论　著

# 发散与聚焦式冲击波对大鼠经皮透药的效果比较

季玉秀，谢羽婕，梁　斌，汪　丽，罗　希，周晓竹，吴胜健，张　驰
西南医科大学附属医院 康复医学科（泸州 646000）

**【摘　要】目的** 比较发散与聚集式冲击波经皮透药的效果，为临床给药途经提供新的最佳生物学依据。 **方法** 将9只雌性SD大鼠随机分为3组：①对照组；②发散式冲击波（radial extracorporeal shock wave，RESW）组（能流：0.35 mJ/mm$^2$，频率：2 Hz，频次：400次）；③ 聚焦式冲击波（focus extracorporeal shock wave，FESW）组（能流：0.16 mJ/mm$^2$，频率：2 Hz，频次：400次）。使用微正电子发射断层扫描/计算机断层扫描（micro positron emission tomography/computed tomography，MPET/CT）观察[18]F-NaF的分布。此外，将12只SD大鼠随机分为4组：①对照组；②FESW组1（0.03 mJ/mm$^2$，2 Hz，400次）；③ FESW组2（0.16 mJ/mm$^2$，2 Hz，400次）；④FESW组3（0.35 mJ/mm$^2$，2 Hz，400次）。使用高效液相色谱法（high-performance liquid chromatography，HPLC）检测聚焦式冲击波处理后双氯芬酸钠和葡萄糖的透药效率。通过使用重复测量方差分析观察统计学意义。 **结果** 通过MPET/CT观察到FESW能将[18]F-NaF穿透皮肤，而RESW不能。第二阶段研究发现在一定的能量范围内FESW的能量越高，其渗透力越强。5 h后分别测量与对照组相比，不同能量下双氯芬酸钠组（对照组 160.947 ± 14.973; FESW 1组 189.833 ± 19.202; FESW组 298.464 ± 61.304; FESW组267.088 ±32.783）、葡萄糖组的药物浓度（对照组 17.790 ± 2.944; FESW 1组 58.959 ± 17.409; FESW组 54.279 ± 7.76; FESW组56.417 ± 3.397）。重复测量方差分析发现受试者内效应（双氯芬酸钠，$F$ = 4.77，$P$ = 0.03），（葡萄糖，$F$ = 8.95，$P$ = 0.006），对照组、FESW组1和FESW组2之间有显著性差异（$P$ < 0.05）。 **结论** 本研究发现FESW较RESW具有更好的药物渗透作用，可以将[18]F-NaF、葡萄糖和双氯芬酸钠透入大鼠体内。本研究结果为临床给药途径提供了新的生物学依据。

**【关键词】**冲击波；经皮透药；发散式冲击波；聚集式冲击波；微正电子发射断层扫描计算机断层扫描；高效液相色谱法
**【中图分类号】** R681.8　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.012

# Comparison of effect of radical and focus shock wave transdermal drug delivery

*JI Yuxiu, XIE Yujie, LIANG Bin, WANG Li, LUO Xi, ZHOU Xiaozhu, WU Shengjian, ZHANG Chi*
*Rehabilitation Medicine Department, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, 646000, China*

