

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.23.009
文章编号: 1005-8982 (2021) 23-0049-08

综述

促进膝关节前交叉韧带重建术后 腱骨愈合方法的研究进展*

辜刘伟¹, 周霖², 度伟³, 刘德森¹, 薛晓凯¹, 曹洪⁴

(十堰市人民医院, 1. 创伤骨科, 2. 显微骨科, 3. 骨关节科, 4. 创伤中心,
湖北 十堰 442000)

摘要: 前交叉韧带是维持膝关节稳定性的重要结构之一。目前, 前交叉韧带损伤的发病率越来越高, 前交叉韧带重建术是其治疗的首要手段, 术后腱骨界面的良好生长是患者早期康复及预后功能恢复的关键。该文综述近年来国内外促进腱骨愈合因素的相关研究, 发现如骨膜覆盖、生长因子、富血小板血浆和中药等治疗都取得了不错的效果, 但很多技术仍然处于动物实验阶段, 且其具体作用机制、作用时机及用法用量等都没有明确的标准。

关键词: 前交叉韧带; 前交叉韧带重建术; 腱骨愈合; 腱骨界面

中图分类号: R684

文献标识码: A

Research progress of tendon and bone healing after anterior cruciate ligament surgery*

Liu-wei Gu¹, Lin Zhou², Wei Tuo³, De-sen Liu¹, Xiao-kai Xue¹, Hong Cao⁴

(1. Department of Trauma Orthopedics, 2. Department of Microsurgery, 3. Department of Joint,
4. Trauma Center, Shiyan People's Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Anterior cruciate ligament (ACL) is an important structure for maintaining the stability of the knee joint. At present, the incidence rate of ACL injury is increasing. ACL reconstruction is the primary mean for the treatment of ACL injury. The good growth of the tendon bone interface is the key to early rehabilitation and pre functional recovery. After sorting out and analyzing, it is found that many researches (such as periosteal coverage, growth factor, platelet rich plasma and traditional Chinese Medicine) have achieved good results in promoting tendon and bone healing, but many techniques are still in animal experiment stage, and there is no clear standard for specific mechanism, timing and dosage of action.

Keywords: anterior cruciate ligament; anterior cruciate ligament reconstruction; tendon-bone healing; tendon-bone interface

前交叉韧带是影响膝关节稳定性的重要结构之一。目前, 前交叉韧带重建术是治疗前交叉韧带损伤最有效的途径。从1994~2005年, 美国因前交叉韧带损伤需要行前交叉韧带重建术的患者从8.7万上升到13.0万^[1]。而肌腱移植前交叉韧带

重建术成功与否的关键是肌腱-骨结合处的良好愈合^[2]。因此, 如何使肌腱-骨完美结合是手术治疗和早期术后康复的首要因素, 更是运动医学一直以来的热门研究方向^[3]。肌腱-骨愈合的效果受手术方式、植入物及术后康复各种因素共同作用,

收稿日期: 2021-04-11

* 基金项目: 湖北省卫健委面上项目 (No: WJ2021M052)

一般包括各种生长因子(如骨形态发生蛋白)、转化生长因子、富血小板血浆等^[4]。近年来,各种物理治疗(体外冲击波、低强度脉冲超声治疗)和中药也运用于促进腱骨愈合^[5]。本文综述目前用于促进前交叉韧带重建术后腱骨愈合的主要方法。

1 前交叉韧带损伤及重建术后腱骨愈合的生物学特点

前交叉韧带的肌腱-骨愈合界面是一个复杂的胶原纤维与骨组织过渡结构,由肌腱、纤维软骨和骨组成。这种过渡的组织学结构可传递、缓冲应力,降低腱骨结合处的牵张负荷,并有利于调节肌腱或韧带的生长及胶原纤维的重塑^[6]。前交叉韧带重建术后腱骨愈合以间接愈合为主,即在界面间首先形成初始的纤维瘢痕组织,随后胶原纤维逐渐机化,形成Sharpey样胶原纤维,并诱导周围的骨移行到界面组织中,与移植物的外部结合,增强移植物的附着强度。Sharpey纤维与界面强度有关,其数量和大小直接影响术后移植物的生物力学效应^[7-8]。前交叉韧带重建后,肌腱移植一般会经过炎症破坏、组织细胞再生、移植物再血管化、胶原纤维重塑及韧带重建过程,而肌腱组织中微血管较少,自我修复能力较弱,瘢痕组织形成成为其愈合的主要途径,导致移植物术后早期康复及生物力学强度并不完美^[8-9]。如何安全有效地修复肌腱损伤成为前交叉韧带重建术后早期康复的重点、难点、热点问题。

