

肌腱粘连的研究进展

张家乐^{1,2}, 梁远², 王静成²

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225001;

2. 扬州大学临床医学院/江苏省苏北人民医院, 江苏 扬州, 225001)

摘要: 肌腱损伤术后粘连是骨科临床常见的问题, 目前无特效的预防措施。近几十年来, 随着对肌腱损伤后愈合过程及肌腱粘连形成的病理生理机制的深入研究, 以及在手术、药物、组织工程、分子、基因等领域的不断发展, 肌腱粘连的防治取得了一定的进展。本研究在分子、基因和组织工程层面对肌腱粘连形成的机制及预防策略的最新进展进行综述。

关键词: 肌腱粘连; 成骨细胞; 成骨分化; 生物力学; 3D 打印; 组织工程; 生物材料

中图分类号: R 686.01; R 687.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)12-119-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20210839

Research progress on tendon adhesion

ZHANG Jiale^{1,2}, LIANG Yuan², WANG Jingcheng²

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001; 2. Clinical Medical College of Yangzhou University, Subei People's Hospital in Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Postoperative adhesion after tendon injury is a common orthopedic problem in clinic, and there is no effective preventive measures at present. In recent decades, with the in-depth study of the healing process and the pathophysiological mechanism of tendon adhesion, and the continuous development in the fields of surgery, medicine, tissue engineering, molecule and gene, the certain progresses were obtained in the prevention and treatment of tendon adhesion. This study reviewed the mechanism of tendon adhesion and the latest progress in prevention strategies on molecular, gene and tissue engineering levels.

Key words: tendon adhesion; osteoblasts; osteogenic differentiation; biomechanics; 3D printing; tissue engineering; biological materials

肌腱损伤在骨科较为常见, 每年有超过 3 000 万台与肌腱相关的手术^[1]。肌腱损伤后愈合的生物学反应可分为 3 个有序阶段: 炎症反应、成纤维细胞增殖和重塑阶段。损伤后, 凝血级联反应立即开始, 血小板聚集和纤维蛋白促进止血。血小板聚集导致趋化因子的释放, 包括转化生长因子- β (TGF- β) 和血小板衍生生长因子 (PDGF), 这些因子首先促进受伤部位外源性和内源性的中性粒细胞迁移。巨噬细胞和淋巴细胞通过 TGF、PDGF、成纤维细胞生长因子 (FGF) 和表皮生长因子 (EGF) 化学趋化吸引到损伤部位, 这些细胞有助于维持细胞因子水平, 促进血管生成和释放因子吸引成纤维细胞进入损伤部位。在成纤维细胞阶段, 成纤维细胞在损伤部位增殖并合成胶原及

其他细胞外基质成分。最后, 在重塑阶段, 新生胶原纤维沿肌腱轴纵向排列。成纤维细胞是纤维化愈合反应中的主要结构细胞, 是胶原沉积和瘢痕形成的关键细胞^[2-3]。肌腱内胶原纤维束主要由 I 型胶原构成, 周围腱内膜由 I 型胶原与少量 III 型胶原共同构成^[4]。除肌腱愈合自身规律对肌腱生物力学强度的影响外, 运动和张力是影响肌腱愈合强度的重要因素。肌腱缝合处承受张力能促进肌腱愈合, 被动伸指时屈肌腱的最大张力一般为 9 N 左右, 而主动无阻力活动时最大张力可达 35 N。研究^[5]表明, 张力能增加蛋白质合成、DNA 含量、成纤维细胞增殖和成熟。张力在肌腱愈合过程中与肌腱胶原纤维的直径存在一定关系, 肌腱的抗张强度与纤维直径密切相关。将静力施加

