

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.04.06

❖ 临床研究 ❖

低强度脉冲聚焦超声对早中期膝关节骨关节炎患者 关节功能影响的研究

王枰稀, 曾凡伟, 张东, 肖遥

(达州市中心医院, 四川 达州 635000)

【摘要】目的: 探讨低强度脉冲聚焦超声 (FLIPUS) 对早中期膝关节骨关节炎 (KOA) 患者关节功能的影响。**方法:** 选取 100 例早中期 KOA 患者, 按治疗方式不同分为实验组和对照组, 每组各 50 例。实验组接受 FLIPUS 联合盐酸曲马多缓释片进行治疗, 对照组接受假 FLIPUS 联合盐酸曲马多缓释片进行治疗。两组患者均同时服用盐酸曲马多缓释片。分别在治疗前后对两组患者关节功能进行评分, 并记录治疗期间出现的不良反应。**结果:** 治疗前, 两组患者 JKOM、OKS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在 JKOM 量表细分的 5 个子项目 (VAS、膝关节疼痛和僵硬、日常生活状态、日常活动状态、心理健康评分) 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 JKOM、OKS 评分较治疗前均有下降 ($P < 0.001$), 其中实验组下降更明显 ($P < 0.001$)。在 JKOM 量表细分的各个子项目的对比中, 两组患者治疗后 VAS、膝关节疼痛和僵硬、日常生活状态、日常活动状态、心理健康评分较前均有下降 ($P < 0.001$), 其中实验组下降更明显 ($P < 0.001$), 实验组关节功能改善更显著。实验组治疗总有效率均高于对照组 ($P < 0.001$)。两组患者治疗期间无 FLIPUS 治疗相关不良反应发生。**结论:** FLIPUS 能有效改善早中期 KOA 患者关节功能, 无 FLIPUS 治疗相关不良反应发生, FLIPUS 治疗早中期 KOA 安全有效。

【关键词】 膝关节; 骨关节炎; 低强度脉冲聚焦超声; 关节功能

【中图分类号】 R454.4 **【文献标志码】** A

Effect of focused low intensity pulsed ultrasound on joint function in patients with mild to moderate knee osteoarthritis

WANG Ping-xi, ZENG Fan-wei, ZHANG Dong, XIAO Yao

(Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of focused low intensity pulsed ultrasound (FLIPUS) on the functional status in patients with mild to moderate knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** 100 patients with KOA were divided into experimental group and control group according to different treatment methods, 50 cases in each group. The experimental group received FLIPUS plus tramadol hydrochloride sustained release tablets, while the control group received sham FLIPUS plus tramadol hydrochloride sustained release tablets, both groups were given tramadol hydrochloride sustained release tablets at the same time. The joint function of the two groups was scored before and after treatment, and the adverse reactions during the treatment were recorded. **Results:** Before treatment, there was no statistically significant difference in JKOM and OKS scores between the two groups ($P > 0.05$), there was no statistically significant difference in the five sub items (VAS, knee pain and stiffness, state of daily living, state of daily activities, mental health score) of JKOM scale ($P > 0.05$). After treatment, the jkom and OKS scores of the two groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.001$), the experimental group decreased more significantly ($P < 0.001$). In the comparison of each sub item of JKOM scale, VAS, knee pain and stiffness, state of daily living, state of daily activities and mental health scores of the two groups decreased after treatment ($P < 0.001$), the experimental group decreased more significantly ($P < 0.001$), the improvement of joint function in the experimental group was more significant. The total effective rate of the experimental group was higher than that of the control group ($P < 0.001$). There were no FLIPUS-related adverse events during the interventions. **Conclusion:** FLIPUS can effectively improve the joint function of patients with mild to moderate KOA, and there is no adverse reaction related to flus treatment. FLIPUS is safe and effective in the treatment of mild to moderate KOA.

