

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.02.0194

· 综述 ·

低强度脉冲超声在肌肉骨骼疾病中的研究进展

张子程¹, 胡建辉², 杨依林¹, 周潇逸¹, 魏显招¹, 李明^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院脊柱外科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院医务处, 上海 200433

[摘要] 低强度脉冲超声(LIPUS)是一种非侵入性的治疗方式,其被广泛应用于肌肉骨骼系统疾病的治疗。早期LIPUS主要应用于新鲜骨折、骨不连的治疗,近年来发现LIPUS对软骨组织损伤、椎间盘退变等软组织疾病也有治疗作用。此外,LIPUS也应用于骨科手术中,如牵拉成骨术和脊柱融合术。随着对LIPUS作用机制研究的逐渐深入,其临床应用前景将更广泛。本文对LIPUS在肌肉骨骼系统疾病中的研究及应用进展作一综述。

[关键词] 低强度脉冲超声;骨折;骨不连;软骨组织损伤;椎间盘退变;肌肉骨骼疾病

[中图分类号] R 685; R 681

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2020)02-0194-06

Research progress of low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of musculoskeletal diseases

ZHANG Zi-cheng¹, HU Jian-hui², YANG Yi-lin¹, ZHOU Xiao-yi¹, WEI Xian-zhao¹, LI Ming^{1*}

1. Department of Spinal Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Division of Medical Affairs, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) is a non-invasive treatment widely used in the treatment of musculoskeletal diseases. In the early stage, LIPUS was mainly used in fresh fracture and nonunion. In recent research, the therapeutic effect of LIPUS on cartilage tissue injury, intervertebral disc degeneration and other soft tissue diseases has also been noted. Moreover, LIPUS is also used in the orthopaedic surgery such as distraction osteogenesis and spinal fusion. With research on the mechanism of LIPUS progressing, its clinical application will become more extensive. This article reviews the research and application of LIPUS in musculoskeletal diseases.

[Key words] low-intensity pulsed ultrasound; fracture; nonunion; cartilage injury; disc degeneration; musculoskeletal diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(2): 194-199]

超声波是频率高于 20 kHz 的声波,广泛用于临床成像和超声检查,也被用于医学物理治疗。治疗性超声波是纵向声波的交替压缩和稀疏,其频率介于 0.7~3.3 MHz,能量可被 2~5 cm 深处的软组织吸收。有研究探讨了 0.2~100 W/cm² 强度下超声的治疗益处,该研究使用的是低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)^[1]。LIPUS 是超声波的一种形式,其因无创性和便捷、低价的特点已被美国 FDA 批准用于临床治疗^[2]。本文对 LIPUS 在肌肉骨骼疾病中的研究进展作一综述。

1 LIPUS 在骨性疾病中的研究进展

1.1 LIPUS 在新鲜骨折与骨不连中的研究及应用 骨折是常见的创伤性损害,而骨折患者中 10%~20% 可发生骨不连^[3]。1983 年, LIPUS 第 1 次被 Duarte^[4]报道可用于加速骨折愈合。之后, Pilla 等^[5]研究发现 LIPUS 可以促进骨折家兔模型的生物力学恢复。1994 年,美国 FDA 批准了 LIPUS 加速骨折愈合与治疗骨不连的临床用途。在随后的一些临床研究及动物模型实验中, LIPUS 也表现出

[收稿日期] 2019-10-13 [接受日期] 2020-01-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81900809),上海市卫生系统优秀人才培养计划(2018YQ26),长海医院院级科研项目(2018QNA013)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81900809), Outstanding Talent Training Plan of Health System of Shanghai (2018YQ26), and Science Research Program of Changhai Hospital (2018QNA013)。

[作者简介] 张子程, 博士生。E-mail: 990154953@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161697, E-mail: limingspine@126.com

