

DOI: 10.20098/j.cnki.1001-5132.2023.0243

富血小板血浆与肌腱干细胞治疗跟腱病的研究进展

章松^{1,2}, 毛海蛟^{1*}

(1.宁波大学附属第一医院, 浙江 宁波 315010; 2.宁波大学 医学部, 浙江 宁波 315211)

摘要: 跟腱病是对复杂、多方面病理跟腱的总称, 在临床中突出的特征表现是跟腱及腱周组织的肿胀、疼痛和跟腱功能受限。跟腱作为人体最大、最强壮的肌腱, 是踝关节跖屈的主要力量, 跟腱病的发生会严重影响患者的生活质量。目前对于跟腱病治疗多以保守治疗为主, 而伴随着组织工程和再生医学的发展, 其中富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)与肌腱干细胞(Tendon Stem Cells, TSCs)治疗肌腱相关疾病成为近期研究的热点。本文回顾了与 PRP 和 TSCs 治疗跟腱病相关的研究, 对 PRP 和 TSCs 治疗跟腱病的进展作一综述。

关键词: 跟腱病; 富血小板血浆; 肌腱干细胞; 组织工程

中图分类号: R686.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2023) 06-0114-07

自 21 世纪以来, 伴随全民运动的推广和普及, 各类运动相关急慢性软组织损伤的发病率日渐增高, 其中跟腱病是一种发生在运动人群中常见的肌腱损伤。基于普通人群和全科诊疗中患者的报告表明, 1%~2%成年人(18~65 岁)在他们的一生中患有下肢肌腱病, 而跟腱是最常发生的部位之一。据统计, 运动员跟腱病终生患病率为 23.9%, 而普通人群为 5.9%, 跟腱病最常发生的年龄段为 18~65 岁, 这个年龄段的肌腱病占有所有年龄组病例的三分之二以上^[1]。

跟腱是小腿三头肌, 即腓肠肌和比目鱼肌的肌腹下端移行的腱性结构, 是人体最粗最大的肌腱之一, 对于人体行走、站立和维持平衡有着重要的意义^[2-3]。同时跟腱也是最容易发生病理变化的肌腱之一。

跟腱病是慢性肌肉骨骼疾病, 其发展及发生通常与肌腱负荷耐受性的降低或导致肌腱超负荷的运动有关, 其他危险因素包括创伤、运动不足、类风湿性关节炎和类固醇药物等^[4]。病因上认为可能是慢性或重复的超负荷导致跟腱破裂或微撕裂, 造成正常愈合过程失败, 从而导致退行性跟腱病。

跟腱病通常累及距跟骨附着点近端 2~6 cm 的少血管区^[5], 在临床诊断中常出现的症状是跟腱及腱周组织肿胀、疼痛和跟腱功能受限。而跟腱损伤未经治疗或者病程超过 4 周, 则称为慢性跟腱病^[3]。

非手术治疗或者说保守治疗是大多数跟腱病患者主要的治疗方法^[6], 包括减少运动量、非甾体消炎药、穿软帮鞋或使用矫形鞋垫、硬化剂注射、体外冲击波治疗和偏心力量锻炼等^[3,7]。荷兰医学专家团队提出只有超过 6 个月的保守治疗不能改善症状时才考虑手术^[8], 而对于跟腱病引起的跟腱断裂缺损多采用外科手术方式, 包括一期延长修复、拇长屈肌腱移位术及游离肌腱移植重建等^[3,9]。

不幸的是由于肌腱的细胞和血管较少, 其自愈能力相对低效, 又因为肌腱并不能再生相同的肌腱组织, 所以肌腱损伤修复是不完整的^[7]。肌腱修复还容易形成纤维血管瘢痕, 导致再生组织较损伤前更弱。因此大多数跟腱病会发展成一种容易复发的慢性疾病, 严重影响患者的工作和生活。在这种情况下, 生物制品成为临床治疗中极具吸引力的解决方案。在过去十年里, 使用生物制品和组织工程来促进跟腱修复和愈合越来越引起人们

收稿日期: 2023-02-28.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省卫生厅医药卫生项目(2021KY1045); 宁波市科技局重点公益项目(2021S104); 宁波市“科技创新 2025”重大专项(2022Z133); 浙江省基础公益研究计划(LBY23H180002)。