**【Abstract】Objective** This study aimed to observe the functional application of shock wave (SW) in transdermal drug delivery (TDD) and to explore the distribution of drugs after transdermal administration by two types of shock wave. **Methods** Nine female Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 3 groups: ①control group; ② RESW group (0.35 mJ/mm2, 2 Hz, 400 pulse); ③ FESW group (0.16 mJ/mm2, 2 Hz, 400 pulse). Micro positron emission tomography/computed tomography (MPET/CT) was used to observe the distribution of [18]F-NaF. Furthermore, 12 SD rats were randomly divided into 4 groups: ① control group; ② FESW group 1 (0.03 mJ/mm2, 2 Hz, 400 pulse); ③FESW group 2 (0.16 mJ/mm2, 2 Hz, 400 pulse); ④ FESW group 3 (0.35 mJ/mm2, 2 Hz, 400 pulse). High-performance liquid chromatography (HPLC) was used to test the penetration efficiency of diclofenac sodium and glucose treated with FESW. Statistical significance was conducted by analysis of variance of repeated measurement. **Results** It was observed by MPET/CT that FESW could penetrate [18]F-NaF through the skin, while RESW could not. The second stage study found that within a certain energy range, the higher the energy of FESW, the stronger its permeability. 5 hours later, compared with the control group, the drug concentration of diclofenac sodium group (control group 160.947 ± 14.973; FESW 1 group 189.833 ± 19.202; FESW group 2 298.464 ± 61.304; FESW group 3 267.088 ± 32.783) and glucose group (control group 17.790 ± 2.944; FESW 1 group 58.959 ± 17.409; FESW group 2 54.279 ± 7.76; FESW group 3 56.417 ± 3.397) under different energy was measured. Repeated measures analysis of variance showed that the within-subject effect (diclofenac sodium, F=4.77, p=0.03; glucose, $F$ = 8.95, $P$ = 0.006) was significantly different among the control group, FESW group 1 and FESW group 2 ($P$ < 0.05). **Conclusion** The study found that FESW had good drug permeability and could penetrate [18]F-NaF, glucose and diclofenac sodium into the rat body, which provided new biological evidence for new route administration.

**【Key words】** Shock wave (SW); Transdermal drug delivery (TDD); Radial extracorporeal shock wave (RESW); Focused extracorporeal shock wave (FESW); Micro positron emission tomography/computed tomography (PET/CT); High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)

**基金项目：**国家自然科学基金（81802246）；核医学与分子影像四川省重点实验室项目（HYX19005）

**通信作者：**张　驰，E-mail: chizhang_swmu@126.com

**引用本文：**季玉秀，谢羽婕，梁 斌，等. 发散与聚集式冲击波对大鼠经皮透药的效果比较[J]. 西南医科大学学报，2023，46（2）：147-151.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.012

冲击波(shock wave, SW)是一组峰值压力高、加压速度快、周期时间短的纵向机械脉冲波[1-4],分为发散式冲击波(radial extracorporeal shock wave, RESW)和聚焦式冲击波(focused extracorporeal shock wave, FESW)[5-6]。

SW可以通过增加组织的通透性来提高经皮透药(transdermal drug delivery, TDD),而不会在细胞内产生毒性反应[7]。皮肤作为药物穿透的屏障,尤其是角质层,是TDD面临的主要挑战[8-10]。SW可能成为TDD一项新的应用[7,11]。目前两种SW透药机制的差异尚不清楚,可能与物理特性和作用机制有关[12]。迄今为止,大多数研究者采用间接方法来评价药物渗透的效果[13-16]。微正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(micro positron emission tomography/computed tomography, MPET/CT)具有独特的融合生物学信息和PET解剖数据的能力,可以清晰地反映全身情况[17-19],[18]F-NaF通过血液循环分布在骨头上[20],可检测骨形成和重塑的新区域[17,21-22],为解决药物在体内分布的检测问题提供了帮助[18-19]。

为评估SW的透皮作用,我们用SW作用于涂有[18]F-NaF的大鼠皮肤,进一步观察骨上是否有分布并采用高效液相色谱法(high-performance liquid chromatography, HPLC)检测双氯芬酸钠和葡萄糖浓度。本研究希望能为SW在TDD领域的应用提供新的依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物伦理

动物实验方案经西南医科大学动物专业委员会审定(批准号:No.201912-14)。本研究选用雌性SD大鼠21只,12~16周龄,SPF级,体重220~240 g。SD大鼠均购于成都达硕实验动物有限公司,所有大鼠均在标准实验室(西南医科大学附属医院核医学重点实验室)饲养,实验室提供了21℃的自然/暗循环,在整个实验饲养过程中,垫料清洁干燥、饮用水充足、食物适宜且符合标准,每小时最低换气次数15次。将大鼠在实验室动物房饲养约一周适应环境后开始本研究。实验结束采用颈椎脱位法处死大鼠。