对骨折延迟愈合与骨不连的治疗作用, 并且有较高的安全性^[6-8]。通过检索 Medline 获得的多篇系统综述和 meta 分析均支持 LIPUS 对骨折愈合的促进作用^[9-11]。且 LIPUS 可以对许多类型骨折, 尤其对软骨性愈合组织向硬愈合组织转化的过程、软骨内成骨、矿化愈合组织及提高愈合性骨折的力学稳定性具有促进作用^[12]。同时, LIPUS 还被证明可以对混杂年龄因素的骨折延迟愈合有预防作用。Zura 等^[13]开展的一项纳入超过 4 000 例患者的队列研究发现, LIPUS 治疗的新鲜骨折的愈合率是 96%, 恢复时间显著缩短 ($P < 0.000 1$), 对 ≥ 60 岁患者的疗效也与总体研究对象接近, 结果提示 LIPUS 干预可有效降低老龄化相关的骨不连发病率。

对于延迟愈合和骨不连, Farkash 等^[14]研究发现舟状骨骨折 1 年内和 1 年后患者进行 LIPUS 治疗后愈合率分别为 91% 和 29%, 表明虽然 LIPUS 可有效降低舟状骨骨折骨不连的风险, 但建议在舟状骨骨折后尽早使用。而 1 篇纳入了 1 441 例 LIPUS 治疗骨折不愈合病例的 meta 分析也指出, LIPUS 治疗骨折不愈合的平均成功率 $> 80\%$, 这一结果甚至与非感染性骨不连行手术治疗的成功率相近, 说明虽然手术干预仍然是首选治疗方式, 但 LIPUS 干预在有些情况下可以作为一种有效的非手术治疗手段^[15]。

骨折的愈合分为 3 个时期: 血肿炎症机化、骨痂形成期、骨痂重塑期, LIPUS 在 3 个时期内均可对骨折愈合产生正向影响^[16]。研究表明, 巨噬细胞等炎症细胞在骨折修复炎症期起着重要的作用, 而 LIPUS 可以加速巨噬细胞在炎症阶段清除碎片和细菌以促进骨折愈合^[17]。

LIPUS 促进骨折愈合还可以通过调控干细胞分化与募集实现。干细胞在骨折愈合过程中扮演了重要角色^[18], 在骨折愈合过程中损伤部位局部的微环境会发生改变, 而 LIPUS 可以促进微环境向增强成骨及成软骨方向变化, 如 LIPUS 干预小鼠骨髓间充质干细胞克隆 ST2 细胞后成骨相关 mRNA 明显上调^[19]。重要的成骨调节因子——核结合因子 $\alpha 1$ (core binding factor $\alpha 1$, Cbfa1) 在 LIPUS 干预后的上升速度较使用骨形态发生蛋白 2 刺激更快^[20]。

1.2 LIPUS 在骨关节炎中的研究进展 目前 LIPUS 在骨关节中的研究还处于起步阶段, 临床研究证据

较少。Jia 等^[21]将 106 例膝关节炎患者随机分为两组: 第 1 组接受 LIPUS+双氯芬酸钠治疗, 第 2 组接受假 LIPUS+双氯芬酸钠治疗, 治疗 10 d 后评估视觉模拟评分、西大略湖与麦克马斯特骨关节炎评分和 Lequesne 指数 (国际骨关节炎评分指数) 变化及随访 4 周、12 周时的 Lequesne 指数和视觉模拟评分变化, 结果显示 LIPUS 可有效减轻膝关节炎患者的疼痛并改善其膝关节功能和生活质量。Paolillo 等^[22]的研究也得出同样的结论, 即对膝关节炎患者进行 3 个月的 LIPUS+低水平激光治疗干预后, 患者膝关节疼痛降低、功能改善。然而, Kim 等^[23]在一项纳入了 40 例疼痛性膝关节炎患者的随机对照试验中对单独应用经皮神经电刺激与 LIPUS+经皮神经电刺激的治疗效果进行了比较, 认为 LIPUS 与经皮神经电刺激联用时在缓解疼痛、软骨修复和功能改善方面与单独使用经皮神经电刺激比较差异均无统计学意义。以上结果表明 LIPUS 与其他治疗手段联用的治疗效果仍需进一步明确。

