

肩袖撕裂修补术后腱骨愈合的研究进展

曹寅生¹, 万云峰²

(1. 湖南中医药大学第一附属医院骨伤科, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学硕士研究生, 湖南 长沙 410007)

【摘要】 肩袖撕裂是导致肩关节疼痛和活动受限的常见疾病, 随着手术技术的进步, 关节镜下修补成为主流方式。尽管如此, 术后依旧有很高的再撕裂率, 而腱骨界面的愈合不佳主要原因是腱骨界面未能形成正常组织结构反而形成瘢痕化, 因腱骨界面的组织学改变导致其生物力学性能下降, 易再次发生撕裂。近年来, 越来越多的学者致力于生物学、生物力学的研究, 希望能够加速腱骨愈合的进程, 恢复腱骨界面的正常组织结构, 本文就影响腱骨愈合常见 4 个因素(炎症反应、缓慢而有限的骨长入、不当的机械刺激、不足的干细胞)及物理治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 肩袖撕裂; 腱损伤; 干细胞; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.12.020

Progress on tendon-to-bone healing after rotator cuff repair CAO Yin-sheng and WAN Yun-feng. Department of Orthopaedics and Trauma, the First Hospital Affiliated to Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China

ABSTRACT Rotator cuff tear is a common disease that causes shoulder pain and limitation of activity. Rotator cuff repair with arthroscope has become the mainstream method with advance in surgical techniques. In spite of this, the highly rate of retear after surgery mainly because the tendon to bone interface form scar tissue rather than native tissue. Biomechanical of the interface is so poor to retear because of the change of Histological. In recent years, more and more researchers are devoted to the study of biology and biomechanical for improving the process of tendon to bone healing and restoring the original structure at the interface, This article reviews the research progress with four factors (inflammation, slow or limited bone ingrowth into the tendon graft, Mechanical stimulation, scant stem cell) and physiotherapy that affect tendon to bone healing.

KEYWORDS Rotator cuff tears; Tendon injuries; Stem cell; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(12): 1172-1179 www.zggszz.com

肩袖由前方肩胛下肌、上方冈上肌及后方的冈下肌和小圆肌组成, 对维持肩关节稳定及运动起重要作用。肩袖撕裂的机制可能与尖峰下撞击、缺血退变和不正常的生物力学因素有关^[1]。肩袖撕裂是一种表现为肩关节持续性疼痛和活动功能受限为主要临床表现的疾病, 尽管对该疾病的损伤机制的研究不断深入和关节镜技术的发展, 但在治疗上仍不尽人意。术后肩袖再撕裂高达 20%~94%^[2], 尤其是在术后 3 个月时^[3]。研究表明, 未能达到牢固的腱骨愈合是手术失败的主要原因, 也是目前的研究热点^[4]。在肩袖撕裂修复后, 生物学技术和方法可能可以促进腱骨界面的愈合。本文对近年来腱骨愈合的研究进展进行综述。

1 正常腱骨界面的组织学特点

机体中肌腱或韧带的止点主要有 2 种: 直接止点和间接止点^[5]。间接止点指通过腱骨界面组织之

间穿透性的胶原纤维连接, 即 Sharpey 纤维。直接止点指软组织通过典型纤维软组织与骨组织相连, 包括 4 层结构, 即骨、钙化软骨、非钙化软骨、韧带组织^[6-7]。

2 肩袖撕裂修补术后的组织重建过程

腱骨愈合分为直接愈合与间接愈合: 直接愈合经历炎症机化, 包括纤维软骨移行带结构形成的新骨形成、编织骨在建、纤维软骨结合部成熟、骨再塑形 4 个阶段^[8]; 间接愈合则是腱骨愈合界面内形成 Sharpey 纤维, 形成新骨并向肌腱内长入, 在通过局部塑形改造达到腱骨部愈合。尽管腱骨愈合的结果是形成直接愈合还是间接愈合尚不明确^[8], 但肩袖撕裂修补术后腱骨界面无法完全重建, 其内的软骨层不能再生, 仅为瘢痕愈合, 抗拉强度较正常止点大幅降低^[9]。因此, 如何促进腱骨界面内的软骨层再生则成为腱骨愈合的关键。

3 影响腱骨愈合的因素

(1) 术后腱骨界面出现炎症, 导致瘢痕组织的形成。(2) 缓慢而有限的骨长入会导致腱骨连接处的薄

通讯作者: 曹寅生 E-mail: 573503083@qq.com

Corresponding author: CAO Yin-sheng E-mail: 573503083@qq.com

弱。(3) 腱骨界面的微动会导致界面内肉芽组织的增生而不是软骨组织形成。(4) 腱骨愈合界面内的未分化祖细胞不足。(5) 腱骨界面内缺少协调组织再生的信号级联反应, 导致界面内组织瘢痕组织形成^[10-11]。为此, 可以通过控制或减小影响因素以促进腱骨愈合。

4 促进腱骨愈合的方法

4.1 控制炎症反应

在肩袖撕裂修补术后早期, 大量炎症细胞聚集于腱骨界面, 释放炎症介质, 诱发炎症反应从而导致瘢痕组织的形成。有研究表明^[12]炎症细胞包含两种已确定的巨噬细胞亚群, 分别是表达为 ED1 抗原的巨噬细胞, 具有吞噬功能; 表达为 ED2 抗原的巨噬细胞, 具有促进组织合成代谢功能。Dagher 等^[13]研究表明术后制动可有效减少巨噬细胞聚集, 减轻炎症反应达到减少瘢痕组织的形成, 从而促进腱骨愈合。Hays 等^[14]研究证实氯膦酸二钠脂质体可抑制巨噬细胞表达, 从而达到促进腱骨愈合目的, 但目前尚缺乏相关临床研究, 仍需进一步实验研究。

