

引用本文: 胡伟珍, 于昕仪, 姜锦珊, 王淑芳. 肌腱修复中防治粘连的研究进展 [J]. 离子交换与吸附, 2025, 41(2): 129-141.

Citation: HU Wei-zhen, YU Xin-yi, JIANG Jin-shan, WANG Shu-fang. Research Progress of Preventing Adhesion in Tendon Repair [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2025, 41(2): 129-141.

· 综述 ·

文章编号: 1001-5493(2025)02-0129-13

DOI: 10.16026/j.cnki.ica.2025020129

肌腱修复中防治粘连的研究进展*

胡伟珍, 于昕仪, 姜锦珊, 王淑芳**

(南开大学生命科学学院, 生物活性材料教育部重点实验室, 天津 300071)

摘要: 肌腱损伤会严重影响人们的生活质量, 而肌腱修复过程中常会引发肌腱粘连这一并发症, 且目前并无有效的治疗方案。目前的防治方法大多以口服药和手术为主。研究发现, 炎症反应、细胞行为、生长因子等都会影响肌腱粘连的形成。近年来, 随着对肌腱愈合机制研究的不断深入以及材料科学的发展, 肌腱损伤修复及肌腱粘连防治取得重大进展。文章介绍了肌腱愈合的过程, 讨论了目前肌腱修复过程中防治肌腱粘连的各种手段, 以期为临床防治提供参考。

关键词: 肌腱修复, 肌腱粘连, 炎症反应, 组织工程

中图分类号: R686 **文献标志码:** A

1 前言

肌腱是人体的结缔组织, 可将肌肉收缩转化为关节运动, 不可或缺。肌腱损伤在日常生活中较为常见, 包括由外伤引起的撕裂或断裂损伤、由尖锐性物体切割引起的断裂损伤、由慢性劳损引起的退变性损伤。据统计, 全球每年遭受肌腱损伤的人数>3000万^[1], 且因此产生的医疗费用>1560亿美元^[2], 约30%的患者在术后治疗过程中发生不同程度的肌腱粘连, 影响肢体的运动功能, 甚至导致残疾^[3]。很多学者对肌腱术后粘连进行了大量的研究, 尽管其病理生理学机制还不明确, 但大家普遍认为炎症反应、细胞行为、生长因子等因素都会影响肌腱粘连的形成。肌腱愈合分为炎症期、增殖期和重塑期3个阶段^[4]。早期炎症反应中细胞因子的释放和成纤维细胞的募集促进了粘连的形成。此外, 由于肌腱组织细胞和血管数量少, 其自我修复速度比其他肌肉骨骼组织慢, 耗时较长^[4]。

目前的防治方法大多以口服抗粘连药物和手术为主^[5], 但效果并不理想。随着组织工程的快速发展, 静电纺丝^[6,7]、水凝胶^[8]等技术被应用于肌腱修复, 有效地促进了肌腱愈合, 减少了粘连^[9]。本文介绍了肌腱愈合的3个时期, 并讨论了炎症反应、细胞行为、生长因子等对肌腱粘连的影响。最后, 对当前用于预防和治疗肌腱粘连的药物以及促进肌腱修复的生物材料的最新进展进行归纳汇总, 旨在为临床应用提供有价值的参考。

2 肌腱的结构与功能

肌腱是连接肌肉与骨骼之间的结缔组织, 可将肌肉中产生的力传导至骨, 将肌肉收缩转化为关节运动^[10,11]。与韧带结构相似, 肌腱是由平行的胶原纤维组成的复合物。直径为1~20 μm的胶原纤维组成亚束, 这些亚束再进一步捆绑形成束, 水合细胞外基质将这些胶原纤维组成的束包裹起来形成肌腱组织^[12]。在肌腱组成上,

* 收稿日期: 2024-09-24

基金项目: 京津冀基础研究合作专项 (基金号 22JCZJJC00080); 天津市自然科学基金重点项目 (基金号 S22ZDF291)。

作者简介: 胡伟珍 (2003—), 硕士研究生。

**通信作者: 王淑芳, E-mail: wangshufang@nankai.edu.cn.

肌腱湿重的主要组成是水分,占55%~70%;肌腱干重中I型胶原纤维占70%~80%,弹性蛋白占1%~2%,其他类型胶原较少。其中胶原蛋白为机体提供强度和刚度,而弹性蛋白允许机体在一定负载程度下拉伸和伸展。

占据肌腱细胞总数大约90%~95%的肌腱细

胞与肌腱干细胞是肌腱组织中最主要的细胞类型^[13]。肌腱细胞是特定的成纤维细胞,呈纺锤形,细胞核细长,通常分布于胶原纤维中。其余的5%~10%为血管内皮细胞、淋巴细胞或其他免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞)、神经细胞和平滑肌细胞的组合(见图1)^[14]。