【Key words】 Knee; Osteoarthritis; Focused low intensity pulsed ultrasound; Functional status

基金项目: 四川省科技厅应用基础研究项目(2018JY0324); 四川省达州市科技局应用基础项目(17YYJC0004)

作者简介: 王枰稀(1977-), 男, 硕士, 副主任医师。E-mail: wpx951@163.com

通讯作者: 曾凡伟, 博士, 主任医师。E-mail: 1244361462@qq.com

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是导致中老年人关节功能障碍的主要原因,症状性膝关节骨炎(knee osteoarthritis, KOA)在我国患病率为8.1%^[1],其病理学变化主要表现为软骨细胞凋亡、软骨基质丢失、软骨下骨硬化、滑膜炎性改变等,但KOA的发病机制尚不清楚^[2]。目前,对于早中期KOA治疗方案众多,包括非甾体类药物、关节腔注射、物理治疗等。物理治疗作为一种无创的治疗方式被应用于早中期KOA患者的治疗中,包括电疗、磁疗、光疗、超声波、热疗、臭氧治疗等^[3]。传统超声采用连续能量输出的非聚焦超声,主要通过其温热效应缓解关节周围软组织痉挛^[4],但由于KOA核心在于关节软骨的退变,传统超声难以直接作用于关节软骨。近年来声强和频率更低的低强度脉冲超声(low intensity pulsed ultrasound, LIPUS)被认为可以直接作用于关节软骨,在基础实验领域LIPUS被证实能够促进软骨细胞增殖^[5],激活软骨细胞的合成反应^[6],增加软骨基质中Ⅱ型胶原蛋白、蛋白多糖的含量,减少基质降解酶MMP3、7、13等的表达^[7-8]。分子实验进一步证实LIPUS可能通过整合素-FAK-MAPKs力化学信号通路^[9]、PI3K/ATK等信号通道^[10]发挥作用。但也有部分学者^[11]认为LIPUS并没有使KOA患者获益,目前LIPUS治疗KOA有效性的研究主要集中在基础研究,临床研究少,LIPUS能否使KOA患者获益仍然存在争议。因此LIPUS在治疗KOA的临床有效性方面就需要进一步的探索。本实验旨在通过对比治疗前后两组患者JKOM、OKS评分来评估FLIPUS对早中期KOA患者的关节功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本实验经达州市中心医院伦理委员会审批通过。研究对象为2019年1月至2019年10月在达州市中心医院关节外科门诊筛选出的100例早中期KOA患者,94例患者顺利完成10 d治疗,有6例未完成全部治疗,其中A组(FLIPUS组)有2例因家庭原因中断治疗,B组(假FLIPUS组)有4例因为家庭或工作原因中断治疗。纳入标准:(1)符合2018年版中华医学会骨科学分会关节外科学组制定的KOA诊断标准^[1],包括主要诊断标准(近1个月内反复的膝关节疼痛)和次要诊断标准:①X线片(站立位或负重位)示关节间隙狭窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节边缘骨赘形成;②年龄≥50岁;③晨僵时间≤30 min;④活动时骨摩擦音或感)。主要诊断标准合并任意两项次要诊断标准即可诊断KOA。(2)K-L分级为I-III级的患者。排除标准:(1)其他原因导致的关节炎(感染性关节炎、自身免疫性疾病导致的关节炎、风湿和类风湿性关节炎、痛风性关节炎等);(2)膝关节局部有皮肤不完整、皮肤感染、手术瘢痕、关节局部恶性肿瘤的患者;(3)6个月内接受过关节内糖皮质激素、玻璃酸钠注射的患者;(4)近2周内服用过非甾体类抗炎药、全身慢作用药的患者;(5)有凝血功能障碍,有关节腔穿刺禁忌的患者;(6)有严重器质性疾病患者,如心脏、呼吸、消化、神经系统患有重大疾病的患者,有精神障碍的患者。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 患者一般性指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄	性别		BMI(kg/m ²)	K-L 分级			膝关节肿胀		患膝		病程(月)
		男	女		I	II	III	是	否	左	右	
实验组(n=50)	59.68 ± 5.79	12	38	24.17 ± 1.44	12	31	7	25	25	15	35	19.86 ± 5.91
对照组(n=50)	59.04 ± 5.61	9	41	23.62 ± 1.66	7	34	9	22	28	21	29	18.00 ± 6.86
t/χ ² /Z 值	0.561	0.542		1.741	1.704			0.053		1.563		0.822
P 值	0.576	0.461		0.085	0.427			0.548		0.211		0.15

