

脱细胞肌腱支架：一种用于肌腱损伤修复的生物医学材料

易小丁, 张 迪, 郭 鸿, 卿 亮, 赵田芋

<https://doi.org/10.12307/2025.496>

投稿日期: 2024-07-25

采用日期: 2024-09-24

修回日期: 2024-10-20

在线日期: 2024-10-26

中图分类号:

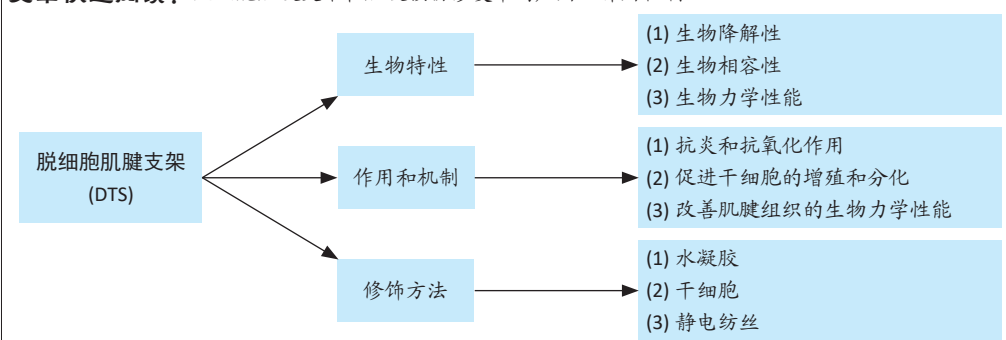
R459.9; R318; R686

文章编号:

2095-4344(2025)34-07385-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 脱细胞肌腱支架在肌腱损伤修复中的应用及作用机制



文题释义:

肌腱损伤: 是肌肉骨骼系统的常见疾病, 多是由于肌腱负荷过载形成的损伤或断裂, 造成组织的生物力学性能下降和大量瘢痕组织形成。
脱细胞肌腱支架: 是一种常见的生物医学材料, 由胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白和基质细胞蛋白等大分子蛋白构成, 构建类似天然肌腱组织的微环境, 具备生物相容性、生物降解性和生物力学性能。

摘要

背景: 由于肌腱缺乏血液供应同时肌腱细胞的修复能力低下, 所以肌腱组织修复周期漫长。随着脱细胞技术的成熟化, 目前脱细胞细胞外基质在组织工程与再生医学领域受到越来越多的关注。由于脱细胞肌腱支架具备高活性、低免疫原性以及支撑细胞附着和增殖分化的能力等特点, 所以这种材料有望促进肌腱修复。

目的: 总结脱细胞肌腱支架的生物特性, 阐述脱细胞肌腱支架通过何种作用机制去促进肌腱愈合, 同时说明脱细胞肌腱支架联合其他材料的应用方式及未来应用局限性。

方法: 检索中国知网和PubMed数据库中相关文献, 中文检索词为“肌腱损伤, 肌腱修复, 肌腱病, 脱细胞肌腱支架”; 英文检索词为“Tendon injury, Tendon repair, Tendinopathy, decellularized tendon scaffold, decellularized tendon scaffolds”, 通过阅读筛选出相关文献, 最终纳入77篇文献进行结果分析。

结果与结论: ①脱细胞技术可分为物理处理、化学处理和生物程序。②脱细胞肌腱支架作为常见的生物医学材料, 具备一定的生物相容性、生物降解性和生物力学性能, 这为肌腱损伤修复提供前提和基础。③脱细胞肌腱支架能够缓解组织的炎症反应, 促进骨髓间充质干细胞/肌腱源性干细胞的黏附、增殖和分化, 维持组织的生物力学性能。④脱细胞肌腱支架可以与其他材料联合应用, 例如静电纺丝、水凝胶、干细胞植入和3D打印技术等。⑤未来研究可进一步探究其致病机制, 联合其他生物材料与脱细胞肌腱支架应用促进肌腱组织修复。

关键词: 肌腱损伤; 肌腱修复; 肌腱愈合; 脱细胞肌腱支架; 脱细胞基质; 生物医学材料; 组织工程与再生医学; 工程化生物材料; 综述

Decellularized tendon scaffold: a biomedical material for tendon injury repair

Yi Xiaoding, Zhang Di, Guo Hong, Qing Liang, Zhao Tianyu

Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/TCM Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Yi Xiaoding, MS, Attending physician, Rehabilitation physician, Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/TCM Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Corresponding author: Zhao Tianyu, MS, Technician, Rehabilitation therapist, Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/TCM Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Due to the lack of blood supply to tendons and the low repair ability of tendon cells, the repair cycle of tendon tissue is long. With the maturity of decellularization technology, decellularized extracellular matrix is receiving increasing attention in the fields of tissue engineering and regenerative medicine. Due to its high activity, low immunogenicity, and ability to support cell attachment, proliferation, and differentiation, decellularized tendon scaffolds are expected to promote tendon repair.

成都中医药大学附属医院 / 四川省中医院康复科, 四川省成都市 610072

第一作者: 易小丁, 女, 硕士, 主治医师, 康复医师, 主要从事骨科及脑卒中康复领域相关研究。

通讯作者: 赵田芋, 女, 硕士, 技师, 康复治疗师, 成都中医药大学附属医院 / 四川省中医院康复科, 四川省成都市 610072

<https://orcid.org/0009-0001-0680-7302> (易小丁); <https://orcid.org/0000-0002-4748-1628> (赵田芋)

基金资助: 成都中医药大学附属医院 2023 年科技发展基金项目 (23TS20), 项目名称: 杵针联合 PNF 技术治疗脑卒中后肩手综合征 (I 期) 临床疗效观察, 项目负责人: 赵田芋; 成都中医药大学附属医院 2022 年科技发展基金项目 (22ZL10), 项目名称: 基于血浆 IL-1 基因多态性探讨“膝痹合剂”促进膝关节炎症恢复作用机制的研究, 项目负责人: 郭鸿

引用本文: 易小丁, 张迪, 郭鸿, 卿亮, 赵田芋. 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.



OBJECTIVE: To summarize the biological characteristics of decellularized tendon scaffolds, elucidate the mechanism by which decellularized tendon scaffolds promote tendon healing, and explain the application methods and future limitations of decellularized tendon scaffolds in combination with other materials.

METHODS: Relevant literature was retrieved from China National Knowledge Infrastructure and PubMed databases using the Chinese search terms “tendon injury, tendon repair, tendon disease, decellularized tendon scaffold” and English search terms “tendon injury, tendon repair, tendinopathy, decellularized tendon scaffold, decellularized tendon scaffolds.” By reading and screening relevant literature, 77 articles were ultimately included for result analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Decellularization technology can be divided into physical treatment, chemical treatment, and biological procedures. (2) Decellularized tendon scaffolds, as a common biomedical material, have certain biocompatibility, biodegradability, and biomechanical properties, which provide a prerequisite and foundation for tendon injury repair. (3) Decellularized tendon scaffolds can alleviate the inflammatory response of tissues, promote the adhesion, proliferation, and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells/tendon derived stem cells, and maintain the biomechanical properties of tissues. (4) Decellularized tendon scaffolds can be used in combination with other materials, such as electrospinning, hydrogel, stem cell implantation, and 3D printing technology. (5) Future research can further investigate its pathogenic mechanism and improve tendon tissue repair by combining other biomaterials with decellularized tendon scaffold applications.

Key Words: tendon injury; tendon repair; tendon healing; decellularized tendon scaffold; decellularized matrix; biomedical material; tissue engineering and regenerative medicine; engineered biomaterial; review

Funding: 2023 Science and Technology Development Fund of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, No. 23TS20 (to ZTY); 2022 Science and Technology Development Fund of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, No. 22ZL10 (to GH)

How to cite this article: YI XD, ZHANG D, GUO H, QING L, ZHAO TY. Decellularized tendon scaffold: a biomedical material for tendon injury repair. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(34):7385-7392.