术后常规使用的非甾体抗炎药(NSAID)被报道具有抑制腱骨愈合的可能^[15]。其中选择性 COX-2 类抑制剂后果可能更为严重^[16]。Oak 等^[17]研究表明术后服用选择性 COX-2 类抑制剂具有减少肌肉纤维化及减少脂肪浸润的作用。Oh 等^[18]研究发现服用选择性 COX-2 类抑制剂(塞来昔布)组和曲马多组、布洛芬组对比, 在疼痛 VAS 评分中无明显差异, 不良反应发生率无明显差异, 但肩袖修补术后的再撕裂率却明显增高。然而该类药物在术后镇痛应用较为广泛, 因此该药物在肩袖修补术后的具体使用方案需要进一步的研究。

4.2 促进骨长入

4.2.1 骨膜 现有大量研究^[19-20]报道骨膜在腱骨愈合的过程中有较好的效果, 骨膜分为内外 2 层: 内层为生发层, 含有大量多能干细胞和基质颗粒; 外层为纤维层, 含有大量成纤维细胞和胶原纤维。生发层内的多能干细胞具有分化出多种细胞组织的潜能, 在软骨营养环境中具有诱导分化、促进软骨形成的作用, 同时可以促进骨长入纤维组织内, 诱导骨化和骨形成^[21]。有研究^[22]报道骨膜生发层比纤维层具有更强的成骨能力。陈百成等^[23]研究也得出相同结论。肩袖修补时, 于肌腱止点处用骨膜包裹有利于腱骨界面的愈合。Chang 等^[24]在动物实验中证实用骨膜包裹处理组的腱骨界面的附着强度与无骨膜对照组在 8、12 周时对比显著增加。目前在临床中用骨膜包裹肌腱的方法重建前交叉韧带已取得较为满意的疗效, 然而在肩袖修补中尚未见相关的临床报道, 因此这是一种较有前景的治疗手段。

4.2.2 骨膜替代材料 在临床工作中, 因骨膜的局限性, 促使骨膜替代材料的出现, 较为热门的包括骨引导材料、生物型支架等。骨引导材料研究以磷酸钙^[25]为主, 其促进腱骨愈合的效果得到肯定。研究表明^[26-27]磷酸钙与骨形态发生蛋白 2(BMP-2)相结合, 较单纯使用具有更好的疗效。现生物型支架的研究愈演愈烈, 包括非可降解型支架及可降解型支架, 非可降解型支架可能出现应力遮挡、疲劳、碎屑磨损导致关节炎或滑膜炎出现^[28]。相比而言, 可降解型支架则并发症更少, 覆盖各种生物活性因子的支架具有更好的效果。

4.2.3 硬骨素抗体 有学者^[29]研究表明, 术后 4 周内, 肩袖损伤和修复将导致修复部位的骨密度减少, 可能与撕裂后机械力学的降低和修复术后破骨细胞增多有关, 以往使用二磷酸盐抑制破骨细胞。但由于全身性的并发症而限制临床适用性, 使用硬骨素抗体可阻断硬化蛋白, 减少骨生成的负调节因子, 增加骨量, 且暂未发现任何有害影响, 但仍需进一步研究。Shah 等^[29]通过动物实验观察到肩袖修复术后对照组和治疗组(硬骨素-Ab 组)在 2、4 周后, 骨密度降低且生物力学较健侧空白对照组下降, 8 周后治疗组的骨密度较术后对照组高 30%, 强度和刚度亦提高, 称硬骨素-Ab 治疗可改善肩袖修复术后的预后。硬骨素-Ab 的远期效果如何及是否会出现全身性并发症仍需继续研究。

4.2.4 生物活性因子 (1) 骨诱导生长因子。近年来对促进腱骨愈合的研究最深入、最多的便是骨诱导生长因子, 骨诱导生长因子主要包括骨形态发生蛋白(BMP)、转化生长因子(TGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)等。Rodeo 等^[30]研究中用羊冈下肌修复模型评价骨诱导生长因子混合物 [(BMP-2、BMP-7), (TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3), BFGF] 在腱骨愈合中的作用, 其结果显示这些因子具有改善细胞增殖和分化、新生血管形成和基质合成的潜力, 能够促进肌腱附着部位新骨和纤维软骨的形成, 从而提高了负载负荷的作用。同年 Rodeo 等^[31]在此实验的研究基础上表明在对腱骨界面中的新生软组织体积标准化后, 实验组和对照组间的负载负荷无明显差异, 即骨诱导生长因子促进生长的更多是瘢痕组织而不是真正的软组织。Würgler-Hauri 等^[32]在动物实验研究中发现腱骨愈合过程有 8 种生长因子参与 (bFGF, BMP-12, BMP-13, BMP-14, COMP, CTGF, PDGF-B, TGF- β 1), 各类生长因子在愈合过程中表现出独特的时空分布与特定阶段的损伤与修复。基于此项研究的基础上, 可以通过应用特定的生长因子来改善人类的

