

# 炎症在肌腱病中的作用研究进展

顾新丰 周义钦 郑昱新 钱齐荣

**摘要** 肌腱病的发病机制尚不明确。近年来,炎症在肌腱病中的作用越来越受到重视。肌腱病中的炎症反应过程无大量白细胞参与,损伤相关分子模式(DAMP)为肌腱病炎症提供了理论依据。以肌腱细胞为主的基底细胞、肌腱内固有免疫细胞以及通过血管途径局部浸润的免疫细胞共同参与肌腱炎症反应。多信号转导通路、细胞因子、神经递质等均与肌腱病炎症发生发展相关。随着上述信号转导通路、细胞因子、神经递质等在肌腱病中的作用逐渐明确,与炎症相关的靶点治疗开始用于肌腱病。该文对炎症在肌腱病中的作用研究进展作一综述。

**关键词** 肌腱病;炎症;细胞机制;分子机制;靶点治疗

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-7083.2020.06.008

肌肉骨骼系统疾病是临床常见病,占有门诊患者的 20%,而其中的 30%与肌腱有关<sup>[1]</sup>。随着社会老龄化和全民运动的推广,肌腱病发病率也越来越高。肌腱病以局部疼痛、功能受限、运动能力下降为主要表现,严重影响患者的生活质量和运动员的职业生涯。常见的肌腱病有肩袖损伤、网球肘、髌腱腱病和跟腱炎等。肌腱病的发病机制目前尚不明确。传统观点认为,肌腱病由炎症引起,因而被称为“肌腱炎”<sup>[2]</sup>。Khan 等<sup>[3]</sup>研究认为,肌腱病是由于反复过度牵拉造成的退变,没有炎症参与,提出应命名为“肌腱退变”。但随着研究的深入,越来越多的证据表明炎症在肌腱病的发病、发展中具有重要作用<sup>[4]</sup>,因而更多的称为“肌腱病”。本文对肌腱病炎症理论依据、各种炎症介质作用机制作一综述。

## 1 肌腱病炎症理论依据

肌腱病中的炎症反应不是病原微生物导致的典型炎症反应,而与骨关节炎内的炎症<sup>[5]</sup>类似,是介于机体动态平衡和典型炎症反应间的“准炎症”反应<sup>[6]</sup>,该反应过程中无大量白细胞参与。肌腱病通常分为急性期(0~6 周)、亚急性期(6~12 周)和慢性期(3 个月以上)。多数关键性炎症反应发生在肌腱损伤后的早期阶段(即急性期),此时患者常无临床症状。而早期研究和临床研究大多集中在出现明显症状的肌腱病慢性期,这也部分解释了早期研究

未发现炎性细胞浸润,以及动物实验、临床研究结论的差异。

损伤相关分子模式(DAMP)认为,细胞受损或坏死后释放内源性危险信号警报素,激活固有免疫应答,同时直接或间接激活适应性免疫反应。目前 DAMP 理论广泛用于解释非外源性微生物感染引起的各类疾病如自身免疫性疾病、退变性疾病、肿瘤等的炎症反应<sup>[7]</sup>。其中,警报素是 DAMP 通路炎症瀑布启动的关键点,其分布于细胞外基质(ECM)、细胞膜、细胞质和细胞核等位置,在维持细胞功能方面起重要作用。目前已知的警报素有细胞核内的转录因子高迁移率族蛋白(HMG)B1,细胞质中的钙调节因子 S100 蛋白和尿酸,外泌体中的热休克蛋白(HSP),ECM 中的透明质酸<sup>[8]</sup>,低氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$  以及部分细胞因子如白细胞介素(IL)-1 $\alpha$ 、IL-33 等。

部分学者<sup>[9-10]</sup>研究认为,DAMP 理论也适用于肌腱病。Thankam 等<sup>[11]</sup>研究发现,存有盂肱关节炎的肌腱中 CD68<sup>+</sup> 增多,同时腱系标志物 Tenomodulin 和 Scleraxis 阳性细胞(肌腱细胞)表达髓样细胞触发受体(TREM)-1、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)及 HMGB1 明显增多。Crowe 等<sup>[9]</sup>研究发现,肌腱病组织中 S100A8 和 S100A9 表达明显升高,在肌腱病早期尤为明显,认为这两者可能是触发炎症的起始因子。Mosca 等<sup>[12]</sup>分析了常见的警报素在肌腱病中的表达情况,结果显示 HIF-1 $\alpha$  和 S100A9 在肌腱病组织中明显升高,可能有触发炎症的作用;IL-33 在肌腱病组织中表达降

