

# 组织工程肌腱离临床应用有多远：如何解决力学性能、组织融合性及后期退化

许鹏成, 王继宏, 温树正, 郭文(内蒙古医科大学, 内蒙古自治区呼和浩特市 010030)

## 文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 组织工程肌腱的大体过程即细胞、支架、诱导因子, 通过种子细胞介导, 在不同环境下诱导与肌腱功能相同的组织。
- 2 文章增加的新信息: 对近5年诱导组织工程肌腱的必要条件, 如种子细胞的选择的优缺点, 不同支架材料的选择和设计, 诱导因子的相关研究等做一概述。
- 3 临床应用的意义: 组织工程肌腱为临床上肌腱的缺损提供了很好的组织来源, 研究其过程中每一个关节, 促进其优化的过程, 为组织工程肌腱能够早期运用于临床创造了良好的条件。

## 关键词:

组织构建; 组织工程; 肌腱缺损; 种子细胞; 支架; 诱导因子; 肌腱干细胞; 力学性能; 国家自然科学基金

## 主题词:

腱; 腱损伤; 支架; 干细胞

## 基金资助:

国家自然科学基金应急管理项目(81441117)

## 摘要

**背景:** 组织工程肌腱已经被应用到修复破坏的肌腱组织, 作为肌腱损伤修复过程中重要的方法, 已成为研究的热点。

**目的:** 通过对种子细胞的种类及优缺点、支架材料的设计及优缺点以及诱导肌腱形成的因素进行阐述, 促进每个关节的优化, 有利于组织工程肌腱的成熟构建。

**方法:** 检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知识资源总库(CNKI)系列数据库、中文科技期刊数据库、PubMed 数据库 2000 年 1 月至 2015 年 1 月收录的肌腱组织工程相关综述和论文报告, 检索词为组织工程 Tissue Engineering; 肌腱(tendon); 肌腱缺损, 并分析其种子细胞、支架及诱导途径的研究进展。

**结果与结论:** 总结近年来组织工程肌腱在肌腱损伤中的研究工作, 讨论包括种子细胞、支架、诱导因素在内的研究方法。肌腱干细胞作为种子细胞是目前组织工程肌腱研究过程中的首选, 不仅具有与同种或者同体肌腱的同源性, 而且分化增殖能力较强。但目前对于肌腱干细胞的获取及增殖培养无系统的方案; 目前组织工程肌腱的支架材料及支架设计不能达到临床上对于组织工程肌腱力学的要求, 形成的肌腱组织力学性能差, 与宿主组织融合差, 后期容易退化甚至功能性废用等原因; 诱导因素作为最后的关键因素, 对于其诱导因子的选取和利用是调控肌腱组织发育的必备条件。但诱导因子的种类与利用途径之间的联系及相互关系尚不完全明确, 也有待进一步发展。

许鹏成, 王继宏, 温树正, 郭文. 组织工程肌腱离临床应用有多远: 如何解决力学性能、组织融合性及后期退化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(29):4710-4714.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.29.023

## Prospect of tissue-engineered tendons in clinical applications: how to improve mechanical properties, tissue integration and late-stage degradation

Xu Peng-cheng, Wang Ji-hong, Wen Shu-zheng, Guo Wen (Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Tissue-engineered tendons have been used to repair the damaged tendon tissue. Use of tissue-engineered tendons for repair of tendon injury has become a hot spot in this research field.

**OBJECTIVE:** To elaborate the types, advantages and disadvantages of seed cells, the design method, advantages and disadvantages of scaffold materials, and the factors that induced the formation of tendon, so as to promote the optimization of each joint, all of which benefit for mature construction of tissue-engineered tendons.

