

## 低强度脉冲超声治疗的应用进展

郭霜<sup>1</sup>, 李选鹏<sup>1</sup>, 王华彬<sup>1</sup>, 姜春倩<sup>2</sup>, 韩渊明<sup>1</sup>, 王诚<sup>1</sup>, 张骞<sup>1</sup>, 付生军<sup>1</sup>, 杨立<sup>1</sup>

1. 兰州大学泌尿外科研究所/兰州大学第二医院泌尿外科/甘肃省泌尿系统疾病临床医学中心/甘肃省泌尿系统疾病研究重点实验室, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院儿科, 甘肃 兰州 730030

**【摘要】**低强度脉冲超声(LIPUS)作为一种非侵入性的治疗方法逐渐用于临床,其能量强度低且以脉冲的形式输出,主要依靠其空化效应和机械效应发挥作用。LIPUS相应的分子生物学机制主要包含与其相关的信号传导通路、基因表达、血管生成和干细胞分化等。随着对其机制研究的不断深入,LIPUS将更广泛地应用于疾病治疗之中。本文主要综述LIPUS在骨骼、泌尿、软组织、神经等系统中治疗的应用进展。

**【关键词】**超声波;低强度脉冲超声;临床应用;疗效;综述

**【中图分类号】**R312

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)08-0927-05

### Advances in application of low-intensity pulsed ultrasound therapy

GUO Shuang<sup>1</sup>, LI Xuanpeng<sup>1</sup>, WANG Huabin<sup>1</sup>, JIANG Chunqian<sup>2</sup>, HAN Yuanming<sup>1</sup>, WANG Cheng<sup>1</sup>, ZHANG Su<sup>1</sup>, FU Shengjun<sup>1</sup>, YANG Li<sup>1</sup>

1. Gansu Key Laboratory of Urinary System Disease Research/Gansu Clinical Medicine Center of Urinary System Disease/Department of Urologic Surgery, Lanzhou University Second Hospital/Institute of Urologic Surgery, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;  
2. Department of Paediatrics, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

**Abstract:** Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS), as a noninvasive therapeutic method, is gradually being used in clinic. LIPUS has low energy intensity and outputs in the form of pulses, which mainly depends on its cavitation effect and mechanical effect. The major corresponding molecular biology mechanisms of LIPUS include the related signal transduction pathway, gene expression, angiogenesis and stem cell differentiation. With the continuous exploration on its mechanism, LIPUS will be more widely used in the treatment of diseases. Herein the application of LIPUS in the skeletal, urinary, soft tissue and nervous system are expounded.

**Keywords:** ultrasonic wave; low-intensity pulsed ultrasound; clinical application; therapeutic effect; review

### 前言

低强度脉冲超声(Low-Intensity Pulsed Ultrasound, LIPUS)是超声波的一种形式,其作为一种无创的治疗方法逐渐用于临床,其主要依靠空化效应和机械效应发挥作用,然而其在疾病防治中的作用机制仍不是十分明确,还需要更多更深入的研究来为临床治疗及疗效提供理论依据,本文对LIPUS治疗的最新应用进展进行综述。

### 1 LIPUS在骨科的应用

骨折是人类最常见的创伤性损伤之一<sup>[1]</sup>,其中约有10~20%的骨折患者可发生骨折不愈合<sup>[2]</sup>,因此,这是一个重要的临床问题。大多数骨折不愈合患者需二次手术或长时间的物理治疗,从而造成沉重的经济负担,因此,提高骨折愈合率和减少延迟愈合的发生率是一个重要的问题。美国食品和药物管理局(FDA)于1994年和2000年先后批准LIPUS作为一种安全、无创的方法用于促进新鲜骨折愈合和骨不连的治疗<sup>[3]</sup>,骨折部位在软组织下的深度也会影响LIPUS的生物学效应<sup>[4]</sup>,因此,当LIPUS经皮应用时,临床医生必须了解断裂深度,以便进一步评估。下列就LIPUS在新鲜骨折、延迟愈合和骨不连的应用作相应介绍。