### 1.2 实验分组

研究发现能打开皮肤缝隙的最低能量在0.03 mJ/mm$^2$左右,当SW能量大于0.35 mJ/mm$^2$时,大鼠皮肤会出现明显的损伤。

首先,我们通过MPET/CT检测了RESW和FESW穿透[18]F-NaF的效果,我们将9只大鼠随机分为3组:

①对照组:无冲击波干预。

②发散式冲击波组:频率2 Hz,能流强度0.35 mj/mm2,400次。

③聚焦式冲击波组:频率2 Hz,能流强度0.35 mj/mm2,400次。

然后,通过HPLC测定了FESW对双氯芬酸钠和葡萄糖的渗透效果。

12只大鼠被随机分为4组:

①对照组:不含FESW的水凝胶透皮给药

②FESW组1:频率2 Hz,能量强度0.03 mJ/mm2,400次。

③FESW组2:频率2 Hz,能量强度0.16 mJ/mm2,400次。

④FESW组3:频率2 Hz,能量强度0.35 mJ/mm2,400次。

### 1.3 干预

使用RESW和FESW穿透[18]F-NaF。通过使用舒泰50麻醉大鼠(药物浓度为:60 mg/kg)。用8%的硫化钠去除大鼠背部后三分之一到尾部的毛发。用生理盐水和棉签清洗皮肤,注意在此过程中不要损伤皮肤。[18]F-NaF由西南医科大学附属医院核医学科提供(德国Siemens公司)。将暴露的皮肤浸入0.2 mCi [18]F-NaF与2 mL生理盐水稀释的混合物中,涂敷三次。对照组大鼠涂抹溶液后放回笼内置于辐射防护区。RESW组使用发散式体外冲击波(enPlus Version 2.0, Zimmer,德国),FESW组使用聚焦式体外冲击波(SWT001, RUIDI,中国深圳)进行处理。RESW组和FESW组使用相同的参数(能量:0.16 mJ/mm$^2$,频率:2 HZ, 400次)进行处理。处理部位为脱毛区,以超声偶联剂为传导介质(图1)。

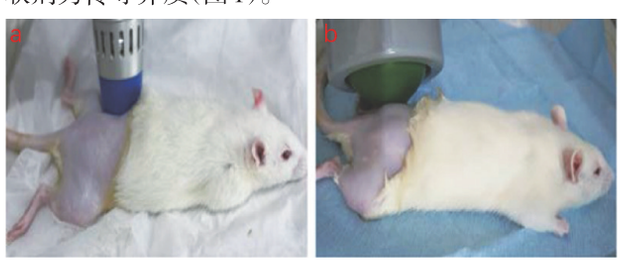



**图1 冲击波实操图**

Figure 1 SW Operation

注:a:发散式冲击波;b:聚焦式冲击波。

SW处理完成后,将大鼠放回单独的鼠笼,并放置在辐射防护区域。

### 1.4 MPET/CT成像

采用Inveon Micro PET/CT扫描仪(设备型号:SIEMENS Inveon MM)对大鼠进行Micro PET/CT成像。大鼠腹腔注射舒泰50,安静后俯卧于成像床上,头部朝内。10 min静态PET扫描后进行连续10分钟CT扫描。

扫描参数具体如下:

①CT采集参数:旋转角度220,曝光时间800 ms,电压80 kv,电流500 μA。

②PET采集参数:采集时间10 min,滤波后反投影重建2D-FBP,频率0.5 Hz,放大因子1.0。

③后期处理软件：SIEMEN Inveson Research Workplace v4.2。根据实验前试验结果，根据血液辐射强度的变化，选择扫描时间为2～3 h。

### 1.5 聚焦式冲击波穿透双氯芬酸钠

用巴比妥酸盐过量注射法，处死动物。大鼠脱毛方法与上文所述相同。在老鼠皮温尚存的时候，迅速剥脱皮肤。将皮肤放在玻璃板上，用蘸过生理盐水的棉签慢慢清洗皮下脂肪。最后用生理盐水清洗处理后的皮肤，保存在生理盐水中备用。