**METHODS:** The related reviews and paper reports of tendon tissue engineering published from January 2000 to January 2015 were retrieved from Chinese Biomedical Literature Database (CBM), China Knowledge Resources Database (CNKI) series database, Chinese Citation Database and PubMed database. The key words were "tissue engineering; tendon; tendon defect". The research progress of seed cells, scaffold material and induction factors were analyzed.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The recent research of tissue-engineered tendons for repair of tendon injury has

许鹏成, 男, 1991 年生, 河北省沧州市人, 汉族, 内蒙古医科大学在读硕士, 主要从事手足显微外科方面的研究。

通讯作者: 温树正, 主任医师, 教授, 研究生导师, 内蒙古医科大学第二附属医院手足显微外科, 内蒙古自治区呼和浩特市 010030

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2015)29-04710-05

稿件接受: 2015-06-01

http://www.crter.org

Xu Peng-cheng, Studying for master's degree, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Wen Shu-zheng, Professor, Chief physician, Master's supervisor, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Accepted: 2015-06-01

been summarized. Seed cells, scaffold, induction factors were discussed. Tendon stem cells, as a kind of seed cells, are currently the first choice in the process of tissue engineering tendon research, because tendon stem cells have the homology of the homogenous or autologous tendons and possess strong differentiation and proliferation capacities. However, there have been no systematic schemes regarding acquisition and proliferation and culture of tendon stem cells. The currently designed tissue-engineered tendons cannot meet the clinical requirements because of poor mechanical properties of tendon tissue, poor integration with the host tissue, being susceptible to degradation in late period and functional disuse. Induction factors are the laft key factors for tissue-engineered tendons for repair of tendon injury. The selection and use of induction factors are prerequisites for the regulation of tendon tissue development. But the categories of induction factors and the association and interrelationship between induction factors have not been fully clear and studies are needed to further investigate these uncertainties.

**Subject headings:** Tendons; Tendon Injuries; Stents; Stem Cells

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81441117

Xu PC, Wang JH, Wen SZ, Guo W. Prospect of tissue-engineered tendons in clinical applications: how to improve mechanical properties, tissue integration and late-stage degradation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(29):4710-4714.

## 0 引言 Introduction

肌腱缺损修复仍然是手外科临床的难题之一,在美国,每年至少有3 500万患者<sup>[1]</sup>。传统的修复方法不能到达预期的效果,自体移植造成的功能缺损更加严重,可以说是挖肉补疮,异体肌腱移植可能出现排斥反应,合成材料容易出现排异反应而且耐久性差等问题<sup>[2]</sup>。随着组织工程的发展,肌腱缺损的修复与重建给临床带来了新的希望,组织工程肌腱成为治疗严重肌腱缺损的新方向<sup>[3-5]</sup>。

组织工程肌腱是指种子细胞经体外培养扩增后,与支架材料结合形成复合物,在各种培养条件的影下,经过细胞的增殖分化,将种子细胞诱导成肌腱组织,将复合物植入肌腱缺损部位后,形成肌腱修复组织,随着支架材料的降解,最终发挥肌腱的生物功能。围绕种子细胞、支架材料、诱导因素等基本要素,以构建肌腱为核心,取得了重要的进展,并开展了小规模的临床应用(图1)。但是,面对发展着的组织工程,如何对以上基本要素进行合理的筛选与设计,关系到组织工程肌腱能否更好的应用于临床。现就组织工程肌腱涉及的相关领域存在的问题进行分析,并对每一个关节最新相关方面的研究进行综述。

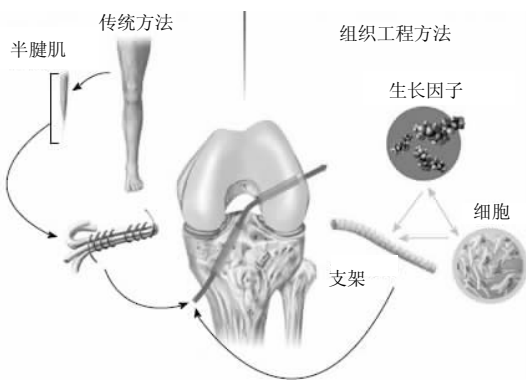


图1 肌腱重建的方法<sup>[6]</sup>

图注:左侧为传统手术,右侧为组织工程方法。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知识资源总库(CNKI)系列数据库、中文科技期刊数据库、PubMed数据库2000年1月至2015年1月的文献,检索词为组织工程(Tissue Engineering);肌腱(tendon);肌腱缺损。

