

骨质疏松对肩袖损伤修复的影响研究进展

周建平¹, 张广瑞¹, 刘嘉鑫¹, 吴定¹, 安丽萍², 张明涛¹, 韵向东^{1,2}

(1. 兰州大学第二医院骨科, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 甘肃 兰州 730030)

【摘要】 老年人群因合并有不同程度的骨质疏松, 肩袖损伤修复再撕裂率高。为解决这一难题, 手术医师尝试通过增加锚钉初始固定强度、改变局部骨质情况等方法来降低这类患者肩袖损伤的再撕裂率。组织工程学的快速发展也使生长因子的辅助应用成为可能。但在目前的临床工作中, 合并有骨质疏松的肩袖损伤修复仍然是临床工作者面临的一个巨大挑战。如何更好地增加锚钉固定强度, 改善腱骨愈合微环境, 降低肩袖再撕裂率成为了近年来的研究热点。本文从骨质疏松与肩袖损伤的关系、骨质疏松对肩袖腱骨愈合的影响及目前采用的减少骨质疏松对腱骨愈合的不同方法 3 个方面进行综述, 以便更好地指导临床治疗, 提高患者的手术效果及术后满意率。

【关键词】 骨质疏松; 肩损伤; 综述

中图分类号: R686

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.10.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Progress on effect of osteoporosis on rotator cuff repair ZHOU Jian-ping, ZHANG Guang-rui, LIU Jia-xin, WU Ding, AN Li-ping, ZHANG Ming-tao, and YUN Xiang-dong*. *Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730030, Gansu, China

ABSTRACT The rate of rotator cuff injury repair and re-tear is high in elderly patients due to the combination of different degrees of osteoporosis. To solve this problem, many surgeons try to reduce re-tear rate of rotator cuff injuries in these patients by increasing the initial fixation strength of anchors and changing local bone conditions. The rapid advances of tissue engineering have made it possible to use growth factors as an aid. However, repair of rotator cuff injury with osteoporosis is still a great challenge for clinical workers. How to better increase anchor fixation strength, improve micro-environment of tendon and bone healing, reduce the rotator cuff re-tear rate have become the research focus in recent years. The paper reviewed literatures on the relationship between osteoporosis and rotator cuff injury, effect of osteoporosis in rotator cuff tendon healing, methods of reducing osteoporosis on rotator cuff tendon healing, in order to guide clinical treatment, improve operative effect and postoperative satisfaction.

KEYWORDS Osteoporosis; Shoulder injuries; Review

肩袖损伤是造成肩部疼痛和功能障碍的主要原因^[1], 在老年人群中, 因其骨密度降低, 肌腱血管分布减少等, 肩袖撕裂更为常见^[2]。对于肩袖撕裂患者, 大多采用关节镜下肩袖撕裂修补术。但在 50 岁以上人群中, 肩袖损伤修复后的再撕裂率高达 90%, 70 岁以上妇女表现更为明显的恶化^[3]。骨质疏松是影响肩袖修补术后腱骨愈合及再撕裂的独立危险因素^[4]。肱骨大结节局部的骨质疏松会增加锚钉拔出及松动概率, 改变腱骨愈合微环境, 导致患者术后肩袖再撕裂, 甚至二次手术, 增加了患者的经济负担^[1]。本文探讨近年国内外骨质疏松对肩袖损伤修复影响的研究进展, 综述如下。

1 骨质疏松与肩袖损伤的关系

骨质疏松是一种全身性骨骼疾病, 随着年龄增

加, 肱骨近端骨密度 (bone mineral density, BMD) 随之降低, 与 40 岁相比, 70 岁以上女性肱骨大结节的骨密度减少 42%, 男性则减少 43%^[2,5-9]。局部骨质疏松会极大程度地加大肩袖修复的难度, 增加肩袖损伤修复再撕裂率, 同时肩袖损伤后局部物理刺激减少及肌肉卸载会造成不同程度的继发性、永久性骨质疏松^[1,10]。