肌腱愈合。有进一步研究^[33]表明 BMP-2、BMP-7 在体外均可增加 I 型胶原蛋白及腱细胞活性,且 BMP-7 效果更佳,其在体内的表现需进一步研究。Hashimoto 等^[34]报道在动物实验中 BMP-2 组较对照组于术后 4、8 周有更高的负载负荷及刚度。现转化生长因子研究也逐渐加深,TGF- β 可以促进成纤维细胞及成骨细胞增殖,增强纤维组织愈合强度,促进软骨和骨修复。有研究^[35]证实 TGF- β 1 能通过促进胶原蛋白合成,加快交叉韧带的形成与肌腱愈合中的基质重塑,从而提高机械强度。Kovacevic 等^[36]研究发现以磷酸钙为载体结合 TGF- β 3 可以促进小鼠腱骨愈合,在 2 周时可通过微计算机断层扫描观察到腱骨界面有新生骨,到 4 周时编织骨已向板层骨转化,负载负荷较对照组明显提高,同时重建部位 I、III 型胶原蛋白比例均提高。Kim 等^[37]的研究表明,使用 TGF- β 各亚型中和抗体组的机械强度明显低于对照组,其余 TGF- β 各亚型组较对照组未见明显差别,尽管 TGF- β 各亚型在腱骨愈合过程中均起作用,但额外使用 TGF- β 各亚型中和抗体并未见到对腱骨愈合有明显的促进作用。就目前的研究而言,关于 TGF- β 的认识需更进一步深入,才能更好地用于临床。李春宝等^[38]研究发现金葡素可促使腱骨界面 T 细胞大量激活,启动无菌性炎症反应,诱导机体释放大量的 TGF- β 、FGF、VEGF 等细胞因子扩大炎症效应,加快腱骨界面血管生成和血液供应,激活骨细胞和纤维细胞大量增殖从而促进腱骨界面的早期愈合。

(2) 基质金属蛋白酶抑制剂。Smith 等^[39]在研究中指出肌腱和韧带中含有大量 I 型胶原蛋白,正常纤维软骨中含有大量 II 型、III 型胶原蛋白,少量 I 型和 X 型胶原蛋白。机体内有多种类型的基质金属蛋白酶,具有降解胶原、弹力蛋白的作用^[40]。Bedi 等^[41]在动物模型的腱骨界面内使用最常见的 MMPs 抑制剂——重组 α 2-巨球蛋白(A2M)蛋白,发现在第 2 周时实验组较对照组可见更显著的纤维软骨,在第 4 周时可显著增加胶原组织,实验组第 2 周和第 4 周胶原蛋白降解明显减少;但生物力学测试显示,两组间刚度和极限负载负荷没有显著差异,称基质金属蛋白酶抑制剂的局部释放与肩袖修复后腱骨界面的组织学差异有关。基质金属蛋白酶抑制剂活性的调节可能为肩袖修复术后腱骨愈合提供新的生物学途径。在目前精准医疗的趋势下,筛选出更具有针对性的基质金属蛋白酶抑制剂则成为未来研究的热点。

(3) 富血小板血浆。富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)已用于外科手术多年,被证实在止血和伤口愈合过程中起重要作用,能够增强组织的愈合

能力,促进组织细胞增殖分化,从而达到促进腱骨愈合的目的^[42]。Mishra 等^[43]研究表明,PRP 来源于自体血,取材便利,含有大量的血小板和多种细胞因子,诸如血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子和转化生长因子 β ,成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等,PRP 内含有大量生长因子和生物活性蛋白,它们影响肌腱、韧带、肌肉和骨骼的愈合,而上述生长因子被大多数报道具有促进腱骨愈合的作用,这或许是 PRP 被再次重视的原因。Fleming 等^[44]用胶原基质作为 PRP 的载体(CPC),放置在猪的异体肌腱周围,15 周后观察发现膝关节在屈曲 60°和 90°时实验组的 AP 松弛值明显小于对照组,更少的移植中央坏死区且负载负荷明显增加。实验组于术后 3 周时,仍可在 CPC 植入区检测到 FGF-2、PDGF-AB 和 TGF- β 1,提示胶原基质能够稳定血小板,保护血块不被滑膜液过早溶解,可以在术后较长的时间内释放生物活性因子,将其发挥出最大功效。Zhang 等^[45]使用以纤维蛋白凝块为载体负载 bFGF 和 CaPP 得出相似结论。随着研究的深入,有学者^[46]发现不同血小板浓度组之间在促进细胞的增殖率上有着显著性差异,进而对 PRP 促进腱骨愈合的最适浓度进行研究。Graziani 等^[47]研究发现在血小板浓缩率在 230%和 350%时,MTT 值增加;血小板密度为 700%时,MTT 值低于对照组;结果表明,在一定浓度范围内,PRP 对成骨细胞和成纤维细胞增殖有促进作用,而超过该浓度范围则会出现轻度抑制现象。Torricelli 等^[48]发现高浓度的 PRP 组较低浓度的 PRP 组对于骨骼肌肉损伤具有更快的恢复速度,低浓度的 PRP 组的马未能重返赛场,亦说明适当浓度 PRP 对于腱骨愈合的重要性。Weibrich 等^[49]研究表明 PRP 的最适浓度约 $1 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 。赵耀等^[50]亦得出类似结论,称 PRP 的最适浓度为 60%,约为 $(1\ 386.0 \pm 84.3) \times 10^9 / \text{L}$,该浓度下的 PRP 具有良好的生物相容性和骨诱导作用,可提高兔 ACL 重建术后腱-骨愈合。随着对 PRP 的不断研究,Rodeo 等^[51]在一项前瞻性随机临床研究发现富含血小板的纤维蛋白基质组(PRFM)和对照组在 6~12 周超声造影中无明显差异,随着时间的推移,两组的 ASES 和 L'Insalata 评分逐渐增加,但组间评分没有明显差异,同时也发现组间肌腱、腱周和肌腱部位的血管分布无差异,甚至在事实上回归分析中 PRFM 可能对治疗有负面影响。尽管该结论和以往的结论相悖,但不可否认的是 PRP 在治疗腱骨愈合方面具有易取材、易操作、效果得到肯定的多方面优点,对于 PRP 中的各类生物活性因子及其作用机制,甚至是具体浓度,尚未完全研究明确,仍需要进

