



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Tissue Engineering—Review

组织工程与脊髓损伤修复

徐来^a, 周松林^a, 代秀^a, 顾晓松^a, 欧阳昭连^{b,*}

^a Key Laboratory of Neuroregeneration of Jiangsu Province and Ministry of Education of the People's Republic of China, Co-Innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong 226001, China

^b Institute of Medical Information & Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100020, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 August 2024

Revised 14 November 2024

Accepted 12 December 2024

Available online 30 December 2024

关键词

组织工程

脊髓损伤

再生微环境

摘要

组织工程与再生医学是一门集生命科学、材料科学、工程技术、临床医学为一体的新兴交叉学科。近十年来,生物材料与组织工程的研究取得了重大进展。组织工程和再生医学领域的进步有助于实现最佳的组织再生和有效的功能重建。脊髓损伤(SCI)是脊柱受损后可能出现的最严重的并发症之一,通常会引受伤部位以下的肢体出现显著的功能障碍。脊髓损伤治疗是世界医学难题。组织工程理论和技术的进步为治疗脊髓损伤提供了新的机会,也为应对与修复和重建脊髓功能相关的挑战提供了新的策略和方法。本文综述了近期生物材料、细胞、活性因子等方面关于组织工程与脊髓损伤修复的最新进展,并创新性地提出了脊髓损伤的九个要素和脊髓损伤修复与功能重建的新策略。

© 2025 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

组织工程与再生医学是一门融合生命科学、材料科学、工程技术与临床医学的新兴交叉学科,通过理论创新与技术创新,研发新型医疗产品与技术,治疗、修复和替代病损或衰老的组织与器官,实现受损的组织、器官修复与功能重建[1]。随着科学技术的不断发展,人们对组织再生与功能重建的调控机制研究不断深入,加之部分产品进入临床人体试验的真实世界研究[2–3],除了组织工程的三个要素(生物材料、种子细胞和活性因子),细胞基质和微环境也被认为是组织工程的关键因素[4–5],在五大要素的指导下,现有研究正推进组织工程

与再生医学的发展,实现组织的完美再生与功能的良好重建[6]。

脊髓损伤(SCI)属于中枢神经系统中极为严重的创伤性病变,脊髓再生一直是全球研究的热点。我们于2021年8月24日在Web of Science(WOS) Core Collection中检索了与SCI再生相关的文献。检索策略包括三个步骤。第一步,纳入专门与“脊髓损伤再生与修复”相关的出版物。搜索使用诸如“脊柱或脊髓(spinal或spinal cord)或椎管或髓*或颈髓*或颈椎(cervical spine或cervical-spinal)或胸索*或腰椎*或尾椎*或骶索*”等术语,并在标题、摘要或关键词中结合“损伤(injury)*或创伤*或撕裂或挫伤或横断或撕脱或刺伤或损伤(impair)*或

* Corresponding author.

E-mail address: zoeouyang@163.com (Z. Ouyang).

2095-8099/© 2025 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

英文原文: *Engineering* 2025, 46(3): 60–72

引用本文: Lai Xu, Songlin Zhou, Xiu Dai, Xiaosong Gu, Zhaolian Ouyang. Tissue Engineering and Spinal Cord Injury Repair. *Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.12.027>

脑震荡”和“创伤性脊髓病*或脊髓损伤”。与再生和修复相关的术语，“再生*”“组织工程（tissue engineering 或 tissue engineered 或 tissue-engineered）”和“工程组织”，也包括在这次搜索中。第二步，使用标题、摘要或关键词中的术语“脊髓再生”和“脊髓修复”来识别与“脊髓再生”专门相关的出版物。第三步，将发表年份限定在2001—2020年。通过使用这种综合搜索策略，我们确定了大量关于SCI再生的出版物，以便进行进一步分析，如表1所示。

全世界每年因脊髓损伤致残的人数较多，其临床症状表现为脊髓损伤段位以下局部甚至全部肢体的感觉以及运动功能暂时或永久性丧失。脊髓损伤往往导致神经元死亡及轴突断裂，并伴有级联式炎症反应等继发性损伤，形成抑制性病理微环境，其治疗难点在于如何改善损伤区的免疫微环境，从而实现神经再生和功能重塑[3,7]。在损伤处原位植入功能性生物材料是一种有前景的潜在治疗方法，可以有效调节功能失调的微环境，促进神经轴突再生、损伤部位的重髓鞘化以及脊髓损伤后的功能重建[8]。

组织工程理论与技术的进展，为攻克脊髓损伤修复与功能重建这一难题提供了新的策略与方法。本文不仅综述了脊髓组织工程领域的生物材料、细胞、脱细胞细胞外基质（dECM）和外泌体的相关研究，还涵盖了与其他活性因子、小分子和RNA相关的生物活性线索。此外，本文还总结了促进脊髓再生微环境建立的方法。最后，我们对该领域的发展前景提出了展望。

2. 生物材料

脊髓损伤触发“炎症风暴”，导致瘢痕组织包裹的囊性空洞形成，严重阻碍轴突再生[9]。近年研究发现，生物材料在脊髓损伤修复中扮演着非常重要的角色，能够重建损伤部位微环境，促进轴突再生和功能恢复，为脊髓损伤修复带来新的希望。但是目前报道的生物材料支架往往与脊髓组织适配性不佳，修复效果欠佳[10]。图1显示了多种用于脊髓损伤修复的生物材料及其制备方法与应用，以及它们与多种治疗策略结合以实现协同作用的方式。

对于生物应用，考虑支架的性质尤为重要。选择修复脊髓损伤的理想支架应考虑以下性质：①生物相容性。聚合物及其降解产物均不应引发炎症反应或产生毒性效应。②生物降解性。降解速度需与神经组织的生长速率相协调，确保降解产物能够被机体有效清除。③渗透性和孔隙度。适宜的孔隙结构为细胞外基质的形成和细胞黏附提供了充足的空间，有助于细胞在整个支架中的均匀分布，从而促进组织再生。④表面允许细胞黏附，可促进细胞生长。⑤生物力学性能。具有高机械强度的三维结构。在使用可生物可降解材料修复脊髓损伤方面，重点是考量不同方法可在多大程度上改善受损区域的功能恢复情况。天然聚合物包括胶原蛋白、层黏连蛋白（LN）、纤维连接蛋白、纤维蛋白、透明质酸（HA）、壳聚糖和海藻酸盐。这些天然聚合物可以不同形式使用，如水凝胶、支架、静电纺丝纳米纤维、颗粒等[6]。

生物可降解材料是一种天然的、合成的生物医学材料，在接触体液、酸、酶或进入代谢、生化反应时，被机体降

表1 发表脊髓损伤再生相关论文最多的20家机构

Rank	Institution	Country	Number of articles
1	University of California System	USA	565
2	University of London	UK	303
3	Harvard University	USA	234
4	US Department of Veterans Affairs	USA	228
5	University of Toronto	Canada	224
6	University of Miami	USA	217
7	Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education (PCSHE)	USA	182
8	University of Cambridge	UK	172
9	Johns Hopkins University	USA	151
10	University of Zurich	Switzerland	148
11	Rutgers State University New Brunswick	USA	138
12	Sun Yat Sen University	China	138
13	University of British Columbia	Canada	133
14	Chinese Academy of Sciences	China	132
15	Nantong University	China	132
16	Drexel University	USA	131
17	Karolinska Institutet	Sweden	131
18	Yale University	USA	131
19	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM)	France	129
20	University of Texas System	USA	126

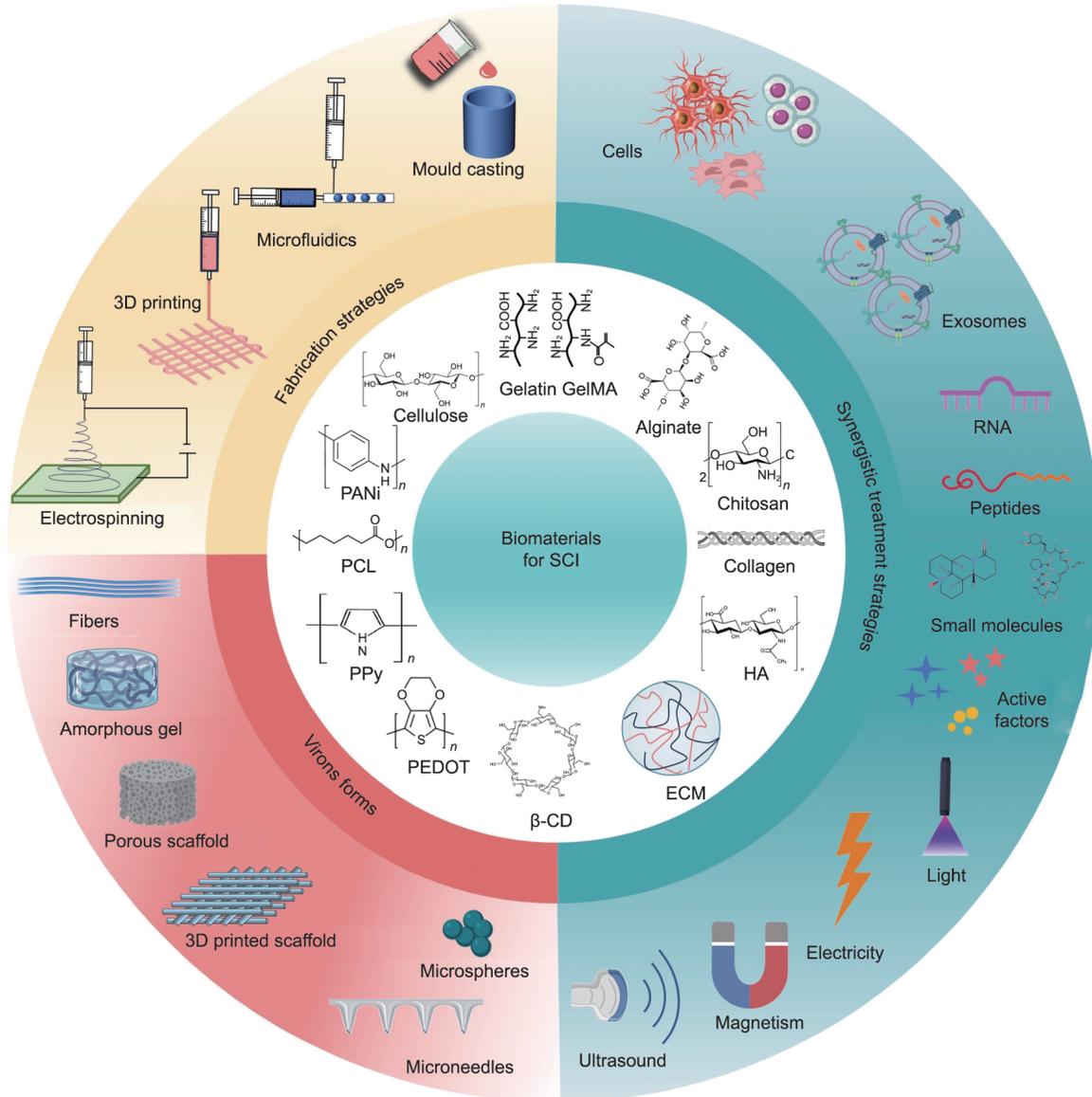


图1. 多种用于脊髓损伤修复的生物材料及其制备方法与应用。3D: 三维; GelMA: 甲基丙烯酸化明胶; ECM: 细胞外基质; HA: 透明质酸; β -CD: β -环糊精; PEDOT: 聚(3,4-乙烯二氧噻吩); PPy: 聚吡咯; PCL: 聚己内酯; PANi: 聚苯胺。

