

促进肩袖止点腱骨愈合的研究进展

刘嘉鑫, 安丽萍, 张广瑞, 周建平, 吴定, 贾耀飞, 韵向东

(兰州大学第二医院骨科 甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 甘肃 兰州 730030)

【摘要】 肩袖修补术是肩袖撕裂常用的治疗方式,能有效缓解肩关节疼痛,改善肩关节的活动,但肩袖修补术后肩袖再撕裂的发生率依然很高,主要原因在于肩袖修补术后肩袖止点处腱-骨愈合差,不能恢复原有的组织学结构和生物力学性能。因此,如何有效提高肩袖止点处腱骨愈合是解决此类问题的关键。目前随着人们对于肩袖止点研究的不断深入,各类治疗方法在改善肩袖止点处腱骨愈合方面取得了较大的进展。本文将从影响肩袖止点处腱骨愈合的因素、肩袖止点处腱骨界面的恢复以利于肩袖腱骨愈合以及组织工程学在腱骨愈合中的应用 3 个方面阐述近几年关于肩袖腱骨愈合的研究进展,以为肩袖撕裂的临床治疗提供一定的指导。

【关键词】 回旋套损伤; 骨折愈合; 综述

中图分类号: R683.41

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.07.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Progress on improving tendon-to-bone healing for the entheses of rotator cuff LIU Jia-xin, AN Li-ping, ZHANG Guang-rui, ZHOU Jian-ping, WU Ding, JIA Yao-fei, and YUN Xiang-dong. Department of Orthopaedics, Lanzhou University Second Hospital, Key Laboratory of Bone and Joint Diseases in Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu, China

ABSTRACT Rotator cuff repair is a common treatment for rotator cuff tear, which could effectively relieve shoulder pain and improve shoulder movement, and the incidence of rotator cuff retear after rotator cuff repair is still high. The main reason is poor tendon-bone healing in rotator cuff entheses after rotator cuff repair and could not recover the original histological structure and biomechanical properties. Therefore, the key to solve the problem is how to effectively improve the healing of tendon bone at the end of rotator cuff. With the in-depth study of rotator cuff entheses, various treatments have made great progress on improving tendon to bone healing of rotator cuff. Our study will discuss the research progress on tendon to bone healing of rotator cuff in recent years from three following aspects to provide some guidance for the clinical treatment of rotator cuff tear: the factors affecting the tendon to bone healing of rotator cuff, the recovery of tendon to bone interface promoting the tendon to bone healing of rotator cuff and the application of tissue engineering in tendon to bone healing.

KEYWORDS Rotator cuff injuries; Fracture healing; Review

肩袖修补术对于缓解肩关节疼痛,恢复肩关节功能有着较好的临床疗效,但是肩袖修补术后肩袖再撕裂的发生率仍然很高^[1]。主要原因在于肩袖修补术后肩袖止点腱骨愈合率低,术后肩袖止点组织结构与其正常结构差异较大,并不具备原有结构的生物力学性能,易导致肩袖的再次撕裂。因此,恢复肩袖止点原有的组织结构及生物力学特性是提高肩袖腱骨愈合率的关键。本文将从影响肩袖止点腱骨愈合的因素、肩袖止点处腱骨界面的恢复以利于肩袖腱骨愈合以及组织工程学在肩袖腱骨愈合中的应用这 3 方面对此问题展开论述。

1 影响肩袖止点腱骨愈合的因素

肩袖修补术能够恢复肩袖的功能,但其对于腱骨愈合存在一定的负面影响。主要包括:(1)肩袖修补术后肩袖止点的结构发生改变。正常肩袖止点结构复杂,呈现梯度变化,依次为肌腱、未钙化的纤维软骨、钙化的纤维软骨及骨质(表 1),此种结构能使肌腱与骨质之间的应力负荷均匀分布,有效增强了该部位的生物力学性能^[2],而肩袖修补术后肌腱与骨质的连接形式为纤维瘢痕连接,无法较好地传递软组织与骨质之间的应力负荷,导致应力负荷分布集中,容易造成肩袖修补术后肌腱的再次撕裂^[3]。(2)术后腱骨连接处钙化量降低。由于术后肩关节长时间制动会去除应力负荷对于肩袖止点处的力学刺激加之破骨细胞过度激活可显著降低肩袖止点处的骨质生成,不利于腱骨愈合。(3)医用缝线可影响肩袖止点的再生。肩袖腱骨愈合离不开生物力学刺激,当断裂的肩袖肌腱被重新固定于肱骨表面时,由于