一步的研究。

4.3 机械刺激

Thomopoulos 等^[52]通过大鼠模型研究不同负荷对腱骨愈合进程的影响,发现制动组的腱骨界面间的软组织较活动组更接近正常,且在第 2、8 周时 I、II、XII 型胶原蛋白及关节软骨聚蛋白聚糖均高于活动组,仅 III 型胶原蛋白低于活动组,但 I 型胶原和 III 型胶原的比例较活动组更高。笔者认为术后早期应制动,为腱骨愈合提供一个相对安全的环境以便胶原纤维整合在一起,促进腱骨界面软组织再生;从远期效果来看,适当的活动亦是必要的,可促进重塑的过程。Hettrich 等^[53]通过对大鼠制动化处理修复肌腱和原始肌腱的观察,发现长时间的制动对腱骨愈合的修复有不利影响,2 周后肌腱的力学性能明显下降,原始肌腱组优于修复组;4 周后的肌腱强度显著下降,原始肌腱组尤甚,其力学性能低于修复组。Packer 等^[54]研究称术后即刻对动物模型应用高应变负荷对腱骨愈合有不良影响,而延迟应用负荷对腱骨界面愈合的任何有益作用(在短暂的固定时间后)可能被过度应变的不利影响所抵消,即不同机械负荷的时间和大小对术后康复有着重要意义。这也是现在的研究方向之一,已经有学者^[55]开始研究术后制动的适宜时间,并称在术后制动 5 d,其负载负荷及刚度较其他组(分别制动 0、10、21 d)显著增高,且制动 5 d 组的新生骨也最多,可能与早期活动导致广泛炎症而加速腱骨界面内的瘢痕组织的增生有关,早期的制动可能允许炎症过程的减轻。然而这仅是猜测,由于小鼠模型和人的差异性,具体的初始术后固定时间仍需要大量的研究。目前得出肩袖修补术后需早期制动,但需制动的、何时开始锻炼以及锻炼时的负荷强度仍需探索。

4.4 干细胞治疗

间充质干细胞(MSC)是一种来源于中胚层的多能干细胞,MSC 最初在骨髓中发现,因其具有多向分化潜能而日益受到人们的关注,发现脂肪组织、脐带、骨髓、肌肉、滑膜以及肌腱等组织中均存在间充质干细胞,间充质干细胞可诱导化为骨、软骨、肌肉、肌腱、韧带等多种组织细胞,随着对腱骨愈合研究的进展,间充质干细胞的运用也逐渐增加。骨髓间充质干细胞(BMSCs)因取材方便,分离和纯化技术趋于成熟,近来更是研究的热点。Lim 等^[56]在动物模型中以纤维蛋白为载体涂覆 BMSCs 用于包裹自体移植物,术后 2 周腱骨界面可见大量软骨细胞,8 周后,逐渐形成一个成熟的软骨区,移植物的负载负荷和刚度显著提高,认为 BMSCs 可促进腱骨愈合进程。之后 Gulotta 等^[57]通过大鼠模型发现在腱骨界面内

单独使用骨髓间充质干细胞,尽管有证据表明它们存在且代谢活跃,但并没有明显改善腱骨结合部位的结构、成分或强度,从而提出在修复部位可能缺乏诱导分化细胞分化所必需的细胞和(或)分子信号的假说。在之后的实验里,Gulotta 等^[58-59]发现通过腺病毒介导的 Scx 和 MT1-MMP 基因转入 BMSCs 能够增加腱骨界面的纤维软骨和生物力学强度,而 BMP-13 基因的转入并不能促进腱骨愈合^[60]。此研究结果则表明 BMSCs 需要适当的诱导才能发挥其特性。已有学者开始研究该领域,有报道^[61]称 PRP 衍生的 GFs 能诱导干细胞分化、增殖、粘附,加速腱骨愈合的进程。Setiawati 等^[62]更是明确指出血管内皮生长因子可以通过促进血管形成和骨形成,刺激细胞增殖、分化和基质沉积,从而加速 III 型胶原蛋白的形成,增大生物力学强度。研究报道^[63]小分子化合物 Kartogenin (KGN) 被发现能够显著诱导 BMSCs 向软骨分化,可加速腱骨愈合进程。Jo 等^[64]发现使用直径为 2.1 mm 的骨打孔器,在不影响锚钉稳定性的前提下,从关节软骨边缘到大结节的外侧做多个窄而深的骨道,术后可在其表面检测到 BMSc 的存在,和对照组相比具有更低的再撕裂发生率。现该技术被称为“髓质激发术”,在我国被广泛应用于肩关节镜手术中,获得较好的疗效。除骨髓间充质干细胞,肌腱源性干细胞(TDSC)、骨膜源性干细胞(PDSC)、脂肪源性干细胞(ADSC)等亦是目前研究热门,随着干细胞技术的发展与完善,相信在不久的将来该技术的突破能广泛应用于临床。

4.5 物理治疗

4.5.1 低强度脉冲超声波 (low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 临床上常用频率 1.5 MHz,声强 30 mW/cm²,每次 200 ms,每天持续 20~30 min^[65-66],LIPUS 在骨折及骨折不愈合^[67]、软骨损伤^[68]、韧带损伤^[69]中均可使用。最近动物研究表明 LIPUS 不仅能加速腱骨愈合的进程,同时也能促进界面间的生成物更接近正常组织,类似于直接愈合。Lovric 等^[70]研究表明 LIPUS 可以增加成骨细胞活性和肌腱组织血管化,生成的新骨具有较高的骨密度,从而形成较为成熟的腱骨连接。Qin 等^[71]报道 LIPUS 的使用可以加快胶原蛋白的排列和肌腱末端的重塑。Lu 等^[72]通过观察使用 LIPUS 对兔腱骨结合部的愈合过程,发现 LIPUS 治疗在第 2 周时有明显抗炎作用,较对照组有着更完善的层状骨和髓腔重建,在第 8、16 周时新骨的形成和重塑明显高于对照组,且有着更高的负载负荷和刚度。LIPUS 可以促进 VEGF 和 IL-1 β 的增加,从而促进血管的生成和蛋白质的合成^[73]。此外,BMPs 的增加也可加速腱骨愈合的进程^[74]。