于肌腱,不仅可以促进成纤维细胞向血凝块迁移,增加胶原纤维的沉积,而且还能增加张力作用轴线上细胞及纤维的数量。

1 肌腱粘连形成机制

肌腱粘连是指肌腱术后异常组织增生,纤维组织粘在附近的正常组织上。粘连组织可以现出多种多样的表型,可以是一层薄薄的纤维膜,也可以是包括血管和神经的纤维混合物组织。尽管很多学者对肌腱术后粘连进行了大量的研究,但其病理生理学机制却仍未完全阐明。形成肌腱粘连的因素是复杂的,如机械损伤、缺血、氧化应激、局部炎症以及抗黏附材料的理化性质。目前,局部的炎症反应被认为是导致肌腱术后粘连的主要原因。手术会引发间质肥大细胞释放组胺、血管活性肽和各种细胞因子,巨噬细胞分泌血管扩张因子,增加血管的渗透性,导致大量纤维组织渗出,最终会打破凝血酶和纤溶蛋白酶之间的平衡。因此,大量纤维组织在炎症部位形成,导致肌腱术后粘连^[6]。

相关研究^[7]表明,导致肌腱瘢痕组织形成的细胞分为外源性和内源性,外源性细胞是从肌腱外侵入的成纤维细胞,而内源性细胞则是常驻肌腱细胞。无论来源如何,成纤维细胞都被一些生长因子激活,包括组织生长因子- β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子 (CTGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 和骨形态发生蛋白 (BMP), 这些生长因子在促进纤维化方面发挥着重要的作用^[8]。转录因子 RelA/p65 是 NF- κ B 复合物的重要亚单位, RelA/p65 在肌腱粘连中起着核心调节作用,采用基因芯片检测到肌腱粘连中 NF- κ B 通路上调, p65 和细胞外基质 (ECM) 蛋白 I 型胶原过度表达^[9]。热休克蛋白 (HSPs) 是真核和原核生物中高度保守的蛋白质,在蛋白折叠、信号通路的调控、错误折叠蛋白的降解以及免疫调节等方面起着非常重要的作用, HSP70 通过调节肌腱创伤后炎症反应减轻肌腱的粘连^[10]。巨噬细胞在肌腱粘连的发生中起重要作用,研究^[11]表明巨噬细胞源性外泌体来源的微小核糖核酸 (miRNA) 通过 mir-21-5p/smard7 信号通路参与肌腱粘连的形成。

2 肌腱粘连预防策略

肌腱损伤术后功能的恢复不仅要有肌腱的连

续性,而且还需要肌腱与周围组织能够有效滑动。然而,在肌腱损伤术后肌腱愈合过程中,肌腱与周围组织产生粘连及纤维化,严重影响肌腱的功能。针对减少粘连发生的策略大致可分一般原则、外科技术、物理屏障和化学试剂。

2.1 一般原则及外科技术

主要包括提高损伤肌腱的缝合技术,在减少医源性损伤的情况下牢固缝合肌腱。在肌腱损伤部位采用内部核心缝合联合周边表面缝合;修复部位应力性运动,增加局部胶原沉积加强修复;适当增加缝线的直径与缝合数量。

2.2 术后康复锻炼

术后康复的主要目标是预防腱周粘连和关节挛缩,保护肌腱修复后的完整性,提高被修补肌腱的拉伸强度。康复锻炼一直以来都广泛运用于临床,但一直缺乏统一的方案。临床上一般是在肌腱修复后进行保护性被动功能锻炼,必要时可在支具保护下进行。由于在肌腱修复后的 2 周内,肌腱断端的抗张强度明显减低,因此功能锻炼要特别小心,以免造成肌腱再断裂。被动功能锻炼应遵循缓慢、幅度充分的原则。术后 4 周左右开始进行主动功能锻炼。即使如此,肌腱术后瘢痕粘连仍经常发生,并具有不可预测性^[12-14]。

2.3 物理屏障

在修复肌腱和周围组织时,放置物理和机械屏障的基本原理是通过阻断外源性愈合,限制修复肌腱和腱鞘之间的接触,减少修复肌腱与周围组织的粘连。已经研究过的各种屏障材料包括硅树脂、硫酸软骨素涂层及聚羟乙基甲基丙烯酸酯膜等,这些材料是根据润滑和抗炎特性来选择的^[15-16]。具有生物相容性和生物降解性的聚合物被认为是治疗肌腱术后粘连很有前景的物理屏障材料,因此受到广泛关注。理想的抗粘连材料除了便于手术和整体操作,还应该满足基本要求,例如良好的生物相容性和生物降解性、适当的存留时间、良好的水溶性、优良的机械特性等。总的来说,天然和合成材料可以显著防止肌腱术后粘连的形成,并对伤口愈合的副作用很小^[17]。应用于术后抗粘连的天然和合成高分子材料有:天然高分子材料如透明质酸、纤维素 (CEL)、壳聚糖 (CS) 等,合成聚合物材料如聚乳酸 (PLA)、聚乙二醇 (PEG)、聚乙交酯 (PGA)、聚乙内酯 (PCL)、聚乙烯醇 (PVA) 等^[18]。

