건 회복: 기초 과학 및 현재의 진행 사항에 대한 검토

권영우 · 왕배위* · 이준구*^㉔

노원을지대학교병원 정형외과, 인제대학교 서울백병원 정형외과*

Tendon Healing: A Review of Basic Science and Current Progress

Young Woo Kwon, M.D., Pei Wei Wang, M.D.*, Jun-Ku Lee, M.D., Ph.D.*^㉔

Department of Orthopedic Surgery, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University,
 Department of Orthopedic Surgery, Inje University Seoul Paik Hospital*, Seoul, Korea

Received July 24, 2020

Revised July 28, 2020

Accepted July 28, 2020

Correspondence to:

Jun-Ku Lee, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery,
 Inje University Seoul Paik Hospital, 9
 Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 04551,
 Korea

Tel: +82-2-2270-0949

Fax: +82-2-2270-0023

E-mail: jg197@naver.com

Financial support: None.

Conflict of interests: None.

The tendon connects the muscles to the bones and transmits the loads generated by the muscles to the bones to move the joints, support the joints, and provide stability to the joints. Approximately 30% of patients complaining of musculoskeletal pain are associated with tendon disease, and approximately 50% of musculoskeletal injuries are caused by a tendon injury. Despite this frequent treatment of tendon damage, studies on the basic biology that provide scientific evidence for treatment, such as development, tendon injury, and healing, are still very limited. This review first summarizes the classification and composition of the tendon identified so far, the surrounding tissue, and the blood supply to the tendon. The limitations of the tendon recovery process after a tendon injury are also discussed. Finally, this review examines ways to improve tendon recovery and the biological approaches and tissue engineering that have been currently studied. In conclusion, innovative progress in promoting tendon healing has not been achieved despite the many advances in the basic structure of the tendon, and the cell and regulatory molecular factors involved in tendon recovery. Biological approaches and tissue engineering, which have become a recent issue, have shown many possibilities for the recovery of damaged cases, but further research will be needed until clinical application.

Key Words: Tendon, Structure, Blood supply, Injury, Healing, Tissue engineering

서론

건(tendon)은 근육을 골에 연결하여 근육에서 발생하는 부하를 골에 전달하여 관절을 움직이게 하고 관절을 지지하며 관절에 안정성을 부여하는 역할을 한다.¹⁾ 건은 중간 정도의 강성(stiffness)을 갖고 있기 때문에 근육과 골의 중간에서 외력을 완충시키며, 관절 운동 시에 수동적으로 에너지를 저장하고 방출하여 효율적인 관절 운동을 유도한다. 그러면서도 건 자체의 점탄성으로 인해 에너지를 분산하여 근육이나

뼈에 손상이 가는 것을 막아준다.²⁾

근골격계 통증을 호소하는 환자 중 30% 정도가 건 질환(tendon disease)과 연관되며,³⁾ 근골격계 손상의 대략 50% 정도를 건의 손상(tendon injury)이 차지한다.⁴⁾ 또한 현대인이 즐길 수 있는 스포츠의 종류가 다양해지며 이를 즐기는 인구가 증가하고 있어, 스포츠로 인한 건 손상 역시 증가하고 있다.

많은 경우의 건 손상은 긴장(strain) 혹은 부분 건파열의 형태로 나타나며 외과적 처치 없이 회복이 가능하지만 적절한 치료와 관리를 한다 하더라도 증상이 수개월간 지속되어

막대한 신체적 장애, 통증, 의료 비용 및 생산적 저하로 이어질 수 있다.⁵⁾ 건 손상의 29% 정도에서 보존적 치료 실패 이후 수술적 치료를 요하며, 통상적으로 완전 파열의 경우 수술적 치료를 통해 재연결시키거나 재부착을 시키지만 강도가 약한 반흔 조직으로 회복되어, 현재 보고된 연구에 따르면 정상 인장강도의 30%~70% 수준까지 다양한 회복 정도를 보이고 있다.⁶⁻⁸⁾ 결국 건 손상 이후 치료에는 여러 가지 요소가 작용하는 것으로 보이며, 때문에 그 결과 또한 일정하지 않다.^{3,4)}

이러한 빈번한 건 손상의 치료에도 불구하고 치료를 위한 과학적인 근거를 제공하는 건의 발생(development), 건 손상(injury) 이해, 회복(healing) 등의 기초 생물학에 대한 연구는 현재까지도 매우 제한적이다. 본 종설에서는 건의 기본적인 구조를 알아보고, 건 손상 이후 건 회복 과정의 현재까지의 이해에 대해 논의하고, 최근 각광 받고 있는 건 회복에 대한 연구를 소개하고자 한다.

건의 분류와 구성

건은 섬유성 결합조직에 해당하며, 근위부로 근육과 연결되어 근건 이행부(musculotendinous junction)를 가지며 원위부로 골과 연결되는 골건 이행부(osteotendinous junction)를 가진다. 주로 기계적인 기능을 가진 복합체로서 기본적인 구조적 형태와 생리적 기능은 건의 종류에 관계 없이 매우 유사하나, 해부학적 위치에 따라 세포외 기질(extracellular matrix)의 구성과 조직의 차이를 보이는데 이는 건에 작용하는 물리적인 외력의 특성에 따른 환경변화에 의한 것으로 추정된다.^{2,9-11)} 각각의 건은 해부학적 위치 및 기능에 따라 고유의 명칭을 가지고 있으면서도, 기타 건의 길이, 두께, 모양, 관절 내 혹은 외의 위치에 따라 다르게 분류된다.

또한 건 조직은 다른 연부조직과 비교하여 저세포성(hypocellularity) 및 저혈관성(hypovascularity)이기 때문에 손상 시 자연 회복이 어려우며, 이럴 경우 외과적 치료가 필요하다.²⁾ 건의 회복을 이해하고 적절한 치료 방법을 선택하기 위해서는 건과 건을 둘러싼 기본적인 구성에 대한 이해가 필수적이다.

