

构建组织工程半月板的相关基础研究

韩长旭¹, 赵国君², 任逸众¹(¹内蒙古医学院第二附属医院关节镜与运动医学外科, 内蒙古自治区呼和浩特市 010030; ²包头市第四医院药剂科, 内蒙古自治区包头市 014030)

引用本文: 韩长旭, 赵国君, 任逸众. 构建组织工程半月板的相关基础研究[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(37):5588-5593.

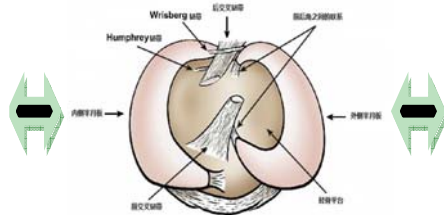
DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.37.017

ORCID: 0000-0003-4191-256X(韩长旭)

文章快速阅读:

组织工程半月板研究中的相关基础及机制

60年前研究人员发现完全切除损伤半月板的手术方法往往会引起膝关节软骨退变, 从而导致膝关节骨性关节炎的发生, 至此经典的手术全部切除治疗半月板撕裂的方法发生了变化。



半月板损伤的病因和病理生理学不尽相同, 高度依赖患者的发病年龄, 但是各年龄组中右膝半月板损伤均占多数。外科修复半月板撕裂的方式大致可以分为由内向外技术、由外向内技术和关节镜下全内修复以及开放修复技术。

韩长旭, 男, 1981年生, 辽宁省本溪市人, 满族, 2008年中国医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事运动医学及其相关研究。

通讯作者: 任逸众, 副教授, 硕士生导师, 内蒙古医科大学第二附属医院关节镜与运动医学外科, 内蒙古自治区呼和浩特市 010030

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2016)37-05588-06

稿件接受: 2016-08-02

文题释义:

半月板: 是2个月牙形的纤维软骨, 位于胫骨平台内侧和外侧的关节面。其横断面呈三角形, 外厚内薄, 上面稍呈凹形, 以便与股骨髁相吻合, 下面为平的, 与胫骨平台相接。这样的结构恰好使股骨髁在胫骨平台上形成一较深的凹陷, 从而使球形的股骨髁与胫骨平台的稳定性增加。半月板的前后端分别附着在胫骨平台中间部非关节面的部位, 在髁间棘前方和后方。这个部位又可称做半月板的前角和后角。

半月板的生物力学特性: 可以使其受到外部压力时自身可以进行适当的调整。大量研究希望将人类和动物模型的半月板组织的特性加以区分。依据当前研究, 半月板组织能承担的轴向压力为100-150 kPa。组织的抗拉伸强度根据组织的周径不同而有所差异, 最大周径时是100-300 MPa并呈放射状减弱。最后半月板组织的承担剪切负荷约为120 kPa。

摘要

背景: 半月板在膝关节运动性损伤中十分常见, 其损伤后的治疗一直是临床的难题, 研究人员一直努力应用利用组织工程的方法来解决半月板损伤后的修复问题。

目的: 就目前热门的构建组织工程半月板相关基础研究的情况进行综述。

方法: 由第一作者检索中国知网及Medline数据库有关构建组织工程半月板相关基础 Research 文章, 中文检索词为“半月板, 组织工程, 基础研究”, 英文检索词为“meniscus, tissue engineering, basic research”。排除研究目的与课题无关的文章以及重复研究, 最后纳入35篇文献作进一步分析。

结果与结论: 关于如何将半月板细胞分类存在一定的争议, 纤维软骨细胞和细胞外基质主要构成半月板的外部组织, 半月板的内部组织主要由较小不典型的具有软骨特性的类软骨细胞构成。半月板的生物力学特性可以使其受到外部压力时自身可以进行适当的调整。膝关节完全屈曲时外侧半月板承担膝关节外侧部分的全部压力, 而内侧半月板承担膝关节内侧部分50%的压死力。半月板损伤的病因和病理生理学不尽相同, 高度依赖患者的发病年龄, 但是各年龄组中右膝半月板损伤均占多数。外科修复半月板撕裂的方式大致可以分为由内向外技术、由外向内技术和关节镜下全内修复以及开放修复技术。

关键词:

组织构建; 组织工程; 半月板; 组织工程; 基础研究; 综述文献

主题词:

