

组织工程技术在肌腱损伤修复中的研究进展

王彦军¹, 孔令同², 许硕贵²

(1. 海军军医大学第一附属医院急诊科, 上海 200433; 2. 海军军医大学第一附属医院创伤骨科, 上海 200433)

【摘要】 肌腱损伤是临床常见病, 传统修复技术鲜能完全恢复肌腱原始结构与功能, 如何加速并优化损伤肌腱的愈合, 增加新生肌腱强度及防止肌腱粘连一直是临床上面临的严峻挑战, 肌腱组织工程整合了材料工程学、细胞生物学和分子生物学, 涉及使用多种因素的组合来产生功能性结构, 逐渐成为下一个有前途的修复技术。如何发挥这些元素最大的组织再生能力是重要的研究课题, 未来的探索应集中在发现细胞、生物信号和支架的最佳组合上, 从而产生模仿天然无损肌腱的再生组织。本文将从肌腱组织支架的构建、种子细胞的选择、愈合相关生物信号调控策略、总结与展望等几个方面进行综述, 以期深化对组织工程技术在肌腱损伤修复领域的理解, 并为提出新的组织工程应用方案提供思考。

【关键词】 肌腱; 损伤与修复; 组织工程支架; 种子细胞; 生物信号

中图分类号: R686

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240545

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research progress on the repair of tendon injuries with Tissue Engineering Technology

WANG Yan-jun¹, KONG Ling-tong², XU Shuo-gui² (1. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Tendon injuries are frequently encountered in clinical practice, and traditional repair methods rarely achieve complete restoration of the tendon's original structure and functionality. The challenges of accelerating and optimizing the healing of injured tendons, enhancing the strength of the regenerated tendon, and preventing adhesion remain significant in clinical settings. Tendon tissue engineering, which combines material science, cell biology, and molecular biology, involves the synergistic application of multiple factors to create functional constructs and has become an emerging technique with promise for repair. The maximization of the regenerative potential of these elements is a critical research question. Future research should concentrate on discovering the optimal combinations of cells, biosignals, and scaffolds to produce tissue that emulates the characteristics of an undamaged, natural tendon. This review will cover various aspects, including the fabrication of tendon tissue scaffolds, the selection of seed cells, strategies for the modulation of healing-related biosignals, and provide a summary with prospective insights, aiming to enhance the comprehension of tissue engineering techniques in tendon injury repair and to inspire innovative applications in this domain.

KEYWORDS Tendon; Injury and repair; Tissue engineering scaffold; Seed cells; Biosignals

肌腱是肌肉骨骼系统中一种柔韧致密的纤维结缔组织, 其主要功能是在肌肉和骨骼之间传递力, 在机体活动中发挥重要作用。肌腱损伤是一种临床常见的疾病, 据统计全球每年有超过 400 万例新发肌腱损伤病例^[1]。当前, 传统的肌腱修复方法, 如保守治疗、单纯缝合、自体/同种异体/异种肌腱移植等, 虽有一定疗效, 但鲜有能完全恢复肌腱原始结构与

功能的方法, 新生肌腱往往愈合强度不足, 此外由于肌腱血供不足且细胞数量稀少, 受损肌腱的愈合通常需要长达 12 周的时间^[2], 而肌腱粘连等愈合不良并发症给患者带来巨大的痛苦, 因此, 如何加速并优化肌腱损伤的愈合过程, 增加肌腱强度, 减少粘连, 一直是临床上面临的严峻挑战。

组织工程技术的飞速发展, 为组织缺损的治疗提供了新的思路与希望^[3]。通过在组织支架上负载种子细胞并利用生物信号调控肌腱再生的肌腱组织工程逐渐成为下一个有前途的修复技术, 它通常包含了生物支架技术、细胞治疗技术, 并利用适宜的化学或物理刺激。肌腱组织工程按再生过程可以分为体外组织工程与体内组织工程。体外组织工程指结

基金项目: 国家重点研发计划(编号: 2023YFC3107200); 国家自然科学基金(编号: 82302718)