1. 건의 세포 구성

건세포(tenocyte)와 건모세포(tenoblast)는 섬유모세포(fibroblast)에 해당하는 세포로, 건 내에 적은 세포의 비율 중 대부분(90%~95%)을 차지한다.¹¹⁾ 막대 모양으로 긴 건세포

와 달리, 건모세포는 방추형을 띠며 신생아 때에 주로 발견되어 나이가 들어가면서 건세포로 변화하여 성인이 된 건의 세포 구성 대부분을 차지한다.¹¹⁾ 이때 대사 능력도 떨어지게 되는데, 세포내 낮은 대사율은 성숙한 건세포가 오랜 기간 반복적으로 가해진 외력에 대해 허혈과 괴사의 위험 없이 버틸 수 있게 하며, 건의 기본 기능인 세포외 기질(extracellular matrix) 합성에 충실할 수 있게 한다.¹¹⁾ 건 손상 시에는 건모세포가 외부로부터 공급되거나 혹은 자체적으로 건세포가 변화하여, 초기에 주로 procollagen 합성 및 세포외 기질 합성을 통해 건 회복에 중요한 역할을 한다. 이후 재형성기에 건모세포는 다시 건세포로 변화한다.

기타 연골세포(chondrocyte), 윤활세포(synovial cell), 혈관세포(vascular cell), 비만세포(mast cell), 내피세포(endothelial cell), 축삭(axon) 등이 성숙한 건에 특정한 해부학적 위치에서 소량 발견이 되지만 역할과 기능에 대해 밝혀진 부분은 미미하다.¹¹⁾ 또 다른 세포로 최근 연구에 따르면 건과 부건막(paratenon)의 특징적인 미세환경(niche)에서 발견된 재생능력을 가진 TSPC (tendon stem/progenitor cells)이 존재하는데,¹²⁾ TSPC는 아킬레스건(Achilles tendon) 및 슬개건(patellar tendon)에서 분리되었으며 직접 혹은 영양 요소(nutritional factor) 분비를 통해 건의 발달과 재생에 기여하는 것으로 보고되고 있다.¹³⁻¹⁵⁾

2. 건의 세포외 구성

건의 세포외 구성은 각각의 건의 위치와 기능에 따라 다른데, 이는 건에 부하되는 물리적 부하 환경에 따른 것으로 판단된다.¹²⁾ 건의 55%~70%는 수분으로 구성되며 정상이나 병적인 건 기능에 핵심적인 역할을 하는 것으로 추정되며 이는 단백 다당(proteoglycan)과 연관된다. 수분을 제외한 건조 중량(dry weight)의 60%~85%를 건의 가장 중요한 구성요소인 교원질이 차지한다. 기타 elastin (4%), 단백 다당(4%), 당단백(glycoprotein) (2%)이 건을 구성하며, 단백 다당은 설명한 대로 건의 수분 함량과 연관되며 세부 항목으로 decorin, biglycan, fibromodulin 등이 해당한다(Fig. 1).^{2,4,16)}

건을 구성하는 교원질의 95%는 1형 교원질(collagen)로 구성된다. 제3형 교원질이 그 뒤에 가장 많고, 제2형의 경우 골관 부착부 섬유연골 부분에서 발견되며, 기타 다른 형의 교원질도 기타 적은 퍼센트를 이루고 있다.^{11,17)} 다만 제3형 교원질의 경우 건 손상 시에 가장 먼저 생성되며, 초기 회복에 중요한 역할을 한다. 건의 구성은 계층구조를 형성하고 있

Fig. 1. Tendon composition. ECM: extra-cellular matrix.

으며, 건세포에서 합성되는 가장 작은 단위인 tropocollagen으로 시작하여, 두 개의 $\alpha 1$ 분자 사슬과 한 개의 $\alpha 2$ 분자 사슬이 모여 삼차 구조 사슬(triple-helix peptide chain)을 만들어 제1형 교원질을 만든다. 이후 이것들이 모여 교원 원섬유(collagen fibril), 교원질 섬유(collagen fibers), 섬유다발(fiber bundle or primary bundle), 섬유속(fascicle, secondary bundle) 및 전체 건(tertiary bundle)을 구성한다(Fig. 2).^{8,17,18)}

섬유다발은 혈관, 신경 및 림프를 포함하는 느슨한 결합조직인 건내막(endotenon)에 둘러싸여 있고 이들이 모여 섬유속을 형성한다. 전체 건은 건내막과 비슷하고 인접한 구조인 건외막(epitenon)이라 불리는 구조로 둘러싸여 있고, 건내막과 격막을 통해 연결되며 전체 건을 담당하는 혈관, 림프, 신경을 함께 포함하고 있다.

최근에는 건을 직접적으로 구성하는 교원질을 제외한 비교적 잘 알려진 세포외 기질의 역할에 대해 연구가 진행되고 있으며, 현재까지 적은 양으로 존재하나 교원질이 건을 구성하는 역할 외에도, 근육에 발생한 힘을 골에 전달하는 과정에도 관여하며, 건의 미세 혹은 거시적 환경을 유지하여 건의 본래의 역할을 할 수 있게 도와주고 있다고 밝혀지고 있다. 그 중에서 효소 단백질 분류에 해당하는 leucine-rich proteoglycans (SLRPs), ADAMTS proteases, cross-linking enzymes 등은 교원질의 섬유질화를 통한 건의 구성에 중요한 역할을 한다고 보고되고 있다.¹⁹⁾

3. 기타 건 주변 조직

일부의 건에는 건외막의 바깥쪽에 존재하는 느슨한 유륜 결합조직(areolar connective tissue)의 부건막(paratenon)이

Fig. 2. Tendon structure.

존재하고, 이때 건외막과 부건막이 두 층의 윤활집(synovial sheath)을 둘러싸며 소위 peritenon으로 불리는 구조를 형성한다.^{2,11)} 하지만 수부나 족부와 같이 많은 여러 부분에서 건의 주행 경로가 급격히 굴절되면서 마찰력을 많이 받는 부분에는 이러한 외력을 극복하기 위해 부건막이 없이 진성 건막(tendon sheath)으로만 둘러싸여 있다.

기타 건 외 관련 조직으로 섬유집(fibrous sheath or retinaculum)과 윤활집이 있다. 섬유집은 대표적 예로 손목이나 발목에서 발견되며, 윤활집을 둘러싼 섬유연골(fibrocartilaginous) 구조물로 건의 주행을 용이하게 하며, 골과 직접적인 접촉을 막아줘서 마찰력에 의한 건 손상을 막아준다. 윤활집은 건과 마주하는 장측(visceral)과 섬유집과 맞닿는 벽측(parietal)의 두 겹의 얇은 장막으로 구성되어 있으며, 사이에 윤활액(synovial fluid)을 포함하고 있어 주로 건이 섬유집 내에서 부드러운 주행을 역할을 한다. 이러한 진성 윤활집은 주로 건의 주행방향이 갑자기 굴절되는 부위 혹은 효율적인 윤활작용이 필요한 부분에서만 존재한다.

