

# 自体与异体材料后交叉韧带重建与基质金属蛋白酶2水平的关联

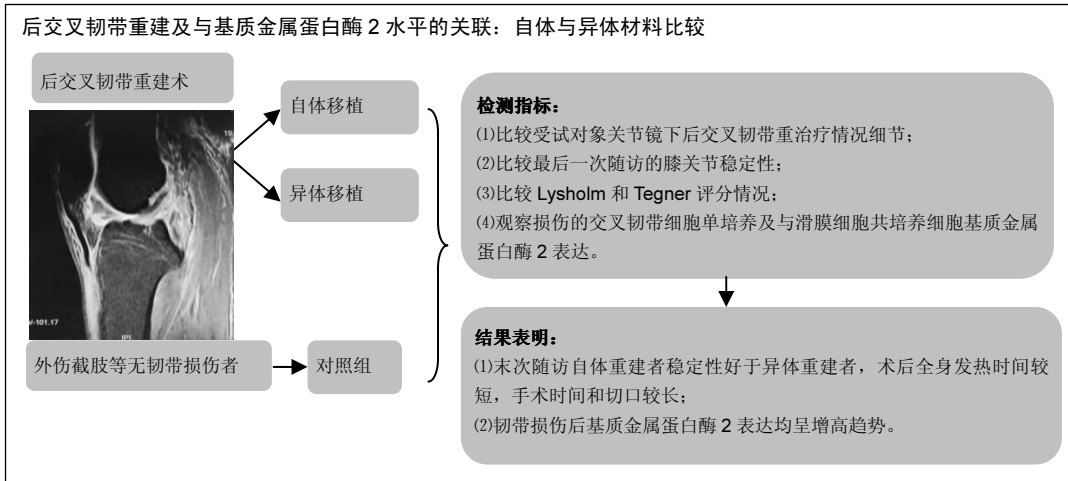
唐 炬, 娄方勇, 朱 伟, 姜海涛, 张震祥(泰州市人民医院骨关节外科, 江苏省泰州市 225300)

引用本文: 唐炬, 娄方勇, 朱伟, 姜海涛, 张震祥. 自体与异体材料后交叉韧带重建与基质金属蛋白酶2水平的关联[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(30):4879-4884.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.30.021

ORCID: 0000-0001-5205-6223(唐炬)

文章快速阅读:



唐炬, 男, 1978 年生, 江苏省泰州市人, 汉族, 2001 年徐州医科大学毕业, 副主任医师, 主要从事人工髌膝关节置换, 运动医学研究。

通讯作者: 张震祥, 博士, 副主任医师, 泰州市人民医院骨关节外科, 江苏省泰州市 225300

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2017)30-04879-06

稿件接受: 2017-07-21

文题释义:

**后交叉韧带重建:** 由于后交叉韧带损伤后自我修复困难, 故临床主要通过自体或异体移植重建韧带, 主要方法包括: 经胫骨隧道技术重建是后交叉韧带重建术的传统方式; 此外还包括胫骨嵌入技术, 这种方法手术体位摆放有一定难度, 手术中需要特别注意后侧切口有可能造成副损伤; 双侧重建术重建前外侧束和后内侧束, 近期疗效满意, 远期疗效有待观察等等。

**基质金属蛋白酶:** 基质金属蛋白酶是一个大家族, 因其需要  $Ca^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$  等金属离子作为辅助因子, 家族成员结构近似, 主要由功能不同的若干结构域组成; 各成员间具有一定的底物特异性, 同一种基质金属蛋白酶可降解多种细胞外基质成分, 某一种细胞外的基质成分往往可以被多种不同的基质金属蛋白酶所降解, 不同酶的降解效率会略见不同。