作者单位:200433 上海, 第二军医大学(海军军医大学)(顾新丰);201203, 上海中医药大学附属曙光医院骨关节科(顾新丰、郑昱新);200003, 上海长征医院关节外科(周义钦、钱齐荣)

通信作者:钱齐荣 E-mail: qianqr@163.com

低,可能是肌腱病的保护因子;HMGB1 在术后无痛者的肌腱细胞中升高,对肌腱修复可能有益。但 Millar 等<sup>[13]</sup>研究发现,IL-33 在肌腱病早期明显升高。警报素的确切机制和作用还有待进一步实验证实。

据现有研究推测,肌腱病发生炎症可能是由于反复过载牵拉造成肌腱微小的创伤通过 DAMP 激活内在的免疫系统,胶原、纤维连接蛋白、透明质酸等 ECM 降解以及肌腱细胞凋亡后成为警报素,激活部分炎症相关信号转导通路如核因子(NF)- $\kappa$ B 通路,促进炎症介质和趋化因子如 IL1- $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、趋化因子 CCL2、CXCL10 等释放。这些炎症介质又导致基质金属蛋白酶(MMP)表达增加,促进 ECM 降解及肌腱细胞和免疫细胞炎症反应,最终产生肌腱病。

## 2 肌腱病炎症细胞机制

目前已知主要有 3 类细胞参与肌腱的炎症反应,分别为以肌腱细胞为主的基底细胞、肌腱内固有免疫细胞(包括肥大细胞和巨噬细胞)以及通过血管途径局部浸润的免疫细胞(如 T 细胞、肥大细胞和巨噬细胞)。

肌腱细胞是肌腱内的主要细胞,也是肌腱修复塑形的主要细胞。它是肌腱内唯一能产生胶原的功能细胞,而胶原结构和成分改变是肌腱病主要病理表现之一。目前关于肌腱损伤后肌腱细胞反应机制尚不明确。Thankam 等<sup>[11]</sup>研究认为,肌腱细胞是产生警报素的细胞之一,且其表面大量表达 DAMP 受体,是后续各种信号转导通路激活的先决条件。肌腱细胞在细胞因子刺激和与巨噬细胞体外共培养后均能发生表面受体改变,分泌 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 等<sup>[14]</sup>。Dakin 等<sup>[15]</sup>研究认为,肌腱细胞一旦激活,需较长时间才能恢复正常功能。这可能是肩袖手术后部分患者持续疼痛的原因。

肌腱损伤后,肌腱局部固有的肥大细胞和巨噬细胞作为免疫感知细胞,最先发生聚集并产生免疫应答。巨噬细胞按功能分为 M1 型和 M2 型,已发现的肌腱内固有巨噬细胞有 CD68 和 CD206,属于 M2 型,能产生免疫抑制因子如 IL-1Ra、IL-10、IL-4 和 IL-13 等,从而保持肌腱内环境的动态稳定。肥大细胞存在于肌腱组织中,能介导胶原合成和 MMP 表达。

肌腱局部浸润的免疫细胞能分泌细胞因子,通

过产生炎症和与 ECM 相互作用,决定肌腱修复和退变。Millar 等<sup>[16]</sup>研究认为,早期肌腱病组织中的巨噬细胞(CD68 和 CD206)、T 细胞(CD3)、肥大细胞数量多于晚期肌腱病(撕裂冈上肌)和正常肌腱。肥大细胞数量与血管内皮细胞(CD34)数量呈正比。另一项研究认为,慢性跟腱炎患者跟腱组织中除巨噬细胞、T 细胞(CD2、CD3、CD4、CD7、CD8)、肥大细胞、血管内皮细胞外,NK 细胞(CD56)也明显增多<sup>[17]</sup>。

综上所述,以肌腱细胞为主的基底细胞、肌腱内固有免疫细胞以及通过血管途径局部浸润的免疫细胞相互作用,在从自身修复的炎症反应发展到慢性退变性肌腱病中发挥重要作用。

## 3 肌腱病炎症分子机制

由于取材困难,肌腱病炎症分子机制研究多通过动物模型进行,但肌腱病动物模型目前尚无统一规范,也无标准化动物模型。肌腱病炎症分子机制主要包括信号转导通路、细胞因子和趋化因子等。

