

李帝均,王桂杉,刘海峰,等. 肌腱病动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 260-266.

Li DJ, Wang GS, Liu HF, et al. Advances in research into animal experimental models of tendinopathy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 260-266.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.02.015

肌腱病动物模型的研究进展

李帝均^{1,2}, 王桂杉^{1,2}, 刘海峰^{1,2}, 王斌^{1,2,3*}

(1. 山西医科大学第二医院骨科, 太原 030001; 2. 骨与软组织损伤修复山西省重点实验室, 太原 030001;
3. 浙江大学医学院第一附属医院, 杭州 310006)

【摘要】 肌腱病(tendinopathy)的患病率近年来在世界范围内持续上升,给人们带来巨大经济负担和精神压力,不同程度降低了人类生活质量。现有治疗方案仍无法对该类疾病实现治愈,动物模型是研究肌腱病的重要工具,在肌腱病病理生理改变以及治疗方式的研究中发挥至关重要的作用。本文综述了近些年国内外肌腱病动物模型研究现状,探讨了几种常见造模方案的优缺点,同时对造模动物和造模部位的选择、损伤肌腱的改变进行了阐述,旨在为今后研究者选择更为合适、高效的动物实验模型提供参考。

【关键词】 肌腱病;动物模型;造模方法

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 02-0260-07

Advances in research into animal experimental models of tendinopathy

LI Dijun^{1,2}, WANG Guishan^{1,2}, LIU Haifeng^{1,2}, WANG Bin^{1,2,3*}

(1. the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China. 2. Shanxi Key Laboratory of Bone and Soft Tissue Injury Repair, Taiyuan 030001. 3. the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006)

Corresponding author: WANG Bin. Email: wangbin_pku@163.com

【Abstract】 The incidences of tendinopathies have been increasing worldwide in recent years, causing huge economic burdens and mental stress in patients and reducing the quality of human life to varying degrees. Animal models are important tools in tendinopathy research and play a crucial role in the study of pathophysiological changes and novel treatment modalities. This article reviews the status of animal models developed in recent years and discusses the advantages and disadvantages of several common modeling protocols, including the choice of modeling animal and modeling site and the alterations to injured tendons, with the aim of providing a reference to help future researchers select suitable and efficient animal models.

【Keywords】 tendinopathy; animal models; building models

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肌腱病是由于过度使用、代谢以及血管改变等因素而造成的肌腱微损伤,常引起局部疼痛、肿胀并伴有不同程度的运动能力丧失的一系列综合征^[1-2],微观表现为受影响肌腱的结构、成分和细胞

异常^[3]。目前我国肌腱病的患病率呈逐年上升,给人们带来了巨大的经济负担和精神负担^[4]。现有的肌腱病治疗方式主要包括:物理治疗、非甾体消炎药、局部注射糖皮质激素、富血小板血浆等^[5]。

【基金项目】 国家自然科学基金(81802204),中国博士后科学基金(2020M671453)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(81802204), Postdoctoral Science Foundation of China(2020M671453).

【作者简介】 李帝均(1994—),在读硕士研究生,研究方向:干细胞及骨关节炎基础研究。Email: lidijun0113@163.com

【通信作者】 王斌(1984—),男,副主任医师,医学博士,硕士生导师,研究方向:骨关节炎相关研究。Email: wangbin_pku@163.com

目前虽然治疗方式众多,但是仍缺乏安全有效的治疗方法,这也一直是国内外研究的重点及热点,同时需要更优的动物模型开展临床前研究,为进一步治疗方案的临床转化与研发提供重要依据。本文通过查阅相关文献总结并归纳,从实验动物的选择、损伤部位、动物造模方法等方面展开综述。

1 实验动物的选择

通过查阅文献并计算,目前应用于肌腱病模型研究的各动物占比约为:大鼠(53%)、小鼠(14.5%)、兔(14.5%)、羊(11%)、马(6%)、狒狒(<1%)。

1.1 小鼠

小鼠的遗传背景明确且遗传性状稳定,在基因调控、蛋白质的表达等方面应用广泛,伴随小鼠动物模型的扩增,促进了肌腱病在基因通路领域的快速发展。Abraham 等^[6]在小鼠体内模型中发现特定信号通路(NF- κ B)有抑制肌腱炎症的潜力。与其他哺乳动物相比较,小鼠与人类基因匹配高达 80% ~ 90%,并且其妊娠期短、繁育和生长速率快、寿命较短,因此能够有效的进行动物模型研究^[7]。此外小鼠活动时前肢抬高,双后肢为主要承重点,这与人类跟腱病发生相似,进一步为小鼠跟腱病模型提供了一定的解剖基础。但小鼠体型结构较小,造模时无论选择手术还是药物注射难度都较大,同时进行相关操作需要配备精细的仪器以确保造模的疗效,其应用也得到一定限制。

