

巨噬细胞在肌腱损伤愈合过程中的作用研究进展

金仙刚¹, 梁军波^{2*}

¹浙江大学医学院, 浙江 杭州

²浙江大学台州医院, 浙江 台州

收稿日期: 2021年12月18日; 录用日期: 2022年1月7日; 发布日期: 2022年1月21日

摘要

肌腱损伤是运动医学中的常见问题。巨噬细胞在肌腱愈合过程中的作用是一个新兴的领域。作为重要的炎症细胞之一, 巨噬细胞根据不同的表型具有不同的功能。M1型巨噬细胞具有吞噬和促炎症功能, M2型巨噬细胞与炎症和组织沉积的消退有关。以往的研究认为炎症细胞在肌腱的愈合过程发挥的作用很小, 但现今巨噬细胞已经被发现在肌腱愈合过程中发挥重要的调节作用。其可通过释放炎症因子等方式干扰肌腱组织的愈合及修复能力。然而目前对于巨噬细胞在肌腱愈合中作用的了解仍非常有限, 因此探讨巨噬细胞在肌腱愈合过程中的作用至关重要, 并可为以后促进肌腱修复的研究及治疗提供新的思路。

关键词

肌腱, 巨噬细胞, 愈合

Research Progress on the Role of Macrophages in Tendon Injury Healing

Xiangang Jin¹, Junbo Liang^{2*}

¹Medical College of Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²Taizhou Hospital of Zhejiang University, Taizhou Zhejiang

Received: Dec. 18th, 2021; accepted: Jan. 7th, 2022; published: Jan. 21st, 2022

Abstract

Tendon injuries are common problems in sports medicine. The role of macrophages in tendon

*通讯作者。

healing is a new area. Macrophages are important inflammatory cells, and their function depends on their functional phenotype. M1 macrophages have phagocytic and pro-inflammatory functions, and M2 macrophages are related to the regression of inflammation and tissue deposition. Previous studies have suggested that inflammatory cells play a small role in tendon healing, but macrophages have been found to play an important regulatory role in tendon healing. It can interfere with the healing and reparability of tendon tissue by releasing inflammatory factors. However, the understanding of the role of macrophages in tendon healing is still very limited, so it is very important to explore the role of macrophages in tendon healing and can provide new ideas for the research and treatment of tendon repair in the future.

Keywords

Tendon, Macrophages, Healing

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肌腱是致密的结缔组织, 由于其在重复运动期间负责传递肌肉和骨骼之间的作用力, 因此容易受到急性和慢性损伤[1]。肌腱损伤后, 愈合能力通常较差, 绝大多数损伤肌腱以瘢痕愈合为主, 且愈合后的肌腱无论是生物力学特性还是生物化学特性均无法与健康肌腱相比[2]。肌腱愈合后发生再次断裂几率高达 17%~20.8%。尽管目前在促进肌腱的愈合和再生方面做出了重大努力[3], 然而目前仍无有效方法能完全恢复损伤肌腱的功能。以往认为炎症在肌腱愈合过程中发挥的作用很小。然而近年来, 越来越多的研究发现, 巨噬细胞及其不同亚型在肌腱损伤后的修复反应中发挥重要的作用。巨噬细胞具有多种功能, 包括宿主防御、吞噬作用、分泌生长因子、促炎和抗炎介质。根据不同的功能表型, 其大致可分为 M1 型巨噬细胞与 M2 型巨噬细胞, 其分别发挥促炎与抗炎的功能。随着对巨噬细胞研究的不断深入, 发现 M2 型巨噬细胞及其亚型: M2a、M2b、M2c、M2d 具有治疗潜能, 这些巨噬细胞除了具有强大的抗炎作用以外, 还分别具有促进细胞成熟、细胞迁移增殖、血管形成和细胞外基质形成等重要功能[4] [5]。但是对巨噬细胞在肌腱损伤愈合中作用的了解仍非常有限。本文旨在对巨噬细胞在肌腱损伤愈合中的极化及功能进行综述, 并对巨噬细胞如何参与肌腱愈合及其治疗潜能进行讨论。