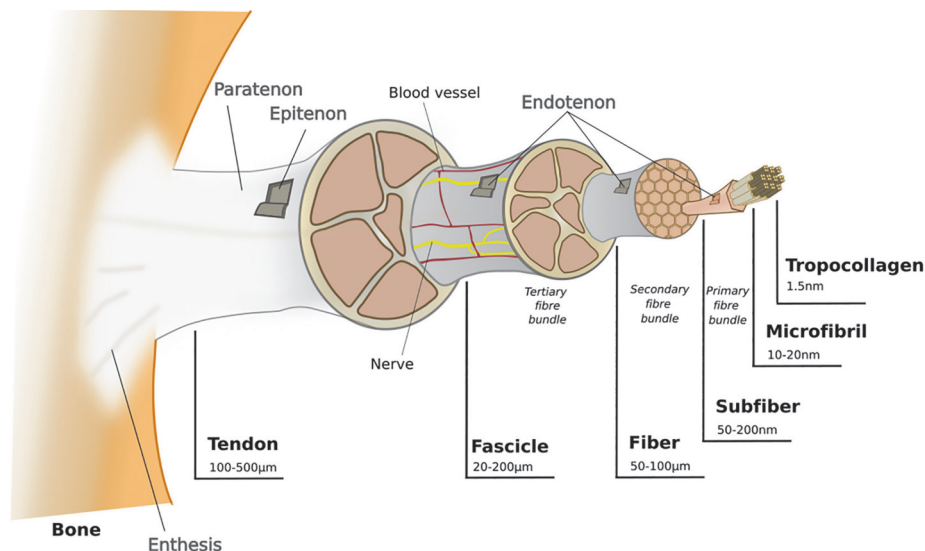


图1 肌腱的结构^[14]。

Figure 1 The structure of the tendon^[14]。

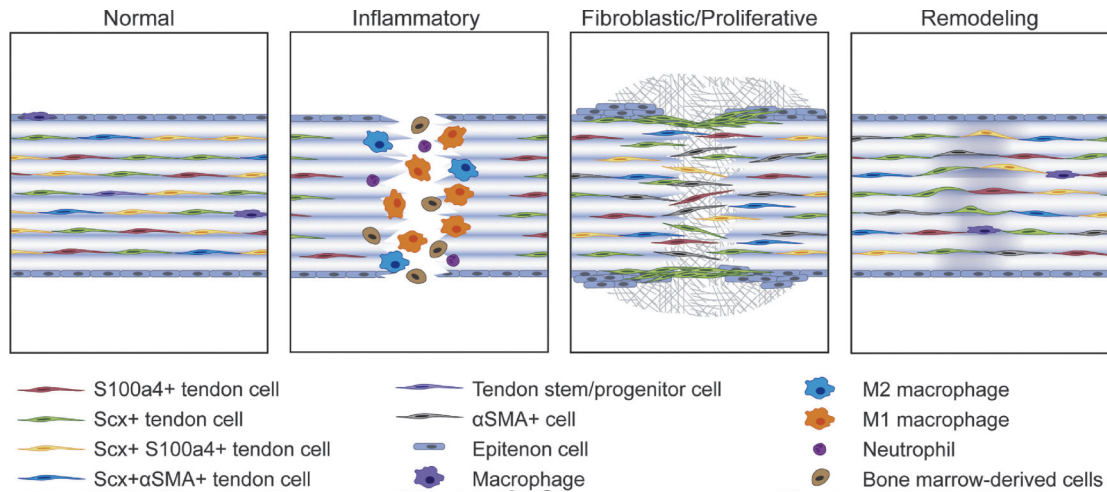
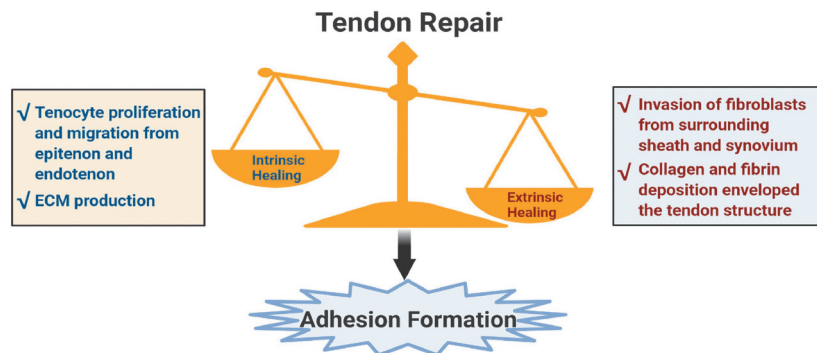
3 肌腱修复阶段及愈合方式

肌腱承载的强度过大会导致肌腱损伤或断裂。目前,手术是修复肌腱断裂和缓解临床症状的主要治疗手段^[5]。然而,由于肌腱组织细胞和血管数量少,其自我再生能力有限,治疗有效性不足,通常会出现由氧化应激、局部炎症和肌腱鞘感染造成的粘连,这些并发症可能会导致愈合后的肌腱力学性能不佳^[4]。

目前,肌腱愈合过程可分为3个阶段:炎症期、增殖期和重塑期^[4,15]。第一阶段,炎症细胞迁移至受损部位,毛细血管通透性增加,炎症因子释放,从而促进血管生成^[16]。第二阶段进入增殖期,成纤维细胞开始大量增殖,生成III型胶原纤维及其他细胞外基质(ECM)。第三阶段为重塑期,I型胶原纤维的合成占据主导(逐渐替代III型胶原纤维),合成的胶原纤维开始纵向有序排列,分子间连接增加,ECM也变得更加具有取向性,胶原纤维的交联及抗拉强度增强(见图2)^[16,17]。然而,在肌腱损伤修复过程中,胶原纤维在受损部位排列紊乱形成瘢痕组

织,瘢痕组织与周围组织或器官形成粘连,肌腱力学强度明显降低,结构完整性和供血性差,一般很难恢复到原始健康的状态。

现有研究发现,肌腱愈合主要通过2种方式实现:内源性愈合和外源性愈合。内源性愈合是指肌腱损伤时,内部的肌腱细胞聚集于受损部位进行增殖,从而促进胶原产生以及细胞外基质生成;外源性愈合是指与腱旁组织包裹的肌腱一样,通过腱鞘和周围组织的成纤维细胞集中在损伤部位形成肉芽,而肌腱细胞自身并不发挥重要作用^[18,19]。内源性愈合能提高肌腱修复强度,抑制肌腱粘连;外源性愈合促使异常组织增生,从而形成肌腱粘连。外源性愈合在肌腱修复的前2个阶段占主导地位,理想情况下,随着修复的进行,内源性愈合将逐渐成为主导,为再生肌腱提供良好的生物力学性能,并降低并发症的风险。然而,肌腱损伤往往伴随着腱鞘结构的损害,这将使外源性和内源性愈合的动态平衡随着时间的推移而倾斜,进一步增加了愈合过程的复杂性和粘连形成的可能性^[20]。为降低肌腱粘连的可能性,应尽可能促进肌腱内源性愈合,抑制外源性愈合(图3)^[21]。

图2 肌腱愈合的各个时期^[16].Figure 2 Various stages of tendon healing^[16].图3 内源性和外源性愈合失衡导致的肌腱粘连^[21].Figure 3 Tendon adhesion caused by the imbalance between endogenous and exogenous healing^[21].

4 影响肌腱粘连的因素

4.1 炎症反应

肌腱断裂后,损伤部位会发生炎症反应(约3~7 d)。首先,受损部位出现水肿,血小板衍生的细胞因子信号转导导致血管通透性增加,并使循环炎症细胞集中到损伤部位。其次,中性粒细胞在初始损伤后几分钟内出现,不久后单核细胞和/或巨噬细胞到达,释放炎症因子。24 h后,中性粒细胞浓度迅速下降,巨噬细胞成为损伤部位的主要细胞群^[4]。在炎症期,巨噬细胞活性异常,易导致多种组织纤维化,不利于肌腱愈合。根据功能及炎症因子分泌水平,巨噬细胞可分为经典激活(M1)和选择性激活(M2)2种亚群。传统上,M1型巨噬细胞与促炎反应有关,M2型巨噬细胞通常被认为具有抗炎作用并有助于ECM的沉积和重塑^[13]。肌腱损伤部位会释放出趋化因子,包括趋化因子配体2(C-C Motif

Chemokine Ligand 2, CCL2),以招募巨噬细胞。肌腱愈合早期,M1型巨噬细胞浓度明显升高,白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子含量增加^[22]。纤维蛋白由血液凝固产生,是组织损伤后形成的临时细胞外基质的主要成分^[23],充当支架便于细胞浸润并黏附在其中以填充伤口部位,最终被胶原蛋白和其他细胞外基质取代形成新的组织^[24]。M1型巨噬细胞浓度的增加会加重纤维蛋白的沉积从而引起肌腱粘连^[25]。因此,在愈合早期,通过调节巨噬细胞向M2型极化可有效减少肌腱粘连的形成。

4.2 细胞行为

在炎症期,中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等参与其中;在增殖期,转录因子Scleraxis(Scx)阳性细胞迁移至损伤部位,在肌腱相对的两端之间形成有组织的细胞桥,为随后募集的细胞迁移到伤口区域提供支架^[13]。

Sakabe等^[26]建立了成年小鼠跟腱*Scx*基因敲除模型,发现肌腱愈合强度降低,肌腱粘连程度增加,表明*Scx*在肌腱愈合中起着关键作用。此时,不同来源的间充质干细胞(MSCs)和成纤维细胞也进入损伤部位,参与肌腱的早期愈合,并分泌生长因子以调节愈合过程。然而,外源性成纤维细胞倾向于分化为肌成纤维细胞,导致III型胶原纤维和转化生长因子- β (TGF- β)过量表达,从而促使瘢痕组织形成^[4],并与周围组织或器官形成粘连^[27]。此外,研究表明,钙结合蛋白S100a4是肌腱愈合过程中瘢痕组织形成的驱动因素,S100a4遍布肌腱瘢痕组织中,Ackerman等^[28]发现,敲除*S100a4*基因后,小鼠肌腱损伤区域巨噬细胞数量减少,力学强度增加,表明*S100a4*基因有潜力作为防治肌腱粘连的新靶点。

