

肩袖损伤的生物修复治疗研究进展

王帅¹ 陶海涛² 王素平¹

【摘要】 肩袖损伤是一种常见的临床疾病,可引起肩部疼痛及活动受限,目前虽然各种医疗技术不断发展,但肩袖损伤修复的失败率仍不令人满意。因此需要寻求新的修复策略来促进肌腱愈合,如富血小板血浆、生物补片或支架、间充质干细胞等这些新兴生物学方法。本文就这些生物治疗在肩袖损伤修复方面的研究进展进行综述。

【关键词】 肩袖损伤; 生物治疗; 富血小板血浆

Research progress in bioremediation of rotator cuff injury Wang Shuai¹, Tao Haitao², Wang Suping¹

¹Department of Rehabilitation Medicine, ²Department of Orthopaedics, The third people's hospital of Qingdao, Qingdao 266041, China

Corresponding author: Wang Suping, Email: 13678849096@163.com

【Abstract】 Rotator cuff injury is a common clinical disease, which can cause shoulder pain and limited movement. Although various medical technologies are constantly developed, the failure rate of rotator cuff injury repair is still unsatisfactory. Therefore, it is necessary to seek new repair strategies to promote tendon healing, such as platelet-rich plasma, biological patches or scaffolds, mesenchymal stem cells and other emerging biological methods. This article reviews the research progress of these biological treatments in rotator cuff injury repair.

【Key words】 Rotator cuff injury; Biological therapy; Platelet-rich plasma

肩袖损伤是一种常见的临床疾病,是引起肩关节疼痛及活动障碍的主要原因之一,严重影响患者的工作及生活质量。由于肩袖肌腱组织缺乏血供,损伤后愈合欠佳,易形成反应性瘢痕组织,致使生物力学强度明显下降,研究发现肩袖修复术后腱-骨界面愈合不良是临床疗效不满意的主要原因^[1]。尽管随着医疗技术的不断进步,患者肩袖损伤后仍可能出现肩袖修复不良甚至再撕裂,据报道,肩袖损伤患者术后再撕裂率可高达8%~94%^[2]。为了增强肩袖肌腱组织愈合,减少瘢痕组织的形成,提高修复效果,近年来,研究者开始尝试应用新的生物学治疗方法促进肩袖损伤的修复,发现其有较好的临床应用前景。现就近年来富血小板血浆、生物补片或支架、间充质干细胞在肩袖损伤修复方面的生物学研究进展做一综述,旨在为肩袖损伤修复的临床治疗提供新兴生物治疗方面的应用参考。

一、富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)

富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是近年来治疗肩袖损伤研究较多的生物治疗方法之一,它是通过离心的方法从自体血中制备出来的一种由多细胞成分组成的血浆浓缩物,其中包含了超过生理浓度的血小板,以及超过1 500种

的生物活性蛋白,包括血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF β)等,可促进细胞增殖分化,促进组织修复^[3]。近年来,PRP在体外和动物研究中展现出了促进肩袖肌腱修复的良好潜力,并认为其具有良好的临床应用前景。例如,Jo等^[4]的研究表明,PRP可促进肌腱细胞的增殖和基质合成,有利于肩袖损伤的再生愈合。Yoon等^[5]和Pauly等^[6]的研究也得出了相似的结论,他们都认为PRP可以作为一种有效的生物工具,促进肩袖肌腱细胞的增殖。Chung等^[7]和Ersen等^[8]进行了相关的动物实验研究,结果也发现PRP可以显著提高肩袖腱-骨界面的生物力学特性,增强腱-骨界面的愈合能力。

为了优化PRP的制备方案,提高PRP的治疗效果,有的学者还对不同种类的PRP进行了相关研究,McCarrel等^[9]和Cross等^[10]的体外研究发现,贫白细胞富血小板血浆(leukocyte-poor platelet-rich plasma, LP-PRP)比富白细胞富血小板血浆(leukocyte-rich platelet-rich plasma, LR-PRP)更能促进肩袖肌腱的愈合,LP-PRP可降低炎症细胞因子的产生,避免产生瘢痕组织。而Lin等^[11]研究发现,在LR-PRP培养的肌腱细胞中,肌腱细胞相关生长基因的表达较高,更有利于肌腱细胞增殖。他们分析认为LR-PRP和LP-PRP的使用时机可能会影响实验结果,当机体发生急性肌腱损伤时,此时体内

处于炎症阶段, LR-PRP 中的白细胞可通过诱导分解代谢反应并抵抗感染。然而, 当体内慢性炎症逐渐取代急性炎症, PRP 中的白细胞会引起持续的炎症反应, 产生瘢痕组织, 反而会不利于肌腱的愈合过程。因此, 他们建议 LR-PRP 和 LP-PRP 的选择应用需根据肌腱损伤的类型和愈合阶段而定。近期 Peng 等^[12]进行的动物实验研究发现, 当小鼠发生急性网上肌腱损伤后, 在疾病的早期愈合阶段 LR-PRP 更有利于促进腱-骨界面愈合, 而随着病程的延长, 在慢性时期 LP-PRP 则更有利于损伤的修复。