**【收稿日期】**2018-03-25

**【基金项目】**甘肃省自然科学基金(17JR5RA237)

**【作者简介】**郭霜,硕士,研究方向:泌尿外科,E-mail: guosh16@lzu.edu.cn

**【通信作者】**杨立,研究方向:泌尿外科,E-mail: yuze250@163.com

### 1.1 新鲜骨折

骨折愈合过程通常包括3个时期:血肿炎症机化期、原始骨痂形成期、骨痂改造塑型期。Azuma等<sup>[5]</sup>评估骨折愈合的不同时期发现,LIPUS在3个时期都有促进骨折愈合的作用;Urita等<sup>[6]</sup>对27例前臂骨缩短术的患者行前瞻性随机研究发现,LIPUS可加速前臂骨缩短术后骨折的愈合,LIPUS的应用缩短了27%的皮质结合时间和18%的骨内联合时间;Pomini等<sup>[7]</sup>建议LIPUS可作为一种促进骨折愈合的辅助方法,它可减少骨愈合时间,从而获得更好的临床效益。Nolte等<sup>[8]</sup>研究发现,对于<1岁未手术的跖骨骨折,LIPUS显著提高其愈合率( $P=0.0097$ )。仅用LIPUS治疗的跖骨骨折的愈合率与手术治疗的骨折相当,因此,对于<1岁的跖骨骨折患者仅行LIPUS治疗也是一个不错的选择。

年龄是影响骨折不愈合的全身因素之一<sup>[9]</sup>,Zura等<sup>[10]</sup>通过对LIPUS治疗的4190例患者行队列研究发现,老龄化相关的合并症及药物的使用可以增加老年人骨不连的风险,使用LIPUS治疗的新鲜骨折患者的愈合率为96%,治疗时间显著缩短( $P<0.0001$ ),老年患者( $\geq 60$ 岁)与整体人群的治愈率相似。骨折早期开始LIPUS治疗优于延迟治疗,因此建议有骨折不愈合风险因素的患者在发生骨折后应尽早接受LIPUS治疗。

### 1.2 延迟愈合和骨不连

对于延迟愈合和骨不连,Farkash等<sup>[11]</sup>研究发现,在舟骨骨折1年内和1年后开始使用LIPUS治疗延迟愈合的舟骨骨折,其愈合率分别为91%和29%,因此建议在舟状骨骨折发生后尽早使用。Seeger等<sup>[12]</sup>对166例舟状骨骨折不愈合行LIPUS治疗的患者进行荟萃分析发现,平均愈合率为78.6%,平均的愈合时间为4.2个月,虽然手术干预仍然是治疗标准,但研究表明,LIPUS在某些情况下可以作为舟骨骨不连的非手术选择。Leighton等<sup>[13]</sup>对1441例LIPUS治疗的骨折不愈合治疗效果行荟萃分析发现,LIPUS的平均成功率>80%,这与非感染性不愈合进行手术治疗的\*\*成功率相媲美,因此,LIPUS可作为替代骨折不愈合手术治疗的一种选择,尤其是对于手术风险高的患者。

然而,LIPUS治疗方面也有不同报道,Biglari等<sup>[14]</sup>发现仅有少数患有长骨骨不连的患者在LIPUS治疗后被成功治疗(32.8%),然而,这可能与治疗的时间和骨折部位等有关;Bayat等<sup>[15]</sup>对LIPUS治疗新鲜骨折和骨折不愈合研究行荟萃分析表明,虽然目前的证据不一致,但LIPUS在多数情况下是有效的。

综上所述,LIPUS作为一种生物物理治疗手段,其促进骨折愈合效果是可以肯定的。对于手术风险高、LIPUS治疗效果好的骨折类型,LIPUS可作为替代手术治疗的一种方式,并且早期应用LIPUS有益于骨折的愈合。

## 2 LIPUS在软组织中的应用

LIPUS在软组织再生中起一定的作用,并且作用比较广泛,主要包括成纤维细胞<sup>[16-17]</sup>、软骨组织<sup>[18-21]</sup>、椎间盘(IVDs)<sup>[22-23]</sup>、上皮细胞<sup>[24]</sup>、韧带<sup>[25]</sup>和肌腱<sup>[26-28]</sup>等。

### 2.1 成纤维细胞

LIPUS通过激活整合素受体和Rho/ROCK/Src/ERK信号通路促进原代人包皮成纤维细胞增殖<sup>[16]</sup>,LIPUS作用于人牙龈成纤维细胞可促进细胞数量明显增多<sup>[17]</sup>。