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 FLIPUS治疗:将患者膝关节部位暴露并自然弯曲使大腿、小腿呈90°夹角,将4个治疗头中间的2个治疗头放置在内外膝眼处,两端的2个治疗头分别放置在内外侧副韧带处。实验组先选取治疗模式治疗15 min,治疗剂量采用递增原则,治疗模式首先选用3档进行低剂量治疗,然后根据患者的感觉来调节治疗参数,然后再采用康复模式治疗10 min。对照组只需将模式调节到治疗模式,档位选择“0”档,每次治疗25 min,1次/d,治疗

周期10 d。药物治疗:两组患者均需服用盐酸曲马多缓释片,整片吞服,勿嚼碎,1次/d,1片/次(150 mg),每天早晨服用,治疗周期10 d。

1.2.2 检测指标 (1)JKOM、OKS评分:分别在治疗前后对受试者进行JKOM、OKS量表评分。(2)疗效评价:若治疗前后评分的差值较治疗前改善≥30%判定为有效,反之则为无效。(3)不良反应:观察并记录治疗期间不良反应发生情况。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计量资

料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估数据是否呈正态分布,符合正态分布且方差齐性的资料采用 t 检验分析,符合正态分布但方差不齐的两组资料采用近似 t 检验分析,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,非正态分布的资料采用 Kruskal-wallis H 检验,计数资料比较采用 Chi-Square 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 治疗前 OKS、JKOM 总评分及各个子项目评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	JKOM 总分	VAS 评分	膝关节疼痛和僵硬程度		日常生活状态	日常活动状态	精神健康	OKS 评分
实验组($n=50$)	49.69 ± 4.79	6.38 ± 1.06	14.52 ± 1.76		16.06 ± 1.74	7.79 ± 0.98	4.92 ± 0.76	40.21 ± 4.55
对照组($n=50$)	49.65 ± 5.36	6.04 ± 0.98	14.65 ± 1.85		16.24 ± 1.99	8.02 ± 1.04	4.67 ± 0.84	38.93 ± 5.99
t 值	0.034	1.563	0.352		0.458	1.098	1.460	1.164
P 值	0.973	0.121	0.725		0.648	0.354	0.307	0.248

2.2 治疗后关节功能改善情况

治疗后,两组患者 JKOM、OKS 评分较治疗前均有下降($P < 0.001$),其中实验组下降更明显($P < 0.001$)。在 JKOM 量表细分的各个子项目的对比

2 结果

2.1 患者治疗前膝关节功能比较

治疗前两组患者 JKOM 评分比较,差异无统计学意义($P = 0.973$),两组在 JKOM 量表细分的 5 个子项目比较中比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者 OKS 评分比较,差异无统计学意义($P = 0.248$)。见表 2。

中,两组患者治疗后 VAS、膝关节疼痛和僵硬程度、日常生活状态、日常活动状态、精神健康评分较前均有下降($P < 0.001$),其中实验组下降更明显($P < 0.001$),实验组关节功能改善更显著。见表 3。

表 3 两组患者治疗后 OKS、JKOM 及其分项目评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	JKOM 总分		VAS 评分		膝关节疼痛和僵硬程度		日常生活状态		日常活动状态		精神健康		OKS 评分	
	治疗后	改变量	治疗后	改变量	治疗后	改变量	治疗后	改变量	治疗后	改变量	治疗后	改变量	治疗后	改变量
实验组($n=48$)	28.15 ± 3.22	21.45 ± 5.12	3.15 ± 0.77	3.29 ± 0.84	8.87 ± 1.33	5.65 ± 1.91	8.73 ± 1.48	7.33 ± 1.65	4.50 ± 1.33	3.29 ± 1.33	2.94 ± 0.83	1.98 ± 0.88	22.00 ± 2.51	18.21 ± 2.60
对照组($n=46$)	35.09 ± 4.04	14.57 ± 3.13	3.54 ± 0.91	2.50 ± 0.58	10.48 ± 1.56	4.17 ± 1.32	11.26 ± 1.67	4.98 ± 1.23	6.07 ± 0.90	1.96 ± 0.72	3.27 ± 0.91	0.96 ± 0.59	26.85 ± 2.04	12.09 ± 4.17
t 值	9.209	7.914	2.286	5.235	5.369	4.314	7.754	7.787	6.620	5.977	4.329	6.537	10.223	8.566
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组疗效评价