一般来说,天然高分子材料具有很高的生物

黏附性,具有良好的止血功能。但是,天然高分子材料多为软性材质,体内降解更快。相比之下,合成聚合物材料具有更长时间的降解过程以及更好的机械性能,但生物黏附和止血能力欠佳。为了达到更好的抗粘连效果,目前主要研发新型高分子材料,结合不同天然和合成聚合物的特性,通过负载和控释多种药物来获得更好的疗效^[19]。

2.4 化学试剂

使用过的化学试剂中包括局部皮质类固醇、氢水和 5-氟尿嘧啶等,这些方法都是围绕着减少与粘连相关的炎症反应、抑制成纤维细胞增殖等^[7, 20]。在中医药领域,中药熏洗也可以有效预防肌腱粘连^[21]。

3 分子及基因层面

临床解决肌腱粘连的方案不仅包括好的缝合修复技术和最佳的术后康复方案,还需要分子及基因水平的生物调节。然而,令人遗憾的是,在损伤修复部位控制细胞因子水平非常困难。首先,细胞因子之间的相互作用极其复杂,每种细胞因子的作用都具有特定的时间依赖性和空间依赖性;其次,这些细胞因子在体内有一定量的储存,只抑制一种细胞因子似乎不太可能会降低瘢痕形成的程度,且单独改变一种细胞因子的水平可能对其他细胞因子系统产生显著的影响;最后,这些细胞因子的作用可能依赖于在损伤部位的这些蛋白质特定浓度^[8, 22]。

基因治疗是通过病毒或非病毒将遗传物质导入细胞来实现的。此外,随着各种诱导剂的使用,可以控制遗传物质的表达。研究^[25]表明,利用病毒成功地将遗传物质转移到肌腱中,发现可以有效促进滑膜内肌腱愈合,且未增加粘连形成。例如,采用纳米颗粒/TGF- β_1 microRNA 质粒复合物抑制 TGF- β_1 基因的表达,同时减少胶原蛋白 I 和 III 的合成,最终减少粘连的形成。反义寡核苷酸 (ASOS) 单独靶向抑制 TGF- β_1 信号通路的成分 (Smad3、CTGF), 发现 Smad3-ASO 和 CTGF-ASO 治疗后均显示肌腱粘连减轻。此外, Smad3-ASO 处理的肌腱在早期显示出明显改善^[23-24]。热预处理可以上调 HSP72 的 mRNA 和蛋白表达水平来减轻肌腱粘连。雷帕霉素通过激活自噬预防肌腱周围纤维化^[26]。二甲双胍处理 NIH/3T3 成纤维细胞可以明显抑制细胞过度增殖,促进细胞凋亡。二甲双胍也抑制了纤维化基因的表达,降

低了 Smad2/3 磷酸化和细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2, 阻碍了 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 信号而抑制了纤维化^[27]。人促卵泡激素可以抑制 I 型胶原生成,通过抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化来防止修复肌腱周围的瘢痕粘连^[28]。因此,在这一领域的持续研究需要确定哪些是基因治疗最有价值的靶点,从而获得最佳的疗效。

