

跟腱痛发生机制研究进展*

傅少琪^{1,2} 雷 静^{1,2,△} 尤浩军^{1,2,△}

(¹ 延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000; ² 延安市运动康复医学重点实验室, 延安 716000)

摘 要 跟腱痛是跟腱损伤后最早出现的临床表现, 常伴病程的发展而进展。有关跟腱损伤的研究多聚焦于跟腱组织的损伤及修复, 较少考虑疼痛的发生及其对跟腱康复的影响。跟腱痛的产生源于跟腱受到的持续伤害性刺激, 或跟腱本身的病变, 例如炎症、组织结构改变、生物力学传导异常或神经系统变化等。目前跟腱痛的发生机制仍不甚清楚, 本文就就跟腱损伤疼痛的表现及发生机制进行综述, 以期跟腱损伤致痛的基础与临床研究提供参考资料。

关键词 跟腱; 疼痛; 外周损伤; 神经调控

跟腱损伤是一种常见的运动损伤性疾病, 主要由于下肢异常受力, 诱发组织生物力学改变所致。跟腱损伤后引起并伴随跟腱组织的疼痛被称为跟腱痛, 多见于跟腱中部。跟腱痛是跟腱损伤最早期及最主要的症状, 主要表现为跟腱的负荷疼痛, 常伴随病程的进展而发展, 严重影响病人生活质量。临床上依据病变时间的长短, 可分为急性和慢性跟腱损伤。如疼痛在 2 周内消失, 则为急性损伤, 通常是由急性外力牵张所致, 严重者能造成急性跟腱撕裂。若疼痛维持 2~6 周则称为亚急性损伤; 持续 6 周以上的疼痛, 则被归为慢性损伤, 通常是跟腱长期超负荷受力引起的重复性微损伤, 跟腱柔韧性下降、脆性增加, 当损伤积累严重超过跟腱承受的限度后, 跟腱会发生断裂。国内外调查显示, 普通人群由于运动造成的肌腱损伤占 30%~60%; 其中 20% 的肌腱损伤为跟腱损伤; 而在竞技运动中的跟腱损伤发生率则高达 50%^[1,2]。跟腱损伤在运动中的高发生率以及损伤后难以完全恢复, 一直是运动康复医学中的研究热点和治疗难点。

疼痛作为跟腱损伤发生过程中最主观的感受, 其发生机制较为复杂。目前, 国内外对于跟腱损伤的研究多集中于跟腱损伤的病理机制和治疗方面, 对其致痛机制的研究较为匮乏, 尚未系统描述。临床上对于跟腱痛的治疗亦缺乏有效的方案, 常采用阿司匹林、糖皮质激素等药物治疗, 但上述药物长期应用会产生明显的不良反应, 例如增加跟腱的脆性, 进而增大跟腱断裂的风险。因此厘清跟腱痛的产生及维持机制, 对于跟腱痛的治疗至关重要。本文将就就跟腱损伤后局部病理生理改变及跟腱痛的发

生及发展机制做相应综述, 以期跟腱痛基础及临床研究提供参考资料。

一、跟腱解剖

跟腱是由比目鱼肌和腓肠肌下端移行并延伸到跟骨上方插入点的肌腱组织, 主要由 I 型胶原纤维构成 (见图 1)。跟腱缺乏真正的肌腱鞘, 而是由周围组织 (脂肪性间隙组织) 包裹。跟腱部位的神经血管成分并不丰富: 神经来源于皮神经和附着肌肉的末端分支, 而血液供应主要源于跟腱与肌腹、跟骨连接处及腱周毛细血管, 其中跟腱近端和远端由胫后动脉分支供应, 跟腱中段由腓动脉分支及腱周毛细血管供应。随着年龄增长, 跟腱的血管会逐年减少, 当有跟腱炎存在时, 跟腱的退行性改变会更加明显。在运动强度较大时, 如篮球运动的起跳和弹跳后的触地, 均易造成跟腱断裂^[3]。

