

生物材料改善肌腱病治疗的应用进展

韩启斌 白浪 杨兴

摘要 肌腱病是临床常见疾病,受损伤肌腱自我修复过程缓慢,易造成胶原退变和瘢痕形成,导致局部功能障碍。生物材料具有良好的生物相容性和力学性能,近年来其作为组织工程支架及细胞和药物递送体在促进肌腱细胞再生,抑制肌腱组织炎症反应,防止肌腱周围粘连等方面显示出良好效果,被广泛应用于肌腱病相关研究中。该文对以水凝胶、静电纺丝及脱细胞支架为主体的生物材料在改善肌腱病治疗中的应用进展进行综述。

关键词 肌腱病;生物材料;组织工程;应用进展

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.03.009

肌腱是连接肌肉与骨骼的质韧组织,由少量细胞和大量细胞外基质(ECM)组成。当受到的机械负荷超过其可承受范围时,肌腱组织会逐渐变性,失去原有的组织结构和力学性能,进而演变为肌腱病^[1]。肌腱的自我修复过程缓慢,发生病变后容易形成纤维沉积和瘢痕,导致治疗困难和较高的病变复发率^[2]。生物材料因具有良好的生物相容性和生物力学性能,并可作为多种介导肌腱组织修复再生信号的递送体,已在肌腱组织工程研究中得到广泛应用。

1 肌腱病的病理特征

肌腱病的发病机制迄今尚未完全阐明。病变腱组织的一个显著特点是胶原退变和纤维紊乱,伴肌腱细胞变性和血管化,有时也会出现纤维蛋白沉积、钙化和脂质积聚^[3]。过度使用是肌腱损伤和变性的最常见原因,此外,体质量、营养和年龄等内在因素也与肌腱损伤有密切关系^[4]。受损肌腱愈合缓慢,且难以恢复正常肌腱的结构完整性和机械强度。由于各种应力和机械负荷引起基质分解与合成之间失平衡,肌腱变性过程也被认为是基质适应和重塑的失败^[5]。

以往研究中,肌腱病一直被认为是由单纯的肌腱组织退行性变所引起,然而近年来越来越多的研究发

现,炎症反应也参与肌腱病的发生发展过程中。已有研究证实,肌腱病变早期肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-10等炎症介质均呈高表达,进而导致炎症的级联反应发生^[6]。炎症微环境还可以诱导肌腱干细胞(TDSC)成软骨分化或成骨分化,致使肌腱组织异位钙化,影响其功能^[7]。Dakin等^[8]发现,病变肌腱组织中M1型促炎巨噬细胞比例明显上升,同时肌腱细胞受炎症刺激后高表达间质成纤维细胞激活标志物,进一步加重肌腱病。上述研究均表明,炎症与变性可能非各自独立存在,两者间往往相互影响。肌腱损伤早期存在一定的炎症反应,晚期炎症反应逐渐消退,而肌腱退行性变则贯穿始终。

2 损伤肌腱的修复

目前的研究认为,损伤肌腱的修复包括三个密切关联的过程:组织炎症期、细胞增殖期和ECM重塑期。肌腱受损后,炎症细胞首先聚集于损伤部位并释放炎症介质,促进局部微血管网络形成。数天后,肌腱细胞开始增殖,合成并释放大量的ECM成分,主要为随机排列的蛋白多糖和Ⅲ型胶原。6~8周后,基质开始缓慢重塑,Ⅲ型胶原向Ⅰ型胶原转变,沿肌腱纵轴排列并相互交联,以恢复肌腱原有的硬度和抗拉强度,这一过程将持续数月至数年^[3]。许多生物活性分子,包括转化生长因子(TGF)- β 1、胰岛素样生长因子(IGF)-1、血小板衍生生长因子(PDGF)等均参与肌腱的内源性修复过程,并具有不同的生物学效应。

然而,肌腱组织再生能力很弱,仅依靠制动、减负、抗炎甚至外科手术等传统治疗方法往往难以恢

基金项目:苏州市科技局民生科技-医疗卫生应用基础研究(SYS2019101、SYSD2018207)、江苏省卫生计生委科研课题(H2018027)、苏州市科技局民生科技-科技示范工程(SS201805)

