

超声引导下脉冲射频治疗膝骨关节炎慢性疼痛的研究进展

徐勤 郑永智 杜晨飞 康乾 晋春阳

摘要 膝骨关节炎作为临床慢性疼痛性疾病中的常见病症,病因十分复杂,临床上尚无法治愈,给患者精神及生理上造成极大痛苦。脉冲射频作为国内外微创领域的新兴技术,在治疗膝骨关节炎慢性疼痛中有较高的应用价值,同时因其创伤小,恢复快,安全性高等优势,在临床中备受患者青睐。本文就脉冲射频在膝骨关节炎慢性疼痛中的治疗机制、应用现状等研究进展进行综述,分析其可能存在的不足,并对其未来发展提出展望。

关键词 脉冲射频 膝骨关节炎 慢性疼痛 治疗进展

中图分类号 R68

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.10.003

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种多发于中老年人群的慢性退行性骨关节病变,目前认为,其为软骨细胞难以维持细胞外基质,以及软骨下骨合成与降解的动态失衡所致^[1]。其主要病理特征为关节软骨破坏,软骨下骨增生及关节边缘骨赘形成,使得膝关节力线发生偏移,产生肿痛、弹响、畸形、活动受限等临床表现,严重者甚至导致膝关节功能完全丧失而造成残疾^[2]。据文献报道,当前KOA发生率呈持续上升趋势,全球约有3.8%的人群饱受该疾病困扰^[3]。随着我国逐渐步入老龄化社会,该病形势也日益严峻。据统计,我国中老年人群中症状性KOA的患病率为8.1%,其中65岁以上约有80%人群的膝关节表现满足KOA影像学诊断标准^[4,5]。除患者自身生活质量受到严重影响外,还造成了极大的社会压力与经济负担。

由于KOA其退行性病变的本质,临床尚未能实现完全治愈;当前KOA推荐治疗方法主要为保守治疗,包括非药物治疗(如肌力训练、康复治疗等)和药物治疗(如非甾体类抗炎药NSAIDs、慢作用药物SYSADOAs等)^[6]。在KOA病程中,疼痛症状贯穿始终,患者大多由间歇性、活动性疼痛逐渐演变为慢性、持续性疼痛,同时患者身体受损程度也相应增高^[7]。

此外,对于许多疼痛剧烈的患者,会采取全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)或其他外科治疗方式;不幸的是,仍有部分接受手术的患者术后效果不佳或遗留慢性疼痛^[8]。因此,疼痛管理在KOA治疗中有着至关重要的作用,通过控制膝关节疼痛,改善关节功能,减缓疾病进展,进而提升患者的生活质量。针对慢性膝痛的患者,无论是经保守治疗未能达到预期效果,或是身体无法耐受手术干预,抑或是术后遗留疼痛的患者,亟待一项更加安全有效的治疗策略以缓解不适。

射频治疗(radiofrequency, RF)作为一种物理微创疗法,因其作用精微且安全性能高,广泛应用于三叉神经痛、神经根型颈椎病、带状疱疹后遗神经痛等疾病治疗中。2011年,Choi等^[9]引入该技术来治疗KOA引起的慢性疼痛,通过在超声引导下,利用射频消融(radiofrequency ablation, RFA)技术靶向膝周神经。研究显示,所有接受治疗的患者($n=19$)膝关节疼痛及功能均有显著改善,且未发生任何不良事件。在随后几年的探索中,射频装置逐渐更新完善,方法也更加多样;脉冲射频(pulsed radiofrequency, PRF)作为一种更安全、更微创的镇痛技术,始终维持在不损害活体组织的安全温度($\leq 42^{\circ}\text{C}$),与传统RFA比较,PRF具有更小的神经与周围组织破坏性,可为KOA或TKA术后慢性膝痛患者提供实质性的临床及功能益处。

一、膝关节周围神经的组成与支配

经解剖研究学表明,膝关节的前部由股神经、腓总神经和隐神经的分支所支配,而后部由坐骨神经、

基金项目:河南省中医管理局中医药科学研究项目(2019ZY2055);河南中医药大学科研苗圃工程项目(MP2020-13)

