

肌腱粘连机制与预防的研究进展

蔡传栋 路明宽 王伟 范存义 刘坤

摘要 肌腱粘连是肌腱损伤后的常见并发症,可严重影响患者的肢体功能。肌腱粘连的发生与肌腱愈合过程中肌腱表面细胞以及肌成纤维细胞有关,涉及转化生长因子- β 分子通路、基质金属蛋白酶、环氧合酶-2/前列腺素E/前列腺素4型受体信号转导通路、核因子 κ B等异常激活。目前,预防肌腱粘连的治疗方法主要包括手术、药物、生物材料防粘连膜与基因治疗等,但大部分方法仅在动物模型上取得了良好干预效果,要应用于临床尚需要开展进一步研究。因此,继续深入探讨肌腱粘连的发生机制,进而制定高效的干预策略,对防治肌腱粘连具有深远的意义。

关键词 肌腱粘连;转化生长因子;基质金属蛋白酶类;NF- κ B;消炎药,非甾类;生物相容性材料

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2020.03.001

肌腱粘连是肌腱损伤后常见并发症之一。据文献报道,美国的肌腱损伤发病率达33.2/10万,每年因肌腱损伤而就诊患者超过10万^[1]。肌腱损伤患者经手术治疗后约40%可发生不同程度肌腱粘连,导致肢体活动受限,甚至终生残疾^[2]。近年,国内外许多学者对肌腱粘连发生的分子机制进行了深入研究,并在预防肌腱粘连的药物和生物材料等研究方面取得重要进展。我们回顾文献对这些研究进展作一综述,以期加深临床医生对肌腱粘连的了解,增进肌腱粘连干预效果,改善患者预后。

1 肌腱粘连形成机制

1.1 肌腱粘连形成的病理过程

肌腱损伤修复手术后,肌腱愈合过程可分为三个连续且互相重叠的阶段:炎症期(术后1~7d)、增殖期(术后3~14d)和重塑期(术后10d以后),各时期持续时间取决于肌腱损伤程度^[3]。传统观点认为,肌腱损伤后主要通过两条途径达到愈合:内源性愈合^[4]和外源性愈合^[5]。内源性愈合主要通过肌腱内肌腱细胞在滑液的营养供应下进行自身增殖及生成基质,这种愈合方式有利于提高愈合后肌腱的机械强度,降低肌腱粘连的严重程度^[6]。外源性愈合则通过损伤周围的腱鞘和皮下组织中的成纤维细胞迁移至受损肌腱处形成肉芽组织来覆盖损伤肌腱,这种愈合方式也会引起肌腱周围粘连组织形成^[7]。

近年学者们发现,肌腱损伤后肌腱表面细胞在粘

连组织形成中发挥重要作用。Cadby等^[8]研究马屈肌腱细胞群发现,与肌腱内部细胞相比,肌腱表面细胞的迁移和增殖速度更快,并且更容易向肌成纤维细胞分化。另外,肌腱基底膜损伤后,肌腱表面细胞分泌的IV型胶原、层粘连蛋白和纤连蛋白增多^[9-10],而这些蛋白在粘连组织中均有表达^[11]。Best等^[12]发现,肌腱表面细胞更易于迁移至损伤区域,并且能快速增殖,从而形成瘢痕组织。由此推断,肌腱表面细胞具有维持正常肌腱连续性以及促进肌腱粘连的双重效应。因此,在肌腱愈合过程中,干扰肌腱表面细胞的增殖将有利于减少肌腱粘连形成。

1.2 肌腱内部细胞亚群的作用

研究表明,肌腱内部细胞具有异质性,可根据其细胞标志物不同分为数个细胞亚群,如转录因子scleraxis(Scx)阳性细胞、钙结合蛋白S100a4阳性细胞等^[13]。

在肌腱愈合的增殖期,Scx阳性肌腱细胞可自肌腱内部迁移至损伤处,形成排列整齐的细胞桥,为随后的肌腱再生提供骨架,提示Scx阳性肌腱细胞在内源性愈合中具有关键作用^[12]。Sakabe等^[14]研究发现,Scx基因敲除小鼠的肌腱损伤部位,细胞外基质沉积减少,紊乱的III型胶原不能向有序的I型胶原转化,肌腱愈合强度较正常小鼠下降,且肌腱粘连程度增加。