作者单位:215008, 南京医科大学附属苏州医院骨科与运动医学中心

通信作者:杨兴 E-mail: xingyangsz@126.com

复肌腱的正常组织结构,最终导致瘢痕形成,肌腱力学性能下降^[9]。

3 生物材料在肌腱修复中的应用

生物材料具有高度生物相容性,良好的生物力学性能,以及可修饰性,在组织工程领域被广泛应用。肌腱修复方面,已有诸多天然聚合物、合成聚合物及其杂化的复合材料被研发应用,且取得良好成效,这些生物材料主要以水凝胶、静电纺丝、脱细胞支架等形式呈现^[10]。

3.1 水凝胶生物材料

水凝胶是亲水性聚合物交联形成的三维网状结构,具有很好的生物相容性及物质传递能力^[11],被广泛用于模拟 ECM 以及局部递送药物、细胞和生长因子。天然水凝胶在机械强度上有所欠缺,为此 Sundaram 等^[12]将壳聚糖水凝胶与经热处理的聚左旋乳酸(PLLA)微纤维结合以模拟肌腱 ECM,其中前者可提供利于细胞生长的多孔微环境,后者能维持支架的力学完整性。该材料在肌腱再生研究中展现出良好性能。González-Quevedo 等^[13]开发了一种纳米纤维蛋白-琼脂糖水凝胶,并用京尼平交联以增强其力学性能。进一步的实验显示,该材料能够改善大鼠跟腱损伤局部的微环境,促进组织修复和纤维重塑。Yin 等^[14]使用由天然精氨酸、丙氨酸和天冬氨酸合成的多肽水凝胶,探索针对衰老或退行性 TDSC 的年轻化策略。该多肽水凝胶材料可通过自组装在体外重现 TDSC 的三维天然微环境特征,将培育的衰老或退行性 TDSC 恢复至正常的细胞形态和生物力学特性。

Wang 等^[15]以明胶为载体制备负载塞来昔布的磁响应水凝胶敷料(明胶/ Fe_3O_4 /塞来昔布),并联合脉冲电磁场用于治疗肌腱损伤。他们发现,该水凝胶敷料中三者的协同作用能够有效减轻腱组织炎症,使损伤局部 M2 型促修复巨噬细胞比例增加。Yin 等^[16]设计一种负载 TDSC 的温敏性丁二异氰酸酯-I 型胶原水凝胶,能够在约 25 °C 发生溶胶-凝胶转变,将其注射入人体即可自动成胶。体外实验显示该水凝胶能够长期、稳定地促进 TDSC 的腱系分化,加速 I 型胶原合成。Li 等^[17]研发一种具有高载药量和高机械强度并可生物降解的黏土纳米颗粒-海藻酸盐水凝胶,并证明该复合材料可持续性局部释放 IGF-1,具有促进大鼠跟腱再生的能力。

物理、生化和机械等特性的特殊组合可能是水凝胶材料的发展趋势。传统水凝胶材料存在外部尺

寸较大、递送效率难以控制等问题,近年水凝胶微球作为替代材料得到广泛研发。水凝胶微球在传统水凝胶材料基础上兼具可注射性和模块化特性,其应用前景广阔^[18]。Chen 等^[19]将姜黄素包埋于壳聚糖水凝胶微球中,经微创注射至大鼠跟腱损伤模型局部。他们发现,负载姜黄素的水凝胶微球较单纯药物能更长效地调控局部炎症反应。Kang 等^[20]用微流控方法制备了均一、稳定的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)多孔微球,并在其表面接合 PDGF 和肝素,将其应用于兔肩袖肌腱病模型中。他们发现,这种方法不仅可抑制多种炎症因子表达,还能促进胶原蛋白分泌和肌腱形成标志物表达,从而促进肌腱愈合。Zhou 等^[21]使用 PLGA 微球负载环氧合酶工程化微 RNA(miRNA),并将其嵌入透明质酸水凝胶中,形成一种新型局部持续基因递送系统。他们发现,该系统能长效抑制环氧合酶表达,减轻炎症反应,防止肌腱粘连。