作者单位:450046 郑州,河南中医药大学(徐勤、康乾、晋春阳);450002 郑州,河南省中医院关节病科(郑永智、杜晨飞)

通信作者:郑永智,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:zyz15838066078@126.com

胫神经和闭孔神经的分支所支配^[10]。因此,膝周神经的组成与支配非常复杂,通常描述为 4 个感觉分支,分别为来自股神经终末支的膝上内侧神经、来自坐骨神经或腓总神经的膝上外侧神经、来自胫神经的膝下内神经和来自腓总神经的膝下外侧神经,临床诊治中通常依据膝周的解剖学标志,完成各神经分支的识别与定位^[11]。随着解剖学的不断深入,膝关节囊的神经分布也在逐步细化分类,未来可能为临床诊治膝痛提供新的思路^[12]。

二、KOA 慢性疼痛机制

目前认为,KOA 所致慢性疼痛主要与外周神经机制及中枢神经机制有关^[13];膝痛主要源于关节及周围组织的损伤或炎性反应,释放炎性介质,外周伤害性感受器得到刺激,发生外周敏化,使得信号转导通道及细胞膜兴奋性发生改变,最终导致中枢处理系统激活,继而产生疼痛反应^[14]。伴随疾病的发展及疼痛的持续,疼痛逐渐转化为慢性,甚至出现损伤部位以外的继发性疼痛,这与中枢神经机制的中枢敏化密切相关^[15]。随着病损关节的伤害性刺激不断传入,中枢各级痛觉神经元始终处于高敏状态,使得痛觉信号在传递过程中层层放大,痛觉感受不断加强,最终导致疼痛剧烈而持久。

三、超声引导下 PRF 治疗 KOA 慢性疼痛

1. 作用方法:传统的射频消融术是使用穿刺套管抵达目标区域,电流通过电极尖端使针尖周围温度急剧上升,最终损毁目标神经元组织;通常作用的平均频率约为 250kHz,作用温度 > 47℃ (通常为 70 ~ 90℃),作用时长为 120 ~ 270s^[16]。脉冲射频作为常规 RFA 优质的替代方案,治疗靶点温度一般设置为 42℃,可以有效防止发生不可逆的神经组织损伤或结构效应改变。脉冲发生器产生的脉冲幅度为 45V,每 500ms 持续 20ms (每秒 2 次),利于靶向组织在发射间歇期温度恢复;同时,发生器可以实时修改参数,以实现期望的局部组织温度与作用频率^[17]。临床中通常采用双极 PRF 治疗,单次作用时长为 120 ~ 300s,每周 1 次,治疗周期为 3 ~ 5 周。

2. 作用部位:超声引导作为一种动态检查,可以将目标组织和血管可视化,以帮助识别靶向神经有助于穿刺针实时推进。由于膝周神经结构较为精微,因而临床操作仍需要借助解剖学标志,如周围的骨、软组织、动脉等,以协助完成技术引导。多项研究表明,膝上内侧神经、膝下内侧神经和膝上外侧神经为最常见的干预目标,针对其实施 PRF 治疗,在膝关节功能

和疼痛改善方面都有积极的效果^[17,18]。此外,临床 KOA 患者最常见的疼痛区域为膝内侧痛,隐神经在此处发出分支(髌下支),控制膝关节内侧及下侧的感觉;因此隐神经常作为膝内下段疼痛的脉冲射频靶向神经。研究表明,隐神经 PRF 治疗慢性膝痛的长期疗效已得到证实^[19]。同时对于 TKA 的围术期及术后膝痛的缓解,与腹部硬膜外麻醉或股神经阻滞比较,超声引导下隐神经治疗可提供同等或更好的疼痛及功能改善。

