

肩袖损伤修复研究进展

阿不都拉·阿不都克依木 艾克拜尔·吐逊 阿布都外力·赛都拉

摘要 肩袖损伤是肩部最常见的肌肉软组织损伤,但其愈合率相对较低。一方面肩袖损伤外科修复失败率较高,另一方面肩袖本身退行性变及局部较差的血供也影响了其愈合。为了改善肩袖损伤修复效果,学者们对新修复技术进行了持续的探索,细胞外基质补片、细胞种植支架、干细胞技术、生长因子和富血小板血浆的应用等已表现出一定程度的辅助治疗效果。该文对当前肩袖损伤的临床治疗方案、动物实验研究以及处于临床前期研究的新技术进行综述。

关键词 肩袖修复;组织工程;组织修复;干细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2017.05.010

肩袖损伤为发病率仅次于腰背痛的常见肌肉骨骼系统疾病,是肩部疼痛患者最常见的病因^[1]。肩袖疾病最早可表现为肌腱病,随着肩袖组织退行性变的发展,肩袖逐渐发生部分撕裂,最终导致完全撕裂。较大的肩袖撕裂可导致肌肉废用性萎缩和脂肪浸润,最终导致不可逆性肌肉功能损伤^[2]。肩袖损伤的愈合率相对较低,有20%~95%的患者肩袖损伤不能愈合。影响愈合的因素包括肩袖撕裂程度、损伤时间、肌腱质量、脂肪浸润及外科修复技术等,肩袖本身的退行性变及较差的血供也是影响愈合的重要因素。本文总结了当前肩袖损伤的临床治疗方案、动物实验研究以及处于临床前期研究的新技术,对肩袖损伤修复的研究进展作一综述。

1 肩袖解剖及肩袖损伤病理改变

肩袖是包绕在肱骨头周围的一组肌腱复合体。肱骨头前方为肩胛下肌腱,上方为冈上肌腱,后方为冈下肌腱和小圆肌腱,这组肌腱将肱骨头稳定于肩胛盂上,其运动产生肩关节旋内、旋外和上举活动,对维持肩关节稳定和肩关节活动起着极其重要的作用。

过大的应力会导致肩袖肌腱发生反应性炎症和退行性改变。炎症反应可引起局部疼痛,肌腱应力处脂肪浸润、蛋白多糖积聚及钙化等改变,并释放多种细胞因子影响局部的细胞活性。肩袖肌腱的病理改变也受到肩袖局部微循环血供的影响^[3]。慢性肩袖撕裂通常与肌腱结构性改变相关,如肌肉量减少、脂肪浸润增多、肌肉收缩力减退等。此外,急性外伤

也是肩袖撕裂的常见病因,此时最常受累的是冈上肌腱,其次为肩胛下肌腱^[4]。

2 肩袖损伤常规治疗

肩袖损伤不会自发愈合,当患者经保守治疗后疼痛症状和肩关节功能障碍仍持续存在,则需要外科干预。无论是创伤性还是非创伤性肩袖撕裂都可以进行手术治疗,年龄较轻患者创伤性肩袖撕裂的预后显著优于退行性肩袖撕裂者^[5]。既往,肩袖损伤修复采用经三角肌的开放性手术,目前经肩关节镜修复已成为大多数肩袖损伤的常规治疗方式。

与开放性手术相比,经关节镜修复肩袖损伤在患者术后功能恢复、临床功能评分等方面并无显著差异,但可显著减少术后并发症发生、缩短术后短期疼痛时间,具有术后恢复更快、可以更早进行功能锻炼以及减小手术瘢痕等优势。

3 肩袖损伤修复新技术

3.1 细胞外基质肩袖补片

肩袖补片可降低肌腱与骨之间的张力,并为细胞生长提供附着点。同时,肩袖补片能释放生长因子,有助于肩袖损伤的生物修复。Luan等^[6]的研究使用肩关节镜技术将提取自猪的小肠黏膜下层补片植入12例患者肩关节部位,2年后MRI检查显示植入的补片增厚且与周围组织融合,不过研究未显示患者肩关节功能获得恢复。Bond等^[7]在16例肩袖损伤患者中对GraftJacket补片(一种细胞外基质人源真皮补片)进行临床评估,结果显示除3例患者修复失败外,其余患者术后上臂上举力量均显著改善。Burkhead等^[8]对17例大面积肩袖损伤患者应用GraftJacket补片进行手术治疗,结果显示24个月外周组织长入GraftJacket补片内。然而,近期一项临床随机对照试验显示,细胞外基质补片的应