跟腱痛通常发生在连接小腿后部肌肉和跟骨的纤维组织中, 是跟腱损伤的主要症状。部分病人错把足跟底部的疼痛 (跖腱膜炎) 误认为跟腱痛。临床依据跟腱疼痛出现的范围可分为止点性腱病和非止点性腱病 (中部腱病)。止点性腱病多发生于距离跟腱止点 2 cm 范围内; 中部腱病是距跟腱止点 2~6 cm 范围内发生。由于跟腱中部较少血管分布, 且是跟腱最薄弱的区域, 因此跟腱损伤常常发生于跟腱中部。大多数病人跟腱损伤或断裂时均能感受到明显疼痛, 但当病人存在长期激素治疗史或多次神经阻滞治疗史, 这些部位的跟腱损伤或自发性断裂时由于镇痛药物的影响并不会有明显痛感, 直至出现行走受限时疼痛才显现^[4]。

二、跟腱痛临床特点

跟腱痛的主要临床特点为负荷后疼痛、压痛及

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82074564; 81860410)

△ 通信作者 雷静 jinglei_2000@126.com; 尤浩军 haojunyou@126.com

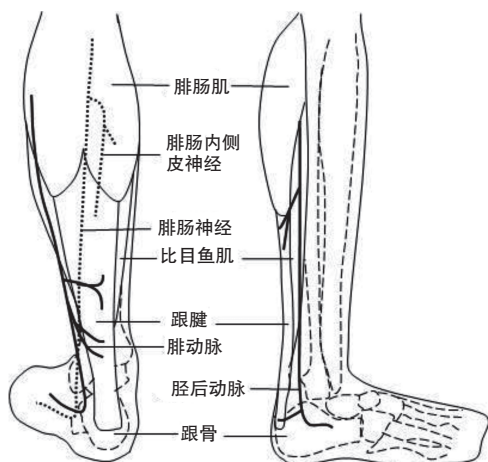
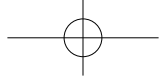


图1 跟腱的解剖图

持续性自发痛。跟腱痛与运动密切相关，在休息或低负荷活动时很少出现，而在跳跃及跑步等活动时表现出较重的疼痛。跟腱损伤早期，踝关节后下部有酸胀、红肿或轻微疼痛。随着病程的进展，轻微疼痛会变成持续性疼痛，并出现明显按压痛，使一些运动相关的活动受限（如踮脚、跳跃及步行等）。跟腱痛的疼痛性质可以用不同的词汇描述，在一项通过评定长期跑步者的跟腱疼痛研究中，有 60.3% 的受试者描述为“酸痛”，52.9% 的人描述为“触痛”，33.9% 的人描述为“搏动感样痛”，33.1% 的人描述为“尖锐痛”，以及 24.8% 的人描述为“烧灼痛”^[5]。不同性质的疼痛可以归类为持续性疼痛（酸痛、触痛及搏动感样痛）、间歇性疼痛（尖锐痛）和神经病理性疼痛（烧灼痛）。跟腱损伤后疼痛的不同表现，提示跟腱痛可能存在不同的发生机制。

三、跟腱损伤发生机制

目前跟腱损伤的病理机制主要归因于退变理论和炎症理论。肌腱是一种机械敏感组织，能够响应和适应肌肉在轻度或剧烈收缩过程中传递的负荷。安静状态下，跟腱承受的负荷相当于人体体重的 4 倍；而在运动时，跟腱承受的重量则接近体重的 12 倍^[6]。生理范围内的机械负荷是维持肌腱组织的完整性和稳态的重要因素，但异常的过载负荷会造成肌腱稳态改变，并导致病变发生。跟腱长期处于高负荷状态以及过度运动等均会导致下肢生物力学反应异常，造成跟腱退行性病变。跟腱的退行性病变表现在腱内和腱外改变，腱内改变包括胶原蛋白密度降低、胶原纤维断裂、血管形成以及神经向腱内生长；而腱外表现为跟腱厚度和横截面积的增加。其中腱内结构改变及生物力学传导异常可能是导致跟腱痛的主要原因^[7]。

其次，无菌性炎症可能也是导致跟腱痛的原因

之一。由于技术方面的原因，早期研究没有在跟腱病变中发现炎症反应，因而炎症病变的观点曾受到质疑。近期研究证明，跟腱损伤中存在炎症细胞以及各种细胞因子^[8]。这一炎症现象的出现可能存在于跟腱病变的某一时期而不是全程。涉及分子研究的实验表明，退行性跟腱病变的炎症反应多发生在病变早期阶段^[7]。

