

引用本文: 杜赵斯美, 王淑芳. 水凝胶用于肌腱修复与再生的研究进展 [J]. 离子交换与吸附, 2025, 41(6): 503-511.

Citation: DU Zhao-si-mei, WANG Shu-fang. Research Progress on the Use of Hydrogel for Tendon Repair and Regeneration [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2025, 41(6): 503-511.

· 综述 ·

文章编号: 1001-5493(2025)06-0503-09

DOI: 10.16026/j.cnki.iea.2025060503

水凝胶用于肌腱修复与再生的研究进展*

杜赵斯美, 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: 肌腱损伤修复面临愈合不完全、粘连复发等临床挑战, 而水凝胶具有良好的生物相容性、可调节性等理化特性, 在肌腱修复研究中意义重大, 蕴含着临床转化的巨大潜力。文章检索 CNKI 和 PubMed 数据库中近5年相关文献, 并系统分析文献中水凝胶作为填充材料与负载材料进行肌腱修复的研究进展。结果表明, 水凝胶可通过复合纤维支架增强力学性能, 或负载干细胞、外泌体、生长因子、药物及纳米颗粒, 实现局部缓释, 促进肌腱再生并减少粘连。水凝胶在肌腱修复中展现出显著潜力, 但需进一步优化力学性能, 并推进大动物实验及临床研究, 从而推动个性化、智能化治疗发展。

关键词: 肌腱损伤, 肌腱修复, 水凝胶, 组织工程, 药物递送

中图分类号: R318.08 **文献标志码:** A

1 前言

肌腱是连接肌肉与骨骼的结缔组织, 主要由I型胶原蛋白的三螺旋分子逐级聚合成纤维束, 形成抗拉性极强的多层次结构, 多层次结构赋予其高抗拉强度以传递肌肉收缩力^[1-3]。肌腱组织具有良好的柔韧性、弹性和出色的力学强度, 不同部位的肌腱有一定的区别, 但都表现出极高的力学强度(表1)。其中, 跟腱作为体内最大的肌腱, 可以承受高达3500 N的载荷^[4]。肌腱损伤分为急性断裂和慢性肌腱病, 常见于跟腱、肩袖等部位。目前临床治疗(如手术修复、物理治疗)常面临愈合不完全、粘连及二次损伤等问题^[3-5]。

生物工程材料的引入为肌腱修复提供了新思路, 其中, 水凝胶是一种具有极高亲水性的三维交联网状材料, 因其良好的生物相容性、可降解性及仿细胞外基质(Extra cellular matrix,

表1 天然肌腱的极限强度参数^[4]

Table 1 The ultimate strength parameters of natural tendons

参数	范围
杨氏模量 (MPa)	20~1200
极限拉伸强度 (MPa)	5~100
断裂伸长率 (%)	10~15
韧性 (MJ/m ³)	5~15

ECM) 特性备受关注^[6-7]。然而, 天然水凝胶力学性能不足, 其拉伸强度通常比天然肌腱低1个数量级, 这一缺陷限制了水凝胶在肌腱方面的直接应用, 但水凝胶可灵活调控降解性、可注射性、生物功能及药物释放, 其具有促细胞增殖和刚度调节功能, 在水凝胶制备时应增强各向异性的纤维层次结构的构建, 以更好地满足肌腱力学的要求^[8-10]。

因此, 开发兼具力学适配性、生物活性及

* 收稿日期: 2025-02-17

基金项目: 天津市自然科学基金重点项目(项目号 S22ZDF291)

作者简介: 杜赵斯美(2004—), 本科生, 研究方向生物材料与组织工程。

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

动态响应功能的水凝胶体系成为研究重点。本文总结了水凝胶在肌腱修复中的最新进展,并展望了其未来发展方向。

2 水凝胶作为填充材料进行肌腱修复的研究进展

水凝胶的三维多孔结构可模拟天然ECM,为细胞增殖与组织再生提供适宜的微环境。其高含水量还可调控炎症反应并促进伤口清洁^[11]。这些良好的理化性质使其作为填充物被大量应用于肌腱修复。

2.1 水凝胶与纤维多孔支架结合

为克服水凝胶的力学缺陷,纤维增强水凝胶复合材料(Fiber-reinforced hydrogel composites, FRHCs)通过引入胶原、聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)等纤维,显著提升力学强度并仿生肌腱各向异性结构。FRHCs可调微环境,通过交联/降解调控肌腱祖细胞(Tendon progenitor cell, TPC)募集,纤维特性调控巨噬极化及定向纤维引导胶原成熟(图1)^[12]。Farasati等^[13]开发的壳聚糖/胶原/PCL薄膜支架兼具生物相容性与机械稳定性。