第一作者: 章松(1997-), 男, 浙江宁波人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 足踝外科. E-mail: zhangsong0730@163.com

*通信作者: 毛海蛟(1979-), 男, 浙江宁波人, 博士/主任医师, 主要研究方向: 足踝外科. E-mail: maohaijiao@nbu.edu.cn

的兴趣^[10]。目前,不少实验和研究正在使用生物强化和组织工程技术,以促进跟腱的修复和愈合^[11]。

1 富血小板血浆治疗跟腱病

PRP 是利用血液制作而成的含高浓度血小板的血液制品,在应用中多为凝胶和液体两种形态。PRP作为一种含有生长因子的天然传导支架,被认为可以促进肌腱愈合^[11]。有研究表明,PRP治疗跟腱病中的主要作用是促进胶原蛋白合成表达、刺激血管生成,增强跟腱干细胞增殖分化和细胞外基质的生成能力^[12]。其中,PRP中的各种生长因子在刺激胶原沉积和肌腱再生方面起到了关键作用。PRP中包含多种内源性生长因子,如血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、纤维生长因子(FGF)、内皮细胞生长因子(EGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)等,可以促进肌腱细胞向跟腱损伤区域定向迁移和分化,能为细胞修复和损伤组织的再生提供血供和营养支持^[11,13]。

大量临床报道证实 PRP 修复跟腱病的有效性和安全性。Padilla 等^[13]更是将 PRP 称之为跟腱修复中应用生物学和外科间的桥梁。Filardo 等^[14]早在 2010 年便已经展开了 PRP 治疗跟腱病的前瞻性临床研究,研究纳入 27 例患有慢性中段跟腱病(共 34 条跟腱),且既往治疗无效的患者,每隔 2 周接受一次超声引导下的肌腱内 PRP 注射。经过治疗后患者的 VISA-A(维多利亚学院足踝运动功能评估)评分有显著改善,从开始的基线评分为 49.9 ± 18.1 ,到治疗 2 个月时增至 62.9 ± 19.8 ,6 个月时进一步改善至 84.3 ± 17.1 ,4 年半后评分稳定达到 90.0 ± 13.9 。EQ-VAS 评分也呈现类似趋势,并且随着时间的推移,Tegner 评分也有显著改善。因此研究者认为对于慢性顽固性跟腱病的治疗,反复的自体 PRP 腱内注射产生了良好效果,到中期随访时,临床症状持续稳定改善。而较长的症状持续时间和治疗前较低的功能水平正是患者较难恢复成完全正常活动与运动的原因。近年来,Boesen 等^[15]、Abate 等^[16]都对 PRP 能否更有效地治疗跟腱病问题进行了临床研究,而研究结果都显示应用 PRP 治疗跟腱病在减轻疼痛、提高活动水平、降低肌腱厚度方面都有显著的效果。由此得出 PRP 在跟腱病的治疗中是一

种安全且有吸引力的选择。

此外,不少学者对于 PRP 是否有效治疗跟腱病做了大量的数据分析,结果也相当可观。Madhi 等^[5]为确定 PRP 作为跟腱病治疗方案的疗效,检索 2010 年 1 月至 2019 年 2 月期间进行的所有关于 PRP 治疗跟腱病的 RCT、前瞻性和回顾性研究,将其中 11 项符合标准的研究纳入,统计发现共 230 例患者在超声引导下局部注射 PRP。该综述显示在 PRP 使用后的患者总体 VAST-A 评分都显著提高,此结论给予跟腱病的治疗带来了不错的前景。

目前为止,不少基础研究也证明了 PRP 在肌腱损伤愈合中的有益作用。巩栋等^[17]采用 PRP 治疗胶原酶诱导下的兔跟腱病模型,通过超声弹性定量成像检测技术评价跟腱相对硬度,电子拉力试验机测定跟腱最大断裂负荷,ELISA 法测定 I、III 型胶原蛋白含量,HE 染色和 Masson 染色观察跟腱胶原纤维形态,最终得出 PRP 治疗可增加跟腱硬度和最大断裂负荷,上调 I、III 型胶原蛋白表达水平,改善跟腱胶原纤维结构和形态,促进兔跟腱病的恢复。具体地说,PRP 中的生长因子显著促进了肌腱病的愈合。并且,欧洲肌肉骨骼放射学学会(ESSR)提出在超声引导下的 PRP 注射治疗跟腱病是安全的,对跟腱病有显著的疼痛缓解作用,而且与皮质类固醇注射相比,在中长期随访中有更好的临床结果^[18]。

