

小肠黏膜下层修复骨关节损伤的研究进展

郭旗^{1,2}, 李春宝¹, 申学振^{1,2}, 曲峰¹, 陆兮¹, 刘玉杰¹
(1.解放军总医院骨科, 北京 100853; 2.南开大学医学院, 天津 300071)

【摘要】 作为天然细胞外基质生物衍生材料, 小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS)可用作组织工程的理想支架, 在修复组织缺损和实现组织重塑方面具有广阔的应用前景。近年来, SIS 在修复骨关节损伤方面的应用逐渐增多, 研究发现 SIS 对骨、半月板、韧带或肌腱均表现出良好的修复效果, 但是在关节软骨、腱骨愈合等方面的具体作用还有待进一步探索。新型 SIS 修复材料的开发, 也将是亟待解决的焦点问题和进一步研究的热点。

【关键词】 小肠黏膜下层; 骨; 创伤和损伤; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2016.05.020

A review of research on the application of small intestinal submucosa in repairing osteoarticular injury GUO Qi, LI Chun-bao, SHEN Xue-zhen, QU Feng, LU Xi, and LIU Yu-jie*. *Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

ABSTRACT The ideal treatment and recovery of osteoarticular injury remain to be resolved. Small intestinal submucosa (SIS), a naturally-occurring decellularized extracellular matrix, has been recognized as an ideal scaffold for tissue engineering and widely used in repairing various tissues and organs. Nowadays its application has also been gradually increased in the field of orthopedics. We reviewed laboratorial studies and clinical trails about the application of SIS in bone and joint repair, aiming to evaluate its effects on the repair of bone, cartilage, meniscus, ligament and tendon. SIS has showed promising results in repairing bone, meniscus, ligament or tendon. However, additional studies will be required to further evaluate its effects on articular cartilage and tendon-bone healing. How to optimize SIS material, is also a focused problem concerned with making SIS a potential therapeutic option with high value for orthopedic tissue repair.

KEYWORDS Intestine, small; Bones; Wounds and injuries; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(5):482-486 www.zggszz.com

在骨科领域,骨、软骨、肌腱或韧带等组织损伤的修复愈合一直是重要的课题。组织工程以及生物材料的发展,为损伤组织的修复和功能重建提供了可能。作为天然细胞外基质生物衍生材料,小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS)被认为是组织工程的理想支架^[1],广泛应用于修复血管、膀胱等多种组织损伤。近年来,在骨科组织损伤修复和骨科组织工程中应用 SIS 的基础或临床研究逐渐增多。本文针对 SIS 的制备、特性以及其在修复骨、软骨以及肌腱、韧带损伤方面的作用予以综述。

1 SIS 的制备

目前,最常用的 SIS 生物材料是猪小肠经物理和化学方法处理后,仅保留小肠黏膜下层而形成的

脱细胞细胞外基质生物膜。在制备时,选取健康猪的新鲜空肠,用生理盐水洗净后,首先通过物理机械方法去除黏膜、浆膜层和肌层,保留完整的小肠黏膜下层,然后利用过氧化氢溶液等对小肠黏膜下层进行化学方法处理,脱去细胞、DNA、RNA 等,最后经过消毒、灭菌,获得膜状 SIS 材料。20 世纪 90 年代,Sherry 等^[2]将膜状 SIS 材料进一步制备成凝胶,其制备过程大致为:将冻干的 SIS 膜进行粉碎加工,再将 SIS 粉末放入乙酸、胃蛋白酶混合溶液中振荡 72 h,离心后获取上清,调整 pH 值,将其置于 37 ℃条件下逐渐形成 SIS 凝胶。虽然这种 SIS 凝胶具有很大的应用潜力,但是目前相关研究尚不够深入,因此此次综述内容主要集中在 SIS 生物膜方面。

2 SIS 的结构特征和生物性能

在外观上, SIS 呈淡白色半透明膜状,单层厚度约为 100 μm。在本质上, SIS 是天然细胞外基质,由大量胶原蛋白(包括 I、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ型)以及一些弹性蛋白、纤维粘连蛋白、层粘连蛋白、蛋白聚糖、糖胺聚糖(GAGs)等成分组成,其中,胶原成分约占其干重