Sheng等^[14]设计的PCL-明胶(Gelatin, Gel)复合支架通过PCL增强了水凝胶的力学性能。Thankam等^[15]制备了聚富马酸丙酯-海藻酸盐-聚乙烯醇-丙烯酸(Poly(propylene-fumarate)-alginate-polyvinyl alcohol-acrylic acid, PAPA)复合水凝胶支架体系,负载于PAPA复合水凝胶体系的猪肩肌细胞在9 d内完成了顺行迁移,并在198 μm 的深度发生了逆行浸润,该过程具有双向迁移的特点,PAPA复合水凝胶体系促进肌腱细胞向损伤区及宿主细胞向支架迁移,加速肌腱再生和修复。Demiray等^[16]通过N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride, EDC)/N-羟基丁二酰亚胺(N-Hydroxy succinimide, NHS)偶联原位成泡制备丝素(Silk sericin, SS)/羊毛角蛋白(Wool keratin, WK)多孔水凝胶,发现S4K2(SS和WK质量比为4:2)的配比兼具高孔隙率、良好生物相容性及促血管生成能力,在肌肉组织工程中潜力显著。将水凝胶和纤维支架结合,可引导肌腱祖细胞定向迁移及细胞外基质有序沉积,促进功能化肌腱再生^[12]。

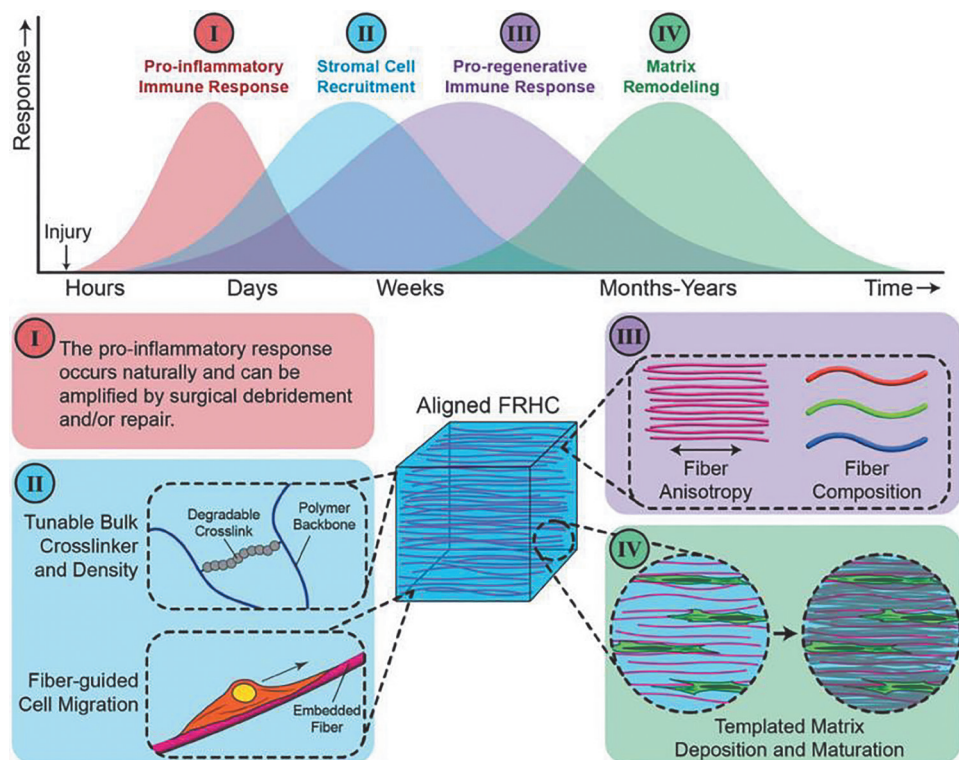


图1 FRHC可调节物理微环境适配肌腱愈合各阶段需求^[12]。

Figure 1 Adjustable FRHC physical microenvironment meets phase-specific demands in tendon healing^[12].

2.2 功能化水凝胶设计

相较于人工合成支架,ECM支架完整保留了与宿主组织相似的三维空间构象和生物活性特征,具有极低的免疫排斥反应^[17]。其中,脱细胞肌腱基质支架(Decellularized tendon scaffold, DTS)可以精准复现天然肌腱的生物活性分子组成、力学特性及胶原纤维取向,兼具免疫相容性、组织整合性和可控降解性能。基于DTS的水凝胶体系可有效提升力学强度,并为干细胞定向迁移、扩增及分化提供仿生微环境支持^[8],如Ning等^[18]基于猕猴肌腱制备的脱细胞水凝胶富含基质细胞衍生因子-1和纤维调节蛋白,显著促进了肌腱干细胞增殖与分化。此外,天然的动物分泌物也可用于构建水凝胶体系,如Dang等^[19]利用大鲵的皮肤分泌物(Skin secretion of andrias davidianus, SSAD)制备了SSAD衍生的双层水凝胶,其内层水凝胶促进肌腱愈合,外层减少粘连,同时,较强的黏附性使它无须缝合即可连接大鼠断裂的跟腱。

