

· 综 述 ·

肌腱修复愈合影响因素的研究

刘 诚 综述,张记恩 审校

(长江大学附属第一医院骨外科,湖北荆州 434000)

关键词:肌腱病;伤口愈合;影响因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.22.037

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)22-2273-03

肌腱损伤修复愈合的质量,直接影响患者功能恢复的程度。肌腱是连接肌肉和骨骼的组织,肌肉收缩将力量由肌腱传递到骨骼,最终产生动作。肌腱修复愈合的关键是肌腱本身是否具有愈合能力,因此在其愈合方面长期以来存在着外源性愈合与内源性愈合的争议。早在 1953 年,Back 就认为肌腱细胞是静止细胞,肌腱的愈合是由损伤肌腱附近的周围组织长入肉芽组织,在成纤维细胞和炎症细胞的参与下完成。但 20 世纪 80 年代 Lundborg 等在对滑液在肌腱修复过程中的营养作用的研究中,在无血供的情况下,发现肌腱缝合创面表面浅层细胞愈合,说明了肌腱细胞具有潜在的愈合能力。但究竟哪种机制在肌腱的愈合过程中占优势,迄今仍然不是很清楚,现将肌腱修复愈合的影响因素的研究进展综述如下。

1 创伤对肌腱愈合的影响

肌腱挫伤、刺伤及不正确的肌腱缝合对肌腱断端血循环的干扰等均影响肌腱的自身修复能力,需要依赖肌腱周围组织参与修复。

2 制动的影响

有效的早期活动可促进肌腱愈合处肌腱细胞的增殖活动,结构近似正常肌腱形态,表面光滑,愈合质量较好。在活动方法上,早期主动屈指训练可使肌腱充分滑动^[1],避免肌腱长时间处于静止状态而发生粘连^[2]。Rath^[3]观察术后立即主动运动组与制动组对比,结果显示主动运动组没有出现肌腱断裂,采用全主动活动(total active motion, TAM)评分标准, TAM 明显高于制动组。Zidel 等发现,主动活动后肌腱的运动幅度、力量、DNA 含量、肌腱营养及愈合率比被动活动都有进一步的提高。拆线后,在伤疤处按摩能有效阻止皮肤与肌腱粘连^[4]。曾有学者报道肌腱最易断裂的时间是术后 5~10 d^[5]。但 Osada 等^[6]对 21 例肌腱修复患者(手术采用 6 线缝合技术)进行早期主动活动方案,结果没有出现肌腱断裂,优良率达 93.3%。因此,在临床上,多通过改良的肌腱缝合方法和缝线材料来增强肌腱牢固性,以期能为早期的功能训练提供有力的保证^[7]。一般的核心缝合采用 5-0 带针缝线或 5-0 套圈缝线,周边缝合用 7-0 带针尼龙丝线。所有的核心缝合吻合口两端的进出针点距吻合口 5 mm^[8-9],锁扣宽度 1 mm^[10]。无创显微缝合技术为间断缝合腱旁组织,且完整覆盖腱吻合口,限制了瘢痕范围,并与周围组织分隔开,可使粘连大大降低^[11]。

3 物理和化学因素的影响

3.1 生物和非生物材料的物理屏障作用 Demirkan 等^[12]将鸡的 II 区屈趾肌腱切断后,分成 3 组,第 1 组切除腱鞘,修复肌腱;第 2 组修复腱鞘和肌腱;第 3 组修复肌腱,用人胎羊膜覆盖。在 3、6、12 周进行组织学检查,发现羊膜覆盖组肌腱粘连明显减少。而且在术后 3 个月,肌腱修复处已无羊膜,认为羊膜可用于肌腱愈合。Güdemez 等^[13]将一面有硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)的聚二羟乙基甲基丙烯酸(polyhydroxy-