摘要

**背景:** 损伤的后交叉韧带自我恢复能力差, 韧带损伤后的修复过程常会伴随损伤的细胞外基质的降解和新基质的合成进程, 而基质金属蛋白酶家族在这个降解与合成的动态平衡中起着重要的作用。

**目的:** 观察分析关节镜下后交叉韧带重建效果与基质金属蛋白酶2水平的关联。

**方法:** 收集 60 例后交叉韧带撕裂手术患者的临床资料, 其中 37 例为自体重建; 13 例为异体重建; 收集同期外伤截肢等无韧带损伤者的韧带和滑膜细胞备用。观察手术前后 Lysholm 和 Tegner 评分; 分析术后抽屉实验结果; 比较自体重建和异体重建后交叉韧带的胫骨移位; 明胶酶谱法测定后交叉韧带细胞单培养及与滑膜细胞共培养基质金属蛋白酶2蛋白表达水平; 以及手术时间、切口长度、术后发热时间及性别差异等因素。

**结果与结论:** ①末次随访胫骨移位男性和女性中分别显示异体重建组的移位高于自体重建组, 后抽屉试验分布在自体重建与异体重建之间和不同性别之间均未见显著差异; ②韧带重建后患者 Lysholm 和 Tegner 评分显著优于术前 ( $P < 0.01$ ); ③随着时间推移, 无论后交叉韧带细胞单培养还是与滑膜细胞共培养, 韧带损伤后基质金属蛋白酶2表达均呈增高趋势; 各个时点的基质金属蛋白酶2共培养组表达增高; ④男性和女性后交叉韧带重建手术均显示自体重建手术时间较长 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ), 自体重建切口显著长于异体重建 ( $P < 0.01$ ); 异体重建后全身发热时间更长 ( $P < 0.01$ ); ⑤末次随访结果显示, 自体重建后交叉韧带稳定性好于异体重建, 重建后全身发热时间较短, 但有手术时间和切口较长, 韧带损伤后基质金属蛋白酶2表达呈增高趋势的特点。

**关键词:**

生物材料; 材料相容性; 后交叉韧带撕裂; 关节镜下后交叉韧带重建术; 基质金属蛋白酶2; 疗效

**主题词:**

后交叉韧带; 关节镜; 基质金属蛋白酶2; 组织工程

Tang Ju, Associate chief physician, Department of Bone and Joint Surgery, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Zhang Zhen-xiang, M.D., Associate chief physician, Department of Bone and Joint Surgery, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

## Arthroscopic posterior cruciate ligament reconstruction using autologous and allogeneic materials and the association with matrix metalloproteinases 2

Tang Ju, Lou Fang-yong, Zhu Wei, Jiang Hai-tao, Zhang Zhen-xiang (Department of Bone and Joint Surgery, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Self-healing ability of the posterior cruciate ligament is poor, and the degradation and synthesis of extracellular matrix often follow the ligament repair. The matrix metalloproteinase family plays a critical role in the dynamic equilibrium between the matrix degradation and synthesis.

**OBJECTIVE:** To investigate the effect of arthroscopic reconstruction of the posterior cruciate ligament, and to study its correlation with matrix metalloproteinase 2 level.

**METHODS:** Sixty patients with posterior cruciate ligament rupture were studied, including 37 cases of autologous reconstruction and 13 cases of allogeneic reconstruction. Ligament and synovial cells from traumatic amputation patients with no ligament injury in the corresponding period were collected. Lysholm and Tegner scores were detected before and after operation. The results of postoperative drawer test were analyzed. The tibial displacement of the posterior cruciate ligament after autologous reconstruction and allogeneic reconstruction was compared. The posterior cruciate ligament cells were cultured alone or co-cultured with synovial cells, and then the level of matrix metalloproteinase 2 protein was detected. In addition, operation time, incision length, postoperative fever time and gender differences were also detected and compared.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Tibial displacement, irrespective of genders, was higher in the allogeneic reconstruction group than the autologous reconstruction group, while there were no significant differences in the posterior drawer test between the two reconstruction groups as well as between males and females. Postoperative Lysholm and Tegner scores were both improved significantly ( $P < 0.01$ ). As time went by, the level of matrix metalloproteinase 2 had an increasing trend in the posterior cruciate ligament cells cultured alone or co-cultured with synovial cells, but the level in the co-culture group was higher than that in the single culture group. For both male and female, the autologous reconstruction group showed a longer operative time ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ) and a longer incision length ( $P < 0.01$ ), as compared with the allogeneic reconstruction group, while the time of fever was significantly longer in the allogeneic reconstruction group ( $P < 0.01$ ). Results from the last follow-up show that the autologous reconstruction is better than the allogeneic reconstruction to restore the stability of posterior cruciate ligament and shorten fever time, but longer operative time and surgical incision as well as increased level of matrix metalloproteinase 2 cannot be ignored.