Fund project: National Key Research and Development Program of China (No.2023YFC3107200)

通讯作者: 许硕贵 E-mail: Shuogui_xu@smmu.edu.cn

Corresponding author: XU Shuo-gui E-mail: Shuogui_xu@smmu.edu.cn

合上述的组织工程三要素,在体外制造出新生肌腱,然后用外科手段将目的物移入体内。而体内组织工程则侧重于在生物体内直接促进肌腱的再生,它既可以利用预先负载于支架上的种子细胞,又可以利用肌腱自身或邻近组织迁移而来的细胞增殖分化,以实现肌腱的原位再生。

本文将结合当前常用组织工程肌腱实例,从组织支架的构建、种子细胞的选择、愈合相关生物信号调控策略、总结与展望等几个方面进行综述,以期深化对组织工程技术在肌腱损伤修复领域的理解,并为提出新的组织工程应用方案提供思考。

1 组织支架的构建

成熟而健康的肌腱具有多级分层结构,主要由平行、紧密排列的胶原纤维和少量细胞组成,这样的结构赋予了肌腱高度的各向异性,对于维持肌腱的机械强度至关重要。组织支架的构建包括材料的选择及构建方式两个方面。

1.1 支架材料的选择

可生物降解支架能随着组织愈合逐渐降解,无须二次手术移除,可以减少二次伤害。在肌腱组织工程领域,可生物降解支架因其独特的生物相容性和降解特性而备受重视,构建这些支架的材料包括天然材料和人工合成材料。

由天然材料制作的组织支架包括天然聚合物支架及脱细胞天然支架。常见的天然聚合物包括多肽类(如胶原蛋白、明胶、丝素蛋白)和多糖类(如壳聚糖、透明质酸、海藻酸盐)等^[4]。XUE 等^[5]将丝素蛋白与甲基丙烯酰化明胶(methacrylated gelatin, GelMA)结合,成功制备出具有高生物活性和机械强度的纳米纤维支架。在支架上接种的间充质干细胞表现出更强的增殖能力,更多的肌腱基因表达,并极大地促进肌腱细胞的迁移和增殖。这些聚合物支架以其优异的生物相容性、低免疫原性、对生物体无毒等特性得到广泛使用,它们可以很容易地模拟天然肌腱的细胞外基质。近年来,肌腱或其他组织来源的脱细胞天然支架越来越受到关注,它通过消除天然细胞外基质中的细胞并留下结构和生化成分来构建^[6]。NING 等^[7]开发了一种来自猕猴的新型脱细胞肌腱支架,证明了该支架支持外源性肌腱来源干细胞的增殖,并显著促进干细胞迁移和肌腱向分化。这种支架去除了细胞相关的免疫原性抗原,具有天然的生物相容性,并保留了一些生物力学特性,为种子细胞提供了完整的仿生环境。

相较于天然材料,人工合成可降解材料展现出了更优秀的机械性能及可调控的降解性能。常见的包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物

[Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]以及聚己内酯等。WU 等^[8]将 PLGA 纳米纤维涂覆在聚乳酸纱线上,制备了具有良好对齐纳米纤维结构的混合纱线,其具有较强的失效载荷,并实现负载其上的胸腺素 β -4 持续缓慢释放 28 d,促进了干细胞生长、增殖和成腱基因表达。

天然材料与人工合成材料各有优劣,为了融合二者的优势,近年来研究多聚焦于开发基于这两类材料的复合支架。例如 FARASATI 等^[9]成功制备了壳聚糖/胶原/聚己内酯复合水凝胶薄膜支架,不仅机械性能适宜,还显著提高了生物相容性和细胞粘附性。CAI 等^[10]制备了由左旋聚乳酸和丝素蛋白混合纺制成的静电纺纳米纤维纱线,并编织成组织支架,体外实验证明,加入丝素蛋白的支架显著促进了腱细胞增殖和表型维持。而体内实验显示,复合支架在手术后 6 个月显著促进跟腱再生,愈合肌腱结构得到改善。除此之外,响应性降解材料如响应性降解水凝胶、响应性降解塑料等,又是当前研究的热门方向之一,它是用于肌腱组织工程的一类新兴材料,可以通过各种内外刺激(包括机械刺激、温度、pH、氧化还原反应、光和磁场等)调控支架的降解速度,并且可以实现可控和持续地释放生物活性因子^[11],这些新材料的应用,有力地推动生物支架的发展。