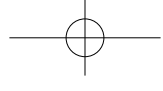
四、跟腱痛发生机制

1. 炎性机制

无菌性炎症常被认为是产生跟腱痛的主要原因，跟腱损伤会释放炎症介质直接激活外周伤害性感受器。同时，神经源性炎症途径也是导致损伤部位出现疼痛的原因。研究显示，损伤部位神经源性炎症的发生比免疫细胞浸润要早^[9]。在胶原酶注射和手术直接切开的跟腱损伤的动物模型中，研究人员发现损伤部位中性粒细胞和巨噬细胞数量增加^[10]。在跟腱过度使用模型中，肥大细胞密度增加，且跟腱的结构发生改变^[11]。此外，通过对跟腱痛病人的跟腱进行活检发现高度表达的白细胞分化抗原 14 (cluster of differentiation 14, CD14) 和白细胞分化抗原 68 (cluster of differentiation 68, CD68)，表现出复杂的炎症特性^[12]。越来越多的证据表明，跟腱损伤疼痛部位存在炎症细胞浸润（巨噬细胞、肥大细胞）、促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 及白介素-6 表达增加^[8,10-12]。

除局部炎症外，自身免疫相关的炎症疾病也会增加促炎细胞因子对肌腱组织产生负面影响。例如，强直性脊柱炎累及到跟腱能造成跟腱附着点炎症，进而诱发疼痛。影像学研究发现，强直性脊柱炎病人的跟腱远端 1/3 处可观察到结构改变，跟腱局部注射 TNF- α 抑制剂能显著减轻疼痛症状^[13]。此外，将小鼠暴露于蒂莫西草花粉过敏原诱导全身炎症反应，出现过敏小鼠肌腱弹性模量和拉伸应力显著降低，同时跟腱中巨噬细胞相关标记物 (CD14、CD68) 和基质金属蛋白酶 2 表达增加^[14]。

众所周知，免疫细胞通过释放炎症介质，增强伤害感受性神经元活动，同时伤害感受神经元会释放神经肽和神经递质，进一步增强免疫细胞的功能活动。巨噬细胞通过释放促炎因子，直接激活伤害感受器而诱发疼痛，伤害感受器中 toll 样受体的激活能释放趋化因子配体 2，进一步激活巨噬细胞并增强病理性疼痛^[15]。此外，微核糖核酸 (micro-Ribonucleic Acid, miRNA) 和含有 miRNA 的外泌体通过增加巨噬细胞促炎表型，降低巨噬细胞抗炎表型来介导巨噬细胞-伤害感受器的相互作用。已



知,肥大细胞可通过脱颗粒快速释放组胺、白三烯、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等,释放的组胺会刺激神经末梢释放P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)和谷氨酸(glutamate, Glu)。同时CGRP会刺激肥大细胞进一步释放组胺,组胺与其受体结合后会激活瞬时受体电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)致使痛觉感受器去极化,对伤害性刺激产生异常感受^[15]。上述现象表明,免疫细胞通过与伤害感受性神经元之间的相互作用进而调节炎性痛。

2. 新生血管神经机制

研究发现,跟腱疼痛部位存在高密度血流区域,同时伴随神经纤维出芽并长入,50%~88%跟腱痛病人跟腱腹侧出现壁厚及外观曲折的新生血管,可能是跟腱愈合失败的主因^[16]。研究者将小剂量麻醉剂注射到跟腱腹侧新生血管神经区域,发现疼痛暂时减轻,表明损伤部位新生血管伴随神经纤维可能与跟腱损伤疼痛有关^[17]。另有研究证明,新生血管与跟腱痛之间存在正相关性。通过超声观察跟腱损伤部位血流量的变化发现,血流丰富的低回声区更易出现疼痛,且主观疼痛部位、触诊疼痛部位与新生血管生成部位一致,而跟腱损伤部位的血管数量较正常组织平均增加5条以上^[17]。

除新生血管外,跟腱病变的腹部腱鞘旁组织中还存在与新生血管伴行的新生神经纤维,包含感觉和交感神经成分。重复牵拉这个神经末梢分布密集的区域会导致行走期间或行走后位于跟腱腹内侧的疼痛和僵硬。研究显示,随着游离的神经末梢向跟腱内长入,腱内SP和CGRP表达增加,同时在神经束和血管壁上观察到高度表达的 $\alpha 1$ -肾上腺素受体^[18]。SP可以诱发伤害感受性神经元放电,参与伤害性信息在脊髓水平的传导和调制。CGRP通过感觉神经末梢释放,可使外周感觉神经敏感性提高;而交感神经节后神经元释放的递质如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)可通过血管壁上的 $\alpha 1$ -肾上腺素受体收缩血管、改变血流量而产生疼痛。