2 腱骨愈合的影响因素

腱骨愈合是两种不同性质的组织相互连接愈合的复杂过程,多种因素均能影响术后愈合效果,如移植材料、固定方式、骨道内的机械应力、骨隧道的嵌合程度、残端是否保留及抗炎药物的使用等。

2.1 移植材料

自体移植物、同种异体移植物和LARS(ligament advanced reinforcement system)人工韧带移植物等目前都常用于临床,而自体移植物又包括自体骨-髌腱-骨和股四头肌肌腱等^[10]。自体骨-髌腱-骨移植在治疗成人前交叉韧带破裂的5个移植物中,其改善功能的结果和重建膝关节的稳定性是最理想的,而同种异体移植物则存在免疫原性反应,且

其术后引流较多,相对于自体移植物术后更容易感染。1985年,按照人体韧带的结构和功能进行设计,法国人LABOUREAU采用了聚对苯二甲酸乙二醇酯作为原材料研发了LARS人工韧带,LARS人工韧带用于前交叉韧带重建术,使前交叉韧带重建术操作更加简便,患者感染传染病的风险降低,术后早期康复效果更好^[11]。

2.2 固定方式

根据固定装置与移植物末端的距离将前交叉韧带重建术固定方式分为直接固定和间接固定。界面螺钉固定、横穿钉固定等均是移植物直接固定于骨的直接固定,而纽扣钢板固定则是通过纽扣钢板将移植物固定于远离骨组织处的间接固定^[11, 12]。界面螺钉又分为金属螺钉和生物可吸收材料螺钉。金属螺钉会导致隧道扩大、容易脱落,且不利于翻修。可吸收生物螺钉术后并发症较少,组织相容性更好,术后常规影像学检查时没有金属伪影的产生,有利于临床评估术后膝关节功能的恢复情况,临床效果较金属螺钉更好。横穿钉通过横穿肌腱,使之更接近于前交叉韧带的生理止点,固定在隧道内移植物更加稳固,微动效应较其他远关节面固定更少,“蹦极效应”和“雨刷效应”对骨道产生的影响更小,骨道扩大发生率更低,促进骨道的愈合效果更佳^[10]。但由于术者需要把横穿钉横穿肌腱植入,植入的角度不易掌握,很容易造成医源性的神经血管损伤^[13]。纽扣钢板属于皮质悬吊固定的一种,这种固定方式操作较横穿钉简单,固定同样坚强可靠,并且无断钉的风险,但是由于移植物远离骨组织使“蹦极效应”和“雨刷效应”等危险性更大,骨道扩大的风险更高,不利于腱骨愈合^[10]。移植物的固定方式对骨隧道的愈合有很大的影响,不同的固定方式对骨隧道有不同程度的影响。目前各种固定方式在临床均有使用,但固定方式的疗效并未有明确的定论,术者应综合各种影响因素和患者的实际状况进行安全合理的选用。

2.3 残端是否保留

在前交叉韧带重建术中,残端是否保留对术后腱骨愈合和预后、膝关节功能恢复程度有很大的影响。残端存在的原韧带对术后重建腱骨结合处的本体感觉神经细胞的增殖和迁移有很好的促

进作用,有利于重建后的膝关节本体感觉的恢复^[14]。保留残端韧带和滑膜能保留其中微血管的血运,在重建术后有利于移植物内血管的重塑,加速移植物的血运再通,提供腱骨结合处的细胞增殖和分化所需的营养和细胞因子,增加移植物的存活率^[15]。并且保留的残端韧带能与移植物紧密结合,使得骨隧道更相对封闭,关节内组织液体进入骨隧道内更困难,减少关节液内炎症因子对骨隧道及移植物的溶解,有利于腱骨界面的愈合。在残端保留的前交叉韧带重建术中,手术操作因残端韧带的保留较不保留残端更简单,对于膝关节内组织的损伤更小,术后创面炎症发生更少,关节内渗液更少,有利于为术后腱骨界面的愈合营造一个良好的生长环境,有利于术后膝关节功能的恢复^[16]。

2.4 其他因素

移植物在重建骨隧道的嵌合程度不佳,将导致移植物的止点处与骨界面结合不紧密,严重影响前交叉韧带重建术后的愈合效果,降低术后膝关节的功能恢复水平^[10]。另外,术后骨道内的机械牵张应力有助于腱骨界面内细胞向应力方向生长,而腱骨界面正常止点结构的重塑也受腱骨之间的机械应力刺激^[9, 17-18]。非甾体类抗炎镇痛药物能缓解患者术后的疼痛、抑制伤口处的炎症反应,这对前交叉韧带重建术有积极的影响,但由于非甾体类抗炎药也能抑制腱骨界面的环氧化酶活性,可导致腱骨结合处的胶原蛋白合成减少,刺激骨细胞生成减少,对腱骨界面的细胞增殖、分化和迁移有不利的影响^[19]。