虽然 PRP 在大量的体外和动物研究中均显示对肩袖肌腱损伤具有积极的修复作用, 然而, PRP 在肩袖损伤修复中的临床应用仍存在争议, 临床结果显示出不一致性。一些研究发现, 应用 PRP 可减轻疼痛, 提高肩关节功能, 并降低患者术后再撕裂率^[13-15]。然而, 也有一部分研究认为, 应用 PRP 并不能改善肌腱愈合质量, 对肩关节临床功能评分无显著影响, 不能降低再撕裂率^[16,17]。这些临床研究结果的不一致性可能与 PRP 的制备、组分、激活方式的差异有关, 也可能与肩袖损伤类型、康复方案等因素有关。因此, 为了规范 PRP 的制备以及其临床应用, 近期学者们为 PRP 的规范化制备等提供了指导性方针^[18], 为安全科学有效的推进 PRP 的临床应用提供了新的规范指导。未来仍需高质量的临床研究来推进 PRP 在肩袖损伤中的临床应用, 优化 PRP 促进肩袖修复的治疗方案。

二、生物补片或支架

肩袖生物补片或支架是指一种组织移植物, 通常应用于常规外科手术修复困难的肩袖损伤部位, 其可为撕裂的肩袖组织提供支撑附着点, 降低修复组织的机械张力, 提高机械力学性能, 重塑肩袖解剖结构, 以增强或者插入桥接的方式促进肩袖组织愈合修复, 并可为生长因子等其他生物因子提供优良载体^[19]。其中生物材料补片是指来源于生物的组织移植物, 其具有生物相容性, 相对安全, 根据来源不同, 通常分为自体组织移植 (autografts)、同种异体组织移植物 (allografts) 和异种组织移植物 (xenografts)^[20]。

(一) 自体组织移植物

自体组织移植物是指取自于自体组织的移植物, 通常主要包括自体的肱二头肌长头肌腱、自体阔筋膜、背阔肌肌腱、腓绳肌肌腱等组织。自体组织移植物由于其取自于自体, 无明显免疫排斥反应, 成本较低, 但其会因取材给机体造成二次伤害, 可能引起供区相关的并发症。Vitali 等^[21]对 60 名不可修复的肩袖损伤患者应用自体肱二头肌长头肌腱补片进行手术修复, 结果表明, 在患有不可修复的肩袖撕裂的患者中采用这种手术技术可以缓解疼痛并改善临床结果。Chiang 等^[22]使用肱二头肌长头肌腱作为肩袖修复补片, 结果发现这种方法可降低大和巨大肩袖撕裂患者的再撕裂率, 并可表现出更好的功能恢复。Alarcon 等^[23]对 31 例患者采用关节镜下自体阔筋膜行上关节囊重建术治疗, 并进行了至少两年的随访, 结果发现该技术可改善患者的临床和影像学表现。向孝兵等^[24]纳入了 12 例接受关节镜下自体阔筋膜补片桥接术治疗的不可修复性肩袖撕裂患者, 术后平均随访 13.9 个月, 所有患者术后肩关节活动度及临床评分均较术前明显改善, 末次随访

时美国加州大学洛杉矶分校 (University of California Los Angeles, UCLA) 评分优良率达 91.7% (11/12), 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 随访发现桥接补片结构完整。他们认为, 关节镜下采用自体阔筋膜补片桥接术治疗不可修复性肩袖撕裂是一项值得推广应用的手术技术。Imai 等^[25]对 39 例巨大肩袖撕裂患者进行了背阔肌移植手术治疗, 所有患者都接受了为期 5 年的评估, 最终他们认为背阔肌移植是一种可行的治疗选择。Mihara 等^[26]使用附有骨块的髂胫束作为移植物进行肩袖修复, 结果在 24 个月随访时发现所有患者的骨移植物与肱骨大结节融合, MRI 未见再撕裂, 且维持了移植物韧带部分的厚度。

