

低强度脉冲超声在骨关节炎研究中的应用进展

梁传财, 邱波*

武汉大学人民医院骨关节外科, 武汉 430060

摘要: 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种退行性关节疾病,以软骨变性、骨硬化和慢性滑膜炎为主要病理特征。关节置换术是目前治疗终末期 OA 的唯一有效方式,但其预后较差,且人工关节寿命有限。因此,OA 的研究重点已经转移为疾病预防和早期治疗。低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)不仅可以促进骨折的愈合和再生,而且在软组织修复、再生和抗炎等方面也发挥重要作用,已有研究证明 LIPUS 在软组织再生中具有潜在作用。简要介绍了 LIPUS 的治疗机制及其与 OA 发病机制的联系,总结了目前 LIPUS 用于预防 OA 的发生、发展以及促进关节软骨组织再生的基础和临床研究进展,以期 LIPUS 未来做为预防关节软骨退变的潜在治疗方法提供理论依据。

关键词: 骨关节炎;低强度脉冲超声;软组织

DOI:10.19586/j.2095-2341.2021.0080

中图分类号:R684.3

文献标志码:A

Application Progress of Low-intensity Pulsed Ultrasound in Osteoarthritis Research

LIANG Chuancai, QIU Bo*

Department of Orthopedics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease, which characterized by cartilage degeneration, osteosclerosis and chronic synovial inflammation. Arthroplasty is currently the only effective treatment for end-stage OA, but its prognosis is poor and the life span of the artificial joint is limited. Therefore, the focus of OA research has shifted to disease prevention and early treatment. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) not only promotes fracture healing and regeneration, but also shows beneficial effects in soft tissue repair, regeneration and anti-inflammation. Studies have shown that the potential role of LIPUS in soft tissue regeneration. This article briefly introduced the therapeutic mechanism of LIPUS and its connection with the pathogenesis of OA, and summarized the current progress of basic and clinical research on the use of LIPUS to prevent the occurrence and development of OA and to promote the regeneration of articular cartilage tissue, in order to provide a theoretical basis for LIPUS as a potential treatment for articular cartilage degeneration prevention in the future.

Key words: osteoarthritis; low-intensity pulsed ultrasound; soft tissue

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种与年龄和关节软骨老化相关的疾病,也是世界范围内关节疼痛和残疾最常见的原因,其特征为进行性软骨退化、滑膜炎、关节周围骨赘形成和软骨下骨硬化^[1]。多种风险因素均会导致 OA 的发生,如年龄、肥胖、遗传因素和后天的关节损伤等^[2]。据报道,65 岁以上人群有 75% 为 OA 患者^[3]。临床指

南建议使用药物控制 OA,以减轻疼痛和延缓 OA 进展^[4]。OA 的常用治疗方法包括口服非甾体类抗炎药、关节内注射皮质类固醇或透明质酸注射液^[5-6],但长期使用这些药物会引起胃肠道并发症和肾毒性等不良反应。终末期 OA 应考虑采取关节置换手术,而关节手术具有组织损伤的风险。因此,需探寻一种效果良好且安全性高的辅助性

收稿日期:2021-05-06; 接受日期:2021-07-27

基金项目:湖北省科技支撑计划项目(2015BCA316)。

联系方式:梁传财 E-mail:729691628@qq.com; * 通信作者 邱波 E-mail:qbtg163@163.com

治疗 OA 的技术。低强度脉冲超声 (low intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 是一种特殊类型的超声, 以低强度发射并以脉冲波模式输出。LIPUS 由于其低强度和脉冲输出模式而具有最小的热效应, 且保持了声能向靶组织传输^[7]。LIPUS 用于治疗骨折具有明显的优势, 还显示出对软组织再生的有效性, 如肌腱、韧带和软骨^[8]。此外, 有研究表明, LIPUS 治疗膝关节关节炎具有可缓解疼痛、促进关节功能恢复、无不良反应等优点^[9]。但还需更多的证据来证明 LIPUS 是否可以改善 OA 患者的症状。本文对 LIPUS 在 OA 主要病理改变中的作用和临床研究进展进行综述, 以期对 LIPUS 治疗 OA 提供理论依据。