3 促进腱骨愈合的方法

3.1 骨膜覆盖

骨膜是覆盖在骨皮质上的结缔组织,富含营养骨组织的滋养血管,是骨生长发育的重要组织。骨膜中存在很多未分化的间充质干细胞和成骨细胞,而间充质干细胞具有极强的增殖和成骨分化能力^[20]。MAN等^[21]在骨膜补片对山羊前交叉韧带重建影响的研究中发现,骨膜补片在移植骨和骨隧道之间能诱导更多的新骨和Sharpey纤维形成,并且可以促进聚对苯二甲酸乙二醇酯纤维韧带移植骨在骨隧道中的生长。而XU等^[20]对表达绿色荧光

蛋白的骨祖细胞的研究中发现,小鼠的骨膜中存在大量的骨祖细胞和微血管,在骨折模型中,骨膜中表达绿色荧光蛋白的表达细胞(即骨祖细胞)可大量增殖、分化为成骨细胞及骨细胞填充骨缺损部位,加速了骨折愈合的过程。XU等^[22]在兔椎弓根冷冻后骨再生的研究中也发现,在骨再生过程中,骨膜中可产生大量活跃的成骨细胞和微血管,替换坏死区域,实现骨的再生。IVANOV等^[23]在兔与人骨膜异位移植的研究中发现,兔和人的骨膜都含有大量具有成骨活性的骨祖细胞,但兔骨膜中还含有刺激异位移植区的巨噬细胞和未成熟的树突状细胞破坏骨组织的细胞分泌物,人的骨膜异位移植并不破坏骨组织的细胞分泌物,较兔骨膜更有利于骨组织的增殖,能加速骨折愈合。目前骨膜移植技术已运用于临床,并取得了不错的效果,但如何增加移植物的成活率需要进一步研究。

3.2 生长因子

近年来,关于生长因子应用于前交叉韧带重建术后促进肌腱-骨愈合的研究越来越多,如转化生长因子、骨形态发生蛋白、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)等^[24]。生长因子在体内信号传导中刺激细胞的生长活力,使细胞有丝分裂时间缩短、次数增加,并可以诱导细胞分化,加速组织愈合过程^[25]。目前,转化生长因子的机制并不明确。ZHANG等^[24]用结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)刺激前交叉韧带重建术后兔的腱骨界面愈合的研究发现,CTGF对骨祖细胞的增殖和分化、成骨细胞的黏附迁移、血管分化和肌成纤维细胞形成都有一定的促进作用,并且能促进组织器官重塑,并可能与通过信号传导通路上调转化生长因子- β_1 、I型胶原、II型胶原、SRY相关高迁移率族盒基因9(Sox9)mRNA表达、下调金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase, MMP-1)的组织抑制因子及MMP-13 mRNA表达有关。骨形态发生蛋白是转化生长因子 β 超家族的一部分,可通过增加新骨形成和减少周围骨隧道丢失促进肌腱-骨隧道愈合^[4]。CHEN等^[25]对骨形态发生蛋白作用机制的研究显示外源性骨形态发生蛋白可与干细胞的骨形态发生蛋白受

体结合, 经过磷酸化激活细胞内 Sand 信号通路, 增强调控靶基因的表达从而调节成骨细胞的增殖分化, 加速骨再生, 促进骨的愈合。SOREIDE 等^[26]研究骨形态发生蛋白 2 和 EZH2 甲基转移酶抑制剂 (GSK126) 对腱骨愈合的疗效发现, 骨形态发生蛋白 2 和 GSK126 治疗腱骨均无明显的副作用, 并且在术后 4 周时, 骨形态发生蛋白 2 治疗组的动物骨隧道直径明显比 GSK126 组小, 新生骨组织体积更大, 说明骨形态发生蛋白 2 有更好的韧带修复效果。而 ZHANG 等^[27]在前交叉韧带重建术后注射神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 对本体感觉的研究中发现, NGF 治疗组本体感觉器受体数量比对照组多, 功能恢复更好, 并且 NGF 作为一种潜在的神经营养因子, 对利多卡因诱导的神经毒性有很大的缓解效果, 对神经元的生长和再生效果较对照组更好, 可加速关节功能的恢复。LU 等^[28]的酸性成纤维细胞生长因子 (acidic fibroblast growth factor, aFGF) 促进腱骨愈合的动物实验发现, aFGF 能够促进细胞增殖、分化和提高细胞存活率, 并可以在成纤维细胞样间充质细胞中发挥作用, 在其体外实验中 aFGF 可促进脂肪间充质干细胞的增殖分化, 加速血管生成和 Sharpey 纤维的生长, 促进腱骨界面细胞的生长, 提高移植术后腱骨界面的拉伸强度。到目前为止, 各类不同的生长因子促进腱骨愈合的研究有很多, 并且在动物实验中都取得了不错的疗效, 但是各种制剂的用法、用量及临床试验的安全性等问题都还尚待解决。