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(编号:81560361)
Fund program: Regional Fund Program of National Natural Science Foundation of China (No. 81560361)
通讯作者: 韵向东 E-mail: xiangdongyun@126.com
Corresponding author: YUN Xiang-dong E-mail: xiangdongyun@126.com

不同类型的缝线在局部所形成的力学环境不同,其对于促进腱骨愈合的效果也不同。Su 等^[4]认为可降解缝线在肩袖止点所产生的应力遮挡效应较不可降解缝线小,更有利于肩袖止点的组织结构再生。另外,其他因素如患者年龄、肩袖撕裂面积大小、肌腱萎缩及脂肪浸润程度、局部炎症反应及肌腱固定的牢靠程度等也会影响肩袖止点腱-骨愈合的效果。

2 肩袖止点处腱骨界面的恢复利于肩袖腱骨愈合

肩袖肌腱与骨质间的固定强度可随固定设备、缝合及打结的方式不断改善,在短期内能有效减少肩袖肌腱再撕裂的风险,但并不能改善其长期的预后情况^[5]。主要原因在于:(1)肩袖止点处腱骨界面为高度分化的组织结构,再生能力差。(2)该部位血运情况较差,损伤后愈合较为困难。(3)上述技术虽然加强了腱骨之间的固定强度,但腱骨愈合的方式仍为瘢痕愈合,腱骨界面并未得到恢复,长期预后效果不理想。因此,如何恢复肩袖止点处腱骨界面的组织学结构及功能是解决此类问题的关键。骨髓间充质干细胞具有多向分化的潜能,可在腱骨界面中分化为纤维软骨细胞,重建腱骨界面的组织学结构,并且其还能释放分泌蛋白组,有效增强肌腱细胞的活性,促进其增殖。故将骨髓间充质干细胞引入腱骨界面能有效改善肩袖止点处腱骨愈合的效果。其主要方式有以下 2 种:(1)将肩袖肌腱与松质骨相连,使得腱骨界面与骨髓间充质细胞充分接触,促进腱骨界面的恢复。Li 等^[6]在动物实验模型中将肩袖肌腱固定于肱骨大结节附近的骨隧道内,术后 12 周取腱骨结合处的组织学标本评价其愈合效果,结果发现与将肩袖连接于肱骨大结节附近的骨质表面相比,该种手术方式在生物力学性能方面明显优于后者且组织学评价显示肩袖止点处存在新生的纤维软骨。而 Ficklscherer 等^[7]在将肩袖肌腱固定于足印区前,分别对足印区进行去除骨皮质暴露骨松质及用射频消融清除足印区表面软组织的处理,结果发现将肩袖肌腱与骨松质相连,其腱骨愈合效果明显优于后者。(2)通过骨髓刺激术将骨髓间充质细胞引入腱界面促进肩袖腱骨界面的恢复。Bilsel 等^[8]在动物实验模型中比较了骨髓刺激术与单列缝合术对于肩袖腱

骨愈合的作用,结果发现骨髓刺激术能明显增加肩袖肌腱骨质复合体的拉断载荷负荷,促进纤维软骨再生。但此种方式的弊端在于间充质细胞无法保证术后间充质干细胞可长期存在于腱骨界面,影响腱骨愈合效果。因此,在利用骨髓刺激术将间充质干细胞引入腱骨界面后,再覆盖一层生物材料补片以防止间充质干细胞的流失。除此之外,保留足印区中肩袖残端,将腱骨连接转化为腱腱连接,可有效恢复腱骨连接处结构和功能。Su 等^[9]对保留足印区软组织残端肩袖修补术与去除残端的肩袖修补术进行比较,结果发现保留残端的肩袖修补术后所形成的腱腱界面于术后 8 周消失,并逐渐转变成为成熟的肩袖肌腱成分,而去除软组织残端的肩袖修补术后所形成的腱骨界面主要由瘢痕组织构成。与以往的肩袖修补术相比,上述方式虽能有效恢复肩袖止点处腱骨界面的结构组成,改善其生物力学性能,但也具有一定的局限性,如其多适用于撕裂面积较小的急性肩袖损伤,而对于撕裂面积较大的肩袖损伤或者存在肩袖回缩及脂肪浸润的慢性肩袖损伤并不适用。对于后者,组织学工程学支架或补片加强修复技术更为适用。