### 3.1 信号转导通路

目前已知可能参与肌腱病的信号转导通路有 NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLRP)3 炎症小体通路等。

NF- $\kappa$ B 控制多种细胞因子产生和细胞凋亡。NF- $\kappa$ B 经典途径激活需 I $\kappa$ B 激酶(IKK)激活,使 I $\kappa$ B 蛋白磷酸化后被降解,NF- $\kappa$ B 二聚体释放并转移入细胞核,促进相应基因转录,从而发挥功能。Abraham 等<sup>[18]</sup>研究认为,肌腱病组织中 NF- $\kappa$ B 信号转导通路相关标志物均增加。对 IKK 基因过表达能导致大鼠发生类似肌腱病,而阻止 IKK 基因有助于肌腱断裂术后愈合。

MAPK 信号转导通路可分为细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38 MAPK、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等通路。一般 p38 MAPK 和 JNK 信号转导通路与炎症有关。Schwartz 等<sup>[19]</sup>等用 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 处理切断跟腱的大鼠,发现抑制 p38 MAPK 信号转导通路后 IL-6 表达明显降低,对肌腱愈合基本无影响,认为 p38 MAPK 信号转导通路并非肌腱愈合必需。Liu 等<sup>[20]</sup>对肌腱干细胞进行机械牵拉刺激,发现成骨相关基因 Runx2、Wnt5a、Wnt5b 及 JNK 蛋白明显增高,用 SP600125 抑制 JNK 信号转导通路后,Runx2 蛋白表达下降,敲除 Wnt5a 和 Wnt5b 的肌腱干细胞机械牵拉后,Runx2 和 JNK 表达增高不明显,推测肌腱钙化可能通过

Wnt5a/Wnt5b/JNK 信号转导通路。

NLRP3 炎性小体是一种胞内多蛋白复合体,可通过激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)-1 促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 分泌及细胞焦亡,与多种免疫性疾病有关<sup>[21]</sup>。有研究表明,在肩袖损伤的最初 2 周, HMGB1 与 NLRP3 炎性小体信号转导通路相关蛋白 TLR2、TLR4、TREM-1、RAGE、ASC、caspase-1 和 IL-1 $\beta$  升高,3 周后逐渐下降,与肌腱愈合时间相吻合<sup>[10]</sup>。Chen 等<sup>[22]</sup> 研究认为,肌腱是通过纤维状肌动蛋白(F-actin)激活 NLRP3 炎性小体。

### 3.2 细胞因子

细胞因子广泛参与肌腱病炎症各个阶段,与肌腱局部肌腱细胞、ECM、免疫细胞及浸润免疫细胞相互作用,它是肌腱病中被研究最多的炎症介质。

IL 是参与肌腱病种类最多的细胞因子。IL-1 $\alpha$ 、IL-33 可能作为警报素启动肌腱炎症<sup>[12,23]</sup>。IL-6 可能与胶原纤维合成增加有关,有助修复肌腱<sup>[24]</sup>。IL-1 $\beta$ 、TNF 能减少 I 型胶原合成,IL-1 $\beta$  还能抑制肌腱干细胞向肌腱分化,同时抑制成脂、成软骨和成骨且不可逆。IL-4、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18 均参与 ECM 重塑,募集免疫细胞<sup>[4]</sup>。肌腱细胞损伤后可分泌<sup>[9]</sup> CCL2,通过 CCL1/CCR2 募集单核细胞到损伤肌腱处,并分泌警报素。

转化生长因子(TGF)- $\beta$  是参与肌腱修复的重要因素。Liu 等<sup>[25]</sup> 研究发现,在兔髌腱病模型的肌腱病组织中 TGF- $\beta$ 1 和 Smad3 含量升高,4 周时达峰值,时间与胶原纤维表达相吻合。但 TGF- $\beta$  对肌腱的作用存在时间和浓度依赖<sup>[26]</sup>。低浓度 TGF- $\beta$ 3 可使肌腱干细胞向肌腱细胞分化,高浓度 TGF- $\beta$ 3 可使肌腱干细胞向成骨或成软骨细胞方向分化。TGF- $\beta$ 2 可促进肌腱胶原纤维规则排列,肌腱分化标志物 Scx、Mkx、I 型胶原表达增加。