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(编号: 2015AA020315)

Found program: National High Technology Research and Development Program("863" program) of China(No. 2015AA020315)

通讯作者: 刘玉杰 E-mail: liuyujie301@163.com

Corresponding author: LIU Yu-jie E-mail: liuyujie301@163.com

的 40%, GAGs 主要包括透明质酸、肝素、硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素 A、硫酸皮肤素等。通过扫描电镜观察,可见 SIS 内部呈复杂的多孔微结构,黏膜侧表面比浆膜侧更加致密和光滑平整^[3]。因此,SIS 不仅具有良好的生物力学性能,而且在功能上具有一定的通透性,从浆膜侧向黏膜侧的通透性比相反方向更高^[4]。研究显示,SIS 含有多种具有重要作用的生长因子,包括成纤维细胞生长因子(FGF-2)^[5]、转化生长因子 β (TGF- β)^[6]、血管内皮生长因子(VEGF)^[7]等。SIS 不含血管和细胞成分,作为异种材料被植入机体后,不会产生明显的免疫炎症反应。研究发现,SIS 不仅可以抑制基质金属蛋白酶(MMPs)活性,还能够抑制辅助性 T 细胞(Th1、Th2 细胞)的活化和促进 T 细胞的凋亡,从而发挥免疫抑制功能,这可能与其含有生长因子有关^[8-9]。同时,SIS 具有良好的抗微生物活性,能够抑制细菌生物膜形成,可能与其含有的抗菌肽成分有关^[10]。SIS 在机体内降解迅速,研究发现,植入动物体内 4 周后 SIS 的降解程度达 50% 以上,12 周后可完全降解^[11-12]。SIS 具有良好的生物相容性,支持细胞的黏附、增殖、迁移和分化^[13]。SIS 符合理想组织工程支架材料的要求,在修复组织缺损和实现组织重塑方面具有广阔的应用前景。

3 SIS 在骨关节损伤修复方面的应用

3.1 骨

骨缺损在达到一定距离后不能骨性愈合,是骨科的治疗难点,需要通过骨移植进行修复。但是,自体骨来源有限,异体或异种骨移植材料具有免疫排斥、感染等风险^[14]。因此,用 SIS 等生物活性替代材料修复骨缺损成为研究热点。Suckow 等^[15]通过大鼠桡骨缺损模型评价 SIS 对长骨骨缺损的修复效果,24 周后影像学及组织学结果发现,虽然 SIS 与脱钙皮质骨基质修复方式不尽相同,但两者修复效果相当。脱钙骨通过诱导成骨方式对缺损骨组织进行修复,而 SIS 依赖引导成骨的方式。当使用脱钙骨时,骨缺损修复过程呈多中心同时发生,用 SIS 修复骨缺损时,修复过程沿骨干纵轴方向逐渐发生。然而,也有研究对 SIS 修复骨缺损的效果提出了疑问。Moore 等^[16]分别使用 SIS 和颗粒松质骨修复大鼠股骨缺损,12 周后发现松质骨修复骨缺损处有大量新骨形成,而 SIS 修复骨缺损处却无新骨形成,可见少量纤维组织存在以及炎性细胞浸润。SIS 本身作为血管移植物或植入皮下时并不具备钙化潜能^[17]。SIS 是否可以单独用作骨组织修复材料,仍然需要进一步研究。Lee 等^[18]发现,PLGA 支架经 SIS 改良后黏附细胞能力增强,植入裸鼠皮下的 SIS/PLGA 混合支架材料比 PLGA 支架具有更强的引导成骨能力。Kim

等^[19]利用 SIS 修复大鼠颅骨缺损,当复合骨髓间充质干细胞时,SIS 促进骨形成的能力显著增强。通过与其他生物材料或细胞结合,SIS 在骨组织工程中表现出更好的修复效果,也为进一步研究提供了良好思路。