解、吸收或排泄，最终植入的材料被新的组织完全取代[11–12]。近年来，生物三维（3D）打印技术的快速发展为脊髓损伤修复提供了新策略。将生物材料、细胞及生物活性因子等组成的生物墨水进行活细胞打印，通过精确调控生物墨水中各组分比例及打印条件，能够更好地模拟组织或器官的力学性能、生理结构和生物功能，从而实现组织/器官的快速精准制造与损伤修复[13]。在各种3D打印材料中，水凝胶的发展尤为迅速，其优点主要体现在操作便捷、与天然软组织相似的结构、良好的可吸收性与生物安全性等方面[14–15]。

最近，Cai等[16]基于甲基丙烯酸化明胶（GelMA）

水凝胶和MXene纳米材料制造了一种具有凹槽结构的水凝胶通道，并探究了其在脊髓损伤修复中的作用。研究表明，当用作功能性导管时，具有微沟槽结构的GelMA-MXene复合材料表现出优异的生物相容性和导电性。其独特的微米级沟槽结构促进了神经细胞的定向延伸，并增强了神经残端的连接，能够有效增强脊髓损伤大鼠后肢运动功能的恢复，并促进了受损神经的再生。这种治疗方法在脊髓损伤的管理中显示出巨大的潜力。

Wang等[17]设计了一种具有硫化氢（ H_2S ）缓释特性的各向异性 Fe_3S_4 铁磁流体水凝胶（FFH）。其内部结构粒子可在磁场中定向获得各向异性。此外，四硫化铁可以释放

H₂S, 在酸性条件下具有抗炎作用。体外和体内实验结果均表明, 铁磁流体水凝胶在脊髓损伤后轴突方向再生的增强和功能恢复方面发挥了关键作用。Fe₃S₄ FFH具有良好的生物相容性、良好的抗炎和神经营养作用。此外, 磁场对Fe₃S₄颗粒的定向作用促进了轴突的体外延伸。体内实验证明, Fe₃S₄ FFH可通过核因子κB (NF-κB) 通路减弱小胶质细胞/巨噬细胞的激活。此外, FFH的各向异性显著增强了脊髓损伤大鼠的定向轴突再生和运动功能恢复。免疫调节和各向异性的双重作用使Fe₃S₄ FFH成为治疗脊髓损伤的有前景的候选者。

Xu等[18]以无细胞脂肪提取物 (fat extract) 为基础, 将其负载于透明质酸甲基纤维素基底的水凝胶中, 以实现神经营养因子的缓释。研究发现, 脂肪提取物能够通过激活STAT6/Arg-1信号通路, 促使脊髓损伤区域的小胶质细胞和巨噬细胞向M2表型转化, 进而显著缓解炎症反应并促进脊髓损伤后的功能修复。研究团队还详细探究了脂肪提取物在小胶质细胞M2极化过程中的调控机制, 为脊髓损伤的治疗提供了重要的理论支持和新的治疗思路。

Shen等[19]设计并开发了一种具有多重免疫调节功能的新型水凝胶支架。该支架通过清除损伤相关分子模式 (DAMP) 有效减轻急性期的炎症反应, 并通过持续释放白细胞介素-10 (IL-10) 增强抗炎作用和促进组织重塑。通过多种策略联合调控脊髓损伤后的免疫炎症微环境, 该支架显著抑制了瘢痕形成, 支持内源性干细胞的迁移和增殖, 从而促进神经再生及功能恢复。此外, 该功能水凝胶能够通过原位缓释递送生物活性分子并增强其稳定性, 延长活性因子在损伤区域的有效作用时间。与全身给药相比, 这种方法显著降低了治疗过程中所需生物活性分子的剂量。研究表明, 阳离子高分子聚乙二醇和细胞因子修饰的光交联明胶水凝胶可以有效清除DAMP并持续释放IL-10, 减少巨噬细胞和小胶质细胞的M1极化和促炎细胞因子分泌, 拮抗DAMPs抑制神经干细胞向神经分化。脊髓全横断损伤小鼠移植双功能免疫调节水凝胶支架后, 可以减弱对促炎细胞因子分泌的抑制, 调节巨噬细胞/小胶质细胞极化平衡, 抑制瘢痕形成, 从而增强神经再生和轴突生长, 最终促进脊髓损伤电生理和运动功能的提升。

除了上述最新的研究成果外, Liu等[20]还设计了一种由多巴胺改性壳聚糖与柠檬酸交联的坚韧壳聚糖基水凝胶 (CS-CA-DA)。体外分析与实验结果表明, 多巴胺修饰改善了细胞存活和细胞黏附, CS-CA-DA水凝胶具有较好的机械性能, 无毒且具有优异的细胞黏附能力。其在体内表现出对脊髓损伤的修复作用, 促进了大鼠后肢功能的恢复。将CS-CA-DA水凝胶单独植入大鼠受伤的脊髓有

助于提高细胞存活率、调节免疫力、促进巨噬细胞极化为M2表型并促进脊髓损伤严重区域的体内轴突再生与细胞再生, 同时减少该区域的炎症, 从而提供良好的再生微环境, 这对运动功能的恢复具有持久的益处。

Fan等[21]通过调节明胶和聚吡咯 (PPy) 的浓度, 成功开发出一种机械性能和电导率与天然脊髓组织相媲美的新型水凝胶。为了赋予水凝胶生物功能, 将谷胱甘肽 (GSH) 通过明胶衍生的胺基和GSH衍生的巯基结合在水凝胶上, 以制备具有重组蛋白谷胱甘肽-S-转移酶-基质金属蛋白酶-2/9可切割肽PLGLAG-碱性成纤维细胞生长因子 (GST-TIMP-bFGF) 的基质金属蛋白酶 (MMP) 响应性水凝胶。MMP响应性导电水凝胶能够根据脊髓损伤微环境按需释放bFGF, 并提供与天然脊髓相媲美的机械和电学特性, 从而构建有利的生物物理微环境。在脊髓损伤大鼠模型中, 这种具有MMP响应性的仿生机械和导电水凝胶可以有效调控MMPs水平, 促进轴突再生和血管生成, 进而显著改善脊髓损伤后的运动功能恢复。

Li等[22]开发了一种具有界面结合特性的可注射纳米纤维-水凝胶复合物 (NHC), NHC具有良好的机械强度和适当的孔隙率, 并在成年大鼠脊髓挫伤模型中观察了其修复和神经组织再生的影响。研究表明, NHC为受损脊髓提供了机械支撑, 并且在无外源性因子或细胞的条件下, 促进了损伤组织中巨噬细胞向促再生表型极化, 同时有助于血管生成、轴突生长和神经再生。这些结果促使NHC和给药方案进一步优化, 以充分发挥NHC的特性, 开发其治疗脊髓损伤的潜力。

除了显著促进轴突再生和巨噬细胞极化外, 生物材料还可以促进各种神经递质的突触形成和髓鞘再生。Wu等[23]开发了一种具有电容耦合无线发电能力的可生物降解导电水凝胶支架, 并将其应用于脊髓损伤修复。在大鼠脊髓损伤全横断模型中, 植入的导电水凝胶支架结合电容耦合无线化电刺激功能, 可以促进髓鞘再生、加速轴突再生、促进内源性神经干细胞 (NSCs) 分化, 从而促进神经组织修复和功能恢复。研究表明, 基于可生物降解导电水凝胶的电容耦合无线化电刺激技术在增强神经再生和其他组织再生方面具有巨大的临床转化潜力。

Xiao等[24]开发了一种具有高度复杂特征的仿生水凝胶, 用于脊髓损伤后的神经再生。这种水凝胶由二羟苯丙氨酸 (DOPA) 接枝的壳聚糖和一种设计的多肽组成, 具有一系列独特的性质, 如可注射、具有自我修复能力和易黏附组织。与传统的水凝胶相比, 这种水凝胶显著促进免疫反应调节和轴突再生, 同时促进各种神经递质的突触

形成和髓鞘再生，进而加强了运动功能、感觉功能和膀胱缺陷修复等功能恢复。

Fan等[25]基于多重动态共价键开发了一种天然细胞外基质生物聚合物透明质酸基水凝胶。该水凝胶表现出优异的可注射性和自愈合性能，可以有效地注射到损伤部位，并填充病变空腔，加速创伤性脊髓损伤的组织修复。此外，该水凝胶与细胞和各种组织相容，并具有与神经组织相匹配的适当刚度。此外，当植入损伤脊髓部位时，透明质酸基水凝胶通过加速髓鞘再生、轴突再生和血管生成来促进轴突再生和功能恢复。总体而言，可注射自修复透明质酸基水凝胶是治疗创伤性脊髓损伤的理想生物材料。

基于天然细胞外基质，Luo等[26]开发了一种生物相容性的导电细胞外基质（ECM）基明胶掺杂硼砂功能化氧化硫酸软骨素聚吡咯（BOCPG）水凝胶。BOCPG水凝胶可以注射到创伤后的空腔中，诱导桥接作用，实现创伤性脊髓损伤后的组织修复。体外实验结果表明，BOCPG-3水凝胶能促进神经元和少突胶质细胞的分化，抑制星形胶质细胞的分化，促进轴突生长。此外，体内实验数据表明，局部注射的导电水凝胶可以作为传导桥，促进内源性神经干细胞迁移和神经分化，同时抑制胶质瘢痕的形成。最后，Basso-Beattie-Bresnahan（BBB）评分和表征足迹分析表明，BOCPG-3水凝胶能促进脊髓损伤大鼠的运动恢复。这项研究为结合导电和生物相容性的ECM基水凝胶设计创伤性脊髓组织工程材料提供了一种有前景的方法。