Chung 等^[4]研究发现, 骨质疏松症患者的肩袖腱骨愈合失败可能性比 BMD 正常人群增加 7.25 倍, 骨质减少患者的失败可能性是 BMD 正常人群的 4.38 倍。Oh 等^[11]通过对 213 例单侧肩袖撕裂, 但对侧无肩痛或肩部疾病的患者 (男 97 例, 女 116 例), 使用双能 X 射线吸收测定法测定术前双侧肱骨近端骨密度发现, 肩袖撕裂侧肱骨近端骨密度显著低于对侧 ($P < 0.05$), 且女性显著低于男性。Galatz 等^[12]对 60 只大鼠建立冈上肌肌腱损伤模型, 对照组立即进行缝合, 实验组延迟缝合, 分别在 10、28、50 d 时

通讯作者: 韵向东 E-mail: xiangdongyun@126.com

Corresponding author: YUN Xiang-dong E-mail: xiangdongyun@126.com

扫描肱骨骨密度,结果与对照组比较,延迟修复组骨密度显著降低。所以,在肩袖损伤早期,应对患者进行手术治疗,可在一定程度上减少由肩袖损伤造成的局部骨质疏松,有利于手术治疗效果。

2 骨质疏松对肩袖腱骨愈合的影响

肩袖损伤修复可靠性受多种因素影响,其中肱骨大结节骨质情况是影响肩袖修复的因素之一,主要原因是结节骨密度和锚钉拔出力呈正相关,骨质疏松在短期内会增加锚钉拔出和松动,长期会引起锚钉固定处骨床松动,无法提供良好微环境促进局部肌腱愈合,导致肩袖再撕裂^[5]。Poukalova 等^[13]利用 12 例新鲜冷冻的人肱骨,研究骨小梁与弹性模量、抗压强度、缝合锚钉拉拔强度的关系,结果发现拉拔强度仅与骨小梁体积分数、骨小梁厚度和结构模型指数相关,且更高的矿物沉积提供更高的极限载荷,进而提供更好的锚固装置,相反,低的矿物沉积则更容易导致锚钉的松动和拔出。另一项研究表明,与远端部分相比,结节近端部分的总骨小梁和皮质骨矿物质密度较高,在大结节的近端部分,后区的小梁骨矿物质密度和中间区域的皮质骨矿物质密度高于其他区域。结节近端部分的破坏负荷平均比远端部分高 53%,在大结节的近端部分中,前部和中部区域的破坏负荷平均比后部区域的破坏负荷高 62%^[14]。

骨质疏松与高度破骨细胞活动有关,高度破骨细胞活动造成矿化不足,不利于纤维软骨形成,影响肩袖愈合质量^[15]。Rodeo 等^[16]对 60 只骨骼成熟的雄性新西兰大白兔行前交叉韧带重建术,分为 3 组,分别采用磷酸钙载体将骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和核因子 κ B 受体激活因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)递送至腱骨界面,另一组单纯使用磷酸钙作为对照组。分别在 2、4、8 周处死后行组织形态学分析,与 RANKL 组和对照相比,OPG 组肢体中破骨细胞明显减小,肌腱-骨之间纤维排列整齐、良好,肌肉量明显增多,且在隧道边缘可见新生骨形成。而 RANKL 组纤维排列不齐,隧道面积增大。

3 减少骨质疏松对腱骨愈合的方法

为减少骨质疏松对腱骨愈合影响,目前常用方法主要包括 2 个方面:(1)通过骨移植、骨水泥、增加固定点的数量及应用金属锚钉等方式避免置入锚钉的脱出^[17-18]。(2)通过抗骨质疏松药物治疗,如降钙素原基因相关肽、双膦酸盐、骨硬化蛋白抗体、特立帕肽等及生长因子改善固定点的骨质情况^[19-21]。