3.2 静电纺丝生物材料

静电纺丝是用途广泛的超薄纤维制备技术,可以制备模拟 ECM 的纤维材料,为细胞生长发育提供适宜环境^[22]。功能化电纺纤维膜还能有效阻隔肌腱与腱周组织,预防和缓解肌腱粘连^[23]。Wang 等^[24]开展研究在聚己内酯(PCL)/聚 2-甲基丙烯酸氧基乙基磷酸胆碱(PMPC)复合纳米纤维膜上构建超润滑表面。他们通过在受控相对湿度下的静电纺丝技术,使 PMPC 在 PCL 纤维膜表面形成结合水化层,生成摩擦系数极小的水合润滑表面,从而显著减少肌腱修复过程中的组织粘连。Liu 等^[25]报道,将细胞外信号调节激酶(ERK)2-小干扰 RNA(siRNA)聚合物递送系统电纺于聚乳酸/透明质酸膜上,该电纺复合膜通过减少成纤维细胞增殖和 III 型胶原纤维沉积,下调 ERK2 及其下游信号,可达到抑制粘连形成的作用。

单向排列的电纺丝纤维可为肌腱细胞提供接触指导,使肌腱细胞与其 ECM 形成接近正常肌腱组织的高度有序结构^[26]。Rinoldi 等^[27]为再现肌腱束的形态和结构,设计并通过静电纺丝技术制备一种负载人骨髓间充质干细胞(BMSC)和骨形态发生蛋白-12 的高取向细胞水凝胶三维支架,并给予支架一定程度的机械拉伸,以模拟天然肌腱组织中发生的改变。该支架的纤维排列方向与机械刺激相结合,产生高度优先的纵向细胞取向,进而促进 BMSC 的腱系分化及胶原纤维生成和有序排列。近期的另

一项研究发现,巨噬细胞可能作为机械敏感细胞在肌腱修复过程中发挥重要作用,生物材料纤维形态的微小紊乱足以诱导巨噬细胞、肌腱细胞释放促炎信号^[28]。高度有序的生物材料支架不仅可以加速肌腱基质合成,还能促进巨噬细胞向 M2 表型转化,改善局部炎症微环境^[29]。

Wang 等^[30]研究制备一种双层 PLLA 电纺膜,其内层膜为定向排列以促进肌腱修复,外层膜为随机取向以防止腱周粘连。肌腱细胞合成分泌的胶原在内层膜引导下定向重排,定向排列的胶原也能进一步促进肌腱的分化和再生。与单层膜相比,双层膜结构为损伤后早期活动提供了滑动空间,并可通过膜降解后留下的滑动间隙防止腱周粘连^[31]。该双层 PLLA 膜的促修复及抗粘连功能在鸡伸屈肌腱损伤模型上获得有效验证,同时,使用该双层 PLLA 膜也避免了引入外源性药物或生物活性分子可能带来的不良反应^[30-31]。

3.3 脱细胞生物支架

脱细胞生物支架是利用脱细胞技术去除组织中细胞和 DNA 成分的天然组织工程支架,其在降低免疫原性的同时保留了 ECM 成分,与人工支架相比,它的结构和生化性能更接近体内细胞的自然环境^[32]。不同组织来源的生物支架已被广泛应用于肌肉骨骼系统损伤后修复的研究中^[33],肌腱组织因含大量基质成分成为研究热点。

羊膜是天然高分子半透膜,具有表面光滑、富含基质及细胞因子的特性^[34],是预防肌腱粘连的理想生物材料。Sang 等^[35]对新鲜羊膜进行脱细胞处理,并开展体内、体外实验研究。研究表明,脱细胞羊膜通过释放 TGF- β 1 和碱性成纤维细胞生长因子可加速肌腱细胞增殖,在隔离外源性黏附组织的同时可促进肌腱组织的内源性愈合。Liu 等^[36]在脱细胞羊膜表面通过静电纺丝技术涂覆 PCL 纳米纤维形成多层复合膜,构建了符合肌腱修复周期的生长因子缓释体系,PCL 纤维同时也能作为基质排列提供指引。