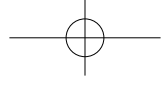
此外,跟腱损伤部位的炎症细胞、腱细胞过度表达神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和血管内皮生成因子,促进神经和血管网络从腱旁向跟腱本身快速扩张。过度表达的NGF也和疼痛关系密切。在跟腱痛病人的跟腱组织中出现NGF和神经营养因子受体p75(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)的免疫反应,而对酪氨酸激酶受体A(tyrosine kinase receptor A, TrkA)不存在反应,提示跟腱痛中NGF

的特异性受体TrkA未参与其中^[19]。NGF通过影响炎症介质的释放、离子通道的开放或关闭以及局部神经发芽来诱发疼痛。肌内注射NGF可导致注射部位疼痛加剧以及机械性痛觉过敏的发生,同时低剂量NGF注射会引起长时间疼痛以及痛觉过敏,提示NGF不仅参与疼痛的产生,也参与疼痛的慢性化过程^[20]。通过在大鼠后爪注射NGF诱发机械性痛觉过敏,研究者发现NGF与p75NTR结合可以激活鞘磷脂信号系统,释放神经酰胺及中性鞘磷脂酶等介质来增强脊髓伤害感受性神经元的兴奋性,参与机械性痛敏;预先注射p75NTR受体阻滞剂可以预防NGF引起的痛敏^[21]。跟腱内NGF通过和p75NTR相互作用发挥影响,促进脊髓伤害感受性神经元的兴奋性,诱导和维持痛觉过敏的发生。因此,跟腱损伤内新生的血管神经及其相关神经营养因子和神经肽可能是产生跟腱痛的原因之一。

3. 生物力学传导机制

跟腱传递腓肠肌-比目鱼肌复合体和跖屈肌产生的力,交叉并作用于膝关节、踝关节和距下关节。目前认为在足着地过程中,跟腱的非同源性负荷及长时间不正常受力导致跟腱组织结构无法恢复,跟腱的刚度和杨氏模量降低,造成跟腱损伤。其中,足过度内旋被认为是跟腱病发生的主要生物力学因素。足过度内旋会产生较大的足外翻运动,导致跟腱内侧过度受力,随后出现微撕裂产生跟腱痛。在步态站立阶段,足过度内旋可造成足踝之间不同步,导致跟腱出现“扭转”效应,诱发疼痛^[22]。在离心运动时,髌关节近端肌群(股直肌)无力可代偿足踝过度背屈,代替膝关节屈曲减少;当一侧臀肌受损无力时,骨盆失去平衡导致代偿姿势,出现下肢内旋,距下关节轴线向内偏移引起足过度旋前,导致步态异常,从而增大跟腱受力导致跟腱痛。另外,坐骨神经支配的肌腱、肌肉和关节结构的传入纤维受损时,也可导致跟腱痛。例如,腰5和骶1神经根支配小腿肌肉、跟腱、踝关节处的传入纤维受损产生异常本体感觉,踝关节发生不协调运动,导致腓肠肌-比目鱼肌复合体持续收缩,踝过度背屈,进而造成跟腱过度拉伸并随后断裂。而腰3至骶4部位骶棘肌、多裂肌和回旋肌附着点处的原发性疼痛,也会沿臀部、大腿后外侧、小腿外侧放射至跟腱造成跟腱痛^[23]。

深部组织的疼痛会导致神经肌肉功能改变,造成运动功能受限。研究发现,跟腱损伤侧的肌电延迟现象显著,表明跟腱损伤后,收缩力从肌肉传递到骨的能力降低^[24]。向跟腱内注射5.8%高渗盐水引起实验性跟腱痛,可导致激动肌、拮抗肌和协同



肌的肌电活动降低^[25]。此外,跟腱病病人为了防止进一步损伤甚至断裂,会产生莫名的运动恐惧,导致异常的运动模式或运动抑制;这种保护机制下的错误运动模式也会造成跟腱病症状的反复出现。研究证明,适当的运动有助于跟腱的功能恢复,并减少疼痛^[26]。因此跟腱的力学改变导致运动减少可能是跟腱痛慢性化的原因。