3 组织工程学在肩袖腱骨愈合中的应用

肩袖止点处腱骨界面的组织构成并非单一的细胞及细胞外基质成分,而是多种细胞成分(如肌腱细胞、软骨细胞及骨细胞)共存且细胞外基质成分呈现梯度变化^[10],此类复杂组织结构的再生需要多种因素的共同调节。组织工程学主要由种子细胞、支架材料及生长因子 3 个主要方面构成。支架材料为细胞提供适宜的生长环境并为生长因子提供载体基础,生长因子作为信号分子通过特定的信号通路调控细胞的生物学行为,而种子细胞(如干细胞)通过增殖分化以及合成相应的细胞外基质以实现缺损部位的组织再生,为其提供“源泉”。组织工程学在肩袖撕裂的治疗中适用范围较为广泛,并不因肩袖损伤的类型和撕裂程度而受到限制,尤其是对于传统肩袖修补术无法较好处理的肩袖撕裂类型(如大面积肩袖撕裂以及发生退行性改变的肩袖损伤)更为适用,故成为肩袖腱-骨愈合的主要研究方向。

表 1 肩袖止点处细胞及细胞外基质组成

Tab.1 Cell and extracellular matrix of enthesis of rotator cuff

组织结构	主要的细胞类型	细胞外基质
肌腱组织层	成纤维细胞	胶原蛋白 I 型蛋白聚糖
非钙化的纤维软骨层	纤维软骨细胞	胶原蛋白 II 型、I 型及 X 型 蛋白聚糖、硫酸软骨素
钙化的纤维软骨层	肥厚的纤维软骨细胞	胶原蛋白 II 型及 X 型蛋白聚糖、磷酸钙
骨质层	成骨细胞、骨细胞、破骨细胞	磷酸钙胶原蛋白 I 型

3.1 细胞外基质决定支架材料的选择

支架材料的选择应切合特定细胞的生长需要,模拟其细胞外基质成分,为细胞的黏附、增殖提供适宜的生长环境,并在肩袖腱骨愈合早期提供一定的力学支持。肩袖止点处细胞外基质的主要成分为胶原蛋白,故应用以胶原基质为主要成分的生物材料可有效促进该部位细胞的增殖分化,促进肩袖腱骨愈合。该类材料包括天然可降解材料(如胶原蛋白)、自体移植材料(如人真皮胶原基质)及异种异体移植材料(如脱钙骨基质),其中胶原蛋白支架材料在临床中已得到应用,预后较好。较常用的支架材料优势及局限性见表 2。Cai 等^[11]用 3D 生物 I 型胶原作为补片材料治疗中等面积或大面积撕裂的肩袖损伤并进行了 24 个月的随访研究,在 6 和 12 个月随访时发现,试验组(应用补片治疗)较对照组(未应用补片治疗)肩功能改善明显,并且在末次随访时取两组患者腱骨界面组织进行活检发现,试验组较对照组的活检标本中软骨细胞较规则,胶原纤维排列整齐且炎细胞浸润较少。此外,试验组术后肩袖肌腱再发撕裂率(17%)明显低于对照组(34%)。后两种材料应用脱细胞技术有效降低了免疫排斥反应,保留了原有的细胞外基质成分及结构,并且可作为载体携带促进肩袖腱骨愈合的生长因子,有利于肩袖止点处组织再生。Smith 等^[12]将脱钙骨基质与富血小板血浆相结合用于大面积撕裂且已发生回缩的肩袖损伤模型中,术后 12 周组织学切片显示腱骨连接处由纤维连接组织、钙化软骨组织及软骨下骨组成。尽管脱钙骨基质与人真皮胶原基质都是促进肩袖腱骨愈合较为理想的生物材料,但后者来源有限,无法推广使用,而且有研究表明脱钙骨基质联合骨髓间充质干细胞对于肩袖腱骨愈合的作用效果优于人真皮胶原基质联合骨髓间充质干细胞。Thangarajah 等^[13]将脱钙骨基质+骨髓间充质干细胞和人真皮基质+骨髓间