**Subject headings:** Posterior Cruciate Ligament; Arthroscopes; Matrix Metalloproteinase 2; Tissue Engineering

**Cite this article:** Tang J, Lou FY, Zhu W, Jiang HT, Zhang ZX. Arthroscopic posterior cruciate ligament reconstruction using autologous and allogeneic materials and the association with matrix metalloproteinases 2. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(30):4879-4884.

## 0 引言 Introduction

前交叉韧带、后交叉韧带以及关节软骨、半月板,加之与关节紧密关联的滑膜组织、内侧副韧带、外侧副韧带等等共同组成和维系着人体最大、结构最复杂的关节——膝关节,关节内的各个组成部分对维持膝关节的稳定都起着非常重要的作用<sup>[1-2]</sup>。其中的后交叉韧带,从解剖学角度来说,起自股骨内髁外侧面,韧带的走行呈足印状,最后止于胫骨近端后侧面与胫骨内外髁后缘当中的凹陷处,后交叉韧带又分为前外束和后内束两部分。

综合国内外文献,后交叉韧带的损伤在普通人群中的发生率为3%~5%,在各种急性膝关节创伤中所占的比例最多可达45%左右的比重,在全部膝关节损伤中约占1/5的比例<sup>[3-5]</sup>。中国相关的大人群数据资料不多,小范围研究报道提示男性后交叉韧带损伤比例远高于女性,运动员人群中发生率高于普通人群<sup>[4-6]</sup>。目前,临床主张对症状明显的较严重的后交叉韧带损伤最好采用手术方式进行关节重建,既往的重建术很多均为单束重建,但部分患者术后运动水平恢复效果不佳,近年来也因此特别建议首选双束重建来进行治疗<sup>[7-8]</sup>。韧带损伤后的修复过程中会伴随

损伤的细胞外基质的变化,包括损伤基质的降解和新生基质的合成等等,基质金属蛋白酶家族在相关降解与合成的动态平衡过程中,起到了重要的调节作用<sup>[9-10]</sup>。

文章就关节镜下后交叉韧带重建术疗效,及其与基质金属蛋白酶2水平的相互关联进行了研究分析。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 分组对照临床试验及细胞学实验。

1.2 时间及地点 收集2010到2016年间于泰州市人民医院就诊手术的后交叉韧带撕裂患者60例进行研究。

1.3 对象

**诊断标准:** 患者60例均经X射线平片和关节镜检查确诊。

**纳入标准:** 能配合本研究确诊后交叉韧带撕裂患者,均接受自体/异体后交叉韧带重建术。

**排除标准:** 排除心肾功能严重损害,或有其他全身性恶性疾病患者以及不能配合本研究及相关调查的受试对象。

同时选取对照60例,来自同期其他原因如外伤截肢等

无韧带损伤者, 收集韧带和滑膜细胞以备基质金属蛋白酶2蛋白表达实验使用。

后交叉韧带损伤患者随访3-24个月, 评估术后疗效。全部供者和受试对象均知情同意。

#### 1.4 方法

**1.4.1 后交叉韧带自体重建方法** 病例组中37例为自体重建。在标准关节镜下重建后交叉韧带, 使用纽扣钢板固定腱-骨隧道, 使用钛以及可吸收界面挤压螺钉固定骨-骨髓道, 完成后交叉韧带的自体重建。

**1.4.2 后交叉韧带异体重建方法** 病例组中23例为异体重建。在标准关节镜下重建后交叉韧带, 使用纽扣钢板固定腱-骨隧道, 使用钛以及可吸收界面挤压螺钉固定骨-骨髓道, 并使用隧道外U型钉加强。异体韧带为同种异体的髌腱、跟腱、骨-韧带复合物或腓绳肌腱行关节镜下重建。