最新发表于 *Autophagy* 的一项研究表明, LIPUS 上调了巨噬细胞的自噬水平, 并加速了脂多糖-ATP 处理的巨噬细胞中死骨片蛋白 1 (sequestosome 1, SQSTM1)-肌肉型丙酮酸激酶复合物的形成; 通过调控巨噬细胞中 SQSTM1 依赖性肌肉型丙酮酸激酶 2 的自噬降解, 抑制了成熟 IL-1 β 的产生, 改善了模型小鼠的滑膜炎症和步态^[24]。也有研究表明, LIPUS 通过激活 ERK1/2 诱导胶原合成和聚集蛋白聚糖的重塑, 增加肥大软骨细胞, 延迟软骨内成骨及诱导细胞外基质再生, 从而发挥治疗骨关节炎的作用^[25]。

1.3 LIPUS 在骨质疏松中的研究进展 虽然骨质疏松所致的骨折可通过 LIPUS 治疗达到缩短治疗时间、增强愈合后骨折部位密度的目的, 然而有关 LIPUS 在骨质疏松中的研究十分有限, 目前尚未见有 LIPUS 治疗骨质疏松的临床研究报告。Wu 等^[26]研究, LIPUS 可以预防卵巢切除术后大鼠的骨质流失, 同时股骨的质量与骨小梁数量均有不同程度的增加; 而 Carvalho 等^[27]研究显示, 骨量减少大鼠经过 LIPUS 治疗后, 微结构恶化得到抑制, 骨量也有明显提升。同时, Sun 等^[28]认为 LIPUS 对骨质疏松的治疗作用与超声强度有关, 较高强度的 LIPUS (如 150 W/cm²) 对骨质疏松的治疗作用较为明显。

2 LIPUS 在软组织疾病中的研究进展

LIPUS 除了对骨折及骨不连有显著治疗作用外,在软组织再生中同样发挥重要作用。目前发现 LIPUS 在多种软组织疾病或病理生理过程中存在潜在的治疗作用,主要包括软骨组织损伤相关疾病^[29-32]、椎间盘退变疾病^[33-35]、肌肉损伤及退变疾病^[36-37]、局部血管损伤及修复^[38-40]等。

2.1 软骨组织损伤相关疾病 软骨组织损伤是一类临床上非常重要的肌肉骨骼疾病,近年来研究表明 LIPUS 可能对软骨组织损伤有潜在的修复作用。虽然目前还没有关于 LIPUS 治疗软骨组织损伤的临床研究,但是 Kawcak 等^[29]通过对 24 匹 2~3 岁马的中腕关节制备游离软骨碎片后进行 LIPUS 干预,发现 LIPUS 干预后骨重塑的血清标志物明显升高。Ikeda 等^[30]研究发现, LIPUS 作用于小鼠成肌细胞系 C2C12 可以增加 RUNX 家族转录因子 2 蛋白表达和 ERK1/2、p38 MAPK 磷酸化,而这一途径的激活能促进 C2C12 细胞分化为成骨细胞或成软骨细胞。既往报道也表明, LIPUS 干预可以显著增加软骨细胞的增殖、表型表达和基质产生^[31-32]。

2.2 椎间盘退变疾病 近年来关于 LIPUS 的研究指出 LIPUS 对椎间盘退变有治疗作用。Home 等^[33]在急性椎间盘退变大鼠实验中发现, LIPUS 体外干预可以传递到椎间盘中心,同时 LIPUS 治疗可导致 II 型胶原蛋白表达上调和 *TNF- α* 基因表达下调。Zhang 等^[34]在对髓核细胞进行 LIPUS 干预后发现聚蛋白多糖、II 型胶原蛋白、睾丸决定因子相关高迁移率盒蛋白 9 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 表达均上调,且与 LIPUS 引起黏着斑激酶/PI3K/Akt 通路激活有关。Kobayashi 等^[35]研究发现, LIPUS 通过上调包括生长因子相关基因的几个基质相关基因表达促进髓核细胞的增殖及蛋白聚糖的产生。