作者单位: 844000, 新疆喀什地区第一人民医院骨科

通信作者: 阿布都外力·赛都拉 E-mail: abuduwali_saidula@

用并未使肩袖损伤患者显著受益^[9]。目前细胞外基质补片在肩袖损伤修复中的有效性仍存在争议,需开展进一步的研究。

3.2 细胞种植支架

Inui 等^[10]采用聚乙丙交酯(PLGA)支架修复兔冈下肌腱损伤模型,结果骨-支架交界面可见骨组织形成,并有Ⅱ型胶原蛋白和蛋白多糖成分积聚。不过,从力学强度上其破坏载荷和强度与对照组并无显著差异。Kim 等^[11]将取自兔髂骨的骨髓间充质干细胞(BMSC)进行培养并种植于 PLGA 支架上,将含与不含 BMSC 的支架分别植入兔双侧肩袖损伤模型进行对照研究,结果显示含 BMSC 支架内Ⅰ型胶原蛋白显著增加。Yokoya 等^[12]采用自体 BMSC 种植的聚乙醇酸片修复兔冈下肌损伤模型,结果显示 16 周后聚乙醇酸片上Ⅰ型胶原蛋白显著增加,且力学强度也显著加强。Shen 等^[13]采用自体肌腱干细胞/组细胞种植于蚕丝胶原支架用于修复兔肩袖损伤模型,结果显示支架上胶原成分显著增加,并且修复过程中未诱导发生炎症反应。

目前各种细胞种植支架在肩袖损伤修复中的应用仍处于临床前期实验阶段,需要确定最佳细胞/支架组合以获得理想的修复效果。

3.3 干细胞技术

Kida 等^[14]的研究采用荧光标记 BMSC 嵌入大鼠以检测肩袖损伤过程中 BMSC 的作用,实验大鼠行双侧肩袖损伤造模,左侧肱骨大结节钻孔,右侧不钻孔作为对照,结果显示术后 2、4、8 周两侧肩袖组织内均有荧光标记的 BMSC 浸润,钻孔侧荧光强度显著高于无钻孔侧,术后 4、8 周钻孔侧力学强度显著高于无钻孔侧;表明 BMSC 可以浸润到受损肩袖组织内并参与肩袖损伤修复过程。Oh 等^[15]采用兔肩袖损伤模型研究脂肪干细胞(ADSC)对肩袖损伤修复的作用,结果显示局部注射 ADSC 细胞组在术后 6 周肩袖力学强度显著高于对照组,提示脂肪干细胞能够促进兔肩袖损伤修复过程。Ellera-Gomes 等^[16]采用经骨 transosseous 缝合技术治疗 14 例肩袖损伤患者,并在术中植入自体髂骨提取的 BMSC,结果术后患者肩关节功能评分显著改善,且 MRI 检查显示肌腱与骨整合良好。但由于该临床试验缺乏对照组,其结论存在局限性。

有研究将骨髓浓缩物(BMAC)应用于肩袖损伤修复,BMAC 多取自髂骨。Hernigou 等^[17]采用单排缝合技术治疗 90 例肩袖损伤患者,其中 45 例患

者在手术中注射取自自体髂骨的 BMAC,其余 45 例未注射 BMAC 的患者作为对照组;6 个月后随访显示,BMAC 组肩袖损伤愈合率为 100%,而对照组为 67%。另一项纳入 102 例肩袖损伤患者的多中心研究^[18]显示,与未注射 BMAC 患者相比,注射 BMAC 患者的肩关节功能评分和疼痛评分均有显著改善。

动物实验研究^[14]显示,在肩袖修复过程中采用肱骨大结节钻孔技术可促进肌腱修复。学者对其机制的假设是肱骨大结节钻孔会释放出骨髓内 BMSC 及多种细胞因子,这些成分可能起到促进肩袖肌腱修复的作用。但是该技术的有效性尚未得到证实。目前 2 项应用该技术的临床研究中,一项研究显示应用该技术可使肩袖撕裂程度较大患者的术后愈合率显著改善^[19],另一项研究则未显示出术后愈合率的改善^[20]。

3.4 生长因子

生长因子能够促进组织修复和组织再生,一些研究将生长因子用于肩袖损伤修复中。Würgler-Hauri 等^[21]将血小板衍生生长因子(PDGF)应用于大鼠肩袖损伤修复模型中,结果显示 PDGF 组与对照组肩袖损伤区域胶原纤维排列无明显差异。Uggen 等^[22]采用 PDGF 涂层缝线修复羊冈下肌腱损伤,结果显示 6 周后骨-肌腱交界处愈合改善,但力学强度并无显著增加。Hee 等^[23]应用载有人重组 PDGF 的支架修复羊冈下肌腱损伤,结果显示修复后肌腱Ⅰ型胶原蛋白含量和力学强度均显著提高。Kim 等^[24]应用转化生长因子(TGF)- β 1 和 TGF- β 3 修复大鼠冈上肌腱损伤模型,TGF- β 1 组表现出含有大量Ⅲ型胶原蛋白的瘢痕介导修复,但力学强度未见提升,而 TGF- β 3 组在组织学和力学特性上与生理盐水对照组均无显著差异。迄今为止,尚无细胞因子应用于人肩袖损伤修复的研究报道。