1.2 大鼠

常见大鼠种类包括:Wistar 大鼠、SD 大鼠等。大鼠抗感染能力强,可实现多种方式造模,诸如:跑台刺激、注射胶原酶等,且大鼠容易获取、饲养成本低、生长速率快、实验转运管理方便。但是大鼠损伤后愈合较快,且局部容易形成瘢痕组织,使得动物模型效果的观察与后期临床干预受到一定时间限制。目前大鼠在肌腱病研究领域的应用众多,Norelli 等^[8]使用肌腱手术缺损模型研究大鼠脂肪来源干细胞对跟腱损伤修复影响,Lai 等^[9]在大鼠缺损跟腱中研究衰老对肌腱愈合的影响,Shi 等^[10]发现在缺损跟腱的大鼠中骨髓间充质干细胞可促进跟腱的再生,Liu 等^[11]在跟腱胶原酶注射模型的研究结果表明外泌体可促进肌腱病的愈合。近些年,基因编辑大鼠模型用于基因调节、通路选择、分子表达等研究,推动了肌腱病治疗的研究进展^[12]。但

是目前基因编辑大鼠模型种类偏少,无法取代小鼠在基因领域的核心作用。

综上所述,啮齿类动物目前作为小型动物肌腱病模型研究已取得一定的进展,但仍需将其相关成果应用于大型动物甚至临床实验中以确保安全有效性。

1.3 兔

新西兰兔作为常见的实验动物,在细胞和组织生理与人类相似^[13]。随着肌腱病领域相关研究的迅速开展,如今兔已广泛用于肌腱损伤后肌肉变化、附着点形成以及损伤后体内生长因子变化等研究^[14]。兔肩胛下肌肉复合体与人肩部冈上肌复合体在解剖和生物力学上相似,使得兔肩袖复合体成为研究肩部损伤的可靠模型,为探索肩袖肌腱病研究提供了基础^[14]。Kaminein 等^[15]利用胶原酶注射构建兔的动物模型,观察到生长因子有改变趋势。Ahn 等^[16]通过外科手术制造兔跟腱损伤模型,观察跟腱病变后肌肉组织的改变情况。兔肌腱损伤与人类肌腱病病变细胞外基质改变相似,在研究肌腱损伤病理进程、致病机制分析以及治疗方案筛选具有重要意义。与啮齿类相比它们能够提供更大的肌腱组织样本,也更利于外科手术操作;但是它们花费相对较高,且兔机体耐受较差,在手术后易出现腹泻甚至死亡,通常需要对其进行特殊护理。

1.4 大型哺乳动物

大型哺乳动物包括绵羊、马等动物,体型较大、造模相对方便、容易进行外科操作。其中绵羊作为慢性肌腱损伤研究模型,局部组织可伴有大量纤维组织及新生血管形成^[17]。有研究表明:在绵羊肌腱组织部分断裂的肌腱病模型中,在不同时间点愈合肌腱各区域的基因表达和组织学存在显著差异^[18]。但绵羊作为大型动物模型之一,喂养管理费用较高,代价昂贵^[19]。马和人在病理组织上有很相似性,使得马成为临床肌腱病研究的一个重要模型。已有 Gaesser 等^[20]通过给马注射胶原酶,研究自体蛋白溶液注射改善肌腱病治疗。另外马的肌腱病模型还可用于研究 mirRNA29a 调节促进肌腱愈合再生^[21]。与绵羊一样同为大型动物模型,马的成本、饲养费用以及动物管理等方面经济性较差,同时也缺乏大样本研究。目前,此类研究主要以国外团队为主,缺少国内相关动物实验报道。