3.2 关节软骨

关节软骨的自我修复和再生能力十分有限,一旦损伤不容易修复^[20]。将具有生物活性的关节软骨修复材料或生物支架材料植入软骨缺损部位,是有效修复关节软骨损伤的方法之一。研究表明,种植软骨细胞后的 SIS 在离体条件下或裸鼠皮下可形成软骨样组织^[21-22]。SIS 对软骨细胞具有优良的生物相容性,在修复关节软骨方面具有潜在的重要价值。Peel 等^[21]评价 SIS 对兔关节软骨全层缺损的修复效果,4 周后发现,旷置的缺损部位有纤维样软骨形成,复合软骨细胞的 SIS 可诱导缺损部位形成透明样软骨,而 SIS 本身修复时效果最差,仅能诱导缺损部位形成肉芽样组织。莫湘涛等^[23]利用软骨细胞/藻酸钠水凝胶/SIS 复合物修复兔关节软骨全层缺损,取得良好效果,3 个月时该 SIS 复合物已开始软骨化并与周围软骨融合,而当使用不负载软骨细胞的海藻酸钠水凝胶和 SIS 填充缺损时,未能获得任何修复效果。SIS 是优秀的关节软骨组织工程支架材料,但是,SIS 本身对关节软骨的修复效果较差,除了与关节软骨主要是 II 型胶原成分、软骨细胞局限于软骨陷窝等关节软骨自身因素可能有关外,还可能是由于 SIS 填充软骨缺损后成为屏障,阻碍了软骨下骨髓间充质干细胞向软骨缺损区域的浸润。SIS 为治疗关节软骨损伤提供了新的途径,同时,改善 SIS 结构特征和生物性能,进一步提升 SIS 促进软骨细胞等种子细胞生长分化的能力,实现受损软骨的原位快速修复,将是值得深入研究的内容和方向。

3.3 半月板

半月板外侧红区部分血管丰富,组织愈合能力强,而内侧无血管白区损伤后往往难以自发性愈合^[24]。SIS 是富含 I 型胶原的细胞外基质生物材料,当用作半月板修复材料时,可以及时恢复半月板内部框架结构和力学特征。Cook 等^[25]利用 SIS 修补狗的内侧半月板后角红区缺损,12 周后 SIS 形成半月板样替代组织,该组织除了结构上与正常半月板接近外,在功能上还能够对关节软骨产生良好的保护作用。为了进一步观察 SIS 对半月板损伤的修复效果,Cook 等^[26]使用 SIS 对狗内侧半月板大范围白区缺损进行修补,结果发现,12 周后 SIS 也能够形成半月板样替代组织,修复效果良好。Gastel 等^[27]使用 SIS 修复兔外侧半月板体部白区及红白交界区缺损,

12 周后 SIS 开始有纤维软骨细胞聚集和半月板样组织初步形成,24 周后 SIS 修补区域在外观和结构上与正常半月板相似。上述研究表明,SIS 对半月板红区、白区或红白交界区的缺损均具有良好的修复效果。Bradley 等^[28]利用 SIS 修复羊内侧半月板次全切除术后白区缺损,发现 SIS 同样能够再生为致密的半月板样组织,但与未损伤的正常关节相比,经 SIS 修复后的关节腔仍然有明显的关节软骨退变,提示 SIS 及其新生组织可能在力学性能上比正常半月板稍差。SIS 本身在关节腔环境中具有形成纤维软骨的能力,若复合有种子细胞(如半月板纤维软骨细胞、滑膜细胞或滑膜干细胞等),SIS 在修复半月板损伤方面可能会表现出更加理想的早期及长期效果^[29-31]。

3.4 肌腱

SIS 具有良好的生物力学性能和生物相容性,可用作肌腱缺损的替代修补材料。Badylak 等^[32]首次应用 SIS 替代修复狗的 1.5 cm 跟腱缺损,结果发现,该材料在降解吸收的同时可促进周围细胞浸润和组织长入,经 SIS 替代治疗 12 周后,跟腱最大负荷逐渐增加并恢复至正常水平。Gilbert 等^[11]也使用 SIS 替代修复狗的跟腱缺损,组织学结果发现,SIS 促进周围细胞快速浸润和组织迅速长入,90 d 后 SIS 发生重塑,形成在纤维排列、细胞成分和血管构成上与正常跟腱组织结构类似的致密胶原组织。上述研究结果具有一致性。虽然 SIS 本身在生物力学上的弹性模量稍逊于正常肌腱^[33],但其仍不失为修复跟腱等肌腱损伤的良好生物性材料。

