

离子交换与吸附, 2022, 38(1): 87 ~ 94  
ION EXCHANGE AND ADSORPTION  
文章编号: 1001-5493(2022)01-0087-08  
doi: 10.16026/j.cnki.ica.2022010087

## 透明质酸水凝胶在组织修复中的应用\*

黄佳星 刘语菲 冯丽安 董云生 孙非凡 王淑芳\*\*

生命科学学院, 生物活性材料教育部重点实验室, 南开大学, 天津 300071

**摘要:** 透明质酸是细胞外基质的主要成分之一, 参与调节如细胞黏附、增殖和分化等许多细胞生理过程。由其作为基础材料制备的三维网络状水凝胶可在一定程度上模拟细胞外微环境, 协同干细胞在组织修复中发挥积极作用。透明质酸水凝胶因其良好的生物相容性和生物活性而得到广泛应用。为了增强透明质酸水凝胶在各类组织损伤中的长效特异性修复, 既可设计水凝胶的机械性能等自身特性以达到仿生水平, 也可考虑在水凝胶上负载其他活性成分并对其实现可控释放从而达到治疗效果。本文详细阐述了透明质酸水凝胶在皮肤修复、骨修复、软骨修复和中枢神经系统修复中的应用, 并对其发展方向进行了展望。

**关键词:** 透明质酸; 水凝胶; 活性成分; 组织修复

中图分类号: O631 文献标识码: A

## APPLICATION OF HYALURONIC ACID HYDROGEL IN TISSUE ENGINEERING

HUANG Jiaying LIU Yufei FENG Lian DONG Yunsheng

SUN Feifan WANG Shufang

*Key Laboratory of Bioactive Materials for Ministry of Education, College of Life Sciences  
Nankai University, Tianjin 300071, China*

**Abstract:** Hyaluronic acid is one of the main components of extracellular matrix. It is involved in regulating many cell physiological processes such as cell adhesion, cell proliferation and cell differentiation. A three-dimensional network of hyaluronic acid hydrogels can simulate the extracellular microenvironment to a certain extent, and cooperate with stem cells to promote tissue repair. With good biocompatibility and biological activity, hyaluronic acid hydrogels have been widely used. It is crucial to adjust the mechanical properties of hydrogels to mimic

\* 收稿日期: 2022年02月08日

项目基金: 国家自然科学基金面上项目 (No. 31870966); 国家科技部重大专项 (No.2020YFA0803701); 天津市重点支撑项目 (No.20YFZCSY01020) 资助。

作者简介: 黄佳星(1997-), 女, 内蒙古自治区人, 硕士研究生。 \*\* 通讯联系人: E-mail: wangshufang@nankai.edu.cn

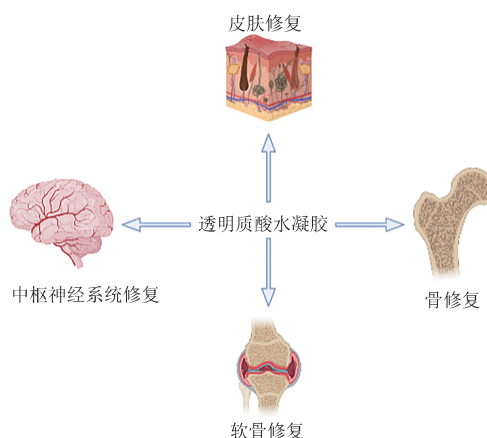
damaged tissues and load bio-active factors onto hydrogels to construct controlled release systems, which enhance the long-term specific repair effect of hyaluronic acid hydrogels. This review will describe the research progress of hyaluronic acid hydrogel in tissue engineering, such as skin wound repair, bone repair, cartilage repair and central nervous system repair, and prospect its development direction.