3.1 增强锚钉固定强度的方法

3.1.1 增加固定点数量 增加固定点数量是目前最常用、最简单的方法,可以显著降低腱骨界面的应

力集中,增加锚钉拔出力^[1]。相比于单排修复技术,双排修复能够提供更好的固定强度,显著增加肩袖肌腱止点与大结节接触面积,有利于腱骨愈合^[22]。研究表明,双排修复技术的应用使术后获得优异、良好效果的可能性是单排修复的 4.9 倍^[23]。但是,由于骨床空间及锚钉间距的限制,导致锚置入数量也受到限制^[24]。在不减少锚钉拔出力的情况下,锚钉之间最小距离为 6 mm,如果锚钉距离太近将无法保持拔出力^[6]。

3.1.2 双排修复技术 该技术的应用的确增加了锚固强度,但其并未改变局部骨质情况,且固定点数量的增多反而导致愈合面积的减少,所以仍会导致肩袖再撕裂。锚钉数量的增多也给患者带来了巨大的经济负担。所以,开发一种新型的能够提供力学稳定性的同时又具备生物功能的锚固材料有迫切的临床需求。

3.1.3 骨水泥增强 骨水泥增强常用于整形外科和创伤外科手术中,特别是在治疗骨质疏松的老年患者时^[25-26]。Giori 等^[27]在一项尸体试验中,通过对使用聚甲基丙烯酸酯骨水泥增强锚和未使用骨水泥增强发现,骨水泥增强可以使锚的失效负荷增加 71%,结果证实骨水泥能够增强锚钉拔出力。但是,骨水泥成本大,且较硬,在填充的过程中会发生关节内渗,容易导致组织的损伤。目前关于骨水泥在肩袖损伤中的应用报道较少,其对合并骨质疏松肩袖损伤患者术后疗效及手术可能的风险仍然未知,所以需要大量的临床研究进行探讨。

3.1.4 骨移植 骨移植在肩袖损伤中研究较少。Burkhart 等^[28]对肩袖损伤合并肱骨近端骨囊肿的治疗中,将同种异体松质骨紧密加压于骨缺损区,以增强锚钉固定。对于骨质疏松合并骨缺损肩袖疏松患者,通过骨移植,可以改善局部骨质情况,实现更好的锚固定,但是对于单纯骨质疏松患者,未有明显骨缺损者,此法并不适用。

3.1.5 金属锚钉 与常用的生物可降解锚钉相比,金属锚钉被认为可以增加锚钉置入成功的机会^[1]。Tingart 等^[18]在人体肱骨试验中发现,金属锚钉比生物可降解锚具有更大的拉拔强度,在肱骨近端金属锚钉拔出力为(273±99) N,在远端部分为(184±54) N,而生物可降解锚钉拔出力分别为(162±25) N、(112±30) N。但金属锚钉会导致术后关节面损伤及盂肱关节脱位等并发症^[29]。

除了锚钉材料的选择,锚钉置入角度及部位也是至关重要的。在置入角度为 90°时,比 45°增加 41%拔出力^[30],在肱骨近端前、中部置入因骨密度相对较高,也可以有效减少锚钉拔出、松动机会^[14]。