总之,PRP 的主要优点是安全,制备和给药方法简单,这也是 PRP 得到广泛应用的原因。PRP 的安全性得益于它是从患者自身血液中提取的自体产品,含有血小板和生物活性因子,可以改善损伤部位的生物微环境,从而促进组织愈合^[13]。但是样本量不足和随机对照试验过少也是目前的研究短板。近来张栢毓等^[19]的多中心随机试验纳入了跟腱中段疼痛超过 3 个月的成年患者,分别接受安慰剂或自体 PRP 注射跟腱,采用 VISA-A 对患者的疼痛、功能和活动进行评分,结果在 3 个月和 6 个月的随访中,治疗组和安慰剂组之间的 VISA-A 得分没有显著差异。另外有部分学者对于跟腱病的研究显示 PRP 治疗跟腱疾病的效果也并未达到预期的目标^[20-25]。而证明其一贯有效性的最薄弱环节主要是各种 PRP 制备方法的不统一,以及它们的应用方式缺乏标准化^[13]。对于 PRP 治疗跟腱病的研

究未来应该要着重于合理规模的随机对照试验,以产生更一致的结果。

2 肌腱干细胞治疗跟腱病

近来对于 TSCs 的热门研究也为肌腱疾病乃至跟腱病的治疗提供了一个可行的研究方向。TSCs 是肌腱组织经消化后提取的具有自我更新及多向分化能力的细胞,早在 2007 年, Bi 等^[26]已从成人、小鼠中提取并鉴定了 TSCs。TSCs 的发现给肌腱病发病机制带来了新认知, TSCs 的非成腱分化如成脂肪分化、成软骨分化和成骨分化等都会导致肌腱病的发生及发展^[27-28]。抑制 TSCs 错误分化, 调节 TSCs 向肌腱细胞的分化可能是未来研究的重要领域, 并可能为肌腱病提供新的临床治疗方法^[27]。Chen 等^[29]通过微阵列筛查发现 *Fos* 基因是肌腱早期分化中的有效转录因子, 并通过细胞片层和三维细胞培养模型证实 *Fos* 基因的表达变化与肌腱表型的丢失和恢复有关, 此外, *Fos* 在 TSCs 中的过表达诱导了肌腱标志物的基因表达上调。该研究证实 *Fos* 基因是介导 TSCs 向成熟肌腱细胞分化的有效分化因子, 为 TSCs 逐步分化为成熟肌腱细胞奠定了基础, 同时也为肌腱再生奠定了相关基础。

TSCs 的发现和研究的深入为肌腱病治疗提供了全新思路。肌腱的自我修复能力有限, 通过干细胞补充来更新损伤肌腱组织的细胞治疗方法备受追捧, 其中与肌腱同源的 TSCs 更是最佳选择^[30]。Durgam 等^[31]在使用胶原酶诱导建立的马肌腱病模型上注射 TSCs 进行治疗, 12 周后进行基质基因表达、生化、生物力学和组织学特征的评估, 研究结果显示 TSCs 组胶原排列明显优于对照组, 从而得出 TSCs 可以改善修复组织的抗张强度和胶原纤维的排列。Komatsu 等^[32]成功研制了 TSCs 片剂, 并将其运用于大鼠跟腱缺损模型中, 在植入 TSCs 片材后 2 周和 4 周, 大鼠跟腱的组织学特性和胶原含量均显著改善, 提示 TSCs 片材可以有效地促进跟腱愈合和重塑, 该研究成果展现了组织工程技术在肌腱病治疗上的良好前景。Chen 等^[33]通过构建一种基于三维单轴拉伸系统用于刺激 TSCs 分化为肌腱组织, 最终组织学分析证实了方法的有效性。近来, Zhao 等^[34]发现长链非编码 RNA MALAT1 在转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)处理的 TSCs 中表达上调。

