

超声波治疗膝骨关节炎临床研究的现状*

康知然¹ 龚利^{1,2} 戴大城¹

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的老年退行性疾病,临床表现为关节肿胀疼痛、僵硬感、功能障碍,严重者可出现肌肉萎缩甚至残疾等。据国外流行病学调查,在美国,KOA中老年人中的患病率达19%^[1]。KOA的患病率与年龄因素呈正相关^[2-4],在我国,KOA的患病率约为18%^[5],而其中,40—49岁患病率为16.5%,50—59岁患病率为30.2%,60—69岁患病率为37.9%,70岁以上患病率为47.5%^[6]。其严重影响了患者的生活质量,造成了社会与家庭的负担。目前在临床上治疗KOA的主要目标是缓解疼痛与改善关节功能,常用的治疗手段包括药物、非药物以及手术治疗,康复物理治疗是非药物疗法中的一种。治疗性超声波属于物理因子治疗的范畴,从1994年美国食品和药物管理局首次批准超声波用于治疗骨折以来,一直被当作肌肉骨骼疾病的非侵入性和安全性物理治疗方法^[7-8]。治疗性超声波可促进生物体局部的血液循环、淋巴循环,加强新陈代谢,提高组织的再生能力和营养状况,降低肌肉和结缔组织张力及感觉神经兴奋性^[9],其对于KOA患者的疼痛与膝关节功能障碍具有良好的缓解作用。本文旨在总结近十年来超声波治疗KOA的临床研究,通过超声波的应用对象、输出类型、联合疗法、治疗效果为切入点进行陈述与讨论,以期提高超声波治疗KOA的临床疗效。

1 超声波的应用对象

超过半数的研究选择了凯尔格伦-劳伦斯(Kellgren-Lawrence, K-L)分级Ⅱ—Ⅲ级的患者作为治疗对象,小部分选择了Ⅰ级,仅有极个别选择了K-L分级Ⅳ级患者作为干预对象。从影像学分级角度谈,K-L分级Ⅰ级为轻度KOA,Ⅱ—Ⅲ级为中度KOA,而Ⅳ级为重度KOA^[10]。Ⅳ级被视为全膝置换术的指征之一,而超声波作为非手术治疗手段,似乎不应介入重度KOA的治疗。例如,有研究者认为任何保守治疗对K-L分级Ⅳ级的患者都收效甚微^[11]。选择轻、中度KOA患者作为超声波干预对象可能是基于预后估计、患者依从性及伦理考量等因素。

但是,仍然有极少数的文献纳入了K-L分级Ⅳ级的患者,它们的实验结果看似驳斥着重度KOA患者不适宜接受超声波治疗的观点。Namba H等^[12]治疗18例K-L分级Ⅲ—Ⅳ级的KOA患者3个月,患者的疼痛数字评分(numeric rating scales, NRS)由基线时平均7.5分降至3分,且最痛点的压痛阈值有显著提升。提示超声对于中重度的KOA患者的疼痛有较好的改善作用。Kim ED等^[13]运用低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)联合经皮神经电刺激治疗40例K-L分级Ⅰ—Ⅳ级的患者,治疗后较治疗前的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎评分(western ontario and McMaster universities osteoarthritis index, WOMAC)评分显著减少,且股骨髁软骨厚度有明显改善。同时,目前各个KOA循证指南并未对超声波等非手术疗法的分级适应证进行探讨,亦未根据各K-L分型提出针对疗法,这暗示着KOA的严重度与治疗手段之间的关系还存在模糊性与争议性。各大指南对于膝关节手术的推荐等级普遍不是太高,2019版国际骨关节炎协会出版的临床指南甚至提出“我们建议在尽可能多的保守方案告罄后,再去转诊给骨科进行手术评估^[14]”这样的建议显然是更加偏向于KOA的保守治疗。因此,从上述观点来看,超声波这种物理保守治疗方法很可能对K-L分级Ⅳ级的患者是有效的,但尚缺高质量的RCT;同时,未来研究可着眼于KOA的分类分级治疗方案制定,以明确各治疗的分级适应证。