2. 巨噬细胞的极化与功能

M1 型巨噬细胞是导致早期急性炎症反应在损伤组织中传播的主要原因。其可分泌多种促炎细胞因子, 例如 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 和活性氮[6], 这些分子通常也是肌腱损伤的基本启动子, 最终增强基质金属蛋白酶(MMP)的作用和外基质的分解代谢[7]。虽然 M1 型巨噬细胞具有较强的杀灭微生物特性, 但同时也有可能对周围的健康组织造成损伤[8]。此外, M1 型巨噬细胞还可通过吞噬细胞碎片和凋亡细胞[9] [10] [11] [12]在细胞外基质(ECM)的降解[13]中发挥作用。与 M1 型巨噬细胞相反, M2 型巨噬细胞释放多种抗炎介质, 例如 IL-1-受体拮抗剂、IL-10、IL-13, 以及 TGF- β [6]。其中, TGF- β 1 作为 TGF- β 家族中最活跃的一员, 在肌腱的损伤修复过程中发挥双向作用[14]。IL-4 和 IL-13 可将常驻的巨噬细胞转化为 M2 表型[13]。近年的研究发现, 脂肪细胞源性的间充质细胞也具有诱导巨噬细胞向 M2 表型转化的能力[7]。

3. 巨噬细胞在损伤肌腱中的招募

巨噬细胞以及其他炎症细胞在正常肌腱组织的表面和内纤维中的含量都很少[11] [15] [16], 而巨噬细胞参与组织愈合过程就必须被招募到其损伤的部位。趋化因子或蛋白质是招募巨噬细胞所必须的。在肌腱愈合过程中, 损伤的肌腱组织会释放出趋化因子, 包括趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) [11], 在这段时间内, 巨噬细胞向肌腱组织的浸润显著增加[10] [11] [15]。与其他炎症细胞相比, 受损肌腱中的巨噬细胞浓度升高的时间更长, 可持续至损伤后的 14~28 天[10] [11] [17]。此外, 在肩袖撕裂的肌腱中, 发现巨噬细胞呈现出修复性变化, 成纤维细胞和血管的数量增加[15]。

4. 巨噬细胞在肌腱愈合中的作用

巨噬细胞具有不同的功能表型, 包括 M1 和 M2 表型, 在组织的损伤愈合中发挥多种作用[13]。近来的研究还发现它们在刺激成纤维细胞增殖中发挥作用, 并可促进新形成的胶原纤维沉积[16]。巨噬细胞具有识别受损的胶原纤维的功能。U937 细胞系来源于具有单核细胞和组织细胞功能特性的淋巴瘤细胞。有研究证明, U937 巨噬细胞样细胞能够在体外识别受损的脱细胞牛尾肌腱纤维, 并诱导受损胶的胶原蛋白分解[12]。最近, 在小鼠和人的肌腱中都发现了表达 CXECL1 和 CX3CR1 的巨噬细胞样细胞。它们在分泌炎症因子和表达 ECM 相关蛋白中发挥作用[18]。越来越多的研究表明巨噬细胞在不同的组织中存在特异性的分化, 在肌腱组织中也不例外。

4.1. 巨噬细胞在急性肌腱损伤中的作用

肌腱发生急性损伤后通常表现为典型的愈合反应并导致瘢痕形成, 在其愈合过程中, 受损肌腱组织及其引流淋巴结中的巨噬细胞含量明显升高, 包括 M1 型巨噬细胞与 M2 型巨噬细胞[19]。

M1 型巨噬细胞是肌腱愈合过程中早期炎症的主要驱动力。在肌腱急性损伤后的前 14 天, M1 型巨噬细胞浓度明显升高, 且主要分布于新形成的肌腱组织区域[10] [11]。免疫组化的结果显示, 术后第 1 天 M1 型巨噬细胞浓度增加了 18 倍[10]。同样, 在小鼠跟腱急性损伤后, CD68+和 CD11b+细胞急剧增加[11]。在随后的 14 天, M1 型巨噬细胞浓度逐渐降低并恢复正常[10] [11]。这表明 M1 型巨噬细胞与肌腱愈合早期的肌腱分解代谢密切相关。