### 1.6 体外经皮透药实验

冲击波作用完成后，取下皮肤用吸水纸轻拭，并按Franz扩散池大小剪成圆形，然后将处理好的鼠皮真皮朝上置于Franz扩散池的两个半池之间，用夹子固定好。精密称取含质量分数为1%的双氯芬酸二乙胺乳胶剂5 g（含双氯芬酸钠50 mg），先取少量药品于在鼠皮上轻轻涂抹，尽量除去黏附在皮肤表面上的气泡，再将剩余药品均匀涂抹在鼠皮上，最后覆盖保鲜膜。接收池内加入6 mL生理盐水，使得取样支管的液面高于皮肤，并仔细排净接收池中的气泡。循环水保持（37 + 0.5）℃，搅拌子以速度为300 r / min搅拌，分别在渗透0.5、1、2、3、4、5 h时抽取接收池中全部接收液6 mL，并补充等量等温的生理盐水空白液。DR6000测定经过滤膜过滤得的样品液中双氯芬酸钠浓度。在无冲击波对照组中，不做冲击波处理，其余操作相同。

### 1.7 双氯芬酸钠浓度测定

制作标准曲线：准确称取在105度条件下烘干至恒重的双氯芬酸钠50 mg于500 mL容量瓶中，用乙醇配制成0.1 mg/mL的标准溶液，用乙醇分别配制成0 ug/mL、4 ug/mL、8 ug/mL、12 ug/mL、16 ug/mL、20 ug/mL，取100 ul于284 nm处检测吸光度。样本含量测定：取100 ul样本液，直接测定OD284，并带入标准曲线计算样本的含量。

### 1.8 总糖含量测定

制作标准曲线：准确称取在105度条件下烘干至恒重的葡萄糖50 mg于500 mL容量瓶中配制成0.1 mg/mL的标准溶液，用蒸馏水分别配制成0 ug/mL、20 ug/mL、40 ug/mL、60 ug/mL、80 ug/mL、100 ug/mL，20 uL标准液分别加入5%苯酚溶液20 μL，并迅速加入浓硫酸100 ul，静置10 min，摇匀，30度放置30 min后于490 nm处测定OD值，以葡萄糖含量为横坐标，OD值为纵坐标，制作得到标准曲线。

样本含量测定：取20 μL样本液，按照上述步骤操作测定OD490，并带入标准曲线计算样本的含量。

### 1.9 高效液相测定

高效液相色谱系统由溶剂脱气器、进样器、恒温柱室和双泵组成。样品保存在4 ℃。一个保护过滤器安装在一个无保护的支架中，用于保护柱。以双氯芬酸钠与葡萄糖的分离度为评价指标，选择最佳的流动相流速和波长进行测定（双氯芬酸钠:注射量为100 ul，检测时间为284 nm；葡萄糖:注射量为20 μL，检测时间为490 nm）。

### 1.10 统计学分析

将记录的数据以均数 ± 均值标准差（$\bar{x} \pm s$）形式表示，两组间差异分析采用$t$检验，$P < 0.05$为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FESW能将[18]F-NaF穿透过皮肤，但是RESW不能

与对照组相比，FESW能将[18]F-NaF透过大鼠皮肤，并将[18]F-NaF分布到骨骼，而RESW不能将[18]F-NaF透过大鼠皮肤。MPET/CT成像显示，对照组和RESW组大鼠皮肤表面均有[18]F-NaF残留。FESW组能将[18]F-NaF穿透体内，准确分布于股骨和脊柱（图2 a-c）。