건의 혈액 공급(Vascularity)

근육, 활액막, 골과 같은 다른 근골격계 조직들에 비해 건의 혈류 공급은 상대적으로 떨어지면서도 다양한 방법을 통해 이루어진다. 건의 주된 공급원은 건을 따라 주행하는 혈관, 윤활막(synovium), 혹은 부건막으로부터 확산에 의한 간접적인 공급에 의해 이루어지며, 일부에 있어 혈관에 의한 직접적인 공급 또한 이루어진다.

1. 직접적인 혈액 공급

건에 직접적인 혈액 공급은 각각 구분되는 세 가지 해부학적 구조물로 이루어진다. 주로 근건 접합부를 통과하는 근육으로부터 기시되거나, 건부착 부위의 골막(perosteal insertion)으로부터 기시되는 내재적 시스템(intrinsic system)을 통하거나, 마지막으로 부건막(paratendon), 중건막(mesotenon), 혹은 계대(vincular)라고 불리는 건을 둘러싼 다양한 결합조직으로부터 기시되는 외재적 시스템(extrinsic system)을 통해 이루어진다(Fig. 3).²⁾ 내재적 시스템과 외재적 시스템을 통한 혈액 공급 비율은 건에 따라 매우 다양한 양상을 보인다.

건에 혈액 공급을 하는 혈관들은 건 외막에서 혈류망을 이룬다. 이러한 혈류망으로부터 종축혈관들이 기시되어 교원 다발 사이 또는 건내막을 따라 주행한다. 예를 들어, 아킬레스건과 같은 건들은 결합조직으로 둘러싸여 있어 혈류가 건의 어느 지점에서든지 건을 통과할 수 있는 부건막을 갖고 있다. 하지만 손과 발에 위치한 다른 건들은 윤활막으로 둘러싸여 있고, 이 활액막은 다시 중건막(mesotenon)과 연결되어 있어서 이를 통해 혈류나 림프 공급, 신경지배를 받는다. 특히, 수지나 족지의 혈액 공급은 건의 닿는 부분에 계대(vincular)라고 하는 삼각형 모양의 섬유끈이 존재하는데, 원위 부분에

국한된 혈류 공급을 극복하기 위해 윤활막에 의해 분비되는 활액(synovial fluid)으로부터 간접적인 확산에 의해 필요한 영양의 약 90%를 공급받게 된다.^{11,12)}

건과 골 사이의 접합은 골로 섬유성이나 섬유연골성 두 가지 형태가 있을 수 있다. 섬유성 접합의 예로 거위발근(pes anserius)이 해당하며, 섬유성 접합에서 건의 교원섬유는 성장과 발달 시기에는 골막으로 삽입되고 성숙기에는 골로 직접 삽입된다. 섬유연골성 접합은 좀 더 복잡한 과정을 가진다. 건, 비석회화 섬유연골, 석회화 섬유연골, 그리고 골의 특징적인 구역으로 점차적으로 전환하며 골에 삽입되는데, 이러한 특성은 건에 부하되는 힘을 분산시키며, 이러한 대표적 예로 견관절의 회전근개가 해당한다.²⁰⁾ 골과 건 사이의 삽입 부위에 연골층이 있는 경우, 직접적인 혈류 공급이 아닌 골과 건의 혈관들이 골막의 혈관들과 문합하여 간접적인 혈류 공급을 이루게 된다.

2. 저혈관성 부위

극상건,²¹⁾ 이두건,⁹⁾ 아킬레스건,²²⁾ 슬개건,²³⁾ 후경골건²⁴⁾의 경우 다른 부분에 비해 혈액 공급이 떨어지는 저혈관성 부위에 대해 알려졌다. 건 내 혈류 저하와 건 파열의 직접적인 증거는 밝혀지지 않았지만, 이러한 부분은 퇴행성 변화와 건파열의 연관성이 있다고 보고되었다. 그럼에도 Aström²⁵⁾은 아킬레스건의 혈관성이 떨어진다고 여겨지던 부분이, 건 실질 내에서는 혈류를 통한 영양 공급이 다른 건의 부분과 균일함을 laser doppler flowmetry를 이용하여 증명하였다. 견관절에서 극상건의 퇴행성 변화 역시 혈류 저하보다는 노화에 의한 현상이라는 주장이 제시되고 있으며, 그 근거로 다른 견관절 회전근개의 혈류 저하 부분이 극상건의 병변과 일치하지 않음을 제시하였다. 극상건 내 저혈류 부분이 상완골두의 압박

Fig. 3. Extrinsic direct blood supply through the Vincular system (A) and Mesotenon (B).

력을 받는 외인적 인자에 의한 2차적인 소견일 수 있으며, 단순한 건 내 혈류 저하만이 아닌 다른 요소들의 복합적인 요인으로 건의 퇴행성 변화와 파열이 발생한다고 보고되고 있다.^{21,26)} 결국 건의 저혈관성 부위에 대해서는 현재까지 논란이 있으며 추가적인 연구가 필요한 부분이다.

건의 회복(Tendon healing)

건은 앞서 언급한 바와 같이 대부분이 세포와 기질로 구성되어 있고, 대사율이 낮으며 혈관성이 떨어져, 다른 조직에 비해 회복력이 떨어진다. 더욱이, 건 회복의 연구도 주로 절단된 건의 동물모델이나 파열이 발생한 사람의 건을 통해 이루어져 왔으며, 사람의 건병증의 회복에 대해서는 여전히 이해가 부족한 상태이다.

1. 건 회복의 단계(phase)

건의 회복은 염증기(inflammation phase), 증식기(proliferation phase), 재형성기(remodeling phase)를 거쳐 회복된다. 각각의 단계는 일부 겹쳐진 진행양상을 보이며 단계에 따라 각각 다른 세포에 의한 특징적인 사이토카인(cytokine)이 활성화된다(Fig. 4).

