

肌腱的生物学特性及缺损后修复材料的性能评价

李秀芬¹, 王洪东², 李立¹

Biological characteristics of tendon and performance evaluation of repair materials for tendon defects

Li Xiu-fen¹, Wang Hong-dong², Li Li¹

Abstract

OBJECTIVE: To explore the biological characteristics of tendon and performance of repair materials for tendon defects.

METHODS: CNKI and Medline database were retrieved by computer for papers published between 1985 and 2009. Literature concerning biological characteristics and performance of repair materials for tendon defects were selected. Meta analysis, irrespective papers or repetitiveness studies were excluded. Totally 29 papers were included after screening and evaluating including 16 in Chinese and 13 in English. The biological characteristics of tendon and performance of repair materials were summarized.

RESULTS: Nutrition for tendon mainly supplied by blood, and the tendon fatigue would be occurred with repeatability loads. Compared to other tissue-engineered materials, tendon possesses self-repair ability. The biological characteristics of tendon was closely associated with collagen fiber, which exhibited similar stress-strain curves, namely, characteristics of viscoelasticity body—hysteresis, creep and stress relaxation. Currently, main repair materials for tendon defects comprised autogenous tendons, allogeneic tendon, artificial tendon and tissue engineered tendon.

CONCLUSION: Many materials can be used in tendon repair with distinct advantage and disadvantage; however, there is not an ideal repair method. With the development of tissue and gene engineering, the optimal substitute for tendon would be prepared.

Li XF, Wang HD, Li L. Biological characteristics of tendon and performance evaluation of repair materials for tendon defects. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(3): 525-528. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 探讨肌腱的生物学特性及肌腱缺损修复材料的性能。

方法: 用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI: 1985/2009)和 Medline database(1985/2009), 纳入主题内容与肌腱生物学特性和肌腱缺损修复材料联系紧密的文章; 排除 Meta 分析、与主题无关的文章及重复性研究。对文献进行筛选、资料收集和评价, 共纳入 29 篇文章, 其中中文文献 16 篇, 英文文献 13 篇。从肌腱的生物学特性及肌腱缺损修复材料的性能进行总结。

结果: 肌腱的营养主要由肌腱当中的血管通过血液供给, 肌腱在重复性载荷下会发生疲劳, 但和其他工程材料不同之处在于肌腱具有自我修复能力; 肌腱的生物力学特性与胶原纤维密切相关, 应力应变曲线与胶原纤维基本相同, 表现出明显的黏弹性体特性——滞后、蠕变和应力松弛。当前对肌腱缺损的修复材料主要有自体肌腱、同种异体肌腱、异种肌腱、人工肌腱替代物及组织工程化人工肌腱。

结论: 虽然肌腱缺损的修复材料较多, 但是均具有其优缺点, 目前仍未找到一种最理想的修复方法。目前对肌腱的研究已进入分子水平, 相信在不久的将来, 组织工程和基因工程将制造出理想的肌腱替代品。

关键词: 修复材料; 肌腱; 生物学; 生物材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.03.035

李秀芬, 王洪东, 李立. 肌腱的生物学特性及缺损后修复材料的性能评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(3):525-528. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

¹Department of Physical Education, Shijiazhuang University, Shijiazhuang 050035, Hebei Province, China; ²Ocean College of Hebei Agricultural University, Qinhuangdao 066003, Hebei Province, China

Li Xiu-fen, Associate professor, Department of Physical Education, Shijiazhuang University, Shijiazhuang 050035, Hebei Province, China
lixiefeng64@163.com

Received: 2009-11-03
Accepted: 2009-12-28

¹石家庄学院体育系, 河北省石家庄市 050035; ²河北农业大学海洋学院, 河北省秦皇岛市 066003

李秀芬, 女, 1964年生, 河北省故城县人, 汉族, 1988年河北师范大学体育系毕业, 副教授, 主要从事青少年体质健康和中老年慢性病的康复研究。
lixiefeng64@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)03-00525-04

收稿日期: 2009-11-03
修回日期: 2009-12-28
(20091228020/G·Z)

