

邬建飞, 刘宇, 王彬又, 等. 生物材料和组织工程用于治疗创伤性脑损伤的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(3): 120-130.

Wu JF, Liu Y, Wang BY, et al. Research progress on biomaterials and tissue engineering for treating traumatic brain injury [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(3): 120-130.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.03.011

生物材料和组织工程用于治疗创伤性脑损伤的研究进展

邬建飞¹, 刘宇¹, 王彬又¹, 徐茂芽¹, 王蕙琳¹, 蔡端芳¹, 谭友果¹, 刘可智^{1,2*}

(1. 西南医科大学附属自贡医院自贡市脑科学研究院, 四川 自贡 643020;

2. 西南医科大学附属医院精神科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 创伤性脑损伤(TBI)是全球范围内导致死亡和神经功能障碍的主要原因。TBI的病理过程包括原发性损伤与继发性损伤。原发阶段为外力直接造成血管破裂和轴突断裂, 引发脑出血和细胞损伤; 继发阶段则通过神经炎症、神经元变性和线粒体功能障碍等进一步加重损害。目前TBI的临床治疗策略包括手术治疗、药物治疗、高压氧治疗、营养支持以及低温疗法等, 这些方法虽能缓解部分症状, 但对神经功能长期预后的改善较为有限。组织工程的兴起为TBI的治疗提供了新的选择。水凝胶、静电纺丝纳米纤维及纳米药物递送系统等生物材料的应用可构建仿生微环境、突破血脑屏障递送限制, 并实现多级神经修复协同调控。本文旨在综述组织工程治疗TBI的研究进展, 分析其疗效与机制, 为后续研究提供新思路。

【关键词】 创伤性脑损伤; 病理机制; 组织工程; 生物材料

【中图分类号】 R651.15; R318.08; R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)03-0120-11

Research progress on biomaterials and tissue engineering for treating traumatic brain injury

WU Jianfei¹, LIU Yu¹, WANG Binyou¹, XU Maoya¹, WANG Yilin¹, CAI Duanfang¹, TAN Youguo¹, LIU Kezhi^{1,2*}

(1. Zigong Institute of Brain Science, Zigong Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Zigong 643020, China.

2. Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000)

【Abstract】 Traumatic brain injury (TBI) is a leading global cause of mortality and neurological dysfunction. Its pathological process involves both primary and secondary injuries. External forces directly cause vascular rupture and axonal disruption, leading to cerebral hemorrhage and cellular damage; the secondary phase further exacerbates the injury through mechanisms such as neuroinflammation, neuronal degeneration, and mitochondrial dysfunction. Current clinical strategies for TBI management include surgery, pharmacological interventions, hyperbaric oxygen therapy, nutritional support, and hypothermia. While these approaches can alleviate certain symptoms, their efficacy

【基金项目】 国家重点研发计划(2022YFC2009900); 自贡市医学大数据与智能研究院协同创新项目(2024-YGY-02-04); 自贡市卫生健康委员会科研课题(22yb001, 24zd008); 自贡市中西医结合研究院协同创新项目(2025ZXY0206, 2025ZXY0322); 自贡市脑科学研究院协同创新类项目(2025NKY0104)。

【作者简介】 邬建飞(1995—), 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 创伤性脑损伤。E-mail: 179507209@qq.com

【通信作者】 刘可智(1973—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 精神疾病的治疗与研究。E-mail: kingzliu@163.com

in improving long-term neurological outcomes remains limited. Tissue engineering has provided new strategies for TBI treatment. The application of biomaterials such as hydrogels, electrospun nanofibers, and nanomaterial-based drug delivery systems can create biomimetic microenvironments, overcome the delivery limitations imposed by the blood-brain barrier, and enable coordinated multilevel neural repair. This review aims to summarize recent advances in tissue engineering strategies for TBI treatment, analyze their therapeutic effects and underlying mechanisms, and propose new directions for future research.

【Keywords】 traumatic brain injury; pathological mechanisms; tissue engineering; biomaterials

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是指头部遭受突然打击或剧烈晃动, 导致大脑正常功能受损的一种病症, 其常见诱因包括意外跌倒、体育活动、机动车事故或暴力袭击等^[1]。据世界卫生组织统计, 全球每年约 6900 万人罹患 TBI, 在中国, TBI 年发病数约 400 万例, 该疾病已成为儿童和老年人致伤、致残的主要原因^[2,3]。TBI 的病程呈现时序性, 外力所致的轴突损伤与血管功能障碍会继发引起神经炎症、氧化应激及细胞毒性反应等, 这些病理过程随时间推移持续加剧神经退行性病变与血管病变^[4]。大脑的进行性恶化不仅导致患者早期出现精神和躯体功能障碍, 更显著增加了后期罹患阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、慢性创伤性脑病以及散发性肌萎缩侧索硬化症的风险^[5]。因此, 预防 TBI 的发生并减轻其不良后果, 已成为全球医疗保健系统的当务之急。

目前缺乏针对 TBI 神经修复的特效药物, 中、重度 TBI 患者的临床治疗方案以支持性干预为主, 其中包括手术治疗、药物治疗、高压氧治疗 (hyperbaric oxygen therapy, HBOT)、营养支持以及低温疗法等^[6]。这些措施主要靶向继发性损伤的病理表型 (如脑水肿调控、氧化应激中和与炎症抑制), 但这些治疗策略难以逆转神经元丢失或神经血管单元的结构性损伤^[5,7]。更重要的是, 现有疗法不能同步解决创伤引发的神经元功能障碍与细胞凋亡、微血管内皮紧密连接崩解介导的血脑屏障通透性增加、星形胶质细胞反应性增生所致的胶质瘢痕形成以及小胶质细胞介导的慢性神经炎症等多系统级联损伤^[6,8]。TBI 的复杂病理机制要求探索多维度、多系统协同的综合治疗策略。相比传统疗法, 组织工程在治疗 TBI