脱细胞肌腱支架是去除细胞成分的肌腱 ECM,其生物活性成分、胶原蛋白排列和生物力学特性与天然肌腱高度相似^[37],是肌腱修补的良好选择。Zhang 等^[38]研究脱细胞牛肌腱支架在兔跟腱缺损重建中的作用。他们发现,组织学检查显示该支架可促进宿主细胞浸润和新生纤维组织整合,术后 12 周可见跟腱样结构形成以及排列整齐的胶原纤维,

且无明显免疫排斥反应。为了增强肌腱组织修复能力,Xie 等^[39]将 BMSC 负载至脱细胞肌腱支架。实验结果表明,在兔跟腱损伤模型中移植该复合材料支架可产生协同效应,干细胞在支架微环境中分化为肌腱细胞,可促进肌腱组织的再生与修复。同样的方法也在兔肩袖损伤修复研究中得到验证^[40]。然而,异种来源脱细胞支架的免疫原性仍是有待深入探究的问题。

Li 等^[41]以定向纺丝的 PCL 纤维支架为模板,将其植入自体皮下数周后形成 ECM 沉积,随后去除聚合物模板及细胞,形成具有中空和对齐微通道结构的自体脱细胞基质支架。他们将该支架应用于大鼠跟腱缺损模型中,显示出优异的组织再生能力,且无传统肌腱修复带来的风险,也不需要额外的细胞播种或药物干预。无独有偶,为了克服动物脱细胞支架在可用性、成本及伦理等方面存在的问题,Negrini 等^[42]对植物组织脱细胞支架的应用潜力进行探索研究。他们发现,芹菜衍生支架具有定向排列的微通道结构,且其生物力学性能优异;同时,体外实验显示该支架具有支持肌腱细胞黏附和增殖的能力,表明该类支架在促进肌腱修复方面具有潜在应用前景。

4 总结与展望

由于肌腱组织具有富基质、乏细胞的特性,其自我修复过程缓慢,现有的肌腱病治疗方案不能使病变肌腱完全修复再生,存在病情迁延、预后不佳等问题。近年,在改善肌腱病治疗的研究中,生物材料的应用显示出良好发展前景。理想的肌腱愈合方案一方面可减轻炎症反应,预防组织粘连,另一方面应具有促进 ECM 修复和重塑的作用。不同类型生物材料具有不同特性,材料与生物活性成分组合以及多种材料间的组合,有望进一步改善肌腱病预后,这也是肌腱组织工程领域的研究趋势。

参考文献

- [1] Andarawis-Puri N, Flatow EL, Soslowsky LJ. Tendon basic science: development, repair, regeneration, and healing[J]. J Orthop Res, 2015, 33(6): 780-784.
- [2] Scott A, Squier K, Alfredson H, et al. ICON 2019: International Scientific Tendinopathy Symposium Consensus: clinical terminology[J]. Br J Sports Med, 2020, 54(5): 260-262.
- [3] Wu F, Nerlich M, Docheva D. Tendon injuries: basic science and new repair proposals[J]. EFORT Open Rev, 2017, 2(7): 332-342.