**1.4.3 膝关节损伤及功能评价的相关临床检查** 后抽屉试验: 患者仰卧位于检查床屈膝90°, 固定患者双足, 检查者双手握住小腿近端, 从前向后施加应力于胫骨结节前方, 观察是否出现胫骨向后移动较健侧增加的现象, 借以判断是否存在韧带损伤。

患者手术时使用关节活动度测量仪进行关节松弛程度等测量, 以便辅助治疗等, 后期随访不再使用此类创伤性检查手段。具体操作: 切开膝关节后关节囊暴露韧带, 将应变片分别贴于纤维的表面, 于胫骨近端以5 N/s的速度施加后向力量至100 N, 仪器使用Instron 8032完成(英斯特朗公司, 英国)。

**1.4.4 后交叉韧带中基质金属蛋白酶2蛋白表达** 取滑膜细胞和损伤的交叉韧带细胞共培养, 观察共培养条件下损伤的韧带中基质金属蛋白酶2蛋白表达, 并与单纯韧带损伤下的单培养组进行比较。细胞经分离纯化细胞传代后冻存备用。

**1.4.5 疗效评价** 根据Lysholm<sup>[11]</sup>和Tegner<sup>[11]</sup>两种评分标准进行疗效评价。

**1.5 主要观察指标** 观察受试对象关节镜下后交叉韧带重建治疗情况细节, 最后一次随访的膝关节稳定性以及Lysholm和Tegner评分情况。

**1.6 统计学分析** 采用卡方检验、*t* 检验以及方差分析等方法对资料进行比较, 所有统计学检验均为双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ , 即  $P < 0.05$  为差异有显著性意义; 使用SPSS 17.0 统计软件包进行数据分析。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 纳入后交叉韧带撕裂患者60例, 均完成3-24个月的随访, 全部进入结果分析。

**2.2 自体重建组和异体重建组一般资料分析** 见表1; 患者分组流程图见图1。

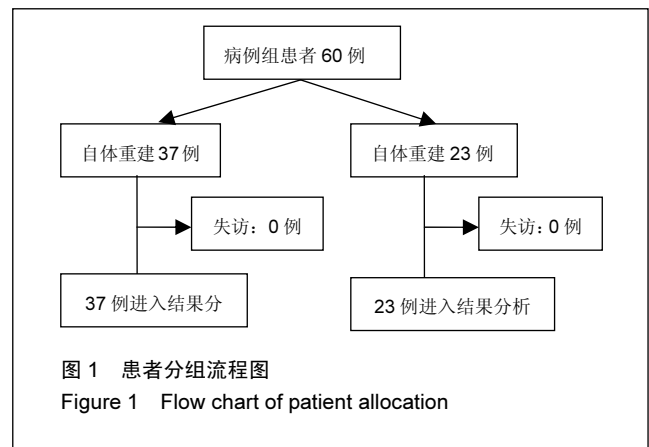
**2.3 自体与异体材料后交叉韧带重建后效果** 见表2。

(1)男性和女性中, 均显示自体重建手术时间较长, 切

口长度较长, 差异有显著性意义; 术后全身发热时间(高于37.3 °C)则是异体重建者更长( $P < 0.01$ ); 自体重建的病例中, 两性在手术时间、术后全身发热时间以及切口长度上未见显著差别; 异体重建组也未见性别差异。

表1 自体重建组和异体重建组患者一般资料分析  
Table 1 Baseline data of patients undergoing autologous or allogeneic posterior cruciate ligament reconstruction

项目	自体重建组(n=37)	异体重建组(n=23)
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	42.87±5.97	43.08±6.02
男性[n(%)]	30(81)	13(56)



(2)膝关节稳定性状态: 最后一次随访结果表明, 后抽屉试验分级除了在自体重建患者中发现性别差异外( $\chi^2=8.983$ ,  $P=0.011$ ), 在自体重建与异体重建之间和不同性别之间均未见后抽屉试验分布的显著差异( $P > 0.05$ )。

(3)胫骨移位: 最后一次随访结果表明, 男性自体与异体重建者中可见异体重建组的移位高于自体重建组( $P < 0.01$ ); 女性中也出现类似结果( $P < 0.01$ ); 自体重建组内和异体重建组内未见性别差异。见表3。