(二) 同种异体组织移植物

同种异体组织移植物是指来源于非自体的人类组织移植物, 其中未加工处理的组织移植物包括来源于同种异体的肩袖组织、股四头肌及跟腱组织等, 虽然该类移植物操作较简单, 取材简易, 但术后易导致机体的炎症以及免疫反应, 临床上较少应用。目前, 临床上较常应用的是经脱细胞化处理的组织移植物, 这类移植物去除了其免疫成分, 保留了具有三维结构和胶原纤维的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分, 其安全性更高, 不易发生免疫排斥反应, 而且还可提供细胞附着及生长的支架结构, 促进组织的再生与修复。目前, 临床上较常应用的该类补片包括来源于人类的真皮或者阔筋膜等组织, 如 GraftJacket、Allopatch 以及 Arthroflex 等。Sharma 等^[27]对 20 例患者使用 GraftJacket 修复巨大肩袖撕裂, 在 18 个月的随访中, 受试者的牛津大学肩关节评分 (Oxford shoulder score, OSS) 平均值从 22 提高到 45.5 ($P < 0.00148$), 具有统计学意义, 提示 GraftJacket 是一种安全有效的移植物。Shin 等^[28]用脱细胞同种异体真皮移植物作为补片进行上关节囊重建修复, 结果术后 MRI 显示 14 例患者 (66.7%) 移植物完整, 疼痛视觉模拟量表 (PVAS)、美国肩肘外科医生评分 (American Shoulder and Elbow Surgeon Scale, ASSES) 和 Constant 评分在术后均有所改善 (PVAS 评分从 4.0 至 0.7, ASSES 评分从 55.5 至 87.0, Constant 评分从 56.0 至 65.9)。Mirzayan 等^[29]研究也发现真皮同种异体移植手术可减轻肩袖撕裂患者疼痛并改善功能。Petri 等^[30]研究也认为使用人脱细胞异体真皮生物补片治疗肩袖损伤是一种安全有效的治疗方法。然而, Gouk 等^[31]使用人类同种异体真皮移植修复巨大肩袖撕裂, 结果在术后 6 个月时行 MRI 显示 84% 的移植物在 6 个月时已经失效, 而且手术侧的冈上肌和肩胛下肌力量显著降低, 因此他们并不提倡使用真皮同种异体移植物作为修复巨大肩袖撕裂的移植物。最近, 一项临床疗效的系统评价发现, 使用自体阔筋膜移植物和人类同种异体真皮移植物进行肩袖损伤修复, 结果显示患者的关节活动度 (从 28° 至 56°)、Constant 评分 (从 12 至 47.1 分) 及 ASSES 评分 (从 29.3 至 56 分) 均有显著改善^[32]。

(三) 异种组织移植物

异种组织移植物是指来源于非人类的其他物种组织移植物, 主要来源于动物真皮基质、小肠黏膜下层、心包等组织。该类移植物也是经过脱细胞处理后保留 I 型胶原蛋白的

细胞外基质成分,目前常见种类包括Restore、CuffPatch、Permacol、Conexa等。Bryant等^[33]将62例中重度肩袖损伤患者随机分为常规手术修复组和使用猪小肠黏膜下层手术修复组,分别于术前和术后2周、6周,以及3、6、12和24个月进行评估,结果发现利用猪小肠黏膜下层作为补片进行肩袖修复并不能提高术后疗效。Bailey等^[34]认为猪小肠黏膜下层可能会导致机体产生较严重的炎症反应,存在安全问题,其原因可能是由于猪DNA和Gal α 1,3表位的存在。Neumann等^[35]对60例巨大肩袖损伤的患者使用猪脱细胞真皮基质进行肩袖修复,平均随访了50.3个月(范围24~63个月),结果不仅在主观上改善了患者的疼痛和肩关节功能,而且在客观上显著提高了关节活动度和肌力,他们认为与小肠黏膜下层移植植物相比,真皮移植物的机械强度更高,更不容易发生缝线脱落,且没有明显的炎症反应。Avanzi等^[36]研究也发现用猪真皮补片进行肩袖修复获得了良好的临床结果,愈合率更高,MRI结果接近正常,他们认为该技术安全有效。然而,Maillet等^[37]比较了不同方法治疗巨大肩袖撕裂的疗效,结果他们并不推荐使用猪真皮补片来增强修复效果,因为与常规手术修复方法相比应用猪真皮补片并没有益处,而且这种补片还会导致更多的并发症。Flury等^[38]对60岁以上的肩袖损伤患者进行关节镜修复手术,观察单纯关节镜下肩袖修复手术和使用猪真皮补片增强关节镜下肩袖修复手术的疗效,他们进行了长达2年的随访,结果也发现使用猪真皮异种移植植物增强的患者在降低术后复发率或改善肩关节功能方面并没有益处。Ferguson等^[39]进行了一项系统综述,发现同种异体组织移植植物可提高患者肩袖损伤的愈合能力,然而异种组织移植植物未能显示出统计学上的显著差异,而且可能会引起更高的再撕裂率和炎症反应,因此他们并不建议使用异种组织移植植物进行肩袖损伤的修复。Steinhaus等^[40]的研究也发现相比其他类型的移植植物,肩袖修补使用异种组织移植植物时效果最差(异种移植与同种异体移植的再撕裂率分别为44%和23%)。Bailey等^[34]研究认为与单纯肩袖修复术相比,使用肩袖补片可以降低术后再撕裂率并改善肩关节功能,而其中异种组织移植植物的效果最差。

目前,随着组织生物工程技术的发展,肩袖生物补片的临床应用越来越多,展现出良好的临床应用潜力,但目前补片的生产及临床经验仍不足,需努力寻找最安全有效的肩袖生物补片材料,明确临床应用指南。

三、间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)