而生物信息学分析显示 miR-378a-3p 是 MALAT1 和 MAPK1 的靶点, 双荧光素酶实验表明 MALAT1 和 MAPK1 均可与 miR-378a-3p 结合。随即他们选取 18 只 SD 大鼠建立肌腱病模型, 通过实验发现敲除下调 miR-378a 3p 可逆转 MALAT1 的作用, 而 MAPK1 的过表达可以逆转 miR-378a-3p 模拟物的作用。最后得出 MALAT1 在肌腱病变大鼠中表达下调, MALAT1 过表达可治愈肌腱损伤的结果, 说明 MALAT1 通过调控 miR-378a-3p/MAPK1 轴调控 TDSCs 成腱分化, 表明靶向 MALAT1/miR-378a-3p/MAPK1 轴可能是治疗肌腱病变的一个有前景途径, 也为应用 TSCs 治疗跟腱病打开了一扇大门。

TSCs 与骨髓间充质干细胞相较于其他多种干细胞具有多项优势, 如增殖快、肌腱修复特异性强、再生时间短、成肌腱性优越等^[26]。TSCs 与骨髓间充质干细胞相比较, 干细胞标记物(如 OCT-4)、腱细胞标记物(如腱调节蛋白、核心蛋白聚糖和 I 型胶原)、软骨形成标记物(II 型胶原和双聚糖)和成骨标记物(碱性磷酸酶)的表达水平都较高^[35]。并且相比骨髓间充质干细胞, 肌腱中干细胞的百分比至少比骨髓抽吸物中的百分比高出 3 个数量级。更重要的是, TSCs 在培养过程中表现出更强增殖能力, 与骨髓间充质干细胞相比, 只需要更短时间就能达到治疗目的的数量^[36]。然而自体肌腱中 TSCs 数量也不多, 仅占 1%~4%^[26], 所以从自体获取大量 TSCs 较为困难。而且, TSCs 也具有多向分化的潜能, 这意味着它不仅可分化为肌腱细胞, 还能在一定条件下转变成脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞^[37]。因此如何为 TSCs 增殖制定最佳的分离、扩增、长期培养并定向分化为肌腱细胞的方案就成了 TSCs 运用于治疗跟腱病的研究热点。

目前流行的 TSCs 直接注射到损伤肌腱内进行细胞治疗的方式可能会导致细胞死亡, 降低治疗效果。近来, Li 等^[38]证明 EUG-BMSC-EV(经丁香酚处理后的骨髓间充质干细胞来源的细胞外小泡)可以通过激活 Nrf2/HO-1 通路来保护 TSCs 免受氧化应激的损伤, 这意味着经 EUG-BMSC-EV 处理的 TSCs 移植有可能成为加强 TSCs 治疗效果的可行方法。Mao 等^[39]将 TSCs 种植在脱细胞后的猪小肠粘膜下层(SIS), 用于治疗跟腱缺损, 治疗效果较单独使用 SIS 更佳。此外也有学者使用生物相容性

载体来搭载干细胞治疗肌腱相关疾病,如使用PRP负载TSCs并刺激其增殖和分化来治疗跟腱病。

3 TSCs与PRP联合治疗跟腱病

大量研究表明,PRP具有促进TSCs增殖和迁移、诱导TSCs分化为腱细胞能力。多项研究发现PRP在体外对TSCs的增殖具有良好激活作用^[40-41]。PRP可提供肌腱修复所需的多种生长因子(血小板源性生长因子、转化生长因子- β 、血管内皮生长因子等),显著促进TSCs的增殖迁移,肌腱细胞相关基因和蛋白的表达,以及总胶原蛋白的产生,从而促进TSCs分化为活性干细胞^[42]。其中,PRP以活化FAK和ERK1/2信号通路方式促进TSCs的成腱性分化,Chen等^[43]研究中发现PRP可诱导TSCs的FAK和ERK1/2信号通路活化,且对这两条通路中任意一条进行抑制后,TSCs成腱性标志物I型胶原蛋白(COL1A1)、Scleraxis转录基因(SCX)、腱糖蛋白-C(Tenascin-C)表达减少。Jo等^[44]在体外研究中发现PRP促进了退行性撕裂的人肩袖肌腱细胞的细胞增殖、肌腱代表性糖蛋白及肌腱特异性标志物基因表达和肌腱基质的合成。近年来,Tarafder等^[45]对FAK或ERK1/2激动剂的小分子进行筛选之后发现Oxo-M(Oxotremorine M)和4-PPBP(PPBP maleate)具有极高地诱导TSCs成肌腱分化潜能的能力。在跟腱病治疗中,PRP还可以通过提供血小板和纤维蛋白基质中丰富的生长因子来增强和促进跟腱愈合,而纤维蛋白基质作为一种天然有利于组织愈合的支架同样发挥作用。PRP中的肝细胞生长因子(HGF)在促进TSCs增殖和分泌过程中起着重要作用,Zhang等^[46]通过对条件培养液(CM)的蛋白组学分析确定HGF是蛋白相互作用网络的枢纽,随后用HGF诱导的TSCs+CM来治疗跟腱损伤,发现HGF可以刺激TSCs分泌可溶性产物,从而提高肌腱成纤维细胞存活率和迁移能力,改变细胞外基质(ECM)蛋白的表达,促进肌腱纤维的机化,抑制炎症反应,改善跟腱损伤的生物力学性能。

