therapy promotes chondrogenesis in cartilage tissue engineering: A hypothesis based on previous evidence [J]. Med Hypotheses, 2016, 91: 9—15.
- [40] Gao F, Chen N, Sun W, et al. Combined therapy with shock wave and retrograde bone marrow-derived cell transplantation for osteochondral lesions of the talus [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2106.
- [41] Notarnicola A, Iannone F, Maccagnano G, et al. Chondrocytes treated with different shock wave devices [J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2017, 7(1):152—156.
- [42] Albert JD, Meadeb J, Guggenbuhl P, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for calcifying tendinitis of the rotator cuff: a randomised trial [J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(3):335—341.