在肩袖损伤修复方面,SIS 相关的基础和临床研究较多。Dejardin 等^[34]使用 SIS 替代狗被切除的冈下肌腱,首次对 SIS 修复肩袖损伤的效果进行研究,分别在 3、6 个月后发现组织长入和 SIS 重塑,力学性能良好,首次表明 SIS 在修复肩袖损伤方面的重要价值。Zalavras 等^[35]通过 SIS 桥接替代对大鼠冈上肌腱中段 4 mm 缺损进行修补,16 周后 SIS 替代材料有新生血管及成纤维细胞长入,其最终失效载荷明显大于未修复组。Perry 等^[36]使用 SIS 替代修复大鼠冈上肌腱肱骨止点 3 mm 缺损并重建其腱骨止点,16 周后,其生物力学特征与未修复组相比无明显差异,可能与该动物模型自行愈合能力较强有关。在该研究中,Perry 等^[36]对肱骨止点离断 8 周的冈上肌腱予以 SIS 桥接修复,进一步研究了 SIS 对慢性肩袖损伤的修复效果。通过 SIS 修复,受损肌腱的横断面积明显减小,同时其拉伸模量明显增加。综上,SIS 对肩袖损伤具有良好的替代修复效果。除了对肩袖组织缺损进行桥接替代外,SIS 还可以用于肩袖组织的加固修复。Schlegel 等^[37]利用骨桥技术重建羊的冈下

肌腱肱骨止点,实验组使用 SIS 补片进行表面加固,12 周后结果发现,与非加固组相比,SIS 加固虽然不能明显提高腱骨界面失效载荷,但可显著增加腱骨界面刚度。Nicholson 等^[38]采用相似方法进行研究,结果发现,24 周后 SIS 加固亦未能提高腱骨界面失效载荷。Metcalf 等^[39]在临床中应用 SIS 补片加固修复巨大肩袖撕裂,2 年随访效果满意,然而,更多的临床研究结果认为 SIS 补片不适合修复大面积肩袖损伤^[40-42]。应用 SIS 补片加固修复大面积破损的肩袖,可能有助于促进肩袖组织愈合,但是其具体效果还需要进一步研究。

3.5 韧带

在韧带修复重建中,无论是自体移植物、同种异体移植物或人工合成材料,都存在一定的弊端。SIS 具有良好的机械性和生物性,作为异种移植物为临床韧带修复提供了新的研究方向。Badylak 等^[43]将山羊前交叉韧带切除,然后用 SIS 或自体髌腱进行前交叉韧带重建。生物力学测试结果显示,SIS 移植物能够提供更好的初始力学强度,术后 12 个月其失效载荷与髌韧带自体移植物无显著差异。组织学结果显示,术后早期 SIS 中存在巨噬细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润,术后 12 个月时,SIS 中炎性细胞消失,并且重塑为韧带样组织。Lee 等^[44]利用 SIS 重建兔前交叉韧带,结果发现,SIS 初始力学性能近似于正常的前交叉韧带,在术后 8 周时,股骨隧道内 SIS 周围已经有松质骨沉积和骨小梁形成,胫骨隧道内 SIS 周围存在新生不规则骨、致密胶原纤维以及大量肌腱细胞等。SIS 是修复前交叉韧带时可供选择的生物材料,应用其修复其他韧带也表现出良好的效果。Musahl 等^[45]和 Liang 等^[46]用 SIS 替代修补兔内侧副韧带 6 mm 缺损,与未经修补的缺损旷置组相比,SIS 治疗组的内侧副韧带具有更好的生物力学性能和组织学特征。Ledet 等^[47]对羊进行椎间盘切除术并使用 SIS 重建前纵韧带和棘间韧带,术后 12 周时 SIS 形成结构规则的胶原组织,表现出形成韧带的潜在能力。Cunningham 等^[48]使用灵长类动物模型(狒狒)观察 SIS 重建前纵韧带效果,术后 6 个月结果显示,SIS 形成厚而规则的韧带组织结构。SIS 在修复韧带损伤方面初步表现出良好的治疗效果,因此应用 SIS 修复各种韧带(尤其是前交叉韧带)值得深入研究。