M2 型巨噬细胞影响成纤维细胞增殖, 同时刺激新生组织沉积[16] [20], 其浓度在肌腱愈合的后期明显升高, 且主要存在于肌腱组织的外基质区域。在小鼠肌腱急性损伤后的前 28 天, M2 型巨噬细胞的浓度与正常、未受伤的肌腱组织相似, 而在术后的后 28 天, M2 型巨噬细胞的浓度显著增加, 且此时 M2 是主要的巨噬细胞表型[11]。在愈合过程中, 这些巨噬细胞参与细胞增殖、ECM 形成以及分泌抗炎介质例如 IL-10 [11]。同时, M2 型巨噬细胞分泌的 TGF- β 1 也明显增加。TGF- β 1 具有抑制促炎细胞因子, 如 IL-1 β 、IL-8、GM-CSF 和 TNF- α 产生的功能[21], 同时, TGF- β 1 还可以促进 ECM 和胶原蛋白的生成, 并抑制胶原蛋白的分解, 从而促进肌腱愈合[22]。此外, 在糖尿病小鼠屈指长肌腱损伤修复模型中发现, 在肌腱纤维化愈合过程中 M2 型巨噬细胞活性增加。同时与非糖尿病组相比, 这些愈合肌腱的生物力学强度较弱[23]。

巨噬细胞与肌腱细胞的交互不局限于上述巨噬细胞分泌的细胞因子, 外泌体也是重要的沟通媒介。Cui 等[24]构建了巨噬细胞耗竭的小鼠肌腱急性损伤模型, 通过在损伤部位局部注射骨髓巨噬细胞 (BMDMs)源性的外泌体干预肌腱的愈合过程。结果显示外泌体组肌腱细胞的增殖、迁移和纤维化活性明显增加, 促进了肌腱的纤维化愈合。但是, 纤维化愈合对肌腱功能的影响目前还尚不清楚, 需要进一步的研究探索。

4.2. 巨噬细胞在慢性肌腱损伤中的作用

慢性肌腱损伤是生理负荷的范围内发生的重复性损伤。反复的局部充血、渗出、水肿导致代谢产物在局部堆积,使肌腱发生粘连、增厚、纤维化乃至钙化,导致的慢性发作性疾病,如跟腱损伤、网球肘和冈上肌肌腱炎等。

巨噬细胞在慢性肌腱损伤中的作用目前仍在探索阶段。以往认为炎症反应与慢性肌腱损伤的发生发展并无直接关系[25]。然而,最近的研究发现巨噬细胞密切参与肌腱病的发生发展。一项基于人跟腱本的研究发现,肌腱的慢性炎症与巨噬细胞浸润有关[26] [27],其中96%的病变肌腱中存在巨噬细胞的浸润。且比例明显高于正常肌腱(0.29% vs. 0%, $p < 0.005$) [26]。同样的,将网球肘患者的病损肌腱与正常肌腱进行比较,发现网球肘患者的肌腱组织中 M1 型巨噬细胞与 M2 型巨噬细胞数量明显高于正常肌腱($p < 0.0001$) [28]。此外,另一项研究提出巨噬细胞可能与肌腱病疼痛的缓解有一定的关系,研究中将术后疼痛患者的冈上肌腱与术后疼痛缓解的患者进行比较,发现疼痛患者活组织标本中的 M2 型巨噬细胞水平明显升高[29]。说明巨噬细胞在肌腱病的发生发展中起重要作用。