**Key words:** Hyaluronic acid; Hydrogels; Bio-active factors; Tissue repair.

## 1 前言

透明质酸 (Hyaluronic acid, HA), 又名玻尿酸, 带有负电荷, 是一种以葡萄糖醛酸和葡萄糖胺为双糖单位交替连接形成的线性糖胺聚糖<sup>[1]</sup>。作为细胞外基质的主要成分, 透明质酸几乎在所有的哺乳动物组织中都有发现<sup>[2]</sup>。透明质酸主要被受体 CD44 和 RHAMM 等识别, 从而激活细胞内信号传导途径, 参与炎症反应和组织再生的过程<sup>[3]</sup>。不同分子量的透明质酸具有不同功能。低分子量透明质酸发挥促血管生成和促炎作用: 促进血管生成与 MAPK/ERK 信号通路的激活有关, 致使 ERK1/2 活化并增加内皮细胞的迁移运动; 促炎作用是由于低分子量透明质酸以内源性危险信号的身份参与先天免疫应答的 TLR 识别, 首先结合 TLR 受体, 触发信号级联反应从而引发产生促炎性细胞因子和趋化因子, 而后激活巨噬细胞及诱导树突状细胞的功能成熟, 发挥促炎效果<sup>[4-5]</sup>。高分子量透明质酸具有抑制血管生成和抗炎的特性: 抑制血管生成的机制是其抑制内皮细胞早期响应基因 (如 *c-fos*, *c-jun* 和 *Krox-20*) 的表达<sup>[6]</sup>; 抗炎作用是由于高分子量透明质酸充当炎症抑制剂来抑制 TLR2 信号传导, 其形成的薄层状结构招募炎症细胞, 使其保持非活性状态从而抑制了整个炎症过程<sup>[7]</sup>。

水凝胶是一类具有三维网络状立体结构的组织工程产品, 其内部孔隙可以允许活细胞进入与黏附, 同时实现气体、营养物质和代谢产物的交换, 适用于组织损伤的修复及细胞行为的调控<sup>[8]</sup>。根据实际需要可制备天然高分子、合成高分子聚合物或二者的复合物水凝胶, 而透明质酸水凝胶由于其良好的生物相容性、生物活性及可修饰性, 在组织工程领域得到了广泛应用<sup>[9]</sup>。同时透明质酸分子的羧基在生理 pH 条件下可完全电离, 具有极强的亲水和保水性, 即使在低浓度下也可形成黏性水凝胶<sup>[1]</sup>。近年来以透明质酸水凝胶为支架材料的组织修复常与外源性干细胞移植治疗以及组织微环境调控相结合, 以充分模拟生理环境, 调动机体再生机能, 为组织损伤的治愈带来了曙光, 本文重点综述了透明质酸水凝胶在损伤皮肤修复、骨修复、软骨修复和中枢神经系统



**Fig. 1** Application of Hyaluronic Acid Hydrogel in Tissue Repair

修复中的应用前景(图1)。

## 2 透明质酸水凝胶与皮肤修复

皮肤在轻微创伤时能够自愈,但是当创伤超过皮肤的代偿作用时,需要及时介入治疗,尤其需要闭合创面,否则可能会导致皮肤创面感染、过度发炎而产生并发症,甚至威胁患者生命<sup>[10]</sup>。伤口愈合过程分为止血期、炎症期、增殖期、重塑期4个阶段,涉及多个方面,是细胞增殖、血管生成和细胞外基质沉积的协调过程。透明质酸是成纤维细胞在伤口愈合的增殖阶段产生的天然多糖,可介导细胞的信号转导来促进细胞迁移<sup>[11]</sup>。以透明质酸为原料制备的水凝胶不但能给创面提供湿润且相对封闭的微环境,而且有助于胶原沉积、肉芽组织及新血管的形成,促进皮肤快速再上皮化,是理想的皮肤创伤敷料<sup>[12]</sup>。

透明质酸已经被广泛应用于制备具有不同功能的水凝胶以满足不同类型皮肤伤口的修复,特别是在其中添加抗菌、抗炎、促血管生成等不同的活性成分,能更有效地促进伤口愈合。抗菌透明质酸水凝胶的制备,一方面,可以通过联合应用壳聚糖等抗菌的天然多糖发挥功能;另一方面,可以通过添加纳米银等抗菌活性成分来实现<sup>[13-14]</sup>。对于已经发炎的创口,抗炎治疗以促进愈合是十分必要的。透明质酸接枝 $\beta$ -环糊精,能与金刚烷聚乙二醇之间通过主客体相互作用形成新型自愈水凝胶。同时, $\beta$ -环糊精带有的疏水腔能负载疏水性的抗炎药物地塞米松,发挥抑制炎症效果<sup>[15]</sup>。巨噬细胞可以被激活极化为促炎表型M1和抗炎表型M2,通过调节局部免疫实现巨噬细胞更多向M2表型极化,已被探索为促进伤口愈合的治疗策略。Saleh B等<sup>[16]</sup>通过透明质酸-聚乙烯亚胺和透明质酸-聚乙二醇之间的静电相互作用合成纳米凝胶来封装miR-223模拟物。透明质酸纳米凝胶可通过巨噬细胞上高表达膜受体CD44之间的特异性相互作用,实现靶向炎症巨噬细胞,同时还可以延长其在血液循环中的停留时间。透明质酸纳米凝胶中封装的微小核糖核酸miR-223可通过巨噬细胞重编程抗炎以促进伤口愈合。寡聚透明质酸能够刺激血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌来触发新血管的形成。Wang等<sup>[17]</sup>采用寡聚透明质酸制备了pH响应的透明质酸水凝胶,发挥促血管生成功能。