关于修复脊髓损伤的生物材料，近期还有其他前沿性研究，如Alvarez等[27]关于促进脊髓损伤小鼠细胞再生和使其在治疗后4周内恢复行走能力的研究。研究整合了两种具有生物活性的多肽超分子聚合物，将其注射到瘫痪小鼠脊髓周围的组织中。聚合物可自行组装成纳米纤维支架，从而模拟脊髓组织的细胞外基质，并通过与细胞上的相应受体结合，触发不同的信号通路。研究显示，对肽序列上的非生物活性区域进行突变，可以增强活性分子在纤维支架中的移动能力，提高与受体结合的效率，进而传递生物活性信号，从五个关键层面修复受损脊髓，包括促进神经轴突再生；形成髓鞘包裹轴突，促进神经信号的传递；形成功能性血管；保护运动神经元存活；减少神经胶质细胞形成瘢痕，避免对再生和修复造成物理障碍。并且，该超分子聚合物会在注射后12周内生物降解为细胞营养物质，从体内消失，实验中未观察到明显的副作用。该研究有望为防止重大创伤和疾病后的瘫痪提供一种有效的治疗途径。

3. 细胞

在临床上，大多数脊髓损伤患者属于陈旧性脊髓损伤。在损伤区域，由髓鞘和细胞碎片、成纤维细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞以及细胞外基质共同形成的瘢痕组织，会构成物理和化学屏障，阻碍受损轴突的再生[28]。图2显示了脊髓损伤后不同类型细胞的时间病理生理变化，包括神经元、成纤维细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质前体细胞（OPC）和血管内皮细胞[图2（a）~（f）]，以及临床前研究建议的一些细胞靶向治疗[图2（g）]。损伤神经元中首先会出现钙离子水平升高、三磷酸腺苷（ATP）释放增加，以及缺血、氧化应激兴奋性毒性和铁死亡等现象[图2（a）]。大多数神经元会持续处于缺血缺氧状态，随后发生Wallerian变性，最终走向死亡；而 $Vsx^{2+} Hoxa^{3+} Zfhx^{3+}$ 亚型神经元则可逐步实现轴突再生。脊髓灰质和白质中分别存在GLAST⁺血管周围细胞与血管周围成纤维细胞，脊髓损伤后，这两类细胞会在局部募集，并依区域差异参与纤维化瘢痕的形成[图2（b）]。它们均会分化为肌成纤维细胞与活化成纤维细胞，进而产生大量细胞外基质。在形成损伤边缘的星形胶质细胞中，90%来源于局部增殖的星形胶质细胞，其余10%则来自OPCs[图2（c）]。脊髓损伤会诱导星形胶质细胞发生反应性激活与增殖，并分化为M1型[表达肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、白细胞介素（IL）-6等]和M2型[表达钙黏蛋白2（Cdh2）、性别决定区Y框蛋白9（Sox9）等]。此后，星形胶质细胞会重编程为损伤边缘星形胶质细胞，并通过与基质细胞及白细胞的相互作用参与损伤修复。脊髓损伤后， γ -干扰素（IFN- γ ）及脂多糖（LPS）-Toll样受体（TLR）4信号通路会诱导小胶质细胞活化并转化为M1型，并分泌TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及IL-12；而IL-4、IL-13、IL-10及TLR则会诱导小胶质细胞转化为M2型，并分泌IL-10与IL-13[图2（d）]。脊髓损伤还会诱导OPC活化、增殖并分化，最终形成施万细胞，也会形成特异性表达神经胶质硫酸蛋白聚糖（NG2）、血小板衍生生长因子受体 α （PDGFR α ）及胶质纤维酸性蛋白（GFAP）的少突胶质细胞，还会形成反应性星形胶质细胞[图2（e）]。微血管破裂会导致内皮细胞（ECs）与周细胞死亡、血管通透性增加及血-脊髓屏障（BSCB）破坏，进而引发细胞凋亡、炎症反应及纤维化等继发性损伤级联反应。在恢复阶段，内皮-间质转化（EndMT）会参与瘢痕形成，而损伤区域的血管新生则会促进损伤修复[图2（f）]。

长期以来，治疗脊髓损伤的主要方法是通过手术进行脊髓减压并恢复其稳定性。通过药物、高压氧等治疗来抑制或减轻其继发性损伤。这些治疗方法在一定程度上缓解

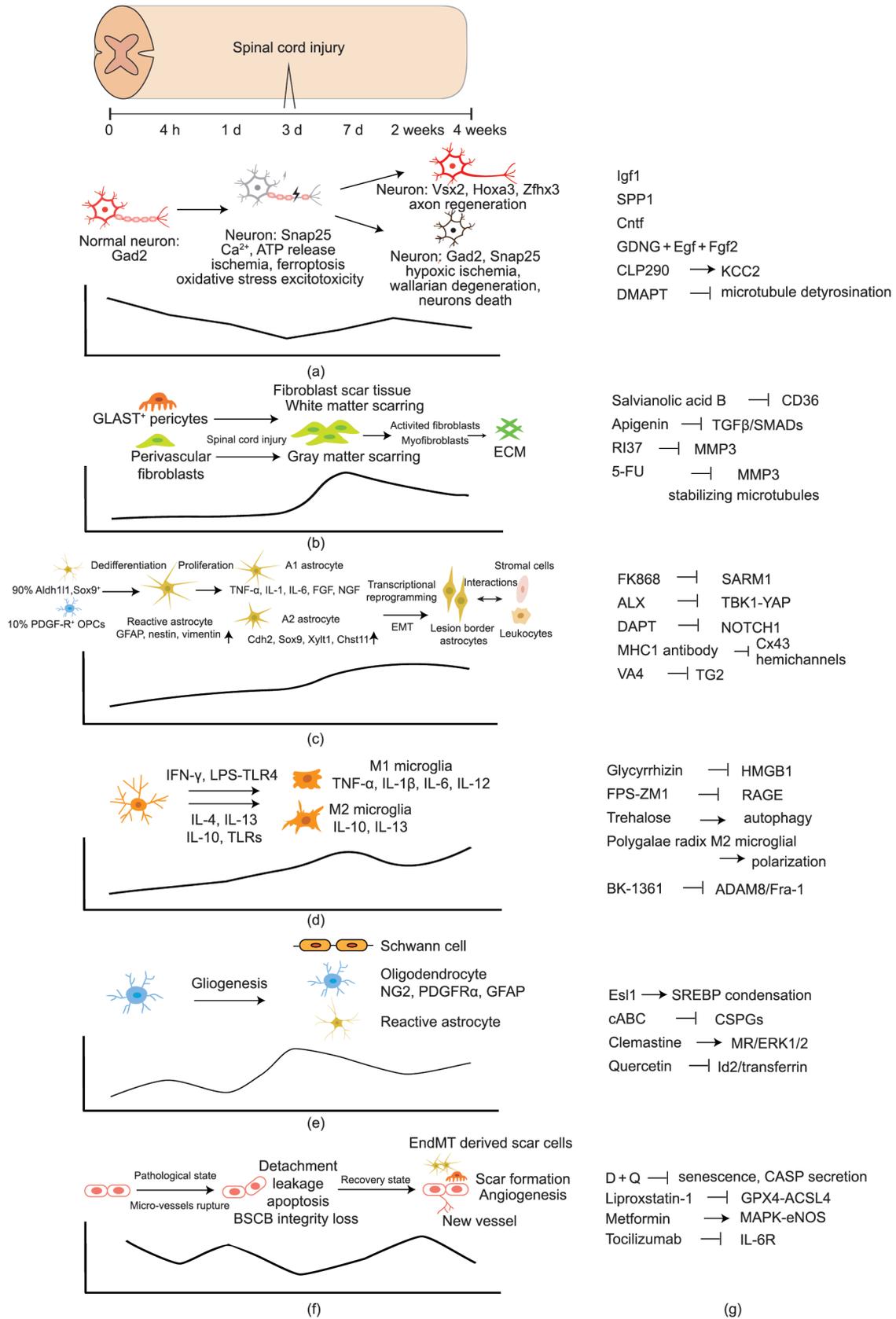


图2. (a) ~ (f) 脊髓损伤后细胞变化：(a) 神经元；(b) 成纤维细胞；(c) 星形胶质细胞；(d) 小胶质细胞；(e) OPC；(f) 血管内皮细胞。(g) 靶向治疗。图中每个缩写均在正文中给出详细解释。ATP：三磷酸腺苷；EMT：上皮-间质转化；OPC：少突胶质前体细胞；BSCB：血脊髓屏障；EndMT：内皮-间质转化；5-FU：5-氟尿嘧啶；cABC：软骨素酶ABC；CSPGs：硫酸软骨素蛋白聚糖；D + Q：达沙替尼与槲皮素联合疗法；SASP：衰老相关分泌表型。

了患者的症状，但在神经功能恢复方面并未取得根本性突破。因此，当前迫切需要一种高效且安全的治疗方案，以实现更显著的改善。由于干细胞具有强大的自我复制能力和旁分泌作用，科学家和医生对其在治疗“脊髓损伤”方面寄予了很大希望[29]。越来越多的证据表明可能有两种修复机制：移植后的细胞通过提供修复损伤的细胞因子，促进原受损组织自然修复，或防止损伤进一步加重[30]；移植细胞替代受损细胞，促进脊髓损伤空洞区形成桥接，通过引导神经再生、调节免疫微环境、修复脊髓中非神经组织等促进神经损伤恢复[31]。在全球范围内正在进行的干细胞治疗脊髓损伤的临床试验中，常用的细胞类型包括骨髓间充质干细胞、自体施万细胞、脂肪源性干细胞、神经细胞、少突胶质前体细胞、脐带间充质干细胞以及自体嗅鞘细胞。

在临床试验中，间充质干细胞已被广泛应用于脊髓损伤的治疗，成为主要的细胞来源。这些细胞通常取自骨髓、脐带、脂肪组织和胎盘等[32–33]。间充质干细胞不仅易于分离和扩增，还表现出多种生物学特性，如免疫调节、抑制细胞凋亡、促进血管新生、防止瘢痕形成以及提供营养支持等功能[34–36]。2016年，Xiao等[37]开展了世界首例神经再生胶原支架结合骨髓单个核细胞（含骨髓间充质干细胞）移植治疗脊髓损伤的临床研究。先后在3家临床医院进行了5例脊髓损伤修复手术，其安全性得到肯定。除了干细胞发挥关键作用，神经再生胶原支架功不可没，它避免了细胞的扩散，提高了干细胞治疗效果。

骨髓间充质干细胞（BMSCs）是一种具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞。在体外条件下，可在体外诱导向脂肪、成骨、软骨细胞分化。这些干细胞是组成骨髓微环境的重要细胞组分，在维持造血微环境的稳态平衡和骨重建中发挥着不可替代的作用。骨髓间充质干细胞主要从骨髓中获取，但也能够从其他多种组织中分离得到，如脐血、外周血、肌肉、骨骼、软骨、肌腱、脂肪组织和血管等[34,38]。Wang等[39]研究了在3D支架中加载同源骨髓间充质干细胞和施万细胞（RSCs）的联合组织工程策略的优势。研究者利用细胞重力和扩散效应将BMSC和大鼠RSC置于特定排列的空间中，以促进细胞间连接的形成和细胞定向分化。该新型生物工程系统能够调控多种关键因素，包括细胞类型、细胞的空间分布以及轴突在支架内的生长方向。通过提高组织的拟态性并促进有髓轴突的重建，该系统显著改善了机体运动功能的恢复效果。