1.5 非人灵长类动物

非人灵长类动物与人类在解剖结构、生理功能

以及免疫学表现最接近。此类模型已普遍应用于流行性感病毒、肝炎病毒以及其他病毒研究。随着肌腱病研究的深入,非人灵长类动物肌腱损伤模型也取得一定成果。其中,与其他哺乳类动物比较,只有此类动物才具有真正的肩袖^[22],Sonnabend 等^[23]认为:由于狒狒与人类肩部具有类似结构,狒狒是研究肩袖损伤的最佳动物模型。虽然此类动物在多方面与人类有很大相似性,但是他们饲养管理更加困难,同时伴随而来的伦理和经济问题也阻碍了该类动物模型研究的进展,近些年来也缺乏相关实验研究报道。

2 损伤部位选择

2.1 肩袖

肩袖肌腱损伤是最常见的肩部损伤,同时肩袖也是常见肌腱损伤动物模型部位之一,损伤后组织常伴有不可逆的肌肉萎缩、僵硬和脂肪浸润^[24]。由于肩部结构存在着解剖特殊性,肩峰的存在构成了肩袖肌腱损伤模型不可缺少的条件,大鼠在解剖学上与人最为相似,而其他动物的肩峰则与人类相差较大,其次大鼠活动时前肢抬高与人类肢体伸展相似^[24-25]。虽然兔肩袖模型损伤后伴有明显脂肪浸润,也有类似于人类肩部的特殊结构,但综合考虑解剖结构、病理改变、手术操作、经济学等各方面因素,使得大鼠成为肩袖损伤的最佳模型^[14]。目前已在大鼠模型中深入开展肩袖的慢性损伤研究,例如通过跑步机构建慢性肌腱损伤模型,研究脂肪干细胞外泌体能否通过改善 M2 巨噬细胞极化来改善慢性肩袖病变^[26]。随着肌腱疾病研究进一步深入,肩袖损伤模型将为今后肌腱病研究提供更坚实的理论基础。

2.2 髌腱

髌腱位于膝关节表面,处在髌骨与小腿胫骨之间并连接两者,主要协助大腿屈伸活动。由于人体膝关节不断运动,髌腱长期处于周期性负荷之下,髌腱成为肌腱病常发、多发部位^[27]。膝关节是人体下肢活动最频繁的关节,髌腱作为膝关节屈伸活动的重要结构,该部位的动物模型也便于进行生物力学测试研究。Dan 等^[28]在研究手术对髌骨肌腱病中生物力学的变化趋势中发现:与对照组相比,肌腱组硬度明显下降。另有研究利用干细胞疗法治疗髌腱损伤,开启髌腱损伤修复的再生新思路^[29]。通常髌腱尺寸相对较大且解剖表浅、容易获得^[7],

涉及髌腱的基础研究也是临床前研究的重点。但是髌腱整体呈宽薄型,药物注射造模难度大,局部操作要求精细,对操作人员技术要求更高。

2.3 跟腱

跟腱作为人体最大最长的肌腱,通常可承受超过个体 12.5 倍的重量,长期高强度的负荷压力使得跟腱病发生率增高^[30]。跟腱也是目前动物模型研究最常用部位之一,其优势在于部位表浅、操作方便、取材容易,有利于开展跟腱病机制的相关研究,已广泛应用于多种不同种类动物模型的建立。例如在绵羊跟腱病模型中观察跟腱超声表现及其弹性变化,作者通过注射 I 型胶原酶构建跟腱损伤动物模型^[31];在小鼠体内糖代谢驱动肌腱病发展的潜在机制研究中,利用跑步机和注射 TGF- β 1 诱导跟腱病变^[32];利用大鼠外科手术跟腱造模,研究间充质干细胞促进跟腱病愈合基质^[33];兔胶原酶注射模型中,研究增加软组织动员对肌腱损伤的影响^[34]。各不同类型的跟腱病模型丰富了跟腱部位的基础研究,为探索一条最佳跟腱病治疗道路提供了基础。

2.4 屈肌腱

涉及屈肌腱的动物模型包括指浅屈肌腱、指深屈肌腱,此处肌腱由于其缺血性和低细胞性同时存在,愈合过程很缓慢,符合肌腱病损伤愈合特点。虽然目前已有动物模型用来研究屈肌腱的损伤修复,但与其它部位肌腱组织相比,屈肌腱相对较小,限制了在小型动物中应用。同时大型动物也具有肌腱病自然发生的优势^[7],目前此类动物模型仍以羊、马等大型哺乳动物为主。Iacopetti 等^[35]通过绵羊指深屈肌腱模型构建研究肌腱病新的治疗方案。也有研究构建杂交马指浅屈肌病变手术模型,以比较影像学、组织学、生化及生物力学等参数结果的变化^[36]。近些年随着对马肌腱病的研究深入,其屈肌腱造模方式应用更加普遍,进一步促进了大型动物模型研究成果向临床转化。

