

# 维生素 D 在肩袖损伤修复中的作用研究进展

熊晓扬, 钱平康, 高峰, 徐锋

(昆山市中医医院, 江苏 昆山 215300)

**摘要** 肩袖损伤临床较为常见, 多采用肩关节镜手术治疗。虽然肩关节镜技术日趋成熟, 但手术失败率仍然较高。肩袖损伤修复机制较为复杂, 与多种因素有关。维生素 D 是维持骨骼健康的重要物质, 在肩袖损伤修复过程中发挥着重要作用。本文从维生素 D 在肌腱-骨界面愈合、肌肉脂肪变性及炎症反应中的作用 3 个方面, 对维生素 D 在肩袖损伤修复中的作用研究进展进行了综述。

**关键词** 肩关节; 维生素 D; 肩袖损伤; 综述

肩袖损伤临床较为常见, 多见于中老年人, 近年来发病率有逐渐增高趋势<sup>[1]</sup>。肩关节镜手术是治疗肩袖损伤的常用方法, 虽然肩关节镜技术日趋成熟, 但手术失败率仍然较高<sup>[2]</sup>。肩袖损伤修复机制较为复杂, 与多种因素有关, 如肌腱-骨界面的愈合、肌肉脂肪变性及炎症反应等<sup>[3]</sup>。有关降低肩袖损伤手术失败率的研究, 目前主要集中在减少或逆转肌肉纤维化、脂肪浸润、肌肉萎缩和抑制炎症反应等方面<sup>[4]</sup>。维生素 D 是维持骨骼健康的重要物质, 常用于治疗合并骨质疏松症的肩袖损伤<sup>[5]</sup>。维生素 D<sub>3</sub> 在体内经羟化作用后形成活性维生素 D<sub>3</sub><sup>[6]</sup>, 不仅可促进钙的吸收<sup>[7-8]</sup>, 还可间接作用于破骨细胞, 维持骨代谢平衡<sup>[9-10]</sup>。维生素 D 缺乏在世界范围内普遍存在<sup>[11-13]</sup>, 维生素 D 严重不足可导致骨密度和硬度降低, 也不利于损伤后肌肉功能恢复<sup>[14]</sup>。本文从维生素 D 在肌腱-骨界面愈合、肌肉脂肪变性及炎症反应中的作用 3 个方面, 对维生素 D 在肩袖损伤修复中的作用研究进展进行了综述。

## 1 维生素 D 在肌腱-骨界面愈合中的作用

肌腱-骨界面愈合是影响肩袖损伤修复手术成功率的重要因素。肩袖损伤及修复术后, 肌腱-骨界面之间的纤维软骨被新生的纤维血管瘢痕组织替代, 改变了界面之间的胶原蛋白成分, 而新生的纤维血管瘢痕组织对骨界面的附着能力较差, 不利于肌腱-骨界面愈合<sup>[15-16]</sup>。在肩袖损伤修复过程中, 将Ⅲ型胶原蛋白转换为Ⅰ型胶原蛋白的主要物质是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)<sup>[17]</sup>。Mall

等<sup>[3]</sup>研究发现, MMP-1 和 MMP-9 的高表达不利于肩袖损伤修复。Pusparini 等<sup>[18-19]</sup>研究发现, 维生素 D 可抑制 MMP-9 的表达。Robertson 等<sup>[20]</sup>研究发现, MMP-1 和 MMP-9 高表达有利于胶原蛋白降解, 由此认为可通过抑制 MMP 过度表达来促进肩袖损伤修复。Reider<sup>[21]</sup>研究发现, MMPs 的含量增加不利于肩袖损伤后肌腱-骨界面愈合。基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs) 可以调控 MMPs 的表达, 抑制结缔组织重建<sup>[17, 22]</sup>。Timms 等<sup>[23]</sup>研究发现, TIMP-1 的表达与 MMP-9 的表达有一定关系, 维生素 D 可通过下调 MMP-9 的表达抑制 TIMP-1 的表达, 促进肩袖损伤后肌腱-骨界面的愈合。

## 2 维生素 D 在肌肉脂肪变性中的作用

肩袖损伤及修复术后, 多数患者会出现不同程度的肌肉脂肪变性<sup>[24-25]</sup>。Wylie 等<sup>[26]</sup>研究发现, 脂肪浸润情况越严重, 肩袖肌腱-骨界面愈合的可能性就越小。Jensen 等<sup>[27]</sup>研究发现, 血小板衍生生长因子受体的阳性表达是引起肩袖撕裂模型小鼠肌肉纤维化和脂肪变性的重要因素, 这种肌肉损伤不利于肩袖损伤术后恢复。Valencia 等<sup>[28]</sup>对肩袖肌腱切断模型兔进行了相关研究, 发现脂肪浸润程度与肩袖损伤术后愈合呈负相关。Oh 等<sup>[29]</sup>研究发现, 血清维生素 D 水平与肩袖组织的脂肪变性程度呈负相关; 维生素 D 缺乏可引起Ⅱ型肌纤维的萎缩, 导致肌力下降。维生素 D 可以通过维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 调节靶基因的转录, 促进肌肉细胞的发育, 同时可以调节钙磷代谢, 间接影响肌肉功能<sup>[30-31]</sup>。Girgis 等<sup>[32]</sup>研究发现, 维生素 D 和 VDR 在肌肉力量、形态