초기에는 친염증 사이토카인이 주로 작용을 하고, 후기로 갈수록 항염증 및 회복과 연관된 사이토카인이 우세하게 된다. 염증기는 손상 조직의 혈종으로부터 시작하여, 이 혈종이 지지체(scaffold)의 역할을 하며 주변으로 단핵구(monocyte), 대식세포(macrophage) 및 호중구(neutrophil) 등과 같은 염증 세포들이 침윤하게 되고, 이러한 염증 세포들은 혈종과 괴사된 조직들을 제거하기 시작한다.^{2,11)} 대식세포의 경

우 섬유모세포를 모이게 하고, 혈관 생성에도 관여하며 모여든 섬유모세포는 손상된 건 공간을 채워 나간다. 또한, 혈종에 존재하는 이러한 세포들은 transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor-I (IGF-I), platelet-derived growth factor (PDGF)들을 통해 국소적 염증 반응을 유발시키는데, 특히 TGF- β 와 IGF-I의 경우 주로 제3형 교원질의 생산을 유도하며 이후 섬유모세포를 끌어들이며 증식기로의 전환을 유도한다고 보고되고 있다. 이러한 염증기는 수상 이후 3-7일까지 지속된다.⁸⁾ 이 시기의 건의 강도는 건 내에 존재하는 혈종에 좌우되며, 건 봉합을 시행할 경우 봉합의 정도에 따라 강도가 결정된다.

증식기는 수상 이후 수일 내에 시작하며, 세포수의 증가와 세포와 기질의 팽창이 특징적이다. TGF- β 와 IGF-I의 농도가 수주 동안 높은 상태로 유지되며, 염증기를 거치며 건 내막과 건외막으로 이동한 섬유모세포가 증식을 하게 된다. 증식된 건세포, 섬유모세포, 염증세포들은 basic fibroblast growth factor (bFGF)와 vascular endothelial growth factor (VEGF)를 분비하고 이는 혈관 형성을 촉진한다. 뿐만 아니라 제3형 교원질의 합성을 증가시켜 손상 부위의 반흔 조직을 형성하고, 증식기 말기에는 손상 부위는 물과 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycans, GAGs)을 높은 상태로 유지하게 된다.^{17,18)}

재형성기는 손상 후 1-2개월경부터 시작되며, 침착된 교원질의 재구성을 특징으로 한다. 세포 수와 제3형 교원질 및 세포와 기질의 합성이 감소한다. 재형성 시기는 증식기와 겹쳐지며 세포의 활성화도가 줄어들면서 섬유 기질의 증가를 이끌어간다. 전체적으로 제3형 교원질, 혈관성, 세포성, 수분량이 감소하면서 반흔 조직을 형성한다. 흡수된 제3형 교원질은 제1형 교원질로 대체되면서, 교원질 방향의 장력의 방향에 맞춰

Fig. 4. Tendon repair process in humans. The healing of ruptured tendons passes through three main phases, inflammatory, proliferative, and remodeling phase, which contains the distinctive cell and molecular cascades. These phases overlap, and their duration depends upon the location and severity of the tendon injury.

규칙적으로 재배열되어 손상 부위의 역학적 강도는 증가한다.^{18,27)} 이러한 재형성 과정이 수개월에서 1년 이상 지속되면서 건의 장력은 증가하지만, 손상 전 상태로 회복되지는 않는다.

대부분의 혈관을 포함한 건과 인대는 적어도 어느 정도 치유 능력을 가지고 있고 시간이 지남에 따라 재형성되어 흉터(Scar)를 형성할 수 있지만 회전근개(rotator cuff)나 관절내 인대(intra-articular ligament)와 같은 무혈성 건(avascular tendon)은 일반적으로 이러한 회복 능력을 가지고 있지 않다.

2. 내인성 회복과 외인성 회복(intrinsic healing and extrinsic healing)

일반적으로 건의 회복 과정은 두 가지 중첩된 메커니즘으로 구성된다. 회복에 관여하는 섬유모세포와 염증세포들이 어디에서부터 기인하느냐에 따라 내인성 회복과 외인성 회복 과정으로 분류할 수 있다. 내인성 회복 과정은 이러한 세포들이 건내막(endotenon)과 건외막(epitenon)으로부터 이동해 오고, 외인성 회복 과정은 건 주변의 건초, 골막, 피하조직 등의 주위 조직으로부터 이동해 온다. 두 과정 모두 건의 회복에 관여하지만 회복의 결과에는 차이가 있다. 외인성 회복 과정은 시기적으로 초기에 관여하며 유착을 유발하는 반면, 내인성 회복 과정은 상대적으로 유착이 심하지 않으며, 교원질과 글리코사미노글라칸을 더욱 많이 합성하기 때문에 역학적 강도 또한 높다. 두 과정의 건 회복에 대한 관여도는 외상의 정도, 건의 윤활집의 존재 유무, 건의 위치, 재활 방법 등 많은 요인들에 의해 결정된다.^{28,29)}

3. 건 회복의 제한점(limitations of healing)

1) 유착(adhesion)

윤활집 내 건 손상 후 유착 형성은 임상적으로 중요한 문제를 야기한다.⁸⁾ 건의 손상이나 수술 시 윤활집이 파괴되면 주변 조직에서 나오는 과립조직(granulation tissue)과 건세포가 봉합이 시행된 부위로 침투하게 된다. 이렇게 침투한 외인성 세포는 내인성 건세포보다 우세하여 주변 조직과 봉합 부위를 유착시킨다. 굴곡건 손상의 30%에서 기능적 장애를 유발하는 유착이 발생하나, 정확한 원인에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않았다.⁸⁾ 비록 동물실험을 통한 연구이나, 건유착과 관련된 중요한 요소로 최초 건 손상 정도와 그에 따른 건 봉합, 그리고 이후 봉합된 건에 작용하는 물리적 부하가 중요

한 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다.^{8,30-32)}

2) 흉터(scarring)

건 회복의 재형성기는 강화단계(consolidation stage)와 성숙단계(maturation stage)로 나누어 진다.¹¹⁾ 강화단계에서 봉합된 조직들은 콜라겐 1의 합성 비율이 높은 특성을 보이는 섬유질로 변화한다.¹⁾ 그리고 성숙단계를 거치며 섬유조직은 점차 흉터조직으로 변화하며, 건의 혈류와 건세포 대사가 감소하고 콜라겐 다발의 두께가 증가하는 변화를 거친다. 이렇게 형성된 흉터 조직은 손상 전의 건과는 다른 생체 역학적 특성을 가지게 되는데, 강도(strength)가 감소하고 강성(stiffness)이 증가하며 유착 형성에 더 취약한 상태가 된다.⁶⁾ 아킬레스건이 절단된 동물연구에 따르면 자연 회복된 양의 12개월째 아킬레스건 파열력(rupture force)은 정상치의 56.7%에 불과했다.⁶⁾

건 회복의 증진 관련 요소 및 최근의 동향

1. 외과적 건봉합술

건이나 근육의 손상을 치료하기 위해 봉합술이 필요한 경우가 많다. 건을 봉합하는 것을 건 봉합술(tenorrhaphy)이라 한다. 봉합은 회복 과정 동안 절단 단이 서로 붙어 있도록 위치를 유지시켜주는 것이 목적이다. 건 봉합과 관련하여 많은 방법들이 소개되었고, 파열된 건의 특성과 술자의 선호도에 따라 임상에서는 다양하게 사용되고 있다.