3.5 富血小板血浆

富血小板血浆(PRP)是自体静脉血经密度梯度离心法产生的血小板浓缩物,含 PDGF、TGF- β 1、TGF- β 2、胰岛素样生长因子、表皮生长因子和血管内皮细胞生长因子等多种细胞因子。PRP 在运动医学和骨科的应用已十分广泛,但在肩袖损伤修复中的作用仍在探索。不加入抗凝剂离心产生的血小板浓缩物被称为富血小板纤维蛋白(PRF)。有学者认为 PRP 和 PRF 可通过增加组织局部生长因子浓

度和促进血管再生来促进肌腱修复,但目前 PRP 和 PRF 应用于肩袖损伤修复的临床研究结果不尽一致。有研究^[9]显示,使用富含白细胞的 PRF 对肩袖损伤修复并无促进。使用不含白细胞 PRF 的研究则结果各异,2 项研究显示不含白细胞 PRF 能显著降低肩袖再撕裂发生率^[25-26],1 项研究显示不含白细胞 PRF 对修复结果并无影响^[27],另 2 项研究则显示不含白细胞 PRF 增加肩袖损伤修复失败率^[28-29]。使用含白细胞 PRP 的研究显示了肯定的结果,1 项研究显示含白细胞 PRP 能降低肩袖再撕裂发生率^[30],另 1 项研究显示含白细胞 PRP 能显著改善肌腱修复的完整性^[31]。而在使用不含白细胞 PRP 的研究中,3 项研究显示不含白细胞 PRP 能显著降低肩袖再撕裂发生率^[32-34],1 项研究显示不含白细胞 PRP 并无显著效果^[35]。

综上所述,PRP 对肩袖损伤修复效果的研究结果存在差异,而且由于研究中 PRP 和 PRF 的采集方法、血小板浓度、生长因子浓度、白细胞含量、外科修复方法和术后康复等不尽相同,因此对研究结果进行对比评估存在较大困难。因此,对于 PRP 和 PRF 在肩袖损伤修复中的效果仍有待明确。

4 结语

目前肩袖损伤的治疗策略中,无论是采用开放性手术,还是小切口或关节镜手术,均存在术后恢复不够理想的问题。而肩袖损伤修复的一些新方法多数仍处于动物研究阶段。细胞外基质补片、细胞种植支架、干细胞技术、生长因子应用在肩袖损伤修复中均显示出一定程度的辅助治疗效果,PRP 和 PRF 的应用尚存在广泛争议,这些新方法在广泛应用于临床前仍需开展进一步研究。

参考文献

[1] Minkalis AL, Vining RD, Long CR, et al. A systematic review of thrust manipulation for non-surgical shoulder conditions[J]. *Chiropr Man Therap*, 2017, 25:1.

[2] Laron D, Samagh SP, Liu XH, et al. Muscle degeneration in rotator cuff tears[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2012, 21(2): 164-174.

[3] Petri M, Ettinger M, Brand S, et al. Non-operative management of rotator cuff tears[J]. *Open Orthop J*, 2016, 10:349-356.

[4] Mall NA, Lee AS, Chahal J, et al. An evidenced-based examination of the epidemiology and outcomes of traumatic rotator cuff tears[J]. *Arthroscopy*, 2013, 29(2):366-376.

[5] Sayampanathan AA, Andrew TH. Systematic review on risk factors of rotator cuff tears [J]. *J Orthop Surg (Hong*

Kong), 2017, 25(1):2309499016684318.

[6] Luan T, Liu X, Easley JT, et al. Muscle atrophy and fatty infiltration after an acute rotator cuff repair in a sheep model [J]. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2015, 5(2):106-112.

[7] Bond JL, Dopirak RM, Higgins J, et al. Arthroscopic replacement of massive, irreparable rotator cuff tears using a GraftJacket allograft: technique and preliminary results[J]. *Arthroscopy*, 2008, 24(4):403-409. e1.

[8] Burkhead JW, Schiffert SC, Krishnan SG. Use of graft jacket as an augmentation for massive rotator cuff tears[J]. *Semin Arthroplasty*, 2007, 18(1):11-18.