3. 作用机制:PRF 已被证实实在细胞形态、突触传递和疼痛信号转导方面具有真正的生物学效应^[20]。目前,关于 PRF 缓解疼痛的机制研究主要体现在以下两方面:(1) 治疗时针尖产生的局部电磁场效应,可逆地改变了神经元轴突的精细结构,可抑制疼痛从外周神经(A δ 和 C 纤维)向中枢神经系统的伤害性输入,且不会破坏传导运动及感觉的 A β 纤维^[21]。相关电生理学实验表明,PRF 能够选择性地阻断 C 纤维中的神经活动;加之 PRF 作用温度温和,未达到神经元组织破坏的阈值 45℃,因此在产生镇痛效果的同时,对于神经系统的破坏通常是可逆的^[22]。(2) 该治疗可发挥免疫系统调节效应,降低局部血清 TNF- α 、IL-6 等相关炎性细胞因子的水平,抑制慢性炎性反应发生,缓解长期慢性疼痛;同时可以阻碍关节软骨损伤与细胞凋亡,延缓疾病发展^[16]。此外,关于 PRF 作用机制的探讨不仅限于上述机制,有研究者提出,可能涉及影响中枢神经系统可塑性,如促进内源性阿片前体 mRNA 的转录、抑制脊髓后角的小胶质细胞活性、干预下行性疼痛抑制通路等^[23-25]。关于 PRF 的镇痛机制有待于未来进一步探究以阐明。

4. 作用特点:近年来,在超声引导下(ultrasound guidance, ULSD)进行的手术在疼痛医学领域得到了越来越多的关注^[26]。ULSD 相较于传统透视具有明显的优势,不仅因其便携、易操作,可有效避免医患暴露于电离辐射,还广泛适用于各种临床环境,如在体位变换、床旁操作或个体差异的情况下,依旧能实现血管系统和靶向神经的可视化^[27]。与传统 RFA 比较,PRF 的优势在于其能充分保留膝关节周围软组织与血管神经的正常功能,引发去传入痛这一临床棘手的神经束损伤并发症的风险更小^[28]。同时,在整个手术操作过程中,患者感受更为舒适,且疗效持久;不仅能有效减轻口服药物、关节腔灌注等保守治疗的就医成本,还有助于避免因频繁针刺而导致的出血和感

染风险。

5. 临床疗效:目前临床关于 PRF 治疗 KOA 慢性疼痛的研究已广泛开展,卓泽铭等^[29]研究发现,使用超声引导下 PRF 治疗 KOA 相较于关节腔内注射玻璃酸钠治疗,在短期内(3个月)缓解膝关节疼痛(VAS评分)及改善膝关节功能(Lysholm评分)更为明显,即时疗效显著;同时对于加快患者骨质破坏、软骨损伤的炎性细胞因子水平的改善,如 IL-7R、TNF- α 、IGF 等,均优于对照组,充分表明 PRF 治疗 KOA 除镇痛效果较好外,还具有较强的抗炎作用。胡鸢等^[30]则针对超声引导下 PRF 治疗 KOA 的长期疗效做出研究,相较于对照组口服塞来昔布胶囊治疗,于治疗后 12 个月,PRF 治疗组的视觉模拟评分(VAS)和膝关节损伤及骨关节炎调查问卷(KIOOS)等方面结果均显著优于对照组。Erdem 等^[31]研究发现,一个完整治疗周期的膝周神经 PRF 可以提供至少 12 周的镇痛效果,多则长达 1 年,即超声引导下 PRF 治疗 KOA 慢性疼痛无论是即时效果或是长期疗效都比较可靠。

朱小兰等^[32]采用自身前后对照的方法,针对膝神经上内侧支、上外侧支及下内侧支行 PRF 治疗,研究表明该方案实现了患者膝关节疼痛改善及关节部分功能障碍的恢复。黄建军等^[33]于超声引导下行隐神经 PRF 联合关节注射治疗 KOA,相比于对照组行膝周痛点注射联合关节灌注,两组疗效差异有统计学意义,且该方案以治疗膝关节内侧痛为主的 KOA 效果最为明显。Uematsu 等^[34]通过双盲试验研究发现,靶向隐神经膝下支进行 PRF 治疗 12 周,对 KOA 顽固性膝痛疗效明确,且在整个治疗过程中尚未发生任何感觉异常或肌肉无力,安全性较高。许多研究发现,PRF 治疗成果与目标神经的选择呈极大相关性。研究表明,由于膝关节周围的神经错综复杂且易存在解剖变异,会使得治疗结果的不稳定性随之增加。

