

· 共识与指南 ·

低强度脉冲式超声波 (LIPUS) 治疗勃起功能障碍 中国专家共识

中国医疗保健国际交流促进会泌尿生殖分会《低强度脉冲式超声波 (LIPUS)
治疗勃起功能障碍中国专家共识》编写组

摘要 为了规范低强度脉冲式超声波 (Low intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 治疗勃起功能障碍 (Erectile dysfunction, ED) 研究及临床应用,中国医疗保健国际交流促进会泌尿男性生殖医学分会、天津市中西医结合学会生殖与性医学专业委员会、北京中科京附国际男科医学研究院和《中国男科学杂志》编辑部组织国内泌尿外科及男科学专家,通过文献复习及临床工作中获得的循证医学证据和临床应用经验,编写了《低强度脉冲式超声波 (LIPUS) 治疗勃起功能障碍中国专家共识》。本共识将从微能量 LIPUS 机械力物理生物学效应、治疗 ED 作用机制、临床适应证和禁忌证、治疗方法、安全性和有效性评估,以及未来 LIPUS 治疗其他器官疾病应用展望等,为 LIPUS 在治疗 ED 时提供诊疗规范,以推动微能量医学新技术在再生医学领域的应用,惠及广大患者。

关键词 低强度脉冲式超声波; 康复; 勃起功能障碍; 专家共识

doi: 10.3969/j.issn.1008-0848.2024.01.002

中图分类号 R698.1; R454.3

Chinese expert' consensus on low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for the treatment of erectile dysfunction

Compiling Group of Chinese Experts' Consensus on Low Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS)
for the Treatment of Erectile Dysfunction from the Genitourinary Medical Association of
China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (GUA-CPAM)

Abstract To standardize the research and clinical application of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in the rehabilitation treatment of erectile dysfunction (ED), the Genitourinary Medical Association of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (GUA-CPAM), the Reproductive and Sexual Medicine Specialized Committee of the Tianjin Society of Integrative Medicine, the Beijing Zhongkejingfu International Academy of Andrology, and the Editorial Board of the Chinese Journal of Andrology organized domestic experts in urology and andrology to compile the "Chinese Expert Consensus on LIPUS for Standardized Treatment of Erectile Dysfunction" by reviewing relevant literatures and evidence-based medical evidence obtained in clinical practice. This consensus covers the physical and biological effects of microenergy LIPUS mechanical force, the mechanism of the treatment of ED, clinical indications and contraindications, therapeutic methods, safety and efficacy assessment, as well as the prospect of LIPUS in the treatment of other organ diseases, etc., which will undoubtedly provide a diagnostic and therapeutic guideline for LIPUS in the treatment of ED, and promotes the application of the new technology of microenergetic medicine in the field of regenerative rehabilitation treatment and benefit the patients.

Key words low intensity pulsed ultrasound; rehabilitation; erectile dysfunction; expert consensus

一、勃起功能障碍及其现行治疗

(一) 勃起功能障碍

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)定义为性生活时,阴茎勃起硬度不足以插入阴道,或维持勃起时间不足以完成满意性生活,病程持续3个月以上,临床上可诊断ED^[1]。ED是一种成年男性常见疾病,总发病率约为22%~58%^[2],发病率随着年龄的增长而增加,预计到2025年全球ED患者将超过3.2亿人次^[3]。ED病因通常是由多因素共同导致的结果,随着ED临床检测技术水平的提高,ED的发病原因除了心理性原因以外器质性原因占50%以上,包括糖尿病、高血压、心血管疾病、肥胖、创伤、阴茎硬结症、阴茎海绵体纤维化以及前列腺切除术等。上述器质性ED发生的病理生理学机制不完全相同,主要病理变化与阴茎海绵体平滑肌、血管内皮、神经、细胞外基质的损伤有关^[2]。