半月板; 膝关节; 生理学

基金资助:

内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2013MS1194), 项目名称: 仿生构建模拟自然结构的组织工程韧带

Han Chang-xu, Master,
Attending physician,
Department of Arthroscopy
and Sports Medicine,
Second Affiliated Hospital,
Inner Mongolia Medical
College, Hohhot 010030,
Inner Mongolia
Autonomous Region,
China

Corresponding author:
Ren Yi-zhong, Associate
professor, Master's
supervisor, Department of
Arthroscopy and Sports
Medicine, Second Affiliated
Hospital, Inner Mongolia
Medical College, Hohhot
010030, Inner Mongolia
Autonomous Region,
China

Basic researches on the construction of tissue-engineered meniscus

Han Chang-xu¹, Zhao Guo-jun², Ren Yi-zhong¹ (¹Department of Arthroscopy and Sports Medicine, Second Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Baotou, Baotou 014030, Inner Mongolia Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: The meniscus injury is one of the most common sports injuries of knee joint. The treatment after injury is always a difficult problem in the clinic. Researchers have been trying to apply the method of using tissue-engineering to solve the problem of meniscus repair after injury.

OBJECTIVE: To summarize tissue-engineered meniscus-related basic research.

METHODS: The first author retrieved China National Knowledge Infrastructure and Medline for literatures on tissue-engineered meniscus. The key words were "meniscus, tissue engineering, basic research". Articles with unrelated objective and repeated articles were excluded. Finally, 35 articles were included.

RESULTS AND CONCLUSION: There was some controversy about the classification of the cell of the meniscus. The outer tissue of the meniscus is mainly composed of the fibrous cartilage cells and the extracellular matrix. The inner tissue of the meniscus is mainly composed of a small atypical class of cartilage cells. The biomechanical properties of the meniscus can be properly adjusted when it is subjected to external pressure. The lateral meniscus is assumed to bear all the pressure of the outer part of the knee joint during knee flexion, but the medial meniscus is assumed to bear 50% of the medial part of the knee joint. The etiology and pathophysiology of meniscus injury are not the same, which is highly dependent on the age of onset of the patient. However, in each age group, right knee meniscus injury was the majority. The way of surgical repair of the meniscus tear can be divided into the technology from inside to outside, and that from outside to inside, total internal repair under arthroscopy and open repair technology.

Subject headings: Menisci; Knee Joint; Physiology

Funding: the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region, No. 2013MS1194

Cite this article: Han CX, Zhao GJ, Ren YZ. Basic researches on the construction of tissue-engineered meniscus. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(37):5588-5593.

0 引言 Introduction

60年前研究人员发现完全切除损伤半月板的手术方法往往会引起膝关节软骨退变,从而导致膝关节骨性关节炎的发生,至此经典的手术全部切除治疗半月板撕裂的方法发生了变化^[1],1982年部分切除治疗半月板撕裂取代了完全切除手术^[2]。1989年则出现了半月板移植治疗半月板撕裂的报道^[3]。这些研究对于更好的了解半月板的解剖和生理功能具有里程碑的意义,并且引起人们对于如何采用一种有效合理的方式修复半月板撕裂的深思。文章几乎涵盖的当前关于半月板的解剖学及生物力学的研究,并讨论了半月板组织生物力学和功能上的特性,同时指出需要治疗半月板撕裂的病理学改变以及不同的组织修复方法。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 中文采用CNKI 数据库、英文采用PubMed 数据库。

1.2 检索词 中文检索词为“半月板, 仿生修复”,

英文检索词为“meniscus, bioremediation”。

1.3 检索方法 纳入标准: 主要通过文章的摘要判断其内容是否与半月板生物修复密切相关,从而根据被引用的次数和所发表的期刊进行初部筛选。排除标准: ①重复发表的文献。②和半月板生物修复无关的内容,如半月板的手术缝合修复等。

2 结果 Results

2.1 半月板的解剖 半月板是膝关节重要的组成部分,位于胫骨平台与股骨髁之间,包括内侧半月板和外侧半月板。正常内外侧半月板是表面光滑的白色纤维软骨,由半月板细胞、细胞外基质组成,特定区域分布着血管、神经,内外侧半月板都是正常膝关节重要的组成部分^[4-7]。半月板主要的稳定结构包括内侧副韧带、横韧带、板股韧带以及前后角之间的连接。内侧半月板体部与内侧副韧带紧密相连,前后角分别与前后交叉韧带相连,外侧半月板体部通过半月板股骨韧带于股骨相连、前后角分别与前后交叉韧带相