4.3 生长因子

生长因子在肌腱组织工程中起着重要作用。它们是肽信号分子,在调节细胞增殖和分化中具有主导的生物学作用。与肌腱愈合和间充质干细胞(MSC)成腱分化相关的生长因子包括转化生长因子- β (TGF- β)、骨形态发生蛋白(BMP)家族、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(CTGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)^[29]。

TGF- β 是一种多功能细胞因子,分为TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3 3种亚型,属于转化型生长因子超家族^[29]。在肌腱愈合的炎症期,迁移至损伤部位的巨噬细胞释放TGF- β ,参与肌腱细胞的增殖与重塑;骨形态发生蛋白BMP-12和BMP-14均诱导MSC的成腱分化^[30],增强肌腱的力学性能。此外,外源性和内源性的bFGF对肌腱粘连的影响也具有显著差别。研究表明,外源性bFGF能加速肌腱细胞增殖,但同时加重粘连形成;内源性bFGF能促进鞘内肌腱愈合,同时减少粘连形成^[31]。

4.4 信号转导通路

肌腱损伤后,其力学性能会发生一定程度的改变,导致信使分子水平发生变化。当信使分子水平的变化积累到一定阈值时,某个信号转导通路可能会引发炎症等病理反应。目前与肌腱粘连形成相关的信号转导通路主要包括

TGF- β /SMAD、环氧化酶(COX-2)/前列腺素E(PGE)/前列腺素4型受体(EP4)、核因子 κ B(NF- κ B)等。

SMAD蛋白可作为TGF- β 的转录因子以及TGF- β 通路中的信号。TGF- β 与成纤维细胞表面的TGF- β 受体结合,使细胞质内的SMAD3蛋白磷酸化,并进入细胞核调控靶基因表达,促进细胞增殖并使其向肌成纤维细胞分化的同时,促进胶原蛋白分泌^[32]。此外,TGF- β 信号转导通路可与MAPK、BMP等其他通路联合作用,TGF- β 与受体结合后,促使细胞质内的细胞外信号调节激酶(ERK2)磷酸化,并作用于SMAD2/SMAD3连接区^[33],增强TGF- β /SMAD信号转导通路的作用效果,从而间接促进成纤维细胞分泌胶原蛋白,加重肌腱粘连的形成。

COX-2/PGE/EP4信号转导通路在肌腱粘连形成中具有重要作用。研究发现,在肌腱愈合过程中,COX-2含量的增加会催化花生四烯酸分解为PGE,后者与靶细胞膜上的EP4相互作用,激活COX-2/PGE/EP4信号转导通路^[34]。Ackerman等^[35]研究显示,在小鼠S100a4阳性肌腱细胞中敲除EP4基因后,肌腱愈合早期的粘连程度显著降低;在损伤中后期,粘连组织中EP4表达水平提升,粘连程度也随之增加。尽管有证据表明COX-2/PGE/EP4信号转导通路可促进粘连的形成,但有人发现,全身性应用EP4抑制剂会导致局部巨噬细胞浸润增加以及III型胶原蛋白分泌增多,反而加重肌腱粘连^[36]。因此,COX-2/PGE/EP4信号转导通路在肌腱愈合过程中的作用较为复杂,对干预该通路具体的时间点和用药量仍需进一步研究。

NF- κ B被认为是典型的促炎信号转导通路,其激活参与了多个基因的调节,包括促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子和酶^[37,38]。据报道,在肌腱疾病中阻断NF- κ B信号转导通路的激活比完全抑制所有炎症反应更有效^[39,40]。NF- κ B信号转导通路通过促进M1巨噬细胞的激活和促炎因子的产生、维持肌成纤维细胞的持续存在、诱导ECM积累来促进肌腱瘢痕组织和粘连的形成。阻断NF- κ B信号转导通路激活的p65磷酸化会抑制M1巨噬细胞极化,从而显著抑制跟腱损伤大鼠模型中的炎症产生、肌腱周围粘连和瘢痕组织形成^[41]。有研究发现,NF- κ B信号转导

通路直接参与促炎细胞因子(包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)的合成和激活^[42]。在肩袖损伤的大鼠模型中,通过 IKK β 小分子抑制剂(ACHP)阻断 NF- κ B 信号通路的激活,阻止了促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生,减轻了肌腱与骨骼愈合早期发生的过度炎症,减少了瘢痕组织的形成,最终改善了愈合效果^[43]。因此,鉴于 NF- κ B 在介导炎症中的关键作用,NF- κ B 信号转导通路可作为减轻炎症以促进肌腱再生愈合的关键治疗靶点。

5 预防肌腱粘连的策略

肌腱粘连会严重影响患者的运动,是亟待解决的难题。目前预防肌腱粘连的手段主要有临床手术中提高缝合技术、使用抗炎药物进行治疗、采用具有优异生物相容性的生物材料作为理想支架以及基因治疗等。

5.1 手术中提高缝合技术

对于肌腱损伤患者,目前临床常用的缝合方法有 Kessler 缝合、Bunnell 缝合、Krackow 缝合、8字缝合等。Yildiran 等^[44]设计了一种新型环状缝合技术,并将其应用于鸡趾屈肌腱损伤粘连模型,结果发现,新型环状缝合技术的垂直过渡和锁定配置可实现更高的抗拉强度,愈合效果更好。Zhou 等^[45]开发了一种携带纳米颗粒/pEGFP-碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和 pEGFP-血管内皮生长因子 A(VEGF-A)复合物的缝合线,可将生长因子转移到受伤的肌腱组织中以促进愈合。同样将其应用于鸡趾屈肌腱损伤粘连模型,发现与传统的未改性缝合线相比,该新型缝合线使肌腱愈合强度提高了 5.8 倍,并有效抑制了肌腱粘连的形成,但该缝合线临床转化应用还有待探索。

5.2 药物

过度的炎症反应、细胞行为、生长因子等都会影响肌腱粘连的形成,因此有学者提出,通过使用抗炎、抗氧化药物来抑制与粘连有关的炎症细胞和炎症因子等的表达,从而有效抑制肌腱粘连。

5.2.1 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药(NSAIDs)是指非激素类的抗炎药物。临床中常用的阿司匹林、吲哚美辛、萘普生、布洛芬、双氯芬酸、洛索洛芬、美洛

昔康、塞来昔布、依托考昔、帕瑞昔布都属于 NSAIDs 类药物,其通过抑制 COX-2 以阻止花生四烯酸分解为前列腺素、抑制氧自由基的产生来发挥抗炎作用^[46]。Zhang 等^[47]制备了一种负载姜黄素/塞来昔布(CEL)的静电纺丝膜,该膜可响应炎症诱导局部微环境的氧化应激释放药物,与不含药物和只负载一种药物的膜相比,负载姜黄素和塞来昔布 2 种药物的膜具有更好的抗粘连效果。Liu 等^[48]采用静电纺丝技术构建了负载塞来昔布和羊膜(AM)的多功能纳米纤维膜。体外细胞测定显示,随着塞来昔布浓度的增加,负载塞来昔布的 PCL 膜显著抑制了成纤维细胞的黏附和增殖。将其应用于兔肌腱损伤模型中,发现负载塞来昔布的 PCL 膜具有更好的抗粘连效果。

5.2.2 单宁酸

单宁酸(Tannic Acid, TA)是一种天然有机化合物^[49],常见于植物的树皮、果实和叶子中。TA 分子含有大量的活性酚羟基,具有极好的生物相容性、抗氧化性、抗菌性,在复合纳米颗粒制备和药物传输等领域具有良好的应用前景,可降低对哺乳动物细胞和活组织的氧化应激损伤和炎症反应^[50-51]。Zhao 等^[52]设计了一种经单宁酸修饰的脱细胞肌腱支架,发现该支架具有较好的抗氧化性和抗炎性,可改善力学性能,促进肌腱再生。Zhang 等^[53]通过在多孔胶带缝合线上负载壳聚糖/明胶-单宁酸(CS/GE-TA)来制备多功能缝合线,发现该缝合线表现出优异的抗炎和抗菌性能,促进了胶原蛋白的沉积和血管的形成,降低了肌腱再撕裂率。