NSCs是一种多功能干细胞，具备分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞的潜力。然而，脊髓损伤带来的抑制性微环境显著影响神经干细胞的生存和分化，严

重损害了神经干细胞治疗脊髓损伤的能力。脊髓损伤后，受损部位附近的内源性神经干细胞被激活，但由于存在恶劣的微环境，激活的神经干细胞难以迁移到损伤部位并分化成神经元。因此，在脊髓损伤复杂病理微环境下，神经干细胞的神经元向高效分化是神经再生的一大挑战[40]。Liu等[41]利用生物3D打印技术，构建了一种具有脊髓仿生结构的神经支架，为NSCs的存活及向神经元分化提供了良好的微环境，并应用于Sprague-Dawley（SD）大鼠的脊髓损伤治疗。该治疗策略中，研究人员创新性地设计并制备出由羟丁基壳聚糖（HBC）、巯基透明质酸（HA-SH）、二乙烯砷基透明质酸（HA-VS）及基质胶（MA）组成的具有良好可打印性和生物相容性的生物墨水HBC/HA/MA。实验结果表明，在3D打印支架的保护下，植入的NSCs在体内存活时间长达12周，并且分化成神经元，形成神经纤维，实现轴突再生，从而改善了SCI大鼠后肢运动功能。该研究为使用生物3D打印技术快速精准构建神经仿生支架，并应用于脊髓损伤修复等再生医学领域提供了一种新策略。

Liu等[42]利用基于甲基丙烯酸酯化明胶以及丙烯酰胺环糊精组成的超分子生物墨水，通过3D打印技术构建了脊髓样结构的神经支架，该支架能有效负载N-乙酰葡萄糖胺（O-糖基化）转移酶抑制剂OSMI-4，诱导神经元的分化，促进脊髓损伤修复。这种具有脊髓样结构的神经支架能够为NSCs提供良好的生长微环境，并且诱导疏水性小分子OSMI-4的缓慢释放，显著提升了支架内NSCs向神经元分化的效率，促使神经元形成丰富的神经网络，实现了SCI大鼠体内神经纤维及轴突的再生，显著改善了大鼠后肢运动功能。

Li等[43]还通过同轴生物3D打印技术，构建了一种具有分层结构的同轴水凝胶支架，用于脊髓损伤按需修复。通过将双网络水凝胶（由透明质酸衍生物和N-钙黏蛋白改性海藻酸钠组成，核心水凝胶支架）封装到温度响应的明胶/纤维素纳米纤维水凝胶（Gel/CNF，外层水凝胶支架）中，构建出具有分层结构的同轴水凝胶支架。其核心水凝胶不仅可以为NSCs提供机械支撑，其线性拓扑结构以及负载的N-钙黏蛋白有助于SCI治疗后期NSCs的迁移和神经元分化，从而有效地促进SCI大鼠的运动功能恢复，并促进脊髓受损区域神经纤维的再生。

Liu等[44]成功培养了具有强大治疗潜力的人类神经干细胞（hNSCs），用于治疗脊髓损伤。研究人员表明，通过减少名为SOX9的基因表达，人类多能干细胞（hPSC）衍生的神经干细胞会在脊髓运动神经元方向上进行优先分化。当将这些神经干细胞移植到大鼠脊髓损伤模型中时，这些细胞分化为成熟的神经元亚型，能够整合并生长出投

射到远距离并与宿主神经元连接的轴突。受试者的胶质瘢痕显著减少，并且在运动和其他功能恢复方面出现显著改善，此研究成果为开发新的治疗机会铺平了道路。

一些NSC衍生物也被证实可促进脊髓损伤修复。最近，Lai等[45]揭示了在体外预构建的神经干细胞源性神经网络组织含有成熟的功能性神经元，且具有良好的突触形成潜能。将神经网络组织移植到脊髓缺损处，能够与传递大脑下行神经信息的神经纤维建立突触连接；通过移植神经元对脑源性神经信息的中继作用，可修复脊髓兴奋性神经传递环路。作为临床前研究，该工作显示了神经网络组织应用于脊髓损伤修复的安全性，在所有的移植神经网络组织的犬模型中没有观察到痛觉异常和自残现象。采用组织工程预构建的手段，应用临床级种子细胞和生物材料进行神经网络组织的标准化构建，将有望作为临床修复脊髓神经环路的有效手段。Lai等[46]也尝试通过尾神经电刺激（TNES）来改善移植的类脊髓组织（SCLT）的治疗效果。具体而言，他们将类脊髓组织移植到大鼠受损的脊髓区域，并使用尾神经电刺激来调节移植的类脊髓组织中神经元的数量和活性。研究结果表明，尾神经电刺激联合类脊髓组织移植显著增强SCI大鼠的后肢功能，为SCI的治疗提供了新的思路和参考。

神经祖细胞（NPC）治疗是脊髓损伤后修复和再生神经元的一种潜在的治疗方法。Fischer等[47]的一篇文章着重讨论了神经祖细胞移植治疗方面的最新研究进展。从不同组织中获得或诱导而成神经祖细胞，并通过细胞移植技术，可实现感觉、运动和自主等系统的功能性修复和网络连接。这为开发有效的移植策略来培育新的神经细胞，以促进新的神经元网络的形成和功能连接提供了机会。Koffler等[48]使用微尺度连续投影光刻法创建了一个复杂的中枢神经系统结构并用于脊髓再生医学。可将仿生水凝胶支架3D打印为啮齿动物脊髓的尺寸，也可扩展到人类脊髓大小。科研人员评估了支架装载神经祖细胞在支持轴突再生、在啮齿动物体内形成新的“神经中继器”以及跨越完全脊髓损伤区域方面的能力。研究发现，受损的宿主轴突能够在3D仿生支架内再生，并与植入的神经祖细胞建立突触连接。这些轴突进一步从支架延伸至损伤下方的宿主脊髓，从而恢复了突触传递功能。这种三维仿生支架通过精准医疗增强中枢神经再生提供了一种有效的方法。

Chen等[49]利用静电纺丝和组织脱细胞技术，在不需合成聚合物或有机溶剂的情况下，获取了定向脱细胞脊髓纤维（A-DSCF）。A-DSCF保留了多种类型的脊髓细胞外基质蛋白，并形成平行取向的结构。与排列整齐的胶原纤维（A-CF）相比，A-DSCF具有更好的机械性能，有助于改善了酶的稳定性，在促进分化的神经祖细胞的黏附、增

殖、轴突伸展和髓鞘形成方面具有更优异的功能。轴突的延伸或髓鞘化主要与A-DSCF中的集聚蛋白（AGRN）、LN或IV型胶原蛋白（COL IV）有关。当移植到完全性SCI大鼠体内时，负载NPCs的A-DSCF提高了NPC的存活率和成熟度，促进轴突再生并改善大鼠运动功能恢复情况。这些发现突出了结构和组成仿生支架促进SCI后轴突延伸和髓鞘再生的潜力。

Kawai等[50]研究了移植到宿主中的人诱导多能细胞衍生神经干/祖细胞（hiPSC NS/PCs）的活性增强如何影响移植细胞本身和宿主组织。研究发现通过选择性化学刺激移植入宿主的神经干细胞/神经祖细胞，能特定地增强移植神经细胞的活性，有助于移植细胞与宿主神经细胞产生突触，从而提高脊髓的运动功能恢复的速度与程度。移植hM3Dq神经细胞至脊髓损伤宿主，并持续地用氮氧化物氯氮平（CNO）刺激，能够加快亚急性期的脊髓损伤宿主运动功能的恢复，促进移植细胞与宿主神经细胞形成突触连接，从而促进了神经环路的修复与重塑。这为提高细胞移植的效率和改善脊髓损伤修复治疗效果提供了新的思路，同时为其他疾病的细胞治疗带来了启发。

4. 细胞外基质与外泌体

近年来，dECM在脊髓损伤修复中的应用成为研究的热点。dECM能够为神经再生提供有利的环境。Sun等[51]利用脊髓细胞外基质的发育动态特征，提升了脊髓类器官的再生潜力。研究人员发现与成人脊髓相比，发育早期的脊髓具有更高水平的与神经发育及轴突生长相关的dECM蛋白，但抑制性蛋白聚糖较少。新生兔（DNSCM）和成年兔（DASCM）的脱细胞脊髓ECM保留了这些差异。与DASCM相比，DNSCM能更有效地促进NPC的增殖、迁移和神经元分化，并能促进脊髓器官组织的轴突生长和再生。经鉴定，DNSCM中的多效生长因子（PTN）和肌腱蛋白（TNC）是这些能力的促成因素。此外，在SCI模型中，DNSCM作为NPC和类器官的输送载体表现出更优异的性能。这表明，早期发育阶段的dECM线索可能在很大程度上提升了脊髓突出的再生能力。

Xu等[52]采用材料学、转录组学、基质组蛋白分析等手段，对脱细胞脊髓基质水凝胶（DSCM-gel）和脱细胞周围神经基质水凝胶（DNM-gel）进行了分析比较。结果发现，两种脱细胞基质水凝胶保留了与细胞外基质类似的纳米纤维结构，但DSCM-gel的孔隙率和纤维直径略高于DNM-gel。将神经干/祖细胞包埋在脱细胞基质水凝胶中进行三维培养，发现DSCM-gel更有利于NSPC的存活、

增殖和迁移,并且能够促进NSPC的神经元向分化。将脱细胞基质提供的三维微环境与其特定的细胞调控作用相关联,对于多功能生物材料的设计和制造是至关重要的。

Peng等[53]采用微流体技术制备了由LOX-MnO₂纳米催化剂和dECM组成的水基凝胶微球,标记为LMGDNPs,将其作为椎间盘(IVD)退变(IDD)治疗的干细胞递送系统。该微球具有均匀的尺寸、优异的生物相容性、合适的微观结构和良好的乳酸脱氢酶活性抵抗能力。LMGDNPs显著减轻乳酸的促凋亡和基质降解作用,并通过促进TGFB2-重叠转录物(OT1)自噬体的形成和消除乳酸来激活自噬。此外,由天然髓核dECM组成的微球增强了干细胞的组织特异性分化,可用于基质合成和IVD再生。这些富含葡萄糖的dECM微球由LOX-MnO₂纳米催化剂功能化,提供营养并消除糖酵解副产物的有害影响,为干细胞递送提供了一种新的策略,以实现更好的细胞存活率和IDD治疗效果。