1.2 支架的构建方式

肌腱结构非常复杂,肌腱组织工程课题之一是创建能够模仿肌腱微观结构的三维支架。在支架的制造方式方面,静电纺丝、3D 打印、湿法纺丝、熔融电写等新技术层出不穷,RASHID 等^[12]设计的静电纺丝聚二恶烷酮和聚己内酯支架,扫描电子显微镜显示了其类似肌腱微观卷曲形态的对齐纤维结构。JIANG 等^[13]设计并 3D 打印了具有整体三层结构 PLGA 支架,既加强了机械强度,又能够引导肌腱组织的排列,框架之间的多孔间隙促进了支架内的细胞和组织浸润。HOJABRI 等^[14]则采用湿法纺丝技术,以海藻酸盐和羟乙基纤维素为原料,制备了模拟细胞外基质的纤维,该纤维的机械性能与肌腱胶原纤维相似,并且纤维的排列方式和致密结构为腱细胞增殖和迁移提供了合适的环境。以上仿生设计技术已被证实对肌腱的修复与再生具有积极影响。

2 种子细胞的选择

成熟肌腱内细胞稀少,主要细胞类型为腱细胞。腱细胞是位于胶原蛋白纤维周围的成纤维样细胞,负责产生 I 型胶原蛋白和其他相关的细胞外基质。理想的种子细胞应可以重新填充受伤的肌腱组织,最终目标是促进组织重建和功能恢复,腱细胞作为肌腱主体细胞天然可作为种子细胞。例如,ROB-

BACH 等^[15]用接种自体腱细胞的胶原蛋白支架修复绵羊大型肩袖缺损,结果显示与健康肌腱相比,修复的肌腱具有相似的厚度和宽度,具有较高的断裂应力和抗拉强度。但是由于肌腱中腱细胞数量少,供体肌腱不足等限制了其应用。为了克服这些局限性,真皮成纤维细胞(dermal fibroblasts, DFs)被作为替代来源,研究表明 DFs 可以表达肌腱调节基因和蛋白质,其产生的细胞外基质和腱细胞产生的成分相似^[16]。RHEE 等^[17]证明了透明质酸和 DFs 的组合对兔子肩袖损伤的愈合产生协同作用,愈合的肌腱表现出更高的胶原纤维密度和更好的胶原纤维连续性。

腱细胞及 DFs 均为分化的细胞,与干细胞相比它们增殖能力有限,如今,可以分化为腱细胞的干细胞在肌腱组织工程中更具吸引力。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)是应用最广泛的干细胞类型,XIE 等^[18]用含 BM-MSCs 的脱细胞肌腱支架修复兔子模型中的跟腱缺陷,结果显示支架促进了愈合过程中伤口部位 I 型胶原的再生,并改善了修复肌腱的力学性能。然而, BM-MSCs 有获取过程痛苦,细胞数量少等局限性。脂肪来源的干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)易于分离,可作为候选细胞类型,CHEN 等^[19]将生长分化因子 5 诱导的 ADSCs 和纳米纱线支架组合,成功地生产了一种新的组织工程肌腱,其中的 ADSCs 显示出良好的细胞活力和肌腱相关标志物表达,并在兔子模型中显示出肌腱修复的潜力。肌腱来源的干细胞(tendon-derived stem cells, TDSCs)是腱细胞的储备来源,其拥有自我更新和分化为腱细胞的能力,并释放信号以调节肌腱的形成和发育^[20],与 BM-MSCs 相比,TDSCs 在肌腱损伤修复方面更胜一筹,因为它们保留了一些肌腱组织特有的分化特性^[21]。ZHANG 等^[22]将化学赋能的活性 TDSCs 嵌入生物相容性水凝胶支架中组成组织工程肌腱,异位肌腱再生模型中显示其促进了肌腱相关基因和蛋白质在体内的表达,在原位大鼠髌腱窗缺陷模型中显示其增强了肌腱的再生。