### 2.2 软骨组织

LIPUS参与ERK1/2途径在小鼠模型中已得到证明。观察C2C12的成骨细胞和成软骨细胞的分化途径发现,LIPUS通过ERK1/2和p38MAPK的激活磷酸化将C2C12细胞的分化途径转化成成骨细胞和/或成软骨细胞谱系<sup>[18]</sup>。在全层骨软骨缺损的新西兰兔和犬模型中已经证实,LIPUS可显著修复改善软骨的形态学和组织学特征<sup>[19-20]</sup>;并且发现LIPUS可显著影响软骨细胞的增殖、表型表达和基质产生<sup>[21]</sup>。

### 2.3 椎间盘

在髓核(NP)细胞中,Hiyama等<sup>[22]</sup>发现,在LIPUS作用下转化生长因子- $\beta 1$ 型(TGF- $\beta 1$ )受体基因的表达增加,TGF- $\beta 1$ 具有促进椎间盘(Intervertebral Discs, IVD)细胞增殖和基质合成的作用;并且观察到在NP细胞内蛋白多糖合成显著增加,促进了对水的吸收,其可导致椎间盘突出的潜在回缩可能;并有研究发现LIPUS诱导巨噬细胞迁移可能在IVD重塑和椎间盘疝回缩中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。

### 2.4 其他

Ikai等<sup>[24]</sup>发现LIPUS可促进牙龈上皮细胞的增殖,增加热休克蛋白70的表达水平,而热休克蛋白家族与愈合过程相关。Sparrow等<sup>[25]</sup>研究发现LIPUS( $30\text{ mW/cm}^2$ )有效加速大鼠内侧副韧带损伤的愈合。有研究发现在兔子的部分髌骨切除模型和骨质等效的绵羊肩袖模型中,LIPUS治疗下可以加速骨髓愈合<sup>[26-27]</sup>。

由于LIPUS在软组织中的应用比较广泛,其研究主要在细胞及动物实验模型中,其临床疗效还需进一步验证。

### 3 LIPUS在泌尿系统中的应用

#### 3.1 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome, CP/CPPS)

全球有2%~14%的男性有CP/CPPS症状。根据国家卫生研究院(NIH)对前列腺炎临床类别分类可分为以下4类:(I)急性细菌性前列腺炎、(II)慢性细菌性前列腺炎、(III)CP/CPPS、(IV)无症状炎症性前列腺炎。大多数前列腺炎患者是III型(约90%~95%),没有感染证据,但具有慢性盆腔疼痛<sup>[29]</sup>。Karpukhin等<sup>[30]</sup>在1977年首次临床应用超声波治疗CP,Li等<sup>[31]</sup>研究发现经腹部超声治疗对CP有很好的疗效,特别是缓解前列腺痛;根据文献回顾发现,LIPUS的经直肠和经腹治疗方法均有效改善CP/CPPS的临床症状<sup>[32]</sup>;LIPUS具有安全,操作方便,可接受性高等优点,因此推荐用于更广泛的临床应用。

另外,LIPUS相关的抗炎作用有可能会改善CP/CPPS的临床症状。研究发现,LIPUS通过抑制TLR4信号转导,对脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)刺激的成骨细胞发挥抗炎作用<sup>[33]</sup>;LIPUS显著抑制COX-2 mRNA的表达( $P<0.01$ ),据报道,LIPUS处理MRL/lpr小鼠引起组织学损伤显著降低,并且发现用LIPUS处理的动物中COX-2阳性细胞显著降低<sup>[34]</sup>,因此,LIPUS治疗可能是炎症性疾病(如CP)的有效治疗方法。