(二) ED 临床治疗现状

自从1998年选择性磷酸二酯酶5型抑制剂(Phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE-5I)上市以来,ED临床诊疗指南推荐第一线ED治疗首选口服PDE-5I,第二线ED治疗推荐真空负压疗法(Vacuum constriction device, VCD)、尿道内给药、阴茎海绵体药物注射疗法。第一线、第二线治疗效果不佳可推荐第三线治疗阴茎起勃器植入手术治疗。第一、二线ED治疗方法对于部分患者而言为一次性症状改善,尽管安全,但无法或难以完全达到修复病理变化以恢复勃起功能的作用。阴茎起勃器植入手术治疗价格昂贵,尽管有效,但存在感染和机械故障等并发症风险。事实上,绝大多数ED患者不满足于一次性症状改善(治标),希望采用更加安全有效的、以修复ED病理变化而恢复勃起功能(治本)的新疗法。因此,ED防治策略不仅包括纠正病因、积极防治相关影响因素、修复病理变化而改善或恢复勃起功能,使患者获得满意的性生活。

长期以来,通过挖掘祖国传统医学宝库中各种中成药及中医疗法对于ED康复治疗具有一定的效果^[4],但是由于中药中所含有效成分较多,阐明其明确的作用机制较为困难。30多年来,基因疗法、干细胞疗法、细胞因子疗法、组织工程学等方法在治疗ED方面取得了较大进展^[5-8],但还存在临床伦理、安全性等诸多问题,被限制应用于临床实践。因此,安全有效地为ED患者提供康复治疗方法仍是当前面临的重要科学问题之一。

2010年以色列学者开发出低强度体外冲击波(Low intensity extracorporeal shock wave therapy, Li-ES-

WT) ED治疗仪,其冲击波能量强度(0.09 mJ/mm²),仅为体外碎石能量强度的10%左右,临床研究表明,轻、中度ED患者治疗后勃起功能显著改善,且没有显著不良反应^[9]。进一步动物实验研究表明,Li-ESWT具有修复ED阴茎病理变化的效果^[10-14],是微能量治疗ED的重要探索。目前Li-ESWT已经被编入欧洲ED治疗指南^[15]。但是,美国学者认为Li-ESWT作用机制、安全性等还需要更多高质量循证医学研究^[16]。

二、低强度脉冲式超声波治疗ED设备及物理学参数

2015年,中国工程院郭应禄院士提出“迎接生命科学第三次革命,重视微能量医学发展”^[17],大力推动微能量医学生物学的基础研究和设备研发。郭应禄院士牵头组织北京大学第一医院男科中心分子生物学实验室、美国加州大学旧金山分校Knuppe泌尿分子实验室和北京万孝力公司工程物理学团队,经过共同努力,成功研发首个具有中国知识产权的低强度脉冲式超声波(Low Intensity Pulsed Ultrasound, LIPUS)ED治疗设备。临床前动物实验和多中心临床试验证明其能够安全有效地治疗ED^[18],并于2018年获国家药监局批准上市,全国多家医疗机构已开展临床应用。

LIPUS设备组成包括工控主机、计算机显示屏、控制主板以及超声发生探头。LIPUS设备经生命科学、工程学和物理学团队多年的细胞和动物实验研究,以及设备结构和物理学参数优化,最终确定以脉冲式发射超声波形式传导非创伤性机械力,既能够促进组织损伤再生,抑制炎症、疼痛等有效治疗疾病,又避免了既往连续性超声波能量所导致的温度效应及空化效应导致的组织损伤不良反应^[19]。其能量强度范围50~400 mW/cm²,脉冲重复周期1 000 μs,占空比1:4,调制波形的脉冲持续时间200 μs,超声频率1.0~1.7 MHz。发生探头分为圆形治疗探头(有效辐射面积为4.7 cm²)和长方形治疗探头(有效辐射面积为10 cm²),两种治疗探头根据LIPUS机械力声强强度分别设6个挡位(0挡,10 mW/cm²;1挡,50 mW/cm²;2挡,100 mW/cm²;3挡,200 mW/cm²;4挡,300 mW/cm²;5挡,400 mW/cm²)提供临床治疗选择。