除此之外,其他来源的干细胞也表现出应用的潜力,其中多能干细胞是最具可塑性的,其具有分化成体内所有细胞类型的潜能。KAJI 等^[23]通过激活转化生长因子 β 和 hedgehog 通路从小鼠胚胎干细胞中诱导产生肌腱细胞,并由此生成了三维工程肌腱。NAKAJIMA 等^[24]从人类诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)中衍生出腱细胞,并证明 iPSCs 衍生的腱细胞移植促进大鼠跟腱损伤后的运动功能恢复,再生肌腱的生物力学强度与健康肌腱的生物力学强度相当。羊膜来源的干细胞,可以从

人或动物的胎盘羊膜中收集,与 iPSCs 一样可以避免与胚胎干细胞相关的伦理问题,包括羊膜上皮干细胞^[25]、羊膜间充质干细胞^[26]等均显示出肌腱分化能力及肌腱再生价值。尽管基于干细胞的肌腱组织工程具有巨大的应用前景,但成功与否取决于干细胞能否稳健有效地分化为成熟和功能性的腱细胞,另外还有畸胎瘤、异位骨化等发生的风险^[27],因此这些干细胞的应用仍然具有挑战性。

3 肌腱愈合相关生物信号调控策略

肌腱损伤会触发一系列复杂的生物反应过程,旨在促进受损组织的修复与再生。肌腱愈合过程包括 3 个重叠的阶段,首先通常经过一个短暂的炎症期,持续约 1 周,然后是增殖期,持续数周,最后是重塑期,持续数月甚至数年^[28]。

肌腱细胞或募集到受损区域的炎症细胞释放的细胞因子和生长因子通过诱导细胞增殖与分化、增加血管形成、促进细胞外基质合成和重塑,在肌腱愈合过程中起着关键作用。此外愈合过程还受其他生物活性因子(DNA、RNA 和激素等)及物理刺激等调控。基于以上原理,肌腱组织工程可以利用这些生物调控信号以实现促进肌腱组织的再生。

既往研究已经证明了多种生长因子及细胞因子在肌腱愈合中的作用并在肌腱组织工程中得到应用^[29]。近年来,最常被提出的方法之一是同时使用几种生长因子,因为它们可能具有协同作用。例如:ZHOU 等^[30]证明联合递送碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以显著促进肌腱细胞增殖及肌腱血管生成,最终促进肌腱愈合。此外富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)因天然含有多种生长因子,且可以作为具有网状微观结构的三维生物活性支架而得到青睐。CHEN 等^[31]将透明质酸和 PRP 注入聚己内酯外壳中用于兔屈肌腱断裂的修复,结果减少了肌腱周围粘连,加速了肌腱愈合。尽管生长因子在肌腱组织工程中得到广泛应用,但仍有一些问题需要解决,如生长因子容易降解,其具体使用的剂量,持续作用的时间,最佳的组合方案等仍需要进一步研究。

基因疗法已展现出了促进肌腱愈合的治疗潜力,它以基因载体作为媒介,将外部核酸(DNA 或 RNA)精确引入到特定的细胞中^[32]。引入的基因序列可以通过产生信号分子和转录因子,进而触发相关蛋白质的合成过程,持续促进愈合反应,比如 ZHOU 等^[33]通过引入生长因子相关基因,从而在损伤部位持续产生生长因子,来调控肌腱修复;HSIEH 等^[34]通过慢病毒递送 SCX(Scleraxis)基因进行改造的人骨

髓间充质干细胞(hMSCs-Scx)表现出与原代人肌腱干细胞/祖细胞相似的愈合潜力。还可以通过干扰信使 RNA(messenger RNA, mRNA)转录,从而抑制细胞内相应蛋白质的翻译。CAI 等^[35]利用 Smad3-小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)纳米颗粒高效递送 siRNA,实现对靶基因的沉默作用,以抑制成纤维细胞增殖并防止肌腱周围粘连。