ethylmethacrylate, pHEMA)膜用于防治肌腱粘连和减少愈合肌腱与腱周组织之间的摩擦。将兔肌腱修复后,分为腱鞘切除、标准腱鞘修复和 CS-pHEMA 膜覆盖组,结果组织学检查显示 CS-pHEMA 膜覆盖组肌腱愈合较好,表明 CS-pHEMA 膜可恢复腱鞘的完整性。除此之外,一些物理方法对肌腱的修复也有较大的影响如分米波的辐射。有实验表明,模拟肌腱损伤切断修复后,实验组用分米波辐射,对照组为空白对照,然后进行生物力学检测,发现实验组的肌腱最大拉伸断裂强度、肌腱最大延伸率、拉断肌腱粘连带功耗均明显优于对照组,说明分米波能抑制外源性愈合,促进内源性愈合,为早期的主动功能训练提供必要的条件^[14]。Kersh 等^[15]实验性地应用体外冲击波干预动物在体肌腱促进其愈合已取得一定效果,并且证实与生长因子关系密切。

3.2 化学物质的屏障作用 现有很多药物被用于肌腱的修复愈合, Momose 等^[16]在研究化学修饰的透明质酸对滑膜外肌腱的表面修饰时,认为其可改善移植肌腱的滑动,减轻术后粘连,促进修复愈合。

多项实验结果表明,高分子生物材料的屏障作用对肌腱的愈合具有很好的临床效果,特别是透明质酸钠进行局部置入或鞘内注射后,透明质酸钠有可靠的生物相容性,且无菌、无抗原性及致癌性^[17]。不仅对肌腱有营养作用,也具有润滑作用,其防止肌腱粘连、促进愈合的作用是肯定的。

3.3 热预处理的影响 生物材料和非生物材料的应用在一定程度上促进了肌腱的愈合,但是仍然有缺点,如组织反应的存在,严重时因影响肌腱营养而使肌腱发生坏死^[18]。为避免上述情况的发生,王欣等^[19]研究了热预处理对溶干- γ 射线消毒异体肌腱移植的影响,发现热预处理的肌腱滑动度明显改善,粘连明显减轻,对肌腱的愈合强度无影响。

4 免疫因素的影响

研究证明,多种细胞生长因子能有效地促进蛋白多糖的分泌和肌腱细胞的生长,促进肌腱内源性愈合。

4.1 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) EGF 是一种小肽,由 53 个氨基酸残基组成,它是一种多功能的生长因子,在体内、外都对多种组织细胞有强烈的促分裂作用,可与 5 种具有不同信号序列的蛋白结合,进行信号转导,在翻译水平上对蛋白质的合成起调节作用。此外,EGF 可提高细胞内 DNA 拓扑异构酶活性,也可促进一些与增殖有关的基因表达如 myc、fos 等。王继宏等^[20]在 EGF 复合胶原膜预防鞘管区肌腱粘连、促进内源性愈合研究中,在断端包裹有 EGF 的胶原膜的实验组,发现肌腱缝合段内胶原纤维数量多,腱细胞成熟,处于肌腱修复晚期,证实 EGF 能降解胶原膜,加快肌腱内源性愈合的速度。

4.2 血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF) PDGF 是由多种细胞产生刺激平滑肌细胞、胶质等细

胞增生的多肽,具有广泛的生理活性。PDGF 有 4 个方面的生物学特征:(1)促进成纤维细胞、神经胶质细胞、平滑肌细胞、上皮细胞及内皮细胞增殖;(2)刺激成纤维细胞、血管平滑肌细胞、中性粒细胞和单核细胞的趋化运动;(3)引起血管收缩;(4)加速创伤的愈合。Spindler 等用 PDGF-AB 刺激腱细胞 DNA 合成,结果 DNA 的合成与 PDGF 呈显著量效关系,因此通过刺激诱导 PDGF 的产生,从而参与肌腱的修复愈合。而 PDGF 需在其他生长因子如 EGF 的协同下才能充分发挥作用。

4.3 重组人胰岛素样生长因子-I (recombinant human insulin-like growth factor, rhIGF-I) 模拟将鸡的屈肌腱切断修复术后,实验组在吻合口处滴加 rhIGF-I,对照组在吻合口处滴加生理盐水,然后行大体观察及生物力学测试。结果发现实验组最大抗拉力、最大延伸率均高于对照组,实验组肌腱模拟主动屈曲度比对照组降低,表明局部滴加 rhIGF-I 可以促进肌腱内源性愈合。