3.2 改善局部骨质的方法

3.2.1 抗骨质疏松药物 目前主要分为两类,一类为抗骨吸收药物,另一类为促进骨形成药物,具有代表性的药物分别为双膦酸盐和特立帕特^[31]。一项 Meta 研究表明,与联合补充维生素 D 相比,单独使用双膦酸盐足以显著增加糖皮质激素诱导骨质疏松模型的骨密度^[32]。但是,抗骨吸收药物促进破骨细胞吸收的同时抑制了新生骨的生成,而且当抗骨吸收治疗时,骨二次矿化增强,限制了抗骨吸收药物对骨量和骨强度的改善程度^[33]。故对于严重骨质疏松及骨量减少的患者,抗骨吸收治疗可能并不是最佳的治疗方法。骨形成治疗主要激活甲状旁腺激素受体,刺激骨重塑和骨形成来增强成骨细胞的功能和新生骨生成,使骨吸收和生成达到相对平衡状态^[34]。Chen 等^[35]选取 18 只新英格雌性兰大白兔,12 只双侧卵巢切除构造骨质疏松模型,其余 6 只作为对照组。17 周后分别用盐水注射($n=6$)及特利帕肽给药($n=6$)8 周,然后行双能 X 线和生物力学分析刚发现,特利帕肽给药可以显著增加肱骨头的骨密度,并且改善冈上肌肌腱的生物力学性能。但是骨形成疗法对刺激骨形成的作用是随着时间推移的,因此治疗时间较短,为了维持新生骨的形成,骨形成后应联合抗骨吸收治疗^[33]。此外,骨质疏松患者一般伴有维生素 D 的缺乏,除了抗骨质疏松治疗外,还应常规补充基础性维生素 D 或钙剂等,以改善全身骨质情况及腱骨愈合微环境^[36]。

抗骨质疏松药物的应用是一个长期的过程,对患者的医从性要求较高,过早的停用会在一定的时间后导致骨密度的降低,且骨质疏松药物有许多的不良反应如胃肠不适、肾毒性、深静脉血栓形成等。所以,在临床应用过程中,要遵循个体化原则,根据患者骨密度的多少及结合患者全身状况制定详细的长期门诊计划。

3.2.2 骨形态发生蛋白 骨形态形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)生长因子超家族成员,是一种非水溶性的蛋白。Lee 等^[37]将从尸体供体分离的重组人骨形态形成蛋白(recombinant human bone morphogenetic protein 2, rhBMP-2)包被的皮肤贴剂插入慢性肩袖损伤的兔模型中用于体内评价,测试肱骨骨矿物质密度和生物力学强度,并进行组织形态学分析。结果显示,插入 rhBMP-2 包被的脱细胞真皮贴剂不仅促进了新生骨形成,还改善了其生物力学强度。但是其具体作用机制及生长因子作用条件、最适剂量、浓度等尚无统一标准,且仍处于实验阶段,应用于临床仍需一个漫长的过程。

4 展望

肩袖再撕裂是肩袖修补术后常见并发症,对于 60 岁以上肩袖撕裂患者,尤其是女性患者,在术前应评估患者骨质情况。对于骨质减少或者骨质疏松者,应根据不同情况,制定适宜的手术方案。即使是存在严重骨缺损情况下,前面所述手术方案也可以帮助术者最大程度地实现肩袖修补的有效固定。此外,若术后联合应用抗骨质疏松治疗,可改善局部骨质情况及腱骨愈合微环境,会更大程度降低因骨质疏松造成的肩袖修复失败率,减少患者负担。相信随着手术技术、生物材料、组织工程学的快速发展,这一问题将在临床上得到真正解决,使患者获得更好的手术效果。