三、LIPUS治疗ED的效果及分子生物学机制

LIPUS具有低热效应、持续声波能量传递到靶器官的特点,早期体外实验研究表明,LIPUS连续治疗5 min,局部温度升高<1℃。而目前研究认为机械力是LIPUS诱导再生生物学效应的主要机制^[20-23]。LIPUS康复糖尿病性ED模型大鼠安全性和有效性研究显示,

LIPUS 可能通过调节 TGF- β 1/Smad/CTGF 信号通路,修复阴茎海绵体平滑肌、血管内皮细胞、神经及细胞外基质(弹性纤维、胶原纤维等)的病理变化,恢复大鼠勃起功能的治疗效果^[24]。

体外实验发现^[25],LIPUS 机械力刺激诱导抗炎型巨噬细胞极化(M2 型),并抑制环氧化酶-2(Cyclooxygenase-2,COX-2)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子表达而减轻炎症反应^[26-28],调控 TGF- β /SMAD 减少纤维化^[29-30],调节 MAPK(ERK、p38 及 JNK)^[31-33]、PI3K/Akt/mTOR^[14] 及 Wnt/GSK-3 β / β -catenin^[34-35] 等通路影响细胞增殖、分化或迁移。此外,LIPUS 能够促进各种生长因子和营养因子分泌,如血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)^[36]、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)^[37]、内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)^[38]、神经一氧化氮合酶(Neuronal nitric oxide synthase, nNOS)^[24]、神经营养因子 3(Neurotrophin 3, NT3)^[39]、神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及胶质细胞源性神经营养因子(Glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)等^[34,40],从而加强血管、神经等组织的再生修复。另外 LIPUS 还具有调控勃起相关基因表达、细胞信号传导、抗纤维化等多种细胞生物学行为的作用^[16]。

2015 年,学者利用干细胞免疫荧光结合滞留标记技术(LRC)发现,大鼠阴茎海绵体中存在处于 M0 期静息状态内源性干细胞^[41]。进一步研究发现,LIPUS 机械力可有效激活成体组织内内源性干细胞发生增殖、分化,从而直接参与靶器官病理损伤的修复与再生^[31,42-44]。此外,LIPUS 还具有促进作用部位基质细胞衍生因子-1(Stromal cell-derived factor-1, SDF-1)表达,诱导体内其他部位干细胞向靶器官聚集的作用^[45],为其从病因上治疗 ED 提供重要依据。

四、LIPUS 治疗 ED 安全性和有效性临床研究

(一) LIPUS 治疗 ED 有效性临床研究

2019 年,五家医疗中心对 120 例轻度至中度器质性 ED 患者进行了多中心、随机、双盲、对照临床研究^[18]。将患者随机分为假治疗组(40 例)和 LIPUS 治疗组(80 例)分别进行治疗,对照组和治疗组的空间平均时间、平均声强(I-SATA)分别为 0 和 300 mW/cm²,治疗范围包括两侧阴茎海绵体和两侧阴茎脚,每个区域 5 min,共 20 min,其他参数包括脉冲持续时间与静止

时间之比为 1:4(200 μ s:800 μ s),脉冲频率为 1 000 Hz,超声频率为 1.7 MHz,治疗持续 4 周,每周 2 次。使用国际勃起功能指数量表(International index of erectile function-5, IIEF-5)、性生活日记(Sexual encounter profile, SEP)、勃起硬度评分(Erectile hardness score, EHS)、勃起质量量表(Erectile quality scale, EQS)评分和不良事件报告对 LIPUS 疗效和安全性进行评估。结果显示,LIPUS 治疗结束第 12 周后,治疗组 IIEF-5 得分较对照组显著增加,同时治疗组患者的勃起硬度、性生活满意度均有显著改善。结果显示治疗持续 4 周,每周两次 300 mW/cm² 的 LIPUS 治疗可显著恢复轻度至中度器质性 ED 患者勃起功能。