S100a4阳性细胞则定位于损伤肌腱周围的不规则瘢痕组织中。Ackerman等^[15]利用S100a4基因敲除小鼠构建肌腱损伤模型,进一步的实验发现,与对照组相比,S100a4基因敲除小鼠损伤区域中巨

噬细胞和肌成纤维细胞数量均明显减少,肌腱愈合后的活动范围与力学强度均得到改善。因此,他们认为 S100a4 阳性细胞有望成为防治肌腱粘连的新靶点。

1.3 肌腱粘连形成相关因子及信号转导通路

肌腱粘连形成相关的细胞因子及信号转导通路的研究主要涉及以下几类:转化生长因子(TGF)- β ,基质金属蛋白酶(MMP),环氧酶(COX)-2/前列腺素 E(PGE)/前列腺素 4 型受体(EP4)信号转导通路,核因子 κ B(NF- κ B)等。

TGF- β 是肌腱粘连形成的病理过程中得到最广泛研究的细胞因子。肌腱愈合的炎症期,迁移至此的巨噬细胞释放 TGF- β ,对肌腱细胞的增殖与重塑产生影响^[16]。首先,TGF- β 与成纤维细胞表面的 TGF- β 受体结合,使细胞质内的 Smad3 蛋白磷酸化,并进入细胞核调控靶基因表达,继而促进细胞增殖并使其向肌成纤维细胞分化,从而促进胶原蛋白分泌^[17]。同时,TGF- β 与受体结合后,使胞质内的细胞外信号调节激酶(ERK)2 磷酸化并作用于 Smad2/Smad3 连接区,增强 TGF- β /Smad 信号转导通路的作用效果,间接促进成纤维细胞分泌胶原蛋白,发挥促进肌腱粘连的作用^[18]。

MMP 是以金属离子为辅因子的蛋白酶家族。研究发现,肌腱愈合过程中 MMP 家族的含量变化失去平衡,这是形成粘连组织的重要原因之一。Farhat 等^[19]发现,TGF- β 能够诱导肌腱细胞中的纤溶酶原激活物抑制物(PAI)-1 表达,加速纤溶酶及其介导的 MMP2 的降解,导致细胞外基质与Ⅲ型胶原蛋白过度沉积,促进肌腱粘连的发展。Loiselle 等^[20]构建 MMP9 基因敲除小鼠肌腱损伤模型,进一步的实验发现,与野生型小鼠相比,MMP9 敲除小鼠的肌腱粘连程度显著减轻,且愈合后的肌腱生物力学强度没有明显下降。之后,他们还将野生型小鼠的骨髓细胞移植入 MMP9 基因敲除小鼠模型,发现接受移植小鼠的肌腱粘连程度加重。他们的研究证实,MMP9 来源于迁移至损伤部位的骨髓细胞,并且在肌腱粘连过程中具有重要作用。

COX-2/PGE/EP4 信号转导通路在肌腱粘连形成中具有重要作用。研究发现,在肌腱愈合过程中,COX-2 含量增加,其可以催化花生四烯酸分解为 PGE,后者可作用于靶细胞膜上的 EP4,从而启动 COX-2/PGE/EP4 信号转导通路^[21]。Ackerman 等^[22]进行实验发现,在小鼠 S100a4 阳性肌腱细胞

中敲除 EP4 基因后,肌腱愈合早期的粘连程度显著降低;在损伤中后期,粘连组织中 EP4 表达总体增加,粘连程度也随之增加。研究表明,COX-2/PGE/EP4 信号转导通路可以促进粘连组织形成。然而也有学者发现,应用大剂量非甾体抗炎药抑制 COX-2 则可导致损伤处募集的肌腱干细胞的凋亡增加,不利于肌腱愈合^[23]。同时,全身性应用 EP4 抑制剂可使局部巨噬细胞浸润增加,Ⅲ型胶原蛋白分泌增多,反而加重肌腱粘连程度^[24]。综上所述,COX-2/PGE/EP4 信号转导通路在肌腱愈合过程中的作用比较复杂,尚需要进一步研究对该通路进行干预的时间点和用药剂量。