2.3 肌肉损伤及退变疾病 LIPUS 作为一种新型有效的辅助治疗手段,除了用于骨性疾病,还可用于治疗及预防肌肉疾病。Fleckenstein 等^[36]在一项临床对照试验中研究了 LIPUS 对迟发性肌肉酸痛的预防作用。该试验根据是否施加 LIPUS 干预对 46 例迟发性肌肉酸痛患者进行分组,通过检测其疼痛强度、最大等距自愿力量、压力痛阈值和日常生活障碍后发现, LIPUS 可有效减轻迟发性肌肉酸痛患者的疼痛症状,并可改善迟发性肌肉酸痛所致

的功能障碍。另一项研究则表明,与单独使用康复运动疗法相比, LIPUS 与康复运动疗法联用可有效减轻肩袖损伤患者的患部疼痛,并且对功能恢复及肌肉耐力有明显提升作用^[37]。

2.4 局部血管损伤及修复 2019 年日本 Kikuchi 等^[38]在一项纳入 50 例未接受介入治疗或冠状动脉搭桥的难治性心绞痛患者的研究中发现,体外心脏超声冲击波治疗可有效降低患者每周使用硝酸甘油的频率,同时对于 6 min 行走距离也有较明显的改善效果,提示对未行介入治疗或冠状动脉搭桥手术治疗的难治性心绞痛患者,超声治疗是一种有效且安全的非侵入性策略。Wang 等^[39]的研究结果显示对早期股骨头坏死的患者应用高剂量体外超声波冲击治疗可以改善其血管生成、成骨、抗炎、组织再生相关血清生物标志物和疼痛阈值的显著变化。相关基础研究也表明, LIPUS 干预能加快与人脂肪干细胞共培养的人脐静脉内皮细胞的增殖速度,且血管生成能力也明显增强^[40]。

3 LIPUS 在一些骨科手术中应用的研究进展

3.1 LIPUS 对牵拉成骨术的探索研究 虽然 LIPUS 最常见的应用是促进骨折愈合修复,但是 LIPUS 也同样被应用于牵拉成骨术,然而目前对于 LIPUS 在牵拉成骨术中的应用还没有统一的、有说服力的证据证明其有效性。Salem 和 Schmelz^[41]分析了 21 例因创伤后胫骨缺损实施牵拉成骨术患者的资料,结果显示 LIPUS 干预组患者 1 cm 愈合时间相较于对照组缩短 12 d,且愈合部位密度的每日增加量比对照组高 33%。而 Simpson 等^[42]纳入 62 例患者的研究则得出相反的结论,认为 LIPUS 并不能促进牵拉成骨的骨愈合率。在基础研究方面,一项关于大鼠牵拉成骨术模型的研究表明,相较于对照组, LIPUS 干预组牵拉成骨术后愈合时间缩短,同时愈合部位的骨量及骨小梁参数均显著提高,然而在骨密度方面的差异无统计学意义^[43]。另一项针对家兔牵拉成骨术模型的研究发现 LIPUS 可以在正常牵张速率(0.5 mm/12 h)下以较高的骨痂面积、骨密度和力学性能加速骨成熟,并且在快速牵张速率(1.5 mm/12 h)下 LIPUS 组也可以很好地实现骨成熟^[44]。但也有研究表示 LIPUS 在牵拉成骨术中的作用有待商榷, Uglow 等^[45]研究表明 LIPUS 组和对照组在骨矿含量、横截面积和强度方

面的差异均无统计学意义。

3.2 LIPUS 促进脊柱融合的研究进展 目前 LIPUS 在促进脊柱融合中的研究尚处于起步阶段, 还没有有效的临床证据支持 LIPUS 促进脊柱融合的作用, 相关基础研究逐渐增多。Zhang 等^[46]通过对 30 只大鼠进行脊柱融合手术加 LIPUS 干预, 结果显示 LIPUS 对脊柱融合有促进作用, 且免疫组织化学及细胞实验表明这一作用可能是通过调控巨噬细胞极化实现的。Zhou 等^[47]的研究则表明, LIPUS 可能通过激活 sonic hedgehog 信号通路进一步增强成骨细胞的成骨能力促进脊柱融合。另外, 还有研究提出, LIPUS 促进脊柱融合的作用可能是通过增加融合区域内的 H 型微血管完成的^[48]。

