

生物扩增在肩袖损伤修复中的运用

鲁宁^{1,2}, Edward V. Craig²

(1. 昆明医学院第二附属医院骨科, 云南 昆明 650101; 2. Department of Orthopaedics, Hospital for Special Surgery and Weill Medical College of Cornell University, New York 10021, USA)

【摘要】 生物加强具有加速肩袖肌腱愈合、改善肌腱力学特性、减少术后肌腱粘连的作用。生物加强在肩袖修复及愈合过程中起重要作用,但目前多数报道均为动物实验或短期随访结果,最终还需要多中心随机前瞻试验来确定其效果。

【关键词】 肩关节; 创伤和损伤; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.03.026

Applications of biologic augmentations in rotator cuff repair LU Ning, Edward V. Craig. 1. Department of Orthopaedics, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China; 2. Research Fellow in Department of Orthopaedics, Hospital for Special Surgery and Weill Medical College of Cornell University, New York 10021, US.

ABSTRACT Biologic augmentation could promote rotator cuff tendon healing and improve the mechanical properties as well as reduce postoperative adhesion. Biologic augmentations play a vital role in rotator cuff repair and healing. However, most of the studies were performed on animals and clinical outcomes were short-term follow-up. The therapeutic effects should be assessed in multicenter prospective trials.

KEYWORDS Shoulder joint; Wounds and injuries; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(3): 263-265 www.zggszz.com

目前临床上已有多种方法来修补肩袖损伤,但随访发现,术后的再断裂仍然常见。研究结果显示肩袖修补术后 2 年,影像学上修补部位(无论位于肩袖何处)的再失败率为 11%~95%,失败原因与撕裂的大小、退变程度、是否有脂肪渗入及患者年龄和总体健康状况有关^[1-6]。尽管患者再撕裂后临床疼痛症状可能并不明显,但对肩关节活动功能却有明显影响。

针对较多的手术后再断裂的发生率,多种生物增强方法已经运用于肩袖损伤的修复术中,以降低再断裂率。本文就其运用的最新进展做一综述。

1 肩袖撕裂中肌腱组织学改变和肩袖修复的生物学机制

1.1 肩袖撕裂中肌腱组织学的改变 肩袖损伤大多数是由于肌腱-骨界面的退行性改变所导致,急性的损伤只占其中的一小部分^[7]。尸检结果也发现自发断裂的肩袖组织中 97% 有明显组织病理学改变伴有退行性病变^[8]。当肩袖的肌腱发生退变以后,胶原纤维开始玻璃样变和黏液样退变,肌腱附着的骨开始发生软骨样改变。这将导致肩袖的炎症、钙化、血管增殖和脂肪的渗入,这些改变并不只是在受损的部位,而是遍布整个肌腱^[9]。特别是在巨大的肩袖损伤中组织的改变已经发展到了肌肉部分,出现组织结构的萎缩和僵硬、肌腱边缘的回缩,导致修补困难甚至是无法修补,而即使修补了,术后的再断裂发生的可能性也很大^[10]。

1.2 肩袖修复的生物学机制 目前对肩袖损伤愈合机制了解主要来源于动物实验,而对人类肩袖肌腱愈合的组织学却

知之甚少。动物实验的结果已说明肩袖的愈合经历 3 个阶段:炎症期,再修复期和重塑形期^[11]。炎症期,炎症细胞在趋化因子的作用下通过血管汇集到修复部位;修复期,在多种生长因子的作用下细胞聚集和髓质的沉着;最后在金属蛋白酶基质的介导下,通过细胞外基质完成塑形。但肩袖愈合后,骨与腱之间并不是产生正常腱性止点。通常正常肩袖止点包括 4 个部分:肌腱,未钙化的纤维软骨,钙化的纤维软骨和骨。而肩袖修复后的愈合,在骨和肌腱之间有纤维瘢痕组织插入,其生物力学强度要低于正常的组织,容易导致再断裂的发生。

研究已发现多种生长因子与肩袖的修复有关。为了降低修复术后的断裂率,重点放在了减少肌腱骨组织之间纤维组织的形成,同时增加止点纤维软骨的再生。早期强调增加修复的生物力学强度,包括使用更加坚固的缝合和双层修复,但结果再断裂率仍达 12%^[5]。

生物增强作用有两方面:①肌腱移植。能够修补巨大肩袖缺损,降低肌腱-骨之间的张力,提高修补后肌腱的强度。②生长因子。降低骨-肌腱界面之间瘢痕组织的形成,并且帮助再生正常纤维软骨,从而增加修复的强度。