关于 TKA 术后慢性疼痛的治疗,Protzman 等使用 PRF 疗法靶向膝神经分支,治疗 TKA 术后慢性疼痛患者。虽然随访时间只有 3 个月,但通过 VAS 和膝关节损伤和骨关节炎结果评分(knee injury and osteoarthritis outcome score, KIOOS)评定,患者的膝关节疼痛和功能明显改善。Albayrak 等则使用 PRF 治疗配合经皮神经电刺激及运动疗法,靶向背根神经节治疗 TKA 术后持续性疼痛,除疼痛评分、WOMAC 指数、满意度评分等患者主观层面有显著向好趋势外,膝关节活动度等客观指标也相应改善,且有效时间长

达 9 个月。但关于 PRF 治疗 TKA 术后慢性疼痛的相关高质量、大样本量试验研究较少,期待未来出现更多相关试验研究对其临床疗效及作用机制进一步阐明与验证。

四、展 望

关于超声引导下 PRF 治疗 KOA 慢性疼痛的研究,当前还存在一些不足之处,例如,对于该治疗相关作用机制的研究不够透彻;临床运用缺乏细化的原则或指南;该技术实施时关于穿刺角度与深度、治疗参数等的设定,缺乏统一标准。另外,膝周神经的感觉分支易表现出解剖变异,如何有效提升神经定位的精准率^[11]。因而,在未来的研究中,需要将基础与临床问题相结合,完善病例分类,细化治疗原则,明确实施标准,同时结合患者的个体化差异,制定靶向神经数量或组合的个性化方案,临床疗效将得以切实保障。相信随着 PRF 技术的不断提升,更多高水平、多中心的探索研究不断深入,许多问题都能迎刃而解^[35]。

综上所述,随着 PRF 实践技术的不断完善,及早根除 KOA 慢性膝痛及术后积极康复,患者生活质量将显著改善。伴随 KOA 慢性膝痛治疗方法的不断丰富,将推动临床相关射频疗法的实施与创新,PRF 研究成果有望成为 KOA 慢性膝痛治疗指南的依据之一。

参考文献

- 1 Aaron RK, Racine J, Dyke JP. Contribution of circulatory disturbances in subchondral bone to the pathophysiology of osteoarthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(8): 49
- 2 Lim WB, Al-Dadah O. Conservative treatment of knee osteoarthritis: a review of the literature[J]. *World J Orthop*, 2022, 13(3): 212-229
- 3 Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 819-828
- 4 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
- 5 Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653
- 6 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2): 220-233
- 7 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