5.2.3 姜黄素

姜黄素(Curcumin)是从姜科植物姜黄、莪术、芥末、咖喱、郁金等根茎中提取出来的一种天然的酚类抗氧化剂,具有良好的抗炎性、抗氧化应激特性。Molinaro 等^[54]开发了负载姜黄素并包被有单宁酸(TA)的乙酰葡聚糖纳米颗粒(AcDEX NPs),通过姜黄素抑制 NF- κ B 的表达、TA 抑制 TGF- β 的表达来抑制成纤维细胞的纤维化过程,促进肌腱愈合。Liao 等^[55]构建了负载有姜黄素的聚左旋乳酸-聚己内酯(PLLA-PCL)纤维膜,发现其可抑制成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,同时实现了抗炎和抗氧化功能,可有效抑制肌腱粘连。

5.2.4 Trolox

Trolox 又称 6-羟基-2, 5, 7, 8-四甲基色满-2-羧酸, 是维生素 E 的水溶性类似物, 具有抗氧化作用, 可有效防止活性氧的形成。此外, Trolox 也被用于生物或生化领域以减少氧化应激损伤。Lee 等^[56]通过局部施用 Trolox, 发现其抑制了胆肠道结扎动物模型中的氧化应激和纤维化细胞因子的表达, 减少了肌腱粘连的形成。进一步将其应用于鸡趾屈肌腱损伤粘连模型, 发现局部施用 Trolox 可减少肌腱粘连, 且使用更高剂量的 Trolox 没有负面影响。

5.3 生物材料

随着组织工程的发展, 天然和合成高分子材料因具有良好的生物相容性被广泛应用于肌腱修复, 主要通过静电纺丝和水凝胶等技术手段来抑制肌腱粘连。

5.3.1 静电纺丝膜

静电纺丝是一种简单、直接且用途广泛的技术, 可从静电力驱动的黏弹性聚合物溶液中

不断产生纳米纤维。通过调节溶液黏度、外加电压、收集距离和流速等不同参数, 可精细地调控所得静电纺丝纤维膜 (EFM) 的纤维直径, 以模拟天然肌腱鞘的形貌特征^[6]。此外, 它们的超细纤维直径和可调多孔微观结构还有助于防止成纤维细胞从外源性隔室渗透, 但不会阻碍营养物质和废物进出肌腱愈合部位, 是一种理想的物理屏障支架^[7,8]。最重要的是, 通过将不同的药物负载到 EFM 中并控制药物释放, 可进一步调节肌腱愈合的局部微环境, 以减少炎症、成纤维细胞过度增殖和肌腱组织黏附。聚酯, 如聚己内酯 (PCL)、聚 (L-乳酸) (PLLA) 和聚乳酸 (PLA) 是肌腱损伤的主要生物降解支架^[57]。Fakhraei 等^[58]利用 PCL 和壳聚糖 (CS) 制成静电纺丝纳米纤维膜 (NFM), 发现该膜可形成物理屏障以防止因细胞迁移而导致肌腱粘连, 从而降低肌腱粘连程度。Xie 等^[59]开发了一种用于肌腱修复的 Janus 贴片 (图 4), 抗黏附层由聚 (2-甲基丙烯酸酰氧乙基磷胆碱) (PMPC) 包被的 PLGA/

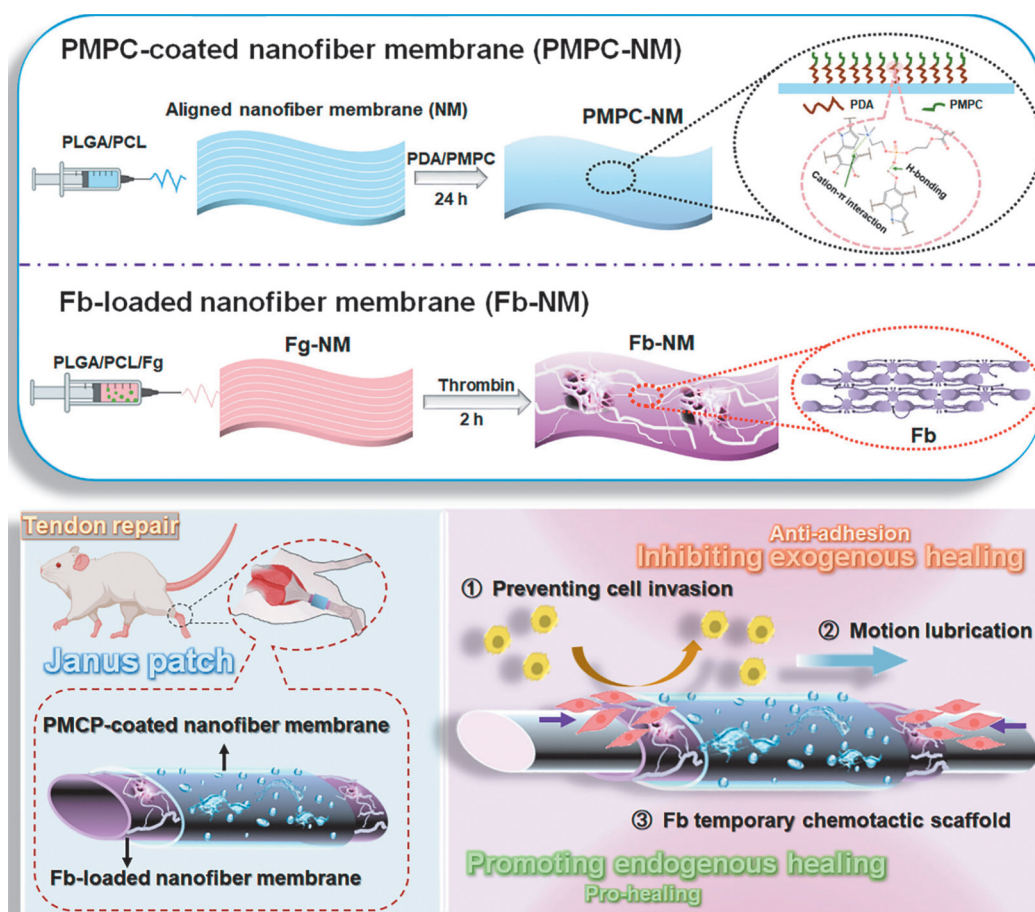


图 4 抑制外源性愈合并促进内源性愈合的 Janus 膜贴片的制备^[59]。

Figure 4 Preparation of the Janus membrane patch that inhibits exogenous healing and promotes endogenous healing^[59].