굴곡 건에서 봉합의 강도는 봉합 단면을 통과하는 봉합사의 코어(core) 수와 비례한다. 8가닥으로 봉합한 건은 4가닥으로 봉합한 건에 비해 최대 강도(ultimate force)와 강성(rigidity)이 증가하였고, 변형률(strain)이 감소하였다.³³⁾ 따라서 Kessler와 Tajima 등 고전적인 코어 봉합술은 봉합 부위에 2가닥의 봉합사만을 사용하는 반면, 보다 발전된 봉합법에서는 건외막 봉합(epitenon stitch) 외에 4가닥에서 8가닥의 봉합사를 봉합 단면에 통과시키려고 한다. 이러한 봉합의 인장 강도는 건의 유착과 관절의 강직에 영향을 미치는 수술 이후 운동 시작 시점과 관련이 있다.

코어를 통과하는 봉합사의 개수 외에도, 굴곡 건 봉합 시 코어 봉합사가 건의 수장측(volar) 절반을 파지해야 건의 혈류저항을 최소화할 수 있다는 주장과 배측(dorsal) 배치가 더 우수한 pull-out 강도를 나타낸다는 주장이 대립하고 있다.³⁴⁾ 봉합사의 유형 또한 봉합 강도에 중요한 역할을 담당한다.

Loutzenheiser 등³⁵⁾에 따르면 복선사(braided sutures)는 관절 경하 회전근개 봉합 시 단사(monofilaments)보다 우수한 결과를 보인다고 보고된 바 있다. 이와는 대조적으로 굴곡 건의 봉합 시 복선사는 단사 봉합에 비해 봉합부의 마찰이 심하고 건의 변형을 유발할 가능성이 높다고 보고되고 있어³⁶⁾ 봉합을 필요로 하는 건에 따라 봉합사의 신중한 선택이 필요하다.

2. 회복운동 전략(rehabilitation strategies)

근육을 통해 전달되는 하중 환경/loading environments)은 건의 발달, 기계적 특성을 포함한 항상성 유지 및 손상 이후 회복과 관계된 필수적 요소이다.³⁷⁾ 손상된 건에서 근육을 통해 전달되는 건의 하중은 내인성 회복을 증진시키고 건의 유착을 줄일 수 있으나, 봉합된 건의 회복을 방해하거나 재파열을 발생시킬 수도 있다.^{8,30)} Maeda 등³²⁾은 쥐를 이용한 연구에서 손상된 건에 가해지는 물리적 하중이 건세포 내에서 제3형 교원질 mRNA 합성을 증가시키고, 성장인자의 농도를 증가시켜서 결국 세포의 합성과 분화를 촉진시킴을 보여주었다.

건 봉합 후 인장 강도는 10일까지 급격히 약해지며 그 이후로 서서히 증가하여 봉합 후 10-12주가 되면 재활 중 상당한 강도의 능동적 움직임을 견딜 수 있을 정도로 회복된다. 따라서 봉합 후에는 일정한 기간 동안 건 및 근육이 이완된 상태로 고정하여 보호해 주는 것이 좋으나, 장기간의 고정 시 심한 유착을 초래할 수 있으므로 이를 피하기 위해 봉합 후 건의 근위부를 이완시킨 상태로 시행하는 다양한 형태의 조절된 조기 운동이 필요하다.

그러나 건 봉합 후 최적화된 회복치료 전략은 특정한 건의 환경과 기능적 요건에 따라 달라진다. 예를 들어, 굴곡건의 봉합 후 성공적인 회복은 원위부의 원활한 기능을 위한 건의 활주(gliding)와 강도를 모두 필요로 한다. 굴곡건의 봉합 후 지속된 고정은 건과 윤활집 사이의 유착을 유발하고, 건의 이동(excursion)을 제한하여 손가락의 관절 운동 및 건의 강도를 감소시킨다.³⁷⁾ 수동 회복운동(passive motion rehabilitation)은 동물모델과 임상연구 모두에서 수술 후 기능회복을 크게 향상시켰을 뿐만 아니라 수술 후 고정을 유지한 경우와 능동 회복운동(active force rehabilitation)을 시행한 경우에 비하여 건의 활주가 개선되었고 증가된 건의 회복 강도를 보여주었다.^{31,38)}

반면에, 쥐를 이용한 회전근개 동물모델 연구는 건 봉합 후 일정기간의 고정이 회전근개 봉합 후 발생할 수 있는 봉합

부위 결손을 예방하고 회복을 돕는 긍정적 측면을 강조한 바 있다.³⁹⁾ 이 연구에 따르면 보호적 고정법(protective immobilization)은 봉합술 후 다른 회복운동 방법들과 비교하여 향상된 우수한 회복 결과를 보여주었다. 또한, 최근 연구결과들에 따르면 수술 후 처음 3-6개월 이내에 환자에서 회전근개의 재파열이 발생한다고 보고되고 있는데 이는 이러한 수술 후 회복운동 시 보수적인 접근방식을 뒷받침하는 결과이다.^{40,41)} 결국 건에 부하되는 하중이 건 회복에 미치는 영향은 좀 더 복잡하기 때문에, 건 봉합 후 유착을 최소화하고 재파열의 가능성을 낮추기 위한 최적화된 회복치료 전략을 봉합한 건의 환경과 기능적 요건에 따라 달리해야 할 필요성이 있다.