MSCs是一种多能成体干细胞,是多种类型组织修复和再生的有效细胞来源,其具有强大的旁分泌、抗炎、免疫调节和血管生成潜能^[41]。近年来,干细胞疗法被提出作为治疗肩袖损伤修复的一种选择,可以促进肌腱再生,减少肌肉萎缩、纤维化和脂肪变性^[42]。间充质干细胞其可来源于各种组织,目前研究较多的并可用于肩袖损伤修复的干细胞主要有骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、脂肪源性干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)、肌腱源性干细胞(tendon derived stem cells, TDSCs)、脐带血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCB-MSCs)等^[43]。

(一)骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)

BMSCs是目前研究最广泛的一类干细胞,其可从髂棘、长骨骨髓等部位获取,已有研究发现,在合适的条件下其可分化为肌腱组织,可促进肩袖损伤修复。Degen等^[44]在小动物模型中评估了BMSCs促进急性中小型肩袖修复愈合的能力,结果发现手术后2周,使用BMSCs的实验组受损肌腱的组织学外观和力学性能较对照组明显改善。Han等^[45]将BMSCs-PRP联合疗法应用于大鼠肩袖损伤模型,通过生物力学测试,结果发现联合疗法在促进肩袖组织再生和增强新生骨的生物力学性能方面更为有效。最近的研究发现^[41],BMSCs通过外泌体进行肌腱-骨界面愈合的调节,其可促进血管生成和抑制M1巨噬细胞分泌促炎因子。Chen等^[46]发现人骨髓来源干细胞的条件培养基可以促进大鼠肩袖修复模型中肌腱-骨的愈合,他们也认为这种促进作用与其对巨噬细胞的影响有关,他们亦发现其可抑制巨噬细胞的M1表型,而促进M2表型。

虽然BMSCs修复肩袖肌腱的能力已经在多种动物模型中得到验证,但其在临床应用研究中的报道仍较少。Havlas等^[47]对10例肩袖撕裂的患者进行关节镜下修复,并在手术结束时将培养的BMSCs应用于缝合处,术后进行了短期随访,结果发现使用人培养的BMSCs治疗肩袖撕裂是安全的,未发现不良反应。Hernigou等^[48]对45例患者进行肩袖修复治疗时,使用BMSCs作为辅助治疗,与对照组45例未接受BMSCs治疗的患者进行比较,从术后第一个月到第24个月,所有患者每月进行一次肩部超声检查,术后3个月、6个月、1年和2年以及至少10年随访时分别进行MRI检查,最终结果显示使用BMSCs可以显著改善患者临床愈合效果。

(二)脂肪源性干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)

与BMSCs相比,ADSCs更容易从大多数动物和人类的脂肪中提取,其来源广泛,更易获得。从ADSCs的制备和培养,到在动物模型和人体上的实验应用,这一研究领域已经开展了多项研究。与BMSCs一样,研究发现ADSCs也能够分化为各种肌肉骨骼谱系,对肌腱骨界面的愈合和肩袖修复有积极的影响^[49]。Oh等^[50]进行了相关研究验证ADSCs对慢性肩袖撕裂模型肌腱愈合和逆转脂肪浸润的作用,结果他们认为局部应用ADSCs有可能改善肌腱修复后的肌肉功能和肌腱愈合,减少脂肪浸润。Wang等^[51]研究发现在慢性肩袖撕裂的动物模型中,局部注射ADSCs后,ADSCs外泌体可阻止脂肪浸润的进展,促进肌腱-骨愈合,改善生物力学性能。Fu等^[52]试验也证明ADSCs外泌体对肩袖撕裂的治疗有积极作用,ADSCs外泌体可促进TDSCs增殖分化,增强肩袖组织和生物力学性能的恢复。Chen等^[42]建立了小鼠肩袖损伤模型,优化了实验方案,用ADSCs亚群细胞进行肩袖修复,结果显示,与其他组相比,将干细胞亚群细胞嵌入纤维蛋白密封胶载体后,术后4周修复肌腱的组织学评分和生物力学强度显著提高,从而可降低肩袖修复后的再撕裂率。

大多数的动物研究都表明注射ADSCs对肩袖修复有积极的作用,同样,在人类临床试验中也报道了良好的临床治疗效果。Kim等^[53]对35例肩袖撕裂的患者在进行肩袖修复

过程中注射纤维蛋白胶负载的ADSCs,随访结果发现其可显著改善肌腱结构,降低再撕裂率。Jo等^[54]进行了肩袖肌腱内注射ADSCs的首次人体临床试验,结果发现ADSCs注射治疗肩袖疾病是安全有效的,其可促进肌腱再生,改善肩袖损伤患者的肩关节功能,缓解疼痛,其可通过注射的方法而非手术即可达到满意的临床效果,可以避免手术的风险并加快恢复。在接下来的至少2年随访时间里,也没有发生与治疗相关的不良事件,再次肯定了其超过2年的持续安全性和有效性^[55]。