为探索其他可行的 LIPUS 治疗 ED 临床方案,一项每周 2 次和每周 3 次 LIPUS 治疗 ED 的单中心研究,结果显示两者均可显著改善轻至中度 ED 患者勃起功能且两者无显著差异^[46]。随后国内 7 家医疗单位开展多中心、开放标签、非劣效、随机对照临床研究,验证每周 2 次和每周 3 次 LIPUS 治疗 ED 的方案对安全性和疗效的影响^[47]。323 例轻至中度 ED 患者 1:1 随机分为试验组和对照组,分别以每周 3 次和每周 2 次治疗 16 次。在第 12 周采用勃起功能评分(IIEF-5)、勃起硬度评分(EHS)、性生活日记(SEP)、总体评估问卷(Global assessment question, GAQ)、自信心与性关系评分评估疗效。依据 IIEF-5 最小临床意义差值判断治疗有效性。结果显示,试验组和对照组比较,第 12 周全分析集(Full analysis set, FAS)和符合方案集(Per protocol set, PPS)治疗有效率无统计学差异(62.0% vs 63.1% 和 76.4% vs 74.1%),IIEF-5 分值、IIEF-5 增加值、EHS、SEP、GAQ 和 SEAR 均无统计学差异。相对于基线,试验组和对照组第 12 周 IIEF-5 分值均显著提高,3 级以上 EHS 百分率均显著提高。研究结果表明,LIPUS 临床治疗 ED 方法采取每周 2 次和每周 3 次治疗安全性有效,两者治疗效果无显著差异。

(二) LIPUS 治疗 ED 安全性临床研究

临床研究表明,适宜参数范围的 LIPUS 治疗 ED 安全有效,但治疗时要注意治疗探头涂抹足量耦合剂,紧密贴紧治疗部位,以防止超声波散射,提高治疗效果。起初选择能量强度 300 mW/cm² 进行治疗,根据患者反应部位局部轻度震动感、治疗部位疼痛或酸胀感及耐受程度,可调整能量强度 100~400 mW/cm²,防止能量过大或治疗时间过长可能引起的局部血肿、瘀紫、点状出血等不良反应。

LIPUS 作为一种微能量修复受损组织和器官功能

的方法,其安全性被多个研究证实。一项临床研究的120例患者报告中,报告不良事件共7例,包括局部烧灼感和局部疼痛,不同治疗方式比较无统计学差异^[18]。另一项包括323例患者的临床研究中,无治疗相关不良严重事件报告^[46]。采用视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS)评估疼痛,每周2次组和3次组疼痛评分1分患者比例分别为15.6%和17.7%,疼痛评分2分患者比例分别为6.3%和12.2%,无患者报告疼痛评分3分及以上得分,两组比较均无统计学差异。这些研究结果表明,LIPUS临床治疗ED方法采取每周2次和3次治疗均无明显不良反应,安全性强。

五、LIPUS治疗ED专家共识推荐

1. LIPUS治疗ED适应证:推荐轻、中度ED,有稳定性伴侣,IIEF-5评分8~21分之间的血管性、神经性等器质性ED。对于心理性ED和重度ED也可以作为联合治疗进行尝试。

2. LIPUS治疗ED禁忌证。(1)出凝血异常患者:凝血功能障碍患者可能引起局部组织出血或血肿;未治疗、未治愈或不能治愈的出血性疾病患者;患有血栓形成患者(以免造成血栓脱落,引起严重的后果风险)。(2)严重认知障碍和精神疾病患者,包括抑郁症、焦虑症及ED治疗期望值过高的患者。(3)生殖器内金属植入患者。(4)局部感染或治疗部位伤口未愈合的患者。

3. LIPUS治疗ED操作方法

LIPUS所产生的半聚焦脉冲超声波机械力,通过皮肤、皮下组织、传导到治疗部位阴茎海绵体内诱导生物学效应,修复病理变化而达到治疗效果。施加至四个治疗区域:双侧阴茎海绵体和阴茎脚,每个治疗区域各治疗持续约3~5 min,间隔30 s后进行下一区域治疗,每次治疗总时间为20 min左右,治疗过程中通常不会引起任何疼痛及不良反应。治疗步骤如下:

(1)准备工作(检查治疗探头完好、硅橡胶套头橡胶膜、消毒剂、超声耦合剂)。

(2)开机调试LIPUS治疗仪,开启水循环按钮,使治疗探头水囊鼓起,检查治疗探头是否漏水,水囊面是否有气泡。如有气泡,需将探头倒置朝下,前后左右摆动,将气泡排出才可治疗,否则将会影响超声能量的输出或损坏换能器。