钙结合蛋白 S100 蛋白是募集免疫细胞的潜在调节剂,可能在肌腱病的发展中发挥重要作用。这些蛋白质,特别是 S100A8 和 S100A9,在肌腱病的早期显著上调,并与巨噬细胞密切相关[30]。这些蛋白质由坏死细胞或其他活化的免疫细胞释放的,对单核细胞和巨噬细胞有一定的调控作用。需要进一步开展体内实验来阐明这些 S100 分子的作用,为治疗肌腱损伤提供了一个潜在的治疗靶点。

4.3. 巨噬细胞在腱骨愈合中的作用

与单纯的肌腱内愈合不同的是,在一些外科手术中需要进行腱骨修复,例如肩袖修补。在膝前交叉韧带重建中,将肌腱移植到骨隧道中以进行韧带重建同样属于腱骨修复。对于引发和调节腱-骨界面愈合过程的特定细胞和分子机制目前尚不清晰。术后较高的失败率仍然是外科治疗的重大挑战。先前有研究报道了 M1 至 M2 型巨噬细胞的转变与腱骨愈合有关。在大鼠膝前交叉韧带(ACL)重建模型中,发现巨噬细胞在腱骨愈合的启动和调节中起关键作用。在这些大鼠 ACL 模型中,在骨隧道中植入肌腱移植后出现的最早的细胞反应是炎症细胞的浸润,特别是巨噬细胞[31]。

肩袖修补术后炎症细胞的快速浸润引起一系列的细胞、血管和分子信号变化,最终导致纤维瘢痕增生[15]。在小鼠肩袖修补模型[32]中发现,行肩袖修补后载脂蛋白 E (ApoE)的水平显著上调。先前研究证明, ApoE 可能在巨噬细胞极化和抑制炎症反应中发挥作用[33] [34]。

鉴于炎症、增殖和重塑是肌腱愈合过程中的主要阶段,更能看出巨噬细胞在肌腱愈合的作用。为了促进愈合同时降低术后再次断裂的发生率,未来最重要的是要明确肌腱愈合过程中的炎症反应与组织再生之间的最佳平衡。

5. 干预巨噬细胞促进肌腱愈合

肌腱损伤治疗方法的改进在临床上有相当大的需求。巨噬细胞及其亚型是未来治疗受损肌腱的潜在靶点。一项研究中对 C3H/HeJ 小鼠髌韧带损伤修补后的愈合程度进行检测[35],发现因 C3H/HeJ 小鼠具有遗传缺陷,巨噬细胞产生 TNF 和其他炎症细胞因子的能力降低,在修复后的第 7 天和第 14 天, C3H/HeJ 小鼠肌腱愈合中的胶原纤维比野生型小鼠的更大,分布更均匀[35]。这表明巨噬细胞诱导的炎症可能会通过影响胶原蛋白的沉积从而导致瘢痕修复,但是其具体机制还未阐明。另外, Dela Durantaye 等[16]通过注射氯膦酸盐来耗竭跟腱损伤模型小鼠术前 4 小时至术后 4 天小鼠循环中的单核/巨噬细胞,结果显示与安慰剂组的小鼠相比,巨噬细胞耗竭组小鼠在损伤后 7 天表现出的肌腱水肿程度较轻,细胞增殖减少,说明肌腱的愈合反应延迟。但是与安慰剂组小鼠相比,巨噬细胞耗竭组小鼠的肌腱具有更好的组织特性,