3.3 注入磷酸钙盐骨水泥

磷酸钙 (calcium phosphate, CaP) 是一种可吸收和骨传导的生物活性材料, 可作为骨缺损的替代物和填充材料, 且人体骨中含有大量的 CaP, 因此 CaP 材料的组织相融度很好^[3]。CaP 材料与人体骨组织微观结构类似, 呈多层三维孔状, 表面粗糙, 其能吸附更多的生长因子, 并促进骨髓间充质干细胞进入磷酸钙盐中与生长因子接触, 加速骨髓间充质干细胞的增殖和分化成骨, 更好地填充骨缺损处^[5]。骨水泥作为一种骨缺损填充材料, 被广泛地应用在脊柱外科, 并在促进骨愈合方面取得了良好的效果, 目前正逐渐应用到膝关节前交叉韧带损伤中^[3]。LIN 等^[29]在可注射性磷酸钙骨水泥对兔的腱骨愈合的疗效分析研究中发现, 磷酸钙

骨水泥填充股骨腱骨隧道对兔膝关节前交叉韧带重建术后腱骨愈合有显著的促进作用, 其预后与对照组相比, 腱骨愈合处的抗拉强度较高、二次断裂等并发症发生率较低, 并表明有可能与磷酸钙骨水泥的填充使肌腱移植物与隧道壁的结合更紧密有关; 结合处的紧密结构使移植处和隧道壁之间更容易长出结缔组织和新生骨组织, 使术后早期腱骨界面强度增强。MUTSUZAKI 等^[30]在山羊前交叉韧带重建术中, 应用含磷酸钙的移植物, 未发现术后切口感染, 二次骨折, 重建后肌肉萎缩、痉挛、疼痛, 腱骨结合处再断裂等并发症, 术后 MRI 及关节镜下发现移植物表面的滑膜覆盖完整, 移植物在腱骨界面的愈合良好, 骨道内骨组织较对照组更致密, 可见更多新骨形成, 提高了术后腱骨愈合疗效。之后 MUTSUZAKI 等^[31]在含磷酸钙的肌腱移植物对腱骨愈合的临床回顾性研究中发现, 常规组术后 1 年和 2 年股骨隧道直径均较术后 1 周增大, 股骨隧道可见移位, 而在术后 1 年后, CaP 组股骨隧道也较术后 1 周增大, 但相对常规组而言, CaP 组术后 1 年股骨隧道增大程度比常规组明显减小, 并在术后 2 年随访中发现, CaP 组扩张的骨隧道较术后 1 年有所减小, 所以使用含 CaP 的肌腱移植物能够在术后长期康复的过程中预防骨隧道扩大。HEXTER 等^[5]比较普通前交叉韧带重建术和纳米羟基磷灰石骨基质移植重建术发现, 羟基磷灰石骨基质移植组对移植物愈合的放射学评估优于普通前交叉韧带重建组, 但长期随访, 两组之间没有差异。目前磷酸钙盐骨水泥已经运用到临床治疗中, 并取得了不错的效果, 但促进腱骨愈合的研究目前并没有一个统一的结论, 还需要广大医学工作者努力探索。

3.4 脱钙骨基质

脱钙骨基质是一种包含骨基质蛋白和较低浓度生长因子替代损伤肌腱或韧带的复合物, 并且已被作为肌腱或韧带修复支架来修复各种软骨及骨损伤^[32]。脱钙骨基质是一种良好的支架材料, 密度较高且具有与人体骨相似的孔状结构, 移植术后抗原抗体反应发生率极低, 与人体生物相容性很高, 并能在人体组织中诱导骨的形成, 可以加速骨折的再生及骨组织矿化, 促进骨损伤的愈合, 并可联合细胞因子、其他生物材料及骨髓间