NF- κ B 位于细胞质内,激活后可进入细胞核发挥转录因子的作用。在肌腱损伤的早期,肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6 等诸多炎症因子的表达增加,这些因子作用于肌腱细胞表面的 Toll 样受体,激活细胞质内的 NF- κ B 并作为转录因子进入细胞核,上调上述炎症因子的表达,形成正反馈通路,放大炎症效应^[25]。Chen 等^[26]的研究发现,在人肌腱粘连组织中,NF- κ B 家族亚单位 p65 的含量明显上升。他们将可以抑制 p65 表达的 siRNA 注射至大鼠的肌腱损伤部位,发现肌腱愈合后的粘连程度显著降低。他们进行的体外实验也证实,p65 通过抑制成纤维细胞凋亡产生促胶原蛋白生成的作用,从而促进了肌腱粘连组织生成。

2 肌腱粘连的预防与治疗

2.1 手术

对于肌腱损伤患者,适合的手术方法和肌腱缝合技术可以有效减轻术后肌腱粘连程度。Yildiran 等^[27]设计了一种新型环状缝合技术,并应用于鸡趾屈肌腱损伤粘连模型。他们发现,采用该技术,肌腱的愈合强度与活动范围均优于采用传统的 Kessler 缝合技术。

有学者对缝合所用的尼龙缝线进行改良,也获得不错的效果。Zhou 等^[28]介绍一种新型缝线并将其用于鸡趾屈肌腱损伤粘连模型,该缝线负载了含血管生长因子与碱性成纤维细胞生长因子的纳米颗粒。他们发现,与传统可吸收缝线相比,采用新型缝线缝合后,肌腱愈合强度提高 5.8 倍,肌腱愈合后的粘连程度也有所减轻。不过,该新型缝线的临床转化应用还有待开展进一步的研究。

2.2 药物

肌腱愈合的炎症期有大量炎症因子释放,其介

导的过度炎症反应是导致肌腱粘连形成的重要原因^[29]。因此,许多学者使用非甾体抗炎药^[30]、牛磺酸^[31]等药物抑制与粘连发生相关的炎性细胞和因子,希望通过减轻炎症反应来防治肌腱粘连。此外,肌腱愈合的增殖期有促纤维因子大量释放,导致成纤维细胞被过度激活,并生成胶原蛋白沉积于肌腱周围,这也是肌腱粘连发生的重要因素。Lee等^[32]发现,水溶性维生素 E Trolox 具有抗氧化应激,抑制 TGF- β 、IL-10 等粘连相关细胞因子的作用。他们进一步将 Trolox 用于鸡趾屈肌腱损伤粘连模型,6周后发现,Trolox 可使局部粘连显著降低,且对肌腱愈合强度没有明显影响。Zheng等^[33]将二甲双胍用于防治大鼠肌腱损伤修复术后的肌腱粘连形成。他们发现,二甲双胍可使腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化,进而抑制 TGF- β 信号转导通路,通过抑制损伤局部成纤维细胞的增殖和胶原分泌,促进成纤维细胞凋亡,达到防治肌腱粘连的目的。

2.3 生物材料防粘连膜

近年,生物材料防粘连膜在预防肌腱粘连形成中的应用越来越广泛。其不仅具有替代损伤腱鞘的作用,还能抑制肌腱周围粘连组织形成,一些生物材料防粘连膜甚至具有促进肌腱愈合和肌腱滑动的作用^[34]。因效果良好,多功能生物材料防粘连膜的制备和应用成为研究热点。

生物材料防粘连膜的优势包括:①在体内大多可自行降解,无异物残留;②具有良好的组织相容性,不会诱发严重的炎症反应和免疫反应;③多孔防粘连膜具有较好的渗透性,允许屏障两侧的营养物质进行交换,且不影响肌腱的内源性愈合;④材料内可包含抑制肌腱粘连或促进肌腱愈合的细胞因子或药物,因而具有多能性。