外泌体是细胞外囊泡的关键亚型,由细胞膜向内出芽形成细胞内多囊泡体,多囊泡体与细胞膜融合后,释放到细胞外形成。外泌体由体内各种细胞类型释放,直径 30~100 nm,携带大量细胞内的生物活性因子,包括 DNA、mRNA、微小 RNA(miRNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和蛋白质、脂质等,以自分泌和旁分泌方式传递包裹其中的生物信号,参与许多生物过程^[36]。SONG 等^[37]使用负载有来自肌腱干细胞外泌体(exosomes from TDSCs, TDSCs-Exos)的可光聚合透明质酸支架来治疗大鼠模型中的肌腱缺损,结果显示用 TDSCs-Exos 治疗的大鼠在损伤部位有更好的纤维排列和组织学评分,此外损伤肌腱在生物力学测试中表现较好。尽管外泌体引起了组织工程的极大兴趣,但其功能机制仍不清楚。此外,由于外泌体分离和分析方法缺乏标准化,外泌体的临床使用受到限制。

由于肌腱承受力的特性,机械刺激被认为对于细胞增殖和分化及实现肌腱良好的机械性能发挥重要作用,对肌腱损伤后再生至关重要。机械刺激在肌腱组织工程中被广泛用于诱导肌腱分化,促进肌腱

细胞外基质的沉积。例如,XU 等^[38]对接种 TDSCs 的聚(L-丙交酯-co-ε-己内酯)/胶原支架施加机械拉力刺激,结果显示 TDSCs 增殖良好,肌腱相关基因和蛋白质阳性表达。支架植入裸鼠体内后,显示体内机械刺激下新肌腱形成质量高。YUAN 等^[39]研发了一种基于明胶的坚韧水凝胶,其拉伸强度高达 6.67 MPa,将其直接缝合到成年兔断裂的肌腱上,通过补偿机械传导来刺激肌腱分化,使肌腱在 8 周内迅速恢复到初始状态。CHEN 等^[40]揭示了机械刺激介导的胶原蛋白组装的时空复杂调控网络,其中 PI3K-Akt 和 HDAC4 可能是主要的信号通路。尽管相关研究已经取得了一些进展,但机械刺激激活肌腱再生的机制方面仍未完全阐明,需要更加深入的研究。

4 总结与展望

组织工程技术整合了材料工程学、细胞生物学和分子生物学,它涉及使用多种因素的组合作来产生功能性结构。组织支架是作为新肌腱再生的骨架,基于肌腱复杂的结构特征,其应尽可能模拟肌腱组织的天然结构及其生物力学特性,为基质重塑和组织再生奠定基础。另外支架作为载体它允许负载用于肌腱再生的细胞及生物活性物质,如何发挥这些元素最大的组织再生能力是重要的研究课题,未来的探索应集中在发现细胞、生物信号和支架的最佳组合上,从而产生模仿天然无损伤肌腱的再生组织。见图 1。