4. 神经机制

动物实验及人体试验均发现,跟腱损伤后出现的原发性和继发性痛觉过敏,以及持续性疼痛的产生和维持都有赖于外周或中枢神经系统的参与和调控。

(1) 外周机制:跟腱损伤动物模型中出现痛觉过敏现象,主要发生在受损组织周围^[27]。组织损伤后,外周伤害感受器激活并发生敏化,对有害的机械和热刺激反应增强,产生痛觉过敏或痛觉超敏。同时,组织内的非神经细胞和初级传入神经纤维末梢会释放化学物质,参与伤害感受器的激活和敏化过程。生理状态下,腱细胞和外周神经末梢可以产生少量的化学物质,例如 Glu、SP、乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 等维持腱内稳态,而跟腱损伤后的异常腱细胞及新生神经产生这些物质的能力增强,组织内化学物质浓度升高,导致跟腱组织的稳态被破坏,并诱发疼痛^[18,28,29]。在跟腱损伤过程中,这些物质可能通过自分泌或旁分泌形式发挥作用,参与痛伤害性信息的产生和传递,伴发炎症反应及细胞增殖等。

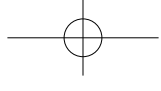
谷氨酸: Glu 浓度增加以及 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA) 的存在已在跟腱病疼痛中证实^[28]。研究表明,正常腱细胞及腱周结缔组织中存在 Glu 和 NMDA 受体;而跟腱病病人的跟腱组织内游离 Glu 水平显著升高^[30]。兴奋性神经递质 Glu 是介导伤害性感受的重要物质,作用于外周 NMDA 受体的 Glu 释放增加可能有助于伤害性信号的启动和维持。腱内注射 Glu 被证明能引起并维持局部持续性的疼痛及痛觉过敏^[31]。体外研究发现,将腱细胞暴露在相对低浓度的 Glu 后,细胞活力下降,胶原基因表达降低,这种有害作用可以通过拮抗 NMDA 受体而减弱,表明 Glu 不仅与跟腱痛相关,且可能与腱病的发生机制有关^[28]。目前,谷氨酸信号系统已经成为治疗跟腱痛的一个靶点,使用 NMDA 拮抗剂可以减轻 Glu 引起的痛敏。另有研究证实,双氯芬酸 (非甾体抗炎药) 局部应用于病人的跟腱疼痛部位,可显著缓解跟腱痛、提高压痛阈,增加跟腱刚度,表明双氯芬酸可以减轻外周 Glu 注射所引起的痛觉过敏,同时提高跟腱的

生物力学响应^[32]。

P 物质: 在跟腱损伤动物模型中,研究人员发现感觉神经末梢中感觉神经肽,如 SP、CGRP 含量增加^[18]。SP 是一种伤害性感受神经肽,与速激肽 1 受体结合引起膜去极化,并参与 C 纤维诱发的突触后电位的时间总和以及细胞内的信号传导,增加伤害性信号的传递。同时, CGRP 通过抑制 SP 的降解来增强 SP 的伤害性感受和炎症作用。研究显示,在健康跟腱组织内注射 SP 后,表现出与腱病类似的状况。SP 不仅与跟腱痛的产生有关,而且通过神经源性炎症途径参与了炎症反应,导致血管通透性增高,局部血流增加以及细胞增殖等^[33]。跟腱组织内 SP 还可通过刺激肥大细胞脱颗粒,释放组胺和 5-HT,参与炎症痛的调节。此外,将肌腱长期暴露在一定浓度的 SP 溶液中会出现腱病症状以及肌腱生物力学下降的现象,而阻断 SP 的信号传导有助于改善痛觉过敏现象以及运动能力^[34]。这些结果都表明, SP 除参与跟腱痛的产生外,还在跟腱病的发生和发展中起着重要作用。