充质干细胞,更有效地修复骨损伤。ZHANG 等^[32]利用牛脱钙骨基质修复大鼠骨缺损的实验显示,脱钙骨基质组骨形态发生蛋白的含量比空白对照组高,14 h 后脱钙骨基质组 MC3T3 细胞内可见大量的矿化结节,12 周后脱钙骨基质组较对照组生成更多的骨组织且骨组织更致密成熟,证明脱钙骨基质具有较好的成骨效应及骨缺损修复能力。XU 等^[20]在同种异体脱钙骨基质联合骨髓间充质干细胞应用于兔膝关节腔内软骨组织工程的可行性研究中发现,脱钙骨基质支架呈蜂窝状多孔三维结构,并具有与人体骨组织相似的多层次的空隙结构;在术后 12 周时,显微镜下体外实验组可见支架表面孔内充满部分纤维化的软骨细胞,但排列紊乱,体内实验组可见软骨细胞能沿一定应力方向在支架内部生长。由此可见,同种异体脱钙骨基质联合骨髓间充质干细胞在兔膝关节腔中可生长比体外培养更好的软骨结构。MAN 等^[21]用壳聚糖水凝胶脱钙骨基质复合支架移植同种异体软骨细胞修复兔软骨损伤的研究证实,脱钙骨基质对软骨损伤修复有很大的促进作用。这些研究均表明,脱钙骨基质在骨或软骨损伤修复的治疗中有很大的研究空间。

3.5 富血小板血浆

富血小板血浆中含有许多生长因子,包括 VEGF、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和转化生长因子等。富血小板血浆能促进组织细胞增殖、迁移、分化和血管生成,并具有促进骨、韧带和伤口愈合的效应^[33]。近年来,富血小板血浆已经被广泛应用在运动系统疾病中,包括骨关节炎、全膝关节置换术、半月板修复术和前交叉韧带重建术等^[34]。WALTERS 等^[33]用富血小板血浆治疗 50 名前交叉韧带重建患者术后疼痛的临床实验发现,前交叉韧带重建 2 年后,富血小板血浆组 20 例患者中有 9 例膝关节疼痛评分并没有比对照组高,仍有相当一部分患者有残余的膝盖疼痛,富血小板血浆对自体髌腱前交叉韧带重建术后的膝关节疼痛并没有良好的长期缓解效果,但研究中发现对于髌骨缺损引起的疼痛,富血小板血浆往往能取得良好的术后康复效果。而在 BAGWELL 等^[35]的研究中,富血小板血浆注射治疗孤立性内侧副韧带撕裂联合早期物理治疗

极大程度地加速内侧副韧带的愈合和整体的恢复。KOCH 等^[36]一项韧带内自体条件血浆用于前交叉韧带重建术的回顾性研究发现,42 例患者平均 5.8 个月后恢复运动,患者的功能活动几乎完全恢复。YOU 等^[34]对一位 25 岁前交叉韧带部分撕裂的女性用富血小板血浆进行保守治疗,并联合热疗、电疗等物理治疗和运动训练,6 个月后,复查 MRI 显示胫骨平台区及其主干前交叉韧带撕裂基本消失,疼痛减轻,康复训练时行走的稳定性也显著提高,这都表明富血小板血浆对于韧带修复有极大的促进作用,有利于膝关节韧带损伤修复,而且富血小板血浆含 PDGF 和转化生长因子- β ,这两者都是愈合过程中促进增殖和胶原生成的最关键的调节因子,PDGF 能促进新胶原的增殖和合成,而转化生长因子- β 可通过对抗白细胞介素-1,增加软骨细胞的合成和细胞外基质的产生。

4 物理治疗

4.1 振动声疗法

血液循环在组织愈合中起着至关重要的作用,血管丰富区域愈合的速度比血管贫乏区域快,而振动声疗法可以通过微振动引起肌肉收缩,促进微血管的血液循环,加速组织内各种细胞因子和目的基因的表达,促进细胞增殖及组织损伤愈合^[37]。PARK 等^[38]在前交叉韧带重建术后心理及生理状况的临床研究中证实,局部振动不仅对患者有很强的激励和放松作用,还能增强患者预后功能锻炼的自信,并可快速减轻疼痛,对恢复腿部力量训练和活动范围锻炼有良好的协同作用。在前交叉韧带重建术中内置的振动器产生的振动有一定的神经效应,促进末梢血管循环,减轻患者的疼痛,缓解其焦虑的情绪,调节患者的生理功能(如收缩压、舒张压、心率、交感神经活动等);振动效应可有效维持患者生理功能的正常和稳定,促进重建的膝关节前交叉韧带愈合。而 NAGAI 等^[37]发现在前交叉韧带重建术后使用局部振动对膝关节术后位置觉的恢复并无明显的疗效。COSTANTINO 等^[39]的一项全身振动板训练对前交叉韧带重建术后运动员力量影响的随机对照研究发现,全身振动板训练组患者的等速肌力测试值明显高于对照组患者;全身振动板训练组患者在力量和耐力测试