2 超声波的输出类型

2.1 连续超声波(continuous ultrasound, CUS)

在32篇临床研究中,大部分试验使用的超声工作模式是CUS。从评价指标来看,CUS主要使KOA患者的VAS、WOMAC疼痛、WOMAC功能及NRS显著地下降,也明显提升了50m步行、6min步行试验的成绩^[15-18]。由此可见,CUS能够有效地缓解膝关节疼痛,改善关节功能以及提升患者步行能力。目前普遍认为CUS的治疗作用主要偏向于声波连

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.03.021

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973973);治未病服务重点推广项目腰腿痛(膝骨关节炎)服务包[ZY(2018-2020)-ZWB-1001-FWB-08];上海申康促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(SHDC2020CR3096B)

1 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院推拿科,上海市,200437; 2 通讯作者

第一作者简介:康知然,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-04-15

续振动产生的温热效应,其能够提升血流量、毛细血管通透性、关节软组织新陈代谢、纤维组织延展性、肌肉放松度以及痛阈^[19]。新陈代谢加快可使局部软组织的代谢废物迅速排出,血流量以及毛细血管通透性增加可加快炎症因子的移动与转运,使疼痛处炎症逐步缓解,解除了刺激源,避免感受器再次被炎症因子刺激而产生疼痛感,提高痛阈^[20]。而纤维组织延展性的增加与肌肉松解能够使紧张或痉挛的肌肉及软组织的功能得到恢复^[21],针对软组织紧张引起的关节活动度降低以及痉挛性疼痛能起到改善作用,故提升了膝关节的活动功能与患者的步行能力。

还有研究者考虑到KOA是基于软骨损伤与丢失而产生的疾病,于是探究了CUS的软骨修复能力,不过结果并不理想,超声波组软骨厚度确有增加,未达到统计学差异^[22]。但之前的动物研究发现CUS可通过增加Ⅱ型胶原蛋白以及影响软骨修复的信号通路,从而有效地预防软骨损伤;其还能够增加大鼠关节软骨中HSP 70以及与软骨生成的相关mRNA表达^[23-24]。基于上述实验结论,CUS对于人膝关节软骨的作用可能需进一步探索,在临床试验中尝试使用与动物实验中相同的CUS参数,或延长治疗周期,以满足可能的软骨修复条件。

2.2 脉冲超声波(pulsed ultrasound, PUS)

相对于连续不停的振动,PUS是间隔一定的时间发出振动进行工作,其治疗效果主要偏向于非热效应,通过有规律的冲击产生微按摩作用^[25]。既往高频超声治疗OA已应用数十年,但其缺点在于穿透性差,由于介质的吸收系数与超声波频率的平方成正比,因此在深入过程中会发生剧烈的能量衰减,无法达到深层组织,2019年国际骨关节炎协会出版的KOA指南明确指出高频超声的疗效为不确定^[26]。因此,脉冲超声的研究热点逐渐转移到穿透性更好的低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)。研究者们干预后发现LIPUS不仅能改善VAS、WOMAC、奎森功能指数等膝关节评分,还显著提升了膝关节的活动角度以及步行速度,加强了患者的步行能力,但这看起来与CUS的效果并无二致^[27-29]。为探究两者效果差异,Yildiz SK与Cakir S^[30-31]将CUS与LIPUS进行对照,结果发现两种不同工作模式的超声都能显著改善疼痛、关节功能及步行能力,但组间差异并无显著性意义。

那么LIPUS的治疗优势究竟体现在何处?有研究者开始探索LIPUS对于软骨的作用。前期动物研究表明脉冲超声能够有效修复膝关节软骨,延缓KOA的进展^[32-34]。而后Loyola Sánchez A等^[35]对10名K-L等级Ⅱ、Ⅲ级的KOA患者进行了3个月的治疗,但当时其遵循的MRI的测量软骨的方法不可靠以及3名专家对于MRI测定的软骨厚度数据的判定一致性较差,故没有得出结论。因此3年后,Loyola