4 展望

自 1966 年首次被用于血管修复以来,SIS 生物性材料作为引导性再生支架,广泛应用于多种组织工程,也为骨科领域的各种组织修复提供了新的思路。在骨关节损伤修复方面,SIS 对骨、半月板、韧带或肌腱已经表现出良好的效果,但是 SIS 对关节软

骨等的修复效果尚不明确,仍需进一步研究。目前这些研究多限于动物实验,国内外尚缺乏相关临床证据。SIS 在腱骨愈合方面的具体作用尚未见明确报道,是值得重点关注的问题^[49]。如何改良 SIS 结构特征,提升 SIS 生物性能,降低局部炎症反应,开发新型 SIS 组织工程支架材料,将是新的研究热点。通过更深入的临床和实验研究,SIS 修复骨关节损伤的效果和机制将会取得突破性进展,其在骨科领域也将发挥巨大的应用价值。

参考文献

- [1] Andrée B, Bär A, Haverich A, et al. Small intestinal submucosa segments as matrix for tissue engineering: review[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2013, 19(4): 279–291.
- [2] Sherry L, Voytik-Harbin AO, Beverly ZW, et al. Small intestinal submucosa: a tissue-derived extracellular matrix that promotes tissue-specific growth and differentiation of cells in vitro[J]. *Tissue Engineering*, 1998, 4(2): 157–174.
- [3] Brown BN, Barnes CA, Kasick RT, et al. Surface characterization of extracellular matrix scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(3): 428–437.
- [4] Raghavan D, Kropp BP, Lin HK, et al. Physical characteristics of small intestinal submucosa scaffolds are location-dependent[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2005, 73(1): 90–96.
- [5] Voytik-Harbin SL, Brightman AO, Kraine MR, et al. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa[J]. *J Cell Biochem*, 1997, 67(4): 478–491.
- [6] McDevitt CA, Wildey GM, Cutrone RM. Transforming growth factor-beta1 in a sterilized tissue derived from the pig small intestine submucosa[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2003, 67(2): 637–640.
- [7] Hodde JP, Record RD, Liang HA, et al. Vascular endothelial growth factor in porcine-derived extracellular matrix[J]. *Endothelium*, 2001, 8(1): 11–24.
- [8] Shi L, Ramsay S, Ermis R, et al. In vitro and in vivo studies on matrix metalloproteinases interacting with small intestine submucosa wound matrix[J]. *Int Wound J*, 2012, 9(1): 44–53.
- [9] Palmer EM, Baum LG, van Seventer GA. Small intestinal submucosa induces loss of mitochondrial integrity and caspase-dependent apoptosis in human T cells[J]. *Tissue Eng*, 2003, 9(2): 307–314.
- [10] Sarikaya A, Record R, Wu CC, et al. Antimicrobial activity associated with extracellular matrices[J]. *Tissue Eng*, 2002, 8(1): 63–71.
- [11] Gilbert TW, Stewart-Akers AM, Simmons-Byrd A, et al. Degradation and remodeling of small intestinal submucosa in canine Achilles tendon repair[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(3): 621–630.
- [12] Carey LE, Dearth CL, Johnson SA, et al. In vivo degradation of 14C-labeled porcine dermis biologic scaffold[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(29): 8297–8304.
- [13] Cook JL, Fox DB, Kuroki K, et al. In vitro and in vivo comparison of five biomaterials used for orthopedic soft tissue augmentation[J]. *Am J Vet Res*, 2008, 69(1): 148–156.
- [14] 李娟,戴文达,董健. 骨组织工程研究进展[J]. *中国骨伤*, 2008, 21(11): 880–882.
Li J, Dai WD, Dong J. Progresses in bone tissue engineering[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2008, 21(11): 880–882. Chinese with abstract in English.
- [15] Suckow MA, Voytik-Harbin SL, Terril LA, et al. Enhanced bone regeneration using porcine small intestinal submucosa[J]. *J Invest Surg*, 1999, 12(5): 277–287.