与肌腱相关的骨形态发生蛋白(BMP)主要有 BMP-2、BMP-7。研究发现,经 BMP-2 处理大鼠髌腱的肌腱干细胞能促成骨、成脂、成软骨分化,但抑制腱系分化<sup>[27]</sup>。与 BMP-2 相反,BMP-7 能激活 Smad8 和 p38 信号转导通路,增加腱系标记物 scleraxis 和 I 型胶原表达<sup>[28]</sup>。

血管内皮生长因子(VEGF)是血管增生的主要细胞因子<sup>[29]</sup>,而新生血管形成是肌腱病主要病理改变之一。急、慢性期肌腱病的肌腱组织中 VEGF 表达均增高,经外源性 VEGF 处理的断裂肌腱愈合后

强度提升。

### 3.3 神经递质

肌腱炎症除受免疫系统双向调节外,还与神经递质有关。肌腱病可能相关的神经递质有前列腺素(PG)E、谷氨酸、P 物质(SP)、一氧化氮(NO)等。

实验研究显示,将大鼠坐骨神经切断后,跟腱组织出现类似肌腱病的表现,表明神经在维持肌腱正常功能中起着作用<sup>[30]</sup>。肌腱病发生后,炎症介质从受损组织释放后直接刺激伤害感受器,通过 COX2 通路产生 PGE2。实验证实,PGE2 在肌腱病疼痛、炎症进展中起重要作用,而前列环素对病变的肌腱可能起保护作用<sup>[31]</sup>。

肌腱病炎症还与能激活神经传导的谷氨酸能神经通路紊乱有关。疼痛症状明显的肌腱病患者谷氨酸和炎症通路指标明显升高。因此,谷氨酸能神经通路有望成为难治性肌腱病疼痛的治疗靶点<sup>[32]</sup>。

SP 是一种神经肽,在痛觉信号传递、免疫细胞激活、血管壁通透性改变等方面均有作用。SP 在正常和肌腱病的肌腱组织中均有表达,尤其在肌腱病腱周膜上表达明显升高,因此有学者认为肌腱疼痛来源于腱周膜<sup>[29]</sup>。Fong 等<sup>[33]</sup> 研究发现,外源性 SP 可促进肌腱细胞增殖,使用 TGF- $\beta$ 1 激酶抑制剂后该作用消失,证明 SP 通过 TGF- $\beta$ 1 信号转导通路起作用。

NO 是由组织中的 NO 合成酶(NOS)产生的可溶性气体,生理剂量的 NO 是重要的信号分子。肌腱病组织中 NO 含量明显升高,其有益于肌腱病恢复。研究发现,跟腱缝合术后 7 d,肌腱组织中 NO 含量为术前的 5 倍,在术后 14 d 时恢复正常基础水平<sup>[29]</sup>。使用 NO 抑制剂会削弱肌腱愈合,其可能原因是 NO 可减轻局部炎症反应,改善 ECM 代谢,从而减轻愈合期肌腱症状,提高肌腱功能。

## 4 肌腱病炎症临床治疗靶点

适度的炎症反应能保持组织动态平衡,监测组织异常功能及外界刺激,促进其适应或消除不良影响及修复组织。但长期或过度的炎症反应会导致机体产生功能障碍<sup>[6]</sup>。炎症在肌腱病进展中发挥重要作用。慢性炎症可能导致肌腱退变甚至撕裂,也可能导致肌腱愈合过程中形成纤维瘢痕,影响肌腱功能,因此对肌腱炎症治疗可能是肌腱病治疗的重要靶点<sup>[4]</sup>。

警报素是炎症瀑布的起始因子,因此是控制炎症的重要治疗靶点。释放到细胞外的 HMGB1 是

导致炎症的一种常见警报素,目前已发现多种 HMGB1 拮抗剂<sup>[34]</sup>, HMGB1m2G7 和乙酰胆碱能抑制细胞内的 LPS-HMGB1 复合体免疫激活,还能抑制 HMGB1/TLR4 信号转导通路。P5779、白藜芦醇及甘草素<sup>[35]</sup>能选择性阻断 HMGB1/TLR4 轴引起的炎症反应。多种微小 RNA(miRNA)<sup>[36-37]</sup>如 miR-140-5p、miR-126、miR339-5p、miR-126 被报道可抑制 HMGB 信号转导通路。

