

# 肩袖损伤脂肪浸润研究进展

郭栋 段海燕 汪滋民 何伟华

**摘要** 长期随访研究发现肩袖损伤修复术后有较高复发率,而脂肪浸润参与相关病理发展进程,并可能是手术失败或预后不良的重要原因之一。动物模型研究和临床研究均发现肩袖损伤,尤其是慢性肩袖损伤或巨大肩袖损伤发病过程中更易出现脂肪浸润和肌肉萎缩,这种病理改变并不因为手术干预而中止。有研究表明 Wnt 信号通路及转录因子 PPAR 和 C/EBP $\beta$  等参与脂肪细胞生成和转化。寻找肩袖损伤患者脂肪浸润易发因素等已成为近年研究热点。

**关键词** 肩袖损伤;复发;脂肪浸润;机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-7083.2012.06.005

肩袖损伤在肩关节损伤中约占 20%,是引起肩关节疼痛和功能障碍的主要原因之一。尽管随着肩关节镜技术及相关器械的发展,肩袖损伤微创手术修复已取得显著疗效,但术后仍可能出现肩袖撕裂。有报道显示,肩袖损伤术后 3~5 年仍有 30%~50%再撕裂率<sup>[1]</sup>,而巨大肩袖损伤术后复发率则高达 94%<sup>[2]</sup>。临床研究发现,脂肪浸润在肩袖损伤病理发展过程中扮演重要角色,并可能是手术失败或预后不良的重要原因之一<sup>[3]</sup>。本文就肩袖损伤过程中脂肪浸润发病机制及其临床研究进展作一综述。

## 1 脂肪浸润及其分级

肩袖损伤不仅仅是肌腱问题,通常肌肉也会不同程度受累。肌腱撕裂可能会导致渐进性、不可逆性肌肉内脂肪浸润,受累肌肉可能不仅限于撕裂的肌肉,还会累及邻近肌肉,这种肌肉内脂肪浸润的病理学描述由 Goutallier 等<sup>[4]</sup>于 1989 年首先报道。肩袖撕裂或严重损伤时肌腱对骨的附着力丧失,引起肌肉生理、结构和功能改变,使得肌肉在径向(肌肉组织横截面)和纵向均发生萎缩<sup>[5]</sup>,肌肉相应显微结构也发生变化,如肌小节长度和数量减少、肌原纤维溶解和变性<sup>[6]</sup>并被脂肪组织替代,增生的脂肪会累积于肌束内、外及腱内<sup>[7]</sup>。因此,肌肉萎缩和脂肪浸润成为肩袖损伤,尤其是慢性肩袖损伤或巨大肩袖损伤的两大并发症。

脂肪浸润影像分级最早由 Goutallier 等<sup>[4]</sup>提出,即基于肩关节 CT 横断面图像基础对脂肪浸润进行量化分级:0 级为无脂肪浸润,1 级为少量脂肪浸润,2 级为肌肉量大于脂肪浸润量,3 级为肌肉量等于脂肪浸润量,4 级为脂肪浸润量大于肌肉量。Goutallier 等<sup>[8]</sup>随后报道以上分级标准可以预测肩袖修补手术预后情况<sup>[8]</sup>,但这种基于 CT 横断面图像的定量分级标准会因个体主观性导致评级者自身可信度较低。Fuchs 等<sup>[9]</sup>报道对 41 例接受肩袖损伤手术患者分别作 CT 和 MRI 检查 and 对比评估,并提出基于 MRI 的脂肪浸润分级。Fuchs 分级简化为 3 级,与