4.5.2 体外冲击波 (extracorporeal shock wave, ESW) 近年来,临床上使用体外冲击波治疗的场合逐渐增加,以往多用于治疗筋膜炎^[75]、肌腱炎^[76]、骨折的延迟愈合或不愈合^[77]。现在已有学者研究 ESW 用于促进腱骨愈合的治疗方面,有报道^[78]称 ESW 具有促进成骨、软骨区的再生与重塑作用,在动物实验中 ESW 组在第 8、12 周的新生骨量、骨密度、胶原纤维的排列、纤维软骨的成熟度均明显高于对照组,负载负荷与刚度亦明显增高,ESW 组内在第 8、12 周相比,ESW 使用 12 周的骨密度明显高于 8 周时 ($P < 0.05$)。这可能与 ESW 能诱导成骨,增强软骨内成骨和纤维软骨再生有关^[79]。Chen 等^[80]通过动物研究发现 ESW 治疗后,缺血组织中的 TGF- β 1 和 VEGF-A 的含量增多,成纤维细胞、成骨细胞和软骨细胞的聚集, TGF- β 1 和 VEGF-A 发挥着趋化作用和骨髓间充质干细胞在募集和分化过程中发挥促有丝分裂作用。ESW 较 LIPUS^[81]能够传输更高的能量,且治疗次数明显少于 LIPUS,更易被临床接受。Chow 等^[82]研究发现 ESW 对腱骨愈合过程有促进作用,但低频 (ESW 0.06 mJ/mm², 4 Hz, 1 500 次) 和 高频 ESW (HD-ESW 0.43 mJ/mm², 4 Hz, 1 500 次) 之间无明显差异。但该参数是在动物模型上使用,具体的临床参数尚未确定,仍需进一步研究。

4.6 其他

4.6.1 透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 越来越多的证据表明,肩峰下注射透明质酸对肩袖撕裂疼痛有效,然而其对腱骨愈合的影响仍不清楚。Honda 等^[83]在此基础上设计动物模型探索 HA 的疗效,其研究发现术后第 4 周和第 8 周,HA 组 (术后注射 1 ml HA) 的极限负荷和腱骨界面的新生软骨面积显著高于对照组,第 12 周两组间无明显差异,体外实验发现 HA 组较对照组能明显增加 MSCs 产生的软骨颗粒的体积以及促进颗粒内 II 型胶原、SOX9、聚集蛋白聚糖的 mRNA 表达。然而该实验尚有一定的不足,由于该实验为动物实验,转化到人体也许会出现不同表现;其次该方法适用于急性肩袖撕而不适用于慢性肌腱病,所以该实验对于促进腱骨愈合的进程需进一步研究证实。

4.6.2 氨基葡萄糖-硫酸软骨素 (glucosamine-chondroitin sulphate, GlcN-CS) Taskesen 等^[84]动物实验研究发现 GlcN-CS 可通过增加透明软骨形成和减少毛细血管的形成来促进腱骨愈合过程,在术后第 6 周和第 12 周治疗组较对照组负载负荷增强,但差异无统计学意义。现阶段对于 GlcN-CS 促进对腱骨愈合进程的报道较少,尚不能证明 GlcN-CS 有明显的促进作用,仅能作为辅助用药。

4.6.3 三七总皂苷 张磊等^[85]研究发现三七总皂苷能够促进腱骨界面细胞的成熟及胶原生长,同时能够促进新骨形成,从而加快腱骨愈合进程,其原因可能与增加组织血供、促进胶原合成、促进骨形成、抑制骨吸收有关。

5 总结与展望

肩袖修补术后的腱骨界面难以愈合,严重影响治疗效果,甚至可能出现再撕裂的情况。目前较广泛运用于肩袖修补的技术主要为髓质激发、自体阔筋膜补片修复等,该类技术的联合使用大大提高了腱骨愈合的可能。干细胞及细胞因子等生物治疗方法仍是近些年的研究热点。尽管认知还十分有限,且绝大部分还是来源于动物实验,距离临床实践尚有一段距离,如何将研究的成果广泛运用于临床中,仍需进一步探索,期望提高肩袖撕裂修补术后的效果及术后患者肩关节的活动功能。