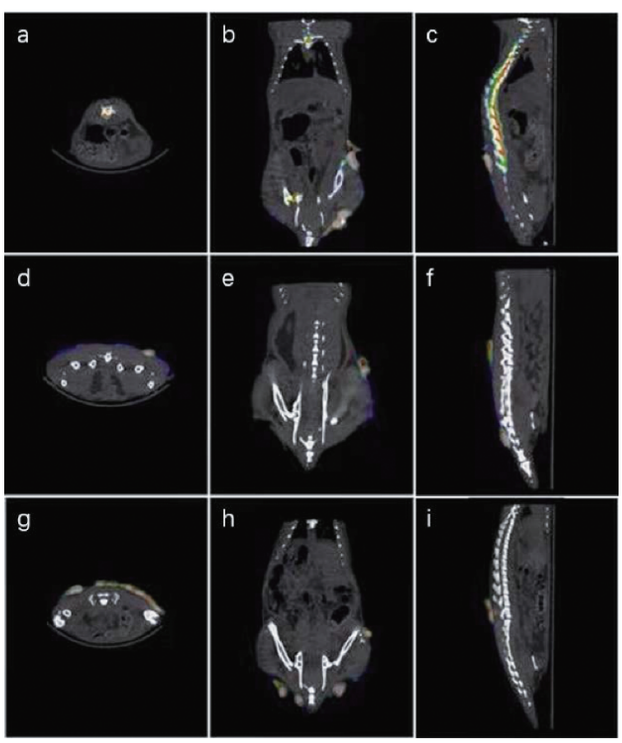



图2 MPET/CT扫描图

Figure 2 MPET/CT Scan

注：a-c：[18]F-NaF的MPET/CT显示了FESW组的股骨和脊柱病变，以及PET上相应的放射性示踪剂摄取区域；d-f：对照组放射性示踪剂摄取；g-i：发散式冲击波组无放射性示踪剂摄取。

### 2.2 双氯芬酸钠和葡萄糖浓度测定

在双氯芬酸钠组，FESW能有效将双氯芬酸钠穿透皮肤（$P < 0.05$）。在图3A中，5 h后测定双氯芬酸钠浓度，与对照组（160.947 ± 14.973）相比，FESW 1组未显著增加（189.833 ± 19.202, $P > 0.05$），FESW组2（298.464 ± 61.304）和FESW组3（267.088 ± 32.783）显

著增加($P < 0.05$)。与FESW组1相比,FESW组2和FESW组3均显著升高($P < 0.05$)。FESW组2与FESW组3比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

在葡萄糖组中,各组间有显著差异。在图3B中,5 h后测定葡萄糖浓度,与对照组(17.790 ± 2.944)相比,FESW组1(58.959 ± 17.409)、FESW组2(54.279 ± 7.76)和FESW组3(56.417 ± 3.397)的葡萄糖累积浓度显著升高($P < 0.05$)。在FESW组之间无显著差异($P > 0.05$),见表2。

**表1 双氯芬酸钠浓度测定($\bar{x} \pm s$)**

Table1 Changes of Diclofenac Sodium Concentration ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 药物渗透前(μg/mL) | 药物渗透后(ug/mL) | F | P |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 0 | 160.947 ± 14.973 | | |
| FESW 1 | 0 | 189.833 ± 19.202 | 4.77 | 0.03 |
| FESW 2 | 0 | 298.464 ± 61.304[a b] | | |
| FESW 3 | 0 | 267.088 ± 32.783[a b] | | |

注:与对照组相比,[a]P< 0.05; 与FESW1相比,[b]P< 0.05。

**表2 葡萄糖透药浓度测定($\bar{x} \pm s$)**

Table 2 Determination of glucose penetration concentration ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 药物渗透前(μg/mL) | 药物渗透后(μg/mL) | F | P |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 0 | 17.790 ± 2.944 | | |
| FESW 1 | 0 | 58.959 ± 17.409[a] | 8.95 | 0.006 |
| FESW 2 | 0 | 54.279 ± 7.76[a] | | |
| FESW 3 | 0 | 56.417 ± 3.397[a] | | |