说明其愈合后肌腱组织的质量得到改善[16]。然而,需要进一步的研究来确定巨噬细胞对肌腱愈合的影响,并实现临床转化。

5.1. 靶向 M2 型巨噬细胞

通过调控 M2 型巨噬细胞的活性从而促进肌腱愈合是最近研究的热点。Mauro 等将人羊膜上皮细胞移植至羊跟腱损伤部位,发现 M1 型巨噬细胞数量减少,并促进 M2 型巨噬细胞的早期募集, M2 相关的基因表达上调,同时血管形成和基质重塑的速度加快[36]。一项研究发现,使用脂肪细胞源性的间充质基质细胞(ASC)后,犬屈肌腱在愈合过程中 M2 型巨噬细胞以及其产生的 IL-4 的浓度增加,同时肌腱愈合中瘢痕组织相关基因的表达水平降低[37]。联合使用 ASC 和重组骨形态发生蛋白-12 (rBMP-12)后,愈合肌腱组织中 M2 型巨噬细胞浓度进一步增加,炎症水平减弱以及基质重塑相关的蛋白,如基质金属蛋白酶-12 含量增加[38],促进了肌腱愈合。另有一项实验指出,间充质干细胞(MSC)源的外泌体具有诱导巨噬细胞群向 M2 型分化的能力[39]。使用这些外泌体诱导的 M2 样巨噬细胞(EEMs)对小鼠跟腱修复进行干预后发现, EEMs 组 M1/M2 的比值较对照组降低,同时愈合的肌腱组织具有更强的生物力学特性[39]。该结果在大鼠内侧副韧带损伤模型中也得到了证明,同时,单独使用间充质干细胞分泌的外泌体同样促进了大鼠内侧副韧带的愈合[40]。

5.2. 信号通路

也有文章通过相应抑制信号通路来影响巨噬细胞的募集与极化,从而减少肌腱的粘连与瘢痕,促进肌腱愈合。Katherine 等[41]通过敲除小鼠 NF κ B1 基因激活经典 NF- κ B 和 ERK1/2 信号通路,发现与野生型相比,基因敲除小鼠肌腱损伤部位的巨噬细胞与肌成纤维细胞数量明显升高,并且修复的肌腱组织具有更良好的生物力学特性。结缔组织生长因子(CTGF)处理可激活肌腱干/祖细胞(TSC)的 JNK 和 STAT3 信号通路[42],研究发现,CTGF 处理后大鼠损伤肌腱的愈合过程中, M1 型巨噬细胞的含量明显降低的同时肌腱组织中抗炎因子 IL-10 的含量明显升高,促进了肌腱愈合与再生[42]。另外, TGF- β 1/SMAD 信号通路的激活可促进肌腱愈合[43]。研究发现,包含 miR-21-5p 的骨髓巨噬细胞(BMDM)外泌体可通过靶向 Smad7 的表达来激活肌腱中的 TGF- β 1 通路,从而促进肌腱的损伤愈合[24]。

5.3. 腱骨愈合

与单纯肌腱愈合相比,腱骨愈合的过程更加复杂,涉及骨、肌腱、腱骨界面等多方面的重塑[44]。Huang 等[45]将间充质干细胞源外泌体应用于腱骨损伤模型后发现,外泌体组腱-骨界面中 M1 型巨噬细胞的极化减少,其分泌促炎因子的能力减弱。同时, M2 型巨噬细胞的数量较对照组升高,腱-骨界面中纤维软骨的再生能力增强[46]。

6. 总结与展望

巨噬细胞是炎症反应中的关键性炎症细胞之一。许多研究表明巨噬细胞被招募到肌腱损伤部位并参与愈合过程,其在调节炎症、细胞增殖、组织沉积、瘢痕形成和重塑方面起着重要作用。巨噬细胞的作用是多方面的,并且根据细胞的功能表型以及肌腱愈合的阶段有很大不同,甚至可能发挥相反的作用。虽然巨噬细胞在肌腱愈合的过程中扮演着重要角色,但是在肌腱修复的治疗过程中利用其作为治疗靶点仍然不被重视。目前利用巨噬细胞促进肌腱愈合的研究甚少,在未来的研究中如果实现巨噬细胞作为靶向细胞来治疗肌腱损伤,或许将极大地促进肌腱的愈合,改善愈后。未来对这些领域的进一步研究可为肌腱损伤靶向治疗方法的发展提供新的见解。