天然材料防粘连膜是从生物体中提取组织制作而成的,其具有生物相容性好、毒性不良反应低、制备容易等优点^[35]。Liu等^[36]开展研究,从生物体中提取天然高分子羊膜,经脱细胞处理后应用于鸡趾屈肌腱损伤粘连模型。他们发现,羊膜治疗组肌腱炎症反应轻微,治疗后肌腱的粘连程度和滑动能力以及脚趾活动范围均优于对照组,且排异反应较小。Liu等^[37]的研究采用猪小肠粘膜下层包裹兔肌腱损伤部位,他们发现,与对照组相比该修复材料具有减少 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子生成的作用。然而,这类异种移植材料仍具有发生排异反应的风险,尚待进一步的临床研究进行探索。

人工合成材料防粘连膜以高分子化合物为基质,辅以多种药物或细胞因子制成,具有可修饰性和多功能性等特点^[38]。Shalumon等^[39]以聚乙二醇/聚己内酯为原料制备静电纺丝纤维膜,并在纤维膜孔隙中置入透明质酸、银纳米微粒和布洛芬。他们将该防粘连膜应用于兔肌腱损伤粘连模型,发现其具有润滑肌腱表面,减少肌腱滑动阻力,抗感染,抗炎症反应等多重功能,可使肌腱愈合后的粘连程度与活动范围得到明显改善。Zhao等^[40]将可诱导成纤维细胞凋亡的丝裂霉素 C 加载至透明质酸水溶胶中,再将水溶胶包裹于聚乳酸制成的静电纺丝纤维膜。他们将该纤维膜覆盖于大鼠肌腱损伤处,发现丝裂霉素 C 可通过稳定可控的方式释放,从而有效改善损伤处的肌腱粘连程度,且肌腱愈合后的力学强度无显著降低。

2.4 其他方法

基因治疗可以通过促进或抑制靶基因表达,达到加速肌腱愈合、减少肌腱粘连形成的目标^[41]。Zhou等^[42]将包裹 TGF- β -miRNA 的纳米颗粒注射至鸡趾屈肌腱损伤修复部位,术后6周发现,肌腱愈合强度显著增加,TGF- β 等促粘连相关因子生成减少,肌腱粘连程度降低。Loiselle等^[43]开展研究,分别于术后2、6、12 d 将抑制 Smad3 表达的反义寡核苷酸注射至小鼠肌腱损伤周围。他们发现,术后3周受伤小鼠的Ⅲ型胶原蛋白表达减少,肌腱粘连程度降低,而肌腱愈合强度没有明显下降。

一些学者还从氧化应激角度研究防治肌腱粘连的新方法。Tang等^[44]首先对肌腱损伤大鼠进行热处理,使其体温暂时升高,然后进行肌腱断裂的修复。他们发现,与未进行热处理组相比,热处理组在8周后热休克蛋白70的表达增加,局部炎症细胞浸润减少,胶原排列得到改善,肌腱粘连程度明显减轻。不过,由于肌腱损伤通常需要急诊处理,该方法的临床应用受到制约。

3 展望

目前已知,肌腱内细胞具有异质性,可被分为不同亚群,各亚群在肌腱愈合过程中发挥不同作用。然而,对于这些细胞的起源,相互关系,在肌腱愈合和粘连过程中的具体作用仍未明确。随着对肌腱粘连机制研究的不断深入,学者们从多角度提出了防治肌腱粘连的新方法,并在肌腱粘连动物模型上取得良好的实验结果,但肌腱粘连的发生机制尚未完全明确。由于生物材料防粘连膜需兼顾更多功能,

基因治疗等新方法缺乏临床应用证据,目前预防肌腱粘连仍以传统治疗方法为主。进一步阐明肌腱粘连的分子机制,并据此提出新的治疗策略,以及促进这些方法的临床转化,可能成为今后的研究热点。