注:与对照组相比,a$P < 0.05$。

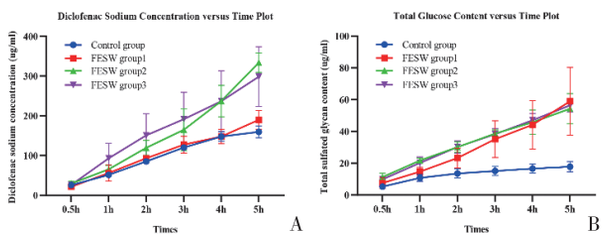



**图3 双氯芬酸钠和葡萄糖浓度随时间的变化图**

Figure 3 Changes of concentrations of diclofenac sodium and glucose over time

注:a:双氯芬酸钠浓度,b:葡萄糖浓度。

## 3 讨论

本研究是第一次利用MPET/CT检测SW在TDD后的药物分布。在本研究中,大鼠FESW干预后,通过跟踪骨形成,[18]F-NaF在脊柱和股骨中准确分布[23]。[18]F-NaF分布在骨骼上,可以反映与各种骨骼和软组织疾病相关的骨骼异常[24]。一般注射用[18]F-NaF 250 g左右大鼠剂量可达0.2 mCi[25],本研究将0.2 mCi的[18]F-NaF与2 mL生理盐水混合后涂抹在大鼠皮肤上,以保证实验的安全性和有效性。研究表明,亲水物质很难通过透皮途径渗透[26]。因此,本研究可以直接观察到SW是否具有经皮透药效应。

有研究表明,超声是通过空化效应进行经皮透药的常用方法[27-28],超声造成空化时,真空泡破裂,微射流导致局部组织环境不平衡,产生的剪切力破坏角质层脂质双分子层结构.重要的是,有研究人员报道,SW属于一种新型治疗方法[3-4,29],其产生的机械波在人体组织内传导的过程中,也具有一定的空化效应[3,29]。RESW的最大压力在皮肤表面,随着它渗透的方向发散能量;FESW产生的能量集中在可调节的焦点,在身体组织的选定深度中达到最大压力。对于足底筋膜炎、多发性硬化症痉挛、肌肉损伤等疾病,是一种安全、有效、无创的物理治疗方法[5,6,11,29]。

我们在第一部分实验中使用了0.35 mJ/mm$^2$。是因为RESW能流密度0.35 mJ/mm$^2$是临床研究中广泛应用的数值。结果发现即使FESW的能流密度小于RESW,FESW对药物传递的效果也优于RESW。这可能是因为RESW渗透深度和一些物理性能与FESW有所不同[6]。RESW是气动或电磁驱动的,产生一个发散的压力场,在源头处达到了最大压力,在皮肤表面施加最大的能量,并将药物分布到组织中[29-30]。因此,如果目标区域接近皮肤表面,如肌腱、韧带、骨骼,RESW尤其适用[6]。FESW通过电、电磁或压电方式产生能量,并将能量传输到相应的区域,最大能量水平形成于皮肤下几厘米处[28]。此外,FESW在其焦点中心具有最高的能量密度,该焦点位于被处理组织内。它作用于探针的前端,将高能量投射到目标区域并深入组织。ROBERT KRAEMER报道使用FESW可以显著提高皮肤微循环参数,导致更高的组织氧饱和度、静脉充盈压和血流速度[31]。因此,这些不同于RESW的特征决定了FESW具有较强的TDD能力。

CHUANG YC通过磁共振成像观察到低能量FESW能增加膀胱尿路上皮细胞通透性,为SW替代注射提供了理论依据[7]。LUH, J. J.使用感觉神经动作电位的振幅和潜伏期来评估RESW经皮给药后大鼠的麻醉程度[11],间接证明了RESW进行TDD的可行性,这与我们的结果不同,尽管我们使用了更高的能量流。一个可能的解释是在进行经皮透药实验时所使用的药物不同,LUH, J. J.研究中的利多卡因可能在RESW下更容易穿透皮肤。而且,检测方法完全不同。他们使用感觉神经动作电位的振幅和潜伏期来评估麻醉程度。我们通过MPET/CT直观、准确地观察[18]F-NaF在体内的分布,从而评估SW的透皮穿透能力。