Chen等^[43]通过胶原酶注射建立大鼠跟腱病模型后,分别应用生理盐水、TSCs、PRP、PRP+TSCs处理4周或8周后,通过组织学和生物力学测试评价肌腱质量,并通过蛋白组学分析FAK/ERK1/2信号通路和腱细胞相关基因。最终发现与其他组

别相比,TSCs联合PRP治疗组的跟腱组织学结果改善最为明显,腱细胞相关基因的表达也最为活跃。从而推断PRP可以诱导肌腱细胞相关基因的激活,并通过ERK1/2信号通路促进TSCs向腱细胞分化。Xu等^[42]对大鼠跟腱断裂模型的研究也表明PRP可有效激活TSCs向肌腱细胞的分化,TSCs联合PRP治疗后加速了跟腱损伤后的愈合过程。戚杰等^[47]通过注射前列腺素E2诱导TSCs成骨和成脂分化,从而构建了新西兰兔的跟腱病模型,分别用PRP、TSCs、PRP+TSCs、生理盐水治疗,运用组织学染色及金属蛋白酶1检测对治疗效果进行了评估,结果表明富血小板血浆与肌腱干细胞共混物可通过抑制肌腱细胞外基质及胶原降解的恶性循环、下调肌腱细胞中金属蛋白酶1表达,延缓肌腱病炎症反应及退行性改变。近来,Fedato等^[48]将跟腱病的细胞治疗与离心训练进行比较,对大鼠跟腱病模型进行了研究,发现TSCs联合PRP治疗跟腱病相较离心训练有更好的生物力学结果。

组织工程中的生物材料作为支架可用于提供机械支持或作为可递送生长因子的载体,目的是为细胞的附着、增殖和随后的迁移提供合适环境,从而为细胞外基质重塑和最终的天然组织再生提供基础^[49]。随着生物材料的不断发展,将PRP与不同材料复合的研究逐渐增加,通过复合材料改变PRP性状,达到PRP中多种生长因子的缓释,也可以将复合材料植入或缝合在患处,更加地贴合临床。PRP与水凝胶、软骨再生支架、丝素胶原蛋白等复合形成的支架材料^[50-51]均有潜力成为TSCs的生物载体,用于治疗跟腱病。另外对于PRP的类型还有待选择优化,Zhang等^[52]研究表明酶激活受体(PAR)1或par4激活PRP(PAR1-PRP, PAR4-PRP)对TSCs和肌腱愈合的作用存在差异。目前国内对于PRP的临床应用还处于不成熟阶段,应用治疗中还主要以经验性为主。不过伴随着PRP提取制备技术的日益成熟和PRP相关基础研究的深入,PRP联合TSCs的疗法将在跟腱乃至肌腱疾病的治疗中发挥重要作用。