参考文献

- [1] 徐鸿尧,赵建宁,包倪荣. 肩袖损伤的机制与修复方法的研究现状及进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(2): 212-217.
XU HY, ZHAO JN, BAO NR. Progress on the mechanism and repair of the rotator cuff injury[J]. Yi Xue Yan Jiu Sheng Xue Bao, 2015, 28(2): 212-217. Chinese.
- [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] Kim JH, Hong IT, Ryu KJ, et al. Retear rate in the late postoperative period after arthroscopic rotator cuff repair[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(11): 2606-2613.
- [4] Hoppe S, Alini M, Benneker LM, et al. Tenocytes of chronic rotator cuff tendon tears can be stimulated by platelet-released growth factors[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2013, 22(3): 340-349.
- [5] Freedman KB, D'Amato MJ, Nedeff DD, et al. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a metaanalysis comparing patellar tendon and hamstring tendon autografts[J]. Am J Sports Med, 2003, 31(1): 2-11.
- [6] Rothrauff BB, Tuan RS. Cellular therapy in bone-tendon interface regeneration[J]. Organogenesis, 2014, 10(1): 13-28.
- [7] 江斌,陈鸿辉. 骨-肌腱结合部损伤愈合研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(5): 296-298.
JIANG B, CHEN HH. Research progress on injury healing of bone and tendon junction[J]. Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi, 2009, 30(5): 296-298. Chinese.
- [8] 王永健, 敖英芳. 自体半腱肌腱重建兔前交叉韧带腱骨愈合和止点形成实验研究[J]. 中国运动医学杂志, 2007, 26(1): 5-9.
WANG YJ, AO YF. Experimental study on tendon-bone healing and insertion formation in anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus tendon autograft in a rabbit model[J]. Zhongguo Yun Dong Yi Xue Za Zhi, 2007, 26(1): 5-9. Chinese.
- [9] 张承昊, 李棋, 李箭, 等. 促进腱-骨愈合方法的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2015, 29(7): 912-916.
ZHANG CH, LI Q, LI J, et al. Research progress of strategies to augment tendon-to-bone[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke

- Za Zhi, 2015, 29(7): 912-916. Chinese.
- [10] Gulotta LV, Rodeo SA. Biology of autograft and allograft healing in anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Clin Sports Med, 2007, 26(4): 509-524.
- [11] 周平, 赵其纯, 尚希福. 韧带重建术后腱-骨界面愈合相关研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2012, 33(6): 392-416.
ZHOU P, ZHAO QC, SHANG XF. Research progress in tendon to bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi, 2012, 33(6): 392-416. Chinese.
- [12] Kawamura S, Ying L, Kim HJ, et al. Macrophages accumulate in the early phase of tendon-bone healing[J]. J Orthop Res, 2005, 23(6): 1425-1432.
- [13] Dagher E, Hays PL, Kawamura S, et al. Immobilization modulates macrophage accumulation in tendon-bone healing[J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467(1): 281-287.
- [14] Hays PL, Kawamura S, Deng XH, et al. The role of macrophages in early healing of a tendon graft in a bone tunnel[J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(3): 565-579.
- [15] Su B, O'Connor JP. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis[J]. J Appl Physiol (1985), 2013, 115(6): 892-899.
- [16] Cohen DB, Kawamura S, Ehteshami JR, et al. Indomethacin and celecoxib impair rotator cuff tendon-to-bone healing[J]. Am J Sports Med, 2006, 34(3): 362-369.
- [17] Oak NR, Gumucio JP, Flood MD, et al. Inhibition of 5-LOX, COX-1, and COX-2 increases tendon healing and reduces muscle fibrosis and lipid accumulation after rotator cuff repair[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(12): 2860-2868.
- [18] Oh JH, Seo HJ, Lee YH, et al. Do selective COX-2 inhibitors affect pain control and healing after arthroscopic rotator cuff repair? A preliminary study[J]. Am J Sports Med, 2018, 46(3): 679-686.
- [19] Karaoglu S, Celik C, Korkusuz P. The effects of bone marrow or periosteum on tendon-to-bone tunnel healing in a rabbit model[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2009, 17(2): 170-178.
- [20] Kyung HS, Kim SY, Oh CW, et al. Tendon-to-bone tunnel healing in a rabbit model: the effect of periosteum augmentation at the tendon-to-bone interface[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2003, 11(1): 9-15.
- [21] 王智慧, 陈百成, 张晓阳, 等. 自体骨膜包裹同种异体肌腱重建前交叉韧带的前瞻性研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(10): 1256-1260.
WANG ZH, CHEN BC, ZHANG XY, et al. A Prospective clinical study on autologous periosteum wrapping tendon allograft for anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2011, 25(10): 1256-1260. Chinese.
- [22] Ohtera K, Yamada Y, Aoki M, et al. Effects of periosteum wrapped around tendon in a bone tunnel: a biomechanical and histological study in rabbits[J]. Crit Rev Biomed Eng, 2000, 28(1-2): 115-118.
- [23] 陈百成, 栾广, 张展翅, 等. 自体骨膜包裹肌腱对腱骨愈合的影响[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(2): 118-122.
CHENG BC, LUAN G, ZHANG ZC, et al. The study of autologous periosteum wrapping tendon graft improves tendon healing inside a bone tunnel[J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2006, 26(2): 118-122. Chinese.
- [24] Chang CH, Chen CH, Su CY, et al. Rotator cuff repair with periosteum for enhancing tendon-bone healing: a biomechanical and histological study in rabbits[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2009, 17(12): 1447-1453.
- [25] Zhao S, Peng L, Xie G, et al. Effect of the Interposition of calcium phosphate materials on tendon-bone healing during repair of chronic rotator cuff tear[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(8): 1920-1929.
- [26] Weimin P, Dan L, Yiyong W, et al. Tendon-to-bone healing using an injectable calcium phosphate cement combined with bone xenograft/BMP composite[J]. Biomaterials, 2013, 34(38): 9926-9936.
- [27] 李小飞, 谢文瑾, 盛路新, 等. 自固化磷酸钙人工骨 II 型诱导成骨及修复腱骨界面损伤的生物力学分析[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(43): 6889-6894.
LI XF, XIE WJ, SHENG LX, et al. Calcium phosphate cement II induces osteogenesis and repairs tendon-bone interface injury: a biomechanical analysis[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2015, 19(43): 6889-6894. Chinese.
- [28] 刘伟, 陈世荣. 不同支架材料与间充质干细胞构建组织工程韧带在前交叉韧带损伤中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(38): 7181-7184.
LIU W, CHEN SR. Different scaffolds with mesenchymal stem cells to construct tissue engineered ligament in anterior cruciate ligament injury[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2011, 15(38): 7181-7184. Chinese.
- [29] Shah SA, Korpakias I, Havlioglu N, et al. Sclerostin antibody treatment enhances rotator cuff tendon-to-bone healing in an animal model[J]. J Bone Joint Surg Am, 2017, 99(10): 855-864.
- [30] Rodeo SA. Biologic augmentation of rotator cuff tendon repair[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2007, 16(5 Suppl): S191-S197.
- [31] 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.
- [32] Würgler-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-S203.
- [33] Pauly S, Klatte F, Strobel C, et al. BMP-2 and BMP-7 affect human rotator cuff tendon cells in vitro[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2012, 21(4): 464-473.
- [34] Hashimoto Y, Naka Y, Fukunaga K, et al. ACL reconstruction using bone-tendon-bone graft engineered from the semitendinosus tendon by injection of recombinant BMP-2 in a rabbit model[J]. J Orthop Res, 2011, 29(12): 1923-1930.
- [35] Hou Y, Mao Z, Wei X, et al. The roles of TGF-beta1 gene transfer on collagen formation during achilles tendon healing[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 383(2): 235-239.
- [36] Kovacevic D, Fox AJ, Bedi A, et al. Calcium-phosphate matrix with or without TGF-beta3 improves tendon-bone healing after rotator cuff repair[J]. Am J Sports Med, 2011, 39(4): 811-819.
- [37] 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, 2011, 52(2): 87-98.
- [38] 李春宝, 薛超, 齐玮, 等. 金葡素促进兔前交叉韧带重建后腱骨愈合的实验研究[J]. 中国骨伤, 2017, 30(6): 538-544.
LI CB, XUE C, QI W, et al. Experimental study on staphylococcal