在观察药物穿透后,本研究打算检测三种不同强度的FESW的效果,希望找到药物在皮肤中的浓度和强度之间的相关性。考虑到临床试验中病人的疼痛不耐受[32],我们选择干预3组的最高能量水平为0.35 mJ/mm$^2$。研究发现FESW组1(0.03 mJ/mm$^2$)、FESW组2(0.16 mJ/mm$^2$)、FESW组3(0.35 mJ/mm$^2$)中双氯芬酸钠透过皮肤明显。对照组与FESW 1组比较无显著性差异。一种解释可能是FESW组1能流强度较小。对照组与FESW组2、FESW组3间均有显著性差异,提示

FESW组2（0.16 mJ/mm$^2$）具有TDD效应。考虑到FESW组2与组3之间无显著性差异，说明FESW中0.16 mJ/mm$^2$可能存在阈值效应。目前，本研究表明FESW可以有效地通过皮肤穿透药物，但临床应用还有待进一步研究。并且在实验中使用的SW参数有限，没有进行多组参数同时试验。由于FESW机器的限制，没有考虑能量密度在0.03 mJ/mm$^2$到0.16 mJ/mm$^2$之间。下一步的研究将是测试FESW的最佳使用参数。

## 4 结论

本动物试验研究发现，FESW较RESW具有更好的药物渗透作用，可以将[18]F-NaF、葡萄糖和双氯芬酸钠透入大鼠体内。本研究结果为临床给药途径提供了新的生物学依据。