#### 3.2 勃起功能障碍(Erectile Dysfunction, ED)

糖尿病ED大鼠动物模型研究发现,LIPUS治疗可显著改善糖尿病大鼠的勃起功能,如阴茎海绵体内的压力和阴茎海绵体组织病理变化明显改善,内皮和平滑肌含量增加,胶原I/胶原III比例增加,弹性纤维数量增加以及eNOS和nNOS表达升高<sup>[35]</sup>;并有研究发现其经声波固有频率1.7 MHz、脉冲频率1 kHz和输出间歇比为1:4的LIPUS治疗后,糖尿病大鼠阴茎海绵体内的压力和阴茎海绵体组织病理变化明显改善,阴茎海绵体内纤维化相关信号通路TGF- $\beta$ /Smad蛋白下调、内皮型一氧化氮合酶(endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS)和神经元型一氧化氮合酶(neuronal Nitric Oxide Synthase, nNOS)表达明显升高<sup>[36]</sup>。因此,LIPUS对于ED的治疗潜力巨大,其临床效果还有待进一步验证。

#### 3.3 压力性尿失禁(Stress Urinary Incontinence, SUI)

SUI与盆底肌无力,逼尿肌收缩的缺失或失去对括约肌的控制有关,其病理学包括肌肉细胞的损失增加,纤维组织替代肌肉组织以及括约肌复合体的衰老相关过程<sup>[37]</sup>。许多研究中已经使用基于干细胞的治疗辅助尿括约肌功能和神经再生来治疗SUI。作为尿括约肌

复合物功能再生的治疗策略的一部分,由于LIPUS在体外和体内具有促进干细胞/祖细胞的活化和分化的作用<sup>[38]</sup>,所以单独或联合使用适当强度的LIPUS可作为帮助尿括约肌复合物中的肌肉和神经再生的治疗方法,其作用还有待进一步证实。

### 4 LIPUS在神经系统中的应用

LIPUS在外周神经和中枢神经中都得到应用,但大部分研究还在基础研究中,然而,LIPUS在神经系统中应用潜力巨大,因此对于LIPUS在神经系统的作用还需更深一步的研究。

#### 4.1 外周神经

外周神经损伤是创伤中常见的问题,全世界每年超过一百万人发生神经损伤,自体移植技术是目前周围神经损伤后最常用的治疗方法,仍然是消除神经间隙的黄金标准。然而,这种方法具有一些缺点,例如可用供体神经的数量少和长度不够,功能不良和异常再生等,自体神经移植的效果远非理想,因此需要修复受伤的周围神经的替代方法。LIPUS可作为促进受损的周围神经功能恢复的一种治疗方法。

LIPUS可加速周围神经的再生,包括雪旺细胞和受损的神经<sup>[39-40]</sup>;Zhang等<sup>[41]</sup>研究发现LIPUS促进了雪旺细胞的增殖和NT-3基因表达,并参与脑源性神经生长因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)基因表达的改变;Chang等<sup>[42]</sup>研究低强度超声对聚乳酸-聚乙醇酸(PLGA)导管内雪旺细胞的影响,在体外研究中发现暴露于0.05 W/cm<sup>2</sup>,3min超声处理的PLGA导管组显示出LDH释放的降低和MTT值的增加;在体内研究中将施旺细胞( $9\times 10^3$ 个细胞)接种的PLGA神经导管植入大鼠的15 mm右侧坐骨神经缺损处,在2周内接受了12次低强度超声(0.3 W/cm<sup>2</sup>,1 MHz,5 min/次)治疗,在手术后8周收集植入标本进行组织学分析发现,应用低强度超声刺激的PLGA组在植入移植物的转移处中间显著的增加了再生轴突数量和面积。

LIPUS刺激神经的近端残端可促进轴突切除后神经的快速再生<sup>[39]</sup>;实验大鼠模型中LIPUS改善了自体神经移植术后的神经再生,并且LIPUS(250 mW/cm<sup>2</sup>)显著加快诱导轴突再生速度<sup>[40]</sup>;LIPUS可以对神经丝形成有益的营养物质和加速有毒物质的交换<sup>[43]</sup>,LIPUS对受损神经的轴索再生具有促进作用<sup>[44]</sup>。LIPUS可以加速恢复期间受损神经的血管和神经的再生,LIPUS可诱导血管发生,促进神经分化<sup>[45-46]</sup>。LIPUS和诱导多能干细胞-衍生神经嵴干细胞(induce Pluripotent Stem Cells-derived Neural Crest Stem Cells, iPSCs-NCSCs)均可以