4 组织工程

组织工程领域的目标是改善或替换受损或无功能的组织,基于工程学和生物学原理研发具有相似功能的替代物组织,设计时应模拟每个肌腱的解剖特性和空间特性。一般来说,这些支架的选择是为了保持基本结构的稳定性,以便负载或涂层细胞结合到构建中并沉积到细胞外基质。具体而言,这些选择的材料应具有生物相容性、降解性能、多孔性、细胞黏附性和机械性能等^[29]。例如, L-丙交酯和 ϵ 羧基乙酸内酯的共聚物修饰透明质酸 (PLCL-HA) 支架,可以获得强大的机械性能,同样具有生物相容性和生物降解性。在 PLCL-HA 中加入干细胞可以达到抗粘连及促进肌腱愈合的效果^[30]。基于聚 N-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 的热响应原位水凝胶,可预防术后腱周粘连。热响应水凝胶的临床优势是屏障作用,阻止成纤维细胞渗透,且使用方便。通过将亲水性生物高聚物 CS 和透明质酸嫁接到 PNIPAM 上,可以使 PNIPAM 的分子量增加。共聚物水凝胶具有增强的保水性和润滑性,同时体积减小。在动物实验^[31]中,可有效预防术后腱周粘连。生物降解聚氨酯 (WBPU) 薄膜可以预防肌腱粘连,且 WBPU 具有较好的力学性能、较低的炎症反应和合理的降解时间^[32]。生物支架包括去细胞屈肌肌腱、去细胞化的马 FDS 肌腱、核壳胶原氨基聚糖复合物、猪黏膜、人脐静脉、蚕肠纤维^[33-35]。

修复受损组织的理想支架是其生物功能的再生,仅由生物材料制成的支架不能有效调节细胞行为和组织装配^[36-37]。生长因子可以引导细胞和组织工程中的生物反应和组织分化。但生长因子在体内很容易降解,导致生物功能丧失^[38-39]。为了解决生长因子稳定性问题,生长因子应该是以持续可控的方式释放。各种输送系统已应用于生物活性研究,例如亲水性的丝裂霉素 C 进入透明质酸水凝胶中,通过微溶胶电纺将其封装在聚

乳酸纤维中。该方法成功地提供了缓释丝裂霉素 C 以抑制黏附形成,并对内在愈合无影响^[40]。静电纺丝具有高纵横比、高孔隙率和非常小的孔径特性,能够对药物进行有效输送。研究^[41]表明,核心-壳纳米纤维膜可作为一种多功能屏障膜,防止术后肌腱周围粘连。采用静电纺丝制备透明质酸/布洛芬的多功能纳米纤维膜(HAIFB NFM),在动物屈肌腱断裂实验^[42]中,含 30% 布洛芬的 HAIFB NFM 可以有效防止粘连。研究^[43]表明,银纳米颗粒包裹在静电纺丝透明质酸中的聚己内酯纳米纤维膜中,可以用来预防腱周粘连和细菌感染。载有 bFGF 的右旋糖酐玻璃纳米颗粒,通过静电纺丝置入聚 L-乳酸共聚纤维中,不仅可以增强肌腱的愈合,而且可以减轻肌腱术后粘连^[44]。基于微凝胶静电纺丝技术,含有塞来昔布的纤维膜可以持续释放^[45]。在屈指深肌腱手术模型中,外层塞来昔布提供了良好的抗粘连功能,内部的透明质酸和聚乳酸-聚乙二醇仍可以保证肌腱的愈合和滑动^[46]。

5 总 结

目前尚无证据表明在临床实践中可以靠增强外科手术的修复来减少粘连形成,肌腱损伤术后的肌腱粘连仍困扰着临床医生。随着分子生物技术、基因技术、组织工程技术的发展以及术后康复方案的完善,相信在不久的将来,防治肌腱粘连会取得更加满意的疗效。