中肌肉力量值的增加,能促进该肌肉功能的恢复,可以使运动员较早地恢复下肢的动力稳定性,对于运动员早期的运动训练有很大的益处。目前振动疗法在前交叉韧带重建术后的早期康复中运用十分广泛,但还需要解决很多临床不良作用的问题。

4.2 低强度脉冲超声

低强度脉冲超声是一种在临床上广泛应用的促进骨折愈合的治疗方法,是一种非常温和的机械刺激,其产生的能量以高频声波传递到组织中,促进细胞增殖和定向分化。而其在组织中产生的微机械应力可刺激骨机械感受器,从而产生一系列的生化反应,刺激目的基因的表达和细胞的增殖分化,促进骨增殖再生,加速骨折愈合^[40]。然而低强度脉冲超声促进骨折的具体机制并不明确,SUN等^[41]研究发现低强度脉冲超声可通过降低肌肉中肌生成抑制素的表达,抑制成骨细胞中肌生成抑制素信号通路,通过激活Wnt/ β -catenin信号途径来调节细胞内目标基因的表达,促进成骨细胞的增殖分化。CHEN等^[40]对低强度脉冲超声促进骨髓间充质干细胞迁移做了体内外的对照研究,发现其也可能通过黏着斑激酶(FAK)和细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)信号通路调控增强骨髓间充质干细胞的迁移。但是具体的作用机制还有待研究。

5 药物

很多药物也可促进腱骨愈合的进程,加强愈合后的肌腱强度,提高其最大拉力负荷。他汀类药物竞争性抑制甲羟戊酸,可阻止GTP酶的激活,调节成骨细胞碱性磷酸酶的活性,并上调骨形态发生蛋白-2和骨钙素的基因表达,抑制破骨细胞的活性,从而促进新生骨的产生^[42]。雌激素可调控干细胞的成骨信号通路,增加细胞内胶原蛋白的表达,促进新生骨的形成,减缓骨的吸收,在骨折或肌损伤时可加速肌肉和软骨增殖愈合^[43]。另外,许多中药也有利于腱骨愈合。如黄芩素,其在细胞内具有抗炎、抗氧化的保护作用,对骨的生成有促进作用^[44]。WANG等^[45]研究发现,黄芩素可通过上调Wnt/ β -catenin途径和细胞外调节蛋白激酶途径的表达水平,促进成骨细胞的成骨分化。葛根素也被证实可通过调节miRNA的表达,促进

MC3T3细胞增殖和分化,加速骨折愈合进程^[46]。PHAM等^[44]也证实淫羊藿苷也可通过调节RUNX2的表达,改变MC3T3细胞中miRNA的表达水平,从而促进成骨细胞分化和迁移。中药在腱骨愈合的治疗中起辅助作用,但需确保这些中药在临床应用中的安全性和有效性,最大程度地降低毒副作用。

6 总结与展望

目前前交叉韧带损伤患者越来越多,而最有效的治疗方法依然是前交叉韧带重建术,但是术后腱骨界面的良好生长依然是临床需要解决的重要问题。影响腱骨界面愈合的因素很多,对促进前交叉韧带重建术预后的各种研究始终都在进行,并有很多研究都已取得了很大的进步,但其在临床应用中的安全性和有效性均未得到临床研究的大数据支持。随着基础医学的发展,在基因及分子层面对各种影响因素的作用机制进行逐步的探索,对于促进前交叉韧带重建术后腱骨愈合的研究一定会有巨大的突破。

参考文献:

- [1] AKOTO R, ALBERS M, BALKE M, et al. ACL reconstruction with quadriceps tendon graft and press-fit fixation versus quadruple hamstring graft and interference screw fixation-a matched pair analysis after one year follow up[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2019, 20(1): 109.
- [2] SCHWARTING T, SCHENK D, FRINK M, et al. Stimulation with bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) enhances bone-tendon integration in vitro[J]. Connective Tissue Research, 2016, 57(2): 99-112.
- [3] MUTSUZAKI H, NAKAJIMA H, NOMURA S, et al. Differences in placement of calcium phosphate-hybridized tendon grafts within the femoral bone tunnel during ACL reconstruction do not influence tendon-to-bone healing[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2017, 12(1): 1-7.
- [4] CRISPIM J F, FU S C, LEE Y W, et al. Bioactive tape with BMP-2 binding peptides captures endogenous growth factors and accelerates healing after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. The American Journal of Sports Medicine, 2018, 46(12): 2905-2914.
- [5] HEXTER A T, THANGARAJAH T, BLUNN G, et al. Biological augmentation of graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review[J]. The Bone & Joint Journal, 2018, 100-B(3): 271-284.
- [6] TIAN X G, JIANG H J, CHEN Y H, et al. Baicalein accelerates