方面的核心优势在于其多维度仿生修复与精准调控能力^[3]。组织工程可以利用生物材料支架高度模拟天然脑组织的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 微环境, 为神经细胞的生长提供关键的物理空间和信号刺激^[9]。纳米药物递送系统可以透过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 将神经营养因子、中药活性成分等治疗分子高效递送至脑损伤区域的实质组织, 显著提升局部药物浓度, 实现高效精准治疗^[10]。生物材料可作为干细胞载体, 充分释放其修复神经与血管的潜能^[11]。综上, 组织工程有望克服传统单一靶点治疗的局限, 为 TBI 患者的功能恢复提供全面的治疗策略。本文首先回顾 TBI 的病理特征及常规治疗措施, 再重点综述生物材料和组织工程应用于 TBI 治疗的最新研究, 旨在为 TBI 的防治提供新思路。

1 TBI 的病理机制

TBI 的损伤机制可分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤源于外部机械力对头部的直接作用, 按作用方式可分为穿透性与非穿透性两类, 外力直接破坏脑组织结构, 表现为脑震荡、脑挫裂伤及弥漫性轴索损伤等^[12]。原发性损伤触发分子级联反应, 包括神经递质异常释放 (如谷氨酸兴奋性毒性)、离子稳态失衡及线粒体功能障碍, 进而演变为继发性损伤^[3]。继发性损伤以进行性病理进程为特征, 涉及脑血管自动调节功能衰竭、BBB 破坏、炎症反应激活及细胞凋亡通路启动, 引发脑水肿、颅内压升高和脑灌注压下降等^[13]。该过程可持续数天至数月, 通过神经毒性与微循环障碍加重初始损伤, 导致多灶性脑实质出血、硬膜下或硬膜外血肿等继发病变^[4]。原发性损伤决定短期神经功能缺损程度, 而继发性

损伤是神经元进行性死亡及长期神经功能障碍的核心驱动因素^[14]。二者通过复杂的神经血管交互作用放大损伤效应,其病理机制的时空异质性与多重级联反应相互影响,导致神经元大量死亡并加剧脑损伤。由于 TBI 病理机制复杂,当前临床治疗多为对症干预,疗效有限。

2 TBI 的传统治疗策略

传统治疗策略主要针对 TBI 的不同病理阶段展开,如外科手术通过清除血肿和去骨瓣减压以控制急性颅内压升高;药物治疗调节神经炎症;HBOT 用于改善继发性缺氧及能量代谢障碍;神经营养性饮食干预则支持神经修复的代谢需求等,具体见表 1。

2.1 手术治疗

手术治疗是挽救 TBI 患者生命的关键手段,它的核心作用在于迅速解除危及生命的颅内高压和占位效应^[15]。清除颅内血肿可以直接移除压迫脑组织的血块,而去骨瓣减压术则通过移除部分颅骨,为肿胀的脑组织提供空间,有效缓解

持续升高的颅内压,防止脑疝发生^[13]。临床研究证实,对 TBI 患者的早期手术干预能显著降低患者死亡率并有助于改善神经功能^[16]。同时,手术干预还可以及时改善脑血流和供氧,为后续的药物治疗和康复治疗奠定基础^[17]。因此,手术是 TBI 综合治疗体系中不可或缺的环节,尤其在应对急性、重症 TBI 时具有不可替代的作用。

2.2 HBOT

HBOT 通过在高于 1 个大气压的环境中让患者吸入纯氧来进行治疗,其核心机制涉及升高活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 与活性氮浓度,进而抑制炎症、促进血管新生并增强抗菌效应^[12]。HBOT 可改善 TBI 继发性脑损伤的缺氧微环境,逆转神经元代谢失衡及清除自由基^[18]。研究证实 HBOT 在 TBI 急性期与慢性期均具有治疗潜力:伤后 24 h 内实施 HBOT 可通过调节线粒体通透性减轻神经炎症,48 h 内多次治疗较单次治疗显著降低神经功能缺损评分,动物实验中即使延迟至伤后 50 d 给予 HBOT 治疗仍能促进运动及认知功能恢复^[19-21]。临床研究也证实,