(3)治疗探头水囊鼓起后涂抹耦合剂,把准备好的一次性橡胶膜套内外层涂抹耦合剂,硅橡胶治疗探头套好前保证橡胶膜的治疗部位与治疗探头头侧腹壁固定,固定后分别治疗左右侧阴茎海绵体,探头的治疗部位有充足的耦合剂以防止超声波散射影响治

疗效果。

(4)嘱患者脱衣,取截石位,使阴茎夹角完全暴露,治疗部位用医用酒精消毒。治疗包括左右侧阴茎海绵体、左右侧阴茎海绵体角的4个部位,每个部位治疗时间5 min。利用透明胶带包裹阴茎头固定在左侧或右侧腹壁,分别治疗左右侧阴茎海绵体,每个部位按既定方案进行治疗。探头垂直紧密接触皮肤,同时超声波探头方向避开阴茎背神经。

(5)启动电源并设置好参数。起初选择能量强度300 mW/cm²治疗,参数设置完成后,点击“开始”键开始治疗。在治疗过程中,根据患者反映治疗部位局部震动感以及疼痛或酸胀感耐受程度,可在100~400 mW/cm²范围内调整能量强度,防止能量过大或治疗时间过长引起的不良反应。

(6)治疗结束后移开探头,关机。检查治疗部位有无红肿、淤斑等。

(7)LIPUS治疗记录和随访。每次治疗结束后应当记录治疗参数、治疗过程中的患者反映情况,并在本次治疗前记录上次的治疗反馈。医生可根据患者反馈及相应指标对治疗疗程进行相应的调整。

(8)LIPUS治疗ED时间每周治疗2~3次,8次为一个疗程。

4. LIPUS治疗ED效果及安全性评估

(1) LIPUS治疗ED效果评估

①勃起功能改善评估量表

对勃起功能改善的评估可采用国际勃起功能指数量表(IIEF-5)、勃起硬度评分(EHS)、勃起质量量表(EQS)、性生活日记(SEP)等。也可采用心理评估量表间接判断勃起改善的状况,如抑郁自评量表(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)、焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)、症状自评量表(Symptom Checklist 90, SCL-90)等。

②勃起功能改善客观评估方法

勃起功能的客观评估方法可采用视听性刺激勃起检测(Audio visual sexual stimulation, AVSS)和阴茎夜间勃起检测(Nocturnal penile tumescence, NPT)^[48]。