PCL纳米膜 (PMPC-NM) 组成, 通过阻止细胞侵袭和促进运动润滑来抑制外源性愈合; 促愈合层由载有纤维蛋白 (Fb) 的聚 (D, L-丙交酯-co-乙交酯)/聚己内酯 (PLGA/PCL) 纳米膜 (Fb-NM) 组成, 通过调节肌腱再生微环境来促进内源性愈合, 从而促进肌腱修复。Chen 等^[60]将抗粘连材料羧甲基纤维素 (CMC) 与具有良好的抗炎、细胞增殖和迁移能力的中药 *Bletilla striata* (BSP) 相结合设计了一种羧甲基纤维素双层膜, 发现其能有效减少肌腱粘连, 促进肌腱愈合。

5.3.2 水凝胶

水凝胶是一类亲水性三维网络结构物质, 其三维网络性质赋予其类似于软组织的弹性以支持组织再生 (图5)。基于水凝胶的支架表现出良好的生物相容性, 不仅可以调控细胞的生长和分化, 促进肌腱组织的生长, 还可作为防粘连屏障防止瘢痕组织形成^[61]。透明质酸

(Hyaluronic Acid, HA) 是一种酸性黏多糖, 具有独特的黏弹性以及良好的生物相容性、非免疫原性和抗炎特性, 可用于增强肌腱修复^[62]。Ren 等^[63]以聚乙烯醇 (PVA) 和苯硼酸接枝的透明质酸 (BA-HA) 为原料, 通过封装含有碱性成纤维细胞生长因子 bFGF 的聚多巴胺 (PDA) 和明胶微球, 设计构建了一种具有高韧性和形状适应性的贻贝状水凝胶 (PH/GMs@bFGF&PDA), 该水凝胶可有效促进细胞增殖和肌腱修复。海藻酸盐 (Alginate) 是一种具有高电荷密度和高亲水性的聚阴离子, Freedman 等^[64]将海藻酸盐离子交联与钙和共价交联聚丙烯酰胺 (PAAM) 结合合成了坚韧的水凝胶, 再将带正电荷的壳聚糖涂覆到水凝胶上使其具有黏附性, 通过增加与肌腱组织的接触来促使药物释放, 发现该水凝胶可有效治疗肌腱损伤, 促进肌腱愈合。

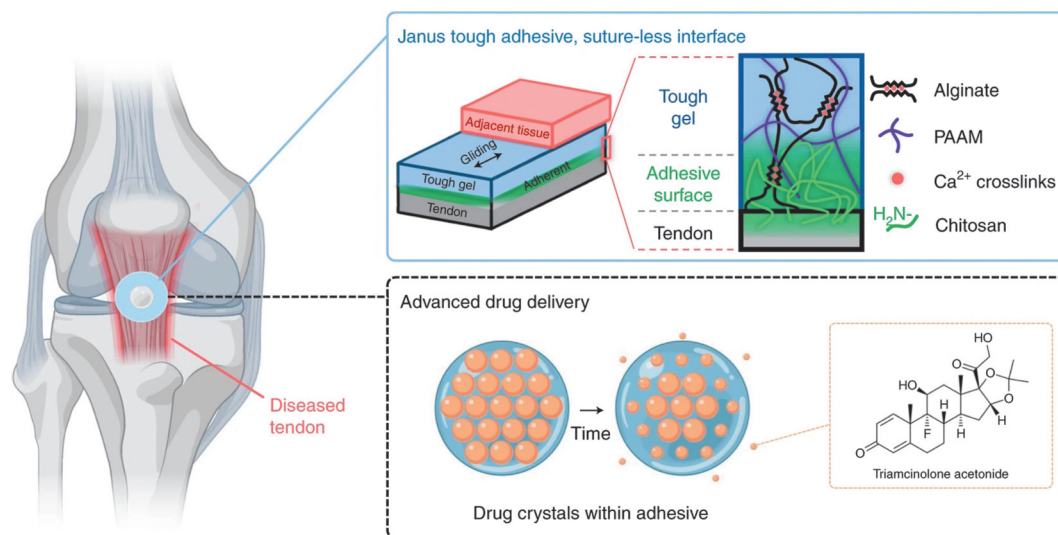


图5 增强肌腱愈合的水凝胶的制备^[64]。

Figure 5 Preparation of the hydrogel for enhancing tendon healing^[64].

5.3.3 纳米颗粒

纳米颗粒 (NPs) 因易被细胞内化、易大量制备、药物递送效率高等优点被广泛用作运输工具, 但不能单独作为物理屏障来分隔肌腱与周围组织。因此, 将 NPs 与水凝胶、静电纺丝膜等相结合具有生物相容性和负载能力较高、不良免疫反应低等优点^[65]。由于尺寸小, 纳米颗粒可掺入水凝胶中延长药物的释放时间, 作为一种新型递送系统将材料特性与生物治疗药物无缝集成, 为未来药物递送策略的开发提供

新思路^[66]。Li 等^[67]开发了一种具有金属多酚纳米花颗粒的复合水凝胶, 原花青素 (PC) 与镁离子螯合形成的金属多酚纳米花颗粒 (Mg-PC) 不仅充当负载组分, 还与双组分水凝胶发生化学交联, 从而增强了复合水凝胶的力学强度、黏附力, 促进了巨噬细胞向 M2 表型极化, 加速了肌腱-骨界面修复。Wan 等^[68]设计了一种具有组织修复诱导活性的新型基质水凝胶 (CP@SiO₂), 其中介孔二氧化硅纳米颗粒 (MSN) 具有可降解性, 与具有生物活性的硅酸

盐玻璃的复杂降解产物相比, MSN 仅释放硅离子。该水凝胶通过促进肌腱干细胞增殖、抑制细胞凋亡, 抑制 M1 极化和促进 M2 极化来调节巨噬细胞活性, 减少肌腱粘连, 从而促进肌腱修复。

5.3.4 静电纺丝结合水凝胶

静电纺丝纤维膜具有精细的 3D 纤维微观结构、良好的物理屏障、可调的物理特性等优点, 但药物输送并非可控且不具有特异性; 水凝胶的药物递送和释放可控, 但其承载能力不足^[69]。随着组织工程的进步, 有人提出通过结合水凝胶和静电纺丝纳米纤维等技术手段来抑制肌腱粘连, 促进肌腱愈合。Yao 等^[70]开发了一种双层 Janus 补片, 与损伤肌腱直接接触的补片内层是

一种多功能 HA-ADH@PA/Fe 水凝胶, 进一步被面向周围组织的 PCL 静电纺丝膜外层包围, 发现其可通过缓解早期炎症和氧化损伤来减少肌腱粘连, 如图 6 所示。Xiang 等^[71]将基于聚乙二醇 (PEG) 的聚酯水凝胶与静电纺丝技术相结合, 构建了一个多功能基因递送平台, 发现其能有效抑制成纤维细胞机械激活引起的组织黏附、纤维化, 促进肌腱愈合。Cai 等^[8]将 MMP-2 底物肽与羧甲基壳聚糖 (CMCS) 交联形成水凝胶, 负载 TGF- β 1 小干扰 RNA (siRNA) 后再与聚己内酯 (PCL) 静电纺丝纤维结合形成水凝胶-静电纺丝贴片递送系统, TGF- β 1 siRNA 可有效阻断 TGF- β 1 介导的纤维化途径, 抑制成纤维细胞增殖, 从而有效抑制肌腱粘连。