0 引言 Introduction

肌腱损伤是肌肉骨骼系统的常见疾病，多发于运动员和青少年^[1-2]。肌腱损伤通常是由于肌腱负荷过载导致组织出现病理性改变，例如瘢痕组织形成、血液循环功能下降、纤维软骨组成改变、基质蛋白的沉积及胶原纤维排列紊乱，这些征象会进一步引发肌腱组织的疼痛和功能障碍^[3-5]。肌腱组织由于缺乏血液供应并且肌腱细胞自身修复能力低下，所以肌腱愈合的过程十分漫长，同时大量瘢痕组织的形成会影响组织力学性能恢复，所以肌腱损伤的治疗是一项挑战^[6-7]。

肌腱修复的过程分为炎症期、增殖期和重塑期，同时肌腱自身的内源性修复机制也可促进肌腱愈合。炎症期发生在组织损伤后，此时各种炎症细胞（例如巨噬细胞、中性粒细胞和单核细胞等）聚集在损伤部位，大量血管增生且通透性增加，Ⅲ型胶原合成达到顶峰；增殖期开始后大量干细胞出现成腱或成骨分化，Ⅲ型胶原逐渐转换成Ⅰ型胶原，水分含量和糖胺聚糖浓度持续升高并保持；重塑期开始后肌腱细胞的代谢活动仍然保持较高水准，胶原纤维呈应力排列，逐渐恢复力学性能，Ⅰ型胶原的含量逐渐升至顶峰却仍低于正常肌腱^[4, 8-9]。愈合过程中常见成分如表1所示。

表1 | 肌腱愈合过程中常见成分

愈合过程的 常见的因子 3个时期	
炎症期	白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、基质金属蛋白酶 (MMPs)、环氧合酶 2(COX-2)、M1 巨噬细胞、肌腱干/祖细胞、中性粒细胞、Ⅲ型胶原蛋白、弹性蛋白等
增殖期	白细胞介素 8(IL-8)、白细胞介素 10(IL-10)、肌腱成纤维细胞、M2 巨噬细胞、肌腱细胞等
重塑期	肌腱细胞、Ⅰ型胶原蛋白、骨形态发生蛋白 (BMPs)、结缔组织生长因子 (CTGF)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、M2 巨噬细胞等

脱细胞细胞外基质 (decellularized extracellular matrix, dECM) 支架是由同种或异种组织和细胞在经过脱细胞处理后形成的生物材料，能够与生物活性物质或细胞结合，在肌肉骨骼系统疾病的治疗上具备较大的应用前景和优势^[10]。脱细胞肌腱基质支架 (decellularized tendon scaffold, DTS) 是目前临床上饱含关注度的生物材料之一，由胶原蛋白、

弹性蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白和基质细胞蛋白等大分子蛋白组成，构建仿生天然肌腱组织的环境，还能够保留与天然肌腱类似的生物活性成分、生物力学特征及胶原排列方式，为干细胞的扩增、黏附、增殖和分化提供模拟三维环境，具备低免疫原性、生物相容性、生物降解性、良好的力学性能等特点^[11-13]。脱细胞肌腱基质支架植入到肌腱损伤部位，在自身降解的同时合成新的细胞外基质，有助于生长因子的生成，因此它作为一种具备高度相容性的非合成材料，为肌腱愈合提供了更多可能性^[14]。

此综述与其他关于脱细胞肌腱基质支架促进肌腱损伤修复的综述有以下创新性和区别：首先介绍了支架脱细胞方式及流程，脱细胞肌腱基质支架的生物特性；其次从多个角度概括了脱细胞肌腱基质支架在肌腱损伤修复过程中发挥的作用机制；最后总结脱细胞肌腱基质支架的修饰方式及其在未来临床应用前或中应该注意的事项。总之，为脱细胞肌腱基质支架促进肌腱损伤修复阐述理论基础和临床可行性。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2024 年 3-9 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 中文文献：2020-2025 年；英文文献：2006-2024 年。

1.1.3 检索数据库 中国知网和 PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“肌腱损伤, 肌腱修复, 肌腱病, 脱细胞肌腱支架”；英文检索词为“Tendon injury, Tendon repair, Tendinopathy, Decellularized tendon scaffold(s)”。

1.1.5 检索文献类型 综述及研究原著。

1.1.6 检索策略 中国知网和 PubMed 数据库检索策略，见图 1。

1.1.7 检索文献量 初步检索中国知网数据库 18 篇、PubMed 数据库文献 320 篇，共计 338 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 脱细胞肌腱支架与肌腱病、肌腱损伤或肌腱修复相关的文献。

中国知网检索策略:

#1 肌腱损伤【主题 / 摘要】
#2 肌腱修复【主题 / 摘要】
#3 肌腱病【主题 / 摘要】
#4 脱细胞肌腱支架【主题 / 摘要】
#5 #1 或 #2 或 #3 或 #4

PubMed 数据库检索策略:

#1 Tendon injury 【Title/Abstract】
 #2 Tendon repair 【Title/Abstract】
 #3 Tendinopathy 【Title/Abstract】
 #4 Decellularized tendon scaffold(s) 【Title/Abstract】
 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
 #6 (#1 OR #2 OR #3) AND #4

图 1 | 中国知网和 PubMed 数据库检索策略

1.2.2 排除标准

与研究内容不相关的文献或重复性文献。

1.3 文献治疗评价和数据的提取 首先,通过阅读标题和摘要排除不符合纳入标准的文章,筛选文献后查找遗漏的文献,对于剩下的文献进行深入分析,经过阅读全文后,最终确定中国知网数据库文献 8 篇, PubMed 数据库文献 69 篇,共计 77 篇文献进行总结和分析。文献筛选流程图如图 2 所示。

以“肌腱损伤, 肌腱修复, 肌腱病, 脱细胞肌腱支架”为中文检索词在中国知网数据库检索 2020–2025 年中脱细胞肌腱支架与肌腱病、肌腱损伤或肌腱修复相关的文献; 以“Tendon injury, Tendon repair, Tendinopathy, Decellularized tendon scaffold(s)”为英文检索词, 在 PubMed 数据库检索 2006–2025 年中脱细胞肌腱支架与肌腱病、肌腱损伤或肌腱修复相关的文献

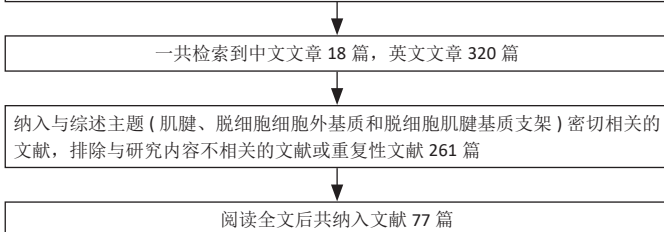
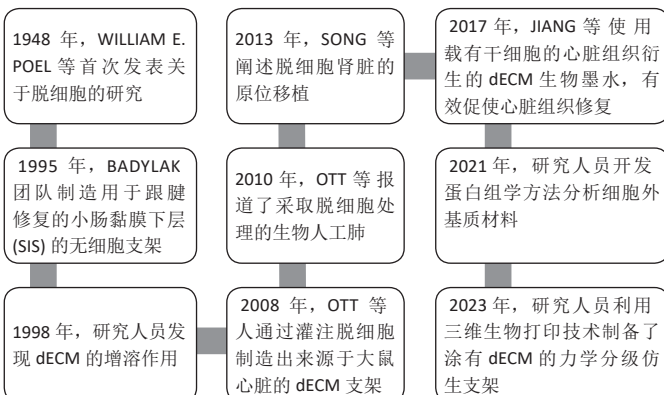


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 脱细胞技术的里程碑 自脱细胞化概念被引入以来, 众多研究人员开展了对脱细胞技术和脱细胞细胞外基质支架的应用研究。**图3**所示为脱细胞技术发展的里程碑。



图注: dECM 为脱细胞细胞外基质。

图3 | 脱细胞技术及 dECM 支架应用的里程碑 (转载自参考文献 [15-19])

