

肩袖损伤相关基因概述

王晨文¹ 王江² 莫昊坤² 周伟¹

【摘要】 肩袖损伤是一种常见的肌肉骨骼疾病,随着人口老龄化的进程,肩袖损伤的发病率越来越高,严重影响了人们的生活质量。国内外研究表明,基因在肩袖损伤的发病中起着一定的作用,本文综述了与肩袖损伤相关基因的研究成果,包括细胞外基质基因、凋亡信号通路基因、炎症及免疫反应基因、生长因子基因,总结了有关机制通路,有助于对肩袖损伤相关基因进行全面的认识。

【关键词】 肩袖疾病;基因;作用机制

肩袖损伤是运动医学领域里常见的一种疾病,同时也是病人肩部疼痛的主要原因。随着人口老龄化以及在体育运动和工作中肩部过度劳损,肩袖损伤发病率逐渐增高,在50岁以上人群中发病率为30%~50%,严重影响了人们的生活质量,给家人以及社会带来沉重的负担。肩袖损伤发病机制尚不完全清楚,可能与衰老退变、慢性劳损、外伤、血管不足和基因有关^[1-4]。国内外研究表明,基因在肩袖损伤的发病机制中起着一定的作用^[5-7]。本文通过对已发表的文献进行检索,对肩袖损伤相关基因进行系统回顾,将其分类为细胞外基质基因、凋亡信号通路基因、炎症及免疫反应基因和生长因子基因,详细总结了相关机制通路,从而获得肩袖损伤相关基因的基本认识。

一、文献检索策略

本文通过英文检索词“rotator cuff tear”“gene”,在PubMed、Embase及Web of Science等平台进行文献检索,共检索到文章214篇,依据纳入与排除标准最终纳入文献30篇(图1)。文献纳入标准:①已正式发表的期刊文献;②文献内容与肩袖撕裂、基因、作用机制密切相关;③研究证据等级、文章质量较高的文献;④英文文献。文献排除标准:①文献证据等级、文献质量较低的文献;②无法获得全文;③非英文文献;④学术论文或会议摘要等。

二、肩袖损伤相关基因分类

(一)细胞外基质基因

基质金属蛋白酶(MMP)是能够降解胶原纤维和其他细胞外基质成分的酶,这些酶可以分为胶原酶(例如,MMP-1和MMP-13)、溶基质素(例如,MMP-3和MMP-7)、明胶酶(例如,MMP-2和MMP-9)。MMP-1可以分解I型胶原蛋白,MMP-3参与MMP的激活和调节,同时MMP-3还能够降解II、IV、V、IX和X型胶原蛋白等,肩袖撕裂中胶原蛋白退化和胶原纤维

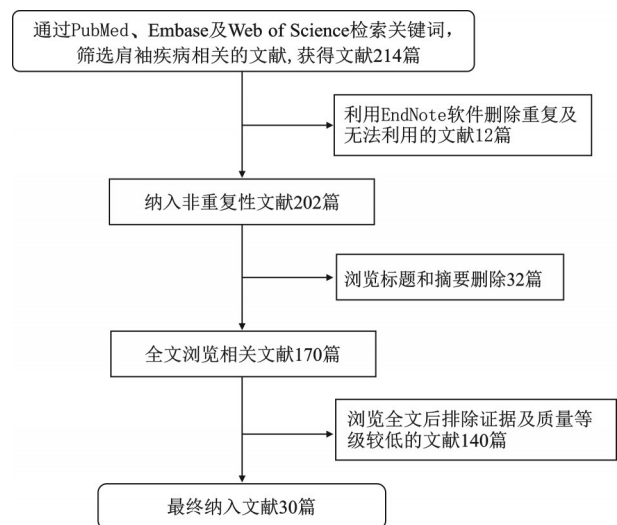


图1 文献纳入流程图

的无序排列与MMP-1和MMP-3活性增加有关。MMP-13在肩袖肌肉脂肪浸润中起重要作用^[8],而MMP-2和MMP-9表达增加与肌肉萎缩成正相关。MMP的产生和激活是由细胞因子、生长因子以及细胞和细胞基质相互作用引起。有研究表明这些蛋白质受到金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)的抑制,MMPs和TIMPs之间的平衡对于组织发育和重塑非常重要。