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** ①构建组织工程肌腱的基础研究文章。②种子细胞与组织工程肌腱的相关文章。③不同支架材料,对支架不同应力下构建组织工程肌腱的文章。④病毒载体转染肌腱干细胞调控其分化的文章。

**排除标准:** ①与肌腱组织修复无关组织工程研究的文章。②临床样本例数过少的文章。③种子细胞、支架、载体没有进行鉴定的基础文章。④实验设计有缺陷或者不合理的文章。⑤重复性研究的文章。

**1.3 质量评估** 初检得到英文40篇,中文40篇,阅读文题和摘要进行初筛,排出与本文主题不相关的文献,阅读全文,根据纳入及排除标准,最后纳入41篇文献进行综述。

## 2 结果 Results

**2.1 种子细胞** 种子细胞的选择是组织工程肌腱中最基本也是首要环节,要具备多分化、来源广、易培养、增殖分化程度较高等特点<sup>[7]</sup>。目前常用的种子细胞有肌腱细胞、皮肤成纤维细胞、胚胎干细胞、脂肪源干细胞、骨髓间充质干细胞和诱导的多能干细胞等<sup>[8]</sup>。

**2.1.1 肌腱细胞** 肌腱细胞是组织工程肌腱理想的种子细胞之一,因为自体肌腱细胞诱导成肌腱的微环境因素相对于其他同种异体或异种的肌腱细胞影响要小<sup>[9]</sup>。但是,其来源有限,供区并发症明显,细胞增殖慢,体外扩增时间长等限制了这一细胞的使用<sup>[10]</sup>。以猪的自体肌腱细胞作为种子细胞介导修复肌腱缺损,虽然能再生出与自体肌腱相似的组织,但是经过多次传代后丧失分

泌基质的功能, 而且随着老化和凋亡, 肌腱细胞增殖缓慢, 影响了功能传代, 最终得到肌腱的困难程度明显增加, 诱导的肌腱组织功能也会显著折扣<sup>[11]</sup>。所以找到一种能使肌腱细胞快速增殖, 又不影响功能传代的方法, 是当前研究的方向, 也为未来肌腱细胞成为理想的种子细胞提供广阔的前景。

**2.1.2 皮肤成纤维细胞** 电镜观察皮肤成纤维细胞与肌腱细胞在形态和组织学上十分相似, 而且来源广泛, 增值能力也很强。除此之外, 在胶原排列方向和生物力学特性等方面也较为相似, 其生物力学强度能达到正常肌腱功能的一半以上<sup>[12]</sup>。这意味着成纤维细胞能够应用于肌腱组织工程。Liu等<sup>[13]</sup>分别用猪的皮肤成纤维细胞和肌腱细胞作为组织工程化肌腱的种子细胞, 并将二者进行比较, 结果显示皮肤成纤维细胞可以替代肌腱细胞应用于肌腱组织工程。但是, 皮肤成纤维细胞在增值过程中, 排列紊乱, 修复部位易出现骨化, 并且存在畸胎瘤发生的可能性。

**2.1.3 骨髓间充质干细胞** 研究表明, 骨髓干细胞在组织工程学中的应用十分广泛<sup>[14]</sup>。在适宜的条件下可以分化成骨组织、软骨组织、神经组织及肌腱组织。这种分化的潜能不会轻易受到影响, 即使是体外培养和冷冻保存后也一样<sup>[15]</sup>。Dressler等<sup>[16]</sup>将不同年龄时期兔的骨髓间充质干细胞种植于I型胶原支架, 并植入兔体内, 结果显示所形成的肌腱样组织在组织学及力学性能方面都无明显差别, 因此可以证明骨髓间充质干细胞能够修复肌腱缺损。但是, 骨髓穿刺可能导致严重的疼痛、感染、等并发症, 再加上骨髓干细胞所能获取的数量较少, 限制了其在修复骨骼肌肉等疾病的广泛应用<sup>[17]</sup>。而且培养扩增骨髓间充质干细胞的方案还没有十分完善, 其在组织工程中的应用仍待于研究。