(2) LIPUS治疗ED安全性评估

主要观察患者治疗部位是否出现红肿、疼痛、不适、瘀斑,是否出现尿痛、血尿等。也可用视觉模拟评分(VAS)评估疼痛的情况,通过尿常规检查评估是否出现血尿或尿路感染。

对于出现不良事件的患者建议首先进行对症处理,并记录患者一般状况、检验指标等数据,统计学分

析不良事件与 LIPUS 治疗相关性,完善 LIPUS 治疗安全性研究数据。

六、LIPUS 治疗泌尿男科其他疾病应用前景

由于 LIPUS 治疗具有抗炎镇痛、激活干细胞修复病理损伤等特性,已广泛应用于骨关节炎、骨折和骨折延迟愈合的临床治疗^[48-50]。而泌尿男科疾病中慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS)、压力性尿失禁、肾损伤等疾病的 LIPUS 治疗临床前研究也已取得良好的效果^[120,41,51-53]。超声治疗 CP/CPPS 最早由 Karpukhin 于 1977 年提出^[54]。近些年研究发现,白介素-8 (IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α) 等生物标志物与 CP/CPPS 密切相关, LIPUS 已被证实对这些细胞因子的分泌有调节作用^[55-56]。此外, LIPUS 暴露可以通过整合素 β 1 受体和 ERK 1/2 的磷酸化抑制 IL-1 β 诱导的 COX-2 表达,进而缓解疼痛^[57]。压力性尿失禁多发生于女性患者,男性自然发生压力性尿失禁较罕见。近年来,许多研究利用干细胞治疗尿括约肌缺损和神经再生来治疗压力性尿失禁^[58]。由于 LIPUS 在体外和体内都具有促进干细胞/祖细胞激活和分化的作用,因此,适当强度的 LIPUS 治疗可有助于尿括约肌复合体肌肉和神经的再生,从而有效治疗压力性尿失禁。急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI) 常由缺血再灌注损伤(Ischemia/reperfusion injury, IRI) 导致,氧化应激被认为是慢性肾脏疾病(Chronic kidney disease, CKD) 和 AKI 的关键调节因子。LIPUS 可提高超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平,逆转过氧化氢导致的细胞损伤和 NF- κ B 活化以及诱导型一氧化氮合成酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和 Cox-2 水平,从而改善 AKI^[59]。综上所述, LIPUS 在泌尿男科疾病应用前景十分广阔。

七、小结

与传统 ED 治疗方法相比, LIPUS 局部治疗更加精准,没有药物治疗相关的过敏反应和全身重要脏器损伤性等不良反应,安全性高,能够修复 ED 组织的病理变化,可从根本上治疗 ED。虽然 LIPUS 在 ED 治疗研究领域取得了进展,但 LIPUS 针对泌尿男科其他领域疾病治疗研究和应用还处于起步阶段,基础与临床研究还有待于进一步加强。随着我们对 LIPUS 的作用机制了解不断深入, LIPUS 治疗 ED 的适应证、禁忌证、治疗方法、临床应用方案的建立和完善,因此更好掌握和应用 LIPUS 这一新技术,对推动 LIPUS 在临床其他疾病治疗研究及临床应用,促进生命科学、工程学和物理

学与医学融合,以及开发相关设备具有重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Kessler A, Sollie S, Challacombe B, *et al.* The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int* 2019;124(4):587-599
- 2 Azadzi KM. Vasculogenic erectile dysfunction: beyond the haemodynamic changes. *BJU Int* 2006;97(1):11-16
- 3 Liu JL, Chu KY, Gabrielson AT, *et al.* Restorative therapies for erectile dysfunction: position statement from the Sexual Medicine Society of North America (SMSNA). *Sex Med* 2021;9(3):100343
- 4 He M, Wang L, Chen Y, *et al.* Effect of Wuziyanzong pill on levels of sex hormones, and expressions of nuclear-associated antigen Ki-67 and androgen receptor in testes of young rats. *J Tradit Chin Med* 2016;36(6):743-748
- 5 Abdel Aziz MT, El-Haggar S, Mostafa T, *et al.* Effect of mesenchymal stem cell penile transplantation on erectile signaling of aged rats. *Andrologia* 2010;42(3):187-192
- 6 Garcia MM, Fandel TM, Lin G, *et al.* Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):89-98
- 7 Dall'Era JE, Meacham RB, Mills JN, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene therapy using a nonviral gene delivery system improves erectile function in a diabetic rat model. *Int J Impot Res* 2008;20(3):307-314
- 8 Kato R, Wolfe D, Coyle CH, *et al.* Herpes simplex virus vector-mediated delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor rescues erectile dysfunction following cavernous nerve injury. *Gene Ther* 2007;14(18):1344-1352
- 9 Vardi Y, Appel B, Jacob G, *et al.* Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010;58(2):243-248
- 10 Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, *et al.* Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2017;71(2):223-233
- 11 Liu T, Shindel AW, Lin G, *et al.* Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. *Int J Impot Res* 2019;31(3):170-176
- 12 Peng D, Tan Y, Reed-Maldonado AB, *et al.* Molecular mechanism of action of low-intensity extracorporeal shock-wave therapy for regenerating penile and peripheral nerves. *Turk J Urol* 2022;48(5):354-362