乙酰胆碱: 研究人员在跟腱损伤疼痛部位发现了 Ach 及毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M2 (muscarinic acetylcholine receptor 2, ChRM2) 的存在,通过免疫组织化学法发现跟腱内还存在乙酰胆碱转移酶和囊泡乙酰胆碱转运体,证实跟腱内非神经性胆碱能系统的存在^[28]。Ach 在跟腱内具有促血管生成、调节外周伤害性感受以及促进成纤维细胞增殖的作用。在周围神经系统中,应用 ChRM2 激动剂后对伤害性的机械和热刺激反应显著降低,同时发现 ChRM2 激动剂对辣椒素激活 TRPV1 诱导的 CGRP 释放有抑制作用,表明外周 ChRM2 激活后产生镇痛作用并抑制伤害感受器活性^[35]。外源性给予 Ach 可刺激腱细胞增殖并提高其活性,但细胞暴露于 ChRM2 拮抗剂后, Ach 刺激细胞增殖能力减弱,表明 Ach 可通过 ChRM2 促进细胞增殖^[36]。在外周激活 Ach 起到的镇痛作用中,推测跟腱疼痛部位最初出现的 Ach 属于组织的“自救”行为,但 Ach 激活后刺激细胞增殖与腱病症状的产生有关,因此胆碱能系统可能参与了跟腱病的发生。

(2) 中枢机制: 在单侧跟腱病病人中发现,除损伤部位外,胫骨前部和对侧跟腱区域也存在机械性痛觉过敏^[37-39],继发性痛觉过敏的出现表明中枢神经系统的参与。此外,在单侧跟腱损伤动物模型中发现双侧跟腱结构的完整性均降低,对侧腱细胞增生和血管增殖^[40]。这些结果表明,由单侧伤害性刺激导致的双侧变化是由脊髓或脊髓以上结构调节,中枢神经系统通过一系列的信号联级反应传递



到效应器,表现出躯体双侧变化,例如源于痛觉内源性下行抑制和易化调控^[41]。

人体疼痛试验中,通过评估条件性疼痛调节(conditioned pain modulation, CPM)效应,将受试者的手浸入冷水前后测量跟腱部位压力痛阈,结果发现对照组(健康者)和跟腱病病人的压力痛阈均增加,但与对照组相比,跟腱病病人的CPM效应更低,表明其痛觉内源性下行抑制作用减弱^[37]。该试验中压力测试位于损伤部位,可能会受到外周敏化的影响。因此Murphy等对实验进行改进,将压力刺激施加于跟腱损伤的对侧,伤害性刺激(冷刺激)同样位于上肢,得出一致结果即CPM效应降低^[38,39]。不过,有研究显示跟腱病运动员与正常受试者的CPM效应并无显著性差异,提示跟腱病疼痛病人痛觉下行调控作用没有发生显著变化,跟腱痛可能更多源于外周机制,与中枢神经系统关系不大^[42]。但是,不能否认的是临床上针对跟腱的局部治疗往往没有很好的效果。目前,对于跟腱痛最好的治疗方法是运动锻炼,推测运动对跟腱病长时程的镇痛作用是通过激活疼痛的下行抑制通路完成的^[26]。据此提示,持续的跟腱痛与中枢神经系统痛觉调控作用有关。

跟腱痛的发生机制尚不完全清楚,目前已知跟腱痛病人存在继发性痛觉过敏,提示中枢神经系统敏化在跟腱痛的维持中起着重要作用。因此,在临床评估和治疗跟腱痛时应考虑中枢神经系统的作用。然而,在跟腱痛中关于中枢神经系统敏化的研究较为缺乏,且现有的关于跟腱痛中枢神经系统敏化的证据亦是相互矛盾的,需要对该方向进行更多的深入研究。