- [16] Moore DC, Pedrozo HA, Crisco JJ 3rd, et al. Prefabricated grafts of porcine small intestine submucosa (SIS) for bridging segmental bone defects[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2004, 69(2): 259–266.
- [17] Owen TJ, Lantz GC, Hiles MC, et al. Calcification potential of small intestinal submucosa in a rat subcutaneous model[J]. *J Surg Res*, 1997, 71(2): 179–186.
- [18] Lee SJ, Lee IW, Lee YM, et al. Macroporous biodegradable natural/synthetic hybrid scaffolds as small intestine submucosa impregnated poly (D, L-lactide-co-glycolide) for tissue-engineered bone[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2004, 15(8): 1003–1017.
- [19] Kim KS, Lee JY, Kang YM, et al. Small intestine submucosa sponge for in vivo support of tissue-engineered bone formation in the presence of rat bone marrow stem cells[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(6): 1104–1113.
- [20] 潘育松,丁国新,王静. 关节软骨损伤和缺损修复策略[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(2): 175–178.
Pan YS, Ding GX, Wang J. Research on repair strategies for articular cartilage defects[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2013, 26(2): 175–178. Chinese with abstract in English.
- [21] Peel HC, Renlund R, Badyal SF, et al. Formation of a SIS-cartilage composite graft in vitro and its use in the repair of articular cartilage defects[J]. *Tissue Engineering*, 1998, 4(2): 143–155.
- [22] Beatty MW, Ojha AK, Cook JL, et al. Small intestinal submucosa versus salt-extracted polyglycolic acid-poly-L-lactic acid: a comparison of neocartilage formed in two scaffold materials[J]. *Tissue Eng*, 2002, 8(6): 955–968.
- [23] 莫湘涛,邓力,李秀群,等. 软骨细胞-海藻酸钠水凝胶-SIS 复合体修复全层关节软骨缺损的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2009, 23(8): 974–979.
Mo XT, Deng L, Li XQ, et al. Experimental study of repairing full-thickness articular cartilage defect with chondrocyte-sodium alginate hydrogel-SIS complex[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2009, 23(8): 974–979. Chinese.
- [24] 何蔚,刘明,青祖宏,等. 结缔组织生长因子促进半月板无血管区损伤愈合[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(8): 681–688.
He W, Liu M, Qing ZH. Enhancement of meniscal tearing damage repairing in the avascular zone using connective tissue growth factor (CT-GF) in the rabbit model[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2013, 26(8): 681–688. Chinese with abstract in English.
- [25] Cook JL, Tomlinson JL, Kreeger JM, et al. Induction of meniscal regeneration in dogs using a novel biomaterial[J]. *Am J Sports Med*, 1999, 27(5): 658–665.
- [26] Cook JL, Fox DB, Malaviya P, et al. Long-term outcome for large meniscal defects treated with small intestinal submucosa in a dog model[J]. *Am J Sports Med*, 2006, 34(1): 32–42.
- [27] Gastel JA, Muirhead WR, Lifrak JT, et al. Meniscal tissue regeneration using a collagenous biomaterial derived from porcine small intestine submucosa[J]. *Arthroscopy*, 2001, 17(2): 151–159.
- [28] Bradley MP, Fadale PD, Hulstyn MJ, et al. Porcine small intestine submucosa for repair of goat meniscal defects[J]. *Orthopedics*,