表 1 TBI 的传统治疗策略

Table 1 Conventional therapeutic strategies for TBI

治疗策略 Strategy	核心机制与目的 Core mechanism & purpose	主要应用特点 Key clinical profile
手术治疗 ^[13,15-17] Surgical intervention	快速解除颅内高压与占位效应(如血肿清除、去骨瓣减压),以挽救生命。 Rapidly relieves intracranial hypertension and mass effect (e. g., hematoma evacuation, decompressive craniectomy) to save life.	急性期关键治疗手段,可显著降低死亡率。 A critical acute-phase measure that significantly reduces mortality.
高压氧治疗 ^[12,18-21] Hyperbaric oxygen therapy	高压下吸入纯氧,以改善脑缺氧、抑制炎症并促进血管新生。 Inhalation of pure oxygen under hyperbaric conditions to improve cerebral hypoxia, suppress inflammation, and promote angiogenesis.	适用于急性期与慢性期,可改善神经功能。 Applicable in both acute and chronic phases, improving neurological functions.
药物治疗 ^[13,22] Pharmacotherapy	针对不同病理过程(如抗纤溶止血、抗炎、减轻兴奋性毒性)。 Targets different pathological processes (e. g., antifibrinolytic hemostasis, anti-inflammation, reduction of excitotoxicity).	临床潜力与局限性并存,需联合其他治疗策略。 Shows clinical potential but has limitations, requiring combined with other therapeutic strategies.
营养支持 ^[23-26] Nutritional support	长期补充特定营养素(如肌酸、 ω -3 脂肪酸),支持神经修复与抗炎。 Long-term supplementation with specific nutrients (e. g., creatine, ω -3 fatty acids) to support neural repair and anti-inflammation.	针对慢性病理进程的辅助干预措施。 An adjunct intervention targeting chronic pathological progression.
低温疗法 ^[27,28] Therapeutic hypothermia	通过降低脑代谢与炎症,提供神经保护。 Exerts neuroprotection by lowering cerebral metabolism and attenuating inflammatory responses.	临床疗效存在争议,可能适用于特定患者亚组。 Clinical efficacy remains debated, may be suitable only for specific patient subsets.

HBOT 可降低颅内压、改善昏迷患者意识状态,并显著降低 TBI 患者病死率^[12]。

2.3 药物治疗

目前,TBI 的药物治疗研究仍处于积极探索阶段,其策略大多针对损伤后的不同病理生理过程。在急性期,抗纤溶药物(如氨甲环酸)被用于限制颅内出血进展^[22]。针对继发性损伤,临床前研究表明,调控神经炎症(如白细胞介素-1 受体拮抗剂)和减轻兴奋性毒性(如金刚烷胺)的药物可能具有神经保护潜力,然而多数药物在临床治疗中的疗效受限,这反映出 TBI 的异质性和单一靶点治疗的局限性,需探索多靶点联合治疗或药物与其他干预方式的协同治疗^[13]。

2.4 营养支持

慢性病理进程是 TBI 的突出特征,因此有研究将营养补充剂和调整饮食方案作为 TBI 的长期干预措施^[23]。如肌酸可维持线粒体功能与膜完整性,稳定细胞内 Ca^{2+} 浓度及 ATP 水平,并调控 ROS 释放,补充肌酸可减轻 TBI 继发性损伤^[24]。 ω -3 多不饱和脂肪酸被证实具有抗炎和神经保护作用,该物质通过抑制去整合素金属蛋白酶的表达,有效阻断 TBI 小鼠的 TNF- α /NF- κ B 炎症信号级联反应,同时激活神经保护性 NGF/TrkA 通路^[25]。分支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)参与色氨酸和酪氨酸的合成与运输(二者为褪黑素合成前体)。临床证据显示,TBI 严重程度与患者大脑中 BCAAs 水平的降低呈正相关,补充 BCAAs 有助于改善睡眠质量,从而促进 TBI 康复^[23,26]。

2.5 低温疗法

低温疗法是 TBI 发生后的一种神经保护策略,其核心机制在于进行目标温度管理,以减缓继发性损伤的多种病理进程。其作用途径包括降低脑代谢率与氧耗、抑制兴奋性毒性神经递质的释放、减轻 BBB 破坏、调控神经炎症反应以及减少凋亡通路激活等^[27]。虽然临床前研究证实了低温的神经保护效应,但其临床转化结果仍存在争议。多项随机对照试验未能一致证明低温治疗可显著改善重度 TBI 患者的长期神经功能预后,TBI 亚组分析提示,早期干预足够长的维持时间及严格控制的复温过程可能是影响疗效的关键因素^[28]。因此,低温疗法可能更适用于特定

TBI 亚组患者,而难以作为 TBI 的常规治疗手段。综上所述,传统治疗策略能在一段时间内或单方面缓解病症,但无法对 TBI 的预后起到决定性改善作用,组织工程的应用为 TBI 的治疗提供了新的方案。

3 治疗 TBI 的生物材料和组织工程

3.1 生物材料

生物材料在 TBI、脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)、AD、PD 及脑卒中等神经疾病治疗研究中应用广泛^[29]。研究表明,这些材料既可独立发挥治疗效应,也可与神经营养因子、干细胞、酶制剂或中药活性组分等联合应用^[30]。用于神经治疗的生物材料主要来源于天然或合成途径。天然材料常提取于人类或哺乳动物 ECM 组分(如透明质酸、肝素、胶原蛋白、纤维蛋白、层粘连蛋白等)和其他生物体(如壳聚糖、丝素蛋白、甲基纤维素、藻酸盐等)^[7,31]。源自人或哺乳动物 ECM 的天然材料特性与受损组织 ECM 相匹配,具有低免疫原性,并蕴含损伤区域黏附所需分子,普遍表现出高生物活性、良好生物相容性、可降解性和 ECM 仿生特性等^[31,32]。合成材料则包括聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、聚乳酸(polylactic acid, PLA)、聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)、聚赖氨酸(poly-d-lysine, PDL)、聚癸二酸(poly(sebacic acid), PSA)、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)等,其优势在于稳定性高、理化性质可进行精准调控和易于灭菌等^[7,33]。然而,部分材料存在生物相容性不足、促组织再生能力较弱等局限,通常通过功能化修饰进行性能优化^[34,35]。