0 引言

骨骼肌包括肌腹和肌腱两部分。肌腹主要由肌纤维(即肌细胞)组成, 色红而柔软。肌腱主要由平行致密的胶原纤维束构成, 色白、强韧而无收缩功能, 位于肌腹的两端, 其抗张强度为肌肉的112~233倍^[1]。肌腱弹性小、血管少、代谢低, 根据包被组织的不同, 肌腱可分为有滑膜和无滑膜肌腱。肌腱与所有的工程结构材料一样会发生疲劳损伤和断裂, 但肌腱与其他工程材料不同之处在于其具有自我修复和适应能力^[2]。近年来, 在体育界随着比赛和训练强度的增加, 运动员肌腱损伤的发生率不断升高。所以, 研究肌腱的生物学特性及缺损后治疗方法, 对阐明肌腱损伤的发生机制和肌腱损伤后的治疗具有重要的意义。本文就目前国内外有关肌腱生物学特性及缺损后修复材料的生物性能进行综合分析, 以期使众多专家学者关注这一研究领域, 主要针对以下两方面的内容进行探讨。

问题1: 肌腱的生物学特性如何?

任何组织都有其生物学特性, 只有掌握其生物学特性, 才懂得如何保护它。那么肌腱具有什么生物学特性呢?

问题2: 肌腱缺损修复材料的发展现状如何? 各修复材料的生物性能有哪些特点?

由于肌腱的特殊结构及功能, 肌腱缺损后的治疗一直是困扰临床医师的棘手难题, 患者往往得不到有效治疗而致残, 当前肌腱缺损修复材料有哪些? 各具什么特点?

1 资料和方法

检索策略: 由第一作者以“肌腱, 生物学, 修复材料”为检索词, 在中国期刊全文数据库(CNKI: 1985/2009)中, 采用电子检索的方式进行文献检索, 语言设定为中文。以“tendon, Biology, therap”为检索词, 在Medline database(1985/2009)数据库中采用电子检索的方式进行文献检索, 语言设定为英文。

纳入标准: 主题内容与肌腱生物学特性和肌腱缺损修复材料联系紧密的文章。

排除标准: ①Meta分析。②与主题无关的文章。③重复性研究。

文献检索结果: 共检索到96篇文献。由通讯作者按纳入及排除标准筛选后, 共纳入29篇文章, 其中中文文献16篇, 英文文献13篇。归纳总结肌腱的生物学特性及肌腱缺损修复材料的研究现状。

2 结果

2.1 肌腱的生物学特性 对肌腱组织的认识最早可追溯

到纪元之初, 有学者认为肌腱组织是和神经组织一样的组织, 在肌腱上施行手术会引起疼痛、肌肉痉挛等症状。故历时数百年, 没有哪一个医生敢轻易施行肌腱手术。随着科技的不断进步, 研究的不断深入, 人们逐步认识了肌腱的真面目。

肌腱的疲劳特性: 人的日常活动和运动过程实际上也是肌腱承受着重载的过程, 同其他材料一样, 重复性载荷下肌腱会发生疲劳, 但和其他工程材料不同之处在于肌腱具有自我修复能力。当疲劳损伤大于自身的修复能力时, 肌腱产生疲劳损伤甚至于疲劳断裂。在体内时肌腱同时经历蠕变损伤和循环疲劳损伤, 肌腱疲劳为在拉伸负载下肌腱的时间依赖性损伤^[3]。拉伸负载可为恒载或循环载荷, 在体内时肌腱同时承受两种载荷, 恒载持续作用下发生与时间相关的变形即蠕变导致的肌腱最终断裂现象称为蠕变断裂或静态疲劳^[4], 在循环负载下肌腱产生疲劳而最终导致的肌腱断裂为疲劳断裂。Wren等^[5]在恒载和循环负载下跟腱断裂研究中认为肌腱的适应性和损伤直接受应变影响, 用初始应变比率更能直接反映肌腱损伤状态。Adeeb等^[6]研究认为线性断裂力学可以用来研究肌腱在10%极限应力以上循环负载下的疲劳行为。由于目前无损伤在体测量已成为可能, 选择一个更直接和有效的监测肌腱损伤的指标已成为必要^[7]。