及基因表达方面的协同作用与钙磷水平无关,认为维生素 D 与骨骼肌有重要关系。Li 等<sup>[33]</sup>研究发现,维生素 D 可通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  和脂滴包被蛋白 - 2 的表达来抑制小鼠肌肉脂质积累。Nossov 等<sup>[14,29]</sup>研究发现,维生素 D 水平与 II 型肌纤维的大小、数量和强度呈正相关。Cipriani 等<sup>[34]</sup>研究发现,长期补充维生素 D 有助于改善肌力,可以降低老年人的跌倒风险。

### 3 维生素 D 在炎症反应中的作用

在损伤修复的炎症反应阶段,受损组织可释放多种细胞因子吸引炎症细胞,如白细胞介素  $1-\beta$  (interleukin  $1-\beta$ , IL  $1-\beta$ ) 和肿瘤坏死因子  $-\alpha$  (tumor necrosis factor  $-\alpha$ , TNF  $-\alpha$ ) 等,从而产生炎症级联反应,激活核因子  $-\kappa B$  (nuclear factor  $-\kappa B$ , NF  $-\kappa B$ ),导致细胞外基质释放和激活促血管生成因子,这些因子属于转化生长因子  $-\beta$  的超家族成员,可促进瘢痕组织的形成<sup>[2]</sup>。TNF  $-\alpha$  的释放,不利于肩袖损伤组织愈合<sup>[3]</sup>。Goldsmith 等<sup>[35]</sup>研究发现,维生素 D 可以阻断炎症细胞因子,抑制细胞增殖和血管生成,具有一定的免疫调节和抗炎作用。Bahar-Shany 等<sup>[19]</sup>研究发现,VDR 可以通过与  $1,25-\text{二羟维生素 D}_3$  结合介导 DNA 的转录,阻断 NF  $-\kappa B$  信号通路,抑制 TNF  $-\alpha$  诱导的炎症反应。Ling 等<sup>[36]</sup>研究发现,IL-6 与肩袖损伤修复术后肩关节僵硬的风险和程度有一定关系。Laird 等<sup>[37]</sup>研究发现,维生素 D 水平在正常范围内的患者,其血清 IL-6 含量较低。

### 4 小 结

维生素 D 在肩袖损伤修复过程中具有积极促进作用,其主要通过促进肌腱-骨界面愈合、抑制肌肉脂肪变性及炎症反应来发挥作用。对于维生素 D 在肩袖损伤修复中的作用,目前的研究多从细胞层面分析其作用机制,动物实验相对较多,临床研究较少。未来还需通过大样本、多中心的临床研究来发现或证实维生素 D 在肩袖损伤修复中的作用。

### 5 参考文献

- [1] COLE BJ, COTTER EJ, WANG KC, et al. Patient understanding, expectations, and satisfaction regarding rotator cuff injuries and surgical management [J]. *Arthroscopy*, 2017, 33(8):1603-1606.
- [2] ZUMSTEIN MA, LÄDERMANN A, RANIGA S, et al. The biology of rotator cuff healing [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2017, 103(1S):1-10.
- [3] MALL NA, TANAKA MJ, CHOI LS, et al. Factors affecting rotator cuff healing [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(9):778-788.
- [4] ZUMSTEIN MA, RUMIAN A, THÉLU CÉ, et al. SECEC Research Grant 2008 II: Use of platelet- and leucocyte-rich fibrin (L-PRF) does not affect late rotator cuff tendon healing: a prospective randomized controlled study [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2016, 25(1):2-11.
- [5] 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.
- [6] 周学瀛, 夏维波. 维生素 D 到底是什么? [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(1):90-92.
- [7] SALINGER EM, MOORE JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone [J]. *Am J Surg*, 2013, 206(6):876-881.
- [8] SWART KM, LIPS P, BROUWER IA, et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107(6):1043-1053.
- [9] EISMAN JA, BOUILLON R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice [J]. *Bonekey Rep*, 2014, 3:499.
- [10] PILZ S, MÄRZ W, CASHMAN KD, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:373.
- [11] LI M, LV F, ZHANG Z, et al. Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(5):1907-1916.
- [12] CHEN J, YUN C, HE Y, et al. Vitamin D status among the elderly Chinese population: a cross-sectional analysis of the 2010-2013 China national nutrition and health survey (CNNHS) [J]. *Nutr J*, 2017, 16(1):3.
- [13] VAN SCHOOR N, LIPS P. Global Overview of Vitamin D Status [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(4):845-870.
- [14] NOSSOV S, DINES JS, MURRELL GA, et al. Biologic augmentation of tendon-to-bone healing: scaffolds, mechanical load, vitamin D, and diabetes [J]. *Instr Course Lect*, 2014, 63:451-462.
- [15] PATEL S, GUALTIERI AP, LU HH, et al. Advances in bio-