可注射水凝胶凭借自愈性、生物相容性和可降解特性,通过微创方式促进肌腱细胞增殖与组织再生,加速运动功能恢复,为肌腱修复提供创新治疗方案。Cheng等^[20]开发的润滑水凝胶通过抑制TGF β 1-Smad2/3通路实现了溶胶-凝胶可逆转,减少了粘连;Xu等^[21]开发的生物活性玻璃/海藻酸盐水凝胶可加速肌腱再生和避免异位骨化,在一定程度上增加了跟腱的长度和横截面积。

此外,水凝胶也可以具备仿生取向性,如Guo等^[10]通过冷冻铸造结合溶液置换法制备了仿肌腱各向异性PVA水凝胶(GW-SF),其多级纤维结构(分子-纳米-微米尺度)结合动态牺牲键与纤维滑动机制,实现拉伸强度20.78 MPa、韧性260 MJ/m³,为肌腱修复提供高力学匹配材料;Park等^[22]采用凝胶抽吸-注射法制备的排列致密胶原支架通过机械刺激促进肌腱分化而无须外源生长因子,其具有极高的临床转化潜力。

3 水凝胶作为负载材料进行肌腱修复的研究进展

水凝胶的三维网络结构可实现药物、细胞及生物活性分子的可控释放,解决传统治疗的

全身毒性问题和突破频繁给药等局限性^[23-24]。在目前的研究中,水凝胶已作为干细胞、外泌体、药物、生长因子等的递送载体,在促进肌腱愈合中发挥重要作用。

3.1 负载干细胞的水凝胶用于肌腱组织再生

干细胞具有自我更新和分化潜能特性,既能无限增殖,又可分化为多种功能细胞^[24]。间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)、肌腱干细胞(Tendon stem cells, TDSCs)是常用的细胞来源^[25-27]。Yang等^[28]利用可注射多孔明胶微凝胶负载脂肪源性间充质干细胞(Adipose-derived mesenchymal stem cells, ASCs),显著改善大鼠跟腱力学性能。杨志金等^[29]向大鼠体内注射包裹TDSCs的壳聚糖/ β -甘油磷酸/胶原(chitosan/ β -glycerophosphate/collagen, C/GP/Co)水凝胶,发现该水凝胶促进了再生组织中I型胶原的合成,加速了急性肌腱的修复与愈合。Ge等^[30]设计的DNA水凝胶可延长肌腱干/祖细胞(Tendon stem/progenitor cells, TSPCs)滞留时间,并能改善其力学性能,促进组织修复。Zhang等^[31]发现负载了TSPC的三维RADA肽水凝胶表现出更优的肌腱形态,并减少了异位骨化的发生。这些研究表明,水凝胶与干细胞联合应用可协同增强治疗效果,水凝胶为干细胞提供了良好的体内微环境,而干细胞的加入提高了水凝胶治疗的力学性能,应用干细胞进行个性化修复具有较大的发展潜力。

3.2 负载外泌体的水凝胶用于肌腱组织再生

外泌体是细胞分泌的纳米级膜泡结构,可通过传递生长因子、调控巨噬细胞极化及炎症反应、促进肌腱细胞增殖与基质合成,并携带miRNA诱导干细胞向肌腱分化;同时,其作为靶向药物载体递送治疗分子,多维度促进肌腱修复^[32]。水凝胶不仅可以精确地释放外泌体,还具有促进细胞黏附、增殖和分化的潜力,这也增强了外泌体的治疗效果^[33]。Shi等^[34]将骨髓间充质干细胞衍生的外泌体(BMSC-Exos)与水凝胶结合,增强了M2巨噬细胞转化及力学性能,尤其促进了CD146+干细胞的增加。Yu等^[35]构建的纤维蛋白水凝胶实现了BMSC-Exos的可控释放,促进了TSPCs增殖。除了负载BMSC-Exos, Li等^[36]将TDSC外泌体(TDSC-Exos)负载于一种可注射的肌腱ECM水凝胶,负载后的

肌腱 ECM 水凝胶能够增强巨噬细胞向 M2 型极化, 促进 TDSCs 的分化和 I 型胶原蛋白的合成, TDSC 外泌体和肌腱 ECM 水凝胶在肌腱再生和修复方面表现出显著的协同增强效果 (图 2); Dou 等^[37]则负载人脐静脉内皮细胞来源的外泌体 (HUVECs-Exos), 同样也可以调节巨噬细胞