- 8 Klem NR, Smith A, O'Sullivan P, *et al.* What influences patient satisfaction after total knee replacement? A qualitative long - term follow - up study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(11): e050385
- 9 Choi WJ, Hwang SJ, Song JG, *et al.* Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain; a double - blind randomized controlled trial[J]. *Pain*, 2011, 152(3): 481 - 487
- 10 Dass RM, Kim E, Kim HK, *et al.* Alcohol neurolysis of genicular nerve for chronic knee pain[J]. *Korean J Pain*, 2019, 32(3): 223 - 227
- 11 Fonkoué L, Behets C, Kouassi JK, *et al.* Distribution of sensory nerves supplying the knee joint capsule and implications for genicular blockade and radiofrequency ablation: an anatomical study[J]. *Surg Radiol Anat*, 2019, 41(12): 1461 - 1471
- 12 Bhatia A, Peng P, Cohen SP. Radiofrequency procedures to relieve chronic knee pain: an evidence - based narrative review[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2016, 41(4): 501 - 510
- 13 Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, *et al.* Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(6): 355 - 363
- 14 Hunter DJ, Bierma - Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745 - 1759
- 15 Mayorga AJ, Wang S, Kelly KM, *et al.* Efficacy and safety of fulranumab as monotherapy in patients with moderate to severe, chronic knee pain of primary osteoarthritis: a randomised, placebo - and active - controlled trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 70(6): 493 - 505
- 16 Masala S, Fiori R, Raguso M, *et al.* Pulse - dose radiofrequency for knee osteoarthritis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37(2): 482 - 487
- 17 Filippiadis D, Charalampopoulos G, Mazioti A, *et al.* Interventional radiology techniques for pain reduction and mobility improvement in patients with knee osteoarthritis[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2019, 100(7 - 8): 391 - 400
- 18 Shen WS, Xu XQ, Zhai NN, *et al.* Radiofrequency thermocoagulation in relieving refractory pain of knee osteoarthritis[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(6): e693 - 700
- 19 Carpenedo R, Al - Wardat M, Vizzolo L, *et al.* Ultrasound - guided pulsed radiofrequency of the saphenous nerve for knee osteoarthritis pain; a pilot randomized trial[J]. *Pain Manag*, 2022, 12(2): 181 - 193
- 20 Jiang BC, Liu T, Gao YJ. Chemokines in chronic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 212(1): 107581
- 21 Mantyh PW. Mechanisms that drive bone pain across the lifespan[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(6): 1103 - 1113
- 22 Huang RY, Liao CC, Tsai SY, *et al.* Rapid and delayed effects of pulsed radiofrequency on neuropathic pain: electrophysiological, molecular, and behavioral evidence supporting long - term depression[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(2): E269 - 283
- 23 Gulec E, Ozbek H, Pektas S, *et al.* Bipolar versus unipolar intraarticular pulsed radiofrequency thermocoagulation in chronic knee pain treatment: a prospective randomized trial[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(3): 197 - 206
- 24 Sam J, Catapano M, Sahni S, *et al.* Pulsed radiofrequency in interventional pain management: cellular and molecular mechanisms of action - an update and review[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(8): 525 - 532
- 25 Lin FY, Huang KF, Chen JC, *et al.* The clinical application of pulsed radiofrequency induces inflammatory pain via MAPKs activation: a novel hint for pulsed radiofrequency treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11865
- 26 Ferreira - Dos - Santos G, Hurdle MB, Gupta S, *et al.* Revisiting the genicular nerve block: an up - to - date guide utilizing ultrasound guidance and peripheral nerve stimulation - anatomy description and technique standardization[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(2): E177 - 183
- 27 Huang Y, Deng Q, Yang L, *et al.* Efficacy and safety of ultrasound - guided radiofrequency treatment for chronic pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Pain Res Manag*, 2020, 9(1): 2537075
- 28 Pangarkar S, Miedema ML. Pulsed versus conventional radio frequency ablation for lumbar facet joint dysfunction[J]. *Curr Phys Med Rehabil Rep*, 2014, 2(1): 61 - 65
- 29 卓泽铭, 邢势, 王和杰, 等. 脉冲射频术对膝关节骨性关节炎患者膝关节功能及血清 IL - 7R、TNF - α 、IGF 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(13): 2551 - 2554
- 30 胡鸢, 石秀秀, 唐金树, 等. 脉冲射频术治疗膝骨性关节炎的长期疗效研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(9): 682 - 685
- 31 Erdem Y, Sir E. The efficacy of ultrasound - guided pulsed radiofrequency of genicular nerves in the treatment of chronic knee pain due to severe degenerative disease or previous total knee arthroplasty[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(1): 1857 - 1863
- 32 朱小兰, 徐小青. 超声引导膝神经脉冲射频治疗膝关节骨性关节炎疼痛的疗效观察[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(7): 711 - 714
- 33 黄建军, 杜冬峰, 李瀛瀛. 超声引导下隐神经脉冲射频联合关节注射治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(5): 347 - 352
- 34 Uematsu H, Osako S, Hakata S, *et al.* A double - blind, placebo - controlled study of ultrasound - guided pulsed radiofrequency treatment of the saphenous nerve for refractory osteoarthritis - associated knee pain[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(6): E761 - 769
- 35 蒋雨斌, 李平, 马旭, 等. 背根神经节脉冲射频对 CCI 模型大鼠机械性痛阈及相关炎症因子表达的影响[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(7): 23 - 27

(收稿日期: 2022 - 10 - 12)

(修回日期: 2022 - 11 - 08)