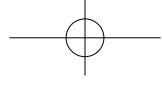
五、总结

跟腱损伤是一种常见的运动损伤性疾病,损伤后多存在双侧感觉和运动系统功能障碍。疼痛是跟腱损伤后最早出现及最明显的症状,疼痛症状的发展会进一步影响病人的运动功能以及睡眠质量。近年来,针对跟腱损伤发生机制的研究多集中于退变理论和炎症理论,而跟腱痛的发生机制可能是损伤部位伤害感受或伤害性刺激机制引起,包括炎症机制、损伤部位新生血管神经机制、生物力学传导异常以及外周和中枢神经机制等。炎症机制、组织损伤及力学传导异常可能是跟腱痛的驱动因素,而外周持续不断的伤害性传入及中枢神经系统的调控则是维持和促进跟腱痛的重要因素。目前,涉及跟腱病致痛机制的具体细胞分子和信号转导等问题仍需要进一步的深入研究和解决。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 杨金娟,谢敏豪,黄伟平,等. 运动性肌腱损伤研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38(9):809-815.
- [2] Lagas IF, Fokkema T, Verhaar JAN, *et al.* Incidence of Achilles tendinopathy and associated risk factors in recreational runners: a large prospective cohort study[J]. J Sci Med Sport, 2020, 23(5):448-452.
- [3] Turan A, Teber MA, Yakut ZI, *et al.* Sonoelastographic assessment of the age-related changes of the Achilles tendon[J]. Med Ultrason, 2015, 17(1):58-61.
- [4] Benjilali L, Benhima H, Zahlane M, *et al.* Spontaneous Achilles tendon rupture as early manifestation of systemic lupus erythematosus[J]. Rev Med Interne, 2012, 33(8):47-48.
- [5] Mkumbuzi NS, September AV, Posthumus M, *et al.* Characterisation of Achilles tendon pain in recreational runners using multidimensional pain scales[J]. J Sci Med Sport, 2020, 23(3):258-263.
- [6] Winnicki K, Ochoła-Kłos A, Rutowicz B, *et al.* Functional anatomy, histology and biomechanics of the human Achilles tendon - A comprehensive review[J]. Ann Anat, 2020, 229:151461.
- [7] Kulig K, Chang YJ, Ortiz-Weissberg D. A perspective on reversibility of tendinosis-induced multi-level adaptations[J]. Front Physiol, 2020, 11:651.
- [8] Millar NL, Murrell GAC, McInnes IB. Inflammatory mechanisms in tendinopathy-towards translation[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(2):110-122.
- [9] Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain[J]. J Anesth, 2019, 33(1):131-139.
- [10] Marsolais D, Côté CH, Frenette J. Neutrophils and macrophages accumulate sequentially following Achilles tendon injury[J]. J Orthop Res, 2001, 19(6):1203-1209.
- [11] Pingel J, Wienecke J, Kongsgaard M, *et al.* Increased mast cell numbers in a calcaneal tendon overuse model[J]. Scand J Med Sci Sports, 2013, 23(6):e353-e360.
- [12] Dakin SG, Newton J, Martinez FO, *et al.* Chronic inflammation is a feature of Achilles tendinopathy and rupture[J]. Br J Sports Med, 2018, 52(6):359-367.
- [13] Huang Z, Cao J, Li T, *et al.* Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(4):642-649.
- [14] Lehner C, Spitzer G, Langthaler P, *et al.* Allergy-induced systemic inflammation impairs tendon quality[J]. EBioMedicine, 2022, 75:103778.
- [15] 林璐璐,石广霞,屠建锋,等. 膝关节炎疼痛机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(6):454-459.
- [16] Alfredson H, Öhberg L, Forsgren S. Is vasculo-neural ingrowth the cause of pain in chronic Achilles tendi-