连。半月板股骨韧带包括Humphrey和Wrisberg 韧带,连接外侧半月板后角和后交叉韧带最后止于股骨内髁。尽管只有46%的人同时具有这2根韧带,但是每个人至少拥有其中1根韧带。在大体观察和显微镜下观察半月板表面都是光滑的,内外侧半月板大小不同,外侧半月板平均长32.4-35.7 mm、宽26.6-29.3 mm,然而内侧半月板平均长40.5-45.5mm、宽27 mm^[5-6]。尽管内外侧半月板在横断面上均为楔形,但在大体外形、厚度、大小、稳定性上内外侧半月板不尽相同。外侧半月板占外侧胫骨平台的面积平均为75%-93%,内侧半月板占内侧胫骨平台面积为51%-74%^[8]。半月板组织血管化与其发育密切相关,从出生前一直持续到出生后的一段时间内,半月板组织布满血管。而后血管形成减弱,在10岁左右时,只有10%-30%的半月板组织血管化,在成熟的半月板组织只有外周10%-25%的部分有血管和神经分布^[8]。随后的发育过程,半月板组织可以分为2个明显不同的区域,靠近关节囊的部分有血管和神经分布成为红-红区,游离缘的部分没有血管和神经分布,称为白-白区。2个区域之间由红-白区隔开,由于位于红区和白区之间产生的区域。半月板组织的各个区域的愈合能力和血供密切相关,无血液供应的白区半月板组织易于发生不可逆的创伤和变性损伤^[9]。

2.2 半月板组织的生化成分 湿重状态下半月板组织的含水量很高(72%的水分),其余28%由有机物质组成,主要包括细胞和细胞外基质。有机物质中75%是胶原组织,蛋白聚糖占17%、DNA占2%、粘连蛋白和弹性蛋白各占不到1%^[10]。当然,上述成分可能受年龄、半月板损伤情况、以及其他病理条件的影响。半月板组织中的胶原主要由原纤维组成,但是不同区域的半月板组织中纤维的种类和数量是不同的。在红-红区主要由I型胶原组成,干重状态下约占质量的80%,其余类型的胶原(II, III, IV, VI, XVIII型)含量不到1%。白白区胶原组织干重状态下约占质量的70%,其中II型胶原约占60%、I胶原约占40%^[11]。除了胶原组织外,半月板组织中含有一定数量的弹性蛋白,在成年半月板组织中发现成熟和不成熟的弹性蛋白含量小于0.6%^[12]。半月板组织中弹性蛋白的生物力学和功能上的重要作用还有待于进一步研究。蛋白聚糖是大量糖基化的分子,是构成细胞外基质的主要成分。这些分子中由核心蛋白修饰的葡萄氨基聚糖组成。

正常成人半月板组织中的葡萄氨基聚糖由60%

的硫酸-6-软骨素、20%-30%的硫酸皮肤素、10%-20%的硫酸-4-软骨素、15%的硫酸角质素组成。半月板组织中的蛋白聚糖主要由大量软骨聚集聚糖和少量的二聚糖、核心蛋白聚糖组成。不同区域的半月板组织中这些分子的分布也不尽相同、蛋白聚糖的含量在内侧2/3明显高于外侧1/3。蛋白聚糖的主要功能是保留半月板组织中水分从而增加其抗压能力。黏性蛋白聚糖同样也是半月板细胞外基质中必不可少的成分,主要起连接细胞外基质和半月板细胞的作用^[13]。