大脑组织作为人体最精密、柔软且高度弹性的器官,其内部细胞组成、区域硬度以及解剖结构均呈现显著的异质性,这种独特的微环境要求应用于脑部的生物材料必须满足严格的要求^[3,11]。其中,材料的良好生物相容性是核心基础^[7];材料的力学特性(尤其是弹性模量)需与脑组织精密匹配——模量过高会加剧胶质增生并恶化神经功能预后,而模量过低则难以维持结构稳定性^[31];材料需具备低溶胀性,以防止在密闭颅腔内因膨胀挤压脑组织导致颅内压升高^[36,37]。

此外,材料的可生物降解性不可或缺,不可降解或长期滞留的植入物会诱发持续炎症反应、促进瘢痕组织过度增生,最终导致神经元死亡^[7,38,39]。基于上述要求,水凝胶、静电纺丝纳米纤维和纳米药物递送系统等组织工程技术被大量应用于 TBI 的治疗研究中。

3.2 水凝胶

水凝胶是以亲水聚合物经物理/化学交联形成的三维网络支架,其高亲水性可介导营养物质或药物进行传输,柔韧多孔的结构能适配组织腔隙,且弹性与质量传递特性近似生物组织^[40,41]。水凝胶还具有可控性、组织相容性及可修饰性等优势,因此被大量应用于 TBI 的治疗研究中。具体见表 2。

水凝胶负载药物是治疗 TBI 的常见策略。糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 能有效抑制 TBI 后神经炎症与脑水肿,研究者基于多糖基质和负载 DEX 的介孔聚多巴胺纳米颗粒 (mesoporous polydopamine nanoparticles, MPDA) 构建了可注射复合水凝胶 (MPDA@DEX@gel),该水凝胶通过上调 Occludin、ZO-1 和 Claudin-5 蛋白的表达来修复 BBB 完整性,通过下调 Iba-1、CD16/CD32 蛋白的表达实现神经炎症的抑制,同时有效促进神经元存活,以实现 TBI 多维度的治疗作用^[42]。促血管生成是治疗 TBI 的关键,负载血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 SAB 的复合注射水凝胶 HA/Gel/SAB/VEGF 治疗 TBI 小鼠可以显著增加损伤区 CD31 和 α -SMA 蛋白的表达,提示该水凝胶可以为 TBI 后的血管修复提供选择^[43]。铁死亡是 TBI 继发损伤的突出特征,XU 等^[51]开发了基于单宁酸/季铵化壳聚糖 (tannic acid/quaternary chitosan composite, TA/QCS) 的可注射创伤微环境响应性水凝胶,其通过增加 NeuN 和 MAP-2 蛋白的表达促进神经元存活、通过促进 GPX4 和 FTH1 蛋白的表达逆转铁积累,同时通过降低 Iba1 和 GFAP 的表达抑制胶质细胞的异常活化。持续的神经炎症是 TBI 的另一特征, TM/Dap 载药水凝胶通过抑制 TNF- α /IL-6 介导的神经炎症来促进神经修复,进而显著改善 TBI 小鼠学习记忆能力及神经功能评分^[44]。HU 等^[52]基于苯硼酸修饰透明质酸/多巴胺修饰明胶 (phenylboronic acid-functionalized hyaluronic

acid/dopamine-modified gelatin composite, HA-PBA/Gel-Dopa) 设计了脑实质仿生可注射水凝胶,其能够抑制胶质增生与瘢痕形成,并修复脑部病灶,为 ECM 仿生黏弹性在 TBI 的治疗中提供证据。上述研究提示,载药水凝胶通常从抑制神经炎症、保护神经元活性和促进血管生成等方面降低 TBI 的继发性损伤。

水凝胶负载药物在缓解 TBI 继发损伤中展现出巨大潜力,但其修复复杂神经血管网络的能力仍存在局限^[11]。干细胞疗法因其多向分化潜能与旁分泌效应被视为神经再生的理想选择,但直接移植干细胞常面临细胞存活率低、归巢效率差及微环境排斥严重等问题,制约疗效^[53]。水凝胶载体系统的应用为上述挑战提供了突破路径。CHEN 等^[45]设计的 GelMA/Alg 水凝胶支架成功负载了 NSCs,该水凝胶可以有效抵抗 TBI 后脑脊液流动诱导的细胞流失,同时负载的干细胞对促进损伤区神经元保护 (上调 NeuN 和 DCX 蛋白的表达) 至关重要,并有效抑制神经炎症的发生 (下调 Iba1 和 GFAP 蛋白的表达)。有研究显示,水凝胶具有促进干细胞分化的潜能,可注射多域自组装肽水凝胶联合神经再生化学调节剂缓释系统可以诱导 hUC-MSCs 分化为功能性神经元及神经球,进而显著促进 TBI 的神经再生^[46]。干细胞-生长因子联合治疗是 TBI 治疗新策略,WANG 等^[47]利用 GalOx/HRP 双酶交联的水凝胶共载 BMSCs 与神经生长因子,其通过促进 Arg1 (M2 型小胶质细胞标记物) 表达和抑制 iNOS (M1 型小胶质细胞标记物) 的表达实现损伤区小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化。另一项研究显示,可注射 BGA@GelMA 水凝胶通过缓释神经诱导因子,促进 hNPCs 分化为皮质中间神经元,重建神经血管单元并减轻神经炎症,并提升 TBI 大鼠运动能力^[48]。