2.2 脱细胞技术分类

脱细胞化是构建脱细胞细胞外基质支架的关键步骤，它通过物理、化学和生物等技术将正常细胞内免疫原性成分消除，获得具备一定力学性能和低免疫原性的支架，从而为组织修复提供仿生天然组织的微环境^[10]。脱细胞技术包括物理处理，例如超声、冷冻和搅拌；化学处理，例如酸碱试剂、两性离子洗涤剂，螯合剂等；生物程序，例如胰蛋白酶、核酸酶等^[20]。脱细胞技术分类如表2所示。理想的实验技术能够去除细胞外基质内部成分，保持类似于天然肌腱的正常胶原纤维排列结构，维持其正常的生物力学性能^[20]。

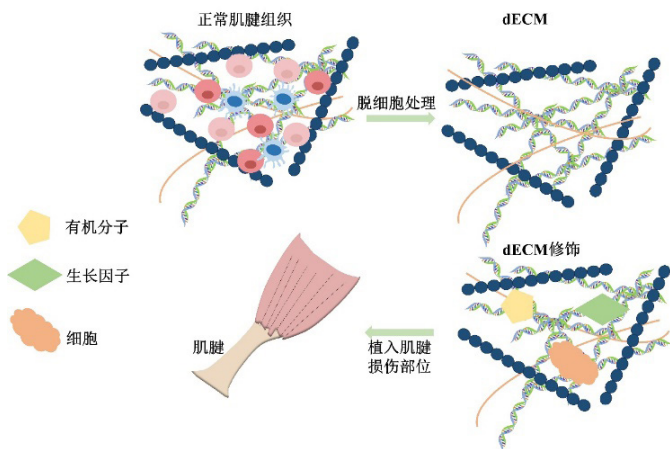
表 2 | 脱细胞技术分类及优劣

技术分类	主要溶液试剂	主要方式	优势	劣势
物理处理	冻融循环 (F-T 循环)、超声波、高静水压力 (HHP) 和超临界流体 (SF)	冻融循环引起热冲击从而破坏细胞膜; 高功率的超声波可以通过破坏分子间键和细胞膜来清除细胞内成分; 高静水压力能在短时间内不破坏细胞外基质结构的情况下脱细胞; 使用超临界二氧化碳 (sCCO ₂) 可以成功去除细胞外基质内成分并不会产生毒性	能够维持肌腱组织自身特性和重要组成结构, 减少对细胞外基质超微结构的破坏	不能 100% 去除细胞, 仍然有一定残余; 可能会引起部分免疫反应; 不能消除遗传物质
化学处理	化学试剂 (酸碱剂、洗涤剂、螯合剂和溶剂等)	酸碱剂通过水解降解过程中溶解细胞成分进行消除; 洗涤剂 (离子洗涤剂、非离子洗涤剂和两性离子剂) 通过溶解细胞膜和细胞核促使蛋白质变性; 螯合剂 (EDTS 或 EGTA) 通过与金属阳离子相结合而损害细胞的黏附性; 溶剂 (乙醇或丙酮) 可引起细胞脱水死亡从而去除细胞	酸碱剂能够有效破坏细胞外基质的结构, 杀菌效果强; 洗涤剂中的抑垢蛋白能够维持脱细胞细胞外基质的主要性能; 螯合剂能联合其他药物使用, 提高细胞清除效率; 溶剂具备较好的杀菌能力且清除脂质	酸碱剂清洁能力和脱细胞能力较低; 洗涤剂改变蛋白质结构后会影响到细胞外基质的结构, 残留物质因其毒性会对细胞产生不良影响; 螯合剂几乎不能完整地去除细胞, 仍然会在细胞外基质内留下细胞残基; 溶剂会造成蛋白质的沉积影响细胞外基质的结构
生物程序	核酸酶、胰蛋白酶、胶原酶和分解酶等	核酸酶通过分解 DNA 或 RNA; 胰蛋白酶通过分离肽键破坏细胞和基质的联系; 胶原酶通过分解胶原蛋白; 分解酶通过降解细胞外基质成分	破坏细胞的效率较高; 能够较为准确地靶向去除细胞残留物和无用的细胞外基质成分	不能 100% 清除细胞, 通常和物理及化学试剂联合使用

2.3 脱细胞肌腱支架的生物特性及特点

组织工程与再生医学中常使用的生物材料是支架,它能够连接组织和细胞,模仿天然组织内环境,为组织再生打下坚实的基础。正常肌腱细胞外基质能够保持各胶原的比例,维持肌腱细胞结构稳定,还参与肌腱细胞的分化、再生和黏附,是肌腱组织内最为重要的结构之一^[21]。脱细胞肌腱基质支架以脱细胞细胞外基质为基底被植入到损伤部位,外源性细胞外基质随着时间的推移逐渐降解,而肌腱细胞分泌新细胞外基质,促进组织修复和愈合^[22]。图4为脱细胞肌腱基质支架在肌腱修复中的应用流程示意图。总的来说,脱细胞肌腱基质支架通常具备以下特征:高强度张力、高耐磨性、高孔隙率的三维结构、生物相容性、较好的生物力学性能及再生能力^[23-24]。

2.3.1 生物降解性 脱细胞肌腱基质支架的主要功能之一是维持胶原纤维的整齐排列,促进细胞增殖和再生,提高组织再生能力,但支架并不是永久植入物,这就需要脱细



图注: dECM 为脱细胞细胞外基质。

图 4 | 脱细胞肌腱基质支架在肌腱修复过程中应用示意图

胞肌腱基质支架具备一定的降解性和无毒性,同时它的降解过程不应该干扰其他器官或细胞的活动。支架的降解是必要过程,降解产物能够招募宿主细胞,有助于细胞增殖、组织重塑及细胞外基质合成^[25]。支架降解速率应当与细胞生长过程速率持平,如果支架降解的速率远远超过肌腱细胞生长和浸润的速率,支架就难以影响细胞容貌变化和形态改变的过程^[26-27]。支架降解和组织再生同步进行能够缓和炎症反应等不良影响。随着组织修复的过程进行,脱细胞肌腱基质支架和外源性细胞外基质降解,新宿主细胞分泌和产生新细胞外基质,细胞自身的细胞外基质逐渐形成,最终为肌腱组织再生提供条件。

2.3.2 生物相容性 脱细胞化的过程可以去除细胞和免疫原性物质(DNA、MHC i-复合物、MHC ii-复合物),保留了细胞骨架蛋白、糖蛋白(纤连蛋白、层粘连蛋白、胶原蛋白)、蛋白聚糖(肝素、硫酸软骨素)和弹性蛋白等细胞外基质成分,洗涤剂能够部分消除化学剂附带的有毒化学物质,从而维持组织细胞外基质微结构的完好性,为支架的生物相容性构成基础^[25, 28]。良好的生物相容性能够为组织修复过程中细胞的再生或分化提供前提,维持细胞的正常运作和功能发挥,细胞迁移到组织受损表面,让组织和支架相融合,通过支架的支撑作用形成新的基质^[25, 29-30],此过程需要保障生物体的安全性,降低炎症、免疫及排斥反应的出现概率。脱细胞肌腱基质支架的生物相容性在实验过程中通过测试材料内的细胞毒性来评价,这为脱细胞肌腱基质支架中的脱细胞化处理奠定基础^[31-32]。

2.3.3 生物力学性能 脱细胞肌腱基质支架在清除细胞外基质内部成分后能够基本维持类似天然肌腱内的正常胶原排列结构,保持与天然肌腱类似的刚度、强度、弹性等生物力学性,它必须足够坚固才能维持相关细胞活动(机械转导和行为调节)^[30]。制造具备一定机械性能的支架对于肌腱损伤的治疗是一个极大的挑战,因为存在不可忽略的客观原因,譬如年龄,随着年龄的增长,肌腱损伤的恢复时间越来越长,所以支架的性能需与患者的年龄或其他客观性生理活动相适应^[30, 33]。支架的组成部分与