- logic augmentation for rotator cuff repair[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1383(1): 97 – 114.
- [16] SCHAEER M, SCHOBER M, BERGER S, et al. Biologically based strategies to augment rotator cuff tears [J]. Int J Shoulder Surg, 2012, 6(2): 51 – 60.
- [17] ANGELINE ME, MA R, PASCUAL – GARRIDO C, et al. Effect of diet – induced vitamin D deficiency on rotator cuff healing in a rat model[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(1): 27 – 34.
- [18] PUSPARINI P, MERIJANTI LT, SUDHARMA NI. Increased matrix metalloproteinase – 9 in male elderly with low 25 – hydroxy – vitamin D[J]. Universa Medicina, 2016, 35(3): 171 – 180.
- [19] BAHAR – SHANY K, RAVID A, KOREN R. Upregulation of MMP – 9 production by TNF $\alpha$  in keratinocytes and its attenuation by vitamin D[J]. J Cell Physiol, 2010, 222(3): 729 – 737.
- [20] ROBERTSON CM, CHEN CT, SHINDLE MK, et al. Failed healing of rotator cuff repair correlates with altered collagenase and gelatinase in supraspinatus and subscapularis tendons[J]. Am J Sports Med, 2012, 40(9): 1993 – 2001.
- [21] REIDER B. Big D[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(1): 25 – 26.
- [22] WU L, LUO Z, ZHENG J, et al. IL – 33 Can Promote the Process of Pulmonary Fibrosis by Inducing the Imbalance Between MMP – 9 and TIMP – 1[J]. Inflammation, 2018, 41(3): 878 – 885.
- [23] TIMMS PM, MANNAN N, HITMAN GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP – 1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? [J]. QJM, 2002, 95(12): 787 – 796.
- [24] GOUTALLIER D, POSTEL JM, BERNAGEAU J, et al. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures, Pre – and postoperative evaluation by CT scan [J]. Clin Orthop Relat Res, 1994, (304): 78 – 83.
- [25] RANDELLI P, MENON A, RAGONE V, et al. Effects of the pulsed electromagnetic field PST? on human tendon stem cells: a controlled laboratory study [J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 293.
- [26] WYLIE JD, BARAN S, GRANGER EK, et al. A Comprehensive Evaluation of Factors Affecting Healing, Range of Motion, Strength, and Patient – Reported Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Repair [J]. Orthop J Sports Med, 2018, 6(1): 2325967117750104.
- [27] JENSEN AR, KELLEY BV, MOSICH GM, et al. Neer Award 2018: Platelet – derived growth factor receptor  $\alpha$  co – expression typifies a subset of platelet – derived growth factor receptor  $\beta$  – positive progenitor cells that contribute to fatty degeneration and fibrosis of the murine rotator cuff [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2018, 27(7): 1149 – 1161.
- [28] VALENCIA AP, LAI JK, IYER SR, et al. Fatty Infiltration Is a Prognostic Marker of Muscle Function After Rotator Cuff Tear [J]. Am J Sports Med, 2018, 46(9): 2161 – 2169.
- [29] 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.
- [30] RYAN ZC, CRAIG TA, FOLMES CD, et al. 1 $\alpha$ , 25 – Dihydroxyvitamin D3 Regulates Mitochondrial Oxygen Consumption and Dynamics in Human Skeletal Muscle Cells [J]. J Biol Chem, 2016, 291(3): 1514 – 1528.
- [31] 曾琴, 谢忠建. 维生素 D 与骨骼肌 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(2): 103 – 109.
- [32] GIRGIS CM, CHA KM, HOUWELING PJ, et al. Vitamin D Receptor Ablation and Vitamin D Deficiency Result in Reduced Grip Strength, Altered Muscle Fibers, and Increased Myostatin in Mice [J]. Calcif Tissue Int, 2015, 97(6): 602 – 610.
- [33] LI J, MIHALCIOIU M, LI L, et al. Vitamin D prevents lipid accumulation in murine muscle through regulation of PPAR $\gamma$  and perilipin – 2 expression [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 177: 116 – 124.
- [34] CIPRIANI C, PEPE J, PIEMONTE S, et al. Vitamin D and its relationship with obesity and muscle [J]. Int J Endocrinol, 2014: 841248.
- [35] GOLDSMITH JR. Vitamin D as an Immunomodulator; Risks with Deficiencies and Benefits of Supplementation [J]. Healthcare( Basel ), 2015, 3(2): 219 – 232.
- [36] LING Y, PENG C, LIU C, et al. Gene polymorphism of IL – 6 and MMP – 3 decreases passive range of motion after rotator cuff repair [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 5709 – 5714.
- [37] LAIRD E, MCNULTY H, WARD M, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): 1807 – 1815.

(收稿日期: 2018-08-22 本文编辑: 郭毅曼)