4 结论与展望

临床上以保守治疗为主的跟腱病治疗效果与理想疗效差距较大,修复损伤跟腱并恢复其正常

结构和功能可以看作是基础和临床研究中的一个难题。而 PRP 与 TSCs 的发现和发展为该临床常见疾病治疗策略的研究提供了新方向。跟腱相关的再生医学和组织工程通过联合支架材料、种子细胞、生长因子形成组织工程肌腱以促进跟腱再生,这方面工作是目前研究的热点。组织工程中的生物材料作为支架可提供机械支持,或作为可递送生长因子载体,目的是为细胞的附着、增殖和随后的迁移提供合适环境,从而为细胞外基质重塑和最终的天然组织再生提供基础。我们也正在对跟腱病的治疗进行相关研究,将 PRP 与 TSCs 结合作为复合生物材料支架植入损伤跟腱,促进细胞外基质重塑和跟腱组织再生,实现跟腱病的治愈。而理想的生物材料应模拟天然跟腱细胞外基质的结构和生物力学性质,同时有效地反映跟腱组织愈合的时空信号特征,还能充当基因、蛋白质和细胞的缓释递送原型,为细胞渗透到损伤部位提供合适环境。现阶段对于 PRP 在细胞因子缓释方面、模拟天然细胞外基质结构以及模拟跟腱组织生物力学性质的研究上仍有所欠缺,需要进一步探索和研究。以 PRP 为基础模拟天然的细胞外基质结构促进 TSCs 增殖定向成腱分化,同时模拟跟腱组织的生物力学性质,还需将 PRP 中的生长因子精确缓释递送至跟腱损伤部位,这些都是在研究中亟待解决的关键问题,也是未来研究的主要方向。相信随着 TSCs 的深入研究、PRP 制备技术的完善和相关组织工程的大力发展,未来实现跟腱病治愈前景光明。

参考文献:

- [1] Millar N L, Silbernagel K G, Thorborg K, et al. Tendinopathy[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021, 7(1):1-21.
- [2] Mahan J, Damodar D, Trapani E, et al. Achilles tendon complex: The anatomy of its insertional footprint on the calcaneus and clinical implications[J]. *Journal of Orthopaedics*, 2019, 17:221-227.
- [3] Periasamy M, Venkatramani H, Shanmuganathan R S. Management of chronic achilles tendon injuries: Review of current protocols and surgical options[J]. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 2019, 52(1):109-116.
- [4] Silbernagel K G, Hanlon S, Sprague A. Current clinical concepts: Conservative management of achilles tendinopathy[J]. *Journal of Athletic Training*, 2020, 55(5):438-447.
- [5] Madhi M I, Yausep O E, Khamdan K, et al. The use of PRP in treatment of achilles tendinopathy: A systematic review of literature[J]. *Annals of Medicine and Surgery*, 2020, 55:320-326.
- [6] Van Der Vlist A C, Winters M, Weir A, et al. Which treatment is most effective for patients with achilles tendinopathy? A living systematic review with network meta-analysis of 29 randomised controlled trials[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2021, 55(5):249-256.
- [7] Ruiz-Alonso S, Lafuente-Merchan M, Ciriza J, et al. Tendon tissue engineering: Cells, growth factors, scaffolds and production techniques[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 333:448-486.
- [8] De Vos R J, Van Der Vlist A C, Zwerver J, et al. Dutch multidisciplinary guideline on achilles tendinopathy[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2021, 55(20):1125-1134.
- [9] Mao H J, Wang L E, Dong W W, et al. Anatomical feasibility study of flexor hallucis longus transfer in treatment of achilles tendon and posteromedial portal of ankle arthroscopy[J]. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2018, 40(9):1031-1038.
- [10] Russo V, El Khatib M, Prencipe G, et al. Scaffold-mediated immunoengineering as innovative strategy for tendon regeneration[J]. *Cells*, 2022, 11(2):266.
- [11] Indino C, D'ambrosi R, Uselli F G. Biologics in the treatment of achilles tendon pathologies[J]. *Foot and Ankle Clinics*, 2019, 24(3):471-493.
- [12] James H C W, 周义钦. 肌腱干细胞研究新进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2015, 36(3):163-167.
- [13] Padilla S, Sánchez M, Vaquerizo V, et al. Platelet-rich plasma applications for achilles tendon repair: A bridge between biology and surgery[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2):824-840.
- [14] Filardo G, Kon E, Di Matteo B, et al. Platelet-rich plasma injections for the treatment of refractory achilles tendinopathy: Results at 4 years[J]. *Blood Transfusion*, 2014, 12(4):533-540.
- [15] Boesen A P, Hansen R, Boesen M I, et al. Effect of high-volume injection, platelet-rich plasma, and sham treatment in chronic midportion achilles tendinopathy: A randomized double-blinded prospective study[J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2017, 45(9):2034-2043.
- [16] Abate M, Di Carlo L, Salini V. Platelet rich plasma compared to dry needling in the treatment of non-