特性也会反映到肌腱组织机械性能上,生物力学性能的维持与支架的孔隙率大小是相辅相成的,部分支架若是由于空隙较小导致细胞的异常增殖分化或血管的延伸拓展,这将会加大支架植入的失败概率,所以支架的机械性能与高孔隙率及合适的孔径相适应才能保证废物排出、细胞浸润等活动的完成^[10, 30]。目前,NA等^[34]开发了一种PET基贴片(PM)治疗肩袖损伤,这种复合贴片具备良好的力学性能,结构平均孔径为652.51 μm,孔隙率为95.43%,显著提高了肌腱成熟评分,再生化胶原直径增粗,同样的孔径和孔隙率是否仍然适用于其他类型的肌腱损伤仍然需要进一步实验研究。

2.4 脱细胞肌腱基质支架促进肌腱损伤修复的机制和作用

2.4.1 抗炎和抗氧化作用 研究表明肌腱损伤修复的过程伴随炎症反应的开启,炎症递质和相关免疫细胞开始发挥作用,它们的活动可能具备协同性,炎症递质通过改变某些细胞的表型调节肌腱基质内部成分的性质,诱导生成更多炎症递质^[35]。肌腱损伤修复的炎症期发生于组织损伤后的48 h之内,大量炎症因子(巨噬细胞、单核细胞前体等)向损伤的部位移动,激活局部损伤部位的防御机制,刺激趋化因子的活动,募集肌腱成纤维细胞为后续组织再生提供条件^[36-37]。

在肌腱修复早期部分炎症物质发挥作用,其中M1巨噬细胞表型起主要作用,它可以通过分泌部分炎症因子和促炎酶,调节组织炎症反应的过程;而M2巨噬细胞主要是由M1巨噬细胞转化而来,它的含量随着肌腱修复过程逐渐上升,指导干细胞分化、控制细胞外基质沉积和组织重塑的过程^[38-40]。脱细胞肌腱基质支架通过促进部分抗炎因子例如白细胞介素4和白细胞介素10的表达,同时抑制部分炎症因子例如白细胞介素6和白细胞介素1β的分泌来诱导M1巨噬细胞向M2巨噬细胞的极化,提高巨噬细胞M2/M1比率,调节肌腱内部环境,影响肌腱组织的再生和结构重塑^[41]。

肌腱再生在很大程度上还会受到氧化剂和炎症微环境的影响。活性氧是大部分需氧动物线粒体呼吸时氧代谢的产物,线粒体通过控制其水平影响活性物质含量的变化,在细胞损伤、坏死和增殖等活动中发挥作用^[42]。肌腱修复过程中出现的持续性炎症会导致肌腱粘连和活性氧过度积累,而过量的活性氧会影响组织重塑和再生^[43]。实验证实,活性氧能够刺激由核因子红细胞相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-Related Factor 2, Nrf2)所控制的抗氧化系统,活性氧含量与Nrf2的表达成反比,脱细胞肌腱基质支架通过缓解组织损伤产生的炎症反应的同时降低活性氧的表达以此增加Nrf2的表达,最终促使肌腱修复。在这个过程中伴随抗炎因子例如精氨酸酶1表达上升,促炎因子例如一氧化氮合酶和CD86表达下降,清除体内外过多的活性氧,从而有效延缓炎症反应^[41]。然而,为了防止脱细胞肌腱基质支架植入后的炎症反应,脱细胞必须在体内或持续的血管灌注中进行,以便能够删除细胞碎片^[15]。综上所述,使用脱细胞肌腱基质支架可以有效减轻肌腱组织损伤时所出现的炎症反应,缩短炎症反应的持续时间,从而进行组织修复^[25]。

2.4.2 促进干细胞的增殖和分化 肌腱修复早期的炎症反应会损害干细胞的成腱分化能力,造成其异常分化,从而引起细胞凋亡、基质变性等后果^[41]。脱细胞肌腱基质支架自身的特性能很好地规避炎症反应带来的负面影响,首先细胞外基质的脱细胞化处理能够释放部分生长因子从而增强干细胞的分化能力;其次去细胞化肌腱在清除细胞外基质内成分的同时还可以维持细胞外基质微结构的完整性,这能为细胞发挥作用形成前提和背景^[25, 44]。

在这种天然的仿生微环境下,肌腱源性脱细胞基质通过调节肌腱特异性转录因子 Sclaxis(SCX) 和 Runt 相关转录因子 2(Runx2) 的表达为肌腱组织中肌腱源性干细胞和骨髓源性干细胞向成腱谱系(肌腱或软骨)分化提供诱导性作用,即使是在成骨诱导的条件下也能诱导干细胞的成腱分化^[10, 45-48]。两种干细胞向肌腱成纤维细胞分化的同时会释放大量化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$),这种因子通过 Wnt 信号蛋白/ β -连环蛋白信号通路(Wnt/ β -catenin)、黏着斑激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白信号通路(FAK-Akt-mTOR)、神经钙黏蛋白(N-cadherin)和非典型转化生长因子 β 信号诱导肌腱源性干细胞和骨髓源性干细胞迁移,这会促进 I 型和 III 型胶原的生成,从而为基质的重塑奠定基础^[45]。除此之外,脱细胞肌腱基质支架结构本身影响细胞的成长和迁移,它通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-AKT-mTOR)轴进一步促进肌腱干/祖细胞和其余干细胞的成腱分化过程,为组织再生和修复打下基础^[31]。

α -I 型胶原、Sry 相关的 HMG 盒基因 9(Sox-9)、腱调蛋白(Tenomodulin)和聚集蛋白聚糖(Aggregan)是评价骨髓源性干细胞成腱或成骨分化的重要因子,ROTHRAUFF 等^[46, 49]的实验中向损伤部位植入支架后,腱调蛋白含量在第 14 天被识别到,意味着脱细胞肌腱基质支架的植入会促使骨髓源性干细胞向肌腱分化,少数为成骨分化。NING 等^[45]采用比格犬的跟腱作为来源制作厚度为 300 μ m 的脱细胞肌腱切片支架,发现它能为肌腱源性干细胞的成腱分化提供微环境。这些均提示脱细胞肌腱基质支架能够维持细胞外基质内部微环境,包括细胞外基质的生化成分、原有形貌和机械行为等,其中均匀排列的胶原纤维会促使肌腱源性干细胞和骨髓源性干细胞的成腱分化。以上研究表明脱细胞肌腱基质支架的性能和环境与正常肌腱类似,促使肌腱细胞在类似的环境下增殖和迁移。

2.4.3 维持肌腱组织的生物力学性能 肌腱的机械性能与肌腱细胞密度、胶原排列和类型密切相关^[48]。各种胶原类型含量的稳定对于维持肌腱细胞外基质的结构和成分、保持组织力学性能具有重要意义。肌腱细胞外基质中最主要的成分是 I 型胶原和 III 型胶原,损伤后的肌腱通常会引起机械性能下降和大量瘢痕组织生成,大量 III 型胶原聚集在损伤部位会降低修复组织的生物力学性能^[50-51]。生物力学性能的完好性对于肌腱的再生、发展和修复是必不可少的,它能诱导肌腱细胞的增殖和迁移、激活各种生长因子和蛋白激酶、激发各种生物反应等。如果在

脱细胞处理过程中能保证细胞成分有效去除和细胞外基质生物力学性能保留之间的平衡,则能够维持支架一定程度的机械性能^[32]。

组织细胞外基质中能够维持肌腱机械特性最为核心的是糖胺聚糖和部分生长因子^[32]。脱细胞肌腱基质支架的脱细胞化处理会造成部分糖胺聚糖含量的下降,但这并不影响组织力学性能的维持,因为下降了一定程度的糖胺聚糖能为各种生长因子(转化生长因子 β 、碱性成纤维生长因子、胰岛素样生长因子 1 等)提供黏附定位点,促使组织输送多孔,促进肌腱细胞的渗透等活动,这利于组织保持其弹性和黏性^[52]。脱细胞肌腱基质支架还可能通过影响干细胞的成腱分化和旁分泌过程,从而促进胶原蛋白的沉积和合成及肌腱细胞的生成,以此改善组织的生物力学性能(包括极限抗拉强度和载荷等)^[48]。