## 3 透明质酸水凝胶与骨修复

目前临床骨缺损治疗的主要手段是自体骨或骨替代物植入,然而这些方法面临着感染及免疫排斥等许多风险<sup>[18]</sup>。理想的骨骼替代物应由可模仿天然骨骼的结构、特征和功能的具有生物相容性的材料制成,3D生物打印就是一种制备仿生水凝胶的理想方法。以甲基丙烯酸化的明胶和透明质酸作为打印墨水制备的负载有细胞的水凝胶支架,能够在矿化诱导培养基中培养28d后,依旧保持支架网络的完整性且显著促进骨基质的形成。针对3D打印材料在机械性能和骨传导功能方面存在的欠缺,可以通过在水凝胶中添加羟基磷灰石颗粒来改善<sup>[19-20]</sup>。在无细胞的水凝胶中,应用能刺激局部骨形成的治疗性金属离子,也可以很好地促进预期部位的骨再生。Zhang等<sup>[21]</sup>基于透明质酸和自组装双磷酸盐-镁纳米

粒子制备的纳米复合水凝胶,不但可以通过表面带有丙烯酸酯基团的纳米颗粒作为有效的多价交联剂来增强水凝胶的网络结构,而且还可以促进水凝胶的矿化并介导 $Mg^{2+}$ 的持续释放。在透明质酸水凝胶上结合Wnt5a的模拟六肽(Foxy5肽),通过激活非经典Wnt信号传导,模仿骨小梁内的促成骨微环境,促使间充质干细胞“感知”机械力并促进成骨作用<sup>[22]</sup>。骨形态发生蛋白2(Bone morphogenetic protein 2, BMP-2)被认为是最有效的骨再生生长因子,但在临床上极易过早降解。透明质酸本身具有羧基,通过调节共价交联水凝胶中透明质酸羧基残基的质子化状态,利用其与BMP-2的分子相互作用,可以实现BMP-2在生理pH值下智能释放<sup>[23]</sup>。

## 4 透明质酸水凝胶与软骨修复

骨病一旦涉及关节,就不可避免地发生软骨损伤。关节软骨自修复能力很差,它的再生和修复极具挑战,目前临床上效果较好的解决方案是应用外源性脐带血间充质干细胞等来治疗<sup>[24]</sup>。透明质酸广泛存在于关节软骨中,透明质酸水凝胶可促进软骨再生<sup>[25]</sup>。用于软骨修复的透明质酸水凝胶需长期承受患者运动引起的机械负荷,因而,对其机械性能的要求很高。Ren等<sup>[26]</sup>制备的用胶束交联的透明质酸水凝胶具有极好的刚度和韧性,是一种极具潜力的软骨修复材料。Kim等<sup>[27]</sup>通过在双膦酸盐改性的透明质酸中添加纳米黏土而得到的水凝胶也具有优异的机械性能。

类风湿关节炎、肿瘤以及其他关节疾病可能会引起骨软骨的损伤。骨软骨的复杂修复过程使其需在应用透明质酸水凝胶的基础上添加其他活性成分。Yang等<sup>[28]</sup>利用透明质酸水凝胶结合淫羊藿苷,不但可以促进体外软骨和成骨的形成,而且还能促进钙化层的修复。软骨和软骨下骨在化学成分和生物学谱系上都有显著差异,Liu等<sup>[29]</sup>制备了一种可分别促进软骨和软骨下骨修复的仿生双相骨软骨支架。软骨再生层包含透明质酸水凝胶,可模拟软骨的组成;骨再生层是通过含有羟基磷灰石的生物墨水进行3D打印,从而制备出机械性能优异且含有孔结构的支架。软骨再生层和骨再生层分别加入不同的细胞分化诱导剂,调节间充质干细胞分别分化为软骨细胞和成骨细胞。无论是体内实验还是体外实验,仿生双相骨软骨支架对骨软骨再生均发挥了显著作用。