研究人员通过不断地探寻新型的生物材料、更

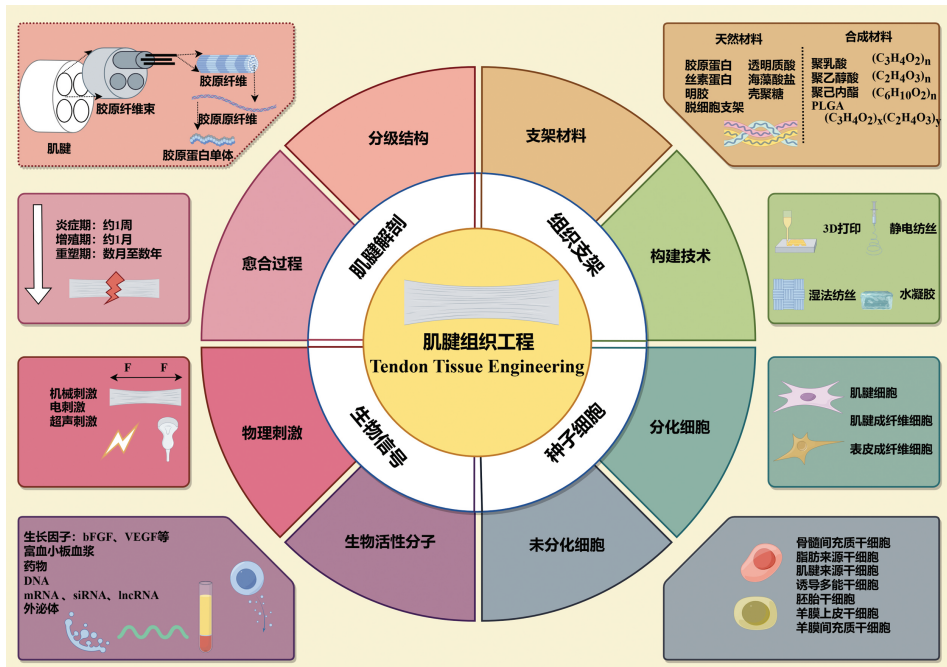


图 1 肌腱解剖及肌腱组织工程要素
Fig.1 Tendon anatomy and essentials of tendon tissue engineering

为先进的制造技术、更适宜的种子细胞类型、以及可能产生积极影响的生物信号策略，以期在肌腱再生方面取得突破。这些年来，尽管许多组织工程支架已在动物肌腱损伤模型中取得了令人鼓舞的体内结果，但通往临床应用之路仍充满挑战。笔者坚信，随着研究的深入，肌腱组织工程支架终将成功应用于临床，为肌腱损伤患者带来更为理想的预后，从而造福广大患者。