- tendon-bone healing via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway in rats[J]. *BioMed Research International*, 2018, 20(7): 1-9.
- [7] SUN Z M, WANG X G, LING M, et al. Acceleration of tendon-bone healing of anterior cruciate ligament graft using intermittent negative pressure in rabbits[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2017, 12(1): 1-7.
- [8] AGARWALLA A, PUZZITIELLO R, GARCIA G H, et al. Application of a beta-tricalcium phosphate graft to minimize bony defect in bone-patella tendon - bone anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Arthroscopy Techniques*, 2018, 7(7): e725-e729.
- [9] ANDIA I, MAFFULLI N. Biological therapies in regenerative sports medicine[J]. *Sports Medicine*, 2017, 47(5): 807-828.
- [10] 郑晓熙, 王成, 龚熹. 前交叉韧带重建术后移植愈合的临床研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2017, 36(11): 956-960.
- [11] 潘知常. 前交叉韧带重建移植材料的进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(5): 36-38.
- [12] CHENG P F, HAN P, ZHAO C L, et al. High-purity magnesium interference screws promote fibrocartilaginous entheses regeneration in the anterior cruciate ligament reconstruction rabbit model via accumulation of BMP-2 and VEGF[J]. *Biomaterials*, 2016, 81(5): 14-26.
- [13] 李季, 白伦浩, 赵维彪. 关节镜下自体腘绳肌腱和同种异体肌腱重建前交叉韧带的疗效比较研究[J]. *中国医疗器械信息*, 2017, 23(8): 57-58.
- [14] 项卫卫, 何华, 朱政, 等. 保留残端前交叉韧带重建对膝关节前交叉韧带重建术患者关节功能的影响[J]. *当代医学*, 2019, 25(28): 35-37.
- [15] MUNETA T, KOGA H. Anterior cruciate ligament remnant and its values for preservation[J]. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol*, 2016, 7(8): 1-9.
- [16] PAPALIA R, TORRE G, PAPALIA G, et al. Arthroscopic primary repair of the anterior cruciate ligament in adults: a systematic review[J]. *British Medical Bulletin*, 2019, 131(1): 29-42.
- [17] TENG C, ZHOU C H, XU D F, et al. Combination of platelet-rich plasma and bone marrow mesenchymal stem cells enhances tendon-bone healing in a rabbit model of anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2016, 11(1): 1-9.
- [18] SAUERSCHNIG M, STOLBERG-STOLBERG J, SCHMIDT C, et al. Effect of COX-2 inhibition on tendon-to-bone healing and PGE2 concentration after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *European Journal of Medical Research*, 2018, 23(1): 1-11.
- [19] SHAH A K, YEGANEHJOO H. The stimulatory impact of d- δ -tocotrienol on the differentiation of murine MC3T3-E1 preosteoblasts[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2019, 462(1/2): 173-183.
- [20] XU B, WANG R, WANG H, et al. Coculture of allogenic DBM and BMSCs in the knee joint cavity of rabbits for cartilage tissue engineering[J]. *Bioscience Reports*, 2017, 37(6): 1-18.
- [21] MAN Z T, HU X Q, LIU Z L, et al. Transplantation of allogenic chondrocytes with chitosan hydrogel-demineralized bone matrix hybrid scaffold to repair rabbit cartilage injury[J]. *Biomaterials*, 2016, 108(2): 157-167.
- [22] XU G, YAMAMOTO N, NOJIMA T, et al. The process of bone regeneration from devitalization to revitalization after pedicle freezing with immunohistochemical and histological examination in rabbits[J]. *Cryobiology*, 2020, 92(2): 130-137.
- [23] IVANOV A A, DANILOVA T I, POPOVA O P, et al. Peculiarities of osteogenesis by periosteal cells after experimental ectopic transplantation[J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2018, 165(3): 408-411.
- [24] ZHANG C, LIU Y J. Biomechanic and histologic analysis of fibroblastic effects of tendon-to-bone healing by transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) in rotator cuff tears[J]. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2017, 32(12): 1045-1055.
- [25] CHEN B, LI B, QI Y J, et al. Enhancement of tendon-to-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction using bone marrow-derived mesenchymal stem cells genetically modified with bFGF/BMP2[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-9.
- [26] SOREIDE E, DENBEIGH J M, LEWALLEN E A, et al. Fibrin glue mediated delivery of bone anabolic reagents to enhance healing of tendon to bone[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(7): 5715-5724.
- [27] ZHANG X, MA Y, FU X, et al. Runx2-modified adipose-derived stem cells promote tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-15.
- [28] LU L Y, MA M, CAI J F, et al. Effects of local application of adipose-derived stromal vascular fraction on tendon-bone healing after rotator cuff tear in rabbits[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(21): 2620-2622.
- [29] LIN W, SU Y, LIN C S, et al. The application of a three-column internal fixation system with anatomical locking plates on comminuted fractures of the tibial plateau[J]. *International Orthopaedics*, 2016, 40(7): 1509-1514.
- [30] MUTSUZAKI H, KINUGASA T, IKEDA K, et al. Calcium phosphate-hybridized tendon grafts reduce femoral bone tunnel enlargement in anatomic single-bundle ACL reconstruction[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2018, 26(2): 500-507.
- [31] MUTSUZAKI H, KINUGASA T, IKEDA K, et al. Anatomic single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction using a calcium phosphate-hybridized tendon graft: a randomized controlled trial with 2 years of follow-up[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2018, 13(1): 1-8.
- [32] ZHANG N L, MA L N, LIU X W, et al. In vitro and in vivo evaluation of xenogeneic bone putty with the carrier of hydrogel derived from demineralized bone matrix[J]. *Cell and Tissue Banking*, 2018, 19(4): 591-601.
- [33] WALTERS B L, PORTER D A, HOBART S J, et al. Effect of intraoperative platelet-rich plasma treatment on postoperative