参考文献

- [1] Entezari V, Lazarus M. Surgical considerations in managing osteoporosis, osteopenia, and vitamin D deficiency during arthroscopic rotator cuff repair[J]. *Orthop Clin North Am*, 2019, 50(2): 233-243.
- [2] Gao Z, Zhou Z, Tománek D. Degenerately doped transition metal dichalcogenides as ohmic homojunction contacts to transition metal dichalcogenide semiconductors[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5103-5111.
- [3] Matharu K, Mittal SK, Ashok Kumar SK, et al. Selectivity enhancement of Arsenazo(III) reagent towards heavier lanthanides using polyaminocarboxylic acids: a spectrophotometric study[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2015, 145: 165-175.
- [4] Chung SW, Oh JH, Gong HS, et al. Factors affecting rotator cuff healing after arthroscopic repair: osteoporosis as one of the independent risk factors[J]. *Am J Sports Med*, 2011, 39(10): 2099-2107.
- [5] Güleçyüz MF, Kraus-Petersen M, Schröder C, et al. The primary stability of a bioabsorbable Poly-L-Lactic acid suture anchor for rotator cuff repair is not improved with polymethylmethacrylate or bioabsorbable bone cement augmentation[J]. *HSS J*, 2018, 14(1): 15-22.
- [6] Kawakami J, Yamamoto N, Nagamoto H, et al. Minimum distance of suture anchors used for rotator cuff repair without decreasing the pullout strength: a biomechanical study[J]. *Arthroscopy*, 2018, 34(2): 377-385.
- [7] 罗建成, 王波, 魏增永, 等. 关节镜下缝合桥技术结合肱骨大结节钻孔治疗老年退变性肩袖损伤[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(12): 1146-1147.
LUO JC, WANG B, WEI ZY, et al. Treatment of rotator cuff injury by arthroscopic suture bridge combined with greater tuberosity drilling [J]. *Shi Yong Gu Ke Za Zhi*, 2016, 22(12): 1146-1147. Chinese.
- [8] Park JY, Kim MH. Changes in bone mineral density of the proximal humerus in Koreans: suture anchor in rotator cuff repair[J]. *Orthopedics*, 2004, 27(8): 857-861.
- [9] Permuy M, López-Peña M, Muñoz F, et al. Rabbit as model for osteoporosis research[J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37(4): 573-583.
- [10] Kannus P, Leppälä J, Lehto M, et al. A rotator cuff rupture produces permanent osteoporosis in the affected extremity, but not in those with whom shoulder function has returned to normal[J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(8): 1263-1271.
- [11] Oh JH, Song BW, Kim SH, et al. The measurement of bone mineral