- [4] Snedeker JG, 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.
- [5] Magnusson SP, Langberg H, Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(5): 262-268.
- [6] Tang C, Chen Y, Huang J, et al. The roles of inflammatory mediators and immunocytes in tendinopathy[J]. *J Orthop Translat*, 2018, 14: 23-33.
- [7] Hu JJ, Yin Z, Shen WL, et al. Pharmacological regulation of in situ tissue stem cells differentiation for soft tissue calcification treatment[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(4): 1083-1096.
- [8] Dakin SG, Newton J, Martinez F, et al. Chronic inflammation is a feature of Achilles tendinopathy and rupture[J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(6): 359-367.
- [9] Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Inflammatory mechanisms in tendinopathy: towards translation[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(2): 110-122.
- [10] Beldjilali-Labro M, Garcia AG, Farhat F, et al. Biomaterials in tendon and skeletal muscle tissue engineering: current trends and challenges[J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(7): 1116.
- [11] Naahidi S, Jafari M, Logan M, et al. Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications[J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35(5): 530-544.
- [12] Sundaram MN, Deepthi S, Mony U, et al. Chitosan hydrogel scaffold reinforced with twisted poly(L lactic acid) aligned microfibrillar bundle to mimic tendon extracellular matrix[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 122: 37-44.
- [13] González-Quevedo D, Díaz-Ramos M, Chato-Astrain J, et al. Improving the regenerative microenvironment during tendon healing by using nanostructured fibrin/agarose-based hydrogels in a rat Achilles tendon injury model[J]. *Bone Joint J*, 2020, 102-B(8): 1095-1106.
- [14] Yin H, Strunz F, Yan Z, et al. Three-dimensional self-assembling nanofiber matrix rejuvenates aged/degenerative human tendon stem/progenitor cells[J]. *Biomaterials*, 2020, 236: 119802.
- [15] Wang J, Wang L, Gao Y, et al. Synergistic therapy of celecoxib-loaded magnetism-responsive hydrogel for tendon tissue injuries[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 592068.
- [16] Yin H, Yan Z, Bauer RJ, et al. Functionalized thermosensitive hydrogel combined with tendon stem/progenitor cells as injectable cell delivery carrier for tendon tissue engineering[J]. *Biomed Mater*, 2018, 13(3): 034107.
- [17] Li J, Weber E, Guth-Gundel S, et al. Tough composite hydrogels with high loading and local release of biological drugs[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(9): e1701393.
- [18] Daly A, Riley L, Segura T, et al. Hydrogel microparticles for biomedical applications[J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5: 20-43.
- [19] Chen Y, Xie Y, Liu M, et al. Controlled-release curcumin attenuates progression of tendon ectopic calcification by regulating the differentiation of tendon stem/progenitor cells[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109711.
- [20] Kang S, Yoon JS, Jy L, et al. Long-term local PDGF delivery using porous microspheres modified with heparin for tendon healing of rotator cuff tendinitis in a rabbit model[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 209: 372-381.
- [21] Zhou YL, Yang QQ, Yan YY, et al. Localized delivery of miRNAs targets cyclooxygenases and reduces flexor tendon adhesions[J]. *Acta Biomater*, 2018, 70: 237-248.
- [22] Kishan AP, Cosgriff-Hernandez EM. Recent advancements in electrospinning design for tissue engineering applications: a review[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(10): 2892-2905.
- [23] Deepthi S, Sundaram MN, Deepthi Kadavan J, et al. Layered chitosan-collagen hydrogel/aligned PLLA nanofiber construct for flexor tendon regeneration[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 153: 492-500.
- [24] Wang Y, Cheng L, Wen S, et al. Ice-inspired superlubricated electrospun nanofibrous membrane for preventing tissue adhesion[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(9): 6420-6428.
- [25] Liu S, Wu F, Gu S, et al. Gene silencing via PDA/ERK2-siRNA-mediated electrospun fibers for peritendinous antiadhesion[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(2): 1801217.
- [26] Xue J, Xie JW, Liu WY, et al. Electrospun nanofibers: new concepts, materials, and applications[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(8): 1976-1987.
- [27] Rinoldi C, Costantini M, Kijeńska-Gawrońska E, et al. Tendon tissue engineering: effects of mechanical and biochemical stimulation on stem cell alignment on Cell-Laden hydrogel yarns[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(7): e1801218.
- [28] Schoenenberger AD, Tempfer H, Lehner C, et al. Macromechanics and polycaprolactone fiber organization drive macrophage polarization and regulate inflammatory activation of tendon in vitro and in vivo[J]. *Biomaterials*, 2020, 249: 120034.
- [29] Schoenenberger AD, Foolen J, Moor P, et al. Substrate fiber alignment mediates tendon cell response to inflammatory signaling[J]. *Acta Biomater*, 2018, 71: 306-317.
- [30] Wang W, Zhao J, Yao Z, et al. Oriented inner fabrication of bi-layer biomimetic tendon sheath for anti-adhesion and tendon healing[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320944779.
- [31] Wang W, He N, Yao Z, et al. An integrative Dual-Layer Poly-L-Lactic acid fibrous membrane prevents peritendinous adhesions[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 387.