参 考 文 献

- [1] LOIACONO C, PALERMI S, MASSA B, *et al.* Tendinopathy: pathophysiology, therapeutic options, and role of nutraceuticals. A narrative literature review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(8): E447.
- [2] NICHOLS A E C, BEST K T, LOISELLE A E. The cellular basis of fibrotic tendon healing: challenges and opportunities [J]. *Transl Res*, 2019, 209: 156–168.
- [3] LEGRAND A, KAUFMAN Y, LONG C, *et al.* Molecular biology of flexor tendon healing in relation to reduction of tendon adhesions [J]. *J Hand Surg Am*, 2017, 42(9): 722–726.
- [4] 胡兴峰, 李青松, 季亮, 等. I 型胶原蛋白生物膜在损伤肌腱内源性愈合过程中的作用 [J]. *局解手术学杂志*, 2021, 30(2): 103–107.
- [5] 王继宏, 温树正, 蔺晓慧, 等. 组织工程肌腱缝合材料及生物力学研究: 最优选择 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(12): 1948–1952.
- [6] ARUNG W, MEURISSE M, DETRY O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(41): 4545–4553.
- [7] MENG J, YU P, TONG J, *et al.* Hydrogen treatment reduces tendon adhesion and inflammatory response [J]. *J Cell Biochem*, 2019; 120.
- [8] MORITA W, SNELLING S J, DAKIN S G, *et al.* Proinflammatory mediators in tendon disease: a systematic review [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 269.
- [9] CHEN S, JIANG S C, ZHENG W, *et al.* RelA/p65 inhibition prevents tendon adhesion by modulating inflammation, cell proliferation, and apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2710.
- [10] TANG X M, DAI J, SUN H L. Thermal pretreatment promotes the protective effect of HSP70 against tendon adhesion in tendon healing by increasing HSP70 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 205–215.
- [11] CUI H M, HE Y, CHEN S, *et al.* Macrophage-derived miRNA-containing exosomes induce peritendinous fibrosis after tendon injury through the miR-21-5p/Smad7 pathway [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 14: 114–130.
- [12] TANG J B. Flexor tendon injuries [J]. *Clin Plast Surg*, 2019, 46(3): 295–306.
- [13] NEIDUSKI R L, POWELL R K. Flexor tendon rehabilitation in the 21st century: a systematic review [J]. *J Hand Ther*, 2019, 32(2): 165–174.
- [14] 安彪, 张哲敏, 段文旭, 等. 改良肌腱缝合技术预防屈肌腱粘连 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 33(6): 430–432.
- [15] NICHOLLS M, MANJOO A, SHAW P, *et al.* A comparison between rheological properties of intra-articular hyaluronic acid preparations and reported human synovial fluid [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(4): 523–530.
- [16] TOSUN H B, GÜMÜŞTAŞ A, KOM M, *et al.* The effect of sodium hyaluronate plus sodium chondroitin sulfate solution on peritendinous adhesion and tendon healing: an experimental study [J]. *Balkan Med J*, 2016, 33(3): 258–266.
- [17] LIU C J, BAI J B, YU K L, *et al.* Biological amnion prevents flexor tendon adhesion in zone II: a controlled, multicentre clinical trial [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2354325.
- [18] 张波, 付凯, 郑宪友, 等. 局部联合应用透明质酸钠及 5-氟尿嘧啶对兔肌腱粘连及愈合的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(8): 1371–1373.
- [19] LI J N, FENG X R, LIU B C, *et al.* Polymer materials for prevention of postoperative adhesion [J]. *Acta Biomater*, 2017, 61: 21–40.
- [20] FATEMI M J, SHIRANI S, SOBHANI R, *et al.* Prevention of peritendinous adhesion formation after the flexor tendon surgery in rabbits: a comparative study between use of local interferon- α , interferon- β , and 5-fluorouracil [J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 80(2): 171–175.
- [21] 严致远, 何俊薇, 胡晓龙, 等. 中药熏洗在慢性踝关节不稳自体腓骨短肌腱重建中的应用 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(10): 106–109.
- [22] GRAHAM J G, WANG M L, RIVLIN M, *et al.* Biologic and