1 LIPUS 的治疗机制

LIPUS 是一种机械能, 其能以高频压力波的形式传递至目标组织^[10]。LIPUS 的周期性机械声波会通过介质传播引起振动和碰撞^[11], 并通过在目标组织中产生最小的热效应和主要的非热效应, 影响细胞的物质代谢过程, 加快组织的新陈代谢, 改善细胞的缺血缺氧状态, 进而改善组织营养, 加快损伤组织的修复^[12]。LIPUS 能量主要分为峰值强度为 5 000~15 000 mW·cm⁻² 的高强度超声和峰值强度为 0.5~3 000 mW·cm⁻² 的低强度超声两种类型。低强度超声可引起受体阻滞改变, 高强度超声可以使目标组织瞬间坏死, 主要应用于癌症消融和姑息治疗^[13]。目前公认的超声波治疗作用机制有机械效应、热效应及空化效应。

2 LIPUS 治疗 OA 的机制

2.1 LIPUS 治疗滑膜炎的效果

研究表明, 滑膜炎对关节软骨影响较大, 且在 OA 病理、生理进展中起关键作用^[14]。主要是由于滑膜释放白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 等炎性因子和生长因子引起一系列骨与关节病理变化^[15]。研究发现, LIPUS 可能是抑制滑膜炎反应的一种有效方式。Nagata 等^[16]研究了脉冲超声波对受伤肌肉模型的影响, 结果表明 LIPUS 结合二甲亚砜凝胶对 TNF- α 有抑制作用, LIPUS 与二甲亚砜凝胶组合可降低促炎因子的表

达。Nakamura 等^[17]研究发现, LIPUS 能够下调环氧合酶 2 和前列腺素 E₂ 的产生, 还可抑制 IL-1 和 TNF- α 等促炎因子的产生^[18]。Zhang 等^[19]研究证明, 在动物模型和人体研究中, LIPUS 可以影响巨噬细胞的极化, 促进巨噬细胞向具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞极化, 缓解关节周围炎症反应。有研究证明, 成骨细胞在炎症反应中发挥重要作用, 可以产生趋化因子诱导炎症反应^[20]。由于成骨细胞对机械刺激具有敏感性, 因此, LIPUS 的机械波对治疗 OA 滑膜炎可能有效^[21]。有研究者^[22]通过 OA 动物模型和细胞试验证明 LIPUS 不仅可以抑制 Toll 样受体-髓样分化因子的形成, 还可通过控制其信号转导来抑制脂多糖引起的关节滑膜炎反应。Chung 等^[21]研究表明, LIPUS 作用于 OA 滑膜可显著抑制细胞因子诱导性一氧化氮合酶和 IL-1 β 介导的滑膜细胞的增殖、生长和 DNA 裂解; 且与对照组相比, LIPUS 治疗组的炎症细胞浸润、滑膜增生、血管翳形成和软骨破坏明显减少, 进而延缓了 OA 关节软骨退化。

2.2 LIPUS 对自噬的影响

自噬是一个分解代谢的过程, 主要作用是清除受损的细胞器和蛋白质, 研究表明, 细胞自噬水平升高可以抑制细胞凋亡^[22]。自噬激活后可以清除受损的线粒体, 减少细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 保护软骨细胞免受 ROS 影响^[23]。因此, 自噬在保护软骨细胞方面发挥重要作用。Wang 等^[24]研究证明, LIPUS 对软骨细胞自噬有一定影响, 且证明激活自噬可以促进间充质干细胞向软骨分化。Tanaka 等^[25]建立了一个手术诱导的兔关节软骨损伤模型, 并证明在 LIPUS 的影响下软骨损伤程度会下降, 软骨细胞自噬标志物 Beclin-1、ATG7、成纤维细胞生长因子 18 和成纤维细胞生长因子受体 4 的表达水平升高。LIPUS 对巨噬细胞的自噬功能也具有一定影响, 如有研究表明, LIPUS 可通过增强巨噬细胞的自噬功能减少成熟 IL-1 β 的产生, 改善 OA 小鼠的滑膜炎^[26]。以上研究表明, LIPUS 可通过上调软骨细胞自噬水平以对 OA 治疗产生有益作用。

2.3 LIPUS 对软骨细胞增殖的作用

软骨组织对力学的刺激较敏感, 有研究报道, LIPUS 能传递一种持续的波能、进而调控转化生长因子 β 的高表达, 从而促进牛软骨组织的增殖及软骨相关标志物基质金属蛋白酶-1 (matrix me-

tallopoteinase-1, MMP)和人 I 型胶原蛋白-1(human type I collagen 1, COL-1)的表达上调^[27]。研究证明CCN蛋白家族2可以促进OA损伤关节软骨和成骨细胞的增殖和分化^[28]。LIPUS可以促进CNN蛋白家族2/结缔组织生长因子的产生,进而促进损伤的关节软骨增殖^[28]。Xie等^[29]研究证明,LIPUS可以通过调节磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路并上调细胞周期蛋白D1表达来促进骨髓间充质干细胞的增殖,且脂肪干细胞在LIPUS刺激2周后开始向软骨细胞分化。有研究者在关节软骨缺损的兔和犬动物模型中发现,LIPUS可显著修复改善软骨的形态,并且可显著促进软骨细胞的增殖^[30]。有研究者使用LIPUS刺激OA大鼠模型关节软骨细胞,结果发现软骨细胞DNA合成、ERK信号通路和 $\beta 1$ 整合素的表达均显著上调,表明LIPUS可促进损伤关节软骨细胞增殖,加快软组织修复,进而延缓OA进程^[23]。