- donor site knee pain in patellar tendon autograft anterior cruciate ligament reconstruction: a double-blind randomized controlled trial[J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2018, 46(8): 1827-1835.
- [34] YOU C K, CHOU C L, WU W T, et al. Nonoperative choice of anterior cruciate ligament partial tear: ultrasound-guided platelet-rich plasma injection[J]. *J Med Ultrasound*, 2019, 27(3): 148-150.
- [35] BAGWELL M S, WILK K E, COLBERG R E, et al. The use of serial platelet rich plasma injections with early rehabilitation to expedite grade iii medial collateral ligament injury in a professional athlete: a case report[J]. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 2018, 13(3): 520-525.
- [36] KOCH M, MAYR F, ACHENBACH L, et al. Partial anterior cruciate ligament ruptures: advantages by intraligament autologous conditioned plasma injection and healing response technique-midterm outcome evaluation[J]. *BioMed Research International*, 2018, 18(3): 1-9.
- [37] NAGAI T, BATES N A, HEWETT T E, et al. Effects of localized vibration on knee joint position sense in individuals with anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Clinical Biomechanics*, 2018, 55(4): 40-44.
- [38] PARK J M, PARK S, JEE Y S. Rehabilitation program combined with local vibroacoustics improves psychophysiological conditions in patients with ACL reconstruction[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(10): 659.
- [39] COSTANTINO C, BERTULETTI S, ROMITI D. Efficacy of whole-body vibration board training on strength in athletes after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled study[J]. *Clin J Sport Med*, 2018, 28(4): 339-349.
- [40] CHEN J L, JIANG J W, WANG W, et al. Low intensity pulsed ultrasound promotes the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via activating FAK-ERK1/2 signalling pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3603-3613.
- [41] SUN L J, SUN S X, ZHAO X J, et al. Inhibition of myostatin signal pathway may be involved in low-intensity pulsed ultrasound promoting bone healing[J]. *Journal of Medical Ultrasonics*, 2019, 46(4): 377-388.
- [42] ZHANG M, BIAN Y Q, TAO H M, et al. Simvastatin induces osteogenic differentiation of MSCs via Wnt/beta-catenin pathway to promote fracture healing[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2896-2905.
- [43] STEPAN J J, HRUSKOVA H, KVERKA M. Update on menopausal hormone therapy for fracture prevention[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2019, 17(6): 465-473.
- [44] PHAM C V, PHAM T T, LAI T T, et al. Icaritin reduces bone loss in a rankl-induced transgenic medaka (*Oryzias latipes*) model for osteoporosis[J]. *Journal of Fish Biology*, 2021, 98(4): 1039-1048.
- [45] WANG Q, SHI D L, GENG Y Y, et al. Baicalin augments the differentiation of osteoblasts via enhancement of microRNA-217[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463(1/2): 91-100.
- [46] HE J B, LI X J, WANG Z Y, et al. Therapeutic anabolic and anticatabolic benefits of Natural Chinese Medicines for the treatment of osteoporosis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 1344.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 辜刘伟, 周霖, 庾伟, 等. 促进膝关节前交叉韧带重建术后腱骨愈合方法的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(23): 49-56.

Cite this article as: GU L W, ZHOU L, TUO W, et al. Research progress of tendon and bone healing after anterior cruciate ligament surgery[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(23): 49-56.