Sánchez A等^[36]重新制定了MRI软骨测量方式并对K-L分级Ⅱ、Ⅲ级患者治疗24次,随访2月发现MRI测量下股骨内侧髁软骨厚度有明显增加,提示了在临床上LIPUS对中度KOA患者的软骨具有修复作用。罗显文^[37]治疗60例患者后发现MRI下的患者关节软骨缺损指数有显著降低,提示LIPUS起到了保护软骨的作用。

在明确其具有软骨修复作用后,未来可能还需更着眼于微观层面如通道蛋白等以研究LIPUS修复软骨的作用机制,例如有人发现LIPUS能降低兔KOA关节软骨上滑膜水通道蛋白3的表达,缩短了软骨内骨化的时间,推测成软骨细胞可能是LIPUS的靶细胞^[38]。除此之外,也需要更多高质量的RCT。

2.3 磁共振引导聚焦超声(magnetic resonance-guided focused ultrasound, MRgFUS)

MRgFUS应用于KOA是1种创新的举措。MRgFUS通过精确聚焦目标部位的声波来进行局部热消融,从本质上属于高能聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU),通俗称“海扶刀”。HIFU技术通常用在抗肿瘤领域,用于解决肿瘤以及肿瘤转移带来的疼痛等症状,例如骨转移疼痛^[39]。但很少有人将MRgFUS用于KOA的治疗。Izumi M等^[40]使用MRgFUS治疗了8名达到手术指征的内侧间室KOA患者,结果有6名患者即刻镇痛效果显著,其中4名患者6个月内疼痛未复发,且无不良反应出现,体现了MRgFUS的疗效性与安全性。Namba H等^[42]认为MRgFUS的镇痛机制主要体现在其作用于超敏神经纤维后导致目标部位的神经递质变性,减弱了痛觉信号的传导,从而抑制疼痛。同时,为研究MRgFUS的适应证,其率先将肿瘤骨转移、腰椎间盘突出与KOA进行比较,结果发现三者得到治疗后疼痛都有明显缓解,但组间无显著差异。值得注意的是,在疼痛缓解的患者中,以静息痛得到缓解的居多,关节活动痛相对改善不佳。他认为KOA患者的关节活动痛与机械外力的异常有关,而MRgFUS的治疗原理并未着眼于生物力学,因此他推测这是MRgFUS患者的活动痛缓解效果差的原因。总之,目前MRgFUS应用于KOA的研究较少,除了对疼痛的改善外,需要更多高质量RCT对其关节运动、患者步行能力、生活质量的作用进行探索。另外,从MRgFUS的工作方式来看,它不会是一种太廉价的治疗手段,即使临床疗效佳,后续也应对其临床经济负担开展进一步研究。

3 超声波联合其他干预手段

超声波作用面积局限,且目前明确的理化作用仅温热作用与机械作用,因此在真实世界中,例如各临床康复科室,往往不会单独使用超声波进行治疗,而是联合其他治疗方法,取长补短,起到协同作用。在临床试验中,研究者通常将超