人类半月板组织中的黏糖蛋白主要存在于纤维蛋白、凝血酶敏感蛋白、和VI型胶原中。半月板细胞在早期发育的时候,不同区域半月板细胞的形态大致相同。然而,随后的发育过程中,不同区域的半月板细胞的表型和形态以及细胞数量产生了差异^[14]。Ghadially等^[15]提出根据半月板细胞的自身形态和不同位置将半月板细胞分类。依据此经典的分类方式,可以分为软骨细胞、纤维母细胞、具有特殊属性的中间细胞。目前,关于如何将半月板细胞分类存在一定的争议,目前报道的细胞有纤维细胞、纤维母细胞、半月板细胞、纤维软骨细胞、软骨细胞等。不管学术上使用怎样的不同称谓,可以肯定的是半月板外部呈椭圆形的、梭形细胞属于纤维母细胞,当然也可以描述为成纤维样细胞,这些细胞延伸较长,起到连接其他细胞和细胞外基质的作用。细胞周围的基质主要由I型胶原和少量的蛋白聚糖、III型胶原、IV型胶原组成^[15]。与外侧区相比,内侧区半月板组织的细胞外基质中II型胶原较少,但是I型胶原和蛋白聚糖的含量较高。半月板内侧区域的蛋白聚糖和II型胶原的含量与透明软骨相近。因此这个区域的细胞分为纤维软骨细胞和类软骨细胞^[16],以及普遍存在在半月板组织表面的第3种细胞。这些细胞呈扁平、长梭形,可能来源于同一祖细胞^[17]。总之,纤维软骨细胞和细胞外基质主要构成半月板的外部组织,半月板的内部组织主要由较小不典型的具有软骨特性的类软骨细胞构成。

2.3 半月板组织的生物力学和功能特性 正常的半月板组织能承受多种形式的压力,如剪切力、拉力、和扭转压力等。半月板组织在承担重力、分散应力、吸收震荡、以及润滑剂营养关节软骨中发挥重要作用。具有如此众多功能的半月板组织有自己独有的组织结构。半月板外观呈半月状楔形,充填与胫骨平台和股骨髁之间,使之更加匹配,保证膝关节运动的完整性。在每天的日常生活中,胫骨-股骨的轴向垂直压力挤压

半月板。半月板横断面楔形的结构可以较好的将所受的垂直压力转化为水平能够压力。同时剪切力在半月板组织变形时通过环形的胶原纤维放射状传递^[18]。

半月板的生物力学特性可以使其受到外部压力时自身可以进行适当的调整。大量研究希望将人类和动物模型的半月板组织的特性加以区分。依据当前研究,半月板组织能承担的轴向压力为100–150 kPa。组织的抗拉伸强度根据组织的周径不同而有所差异,最大周径时是100–300 MPa并呈放射状减弱。最后半月板组织的承担剪切负荷约为120 kPa^[19]。将人类膝关节承受的接触应力以表格的形式记录下来。可以估算出完整的半月板组织占据胫骨和股骨之间关节软骨60%的面积,可以分散膝关节内至少50%的轴向压力。然而,这个数值高度依赖受力时膝关节的屈曲程度及半月板组织的健康程度,因为膝关节每屈曲30°,股骨与胫骨之间的接触面积减少4%。当膝关节屈曲90°时比伸直时额外承受85%的轴向应力。膝关节完全屈曲时外侧半月板承担膝关节外侧部分的全部压力,而内侧半月板承担膝关节内侧部分50%的压死力。与此相反,半月板部分和完全切除后股骨、胫骨接触区域和接触应力发生了显著的改变。Paletta等^[20]将10例尸体标本的外侧半月板完全切除,结果发现股骨、胫骨与半月板接触面积减少50%时导致局部压力峰值增加235%–335%。Kurosawa等^[21]的研究发现半月板完全切除后股骨、胫骨关节的接触面积减少近50%,其间的应力增加两三倍。相对应的,半月板部分切除后(16%–34%),关节软骨之间的压力增加值大于350%。

2.4 半月板组织病理生理学 在美国,半月板损伤是最常见的膝关节损伤,通常需要外科手术治疗^[22]。半月板损伤的年平均发病率为66人/10万人,66人中61人需要行半月板切除手术^[23]。与女性相比男性更易于发生半月板损伤,发病率为2.5–4:1,20–29岁是半月板损伤的好发年龄。虽然半月板损伤的病因和病理生理学不尽相同,同时又高度依赖患者的发病年龄,但是各年龄组中右膝半月板损伤均占多数^[22]。

2.4.1 青年人的半月板撕裂 青年患者中,运动损伤(如足球、篮球、橄榄球、棒球和滑雪运动)导致的半月板损伤最为常见,约占全部半月板损伤患者的1/3。损伤的基本机制包括:运动过程中的急转急停,过度伸展或者较大负荷的运动。这些运动损伤导致的半月板撕裂患者中,有超过80%的患者同时伴有前交叉韧带撕裂^[24]。大多数患者在膝关节屈曲状态下足着地时