和促进 TDSCs 的增殖。通过以上研究分析可以看出, 利用水凝胶递送外泌体可以增强 M2 巨噬细胞极化, 减少炎症反应, 促进肌腱相关细胞的增殖与分化。但外泌体的分离与标准化生产仍是技术瓶颈, 需要更深入的研究以实现将外泌体更好地应用于肌腱再生。

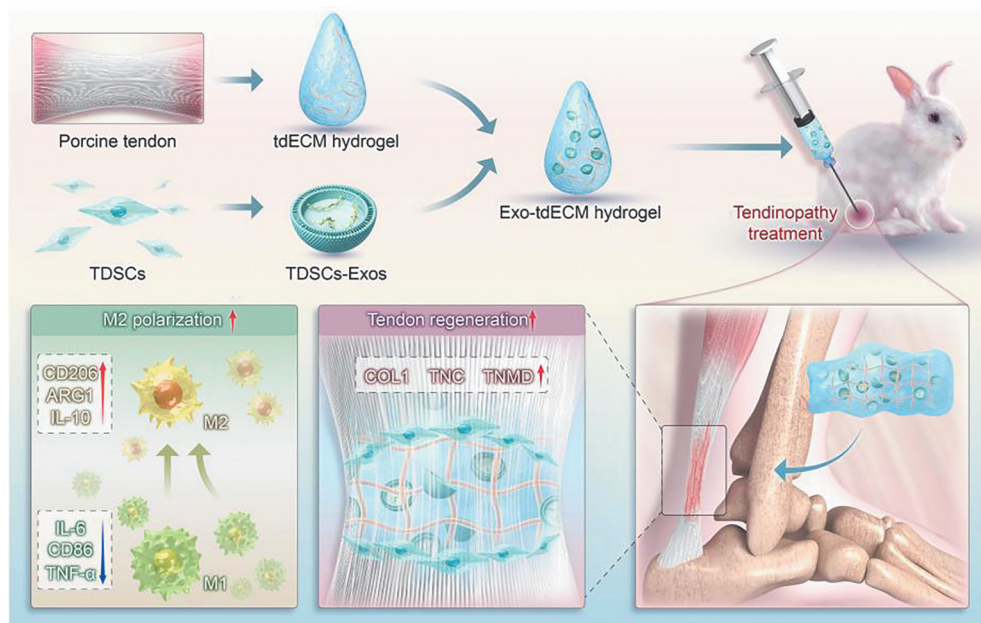


图2 负载 TDSCs-Exos 的肌腱 ECM 水凝胶在改善与肌腱病相关的微环境中的应用示意图^[36]。

Figure 2 Schematic diagram of the application of tendon ECM hydrogel loaded with TDSCs-Exos in improving the microenvironment associated with tendinopathy^[36].

3.3 负载生长因子的水凝胶用于肌腱组织再生

生长因子 (Growth factor, GFs) 是一类特殊的细胞因子, 在细胞增殖、迁移、分化和组织形态发生中扮演着重要角色。研究表明, 生长因子能够促进肌腱损伤的修复, 其中包括转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor, FGF) 等^[38]。但生长因子在体内易被酶解, 需要频繁给药或使用超生理剂量, 而水凝胶可以对其实现可控释放^[23]。Zhang 等^[39]将生长分化因子 5 负载于可注射自组装二肽水凝胶, 有效促进了再生肌腱组织的胶原再生并抑制了粘连。Ren 等^[40]开发的由聚乙烯醇 (Polyvinyl alcohol, PVA) 和接枝苯硼酸的透明质酸, 通过包裹聚多巴胺和含有碱性成纤维细胞生长因子的明胶微球 (GMs@bFGF) 构成的高韧性形状适应性强的黏附性水凝胶, 可始终黏附创面并通过缓释 bFGF 加速修复。富血小板血浆 (Platelet-rich

plasma, PRP) 中含有大量生长因子, 用生物 3D 打印技术制备含有 PRP 的可注射凝胶甲基丙烯酸酯 (Gelatinmethacryloyl, GelMA) 微粒, 通过下调 PI3K-AKT 通路, 可以促进肌腱干细胞向肌腱分化, 减少炎症反应^[41]。此外, 一些生物小分子也与生物因子发生协同作用从而促进肌腱的修复, 如纤维调节素是一种富含亮氨酸的蛋白多糖, 可调节肌腱胶原纤维的形成, 以可注射的颗粒状透明质酸水凝胶为载体, 能够加速愈合, 减少粘连, 增强拉伸强度^[42]。上述研究表明, 水凝胶作为生长因子载体可显著提升肌腱损伤修复效果, 通过功能化修饰技术可动态调节生长因子的释放, 为个体化治疗策略提供技术支撑。

3.4 负载药物的水凝胶用于肌腱组织再生

通常肌腱的药物注射以注射和口服为主, 但存在一定的毒性和需要反复递送药物的弊端。水凝胶的孔隙结构可以较好地保存药物, 实现一定程度上的可控释放。水凝胶可负载天然或