**2.1.4 脂肪干细胞** 脂肪干细胞在适宜的刺激下, 具有骨髓基质干细胞相同的向多种细胞分化的潜能与强大的自我增值能力。而且其获得的途径简单易行。研究表明, 通过脂肪抽吸及穿刺活检等方法所获得的血管基质部分含有脂肪干细胞及其他祖细胞, 其细胞数量约为经骨髓穿刺获得的骨髓干细胞数量的2 500倍<sup>[18]</sup>。Yin等<sup>[19]</sup>在纳米纤维支架上培养的脂肪干细胞明显高表达肌腱特异性标志基因, 说明脂肪干细胞能够作为种子细胞诱导产生肌腱组织。但是正由于脂肪干细胞的来源较广, 没有统一的培养渠道, 导致其不可预见性较大。

**2.1.5 肌腱干细胞** 除以上介绍的几种种子细胞以外, 有研究报道从小鼠、大鼠、成人和家兔的肌腱组织内均发现肌腱干细胞<sup>[20]</sup>, 该细胞具有自我更新的能力, 其增殖速度相对于间充质干细胞更快<sup>[20]</sup>, 而且, 肌腱干细胞来源于肌腱组织本身, 移植后的微环境更有利于细胞的生长和分化<sup>[21]</sup>, 更重要的是, 移植后肌腱干细胞能从组织学和生物力学方面达到肌腱修复的效果<sup>[1]</sup>。所以, 肌

腱干细胞将成为组织工程肌腱构建的理想种子细胞<sup>[22]</sup>。随着细胞生物学的发展, 组织工程肌腱的种子细胞将逐渐被完善, 并被统一化。

## 2.2 支架材料的选择和设计

**2.2.1 支架材料的选择和制备** 选择合适的支架非常关键, 它必须具有一定的机械强度、合适的降解速度、稳定的张力、耐磨性好、无免疫原性及良好的生物相容性<sup>[19]</sup>。目前常用的有天然材料、人工合成材料、复合材料及生物衍生材料等。其中天然生物材料主要有蚕丝、小肠黏膜下层、胶原、衍生肌腱支架材料等, 保留了组织正常的三维网架结构, 组织相容性好, 但力学性能较差、降解速度快<sup>[23]</sup>。人工合成高分子材料主要为聚乳酸和聚羟基乙酸、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物、聚磷酸钙纤维等<sup>[24]</sup>, 它们有良好的力学性能和降解性, 但存在亲水性低、细胞黏附性能差的缺点<sup>[24-25]</sup>。复合材料作为以上两者的结合, 取精华去糟粕, 在临床应用中具有一定的潜力<sup>[26]</sup>。复合生物材料最接近人体的网状结构、生物力学性能, 有类似自然组织的构型和功能<sup>[27]</sup>, 有望成为肌腱组织工程理想的材料。常用的组织工程肌腱支架的制备方法包括静电纺丝, 自组装多肽, 相位分离等; 其中静电纺丝是一种多功能的实用的可以编制多种合成材料和复合材料支架的方法, 可以模拟正常肌腱的结构和纳米组成, 同时拥有较大的内部空间和孔隙率利于种子细胞生长。

**2.2.2 支架的设计** 为了使制造出来的肌腱组织有更好的力学功能, 支架的设计也是至关重要的。有限元在骨科领域的应用越来越广泛, 基于化整为零, 集零为整的基本思想, 能够对许多结构进行精确的力学分析。将支架与有限元分析结合起来, 通过建立支架材料的三维模型, 用有限元数值方法来计算、模拟该材料的受力情况<sup>[28]</sup>, 找出最佳应力范围, 既可以使细胞在支架上沿受力方向定向生长又可以避免超出肌腱的受力范围, 造成肌腱疲劳, 合成代谢下降<sup>[29-30]</sup>。与支架的材料相比, 应力刺激不但对支架结构强度有很大的影响<sup>[30]</sup>, 而且可以促进种子细胞的活性与细胞外基质的表达<sup>[30-32]</sup>。通过对支架进行周期性拉力或持续性拉力不同方式的试验, 长出来的组织才能具有与正常人体肌腱组织接近的力学性能。Legerlotz等<sup>[33]</sup>通过实验获得, 不同的应力幅度和时间作用于体外肌腱细胞, 其合成和分解代谢的主次不同。雷星等<sup>[34]</sup>通过对比组织工程肌腱在持续动态拉力刺激和静态非受力状况发现, 前者胶原基质不断沉积, 排列逐渐有序、规则, 细胞/基质比例逐渐增加, 而后者肌腱胶原基质缓慢降解, 结构渐无序、松散。