Liu等[54]开发了一种多功能的去细胞化脊髓来源的细胞外基质(dSECM),并通过胶原蛋白酶处理,使其与星形胶质细胞来源的神经营养因子(GDNF)交联,以促进干细胞向神经样细胞分化,促进轴突再生和髓鞘再生。dSECM在术后4周时通过诱导MSCs或NSCs分化为神经样细胞,促进了损伤部位的神经修复。而GDNF在术后8周时通过激活PI3K/Akt和MEK/Erk通路促进轴突发生和髓鞘再生,这不仅促进了轴突和髓鞘的再生,还增强了神经信号的传递,为脊髓损伤后运动功能的恢复提供了极具潜力的治疗方案。

外泌体在脊髓损伤治疗的临床实践中极具潜力,有望成为细胞治疗的替代疗法[33,55]。外泌体中有效的治疗成分及其潜在的修复机制仍需深入研究,其生物支架也有待发掘[56-57]。Zhu等[58]设计了一种纳米纤维支架结合透明质酸水凝胶的贴片,该贴片能够以非侵入性方式将外泌体和甲泼尼龙递送至受损的脊髓中。该复合贴片在稳定外泌体形态和神经细胞毒性等方面均表现出良好的生物相容性。研究发现,这种复合贴片能够通过抑制巨噬细胞由M1型向M2型的极化来抑制炎症反应,并抑制SCI后的神经元凋亡以改善神经元存活情况。实验结果表明,该复合贴片的治疗作用与TLR4/NF- κ B、MAPK和Akt/mTOR等通路相关。该研究开发的复合贴片是一种药物-外泌体双释放系统,有望为SCI患者的临床治疗提供一种无创的新方法。

Qin等[59]研究发现表皮生长因子受体阳性神经干细胞源性外泌体(EGFR⁺NSCs-Exos)的局部递送可以促进SCI修复,并探索了该过程的分子机制。EGFR⁺NSCs属于内源性NSCs的一个亚群,EGFR⁺NSCs被证实在中枢神经系统疾病中表现出较强的再生能力。在这项研究中,

研究团队首先鉴定了EGFR⁺NSCs这一NSCs的特定亚型,并分离了它们的外泌体;其次,通过转录组学和microRNA测序分析,对EGFR⁺NSCs及其外泌体进行了表征;再次,通过体外细胞模型,探索了EGFR⁺NSCs-Exos促进轴突生长的机制;最后,结合3D打印技术和水凝胶支架,设计并制备出用于治疗SCI处理的水凝胶包被外泌体贴片,该贴片显示出增强神经再生的卓越功效。这些结果表明,EGFR⁺NSCs-Exos可以向神经元传递miR-34a-5p,导致HDAC6下调,进而激活神经元自噬过程并增强微管的稳定性。总之,该研究引入了一类来自EGFR⁺NSCs的新型外泌体,它们具有增强SCI处理后功能恢复的潜力,为SCI治疗提供了一种颇具前景的无细胞治疗方法。

由于间充质干细胞具有自我更新和分化为多个谱系的能力,因此被广泛研究用于治疗SCI。研究表明,间充质干细胞对SCI的治疗作用主要是由间充质干细胞分泌的外泌体介导的,这些外泌体发挥旁分泌活性[33]。最近,He等[60]证明了外泌体修饰的纤维蛋白胶(Gel-Exo)对小鼠SCI的治疗作用,发现了神经生长诱导因子VGF[神经生长因子(NGF)诱导型]是外泌体的有效治疗成分,并揭示了Gel-Exo促进少突胶质细胞再生的分子机制。该工作将间充质干细胞来源的外泌体与纤维蛋白胶结合,制备了生物相容性良好的Gel-Exo复合支架体系,并将其应用于小鼠全横断SCI模型。经Gel-Exo治疗的小鼠,其行为学评分由0.6分提高至2.4分,较未治疗损伤组有显著改善。进一步地,转录组测序结果发现VGF是Gel-Exo促进SCI修复的关键调控因子。

骨髓间充质干细胞衍生的外泌体(MSC-exo)已被证明在SCI治疗中展现出巨大潜力[61]。然而,传统的二维(2D)培养方式不可避免地导致MSC干性降低或丧失,在很大程度上限制了MSC-Exo临床应用,3D-MSC-Exo则具有更高的神经修复效率。Han等[62]通过GelMA水凝胶3D培养MSC并提取外泌体,自主构建了一种负载3D-MSC-Exo的水凝胶微针阵列贴片,用于SCI的原位治疗并取得良好疗效。与传统2D培养相比,GelMA水凝胶3D培养的MSC可高效分泌具有更多神经保护相关内容物的外泌体,显著提高了外泌体递送效率。通过减轻损伤部位神经炎症反应、促进小胶质细胞向M2表型极化、减轻胶质瘢痕和促进神经功能损伤修复,为SCI的生物治疗提供了新的治疗策略。

脊髓损伤复杂的抑制性微环境需要全面缓解。来自间充质干细胞的外泌体是细胞旁分泌物的天然生物载体,可有效调节微环境,但是外泌体的有效保留、释放和整合进入还未得到系统性研究。Li等[33]采用创新性植入策略,

将人类间充质干细胞衍生的外泌体固定在多肽修饰黏性水凝胶 (Exo-pGel) 中。与全身性的外泌体给药不同, 局部移植提供了一个外泌体包裹的 dECM 到受伤神经组织的物质传递途径, 从而有效全面改善 SCI 微环境。植入的外泌体在宿主神经组织中有效保留并持续释放。Exo-pGel 减轻炎症和氧化作用, 显著促进神经恢复, 为基于外泌体植入治疗中枢神经系统疾病提供了一个有前途的策略。

细胞外基质和外泌体的结合在 SCI 修复中具有相当大的潜力。作为细胞外基质的一个组成部分, 外泌体在重新进入 dECM 时可以发挥更强大的功能。例如, 在生物活性水凝胶的制备和应用中, 脊髓细胞外基质水凝胶作为一种来源于天然组织/器官的生物活性材料, 在组织工程和再生医学领域有着广泛的应用。外泌体包括多种生物活性物质, 具有抗炎和刺激增殖的作用。将外泌体装载到细胞外基质上, 可以使它们逐渐持续地渗透到脊髓损伤部位并向外释放, 延长它们在损伤部位的滞留时间, 促进外泌体内容物的有效吸收和治疗功能。外泌体加载细胞外基质可以促进成纤维细胞的迁移, 显著加速皮肤组织的伤口愈合和胶原纤维沉积。在骨组织工程中, 外泌体与生物支架的结合可以有效解决外泌体在作用部位生物利用度差和缺乏可调释放的问题。水凝胶的多孔性、可塑性和生物相容性可以与外泌体相辅相成。此外, 通过合理设计和功能化水凝胶支架, 可以增强外泌体负载支架的生物利用度、生物相容性和加载/释放控制性, 增强无细胞支架对骨修复的作用[55,63]。

5. 其他活性因子、小分子、RNA

脊髓损伤后, 通过多种途径将神经营养因子递送至中枢神经系统可以促进神经形态和功能的恢复。常用的治疗脊髓损伤的神经营养因子包括脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经生长因子 3 (NT3)、NGF、bFGF、胰岛素样生长因子 (IGF) 和 GDNF。这些因子能够提高神经元的存活率、调节胶质细胞的表型、促进神经可塑性以及轴突再生[64]。

其中, NT3 是脊髓损伤后神经元再生和功能恢复中最有效的神经营养因子之一[65]。除了维持感觉神经元、基底前脑胆碱能神经元和运动神经元的存活外, NT3 还能够促进多巴胺能神经元的分化, 促进皮质脊髓束 (CST) 的侧支发芽[66–67]。增加 NT-3 浓度可显著改善脊髓功能。当 NT3 与 BDNF 等其他神经营养因子联合使用时, 可进一步减少红核脊髓束神经元的萎缩和死亡[65,68]。Wang 等[69]系统地鉴定了损伤部位新生神经元 (NNLA) 的神经元亚型, 确定了新生神经元可以接收来自大脑多个区域的突

触连接, 揭示了损伤部位局部脊髓神经环路的重建情况, 并证明了损伤平面下方的神经环路仍具有可塑性。研究人员通过免疫组化、病毒示踪、透射电镜及肌电图等技术, 系统揭示了 NT3-壳聚糖可促进损伤区神经元再生并整合入宿主环路中, 使受损的神经网络重构, 这提示活性生物材料支架也许为临床治疗完全性截瘫患者带来了新的希望。

胶质瘢痕是阻碍神经再生的物理和化学屏障, 而如何处理胶质瘢痕则成为了影响陈旧性脊髓损伤治疗的关键因素之一。Zhao 等[70]通过弥散张量成像技术对脊髓损伤大鼠的胶质瘢痕进行三维重建, 指导手术松解瘢痕后植入自主研发的不同剂型生物活性材料, 成功实现了陈旧性脊髓损伤后的内源性神经发生及稳定的感觉运动功能恢复。通过影像学、病理学、行为学和电生理学分析, 经过瘢痕修剪的动物表现出与急性期脊髓损伤修复相似的效果。两种生物活性材料均能诱导 CST 轴突的生长以及新的神经发生, 促进了稳定的功能恢复。相反, 在仅吸除囊性组织而不进行瘢痕修剪的情况下, 注射生物活性材料未能实现有效的神经再生。该研究结果证明了瘢痕修剪在陈旧性脊髓损伤治疗中的关键作用, 验证了团队开发的生物活性材料对陈旧性脊髓损伤组织再生的促进效果。

Zhu 等[71]研发了一种可生物降解、能调节损伤区免疫细胞分型、抑制炎症反应的层状双氢氧化物 (LDH) 纳米材料, 可显著促进神经干细胞迁移、神经分化、激活 $L\text{-Ca}^{2+}$ 通道并诱导动作电位的产生。将 LDH 负载神经营养因子 NT3 后形成纳米复合体系 (LDH-NT3) 并移植于 SCI 小鼠损伤区域, 在损伤区可见新生 BrdU^+ 内源性 NSCs 和功能神经元, 且显著改善了 SCI 小鼠行为学和电生理评价。LDH 材料自身即具有促神经再生作用, 并且 LDH-NT3 对 SCI 小鼠的脊髓损伤修复效果比 LDH 组有进一步提高。

Baloh 等[72]研究开发了一种联合干细胞治疗和基因治疗的渐冻症 (ALS) 新疗法, 该方法使用神经祖细胞来表达保护运动神经元的蛋白 GDNF, 可以解决 GDNF 蛋白无法穿过血脑屏障的问题。研究团队使用这种联合疗法进行了首次人体临床试验, 结果显示这种新疗法对渐冻症患者是安全的, 而且在单次治疗后, 这些神经祖细胞能够在患者脊髓中分化为星形胶质细胞并表达 GDNF 蛋白, 整个过程可超过 3 年 (42 个月)。