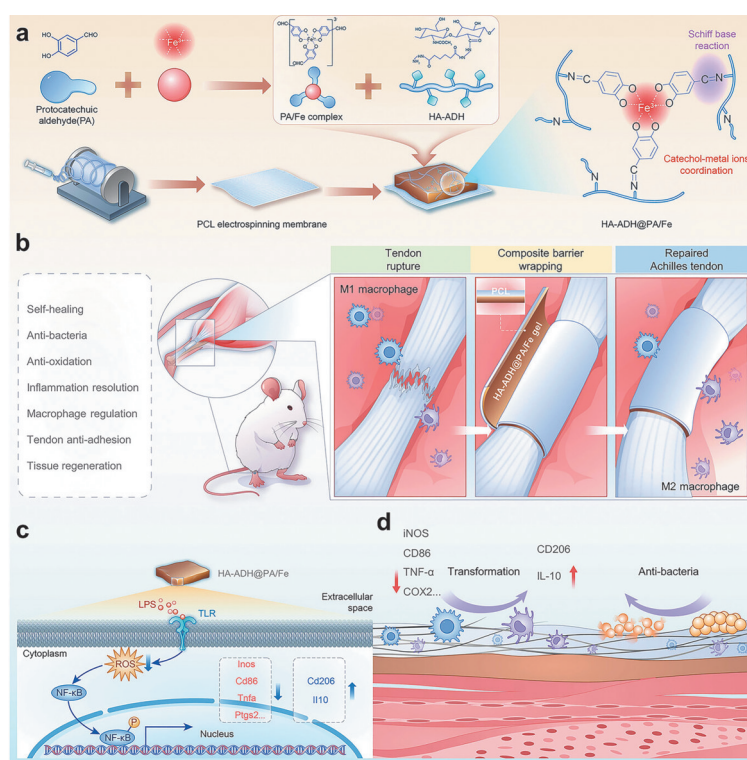


图 6 Janus 贴片的制备过程 (a) 及其调节巨噬细胞极化促进肌腱修复的示意图 (b)^[70]。

Figure 6 Schematic diagram of the preparation process of the Janus patch (a) and the regulation of macrophage polarization to promote tendon repair (b)^[70].

5.4 基因治疗

基因治疗 (Gene therapy) 是指将外源正常基因导入靶细胞, 以纠正或补偿缺陷和异常基因引起的疾病, 达到治疗目的。其中非编码 RNA (ncRNA) 是一组缺乏产生蛋白质能力的 RNA 分子, 可分为 2 类: microRNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA)。部分 ncRNA 可控制炎症、

刺激细胞生长和特化, 影响细胞外基质的重组, 在肌腱修复中起重要作用^[72]。基于 TGF- β /SMAD 信号转导通路, ERK1/2 和 SMAD2/3 通路等都会参与肌腱愈合, 有人提出利用各种基于基因的递送系统, 将 miRNA 或小干扰 RNA (siRNA) 传递到细胞中, 对细胞信号分子的表达进行基因调控。基于基因的治疗, 将 DNA 或

siRNA 递送到病理组织具有可长期改善或预防特定症状的生物学功能,已被证明是一种有效的、先进的疗法^[73-74]。Liu 等^[75]报道了一种基于静电纺丝 PLLA/HA 膜的细胞外信号调节激酶 (ERK2)-siRNA 递送系统,该系统可释放具有生物活性的 ERK2-siRNA,下调 TGF- β 2 信号转导通路中 ERK3 及其下游因子 SMAD1 的表达,从而有效抑制肌腱粘连的形成,为肌腱粘连治疗提供了一种有应用前景的策略。一方面,miR-144-3p 在肌腱修复过程中对肌腱细胞增殖和迁移的调节起重要作用^[76]。它富含源自肌腱干细胞 (TDSC) 的外泌体,并通过靶向富含 AT 的交互结构域 1A (ARID1A) 来促进细胞增殖^[77]。另一方面,它上调 PTEN, PTEN 参与 PTEN/mTOR/TGF- β 1 信号级联反应,对肌腱愈合至关重要。此外,miR-114-3p 在肌腱修复过程中起关键调节因子的作用,有助于肌腱特异性标志物表达和防止氧化应激^[76]。因此,它通过对肌腱细胞的调节可成为促进肌腱修复和再生的有潜力的靶点。

6 总结与展望

肌腱损伤后因其供血性差难以愈合,影响患者生活质量。肌腱粘连是肌腱修复过程中常见的并发症,亟待解决。引起肌腱粘连的因素

是多样的,包括炎症反应、细胞行为、生长因子等,通过调节这些因素,有望抑制肌腱粘连。目前的防治方法大多以口服药和手术为主。近年来,基于组织工程的发展,静电纺丝、水凝胶等治疗手段已成为很有前景的抑制肌腱粘连的方法。静电纺丝的结构可模拟天然细胞外基质,为细胞的锚定、黏附、增殖、迁移和分化提供了充分的条件。水凝胶是一种亲水性的三维网络结构,类似于 ECM 结构。水凝胶与生长因子、细胞和药物结合,已广泛应用于给药、伤口治疗和细胞培养。虽然水凝胶有许多优点,但由于力学性能差、应力脆弱,其在肌腱修复的临床应用还较少。因此,将静电纺丝与水凝胶结合可作为一种理想的治疗手段,既能提供良好的物理屏障,具有良好的细胞相容性,又具有可控的药物释放能力等。近年来,有研究人员将静电纺丝纳米纤维与新兴材料结合(如矿物质、金属、生长因子、干细胞、药物和纳米颗粒等),以进一步改善其物理化学性质和生物活性。通过材料成分本身或与生物分子结合的治疗策略可有效调节内源性和外源性愈合之间的平衡,显著促进肌腱愈合,同时减少肌腱粘连。相信随着相关机制研究的不断深入和组织工程的发展,肌腱的高效修复及肌腱粘连防治都将成为可能。

参考文献

- 1 Ljungqvist A, Schweltnus M P, Bachl N, et al. International olympic committee consensus statement: Molecular basis of connective tissue and muscle injuries in sport [J]. *Clinics in Sports Medicine*, 2008, 27(1): 231-239.
- 2 Lomas A J, Ryan C N M, Sorushanova A, et al. The past, present and future in scaffold-based tendon treatments [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2015, 84: 257-277.
- 3 Liu C, Bai J, Yu K, et al. Biological amnion prevents flexor tendon adhesion in zone II: A controlled, multicentre clinical trial [J]. *Biomed Research International*, 2019, 2019(1): 2354325.
- 4 Hou J, Yang R, Vuong I, et al. Biomaterials strategies to balance inflammation and tenogenesis for tendon repair [J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 130: 1-16.
- 5 Wang S, Lu M K, Wang W, et al. Macrophage polarization modulated by NF- κ B in polylactide membranes-treated peritendinous adhesion [J]. *Small*, 2022, 18(13): 2104112.
- 6 Wu L, Gu Y, Liu L L, et al. Hierarchical micro/nanofibrous membranes of sustained releasing VEGF for periosteal regeneration [J]. *Biomaterials*, 2020, 227: 119555.
- 7 Zhang Q, Ma K, Lah C H, et al. Micro- and nano-environment dual-modulated anti-tendon adhesion barrier membranes [J]. *Materials & Design*, 2022, 219: 110737.
- 8 Cai C D, Wang W, Liang J, et al. MMP-2 responsive unidirectional hydrogel-electrospun patch loading TGF- β 1 siRNA polyplexes for peritendinous anti-adhesion [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(6): 2008364.
- 9 Wang Y, Cheng L, Wen S Z, et al. Ice-inspired superlubricated electrospun nanofibrous membrane for preventing