2.4 LIPUS对软骨代谢的影响

在OA软骨代谢中,当分解代谢活动比合成代谢活动活跃时,则会破坏关节组织。OA关节软骨ECM降解明显增加,其中MMP-13对ECM的降解发挥重要作用^[31];同时,基质金属蛋白酶组织抑制剂-2在OA关节软骨中表达下降,导致软骨细胞合成代谢下降,进而减缓软骨组织损伤^[32]。有研究证明,LIPUS刺激OA关节软骨还可以降低软骨细胞分解代谢相关的酶MMP-13和血小板反应蛋白解整合素金属肽酶5的表达^[33]。超声是一种可以传播到生物组织的机械波^[34]。有研究证明,超声可能触发机械传导细胞信号通路,刺激软骨细胞产生II型胶原蛋白和蛋白多糖或间充质干细胞促进OA关节损伤组织修复^[35]。Cook等^[36]研究发现,增加LIPUS治疗时间可以更好地改善OA关节功能,促进OA关节功能恢复,且使用LIPUS刺激OA软骨,II型胶原蛋白合成和II型胶原蛋白mRNA表达均显著增加,进而加快了软组织修复。研究证明,用LIPUS刺激软骨细胞,可增加细胞内ERK的表达水平,ERK可激活结缔组织生长因子促进II型胶原蛋白和蛋白聚糖的表达^[23]。研究表明,LIPUS刺激OA关节软骨,可促进细胞II型胶原蛋白和整联蛋白 $\beta 1$ 的表达,促进OA关节软组织修复^[37]。进一步证明LIPUS刺激OA关节,可以促进关节合成代谢和抑制关节分解代谢,延缓OA的进程。

3 LIPUS在骨关节炎治疗中的临床研究

LIPUS用于骨折治疗的时间较长,技术应用现已比较成熟,且LIPUS用于骨折和骨折不愈合的治疗方式均已获得美国FAD的批准。Uddin等^[38]使用不同类型的超声治疗膝骨性关节炎,并监测短期疗效,结果显示不同类型的超声治疗后,患者疼痛的视觉模拟评分量表评分及功能的西安大略和曼彻斯特大学评分均较治疗前明显改善,但仅使用脉冲超声的治疗组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Lovola-Sanchez等^[39]研究表明,患有膝关节炎并且膝关节内侧间隙1级或2级的患者,进行LIPUS照射20个疗程后,患者胫骨内侧软骨体积、厚度明显增加。表明,LIPUS对轻度至中度膝关节骨性关节炎患者的软骨修复过程有积极的影响作用。岳恒等^[40]使用LIPUS治疗轻度创伤性膝骨关节炎患者,结果表明,持续治疗3个月后能明显改善患者关节疼痛和功能。纪京博等^[41]比较了LIPUS与双氯芬酸钠治疗膝骨关节炎患者关节疼痛程度、膝关节功能和软骨细胞代谢相关的组织金属蛋白酶抑制因子-2和MMP-13在血液中的变化情况,结果发现,LIPUS治疗膝骨关节炎的疗效明显优于双氯芬酸钠。有研究者通过比较LIPUS治疗前后膝骨性关节炎患者的Lequesne指数、疼痛评分及膝关节液内炎症指标IL-1的变化情况,发现LIPUS能够明显缓解膝骨性关节炎患者关节局部的疼痛、改善患者关节功能、抑制关节滑膜炎症,且治疗效果优于非甾体类药物^[37]。以上研究表明,LIPUS可作为一种治疗OA安全有效的物理方法。

4 展望

LIPUS机械刺激对延缓OA的发展和改善骨关节功能有重要的作用。在体外研究中,总结与OA病理相关的炎症反应,软骨细胞代谢相关的力学物理参数,有助于开发更为有效的OA治疗策略。LIPUS有望成为未来预防关节软骨退变的一种潜在治疗选择。然而,由于体外实验的局限性,仍存在以下亟待解决的问题:①虽然大量研究已证明适当的LIPUS刺激可改善OA症状,但仍无法完全模拟体内环境;②在体外研究中,组织培养板