生腱蛋白C(TNC)是一种调节细胞粘附的细胞外基质蛋白,存在于具有拉伸强度的结缔组织中,针对组织损伤(可能是机械应变、细胞外基质完整性丧失或氧化应激造成)而特别表达,通过许多细胞因子和生长因子的作用,在整个炎症和修复过程中保持表达。TNC基因产物能够结合各种细胞表面受体,如细胞外基质和其他成分,以剂量-效应方式调节肌腱的机械负荷。因此,TNC基因在肩袖损伤发病过程中扮演着重要角色^[9]。

(二)凋亡信号通路基因

雌激素相关受体β(ESRRB)是一种核受体,ESRRB可以在缺氧环境中维持细胞存活^[10-11]。研究发现,在退化的肩袖肌腱中检测显示含氧量降低,肌腱中的血管较少,而其中的低氧诱导因子(HIF)含量却很高^[6,12],ESRRB是HIF适应这

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.05.021

作者单位:1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院骨科,武汉 430077;2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科,武汉 430030

通信作者:周伟,E-mail:2607432116@qq.com

种低氧环境的重要因素^[10],其能诱导 HIF 转录,而 HIF 可以通过诱导高浓度的促凋亡蛋白引发细胞凋亡,从而在缺氧环境中调节细胞凋亡^[13-14]。所以 ESRRB/HIF 通路的失调可能导致细胞加速凋亡进而导致肩袖肌腱病变和撕裂^[6,15]。

Sm3A 相关蛋白 30 结合蛋白(SAP30BP)是 17 号染色体上的转录调节蛋白,其与细胞凋亡相关。SAP30BP 通过与 SAP30 相关受体结合抑制转录并诱发凋亡,其在肩袖损伤的发展中发挥着至关重要的作用^[16]。

(三)炎症及免疫反应基因

防御素 β 1(DEFB1)与小鼠渐进性肌肉退化有关,其在各种组织中表达,在肌肉萎缩症和囊性纤维化疾病中表达明显^[12],之前文献中没有研究过 DEFB1 与肩袖撕裂有关的退行性过程中的功能,此基因在未来可以深入探索。

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是最重要的促炎细胞因子之一,也是急性和慢性炎症的关键介质。它诱导自身分泌,也刺激其他炎症细胞因子和趋化因子的产生。TNF- α 与肿瘤坏死因子 α 受体 1(TNFR1)亲和力高,TNFR1 在几乎所有类型的细胞中都有表达,TNFR1 通路中通过形成两种分子复合物激活促炎和凋亡途径。复合物 1 参与激活转录因子,如核因子 κ B(NF- κ B),进而激活编码促炎细胞因子的基因,包括白细胞介素 8(IL-8)。复合物 2 激活 FAD(Fas 相关的死亡结构域蛋白),促进细胞凋亡^[17]。研究发现,在肩袖损伤病人中,TNF- α 的血清浓度升高^[18],而 TNF- α 可通过 NF- κ B 家族成员 RelA(p65)和 NF- κ B1(p50)来调节 NF- κ B 通路^[19],因此 TNF- α 在肩袖损伤发病中起着一定的作用。

Fc 样受体 3(FCRL3)是免疫球蛋白受体超级家族的糖蛋白。FCRL3 可以激活蛋白酪氨酸磷酸酶 1(SHP-1)和 p38-丝裂原活化蛋白激酶(p38-MAPK)通路,然后促进 IL-10 在 B 细胞中的分泌,从而抑制炎症^[21]。

(四)生长因子基因

纤维细胞生长因子(FGF)家族由 23 种结构相关的多肽组成,这些多肽调节细胞生长和分化,组织修复和骨骼发育。FGF 与胶原蛋白合成有关,在损伤部位加入 FGF 可改善腱骨愈合。在 FGF 中,FGF-2 和 FGF-18 在肩袖损伤修复中起着重要作用。FGF-2 可促进合成 scleraxis(SCX)和 tenomodulin(Tnmd),其在愈合早期还可增加间充质干细胞数量。FGF-18 可通过信号传导至 FGF 受体 3,刺激细胞增殖和促进基质蛋白聚糖和 II 型胶原生成。