Abraham 等<sup>[18]</sup>研究发现,敲除大鼠 IKK $\beta$  基因,导致 NF- $\kappa$ B 信号转导通路阻断后,其不再发生因过度使用而产生的肌腱病。因而,McHugh 等<sup>[38]</sup>提出可考虑使用 IKK $\beta$  抑制剂防止 NF- $\kappa$ B 激活和炎症产生。姜黄素作为 NF- $\kappa$ B 的抑制物已在大鼠跟腱愈合实验中取得较好结果<sup>[39]</sup>。Jiang 等<sup>[40]</sup>研究发现,复合物 CY-09 能直接与 NLRP3 的碱性磷酸酶(ATP)结合部相结合,从而抑制 NLRP3 炎性小体,治疗由 NLRP3 炎性小体引起的炎症性疾病(如痛风)。目前尚未见上述抑制剂用于肌腱病治疗的报道。

针对细胞因子和神经递质的靶点治疗也有报道,其中研究较多的是 NO 和谷氨酸。目前针对 NO 的治疗已进入临床试验阶段。三硝酸甘油酯贴剂是能产生 NO 且很安全的临床药物。一项临床随机对照试验发现,局部使用三硝酸甘油酯贴剂治疗网球肘患者,第 2 周疼痛减轻,第 24 周肌力增加,6 个月后 81% 患者症状消失,而安慰剂组仅 60% 康复,认为局部使用三硝酸甘油酯贴剂治疗肌腱病长期效果优于安慰剂<sup>[41]</sup>。对于冈上肌腱病患者,NO 治疗同样有效。治疗剂量的 NO 能减轻患者症状,提高肌腱愈合质量和功能。

## 5 结语

炎症在肌腱病发病中起重要作用,多信号转导通路、细胞因子、神经递质参与了炎症过程,但具体完整的作用机制尚不明确。临床上尚无与炎症相关治疗肌腱病的靶向药物。目前还需要通过进一步实验明确炎症机制,找到肌腱病的理想治疗方法,阻断炎症反应中有害部分,保留有益部分,达到修复肌腱的治疗目的。

## 参 考 文 献

[1] Abat F, Alfredson H, Cucchiari M, et al. Current trends in tendinopathy: consensus of the ESSKA basic science committee. Part I : biology, biomechanics, anatomy and an exercise-based approach[J]. J Exp Orthop, 2017, 4(1): 18-

29.  
[2] Schmid MR, Hodler J, Cathrein P, et al. Is impingement the cause of jumper's knee? Dynamic and static magnetic resonance imaging of patellar tendinitis in an open-configuration system[J]. Am J Sports Med, 2002, 30(3): 388-395.  
[3] Khan KM, Cook JL, Kannus P, et al. Time to abandon the "tendinitis" myth[J]. BMJ, 2002, 324(7338): 626-627.  
[4] Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Inflammatory mechanisms in tendinopathy-towards translation[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(2): 110-122.  
[5] Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 8293921.  
[6] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 428-435.  
[7] Gong T, Liu L, Jiang W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(2): 95-112.  
[8] Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(5): 769-779.  
[9] Crowe LN, McLean M, Kitson SM, et al. S100A8 & S100A9: alarmin mediated inflammation in tendinopathy[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1463.  
[10] Thankam FG, Roesch ZK, Dilisio MF, et al. Association of Inflammatory Responses and ECM Disorganization with HMGB1 upregulation and NLRP3 inflammasome activation in the injured rotator cuff tendon[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8918.  
[11] Thankam FG, Dilisio MF, Dietz NE, et al. TREM-1, HMGB1 and RAGE in the shoulder tendon: dual mechanisms for inflammation based on the coincidence of glenohumeral arthritis[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165492.  
[12] Mosca MJ, Carr AJ, Snelling SJ, et al. Differential expression of alarmins-S100A9, IL-33, HMGB1 and HIF-1 $\alpha$  in supraspinatus tendinopathy before and after treatment[J]. BMJ Open Sport Exerc Med, 2017, 3(1): e000225.  
[13] Millar NL, Gilchrist DS, Akbar M, et al. MicroRNA29a regulates IL-33-mediated tissue remodelling in tendon disease[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6774.  
[14] Stolk M, Klatte-Schulz F, Schmock A, et al. New insights into tenocyte-immune cell interplay in an in vitro model of inflammation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9801.  
[15] Dakin SG, Buckley CD, Al-Mossawi MH, et al. Persistent stromal fibroblast activation is present in chronic tendinopathy[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 16-27.  
[16] Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy[J]. Am J Sports Med,