4.4 外源性碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) bFGF 主要来源于神经组织、垂体、肾上腺皮质、黄体 and 胚胎,其主要生物学功能:(1)刺激中胚层、神经外胚层源多种细胞的增殖和分化;(2)影响神经细胞的功能;(3)在血管的生成过程中趋化内皮细胞;(4)促进肉芽组织的形成。盛加根等在探讨外源性 bFGF 对鞘内肌腱愈合和粘连形成的作用时,取成年雄性来亨鸡 90 只制备鸡右爪第 3 趾深屈肌腱横断模型,随机分为 3 组,每组 30 只。对照组采用肌腱横行切断后原位修复;纤维蛋白封闭剂组在肌腱断端使用纤维蛋白封闭剂 0.6 μL 后再原位修复;实验组在断端使用 bFGF 和内含 500 ng 的纤维蛋白封闭剂混合物 0.6 μL 原位修复。术后 1、2、4、8 周,每组各取 6 只鸡进行大体、组织学检测;术后 8 周每组再各取 6 只鸡进行生物力学测定。结果显示对照组与纤维蛋白封闭剂组观测指标比较均无显著差别。与对照组和纤维蛋白封闭剂组相比,实验组修复部位腱鞘、腱外膜及腱实质的外生血管形成,成纤维细胞增殖较好,胶原的分泌出现早,数量也多,肌腱滑动的距离也较短,屈曲功能和肌腱最大抗拉力较大,说明在肌腱断端使用外源性 bFGF 能促进鞘内肌腱的愈合。

4.5 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) TGF- β 属于一组调节细胞生长和分化的超家族细胞因子,它由淋巴细胞(尤其是 Treg 细胞)、单核细胞和许多组织产生,并可受多种因子的调节,其生物学活性极为广泛,可抑制所有淋巴细胞增殖和功能,并抑制巨噬细胞激活;此外,还可影响原癌基因表达,参与胚胎发育、细胞分化和激素分泌,影响基质和基质细胞功能;可促进伤口愈合。Jorgense 等^[21]将鼠的肌腱横行切断后予以缝合,在修复早期用生化调控手段调节 TGF- β_1 水平,证明有促进愈合作用。熊雁和张正治^[22]在用核心蛋白聚糖对兔肌腱损伤位点直接注射研究时发现作为 TGF- β 调节因子,核心蛋白聚糖可调节 TGF- β 和胶原纤维的形成,从而促进内源性愈合。

4.6 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 多种细胞可产生 VEGF。VEGF 受体仅表达于血管内皮细胞表面。它的主要生物学功能是促进血管形成和增加血管通透性。它与伤口的肉芽组织形成有关,在组织愈合和再生中发挥重要作用^[23]。徐红立和王爱民^[23]在探讨 VEGF 在肌腱愈合早期的表达规律及其受体在修复区血管内皮细胞内的表达类型时,利用免疫组化技术检测,发现 4~14 d 的肌腱修复区,多种组织参与表达 VEGF,7~10 d 为高峰期;在修复血管区血管内皮细胞内检测到 VEGF 受体 flt-1 和 flk-1 的表

达,但二者高峰不一致,表明 VEGF 可通过与其受体的特异性结合在肌腱的外源性愈合中发挥重要作用。

5 基因治疗

基因治疗是将遗传物质转入体内,通过分子水平来改变细胞的结构和功能,其载体类型分为病毒载体和非病毒载体^[24]。病毒能有效地感染细胞,且不会引起很明显的机体免疫反应^[25]。在基因研究领域,已有研究证明肌腱损伤的转基因治疗可能是将来的治疗手段。Wang 等^[26]在体外利用腺相关病毒载体将 bFGF 转入肌腱细胞,结果 I 型胶原和 III 型胶原在细胞中的基因水平明显增高。Pascher 等^[27]在体外模型中将携带 TGF- β_1 基因的腺病毒复合于胶原水凝胶支架上置于肌腱断端,结果与未转基因组相比,在移植区 TGF- β_1 表达明显上升,合成胶原量也明显增多。研究表明,生长因子基因可转入动物模型的肌腱并表达,证明了转染携带编码生长因子如分化生长因子基因来改善肌腱愈合的有效性。