充质干细胞分别植入慢性肩袖损伤的动物模型中,并对两者肩袖止点处的骨质钙化量进行比较,结果发现只有植入了非钙化骨基质+骨髓间充质干细胞的实验动物的肩袖止点处骨质钙化密度与未进行干预措施实验动物相同,笔者认为这可能与脱钙骨基质的内源性生长因子促进骨髓间充质干细胞成骨性分化以及通过激活 SMAD 蛋白及增加 RUNX2 蛋白的表达促进新骨生成有关。以胶原基质为主要成分的生物材料因其具有良好的生物相容性可有效促进肌腱细胞的黏附增殖及软骨相关基因的表达,为细胞提供适宜的生长环境,但目前的研究表明该类支架材料与原有的肩袖腱骨界面组成成分及结构相比,其所模拟的细胞外环境相对较为单一,不能很好地诱导不同类型细胞的分化及增殖。为模拟该部位的复合结构,Li 等^[14]利用连续静电纺丝技术制作双极性纳米纤维膜,该纤维膜一层由纳米羟基磷灰石-聚乳酸构成以诱导矿化组织再生,另一层由聚乳酸构成以诱导肌腱组织再生,相较于单一成分的支架材料,该复合支架可诱导生成更多的黏多糖生成并且能更好的改善胶原排列结构及诱导生成更多的纤维软骨及骨质成分。总体来说,支架材料为细胞提供了生长微环境,直接决定着细胞的生长情况,同时也可作为载体携带种子细胞和生长因子,为实现肩袖腱骨愈合的多重调控创造了条件。

3.2 生长因子在肩袖腱骨愈合中具有重要的调控作用

生长因子是肩袖腱—骨愈合过程中必不可少的调控因素,在肩袖腱—骨愈合过程中发挥着重要的作用,如骨形态发生蛋白及骨硬化蛋白抗体通过增加成骨相关基因(如骨钙素)表达,减少破骨细胞活动而增加腱骨连接处骨质的钙化量,避免肩袖修补术后肩袖腱骨连接处骨密度的降低^[15];血小板源性的生长因子通过骨提高髓间充质干细胞中与腱骨愈

表 2 各类支架材料的优势及局限性
Tab.2 Advantages and limitation of all types of materials

材料种类	代表性物质	优势	局限性
自体移植材料	人真皮胶原基质	细胞相容性好;免疫排除反应小;较好的保留了原有细胞外基质成分及结构,利于细胞的增殖	来源有限;供体区域易发生坏死
异体移植材料	非钙化骨基质	来源较为广泛;较好的保留了原有细胞外基质成分及结构,利于细胞的增殖;便于制作	有携带感染的风险;残存的核酸可引起严重的炎症反应
天然可降解材料	海藻酸盐 壳聚糖 胶原蛋白	来源较为广泛;较好的保留了原有细胞外基质成分及结构,利于细胞的增殖;便于制作	缺乏机械强度、降解速率快
人工合成可降解材料	聚乳酸 聚乙醇酸	细胞相容性好;降解速率可控制;作为载体可携带药物及生长因子	降解产物具有细胞毒性,可引发炎症反应
人工合成不可降解材料	聚四氟乙烯 聚碳酸酯型聚氨酯	机械强度高,力学性能较好	细胞相容性差;无法降解