3 建模方法

3.1 机械刺激

3.1.1 跑台跑步

动物跑台跑步作为一种肌腱病造模方法,它通过构建肌腱过度使用方式引起肌腱内、外部机制变化从而诱导肌腱病。在内部利用超过组织的重复负荷引起内部组织微创伤引起病理改变;外部通过肌腱反复与周围的撞击导致损伤^[37]。该造模方法

现已应用于跟腱^[38]、肩袖、以及髌腱^[39]等多部位动物模型研究。Yoshida 等^[40]研究表明,40 d 大鼠跑台跑步训练后,实验组的自发性运动活动次数明显高于对照组。另有研究:跑台跑步训练后可引起冈上肌腱生化及组织病理发生改变^[41]。跑台跑步不需要给予动物注射药物或者制造动物组织损伤,更符合肌腱病慢性损伤模型;但通过跑台跑步构建动物模型成本昂贵,且目前仅仅适合于鼠类,效果无法在大型动物模型得到验证,其应用受到很大限制。

另一方面由于鼠类自身活动的影响,此类造模方式的强度、持续时间一直在不断探索。Zhao 等^[42]研究表明,12 周高强度跑步运动形式的长期机械过载会引起炎症和分解代谢反应,进一步引起小鼠跟腱病变。针对如何准确量化动物运动量从而设计动物模型训练,Yoshida 团队^[39-40]在多次研究中提出 2 周适应性训练联合 40 d 跑台跑步训练的方案,发现肌腱纤维束出现撕裂,组织病理评分也明显降低。而 Abraham 等^[43]研究在 2 周适应性训练及 12 周运动训练后组织病理也呈现明显变化。另有研究表明在一周适应性训练及 12 周运动训练可出现明显肌腱生物力学改变^[44]。目前研究者们对于跑台跑步训练具体方案的大体方案已达成统一认识:首先为 1 或 2 周适应性训练,然后维持 4 ~ 12 周的常规运动训练。在适应性训练中,三分之一选择 1 周,三分之二选择 2 周。常规运动训练中,过去 5 ~ 10 年的研究中,8 周或者 12 周的训练时间更容易被研究者们所接受;但是最近 5 年时间里,更多的实验选择 4 周或者 6 周这类时间相对较短的造模方式。尽管近些年跑台跑步模型的开发利用在肌腱病动物模型研究中取得进展,但是人体肌腱病特点为反复损伤而未能痊愈,可在几个月或者几年内发展形成。而动物模型的改变为连续性训练损伤所致,两者损伤机制并非一致,因此动物模型不能完全复制临床人体肌腱病改变。

3.1.2 疲劳载荷

疲劳载荷是在一定范围内,给予肌腱不规则的载荷刺激,以引起肌腱组织学和生物力学变化。Bell 等^[45]对大鼠髌腱施加 1 ~ 15 N 的疲劳载荷,肌腱的组织学细胞密度出现增加,力学性能中硬度和最大负荷出现下降。该模型可产生与人类肌腱损伤相似的组织学和生物力学改变,此类造模方式时间短且可控性强,能够短期内达到预期效果,且肌腱的损伤往往都是急性所致,而人类腱病的发生发