外泌体作为干细胞分泌的关键活性载体,富含神经营养因子、miRNA 及免疫调节蛋白,可规避活细胞移植风险,其治疗 TBI 的潜力已被大量研究证实^[54]。如小胶质细胞外泌体递送 miR-124-3p 靶向抑制神经元 IRE1 α 表达,显著减轻重复性轻度 TBI 后内质网应激与细胞凋亡,提供神经保护^[55]。人脐带间充质干细胞外泌体 (hUC-MSC-exosomes) 通过激活 PINK1/Parkin 介导的线

表 2 水凝胶递送系统在 TBI 治疗中的应用
Table 2 Application of hydrogel delivery systems in TBI therapy

水凝胶系统 Hydrogel system	主要负载物 Primary cargo	核心治疗机制 Core therapeutic mechanism	关键靶点 Key targets
MPDA@ DEX@ gel 复合水凝胶 ^[42] MPDA@ DEX@ gel composite hydrogel	地塞米松 (DEX) Dexamethasone (DEX)	修复血脑屏障, 抑制神经炎症, 促进神经元存活 Repairs BBB, inhibits neuroinflammation, promotes neuronal survival	↑ Occludin, ZO-1, Claudin-5; ↓ Iba-1, CD16/CD32
HA/Gel/SAB/VEGF 复合水凝胶 ^[43] HA/Gel/SAB/VEGF composite hydrogel	VEGF 和 丹 参 素 B (SAB) VEGF and salvianic acid B (SAB)	促进血管生成 Promotes angiogenesis	↑ CD31, α-SMA
TM/Dap 水凝胶 ^[44] TM/Dap hydrogel	瑞香素 (Dap) Daphnetin (Dap)	抑制神经炎症, 促进神经修复 Inhibits neuroinflammation, promotes neural repair	抑制 TNF-α/IL-6 通路, 改善功能评分 Inhibits TNF-α/IL-6 pathway; improves functional scores.
GelMA/Alg 水凝胶支架 ^[45] GelMA/Alg hydrogel scaffold	神经干细胞 (NSCs) Neural stem cells (NSCs)	防止细胞流失, 提供神经元保护, 抑制炎症 Prevents cell washout, provides neuroprotection, inhibits inflammation	↑ NeuN, DCX; ↓ Iba1, GFAP
多肽水凝胶缓释系统 ^[46] Multi-domain peptide hydrogel with sustained release	人脐带间充质干细胞 (hUC-MSCs) Human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs)	诱导干细胞分化为神经元及神经球 Induces differentiation into functional neurons and neurospheres	促进神经分化 Promotes neural differentiation.
GalOx/HRP 双酶交联水凝胶 ^[47] GalOx/HRP dual-enzyme crosslinked hydrogel	骨髓间充质干细胞 (BMSCs) Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs)	促进小胶质细胞向 M2 抗炎型极化 Promotes microglial polarization toward anti-inflammatory M2 phenotype	↑ Arg1 (M2); ↓ iNOS (M1)
BGA @ GelMA 复合水凝胶 ^[48] BGA @ GelMA composite hydrogel	人神经前体细胞 (hNPCs) Human neural precursor cells (hNPCs)	促进分化为中间神经元, 重建神经血管单元 Promotes differentiation into cortical interneurons, rebuilds neurovascular unit	神经分化, 减轻炎症, 改善运动功能 Neural differentiation, reduces inflammation, improves motor function.
DHC-BME 复合水凝胶 ^[49] DHC-BME composite hydrogel	BMSC 来源外泌体 (BME) BMSC-derived exosomes (BME)	稳定释放外泌体, 协同促进神经/血管/轴突再生 Sustained exosome release; synergistically promotes neuro-/vasculo-/axono-genesis	↑ Tuj-1/NeuN/ChAT (神经), ↑ CD31/AQP-4/α-SMA (血管), ↑ PSD95/SYN (轴突) ↑ Tuj-1/NeuN/ChAT (neural), ↑ CD31/AQP-4/α-SMA (vascular), ↑ PSD95/SYN (axonal)
Exo-dECM 复合水凝胶 ^[50] Exo-dECM composite hydrogel	神经源性外泌体 Neuron-derived exosomes	调控免疫, 抑制胶质瘢痕, 促进髓鞘再生 Modulates immunity, inhibits glial scarring, promotes remyelination	↓ CD68, GFAP; ↑ CD206, MBP

注: MPDA@ DEX@ gel: 多糖基质及负载地塞米松的介孔聚多巴胺纳米颗粒; TM/Dap: 三聚甘油单硬脂酸酯/瑞香素; GelMA/Alg: 明胶甲基丙烯酸酯/海藻酸钠; GalOx/HRP: 半乳糖氧化酶和辣根过氧化物酶; BGA@ GelMA: 负载脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子与环磷酸腺苷的甲基丙烯酸酯化明胶; DHC-BME: 负载骨髓间充质干细胞来源外泌体的透明质酸-胶原; Exo-dECM: 外泌体-脱细胞基质。↑ 代表表达上调; ↓ 代表表达下调。

Note. MPDA@ DEX@ gel, A polysaccharide matrix and dexamethasone-loaded mesoporous polydopamine nanoparticle. TM/Dap, Tripolycerol monostearates/daphnetin. GelMA/Alg, Gelatin methacrylate/sodium alginate. GalOx/HRP, Galactose oxidase and horseradish peroxidase. BGA@ GelMA, Bioactive glass nanoparticles incorporated gelatin methacryloyl. DHC-BME, Dual-component hyaluronan-collagen hydrogel loaded with bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes. Exo-dECM, Exosome-loaded decellularized extracellular matrix. ↑ indicates upregulation. ↓ indicates downregulation.