- insertional achilles tendinopathy[J]. The Physician and Sportsmedicine, 2019, 47(2):232-237.
- [17] 巩栋, 赵茂胜, 苏文财, 等. 富血小板血浆治疗兔跟腱病的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2019, 33(7): 871-876.
- [18] Sconfienza L M, Adriaensen M, Albano D, et al. Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: A delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-part VI, foot and ankle[J]. European Radiology, 2022, 32(2):1384-1394.
- [19] 张栢毓, 王宁华, Kearney R. 富血小板血浆治疗慢性跟腱病[J]. 中国康复, 2022, 37(1):41.
- [20] Kearney R S, Ji C, Warwick J, et al. Effect of platelet-rich plasma injection vs sham injection on tendon dysfunction in patients with chronic midportion achilles tendinopathy: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(2):137-144.
- [21] Chen J G, Wan Y Y, Jiang H Y. The effect of platelet-rich plasma injection on chronic achilles tendinopathy and acute achilles tendon rupture[J]. Platelets, 2022, 33(3): 339-349.
- [22] Hung C Y, Lin S J, Yeh C Y, et al. Effect of platelet-rich plasma augmentation on endoscopy-assisted percutaneous achilles tendon repair[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(18):5389.
- [23] Sen I, Kanzaforova I, Yonkus J, et al. Clinical presentation, operative management and long-term outcomes of rupture after previous abdominal aortic aneurysm repair[J]. Journal of Vascular Surgery, 2023, 77(2):396-405.
- [24] Keene D J, Alsousou J, Harrison P, et al. Platelet-rich plasma injection for acute achilles tendon rupture: Two-year follow-up of the PATH-2 randomized, placebo-controlled, superiority trial[J]. The Bone & Joint Journal, 2022, 104(11):1256-1265.
- [25] LaBelle M W, Marcus R E. CORR insights®: Is platelet-rich plasma injection effective for chronic achilles tendinopathy? A meta-analysis[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2018, 476(8):1642-1644.
- [26] Bi Y M, Ehrichtou D, Kilts T M, et al. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche[J]. Nature Medicine, 2007, 13(10):1219-1227.
- [27] Kim S J, Oh H W, Chang J W, et al. Recovery of tendon characteristics by inhibition of aberrant differentiation of tendon-derived stem cells from degenerative tendinopathy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(8):2687.
- [28] Liu C, Li T Y, Chen Y, et al. Tendon microstructural disruption promotes tendon-derived stem cells to express chondrogenic genes by activating endoplasmic reticulum stress[J]. Journal of Orthopaedic Research, 41(2):290-299.
- [29] Chen J, Zhang E, Zhang W, et al. Fos promotes early stage teno-lineage differentiation of tendon stem/progenitor cells in tendon[J]. Stem Cells Translational Medicine, 2017, 6(11):2009-2019.
- [30] Chen Z M, Chen P L, Zheng M, et al. Challenges and perspectives of tendon-derived cell therapy for tendinopathy: From bench to bedside[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2022, 13(1):444.
- [31] Durgam S S, Stewart A A, Sivaguru M, et al. Tendon-derived progenitor cells improve healing of collagenase-induced flexor tendinitis[J]. Journal of Orthopaedic Research, 2016, 34(12):2162-2171.
- [32] Komatsu I, Wang J H C, Iwasaki K, et al. The effect of tendon stem/progenitor cell (TSC) sheet on the early tendon healing in a rat achilles tendon injury model[J]. Acta Biomaterialia, 2016, 42:136-146.
- [33] Chen Z M, Chen P L, Ruan R, et al. Applying a three-dimensional uniaxial mechanical stimulation bioreactor system to induce tenogenic differentiation of tendon-derived stem cells[J]. Journal of Visualized Experiments, 2020(162):e61278.
- [34] Zhao Z, Liu J Q, Deng Z Q, et al. LncRNA MALAT1 promotes tenogenic differentiation of tendon-derived stem cells via regulating the miR-378a-3p/MAPK1 axis [J]. Bioengineered, 2022, 13(5):13213-13223.
- [35] Wang J H C, Nirmala X. Application of tendon stem/progenitor cells and platelet-rich plasma to treat tendon injuries[J]. Operative Techniques in Orthopaedics, 2016, 26(2):68-72.
- [36] Wei B, Lu J. Characterization of tendon-derived stem cells and rescue tendon injury[J]. Stem Cell Reviews and Reports, 2021, 17(5):1534-1551.
- [37] Liu C, Luo J W, Zhang K K, et al. Tendon-derived stem cell differentiation in the degenerative tendon microenvironment[J]. Stem Cells International, 2018, 2018:1-12.
- [38] Li X, Su Z, Shen K, et al. Eugenol-preconditioned mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote antioxidant capacity of tendon stem cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022:1-20.
- [39] Mao X F, Yao L W, Li M, et al. Enhancement of tendon