(三)肌腱源性干细胞(tendon derived stem cells, TDSCs)

TDSCs是近年来发现的一种新的细胞类型,目前研究相对较少。Bi等^[56]首次提出人类和小鼠肌腱拥有一个独特的细胞群,称为肌腱干/祖细胞(tendon stem/progenitor cells TSPCs),它具有干细胞的普遍特征,如克隆性、多能性和自我更新能力,他们发现分离得到的TSPCs在体外扩增和体内移植后可再生肌腱样组织,这一有意义的发现为肩袖修复提供了一个新的选择。Tsai等^[57]首次从人类肩袖成功分离出MSCs,提出肩袖来源的MSCs是肌肉和肌腱修复的潜在来源。Nagura等^[58]在关节镜下对9例患者进行肩袖修复时,取下肩袖边缘,切成小块,在培养皿上培养,然后对其体外扩增、分化潜力和基因表达进行分析,结果显示间充质干细胞相关标记CD29、CD44、CD105和CD166阳性,而CD14、CD34、CD45均为阴性,将细胞培养3周后显示其具有分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞的潜力。他们的研究也提出从人体肩袖中提取的细胞是多能间充质干细胞,具有多向分化的能力。Randelli等^[59]发现人肩袖和肱二头肌长头肌腱也能分离出MSCs,也有研究发现来自肩峰下滑囊的MSCs可能也是肩袖损伤修复的良好来源^[60]。Tan等^[61]比较了大鼠的TDSCs和BMSCs,结果发现TDSCs表现出更高的克隆性及增殖能力,他们认为TDSCs可能是比BMSCs更好的肌肉骨骼组织再生细胞来源。Shen等^[62]进行了一项研究,他们将体外增殖的TDSCs移植到兔肩袖缺损模型中,结果并没有引起免疫反应,而且增加了成纤维细胞的向内生长并减少了淋巴细胞的浸润。Cheng等^[63]研究也发现TDSCs可改善大鼠肩袖愈合后肌腱-骨界面的结构和附着强度。然而,TDSCs的应用仍有很多未知之处,需要进一步研究来更好地描述它们在体内的功能,以及它们在临床肩袖损伤修复中的作用^[64]。

(四)脐带血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCB-MSCs)

UCB-MSCs是从脐带组织中分离出的MSCs,脐带组织通常在分娩后作为医疗废物被丢弃,因此,它可以通过无创的方式获得,并且成本较低。据报道,UCB-MSCs与其他组织来源的MSCs相比,具有更高的增殖率、更低的免疫原性和更高的自我更新潜能^[65]。近年来,有研究发现,其也可促进肩袖损伤的修复。Yea等^[66]在大鼠模型中,将UCB-MSCs直接注射到肩袖损伤部位,结果发现再生的肌腱组织在宏观、组织学和生物力学特性方面均较生理盐水组有明显改善,他们认为对于全层肩袖撕裂的治疗或许可采用UCB-MSCs注射方法而无需手术修复。Park等^[67]研究了在超声引导下人UCB-MSCs注射对兔全层肩袖撕裂的治疗作用,结果

发现其可诱导肩袖组织再生,再生组织主要由I型胶原组成,他们研究结果提示超声引导下UCB-MSCs注射可能是一种有效的全层肩袖肌腱撕裂修复的保守治疗方法,无需手术修复。Kwon等^[68]探讨了人UCB-MSCs注射治疗兔慢性全层肩袖肌腱撕裂的疗效和最佳剂量,结果也发现超声指导下注射UCB-MSCs可促进肩袖组织的修复,然而其疗效不存在剂量依赖性。在另一项研究中,Rak等^[69]评价了以人UCB-MSCs为载体的三维生物打印支架在兔慢性全层肩袖撕裂模型中的再生效果,结果显示这种方法可以改善肩袖撕裂再生过程的微环境,而无需任何手术修复。Kwon等^[65]在最近的一项研究发现,人UCB-MSCs联合多脱氧核糖核苷酸和微电流治疗对兔全层肩袖肌腱撕裂具有协同治疗作用。然而,目前关于UCB-MSCs治疗肩袖损伤的临床研究仍未有明确的结果。

尽管大部分的研究发现MSCs在体外和动物模型实验中显示对肩袖损伤具有良好的修复效果,少数的人体临床实验也表明有良好的结果,然而,干细胞治疗肩袖损伤的临床应用仍未达到明确的临床共识,仍需进一步的大规模研究,以了解如何以最安全有效的方式诱导这些干细胞。

综上所述,目前关于肩袖损伤修复的生物治疗已经取得了一定的进展,大部分的临床前体外及动物实验都取得了满意的效果,为肩袖损伤修复的治疗带来了新的美好前景,生物学方法展现了其良好的潜力。然而,目前生物治疗的临床实验相对较少,样本量及长期随访不足,临床结果也尚不一致,未形成统一的标准,因此,如何将基础实验结果广泛应用于临床中仍需进一步的高质量长期随机对照研究,从而找到肩袖损伤修复的最佳治疗方案。