血管内皮生长因子(VEGF)是目前最有效的促血管生成因子,其可以促进血管形成和延长^[21]。在目前已发表的文献中表明,VEGF-VEGFR 通过激活蛋白激酶 B(Akt)和细胞外调节蛋白激酶(ERK),抑制了河马(Hippo)信号通路中的 Yes 相关蛋白(YAP)磷酸化,从而诱导血管生成,促进大鼠肩袖重建后腱骨愈合^[22]。VEGF 家族包括:VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子(PGF),VEGF-A 是目前研究最多的一种。研究表明,在间充质干细胞加入 VEGF-A 后,I 型和 II 型胶原蛋白的表达水平显著上升,由于 I 型胶原蛋白是肩袖肌腱的主要组成蛋白,因此 VEGF-A 在腱骨愈

合中具有重要作用。同时发现 VEGF-A 是 microRNA-205-5p 的靶基因,敲除间充质细胞中的 microRNA-205-5p 基因能显著促进大鼠 RCT 的肌腱-骨愈合^[23]。

转化生长因子 β (TGF- β)家族包括 TGF- β 1、 β 2、 β 3 和骨形态发生蛋白(BMP),TGF- β 1 是一种来自巨噬细胞的分泌物,它可以聚集在受损组织的部位以促进组织修复。在肩袖损伤腱骨愈合过程中,TGF- β 1 可以刺激软骨生成,也可以通过激活 SMAD/2/3 介导的经典途径和丝裂原激活蛋白激酶介导的非经典途径促进肌腱细胞增殖、迁移和纤维化^[24],使得胶原蛋白组织和生物力学得到改善^[25-28]。在愈合早期,TGF- β 1 有助于损伤愈合及瘢痕组织形成。在后期,TGF- β 1 的致密瘢痕组织减弱了腱骨结构的功能,而 TGF- β 3 可抑制瘢痕组织的形成。因此,抑制 TGF- β 1 信号传导和激活 TGF- β 3 可能对减少肩袖损伤愈合过程中的瘢痕组织形成很重要^[24]。

BMP 是一组具有类似结构的高度保守的功能蛋白。BMP 能刺激 DNA 的合成和细胞的复制,从而促进间充质细胞定向分化为成骨细胞。当肌腱受损后,BMP 从细胞外基质中释放后作用于细胞,通过 SMAD 和 p38-MAPK 途径促进组织纤维化,包括细胞外基质合成、细胞分化和增殖^[29-30]。BMP 不仅能单独介导促成骨作用,而且还能与其他骨生长因子混合,从而增强腱骨愈合的疗效。

三、结论

肩袖损伤的治疗面临众多挑战,为了让病人达到最佳的治疗效果,本文综述了肩袖损伤相关的基因,通过阅读相关文献,总结了相关基因在肩袖损伤发病及修复过程中的作用机制,有助于对肩袖损伤相关基因进行全面的认识。本综述中,不同学者对肩袖损伤进行了深入研究,相信他们的研究成果对临床科研工作者有所帮助,有助于提升肩袖损伤及运动医学领域的治疗水平。

参 考 文 献

- [1] Uehara H, Itoigawa Y, Wada T, et al. Relationship of superoxide dismutase to rotator cuff injury/tear in a rat model [J]. J Orthop Res, 2022, 40(5): 1006-1015.
- [2] Linaker CH, Walker-Bone K. Shoulder disorders and occupation [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2015, 29(3): 405-423.
- [3] Vasquez-Bolanos LS, Gibbons MC, Ruoss S, et al. Transcriptional time course after rotator cuff tear [J]. Front Physiol, 2021, 12: 707116.
- [4] Shah SA, Korpakakis I, Cavinatto L, et al. Rotator cuff muscle degeneration and tear severity related to myogenic, adipogenic, and atrophy genes in human muscle [J]. J Orthop Res, 2017, 35(12): 2808-2814.
- [5] Orth T, Pare J, Froehlich JE. Current concepts on the genetic factors in rotator cuff pathology and future implications for sports physical therapists [J]. Int J Sports Phys Ther, 2017, 12(2): 273-285.
- [6] Teerlink CC, Cannon-Albright LA, Tashjian RZ. Significant association of full-thickness rotator cuff tears and estrogen-related receptor-beta (ESRRB) [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2015, 24(2): e31-e35.
- [7] Tashjian RZ, Granger EK, Farnham JM, et al. Genome-wide associ-