- mechanical aspects of tendon fibrosis after injury and repair[J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(1): 10–20.
- [23] ZHOU Y L, ZHANG L Z, ZHAO W X, *et al.* Nanoparticle-mediated delivery of TGF- β 1 miRNA plasmid for preventing flexor tendon adhesion formation[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(33): 8269–8278.
- [24] LOISELLE A E, YUKATA K, GEARY M B, *et al.* Development of antisense oligonucleotide (ASO) technology against Tgf- β signaling to prevent scarring during flexor tendon repair[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(6): 859–866.
- [25] TAN Y, WU Q F, WU Q, *et al.* Thermal preconditioning may prevent tendon adhesion by up-regulating HSP72 in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1623–1634.
- [26] ZHENG W, QIAN Y, CHEN S, *et al.* Rapamycin protects against peritendinous fibrosis through activation of autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 402.
- [27] ZHENG W, SONG J L, ZHANG Y Z, *et al.* Metformin prevents peritendinous fibrosis by inhibiting transforming growth factor- β signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101784–101794.
- [28] KANG Y M, LEE S K, CHUN Y M, *et al.* Follistatin mitigates myofibroblast differentiation and collagen synthesis of fibroblasts from scar tissue around injured flexor tendons[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(1): 85–93.
- [29] NIVEDHITHA SUNDARAM M, DEEPTHI S, MONY U, *et al.* Chitosan hydrogel scaffold reinforced with twisted poly(L lactic acid) aligned microfibrillar bundle to mimic tendon extracellular matrix[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 122: 37–44.
- [30] LIAO J C Y, HE M, GAN A W T, *et al.* The effects of bi-functional anti-adhesion scaffolds on flexor tendon healing in a rabbit model[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106(7): 2605–2614.
- [31] CHOU P Y, CHEN S H, CHEN C H, *et al.* Thermo-responsive in situ forming hydrogels as barriers to prevent post-operative peritendinous adhesion[J]. *Acta Biomater*, 2017, 63: 85–95.
- [32] HSU S H, DAI L G, HUNG Y M, *et al.* Evaluation and characterization of waterborne biodegradable polyurethane films for the prevention of tendon postoperative adhesion[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 5485–5497.
- [33] GALVEZ M G, CROWE C, FARNEBO S, *et al.* Tissue engineering in flexor tendon surgery: current state and future advances[J]. *J Hand Surg Eur Vol*, 2014, 39(1): 71–78.
- [34] CAPELLA-MONSONÍS H, KELLY J, KEARNS S, *et al.* Decellularised porcine peritoneum as a tendon protector sheet[J]. *Biomed Mater*, 2019, 14(4): 044102.
- [35] PAGÁN A, AZNAR-CERVANTES S D, PÉREZ-RIGUEIRO J, *et al.* Potential use of silkworm gut fiber braids as scaffolds for tendon and ligament tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(7): 2209–2215.
- [36] 顾悦. 促进肌腱愈合及预防肌腱粘连的研究进展[J]. *系统医学*, 2017, 2(10): 166–168.
- [37] 蔡传栋, 路明宽, 王伟, 等. 肌腱粘连机制与预防的研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2020, 41(3): 129–133.
- [38] 王建, 张文龙, 孙文骏, 等. 手指屈肌腱粘连的研究进展[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2017, 22(5): 437–440.
- [39] 王斌, 顾加祥. 预防肌腱粘连研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2019, 40(5): 280–284.
- [40] ZHAO X, JIANG S C, 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.
- [41] SHALUMON K T, SHEU C, CHEN C H, *et al.* Multi-functional electrospun antibacterial core-shell nanofibrous membranes for prolonged prevention of post-surgical tendon adhesion and inflammation[J]. *Acta Biomater*, 2018, 72: 121–136.
- [42] CHEN C T, CHEN C H, SHEU C, *et al.* Ibuprofen-loaded hyaluronic acid nanofibrous membranes for prevention of postoperative tendon adhesion through reduction of inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): E5038.
- [43] CHEN C H, CHEN S H, SHALUMON K T, *et al.* Dual functional core-sheath electrospun hyaluronic acid/polycaprolactone nanofibrous membranes embedded with silver nanoparticles for prevention of peritendinous adhesion[J]. *Acta Biomater*, 2015, 26: 225–235.
- [44] LIU S, QIN M J, HU C M, *et al.* Tendon healing and anti-adhesion properties of electrospun fibrous membranes containing bFGF loaded nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(19): 4690–4701.
- [45] 姜士超. 负载塞来昔布的静电纺 PELA 纤维膜防止肌腱粘连及相关机制[D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [46] LI L F, ZHENG X Y, FAN D P, *et al.* Release of celecoxib from a bi-layer biomimetic tendon sheath to prevent tissue adhesion[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 61: 220–226.

(本文编辑: 梁琥)