Goutallier 分级有一定的对应匹配。随着对比分辨率不断提高,MRI 能够更好地区分肌肉纤维组织和脂肪,因此临床肩关节评估中心大多采用 MRI 评级。

## 2 动物模型和细胞水平研究

为了更好地研究肩袖损伤中脂肪浸润的自然病程,相继建立有羊、犬、兔、大鼠等多种肩袖损伤动物模型,并发现类似于临床患者的脂肪浸润和肌肉萎缩现象<sup>[10]</sup>。Rubino 等<sup>[11]</sup>报道经切断新西兰白兔冈上肌肌腱构建肩袖损伤模型,发现脂肪浸润一般是在肩袖损伤 6 周后才受检到,且浸润呈不均匀性,通常在肌肉远端、靠近肌肉-肌腱交界处浸润程度更为严重。Liu 等<sup>[12]</sup>报道构建大鼠肩袖损伤模型,在切断肌腱 2 周后发现冈上肌和冈下肌湿重分别减少 25.4%和 28.9%,而在手术修复 6 周后两组肌肉分别减少 13.2%和 28.3%,并开始发现脂肪浸润(仅局限于冈下肌)。关于脂肪浸润产生的原因,目前报道不一。除了前面所述的腱-骨附着力丧失所致外,还有部分学者提出可能是肩袖撕裂引起神经损伤所致,脂肪浸润只是受累肌肉失神经支配的产物之一。一些研究显示,肩袖损伤伴发肩胛上神经损伤动物模型中脂肪浸润和肌肉萎缩现象更为显著<sup>[13]</sup>。有趣的是,Rowshan 等<sup>[14]</sup>经兔模型研究发现,单纯神经损伤也会产生与肩袖损伤表象相同的脂肪浸润,但在其他动物模型中并未发现类似现象。多种动物模型研究显示,即使手术修复断裂的肌腱,脂肪浸润依然持续且不可逆转。然而 Coleman 等<sup>[15]</sup>研究表明,肩袖损伤脂肪浸润早期予以手术修复,受损肌腱可以部分得到恢复。这一发现对临床治疗有一定提示意义,肩袖损伤宜早期手术治疗。

脂肪浸润发生过程中脂肪细胞的来源尚不清楚,目前主要考虑是由肌肉组织中固有的干细胞或多潜能细胞分化而来,但也不排除招募其他组织的脂肪细胞趋化而来<sup>[16]</sup>。已知脂肪细胞是由间充质干细胞分化而来,后者可分化为多种组织类型的祖细胞,包括软骨细胞、成肌细胞和脂肪细胞。在间充质干细胞成熟分化为过程中,转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)和 CCAAT 增强子结合蛋白(C/EBP) $\beta$  参与脂肪前期细胞的转化和

成熟<sup>[17]</sup>, 转录因子 MyoD1 和 Myf5 则参与成肌细胞向成熟肌细胞的转化<sup>[18]</sup>。Wnt 信号通路直接参与了成肌细胞向脂肪细胞的转化。体外研究<sup>[19]</sup>表明, Wnt 信号通路在激活状态下可抑制脂肪细胞形成, 在失活状态下则会引起成肌细胞自发地向脂肪细胞转化。另一项研究<sup>[20]</sup>显示, 肌肉处于持续牵拉状态会使 Wnt 信号通路激活, 进而抑制成肌细胞向脂肪细胞转化。因此不难推测, 肌腱对骨的附着力丧失可通过抑制 Wnt 信号通路使肌肉组织内的多能干细胞或祖细胞向脂肪细胞转化, 进而导致肌肉内脂肪细胞累积, 形成脂肪浸润的病理改变。