6 结 语

随着分子生物学技术和人类基因组资料的积累,肌腱愈合过程中基因表达变化、肌腱生长因子的细胞信号转导通路及基因治疗的研究,一方面从已发现的生长因子中找出特异性促进肌腱愈合的因子,并探索其促进肌腱愈合的机制;另一方面则是从靶组织中寻找新的因子,以希望能较好地提高肌腱修复的治疗效果,降低其致残率。

参考文献:

- [1] 黄丽君,吴晓燕.早期主动活动对屈指肌腱修复术后功能康复影响的研究[J].中国实用护理杂志,2004,20(13):20-21.
- [2] 马莉影,宋艳萍,陈利佳.早期主动活动对屈指肌腱修复后手功能恢复的影响[J].黑龙江医药科学,2005,28(1):85.
- [3] Rath S. Immediate postoperative active mobilization versus immobilization following tendon transfer for claw deformity correction in the hand[J]. J Hand Surg, 2008, 33(2):232-240.
- [4] Baskies MA, Tuckman DV, Paksima N. Management of flexor tendon injuries following surgical repair[J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2008, 66(1):35-40.
- [5] Lehfelddt M, Ray E, Sherman R. MOC-PS(SM) CME article: treatment of flexor tendon laceration[J]. Plast Reconstr Surg, 2008, 121(4 Suppl):S1-12.
- [6] Osada D, Fujita S, Tamai K, et al. Flexor tendon repair in zone II with 6-strand techniques and early active mobilization[J]. J Hand Surg Am, 2006, 31(6):987-992.
- [7] Atik B, Tan O, Dogan A, et al. A new method in tendon repair: angular technique of interlocking (ATIK) [J]. Ann Plast Surg, 2008, 60(3):251-253.
- [8] Tang JB, Zhang Y, Cao Y, et al. Core suture purchase affects strength of tendon repairs [J]. J Hand Surg Am, 2005, 30(6):1262-1266.
- [9] Cao Y, Zhu B, Xie RG, et al. Influence of core suture purchase length on strength of four-strand tendon repairs[J]. J Hand Surg Am, 2006, 31(1):107-112.
- [10] Xie RG, Xue HG, Gu JH, et al. Effectes of locking area on strength of 2-and 4-strand locking tendon repairs[J]. J

- Hand Surg Am, 2005, 30(3):455-460.
- [11] 程绩, 刘波. 预防肌腱损伤修复术后粘连[J]. 重庆医学, 2010, 39(16):2219-2222.
- [12] Demirkan F, Colakoglu N, Herek O, et al. The use of amniotic membrane in flexor tendon repair: an experimental model[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2002, 122(7):396-399.
- [13] Gudemmez E, Eksioqlu F, Korkusuz P, et al. Chondroitin sulfate-coated polyhydroxyethyl methacrylate membrane prevents adhesion in full-thickness tendon tears of rabbits [J]. J Hand Surg, 2002, 27(2):293-306.
- [14] 罗健, 田德虎, 张英泽, 等. 分米波辐射后肌腱愈合的早期生物力学研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(5):302-304.
- [15] Kersh KD, McClure SR, Van Sickle D, et al. The evaluation of extracorporeal shock wave therapy on collagenase induced superficial digital flexor tendonitis[J]. Vet Comp Orthop Traumatol, 2006, 19(2):99-105.
- [16] Momose T, Amadio PC, Sun Y, et al. Surface modification of extrasynovial tendon by chemically modified hyaluronic acid coating[J]. J Biomed Mater Res, 2002, 59(2):219-224.
- [17] 胡金萍. 几种高分子生物屏障作用预防肌腱粘连的系统评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(29):5793-5797.
- [18] 石继祥. 促进肌腱愈合及预防肌腱粘连的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(5):400-403.
- [19] 王欣, 蔡林, 夏志林, 等. 热预处理对溶于 γ 射线消毒异体肌腱移植的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(10):1271.
- [20] 王继宏, 温树正, 蔺晓慧, 等. 表皮生长因子复合可降解胶原膜防止鸡鞘管肌腱粘连的实验研究[J]. 中华手外科杂志, 2007, 23(3):183-186.
- [21] Jorgense HG, McLellan SD, Grossan JF, et al. Neutralisation of TGF of binding of VLA-4 to fibronectin prevents rat tendon adhesion following transection[J]. Cytokine, 2005, 30(4):195-20.
- [22] 熊雁, 张正治. 核心蛋白聚糖抑制兔屈趾肌腱术后粘连的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(3):251-255.
- [23] 徐红立, 王爱民. 肌腱愈合早期血管内皮生长因子及其受体的表达[J]. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(11):842-844.
- [24] 朱巍, 贾连顺. 韧带和肌腱修复的基因治疗进展[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(10):798-800.
- [25] Zhu B, Gao Y, Xin KQ, et al. Tissue reactions of adenoviral, adeno-associated viral, and liposome-plasmid vectors in tendons and comparison with early-stage healing responses of injured flexor tendons[J]. J Hand Surg Am, 2006, 31(10):1652-1660.
- [26] Wang XT, Liu PY, Xin KQ, et al. Tendon healing in vitro: bFGF gene transfer to tenocytes by adeno-associated viral vectors promotes expression of collagen genes[J]. J Hand Surg Am, 2005, 30(6):1255-1261.
- [27] Pascher A, Steinert AF, Palm GD, et al. Enhanced repair of the anterior cruciate ligament by in situ gene transfer: evaluation in an in vitro model[J]. Mol Ther, 2004, 10(2):327-336.