粒体自噬, 协同抑制凋亡、焦亡与铁死亡, 从而显著减轻 TBI 神经损伤^[56]。然而, 外泌体在体内存

在清除速率快与靶向性不足的缺陷, 以水凝胶为载体可有效改善上述局限, 为 TBI 提供新策略。

LIU 等^[49]将 BME 负载到 DHC-BME 中,以实现外泌体的稳定释放,该水凝胶通过促进 Tuj-1、NeuN 和 ChAT 蛋白的表达实现神经再生,通过促进 CD31、AQP-4 和 α -SMA 蛋白的表达驱动血管再生,通过促进 PSD95 和 SYN 蛋白的表达促进轴突再生,最终实现神经功能的恢复。另一项研究发现 Exo-dECM 通过减少 CD68 和增加 CD206 的表达促使巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化,通过降低 GFAP 的表达以星型胶质细胞瘢痕形成,协同促进 MBP 表达以促进轴突髓鞘再生,最终恢复小鼠运动功能^[50]。

3.3 静电纺丝纳米纤维

静电纺丝技术利用高压静电场制备纳米级连续纤维,由于其可精准调控纤维直径、成分与排列方式,以及优异的材料兼容性,静电纺丝纳米纤维已成为人造组织支架与精准药物递送领域的重要工具^[57]。静电纺丝纳米纤维也被广泛用于 TBI 的治疗研究。星形胶质细胞激活障碍是 TBI 的病理特征之一,MACLEAN 等^[58]开发的半乳糖功能化 PCL 纳米纤维支架可通过减少 GFAP 蛋白的表达预防 TBI 星形胶质细胞炎症,同时提升神经元存活率。TANG 等^[59]开发的 LysoGM1 功能化 PLGA 静电纺丝支架能够显著提升 NeuN 和 Bcl2 蛋白的表达以促进神经元的存活,同时也可有效避免星形胶质细胞瘢痕的产生。LI 等^[60]开发的聚多巴胺功能化 PCL 静电纺丝支架实现间充质干细胞与 NSCs 双外泌体共递送,其能通过抑制 Iba1 蛋白表达诱导小胶质细胞向 M2 型极化,通过减少 GFAP 蛋白的表达抑制星形胶质细胞活化,通过提高 DCX 表达促进神经元再生,以显著加速 TBI 小鼠神经功能恢复。TBI 后易发生继发性神经免疫失调,BAO 等^[61]构建的负载 FGF21 的双层电纺丝支架能够发挥双层作用——内层响应 MMP-9 释放药物,外层修复硬脑膜,其核心作用机制还在于促使小胶质细胞由促炎表型向修复表型转化,进而改善神经功能。

3.4 纳米药物递送系统

纳米药物通常指尺度在 1~1000 nm 范围内的诊疗制剂,其载体系统可由金属、无机材料、聚合物、脂质和蛋白质等构建,并通过主动或被动靶向机制突破 BBB 等生物屏障,近年已在临床前

及临床研究中展现出显著潜力^[3]。纳米颗粒可借助 BBB 病理性开放的时间窗,实现靶向递送,并通过表面修饰提升转运效率,对疾病起到及时和关键的治疗^[3]。其中,无机纳米材料由于其独特的理化性质已被用于 TBI 的诊断和治疗^[62]。缺血是 TBI 继发性损伤的核心病理机制,其通过激活 Caspase-3 表达加剧脑组织损伤,而功能化的碳纳米管可高效递送 Caspase-3 siRNA,单次给药即持续降低 Caspase-3 水平,从而发挥神经保护作用^[63]。氧化应激持续于 TBI 的整个病理阶段,BAILEY 等^[64]设计的再生型氧化铈纳米颗粒可抑制大分子自由基损伤,维持内源性抗氧化系统,主要表现于有效提升 H_2O_2 酶活性和增加谷胱甘肽/谷胱甘肽氧化型比值。另一项研究也证实,氧化铈纳米棒和纳米球均能有效清除 ROS 并下调超氧化物歧化酶表达,从而减少 TBI 模型的氧化应激和炎症反应,实现对 TBI 的治疗作用^[65]。

与无机纳米颗粒相比,有机纳米颗粒具有更优异的生物相容性、可降解性及多功能修饰潜力等,其能高效递送神经药物跨越 BBB,协同发挥抗氧化、抗炎与神经修复作用,显著提升 TBI 治疗的精准性并降低毒副作用^[3]。机械损伤破坏 BBB 内皮紧密连接,诱导 E-选择素高表达,INYANG 等^[66]设计靶向 E-选择素的 PLGA 纳米颗粒,该纳米颗粒可实现配体介导的脑内皮靶向递送,并增强大脑内皮的恢复,从而有效治疗 TBI 的血管损伤。YUAN 等^[67]针对 TBI 损伤区高活性氧微环境,设计了复合纳米颗粒,其通过富勒醇清除 ROS 及聚噻吩衍生物 PMNT 调节炎症微环境,同时上调 MAP-2 和 TUJ-1 蛋白的表达以促进神经元分化。天然蛋白质的纳米颗粒表现出高生物相容性和药物负载能力^[3]。CHEN 等^[68]设计了肽修饰的脂蛋白仿生载体,将环孢素 A (cyclosporin A, CsA) 靶向递送至损伤脑区线粒体,以远低于游离药物的剂量有效降低低 GFAP 和 Iba1 的表达,以抑制损伤区神经炎症,并有效改善 TBI 小鼠的空间记忆能力。脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNPs) 是使用最广泛的纳米颗粒平台之一,研究证实,脂质包覆的自由基清除纳米颗粒可以靶向递送尼莫地平与 ROS 清除剂 PPS₆₀,协同阻断 TBI 继发损伤的 Ca^{2+} 内流和 ROS 级联反应,有效减少 CXCL1、IL-1 β 、IL-6 和