展则是长期反复刺激的结果,此类模型实际应用已较少用于实验。

3.2 化学诱导

3.2.1 胶原酶注射

胶原酶注射的腱病模型一直得到普遍接受,且广泛应用于大鼠、小鼠、羊、兔、马的跟腱、冈上肌、髌腱等部位。de Cesar Netto 等^[46]给兔跟腱注射不同剂量(0.1、0.3 mg/mL)胶原酶后,在后期结果中发现高剂量(0.3 mg/mL)注射胶原酶可表现出更为明显的组织学及生物力学改变;低剂量连续注射则更好的模拟人类跟腱病进行性和慢性的特征。另有研究表明,注射总剂量为 0.3 mg I 型胶原酶作用于大鼠跟腱可引发腱病样改变,肌腱的硬度、最大拉力呈显著下降^[47]。综合研究发现:在鼠类动物模型中,胶原酶每次最常用注射总剂量为 0.3 mg;由于厂家不同及胶原酶产品不断更新,很遗憾在兔及大型哺乳动物研究中大部分作者未能给出明确的标准剂量。在注射频率选择中,既往强调单次注射达到实验效果;近些年研究者们不断探索最佳实验模型,同时伴随着部分文献研究结果公布,表明持续性胶原酶注射更能模拟人类肌腱病特征。Liu 等^[11]在最新研究中使用持续两周胶原酶注射(共计 7 次)进行造模,结果与对照组相比可观察到实验组明显的肌腱组织改变。目前鉴于研究经费及实验条件等限制,在肌腱病实验中,大鼠胶原酶注射模型为比较理想造模方式,但该方式如何选择最佳注射剂量及频率并使其标准化仍需要未来研究者提供更加可靠证据。

尽管胶原酶注射法简单高效,药物剂量可控,可在短期内完成动物模型构建,同时引起的组织学及生物力学变化明显,与人类肌腱病后期改变相似,但其也存在一定局限性。诸如:体内肌腱病改变为损伤后生理改变,而胶原酶通过降解肌腱组织来诱导腱病的产生;注射胶原酶不能模拟肌腱病的自然发生病程,特别是组织微环境中分子水平在不同阶段变化过程,因此其无法也不能完全复制临床肌腱病的发生。

3.2.2 TGF- β 注射

TGF- β 是一种带有广泛活性的小分子蛋白,其种类繁多、功能复杂,其中注射 TGF- β 1 在肌腱病动物模型中最为常见。Bittermann 等^[48]通过小鼠跟腱注射 TGF- β 1 诱导肌腱病模型,结果中观察到肌腱肿大、增生,但外观形态基本正常。另有在兔髌腱

研究中:观察 TGF- β 注射后兔肌腱 4 周、16 周的组织变化以及生物力学改变,得出结论 TGF- β 注射是一种温和的、看似可逆的肌腱损伤模型^[49]。TGF- β 注射后引起的肌腱损伤较轻,涉及细胞基质改变不明显,且肌腱损伤具有可逆性^[50],此类可用于早期或者轻度肌腱损伤模型;而人类肌腱病呈渐进式加重,近些年该种造模方式在肌腱模型中应用相对少见。

3.2.3 其他

注射卡拉明胶用于评估 IL-1 受体拮抗剂在肌腱病理改变中作用^[51],注射后与对照组相比动物活动性降低,肌腱长度变短。另有研究显示该模型诱导巨噬细胞增加多余中性粒细胞,因此在炎症引起肌腱损伤的机制研究模型中可能具有潜在作用^[52]。

在过去的研究中可通过注射前列腺素引起肌腱组织病变。Khan 等^[53]将不同剂量前列腺素注射兔髌腱中,发现明显的脂肪浸润、纤维组织降解缺失。至今前列腺素引起肌腱机制的改变未得到证实,该模型对于临床应用也尚不清楚,近些年相关研究已慢慢淡化此类模型的作用。

此外还包括利用 KGN(kartogenin)刺激软骨细胞分化建立肌腱病模型等^[54]。涉及化学因子种类繁多,各类因子被证实仅仅在肌腱病的发生机制某一方面存在一定作用,在构建实验动物模型时需慎重选择。

3.3 外科手术

近几年,外科手术在肌腱动物模型设计中得到了一定应用,通过构建肌腱损伤、半离断、中间部分切除等方式诱导肌腱病产生。如小动物模型涉及肩袖等难以操作部位可使用肌腱钳夹损伤方式构建模型;而大型动物在跟腱、髌腱屈肌腱等相对容易解剖等部位造模时,可进行肌腱部分横断或中间部分切除制造缺损来诱导肌腱病产生。Tsang 等^[55]研究在马的指浅屈肌外侧横断损伤后可出现明显肌腱增厚。外科手术造模过程简单易行、重复性好、周期短,可在短期实现肌腱病模型构建;与其他方式相比,外科手术费用较低,对实验过程器材要求低,可实现反复建模。近几年,随着人们对损伤后炎症认识的加深,外科手术造模在大型动物中得到应用,但外科手术伴随着有创的肌腱损伤,还有一定风险破坏周围组织结构完整性,更适合急性肌腱损伤研究。同时损伤的动物恢复后遗留瘢痕组