2 生物增强材料

2.1 同种自体或异体肌腱移植 肌腱转移作用包括:降低肌腱和骨之间的张力,增加愈合能力;提供细胞修复的生长支架。研究显示在急性肩袖损伤的动物模型中使用肌腱移植,发现在插入的移植处有明显宿主细胞的聚集^[12]。

肌腱移植来源有自体或异体。自体肌腱移植不存在排斥反应,是理想的移植。有用自体肱二头肌长头腱移植修复肩袖缺损,其优点除了降低腱-骨之间的张力和提供细胞基质

以外,还有 2 个明显优势:其一,原位修复,无须重新切口取肌腱;其二,多数严重肩袖损伤的患者,肱二头肌长头腱也有不同程度损伤,也需要肌腱固定^[13-14]。Cho 等^[13]把巨大肩袖损伤需要修复的患者分为 2 组:一组移植肱二头肌长头腱,另一组不使用。两组都使用关节镜和标准修复技术。随访结果显示,12 个月后两组患者的疼痛、活动范围和临床结果没有明显差异,但使用肱二头肌长头腱的患者力量更好,且失效率较低(使用组 41%,未使用组 73.3%)。

有学者使用异体跟腱、股四头肌腱和髌腱修复巨大肩袖损伤,结果发现虽然患者的功能得到了改善,但并没有明显优于单纯使用肩峰成形术和清创的患者,而且异体移植组中 1 例发生感染和 1 例因急性排斥反应失败^[15]。

2.2 异种移植 在肩袖损伤中使用的异种移植植物主要是猪真皮胶原和小肠黏膜下层 (small intestinal submucosa, SIS)。Derwin 等^[16]检验了几种异种移植植物的生物力学、生物化学和细胞特性,包括 2 个生物技术公司提供的猪真皮胶原和 2 个 SIS 移植植物,结果发现 SIS 移植植物的弹性模量要优于猪真皮胶原,但所有移植物的弹性模量均低于人的冈下肌的最低弹性模量。目前临床上还缺少使用这些移植植物的大宗病例报道和长期的随访结果,主要是一些短期的随访结果。Badhe 等^[17]在 10 例巨大肩袖损伤患者的修复中使用了 Zimmer 公司生产的移植植物,术后 1 年随访,发现疼痛评分、活动范围(外展、外旋、内收、内旋)和力量较术前有明显进步,术后 4.5 年的影像学检查发现 10 个移植植物中 2 个发生了分离。Soler 等^[18]使用猪真皮胶原移植植物修复巨大的肩袖缺损,患者 20 例,其中 16 例为增强修复,4 例为桥接修复,结果增强修复的患者随访 12 个月功能良好,而 4 例桥接修复的患者 3~6 个月后随访,均修补失败,所以认为适合于增强移植,但不要使用作为桥接移植。Sciamberg 等^[19]报道使用 SIS 异种移植植物治疗巨大肩袖缺损, MRI 结果显示术后 6 个月,11 例中 10 例发生再次断裂,而随访也发现 5 例术后确实功能更差,所以建议不要在巨大肩袖损伤修复中使用 SIS 移植植物。

从上面的临床报道可以发现,使用一种移植植物的结果之间有差异,最终的临床结果评价需要更多的病例报道和长期的随访结果。

3 生长因子的作用

生长因子在细胞趋化、聚集、基质的形成和分化中起着重要的作用。研究已发现多种细胞生长因子在鼠肩袖损伤的愈合过程中起到调节作用^[20]。这些细胞因子包括基础纤维细胞生长因子(bFGF),骨发生形态蛋白-12(BMP-12),BMP-13,BMP-14,连接组织生长因子(CTGF),血小板源性生长因子-beta(PDGF-B)和 T 转移生长因子-beta1(TGF-B1)。目前使用生长因子存在着几个难题:首先是哪一个或几个生长因子最有效。实验研究已确定单个生长因子是不够的,需要多个生长因子的共同作用;其次是通过什么方式来植入生长因子。

3.1 生长因子和植入时间 目前研究已检测到多种生长因子在检修的修复过程中起作用。骨介导蛋白(osteoinductive proteins)已确定促进了肩袖的修复。有学者制造羊的冈下肌损伤动物模型,分为 2 组:一组在肩袖修复过程中植入骨介导蛋白提取物(从牛皮质骨提取的 BMP-2 到 BMP-7,TGF-B1 到 TGF-B3 和 FGF)1 mg,通过 I 型胶原多孔携带这些生长因子;另一组没有植入生长因子。结果发现:植入组的骨量、软组织