- 13 Wang B, Zhou J, Banie L, *et al.* Low-intensity extracorporeal shock wave therapy promotes myogenesis through PERK/ATF4 pathway. *Neurourol Urodyn* 2018;37(2):699-707
- 14 Ruan Y, Zhou J, Kang N, *et al.* The effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in an obesity-associated erectile dysfunction rat model. *BJU Int* 2018;122(1):133-142
- 15 Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: male sexual dysfunction. *Eur Urol* 2021;80(3):333-357
- 16 Young Academic Urologists Men's Health Group, Fode M, Hatzichristodoulou G, *et al.* Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol* 2017;14(10):593-606
- 17 郭应禄. 创建微能量医学担当第三次生命科学革命使命. *北京大学学报(医学版)* 2019; 51(4): 609
- 18 Cui W, Li H, Guan R, *et al.* Efficacy and safety of novel low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in treating mild to moderate erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical study. *Transl Androl Urol* 2019;8(4):307-319
- 19 Chen Y, Cai Q, Pan J, *et al.* Role and mechanism of micro-energy treatment in regenerative medicine. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):690-701
- 20 Jiang X, Savchenko O, Li Y, *et al.* A review of low-intensity pulsed ultrasound for therapeutic applications. *IEEE Trans Biomed Eng* 2019;66(10):2704-2718
- 21 Su J, Cavaco-Paulo A. Effect of ultrasound on protein functionality. *Ultrason Sonochem* 2021;76:105653
- 22 Gao Q, Cooper PR, Walmsley AD, *et al.* Role of piezo channels in ultrasound-stimulated dental stem cells. *J Endod* 2017; 43(7):1130-1136
- 23 Lim J, Tai HH, Liao WH, *et al.* ASIC1a is required for neuronal activation via low-intensity ultrasound stimulation in mouse brain. *Elife* 2021;10:e61660
- 24 Lei H, Xin H, Guan R, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound improves erectile function in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Urology* 2015;86(6):1241.e11-1241.e1. 241E18
- 25 Feltham T, Paudel S, Lobao M, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound suppresses synovial macrophage infiltration and inflammation in injured knees in rats. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(4):1045-1053
- 26 Xu XM, Xu TM, Wei YB, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound treatment accelerates angiogenesis by activating YAP/TAZ in human umbilical vein endothelial cells. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(12):2655-2661
- 27 Zhang ZC, Yang YL, Li B, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes spinal fusion by regulating macrophage polarization. *Biomed Pharmacother* 2019; 120:109499
- 28 Nagata K, Nakamura T, Fujihara S, *et al.* Ultrasound modulates the inflammatory response and promotes muscle regeneration in injured muscles. *Ann Biomed Eng* 2013; 41(6):1095-1105
- 29 Xu M, Wang L, Wu S, *et al.* Review on experimental study and clinical application of low-intensity pulsed ultrasound in inflammation. *Quant Imaging Med Surg* 2021; 11(1):443-462
- 30 Aibara Y, Nakashima A, Kawano KI, *et al.* Daily low-intensity pulsed ultrasound ameliorates renal fibrosis and inflammation in experimental hypertensive and diabetic nephropathy. *Hypertension* 2020; 76(6):1906-1914
- 31 Kusuyama J, Bandow K, Shamoto M, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) influences the multilineage differentiation of mesenchymal stem and progenitor cell lines through ROCK-Cot/Tpl2-MEK-ERK signaling pathway. *J Biol Chem* 2014; 289(15):10330-10344
- 32 Ren L, Yang Z, Song J, *et al.* Involvement of p38 MAPK pathway in low intensity pulsed ultrasound induced osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *Ultrasonics* 2013; 53(3):686-690
- 33 Leng X, Shang J, Gao D, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes proliferation and migration of HaCaT keratinocytes through the PI3K/AKT and JNK pathways. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51(12):e7862
- 34 Ren C, Chen X, Du N, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes Schwann cell viability and proliferation via the GSK-3 β / β -catenin signaling pathway. *Int J Biol Sci* 2018;14(5):497-507
- 35 Liao B, Guan M, Tan Q, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation and reduces synovial fibrosis by regulating Wnt/ β -catenin signaling. *J Orthop Translat* 2021;30:41-50
- 36 He R, Chen J, Jiang J, *et al.* Synergies of accelerating differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by low intensity pulsed ultrasound, osteogenic and endothelial inductive agent. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47(1):674-684
- 37 Yu M, Bian Y, Wang L, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound enhances angiogenesis in rabbit capsule tissue that