- enterotoxin promoting tendon bone healing after reconstruction of anterior cruciate ligament in rabbits[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2017, 30(6):538-544. Chinese with abstract in English.
- [39] Smith L, Xia Y, Galatz LM, et al. Tissue-engineering strategies for the tendon/ligament-to-bone insertion[J]. *Connect Tissue Res*, 2012, 53(2):95-105.
- [40] Paiva KB, Granjeiro JM. Bone tissue remodeling and development: focus on matrix metalloproteinase functions[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 561:74-87.
- [41] Bedi A, Kovacevic D, Hettrich C, et al. The effect of matrix metalloproteinase inhibition on tendon-to-bone healing in a rotator cuff repair model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2010, 19(3):384-391.
- [42] Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications[J]. *J Orthop Trauma*, 2008, 22(6):432-438.
- [43] Mishra A, Harmon K, Woodall J, et al. Sports medicine applications of platelet rich plasma[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(7):1185-1195.
- [44] Fleming BC, Spindler KP, Palmer MP, et al. Collagen-platelet composites improve the biomechanical properties of healing anterior cruciate ligament grafts in a porcine model[J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37(8):1554-1563.
- [45] Zhang C, Li Q, Deng S, et al. bFGF-and capp-loaded fibrin clots enhance the bioactivity of the tendon-bone interface to augment healing[J]. *Am J Sports Med*, 2016, 44(8):1972-1982.
- [46] Weibrich G, Gnoth SH, Otto M, et al. Growth stimulation of human osteoblast-like cells by thrombocyte concentrates in vitro[J]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2002, 6(3):168-174.
- [47] Graziani F, Cei S, Ducci F, et al. In vitro effects of different concentration of PRP on primary bone and gingival cell lines. Preliminary results[J]. *Minerva Stomatol*, 2005, 54(1-2):15-22.
- [48] Torricelli P, Fini M, Filardo G, et al. Regenerative medicine for the treatment of musculoskeletal overuse injuries in competition horses[J]. *Int Orthop*, 2011, 35(10):1569-1576.
- [49] Weibrich G, Hansen T, Kleis W, et al. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration[J]. *Bone*, 2004, 34(4):665-671.
- [50] 赵耀, 翟文亮. 富血小板血浆复合小牛脱蛋白骨重建前交叉韧带-骨愈合的组织学观察[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(11):1323-1329.
ZHAO Y, ZHAI WL. Histological observation of tendon-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction by platelet-rich plasma combined with deproteinized bone of calf[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2010, 24(11):1323-1329. Chinese.
- [51] Rodeo SA, Delos D, Williams RJ, et al. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(6):1234-1241.
- [52] Thomopoulos S, Williams GR, Soslowsky LJ. Tendon to bone healing: differences in biomechanical, structural, and compositional properties due to a range of activity levels[J]. *J Biomech Eng*, 2003, 125(1):106-113.
- [53] Hettrich CM, Gasinu S, Beamer BS, et al. The effect of immobilization on the native and repaired tendon-to-bone interface[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(10):925-930.
- [54] Packer JD, Bedi A, Fox AJ, et al. Effect of immediate and delayed high-strain loading on tendon-to-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(9):770-777.
- [55] Camp CL, Lebaschi A, Cong GT, et al. Timing of postoperative mechanical loading affects healing following anterior cruciate ligament reconstruction: analysis in a murine model[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(16):1382-1391.
- [56] Lim JK, Hui J, Li L, et al. Enhancement of tendon graft osteointegration using mesenchymal stem cells in a rabbit model of anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Arthroscopy*, 2004, 20(9):899-910.
- [57] Gulotta LV, Kovacevic D, Ehteshami JR, et al. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rotator cuff repair model[J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37(11):2126-2133.
- [58] Gulotta LV, Kovacevic D, Packer JD, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transduced with scleraxis improve rotator cuff healing in a rat model[J]. *Am J Sports Med*, 2011, 39(6):1282-1289.
- [59] Gulotta LV, Kovacevic D, Montgomery S, et al. Stem cells genetically modified with the developmental gene MT1-MMP improve regeneration of the supraspinatus tendon-to-bone insertion site[J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(7):1429-1437.
- [60] Gulotta LV, Kovacevic D, Packer JD, et al. Adenoviral-mediated gene transfer of human bone morphogenetic protein-13 does not improve rotator cuff healing in a rat model[J]. *Am J Sports Med*, 2011, 39(1):180-187.
- [61] Qian Y, Han Q, Chen W, et al. Platelet-rich plasma derived growth factors contribute to stem cell differentiation in musculoskeletal regeneration[J]. *Front Chem*, 2017, 5:89.
- [62] Setiawati R, Utomo DN, Rantam FA, et al. Early graft tunnel healing after anterior cruciate ligament reconstruction with intratunnel injection of bone marrow mesenchymal stem cells and vascular endothelial growth factor[J]. *Orthop J Sports Med*, 2017, 5(6):2325967117708548.
- [63] Liu C, Ma X, Li T, et al. Kartogenin, transforming growth factor- β 1 and bone morphogenetic protein-7 coordinately enhance lubricin accumulation in bone-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(9):1026-1035.
- [64] Jo CH, Shin JS, Park IW, et al. Multiple channeling improves the structural integrity of rotator cuff repair[J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(11):2650-2657.
- [65] Walsh WR, Stephens P, Vizesi F, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on tendon-bone healing in an intra-articular sheep knee model[J]. *Arthroscopy*, 2007, 23(2):197-204.
- [66] Leung KS, Lee WS, Tsui HF, et al. Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2004, 30(3):389-395.
- [67] Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77(6):940-956.
- [68] Cook SD, Salkeld SL, Popich-Patron LS, et al. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound[J]. *Clin Orthop Related Res*, 2001, 391(391 Suppl):S231-S243.
- [69] Takakura Y, Matsui N, Yoshiya S, et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances early healing of medial collateral ligament in-