Frey 等<sup>[21]</sup>首先报道经肩袖损伤羊模型研究脂肪浸润相关基因表达, 发现切断肌腱 16 周后 PPAR 和 Myf5 基因表达水平分别上调 2.1 倍和 2.3 倍, 表明肌腱失去对骨的附着力后可引起产生肌细胞和脂肪细胞的基因表达。然而该研究未对脂肪浸润程度进行评估, 所以 PPAR $\gamma$  和 Myf5 基因表达上调并不能与脂肪浸润相联系。Itoigawa 等<sup>[16]</sup>经鼠 C2C12 成肌细胞株体外成脂诱导培养研究发现, 转录因子 PPAR 和 C/EBP $\alpha$  表达水平上调; 同时经 Wnt 信号通路研究发现, Wnt10b 表达水平在肌腱切除后也相应下降, 提示 Wnt10b 是脂肪浸润发生和进展的一个关键信号分子。Kim 等<sup>[13]</sup>经啮齿类动物模型研究发现, 随着肌肉负载力的丧失, 调控脂肪细胞基因表达的转录因子 (PPAR、C/EBP $\alpha$ 、leptin) 及调控肌细胞基因表达的转录调控因子 (myogenin、MyoD1、Myf5) 均上调。近期研究发现成肌细胞在 PPAR、C/EBP $\alpha$  调控下可分化为脂肪细胞, 因此可以认为肌肉中固有多能干细胞或祖细胞的转分化, 可能是脂肪浸润病理改变中脂肪细胞的重要来源。此外, 肌腱可能是脂肪前期细胞的另一个重要来源。有研究发现, 兔模型肩袖肌腱中存在“肌腱干细胞”, 这种细胞可在体外分化为脂肪细胞<sup>[22]</sup>, 而脂肪浸润更容易发生在受损肌肉远端、靠近肌腱-肌肉交接处<sup>[14]</sup>; 因此认为, 不能排除腱细胞或“肌腱干细胞”也是肩袖损伤后脂肪细胞的重要来源。

### 3 临床研究

临床研究早已发现, 脂肪浸润与肩袖损伤修复术后再断裂及预后不良密切相关。Burkhart 等<sup>[23]</sup>报道对 22 例伴有不同程度脂肪浸润 (Goutallier Ⅲ级 17 例, Ⅳ级 5 例) 的慢性肩袖损伤患者进行术后随访研究, 发现 Goutallier Ⅲ级脂肪浸润患者术后功能改善较Ⅳ级患者更为显著。另一项基于 MRI 检查的前瞻性研究<sup>[3]</sup>结果表明, 脂肪浸润和肌肉萎缩是肩袖术后预后不良的两项独立预测指标, 肩袖损伤手术预后与脂肪浸润程度密切相关; 即使肩袖修补后, 冈上肌和冈下肌脂肪浸润和肌肉短缩等病理过程依然持续进展。Zumstein 等<sup>[24]</sup>报道对 27 例肩袖损伤患者进行随访研究, 结果显示修补手术 3 年后再断裂率为 37%, 10 年后 (最终 23 例获得随访) 再断裂率为 57%; 冈上肌和冈下肌脂肪浸润较术前均有增加, 且再断裂患者脂肪浸润更为严重。也有类似研究显示手术

干预并不能逆转或改善脂肪浸润和肌肉萎缩。Yamaguchi<sup>[25]</sup>最近报道却得出不同结论, 24 例肩袖损伤伴肌肉萎缩和脂肪浸润患者手术修复后平均随访 38.9 个月 (18~71 个月), 其中手术修复良好患者肌肉萎缩和脂肪浸润均有明显改善, 但再撕裂患者肌肉萎缩和脂肪浸润则变得更为严重; 因此提出, 良好的外科手术技术可能会使部分患者肌肉萎缩和脂肪浸润得到改善, 但仍有部分患者的脂肪浸润即使手术修复再成功也不会逆转。总之, 目前学者们的共识是, 肩袖损伤手术失败患者中均可出现严重脂肪浸润, 因此肩袖损伤治疗和改善预后的重要思路在于阻止脂肪浸润进一步发展, 而探究何种肩袖损伤更容易发生脂肪浸润并寻找相应特征, 已成为当前研究热点。