**2.3 组织工程肌腱的诱导因素** 多数组织工程研究集中在支架材料的设计、制作及对其生物相容性, 降解性的检测上, 而对肌腱诱导能力的相关机制则少有研究。如今, 国际上对于支架的研究从简单的物理支架设计已经

转移到生物学诱导功能<sup>[35]</sup>, 此生物功能重点强调支架材料具有促进种子细胞定向分化, 使其高效诱导分化为肌腱细胞。比如种子细胞的分化受细胞周围环境中物理、化学及生物因素的调控。

**2.3.1 诱导因子的种类** ①多数生长因子都能促进种子细胞增殖并向腱细胞方向分化, 强化组织工程肌腱的生物力学的活性。常用的生长因子有骨形态发生蛋白12、碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子1、转化生长因子 $\beta$ 、血小板源性生长因子、血管内皮生长因子。②有研究报道Mohawk(Mkx)在肌腱发育中的重要作用。通过Mkx敲除的小鼠, 观察其尾部形态呈波浪形且大多数肌腱发育不正常。说明Mkx参与肌腱发育过程, 是肌腱发育所必须的关键转录因子<sup>[36-38]</sup>。

**2.3.2 诱导因子的利用途径** 给予外源性诱导因子的途径有直接加入诱导因子和通过载体缓释诱导因子。但是组织工程研究过程中, 由于换液和各种操作的复杂性, 再加上细胞因子活性的不稳定, 直接加入可能造成浓度的波动较大, 影响生物学效果。采用病毒或质粒等载体缓释诱导因子, 可使因子达到稳定释放, 蛋白稳定表达。但是缓释因子的载体很难制备、体内不能重复利用、可能导致感染等的缺陷以至于临床上对于非病毒载体的研究越来越多<sup>[39]</sup>。研究表明, 非病毒的基因载体容易批量生产, 安全性能好, 携带的遗传物质容量大<sup>[40]</sup>。其中, 聚乙烯亚胺已经成为非病毒载体领域衡量其他类型载体效率的一个“金标准”<sup>[41]</sup>。

### 3 展望 Prospect

手外科医生在肌腱损伤修复中遇到的主要问题是缺乏足够的肌腱来源。而找到与缺损肌腱相同功能的组织成为机体恢复功能状态的首要问题。其中组织工程在很短时间内取得了飞速发展, 有些成果已部分达到了临床试验阶段, 但在工程肌腱的研制中发现其生物力学强度差, 不能达到肌腱本身具有的力学标准应用于临床。而力学功能才是评定组织工程肌腱成功的指标。所以未来研究的方向还是通过各种方法提高组织工程肌腱的生物力学功能。

肌腱的生长是一种长期处于应力下的一种状态, 由此可以设想持续应力刺激下设计组织工程肌腱的实验, 培养出来的肌腱会更接近正常的生物力学功能。通过在生物反应器中使用持续动态牵张应力刺激培养细胞一支架的复合结构, 以促进细胞一支架的复合结构的成熟构建, 同时将细胞一支架复合结构移植到动物体内, 观察不同力学条件下构建的组织工程肌腱对肌腱缺损再生修复的情况, 并评估再生组织的力学性能。因此如何构建生物力学良好的组织工程肌腱又是将来组织工程学上的一大研究方向。随着生命科学和材料设计的不断健全, 替代成体的组织工程肌腱无论从力学功能还是组