血小板源性生长因子 (PDGF) 对神经系统的作用是多样的, 包括减少神经元死亡、参与神经与突触发生、促进特定类型神经元发育、促进 NSCs 分化为少突胶质细胞与神经元、促进血管生成等。然而, 通过基因工程产生的 PDGF 蛋白存在诸多缺点, 如稳定性低、穿透能力差、

半衰期短、局部给药后分散快、体内应用需要多次给药等[73–74]。Wu等[74]设计了一种血小板源性生长因子模拟肽水凝胶微球(PDGF-MPHM),与NSCs共移植到大鼠损伤脊髓处后,它们通过减少损伤区细胞凋亡、减少M1型巨噬细胞浸润、刺激轴突再生与再髓鞘化和促进血管生成,显著促进了脊髓损伤大鼠的NSCs存活和神经元分化,最终高效地恢复了大鼠运动功能,为脊髓损伤提供了一种新的治疗思路。

6. 创造可再生的微环境

6.1. 带有细胞的生物材料

生物材料可以被用作细胞载体,通过将干细胞或神经前体细胞种植在材料表面来促进神经再生。材料表面形貌对细胞附着、生长、增殖和分化有重要影响。干细胞移植技术为脊髓损伤的修复提供了一种极具潜力的治疗方案。

由于NSCs的敏感性和脆弱性,基于神经干细胞的生物3D打印技术目前面临一些挑战,包括可用的生物墨水种类有限、生物打印过程复杂、打印后细胞存活率较低以及细胞与支架之间的相互作用较弱等问题。这些问题限制了其在SCI治疗中的应用。为了解决这些问题,Yuan等[75]设计了一种具有极高渗透性的DNA水凝胶,可有效携带同源神经干细胞,以修复SD大鼠的2 mm脊髓间隙。大鼠通过可检测的运动诱发电位恢复基本的后肢功能,并通过内源性干细胞的植入、增殖和分化形成新生神经网络。分析表明,这种超分子DNA水凝胶满足了理想NSC移植材料的大部分要求,包括良好的渗透性、自愈能力和适当的机械支撑。DNA水凝胶通过使植入和募集的神经干细胞充分迁移、增殖和分化,促进了连续再生神经网络的形成。

Song等[76]通过在IGF-1 C区N端附着一个自组装肽合成了一种超分子纳米纤维水凝胶,称为IGF-1模拟肽水凝胶。作者团队发现IGF-1凝胶可促进NSCs的存活、增殖和向神经元及少突胶质细胞分化。植入含有NSCs的IGF-1凝胶可显著促进损伤部位的神经突生长和髓鞘再生,从而改善脊髓损伤后的神经恢复。此外,作者团队证实IGF-1凝胶还能够促进与轴突和髓鞘再生相关的微小RNA(miRNAs)在NSCs所分泌的外泌体内富集,从而增强外泌体的生物学功能,促进外源性NSCs与内源性NSCs的细胞间通讯。

Zhou等[77]基于脊髓复杂的解剖结构和力学特性,构建了负载NSCs和BMSCs的三维水凝胶支架,通过光聚合技术对支架进行交联处理,以促进神经干细胞向神经元

分化,同时减少星形胶质细胞的形成。此外,采用光交联水凝胶技术可获得不同含水率和力学性能的三维水凝胶支架。体外实验表明,三维水凝胶支架承载共移植细胞,能够促进细胞的存活、增殖和分化。骨髓间充质干细胞和水凝胶能促进NSC向神经元分化,减少星形胶质细胞的生成。体内实验表明,负载共培养细胞的三维水凝胶支架可促进神经元和少突胶质细胞的生成,抑制胶质瘢痕和纤维化瘢痕的形成。同时,脊髓损伤大鼠的运动功能也得到改善,炎症和空泡化得到抑制。因此,将装载BMSCs和NSCs的三维水凝胶支架植入损伤部位是研究脊髓损伤修复潜力的一种很有前景的方法。

Qiu等[78]设计并制造出具有高比表面积以及自促进细胞吸附能力的GelMA支架,并负载一种具有免疫调节功能和类神经属性的新型围产期干细胞——人羊膜上皮干细胞,该细胞的应用克服了传统干细胞在安全性、伦理性等方面的限制,为临床转化提供了便利。在体内实验中,脊髓支架的移植引起了显著的神经回路重建,抑制了损伤局部的神经炎症反应,促进了大鼠后肢运动功能的恢复,为治疗脊髓损伤提供了新的技术和思路,同时也为未来组织工程在临床上的应用提供了一种新型范式。

Yuan等[79]研究设计出一种细胞适应性神经源性(CaNeu)新型水凝胶作为脂肪干细胞(ADSCs)的载体来促进脊髓损伤后的神经再生。ADSCs是一种有潜力的治疗脊髓损伤的干细胞。然而,由于SCI后炎症微环境的存在,ADSCs直接移植到脊髓损伤处的治疗效果通常有限。该研究发现CaNeu水凝胶的动态网络通过yes相关蛋白(YAP)信号通路,为包裹的ADSCs的伸展提供了有利的微环境。同时,ADSCs通过旁分泌激活PI3K/Akt通路,促进巨噬细胞向M2极化,此外,Bcl-2的上调和Bax的下调抑制了细胞凋亡。通过ADSCs与动态水凝胶CaNeu相互作用,SCI后的炎症微环境得到改善,从而促进神经再生,提高SCI后的修复效果。

6.2. 含活性因子、小分子、RNA的生物材料

生物材料可以被工程化以释放生长因子,如神经营养因子和神经生长因子,以促进组织再生和功能恢复。完全脊髓损伤会导致细胞死亡、轴突连接中断和永久性功能障碍。在脊髓损伤治疗的领域中,已经广泛地研究了细胞移植与基于生物材料-生长因子的疗法的组合。

近期,其他关于脊髓修复材料添加活性因子、小分子、RNA的相关研究根据、类型、生物材料、生物活性成分、生物学性能、动物模型等信息详见表2[19,24,80–88]。

表2 用于治疗SCI的活性因子、小分子、RNA生物材料支架

Biomaterials	Bioactive ingredients	Biological performance	Animal model	Ref.
GelMA	CBD-SDF1 and taxol	Inducing EC migration; promoting neurite growth; promoting axonal and vascular regeneration; reducing fibrotic scarring; promoting electrophysiological recovery and motor function improvement	SD rat, 2.0 mm complete transection at T8	[80]
GelMA	SDF1 and NT3	Inducing migration and neuronal differentiation of nestin ⁺ NSCs; promoting neuronal maturation, functionalization, and reconstruction of synaptic networks; improving motor function	SD rat, 2.0 mm complete transection at T8	[81]
GelMA/PAMAM-G3	IL-10	Scavenging DAMPs; releasing IL-10 and inhibiting inflammation; promoting M2 macrophage/microglial cell phenotype; leading to nerve regeneration and axonal growth	C57BL/6 mice, 1.0 mm complete transection at T8 and T9	[19]
GelMA and Mn ₃ O ₄	IRF-5 siRNA	Synergistic anti-inflammatory and antioxidant	SD rat, (4.0 ± 0.5) mm complete transection at T9	[82]
Collagen	Small molecules: LDN193189, B431542, CHIR99021, and P7C3-A20	Inducing neurogenesis and neuronal migration; inhibiting astrocyte production	Mice, 2.0 mm complete transection at T7 and T8, SD rat, 2.0 mm complete transection at T9	[83]
Collagen	Tac	Regulating immune response; promoting neurogenesis; improving functional recovery	SD rat, 2.0 mm complete transection at T9	[84]
Collagen/PCL/PDL	GDNF, miRNA, methylprednisolone	Inducing axonal regeneration; sustained delivery of miRs; promoting axonal regeneration; promoting functional recovery and myelin reformation	SD rat, 2.0 mm complete transection at T9 and T10	[85]
Gelatin/PDA	GDNF	Scavenging ROS; promoting microglia M2 polarization; inhibiting inflammation; promoting regeneration of motor axons and recovery of motor function	Mice, 0.5 mm hemisection at T9 and T10	[86]
Gelatin/PCL/β-CD/PEGDA/ECM	Oxymatrine	Promoting neuronal differentiation and axonal extension; inhibiting glial scar formation; improving recovery of motor function	SD rat, 2.0 mm complete transection at T10	[87]
DOPA-grafted chitosan	Peptide (HRI) and NT3	Promoting immune response modulation, axonal regeneration, synapse formation and myelin regeneration; enhancing functional recovery	SD rat, 2.0 mm complete transection at T9	[24]
Thioketal-con taining HBPAK and HA-MA	IKVAV, EGF, bFGF, and BMSCs	Scavenging ROS; promoting M2 macrophage polarization; reducing inflammation; protecting encapsulated BMSCs	SD rat, (2.0 ± 0.5) mm complete transection at T9 and T10	[88]

PCL: polycaprolactone; PEGDA: polyethylene glycol diacrylate; HRI: peptide HGF-RADA 16-IKVAV; IRF-5 siRNA: small interfering RNA of interferon regulatory factors-5; IKVAV: CQAASIKVAV peptide; ROS: reactive oxygen species; PDL: poly-D-lysine; PDA: polydopamine; CBD-SDF1: collagen-binding stromal cell-derived factor-1a; Tac: tacrolimus; PAMAM-G3: third-generation poly(amidoamine); HBPAK; hyperbranched polymer; HA-MA: methacrylate HA; IKVAV: CQAASIKVAV peptides.