合相关的基因及蛋白的表达促进肩袖腱-骨愈合^[16]。除上述生长因子外,其他生长因子也在肩袖腱骨愈合中发挥着重要作用,如组织转化生长因子、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子等。参与调控肩袖腱骨愈合的生长因子种类繁多,主要通过以下几种方式进行:(1)肩袖修复的各个阶段表达不同类型的生长因子,如炎症期主要的是促进新生血管生成及招募炎性细胞的生长因子高表达,而在修复期和塑型期则是促进干细胞向特定细胞类型分化及促进胶原合成的相关生长因子高表达^[17]。(2)作为信号分子通过旁分泌或自分泌的形式促进与肩袖腱骨愈合相关的基因及蛋白表达以及通过调控细胞生物学行为促进肩袖腱骨愈合。(3)生长因子之间的相互作用可促进腱骨愈合,如碱性成纤维细胞生长因子通过抑制组织转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 的作用减少纤维瘢痕组织形成从而改善术后肩袖止点处的生物力学性能,而胰岛素样生长因子与组织转化生长因子对于促进肩袖腱骨愈合具有协同作用。尽管生长因子在肩袖腱骨愈合的过程中作用显著,但需要注意的是:(1)生长因子半衰期较短,在应用其进行治疗时必须选择合适的载体延缓其在局部的释放率,以维持其作用效果。Lee 等^[15]将人重组骨形态发生蛋白-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2) 涂层于真皮胶原基质中并将其植入慢性肩袖损伤的模型中,术后 8 周组织学切片显示骨质周围可见纤维软骨生成,而新骨生成分别出现于术后 4 周和 8 周。(2)生长因子对于不同类型的肩袖撕裂所产生的治疗效果并不相同,如富血小板血浆对于小面积至中等面积的肩袖撕裂疗效较好,可有效降低术后肩袖再撕裂的风险,但对于完全型肩袖撕裂,肩袖再撕裂的风险并未得到明显改善^[18]。(3)某些生长因子的作用并不明确,如有研究报道 TGF- $\beta 1$ 的高表达与纤维瘢痕组织的形成密切相关,应用 TGF- $\beta 1$ 表达的抑制剂可有效改善肩袖肌腱的愈合质量^[19]。但也有研究报道在肩袖修补术后局部应用高剂量的 TGF- $\beta 1$ 对于早期肩袖损伤的愈合效果较好,可有效改善肩袖腱骨界面的生物力学性能^[20]。(4)参与肩袖腱骨愈合的生长因子间的相互作用网络以及所涉及的信号通路并没有完全阐释清楚,仍需要进一步研究。

3.3 干细胞的应用促进肩袖腱骨愈合

局部组织的愈合有赖于该部位细胞的增殖及干细胞的分化,但肩袖腱骨界面的组织分化程度较高,基质层干细胞数量较少,再生能力相对较弱,加之血供较少,一旦发生损伤不易被自身修复,故外源性的引入具有高分化潜能的干细胞促使其分化为相应目

标靶细胞是应用组织工程学对受损部位进行修复的常用方式。应用干细胞促进肩袖腱骨愈合的关键点在于如何有效调控干细胞向目标细胞进行分化。尽管在肩袖腱骨愈合中干细胞的分化调控受到多种因素的影响,主要有以下几种:(1)通过细胞间的相互作用调控干细胞的分化。He 等^[21]通过三系细胞共培养体系探究成纤维母细胞及成骨细胞对于骨髓间充质干细胞的影响,通过 PCR 及蛋白印迹法证实这两种细胞都可促进骨髓间充质干细胞向纤维软骨细胞分化,并且靠近成骨细胞的干细胞区域有钙化结节出现,而靠近成纤维母细胞的干细胞区域则没有钙化结节的出现,提示通过细胞间的相互作用可实现肩袖腱骨界面中矿化程度呈梯度变化的过渡区再生。(2)通过生长因子对干细胞分化进行调控。Yin 等^[22]探究了 TGF- $\beta 1$ 、骨形态发生蛋白 12 及结缔组织生长因子诱导骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 成为肌腱细胞的作用,结果显示 TGF- $\beta 1$ 促进 BMSCs 表达腱生蛋白及胶原蛋白的作用最强,并且 TGF- $\beta 1$ 在诱导 BMSCs 成肌腱细胞方面并不与其他生长因子产生协同作用。(3)通过局部微环境影响干细胞的分化。Liu 等^[23]将去除细胞的肌腱-纤维软骨-骨质复合体与骨髓间充质干细胞层相结合,并对其进行力学刺激,结果显示该生物材料可有效上调成腱相关基因的表达,增加细胞的浸润。另外,干细胞获取的简便性及干细胞的存活率同样也是干细胞用于肩袖腱骨愈合需要关注的问题,提高干细胞的存活率可拓宽其使用条件,尤其在缺氧缺血条件下,提高干细胞的存活率可有效改善肩袖腱骨愈合的质量。而干细胞获取的简便性可降低其临床应用成本,减少患者的损伤,如脂肪源性及滑膜源性的干细胞较骨髓间充质干细胞获取方便,增殖率高,不易衰老,并且在提取过程中对于患者所造成的损伤及疼痛较小^[10],故脂肪源性及滑膜源性的干细胞可替代骨髓间充质干细胞用于肩袖损伤的治疗。