- ation study for rotator cuff tears identifies two significant single-nucleotide polymorphisms [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2016, 25(2): 174-179.
- [8] Liu X, Ravishankar B, Ning A, et al. Knocking-out matrix metalloproteinase-13 exacerbates rotator cuff muscle fatty infiltration [J]. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2017, 7(2): 202-207.
- [9] Kluger R, Huber KR, Seely PG, et al. Novel tenascin-C haplotype modifies the risk for a failure to heal after rotator cuff repair [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(13): 2955-2964.
- [10] Ao A, Wang H, Kamarajugadda S, et al. Involvement of estrogen-related receptors in transcriptional response to hypoxia and growth of solid tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(22): 7821-7826.
- [11] Papp B, Plath K. Pluripotency re-centered around Esrrb [J]. *EMBO J*, 2012, 31(22): 4255-4257.
- [12] Motta Gda R, Amaral MV, Rezende E, et al. Evidence of genetic variations associated with rotator cuff disease [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2014, 23(2): 227-235.
- [13] Giguere V. To ERR in the estrogen pathway [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(5): 220-225.
- [14] Millar NL, Reilly JH, Kerr SC, et al. Hypoxia: a critical regulator of early human tendinopathy [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(2): 302-310.
- [15] Tashjian RZ, Granger EK, Zhang Y, et al. Identification of a genetic variant associated with rotator cuff repair healing [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2016, 25(6): 865-872.
- [16] Longo UG, Candela V, Berton A, et al. Genetic basis of rotator cuff injury: a systematic review [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 149.
- [17] Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(7): 641-651.
- [18] Cho CH, Kim DH, Baek EH, et al. Serum levels of TNF- α are increased in patients with rotator cuff tear and sleep disturbance [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(12): 2215.
- [19] Ji JH, Kim YY, Patel K, et al. Dexamethasone facilitates NF- κ B signal pathway in TNF- α stimulated rotator cuff tenocytes [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(2): 297-303.
- [20] Cui X, Liu CM, Liu QB. FCRL3 promotes IL-10 expression in B cells through the SHP-1 and p38 MAPK signaling pathways [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(9): 1811-1819.
- [21] Gigliotti D, Xu MC, Davidson MJ, et al. Fibrosis, low vascularity, and fewer slow fibers after rotator-cuff injury [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55(5): 715-726.
- [22] Huang Y, Pan M, Shu H, et al. Vascular endothelial growth factor enhances tendon-bone healing by activating Yes-associated protein for angiogenesis induction and rotator cuff reconstruction in rats [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2343-2353.
- [23] Xu Q, Sun WX, Zhang ZF. High expression of VEGFA in MSCs promotes tendon-bone healing of rotator cuff tear via microRNA-205-5p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4081-4088.
- [24] Wang Y, Zhou Z, Liu Y, et al. Inhibition of Smad3 promotes the healing of rotator cuff injury in a rat model [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(1): 204-218.
- [25] Li J, Liu ZP, Xu C, et al. TGF- β 1-containing exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote proliferation, migration and fibrotic activity in rotator cuff tenocytes [J]. *Regen Ther*, 2020, 15: 70-76.
- [26] Yoon JP, Kim HM, Choi JH, et al. Effect of a porous suture containing transforming growth factor beta 1 on healing after rotator cuff repair in a rat model [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(11): 3050-3058.
- [27] Yoon JP, Lee CH, Jung JW, et al. Sustained delivery of transforming growth factor β 1 by use of absorbable alginate scaffold enhances rotator cuff healing in a rabbit model [J]. *Am J Sports Med*, 2018, 46(6): 1441-1450.
- [28] Arimura H, Shukunami C, Tokunaga T, et al. TGF- β 1 improves biomechanical strength by extracellular matrix accumulation without increasing the number of tenogenic lineage cells in a rat rotator cuff repair model [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(10): 2394-2404.
- [29] Han L, Liu H, Fu H, et al. Exosome-delivered BMP-2 and polyaspartic acid promotes tendon bone healing in rotator cuff tear via Smad/RUNX2 signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 1459-1475.
- [30] Hirakawa Y, Manaka T, Orita K, et al. The accelerated effect of recombinant human bone morphogenetic protein 2 delivered by β -tricalcium phosphate on tendon-to-bone repair process in rabbit models [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2018, 27(5): 894-902.

(收稿日期: 2021-10-16)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

王晨文, 王江, 莫昊坤, 等. 肩袖损伤相关基因概述 [J]. *骨科*, 2022, 13(5): 478-480. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573. 2022.05.021.