促进神经元再生。再生神经元也可以分泌一些生长因子,如神经生长因子(NGF)和BDNF,均有利于突触的重建<sup>[47]</sup>。LIPUS与iPSCs-NCSCs的组合促进大鼠横断面坐骨神经的再生和重建,是一种高效,经济有效的外周神经再生方法<sup>[48]</sup>,因此LIPUS与iPSCs-NCSCs的组合是体外周围神经损伤后神经再生治疗的潜在候选组合。

## 4.2 中枢神经

LIPUS可增强脑中神经营养因子的蛋白质表达,其对阿尔茨海默病大鼠模型中铝诱导的脑损伤有保护作用。有研究发现,LIPUS能够增加大鼠脑中BDNF、神经胶质细胞系衍生的神经营养因子(GDNF)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达;AlCl<sub>3</sub>处理的大鼠中铝浓度、乙酰胆碱酯酶活性和 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积显著增加,LIPUS能显著减弱AlCl<sub>3</sub>处理大鼠的铝浓度、乙酰胆碱酯酶活性、A $\beta$ 沉积和核染色水平,此外,LIPUS显著改善了AlCl<sub>3</sub>诱导的记忆障碍,LIPUS对AlCl<sub>3</sub>诱导的脑损伤和认知功能障碍具有神经保护作用<sup>[49]</sup>;Yang等<sup>[50]</sup>发现LIPUS可增加体外培养的星形胶质细胞神经营养因子(BDNF、GDNF、VEGF和GLUT1)蛋白的表达,结果显示LIPUS在动物模型中对铝介导的脑损伤具有保护作用,这种机制提出了治疗神经变性疾病的新治疗策略,这可能对其他退行性脑病有益。并有研究表明,LIPUS可以影响血脑屏障(BBB)通透性和减少脑损伤,聚焦超声诱导的BBB损伤的脑损伤模型可以由LIPUS有效调节和改善,LIPUS也显著降低了脑水肿、神经元死亡和细胞凋亡<sup>[51]</sup>,并且LIPUS可以作为药物可控释放到脑中的新型治疗方式。

## 5 LIPUS在心血管疾病中的应用

对局部缺血性心脏病来说,LIPUS可作为一种新的治疗手段。Hanawa等<sup>[46]</sup>在体外研究中发现LIPUS可显著上调人内皮细胞血管内皮生长因子(VEGF)的mRNA表达;在猪慢性心肌缺血模型研究中发现,LIPUS(193 mW/cm<sup>2</sup>, 20 min)治疗4周后左室射血分数(LVEF)显著改善,且无任何不良反应,缺血区毛细血管密度明显升高,区域心肌血流量也显著改善,并且仅在LIPUS治疗组中发现VEGF、eNOS和bFGF均显著上调,因此,其在心血管疾病中的应用具有较大的潜力。

## 6 问题与展望

近年来随着微能量医学的发展,LIPUS相关的研究也不断深入,LIPUS作为一种低成本、非侵袭性和

安全的生物物理治疗手段正逐渐应用于临床。但其在疾病防治中的作用机制仍不是十分明确,在治疗中的作用也更需要在临床进一步验证。在不久的将来,有关LIPUS机制的研究将会更加的深入,其应用将会更加广泛,并有望在防治疾病中有新的突破、新的发展,更好地造福于人类。