7. 前景展望

脊髓损伤的修复和再生可分为生物学方法和工程方法。生物学方法包括生物可降解材料、可溶性生物活性分子、细胞基质和细胞移植。工程方法包括脊髓硬膜外电刺激、脑深部刺激和脑计算机接口等。随着材料科学、神经科学、组织工程和再生医学的发展，组织工程领域关于神经和神经损伤的修复不断出现[89]。脊髓损伤的修复和功能重建需持续努力，建立新的策略，包括以下九个方面：①神经元内在再生能力的调节；②免疫对神经元再生的影响；③血管形成与重塑；④脊髓损伤后神经胶质细胞亚群的功能及模式表达；⑤损伤区域的瘢痕形成与组织纤维化；⑥干细胞与生长因子；⑦细胞基质的拓扑结构重塑与微环境的主动再生；⑧可生物降解的神经支架与仿生

材料；⑨硬膜外电刺激。这些研究需要由多学科专家、学者、团队借助多领域实验室技术整合，持续投资研究资金，进行标准指南管理和全球化协同创新来共同推动。

致谢

本工作由国家自然科学基金(92368207)、中国工程院(2023-SBZD-11)和江苏省自然科学基金(BK20232023)资助。

Compliance with ethics guidelines

Lai Xu, Songlin Zhou, Xiu Dai, Xiaosong Gu, and Zhaolian Ouyang declare that they have no conflict of

interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Hvistendahl M. China's push in tissue engineering. *Science* 2012;338(6109):900–2.
- [2] Eftekhari A, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Salatin S, Rahbar Saadat Y, Zununi Vahed S, et al. The use of nanomaterials in tissue engineering for cartilage regeneration; current approaches and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):536.
- [3] Song YH, Agrawal NK, Griffin JM, Schmidt CE. Recent advances in nanotherapeutic strategies for spinal cord injury repair. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;148:38–59.
- [4] Gao JM, Yu XY, Wang XL, He YN, Ding JD. Biomaterial-related cell microenvironment in tissue engineering and regenerative medicine. *Engineering* 2022;13:31–45.
- [5] Shen Y, Zhang W, Xie Y, Li A, Wang X, Chen X, et al. Surface modification to enhance cell migration on biomaterials and its combination with 3D structural design of occluders to improve interventional treatment of heart diseases. *Biomaterials* 2021;279:121208.
- [6] Gu XS. Biodegradable materials and the tissue engineering of nerves. *Engineering* 2021;7(12):1700–3.
- [7] Ramalho BDS, Almeida FM, Sales CM, de Lima S, Martinez AMB. Injection of bone marrow mesenchymal stem cells by intravenous or intraperitoneal routes is a viable alternative to spinal cord injury treatment in mice. *Neural Regen Res* 2018;13(6):1046–53.
- [8] Liu Y, Zhang Z, Zhang Y, Luo B, Liu X, Cao Y, et al. Construction of adhesive and bioactive silk fibroin hydrogel for treatment of spinal cord injury. *Acta Biomater* 2023;158:178–89.
- [9] Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kottler MRN, Druschel C, Curt A, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17018.
- [10] Yang L, Chueng SD, Li Y, Patel M, Rathnam C, Dey G, et al. A biodegradable hybrid inorganic nanoscaffold for advanced stem cell therapy. *Nat Commun* 2018;9(1):3147.
- [11] Li Y, He X, Kawaguchi R, Zhang Y, Wang Q, Monavarfeshani A, et al. Microglia-organized scar-free spinal cord repair in neonatal mice. *Nature* 2020;587(7835):613–68.
- [12] Fakhoury M. Spinal cord injury: overview of experimental approaches used to restore locomotor activity. *Rev Neurosci* 2015;26(4):397–405.
- [13] Haggerty AE, Maldonado-Lasuncion I, Oudega M. Biomaterials for revascularization and immunomodulation after spinal cord injury. *Biomed Mater* 2018;13(4):044105.
- [14] Wu C, Liu A, Chen S, Zhang X, Chen L, Zhu Y, et al. Cell-laden electroconductive hydrogel simulating nerve matrix to deliver electrical cues and promote neurogenesis. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019;11(25):22152–63.
- [15] Ahmadian E, Eftekhari A, Dizaj SM, Sharifi S, Mokhtarpour M, Nasibova AN, et al. The effect of hyaluronic acid hydrogels on dental pulp stem cells behavior. *Int J Biol Macromol* 2019;140:245–54.
- [16] Cai J, Zhang H, Hu Y, Huang Z, Wang Y, Xia Y, et al. Gelma-mxene hydrogel nerve conduits with microgrooves for spinal cord injury repair. *J Nanobiotechnology* 2022;20(1):460.
- [17] Wang R, Wu X, Tian Z, Hu T, Cai C, Wu G, et al. Sustained release of hydrogen sulfide from anisotropic ferrofluid hydrogel for the repair of spinal cord injury. *Bioact Mater* 2023;23:118–28.
- [18] Xu GY, Xu S, Zhang YX, Yu ZY, Zou F, Ma XS, et al. Cell-free extracts from human fat tissue with a hyaluronan-based hydrogel attenuate inflammation in a spinal cord injury model through M2 microglia/microphage polarization. *Small* 2022;18(17):e2107838.
- [19] Shen H, Xu B, Yang C, Xue W, You Z, Wu X, et al. A DAMP-scavenging, IL-10-releasing hydrogel promotes neural regeneration and motor function recovery after spinal cord injury. *Biomaterials* 2022;280:121279.
- [20] Liu K, Dong X, Wang Y, Wu X, Dai H. Dopamine-modified chitosan hydrogel for spinal cord injury. *Carbohydr Polym* 2022;298:120047.
- [21] Fan C, Yang W, Zhang L, Cai H, Zhuang Y, Chen Y, et al. Restoration of spinal cord biophysical microenvironment for enhancing tissue repair by injury-responsive smart hydrogel. *Biomaterials* 2022;288:121689.
- [22] Li X, Zhang C, Haggerty AE, Yan J, Lan M, Seu M, et al. The effect of a nanofiber-hydrogel composite on neural tissue repair and regeneration in the contused spinal cord. *Biomaterials* 2020;245:119978.
- [23] Wu P, Xu C, Zou X, Yang K, Xu Y, Li X, et al. Capacitive-coupling-responsive hydrogel scaffolds offering wireless *in situ* electrical stimulation promotes nerve regeneration. *Adv Mater* 2024;36(14):e2310483.
- [24] Xiao L, Xie P, Ma J, Shi K, Dai Y, Pang M, et al. A bioinspired injectable, adhesive, and self-healing hydrogel with dual hybrid network for neural regeneration after spinal cord injury. *Adv Mater* 2023;35(41):e2304896.
- [25] Fan P, Li S, Yang J, Yang K, Wu P, Dong Q, et al. Injectable, self-healing hyaluronic acid-based hydrogels for spinal cord injury repair. *Int J Biol Macromol* 2024;263(Pt 2):130333.
- [26] Luo Y, Fan L, Liu C, Wen H, Wang S, Guan P, et al. An injectable, self-healing, electroconductive extracellular matrix-based hydrogel for enhancing tissue repair after traumatic spinal cord injury. *Bioact Mater* 2022;7:98–111.
- [27] Alvarez Z, Kolberg-Edelbrock AN, Sasselli IR, Ortega JA, Qiu R, Syrgiannis Z, et al. Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury. *Science* 2021;374(6569):848–56.
- [28] Liu D, Shu M, Liu W, Shen Y, Long G, Zhao Y, et al. Binary scaffold facilitates *in situ* regeneration of axons and neurons for complete spinal cord injury repair. *Biomater Sci* 2021;9(8):2955–71.
- [29] Liu W, Xu B, Xue W, Yang B, Fan Y, Chen B, et al. A functional scaffold to promote the migration and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells for spinal cord injury repair. *Biomaterials* 2020;243:119941.
- [30] Zou Y, Ma D, Shen H, Zhao Y, Xu B, Fan Y, et al. Aligned collagen scaffold combination with human spinal cord-derived neural stem cells to improve spinal cord injury repair. *Biomater Sci* 2020;8(18):5145–56.
- [31] Hatami M, Mehrjardi NZ, Kiani S, Hemmesi K, Azizi H, Shahverdi A, et al. Human embryonic stem cell-derived neural precursor transplants in collagen scaffolds promote recovery in injured rat spinal cord. *Cytherapy* 2009;11(5):618–30.
- [32] Wang N, Xiao Z, Zhao Y, Wang B, Li X, Li J, et al. Collagen scaffold combined with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote functional recovery after scar resection in rats with chronic spinal cord injury. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(2):e1154–63.
- [33] Li L, Zhang Y, Mu J, Chen J, Zhang C, Cao H, et al. Transplantation of human mesenchymal stem-cell-derived exosomes immobilized in an adhesive hydrogel for effective treatment of spinal cord injury. *Nano Lett* 2020;20(6):4298–305.
- [34] Cofano F, Boido M, Monticelli M, Zenga F, Ducati A, Vercelli A, et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy. *Int J Mol Sci* 2019;20(11):2698.
- [35] Peng Z, Gao W, Yue B, Jiang J, Gu Y, Dai J, et al. Promotion of neurological recovery in rat spinal cord injury by mesenchymal stem cells loaded on nerve-guided collagen scaffold through increasing alternatively activated macrophage polarization. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(3):e1725–36.
- [36] Zou Y, Zhao Y, Xiao Z, Chen B, Ma D, Shen H, et al. Comparison of regenerative effects of transplanting three-dimensional longitudinal scaffold loaded-human mesenchymal stem cells and human neural stem cells on spinal cord completely transected rats. *ACS Biomater Sci Eng* 2020;6(3):1671–80.
- [37] Xiao Z, Tang F, Tang J, Yang H, Zhao Y, Chen B, et al. One-year clinical study of neuroregen scaffold implantation following scar resection in complete chronic spinal cord injury patients. *Sci China Life Sci* 2016;59(7):647–55.
- [38] Li Y, Cao X, Deng W, Yu Q, Sun C, Ma P, et al. 3D printable sodium alginate-matrigel (SA-MA) hydrogel facilitated ectomesenchymal stem cells (EMSCs) neuron differentiation. *J Biomater Appl* 2021;35(6):709–19.
- [39] Wang J, Kong X, Li Q, Li C, Yu H, Ning G, et al. The spatial arrangement of cells in a 3D-printed biomimetic spinal cord promotes directional differentiation and repairs the motor function after spinal cord injury. *Biofabrication* 2021;13(4):045016.
- [40] Zhang L, Fan C, Hao W, Zhuang Y, Liu X, Zhao Y, et al. Nscs migration promoted and drug delivered exosomes-collagen scaffold via a bio-specific peptide for one-step spinal cord injury repair. *Adv Healthc Mater* 2021;10(8):e2001896.
- [41] Liu X, Hao M, Chen Z, Zhang T, Huang J, Dai J, et al. 3D bioprinted neural tissue constructs for spinal cord injury repair. *Biomaterials* 2021;272:120771.
- [42] Liu X, Song S, Chen Z, Gao C, Li Y, Luo Y, et al. Release of O-GlcNAc transferase inhibitor promotes neuronal differentiation of neural stem cells in 3D bioprinted supramolecular hydrogel scaffold for spinal cord injury repair. *Acta Biomater* 2022;151:148–62.
- [43] Li Y, Cheng S, Wen H, Xiao L, Deng Z, Huang J, et al. Coaxial 3D printing of hierarchical structured hydrogel scaffolds for on-demand repair of spinal cord injury. *Acta Biomater* 2023;168:168400–15.
- [44] Liu JA, Tam KW, Chen YL, Feng X, Chan CWL, Lo ALH, et al. Transplanting human neural stem cells with approximately 50% reduction of *SOX9* gene dosage promotes tissue repair and functional recovery from severe spinal cord