出现明显的疼痛。在青年患者中由于交通事故导致的半月板撕裂的发生率也较高。半月板损伤分类主要依据损伤部位、损伤区的厚度以及损伤部位的稳定程度^[25]。根据此分类方法:半月板外周有血供区的撕裂是红-红区撕裂,中间1/3的撕裂是红-白区,内侧1/3无血供区的撕裂是白-白区撕裂。根据损伤的程度是否到达软骨面半月板损伤可分为部分撕裂和全层撕裂^[26]。另外还有根据半月板撕裂的形状分类的:分为垂直的纵行撕裂(包括桶柄样撕裂)、鸟嘴样撕裂、放射状撕裂和水平状撕裂。半月板撕裂的分类对于选择何种有效方式治疗半月板撕裂是至关重要的,研究同样表明:膝关节稳定的半月板撕裂和前交叉韧带撕裂合并的半月板撕裂的类型明显不同。诊断半月板功能撕裂需要外科医生的经验和良好的观察。详细的询问病史、体格检查、MRI可以帮助正确的诊断半月板损伤。询问病史时,从患者叙述的受伤方式可以判断是否为可疑半月板损伤,患者的主诉包括:疼痛、肿胀和绞索等,触诊时出现关节腔积液、关节缘压痛 McMurray test, the Apley's grind test, and the Thessaly test阳性,需要高度考虑半月板损伤,影像学检查包括X射线和MRI^[27]。

2.4.2 儿童和老年人半月板撕裂 一般来说成年人和老年人更容易出现半月板撕裂,容易出现撕裂的原因是这部分人群的半月板经历多年使用后存在一定程度的退变。半月板撕裂后通常会引起膝关节肿胀、周围疼痛和机械性关节绞索^[28],根据流行病学研究结果显示这部分患者中有68%–90%可以通过临床和影像学检查发现存在骨性关节炎^[29–30]。半月板损伤通常会导致骨性关节炎,这给如何区分2种关节炎增加了一定的难度。在有些情况下,症状可能是由于骨性关节炎引起的,可能是半月板撕裂引起的,有些时候,医生误将半月板撕裂引起的症状诊断为骨性关节炎引起的。这明显影响选择适当的治疗方式,例如采用部分切除的方法治疗半月板撕裂不会减轻骨性关节炎引起的症状。与成年患者相比老年患者半月板撕裂后修复的报道较少。主要是因为老年患者撕裂出的半月板组织已经老化,并且血供减少。Englund等^[29]报道老年患者中只有很少一部分(6%)的半月板撕裂是可以修复的,目前大多数医生更愿意采用部分或完全切除的方法来治疗半月板撕裂,切除的多少主要取决半月板损伤的程度。最近的研究表明未成年儿童的半月板撕裂的发生率在明显增加,产生原因可能是这一

时期的人群需要大量的体育活动, 此外广泛的使用特殊的检查手段如MRI, 也有助于半月板撕裂的诊断。儿童的半月板撕裂与成年患者有很大不同, 其中很大一部分是单纯的半月板撕裂大于(71%), 儿童半月板撕裂的主要机制是与运动相关的膝关节扭伤。正确诊断半月板撕裂需要详细向患者询问病史和进行体格检查, 如果经过体格检查后怀疑半月板撕裂, 需要进一步行特殊的检查如MRI, 需要说明的是应用MRI检查半月板损伤儿童要比成年患者的敏感性和特异性低。对于各种修复技术来说, 目前对于儿童半月板病理学的研究是相当有限的。大部分儿童半月板撕裂修复后研究结果都是与成年人比较的, 因为儿童半月板撕裂的病例较少, 且随访时间普遍较短。总的来说, 目前报道的大多数儿童半月板撕裂缝合成功率与成年人相近, 尤其是对于单纯半月板撕裂的病例^[31]。