早期尸体研究显示, 冈上肌肌腱撕裂的长度与脂肪浸润等级相关。Kim 等<sup>[26]</sup>通过对 251 例受累肩关节横截面分析发现, 脂肪浸润取决于肌腱撕裂的长度、宽度及是否全层撕裂, 且冈上肌肌腱前部撕裂与脂肪浸润增加密切相关, 因此提出对这种类型患者宜早期手术。Cheung 等<sup>[27]</sup>回顾分析 377 例肩关节 MRI 资料, 发现脂肪浸润更易发生于冈下肌, 其中 2 级或 2 级以上脂肪浸润在无冈下肌撕裂、部分撕裂和完全撕裂患者中的发生率分别为 18.1%、39.4% 和 66.7%, 在肌腱完全撕裂伴回缩患者中的发生率高达 82.4%; 在脂肪浸润不伴冈下肌撕裂患者中脂肪浸润程度与伴有的冈上肌损伤密切相关, 2 级或 2 级以上脂肪浸润在冈上肌正常、部分撕裂和完全撕裂患者中的发生率分别为 7.8%、18.6% 和 23.5%, 在完全撕裂伴回缩患者中的发生率为 54.6%; 脂肪浸润发生程度随年龄增加而加重, 小于 50 岁年龄组患者中 2 级或 2 级以上脂肪浸润分别占冈上肌和冈下肌的 2.5% 和 5%, 大于 60 岁年龄组患者中这一比例分别达到 30% 和 42%。Melis 等<sup>[28]</sup>回顾性分析 1688 例肩袖损伤手术患者术前、术后 CT 和 MRI 资料, 旨在研究冈下肌脂肪浸润自然病程及相关因素, 结果发现大型撕裂、延迟治疗、高龄与严重而频繁的脂肪浸润相关性较大, 2 级脂肪浸润一般在肩袖损伤症状出现 2 年半后可观察到, 且冈下肌脂肪浸润要早于冈上肌和肩胛下肌。关于肩袖损伤患者脂肪浸润的易发因素尚待进一步研究, 如果有更加量化的标准或可靠依据, 将对骨科医师选择手术患者有极大帮助。

### 4 结语

脂肪浸润及其相关发病机制与肩袖损伤, 尤其是慢性巨大肩袖损伤手术预后密切相关。寻找肩袖损伤患者脂肪浸润易发因素已成为近年肩关节外科研究的热点。巨大肩袖损伤伴肌肉萎缩和脂肪浸润使得手术治疗颇为棘手, 可能是肩袖手术失败和预后不良的重要原因之一。相信随着对脂肪浸润自然病程的深入研究, 这一难题终将得到逐步解决, 以利于骨科医师术前对肩袖损伤的评估和治疗方案的选择。

(下转第 371 页)