- acts as a novel vascular bed in vivo. *Adv Clin Exp Med* 2021; 30(6):581-589
- 38 Watanabe T, Matsumoto Y, Nishimiya K, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound therapy suppresses coronary adventitial inflammatory changes and hyperconstricting responses after coronary stent implantation in pigs in vivo. *PLoS One* 2021; 16(9):e0257175
- 39 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. *Microsurgery* 2009; 29(6):479-485
- 40 Peng DY, Reed-Maldonado AB, Lin GT, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound for regenerating peripheral nerves; potential for penile nerve. *Asian J Androl* 2020;22(4):335-341
- 41 Lin G, Alwaal A, Zhang X, *et al.* Presence of stem/progenitor cells in the rat penis. *Stem Cells Dev* 2015; 24(2):264-270
- 42 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 Cell Biochem* 2019; 120(9):15823-15833
- 43 Yang B, Li M, Lei H, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound influences the myogenic differentiation of muscle satellite cells in a stress urinary incontinence rat model. *Urology* 2019; 123:297 e291-297 e298
- 44 Gao Q, Walmsley AD, Cooper PR, *et al.* Ultrasound stimulation of different dental stem cell populations; role of mitogen-activated protein kinase signaling. *J Endod* 2016; 42(3):425-431
- 45 Wang Y, Li J, Qiu Y, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound promotes periodontal ligament stem cell migration through TWIST1 mediated SDF1 expression. *Int J Mol Med* 2018; 42(1):322-330
- 46 夏术阶,陈辉熔,李铮,等. 低强度脉冲超声机械力不同频次治疗勃起功能障碍有效性及安全性观察. *中华医学杂志* 2020;100(18):1432-1436
- 47 Chen H, Li Z, Li X, *et al.* The efficacy and safety of thrice versus twice per week low-intensity pulsed ultrasound therapy for erectile dysfunction: a randomized clinical trial. *J Sex Med* 2022;19(10):1536-1545
- 48 Poolman RW, Agoritsas T, Siemieniuk RA, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017;356:j576
- 49 Schandelmaier S, Kaushal A, Lytvyn L, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2017;356:j656
- 50 Zhang B, Chen H, Ouyang J, *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. *Autophagy* 2020;16(7):1262-1278
- 51 陈思同,王志平. 低强度脉冲超声在泌尿系统疾病治疗中的研究进展. *中华泌尿外科杂志* 2020;41(2):157-160
- 52 Chiang CK, Loh JZ, Yang TH, *et al.* Prevention of acute kidney injury by low intensity pulsed ultrasound via anti-inflammation and anti-apoptosis. *Sci Rep* 2020; 10(1):14317
- 53 Aibara Y, Nakashima A, Kawano KI, *et al.* Daily low-intensity pulsed ultrasound ameliorates renal fibrosis and inflammation in experimental hypertensive and diabetic nephropathy. *Hypertension* 2020;76(6):1906-1914
- 54 Karpukhin VT, Nesterov NI, Roman DL. Ultrasonic therapy of chronic prostatitis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1977;(3):75-77
- 55 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 Orthop Res* 2008; 26(6):865-871
- 56 Mazzoli S, Cai T, Rupealta V, *et al.* Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with C. trachomatis prostatic infection. *Eur Urol* 2007; 51(5):1385-1393
- 57 Iwabuchi Y, Tanimoto K, Tanne Y, *et al.* Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the expression of cyclooxygenase-2 in mandibular condylar chondrocytes. *J Oral Facial Pain Headache* 2014;28(3):261-268
- 58 Klein G, Hart ML, Brinckmann JE, *et al.* Mesenchymal stromal cells for sphincter regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;82/83:123-136
- 59 Chiang CK, Loh JZ, Yang TH, *et al.* Prevention of acute kidney injury by low intensity pulsed ultrasound via anti-inflammation and anti-apoptosis. *Sci Rep* 2020; 10(1):14317