- 2010, 38(10): 2085-2091.
- [17] Kraggsnaes MS, Fredberg U, Stribolt K, et al. Stereological quantification of immune-competent cells in baseline biopsy specimens from achilles tendons: results from patients with chronic tendinopathy followed for more than 4 years[J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(10): 2435-2445.
- [18] Abraham AC, Shah SA, Golman M, et al. Targeting the NF-kappaB signaling pathway in chronic tendon disease[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(481): eaav4319.
- [19] Schwartz AJ, Sarver DC, Sugg KB, et al. p38 MAPK signaling in postnatal tendon growth and remodeling[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120044.
- [20] Liu X, Chen W, Zhou Y, et al. Mechanical tension promotes the osteogenic differentiation of rat tendon-derived stem cells through the Wnt5a/Wnt5b/JNK signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(2): 517-530.
- [21] Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 198-203.
- [22] Chen Q, Zhou J, Zhang B, et al. Cyclic stretching exacerbates tendinitis by enhancing NLRP3 Inflammasome activity via F-Actin depolymerization [J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1731-1743.
- [23] Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1alpha, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins [J]. *Cell Mol Immunol* 2017, 14(1): 43-64.
- [24] Katsma MS, Patel SH, Eldon E, et al. The influence of chronic IL-6 exposure, in vivo, on rat achilles tendon extracellular matrix[J]. *Cytokine*, 2017, 93: 10-14.
- [25] Liu H, Gao F, Liang X, et al. Pathogenesis and development of patellar tendon fibrosis in a rabbit overuse model[J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(5): 1141-1150.
- [26] Wang X, Xie L, Crane J, et al. Aberrant TGF- $\beta$  activation in bone tendon insertion induces enthesopathy-like disease[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 846-860.
- [27] Rui YF, Lui PP, Wong YM, et al. BMP-2 stimulated non-tenogenic differentiation and promoted proteoglycan deposition of tendon-derived stem cells (TDSCs) in vitro[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(5): 746-753.
- [28] Klatte-Schulz F, Giese G, Differ C, et al. An investigation of BMP-7 mediated alterations to BMP signalling components in human tenocyte-like cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29703.
- [29] Vasta S, Di Martino A, Zampogna B, et al. Role of VEGF, nitric oxide, and sympathetic neurotransmitters in the pathogenesis of tendinopathy: a review of the current evidences[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 186.
- [30] El-Habta R, Chen J, Pingel J, et al. Tendinosis-like changes in denervated rat Achilles tendon[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1): 426-435.
- [31] Bergqvist F, Carr AJ, Whewey K, et al. Divergent roles of prostacyclin and PGE2 in human tendinopathy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 74-86.
- [32] Kim RJ, Hah YS, Gwark JY, et al. N-acetylcysteine reduces glutamate-induced cytotoxicity to fibroblasts of rat supraspinatus tendons[J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(5): 431-443.
- [33] Fong G, Backman LJ, Alfredson H, et al. The effects of substance P and acetylcholine on human tenocyte proliferation converge mechanistically via TGF-beta1 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174101.
- [34] Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting inflammation driven by HMGB1[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 484.
- [35] Sun X, Zeng H, Wang Q, et al. Glycyrrhizin ameliorates inflammatory pain by inhibiting microglial activation-mediated inflammatory response via blockage of the HMGB1-TLR4-NF-kB pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(1): 112-119.
- [36] Wang Y, Shen S, Li Z, et al. MIR-140-5p affects chondrocyte proliferation, apoptosis, and inflammation by targeting HMGB1 in osteoarthritis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(1): 63-73.
- [37] Zhang W, Wang Y, Kong Y. Exosomes derived from mesenchymal stem cells modulate miR-126 to ameliorate hyperglycemia-induced retinal inflammation via targeting HMGB1[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1): 294-303.
- [38] McHugh J. Targeting NF- $\kappa$ B in tendinopathy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(5): 251.
- [39] Gülec A, Türk Y, Aydin BK, et al. Effect of curcumin on tendon healing: an experimental study in a rat model of achilles tendon injury[J]. *Int Orthop*, 2018, 42(8): 1905-1910.
- [40] Jiang H, He H, Chen Y, et al. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (11): 3219-3238.
- [41] Challoumas D, Kirwan PD, Borysov D, et al. Topical glyceryl trinitrate for the treatment of tendinopathies: a systematic review[J]. *Br J Sports Med*, 2019, 53(4): 251-262.

(收稿时间:2020-06-21)

(本文编辑:李圆圆)