- 18 Altat F, Osei NA, Garrido E, et al. Repair of spondylolysis using compression with a modular link and screws. *J Bone Joint Surg Br*, 2011, 93(1):73-77
- 19 李禾,邢更彦,吴奋起,等. 撑开复位内固定系统(DRFS)治疗青年腰椎峡部裂并椎体滑移. *颈腰痛杂志*, 2007, 28(5):386-388
- 20 Watkins MB. Posterolateral fusion of the lumbar and lumbosacral spine. *J Bone Joint Surg Am*, 1953, 35(4):1014-1018
- 21 Boucher HH. A method of spinal fusion. *J Bone Joint Surg Br*, 1959, 41(2):248-259
- 22 Roy-Camille R, Roy-Camille M, Demeulenaere C. Osteosynthesis of dorsal, lumbar, and lumbosacral spine with metallic plates screwed into vertebral pedicles and articular apophyses. *Presse Med*, 1970, 78(32):1447-1448
- 23 张胜利,王全平,杨欣建. 改良 Hibbs 后路植骨融合术治疗腰椎弓峡部裂及 I、II 度滑脱症. *中国医药*, 2006, 1(2):99-100
- 24 Kuslich SD, Ulstrom CL, Griffith SL, et al. The Bagby and Kuslich method of lumbar interbody fusion. History, techniques, and 2-year follow-up results of a United States prospective, multicenter trial. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1998, 23(11):1267-1278
- 25 Cagli S, Crawford NR, Sonntag VK, et al. Biomechanics of grade I degenerative lumbar spondylolisthesis. Part 2: treatment with threaded interbody cages/dowels and pedicle screws. *J Neurosurg*, 2001, 94(1 Suppl):51-60
- 26 Suk SI, Lee CK, Kim WJ, et al. Adding posterior lumbar interbody fusion to pedicle screw fixation and posterolateral fusion after decompression in spondylolytic spondylolisthesis. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1997, 22(2):210-219
- 27 Zhao J, Hou T, Wang X, et al. Posterior lumbar interbody fusion using one diagonal fusion cage with transpedicular screw/rod fixation. *Eur Spine J*, 2003, 12(2):173-177
- 28 王存平,陈印明,姜建军,等. 棘突椎板原位回植并椎间植骨治疗峡部裂性腰椎滑脱. *河北医学*, 2009, 15(4):388-390
- 29 肖奕增,郑文忠,黄春福,等. 植骨多爪钳夹式脊柱固定器治疗中老年腰椎弓峡部裂. *临床军医杂志*, 2009, 37(3):421-422
- 30 陈瑞光. 保留棘突的 H 型植骨治疗退行性腰椎滑脱. *颈腰痛杂志*, 1999, 20(2):99-100
- 31 何忠. 棘突间 H 形及横突间双植骨治疗腰椎滑脱 28 例体会. *脊柱外科杂志*, 2004, 2(2):102-103
- 32 Onik G, Helms CA, Ginsburg L, et al. Percutaneous lumbar discectomy using a new aspiration probe. *Am J Roentgenol*, 1985, 144(6):1137-1140
- 33 Mathews HH, Long BH. Endoscopy assisted percutaneous anterior interbody fusion with subcutaneous suprafascial internal fixation: evolution of technique and surgical considerations. *Orthop Int Ed*, 1995, 3:496-500
- 34 Sairyo K, Sakai T, Yasui N. Minimally invasive technique for direct repair of pars interarticularis defects in adults using a percutaneous pedicle screw and hook-rod system. *J Neurosurg Spine*, 2009, 10(5):492-495
- 35 Brennan RP, Smucker PY, Horn EM. Minimally invasive image-guided direct repair of bilateral L-5 pars interarticularis defects. *Neurosurg Focus*, 2008, 25(2):E13
- 36 Higashino K, Sairyo K, Katoh S, et al. Minimally invasive technique for direct repair of the pars defects in young adults using a spinal endoscope: a technical note. *Minim Invasive Neurosurg*, 2007, 50(3):182-186
- 37 刘焘,刘浩. 腰椎峡部裂手术治疗的研究进展. *颈腰痛杂志*, 2006, 27(4):323-326

(收稿 2012-08-15; 修回:2012-09-02)

(本文编辑:翁洁敏)

(上接第 367 页)