织成分都会取得惊人的成就。

**致谢:** 感谢内蒙古医科大学第二附属医院手足显微二科全体教师(郝增涛、景尚斐、韩超前、王永飞)及师兄程杰、殷超对资料搜集工作的帮助。

**作者贡献:** 资料收集、成文为许鹏成; 王继宏和郭文审校; 由温树正为文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 未涉及伦理问题。

**学术术语:** 肌腱—是肌腹两端的索状或膜状致密结缔组织, 便于肌肉附着和固定。一块肌肉的肌腱分附在 2 块或 2 块以上的不同骨上, 是由于肌腱的牵引作用才能使肌肉的收缩带动不同骨的运动。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

### 4 参考文献 References

- [1] Caliarì SR, Harley BA. Composite growth factor supplementation strategies to enhance tenocyte bioactivity in aligned collagen-GAG scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2013; 19(9-10):1100-1112.
- [2] James R, Toti US, Laurencin CT, et al. Electrospun nanofibrous scaffolds for engineering soft connective tissues. *Methods Mol Biol*. 2011;726:243-258.
- [3] Schmitt T, Fox PM, Woon CY, et al. Human flexor tendon tissue engineering: in vivo effects of stem cell reseeded. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(4):567e-576e.
- [4] Gott M, Ast M, Lane LB, et al. Tendon phenotype should dictate tissue engineering modality in tendon repair: a review. *Discov Med*. 2011;12(62):75-84.
- [5] Longo UG, Lamberti A, Maffulli N, et al. Tissue engineered biological augmentation for tendon healing: a systematic review. *Br Med Bull*. 2011;98:31-59.
- [6] Nau T, Teuschl A. Regeneration of the anterior cruciate ligament: Current strategies in tissue engineering. *World J Orthop*. 2015;6(1):127-136.
- [7] Benjamin M, Ralphs JR. The cell and developmental biology of tendons and ligaments. *Int Rev Cytol*. 2000;196: 85-130.
- [8] Xu Y, Dong S, Zhou Q, et al. The effect of mechanical stimulation on the maturation of TDSCs-poly(L-lactide-co-ε-caprolactone)/collagen scaffold constructs for tendon tissue engineering. *Biomaterials*. 2014;35(9):2760-2772.
- [9] Cooper JA Jr, Bailey LO, Carter JN, et al. Evaluation of the anterior cruciate ligament, medial collateral ligament, achilles tendon and patellar tendon as cell sources for tissue-engineered ligament. *Biomaterials*. 2006; 27(13):2747-2754.
- [10] Costa MA, Wu C, Pham BV, et al. Tissue engineering of flexor tendons: optimization of tenocyte proliferation using growth factor supplementation. *Tissue Eng*. 2006;12(7): 1937-1943.
- [11] Liu H, Fan H, Toh SL, et al. A comparison of rabbit mesenchymal stem cells and anterior cruciate ligament fibroblasts responses on combined silk scaffolds. *Biomaterials*. 2008;29(10):1443-1453.