4 小 结

LIPUS 是目前应用最广的治疗性超声波, 被广泛应用于肌肉骨骼疾病, 尤其是骨折与骨不连的恢复, 其作用机制研究也越来越深入, 认为可能通过促进成骨、抑制破骨、调节炎症反应发挥作用。与此同时, LIPUS 在骨关节炎、肌肉疾病等肌肉骨骼疾病中的应用也越来越多, 机制研究正逐步完善。针对 LIPUS 对完整骨质疏松性骨的作用研究尚有争议, 临床和临床前结果之间存在差异, 这可能是由于完整皮质骨的强衰减作用使超声能量穿透能力不够及超声信号进入点不足所致, 这一现象也存在于 LIPUS 促进牵拉成骨术后恢复的研究中, 均仍需更多的临床研究与基础研究进一步明确 LIPUS 的临床疗效和作用机制。

[参 考 文 献]

- [1] WARDEN S J. A new direction for ultrasound therapy in sports medicine[J]. *Sports Med*, 2003, 33: 95-107.
- [2] MUNDI R, PETIS S, KALOTY R, SHETTY V, BHANDARI M. Low-intensity pulsed ultrasound: fracture healing[J]. *Indian J Orthop*, 2009, 43: 132-140.
- [3] WANG C, INZANA JA, MIRANDO AJ, REN Y, LIU Z, SHEN J, et al. NOTCH signaling in skeletal progenitors is critical for fracture repair[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126: 1471-1481.
- [4] DUARTE L R. The stimulation of bone growth by ultrasound[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1983, 101: 153-159.
- [5] PILLA A A, MONT M A, NASSER P R, KHAN S A, FIGUEIREDO M, KAUFMAN J J, et al. Non-invasive

low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit[J]. *J Orthop Trauma*, 1990, 4: 246-253.

- [6] GEBAUER D, MAYR E, ORTHNER E, RYABY J P. Low-intensity pulsed ultrasound: effects on nonunions[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31: 1391-1402.
- [7] JINGUSHI S, MIZUNO K, MATSUSHITA T, ITOMAN M. Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures[J]. *J Orthop Sci*, 2007, 12: 35-41.
- [8] NOLTE P A, VAN DER KRANS A, PATKA P, JANSSEN I M, RYABY J P, ALBERS G H. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions[J]. *J Trauma*, 2001, 51: 693-703.
- [9] BASHARDOUST TAJALI S, HOUGHTON P, MACDERMID J C, GREWAL R. Effects of low-intensity pulsed ultrasound therapy on fracture healing: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91: 349-367.
- [10] BUSSE J W, BHANDARI M, KULKARNI A V, TUNKS E. The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis[J]. *CMAJ*, 2002, 166: 437-441.
- [11] GRIFFIN X L, COSTELLO I, COSTA M L. The role of low intensity pulsed ultrasound therapy in the management of acute fractures: a systematic review[J]. *J Trauma*, 2008, 65: 1446-1452.
- [12] TRUST Investigators writing group, BUSSE J W, BHANDARI M, EINHORN T A, SCHEMITSCH E, HECKMAN J D, et al. Re-evaluation of low intensity pulsed ultrasound in treatment of tibial fractures (TRUST): randomized clinical trial[J/OL]. *BMJ*, 2016, 355: i5351. doi: 10.1136/bmj.i5351.
- [13] ZURA R, MEHTA S, DELLA ROCCA G J, JONES J, STEEN R G. A cohort study of 4,190 patients treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): findings in the elderly versus all patients[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16: 45. doi: 10.1186/s12891-015-0498-1.
- [14] FARKASH U, BAIN O, GAM A, NYSKA M, SAGIV P. Low-intensity pulsed ultrasound for treating delayed union scaphoid fractures: case series[J/OL]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10: 72. doi: 10.1186/s13018-015-0221-9.
- [15] LEIGHTON R, WATSON J T, GIANNOUDIS P, PAPAKOSTIDIS C, HARRISON A, STEEN R G. Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): a systematic review and meta-analysis[J]. *Injury*, 2017, 48: 1339-1347.
- [16] AZUMA Y, ITO M, HARADA Y, TAKAGI H, OHTA T, JINGUSHI S. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus[J]. *J*