WHITLOCK 等^[53]采用冻干人跟腱同种异体移植应用于肌腱损伤的修复,这不仅能消除炎症反应,还扩大了支架的孔隙度,提高其拉伸特性且满足细胞的浸润化,所以脱细胞肌腱基质支架能够勉强帮助损伤后的肌腱恢复至正常肌腱的力学强度,满足临床上基本的性能要求。这提示脱细胞肌腱基质支架能够通过改变支架间的孔隙率,维持细胞外基质的结构保持正常,维护肌腱细胞的生理活动,从而保护组织的生物力学性能不被破坏。尽管支架在脱细胞处理的时候会影响肌腱的最终抗拉强度,但是最终所恢复的力学性能未受较大变化。

通讯作者的观点评述:

这两部分总结了支架的生物特性及在肌腱愈合过程中脱细胞肌腱基质支架所发挥的作用,脱细胞肌腱基质支架通过肌腱的同种或异种来源的组织或器官进行脱细胞处理而形成,表现出巨大的潜力及优势,能够为组织再生提供仿天然微环境,降低互斥风险,为细胞、血管的生理活动提供理想状态。脱细胞肌腱基质支架通过降低组织炎症反应、促进干细胞黏附和分化、维持组织的力学性能等作用机制促进组织再生。

2.5 脱细胞肌腱基质支架的修饰方法

2.5.1 水凝胶 水凝胶是具有特定三维结构的水膨胀聚合物,因为它具备高亲水性、高含水量及潮湿性的特性,所以能够调节炎症反应、降低组织的感染风险、排出组织体内产生的废物和促进组织再生,是生物医学领域常见的材料^[8]。经过脱细胞化处理的组织源性水凝胶支架已被广泛用于输送外源性干细胞、生长因子和其他活性因子,这些水凝胶的细胞外基质成分和原生组织类似^[8, 54]。由脱细胞肌腱细胞外基质组成的生物相容性水凝胶被用于促进肌腱组织再生的修复支架,脱细胞化后的肌腱含有类似天然肌腱组织的细胞外基质、生物活性因子和胶原纤维等,从而促使肌腱干细胞的分化^[10, 55]。天然的水凝胶对于机械强度的维持能力较弱,综合脱细胞肌腱基质支架所具备的生物刚度和硬度,能更好地为干细胞转移、增殖和分化提供支撑,同时脱细胞细胞外基质肌腱水凝胶保证了细胞(成纤维细胞、转化细胞等)的多样性,这都为肌腱愈合提供理论性基础。

PARMAKSIZ 等^[56]利用脱细胞肌腱制备了纳米复合水凝胶支架,将细胞外基质水凝胶与具备较高糖胺聚糖和蛋白质含量的脱细胞肌腱基质支架相结合,增强此支架

的力学性能及稳定性。NING 等^[54]从猕猴身上提取脱细胞肌腱水凝胶，制备成保留纳米纤维结构和生物活性成分的支架，促使多肢肌腱源性干细胞(mtdsc)的成腱分化和迁移活动，为肌腱再生打下基础。所以，未来脱细胞细胞外基质凝胶可能成为治疗肌腱损伤较有前景的治疗方式。

2.5.2 干细胞 近年来，脱细胞肌腱基质支架与干细胞的联合治疗在肌腱愈合过程中应用广泛，已有多位学者将支架材料和干细胞组成的复合物植入组织损伤部位以加速肌腱修复^[57]。脱细胞肌腱基质支架能够作为一种载体或桥梁运输干细胞，代替损伤组织内部的异质细胞^[25]。参与肌腱修复过程的干细胞主要是脂肪源性干细胞、间充质干细胞和肌腱源性干细胞，它们具备多向分化的能力，在适当机械刺激下多数能够完成腱向分化以满足肌腱修复的需求。如表 3 所示为肌腱组织工程常用干细胞。

表 3 | 肌腱组织工程常用干细胞

干细胞	优势	局限性
骨髓来源间充质干细胞	具备多向分化潜能；减少免疫反应	易在肌腱修复过程中形成异位骨化
脂肪来源间充质干细胞	具备更高的增殖能力；易获得；体外扩增后保持稳定	成本较高；分化能力有限
肌腱干/祖细胞	具备多向分化潜能；自我更新能力强；克隆原性，能在体内自主形成肌腱样组织	占比数量过低；培养传代后容易失去干性

XIE 等^[48]的实验引入骨髓源性干细胞至“书本状”新型多层脱细胞肌腱支架修复肌腱损伤，这能够更好地将干细胞固定在支架上，避免细胞缺损、丢失、分布散乱等问题，利于肌腱的脱细胞处理和细胞的转移等活动。何树坤^[57]在将肌腱源性干细胞接种到脱细胞细胞外基质支架时能够检测到基质细胞衍生因子 1 和单核细胞趋化蛋白的表达上升，刺激干细胞的活动。OMAE 等^[58]向组织损伤部位植入骨髓间充质干细胞支架后检测到高表达的基质金属蛋白酶 13，这与细胞外基质的降解和重建密切相关，说明干细胞支架的植入能够重塑细胞外基质。上述实验均验证了干细胞联合支架的复合物对于肌腱修复有显著正向的效果，它们成功构建了一种仿生微环境，招募与组织修复相关的内源性干细胞，调动组织自身的再生能力去完成愈合过程，不过仍然需要对其深层工作机制进行研究，以找到更合适的靶点^[59]。

2.5.3 静电纺丝 近年来，采取静电纺丝技术对组织脱细胞细胞外基质进行改造的方式越来越受到青睐。静电纺丝是一种多功能纳米纤维制备技术，在强电场的环境下利用聚合物溶液或熔体去除组织中的部分细胞，细胞外基质的内容和功能几乎被完全保留，广泛应用于骨科疾病的治疗当中，有望联合脱细胞肌腱基质支架支持肌腱的内源性修复^[60-61]。工程师将静电纺丝技术与肌腱组织的脱细胞细胞外基质相结合，制造出具备高孔隙率和比表面积的微纤维或纳米纤维脱细胞肌腱基质支架，支架包裹住纤维，能够模拟天然肌腱组织的机械性能和细胞外基质结构，促进相关干细胞的成腱分化，这为肌腱再生提供基础^[24, 49, 62-63]。

纳米纤维的特性影响肌腱再生。首先，纳米纤维的排列方式与肌腱细胞相关标志物(例如 TNMD、关键转录

因子 Scleraxis 和肌腱特异性转录因子 Mohawk 等)的表达、细胞形态变化密切相关，整齐排列的纳米纤维能够促进肌腱相关基因标志物的上调^[64]；其次，纳米纤维的直径影响肌腱细胞的活动，纤维的直径越小，新生成的肌腱细胞所形成的基质沉淀越多，而大直径的纤维往往会引起细胞萎缩^[64]。

ZHAO 等^[31]首先采取静电纺丝技术制备聚乳酸纤维，通过氢气发泡技术将纤维垫转化成三维多孔支架，然后通过纤维表面改性和碳二亚胺化学将猪源性脱细胞肌腱基质移植到支架上，从而支持肌腱干/祖细胞的生理活动，同时加强细胞的黏附性。ABHARI 等^[61]制造了一种混合电纺丝-挤压缝线材料，能够进一步加强材料的拉伸强度并提供较低的刚度，改善缝合线的机械性能同时保留肌腱修复必须的成分。BAHRAMI 等^[65]制备了有不同纳米纤维排列度的静电纺聚氨酯(EPU)支架，发现这种支架能够显著支持组织内部细胞的扩散、增殖和分化活动，促使肌腱相关标志物的表达上调。总之，静电纺丝与脱细胞肌腱基质支架的联合对肌腱再生有较好的效果，未来需进一步确定纳米纤维的自身特性以更好地融入组织内部环境。

2.6 未来临床应用脱细胞肌腱基质支架的注意事项

第一，使用异体移植时应该充分尊重物种与临床用途相一致的前提，减少疾病传播风险的同时遵守伦理守则。新鲜冷冻移植使用率和移植成功率较高，能够显著降低疾病传播和性能低下的风险^[66]。而在众多移植物的物种选择中，经过实验验证马肌腱异种移植具备较低的人畜共患病风险，大小合适，与天然肌腱类比的力学性能等，这些优势让它成为移植物的首选物种^[41, 67]。