(4)根据Lysholm和Tegner两种评分标准进行疗效评价: 可见自体重建与异体重建患者以及不同性别间均未见两种评分方式得分的显著差别, 而不同性别以及自体异体重建组内患者术前与术后的得分均存在显著差别, 术后显著优于术前( $P < 0.01$ )。见表4。

**2.4 典型病例** 例1, 男, 29岁, 跌伤导致后交叉韧带撕裂, 关节镜下后交叉韧带自体重建术前MRI资料及术后恢复情况详见图1; 例2, 男, 60岁, 车祸外伤导致后交叉韧带撕裂, 关节镜下后交叉韧带异体重建术手术前后影像学对比详见图2。

**2.5 不同时间点单培养与共培养细胞基质金属蛋白酶2表达** 以明胶酶谱法测定, 随着时间推移, 无论后交叉韧带细胞单培养还是与滑膜细胞共培养组, 基质金属蛋白酶2表达均呈增高趋势( $P < 0.01$ ); 各个时点的基质金属蛋白酶2共培养组表达增高。见表5。



图 2 男性 29 岁患者后交叉韧带撕裂术前后对比

Figure 2 MRI images of a male patient, 29 years old, with posterior cruciate ligament rupture before and after operation

图注: 图 A 为术前 MRI, 提示韧带肿胀边缘不光滑规则; B 为术后 MRI, 显示后交叉韧带成弓背向后恢复正常; C 为术后 X 射线片, 可见手术内固定位置。



图 3 男性 60 岁后交叉韧带撕裂术前后对比

Figure 3 MRI images of a male patient, 60 years old, with posterior cruciate ligament rupture before and after operation

图注: 图 A 为术前 MRI 图像, 见韧带撕裂边缘不规则; B 为术后 MRI 图像韧带恢复弓背向后状态; C 为术后 X 射线片, 可见手术内固定位置。

表 2 自体与异体材料后交叉韧带重建情况记录 ( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 2 Clinical data after autologous or allogeneic posterior cruciate ligament reconstruction

项目	男性(n=43)		女性(n=17)	
	自体重建 (n=30)	异体重建 (n=13)	自体重建 (n=7)	异体重建 (n=10)
手术时间(min)	93.45±10.33	83.76±8.09 <sup>b</sup>	94.33±10.87	82.95±9/32 <sup>a</sup>
术后全身发热时间(d)	4.44±1.02	7.32±1.97 <sup>b</sup>	5.16±1.25	8.51±2.08 <sup>b</sup>
切口长度(cm)	3.81±0.67	2.09±0.55 <sup>b</sup>	3.76±0.73	1.79±0.66 <sup>b</sup>

表注: 与自体重建比较: <sup>a</sup>P < 0.05; <sup>b</sup>P < 0.01。

表 3 后交叉韧带重建后最后一次随访膝关节稳定性  
Table 3 Stability of the knee joint at the last follow-up after posterior cruciate ligament reconstruction

项目	男性(n=43)		女性(n=17)	
	自体重建 (n=30)	异体重建 (n=13)	自体重建 (n=7)	异体重建 (n=10)
后抽屉试验[n(%)]				
0	26(43)	6(46)	5(71)	4(24)
I	3(5)	3(23)	1(14)	3(18)
II	1(2)	4(31)	1(14)	3(18)
III	0	0	0	0
胫骨移位( $\bar{x}\pm s$ , mm)	3.71±0.22	4.73±0.67 <sup>b</sup>	3.81±0.43	4.76±0.85 <sup>a</sup>

表注: 与自体重建比较: <sup>a</sup>P < 0.05; <sup>b</sup>P < 0.01。

表 4 最后一次随访自体与异体材料后交叉韧带重建后 Lysholm 和 Tegner 评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 4 Lysholm and Tegner scores at the last follow-up after autologous or allogeneic posterior cruciate ligament reconstruction