参 考 文 献

- 1 Zhang C, Wu J, Li X, et al. Current biological strategies to enhance surgical treatment for rotator cuff repair [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 657584.
- 2 Wang C, Xu M, Guo W, et al. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0220392.
- 3 国家卫生健康委能力建设与继续教育中心疼痛病诊疗专项能力培训项目专家组. 富血小板血浆在慢性肌肉骨骼疼痛疾病中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(43): 3528-3533.
- 4 Jo CH, Kim JE, Yoon KS, et al. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears [J]. Am J Sports Med, 2012, 40(5): 1035-1045.
- 5 Yoon JY, Lee SY, Shin S, et al. Comparative analysis of platelet-rich plasma effect on tenocytes from normal human rotator cuff tendon and human rotator cuff tendon with degenerative tears [J]. Clin Shoulder Elb, 2018, 21(1): 3-14.
- 6 Pauly S, Klatte-Schulz F, Stahnke K, et al. The effect of autologous platelet rich plasma on tenocytes of the human rotator cuff [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 422.
- 7 Chung SW, Song BW, Kim YH, et al. Effect of platelet-rich plasma and porcine dermal collagen graft augmentation for rotator cuff healing in a rabbit model [J]. Am J Sports Med, 2013, 41(12): 2909-2918.
- 8 Ersen A, Demirhan M, Atalar AC, et al. Platelet-rich plasma for en-