## 【参考文献】

- [1] EINHORN T A, GERSTENFELD L C. Fracture healing: mechanisms and interventions[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(1): 45-54.
- [2] WANG C, INZANA J A, MIRANDO A J, et al. NOTCH signaling in skeletal progenitors is critical for fracture repair[J]. J Clin Invest, 2016, 126(4): 1471-1481.
- [3] EBRAHIM S, MOLLON B, BANCE S, et al. Low-intensity pulsed ultrasonography *versus* electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta-analysis[J]. Can J Surg, 2014, 57(3): E105-E118.
- [4] FUNG C H, CHEUNG W H, POUNDER N M, et al. Investigation of rat bone fracture healing using pulsed 1.5 MHz, 30 mW/cm<sup>2</sup> burst ultrasound-axial distance dependency[J]. Ultrasonics, 2014, 54(3): 850-859.
- [5] AZUMA Y, ITO M, HARADA Y, et al. 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, 2010, 16(4): 671-680.
- [6] URITA A, IWASAKI N, KONDO M, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone healing at osteotomy sites after forearm bone shortening[J]. J Hand Surg Am, 2013, 38(3): 498-503.
- [7] POMINI K T, ANDREO J C, RODRIGUES A C, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone regeneration: biochemical and radiologic analyses[J]. J Ultrasound Med, 2014, 33(4): 713-717.
- [8] NOLTE P, ANDERSON R, STRAUSS E, et al. Heal rate of metatarsal fractures: a propensity-matching study of patients treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) vs. surgical and other treatments[J]. Injury, 2016, 47(11): 2584-2590.
- [9] BISHOP J A, PALANCA A A, BELLINO M J, et al. Assessment of compromised fracture healing[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2012, 20(5): 273-282.
- [10] ZURA R, MEHTA S, ROCCA G J, et al. A cohort study of 4 190 patients treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): findings in the elderly *versus* all patients[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16(1): 1-10.
- [11] FARKASH U, BAIN O, GAM A, et al. Low-intensity pulsed ultrasound for treating delayed union scaphoid fractures: case series[J]. J Orthop Surg Res, 2015, 10(1): 1-7.
- [12] SEGER E W, JAUREGUI J J, HORTON S A, et al. Low-intensity pulsed ultrasound for nonoperative treatment of scaphoid nonunions: a meta-analysis[J]. Hand, 2017. [Epub ahead of print].
- [13] LEIGHTON R, WATSON J T, GIANNODIS P, et al. Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): a systematic review and meta-analysis[J]. Injury, 2017, 48(7): 1339-1347.
- [14] BIGLARI B, YILDIRIM T M, SWING T, et al. Failed treatment of long bone nonunions with low intensity pulsed ultrasound[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2016, 136(8): 1121-1134.
- [15] BAYAT M, VIRDI A, JALALIFIROUZKOUHI R, et al. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models