3. 생물학적 접근 및 조직공학(biologic approach and tissue engineering)

1) 성장 인자(growth factors)

많은 연구자들이 건의 회복 및 발달과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 다양한 성장인자를 조절함으로써 건의 회복을 강화하려고 노력해 왔다. bFGF, GDF5, GDF6 (BMP13), GDF7 (BMP12), IGF1, PDGF, TGF- β 1, VEGF 및 이들의 조합이 이러한 성장인자에 포함되며 훨씬 방대한 양의 성장인자들이 존재한다고 추측하고 있다.⁴²⁾ 이러한 성장인자를 회복을 필요로 하는 건까지 전달하기 위해 연구자들은 보다 지속적인 성장인자 방출을 위해 재조합 단백질(recombinant protein), 과발현 벡터(overexpression vectors) 및 생체물질 운반체(biomaterial carriers)를 비교적 간단한 국소주입을 통해 사용해 왔다. 전반적으로 이러한 성장인자 치료는 특히 건회복의 초기단계에서 어느 정도 이점을 제공하고 있는 것으로 보인다. 그러나 장기적으로는 그 효과가 제한적이고, 그 결과 또한 일관된 양상을 보여주지 못하는 상태이다.⁴²⁾

2) 혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma)

지난 10년간 스포츠 손상치료에서 생물학적 활성을 갖는 부산물의 활용에 대한 관심이 크게 증가하고 있다. 이러한 주목을 받고 있는 치료법 중 가장 널리 사용되고 있는 것은 혈소판과 혈장이 농축되어 있는 혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma, PRP)이다. PRP는 PDGF, VEGF, TGF- β , EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), IGF 등의 다양한 성장인자들이 존재한다고 알려져 있다.^{17,43)}

지난 20년 동안 다양한 정형외과 영역에서 PRP 사용의 유용성을 뒷받침하는 많은 기초과학연구와 동물실험이 시행되었다.¹⁷⁾ PRP에 관한 과학적 근거는 계속 축적되고 있지만, 건의 치료에서 PRP 치료의 효과에 대한 부정적인 연구도 역시 지속적으로 보고되고 있다. 그러나 그 효과에 대해 결정적인 근거를 제공할 만한 확정적인 수준 높은 임상연구는 현재까지 보고되지 않은 상태이다. 가장 큰 원인은 환자 개인의 혈장마다 언급한 성장인자의 개인적인 편차가 크며 채취 시마다 일정치 않기 때문일 것으로 추정하고 있다. 뿐만 아니라 PRP를 채취하는 과정에 대한 프로토콜 또한 적립되지 않았으며, 각각의 건 치료에 필요한 PRP의 구성, 수량, 빈도 등 PRP 임상적 적용 또한 확립되지 않은 것이 또 다른 하나의 큰 원인일 가능성이 높다. 현재 PRP는 2019년 11월 1일 신의료기술 평가 고지(제2019-243호)상 보조치료에 반응하지 않는 상과염 환자에 한해서만 신의료 기술로 인정을 받았지만, 그마저도 보험 적용 여부에 대해서는 건강보험심사평가원에서 심사 진행 중에 있다.

3) 줄기세포(stem cells)

분화능에 따라 어떤 세포로도 분화가 가능한 배아줄기세포(embryonic stem cells) 혹은 유도만능줄기세포(induced-pluripotent stem cells)가 있으며, 상대적으로 분화능은 떨어지지만 중피줄기세포(mesenchymal stem cells, MSCs)는 골수, 제대혈, 지방 조직, 양막 조직 등 다양한 부분에서 채취가 용이하다. 이 세포들은 건의 손상 부위에 직접 적용하거나 건의 회복이 진행되는 동안 지지체로서 기능을 하는 보충기질(carrier matrix)에 적용할 수 있다.¹¹⁾ 분화능이 좋을수록 조직 회복력이 뛰어날 것으로 생각되나, 기형종(teratoma) 발생 또한 증가한다. 무엇보다 윤리적인 문제로 대부분의 줄기세포 연구는 동물실험을 통해 이루어졌으며, 사람을 대상으로 한 연구는 제한된다. Hernigou 등⁴⁴⁾은 전체 90명의 회전근개 환자 중, 관절경적 건봉합술에 추가로 bone marrow-derived MSCs를 받은 45명의 그룹에서 회전근개의 유의한 회복 결과와 재파열의 감소를 보고하였다. van den Boom 등⁴⁵⁾이 건 병증에서 체계적 문헌 분석을 시행하였고, 8개의 level 3의 근거 중심 연구에서 줄기세포가 건 치료에 도움을 준다고 보고하였다. 그럼에도 불구하고 해당 연구들이 상당한 편견의 위험이 있고, 줄기세포 사용에 대한 임상적 적용에 근거가 부족하며 심각한 부작용의 위험으로 임상적 적용을 해서는 안 된다고 저자들은 결론 지었다.

4) 생물학적 주형(biologic scaffold)

건의 치료에 있어 동종 이식은 1900년대 초에 동종 인간의 양막을 화상, 궤양, 건이나 신경 봉합, 감염된 상처 치료에 사용하였다.¹⁷⁾ 자가 이식이 가지고 있는 공여부 손상과 채취 가능한 크기의 제한의 단점을 극복했지만, 동종 이식은 자가 건에 비해 면역 거부 반응이 문제가 되며 최종적으로 생체 안착률이 떨어진다.

대표적인 생물학적 동종 이식 제제는 GraftJacket (Wright Medical, Memphis, TN, USA)이다. 이는 인체 진피 제제로 건이나 인대에 추가적인 물리적 보강과 손상된 조직을 보호하는 역할을 한다. 주로 교원질로 이루어졌으며, 세포가 없는 조직으로 이식 이후 주형으로 작용하여, 자가 세포들이 이동하고 자라며, 혈관화를 유도한다.¹⁷⁾ Barber 등⁴⁶⁾은 급성 아킬레스건 손상에서 시행한 사체 연구에서, 단순 아킬레스건 봉합 이외에 추가로 GraftJacket을 추가로 이식한 그룹에서 봉합 강도와 경도에 유의미한 우위를 보였고, 이를 사용함으로써 빠른 재활과 회복의 장점이 있다고 결론 지었다.