参考文献

- [1] Lipman, K., Wang, C., Ting, K., *et al.* (2018) Tendinopathy: Injury, Repair, and Current Exploration. *Drug Design, Development and Therapy*, **12**, 591-603. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S154660>
- [2] Leong, N.L., Kator, J.L., Clemens, T.L., *et al.* (2020) Tendon and Ligament Healing and Current Approaches to Tendon and Ligament Regeneration. *Journal of Orthopaedic Research*, **38**, 7-12. <https://doi.org/10.1002/jor.24475>
- [3] Nichols, A.E.C., Best, K.T. and Loiselle, A.E. (2019) The Cellular Basis of Fibrotic Tendon Healing: Challenges and Opportunities. *Translational Research*, **209**, 156-168. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.02.002>
- [4] Chen, P., Piao, X. and Bonaldo, P. (2015) Role of Macrophages in Wallerian Degeneration and Axonal Regeneration after Peripheral Nerve Injury. *Acta Neuropathologica*, **130**, 605-618. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1482-4>
- [5] Ferrante, C.J., Pinhal-Enfield, G., Elson, G., *et al.* (2013) The Adenosine-Dependent Angiogenic Switch of Macrophages to an M2-Like Phenotype Is Independent of Interleukin-4 Receptor Alpha (IL-4R α) Signaling. *Inflammation*, **36**, 921-931. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9621-3>
- [6] Li, C., Xu, M.M., Wang, K., *et al.* (2018) Macrophage Polarization and Meta-Inflammation. *Translational Research*, **191**, 29-44. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.004>
- [7] Manning, C.N., Martel, C., Sakiyama-Elbert, S.E., *et al.* (2015) Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Modulate Tendon Fibroblast Responses to Macrophage-Induced Inflammation *In Vitro*. *Stem Cell Research & Therapy*, **6**, 74. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0059-4>
- [8] Koh, T.J. and Di Pietro, L.A. (2011) Inflammation and Wound Healing: The Role of the Macrophage. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **13**, e23. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>
- [9] Lundborg, G., Hansson, H.A., Rank, F., *et al.* (1980) Superficial Repair of Severed Flexor Tendons in Synovial Environment—An Experimental, Ultrastructural—Study on Cellular Mechanisms. *Journal of Hand Surgery American Volume*, **5**, 451-461. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(80\)80075-X](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(80)80075-X)
- [10] Marsolais, D., Cote, C.H. and Frenette, K. (2001) Neutrophils and Macrophages Accumulate Sequentially Following Achilles Tendon Injury. *Journal of Orthopaedic Research*, **19**, 1203-1209. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(01\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(01)00031-6)
- [11] Sugg, K.B., Lubardic, J., Gumucio, J.P., *et al.* (2014) Changes in Macrophage Phenotype and Induction of Epithelial-to-Mesenchymal Transition Genes Following Acute Achilles Tenotomy and Repair. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 944-951. <https://doi.org/10.1002/jor.22624>
- [12] Veres, S.P., Brennan-Pierce, E.P. and Lee, J.M. (2015) Macrophage-Like U937 Cells Recognize Collagen Fibrils with Strain-Induced Discrete Plasticity Damage. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **103**, 397-408. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35156>
- [13] Mosser, D.M. and Edwards, J.P. (2008) Exploring the Full Spectrum of Macrophage Activation. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 958-969. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
- [14] 史晓伟, 周学兰. TGF- β 1 多效性与肌腱修复研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2016, 35(6): 588-593.
- [15] Matthews, T.J.W., Hand, G.C., Rees, J.L., *et al.* (2006) Pathology of the Torn Rotator Cuff Tendon—Reduction in Potential for Repair as Tear Size Increases. *Journal of Bone and Joint Surgery British Volume*, **88**, 489-495. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B4.16845>
- [16] de la Durantaye, M., Piette, A.B., van Rooijen, N., *et al.* (2014) Macrophage Depletion Reduces Cell Proliferation and Extracellular Matrix Accumulation but Increases the Ultimate Tensile Strength of Injured Achilles Tendons. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 279-285. <https://doi.org/10.1002/jor.22504>
- [17] Sharma, P. and Maffulli, N. (2005) Tendon Injury and Tendinopathy: Healing and Repair. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **87**, 187-202. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.01850>
- [18] Lehner, C., Spitzer, G., Gehwolf, R., *et al.* (2019) Tenophages: A Novel Macrophage-Like Tendon Cell Population Expressing CX3CL1 and CX3CR1. *Disease Models & Mechanisms*, **12**, dmm041384. <https://doi.org/10.1242/dmm.041384>
- [19] Noah, A.C., Li, T.M., Martinez, L.M., *et al.* (2020) Adaptive and Innate Immune Cell Responses in Tendons and Lymph Nodes after Tendon Injury and Repair. *Journal of Applied Physiology* (1985), **128**, 473-482. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00682.2019>
- [20] Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., *et al.* (2002) Macrophage Polarization: Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm for Polarized M2 Mononuclear Phagocytes. *Trends in Immunology*, **23**, 549-555. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(02)02302-5)
- [21] Fadok, V.A., Bratton, D.L., Konowal, A., *et al.* (1998) Macrophages That Have Ingested Apoptotic Cells *In Vitro* Inhibit Proinflammatory Cytokine Production through Autocrine/Paracrine Mechanisms Involving TGF-Beta, PGE2, and