- Bone Miner Res, 2001, 16: 671-680.
- [17] ZHOU S, BACHEM M G, SEUFFERLEIN T, LI Y, GROSS H J, SCHMELZ A. Low intensity pulsed ultrasound accelerates macrophage phagocytosis by a pathway that requires actin polymerization, Rho, and Src/MAPKs activity[J]. *Cell Signal*, 2008, 20: 695-704.
- [18] GRANERO-MOLTÓ F, WEIS J A, MIGA M I, LANDIS B, MYERS T J, O'REAR L, et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing[J]. *Stem Cells*, 2009, 27: 1887-1898.
- [19] NARUSE K, MIKUNI-TAKAGAKI Y, AZUMA Y, ITO M, OOTA T, KAMEYAMA K, et al. Anabolic response of mouse bone-marrow-derived stromal cell clone ST2 cells to low-intensity pulsed ultrasound[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 268: 216-220.
- [20] SANT'ANNA E F, LEVEN R M, VIRDI A S, SUMNER D R. Effect of low intensity pulsed ultrasound and BMP-2 on rat bone marrow stromal cell gene expression[J]. *J Orthop Res*, 2005, 23: 646-652.
- [21] JIA L, WANG Y, CHEN J, CHEN W. Efficacy of focused low-intensity pulsed ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35453. doi: 10.1038/srep35453.
- [22] PAOLILLO F R, PAOLILLO A R, JOÃO J P, FRASCÁ D, DUCHÊNE M, JOÃO H A, et al. Ultrasound plus low-level laser therapy for knee osteoarthritis rehabilitation: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38: 785-793.
- [23] KIM E D, WON Y H, PARK S H, SEO J H, KIM D S, KO M H, 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/OL]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019: 7964897. doi: 10.1155/2019/7964897.
- [24] ZHANG B, CHEN H, OUYANG J, XIE Y, CHEN L, TAN Q, et al. SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1 β and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect[J/OL]. *Autophagy*, 2019 Sep 22: 1-17. doi: 10.1080/15548627.2019.1664705. [Epub ahead of print].
- [25] SEKINO J, NAGAO M, KATO S, SAKAI M, ABE K, NAKAYAMA E, et al. Low-intensity pulsed ultrasound induces cartilage matrix synthesis and reduced MMP13 expression in chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506: 290-297.
- [26] WU S, KAWAHARA Y, MANABE T, OGAWA K, MATSUMOTO M, SASAKI A, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation in an osteoporosis rat model[J]. *Pathobiology*, 2009, 76: 99-107.
- [27] CARVALHO D C, CLIQUET JÚNIOR A. The action of low-intensity pulsed ultrasound in bones of osteopenic rats[J]. *Artif Organs*, 2004, 28: 114-118.
- [28] SUN S, SUN L, KANG Y, TANG L, QIN Y X, TA D. Therapeutic effects of low-intensity pulsed ultrasound on osteoporosis in ovariectomized rats: intensity-dependent study[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46: 108-121.
- [29] KAWCAK C E, FRISBIE D D, MCILWRAITH C W. 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: 772-779.
- [30] IKEDA K, TAKAYAMA T, SUZUKI N, SHIMADA K, OTSUKA K, ITO K. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the differentiation of C2C12 cells[J]. *Life Sci*, 2006, 79: 1936-1943.
- [31] NISHIKORI T, OCHI M, UCHIO Y, MANIWA S, KATAOKA H, KAWASAKI K, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on proliferation and chondroitin sulfate synthesis of cultured chondrocytes embedded in Atelocollagen gel[J]. *J Biomed Mater Res*, 2002, 59: 201-206.
- [32] ZHANG Z J, HUCKLE J, FRANCOMANO C A, SPENCER R G. The effects of pulsed low-intensity ultrasound on chondrocyte viability, proliferation, gene expression and matrix production[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29: 1645-1651.
- [33] HORNE D, JONES P, SALGAONKAR V, ADAMS M, OZILGEN B A, ZAHOS P, et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for the treatment of intervertebral disc degeneration[J/OL]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2017, 10066: 1006609. doi: 10.1117/12.2255761.
- [34] ZHANG X, HU Z, HAO J, SHEN J. Low intensity pulsed ultrasound promotes the extracellular matrix synthesis of degenerative human nucleus pulposus cells through FAK/PI3K/Akt pathway[J/OL]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41: E248-E254. doi: 10.1097/BRS.0000000000001220.
- [35] KOBAYASHI Y, SAKAI D, IWASHINA T, IWABUCHI S, MOCHIDA J. Low-intensity pulsed ultrasound stimulates cell proliferation, proteoglycan synthesis and expression of growth factor-related genes in human nucleus pulposus cell line[J]. *Eur Cell Mater*, 2009, 17: 15-22.
- [36] FLECKENSTEIN J, FRITON M, HIMMELREICH H, BANZER W. Effect of a single administration of focused extracorporeal shock wave in the relief of delayed-onset muscle soreness: results of a partially