项目	男性(n=43)		女性(n=17)	
	自体重建 (n=30)	异体重建 (n=13)	自体重建 (n=7)	异体重建 (n=10)
Lysholm				
术前	57.56±11.07	57.43±9.80	56.23±12.06	56.55±8.53
术后	82.95±9.96 <sup>a</sup>	84.34±7.94 <sup>a</sup>	83.23±9.37 <sup>a</sup>	83.98±11.05 <sup>a</sup>
Tegner				
术前	3.91±0.67	3.88±0.79	3.93±0.56	3.91±0.94
术后	7.71±1.00 <sup>a</sup>	7.25±0.86 <sup>a</sup>	7.87±0.89 <sup>a</sup>	7.28±2.67 <sup>a</sup>

表注: 与术前比较: <sup>a</sup>P < 0.01

表 5 不同时间点单培养与共培养细胞基质金属蛋白酶 2 表达差异 ( $\bar{x}\pm s$ , n=5)

Table 5 Levels of matrix metalloproteinase 2 in the posterior cruciate ligament cells cultured alone or co-cultured with synovial cells at different time

时间点	单培养组	共培养组
0 h	1.0±0.2	1.0±0.1
12 h	1.3±0.3	1.5±0.1
24 h	2.0±0.2	2.3±0.2
48 h	3.1±0.4	3.5±0.4
72 h	4.5±0.3	5.2±0.5

表注: 随着时间推移, 两组基质金属蛋白酶 2 表达均呈增高趋势(P < 0.01); 各个时点共培养组基质金属蛋白酶 2 表达增高。

2.6 不良反应 同自体移植比较, 异体肌腱移植术后膝疼痛、关节肿痛积液及白细胞计数升高的比率差异等无显著性意义。异体肌腱移植组研究中未见材料宿主反应、过敏反应、移植排斥反应以及免疫反应。

### 3 讨论 Discussion

膝关节的韧带由致密的胶原纤维束组成, 其中包括着后交叉韧带, 这些纤维束连接在骨之间固定着骨的相对位置且同时肩负着保持关节的灵活和稳定的任务。

韧带组织的细胞主要为成纤维细胞, 成纤维细胞散布在平行的胶原纤维束之中。膝关节韧带中水的含量较高, 可达 2/3 多; 此外, 韧性极强的 I 型胶原占韧带干重的七成到八成, III 型胶原和 V 型胶原分别占干重的 10% 左右<sup>[12-13]</sup>。膝关节任何组织的损伤都会打关节的稳定与平衡, 因而引起关节受损出现功能性障碍<sup>[13]</sup>。

膝关节韧带重建术包含自体腱性组织重建, 同种异体腱性组织重建以及人工韧带重建。所谓的自体组织主要是髌腱和腓绳肌, 临床中采用自体腓绳肌可以进行自体重建, 重建适合各种年龄患者, 移植后能够较好地恢复运动功能, 一般来说只要是具有指征进行韧带重建的患者都可以采用。

异体重建一般主要使用异体髌腱、跟腱或腓绳肌腱, 比如手术中可在关节镜下应用异体髌腱, 即骨-腱-骨组织或腓绳肌腱, 还可使用跟腱重建韧带, 目前的异体髌腱、跟腱或者腓绳肌腱处理工艺已经比较成熟, 排异性也比较低, 因此也对患者功能恢复具有积极意义。本研究使用的异体韧带为同种异体的髌腱、跟腱、骨-韧带复合物或腓绳肌腱行关节镜下重建<sup>[14-16]</sup>。

本组病例组 37 例为自体重建, 另外 23 例为异体重建, 通过比较发现自体重建者手术时间较长, 切口长度较长; 术后发热时间则是异体重建者更长。自体重建的病例中, 两性在手术时间、术后发热时间以及切口长度上未见显著差别; 异体重建组也未见性别差异。

总体来说, 目前膝关节韧带重建术已经日趋成熟, 关节镜下膝关节韧带重建术是比较公认的手术时间短、创伤小、恢复快的韧带损伤修复手段<sup>[17-18]</sup>。结果疗效统计提示, 关于膝关节稳定性状态, 最后一次随访结果表明后抽屉实验分级除了在自体重建患者中发现性别差异外, 在自体重建与异体重建之间和不同性别之间均未见后抽屉试验分布的显著差异。胫骨移位则在男性和女性中分别均见自体与异体重建者中可见异体重建组的移位高于自体重建组。疗效评价结果还提示, 根据 Lysholm 和 Tegner 两种评分标准进行疗效评价, 可见术后显著优于术前。