## 5 透明质酸水凝胶与中枢神经系统修复

中枢神经系统包括脊髓和大脑,损伤后由于受到微环境的抑制以及胶质瘢痕的形成而难以再生<sup>[30]</sup>。透明质酸水凝胶能够模拟天然神经组织细胞外基质,桥接损伤部位,有利于中枢神经系统损伤修复。同时,在透明质酸水凝胶中负载黏附肽PPFLMLLKGSTR,能够显著促进间充质干细胞的黏附生长,发挥间充质干细胞补偿受损的神经元和神经营养物的作用,从而更有效地实现脊髓组织修复<sup>[31]</sup>。中风会导致脑室下区域的神经祖细胞大量增殖,但它们本身不会主动迁移到达中风部位,也就是说,相较于直接通过水凝胶注入外源性干细胞,将内源性神经祖细胞招募到病灶部位是一种更为有效的途径。Nih等<sup>[32]</sup>制

备的透明质酸可注射粒子水凝胶可以通过透明质酸传递神经生长因子,同时以粒子原位彼此退火形成微孔性的整体支架,介导内源神经祖细胞的快速迁移,神经生长因子与神经祖细胞在病灶部位的协同作用,使脑损伤得到修复。脑修复中的血管生成可以改变颅脑外伤后的抑制性微环境,Lu等<sup>[33]</sup>利用VEGF的模拟肽修饰透明质酸而得到的水凝胶,通过促进血管生成且抑制胶原源性瘢痕组织形成来修复脑损伤。

## 6 总结与展望

透明质酸水凝胶在组织工程中广泛应用,调节其仿生结构和负载的生物活性成分可使水凝胶材料的结构和功能满足各类组织创伤的治疗要求。它不但能协同干细胞发挥良好的修复作用,还可利用其与受体特异性结合的性质实现靶向治疗。然而,透明质酸的分子量大小不同,其功能也不同,为此,当植入体内的水凝胶降解到低分子量时因功能发生变化所带来的影响也是需要考虑的。

透明质酸水凝胶在各类组织修复中的应用一直是研究热点,而且,通过对水凝胶的设计可以满足不同需求,提高治疗效率。(1)透明质酸水凝胶的软硬等物理性能调节封装在其中的细胞行为,而细胞也会通过分泌蛋白等方式完善水凝胶的调控作用以适应需求<sup>[34-35]</sup>。为此,科研人员可通过探索透明质酸水凝胶与细胞间的相互作用来更好地调控细胞行为,以促进组织修复。(2)伤口的愈合过程是十分复杂的,通过一种以上的生物机制快速愈合伤口的多功能智能水凝胶系统,更符合临床的需求,是创伤敷料研究的重要方向。(3)纳米颗粒在负载药物领域具有不可替代的优势,结合透明质酸水凝胶的现有研究,透明质酸微凝胶具有更为广阔的应用前景。(4)智能水凝胶的研究进展飞速,可敏感识别如光照、温度、pH值等环境条件,尤其是通过特异性识别蛋白分子来实现响应的水凝胶,在与透明质酸的协同作用中,更能满足不同患者组织修复的个性化需求。综上,仿生、多功能、纳米、智能将会是透明质酸水凝胶未来发展的新趋势。

## 参考文献

- [1] Passi A, Vigetti D. Hyaluronan as tunable drug delivery system [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, 146: 83-96.
- [2] Salwowska N M, Bebenek K A, Źądło D A, Wcisło-Dziadecka D L. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: A systematic review [J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2016, 15(4): 520-526.
- [3] Kim H, Jeong H, Han S, Beack S, Hwang B W, Shin M, Oh S S, Hahn S K. Hyaluronate and its derivatives for customized biomedical applications [J]. *Biomaterials*, 2017, 123: 155-171.
- [4] Hemshekhar M, Thushara R M, Chandranayaka S, Sherman L S, Kemparaju K, Girish K S. Emerging roles of hyaluronic acid bioscaffolds in tissue engineering and regenerative