综上所述,笔者认为组织工程学在肩袖腱骨愈合中的具有较大的应用价值。普通材料无法较好地诱导受损肩袖腱骨界面恢复其原有的组织结构,而组织工程学通过将支架材料、生长因子及干细胞相结合,不仅能较好地模拟肩袖止点处细胞外基质环境,为不同种类的细胞提供适合其生长增殖的微环境,而且还可实现细胞的多重调控,最大程度地促进原有过渡区结构的恢复,提高肩袖腱骨愈合的质量,减少肩袖修补术后肩袖再撕裂的发生率。

4 总结

对于肩袖腱骨界面较为复杂的组织结构,应用

组织工程学技术能更好地模拟肩袖腱骨界面复杂的细胞外基质环境,并且可以实现不同生长因子的携载,对于腱骨界面的再生实现特定的时空调控以期能最大程度恢复其原有的组织学结构及生物力学性能。因此,组织工程学技术对于促进肩袖腱骨愈合的研究目前仍然是主流方向。除上述治疗方法外,物理疗法、药物治疗等对于肩袖腱骨愈合都具有较好的疗效。尽管上述治疗方法对于肩袖腱骨愈合的作用已在动物实验得到证实,但该界面细胞间的内在联系及组织修复再生过程中所涉及的分子信号通路还需进一步阐明。除此之外,还需要关注以下问题:(1)肩袖腱骨愈合的研究大部分基于动物实验,实验中所选择的动物种类不尽相同,应用哪种动物模型能更好的说明此问题尚无定论。(2)大部分的研究还处于动物实验阶段而且动物模型不可能完全模拟人类肩袖损伤的病程进展,因此,将这些研究成果应用于临床还需进一步的研究。