根据治疗前后 JKOM、OKS 评分改善程度计算 FLIPUS 治疗 KOA 患者的总有效率,实验组治疗总有效率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 4。

表 4 两组疗效评价

组别	JKOM		OKS	
	有效	无效	有效	无效
实验组($n=48$)	47	1	47	1
对照组($n=46$)	32	14	34	12
χ^2 值	51.957		55.362	
P 值	<0.001		<0.001	

2.4 两组相关不良反应比较

试验过程中,实验组和对照组分别有 2、3 例患者在服用盐酸曲马多缓释片后出现轻度恶心,无其他严重不良反应发生。实验组有 8 例患者在超声波治疗模式治疗过程中出现关节内酸胀感,调低档位后酸胀感消失,有 1 例患者在第 1 次治疗后出现小腿疼痛,下肢静脉彩超提示肌肉间隙静脉血栓,随后退出本次试验去往血管外科接受专科治疗,考虑是膝关节疼痛导致活动量减少所致,与超声治疗无相关性。

3 讨论

我国逐渐步入老龄化社会,据估计我国在 2050 年老年人口将达到 4.8 亿,占全球老年人口的四分之一^[12],KOA 的患病人数将不断攀升,而导致 KOA 患者就诊的主要原因是疼痛,临床中常用非甾体类抗炎药来缓解患者的疼痛,但长期口服非甾体类药物易诱发消化道相关不良反应,近来有学者发现 LIPUS 可以促进软骨细胞增殖,延缓软骨基质降解^[13],减轻关节内滑膜炎^[14],从而延缓 KOA 进程。Yang 等^[15]等发现,FLIPUS 能缓解受累关节疼痛、肿胀、关节僵硬、活动受限等,与本实验结果一致,但也有部分学者发现超声治疗在短时间内效果不显著,Özgonenel 等^[16]发现 FLIPUS 治疗前后膝关节软骨厚度并无明显差异,Loyola-Sánchez 等^[17]也注意到只有在超声治疗超过 20 次的患者身上才观察到了软骨厚度的增加,这提示短期超声治疗可以改善关节疼痛及关节功能,但可能需要更长的治疗周期才能在软骨修复方面显效。Ulus 等^[11]发现,治疗组较对照组在 VAS、WOMAC、Lequesne 评分上并无更大改善,可能是因为超声治疗的作用被物理治疗措施

所掩盖,也可能是因为采用了连续型超声进行治疗, Tascioglu 等^[18]在对比了连续型超声和脉冲超声的短期治疗效果后指出脉冲超声在安全性和有效性方面更可靠。

KOA 患者的疼痛主要来源于力学的机械性刺激和炎症因子的化学性刺激^[19],已经有基础研究证实 FLIPUS 可以通过促进软骨修复,延缓软骨基质降解从而减少软骨裸露面^[20],使得软骨下骨神经末梢的暴露减少从而减轻机械性刺激,同时 FLIPUS 也被证实通过减少关节腔积液量降低关节腔压力来减轻机械性刺激^[21],另一方面 FLIPUS 也被证实可通过减少滑膜细胞增生,减轻滑膜炎炎症反应^[22],降低关节液中炎症因子 IL-1、MMP9 的浓度^[23],促进血液循环,加快组织生物代谢^[24],从而减轻化学性刺激。本实验中两组患者治疗后在疼痛、僵硬、日常运动功能、日常生活状态、精神健康五个方面均较治疗前改善,其中实验组较对照组有更大程度的改善,说明在药物治疗的基础上联合 FLIPUS 治疗能使 KOA 患者获得额外收益,其可以和药物治疗产生协同作用。