第二，有研究证实单相支架能够在腱骨愈合过程中促进纤维软骨基质和部分胶原纤维的合成与重塑，在肌腱损伤修复中使用单相支架是否是一种有效治疗手段仍然需要进一步实验验证^[68]。

第三，脱细胞肌腱基质支架可以与其他人工或天然医学材料进行相融成为复合材料再植入到肌腱受损部位，这样能同时发挥各材料的特点及优势，例如静电纺丝、水凝胶、3D 打印等技术，不过要确保这种“新兴材料”仍然具备较强的抗炎和抗氧化能力。

第四，实验中所构建的动物模型与人体的愈合机制、不良反应、性能等方面具有差异性，未来需要大量研究建立“金标准”评估材料的临床使用能力^[69]。

第五，由于肌腱组织自身的特性：血液循环不流通，所以在制造支架的时候需要注重改善血管化，通常可以通过改造组织内的微血管系统从而加速肌腱组织的血液循环。

通讯作者的观点评述：

这两部分总结了脱细胞肌腱基质支架与其他材料的联合使用在肌腱损伤修复过程中的应用，其中脱细胞肌腱基质支架联合干细胞种植、静电纺丝配合脱细胞肌腱基质支架仿造的纳米纤维支架、脱细胞肌腱基质支架水凝胶是目前联合策略中常使用的 3 种方式，这些“新”支架的特点：低毒性分解、少炎症反应、高再生能力等，都为肌腱组织的愈合带来更优的前提。

如表 4 所示，为脱细胞细胞外基质在肌腱损伤修复中的应用。

表 4 | 脱细胞细胞外基质在肌腱损伤修复中的应用

生物材料	评估参数	结果	参考文献
脱细胞肌腱切片 (DTSs)	LIVE/DEAD 实验, Alamar-Blue 实验, 扫描电镜检查和 qRT-PCR	DTSs 能够提供促使肌腱源性干细胞和骨髓间充质干细胞分化的微环境, 支持干细胞的均匀排列和成腱分化	[45]
脱细胞肌腱基质膜 / 肌腱抗黏附膜 (DTM)	评价 DTM 的物理性质和生物学功能, 高通量和高精度串联质量标签 (TMT) 标记蛋白质组学技术	DTM 不仅能够防止肌腱粘连, 还能够提升肌腱修复质量, 促进肌腱干细胞黏附、增殖和分化。	[70]
基于脱细胞肌腱基质和磁性纳米颗粒沉积的高岭土纳米管的磁性生物 (dECM-MNP-HNT) 复合支架	傅里叶变换红外光谱, X 射线粉末衍射和振动样品磁强计, 体外细胞毒性和溶血实验	dECM-MNP-HNT 是一种具备生物相容性、生物力学性能和生物活性的材料, 它促使干细胞的增殖和黏附, 提高肌腱组织的力学性能, 促使肌腱的修复	[71]
脱细胞罗非鱼鱼皮 (DTFS)	原子力显微镜 (AFM) 系统评估其粗糙度, 弹性应力和黏附应力, 杨氏模量, 蛋白质组学分析, 基因本体分析, CCK-8 和组织病理学检测	脱细胞罗非鱼鱼皮表现出优异的力学性能, 并且能够显著促进肌腱源性干细胞的成腱分化和迁移, 最终引导肌腱组织再生	[72]
脱细胞脐带华顿胶支架	扫描电镜检查, 生物力学测试, 评估细胞相容性和细胞调节行为, 组织学, RT-PCR 和生物力学抗拉强度	支架能够保留细胞外基质中的糖胺聚糖和胶原蛋白, 维持结构的完整性, 保持一定程度的生物力学性能, 促使肌腱干细胞的迁移和增殖, 改善肌腱愈合效果	[73]
低气压辅助方法构建 DTS 复合物	定量分析生化表征, 孔隙度测定、体外生物相容性评估, 生物力学测试, 组织学分析和 DNA 定量分析	支架复合物能够维持良好的细胞相容性, 胶原含量正常, 生物力学性能良好, 促进干细胞增殖和分化	[74]
猪小肠黏膜下层 / 肌腱源性干细胞支架	体外实验进行生物相容性和生物活性评估, 体内评估跟腱修复能力	支架能够显著促进肌腱源性干细胞的增殖、成腱分化和黏附, 加强肌腱的再生能力, 影响 M1/M2 巨噬细胞的极化过程从而提供组织的抗粘连能力	[37]

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 肌腱损伤是临床上常见的肌骨系统疾病, 寻找合适的移植材料是治疗肌腱损伤的难题, 因为每种疾病对材料的适应性都是不同的^[75]。组织工程与再生医学已经引起了广泛的关注, 因为它为某些难以治愈的疾病提供了更多的治疗途径^[76]。脱细胞肌腱基质支架作为肌腱组织工程备受关注的天然生物材料之一, 相比较于同种异体移植与合成材料, 不仅能够降低组织的免疫原性和抗原性, 还能够模仿天然肌腱细胞外基质的结构, 维持天然肌腱的生物力学性能, 在干细胞分化过程中发挥高效作用^[20, 77]。目前已有研究者总结了脱细胞肌腱基质支架的生物特性和缺点以及如何在不同组织损伤治疗中发挥作用, 但并未将脱细胞肌腱基质支架在肌腱修复过程中所发挥的作用机制以及脱细胞肌腱基质支架的联合材料进行详细地总结。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 脱细胞肌腱基质支架作为目前炙手可热的生物医学材料之一, 在肌腱损伤修复的应用具有前景性。此综述与其他脱细胞肌腱基质支架相关的综述相比, 阐述了脱细胞肌腱基质支架的相关生物特性, 同时更深入、详细地描述肌腱损伤的致病机制以及脱细胞肌腱基质支架发挥的作用机制, 为未来临床前研究和应用提供理论基础。除此之外, 此综述还阐述了脱细胞肌腱基质支架的修饰方式, 联合其他细胞或材料促使肌腱组织再生, 为生物医学工程在肌腱修复领域的发展奠定基础。

3.3 综述的局限性 首先, 不同类型肌腱损伤所采取的支架复合物的结构、成分和作用机制几乎不完全相同, 该文并未对各种肌腱损伤类型划分, 在临床治疗使用前仍然需要大量基础研究阐明脱细胞肌腱基质支架对不同种类肌腱损伤的作用机制。其次, 此综述仅描写了 3 种脱细胞处理方法, 而这是否会造成脱细胞肌腱基质支架存在残留有害物质, 仍然需要进一步采取标准化的脱细胞方式和表征技术。然后, 此综述阐述了能与支架进行融合的复合材料, 材料所带来的危害性需要更多实验证实。最后, 此综述并未阐述脱细胞肌腱基质支架其他可能发挥的作用机制。

3.4 综述的重要意义 文章以脱细胞肌腱基质支架促进肌腱损伤修复为中心, 阐述脱细胞肌腱基质支架的生物特性, 总结在肌腱修复过程中脱细胞肌腱基质支架发挥的作用机制, 说明脱细胞肌腱基质支架的修饰方式。目前脱细胞肌腱基质支架的应用越来越广泛, 它的来源、抗炎作用、抗氧化能力、与其他材料的适配性都是备受关注的, 这也是未来在应用脱细胞肌腱基质支架需要关注的问题或挑战。未来可以通过对细胞外基质内部成分进一步定性或定量研究, 筛选可与脱细胞肌腱基质支架相结合的成分, 配合生长因子或细胞, 保持与天然肌腱类似的特征。总的来说, 脱细胞肌腱基质支架具备良好的生物性能, 同时其抗炎和抗氧化能力优秀, 是一种能有效促进肌腱损伤修复的生物医学材料, 不过仍然需要漫长的研究过程才能在临床上推广及应用。

作者贡献: 易小丁负责构思文章的整体框架和撰写。张迪和郭鸿负责收集和筛选参考文献。卿亮负责文章内容图表等核实及审查。赵田芋负责项目指导与审核。
利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。
出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

[1] 李帝均, 王桂杉, 刘海峰, 等. 肌腱动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022,30(2):260-266.