肌腱的力学特性: 组织的力学特性取决于其组成成分及空间排列情况^[8]。肌腱属于运动系统中被动部分, 在肌肉与骨骼之间起到力的传导作用。因此, 肌腱最基本的性能是其良好的抗拉伸强度。肌腱主要由胶原纤维组成, 生物力学特性与胶原纤维密切相关。受到轴向拉伸时, 由于几乎所有胶原纤维排列方向都与肌腱长轴平行, 沿载荷方向平行排列, 全部承受载荷, 使得肌腱表现出较高的机械强度, 应力应变曲线与胶原纤维基本相同, 表现出明显的黏弹性体特性——滞后、蠕变和应力松弛^[9]。在拉伸实验中, 胶原纤维一开始稍有伸长, 随载荷增加, 强度迅速增大直至屈服点, 以后发生非弹性变形。正常情况下, 胶原纤维变形范围为6%~8%, 破坏时的最大应变也只有10%~15%。与韧带不同, 生理状况下肌腱受力情况较为简单, 主要受轴向拉力影响。有两个主要因素影响运动时作用在肌腱上的应力大小, 一是肌腱所属肌肉的收缩量; 二是肌肉和肌膜的体积比。有人利用应变测量法对绵羊外侧指伸肌腱的最大应力进行了测量。当绵羊快速小跑时, 应变达到2.6%, 当小跑快速减慢时, 应变也下降。每一跨步时的最大应变仅出现0.1 s, 作用于肌腱上的最大载荷约45 N。这些结果表明, 在正常运动中, 肌腱承受的应力小于极限应力的1/4^[10]。

肌腱的营养: 肌腱有血液供应, 是上世纪初才被认识的^[11]。在此以前, 瑞士解剖学家Kolliker认为肌腱是没有

血供的组织。另有学者分别用水银、松节油和印度墨汁灌注尸体材料,才发现肌腱内存在着血管。有人提出,指屈肌腱外部血管分布呈节段性;有研究证实肌腱内部血管分布是均匀纵行分布的;有学者描述了指深屈肌腱的长、短腱纽;有研究证实了腱系膜的结构及肌腱的拱型血管分布;有人提出了肌腱撕脱伤后,肌腱血供在愈合过程中的重要性。国内张正治等^[12]首先对指屈肌腱的血液供应,腱纽对肌腱血供进行了实验研究。

2.2 肌腱缺损修复材料及各自特点 肌腱损伤可分为无缺损损伤和有缺损损伤两大类。对于有缺损损伤的肌腱,则有以下几种修复方法:

自体肌腱移植: 自体移植分为自体肌腱移植、自体肌腱转位和自体筋膜条桥接3种方法。20世纪初Matsumoto等^[13]报道了自体肌腱移植的探讨性研究及结果,随后有大量关于自体肌腱修复的基础和临床研究。Falconer^[14]于1998年报道应用三角肌腱膜转位重建肩及肘关节的功能。郭恩覃等^[15]报道了用阔筋膜条修复肌腱缺损,将传统的肌腱损伤修复方法推向一个新前景。自体肌腱移植就目前仍是临床最常用的方法,但自体肌腱移植必须以牺牲正常肌腱为代价,势必造成肢体部分功能障碍、引起供区的继发性损伤,而且存在可供移植的肌腱来源有限的问题,发展价值有限^[16]。

同种异体肌腱移植: 对同种异体肌腱移植的研究发现植入的异体肌腱出现坏死现象,存在不同程度的排斥反应,使移植的成功率很低。虽然此法在临床未能普遍推广应用,但仍是自身本体以外到同种异体的一个质的飞跃。Minami等^[17]报道,对异体肌腱的探讨性研究中用多聚甲醛、冷冻及戊二醛等处理后,肌腱的免疫原性消失或降低。张友乐^[18]、王宣生等^[19]利用冷冻干燥法处理的异体肌腱,其免疫原性明显降低,生物力学性能未改变。高新生等^[20]报道自1992年以来,共应用深低温冷冻肌腱274条,冻干肌腱56条,临床修复手部肌腱损伤230例,最长随访时间为术后3.5年,疗效满意。40余年来,随着对异体肌腱处理技术和检测手段的发展,异体肌腱的临床应用有了较大的进展,但还存在不同程度的优缺点,其优点为取材容易,不增加切口,减少出血,缩短手术时间;其缺点为易出现潜在的排斥反应和传染病的可能,生物相容性差,并随着时间的推移,生物力学强度降低,存在不同程度的粘连问题。

异种肌腱移植: 长期以来人们寄希望将动物的组织、器官移植给人类,因而异种肌腱移植的动物实验已在国内外悄然兴起,已有10年历史,有成功也有失败的报道。其研究主要以降低免疫排斥反应为目的,多通过对受区排斥反应的组织学观察来认识,但其进展缓慢,未能达到满意的效果。不过张长青等^[21]运用轴卷的猪小肠黏膜下层作为人工肌腱移植修补缺损肌腱的研究表明,肌腱缝合处胶原纤维衔接良好,认为轴卷的猪小肠黏膜下层