- nosis?[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2003, 11(5):334-338.
- [17] Divani K, Chan O, Padhiar N, *et al*. Site of maximum neovascularisation correlates with the site of pain in recalcitrant mid-tendon Achilles tendinopathy[J]. *Man Ther*, 2010, 15(5):463-468.
- [18] Lui PP, Chan L, Fu S, *et al*. Expression of sensory neuropeptides in tendon is associated with failed healing and activity-related tendon pain in collagenase-induced tendon injury[J]. *Am JSports Med*, 2010, 38(4):757-764.
- [19] Bagge J, Lorentzon R, Alfredson H, *et al*. Unexpected presence of the neurotrophins NGF and BDNF and the neurotrophin receptor p75 in the tendon cells of the human Achilles tendon[J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(7):839-848.
- [20] Sørensen LB, Boudreau SA, Gazerani P, *et al*. Enlarged areas of pain and pressure hypersensitivity by spatially distributed intramuscular injections of low-dose nerve growth factor[J]. *J Pain*, 2019, 20(5):566-576.
- [21] Khodorova A, Nicol GD, Strichartz G. The p75NTR signaling cascade mediates mechanical hyperalgesia induced by nerve growth factor injected into the rat hind paw[J]. *Neuroscience*, 2013, 254:312-323.
- [22] Munteanu SE, Barton CJ. Lower limb biomechanics during running in individuals with achilles tendinopathy: a systematic review[J]. *J Foot Ankle Res*, 2011, 4:15.
- [23] Emary PC. Evidence-based prognostication in a case of sciatica[J]. *J Can Chiropr Assoc*, 2015, 59(1):24-29.
- [24] Chang YJ, Kulig K. The neuromechanical adaptations to Achilles tendinosis[J]. *J Physiol*, 2015, 593(15):3373-3387.
- [25] Henriksen M, Aaboe J, Graven-Nielsen T, *et al*. Motor responses to experimental Achilles tendon pain[J]. *Br J Sports Med*, 2011, 45(5):393-398.
- [26] Petersen KK, McPhee ME, Hoegh MS, *et al*. Assessment of conditioned pain modulation in healthy participants and patients with chronic pain: Manifestations and implications for pain progression[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2019, 13(2):99-106.
- [27] Rho JH, Ko IG, Jin JJ, *et al*. Polydeoxyribonucleotide ameliorates inflammation and apoptosis in Achilles tendon-injury rats[J]. *Int Neurol*, 2020, 24(suppl 2):79-87.
- [28] Scott A, Alfredson H, Forsgren S. VGluT2 expression in painful Achilles and patellar tendinosis: evidence of local glutamate release by tenocytes[J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(5):685-692.
- [29] Bjur D, Danielson P, Alfredson H, *et al*. Presence of a non-neuronal cholinergic system and occurrence of up- and down-regulation in expression of M2 muscarinic acetylcholine receptors: new aspects of importance regarding Achilles tendon tendinosis (tendinopathy)[J]. *Cell Tissue Res*, 2008, 331(2):385-400.
- [30] Spang C, Backman LJ, Le Roux S, *et al*. Glutamate signaling through the NMDA receptor reduces the expression of scleraxis in plantaris tendon derived cells[J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2017, 18(1):218.
- [31] Gibson W, Arendt-Nielsen L, Sessle BJ, *et al*. Glutamate and capsaicin-induced pain, hyperalgesia and modulatory interactions in human tendon tissue[J]. *Exp Brain Res*, 2009, 194(2):173-182.
- [32] Bussin E, Bovard J, Cairns B, *et al*. Topical diclofenac as an adjunct to rehabilitation of chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial[J]. *PloS ONE*, 2021, 16:e0247663.
- [33] Han SH, Choi W, Song J, *et al*. The implication of substance P in the development of tendinopathy: a case control study[J]. *Int JMol Sci*, 2017, 18(6):1241.
- [34] Barbe MF, Hilliard BA, Fisher PW, *et al*. Blocking substance P signaling reduces musculotendinous and dermal fibrosis and sensorimotor declines in a rat model of overuse injury[J]. *Connect Tissue Res*, 2020, 61(6):604-619.
- [35] Dussor GO, Helesic G, Hargreaves KM, *et al*. Cholinergic modulation of nociceptive responses in vivo and neuropeptide release in vitro at the level of the primary sensory neuron[J]. *Pain*, 2004, 107(1-2):22-32.
- [36] Fong G, Backman LJ, Andersson G, *et al*. Human tenocytes are stimulated to proliferate by acetylcholine through an EGFR signalling pathway[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 351(3):465-475.
- [37] Tompra N, van Dieën JH, Coppieters MW. Central pain processing is altered in people with Achilles tendinopathy[J]. *Br JSports Med*, 2016, 50(16):1004-1007.
- [38] Murphy MC, Rio EK, Chivers P, *et al*. Do people with unilateral mid-portion Achilles tendinopathy who participate in running-related physical activity exhibit a meaningful conditioned pain modulation (CPM) effect: a pilot study[J]. *J Sci Med Sport*, 2021, 24(5):441-447.
- [39] Vallance P, Crowley L, Vicenzino B, *et al*. Contralateral mechanical hyperalgesia and altered pain modulation in men who have unilateral insertional Achilles tendinopathy: a cross-sectional study[J]. *Musculoskelet Sci Pract*, 2021, 52:102353.
- [40] Docking SI, Rosengarten SD, Daffy J, *et al*. Structural integrity is decreased in both Achilles tendons in people with unilateral Achilles tendinopathy[J]. *J Sci Med Sport*, 2015, 18(4):383-387.
- [41] You HJ, Lei J, Pertovaara A. Thalamus: the 'promoter' of endogenous modulation of pain and potential therapeutic target in pathological pain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 139:104745.
- [42] Mkumbuzi NS, Mafu TS, September AV, *et al*. Conditioned pain modulation is not altered in recreational athletes with Achilles tendinopathy[J]. *Translational Sports Med*, 2021, 4:147-153.