2007, 30(8): 650-656.

[29] Fox DB, Cook JL, Arnoczky SP, et al. Fibrochondrogenesis of free intraarticular small intestinal submucosa scaffolds[J]. Tissue Eng, 2004, 10(1-2): 129-137.

[30] Tan Y, Zhang Y, Pei M. Meniscus reconstruction through coculturing meniscus cells with synovium-derived stem cells on small intestine submucosa-a pilot study to engineer meniscus tissue constructs[J]. Tissue Eng Part A, 2010, 16(1): 67-79.

[31] Warnock JJ, Spina J, Bobe G, et al. Culture of canine synoviocytes on porcine intestinal submucosa scaffolds as a strategy for meniscal tissue engineering for treatment of meniscal injury in dogs[J]. Vet J, 2014, 199(1): 49-56.

[32] Badylak SF, Tullius R, Kokini K, et al. The use of xenogeneic small intestinal submucosa as a biomaterial for Achilles tendon repair in a dog model[J]. J Biomed Mater Res, 1995, 29(8): 977-985.

[33] Derwin KA, Baker AR, Spragg RK, et al. Commercial extracellular matrix scaffolds for rotator cuff tendon repair. Biomechanical, biochemical, and cellular properties[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(12): 2665-2672.

[34] DeJardin LM, Arnoczky SP, Ewers BJ, et al. Tissue-engineered rotator cuff tendon using porcine small intestine submucosa. Histologic and mechanical evaluation in dogs[J]. Am J Sports Med, 2001, 29(2): 175-184.

[35] Zalavras CG, Gardocki R, Huang E, et al. Reconstruction of large rotator cuff tendon defects with porcine small intestinal submucosa in an animal model[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2006, 15(2): 224-231.

[36] Perry SM, Gupta RR, Van Kleunen J, et al. Use of small intestine submucosa in a rat model of acute and chronic rotator cuff tear[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2007, 16(5 Suppl): S179-S183.

[37] Schlegel TF, Hawkins RJ, Lewis CW, et al. The effects of augmentation with Swine small intestine submucosa on tendon healing under tension: histologic and mechanical evaluations in sheep[J]. Am J Sports Med, 2006, 34(2): 275-280.

[38] Nicholson GP, Breur GJ, Van Sickle D, et al. Evaluation of a cross-linked acellular porcine dermal patch for rotator cuff repair augmentation in an ovine model[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2007, 16(5 Suppl): S184-S190.

[39] Metcalf MH, Savoie Iii FH, Kellum B. Surgical technique for xenograft (SIS) augmentation of rotator-cuff repairs[J]. Operative Techniques in Orthopaedics, 2002, 12(3): 204-208.

[40] Selamberg SG, Tibone JE, Itamura JM, et al. Six-month magnetic resonance imaging follow-up of large and massive rotator cuff repairs reinforced with porcine small intestinal submucosa[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2004, 13(5): 538-541.

[41] Iannotti JP, Codsì MJ, Kwon YW, et al. Porcine small intestine submucosa augmentation of surgical repair of chronic two-tendon rotator cuff tears. A randomized, controlled trial[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(6): 1238-1244.

[42] Phipatanakul WP, Petersen SA. Porcine small intestine submucosa xenograft augmentation in repair of massive rotator cuff tears[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2009, 38(11): 572-575.

[43] Badylak S, Arnoczky S, Plouhar P, et al. Naturally occurring extracellular matrix as a scaffold for musculoskeletal repair[J]. Clin Orthop Relat Res, 1999, (367 Suppl): S333-343.

[44] Lee AJ, Chung WH, Kim DH, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction in a rabbit model using canine small intestinal submucosa and autologous platelet-rich plasma[J]. J Surg Res, 2012, 178(1): 206-215.

[45] Musahl V, Abramowitch SD, Gilbert TW, et al. The use of porcine small intestinal submucosa to enhance the healing of the medial collateral ligament-a functional tissue engineering study in rabbits[J]. J Orthop Res, 2004, 22(1): 214-220.

[46] Liang R, Woo SL, Takakura Y, et al. Long-term effects of porcine small intestine submucosa on the healing of medial collateral ligament; a functional tissue engineering study[J]. J Orthop Res, 2006, 24(4): 811-819.

[47] Ledet EH, Carl AL, DiRisio DJ, et al. A pilot study to evaluate the effectiveness of small intestinal submucosa used to repair spinal ligaments in the goat[J]. Spine J, 2002, 2(3): 188-196.

[48] Cunningham BW, Berven SH, Hu N, et al. Regeneration of a spinal ligament after total lumbar disk arthroplasty in primates[J]. Cells Tissues Organs, 2009, 190(6): 347-355.

[49] Atesok K, Fu FH, Wolf MR, et al. Augmentation of tendon-to-bone healing[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(6): 513-521.

(收稿日期:2015-01-14 本文编辑:李宜)

·读者·作者·编者·

本刊关于通讯作者有关事宜的声明

本刊要求集体署名的文章必须明确通讯作者。凡文章内注明通讯作者的稿件,与该稿件相关的一切事宜均与通讯作者联系。如文内未注明通讯作者的文章,按国际惯例,有关稿件的一切事宜均与第一作者联系,特此声明!

《中国骨伤》杂志社