膝关节韧带损伤在创伤中占的比例较高, 因此相关韧带损伤修复的问题一直是临床和科研领域关注的科学难题。数据显示, 普通人群中平均每 1 000 个人就可能出现两三例膝关节损伤的病例, 在运动人群中, 这个比

例会更高<sup>[19]</sup>。而且膝关节韧带的损伤被大家高度重视的另一个主要的原因在于, 特别是前后交叉韧带在损伤或断裂后不能没有自我愈合功能, 但它们却又正是维系膝关节稳定的关键所在<sup>[19-20]</sup>。

关于后交叉韧带损伤后不能自我功能性修复的机制目前还不是十分明了, 有学者提出由于韧带组织无血管, 正常情况下都是通过包裹其上的滑膜组织和边滑液提供营养的, 故其发生撕裂等损伤后无法自主愈合有关<sup>[21-22]</sup>; 也有学者提出韧带损伤后关节腔内基质金属蛋白酶的过量表达, 而这些酶主要功能包含对细胞外基质的降解作用, 因此造成了韧带不能自我功能性修复<sup>[22-23]</sup>。

基质金属蛋白酶在纤维细胞、上皮细胞、营养细胞、中性白细胞、子宫内膜细胞及各种肿瘤细胞等多种类型的细胞中均有表达, 且与创伤愈合、血管形成、胚胎发育、骨循环以及肿瘤侵袭转移等多种生物功能密切相关<sup>[24]</sup>。而在韧带损伤的相关病理生理过程中, 基质金属蛋白酶 2 的主要作用可能同参与降解细胞外基质的作用关系最为密切, 参与调控细胞外基质的动态平衡, 进而影响细胞的生长、分化、损伤修复及组织重塑等等。有研究提示, 基质金属蛋白酶 2 表达与交叉韧带损伤直接相关<sup>[20]</sup>, 酶谱结果提示了韧带损伤后关节腔内会出现基质金属蛋白酶 2 表达增加, 进而通过调控组织重建与降解过程导致韧带损伤后不易愈合。

本研究通过细胞共培养方法使用滑膜细胞和后交叉韧带细胞进行共培养, 细胞共培养方法是一种特殊的体外培养方法, 能够最大限度地模拟体内微环境, 维持体内性状, 观察细胞之间的相互交流在调控细胞功能所起到的作用。在膝关节内, 后交叉韧带细胞与所覆其表面滑膜细胞之间也存在十分密切的沟通, 体外细胞单培养实验将细胞之间的交流切断并不能完全满足体内复杂的微环境。

研究中探索共培养条件下损伤的韧带中基质金属蛋白酶 2 蛋白表达并发现随着时间推移, 基质金属蛋白酶 2 表达均呈增高趋势; 各个时点的基质金属蛋白酶 2 共培养组表达增高, 印证了基质金属蛋白酶 2 在韧带损伤以及修复过程中的相关功能作用, 提示临床上可通过控制相关通路降低基质金属蛋白酶 2 表达以利于韧带的修复愈合。

总之, 结果表明关节镜下后交叉韧带重建术疗效良好, 韧带损伤后基质金属蛋白酶 2 表达均呈增高趋势; 各个时点的基质金属蛋白酶 2 共培养组表达增高。希望为临床和科研工作提供有用信息。

**作者贡献:** 第一作者、第二作者及通讯作者负责设计、实施, 第三第四作者负责评估。

**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:** 临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《观察性临床研究报告指南》(STROBE 指南)。参与实验的患病个体及其家属为自愿参加, 所有供者、受者均对实验过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

**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。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 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。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