- PAF. *Journal of Clinical Investigation*, **101**, 890-898. <https://doi.org/10.1172/JCI1112>
- [22] Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M.S., *et al.* (2008) Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration*, **16**, 585-601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- [23] Ackerman, J.E., Geary, M.B., Orner, C.A., *et al.* (2017) Obesity/Type II Diabetes Alters Macrophage Polarization Resulting in a Fibrotic Tendon Healing Response. *PLoS ONE*, **12**, e0181127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181127>
- [24] Cui, H., He, Y., Chen, S., *et al.* (2019) Macrophage-Derived miRNA-Containing Exosomes Induce Peritendinous Fibrosis after Tendon Injury through the miR-21-5p/Smad7 Pathway. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **14**, 114-130. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.11.006>
- [25] Mosca, M.J., Rashid, M.S., Snelling, S.J., *et al.* (2018) Trends in the Theory That Inflammation Plays a Causal Role in Tendinopathy: A Systematic Review and Quantitative Analysis of Published Reviews. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, **4**, e000332. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2017-000332>
- [26] Kragtsnaes, M.S., Fredberg, U., Stribolt, K., *et al.* (2014) Stereological Quantification of Immune-Competent Cells in Baseline Biopsy Specimens from Achilles Tendons Results from Patients with Chronic Tendinopathy Followed for More than 4 Years. *American Journal of Sports Medicine*, **42**, 2435-2445. <https://doi.org/10.1177/0363546514542329>
- [27] Dakin, S.G., Newton, J., Martinez, F.O., *et al.* (2018) Chronic Inflammation Is a Feature of Achilles Tendinopathy and Rupture. *British Journal of Sports Medicine*, **52**, 359-367. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098161>
- [28] Al-Dhafer, B.A.A., Joo, H.S., Park, S.Y., *et al.* (2021) Increased Expression of Macrophages and Inflammatory Cytokines at Tendon Origin in Patients with Chronic Lateral Epicondylitis. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, **30**, 1487-1493. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2020.10.008>
- [29] Dean, B.J., Snelling, S.J., Dakin, S.G., *et al.* (2015) Differences in Glutamate Receptors and Inflammatory Cell Numbers Are Associated with the Resolution of Pain in Human Rotator Cuff Tendinopathy. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, 176. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0691-5>
- [30] Crowe, L.A.N., McLean, M., Kitson, S.M., *et al.* (2019) S100A8 & S100A9: Alarmin Mediated Inflammation in Tendinopathy. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1463. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37684-3>
- [31] Kawamura, S., Ying, L., Kim, H.J., *et al.* (2005) Macrophages Accumulate in the Early Phase of Tendon-Bone Healing. *Journal of Orthopaedic Research*, **23**, 1425-1432. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2005.01.014.1100230627>
- [32] Lebaschi, A.H., Deng, X.-H., Camp, C.L., *et al.* (2018) Biomechanical, Histologic, and Molecular Evaluation of Tendon Healing in a New Murine Model of Rotator Cuff Repair. *Arthroscopy—The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, **34**, 1173-1183. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.10.045>