合成药物并实现靶向治疗。Yao等^[43]利用褪黑素的天然抗氧化性,将其负载于PCL/ALG纤维-水凝胶复合支架,激活了Nrf-2/HO-1信号通路,抑制了ROS的产生和巨噬细胞的浸润,从而促进了肌腱修复。Kim等^[44]发现维生素D(VitD)既可以保护受损肌腱细胞,又可以调节免疫功能,其与水凝胶联合作用构建的新型VitD给药系统,促进了肌腱修复。Janus Tough Adhesive(JTA)水凝胶包含坚韧的水凝胶基质和黏性壳聚糖表面,JTA的高机械韧性源于双网络水凝胶,藻酸盐通过离子键解离耗能,共价交联丙烯酸酰胺分散应力,壳聚糖桥接聚合物单侧偶联水凝胶实现组织黏附,JTA可以降低炎症,减少肌腱粘连,同时在相对表面上具有组织黏附和

滑动特性,可用于局部释放(如曲安奈德等)的药物(图3)^[45]。除了常见的合成类药物,传统的中药成分也展现了应用潜力:天麻素(Gastrodin, Gas)来源于天麻属植物,具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等作用,负载于脱细胞基质水凝胶,可通过抑制NF- κ B通路减轻炎症^[46];钩藤碱(Rhynchophylline, Rhy)从钩藤中提取纯化而成,通过HA水凝胶缓慢释放,并通过抑制SMAD2蛋白的磷酸化来促进肌腱愈合并阻止粘连形成^[47]。以上研究表明,这些负载药物的水凝胶不仅保留了药物的活性,还能在损伤的肌腱处精准释放药物。不仅如此,一些水凝胶本身具备的抗炎等能力可与药物协同作用,延长疗效时间,从而优化修复效果。

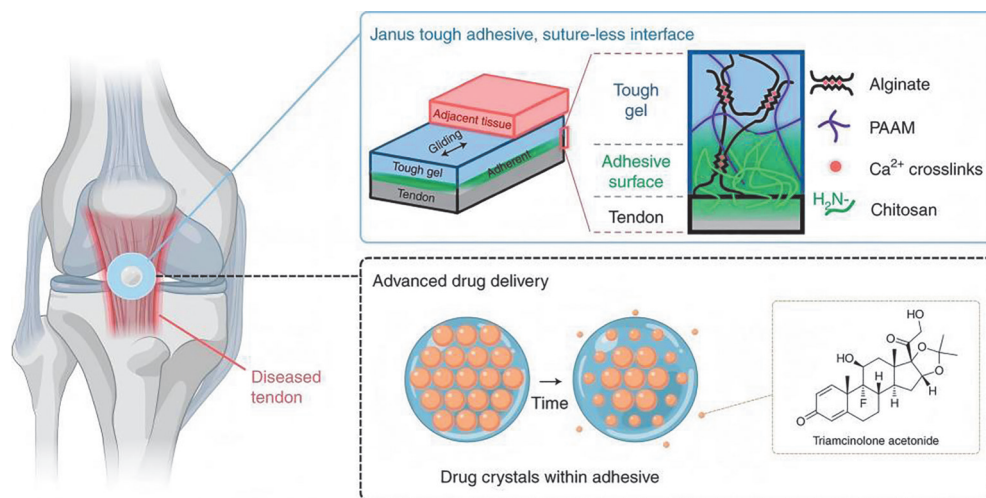


图3 JTA兼具组织粘附性和药物递送功能^[45]。

Figure 3 JTA combines tissue adhesion and drug delivery functions^[45]。

3.5 负载纳米颗粒的水凝胶用于肌腱组织再生

除了以上常见的物质,水凝胶还可以负载一些独特的纳米颗粒,以调节肌腱细胞,赋予水凝胶抗氧化、抗炎或力学增强的功能。Peng等^[48]用红色荧光碳点和熊果酸脂质体复合透明质酸-甲基丙烯酸酰胺水凝胶,复合后的水凝胶具有良好的抗氧化性,改善了再生肌腱组织的胶原排列,减轻肌腱粘连,促进了肌腱力学功能恢复。Wang等^[49]制备的可注射超分子聚N-(2-羟丙基)丙烯酸酰胺(Poly(N-(2-hydroxypropyl)acrylamide), PHPAm)水凝胶,负载普鲁士蓝纳米颗粒和血小板裂解液,能抑制炎症反应和纤维化,释放生物活性因子以修复肌腱。此外,将磁性纳米颗粒包裹在胶原水凝胶中,在磁场