- medicine [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 86: 917-928.
- [5] Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer M S, Gauto A R, Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration [J]. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 2016, 28(3): 78-88.
- [6] Gupta R C, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory [J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2019, 6: 192.
- [7] Vigani B, Rossi S, Sandri G, Bonferoni M C, Caramella C M, Ferrari F. Hyaluronic acid and chitosan-based nanosystems: A new dressing generation for wound care [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2019, 16(7): 715-740.
- [8] Nguyen N T, Nguyen L V, Tran N M, Nguyen D T, Nguyen T N, Tran H A, Dang N N, Vo T V, Nguyen T. The effect of oxidation degree and volume ratio of components on properties and applications of *in situ* cross-linking hydrogels based on chitosan and hyaluronic acid [J]. *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 2019, 103: Art no 109670.
- [9] Graça M F P, Miguel S P, Cabral C S D, Correia I J. Hyaluronic acid-based wound dressings: A review [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 241: Art no 116364.
- [10] Byrd A L, Belkaid Y, Segre J A. The human skin microbiome [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(3): 143-155.
- [11] Liang Y, Zhao X, Hu T, Chen B, Yin Z, Ma P X, Guo B. Adhesive hemostatic conducting injectable composite hydrogels with sustained drug release and photothermal antibacterial activity to promote full-thickness skin regeneration during wound healing [J]. *Small* (Weinheim an der Bergstrasse, Germany), 2019, 15(12): Art no e1900046.
- [12] Wang S Y, Kim H, Kwak G, Yoon H Y, Jo S D, Lee J E, Cho D, Kwon I C, Kim S H. Development of biocompatible HA hydrogels embedded with a new synthetic peptide promoting cellular migration for advanced wound care management [J]. *Advanced Science* (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany), 2018, 5(11): Art no 1800852.
- [13] Wang X L, Xu P C, Yao Z X, Fang Q, Feng L B, Guo R, Cheng B. Preparation of antimicrobial hyaluronic acid/quaternized chitosan hydrogels for the promotion of seawater-immersion wound healing [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019, 7: 360.
- [14] Makvandi P, Ali G W, Della Sala F, Abdel-Fattah W I, Borzacchiello A. Biosynthesis and characterization of antibacterial thermosensitive hydrogels based on corn silk extract, hyaluronic acid and nanosilver for potential wound healing [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 223: Art no 115023.
- [15] Yu B H, Zhan A Y, Liu Q, Ye H, Huang X Q, Shu Y, Yang Y, Liu H Z. A designed supramolecular cross-linking hydrogel for the direct, convenient, and efficient administration of

- hydrophobic drugs [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 578: Art no 119075.
- [16] Saleh B, Dhaliwal H K, Portillo-Lara R, Sani E S, Abdi R, Amiji M M, Annabi N. Local immunomodulation using an adhesive hydrogel loaded with mirna-laden nanoparticles promotes wound healing [J]. *Small*, 2019, 15(36): Art no e1902232.
- [17] Wang T, Zheng Y, Shi Y J, Zhao L. Ph-responsive calcium alginate hydrogel laden with protamine nanoparticles and hyaluronan oligosaccharide promotes diabetic wound healing by enhancing angiogenesis and antibacterial activity [J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2019, 9(1): 227-239.
- [18] Zhai P S, Peng X X, Li B Q, Liu Y P, Sun H C, Li X W. The application of hyaluronic acid in bone regeneration [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 151: 1224-1239.
- [19] Yang Y Q, Wang M Q, Yang S B, Lin Y X, Zhou Q H, Li H J, Tang T T. Bioprinting of an osteocyte network for biomimetic mineralization [J]. *Biofabrication*, 2020, 12(4): Art no 045013.
- [20] Wenz A, Borchers K, Tovar G E M, Kluger P J. Bone matrix production in hydroxyapatite-modified hydrogels suitable for bone bioprinting [J]. *Biofabrication*, 2017, 9(4): Art no 044103.
- [21] Zhang K Y, Lin S, Feng Q, Dong C Q, Yang Y H, Li G, Bian L M. Nanocomposite hydrogels stabilized by self-assembled multivalent bisphosphonate-magnesium nanoparticles mediate sustained release of magnesium ion and promote *in-situ* bone regeneration [J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 64: 389-400.
- [22] Li R, Lin S E, Zhu M L, Deng Y R, Chen X Y, Wei K C, Xu J B, Li G, Bian L M. Synthetic presentation of noncanonical wnt5a motif promotes mechanosensing-dependent differentiation of stem cells and regeneration [J]. *Science Advances*, 2019, 5(10): Art no eaaw3896.
- [23] Yan H J, Casalini T, Hulsart-Billström G, Wang S J, Oommen O P, Salvalaglio M, Larsson S, Hilborn J, Varghese O P. Synthetic design of growth factor sequestering extracellular matrix mimetic hydrogel for promoting *in vivo* bone formation [J]. *Biomaterials*, 2018, 161: 190-202.
- [24] Park Y B, Ha C W, Lee C H, Park Y G. Restoration of a large osteochondral defect of the knee using a composite of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid hydrogel: A case report with a 5-year follow-up [J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2017, 18(1): 59.
- [25] Zhu D, Wang H, Trinh P, Heilshorn S C, Yang F. Elastin-like protein-hyaluronic acid (elp-ha) hydrogels with decoupled mechanical and biochemical cues for cartilage regeneration