2.5 半月板撕裂后的修复

2.5.1 外周有血供区半月板撕裂的修复 总的来说外科修复半月板撕裂的方式大致可以分为4类: 由内向外技术、由外向内技术和关节镜下全内修复以及开放修复技术^[32]。大量的文献报道这些修复技术、术后并发症以及有效的术后康复方法。这些研究关注的焦点是修复技术治疗半月板撕裂的有效性和安全性以及能否恢复正常半月板解剖结构和生理功能。总的来说, 支持当前有血供区半月板撕裂修复技术的文章在不断增加, 但是, 在排除软骨和半月板退变因素影响后对这些外科修复技术需要远期的随访研究以证明修复技术是否长期有效。对于青少年半月板撕裂修复术后获得功能上恢复的报道比较常见, 成功率一般在63%~91%^[33]。

2.5.2 无血供区半月板撕裂 无血供区半月板撕裂在临床上是比较常见的, 这个区域的半月板撕裂修复后往往预后不佳。如何有效修复这个区域的半月板撕裂是运动医学领域面临的严峻挑战。目前已经报道了多种不同的修复方法, 修复的结果不尽相同。最常用的修复方法包括: 半月板关节囊缘滑膜组织移植后缝合, 半月板组织钻孔后干细胞和生长因子移植修复^[34], 目前使用的修复方法有很多, 但是目前尚未发现一种有效的修复方法。所以目前治疗无血供区半月板撕裂的主要方法是半月板部分切除。由于上述修复无血供区半月板撕裂的方法缺乏大量病例的临床随访结果, 限制了其在临床大规模使用。评估半月

板切除后软骨损伤的长期结果是非常重要的, 同时在实验和临床上对于缝合的半月板愈合后生物力学特性的研究也是非常关键的^[35]。

3 小结 Conclusions

组织工程构建半月板虽然已取得了长足进展, 但从基础动物研究走向真正的临床应用还有较长过程需要探索。尽管如此构建组织工程半月板仍面临一定的困难, 仍然坚信伴随着关于半月板的解剖学及生物力学研究的深入, 以及对半月板组织生物力学和功能上特性的进一步了解, 将会为组织工程半月板的进一步发展拓展新的思路, 从而构建出更为接近人体的组织工程半月板。

作者贡献: 构思并设计综述为任逸众, 资料收集为赵国君, 分析并解析数据、撰写文章为韩长旭。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. J Bone Joint Surg Br.1948;30B:664-670.
- [2] Gillquist J, Hamberg P, Lysholm J. Endoscopic partial and total meniscectomy. A comparative study with a short term follow up. Acta Orthop Scand 1982;53:975-979.
- [3] Richard Howell, Neil S Kumar, Nimit Patel, et al. Degenerative meniscus: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options, World J Orthop. 2014; 5(5): 597-602.
- [4] 王泽锦, 黄华扬, 李凭跃, 等. 膝关节半月板损伤的修复: 异种异体及组织工程半月板移植替代治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(18): 3369-3372.
- [5] McDermott ID, Sharifi F, Bull AM, et al. An anatomical study of meniscal allograft sizing. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2004; 12: 130-135.