- and patients: a systematic review[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2018, 132: 3-22.
- [16] ZHOU S, SCHMELZ A, SEUFFERLEIN T, et al. Molecular mechanisms of low intensity pulsed ultrasound in human skin fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(52): 54463-54469.
- [17] MOSTAFA N Z, ULUDAĞ H, DEDERICH D N, et al. Anabolic effects of low-intensity pulsed ultrasound on human gingival fibroblasts[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(8): 743-748.
- [18] IKEDA K, TAKAYAMA T, SUZUKI N, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the differentiation of C2C12 cells[J]. *Life Sci*, 2006, 79(20): 1936.
- [19] COOK S D, SALKELD S L, POPICH-PATRON L S, et al. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001(391 Suppl): S231-S243.
- [20] 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.
- [21] KHANNA A, NEMES R T, GOUGOULIAS N, et al. The effects of LIPUS on soft-tissue healing: a review of literature[J]. *Br Med Bull*, 2009, 89(1): 169.
- [22] HIYAMA A, MOCHIDA J T, IWASHINA T, et al. Synergistic effect of low-intensity pulsed ultrasound on growth factor stimulation of nucleus pulposus cells[J]. *J Orthop Res*, 2007, 25(12): 1574-1581.
- [23] OMI H, MOCHIDA J, IWASHINA T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound stimulation enhances TIMP-1 in nucleus pulposus cells and MCP-1 in macrophages in the rat[J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(6): 865-871.
- [24] IKAI H, TAMURA T, WATANABE T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates periodontal wound healing after flap surgery[J]. *J Periodontal Res*, 2008, 43(2): 212-216.
- [25] SPARROW K J, FINUCANE S D, OWEN J R, et al. The effects of low-intensity ultrasound on medial collateral ligament healing in the rabbit model[J]. *Am J Sports Med*, 2005, 33(7): 1048-1056.
- [26] HU J, QU J, XU D, et al. Combined application of low-intensity pulsed ultrasound and functional electrical stimulation accelerates bone-tendon junction healing in a rabbit model[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(2): 204-209.
- [27] LOVRIC V, LEDGER M, GOLDBERG J, et al. The effects of low-intensity pulsed ultrasound on tendon-bone healing in a transosseous-equivalent sheep rotator cuff model[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(2): 466-475.
- [28] MAFFULLI N, LONGO U G. Conservative management for tendinopathy: is there enough scientific evidence?[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(4): 390-391.
- [29] COHEN J M, FAGIN A P, HARITON E, et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e41941.
- [30] KARPUGHIN V T, NESTEROV N I, ROMAN D L. Ultrasonic therapy of chronic prostatitis[J]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 1977(3): 75-77.
- [31] LI H S, WANG B, HAN L, et al. Transperineal ultrasonic therapy for chronic prostatitis[J]. *Natl J Androl*, 2013, 19(1): 49-53.
- [32] LIN G, REED-MALDONADO A B, LIN M, et al. Effects and mechanisms of low-intensity pulsed ultrasound for chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1057.
- [33] NAKAO J, FUJII Y, KUSUYAMA J, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) inhibits LPS-induced inflammatory responses of osteoblasts through TLR4-MyD88 dissociation[J]. *Bone*, 2014, 58: 17.
- [34] 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.
- [35] LEI H, XIN H, GUAN R, et al. Low-intensity pulsed ultrasound improves erectile function instreptozotocin-induced type I diabetic rats[J]. *Urology*, 2015, 86(6): 11-18.
- [36] 郭应禄, 辛钟成, 李辉喜, 等. 迎接生命科学第三次革命重视微能量医学发展[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47(4): 559-565.
- GUO Y L, XIN Z C, LI H X, et al. Welcome the third revolution of life sciences and attach importance to the development of micro-energy medicine[J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2015, 47(4): 559-565.
- [37] KLEIN G, HART M L, BRINCHMANN J E, et al. Mesenchymal stromal cells for sphincter regeneration[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 82-83: 123-136.
- [38] 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.
- [39] CRISCI A R, FERREIRA A L. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates the regeneration of the sciatic nerve after neurotomy in rats[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(10): 1335-1341.
- [40] JIANG W, WANG Y, JIE T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound treatment improved the rate of autograft peripheral nerve regeneration in rat[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22773.
- [41] ZHANG H, LIN X, WAN H, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the expression of neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor in cultured Schwann cells[J]. *Microsurgery*, 2009, 29(6): 479-485.
- [42] CHANG C J, HSU S H, LIN F T, et al. Low-intensity ultrasound accelerated nerve regeneration using cell-seeded poly(D, L-lactic acid-co-glycolic acid) conduits: an *in vivo* and *in vitro* study[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2005, 75(1): 99.
- [43] CHEN W Z, QIAO H, ZHOU W, et al. Upgraded nerve growth factor expression induced by low-intensity continuous-wave ultrasound accelerates regeneration of neurotometrically injured sciatic nerve in rats[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(7): 1109-1117.
- [44] ZIADLOO A, BURKS S R, GOLD E M, et al. Enhanced homing permeability and retention of bone marrow stromal cells by noninvasive pulsed focused ultrasound[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(6): 1216-1227.
- [45] KANE N M, XIAO Q, BAKER A H, et al. Pluripotent stem cell differentiation into vascular cells: a novel technology with promises for vascular re(generation)[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 129(1): 29-49.
- [46] HANAWA K, ITO K, AIZAWA K, et al. Low-intensity pulsed ultrasound induces angiogenesis and ameliorates left ventricular dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104863.
- [47] LV Y, ZHAO P, CHEN G, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on cell viability, proliferation and neural differentiation of induced pluripotent stem cells-derived neural crest stem cells[J]. *Biotechnol Lett*, 2013, 35(12): 2201-2212.
- [48] LV Y, NAN P, CHEN G, et al. *In vivo* repair of rat transected sciatic nerve by low-intensity pulsed ultrasound and induced pluripotent stem cells-derived neural crest stem cells[J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(12): 2497-2506.
- [49] LIN W T, CHEN R C, LU W W, et al. Protective effects of low-intensity pulsed ultrasound on aluminum-induced cerebral damage in Alzheimer's disease rat model[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9671.
- [50] YANG F Y, LU W W, LIN W T, et al. Enhancement of neurotrophic factors in astrocyte for neuroprotective effects in brain disorders using low-intensity pulsed ultrasound stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3): 465-473.
- [51] SU W S, MIN-LAN T, HUANG S L, et al. Controllable permeability of blood-brain barrier and reduced brain injury through low-intensity pulsed ultrasound stimulation[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 42290-42299.

(编辑:薛泽玲)