- density of bilateral proximal humeri using DXA in patients with unilateral rotator cuff tear[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(11): 2639–2648.
- [12] Galatz LM, Rothermich SY, Zaegel M, et al. Delayed repair of tendon to bone injuries leads to decreased biomechanical properties and bone loss[J]. *J Orthop Res*, 2005, 23(6): 1441–1447.
- [13] Poukalova M, Yakacki CM, Guldborg RE, et al. Pullout strength of suture anchors; effect of mechanical properties of trabecular bone[J]. *J Biomech*, 2010, 43(6): 1138–1145.
- [14] Tingart MJ, Apreleva M, Zurakowski D, et al. Pullout strength of suture anchors used in rotator cuff repair[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85(11): 2190–2198.
- [15] Malhotra JD, Kaufman RJ, ER stress and its functional link to mitochondria; role in cell survival and death[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(9): a004424.
- [16] Rodeo SA, Kawamura S, Ma CB, et al. The effect of osteoclastic activity on tendon-to-bone healing: an experimental study in rabbits[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(10): 2250–2259.
- [17] 张阳洋, 杨星光, 赵金忠. 伴有骨质疏松的肩袖损伤治疗进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2016, 37(4): 214–218.
ZHANG YY, YANG XG, ZHAO JZ. Advances in the treatment of rotator cuff injuries with osteoporosis[J]. *Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi*, 2016, 37(4): 214–218. Chinese.
- [18] Tingart MJ, Apreleva M, Lehtinen J, et al. Anchor design and bone mineral density affect the pull-out strength of suture anchors in rotator cuff repair: which anchors are best to use in patients with low bone quality[J]. *Am J Sports Med*, 2004, 32(6): 1466–1473.
- [19] Shah SA, Korpakakis I, Havlioglu N, et al. Sclerostin antibody treatment enhances rotator cuff tendon-to-bone healing in an animal model[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(10): 855–864.
- [20] 陈洋, 王占稳, 陈灿, 等. 局部应用降钙素基因相关肽对小鼠肩袖损伤后早期愈合的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(12): 1859–1865.
CHEN Y, WANG ZW, CHEN C, et al. Local administration of calcitonin gene-related peptide promotes early healing after rotator cuff injury in mice[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2018, 22(12): 1859–1865. Chinese.
- [21] Prabhath A, Vernekar VN, Sanchez E, et al. Growth factor delivery strategies for rotator cuff repair and regeneration[J]. *Int J Pharm*, 2018, 544(2): 358–371.
- [22] 向明, 胡晓川. 肩关节镜技术临床应用的进展与思考[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(8): 685–688.
XIANG M, HU XC. Recent advances on the application and research of shoulder arthroscopy[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2017, 30(8): 685–688. Chinese.
- [23] Denard PJ, Jiwani AZ, Lädermann A, et al. Long-term outcome of arthroscopic massive rotator cuff repair: the importance of double-row fixation[J]. *Arthroscopy*, 2012, 28(7): 909–915.
- [24] Chen Y, Li H, Qiao Y, et al. Double-row rotator cuff repairs lead to more intensive pain during the early postoperative period but have a lower risk of residual pain than single-row repairs[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(10): 3180–3187.
- [25] 吴浩, 何兴, 王凯. 骨水泥固定融合治疗腰椎退行性疾病合并骨质疏松效果研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(6): 530–533.
WU H, HE X, WANG K. Study on the effect of bone cement fixation and fusion in the treatment of lumbar degenerative diseases combined with osteoporosis[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Ji Bing Yan Jiu Za Zhi*, 2017, 16(6): 530–533. Chinese.
- [26] 葛付涛, 赵松, 牛丰, 等. 磷酸钙骨水泥球囊撑开椎体成形术治疗骨质疏松性椎体骨折[J]. *中国骨伤*, 2014, 27(2): 128–132.
GE FT, ZHAO S, NIU F, et al. Treatment of osteoporotic vertebral fractures with percutaneous balloon kyphoplasty using calcium phosphate cement[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2014, 27(2): 128–132. Chinese with abstract in English.
- [27] Giori NJ, Sohn DH, Mirza FM, et al. Bone cement improves suture anchor fixation[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 451: 236–241.
- [28] Burkhart SS, Klein JR. Arthroscopic repair of rotator cuff tears associated with large bone cysts of the proximal humerus: compaction bone grafting technique[J]. *Arthroscopy*, 2005, 21(9): 1149.
- [29] Kaar TK, Schenck RC, Wirth MA, et al. Complications of metallic suture anchors in shoulder surgery: a report of 8 cases[J]. *Arthroscopy*, 2001, 17(1): 31–37.
- [30] Burkhart SS. Reprint of: The deadman theory of suture anchors; observations along a south Texas fence line[J]. *Arthroscopy*, 2014, 30(8): 895–899.
- [31] Yuan F, Peng W, Yang C, et al. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a Meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2019, 66: 1–11.
- [32] Wang J, Li H. Treatment for eastern Asians with glucocorticoids-induced osteoporosis, bisphosphonates alone, vitamin D alone or the combination: a Meta-analysis[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(14): 1653–1662.
- [33] Sjølling ASK, Harsløf T, Langdahl B. Current status of bone-forming therapies for the management of osteoporosis[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36(7): 625–638.
- [34] Tanaka S. Molecular understanding of pharmacological treatment of osteoporosis[J]. *EFORT Open Rev*, 2019, 4(4): 158–164.
- [35] Chen X, Giambini H, Ben-Abraham E, et al. Effect of bone mineral density on rotator cuff tear: an osteoporotic rabbit model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139384.
- [36] Oh JH, Kim SH, Kim JH, et al. The level of vitamin D in the serum correlates with fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2009, 91(12): 1587–1593.
- [37] Lee KW, Lee JS, Kim YS, et al. Effective healing of chronic rotator cuff injury using recombinant bone morphogenetic protein-2 coated dermal patch in vivo[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2017, 105(7): 1840–1846.

(收稿日期: 2019-10-30 本文编辑: 李宜)