- [J]. *Biomaterials*, 2017, 127: 132-140.
- [26] Ren P G, Zhang H, Dai Z, Ren F, Wu Y D, Hou R X, Zhu Y B, Fu J. Stiff micelle-crosslinked hyaluronate hydrogels with low swelling for potential cartilage repair [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, 7(36): 5490-5501.
- [27] Kim Y H, Yang X, Shi L, Lanham S A, Hilborn J, Oreffo R O C, Ossipov D, Dawson J I. Bisphosphonate nanoclay edge-site interactions facilitate hydrogel self-assembly and sustained growth factor localization [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1365.
- [28] Yang J R, Liu Y B, He L, Wang Q G, Wang L, Yuan T, Xiao Y M, Fan Y J, Zhang X D. Icaritin conjugated hyaluronic acid/collagen hydrogel for osteochondral interface restoration [J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 74: 156-167.
- [29] Liu X M, Wei Y Q, Xuan C K, Liu L, Lai C, Chai M Y, Zhang Z G, Wang L, Shi X T. A biomimetic biphasic osteochondral scaffold with layer-specific release of stem cell differentiation inducers for the reconstruction of osteochondral defects [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2020, 9(23): e2000076.
- [30] Thompson R E, Pardieck J, Smith L, Kenny P, Crawford L, Shoichet M, Sakiyama-Elbert S. Effect of hyaluronic acid hydrogels containing astrocyte-derived extracellular matrix and/or v2a interneurons on histologic outcomes following spinal cord injury [J]. *Biomaterials*, 2018, 162: 208-223.
- [31] Li L M, Han M, Jiang X C, Yin X Z, Chen F, Zhang T Y, Ren H, Zhang J W, Hou T J, Chen Z, Ou-Yang H W, Tabata Y, Shen Y Q, Gao J Q. Peptide-tethered hydrogel scaffold promotes recovery from spinal cord transection *via* synergism with mesenchymal stem cells [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(4): 3330-3342.
- [32] Nih L R, Sideris E, Carmichael S T, Segura T. Injection of microporous annealing particle (map) hydrogels in the stroke cavity reduces gliosis and inflammation and promotes npc migration to the lesion [J]. *Advanced Materials* (Deerfield Beach, Fla), 2017, 29(32): 10.
- [33] Lu J J, Guan F Y, Cui F Z, Sun X D, Zhao L Y, Wang Y, Wang X M. Enhanced angiogenesis by the hyaluronic acid hydrogels immobilized with a vegf mimetic peptide in a traumatic brain injury model in rats [J]. *Regenerative Biomaterials*, 2019, 6(6): 325-334.
- [34] Madhusoodanan J. Matrix mimics shape cell studies [J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 563-565.
- [35] Loebel C, Mauck R L, Burdick J A. Local nascent protein deposition and remodelling guide mesenchymal stromal cell mechanosensing and fate in three-dimensional hydrogels [J]. *Nature Materials*, 2019, 18(8): 883-891.