- [32] Inci I, Norouz DA, Ozel C, et al. Decellularized inner body membranes for tissue engineering: a review[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2020, 31(10): 1287-1368.
- [33] Hanai H, Jacob G, Nakagawa S, et al. Potential of soluble decellularized extracellular matrix for musculoskeletal tissue engineering: comparison of various mesenchymal tissues[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 581972.
- [34] Zhao C, Liu C, Yu K, et al. Experimental study of tendon sheath repair via decellularized amnion to prevent tendon adhesion[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205811.
- [35] Sang R, Liu Y, Kong L, et al. Effect of acellular amnion with increased TGF- β and bFGF levels on the biological behavior of tenocytes[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 446.
- [36] Liu C, Tian S, Bai J, et al. Regulation of ERK1/2 and SMAD2/3 pathways by using multi-layered electrospun PCL-amnion nanofibrous membranes for the prevention of post-surgical tendon adhesion[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 927-942.
- [37] Wang S, Wang Y, Song L, et al. Decellularized tendon as a prospective scaffold for tendon repair[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 77: 1290-1301.
- [38] Zhang CH, Jiang YL, Ning LJ, et al. Evaluation of decellularized bovine tendon sheets for Achilles tendon defect reconstruction in a rabbit model[J]. *Am J Sports Med*, 2018, 46(11): 2687-2699.
- [39] Xie S, Zhou Y, Tang Y, 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.
- [40] Lu CC, Zhang T, Amadio PC, et al. Lateral slit delivery of bone marrow stromal cells enhances regeneration in the decellularized allograft flexor tendon[J]. *J Orthop Translat*, 2019, 19: 58-67.
- [41] Li W, Midgley AC, Bai Y, et al. Subcutaneously engineered autologous extracellular matrix scaffolds with aligned microchannels for enhanced tendon regeneration [J]. *Biomaterials*, 2019, 224: 119488.
- [42] Negrini NC, Toffoletto N, Faré S, et al. Plant tissues as 3D natural scaffolds for adipose, bone and tendon tissue regeneration[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 723.

(收稿日期:2021-02-25)

(本文编辑:杨晓娟)

(上接第 143 页)

- [26] Barbier O, Danis J, Versier G, et al. When the tendon autograft is dropped accidentally on the floor: a study about bacterial contamination and antiseptic efficacy [J]. *Knee*, 2015, 22(5): 380-383.
- [27] Cooper DE, Arnoczky SP, Warren RF. Contaminated patellar tendon grafts: incidence of positive cultures and efficacy of an antibiotic solution soak: an in vitro study[J]. *Arthroscopy*, 1991, 7(3): 272-274.
- [28] Molina ME, Nonweiller DE, Evans JA, et al. Contaminated anterior cruciate ligament grafts: the efficacy of 3 sterilization agents[J]. *Arthroscopy*, 2000, 16(4): 373-378.
- [29] 申思源, 朱国英, 陆金荣, 等. 关节镜下 ACL 重建患者术后膝关节感染的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(9): 2093-2095.
- [30] Ekdahl V, Stålmán A, Forssblad M, et al. There is no general use of thromboprophylaxis and prolonged antibiotic prophylaxis in anterior cruciate ligament reconstruction: a nation-wide survey of ACL surgeons in Sweden[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(8): 2535-2542.
- [31] Kuršumović K, Charalambous CP. Graft salvage following infected anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Bone Joint J*, 2016, 98B(5): 608-615.

(收稿日期:2021-02-27)

(本文编辑:富饶)