可作为修复肌腱缺损的异种材料。

人工肌腱移植: 自本世纪初,国内外学者对生物材料的细胞免疫、细胞毒理、组织相容性、降解性、力学性能及临床应用方面作了大量研究。最初应用丝线制成肌腱,近数十年来由于合成材料的更新和改进,有许多学者试图用合金、塑料、尼龙、合成纤维等制成人工肌腱,但这些肌腱与自体肌腱缝合处不愈合,经长期肌肉牵拉,终因缝合处撕脱而失效^[22]。同时人工肌腱易引起异物反应、继发感染、裸露及与周围组织发生粘连而影响肌腱滑动等问题。后来有学者改进人工肌腱的制作,设计了两端多孔状硅橡胶,便于自体肌腱在缝合处能让纤维母细胞长入多孔的网眼,从而达到加固缝合组织的作用。Jenkins^[23]在总结碳腱实验和临床应用经验的基础上,提出了“腱、韧带理论”,为临床寻求新的人工肌腱材料开辟了一条新途径。黄凤鸣等^[24]应用未经任何处理的人发制成人发肌腱并用于修复家兔肌腱缺损,实验发现人发肌腱具有以下优点:组织相容性好,无明显排斥反应,衔接部牢固;但同时存在易于感染、粘连、诱导腱化慢、生长的肌腱滑动性差等缺点。

这些方法由于供体肌腱缺乏或免疫排斥反应等因素,使肌腱移植受限,随着细胞培养技术和移植技术的发展以及生物材料科学的发展,产生了一种全新的理想肌腱替代物——组织工程化人工肌腱。

组织工程化人工肌腱: 组织工程学是一门涉及多个学科领域,应用生命科学和工程学原理,研究开发具有生理功能的组织和器官,然后移植到人体,成为具有修复、维持或改善受损组织功能生物替代的一门学科。组织工程化人工肌腱包括体外组织工程化肌腱和体内组织工程化肌腱两种。

体外组织工程化肌腱即为经典组织工程技术,即先从宿主组织中取得宿主细胞,在体外进行培养,再植入到某种生物降解物质所制成的支架材料中,这样合成的复合植入物,一同植回宿主体内,使其继续再生过程^[25-26]。其研究主要包括:①细胞支架材料的研究。支架材料要求无毒、可降解、生物相容性好、开放的孔结构利于种子细胞长入及具有一定的力学性能等特点。目前用于肌腱的细胞外支架材料大致分为两类:一类是自然衍生物:如胶原、纤维蛋白、藻酸盐等;另一类是合成聚合物:如聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸聚羟基乙酸共聚物等。②种子细胞的研究。要求种子细胞体外增殖能力强,能定向分化;能适应材料和受区环境;能方便地通过分子生物学技术进行基因修饰,以便能让种子细胞具有更丰富的基因表型,来提高期望值。目前在体外肌腱组织工程中研究种子细胞主要有肌腱细胞、皮肤成纤维细胞和骨髓间充质干细胞等^[27]。③力学刺激对肌腱细胞的研究。Zeichen等^[28]发现动态应力对于刺激肌腱细胞增殖和细胞外基质的排布起重要作用,而且这种

作用与应力持续时间有关。曹德君等^[29]以肌腱细胞和聚羟基乙酸支架在体外构建组织工程化肌腱的实验中证实, 周期性的应力更有利于肌腱组织的形成。

体内组织工程技术的定义为: 在生物材料中不加入任何细胞, 直接将生物材料植入宿主体内, 由宿主细胞直接进入植入物, 通过宿主细胞生物学作用, 将植入物转化为宿主自身的、具有原有组织活性和功能的组织, 最后达到组织再生的要求。体内组织工程的最大特点是省去了体外进行体外组织工程干细胞等的培养、诱导、传代、分离、纯化、种植等一系列苛刻、繁杂的步骤。因此, 体内组织工程化肌腱备受国内外学者推崇。

3 结论

对于肌腱的研究经历了一个漫长的过程, 许多科研工作者为改善肌腱损伤后的效果, 在肌腱的解剖学、生理学、生物力学、动物实验及临床实践上做了大量的工作。对于肌腱缺损的修复材料, 虽然种类较多, 但都有其优缺点, 目前仍未找到一种最理想的修复方法。随着现代科学技术的发展, 超声波、核磁共振等技术可对体内肌腱的形态及生物学性能进行测量, 因此, 探讨肌腱生物学性能的研究将成为今后的研究重点。目前对肌腱的研究已进入分子水平, 近年组织工程和基因工程发展迅猛, 相信在不久的将来, 组织工程和基因工程将制造出理想的肌腱替代品。