织对动物的活动产生影响,局部病理生理改变与临床慢性肌腱病发生机制相差较大,该模型在未来研究中仍需要更完善的手术方案来构建临床有效的动物模型。

动物模型的成功构建是实验动物研究关键,是整个实验开展的基础。在肌腱病中,造模成功后可表现为:宏观上肌腱组织大体形态变粗、影像学局部组织肿胀增厚以及微观组织病理改变等。它们是动物模型构建成功的主要标志,同样也是疾病研究的观察指标。目前肌腱模型构建方式种类多且原理各不同,共同效果旨在引起肌腱组织疾病样改变,以模拟临床肌腱病特征从而达到实验研究需要。

4 总结与展望

肌腱病动物模型研究迅速发展,但鉴于人类肌腱病发生的复杂性,动物实验模型与临床人体肌腱损伤仍有很大差异。综上,大鼠是目前造模最常见动物,最常见的部位为跟腱组织,最常见的方式为胶原酶注射,但临床应根据研究目的选择最适合的动物模型,目前还没有一个完美的肌腱病动物模型。现有研究肌腱病建模方法各有优缺点,跑台跑步在肌腱损伤机制上与人更为相似;而胶原酶注射引发体内微环境改变更符合人体晚期肌腱病损伤。腱病的损伤机制是一个复杂的过程,涉及从基因到信号通路再到分子机制、从蛋白表达组织改变、从体内到体外等。动物局部解剖结构、腱病损伤外在机制、损伤后内部细胞分子改变等各方面与人类腱病发生发展各有不同,现有动物模型只能从单一某方面模拟肌腱损伤。目前肌腱病造模方式众多,它们从易行性、可重复性以及经济性考虑各有优劣,为了更深层次推进肌腱病新的热点、难点研究,未来仍需开发构建更合理的动物模型服务于临床。

参 考 文 献(References)

- [1] 周游,唐康来. 肌腱病模型研究进展 [J]. 中国运动医学杂志, 2013, 32(9): 829-833, 844.
Zhou Y, Tang KL. Advances in the study of tendinopathy models [J]. Chin J Sports Med, 2013, 32(9): 829-833, 844.
- [2] Lui PP, Maffulli N, Rolf C, et al. What are the validated animal models for tendinopathy? [J]. Scand J Med Sci Sports, 2011, 21(1): 3-17.
- [3] Lebaschi A, Deng XH, Zong J, et al. Animal models for rotator cuff repair [J]. Ann Ny Acad Sci, 2016, 1383(1): 43-57.
- [4] Dean BJF, Dakin SG, Millar NL, et al. Review: emerging concepts in the pathogenesis of tendinopathy [J]. Surgeon, 2017, 15(6): 349-354.