- [12] 陈兵,丁小邦,刘方军,等.皮肤成纤维细胞构建组织工程化肌腱的初步研究[J].中华医学杂志,2002,82(16):1105-1107.
- [13] Liu W, Chen B, Deng D, et al. Repair of tendon defect with dermal fibroblast engineered tendon in a porcine model. *Tissue Eng.* 2006;12(4):775-788.
- [14] Filomeno P, Dayan V, Touriño C. Stem cell research and clinical development in tendon repair. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2(3):204-211.
- [15] 宋阳,雷星.肌腱修复的组织工程研究进展[J].医学综述,2013,19(9):1581-1583.
- [16] Dressler MR, Butler DL, Boivin GP. Effects of age on the repair ability of mesenchymal stem cells in rabbit tendon. *J Orthop Res.* 2005;23(2):287-293.
- [17] Tan Q, Lui PP, Rui YF, et al. Comparison of potentials of stem cells isolated from tendon and bone marrow for musculoskeletal tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2012;18(7-8):840-851.
- [18] Bassi G, Pacelli L, Carusone R, et al. Adipose-derived stromal cells (ASCs). *Transfus Apher Sci.* 2012;47(2):193-198.
- [19] Yin Z, Chen X, Chen JL, et al. The regulation of tendon stem cell differentiation by the alignment of nanofibers. *Biomaterials.* 2010;31(8):2163-2175.
- [20] Tan Q, Lui PP, Rui YF, et al. Comparison of potentials of stem cells isolated from tendon and bone marrow for musculoskeletal tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2012;18(7-8):840-851.
- [21] Lui PP, Chan KM. Tendon-derived stem cells (TDSCs): from basic science to potential roles in tendon pathology and tissue engineering applications. *Stem Cell Rev.* 2011;7(4):883-897.
- [22] Ni M, Rui YF, Tan Q, et al. Engineered scaffold-free tendon tissue produced by tendon-derived stem cells. *Biomaterials.* 2013;34(8):2024-2037.
- [23] Deng D, Liu W, Xu F, et al. Engineering human neo-tendon tissue in vitro with human dermal fibroblasts under static mechanical strain. *Biomaterials.* 2009;30(35):6724-6730.
- [24] Fang Q, Chen DL, Yang ZM, et al. In vitro and in vivo research on using *Antheraea pernyi* silk fibroin as tissue engineering tendon scaffolds. *Mater Sci Eng C.* 2009;29(5):1527-1534.
- [25] Ren J, Yu X, Ren T, et al. Preparation and characterization of fenofibrate-loaded PLA-PEG microspheres. *J Mater Sci Mater Med.* 2007;18(8):1481-1487.
- [26] Kobayashi M, Toguchida J, Oka M. Development of polyvinyl alcohol-hydrogel (PVA-H) shields with a high water content for tendon injury repair. *J Hand Surg Br.* 2001;26(5):436-440.
- [27] Teh TK, Goh JC, Toh SL. Comparative study of random and aligned nanofibrous scaffolds for tendon/ligament tissue engineering. *J Biomech.* 2008;41(Supplement 1):S527.
- [28] Randall KL, Booth BA, Miller AJ, et al. Use of an acellular regenerative tissue matrix in combination with vacuum-assisted closure therapy for treatment of a diabetic foot wound. *J Foot Ankle Surg.* 2008;47(5):430-433.
- [29] 倪栋.通用有限元分析ANSYS7.0实例精解[M].北京:电子工业出版社,2003.
- [30] Nerurkar NL, Sen S, Baker BM, et al. Dynamic culture enhances stem cell infiltration and modulates extracellular matrix production on aligned electrospun nanofibrous scaffolds. *Acta Biomater.* 2011;7(2):485-491.
- [31] Andarawis-Puri N, Flatow EL. Tendon fatigue in response to mechanical loading. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011;11(2):106-114.
- [32] Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:31-47.
- [33] Legerlotz K, Jones GC, Screen HR, et al. Cyclic loading of tendon fascicles using a novel fatigue loading system increases interleukin-6 expression by tenocytes. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(1):31-37.
- [34] 雷星,曲彦隆,宋扬,等.循环动态拉力对体外组织工程肌腱的影响[J].中华骨科杂志,2014,34(10):1050-1057.
- [35] Lutolf MP, Gilbert PM, Blau HM. Designing materials to direct stem-cell fate. *Nature.* 2009;462(7272):433-441.
- [36] Ito Y, Toriuchi N, Yoshitaka T, et al. The Mohawk homeobox gene is a critical regulator of tendon differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(23):10538-10542.
- [37] Liu W, Watson SS, Lan Y, et al. The atypical homeodomain transcription factor Mohawk controls tendon morphogenesis. *Mol Cell Biol.* 2010;30(20):4797-4807.
- [38] Kimura W, Machii M, Xue X, et al. *Irx11* mutant mice show reduced tendon differentiation and no patterning defects in musculoskeletal system development. *Genesis.* 2011;49(1):2-9.
- [39] Anghileri E, Marconi S, Pignatelli A, et al. Neuronal differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2008;17(5):909-916.
- [40] Zaminy A, Ragerdi Kashani I, Barbarestani M, et al. Osteogenic differentiation of rat mesenchymal stem cells from adipose tissue in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells: melatonin as a differentiation factor. *Iran Biomed J.* 2008;12(3):133-141.
- [41] Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy.* 2003;5(5):362-369.