- tissue adhesion [J]. *Nano Letters*, **2020**, 20(9): 6420-6428.
- 10 Suwalski A, Dabboue H, Delalande A, et al. Accelerated achilles tendon healing by PDGF gene delivery with mesoporous silica nanoparticles [J]. *Biomaterials*, **2010**, 31(19): 5237-5245.
 - 11 Freedman B R, Mooney D J. Biomaterials to mimic and heal connective tissues [J]. *Advanced Materials*, **2019**, 31(19): 1806695.
 - 12 Nourissat G, Berenbaum F, Duprez D. Tendon injury: From biology to tendon repair [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, **2015**, 11(4): 223-233.
 - 13 Gracey E, Burssens A, Cambre I, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, **2020**, 16(4): 193-207.
 - 14 Lipman K, Wang C, Ting K, et al. Tendinopathy: Injury, repair, and current exploration [J]. *Drug Design Development and Therapy*, **2018**, 12: 591-603.
 - 15 Leong N L, Kator J L, Clemens T L, et al. Tendon and ligament healing and current approaches to tendon and ligament regeneration [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, **2020**, 38(1): 7-12.
 - 16 Nichols A E C, Best K T, Loisel A E. The cellular basis of fibrotic tendon healing: Challenges and opportunities [J]. *Translational Research*, **2019**, 209: 156-168.
 - 17 Müller S A, Todorov A, Heisterbach P E, et al. Tendon healing: An overview of physiology, biology, and pathology of tendon healing and systematic review of state of the art in tendon bioengineering [J]. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*, **2015**, 23(7): 2097-2105.
 - 18 Tao M, Liang F, He J, et al. Decellularized tendon matrix membranes prevent post-surgical tendon adhesion and promote functional repair [J]. *Acta Biomaterialia*, **2021**, 134: 160-176.
 - 19 Zhou H, Lu H. Advances in the development of anti-adhesive biomaterials for tendon repair treatment [J]. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **2021**, 18(1): 1-14.
 - 20 Zhao X, Jiang S, Liu S, et al. Optimization of intrinsic and extrinsic tendon healing through controllable water-soluble mitomycin-C release from electrospun fibers by mediating adhesion-related gene expression [J]. *Biomaterials*, **2015**, 61: 61-74.
 - 21 Zhang Q, Yang Y, Yildirim L, et al. Advanced technology-driven therapeutic interventions for prevention of tendon adhesion: Design, intrinsic and extrinsic factor considerations [J]. *Acta Biomaterialia*, **2021**, 124: 15-32.
 - 22 Sugg K B, Lubardic J, Gumucio J P, et al. Changes in macrophage phenotype and induction of epithelial-to-mesenchymal transition genes following acute achilles tenotomy and repair [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, **2014**, 32(7): 944-951.
 - 23 Hsieh J Y, Smith T D, Meliv S, et al. Differential regulation of macrophage inflammatory activation by fibrin and fibrinogen [J]. *Acta Biomaterialia*, **2017**, 47: 14-24.
 - 24 Martin P. Wound healing: Aiming for perfect skin regeneration [J]. *Science (Washington D C)*, **1997**, 276(5309): 75-81.
 - 25 Thomopoulos S, Parks W C, Rifkin D B, et al. Mechanisms of tendon injury and repair [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, **2015**, 33(6): 832-839.
 - 26 Sakabe T, Sakai K, Maeda T, et al. Transcription factor scleraxis vitally contributes to progenitor lineage direction in wound healing of adult tendon in mice [J]. *Journal of Biological Chemistry*, **2018**, 293(16): 5766-5780.
 - 27 Jaibaji M. Advances in the biology of zone II flexor tendon healing and adhesion formation [J]. *Annals of Plastic Surgery*, **2000**, 45(1): 83-92.
 - 28 Ackerman J E, Nichols A E C, Studentsova V, et al. Cell non-autonomous functions of S100a4 drive fibrotic tendon healing [J]. *Elife*, **2019**, 8: e45342.
 - 29 Lin M, Li W, Ni X, et al. Growth factors in the treatment of Achilles tendon injury [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2023**, 11: 1250533.
 - 30 Xiao H, Chen Y, Li M, et al. Cell-free book-shaped dTendon matrix graft capable of controlled release of BMP-12 to improve tendon healing in a rat model [J]. *American Journal of Sports Medicine*, **2021**, 49(5): 1333-1347.
 - 31 Roberts J H, Halper J. Growth factor roles in soft tissue physiology and pathophysiology [M]//HALPER J. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*, 2nd Edition. **2021**: 139-159.
 - 32 Yao Z X, Li J H, Xiong H, et al. MicroRNA engineered umbilical cord stem cell-derived exosomes direct tendon

- regeneration by mTOR signaling [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, **2021**, 19(1): 169.
- 33 Massague J. TGF- β signalling in context [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2012**, 13(10): 616-630.
- 34 Blomgran P, Blomgran R, Ernerudh J, et al. Cox-2 inhibition and the composition of inflammatory cell populations during early and mid-time tendon healing [J]. *Muscles, ligaments and tendons journal*, **2017**, 7(2): 223.
- 35 Ackerman J E, Best K T, O'keefe R J, et al. Deletion of *EP4* in *S100a4*-lineage cells reduces scar tissue formation during early but not later stages of tendon healing [J]. *Scientific Reports*, **2017**, 7(1): 8658.
- 36 Geary M B, Orner C A, Bawany F, et al. Systemic EP4 inhibition increases adhesion formation in a murine model of flexor tendon repair [J]. *Plos One*, **2015**, 10(8): e0136351.
- 37 Jasinski T, Zdrojkowski L, Kautz E, et al. Equine endometrosis pathological features: Are they dependent on NF- κ B signaling pathway? [J]. *Animals*, **2021**, 11(11): 3151.
- 38 Lyu Q, Wawrzyniuk M, Rutten V P M G, et al. Hsp70 and NF- κ B mediated control of innate inflammatory responses in a canine macrophage cell line [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, **2020**, 21(18): 6464.
- 39 Jiang H, Lin X, Liang W, et al. Friedelin alleviates the pathogenesis of collagenase-induced tendinopathy in mice by promoting the selective autophagic degradation of p65 [J]. *Nutrients*, **2022**, 14(8): 1673.
- 40 Lin X, Tian X, Jiang H, et al. Carpaine alleviates tendinopathy in mice by promoting the ubiquitin-proteasomal degradation of p65 via targeting the E3 ubiquitin ligase LRSAM1 [J]. *Phytomedicine*, **2024**, 124: 155323.
- 41 Lu M, Wang S, Wang H, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate-loaded electrospun membranes for peritendinous anti-adhesion through inhibition of the nuclear factor- κ B pathway [J]. *Acta Biomaterialia*, **2023**, 155: 333-346.
- 42 Xiao Y, Tao Z, Ju Y, et al. Diamond-like carbon depositing on the surface of polylactide membrane for prevention of adhesion formation during tendon repair [J]. *Nano-Micro Letters*, **2024**, 16(1): 1-22.
- 43 Golman M, LI X, Skouteris D, et al. Enhanced tendon-to-bone healing via IKK β inhibition in a rat rotator cuff model [J]. *American Journal of Sports Medicine*, **2021**, 49(3): 780-789.
- 44 Yildiran G, Akdag O, Tosun Z. Biomechanical comparison of a new loop suture technique with conventional techniques of flexor tendon repair an in vitro study [J]. *Annals of Plastic Surgery*, **2019**, 82(4): 441-444.
- 45 Zhou Y L, Yang Q Q, Yan Y Y, et al. Gene-loaded nanoparticle-coated sutures provide effective gene delivery to enhance tendon healing [J]. *Molecular Therapy*, **2019**, 27(9): 1534-1546.
- 46 Moore N, Duong M, Gulmez S E, et al. Pharmacoeconomics of non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Therapie*, **2019**, 74(2): 271-277.
- 47 Zhang J, Xiao C, Zhang X, et al. An oxidative stress-responsive electrospun polyester membrane capable of releasing anti-bacterial and anti-inflammatory agents for postoperative anti-adhesion [J]. *Journal of Controlled Release*, **2021**, 335: 359-368.
- 48 Liu C, Zhang X, Zhao L, et al. Multilayer amnion-PCL nanofibrous membrane loaded with celecoxib exerts a therapeutic effect against tendon adhesion by improving the inflammatory microenvironment [J]. *Heliyon*, **2023**, 9(12):567-572.
- 49 Piccinino D, Capocchi E, Bptta L, et al. Layer-by-layer preparation of microcapsules and nanocapsules of mixed polyphenols with high antioxidant and UV-shielding properties [J]. *Biomacromolecules*, **2018**, 19(9): 3883-3893.
- 50 Lin H Y, Wang S W, Mao J Y, et al. Carbonized nanogels for simultaneous antibacterial and antioxidant treatment of bacterial keratitis [J]. *Chemical Engineering Journal*, **2021**, 411: 128469.
- 51 Rosenkrans Z T, SUN T, Jiang D, et al. Selenium-doped carbon quantum dots act as broad-spectrum antioxidants for acute kidney injury management [J]. *Advanced Science*, **2020**, 7(12): 2000420.
- 52 Zhao L L, Luo J J, Cui J, et al. Tannic acid-modified decellularized tendon scaffold with antioxidant and anti-inflammatory activities for tendon regeneration [J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, **2024**, 16(13): 15879-15892.
- 53 Zhang Q, Qiao Y, Li C, et al. Chitosan/gelatin-tannic acid decorated porous tape suture with multifunctionality for tendon healing [J]. *Carbohydrate Polymers*, **2021**, 268: 118246.
- 54 Molinaro G, Fontana F, Tello R P, et al. In vitro study of the anti-inflammatory and antifibrotic activity of tannic acid-coated curcumin-loaded nanoparticles in human tenocytes [J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, **2023**, 15(19): 23012-23023.