- [5] Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 1.
- [6] Abraham AC, Shah SA, Golman M, et al. Targeting the NF- κ B signaling pathway in chronic tendon disease [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(481): eaav4319.
- [7] Longo UG, Forriol F, Campi S, et al. Animal models for translational research on shoulder pathologies: from bench to bedside [J]. Sports Med Arthrosc Rev, 2011, 19(3): 184–193.
- [8] Norelli JB, Plaza DP, Stal DN, et al. Tenogenically differentiated adipose-derived stem cells are effective in Achilles tendon repair *in vivo* [J]. J Tissue Eng, 2018, 9: 1–20.
- [9] Lai F, Tang H, Wang JJ, et al. Effects of aging on the histology and biochemistry of rat tendon healing [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 949.
- [10] Shi Z, Wang Q, Jiang D. Extracellular vesicles from bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells regulate inflammation and enhance tendon healing [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 211.
- [11] Liu A, Wang Q, Zhao Z, et al. Nitric oxide nanomotor driving exosomes-loaded microneedles for achilles tendinopathy healing [J]. ACS Nano, 2021, 15(8): 13339–13350.
- [12] Jelinsky SA, Lake SP, Archambault JM, et al. Gene expression in rat supraspinatus tendon recovers from overuse with rest [J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466(7): 1612–1627.
- [13] Warden SJ. Animal models for the study of tendinopathy [J]. Br J Sports Med, 2007, 41(4): 232–240.
- [14] Gupta R, Lee TQ. Contributions of the different rabbit models to our understanding of rotator cuff pathology [J]. J Shoulder Elb Surg, 2007, 16(5): S149–S157.
- [15] Kaminein S, Butterfield T, Sinai A. Percutaneous ultrasonic debridement of tendinopathy—a pilot achilles rabbit model [J]. J Orthop Surg Res, 2015, 10: 70.
- [16] Ahn KS, Lee NJ, Kang CH, et al. Serial changes of tendon histomorphology and strain elastography after induced achilles tendinopathy in rabbits: an *in vivo* study [J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(4): 767–774.
- [17] Turner AS. Experiences with sheep as an animal model for shoulder surgery: strengths and shortcomings [J]. J Shoulder Elb Surg, 2007, 16(5): S158–S163.
- [18] Biasutti S, Dart A, Smith M, et al. Spatiotemporal variations in gene expression, histology and biomechanics in an ovine model of tendinopathy [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185282.
- [19] Coleman SH, Fealy S, Ehteshami JR, et al. Chronic rotator cuff injury and repair model in sheep [J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(12): 2391–2402.
- [20] Gaesser AM, Underwood C, Linardi RL, et al. Evaluation of autologous protein solution injection for treatment of superficial digital flexor tendonitis in an equine model [J]. Front Vet Sci, 2021, 8: 697551.
- [21] Watts AE, Millar NL, Platt J, et al. MicroRNA29a treatment improves early tendon injury [J]. Mol Ther, 2017, 25(10): 2415–2426.
- [22] Sonnabend DH, Young AA. Comparative anatomy of the rotator cuff [J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(12): 1632–1637.
- [23] Sonnabend DH, Howlett CR, Young AA. Histological evaluation of repair of the rotator cuff in a primate model [J]. J Bone Joint Surg Br, 2010, 92(4): 586–594.
- [24] Derwin KA, Baker AR, Codsí MJ, et al. Assessment of the canine model of rotator cuff injury and repair [J]. J Shoulder Elb Surg, 2007, 16(5): S140–S148.
- [25] Perry SM, Getz CL, Soslowsky LJ. Alterations in function after rotator cuff tears in an animal model [J]. J Shoulder Elb Surg, 2009, 18(2): 296–304.
- [26] Wang C, Zhang Y, Zhang G, et al. Adipose stem cell-derived exosomes ameliorate chronic rotator cuff tendinopathy by regulating macrophage polarization: from a mouse model to a study in human tissue [J]. Am J Sports Med, 2021, 49(9): 2321–2331.
- [27] Hast MW, Zuskov A, Soslowsky LJ. The role of animal models in tendon research [J]. Bone Joint Res, 2014, 3(6): 193–202.
- [28] Dan MJ, Oliver RA, Crowley JD, et al. The effect of surgery on patellar tendinopathy: novel use of MRI questions the exploitability of the rat collagenase model to humans [J]. Knee, 2019, 26(6): 1182–1191.
- [29] Wagner JR, Taguchi T, Cho JY, et al. Evaluation of stem cell therapies in a bilateral patellar tendon injury model in rats [J]. J Vis Exp, 2018, 133: 56810.
- [30] Komi PV. Relevance of *in vivo* force measurements to human biomechanics [J]. J Biomech, 1990, 23: 23–25.
- [31] Serrani D, Volta A, Cingolani F, et al. Serial ultrasonographic and real-time elastosonographic assessment of the ovine common calcaneal tendon, after an experimentally induced tendinopathy [J]. Vet Sci, 2021, 8(4): 54.
- [32] Sikes KJ, McConnell A, Serkova N, et al. Untargeted metabolomics analysis identifies creatine, myo-inositol, and lipid pathway modulation in a murine model of tendinopathy [J]. J Orthop Res, 2021, 3: 10.
- [33] Lee SY, Kwon B, Lee K, et al. Therapeutic mechanisms of human adipose-derived mesenchymal stem cells in a rat tendon injury model [J]. Am J Sports Med, 2017, 45(6): 1429–1439.
- [34] Imai K, Ikoma K, Chen Q, et al. Biomechanical and histological effects of augmented soft tissue mobilization therapy on achilles tendinopathy in a rabbit model [J]. J Manipulative Physiol Ther, 2015, 38(2): 112–118.
- [35] Iacopetti I, Perazzi A, Maniero V, et al. Effect of MLS® laser therapy with different dose regimes for the treatment of experimentally induced tendinopathy in sheep: pilot study [J]. Photomed Laser Surg, 2015, 33(3): 154–163.
- [36] Johnson SA, Valdés-martínez A, Turk PJ, et al. Longitudinal tendon healing assessed with multi-modality advanced imaging and tissue analysis [EB/OL]. [2021–05–28]. <https://beva.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/evj.13478>.
- [37] Tucker JJ, Riggan CN, Connizzo BK, et al. Effect of overuse-