的作用下,胶原可以定向排列以提高力学强度,从而模拟天然肌腱的结构^[50]。以上研究表明,综合利用纳米颗粒,并将其与其他物质结合,可使水凝胶修复肌腱更有针对性。

4 结论与展望

肌腱损伤已成为临床上骨科相关的重要疾病之一,诸多研究致力于更好地修复肌腱。水凝胶因其成本低、生物相容性高、含水量高而被广泛使用。本文介绍了水凝胶用于肌腱修复的相关研究,分类列举了水凝胶在填充和活性成分递送方面的相关应用,总结其特点并分析了其在未来研究中可能发挥作用的创新点。

尽管水凝胶在肌腱修复中展现出填充、载

药与仿生调控等多重优势,但其临床转化仍面临挑战。应用于肌腱再生的水凝胶需要符合一定的标准:水凝胶体系应展现出与发育期肌腱相近的力学特性;在二维培养(组分暴露)和三维包埋(完整结构)条件下均展现出良好的生物相容性;能够在肌腱损伤部位实现两周的稳定存留与动态观测;其原位交联特性可为缺损区域提供持续性的力学支撑^[51]。目前水凝胶的力学强度不足,现有研究仍需解决其力学稳定性与降解速率的匹配问题,以适配肌腱愈合的动态需求。此外,水凝胶研究目前大部分仍处在实验阶段,尽管在小动物模型上取得了较好的结果,但大动物模型验证不足。对于负载的外

泌体与干细胞,需解决标准化制备问题,使其更好地应用于临床治疗。未来,水凝胶的制备应重点关注智能响应的精准动态调控能力与个性化适配设计,以全面提升肌腱修复效能,实现力学支撑强度、药物释放速率与胶原重塑进程的阶段性适配。例如,在炎症期快速释放抗炎因子并维持低刚度微环境,在增殖期增强力学性能并缓释促再生因子,最终在重塑期引导胶原纤维定向排列。随着技术的发展和多学科交叉融合,水凝胶有望突破肌腱传统治疗中的局限,最终实现肌腱再生与功能恢复的全程动态适配,解决肌腱损伤给患者生活带来的困扰^[52]。

参考文献

- 1 Hu J C, Liu S, Fan C Y. Applications of functionally-adapted hydrogels in tendon repair[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2023**, 11: 1135090.
- 2 Citeroni M R, Ciardulli M C, Russo V, et al. In vitro innovation of tendon tissue engineering strategies[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, **2020**, 21(18): 6726.
- 3 Millar N L, Silbernagel K G, Thorborg K, et al. Tendinopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, **2021**, 7(1): P1.
- 4 Lim W L, Liao L L, Ng M H, et al. Current progress in tendon and ligament tissue engineering[J]. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **2019**, 16(6): 549-571.
- 5 杜佳哲, 徐西林, 薛玉满, 等. 外泌体在肌腱损伤修复作用的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, **2023**, 31(16): 1497-1502.
- 6 Fan M H, Pi J K, Zou C Y, et al. Hydrogel-exosome system in tissue engineering: A promising therapeutic strategy [J]. *Bioactive Materials*, **2024**, 38: 1-30.
- 7 Chen R Q, Chen F L, Chen K N, et al. Advances in the application of hydrogel-based scaffolds for tendon repair [J]. *Genes & Diseases*, **2024**, 11(4): 101019.
- 8 易小丁, 张迪, 郭鸿, 等. 脱细胞肌腱支架:一种用于肌腱损伤修复的生物医学材料[J]. *中国组织工程研究*, **2025**, 29(34): 7385-7392.
- 9 No Y J, Castilho M, Ramaswamy Y, et al. Role of biomaterials and controlled architecture on tendon/ligament repair and regeneration[J]. *Advanced Materials*, **2020**, 32(18): e1904511.
- 10 Guo X, Dong X Y, Zou G J, et al. Multiscale toughening mechanisms in biomimetic tendon-like hydrogels[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2025**, 122(9): e2424124122.
- 11 Alkhalani M A, Hammoodi O T, Emran H A, et al. Impact of using processed urinary bladder submucosa and hydrogel fabricated from tendon on skin healing process in rabbits[J]. *Veterinary Medicine International*, **2024**, 2024: 6641975.
- 12 Kent R N 3rd, Huang A H, Baker B M. Augmentation of tendon and ligament repair with fiber-reinforced hydrogel composites[J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2024**, 13(29): e2400668.
- 13 Farasati B F, Reza M N, Mehdi J, et al. Synthesis and characterization of chitosan/collagen/polycaprolactone hydrogel films with enhanced biocompatibility and hydrophilicity for artificial tendon applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2023**, 253: 127448.
- 14 Sheng D D, Li J X, Ai C C, et al. Electrospun PCL/Gel-aligned scaffolds enhance the biomechanical strength in tendon repair[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2019**, 7(31): 4801-4810.
- 15 Thankam F G, Diaz C, Chandra I, et al. Hybrid interpenetrating hydrogel network favoring the bidirectional migration of tenocytes for rotator cuff tendon regeneration[J]. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B*,