的材料特性和实验设置会影响波的传播,并可能对细胞接收到的信号有重要影响;③由 LIPUS 刺激引起的 OA 相关蛋白表达的改变,其机制尚不完全清楚;④骨与关节软骨细胞所处的外环境也是一个复杂的影响因素,应当充分考虑 LIPUS 和外环境的协同作用。以上现象均存在于 LIPUS 治疗 OA 的研究中,仍需更多的基础和临床研究进一步明确 LIPUS 对 OA 的临床疗效和作用机制。

参 考 文 献

- [1] HARRELL C R, MARKOVIC B S, FELLABAUM C, *et al.* Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives[J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, 109: 2318-2326.
- [2] VINA E R, KWOH C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update[J]. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2018, 30(2): 160-167.
- [3] ALKAISSI A, KENIS V, JEMAA L B, *et al.* Skeletal phenotype/genotype in progressive pseudorheumatoid chondrodysplasia[J]. *Clin. Rheumatol.*, 2020, 39(2): 553-560.
- [4] AL-KHAZRAJI B K, APPLETON C T, BEIER F, *et al.* Osteoarthritis, cerebrovascular dysfunction and the common denominator of inflammation: a narrative review[J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2018, 26(4): 462-470.
- [5] ZHANG W, MOSKOWITZ RW, NUKI G, *et al.* OARSİ recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II : OARSİ evidence-based, expert consensus guidelines [J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2008, 16(12): 137-162.
- [6] WEBER A E, BOLIA I K, TRASOLINI N A. Biological strategies for osteoarthritis: from early diagnosis to treatment[J]. *Int. Orthop.*, 2021, 45(2): 335-344.
- [7] XIN Z, LIN G, LEI H, *et al.* Clinical applications of low-intensity pulsed ultrasound and its potential role in urology[J]. *Transl. Androl. Urol.*, 2016, 5(2): 255-266.
- [8] LAI W C, IGLESIAS B C, MARK B J, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound augments tendon, ligament, and bone-soft tissue healing in preclinical animal models: a systematic review[J]. *Arthroscopy*, 2021, 37(7): 2318-2333.
- [9] XIA P, WANG X, WANG Q, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes autophagy-mediated migration of mesenchymal stem cells and cartilage repair[J/OL]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 963689720986142[2021-12-22]. <https://doi.org/10.1177/0963689720986142>.
- [10] TANG J, GUHA C, TOME W A. Biological effects induced by non-thermal ultrasound and implications for cancer therapy: a review of the current literature[J]. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2015, 14(2): 221-235.
- [11] DOLL J, MOGHADDAM A, DANIEL V, *et al.* LIPUS vs. reaming in non-union treatment: Cytokine expression course as a tool for evaluation and differentiation of non-union therapy [J]. *J. Orthop.*, 2020, 17: 208-214.
- [12] LIUFU C, LI Y, LIN Y, *et al.* Synergistic ultrasonic biophysical effect-responsive nanoparticles for enhanced gene delivery to ovarian cancer stem cells[J]. *Drug Deliv.*, 2020, 27(1): 1018-1033.
- [13] HARRISON A, ALT V. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for stimulation of bone healing- a narrative review[J]. *Injury*, 2021, 52(S2):S91-S96.
- [14] ROCHA B, CILLERO-PASTOR B, RUIZ-ROMERO C, *et al.* Identification of a distinct lipidomic profile in the osteoarthritic synovial membrane by mass spectrometry imaging[J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2021, 29(5): 750-761.
- [15] LARSSON S, ENGLUND M, STRUGLICS A, *et al.* Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy[J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2015, 23(11): 1906-1914.
- [16] NAGATA K, NAKAMURA T, FUJIHARA S, *et al.* Ultrasound modulates the inflammatory response and promotes muscle regeneration in injured muscles[J]. *Ann. Biomed. Eng.*, 2013, 41(6): 1095-1105.
- [17] NAKAMURA T, FUJIHARA S, KATSURA T, *et al.* Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the expression and activity of hyaluronan synthase and hyaluronidase in IL-1beta-stimulated synovial cells[J]. *Ann. Biomed. Eng.*, 2010, 38(11): 3363-3370.
- [18] NAKAMURA T, FUJIHARA S, YAMAMOTO-NAGATA K, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound reduces the inflammatory activity of synovitis[J]. *Ann. Biomed. Eng.*, 2011, 39(12): 2964-2971.
- [19] ZHANG Z C, YANG Y L, LI B, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes spinal fusion by regulating macrophage polarization[J/OL]. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, 120: 109499 [2021-12-22]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109499>.
- [20] BANDOW K, MAEDA A, KAKIMOTO K, *et al.* Molecular mechanisms of the inhibitory effect of lipopolysaccharide (LPS) on osteoblast differentiation[J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, 402(4): 755-761.
- [21] CHUNG J I, BARUA S, CHOI B H, *et al.* Anti-inflammatory effect of low intensity ultrasound (LIUS) on complete Freund's adjuvant-induced arthritis synovium[J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2012, 20(4): 314-322.
- [22] ZHAO Y, HUANG Q, YANG J, *et al.* Autophagy impairment inhibits differentiation of glioma stem/progenitor cells[J]. *Brain Res.*, 2010, 1313: 250-258.
- [23] ANSARI M Y, KHAN N M, AHMAD I, *et al.* Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes[J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2018, 26(8): 1087-1097.
- [24] WANG X, LIN Q, ZHANG T, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes chondrogenesis of mesenchymal stem cells via regulation of autophagy[J/OL]. *Stem Cell Res. Ther.*, 2019, 10(1): 41[2021-12-22]. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1142-z>.
- [25] TANAKA E, LIU Y, XIA L, *et al.* Effectiveness of low-intensity pulsed ultrasound on osteoarthritis of the temporomandibular joint: a review [J]. *Ann. Biomed. Eng.*, 2020, 48(8): 2158-2170.
- [26] ZHANG B, CHEN H, OUYANG J, *et al.* SQSTM1-dependent

- autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1beta and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect[J]. *Autophagy*, 2020, 16(7): 1262-1278.
- [27] TING S Y, MONTAGNE K, NISHIMURA Y, *et al.* Modulation of the effect of transforming growth factor-beta3 by low-intensity pulsed ultrasound on scaffold-free dedifferentiated articular bovine chondrocyte tissues[J]. *Tissue Eng. Part C Methods*, 2015, 21(10): 1005-1014.
- [28] NISHIDA T, KUBOTA S, AOYAMA E, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) treatment of cultured chondrocytes stimulates production of CCN family protein 2 (CCN2), a protein involved in the regeneration of articular cartilage: mechanism underlying this stimulation [J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2017, 25(5): 759-769.
- [29] XIE S, JIANG X, WANG R, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes the proliferation of human bone mesenchymal stem cells by activating PI3K/Akt signaling pathways [J]. *J. Cell Biochem.*, 2019, 120(9): 15823-15833.
- [30] KHANNA A, NELMES R T, GOUGOULIAS N, *et al.* The effects of LIPUS on soft-tissue healing: a review of literature[J]. *Br. Med. Bull.*, 2009, 89: 169-182.
- [31] BILLINGHURST R C, DAHLBERG L, IONESCU M, *et al.* Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage[J]. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99(7): 1534-1545.
- [32] SAITO Y, TSUTSUI T, TAKAYAMA A, *et al.* Effect of low-intensity pulsed ultrasound on injured temporomandibular joints with or without articular disc removal in a rabbit model[J]. *J. Dent. Sci.*, 2021, 16(1): 287-295.
- [33] UDDIN S M, RICHBOURGH B, DING Y, *et al.* Chondro-protective effects of low intensity pulsed ultrasound[J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2016, 24(11): 1989-1998.
- [34] 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/OL]. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 35453[2021-12-22]. <https://doi.org/10.1038/srep35453>.
- [35] ZHOU H Y, LI Q, WANG J X, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound repair in mandibular condylar cartilage injury rabbit model[J]. *Arch. Oral. Biol.*, 2019, 104: 60-66.
- [36] COOK S D, SALKELD S L, PATRON L P, *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.
- [37] XIA P, REN S, LIN Q, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound affects chondrocyte extracellular matrix production via an integrin-mediated p38 MAPK signaling pathway[J]. *Ultrasound Med. Biol.*, 2015, 41(6): 1690-1700.
- [38] UDDIN S M Z, KOMATSU D E. Therapeutic Potential Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Osteoarthritis: pre-clinical and Clinical Perspectives[J]. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, 46(4): 909-920.
- [39] LOYOLA-SANCHEZ A, RICHARDSON J, BEATTIE K A, *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.
- [40] 岳恒,甄平,梁小弟. 低强度聚焦超声与低强度脉冲超声治疗轻度创伤性膝骨关节炎:疼痛与功能的差异[J]. *中国组织工程*, 2021, 25(26): 4101-4105.
- [41] 纪京博,赵忠全,李学福. 低强度脉冲超声对膝骨关节炎患者血清TIMP-2和软骨细胞MMP-13表达的影响[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(6): 986-989.