声波与KOA指南中的其他治疗方法进行联合应用。

3.1 超声波联合药物

对于KOA的药物疗法而言,药物的摄取途径主要有口服、外用以及关节腔内注射。目前超声波主要与前两者进行联合。

罗显文等^[37]将超声与口服双氯芬酸钠联合,与单纯超声组进行对照,干预后发现两组在疼痛、关节功能评分、步行能力方面并没有统计学差异,这提示着超声结合双氯芬酸钠的疗效不优于单纯超声。但这样的试验体现的临床意义不大。即使超声波与非甾体类抗炎药的联合效果优于单纯超声波,在临床上就应推广患者既服用非甾体类药物又接受超声波治疗吗?显然这对于KOA的治疗并没有突破性意义。因为口服非甾体类抗炎药的治疗效果十分明显,并且在各大指南中的推荐等级远高于超声波的推荐等级,例如在2013版美国骨科医师协会出版的KOA指南中,7A条目显示非甾体类药物推荐等级为“强烈推荐”,而3B条目显示超声波治疗的推荐等级为“不确定的”^[41]。从理论上讲,非甾体类药物结合任何其他疗法都可能优于这种单纯疗法,因此超声波联合非甾体类药物无法达到“1+1>2”的效果。不过,由于非甾体类药物具有无法避免的胃肠道刺激性不良反应,如果考虑联合效应用于减少不良反应,如两者的联合能够减少非甾体类药物的口服剂量,但疗效能够与使用原来剂量的非甾体类药物相同,或将两者的不良反应发生情况进行评价与比较。

因此,作为口服非甾体类抗炎药的替代品,国际骨关节炎协会和欧洲抗风湿病联盟出版的指南都推荐外用非甾体类药物联合热疗方式作为辅助和替代方法,以将口服非甾体类药物的不良事件风险降至最低,尤其是对于老年人^[26,42]。目前,超声波联合外用药物的一般称作声导疗法(phonophoresis, PH),利用超声波的声波振动透药功能将药物深达患处。Luksurapan W等^[43]将吡罗昔康凝胶与普通凝胶4:11混合后结合超声波进行治疗,治疗后发现其在VAS、WOMAC总分的改善皆优于单纯超声波组。并且他们发现当使用凝胶剂、每次治疗10min并且治疗对象是K-L等级为Ⅱ—Ⅲ的患者时治疗效果最好。Boyaci A等^[44]在超声波治疗中使用含有0.1g酮洛芬的乳剂,治疗后发现酮洛芬PH组的疗效和单纯超声组差异不明显。同样是外用药物,为什么两位研究者出现不一致的结果?原因出在药物本身。前者使用的是透明凝胶,而后者则是将酮洛芬片剂打碎后制成乳剂。有研究者认为,与乳膏或乳剂相比,凝胶型外用药物具有更好的超声传导能力,能够使药物达到关节更深层部位^[45]。目前药物PH治疗KOA的研究较少,但它可能开发出副作用更小、成本更低的治疗模式,这对于KOA治疗具有很高的价值。

关节腔内注射激素治疗KOA暂时没有与超声波联用的

记录,但存在可能性。既往1项长达2年的研究认为腔内注射激素没有任何副作用^[46],但后来一些观察性研究发现关节内皮质类固醇与不良关节结局存在高度关联^[47-48],并且它对健康软骨具有抗合成代谢作用^[49],因此目前认为腔内注射糖皮质激素可能损害膝关节。基于以上的观点,超声波结合腔内注射可能会很好得解决其中的不良反应问题。第一,超声波的软骨修复作用可以修复腔内注射引起的软骨伤害;第二,腔内注射属于有创治疗,对于受损的软组织,超声波的热效应可以起到恢复作用,加速康复。

3.2 超声波联合下肢锻炼

指南中将锻炼列为KOA管理的强烈推荐项目,其中包括低强度有氧训练与下肢肌力训练。

Falconer J等^[50]认为超声波可增加软组织的延展性,能够解决KOA带来的膝关节软组织挛缩问题,于是将超声波结合下肢训练与假超声+下肢锻炼进行对比后发现两组在疼痛改善和步行功能上无明显差异,提示超声可能对于改善软组织挛缩与关节功能无影响。但是这篇试验的时间较早,很多设计不是很合理。其设计的下肢训练方案太过复杂,涉及膝关节主被动活动、等长肌力训练甚至胫股关节的松动手,这导致了设计因素太多,模糊了研究目的,忽略了超声波的作用。