[2] LI D, WANG G, LI J, et al. Biomaterials for Tissue-Engineered Treatment of Tendinopathy in Animal Models: A Systematic Review. Tissue Eng Part B Rev. 2023;29(4):387-413.

[3] MILLAR NL, SILBERNAGEL KG, THORBORG K, et al. Tendinopathy. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):1.

[4] SHARMA P, MAFFULLI N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. J Musculoskelet. Neuronal Interact. 2006;6(2):181-190.

[5] LUO J, WANG Z, TANG C, et al. Animal model for tendinopathy. J Orthop Translat. 2023;42:43-56.

[6] KWAN KYC, NG KWK, RAO Y, et al. Effect of Aging on Tendon Biology, Biomechanics and Implications for Treatment Approaches. Int J Mol Sci. 2023;24(20):15183.

[7] WANG Y, LI J. Current progress in growth factors and extracellular vesicles in tendon healing. Int Wound J. 2023;20(9):3871-3883.

[8] ALKHILANI MA, HAMMOODI OT, EMRAN HA, et al. Impact of Using Processed Urinary Bladder Submucosa and Hydrogel Fabricated from Tendon on Skin Healing Process in Rabbits. Vet Med Int. 2024; 2024:6641975.

[9] ALVES AN, FERNANDES KPS, DEANA AM, et al. Effects of Low-Level Laser Therapy on Skeletal Muscle Repair A Systematic Review. Am J Phys Med Rehabil. 2014;93(12):1073-1085.

[10] ANJUM S, LI T, SAEED M, et al. Exploring polysaccharide and protein-enriched decellularized matrix scaffolds for tendon and ligament repair: A review. Int J Biol Macromol. 2024;254(Pt 2):127891.

[11] KHAPOUR E, TAVASSOLI A, MAHDAVI-SHAHRI N, et al. Assessing the biocompatibility of bovine tendon scaffold, a step forward in tendon tissue engineering. Cell Tissue Banking. 2023;24(1):11-24.