参考文献

- [1] REN Z, DUAN Z G, ZHANG Z, et al. Instantaneous self-healing and strongly adhesive self-adaptive hyaluronic acid-based hydrogel for controlled drug release to promote tendon wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 242(Pt 2): 125001.
- [2] SNEDEKER J G, FOOLEN J. Tendon injury and repair-A perspective on the basic mechanisms of tendon disease and future clinical therapy[J]. *Acta Biomater*, 2017, 63: 18-36.
- [3] 张亚强, 杨成伟, 封国超, 等. 韧带组织工程中物理环境影响干细胞分化的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(11): 1080-1084. ZHANG Y Q, YANG C W, FENG G C, et al. Advances on research of physical environment affecting stem cell differentiation in ligament tissue engineering[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2020, 33(11): 1080-1084. Chinese.
- [4] TANG Y K, WANG Z, XIANG L, et al. Functional biomaterials for tendon/ligament repair and regeneration[J]. *Regen Biomater*, 2022, 9: rbac062.
- [5] XUE Y M, KIM H J, LEE J M, et al. Co-electrospun silk fibroin and gelatin methacryloyl sheet seeded with mesenchymal stem cells for tendon regeneration[J]. *Small*, 2022, 18(21): e2107714.
- [6] ANJUM S, LI T, SAEED M, et al. Exploring polysaccharide and protein-enriched decellularized matrix scaffolds for tendon and ligament repair: a review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254 (Pt 2): 127891.
- [7] NING L J, ZHANG Y J, ZHANG Y J, et al. Enhancement of migration and tenogenic differentiation of Macaca mulatta tendon-derived stem cells by decellularized tendon hydrogel[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 651583.
- [8] WU S H, ZHOU R, ZHOU F, et al. Electrospun thymosin Beta-4 loaded PLGA/PLA nanofiber/microfiber hybrid yarns for tendon tissue engineering application[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 106: 110268.
- [9] FARASATI FAR B, NAIMI-JAMAL M R, JAHANBAKHSI M, et al. Synthesis and characterization of chitosan/collagen/polycaprolactone hydrogel films with enhanced biocompatibility and hydrophilicity for artificial tendon applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 8): 127448.
- [10] CAI J Y, LIU J, XU J J, et al. Constructing high-strength nano-micro fibrous woven scaffolds with native-like anisotropic structure and immunoregulatory function for tendon repair and regeneration [J]. *Biofabrication*, 2023, 15(2).
- [11] WU R P, PANG S, LV W X, et al. Injectable pH - responsive C11040 delayed-release hydrogel for the treatment of tendon adhesion[J]. *Adv Funct Materials*, 2024, 34(30): 2314731.
- [12] RASHID M, DUDHIA J, DAKIN S G, et al. Histopathological and immunohistochemical evaluation of cellular response to a woven and electrospun polydioxanone (PDO) and polycaprolactone (PCL) patch for tendon repair[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4754.
- [13] JIANG X P, WU S H, KUSS M, et al. 3D printing of multilayered scaffolds for rotator cuff tendon regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(3): 636-643.
- [14] HOJABRI M, TAYEBI T, KASRAVI M, et al. Wet -spinnability and crosslinked Fiber properties of alginate/hydroxyethyl cellulose with varied proportion for potential use in tendon tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 240: 124492.
- [15] ROBBACH B P, GULECYUZ M F, KEMPFERT L, et al. Rotator cuff repair with autologous tenocytes and biodegradable collagen scaffold: a histological and biomechanical study in sheep [J]. 2020, 48(2): 450-459.
- [16] DJALALI-CUEVAS A, RETTEL M, STEIN F, et al. Macromolecular crowding in human tenocyte and skin fibroblast cultures: a comparative analysis[J]. *Mater Today Bio*, 2024, 25: 100977.
- [17] RHEE S M, JEON S, HAN J, et al. The effect of combining hyaluronic acid and human dermal fibroblasts on tendon healing [J]. *Am J Sports Med*, 2023, 51(12): 3243-3250.
- [18] XIE S S, ZHOU Y C, TANG Y F, et al. Book-shaped decellularized tendon matrix scaffold combined with bone marrow mesenchymal stem cells-sheets for repair of Achilles tendon defect in rabbit [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(4): 887-897.
- [19] CHEN S, WANG J, CHEN Y N, et al. Tenogenic adipose-derived stem cell sheets with nanoyarn scaffolds for tendon regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 119: 111506.
- [20] LI Y G, WU T Y, LIU S. Identification and distinction of tenocytes and tendon-derived stem cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 629515.
- [21] LI C S, WANG J, YANG W N, et al. 3D-printed hydrogel particles containing PRP laden with TDSCs promote tendon repair in a rat model of tendinopathy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 177.
- [22] ZHANG Y J, LEI T Y, TANG C Q, et al. 3D printing of chemical-empowered tendon stem/progenitor cells for functional tissue repair[J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120722.
- [23] KAJI D A, MONTERO A M, PATEL R, et al. Transcriptional profiling of mESC-derived tendon and fibrocartilage cell fate switch [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4208.
- [24] NAKAJIMA T, NAKAHATA A, YAMADA N, et al. Grafting of iPS cell -derived tenocytes promotes motor function recovery after Achilles tendon rupture[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5012.
- [25] RUSSO V, EL KHATIB M, DI MARCANTONIO L, et al. Tendon biomimetic electrospun PLGA fleeces induce an early epithelial-mesenchymal transition and tenogenic differentiation on amniotic epithelial stem cells[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 303.
- [26] ZHU X Z, LIU Z M, WU S H, et al. Enhanced tenogenic differentiation and tendon-like tissue formation by Scleraxis overexpression in human amniotic mesenchymal stem cells[J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(3): 209-220.
- [27] CITERONI M R, CIARDULLI M C, RUSSO V, et al. In vitro innovation of tendon tissue engineering strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6726.
- [28] RUIZ-ALONSO S, LAFUENTE-MERCHAN M, CIRIZA J, et al.