## 参考文献

- 1 Bales C, Anderson K. Arthroscopic double-row repair of full-thickness rotator cuff tears using a suture bridge technique. *Oper Tech Sports Med*, 2007, 15(3):144-149
- 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 Bone Joint Surg Am*, 2004, 86(2):219-224
- 3 Gladstone JN, Bishop JY, Lo IK, et al. Fatty infiltration and atrophy of the rotator cuff do not improve after rotator cuff repair and correlate with poor functional outcome. *Am J Sports Med*, 2007, 35(5):719-728
- 4 Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, et al. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop Relat Res*, 1994, 304:78-83
- 5 Ward SR, Sarver JJ, Eng CM, et al. Plasticity of muscle architecture after supraspinatus tears. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2010, 40(11):729-735
- 6 Jamali AA, Afshar P, Abrams RA, et al. Skeletal muscle response to tenotomy. *Muscle Nerve*, 2000, 23(6):851-862
- 7 Meyer DC, Hoppeler H, von Rechenberg B, et al. A pathomechanical concept explains muscle loss and fatty muscular changes following surgical tendon release. *J Orthop Res*, 2004, 22(5):1004-1007
- 8 Goutallier D, Postel JM, Lavau L, et al. Impact of fatty degeneration of the supraspinatus and infraspinatus muscles on the prognosis of surgical repair of the rotator cuff. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 1999, 85(7):668-676
- 9 Fuchs B, Weishaupt D, Zanetti M, et al. Fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff: assessment by computed tomography versus magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg*, 1999, 8(6):599-605
- 10 Kang JR, Gupta R. Mechanisms of fatty degeneration in massive rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*, 2012, 21(2):175-180
- 11 Rubino LJ, Stills HF Jr, Sprott DC, et al. Fatty infiltration of the torn rotator cuff worsens over time in a rabbit model. *Arthroscopy*, 2007, 23(7):717-722
- 12 Liu X, Manzano G, Kim HT, et al. A rat model of massive rotator cuff tears. *J Orthop Res*, 2011, 29(4):588-595
- 13 Kim HM, Galatz LM, Lim C, et al. The effect of tear size and nerve injury on rotator cuff muscle fatty degeneration in a rodent animal model. *J Shoulder Elbow Surg*, 2012, 21(7):847-858
- 14 Rowshan K, Hadley S, Pham K, et al. Development of fatty atrophy after neurologic and rotator cuff injuries in an animal model of rotator cuff pathology. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(13):2270-2278
- 15 Coleman SH, Fealy S, Ehteshami JR, et al. Chronic rotator cuff injury and repair model in sheep. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85(12):2391-2402
- 16 Itoigawa Y, Kishimoto KN, Sano H, et al. Molecular mechanism of fatty degeneration in rotator cuff muscle with tendon rupture. *J Orthop Res*, 2011, 29(6):861-866
- 17 Otto TC, Lane MD. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2005, 40(4):229-242
- 18 Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet*, 2000, 57(1):16-25
- 19 Ross SE, Hemati N, Longo KA, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*, 2000, 289(5481):950-953
- 20 Akimoto T, Ushida T, Miyaki S, et al. Mechanical stretch inhibits myoblast-to-adipocyte differentiation through Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(1):381-385
- 21 Frey E, Regenfelder F, Sussmann P, et al. Adipogenic and myogenic gene expression in rotator cuff muscle of the sheep after tendon tear. *J Orthop Res*, 2009, 27(4):504-509
- 22 Zhang J, Wang JH. Characterization of differential properties of rabbit tendon stem cells and tenocytes. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11:10
- 23 Burkhart SS, Barth JR, Richards DP, et al. Arthroscopic repair of massive rotator cuff tears with stage 3 and 4 fatty degeneration. *Arthroscopy*, 2007, 23(4):347-354
- 24 Zunstein MA, Jost B, Hempel J, et al. The clinical and structural long-term results of open repair of massive tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(11):2423-2431
- 25 Yamaguchi H, Suenaga N, Oizumi N, et al. Will preoperative atrophy and fatty degeneration of the shoulder muscles improve after rotator cuff repair in patients with massive rotator cuff tears? *Adv Orthop*, 2012, 2012:195876
- 26 Kim HM, Dahiya N, Teefey SA, et al. Relationship of tear size and location to fatty degeneration of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(4):829-839
- 27 Cheung S, Dillon E, Tham SC, et al. The presence of fatty infiltration in the infraspinatus: its relation with the condition of the supraspinatus tendon. *Arthroscopy*, 2011, 27(4):463-470
- 28 Melis B, Wall B, Walch G. Natural history of infraspinatus fatty infiltration in rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*, 2010, 19(5):757-763

(收稿:2012-07-26;修回:2012-10-03)

(本文编辑:秋实)