- injury. *Adv Sci* 2023;10(20):e2205804.
- [45] Lai BQ, Che MT, Feng B, Bai YR, Li G, Ma YH, et al. Tissue-engineered neural network graft relays excitatory signal in the completely transected canine spinal cord. *Adv Sci* 2019;6(22):1901240.
- [46] Lai BQ, Wu RJ, Han WT, Bai YR, Liu JL, Yu HY, et al. Tail nerve electrical stimulation promoted the efficiency of transplanted spinal cord-like tissue as a neuronal relay to repair the motor function of rats with transected spinal cord injury. *Biomaterials* 2023;297:122103.
- [47] Fischer I, Dulin JN, Lane MA. Transplanting neural progenitor cells to restore connectivity after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci* 2020;21(7):366–83.
- [48] Koffler J, Zhu W, Qu X, Platoshyn O, Dulin JN, Brock J, et al. Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair. *Nat Med* 2019;25(2):263–9.
- [49] Chen Z, Sun Z, Fan Y, Yin M, Jin C, Guo B, et al. Mimicked spinal cord fibers trigger axonal regeneration and remyelination after injury. *ACS Nano* 2023;17(24):25591–613.
- [50] Kawai M, Imaizumi K, Ishikawa M, Shibata S, Shinozaki M, Shibata T, et al. Long-term selective stimulation of transplanted neural stem/progenitor cells for spinal cord injury improves locomotor function. *Cell Rep* 2021;37(8):110019.
- [51] Sun Z, Chen Z, Yin M, Wu X, Guo B, Cheng X, et al. Harnessing developmental dynamics of spinal cord extracellular matrix improves regenerative potential of spinal cord organoids. *Cell Stem Cell* 2024;31(5):772–87.
- [52] Xu Y, Zhou J, Liu C, Zhang S, Gao F, Guo W, et al. Understanding the role of tissue-specific decellularized spinal cord matrix hydrogel for neural stem/progenitor cell microenvironment reconstruction and spinal cord injury. *Biomaterials* 2021;268:120596.
- [53] Peng Y, Chen X, Zhang Q, Liu S, Wu W, Li K, et al. Enzymatically bioactive nucleus pulposus matrix hydrogel microspheres for exogenous stem cells therapy and endogenous repair strategy to achieve disc regeneration. *Adv Sci* 2024;11(10):e2304761.
- [54] Liu J, Yan R, Wang B, Chen S, Hong H, Liu C, et al. Decellularized extracellular matrix enriched with GDNF enhances neurogenesis and remyelination for improved motor recovery after spinal cord injury. *Acta Biomater* 2024;180:308–22.
- [55] Ju Y, Hu Y, Yang P, Xie X, Fang B. Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration. *Mater Today Bio* 2023;18:100522.
- [56] Shao H, Im H, Castro CM, Breakefield X, Weissleder R, Lee H. New technologies for analysis of extracellular vesicles. *Chem Rev* 2018;118(4):1917–50.
- [57] Tkach M, Thery C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell* 2016;164(6):1226–32.
- [58] Zhu B, Gu G, Ren J, Song X, Li J, Wang C, et al. Schwann cell-derived exosomes and methylprednisolone composite patch for spinal cord injury repair. *ACS Nano* 2023;17(22):22928–43.
- [59] Qin T, Li C, Xu Y, Qin Y, Jin Y, He R, et al. Local delivery of EGFR⁺ NSCs-derived exosomes promotes neural regeneration post spinal cord injury via miR-34a-5p/HDAC6 pathway. *Bioact Mater* 2024;33:33424–43.
- [60] He X, Yang L, Dong K, Zhang F, Liu Y, Ma B, et al. Biocompatible exosome-modified fibrin gel accelerates the recovery of spinal cord injury by VGF-mediated oligodendrogenesis. *J Nanobiotechnology* 2022;20(1):360.
- [61] Guo S, Perets N, Betzer O, Ben-Shaul S, Sheinin A, Michaelievski I, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell derived exosomes loaded with phosphatase and tensin homolog sirna repairs complete spinal cord injury. *ACS Nano* 2019;13(9):10015–28.
- [62] Han M, Yang H, Lu X, Li Y, Liu Z, Li F, et al. Three-dimensional-cultured MSC-derived exosome-hydrogel hybrid microneedle array patch for spinal cord repair. *Nano Lett* 2022;22(15):6391–401.
- [63] Jiang W, Zhang X, Yu S, Yan F, Chen J, Liu J, et al. Decellularized extracellular matrix in the treatment of spinal cord injury. *Exp Neurol* 2023;368:114506.
- [64] Boyce VS, Mendell LM. Neurotrophic factors in spinal cord injury. *Handb Exp Pharmacol* 2014;220:443–60.
- [65] Rao JS, Zhao C, Zhang A, Duan H, Hao P, Wei RH, et al. NT3-chitosan enables *de novo* regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(24):E595–604.
- [66] Joo W, Hippenmeyer S, Neurodevelopment LL. Dendrite morphogenesis depends on relative levels of NT-3/TrkC signaling. *Science* 2014;346(6209):626–9.
- [67] Li G, Zhang B, Sun JH, Shi LY, Huang MY, Huang LJ, et al. An NT-3-releasing bioscaffold supports the formation of TrkC-modified neural stem cell-derived neural network tissue with efficacy in repairing spinal cord injury. *Bioact Mater* 2021;6(11):3766–81.
- [68] Ji WC, Li M, Jiang WT, Ma X, Li J. Protective effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 overexpression by adipose-derived stem cells combined with silk fibroin/chitosan scaffold in spinal cord injury. *Neurol Res* 2020;42(5):361–71.
- [69] Wang Z, Duan H, Hao F, Hao P, Zhao W, Gao Y, et al. Circuit reconstruction of newborn neurons after spinal cord injury in adult rats via an NT3-chitosan scaffold. *Prog Neurobiol* 2023;220:102375.
- [70] Zhao C, Rao JS, Duan H, Hao P, Shang J, Fan Y, et al. Chronic spinal cord injury repair by NT3-chitosan only occurs after clearance of the lesion scar. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):184.
- [71] Zhu R, Zhu X, Zhu Y, Wang Z, He X, Wu Z, et al. Immunomodulatory layered double hydroxide nanoparticles enable neurogenesis by targeting transforming growth factor- β receptor 2. *ACS Nano* 2021;15(2):2812–30.
- [72] Baloh RH, Johnson JP, Avalos P, Allred P, Svendsen S, Gowing G, et al. Transplantation of human neural progenitor cells secreting GDNF into the spinal cord of patients with ALS: a phase 1/2a trial. *Nat Med* 2022;28(9):1813–22.
- [73] Ye LX. Exogenous platelet-derived growth factor improves neurovascular unit recovery after spinal cord injury. *Neural Regen Res* 2021;16(4):765–71.
- [74] Wu W, Jia S, Xu H, Gao Z, Wang Z, Lu B, et al. Supramolecular hydrogel microspheres of platelet-derived growth factor mimetic peptide promote recovery from spinal cord injury. *ACS Nano* 2023;17(4):3818–37.
- [75] Yuan T, Shao Y, Zhou X, Liu Q, Zhu Z, Zhou B, et al. Highly permeable DNA supramolecular hydrogel promotes neurogenesis and functional recovery after completely transected spinal cord injury. *Adv Mater* 2021;33(35):e2102428.
- [76] Song P, Han T, Wu Z, Fang H, Liu Y, Ying W, et al. Transplantation of neural stem cells loaded in an IGF-1 bioactive supramolecular nanofiber hydrogel for the effective treatment of spinal cord injury. *Adv Sci* 2024;11(17):e2306577.
- [77] Zhou P, Xu P, Guan J, Zhang C, Chang J, Yang F, et al. Promoting 3D neuronal differentiation in hydrogel for spinal cord regeneration. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2020;194:111214.
- [78] Qiu C, Sun Y, Li J, Zhou J, Xu Y, Qiu C, et al. A 3D-printed dual driving forces scaffold with self-promoted cell absorption for spinal cord injury repair. *Adv Sci* 2023;10(33):e2301639.
- [79] Yuan X, Yuan W, Ding L, Shi M, Luo L, Wan Y, et al. Cell-adaptable dynamic hydrogel reinforced with stem cells improves the functional repair of spinal cord injury by alleviating neuroinflammation. *Biomaterials* 2021;279:121190.
- [80] Liu D, Shen H, Shen Y, Long G, He X, Zhao Y, et al. Dual-cues laden scaffold facilitates neurovascular regeneration and motor functional recovery after complete spinal cord injury. *Adv Healthc Mater* 2021;10(10):e2100089.
- [81] Liu D, Shen H, Zhang K, Shen Y, Wen R, He X, et al. Functional hydrogel co-remolding migration and differentiation microenvironment for severe spinal cord injury repair. *Adv Healthc Mater* 2024;13(3):e2301662.
- [82] Xiong T, Yang K, Zhao T, Zhao H, Gao X, You Z, et al. Multifunctional integrated nanozymes facilitate spinal cord regeneration by remodeling the extrinsic neural environment. *Adv Sci* 2023;10(7):e2205997.
- [83] Yang Y, Fan Y, Zhang H, Zhang Q, Zhao Y, Xiao Z, et al. Small molecules combined with collagen hydrogel direct neurogenesis and migration of neural stem cells after spinal cord injury. *Biomaterials* 2021;269:120479.
- [84] Zhao X, Gu R, Zhao Y, Wei F, Gao X, Zhuang Y, et al. Adult spinal cord tissue transplantation combined with local tacrolimus sustained-release collagen hydrogel promotes complete spinal cord injury repair. *Cell Prolif* 2023;56(5):e13451.
- [85] Zhang N, Lin JQ, Lin VPH, Milbreta U, Chin JS, Chew EGY, et al. A 3D fiber-hydrogel based non-viral gene delivery platform reveals that microRNAs promote axon regeneration and enhance functional recovery following spinal cord injury. *Adv Sci* 2021;8(15):2100805.
- [86] Ma J, Li J, Wang X, Li M, Teng W, Tao Z, et al. Gdnf-loaded polydopamine nanoparticles-based anisotropic scaffolds promote spinal cord repair by modulating inhibitory microenvironment. *Adv Healthc Mater* 2023;12(8):e2202377.
- [87] Song S, Zhou J, Wan J, Zhao X, Li K, Yang C, et al. Three-dimensional printing of microfiber-reinforced hydrogel loaded with oxymatrine for treating spinal cord injury. *Int J Bioprint* 2023;9(3):692.
- [88] Li Z, Zhao T, Ding J, Gu H, Wang Q, Wang Y, et al. A reactive oxygen species-responsive hydrogel encapsulated with bone marrow derived stem cells promotes repair and regeneration of spinal cord injury. *Bioact Mater* 2023;19:550–68.
- [89] Gu XS. Tissue engineering is under way. *Engineering* 2017;3(1):2.