- Applied biomaterials*, **2021**, 110(2): 467-477.
- 16 Demiray E B, Sezgin Arslan T, Derkus B, et al. A facile strategy for preparing flexible and porous hydrogel-based scaffolds from silk sericin/wool keratin by in situ bubble-forming for muscle tissue engineering applications[J]. *Macromolecular Bioscience*, **2025**, 25(2): e2400362.
 - 17 Khakpour E, Tavassoli A, Mahdavi-Shahri N, et al. Assessing the biocompatibility of bovine tendon scaffold, a step forward in tendon tissue engineering[J]. *Cell and Tissue Banking*, **2023**, 24(1): 11-24.
 - 18 Ning L J, Zhang Y J, Zhang Y J, et al. Enhancement of migration and tenogenic differentiation of macaca mulatta tendon-derived stem cells by decellularized tendon hydrogel[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **2021**, 9: 651583.
 - 19 Dang R Y, Chen L L, Sefat F, et al. A natural hydrogel with prohealing properties enhances tendon regeneration[J]. *Small*, **2022**, 18(36): e2105255.
 - 20 Cheng S J, Yang J H, Song J G, et al. A motion-responsive injectable lubricative hydrogel for efficient Achilles tendon adhesion prevention[J]. *Materials Today Bio*, **2025**, 30: 101458.
 - 21 Xu H T, Zhu Y L, Xu J K, et al. Injectable bioactive glass/sodium alginate hydrogel with immunomodulatory and angiogenic properties for enhanced tendon healing[J]. *Bioengineering & Translational Medicine*, **2022**, 8(1): e10345.
 - 22 Park H, Nazhat S N, Rosenzweig D H. Mechanical activation drives tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in aligned dense collagen hydrogels[J]. *Biomaterials*, **2022**, 286: 121606.
 - 23 王逸飞, 何耀华. 水凝胶在肩袖损伤治疗中的研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, **2024**, 45(2): 96-99.
 - 24 Narayanaswamy R, Torchilin V P. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery[J]. *Molecules*, **2019**, 24(3): 603.
 - 25 Zumwalt M, Reddy A P. Stem cells for treatment of musculoskeletal conditions-orthopaedic/sports medicine applications[J]. *BBA—Molecular Basis of Disease*, **2020**, 1866(4): 165624.
 - 26 Bowers K, Amelse L, Bow A, et al. Mesenchymal Stem cell use in acute tendon injury: in vitro tenogenic potential vs. in vivo dose response[J]. *Bioengineering*, **2022**, 9(8): 407.
 - 27 Hohmann E. Editorial commentary: Tendon-derived stem cells are in the rotator cuff remnant and decline with age and tear chronicity—But the clinical relevance is not known[J]. *Arthroscopy*, **2022**, 38(4): 1049-1050.
 - 28 Yang X, Meng H Y, Peng J, et al. Construction of microunits by adipose-derived mesenchymal stem cells laden with porous microcryogels for repairing an acute achilles tendon rupture in a rat model[J]. *International Journal of Nanomedicine*, **2020**, 15: 7155-7171.
 - 29 杨志金, 徐江, 徐雁华, 等. C/GP/Co水凝胶联合肌腱干细胞在大鼠跟腱损伤愈合中的作用研究[J]. *创伤外科杂志*, **2023**, 25(12): 944-951.
 - 30 Ge Z L, Li W, Zhao R L, et al. Programmable DNA hydrogel provides suitable microenvironment for enhancing tpsps therapy in healing of tendinopathy[J]. *Small*, **2023**, 19(32): e2207231.
 - 31 Zhang H R, Dai Y K, Long H B, et al. Tendon stem/progenitor cell-laden nanofiber hydrogel enhanced functional repair of patellar tendon[J]. *Tissue Engineering Part A*, **2022**, 29(5/6): 150-160.
 - 32 Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, et al. The exosome journey: From biogenesis to uptake and intracellular signalling[J]. *Cell Communication and Signaling*, **2021**, 19(1): 47.
 - 33 Fan M H, Pi J K, Zou C Y, et al. Hydrogel-exosome system in tissue engineering: A promising therapeutic strategy [J]. *Bioactive Materials*, **2024**, 38: 1-30.
 - 34 Shi Y X, Kang X, Wang Y J, et al. Exosomes derived from bone marrow stromal cells (BMSCs) enhance tendon-bone healing by regulating macrophage polarization[J]. *Medical Science Monitor*, **2020**, 26: e923328.
 - 35 Yu H L, Cheng J, Shi W L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote tendon regeneration by facilitating the proliferation and migration of endogenous tendon stem/progenitor cells[J]. *Acta Biomaterialia*, **2020**, 106: 328-341.
 - 36 Li D M, Li S, He S K, et al. Restoring tendon microenvironment in tendinopathy: Macrophage modulation and tendon regeneration with injectable tendon hydrogel and tendon-derived stem cells exosomes[J]. *Bioactive Materials*, **2025**, 47: 152-169.
 - 37 Dou Y C, Zhai H, Li H Q, et al. Endothelial cells-derived exosomes-based hydrogel improved tendinous repair via