量和疲劳断裂强度均优于未植入组,但当负荷恢复到正常后,两组之间没有差异性,因此认为牛骨皮质的提取物能够加速愈合,但不能改变修复组织的质量^[21]。研究发现在羊急性肩袖损伤动物模型中植入 BMP-12,植入组与对照组相比,组织强度和力量增加了 300%^[22]。

研究发现转移生长因子-B(TGF-B)在骨-肌腱愈合过程中起着重要的作用。在损伤的肌腱修复中使用 TGF-B 能促进细胞的增殖,但不能增加肌腱的力量^[23]。在一项大鼠肩袖损伤的动物实验中, Kim 等^[24]植入 TGF-B,结果发现植入 TGF-B3 与植入 TGF-B1 相比肌腱修复的机械强度要高。

已发现血小板源性生长因子(PDGF)能够作为分裂素和细胞趋化因子促进韧带和肌腱的愈合。Chan 等^[25]在髌腱缺损的大鼠模型中研究发现,PDGF 在缺损第 3 天植入对修复组织的生物力学没有影响,但在第 7 天植入却明显增加了疲劳断裂峰值。在一项大鼠肩袖损伤修复实验中,使用聚乙醇酸作为支架携带 PDGF 植入,结果显示与单纯缝合相比,胶原的数量排列更加正常^[26]。在另外一项研究中发现使用不同剂量的 PDGF,细胞分化聚集和血管的再生不同^[27]。从上面的研究可以发现,PDGF 促进肌腱愈合与剂量、植入时间和植入携带介质有关。

这些研究结果显示在动物实验中多种生长因子能够增加肩袖修复的强度,而以后研究应着重在于运用多重生长因子的共同作用来修复肩袖组织,使肩袖的修复能够接近自然的组织愈合^[28]。

3.2 植入方式 生长因子目前治疗肩袖损伤的难点在于采用哪种方式把生长因子转移到修复部位。正如前面讨论的当找到了合适的生长因子以及合适的转移时间后就需合适的转移方式,目前最常用的方法是转基因和组织再生工程。

转基因治疗首先是用于治疗遗传缺陷,通过正常的基因替代缺陷的基因,在骨科中主要关注其作为生物持续释放技术。目前主要有 2 种方式:“体内”和“体外”。“体外”技术是指首先在体外把生长因子的编码基因转移到载体细胞内,生长因子的基因在细胞内过度表达、释放,然后把这些携带基因的干细胞转移到需要修补的部位,释放生长因子,并持续一段时间。“体内”技术使用较少,主要是指把基因直接转移到修补愈合的部位。因为此技术需要病毒作为载体,有感染周围组织的危险,所以使用并不广泛。

目前组织工程支架作为转移细胞的载体广泛使用,主要是由天然聚合肽,如胶原、透明质酸,以及人工合成的聚合肽如聚左旋乳酸、聚羟基乙酸等组成。支架为三维结构,能够调控新组织的形成,同时也能够携带细胞、生长因子或两者。把支架放入包含生长因子的液体中,生长因子就吸附在支架上,然后把支架植入需要修补的部位。Dines 等^[29]在大鼠模型上采用了此方法,在植入部位检测到生长因子持续释放。

目前已有把携带生长因子生物微球颗粒植入水胶中,然后转移到修补的部位。生物微球颗粒能够控制生长因子的释放速率,此外,还能携带不同的生长因子,并且控制不同生长因子以不同的速率释放。但此还在研究之中,用于临床还需要长期的研究过程^[30]。