- hancing surgical rotator cuff repair: evaluation and comparison of two application methods in a rat model [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(3): 405-411.
- 9 Mccarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy [J]. *JBJS*, 2012, 94(19): e143.
- 10 Cross JA, Cole BJ, Spatny KP, et al. Leukocyte-reduced platelet-rich plasma normalizes matrix metabolism in torn human rotator cuff tendons [J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(12): 2898-2906.
- 11 Lin K Y, Chen P, Chen A C Y, et al. Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma Has Better Stimulating Effects on Tenocyte Proliferation Compared With Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma [J]. *Orthop J Sports Med*, 2022, 10(3): 23259671221084706.
- 12 Peng Y, Wu W, Li X, et al. Effects of leukocyte-rich platelet-rich plasma and leukocyte-poor platelet-rich plasma on the healing of bone-tendon interface of rotator cuff in a mice model [J]. *Platelets*, 2022: 1-8.
- 13 罗鸿斌, 方善鸿, 江昊, 等. 肩峰下注射富血小板血浆治疗部分肩袖损伤研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(1): 160-162.
- 14 Liu B, Jeong H J, Yeo J H, et al. Efficacy of Intraoperative Platelet-Rich Plasma Augmentation and Postoperative Platelet-Rich Plasma Booster Injection for Rotator Cuff Healing: A Randomized Controlled Clinical Trial [J]. *Orthop J Sports Med*, 2021, 9(6): 23259671211006100.
- 15 Yang FA, Liao CD, Wu CW, et al. Effects of applying platelet-rich plasma during arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-10.
- 16 Charousset C, Zaoui A, Bellaïche L, et al. Does autologous leukocyte-platelet - rich plasma improve tendon healing in arthroscopic repair of large or massive rotator cuff tears? [J]. *Arthroscopy*, 2014, 30(4): 428-35.
- 17 Saltzman BM, Jain A, Campbell KA, et al. Does the use of platelet-rich plasma at the time of surgery improve clinical outcomes in arthroscopic rotator cuff repair when compared with control cohorts? A systematic review of meta- analyses [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(5): 906-918.
- 18 Khan S, Pawde AM, Kumar N, et al. Platelet-rich plasma for tissue engineering: preparation, characterization, classification, and coding protocols [M]//*Tissue Scaffolds*, New York, NY: Springer US, 2022: 477-492.
- 19 de Andrade A L L, Garcia T A, Brandão H S, et al. Benefits of Patch Augmentation on Rotator Cuff Repair: A Systematic Review and Meta- analysis [J]. *Orthop J Sports Med*, 2022, 10(3): 23259671211071146.
- 20 于承浩, 张益, 陈进利, 等. 肩袖补片在巨大肩袖损伤治疗中的研究进展 [J]. *中华关节外科杂志 (电子版)*, 2021, 15(2): 225-230.
- 21 Vitali M, Cusumano A, Pedretti A, et al. Employment of synthetic patch with augmentation of the long head of the biceps tendon in irreparable lesions of the rotator cuff: our technique applied to 60 patients [J]. *Tech Hand Up Extrem Surg*, 2015, 19(1): 32-39.
- 22 Chiang CH, Shaw L, Chih WH, et al. Modified superior capsular Reconstruction using the long head of the biceps tendon as reinforcement to rotator cuff repair lowers retear rate in large to massive repairable rotator cuff tears [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37(8): 2420-2431.
- 23 Alarcon JF, Uribe-Echevarria B, Clares C, et al. Superior capsular Reconstruction with autologous fascia lata using a single lateral-row technique is an effective option in massive irreparable rotator cuff tears: Minimum 2- year follow- up [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37(9): 2783-2796.
- 24 向孝兵, 陈建发, 张双晓, 等. 关节镜下自体阔筋膜补片桥接治疗不可修复性肩袖撕裂的早期疗效 [J]. *中华肩肘外科电子杂志*, 2021, 9(3): 200-207.
- 25 Imai S. Graft- Augmented Repair of Irreparable Massive Rotator Cuff Tears with Latissimus Dorsi Transfer to Treat Pseudoparesis [J]. *JB JS Open Access*, 2021, 6(4): 21.00044.
- 26 Mihara S, Fujita T, Ono T, et al. Rotator cuff repair using an original iliotibial ligament with a bone block patch: preliminary results with a 24-month follow-up period [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2016, 25(7): 1155-1162.
- 27 Sharma N, El RA, Sibly TF. Short-term results of rotator cuff repair using GraftJacket as an interpositional tissue-matched thickness graft [J]. *J Orthop*, 2018, 15(2): 732-735.
- 28 Shin SJ, Lee S, Hwang JY, et al. Superior capsular Reconstruction using acellular dermal allograft combined with remaining rotator cuff augmentation improved shoulder pain and function at 1 year after the surgery [J]. *Arthroscopy*, 2022, 38(4): 1089-1098.
- 29 Mirzayan R, Stone M A, Batech M, et al. Failed dermal allograft procedures for irreparable rotator cuff tears can still improve pain and function: the “biologic tuberooplasty effect” [J]. *Orthop J Sports Med*, 2019, 7(8): 2325967119863432.
- 30 Petri M, Warth RJ, Horan MP, et al. Outcomes after open revision repair of massive rotator cuff tears with biologic patch augmentation [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(9): 1752-1760.
- 31 Gouk CC, Shulman RM, Buchan C, et al. Failure of dermal allograft repair of massive rotator cuff tears in magnetic resonance imaging and clinical assessment [J]. *Clin Orthop Surg*, 2019, 11(2): 200-207.
- 32 De Campos AI, Andrade R, Ângelo AG, et al. Fascia lata autograft versus human dermal allograft in arthroscopic superior capsular Reconstruction for irreparable rotator cuff tears: a systematic review of clinical outcomes [J]. *Arthroscopy*, 2020, 36(2): 579-591.
- 33 Bryant D, Holtby R, Willits K, et al. A randomized clinical trial to compare the effectiveness of rotator cuff repair with or without augmentation using porcine small intestine submucosa for patients with moderate to large rotator cuff tears: a pilot study [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2016, 25(10): 1623-1633.
- 34 Bailey JR, Kim C, Alentorn-Geli E, et al. Rotator cuff matrix augmentation and interposition: a systematic review and meta- analysis [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(6): 1496-1506.
- 35 Neumann JA, Zgonis MH, Rickert KD, et al. Interposition dermal matrix xenografts: a successful alternative to traditional treatment of massive rotator cuff tears [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(6): 1261-1268.
- 36 Avanzi P, Dei GL, Capone A, et al. Prospective randomized controlled trial for patch augmentation in rotator cuff repair: 24- month outcomes [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2019, 28(10): 1918-1927.
- 37 Maillot C, Harly E, Demezou H, et al. Surgical repair of large-to-massive rotator cuff tears seems to be a better option than patch augmentation or débridement and biceps tenotomy: a prospective comparative study [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2018, 27(9): 1545-1552.
- 38 Flury M, Rickenbacher D, Jung C, et al. Porcine dermis patch augmentation of supraspinatus tendon repairs: a pilot study assessing tendon integrity and shoulder function 2 years after arthroscopic repair in patients aged 60 years or older [J]. *Arthroscopy*, 2018, 34(1): 24-37.
- 39 Ferguson DP, Lewington MR, Smith TD, et al. Graft utilization in