#### 4 参考文献 References

- [1] 尤田,张新涛,张文涛,等. 中国成人前交叉韧带胫骨止点的解剖研究[J].中国修复重建外科杂志,2015,29(6):730-733.
- [2] 李劫若,查振刚,潘锐,等. 前交叉韧带重建术中胫骨骨道定位的应用解剖研究[J].中国矫形外科杂志, 2016, 24(12):1118-1120.
- [3] 孙正宇,李箭.组织工程韧带研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志,2015,29(9):1160-1166.
- [4] Rahr-Wagner L, Lind M. The Danish Knee Ligament Reconstruction Registry. Clin Epidemiol. 2016;8:531-535.
- [5] Liechti DJ, Chahla J, Dean CS, et al.Outcomes and Risk Factors of Rerevision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. Arthroscopy. 2016; 32(10):2151-2159.
- [6] 楼华.运动员前交叉韧带重建术后再次损伤预防的研究进展[J]. 成都体育学院学报, 2014, 40(11):90-94.
- [7] 傅捷,王晓宇,周密,等. 关节镜下前交叉韧带重建术后感染的诊断与治疗要点[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, 29(6): 550-552.
- [8] 袁思捷,陈鹏,田京.单束和双束后交叉韧带重建术的对比:系统综述及meta分析[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(2):149-155.
- [9] 王春莉,梅虎,谢静,等. 共培养下后交叉韧带成纤维细胞中 MMPs的基因表达[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(16): 1600-1603.
- [10] Xie J, Wang CL, Yang W, et al. Modulation of MMP-2 and -9 through connected pathways and growth factors is critical for extracellular matrix balance of intra-articular ligaments. J Tissue Eng Regen Med. 2016 Sep 29.
- [11] Tegner Y, Lysholm J. Rating system in the evaluation of knee ligament injuries.Clin Orthop Relat Res.1985;1(198): 43-49.
- [12] Wodowski AJ, Swigler CW, Liu H, et al. Proprioception and Knee Arthroplasty: A Literature Review. Orthop Clin North Am. 2016;47(2):301-309.
- [13] 李盛,吴冰,崔家鸣,等.前交叉韧带三维空间结构的研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2016(8):780-783.
- [14] 莫成敏,林秋喜.自体腘绳肌腱、同种异体肌腱重建后交叉韧带的疗效比较[J]. 中国医药导报, 2015, 12(10):98-102.
- [15] Zhang L, Li Z. Primary reconstruction of ACL and PMC of the knee. Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology. 2016; 6(12):31-31.
- [16] 徐雁,敖英芳,余家阔,等.自体腘绳肌腱单、双束重建前交叉韧带临床比较研究[J]. 陕西医学杂志, 2015, 46(3):274-276.
- [17] LaPrade CM, Civitaresse DM, Rasmussen MT,et al. Emerging Updates on the Posterior Cruciate Ligament: A Review of the Current Literature. Am J Sports Med. 2015;43(12):3077-3092.
- [18] Patel SA, Hageman J, Quatman CE, et al. Prevalence and location of bone bruises associated with anterior cruciate ligament injury and implications for mechanism of injury: a systematic review. Sports Med. 2014;44(2):281-293.
- [19] 张承昊,李棋,唐新,等. 促进腱-骨愈合方法的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2015,29(7):912-916.
- [20] Wang Y, Tang Z, Xue R, et al. TGF-β1 promoted MMP-2 mediated wound healing of anterior cruciate ligament fibroblasts through NF-κB. Connect Tissue Res. 2011; 52(3): 218-225.
- [21] Wang Y, Yang L, Zhang J, et al. Differential MMP-2 activity induced by mechanical compression and inflammatory factors in human synoviocytes. Mol Cell Biomech. 2010;7(2): 105-114.
- [22] Tourville TW, Poynter M E, Desarno M J, et al. Relationship between synovial fluid ARGS - aggrecan fragments, cytokines, MMPs, and TIMPs following acute ACL injury: A cross-sectional study. J Orthop Res. 2015;33(12):1796-1803.
- [23] 王靖,戴畅,王愉思. MMPs 在膝前交叉韧带不同分束表达水平的实验研究[J]. 医学临床研究, 2016, 33(6):102-105.
- [24] 沙永强,吕永钢.力生长因子E肽对前交叉韧带成纤维细胞活力、迁移与侵袭的影响[J]. 医用生物力学, 2016, 31(3):227-234.