参 考 文 献

- [1] de Jong JP, Nguyen JT, Sonnema AJ, et al. The incidence of acute traumatic tendon injuries in the hand and wrist: a 10-year population-based study[J]. *Clin Orthop Surg*, 2014, 6(2): 196-202.
- [2] de Putter CE, Selles RW, Polinder S, et al. Economic impact of hand and wrist injuries: health-care costs and productivity costs in a population-based study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(9): e56.
- [3] Manning CN, Havlioglu N, Knutsen E, et al. The early inflammatory response after flexor tendon healing: a gene expression and histological analysis[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(5): 645-652.
- [4] Stauber T, Blache U, Snedeker JG. Tendon tissue microdamage and the limits of intrinsic repair[J]. *Matrix Biol*, 2020, 85-86: 68-79.
- [5] Legrand A, Kaufman Y, Long C, et al. Molecular biology of flexor tendon healing in relation to reduction of tendon adhesions[J]. *J Hand Surg Am*, 2017, 42(9): 722-726.
- [6] 严凯, 张帝, 郝跃峰. 肌腱干细胞对肌腱病发病机制及治疗策略的影响[J]. *国际骨科学杂志*, 2018, 39(5): 299-303.
- [7] Voleti PB, Buckley MR, Soslowsky LJ. Tendon healing: repair and regeneration[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2012, 14: 47-71.
- [8] Cadby JA, Buehler E, Godbout C, et al. Differences between the cell populations from the peritenon and the tendon core with regard to their potential implication in tendon repair[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92474.
- [9] Taylor SH, Al-Youha S, van Agtmael T, et al. Tendon is covered by a basement membrane epithelium that is required for cell retention and the prevention of adhesion formation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16337.
- [10] Klass BR, Rolfe KJ, Grobbelaar AO. In vitro flexor tendon cell response to TGF-beta1: a gene expression study[J]. *J Hand Surg Am*, 2009, 34(3): 495-503.
- [11] Lin D, Alberton P, Caceres MD, et al. Tenomodulin is essential for prevention of adipocyte accumulation and fibrovascular scar formation during early tendon healing[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3116.
- [12] Best KT, Loiselle AE. Scleraxis lineage cells contribute to organized bridging tissue during tendon healing and identify a subpopulation of resident tendon cells[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8578-8587.
- [13] Nichols AEC, Best KT, Loiselle AE. The cellular basis of fibrotic tendon healing: challenges and opportunities [J]. *Transl Res*, 2019, 209: 156-168.
- [14] Sakabe T, Sakai K, Maeda T, et al. Transcription factor scleraxis vitally contributes to progenitor lineage direction in wound healing of adult tendon in mice[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(16): 5766-5780.
- [15] Ackerman JE, Nichols AE, Studentsova V, et al. Cell non-autonomous functions of S100a4 drive fibrotic tendon healing [J]. *Elife*, 2019, 8: e45342.
- [16] Lyras DN, Kazakos K, Tilkeridis K, et al. Temporal and spatial expression of TGF- β 1 in the early phase of patellar tendon healing after application of platelet rich plasma[J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2016, 4(2): 156-160.
- [17] Han P, Cui Q, Yang S, et al. Tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β 1 facilitate differentiation and proliferation of tendon-derived stem cells in vitro [J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(5): 711-719.
- [18] Li F, Zeng B, Chai Y, et al. The linker region of Smad2 mediates TGF-beta-dependent ERK2-induced collagen synthesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(2): 289-293.
- [19] Farhat YM, Al-Maliki AA, Easa A, et al. TGF-beta1 suppresses plasmin and MMP activity in flexor tendon cells via PAI-1: implications for scarless flexor tendon repair[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(2): 318-326.
- [20] Loiselle AE, Frisch BJ, Wolenski M, et al. Bone marrow-derived matrix metalloproteinase-9 is associated with fibrous adhesion formation after murine flexor tendon injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40602.
- [21] Blomgran P, Blomgran R, Ernerudh J, et al. Cox-2 inhibition and the composition of inflammatory cell populations during early and mid-time tendon healing [J]. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2017, 7(2): 223-229.
- [22] Ackerman JE, Best KT, O'Keefe RJ, et al. Deletion of EP4 in S100a4-lineage cells reduces scar tissue formation during early but not later stages of tendon healing [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8658.
- [23] Wang Y, Tang H, He G, et al. High concentration of aspirin induces apoptosis in rat tendon stem cells via inhibition of the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2046-2059.
- [24] Geary MB, Orner CA, Bawany F, et al. Systemic EP4 inhibition increases adhesion formation in a murine model of flexor tendon repair [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136351.
- [25] Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF-kappaB signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [26] Chen S, Jiang S, Zheng W, et al. RelA/p65 inhibition prevents tendon adhesion by modulating inflammation, cell proliferation, and apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2710.
- [27] Yildiran G, Akdag O, Tosun Z, et al. Biomechanical