- blinded randomized controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98: 923-930.
- [37] SANTAMATO A, PANZA F, NOTARNICOLA A, CASSATELLA G, FORTUNATO F, DE SANCTIS J L, et al. Is extracorporeal shockwave therapy combined with isokinetic exercise more effective than extracorporeal shockwave therapy alone for subacromial impingement syndrome? A randomized clinical trial[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2016, 46: 714-725.
- [38] KIKUCHI Y, ITO K, SHINDO T, HAO K, SHIROTO T, MATSUMOTO Y, et al. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34: 104-113.
- [39] WANG C J, HUANG C C, YIP H K, YANG Y J. Dosage effects of extracorporeal shockwave therapy in early hip necrosis[J]. *Int J Surg*, 2016, 35: 179-186.
- [40] KANG P L, HUANG H H, CHEN T, JU K C, KUO S M. Angiogenesis-promoting effect of LIPUS on hADSCs and HUVECs cultured on collagen/hyaluronan scaffolds[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 102: 22-33.
- [41] SALEM K H, SCHMELZ A. Low-intensity pulsed ultrasound shortens the treatment time in tibial distraction osteogenesis[J]. *Int Orthop*, 2014, 38: 1477-1482.
- [42] SIMPSON A H, KEENAN G, NAYAGAM S, ATKINS R M, MARSH D, CLEMENT N D. Low-intensity pulsed ultrasound does not influence bone healing by distraction osteogenesis: a multicentre double-blind randomised control trial[J]. *Bone Joint J*, 2017, 99-B: 494-502.
- [43] EBERSON C P, HOGAN K A, MOORE D C, EHRLICH M G. Effect of low-intensity ultrasound stimulation on consolidation of the regenerate zone in a rat model of distraction osteogenesis[J]. *J Pediatr Orthop*, 2003, 23: 46-51.
- [44] SHIMAZAKI A, INUI K, AZUMA Y, NISHIMURA N, YAMANO Y. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2000, 82: 1077-1082.
- [45] UGLOW M G, PEAT R A, HILE M S, BILSTON L E, SMITH E J, LITTLE D G. Low-intensity ultrasound stimulation in distraction osteogenesis in rabbits[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(417): 303-312.
- [46] ZHANG Z C, YANG Y L, LI B, HU X C, XU S, WANG F, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes spinal fusion by regulating macrophage polarization[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109499. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109499.
- [47] ZHOU X Y, XU X M, WU S Y, ZHANG Z C, WANG F, YANG Y L, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes spinal fusion and enhances migration and proliferation of MG63s through sonic hedgehog signaling pathway[J]. *Bone*, 2018, 110: 47-57.
- [48] XU X, WANG F, YANG Y, ZHOU X, CHENG Y, WEI X, et al. LIPUS promotes spinal fusion coupling proliferation of type H microvessels in bone[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20116. doi: 10.1038/srep20116.

[本文编辑] 杨亚红