## 5 参考文献

[1] HSIAO CC, HUANG WH, CHENG KH, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy ameliorates kidney function in diabetic nephropathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8259645.
[2] XIANG J, WANG W, JIANG WF, et al. Effects of extracorporeal shock wave therapy on spasticity in post-stroke patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Rehabil Med, 2018, 50(10): 852-859.
[3] 常译牛, 印帅, 陈卓, 等. 体外冲击波治疗膝骨性关节炎机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3870-3874.
[4] 谢文钦, 周建英, 王一雄, 等. 体外冲击波与局部封闭治疗肱骨外上髁炎的疗效比较[J]. 保健医学研究与实践, 2017, 14(1): 57-59.
[5] ALKHAMAALI ZK, CROCOMBE AD, SOLAN MC, et al. Finite element modelling of radial shock wave therapy for chronic plantar fasciitis[J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2016, 19(10): 1069-1078.
[6] MATTYASOVSZKY SG, LANGENDORF EK, RITZ U, et al. Exposure to radial extracorporeal shock waves modulates viability and gene expression of human skeletal muscle cells: a controlled in vitro study[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 75.
[7] CHUANG YC, HUANG TL, TYAGI P, et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin a delivery using low energy shock waves[J]. J Urol, 2016, 196(2): 599-608.
[8] ECONOMIDOU SN, LAMPROU DA, DOUROUMIS D. 3D printing applications for transdermal drug delivery[J]. Int J Pharm, 2018, 544(2): 415-424.
[9] NAWAZ A, WONG TW. Microwave as skin permeation enhancer for transdermal drug delivery of chitosan-5-fluorouracil nanoparticles[J]. Carbohydr Polym, 2017, 157: 906-919.
[10] REJINOLD NS, SHIN JH, SEOK HY, et al. Biomedical applications of microneedles in therapeutics: recent advancements and implications in drug delivery[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2016, 13(1): 109-131.
[11] LUH JJ, HUANG WT, LIN KH, et al. Effects of extracorporeal shock wave-mediated transdermal local anesthetic drug delivery on rat caudal nerves[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44 (1): 214-222.
[12] ABO AL-KHAIR MA, EL KHOULY RM, KHODAIR SA, et al. Focused, radial and combined shock wave therapy in treatment of calcific shoulder tendinopathy[J]. Phys Sportsmed, 2021, 49 (4): 480-487.
[13] AMEEN DN, MICHNIAK-KOHN B. Development and in vitro evaluation of pressure sensitive adhesive patch for the transdermal delivery of galantamine: effect of penetration enhancers and crystallization inhibition[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019, 139: 262-271.
[14] AZAGURY A, KHOURY L, ENDEN G, et al. Ultrasound mediated transdermal drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 72: 127-143.
[15] PARK J, LEE H, LIM GS, et al. Enhanced transdermal drug delivery by sonophoresis and simultaneous application of sonophoresis and iontophoresis[J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20(3): 96.
[16] SNOOK KA, VAN ESS R 2nd, WERNER JR, et al. Transdermal delivery of enfuvirtide in a porcine model using a low-frequency, low-power ultrasound transducer patch[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 5(2): 513-525.
[17] BEHESHTI M, REZAEE A, GEINITZ H, et al. Evaluation of prostate cancer bone metastases with $^{18}$F-NaF and $^{18}$F-fluorocholine PET/CT[J]. J Nucl Med, 2016, 57(Suppl 3): 55S-60S.
[18] HAYER S, ZEILINGER M, WEISS V, et al. Multimodal $^{18}$F FDG PET/CT is a direct readout for inflammatory bone repair: a longitudinal study in TNFα transgenic mice[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(9): 1632-1645.
[19] JEON TJ, KIM S, PARK J, et al. Use of $^{18}$F-sodium fluoride bone PET for disability evaluation in ankle trauma: a pilot study [J]. BMC Med Imaging, 2018, 18(1): 34.
[20] BERNHARDSSON M, SANDBERG O, RESSNER M, et al. Shining dead bone-cause for cautious interpretation of [$^{18}$F]NaF PET scans[J]. Acta Orthop, 2018, 89(1): 124-127.
[21] DWECK MR, CHOW MWL, JOSHI NV, et al. Coronary arterial $^{18}$F-sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(17): 1539-1548.
[22] IRMLER IM, GEBHARDT P, HOFFMANN B, et al. $^{18}$F-fluoride positron emission tomography/computed tomography for noninvasive in vivo quantification of pathophysiological bone metabolism in experimental murine arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(4): R155.
[23] 赵岩, 孙占良, 江飞, 等. $^{68}$Ga-DOTATATE合成问题排查研究[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(5): 576-583.
[24] RAYNOR W, HOUSHMAND S, GHOLAMI S, et al. Evolving role of molecular imaging with $^{18}$F-sodium fluoride PET as a biomarker for calcium metabolism[J]. Curr Osteoporos Rep, 2016, 14(4): 115-125.
[25] KIM Y, LEE HY, YOON HJ, et al. Utility of $^{18}$F-fluorodeoxy glucose and $^{18}$F-sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a preclinical study in a rat model[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44(4): 357-363.
[26] PRAUSNITZ MR, LANGER R. Transdermal drug delivery[J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(11): 1261-1268.
[27] L PEZ-MAR N LM, RIVERA AL, FERN NDEZ F, et al. Shock wave-induced permeabilization of mammalian cells[J]. Phys Life Rev, 2018, 26-27: 1-38.
[28] 吴非, 姜书山, 刘淑云. 低能量聚焦式ESWT治疗骨肌系统疾病的疗效评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(5): 476-478.
[29] 王关杰, 张磊, 扶世杰. 物理治疗在膝骨关节炎康复治疗中的应用[J]. 西南医科大学学报, 2017, 40(2): 209-213.
[30] FOLDAGER CB, KEARNEY C, SPECTOR M. Clinical application of extracorporeal shock wave therapy in orthopedics: focused versus unfocused shock waves[J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(10): 1673-1680.
[31] KRAEMER R, SORG H, FORSTMEIER V, *et al*. Immediate dose-response effect of high-energy versus low-energy extracorporeal shock wave therapy on cutaneous microcirculation[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(12): 2975-2982.
[32] 邢祺, 张辉, 黄强民, 等. 肌筋膜触发点的诊断和治疗研究进展[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(2): 7-12.

**（利益冲突：无）**

（收稿日期：2022-12-17；修回日期：2022-12-30）