Huang MH等^[51]将140例中度KOA患者分为4组:等速肌力训练、PUS+等速肌力训练、PUS+等速训练+透明质酸注射、对照组,进行了干预后发现前3组患者在疼痛、关节活动度改善以及股四头肌屈伸峰力矩方面有显著改善,其中以第三组的改善幅度最高,且与其余几组有显著差异。而Huang MH等^[52]在同年还发表的另1篇试验中比较PUS、CUS分别结合下肢训练的疗效,治疗后发现脉冲超声+等速训练在疼痛改善、峰力矩、步速方面提升幅度是最高的,与其余组有显著差异,提示了脉冲超声结合等速运动对KOA患者功能的改善优于连续超声结合等速运动。这两项研究的意义在于不仅探讨了超声结合下肢训练的疗效,更进一步确定了联合应用的最佳组合,这为临床方案的选择提供了有意义的证据。

3.3 超声波联合其他物理因子

3.3.1 超声波联合经皮神经电刺激:目前,经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)联合超声波治疗KOA在康复物理治疗中广泛用于镇痛,但始终缺乏相关的试验证据支持^[53]。Kim ED、Boonhong J以及Sang-tong K等^[13,54-55]先后将CUS、PUS与TENS联合使用,但发现疗效并不优于单纯的超声波。这3条证据足以给超声波联合TENS定下“疗效不确定”的结论。第一,试验的质量不高,这与TENS设计盲法困难有关^[56],学界对于安慰剂组选择完全断电的治疗仪还是用未达治疗效果的低电流仍存在争

议;第二,试验的疗程太短,平均在2周—8周,可能没有达到TENS最佳的疗效时间窗。因此,如果要验证US+TENS的作用,还需设计更高质量的RCT。

3.3.2 超声波联合低强度激光疗法:Paolillo FR等^[57]联合超声波与低强度激光治疗女性KOA患者,分为超声+低强度激光组、超声+低强度激光+功能锻炼组、功能锻炼组,治疗后发现3个组在压痛阈与坐-站测试中均有明显改善,且前两组的改善幅度明显优于第三组,但前两组之前未见明显差异。提示超声+低强度激光可改善KOA患者疼痛与功能。但此试验没有单独设置激光组或超声组,因此无从得知联合疗法与单独超声波或激光之间的比较。实际上,低强度激光和超声波联用可以缓解运动后的延迟性肌肉酸痛或关节疼痛^[58],这源于低强度激光可以预防KOA引起的软骨退化和炎症^[59]。当低强度激光在运动前使用时,会激发成骨和骨骼肌保护作用^[60],在关节损伤后使用,可以产生抗炎和抗氧化作用从而保护细胞免受二次损伤^[61]。未来仍需针对激光与超声波的协同效应产生机制进行更细致的研究。

4 展望

不同种类的超声波对于不同严重程度的KOA产生的疼痛、关节功能障碍、步行困难都具有改善作用。其治疗作用主要与超声波产生温热效应与机械效应相关,能够改善局部血供、消除炎症、松解肌肉、增加软组织延展性以及修复软骨。但超声波治疗KOA的研究领域仍然存在一些问题亟待解决。第一,超声波没有严格的分类分级治疗目标,可按照K-L分级或者MRI损伤分级进行分层设计,确定不同超声波的适应证。第二,PUS比CUS更善于修复软骨,考虑到软骨细胞损害、丢失是KOA的病因,不管PUS是否将取代CUS,在未来,两者的比较与机制探索仍然是研究的热点。第三,单纯超声在治疗方面有很大局限性,从康复角度考虑,它重点强调结构的康复,而缺乏功能的康复。因此从临床角度应设计出一套弥补超声波不足之处的组合治疗方案,兼顾镇痛、关节活动角度增加、步行速度提升等效果,目前来看脉冲超声+非甾类药物+其他物理因子治疗+下肢功能训练似乎是最优解。第四,中医治疗KOA也有一定疗效,例如针灸、推拿等,目前超声波结合中医药治疗的研究较少,未来可加强此方面的合作,发展出更有疗效的联合方案,也体现了中西医结合康复的理念。

参考文献

- [1] Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(35):9332—9336.
- [2] 王欢,孙贺,张耀南,等.中国40岁以上人群原发性膝骨关节炎各间室患病状况调查[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(7): 528—532.