- the augmentation of large-to-massive rotator cuff repairs:a systematic review [J]. *Am J Sports Med*, 2016, 44(11): 2984-2992.
- 40 Steinhaus ME, Makhni EC, Cole BJ, et al. Outcomes after patch use in rotator cuff repair [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(8): 1676-1690.
- 41 Huang Y, He B, Wang L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing by promoting angiogenesis and regulating M1 macrophages in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 496.
- 42 Chen Y, Xu Y, Dai G, et al. Enhanced Repaired Enthesis Using Tenuously Differentiated Adipose-Derived Stem Cells in a Murine Rotator Cuff Injury Model [J]. *Stem cells international*, 2022, 2022.
- 43 廖昊燃, 余伟林, 胡庆翔, 等. 生物学方法促进肩袖腱骨愈合研究进展 [J]. *中华肩肘外科电子杂志*, 2021, 09(2): 2095-5790.
- 44 Degen RM, Carbone A, Carballo C, et al. The effect of purified human bone marrow - derived mesenchymal stem cells on rotator cuff tendon healing in an athymic rat [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(12): 2435-2443.
- 45 Han L, Fang WL, Jin B, et al. Enhancement of tendon-bone healing after rotator cuff injuries using combined therapy with mesenchymal stem cells and platelet rich plasma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20): 9075-9084.
- 46 Chen W, Sun Y, Gu X, et al. Conditioned medium of human bone marrow-derived stem cells promotes tendon-bone healing of the rotator cuff in a rat model [J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120714.
- 47 Havlas V, Kotaška J, Koniček P, et al. Use of cultured human autologous bone marrow stem cells in repair of a rotator cuff tear:preliminary results of a safety study [J]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 2015, 82(3): 229-234.
- 48 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.
- 49 Mocini F, Monteleone A S, Piazza P, et al. The role of adipose derived stem cells in the treatment of rotator cuff tears: from basic science to clinical application [J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2020, 12(1): 8682.
- 50 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.
- 51 Wang C, Hu Q, Song W, et al. Adipose stem cell - derived exosomes decrease fatty infiltration and enhance rotator cuff healing in a rabbit model of chronic tears [J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(6): 1456-1464.
- 52 Fu G, Lu L, Pan Z, et al. Adipose-derived stem cell exosomes facilitate rotator cuff repair by mediating tendon-derived stem cells [J]. *Regen Med*, 2021, 16(04): 359-372.
- 53 Kim YS, Sung CH, Chung SH, et al. Does an injection of adipose-derived mesenchymal stem cells loaded in fibrin glue influence rotator cuff repair outcomes?A clinical and magnetic resonance imaging study [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(9): 2010-2018.
- 54 Jo CH, Chai JW, Jeong EC, et al. Intratendinous injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of rotator cuff disease:a first-in-human trial [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(9): 1441-1450.
- 55 Jo CH, Chai JW, Jeong EC, et al. Intratendinous injection of mesenchymal stem cells for the treatment of rotator cuff disease:a 2-year follow-up study [J]. *Arthroscopy*, 2020, 36(4): 971-980.
- 56 Bi Y, Ehrhichou D, Kilts TM, et al. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche [J]. *Nat Med*, 2007, 13(10): 1219-1227.
- 57 Tsai CC, Huang TF, Ma HL, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from shoulder rotator cuff:a potential source for muscle and tendon repair [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(3): 413-422.
- 58 Nagura I, Kokubu T, Mifune Y, et al. Characterization of progenitor cells derived from torn human rotator cuff tendons by gene expression patterns of chondrogenesis, osteogenesis, and adipogenesis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1): 40.
- 59 Randelli P, Conforti E, Piccoli M, et al. Isolation and characterization of 2 new human rotator cuff and long head of biceps tendon cells possessing stem cell - like self-renewal and multipotential differentiation capacity [J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(7): 1653-1664.
- 60 Utsunomiya H, Uchida S, Sekiya I, et al. Isolation and characterization of human mesenchymal stem cells derived from shoulder tissues involved in rotator cuff tears [J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(3): 657-668.
- 61 Tan Q, Lui PY, Rui YF, et al. Comparison of potentials of stem cells isolated from tendon and bone marrow for musculoskeletal tissue engineering [J]. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18(7-8): 840-51.
- 62 Shen W, Chen J, Yin Z, et al. Allogeneous tendon stem/progenitor cells in silk scaffold for functional shoulder repair [J]. *Cell transplantation*, 2012, 21(5): 943-958.
- 63 Cheng B, Ge H, Zhou J, et al. TSG-6 mediates the effect of tendon derived stem cells for rotator cuff healing [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(2): 247-251.
- 64 Walia B, Huang AH. Tendon stem progenitor cells: understanding the biology to inform therapeutic strategies for tendon repair [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(6): 1270-1280.
- 65 Kwon D R, Kim K L, Moon Y S. Regeneration of Chronic Rotator Cuff Tear in a Rabbit Model: Synergetic Benefits of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells, Polydeoxyribonucleotides, and Microcurrent Therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2022: 6496773.
- 66 Yea JH, Kim IJ, Sym G, et al. Regeneration of a full-thickness defect in rotator cuff tendon with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in a rat model [J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0235239.
- 67 Park GY, Kwon DR, Lee SC. Regeneration of full-thickness rotator cuff tendon tear after ultrasound-guided injection with umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(11): 1344-1351.
- 68 Kwon DR, Park GY, Lee SC. Regenerative effects of mesenchymal stem cells by dosage in a chronic rotator cuff tendon tear in a rabbit model [J]. *Regen Med*, 2019, 14(11): 1001-1012.
- 69 Rak KD, Jung S, Jang J, et al. A 3-dimensional bioprinted scaffold with human umbilical cord blood - mesenchymal stem cells improves regeneration of chronic full-thickness rotator cuff tear in a rabbit model [J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(4): 947-958.

(收稿日期:2022-03-04)

(本文编辑:吕红芝)