尽管目前有很多新的生物加强技术已广泛进行了实验研究,同时也取得了令人鼓舞的成果,但其中大多数并没有进行严格的临床试验,所以需要多中心前瞻性试验来比较生物加

强技术,如肌腱移植、生长因子植入和传统的修复方法。此外,还需要规范生物加强方法在肩袖损伤中的使用指征和确定标准的外科技术。

参考文献

- [1] Fealy S, Adler RS, Drakos MC, et al. Patterns of vascular and anatomical response after rotator cuff repair[J]. *Am J Sports Med*, 2006, 34(1): 120-127.
- [2] Galatz LM, Ball CM, Teefey SA, et al. The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86(2): 219-224.
- [3] Harryman DT 2nd, Mack LA, Wang KY, et al. Repairs of the rotator cuff. Correlation of functional results with integrity of the cuff[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1991, 73(7): 982-989.
- [4] Lafosse L, Brozka R, Toussaint B, et al. The outcome and structural integrity of arthroscopic rotator cuff repair with use of the double-row suture anchor technique[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(7): 1533-1541.
- [5] Gerber C, Fuchs B, Hodler J. The results of repair of massive tears of the rotator cuff[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2000, 82(4): 505-515.
- [6] Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ, et al. Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(6): 1229-1240.
- [7] Valentin JE, Badyak JS, McCabe GP, et al. Extracellular matrix bioscaffolds for orthopaedic applications. A comparative histologic study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(12): 2673-2686.
- [8] Kannus P, Józsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1991, 73(10): 1507-1525.
- [9] Longo UG, Franceschi F, Ruzzini L, et al. Histopathology of the supraspinatus tendon in rotator cuff tears[J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(3): 533-538.
- [10] Nho SJ, Yadav H, Shindle MK, et al. Rotator cuff degeneration: etiology and pathogenesis[J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(5): 987-993.
- [11] Carpenter JE, Thomopoulos S, Flanagan CL, et al. Rotator cuff defect healing: a biomechanical and histologic analysis in an animal model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 1998, 7(6): 599-605.
- [12] Iwata Y, Morihara T, Tachiiri H, et al. Behavior of host and graft cells in the early remodeling process of rotator cuff defects in a transgenic animal model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2008, 17(1 Suppl): 101S-107S.
- [13] Cho NS, Yi JW, Rhee YG. Arthroscopic biceps augmentation for avoiding undue tension in repair of massive rotator cuff tears[J]. *Arthroscopy*, 2009, 25(2): 183-191.
- [14] Rhee YG, Cho NS, Lim CT, et al. Bridging the gap in immobile massive rotator cuff tears: augmentation using the tenotomized biceps[J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(8): 1511-1518.
- [15] Moore DR, Cain EL, Schwartz ML, et al. Allograft reconstruction for massive, irreparable rotator cuff tears[J]. *Am J Sports Med*, 2006, 34(3): 392-396.
- [16] 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.
- [17] Badhe SP, Lawrence TM, Smith FD, et al. An assessment of porcine dermal xenograft as an augmentation graft in the treatment of extensive rotator cuff tears[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2008, 17(1 Suppl): 35S-39S.
- [18] Soler JA, Gidwani S, Curtis MJ. Early complications from the use of porcine dermal collagen implants (Permacol) as bridging constructs in the repair of massive rotator cuff tears. A report of 4 cases [J]. *Acta Orthop Belg*, 2007, 73(4): 432-436.
- [19] Sclamberg 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.
- [20] Würzler-Hauri CC, Dourte LM, Baradet TC, et al. Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2007, 16(5 Suppl): S198-203.
- [21] Rodeo SA, Potter HG, Kawamura S, et al. Biologic augmentation of rotator cuff tendon-healing with use of a mixture of osteoinductive growth factors[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(11): 2485-2497.
- [22] Seeherman HJ, Archambault JM, Rodeo SA, et al. rhBMP-12 accelerates healing of rotator cuff repairs in a sheep model[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(10): 2206-2219.
- [23] Galatz LM, Sandell LJ, Rothermich SY, et al. Characteristics of the rat supraspinatus tendon during tendon-to-bone healing after acute injury[J]. *J Orthop Res*, 2006, 24(3): 541-550.
- [24] Kim HM, Galatz LM, Das R, et al. The role of transforming growth factor beta isoforms in tendon-to-bone healing[J]. *Connect Tissue Res*, 2006, 31: 1060.
- [25] Chan BP, Fu SC, Qin L, et al. Supplementation-time dependence of growth factors in promoting tendon healing[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 448: 240-247.
- [26] Uggen JC, Dines J, Uggen CW, et al. Tendon gene therapy modulates the local repair environment in the shoulder[J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2005, 105(1): 20-21.
- [27] Kovacevic D, Gulotta L, Nickols J, et al. PDGF induces cell proliferation and angiogenesis in a rat rotator cuff repair model of tendon-to-bone healing[G]. Presented at the Annual Meeting of the American Orthopaedic Society for Sports Medicine, Orlando (FL), 2008.
- [28] Nho SJ, Delos D, Yadav H, et al. Biomechanical and biologic augmentation for the treatment of massive rotator cuff tears[J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(3): 619-629.
- [29] Dines JS, Weber L, Razzano P, et al. The effect of growth differentiation factor-5-coated sutures on tendon repair in a rat model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2007, 16(5 Suppl): S215-221.
- [30] Gulotta LV, Rodeo SA. Growth factors for rotator cuff repair[J]. *Clin Sports Med*, 2009, 28(1): 13-23.

(收稿日期: 2010-11-11 本文编辑: 连智华)