(收稿日期:2010-08-29 修回日期:2011-07-15)

· 综 述 ·

Apelin-APJ 系统研究新进展

李丽英¹, 魏雪梅¹, 王伟², 朱洁颖¹综述, 韩文生¹审校

(1. 河北省邯郸市第一医院 056002; 2. 河北省邯郸市第四医院 056000)

关键词:受体, G-蛋白偶联; Apelin-APJ 系统; 活性肽

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.22.038

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)22-2275-04

G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)是一大类通过 G 蛋白介导其生物学效应的膜受体的总称, 它们广泛分布于机体的各个部位, 具有广泛的生理作用和病理意义。APJ 受体(APJr)是一个较早发现的孤儿 G 蛋白偶联受体之一, 由加拿大学者 O'Dowd 等在 1993 年发现。一种新的活性肽 Apelin, 作为 APJr 的内源性配体, 于 1998 年由日本学者 Talamo 利用“反向药理学”方法首次在牛胃的分泌物中提取出来。目前对 Apelin 的研究日渐火热, 已经证实 Apelin-APJ 系统在体内分布广泛, 具有重要的生理功能, 现将其研究新进展作一综述。

1 Apelin 的生物学特点

Apelin 以 77 个氨基酸残基的前蛋白原形式分泌, 其 N-末端含有一个信号肽序列, C-端区域是编码区。Apelin 存在多种亚型, 长肽有 Apelin-36、-31、-28, 短肽有 Apelin-19、-17、-13、

-12。其中含 36 个氨基酸残基的多肽(Apelin-36)是 Apelin 的成熟形式, 它与血管紧张素 II 在序列上有相似性, 因为它们拥有数个相同的保守氨基酸残基。

2 Apelin 及 APJr 的组织分布

Apelin 及其受体广泛分布于人和鼠的组织器官中, 尤其在心脏、血管、肠道、肝脏、脾脏、淋巴细胞, 以及内分泌系统的松果体、腺垂体、肾上腺等中、高度表达, 其他如胃、乳腺、肺脏、骨骼肌、卵巢、肾脏、脑等都有 Apelin 及其受体存在^[1-2]。另外, 最近发现在人类成骨细胞也发现 Apelin 及其受体的表达。Apelin 及 APJr 在体内如此广泛的分布, 提示它可能发挥广泛的生物学作用。

3 Apelin 的生物学效应

3.1 心血管系统

3.1.1 扩张血管、降低血压 静脉注射 Apelin 后, 大鼠的平