TNF- α 等促炎症因子的表达,并且通过下调 GFAP 和 Iba1 的表达抑制神经炎症的发生^[69]。聚酰胺-胺 (poly (amidoamine), PAMAM) 树枝状聚合物具有三维超支化结构,其 1~10 nm 的小尺寸与高修饰灵活性,使其被广泛应用于基因治疗、药物递送、成像及诊断领域^[70]。SHARMA 等^[71]化学合成羟基化 PAMAM 树枝状聚合物-青藤碱偶联物,其高效靶向损伤区并抑制 NF- κ B 核转位,单剂量给药就显著抑制促炎因子的释放和降低氧化应激水平,是早期治疗 TBI 炎症的新策略。另一项研究也证实, CCL20/CCR6 靶向树状复合物联合 hMSC 移植的疗法,可以通过抑制促炎因子的释放和上调脑源性神经营养因子的表达,协同改善 TBI 小鼠的神经炎症并促进神经功能修复^[72]。

4 总结与展望

尽管组织工程为 TBI 的治疗带来了多维度修复的新可能,例如,借助仿生材料模拟 ECM、实现药物精准递送以及促进神经血管单元再生等,但该领域仍处于临床转化的初步阶段,有效性与安全性问题尚未完全解决。目前,相关疗效证据主要来自临床前研究,仍缺乏大规模、多中心随机对照试验对其长期神经功能恢复效果及生物相容性进行系统验证。此外,现有研究多基于啮齿类动物模型,其在损伤机制、免疫应答和脑结构复杂性方面与人类存在显著差异,这极大限制了相关结论向临床实践的转化能力。更为严峻的挑战是 TBI 本身的高度异质性。损伤位置、严重程度、病理分型及患者遗传背景等因素均存在较大差异,使得“标准化”的治疗策略难以适用。例如,水凝胶或纳米纤维支架的力学性能、降解速率和释药行为需根据具体患者的损伤微环境进行精细调整,否则可能导致免疫排斥、修复失效甚至加重继发性损伤。因此,在当前阶段,组织工程仍无法作为标准治疗方案推广使用,必须克服临床证据不足与个体化差异的双重难题。

展望未来,组织工程在 TBI 治疗中的发展应朝着精准化与个体化方向深入推进。第一,需开发更智能的生物材料,如能够响应损伤区域内 pH 值、ROS 或特定酶变化的刺激响应型水凝胶,实现按需药物释放与增强靶向性。第二,应优化细

胞和外泌体等活性成分的递送策略,包括通过基因工程改造增强干细胞的旁分泌功能,或借助材料表面修饰提升治疗因子在病灶区的滞留与存活率。第三,建立 TBI 患者分层体系,识别最适合组织工程干预的 TBI 亚群,从而实现个体化治疗。第四,跨学科治疗将成为推动该领域向前发展的关键,只有整合材料学、免疫学、神经影像与临床医学等多学科资源,开展严谨的早期临床试验,系统评估长期安全性与功能性结局,才能实现组织工程在 TBI 上的临床应用。

参考文献:

- [1] DAMS-O'CONNOR K, JUENGST S B, BOGNER J, et al. Traumatic brain injury as a chronic disease: insights from the United States traumatic brain injury model systems research program [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(6): 517-528.
- [2] DEWAN M C, RATTANI A, GUPTA S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2018, 130(4): 1080-1097.
- [3] CHI W, HE Y, CHEN S, et al. Advances in research on biomaterials and stem cell/exosome-based strategies in the treatment of traumatic brain injury [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(7): 3511-3544.
- [4] MASEL B E, DEWITT D S. Traumatic brain injury: a disease process, not an event [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(8): 1529-1540.
- [5] BRETT B L, GARDNER R C, GODBOUT J, et al. Traumatic brain injury and risk of neurodegenerative disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(5): 498-507.
- [6] ALRASHEED A S, ALQADHIBI M A, KHOJA R H, et al. Emerging therapies for immunomodulation in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Neurol Int*, 2024, 15: 327.
- [7] AQEL S, AL-THANI N, HAIDER M Z, et al. Biomaterials in traumatic brain injury: perspectives and challenges [J]. *Biology*, 2023, 13(1): 21.
- [8] HE X, LEI M, CHEN X, et al. Dynamic hydrogel-based strategy for traumatic brain injury modeling and therapy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(1): e70148.
- [9] ZHANG D, REN Y, HE Y, et al. *In situ* forming and biocompatible hyaluronic acid hydrogel with reactive oxygen species-scavenging activity to improve traumatic brain injury repair by suppressing oxidative stress and neuroinflammation [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100278.
- [10] WAGGONER L E, KANG J, ZUIDEMA J M, et al. Porous silicon nanoparticles targeted to the extracellular matrix for therapeutic protein delivery in traumatic brain injury [J].