- comparison of a new loop suture technique with conventional techniques of flexor tendon repair: an in vitro study[J]. *Ann Plas Surg*, 2019, 82(4): 441-444.
- [28] Zhou YL, Yang QQ, Yan YY, et al. Gene-loaded nanoparticle-coated sutures provide effective gene delivery to enhance tendon healing[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(9): 1534-1546.
- [29] Docheva D, Müller SA, Majewski M, et al. Biologics for tendon repair[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2015, 84: 222-239.
- [30] Tan V, Nourbakhsh A, Capo J, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flexor tendon adhesion [J]. *J Hand Surg Am*, 2010, 35(6): 941-947.
- [31] Akdemir O, Lineaweaver WC, Cavusoglu T, et al. Effect of taurine on rat Achilles tendon healing[J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(4): 300-306.
- [32] Lee YW, Fu SC, Mok TY, et al. Local administration of Trolox, a vitamin E analog, reduced tendon adhesion in a chicken model of flexor digitorum profundus tendon injury [J]. *J Orthop Transl*, 2017, 10: 102-107.
- [33] Zheng W, Song J, Zhang Y, et al. Metformin prevents peritendinous fibrosis by inhibiting transforming growth factor-beta signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101784-101794.
- [34] Li J, Feng X, Liu B, et al. Polymer materials for prevention of postoperative adhesion[J]. *Acta Biomater*, 2017, 61: 21-40.
- [35] 汤开, 吴佳悻, 熊泽康, 等. 人羊膜在骨科领域的研究进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2017, 38(6): 368-371.
- [36] Liu C, Yu K, Bai J, et al. Experimental study of tendon sheath repair via decellularized amnion to prevent tendon adhesion[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205811.
- [37] Liu Y, Peng Y, Fang Y, et al. No midterm advantages in the middle term using small intestinal submucosa and human amniotic membrane in Achilles tendon transverse tenotomy [J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1): 125.
- [38] Liu S, Wu F, Gu S, et al. Gene silencing via PDA/ERK2-siRNA-mediated electrospun fibers for peritendinous antiadhesion[J]. *Adv Sci*, 2018, 6(2): 1801217.
- [39] Shalumon KT, Sheu C, Chen CH, et al. Multi-functional electrospun antibacterial core-shell nanofibrous membranes for prolonged prevention of post-surgical tendon adhesion and inflammation[J]. *Acta Biomater*, 2018, 72: 121-136.
- [40] Zhao X, Jiang S, Liu S, et al. Optimization of intrinsic and extrinsic tendon healing through controllable water-soluble mitomycin-C release from electrospun fibers by mediating adhesion-related gene expression [J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 61-74.
- [41] Tang JB, Zhou YL, Wu YF, et al. Gene therapy strategies to improve strength and quality of flexor tendon healing[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(3): 291-301.
- [42] Zhou Y, Zhu C, Wu YF, et al. Effective modulation of transforming growth factor-beta1 expression through engineered microRNA-based plasmid-loaded nanospheres[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(3): 320-329.
- [43] Loiselle AE, Yukata K, Geary MB, et al. Development of antisense oligonucleotide (ASO) technology against Tgf-beta signaling to prevent scarring during flexor tendon repair[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(6): 859-866.
- [44] Tang XM, Dai J, Sun HL. Thermal pretreatment promotes the protective effect of HSP70 against tendon adhesion in tendon healing by increasing HSP70 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 205-215.

(收稿:2019-08-29)

(本文编辑:杨晓娟)