综上,FLIPUS 能从关节疼痛、僵硬、活动功能以及生活状态、精神状态多个维度改善早中期 KOA 患者关节功能,提高患者生活质量,FLIPUS 治疗早中期 KOA 患者安全有效。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [2] Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis[J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2016, 59(5-6): 333-339.
- [3] 李培, 万全庆. 物理因子治疗膝关节骨性关节炎的研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(1): 93-94.
- [4] 贾朗. 低强度脉冲聚焦超声治疗膝骨关节炎安全性、有效性随机对照临床试验及作用机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [5] Uddin SMZ, Richbourgh B, Ding Y, et al. Chondro-protective effects of low intensity pulsed ultrasound[J]. Osteoarthritis and cartilage, 2016, 24(11): 1989-1998.
- [6] Naito K, Watari T, Muta T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LI-PUS) increases the articular cartilage type II collagen in a rat osteoarthritis model[J]. Journal of ortho-paedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society, 2010, 28(3): 361-369.
- [7] Sekino J, Nagao M, Kato S, et al. Low-intensity pulsed ultrasound induces cartilage matrix synthesis and reduced MMP13 expression in chondrocytes[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2018, 506(1): 290-297.
- [8] Xu S, Zhang LM, Yao XM, et al. Effects and mechanism of low-intensity pulsed ultrasound on extracellular matrix in rabbit knee osteoarthritis[J]. China Journal Of Orthopaedics And Traumatology, 2014, 27(9): 766-771.

- [9] 沈士浩, 程凯, 林强, 等. 低强度脉冲超声波对兔膝骨性关节炎软骨整合素-FAK-MAPKs 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(2): 160-166.
- [10] 任莎莎, 李雪萍, 林强, 等. 低强度脉冲超声经 PI3K/Akt 通路调控兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的作用机制研究[J]. 中国康复, 2015, 30(2): 83-87.
- [11] Ulus Y, Tander B, Akyol Y, et al. Therapeutic ultrasound versus sham ultrasound for the management of patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled clinical study[J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(2): 197-206.
- [12] 吴玉韶, 党俊武. 老龄蓝皮书[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2014: 20-31.
- [13] 杜登悝, 陈世荣, 易刚, 等. 低强度脉冲超声促进人骨性关节炎软骨细胞合成细胞外基质[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(11): 1536-1540.
- [14] Hsieh Y, Chen H, Yang C. Early Intervention with Therapeutic Low Intensity Pulsed Ultra-sound in Halting the Progression of Post-traumatic Osteoarthritis in a Rat Model[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2018, 44(12): 2637-2645.
- [15] 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.
- [16] Özgönel L, Okur SÇ, Dogan YP, et al. Effectiveness of Therapeutic Ultrasound on Clinical Parameters and Ultrasonographic Cartilage Thickness in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Trial[J]. Journal of medical ultrasound, 2018, 26(4): 194-199.
- [17] 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]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2012, 93(1): 35-42.
- [18] Tascioglu F, Kuzgun S, Armagan O, et al. Short-Term Effectiveness of Ultrasound Therapy in Knee Osteoarthritis[J]. Journal of International Medical Research, 2010, 38(4): 1233-1242.
- [19] Chan KKW, Chan LWY. A qualitative study on patients with knee osteoarthritis to evaluate the influence of different pain patterns on patients' quality of life and to find out patients' interpretation and coping strategies for the disease[J]. Rheumatology Reports, 2011, 3(1): 9-15.
- [20] 徐守宇, 张丽梅, 姚新苗, 等. 低强度脉冲超声对兔膝关节骨性关节炎软骨细胞外基质的影响及机制[J]. 中国骨伤, 2014, (9): 766-771.
- [21] 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 in Medicine & Biology, 2016, 42(1): 208-219.
- [22] Nakamura T, Fujihara S, Yamamoto-Nagata K, et al. Low Intensity Pulsed Ultrasound Reduces the Inflammatory Activity of Synovitis[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2011, 39(12): 2964-2971.
- [23] Watabe H, Furuhashi T, Tani-Ishii N, et al. Mechanotransduction activates $\alpha 5-\beta 1$ integrin and PI3K/Akt signaling pathways in mandibular osteoblasts[J]. Experimental Cell Research, 2011, 317(18): 2642-2649.
- [24] Baker KG, Robertson VJ, Duck FA. A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects[J]. Physical Therapy, 2001, 81(7): 1351-1358.

(收稿日期: 2020-07-26

修回日期: 2020-12-18)