- repair using tendon-derived stem cells in small intestinal submucosa via M2 macrophage polarization[J]. *Cells*, 2022, 11(17):2770.
- [40] Su C A, Jildeh T R, Vopat M L, et al. Current state of platelet-rich plasma and cell-based therapies for the treatment of osteoarthritis and tendon and ligament injuries[J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*, 2022, 104(15):1406-1414.
- [41] Roberts J H, Halper J. Growth factor roles in soft tissue physiology and pathophysiology[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021, 1348:139-159.
- [42] Xu K, Al-Ani M K, Sun Y, et al. Platelet-rich plasma activates tendon-derived stem cells to promote regeneration of achilles tendon rupture in rats[J]. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2017, 11(4): 1173-1184.
- [43] Chen L, Liu J P, Tang K L, et al. Tendon derived stem cells promote platelet-rich plasma healing in collagenase-induced rat achilles tendinopathy[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2014, 34(6):2153-2168.
- [44] Jo C H, Kim J E, Yoon K S, et al. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears[J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2012, 40(5):1035-1045.
- [45] Tarafder S, Ricupero C, Minhas S, et al. A combination of Oxo-M and 4-PPBP as a potential regenerative therapeutics for tendon injury[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 4241-4254.
- [46] Zhang Z, Li Y, Zhang T, et al. Hepatocyte growth factor-induced tendon stem cell conditioned medium promotes healing of injured achilles tendon[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9:654084.
- [47] 咸杰, 何本祥, 吴晓, 等. 富血小板血浆与肌腱干细胞共混物干预跟腱病模型兔肌腱组织形态及金属蛋白酶 1 的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(6):921-926.
- [48] Fedato R A, Francisco J C, Sliva G, et al. Stem cells and platelet-rich plasma enhance the healing process of tendinitis in mice[J]. *Stem Cells International*, 2019, 2019:1497898.
- [49] Youngstrom D W, Barrett J G. Engineering tendon: Scaffolds, bioreactors, and models of regeneration[J]. *Stem Cells International*, 2016, 2016:3919030.
- [50] 綦惠, 靳少锋, 陈磊, 等. 富血小板血浆复合再生支架修复兔骨软骨缺损[J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26(8): 740-745.
- [51] 刘继超, 赵金龙, 于洋. 丝素胶原蛋白复合支架联合富血小板血浆修复皮肤损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(25):3971-3976.
- [52] Zhang J Y, Nie D B, Williamson K, et al. Selectively activated PRP exerts differential effects on tendon stem/progenitor cells and tendon healing[J]. *Journal of Tissue Engineering*, 2019, 10:20034.

Research progress of platelet-rich plasma and tendon stem cells in the treatment of achilles tendinopathy

ZHANG Song^{1,2}, MAO Haijiao¹

(1.The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China;

2.Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: Achilles tendinopathy is a general term for a complex, multifaceted pathology of the achilles tendon. The prominent features in clinical practice are swelling, pain, and limited function of the achilles tendon and peritendinous tissue. As the largest and strongest tendon in the body, the achilles tendon is the main force for plantarflexion of the ankle joint. The occurrence of achilles tendinopathy can seriously affect the quality of life of patients. Currently, the treatment of achilles tendinopathy is mainly conservative. Due to the development of tissue engineering and regenerative medicine, Platelet-Rich Plasma (PRP) and Tendon Stem Cells (TSCs) for tendon-related diseases have become a hot topic of recent research. In this article, we review the research progress related to PRP and TSCs for achilles tendinopathy.

Key words: achilles tendinopathy; platelet-rich plasma; tendon stem cell; tissue engineering

(责任编辑 章践立)