4 参考文献

[1] 柏树令, 应大君. 系统解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 67.
 [2] 张林, 李敏. 肌腱疲劳的生物力学研究进展[J]. 体育学刊, 2008, 15(1): 109-112.
 [3] Ker RF. The implications of the adaptable fatigue quality of tendons for their construction, repair and function. *Comp Biochem Physiol.* 2002;133(4):987-1000.
 [4] Wang XT, Ker RF. Creep rupture of wallaby tail. *J Exp Biol.* 1995;198(3): 831-845.
 [5] Wren TA, Lindsey DP, Beaupré GS, et al. Effects of creep and cyclic loading on the mechanical properties and failure of

human achilles tendons. *Ann Biomed Eng.* 2003;31(6): 710-717.
 [6] Adeeb SM, Zec ML, Thornton GM, et al. A novel application of the principles of linear elastic fracture mechanics(LEFM)to the fatigue behavior of tendon tissue. *J Biomech Eng.* 2004;126(5): 641-650.
 [7] Karamanidis K, Arampatzis A. Mechanical and morphological properties of human quadriceps femoris and triceps surae muscle-tendon unit in relation to aging and running. *Biomech.* 2006;39(3):406-417.
 [8] Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, et al. Collagennet-work of the myoeardium: function structural remodeling and regulatory mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;26:2791.
 [9] 魏娴. 肌腱生物力学研究进展[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2005, 1(6): 350-352.
 [10] Yamamoto E, Tokura S, Hayashi K. Effects Of cyclic stress on the mechanical properties of cultured collagen faseieles from the rabbit patellar tendon. *J Biomeeh Eng.* 2003;125:893-901.
 [11] 刘永涛. 肌腱损伤修复进展[J]. 中国创伤骨科杂志, 2000, 2(4): 332-334.
 [12] 张正治, 钟世镇, 孙博. 屈指肌腱的血液供应及其临床意义[J]. 解剖学报, 1990, 21(2): 12.
 [13] Matsumoto H, Toyoda T, Kawakubo M, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction and physiological joint laxity: earliest changes in joint stability and stiffness after reconstruction. *Orthop Sic.* 1999;4(3): 191-196.
 [14] Falconer DP. Tendon transfers about the shoulder and elbow in the spinal cord injured patient. *Hand Clin Surg.* 1988;4(2): 211-221.
 [15] 郭恩覃. 现代整形外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 56-58.
 [16] 张文君, 柴殿波, 于建农. 肌腱组织工程的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(10): 1452-1454.
 [17] Minami A, Usui M, Isshii S, et al. The in Vivo effects of various immunoreactive treatments on allogeneic tendon grafts. *Hand Surg.* 1993;8(6): 888-893.
 [18] 张友乐. 异体肌腱移植的研究方向与现状[J]. 中华手外科杂志, 2006, 11(3): 5-6.
 [19] 王宣生, 张旭强, 李庆泰. 同种异体肌腱在肌腱缺损治疗的临床应用[J]. 现代临床医学, 2006, 12(6): 24-25.
 [20] 高新生, 尹大庆, 金瑞侠, 等. 同种异体肌腱移植与肌腱库的建立[J]. 中华手外科杂志, 1996, 12(2): 89-92.
 [21] 张长青, 邹剑, 张晔. 轴卷的猪小肠黏膜下层——一种新的人工肌腱的实验研究[J]. 中国全科医学, 2004, 7(22): 1650-1652.
 [22] 徐传达. 手功能重建外科解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 549-558.
 [23] Jenkins DH. Ligament induction by filamentous carbon fiber. *Clin Orthop.* 1985;196(6): 86-87.
 [24] 黄凤鸣, 韩汉平, 宋涛. 人发肌腱的实验研究与临床应用[J]. 中华实验外科杂志, 1988, 1(2): 64-65.
 [25] Oberpeming F, Meng J, Yoo JJ, et al. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat Biotechnol.* 1999;17(2):149-155.
 [26] 熊燕飞, 黄磊, 杨敏, 等. 组织工程化肌腱[J]. 生物医学工程与临床, 2006, 10(4): 68-71.
 [27] 陈兵, 刘伟, 邓丹, 等. 皮肤成纤维细胞构建组织工程肌腱的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 12(6): 62-64.
 [28] Zeichen J, Van Grienseven M, Bosch U. The proliferative response of isolated human tendon fibroblasts to biaxial mechanical strain. *Am J sports Med.* 2002;28(6):888-892.
 [29] 曹德君, 翟华玲, 刘伟, 等. 体外构建组织工程化肌腱的初步研究[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(2): 46-49.