- [33] Alvarez, P., Genre, F., Iglesias, M., *et al.* (2016) Modulation of Autoimmune Arthritis Severity in Mice by Apolipoprotein E (ApoE) and Cholesterol. *Clinical and Experimental Immunology*, **186**, 292-303. <https://doi.org/10.1111/cei.12857>
- [34] Baitsch, D., Bock, H.H., Engel, T., *et al.* (2011) Apolipoprotein E Induces Antiinflammatory Phenotype in Macrophages. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, **31**, 1160-U577. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.222745>
- [35] Alaseirli, D.A., Li, Y.X., Cilli, F., *et al.* (2005) Decreasing Inflammatory Response of Injured Patellar Tendons Results in Increased Collagen Fibril Diameters. *Connective Tissue Research*, **46**, 3-8. <https://doi.org/10.1080/03008200590935501>
- [36] Barboni, B., Russo, V., Gatta, V., *et al.* (2018) Therapeutic Potential of hAECs for Early Achilles Tendon Defect Repair through Regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **12**, E1594-E1608. <https://doi.org/10.1002/term.2584>
- [37] Shen, H., Kormpakis, I., Havlioglu, N., *et al.* (2016) The Effect of Mesenchymal Stromal Cell Sheets on the Inflammatory Stage of Flexor Tendon Healing. *Stem Cell Research & Therapy*, **7**, 144. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0406-0>
- [38] Gelberman, R.H., Linderman, S.W., Jayaram, R., *et al.* (2017) Combined Administration of ASCs and BMP-12 Promotes an M2 Macrophage Phenotype and Enhances Tendon Healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **475**, 2318-2331. <https://doi.org/10.1007/s11999-017-5369-7>
- [39] Chamberlain, C.S., Clements, A.E.B., Kink, J.A., *et al.* (2019) Extracellular Vesicle-Educated Macrophages Promote Early Achilles Tendon Healing. *Stem Cells*, **37**, 652-662. <https://doi.org/10.1002/stem.2988>
- [40] Chamberlain, C.S., Kink, J.A., Wildenauer, L.A., *et al.* (2021) Exosome-Educated Macrophages and Exosomes Differentially Improve Ligament Healing. *Stem Cells*, **39**, 55-61. <https://doi.org/10.1002/stem.3291>
- [41] Best, K.T., Lee, F.K., Knapp, E., *et al.* (2019) Deletion of NFKB1 Enhances Canonical NF- κ B Signaling and Increases Macrophage and Myofibroblast Content during Tendon Healing. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10926.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47461-5>
- [42] Tarafder, S., Chen, E., Jun, Y., *et al.* (2017) Tendon Stem/Progenitor Cells Regulate Inflammation in Tendon Healing via JNK and STAT3 Signaling. *The FASEB Journal*, **31**, 3991-3998. <https://doi.org/10.1096/fj.201700071R>
- [43] Zheng, W., Song, J., Zhang, Y., *et al.* (2017) Metformin Prevents Peritendinous Fibrosis by Inhibiting Transforming Growth Factor- β Signaling. *Oncotarget*, **8**, 101784-101794. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21695>
- [44] 柴昉, 蒋佳, 陈世益. 促进前交叉韧带腱骨愈合的生物治疗技术研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2016, 35(4): 372-377.
- [45] Huang, Y., He, B., Wang, L., *et al.* (2020) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Rotator Cuff Tendon-Bone Healing by Promoting Angiogenesis and Regulating M1 Macrophages in Rats. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, 496. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02005-x>
- [46] Shi, Y., Kang, X., Wang, Y., *et al.* (2020) Exosomes Derived from Bone Marrow Stromal Cells (BMSCs) Enhance Tendon-Bone Healing by Regulating Macrophage Polarization. *Medical Science Monitor*, **26**, e923328. <https://doi.org/10.12659/MSM.923328>