- juries in rats[J]. J Ultrasound Med, 2002, 21(3):283-288.
- [70] Lovric V, Ledger M, Goldberg J, et al. The effects of low-intensity pulsed ultrasound on tendon-bone healing in a transosseous-equivalent sheep rotator cuff model[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013, 21(2):466-475.
- [71] Qin L, Lu H, Fok P, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates osteogenesis at bone-tendon healing junction[J]. Ultrasound Med Biol, 2006, 32(12):1905-1911.
- [72] Lu H, Liu F, Chen H, et al. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone-tendon junction healing: Initiating after inflammation stage[J]. J Orthop Res, 2016, 34(10):1697-1706.
- [73] Doan N, Reher P, Meghji S, et al. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes[J]. J Oral Maxillofac Surg, 1999, 57(4):409-419.
- [74] Suzuki A, Takayama T, Suzuki N, et al. Daily lowintensity pulsed ultrasound stimulates production of bone morphogenetic protein in ROS 17/2.8 cells[J]. J Oral Sci, 2009, 51(1):29-36.
- [75] Gollwitzer H, Saxena A, DiDomenico LA, et al. Clinically relevant effectiveness of focused extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized, controlled multicenter study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 97(9):701-708.
- [76] Melikyan EY, Shahin E, Miles J, et al. Extracorporeal shock-wave treatment for tennis elbow. A randomised double-blind study[J]. J Bone Joint Surg Br, 2003, 85(6):852-855.
- [77] Cacchio A, Giordano L, Colafarina O, et al. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions[J]. J Bone Joint Surg Am, 2009, 91(11):2589-2597.
- [78] Wang L, Qin L, Lu HB, et al. Extracorporeal shock wave therapy in treatment of delayed bone-tendon healing[J]. Am J Sports Med, 2008, 36(2):340-347.
- [79] Qin L, Wang L, Wong MW, et al. Osteogenesis induced by extracorporeal shockwave in treatment of delayed osteotendinous junction healing[J]. J Orthop Res, 2010, 28(1):70-76.
- [80] Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats[J]. J Orthop Res, 2004, 22(3):526-534.
- [81] 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.
- [82] Chow DH, Suen PK, Fu LH, et al. Extracorporeal shockwave therapy for treatment of delayed tendon-bone insertion healing in a rabbit model: a dose-response study[J]. Am J Sports Med, 2012, 40(12):2862-2871.
- [83] Honda H, Gotoh M, Kanazawa T, et al. Hyaluronic acid accelerates tendon-to-bone healing after rotator cuff repair[J]. Am J Sports Med, 2017, 45(14):3322-3330.
- [84] Taskesen A, Ataoglu B, Özer M, et al. Glucosamine-chondroitin sulphate accelerates tendon-to-bone healing in rabbits[J]. Eklem Hastalik Cerrahisi, 2015, 26(2):77-83.
- [85] 张磊, 李智尧, 孙晋, 等. 三七总皂苷促进腱骨愈合的实验研究[J]. 中国骨伤, 2011, 24(2):132-136.
- ZHANG L, LI ZY, SUN J, et al. Effects of Panax Notoginseng Saponins on autograft tendon healing in bone tunnel: interface histological characteristics[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(2):132-136. Chinese with abstract in English.
- (收稿日期:2018-02-25 本文编辑:连智华)

·读者·作者·编者·

本刊关于作者姓名排序的声明

凡投稿本刊的论文,其作者姓名及排序一旦在投稿时确定,在编排过程中不再作改动,特此告知。

《中国骨伤》杂志社