- [12] NING LJ, CUI J, HE SK, et al. Constructing a highly bioactive tendon-regenerative scaffold by surface modification of tissue-specific stem cell-derived extracellular matrix. *Regen Biomater*. 2022;9:rbac020.
- [13] MONTEIRO-LOBATO GM, RUSSO PST, WINCK FV, et al. Proteomic Analysis of Decellularized Extracellular Matrix: Achieving a Competent Biomaterial for Osteogenesis. *Biomed Res Int*. 2022;2022:6884370.
- [14] SMOAK MM, HAN A, WATSON E, et al. Fabrication and Characterization of Electrospun Decellularized Muscle-Derived Scaffolds. *Tissue Eng Part C Methods*. 2019;25(5):276-287.
- [15] AL-HAKIM KHALAK F, GARCIA-VILLEN F, RUIZ-ALONSO S, et al. Decellularized Extracellular Matrix-Based Bioinks for Tendon Regeneration in Three-Dimensional Bioprinting. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12930.
- [16] OTT HC, MATTHIESEN TS, GOH SK, et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med*. 2008;14(2):213-221.
- [17] OTT HC, CLIPPINGER B, CONRAD C, et al. Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nat Med*. 2010;16(8):927-U131.
- [18] SONG JJ, GUYETTE JP, GILPIN SE, et al. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nat Med*. 2013;19(5):646-651.
- [19] ZHANG X, SONG W, HAN K, et al. Three-Dimensional Bioprinting of a Structure-, Composition-, and Mechanics-Graded Biomimetic Scaffold Coated with Specific Decellularized Extracellular Matrix to Improve the Tendon-to-Bone Healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023;15(24):28964-28980.
- [20] XING S, LIU C, XU B, et al. Effects of various decellularization methods on histological and biomechanical properties of rabbit tendons. *Exp Ther Med*. 2014;8(2):628-634.
- [21] ZHANG Y, ZHANG C, LI Y, et al. Evolution of biomimetic ECM scaffolds from decellularized tissue matrix for tissue engineering: A comprehensive review. *Int J Biol Macromol*. 2023;246:125672.
- [22] CHENG CW, SOLORIO LD, ALSBERG E. Decellularized tissue and cell-derived extracellular matrices as scaffolds for orthopaedic tissue engineering. *Biotechnol Adv*. 2014;32(2):462-484.
- [23] SANTOS ADL, SILVA CGD, BARRETO LDS, et al. Automated Assessment of Cell Infiltration and Removal in Decellularized Scaffolds- Experimental Study in Rabbits. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2021;57(6):992-1000.
- [24] 杨冬逸, 李刚. 人工肌腱 / 韧带生物材料研究进展 [J]. 上海纺织科技, 2024, 52(4):6-12+63.
- [25] WANG S, WANG Y, SONG L, et al. Decellularized tendon as a prospective scaffold for tendon repair. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;77:1290-1301.
- [26] ALBERTI KA, XU Q. Biocompatibility and degradation of tendon-derived scaffolds. *Regen Biomater*. 2016;3(1):1-11.
- [27] VEPARI C, KAPLAN DL. Silk as a biomaterial. *Prog Polym Sci*. 2007;32(8-9):991-1007.
- [28] LI J, CHEN X, HU M, et al. The application of composite scaffold materials based on decellularized vascular matrix in tissue engineering: a review. *Biomed Eng Online*. 2023;22(1):62.
- [29] IWASAKI N, ROLDO M, KARALI A, et al. In vitro development of a muscle-tendon junction construct using decellularised extracellular matrix: Effect of cyclic tensile loading. *Biomater Adv*. 2024;161:213873.
- [30] O'BRIEN FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Mater Today*. 2011; 14(3):88-95.
- [31] ZHAO JP, ZHANG D, LAN QM, et al. Tendon Decellularized Matrix Modified Fibrous Scaffolds with Porous and Crimped Microstructure for Tendon Regeneration. *Acs Applied Bio Materials*. 2024;7(7):4747-4759.
- [32] 黄鑫. 循环牵伸应力对脂肪干细胞—肌腱脱细胞支架复合物生物学特性的影响 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2024.
- [33] HART DA, AHMED AS, CHEN J, et al. Optimizing tendon repair and regeneration: how does the in vivo environment shape outcomes following rupture of a tendon such as the Achilles tendon? *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1357871.
- [34] NA YY, JUE H, XIA T, et al. A composite PET-matrix patch enhances tendon regeneration and tendon-to-bone integration for bridging repair of the chronic massive rotator cuff tears in a rabbit model. *Regen Biomater*. 2024;11:rbac061.
- [35] TANG CQ, CHEN YW, HUANG JY, et al. The roles of inflammatory mediators and immunocytes in tendinopathy. *J Orthop Translat*. 2018;14:23-33.
- [36] PIRES D, XAVIER M, ARAUJO T, et al. Low-level laser therapy (LLLT; 780 nm) acts differently on mRNA expression of anti- and pro-inflammatory mediators in an experimental model of collagenase-induced tendinitis in rat. *Lasers Med Sci*. 2011;26(1):85-94.
- [37] MAO X, YAO L, LI M, et al. Enhancement of Tendon Repair Using Tendon-Derived Stem Cells in Small Intestinal Submucosa via M2 Macrophage Polarization. 2022;11(17):2770.
- [38] SOUZA NHC, MESQUITA-FERRARI RA, RODRIGUES MFSD, et al. Photobiomodulation and different macrophages phenotypes during muscle tissue repair. *J Cell Mol Med*. 2018;22(10):4922-4934.
- [39] SUNWOOD JY, ELIASBERG CD, CARBALLO CB, et al. The role of the macrophage in tendinopathy and tendon healing. *J Orthop Res*. 2020; 38(8):1666-1675.
- [40] XU HT, LEE CW, LI MY, et al. The shift in macrophages polarisation after tendon injury: A systematic review. *J Orthop Translat*. 2020;21:24-34.
- [41] ZHAO LL, LUO JJ, CUI J, et al. Tannic Acid-Modified Decellularized Tendon Scaffold with Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities for Tendon Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16(13):15879-15892.
- [42] AMAROLI A, PASQUALE C, ZEKIY A, et al. Photobiomodulation and Oxidative Stress: 980 nm Diode Laser Light Regulates Mitochondrial Activity and Reactive Oxygen Species Production. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6626286.
- [43] MUSAT CL, NICULET E, CRAESCU M, et al. Pathogenesis of Musculotendinous and Fascial Injuries After Physical Exercise-Short Review. *Int J Gen Med*. 2023;16: 5247-5254.
- [44] FOK SW, GRESHAM RCH, RYAN W, et al. Macromolecular crowding and decellularization method increase the growth factor binding potential of cell-secreted extracellular matrices. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1091157.
- [45] NING LJ, ZHANG YJ, ZHANG Y, et al. The utilization of decellularized tendon slices to provide an inductive microenvironment for the proliferation and tenogenic differentiation of stem cells. *Biomaterials*. 2015;52:539-550.
- [46] 刘洁, 周永春, 惠慧. 脱细胞肌腱支架对骨髓间充质干细胞增殖分化的影响 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021,36(11):1156-1159.
- [47] CUI J, ZHANG YJ, LI X, et al. Decellularized tendon scaffolds loaded with collagen targeted extracellular vesicles from tendon-derived stem cells facilitate tendon regeneration. *J Control Release*. 2023; 360:842-857.
- [48] XIE S, ZHOU Y, TANG Y, et al. Book-shaped decellularized tendon matrix scaffold combined with bone marrow mesenchymal stem cells-sheets for repair of achilles tendon defect in rabbit. *J Orthop Res*. 2019;37(4):887-897.
- [49] ROTHRAUFF BB, LAURO BB, YANG G, et al. Braided and Stacked Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Tendon and Ligament Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*. 2017;23(9-10):378-389.
- [50] ZHAO G, ZHANG J, NIE D, et al. HMGB1 mediates the development of tendinopathy due to mechanical overloading. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222369.
- [51] ANDARAWIS-PURI N, FLATOW EL, SOSLOWSKY LJ. Tendon Basic Science: Development, Repair, Regeneration, and Healing. *J Orthop Res*. 2015;33(6):780-784.
- [52] LANGE P, SHAH H, BIRCHALL M, et al. Characterization of a biologically derived rabbit tracheal scaffold. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2017;105(7):2126-2135.
- [53] WHITLOCK PW, SEYLER TM, PARKS GD, et al. A Novel Process for Optimizing Musculoskeletal Allograft Tissue to Improve Safety, Ultrastructural Properties, and Cell Infiltration. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(16):1458-1467.
- [54] NING LJ, ZHANG YJ, ZHANG YJ, et al. Enhancement of Migration and Tenogenic Differentiation of Macaca Mulatta Tendon-Derived Stem Cells by Decellularized Tendon Hydrogel. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:651583.
- [55] FARNEBO S, WOON CYL, SCHMITT T, et al. Design and Characterization of an Injectable Tendon Hydrogel: A Novel Scaffold for Guided Tissue Regeneration in the Musculoskeletal System. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(9-10):1550-1561.
- [56] PARMAKSIZ M. Decellularized tendon-based heparinized nanocomposite scaffolds for prospective regenerative applications: Chemical, physical, thermal, mechanical and in vitro biological evaluations. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2022;134:105387.
- [57] 何树坤. 肌腱干细胞胞外基质修饰生物仿生支架促进腱骨界面愈合的实验研究 [D]. 成都: 四川大学, 2021.
- [58] OMAE H, ZHAO C, SUN YL, et al. Multilayer Tendon Slices Seeded with Bone Marrow Stromal Cells: A Novel Composite for Tendon Engineering. *J Orthop Res*. 2009;27(7):937-942.
- [59] CUI J, NING LJ, WU FP, et al. Biomechanically and biochemically functional scaffold for recruitment of endogenous stem cells to promote tendon regeneration. *NPJ Regen Med*. 2022;7(1):26.
- [60] 吴辰, 江佳慧, 苏豆, 等. 脱细胞皮肤基质 / 聚氨酯混纺纤维支架促进大鼠皮肤缺损的修复 [J]. 中国组织工程研究, 2025,29(4):745-751.
- [61] ABHARI RE, SNEELLING SJB, AUGUSTYNACK E, et al. A Hybrid Electrospun-Extruded Polydioxanone Suture for Tendon Tissue Regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2024; 30(5-6):214-224.
- [62] 韩启斌, 白浪, 杨兴. 生物材料改善肌腱病治疗的应用进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2021,42(3):166-170.
- [63] ZHANG YM, XUE YG, REN Y, et al. Biodegradable Polymer Electrospinning for Tendon Repairment. *Polymers (Basel)*. 2023;15(6):1566.
- [64] HE W, JIANG C, ZHOU P, et al. Role of tendon-derived stem cells in tendon and ligament repair: focus on tissue engineer. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12: 1357696.
- [65] BAHRAMI S, SOLOUK A, DUPREZ D, et al. Microstructure Manipulation of Polyurethane-Based Macromolecular Scaffold for Tendon/Ligament Tissue Engineering. *Macromol Mater Eng*. 2022;307(1). doi: 10.1002/mame.202100584
- [66] NETTO ADS, ANTEBI U, MORAIS CED, et al. Evaluation of Histological Properties of Human Meniscal Grafts Stored in a Tissue Bank. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;55(6):778-782.
- [67] AEBERHARD PA, GROGNUM A, PENEVEYRE C, et al. Efficient decellularization of equine tendon with preserved biomechanical properties and cytocompatibility for human tendon surgery indications. *Artif Organs*. 2020;44(4):E161-E171.
- [68] ZHANG X, HAN K, FANG Z, et al. Enhancement of Tendon-to-Bone Healing: Choose a Monophasic or Hierarchical Scaffold? *Am J Sports Med*. 2023;51(10):2688-2700.
- [69] SZCZESNY SE, CORR DT. Tendon cell and tissue culture: Perspectives and recommendations. *J Orthop Res*. 2023;41(10):2093-2104.
- [70] TAO M, LIANG F, HE J, et al. Decellularized tendon matrix membranes prevent post-surgical tendon adhesion and promote functional repair. *Acta Biomater*. 2021;134:160-176.
- [71] KOÇ-DEMİR A, ELÇİN AE, ELÇİN YM. Magnetic biocomposite scaffold based on decellularized tendon ECM and MNP-deposited halloysite nanotubes: physicochemical, thermal, rheological, mechanical and in vitro biological evaluations. *Biomater*. 2024;19(3). doi: 10.1088/1748-605X/ad38ab.
- [72] LIU Z, YU MZ, PENG H, et al. Decellularized tilapia fish skin: A novel candidate for tendon tissue engineering. *Mater Today Bio*. 2022;17:100488.
- [73] YUAN Z, CAO F, GAO C, et al. Decellularized Human Umbilical Cord Wharton Jelly Scaffold Improves Tendon Regeneration in a Rabbit Rotator Cuff Tendon Defect Model. *Am J Sports Med*. 2022;50(2):371-383.
- [74] HUANG X, LV ZT, CHENG P, et al. A Novel Low Air Pressure-Assisted Approach for the Construction of Cells-Decellularized Tendon Scaffold Complex. *Curr Med Sci*. 2022;42(3):569-576.
- [75] LOVATI AB, BOTTAGISIO M, MORETTI M. Decellularized and Engineered Tendons as Biological Substitutes: A Critical Review. *Stem Cells Int*. 2016;2016:7276150.
- [76] NAHUMI A, PEYMANI M, ASADI A, et al. Decellularized tracheal scaffold as a promising 3D scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Cell*. 2023;85:102258.
- [77] 张珂珂, 李红梅, 刘畅. 脱细胞随机肌腱支架促进骨髓间充质干细胞骨向分化 [J]. 中国病理生理杂志, 2020,36(4):762-768.

(责任编辑: ZN, QY, YJ)