특히나 정형외과 영역 중에서는, 건관절의 회전근개 봉합과 관련하여 GraftJacket과 같은 진피(dermis) 제제 혹은 소장 점막하층(small intestinal submucosa) 제제 등 다양한 생물학적 지지체로 봉합의 고정력을 강화하는 연구를 지속해왔다. 보강이식물(augmented grafts)은 건과 유사한 생화학적 구조를 가지며 일반적인 일차 봉합에 비해 우수한 봉합 강도와 고정력을 보여주고 있다.^{47,48)}

최근에는 생물학적 주형이지만 사람이 아닌 주로 돼지의 인체에서 채취한 이종 이식이 상품화되어 임상에서 적용되고 있다. 또한 비생물학적 제제로 합성 이식물이 개발되었지만, 이는 이식 이후 물리적 실패 혹은 생체 조직과 불일치의 문제가 제기되고 있다.¹¹⁾ 이러한 다양한 생물학적 이식물과 합성 이식물의 지속적인 개발과 주목할 만한 실험적 연구결과에도 불구하고, 실제 임상에서 적응증에 대해서는 아직까지 정립되지 않고 있다.¹⁷⁾

결론

건은 독특한 구조, 기능, 역학적 특성을 가진 복합적인 조직이다. 이 중요한 결합조직의 손상은 상당한 고통과 신체적 장애를 유발할 수 있다. 그동안의 노력으로 건의 기본적인 구조, 건 회복에 관여하는 세포 및 조절 분자 인자에 대한 많은 진전이 있었음에도 현재까지 건의 회복을 증진시키는 데 있어 혁신적인 발전은 이루지 못하고 있다. 때문에 건의 치료와

회복은 많은 연구의 관심 대상이다. 본 종설에서는 건의 회복 중 발생하는 생물학적, 구조적, 기계적 변화에 대한 현재의 연구성과뿐만 아니라 손상된 건을 치료하고 회복을 강화하는 데 적용되고 있는 전략에 대해 기술하였다. 마지막으로 최근 이슈가 되는 생물학적 접근 및 조직공학은 손상된 건 손상에 많은 가능성을 보여줬지만, 임상적 적용까지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

현재까지 과학적으로 증명된 건 손상의 치료법은 제한적이며, 본 종설에서 논의되었던 건의 회복을 위한 최적화 전략은 모두 현재 개발 초기 단계에 있다. 그러나 건의 기능과 회복에 대한 지속적인 관심과 체계적인 연구가 진행되고 있는 바 앞으로 건 치료와 재생에 대한 향상된 기술 개발이 이루어지고 구체적인 치료 전략으로 발전할 것으로 생각된다.

요 약

건은 근육을 골에 연결하여 근육에서 발생하는 부하를 골에 전달하여 관절을 움직이게 하고 관절을 지지하며 관절에 안정성을 부여하는 역할을 한다. 근골격계 통증을 호소하는 환자 중 30% 정도가 건질환과 연관되며, 근골격계 손상의 대략 50% 정도를 건의 손상이 차지한다. 이러한 빈번한 건 손상의 치료에도 불구하고 치료를 위한 과학적인 근거를 제공하는 건의 발생(development), 건 손상(injury) 이해, 회복(healing) 등의 기초 생물학에 대한 연구는 현재까지도 매우 제한적이다. 본 종설에서는 건의 분류와 구성, 건 주변 조직과 건의 혈액 공급에 대해 현재까지 연구된 사실들을 확인하고, 건 손상 이후 건의 회복 과정 시 발생하는 제한점에 대해 고찰해 보고자 하였으며, 건회복을 증진시키기 위한 방법과 최근에 연구 중인 생물학적 접근 및 조직공학에 대해 소개하고자 한다. 결론적으로 그동안의 노력으로 건의 기본적인 구조, 건 회복에 관여하는 세포 및 조절 분자 인자에 대한 많은 진전이 있었음에도 현재까지 건 회복을 증진시키는 데 있어 혁신적인 발전은 이루지 못하고 있다. 건의 기능과 회복에 대한 지속적인 관심과 체계적인 연구가 진행되고 있는 바 앞으로 건 치료와 재생에 대한 향상된 기술 개발이 이루어지고 구체적인 치료 전략으로 발전할 것으로 생각된다.

색인 단어: 건, 구성, 혈액 공급, 손상, 회복, 조직 공학

ORCID

권영우, <https://orcid.org/0000-0001-8575-057X>

왕배위, <https://orcid.org/0000-0003-4723-4368>

이준구, <https://orcid.org/0000-0003-4640-9357>

References

- Sharma P, Maffulli N: Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am*, 87: 187–202, 2005.
- Bordoni B, Varacallo M: Anatomy, tendons. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing: 2020 Jan [updated 2020 Jul 31; cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513237/>.
- Tozer S, Duprez D: Tendon and ligament: development, repair and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 75: 226–236, 2005.
- Wu F, Nerlich M, Docheva D: Tendon injuries: basic science and new repair proposals. *EFORT Open Rev*, 2: 332–342, 2017.
- Rees JD, Wilson AM, Wolman RL: Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)*, 45: 508–521, 2006.
- Bruns J, Kampen J, Kahrs J, Plitz W: Achilles tendon rupture: experimental results on spontaneous repair in a sheep-model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 8: 364–369, 2000.
- Zafar MS, Mahmood A, Maffulli N: Basic science and clinical aspects of achilles tendinopathy. *Sports Med Arthrosc Rev*, 17: 190–197, 2009.
- Titan AL, Foster DS, Chang J, Longaker MT: Flexor tendon: development, healing, adhesion formation, and contributing growth factors. *Plast Reconstr Surg*, 144: 639e–647e, 2019.
- Benjamin M, Ralphs JR: The cell and developmental biology of tendons and ligaments. *Int Rev Cytol*, 196: 85–130, 2000.
- Schweitzer R, Chyung JH, Murtaugh LC, et al: Analysis of the tendon cell fate using Scleraxis, a specific marker for tendons and ligaments. *Development*, 128: 3855–3866, 2001.
- Lim WL, Liao LL, Ng MH, Chowdhury SR, Law JX: Current progress in tendon and ligament tissue engineering. *Tissue Eng Regen Med*, 16: 549–571, 2019.
- Leong NL, Kator JL, Clemens TL, James A, Enamoto-Iwamoto M, Jiang J: Tendon and ligament healing and current approaches to tendon and ligament regeneration. *J Orthop Res*, 38: 7–12, 2020.
- Lee WY, Lui PP, Rui YF: Hypoxia-mediated efficient expansion of human tendon-derived stem cells in vitro. *Tissue Eng Part A*, 18: 484–498, 2012.
- Mienaltowski MJ, Adams SM, Birk DE: Tendon proper- and peritenon-derived progenitor cells have unique tenogenic properties. *Stem Cell Res Ther*, 5: 86, 2014.
- Mienaltowski MJ, Adams SM, Birk DE: Regional differences in stem cell/progenitor cell populations from the mouse achilles tendon. *Tissue Eng Part A*, 19: 199–210, 2013.