- [3] 蒋长伟,岳耀升.济宁地区膝骨性关节炎的流行病学调查[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(12):9—11.
- [4] Kumar H, Pal CP, Sharma YK, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis using Kellgren and Lawrence scale in Indian population[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2020, 11(Suppl 1): S125—S129.
- [5] 王斌,邢丹,董圣杰,等.中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2):134—142.
- [6] 刘鹏,观美华,高利霞,等.中老年人骨关节炎流行病学研究[J]. *吉林医学*, 2012, 33(12):2576.
- [7] Fu SC, Shum WT, Hung LK, et al. Low-intensity pulsed ultrasound on tendon healing: a study of the effect of treatment duration and treatment initiation[J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(9):1742—1749.
- [8] Cook SD, Salkeld SL, Patron LP, et al. The effect of low intensity pulsed ultrasound on autologous osteochondral plugs in a canine model[J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(9): 1733—1741.
- [9] 张海涛,韦秋连.温针灸联合超声波治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(6):84—86.
- [10] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4):494—502.
- [11] Luksurapan W, Boonhong J. Effects of phonophoresis of piroxicam and ultrasound on symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(2):250—255.
- [12] Namba H, Kawasaki M, Izumi M, et al. Effects of MRg-FUS treatment on musculoskeletal pain: comparison between bone metastasis and chronic knee/lumbar osteoarthritis [J]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019:4867904.
- [13] Kim ED, Won YH, Park SH, et al. Efficacy and safety of a stimulator using low-intensity pulsed ultrasound combined with transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with painful knee osteoarthritis[J]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019:7964897.
- [14] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11):1578—1589.
- [15] Özgönel L, Aytakin E, Durmuşoğlu G. A double-blind trial of clinical effects of therapeutic ultrasound in knee osteoarthritis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(1):44—49.
- [16] Yang PF, Li D, Zhang SM, et al. Efficacy of ultrasound in the treatment of osteoarthritis of the knee[J]. *Orthop Surg*, 2011, 3(3):181—187.
- [17] Yeğin T, Altan L, Kasapoğlu Aksoy M. The effect of therapeutic ultrasound on pain and physical function in patients with knee osteoarthritis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1):187—194.
- [18] Draper DO, Klyve D, Ortiz R, et al. Effect of low-intensity long-duration ultrasound on the symptomatic relief of knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled double-blind study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1):257.
- [19] Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, et al. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews[J]. *Phys Ther*, 2008, 88(1):123—136.
- [20] Crane JD, Ogborn DI, Cupido C, et al. Massage therapy

- attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(119): 119ra13.
- [21] Montgomery L, Elliott SB, Adair HS. Muscle and tendon heating rates with therapeutic ultrasound in horses[J]. *Vet Surg*, 2013, 42(3): 243—249.
- [22] Özgönenel L, Okur SÇ, Dogan YP. Effectiveness of therapeutic ultrasound on clinical parameters and ultrasonographic cartilage thickness in knee osteoarthritis: a double-blind trial[J]. *J Med Ultrasound*, 2018, 26(4): 194—199.
- [23] Jia L, Chen J, Wang Y, et al. Focused low-intensity pulsed ultrasound affects extracellular matrix degradation via decreasing chondrocyte apoptosis and inflammatory mediators in a surgically induced osteoarthritic rabbit model[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(1): 208—219.
- [24] Nam KW, Seo DY, Kim MH. Pulsed and continuous ultrasound increase chondrogenesis through the increase of heat shock protein 70 expression in rat articular cartilage[J]. *J Phys Ther Sci*, 2014, 26(5): 647—650.
- [25] Speed CA. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(12): 1331—1336.
- [26] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578—1589.
- [27] Jia L, Wang Y, Chen J, et al. Efficacy of focused low-intensity pulsed ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35453.
- [28] Rodríguez-Grande EI, Osma-Rueda JL, Serrano-Villar Y, et al. Effects of pulsed therapeutic ultrasound on the treatment of people with knee osteoarthritis[J]. *J Phys Ther Sci*, 2017, 29(9): 1637—1643.
- [29] Tascioglu F, Kuzgun S, Armagan O, et al. Short-term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(4): 1233—1242.
- [30] Cakir S, Hepgulur S, Ozturk C, et al. Efficacy of therapeutic ultrasound for the management of knee osteoarthritis: a randomized, controlled, and double-blind study[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(5): 405—412.
- [31] Yildiz SK, Özkan FÜ, Aktaş I, et al. The effectiveness of ultrasound treatment for the management of knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(6): 1187—1191.
- [32] Cook SD, Salkeld SL, Popich-Patron LS, et al. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (391 Suppl): S231—243.
- [33] Zhang ZJ, Huckle J, Francomano CA, et al. The effects of pulsed low-intensity ultrasound on chondrocyte viability, proliferation, gene expression and matrix production[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(11): 1645—1651.
- [34] Miyamoto K, An HS, Sah RL, et al. Exposure to pulsed low intensity ultrasound stimulates extracellular matrix metabolism of bovine intervertebral disc cells cultured in alginate beads[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(21): 2398—2405.
- [35] Loyola Sánchez A, Ramirez Wakamatzu MA, Vazquez Zamudio J, et al. Efecto del ultrasonido terapéutico pulsátil de baja intensidad sobre la regeneración del cartílago articular en pacientes con gonartrosis de segundo y tercer grado [Effect of low-intensity pulsed ultrasound on regeneration of joint cartilage in patients with second and third degree osteoarthritis of the knee] [J]. *Reumatol Clin*, 2009, 5(4): 163—167. Spanish.
- [36] Loyola-Sánchez A, Richardson J, Beattie KA, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the cartilage repair in people with mild to moderate knee osteoarthritis: a double-blinded, randomized, placebo controlled pilot study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012, 93(1): 35—42.
- [37] 罗显文, 李明星. 低强度脉冲超声可缓解膝关节疼痛与修复关节软骨损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(3): 348—353.
- [38] 唐进, 黄良库, 彭李华, 等. 低频脉冲超声干预膝关节骨关节炎模型兔关节软骨及滑膜水通道蛋白 3 的表达[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(11): 1941—1944.
- [39] Hurwitz MD, Ghanouni P, Kanaev SV, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(5): dju082.
- [40] Izumi M, Ikeuchi M, Kawasaki M, et al. MR-guided focused ultrasound for the novel and innovative management of osteoarthritic knee pain[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 267.
- [41] Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21(9): 577—579.
- [42] Zhang W, Doherty M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology[J]. *Br J Sports Med*, 2006, 40(8): 664—669.
- [43] Luksurapan W, Boonhong J. Effects of phonophoresis of piroxicam and ultrasound on symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(2): 250—255.
- [44] Boyaci A, Tutoglu A, Boyaci N, et al. Comparison of the efficacy of ketoprofen phonophoresis, ultrasound, and short-wave diathermy in knee osteoarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(11): 2811—2818.
- [45] Meshali M, Abdel-Aleem H, Sakr F, et al. Effect of gel composition and phonophoresis on the transdermal delivery of ibuprofen: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Pharm Dev Technol*, 2011, 16(2): 93—101.
- [46] Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(2): 370—377.
- [47] Wada J, Koshino T, Morii T, et al. Natural course of osteoarthritis of the knee treated with or without intraarticular corticosteroid injections[J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 1993, 53(2): 45—48.
- [48] Haddad IK. Temporomandibular joint osteoarthritis: histopathological study of the effects of intra-articular injection of triamcinolone acetonide[J]. *Saudi Med J*, 2001, 22(2): 180.