- induced tendinopathy on tendon healing in a rat supraspinatus repair model [J]. J Orthop Res, 2016, 34(1): 161–166.
- [38] Zhang J, Li F, Nie D, et al. Effect of metformin on development of tendinopathy due to mechanical overloading in an animal model [J]. Foot Ankle Int, 2020, 41(12): 1455–1465.
- [39] Yoshida M, Funasaki H, Marumo K. Efficacy of autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for patellar tendinopathy in a rat treadmill model [J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2016, 6(2): 205–215.
- [40] Yoshida M, Funasaki H, Kubota M, et al. Therapeutic effects of high molecular weight hyaluronan injections for tendinopathy in a rat model [J]. J Orthop Sci, 2015, 20(1): 186–195.
- [41] Kocadal O, Pepe M, Akyurek N, et al. The evaluation of exogenous melatonin administration in supraspinatus overuse tendinopathy in an experimental rat model [J]. Clin Shoulder Elb, 2019, 22(2): 79–86.
- [42] Zhao G, Zhang J, Nie D, et al. HMGB1 mediates the development of tendinopathy due to mechanical overloading [J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222369.
- [43] Abraham T, Fong G, Scott A. Second harmonic generation analysis of early achilles tendinosis in response to *in vivo* mechanical loading [J]. BMC Musculoskelet Dis, 2011, 12: 26.
- [44] Heinemeier KM, Skovgaard D, Bayer ML, et al. Uphill running improves rat achilles tendon tissue mechanical properties and alters gene expression without inducing pathological changes [J]. J Appl Physiol (1985), 2012, 113(5): 827–836.
- [45] Bell R, Robles-Harris MA, Anderson M, et al. Inhibition of apoptosis exacerbates fatigue-damage tendon injuries in an *in vivo* rat model [J]. Eur Cells Mater, 2018, 36: 44–56.
- [46] de Cesar Netto C, Godoy-Santos AL, Augusto Pontin P, et al. Novel animal model for achilles tendinopathy: controlled experimental study of serial injections of collagenase in rabbits [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192769.
- [47] Lee SY, Chieh HF, Lin CJ, et al. Characteristics of sonography in a rat achilles tendinopathy model: possible non-invasive predictors of biomechanics [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5100.
- [48] Bittermann A, Gao S, Rezvani S, et al. Oral ibuprofen interferes with cellular healing responses in a murine model of achilles tendinopathy [J]. J Musculoskelet Disord Treat, 2018, 4(2): 49.
- [49] Stone D, Green C, Rao U, et al. Cytokine-induced tendinitis: a preliminary study in rabbits [J]. J Orthop Res, 1999, 17(2): 168–177.
- [50] Lake SP, Ansorge HL, Soslowsky LJ. Animal models of tendinopathy [J]. Disabil Rehabil, 2008, 30(20–22): 1530–1541.
- [51] Berkoff DJ, Kallianos SA, Eskildsen SM, et al. Use of an IL1-receptor antagonist to prevent the progression of tendinopathy in a rat model [J]. J Orthop Res, 2016, 34(4): 616–622.
- [52] Marsolais D, Duchesne E, Côté C H, et al. Inflammatory cells do not decrease the ultimate tensile strength of intact tendons *in vivo* and *in vitro*: protective role of mechanical loading [J]. J Appl Physiol (1985), 2007, 102(1): 11–17.
- [53] Khan MH, Li Z, Wang JH. Repeated exposure of tendon to prostaglandin-E2 leads to localized tendon degeneration [J]. Clin J Sport Med, 2005, 15(1): 27–33.
- [54] Yuan T, Zhang J, Zhao G, et al. Creating an animal model of tendinopathy by inducing chondrogenic differentiation with Kartogenin [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148557.
- [55] Tsang AS, Dart AJ, Biasutti SA, et al. Effects of tendon injury on uninjured regional tendons in the distal limb: An *in-vivo* study using an ovine tendinopathy model [J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215830.

[收稿日期] 2022-01-15