参考文献

- [1] 曹寅生, 万云峰. 肩袖撕裂修补术后腱骨愈合的研究进展[J]. 中国骨伤, 2018, 31(12): 1172-1179.
CAO YS, WAN YF. Progress on tendon to bone healing after rotator cuff repair[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(12): 1172-1179. Chinese with abstract in English.
- [2] Kanazawa T, Gotoh M, Ohta K, et al. Three-dimensional ultrastructural analysis of development at the supraspinatus insertion by using focused ion beam/scanning electron microscope tomography in rats [J]. J Orthop Res, 2016, 34(6): 969-976.
- [3] Lu HH, Thomopoulos S. Functional attachment of soft tissues to bone: development, healing, and tissue engineering[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2013, 15: 201-226.
- [4] Su W, Qi W, Li X, et al. Effect of suture absorbability on rotator cuff healing in a rabbit rotator cuff repair model[J]. Am J Sports Med, 2018, 46(11): 2743-2754.
- [5] Bedeir YH, Schumaier AP, Abu-Sheasha G, et al. Type 2 retear after arthroscopic single-row, double-row and suture bridge rotator cuff repair: a systematic review[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2019, 29(2): 373-382.
- [6] Li X, Shen P, Su W, et al. Into-tunnel repair versus onto-surface repair for rotator cuff tears in a rabbit model[J]. Am J Sports Med, 2018, 46(7): 1711-1719.
- [7] Ficklscherer A, Serr M, Loitsch T, et al. The influence of different footprint preparation techniques on tissue regeneration in rotator cuff repair in an animal model[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(2): 481-488.
- [8] Bilsel K, Yildiz F, Kapicioglu M, et al. Efficacy of bone marrow-stimulating technique in rotator cuff repair[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2017, 26(8): 1360-1366.
- [9] Su W, Li X, Zhao S, et al. Native enthesis preservation versus removal in rotator cuff repair in a rabbit model[J]. Arthroscopy, 2018, 34(7): 2054-2062.
- [10] Font Tellado S, Balmayor ER, Van Griensven M. Strategies to engineer tendon/ligament-to-bone interface: biomaterials, cells and growth factors[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 94: 126-140.
- [11] Cai YZ, Zhang C, Jin RL, et al. Arthroscopic rotator cuff repair with graft augmentation of 3-dimensional biological collagen for moderate to large tears: a randomized controlled study[J]. Am J Sports Med, 2018, 46(6): 1424-1431.
- [12] Smith MJ, Pfeiffer FM, Cook CR, et al. Rotator cuff healing using demineralized cancellous bone matrix sponge interposition compared to standard repair in a preclinical canine model[J]. J Orthop Res, 2018, 36(3): 906-912.
- [13] Thangarajah T, Sanghani-Kerai A, Henshaw F, et al. Application of a demineralized cortical bone matrix and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a model of chronic rotator cuff degeneration[J]. Am J Sports Med, 2018, 46(1): 98-108.
- [14] Li X, Cheng R, Sun Z, et al. Flexible bipolar nanofibrous membranes for improving gradient microstructure in tendon-to-bone healing[J]. Acta Biomater, 2017, 61: 204-216.
- [15] Lee KW, Lee JS, Kim YS, et al. Effective healing of chronic rotator cuff injury using recombinant bone morphogenetic protein-2 coated dermal patch in vivo[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2017, 105(7): 1840-1846.
- [16] Wang LL, Yin XF, Chu XC, et al. Platelet-derived growth factor subunit B is required for tendon-bone healing using bone marrow-derived mesenchymal stem cells after rotator cuff repair in rats[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(11): 8897-8908.
- [17] Prabhath A, Vermekar VN, Sanchez E, et al. Growth factor delivery strategies for rotator cuff repair and regeneration[J]. Int J Pharm, 2018, 544(2): 358-371.
- [18] 刘岩, 张皓序, 刘付龙, 等. 注射富血小板血浆促进部分肩袖损伤的修复: 基础研究与临床试验[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(3): 487-492.
LIU Y, ZHANG HX, LIU FL, et al. Platelet-rich plasma injection promotes repair of partial rotator cuff of tears: basic research and clinical trials[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2019, 23(3): 487-492. Chinese.
- [19] Davies MR, Liu X, Lee L, et al. TGF- β small molecule inhibitor SB431542 reduces rotator cuff muscle fibrosis and fatty infiltration by promoting fibro/adipogenic progenitor apoptosis[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155486.
- [20] 张冲, 李莉. TGF β -1 对大鼠肩袖损伤修复术后腱-骨愈合的影响[J]. 医用生物力学, 2016, 31(2): 167-70, 87.
ZHANG C, LI L. Effects of TGF β -1 on early tendon-bone healing after reconstruction of rotator cuff tears in rats[J]. Yi Yong Sheng Wu Li Xue, 2016, 31(2): 167-70, 87. Chinese.
- [21] He P, Ng KS, Toh SL, et al. In vitro ligament-bone interface regeneration using a trilineage coculture system on a hybrid silk scaffold [J]. Biomacromolecules, 2012, 13(9): 2692-2703.
- [22] Yin Z, Guo J, Wu TY, et al. Stepwise differentiation of mesenchymal stem cells augments tendon-like tissue formation and defect repair in vivo[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(8): 1106-1116.
- [23] Liu Q, Hatta T, Qi J, et al. Novel engineered tendon-fibrocartilage-bone composite with cyclic tension for rotator cuff repair[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(7): 1690-1701.

(收稿日期: 2019-05-27 本文编辑: 李宜)