- [49] Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review[J]. Orthop J Sports Med, 2015, 3(5):2325967115581163.
- [50] Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. a randomized clinical trial[J]. Arthritis Care Res, 1992, 5(1):29—35.
- [51] Huang MH, Yang RC, Lee CL, et al. Preliminary results of integrated therapy for patients with knee osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 53(6):812—820.
- [52] Huang MH, Lin YS, Lee CL, et al. Use of ultrasound to increase effectiveness of isokinetic exercise for knee osteoarthritis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(8): 1545—1551.
- [53] Turner PA, Whitfield TW. A multidimensional scaling analysis of the techniques that physiotherapists use[J]. Physiother Res Int, 1997, 2(4):237—254.
- [54] Boonhong J, Suntornpiyapan P, Piriyaarukul A. Ultrasound combined transcutaneous electrical nerve stimulation (UltraTENS) versus phonophoresis of piroxicam (PhP) in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized double-blind, controlled trial[J]. J Back Musculoskelet Rehabil, 2018, 31(3):507—513.
- [55] Sangtong K, Chupinijrobkob C, Putthakumnerd W, et al. Does adding transcutaneous electrical nerve stimulation to therapeutic ultrasound affect pain or function in people with osteoarthritis of the knee? a randomized controlled trial[J]. Clin Rehabil, 2019, 33(7):1197—1205.
- [56] Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. a meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain[J]. Eur J Pain, 2003, 7(2):181—188.
- [57] Paolillo FR, Paolillo AR, João JP, et al. Ultrasound plus low-level laser therapy for knee osteoarthritis rehabilitation: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(5):785—793.
- [58] Paolillo AR, Paolillo FR, João JP, et al. Synergic effects of ultrasound and laser on the pain relief in women with hand osteoarthritis[J]. Lasers Med Sci, 2015, 30(1):279—286.
- [59] Assis L, Milares LP, Almeida T, et al. Aerobic exercise training and low level laser therapy modulate inflammatory response and degenerative process in an experimental model of knee osteoarthritis in rats[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(1):169—177.
- [60] Leal-Junior EC, Vanin AA, Miranda EF, et al. Effect of phototherapy (low level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta analysis[J]. Lasers Med Sci, 2015, 30(2):925—939.
- [61] Borsa PA, Larkin KA, True JM. Does phototherapy enhance skeletal muscle contractile function and postexercise recovery? a systematic review[J]. J Athl Train, 2013, 48(1): 57—67.

·综述·

卒中的认知储备研究进展:变量、模型与脑网络*

刘娜¹ 林枫^{2,3,4}

卒中后各种功能障碍很常见,涉及运动、感觉和认知功能等多个方面,其中认知障碍的平均发病率为55.9%^[1]。研究表明,认知障碍,特别是执行功能障碍对卒中后运动功能的恢复有重要影响^[2]。卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指脑卒中事件发生后6个月内出现的,并达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,强调脑卒中与认知障碍之间潜在的因果关系以及两者间临床管理的

相关性^[3]。PSCI与脑卒中病变特点和大脑顺应性有关,大脑顺应性依赖于认知储备(cognitive reserve, CR)和脑储备(brain reserve, BR)两方面因素^[4]。PSCI给患者、家庭和社会均带来沉重负担,但长期以来却未得到足够重视^[5]。认知储备可以缓冲和代偿脑卒中引起的病理损害,改善机体的认知表现^[6]。如何通过提高个体认知储备水平来预防或延缓PSCI的发生,是临床认知干预的一个新方向。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.03.022

*基金项目:国家自然科学基金项目(81672255)

1 南京医科大学康复医学院,江苏省南京市,210029; 2 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院); 3 南京医科大学第三附属医院(南京医科大学附属逸夫医院); 4 通讯作者

第一作者简介:刘娜,女,硕士研究生; 收稿日期:2021-01-06