- anti-inflammatory and tissue regeneration-promoting properties[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, **2024**, 22(1): 401.
- 38 Ren X C, Zhao M Y, Lash B, et al. Growth factor engineering strategies for regenerative medicine applications[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2020**,7: 469.
- 39 Zhang M, Wang H, Dai G C, et al. Injectable self-assembled GDF5-containing dipeptide hydrogels for enhanced tendon repair[J]. *Materials Today Bio*, **2024**, 26:101046.
- 40 Ren Z, Duan Z G, 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.
- 41 Li C S, Wang J, Yang W N, et al. 3D-printed hydrogel particles containing PRP laden with TDSCs promote tendon repair in a rat model of tendinopathy[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, **2023**, 21(1): 177.
- 42 Xu X, Zhang Y L, Ha P, et al. A novel injectable fibromodulin-releasing granular hydrogel for tendon healing and functional recovery[J]. *Bioengineering & Translational Medicine*, **2022**, 8(1): e10355.
- 43 Yao Z X, Qian Y, Jin Y, et al. Biomimetic multilayer polycaprolactone/sodium alginate hydrogel scaffolds loaded with melatonin facilitate tendon regeneration[J]. *Carbohydrate Polymers*, **2022**, 277:118865.
- 44 Kim D S, Kim J H, Baek S W, et al. Controlled vitamin D delivery with injectable hyaluronic acid-based hydrogel for restoration of tendinopathy[J]. *Journal of Tissue Engineering*, **2022**, 13: 20417314221122089.
- 45 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.
- 46 Zhang X Q, Li M, Mao X F, et al. Small intestinal submucosa hydrogel loaded with gastrodin for the repair of achilles tendinopathy[J]. *Small*, **2024**, 20(47): e2401886.
- 47 Yang Q Q, Zhang L Z, Ju F, et al. Sustained-release hydrogel-based rhynchophylline delivery system improved injured tendon repair[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2021**, 205: 111876.
- 48 Peng C, Kang S Q, Jiang M J, et al. Antioxidant carbon dots and ursolic acid co-encapsulated liposomes composite hydrogel for alleviating adhesion formation and enhancing tendon healing in tendon injury[J]. *International Journal of Nanomedicine*, **2024**, 19: 8709-8727.
- 49 Wang K, Chen D Y, Wang Z Y, et al. An injectable and antifouling supramolecular polymer hydrogel with microenvironment-regulatory function to prevent peritendinous adhesion and promote tendon repair[J]. *Macromolecular Bioscience*, **2023**, 23(10): e2300142.
- 50 Wright A L, Righelli L, Broomhall T J, et al. Magnetic nanoparticle-mediated orientation of collagen hydrogels for engineering of tendon-mimetic constructs[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2022**, 10: 797437.
- 51 Locke R C, Ford E M, Silbernagel K G, et al. Success criteria and preclinical testing of multifunctional hydrogels for tendon regeneration[J]. *Tissue Engineering Part C, Methods*, **2020**, 26(10): 506-518.
- 52 Jiang Y X, Zhu C H, Ma X X, et al. Smart hydrogel-based trends in future tendon injury repair: A review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2024**, 282: 137092.

Review

Research Progress on the Use of Hydrogel for Tendon Repair and Regeneration

DU Zhao-si-mei, WANG Shu-fang*

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

Abstract Purpose: Tendon injury repair faces clinical challenges such as incomplete healing and adhesion recurrence. Hydrogel has good biocompatibility, adjustability and other physicochemical properties, which are of great significance in tendon repair research and contain great potential for clinical translation. The research progress of hydrogel as filler material and load material for tendon repair was systematically analyzed by searching the relevant literature in CNKI and PubMed databases in the last five years. Hydrogel can be used to

enhance mechanical properties through composite fiber scaffolds or loaded with stem cells, exosomes, growth factors, drugs and nanoparticles to achieve local slow release, promote tendon regeneration and reduce adhesions. Hydrogels show significant potential in tendon repair, but further optimization of mechanical properties and advancement of large-animal and clinical studies are needed to promote the development of personalized and intelligent treatment.

Keywords Tendon injury, Tendon repair, Hydrogel, Tissue engineering, Drug delivery

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