- Tendon tissue engineering: Cells, growth factors, scaffolds and production techniques[J]. J Control Release, 2021, 333:448-486.
- [29] TITAN A L, FOSTER D S, CHANG J, et al. Flexor tendon: development, healing, adhesion formation, and contributing growth factors[J]. Plast Reconstr Surg, 2019, 144(4):639e-647e.
- [30] ZHOU Y L, YANG Q Q, ZHANG L Z, et al. Nanoparticle-coated sutures providing sustained growth factor delivery to improve the healing strength of injured tendons[J]. Acta Biomater, 2021, 124:301-314.
- [31] CHEN C H, CHEN S H, CHEN S H, et al. Hyaluronic acid/platelet rich plasma-infused core-shell nanofiber membrane to prevent postoperative tendon adhesion and promote tendon healing[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 231:123312.
- [32] 周明旺, 李盛华, 郭铁峰. 基因治疗非创伤性股骨头坏死的研究进展[J]. 中国骨伤, 2012, 25(6):525-529.
ZHOU M W, LI S H, GUO T F. Research progress of gene therapy in the treatment of non traumatic osteonecrosis of femoral head[J]. China J Orthop Traumatol, 2012, 25(6):525-529. Chinese.
- [33] ZHOU Y L, YANG Q Q, YAN Y Y, et al. Gene-loaded nanoparticle-coated sutures provide effective gene delivery to enhance tendon healing[J]. Mol Ther, 2019, 27(9):1534-1546.
- [34] HSIEH C F, YAN Z X, SCHUMANN R G, et al. In vitro comparison of 2D-cell culture and 3D-cell sheets of scleraxis-programmed bone marrow derived mesenchymal stem cells to primary tendon stem/progenitor cells for tendon repair[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8):2272.
- [35] CAI C D, ZHANG X S, LI Y G, et al. Self-healing hydrogel embodied with macrophage-regulation and responsive-gene-silencing properties for synergistic prevention of peritendinous adhesion[J]. Adv Mater, 2022, 34(5):e2106564.
- [36] XUE Y L, RIVA N, ZHAO L Y, et al. Recent advances of exosomes in soft tissue injuries in sports medicine: a critical review on biological and biomaterial applications[J]. J Control Release, 2023, 364:90-108.
- [37] SONG K, JIANG T, PAN P, et al. Exosomes from tendon derived stem cells promote tendon repair through miR-144-3p-regulated tenocyte proliferation and migration[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):80.
- [38] XU Y, DONG S W, ZHOU Q, et al. The effect of mechanical stimulation on the maturation of TDSCs-poly(L-lactide-co-ε-caprolactone)/collagen scaffold constructs for tendon tissue engineering[J]. Biomaterials, 2014, 35(9):2760-2772.
- [39] YUAN X M, ZHU Z, XIA P C, et al. Tough gelatin hydrogel for tissue engineering[J]. Adv Sci, 2023, 10(24):e2301665.
- [40] CHEN Z Y, ZHOU B Y, WANG X S, et al. Synergistic effects of mechanical stimulation and crimped topography to stimulate natural collagen development for tendon engineering[J]. Acta Biomater, 2022, 145:297-315.

(收稿日期:2024-08-13 本文编辑:朱嘉)

• 病例报告 •

膝关节置换术后利伐沙班抗凝并发左侧腓肠肌出血形成巨大血肿 1 例

王晓凤¹, 孙永生², 吕卫新¹, 金秀均³

(1. 中国中医科学院望京医院门诊部, 北京 100102; 2. 中国中医科学院望京医院骨关节二科, 北京 100102; 3. 中国中医科学院望京医院组织人事处, 北京 100102)

关键词 膝关节置换; 利伐沙班; 腓肠肌; 出血; 血肿; 药物不良反应

中图分类号: R684

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240853

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Huge hematoma caused by gastrocnemius bleeding in left calf following anticoagulant by rivaroxaban in patient after total knee arthroplasty: a case report

WANG Xiao-feng¹, SUN Yong-sheng², LYU Wei-xin¹, JIN Xiu-jun³ (1. Outpatient Department, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2. The Second Department of Osteoarthropathy, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 3. Organization and Personnel Department, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

KEYWORDS Knee arthroplasty; Rivaroxaban; Gastrocnemiu; Hemorrhage; Hematoma; Adverse drug reaction

通讯作者: 金秀均 En-mail: jinjin65@sina.com

Corresponding author: JIN Xiu-jun En-mail: jinjin65@sina.com