16. Aparecida de Aro A, Vidal Bde C, Pimentel ER: Biochemical and anisotropical properties of tendons. *Micron*, 43: 205–214, 2012.
17. Nelson E, Jones NEH, Brandt M: Biologics for tendon surgery. *Clin Podiatr Med Surg*, 37: 601–608, 2020.
18. Sharma P, Maffulli N: Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 6: 181–190, 2006.
19. Taye N, Karoulias SZ, Hubmacher D: The “other” 15–40%: the role of non-collagenous extracellular matrix proteins and minor collagens in tendon. *J Orthop Res*, 38: 23–35, 2020.
20. Frank CB, Shrive NG, Lo IKY, Hart DA: Form and function of tendon and ligament. In: Einhorn TA, O’Keefe RJ, Buckwalter JA ed. *Orthopaedic basic science: foundations of clinical practice*. 3rd ed. Rosemont, American Academy of Orthopaedic Surgeons: 191–222, 2007.
21. Ling SC, Chen CF, Wan RX: A study on the vascular supply of the supraspinatus tendon. *Surg Radiol Anat*, 12: 161–165, 1990.
22. Schmidt-Rohlfing B, Graf J, Schneider U, Niethard FU: The blood supply of the Achilles tendon. *Int Orthop*, 16: 29–31, 1992.
23. Clancy WG Jr, Narechania RG, Rosenberg TD, Gmeiner JG, Wisniewski DD, Lange TA: Anterior and posterior cruciate ligament reconstruction in rhesus monkeys. *J Bone Joint Surg Am*, 63: 1270–1284, 1981.
24. Frey C, Shereff M, Greenidge N: Vascularity of the posterior tibial tendon. *J Bone Joint Surg Am*, 72: 884–888, 1990.
25. Åström M: Laser Doppler flowmetry in the assessment of tendon blood flow. *Scand J Med Sci Sports*, 10: 365–367, 2000.
26. Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP: The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res*, 4: 252–260, 2002.
27. Abrahamsson SO: Matrix metabolism and healing in the flexor tendon. Experimental studies on rabbit tendon. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg Suppl*, 23: 1–51, 1991.
28. Molloy T, Wang Y, Murrell G: The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med*, 33: 381–394, 2003.
29. Hogan MV, Bagayoko N, James R, Starnes T, Katz A, Chhabra AB: Tissue engineering solutions for tendon repair. *J Am Acad Orthop Surg*, 19: 134–142, 2011.
30. Legrand A, Kaufman Y, Long C, Fox PM: Molecular biology of flexor tendon healing in relation to reduction of tendon adhesions. *J Hand Surg Am*, 42: 722–726, 2017.
31. Takai S, Woo SL, Horibe S, Tung DK, Gelberman RH: The effects of frequency and duration of controlled passive mobilization on tendon healing. *J Orthop Res*, 9: 705–713, 1991.
32. Maeda E, Shelton JC, Bader DL, Lee DA: Differential regulation of gene expression in isolated tendon fascicles exposed to cyclic tensile strain in vitro. *J Appl Physiol*, 106: 506–512, 2009.
33. Boyer MI, Gelberman RH, Burns ME, Dinopoulos H, Hofem R, Silva MJ: Intrasynovial flexor tendon repair. An experimental study comparing low and high levels of in vivo force during rehabilitation in canines. *J Bone Joint Surg Am*, 83: 891–899, 2001.
34. Diao E, Soejima O, Lotz J, Hariharan J: Randomized biomechanical study of zone II human flexor tendon repairs. *J Hand Surg Am*, 24: 871–873, 1999.
35. Loutzenheiser TD, Harryman DT 2nd, Ziegler DW, Yung SW: Optimizing arthroscopic knots using braided or monofilament suture. *Arthroscopy*, 14: 57–65, 1998.
36. Singer G, Ebrahizadeh E, Jones NF, Meals R: Use of the Taguchi method for biomechanical comparison of flexor-tendon-repair techniques to allow immediate active flexion. A new method of analysis and optimization of technique to improve the quality of the repair. *J Bone Joint Surg Am*, 80: 1498–1506, 1998.
37. Woo SL, Gelberman RH, Cobb NG, Amiel D, Lothringer K, Akeson WH: The importance of controlled passive mobilization on flexor tendon healing. A biomechanical study. *Acta Orthop Scand*, 52: 615–622, 1981.
38. Boyer MI, Goldfarb CA, Gelberman RH: Recent progress in flexor tendon healing. The modulation of tendon healing with rehabilitation variables. *J Hand Ther*, 18: 80–85; quiz 86, 2005.
39. Thomopoulos S, Williams GR, Soslowsky LJ: Tendon to bone healing: differences in biomechanical, structural, and compositional properties due to a range of activity levels. *J Biomech Eng*, 125: 106–113, 2003.
40. Miller BS, Downie BK, Kohen RB, et al: When do rotator cuff repairs fail? Serial ultrasound examination after arthroscopic repair of large and massive rotator cuff tears. *Am J Sports Med*, 39: 2064–2070, 2011.
41. Iannotti JP, Deutsch A, Green A, et al: Time to failure after rotator cuff repair: a prospective imaging study. *J Bone Joint Surg Am*, 95: 965–971, 2013.
42. Liu CF, Aschbacher-Smith L, Barthelery NJ, Dymont N, Butler D, Wylie C: What we should know before using tissue engineering techniques to repair injured tendons: a developmental biology perspective. *Tissue Eng Part B Rev*, 17: 165–176, 2011.
43. Rodriguez A, Anastassov GE, Lee H, Buchbinder D, Wettan H: Maxillary sinus augmentation with deproteinized bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 157–163, 2003.
44. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, et al: Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: a case-controlled study. *Int Orthop*, 38: 1811–1818, 2014.
45. van den Boom NAC, Winters M, Haisma HJ, Moen MH: Efficacy of stem cell therapy for tendon disorders: a systematic review. *Orthop J Sports Med*, 8: 2325967120915857, 2020.
46. Barber FA, McGarry JE, Herbert MA, Anderson RB: A biomechanical study of Achilles tendon repair augmentation using GraftJacket matrix. *Foot Ankle Int*, 29: 329–333, 2008.

47. Derwin KA, Baker AR, Spragg RK, Leigh DR, Iannotti JP: Commercial extracellular matrix scaffolds for rotator cuff tendon repair. Biomechanical, biochemical, and cellular properties. *J Bone Joint Surg Am*, 88: 2665–2672, 2006.
48. Snyder SJ, Arnoczky SP, Bond JL, Dopirak R: Histologic evaluation of a biopsy specimen obtained 3 months after rotator cuff augmentation with GraftJacket Matrix. *Arthroscopy*, 25: 329–333, 2009.