- [6] Mickiewicz P, Binkowski M, Bursig H, et al. Preservation and sterilization methods of the meniscal allografts: literature review. *Cell Tissue Bank*.2014; 15(3): 307-317.
- [7] Greis PE, Bardana DD, Holmstrom MC, et al. Meniscal injury: Basic science and evaluation. *J Am Acad Orthop Surg*.2002;10:168-176.
- [8] Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The Basic Science of Human Knee Menisci Structure, Composition, and Function. *Sports Health*. 2012; 4(4): 340-351.
- [9] 陈松,符培亮,丛锐军,等.生长因子在组织工程半月板构建中的作用[J].*中国组织工程研究*,2013,17(41):7303-7309.
- [10] Sweigart MA,Athanasios KA. Toward tissue engineering of the knee meniscus. *Tissue Eng* 2001; 7:111-129.
- [11] Moon MS, Kim YS.Collagen fibres and mechanoreceptors in regenerated menisci of rabbits. *Int Orthop*.1997; 21(4): 239-242.
- [12] Ghosh P,Taylor TK.The knee joint meniscus. A fibrocartilage of some distinction. *Clin Orthop Relat Res*.1987;224:52-63.
- [13] Guak-Kim Tan, Justin J Cooper-White. Interactions of meniscal cells with extracellular matrix molecules Towards the generation of tissue engineered menisci. *Cell Adh Migr*. 2011; 5(3): 220-226.
- [14] Nakata K, Shino K, Hamada M, et al. Human meniscus cell: characterization of the primary culture and use for tissue engineering. *Clin Orthop Relat Res* 2001;391: S208-218.
- [15] Ghadially FN,Lalonde JM,Wedge JH.Ultrastructure of normal and torn menisci of the human knee joint. *J Anat*. 1983;136(Pt 4):773-791.
- [16] Melrose J,Smith S,Cake M,et al.Comparative spatial and temporal localisation of perlecan, aggrecan and type I, II and IV collagen in the ovine meniscus: an ageing study. *Histochem Cell Biol* 2005;124:225-235.
- [17] Van der Bracht H, Verdonk R,Verbruggen G, et al. Cellbased meniscus tissue engineering.//Ashammakhi N, Reis R, Chiellini E,editors. *Topics in tissue engineering*, vol. 3; 2007.
- [18] Tucker B, Khan W, Al-Rashid M,et al.Tissue Engineering for the Meniscus: A Review of the Literature. *Open Orthop J*.2012; 6: 348-351.
- [19] Sweigart MA, Zhu CF, Burt DM, et al.Intraspecies and interspecies comparison of the compressive properties of the medial meniscus. *Ann Biomed Eng*.2004;32: 1569-1579.
- [20] Paletta Jr GA,Manning T,Snell E,et al.The effect of allograft meniscal replacement on intraarticular contact area and pressures in the human knee. A biomechanical study. *Am J Sports Med*. 1997;25:692-698.
- [21] Kurosawa H, Fukubayashi T, Nakajima H. Load-bearing mode of the knee joint: physical behavior of the knee joint with or without menisci. *Clin Orthop Relat Res*.1980;149:283-290.
- [22] Salata MJ, Gibbs AE, Sekiya JK.A systematic review of clinical outcomes in patients undergoing meniscectomy. *Am J Sports Med*.2010;38:1907-1916.
- [23] Hede A, Jensen DB, Blyme P, et al.Epidemiology of meniscal lesions in the knee. 1,215 Open operations in Copenhagen 1982-1984. *Acta Orthop Scand* 1990; 61: 435-437.
- [24] Feucht MJ, Bigdon S, Bode G, et al.Associated tears of the lateral meniscus in anterior cruciate ligament injuries: risk factors for different tear patterns. *J Orthop Surg Res*. 2015; 10: 34.
- [25] Noyes FR,Barber-Westin SD.Meniscus tears:diagnosis, repair techniques,clinical outcomes. In: Noyes FR, Barber-Westin SD, editors. *Noyes' knee disorders: surgery, rehabilitation, clinical outcomes*.Philadelphia: Saunders;2009:733-771.
- [26] Rosas HG, De Smet AA. Magnetic resonance imaging of the meniscus. *Top Magn Reson Imaging*.2009;20: 151-173.
- [27] Konan S,Rayan F,Haddad FS.Do physical diagnostic tests accurately detect meniscal tears? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:806-811.
- [28] Englund M, Guermazi A, Gale D, et al.Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med*.2008;359:1108-1115.
- [29] Englund M,Niu J,Guermazi A,et al.Effect of meniscal damage on the development of frequent knee pain, aching, or stiffness. *Arthritis Rheum* 2007;56:4048-4054.
- [30] Kornaat PR,Bloem JL,Ceulemans RY,et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology* 2006; 239:811-817.
- [31] Kocher MS,Micheli LJ.The pediatric knee: evaluation and treatment. *Surgery of the knee*. 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone; 2001: 1356-1397.
- [32] Starke C, Kopf S, Petersen W, et al. Meniscal repair. *Arthroscopy*. 2009;25:1033-1044.
- [33] Barber FA, Coons DA, Ruiz-Suarez M. Meniscal repair with the RapidLoc meniscal repair device. *Arthroscopy* 2006;22:962-966.
- [34] Longo UG, Campi S, Romeo G,et al. Biological Strategies to Enhance Healing of the Avascular Area of the Meniscus. *Stem Cells Int*. 2012; 2012: 528359.
- [35] Jeong HJ, Lee SH, Ko CS,et al. Meniscectomy. *Knee Surg Relat Res*. 2012; 24(3): 129-136.