- 55 Liao J, Li X, Yang H, et al. Construction of a curcumin-loaded PLLA/PCL micro-nano conjugated fibrous membrane to synergistically prevent postoperative adhesion from multiple perspectives [J]. *Advanced Functional Materials*, **2024**: 2407983.
- 56 Lee Y W, Fu S C, Mok T Y, et al. Local administration of trolox, a vitamin E analog, reduced tendon adhesion in a chicken model of flexor digitorum profundus tendon injury [J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, **2017**, 10: 102-107.
- 57 Brebels J, Mignon A. Polymer-based constructs for flexor tendon repair: A review [J]. *Polymers*, **2022**, 14(5): 867.
- 58 Fakhræi O, Alimohammadi M, Moradi A, et al. Nanofibrous polycaprolactone/chitosan membranes for preventing postsurgical tendon adhesion [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, **2022**, 110(6): 1279-1291.
- 59 Xie X, Xu J, Ding D, et al. Janus membranes patch achieves high-quality tendon repair: Inhibiting exogenous healing and promoting endogenous healing [J]. *Nano Letters*, **2024**, 24(14): 4300-4309.
- 60 Chen Z Y, Chen S H, Chen S H, et al. *Bletilla striata* polysaccharide-containing carboxymethyl cellulose bilayer structure membrane for prevention of postoperative adhesion and achilles tendon repair [J]. *Biomacromolecules*, **2024**, 9;25(9):5786-5797.
- 61 Han G D, Kim J W, Non S H, et al. Potent anti-adhesion agent using a drug-eluting visible-light curable hyaluronic acid derivative [J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, **2019**, 70: 204-210.
- 62 Ahn K H, Park E S, Choi C Y, et al. Hyaluronic acid treatment improves healing of the tenorrhaphy site by suppressing adhesions through extracellular matrix remodeling in a rat model [J]. *Polymers*, **2021**, 13(6): 928.
- 63 Ren Z, Duan Z, Zhang Z, et al. Instantaneous self-healing and strongly adhesive self-adaptive hyaluronic acid-based hydrogel for controlled drug release to promote tendon wound healing [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2023**, 242: 125001.
- 64 Freedman B R, Kuttler A, Beckmann N, et al. Enhanced tendon healing by a tough hydrogel with an adhesive side and high drug-loading capacity [J]. *Nature Biomedical Engineering*, **2022**, 6(10): 1167-1179.
- 65 Solidum J G N, Ceriales J A, Ong E P, et al. Nanomedicine and nanoparticle-based delivery systems in plastic and reconstructive surgery [J]. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, **2023**, 45(1): 15.
- 66 Zhang P, Xiao Y, Sun X, et al. Cancer nanomedicine toward clinical translation: Obstacles, opportunities, and future prospects [J]. *Med (New York, NY)*, **2023**, 4(3): 147-167.
- 67 Li J, Ke H, Lei X, et al. Controlled-release hydrogel loaded with magnesium-based nanoflowers synergize immunomodulation and cartilage regeneration in tendon-bone healing [J]. *Bioactive Materials*, **2024**, 36: 62-82.
- 68 Wan R, Luo Z, Nie X, et al. A Mesoporous silica-loaded multi-functional hydrogel enhanced tendon healing via immunomodulatory and pro-regenerative effects [J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2024**: 2400968.
- 69 Chen E, Yang L, Ye C, et al. An asymmetric chitosan scaffold for tendon tissue engineering: *In vitro* and *in vivo* evaluation with rat tendon stem/progenitor cells [J]. *Acta Biomaterialia*, **2018**, 73: 377-387.
- 70 Yao X, Hu W, Li Y, et al. Dual dynamic crosslinked hydrogel patch embodied with anti-bacterial and macrophage regulatory properties for synergistic prevention of peritendinous adhesion [J]. *Advanced Functional Materials*, **2024**: 2400660.
- 71 Xiang L, Liang J, Wang Z, et al. Motion lubrication suppressed mechanical activation via hydrated fibrous gene patch for tendon healing [J]. *Science Advances*, **2023**, 9(6): ead9375.
- 72 Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, et al. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics [J]. *Nature Reviews Genetics*, **2024**, 25(3): 211-232.
- 73 Fu Z, Zhang X, Zhou X, et al. *In vivo* self-assembled small RNAs as a new generation of RNAi therapeutics [J]. *Cell Research*, **2021**, 31(6): 631-648.
- 74 Cesana D, Calabria A, Rudilosso L, et al. Retrieval of vector integration sites from cell-free DNA [J]. *Nature Medicine*, **2021**, 27(8): 1458-1470.
- 75 Liu S, Wu F, Gu S, et al. Gene silencing via PDA/ERK2-siRNA-mediated electrospun fibers for peritendinous antiadhesion [J]. *Advanced Science*, **2019**, 6(2): 1801217.
- 76 Song K, Jiang T, Pan P, et al. Exosomes from tendon derived stem cells promote tendon repair through miR-144-3p-regulated tenocyte proliferation and migration [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, **2022**, 13(1): 80.

- 77 Lyu K, Liu X, Liu T, et al. miRNAs contributing to the repair of tendon injury [J]. *Cell and Tissue Research*, 2023, 393(2): 201-215.

Review

Research Progress of Preventing Adhesion in Tendon Repair

HU Wei-zhen, YU Xin-yi, JIANG Jin-shan, WANG Shu-fang*

(Key Laboratory of Bioactive Materials of Ministry of Education, School of Life Sciences,
Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract Tendon injury seriously affects people's live quality, and tendon adhesion often exists after tendon repair, and there is no effective treatment plan at present. Most of the prevention and treatment methods are mainly oral drugs and surgery. The study found that inflammatory reactions, cell behavior and growth factors can cause tendon adhesion. In recent years, with the corresponding research on the mechanism of tendon healing and the development of material science, significant progress has been made in the repair of tendon injury and the prevention and treatment of tendon adhesion. This article introduces the process of tendon healing and discusses various therapeutic treatment methods to prevent tendon adhesion in the repair process, so as to provide references for clinical prevention and treatment for tendon injury.

Keywords Tendon repair, Tendon adhesion, Inflammatory reaction, Tissue engineering

* Corresponding author: WANG Shu-fang, E-mail: wangshufang@nankai.edu.cn.