[9] Barber FA, Burns JP, Deutsch A, et al. A prospective, randomized evaluation of acellular human dermal matrix augmentation for arthroscopic rotator cuff repair [J]. *Arthroscopy*, 2012, 28(1):8-15.

[10] Inui A, Kokubu T, Mifune Y, et al. Regeneration of rotator cuff tear using electrospun poly (d, l-Lactide-Co-Glycolide) scaffolds in a rabbit model[J]. *Arthroscopy*, 2012, 28(12): 1790-1799.

[11] Kim YS, Lee HJ, Ok JH, et al. Survivorship of implanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells in acute rotator cuff tear[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 22(8): 1037-1045.

[12] Yokoya S, Mochizuki Y, Natsu K, et al. Rotator cuff regeneration using a bioabsorbable material with bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(6):1259-1268.

[13] Shen W, Chen J, Yin Z, et al. Allogeneous tendon stem/progenitor cells in silk scaffold for functional shoulder repair [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(5):943-958.

[14] Kida Y, Morihara T, Matsuda K, et al. Bone marrow-derived cells from the footprint infiltrate into the repaired rotator cuff[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 22(2):197-205.

[15] Oh JH, Chung SW, Kim SH, et al. 2013 Neer Award: Effect of the adipose-derived stem cell for the improvement of fatty degeneration and rotator cuff healing in rabbit model [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2014, 23(4):445-455.

[16] Ellera-Gomes JL, da Silva RC, Silla LM, et al. Conventional rotator cuff repair complemented by the aid of mononuclear autologous stem cells [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(2):373-377.

[17] Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: a case-controlled study[J]. *Int Orthop*, 2014, 38(9):1811-1818.

[18] Centeno CJ, Al-Sayegh H, Bashir J, et al. A prospective multi-site registry study of a specific protocol of autologous bone marrow concentrate for the treatment of shoulder rotator cuff tears and osteoarthritis[J]. *J Pain Res*, 2015, 8:

- 269-276.
- [19] Milano G, Saccomanno MF, Careri S, et al. Efficacy of marrow-stimulating technique in arthroscopic rotator cuff repair; a prospective randomized study[J]. *Arthroscopy*, 2013, 29(5):802-810.
- [20] Osti L, Del Buono A, Maffulli N. Microfractures at the rotator cuff footprint; a randomised controlled study[J]. *Int Orthop*, 2013, 37(11):2165-2171.
- [21] Würzler-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.
- [22] Uggen C, Dines J, McGarry M, et al. The effect of recombinant human platelet-derived growth factor BB-coated sutures on rotator cuff healing in a sheep model [J]. *Arthroscopy*, 2010, 26(11):1456-1462.
- [23] Hee CK, Dines JS, Dines DM, et al. Augmentation of a rotator cuff suture repair using rhPDGF-BB and a type I bovine collagen matrix in an ovine model[J]. *Am J Sports Med*, 2011, 39(8):1630-1639.
- [24] 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.
- [25] Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ, et al. Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation[J]. *Arthroscopy*, 2011, 27(8):1029-1035.
- [26] Castricini R, Longo UG, de Benedetto M, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair; a randomized controlled trial[J]. *Am J Sports Med*, 2011, 39(2):258-265.
- [27] Weber SC, Kauffman JI, Parise C, et al. Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff a prospective, randomized, double-blinded study[J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(2):263-270.
- [28] Bergeson AG, Tashjian RZ, Greis PE, et al. Effects of platelet-rich fibrin matrix on repair integrity of at-risk rotator cuff tears[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(2):286-293.
- [29] 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.
- [30] Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, et al. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair; a prospective RCT study, 2-year follow-up[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2011, 20(4): 518-528.
- [31] Gumina S, Campagna V, Ferrazza G, et al. Use of platelet-leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears a prospective randomized study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(15):1345-1352.
- [32] Jo CH, Shin JS, Lee YG, et al. Platelet-rich plasma for arthroscopic repair of large to massive rotator cuff tears a randomized, single-blind, parallel-group trial [J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(10):2240-2248.
- [33] Jo CH, Shin JS, Shin WH, et al. Platelet-rich plasma for arthroscopic repair of medium to large rotator cuff tears; a randomized controlled trial[J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(9):2102-2110.
- [34] Malavolta EA, Gracitelli ME, Ferreira Neto AA, et al. Platelet-rich plasma in rotator cuff repair; a prospective randomized study[J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(10): 2446-2454.
- [35] Ruiz-Moneo P, Molano-Muñoz J, Prieto E, et al. Plasma rich in growth factors in arthroscopic rotator cuff repair; a randomized, double-blind, controlled clinical trial [J]. *Arthroscopy*, 2013, 29(1):2-9.

(收稿:2017-02-21;修回:2017-07-11)

(本文编辑:杨晓娟)