- Bioconj Chem, 2022, 33(9): 1685–1697.
- [11] LACALLE-AURIOLES M, CASSEL DE CAMPS C, ZORCA C E, et al. Applying hiPSCs and biomaterials towards an understanding and treatment of traumatic brain injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 594304.
- [12] SCHIMMEL S, EL SAYED B, LOCKARD G, et al. Identifying the target traumatic brain injury population for hyperbaric oxygen therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14612.
- [13] KHELLAF A, KHAN D Z, HELMY A. Recent advances in traumatic brain injury [J]. *J Neurol*, 2019, 266(11): 2878–2889.
- [14] PILIPOVIĆ K, JANKOVIĆ T, BUMBER J R, et al. Traumatic brain injury: novel experimental approaches and treatment possibilities [J]. *Life*, 2025, 15(6): 884.
- [15] ZHANG D, SHENG Y, WANG C, et al. Global traumatic brain injury intracranial pressure: from monitoring to surgical decision [J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1423329.
- [16] MENON D K, ERCOLE A. Critical care management of traumatic brain injury [J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 140: 239–274.
- [17] FOTAKOPOULOS G, GATOS C, GEORGAKOPOULOU V E, et al. Role of decompressive craniectomy in the management of acute ischemic stroke (review) [J]. *Biomed Rep*, 2024, 20(2): 33.
- [18] IKEDA Y, LONG D M. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals [J]. *Neurosurgery*, 1990, 27(1): 1–11.
- [19] VLODAVSKY E, PALZUR E, SOUSTIEL J F. Hyperbaric oxygen therapy reduces neuroinflammation and expression of matrix metalloproteinase-9 in the rat model of traumatic brain injury [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, 32(1): 40–50.
- [20] WANG G H, ZHANG X G, JIANG Z L, et al. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment on traumatic brain injury in the rat [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(9): 1733–1743.
- [21] HARCH P G, KRIEDT C, VAN METER K W, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves spatial learning and memory in a rat model of chronic traumatic brain injury [J]. *Brain Res*, 2007, 1174: 120–129.
- [22] WILLIAMS-JOHNSON J A, MCDONALD A H, STRACHAN G G, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial [J]. *West Indian Med J*, 2010, 59(6): 612–624.
- [23] CONTI F, MCCUE J J, DITURO P, et al. Mitigating traumatic brain injury: a narrative review of supplementation and dietary protocols [J]. *Nutrients*, 2024, 16(15): 2430.
- [24] VIETOR F I, STICHER K, ASHRAF K H. The pathophysiology of traumatic brain injuries and the rationale behind creatine supplementation as a potential therapy: a review [J]. *Mo Med*, 2025, 122(1): 60–66.
- [25] LIN L, ZHENG S, LAI J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect neurological function after traumatic brain injury by suppressing microglial transformation to the proinflammatory phenotype and activating exosomal NGF/TrkA signaling [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5592–5606.
- [26] VUILLE-DIT-BILLE R N, HA-HUY R, STOVER J F. Changes in plasma phenylalanine, isoleucine, leucine, and valine are associated with significant changes in intracranial pressure and jugular venous oxygen saturation in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Amino Acids*, 2012, 43(3): 1287–1296.
- [27] DIETRICH W D, BRAMLETT H M. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management for traumatic brain injury: experimental and clinical experience [J]. *Brain Circ*, 2017, 3(4): 186–198.
- [28] ANDREWS P J D, SINCLAIR H L, RODRIGUEZ A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2403–2412.
- [29] PAI V, SINGH B N, SINGH A K. Insights into advances and applications of biomaterials for nerve tissue injuries and neurodegenerative disorders [J]. *Macromol Biosci*, 2024, 24(12): 2400150.
- [30] KHAN J, RUDRAPAL M, BHAT E A, et al. Perspective insights to bio-nanomaterials for the treatment of neurological disorders [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 724158.
- [31] ZHANG R, XUE M, YONG V W. Central nervous system tissue regeneration after intracerebral hemorrhage: the next frontier [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2513.
- [32] GOLEBIEWSKA A A, INTRAVAIA J T, SATHE V M, et al. Decellularized extracellular matrix biomaterials for regenerative therapies: advances, challenges and clinical prospects [J]. *Bioact Mater*, 2023, 32: 98–123.
- [33] SHAO X, LIU Z, MAO S, et al. Unraveling the mechanobiology underlying traumatic brain injury with advanced technologies and biomaterials [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(19): e2200760.
- [34] CHEN F M, LIU X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering [J]. *Prog Polym Sci*, 2016, 53: 86–168.
- [35] HU H, CHEN X, ZHAO K, et al. Recent advances in biomaterials-based therapies for alleviation and regeneration of traumatic brain injury [J]. *Macromol Biosci*, 2023, 23

- (5): e2200577.
- [36] HAN Y, HAN Z, HUANG X, et al. An injectable refrigerated hydrogel for inducing local hypothermia and neuroprotection against traumatic brain injury in mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 251.
- [37] HAO Y, FENG L, LIU H, et al. Bioactive hydrogel synergizes neuroprotection, macrophage polarization, and angiogenesis to improve repair of traumatic brain injury [J]. *Mater Today Bio*, 2024, 29: 101335.
- [38] RASTOGI P, KANDASUBRAMANIAN B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering [J]. *Biofabrication*, 2019, 11(4): 042001.
- [39] BORDONI M, SCARIAN E, REY F, et al. Biomaterials in neurodegenerative disorders: a promising therapeutic approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3243.
- [40] HO T C, CHANG C C, CHAN H P, et al. Hydrogels: properties and applications in biomedicine [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2902.
- [41] REVETE A, APARICIO A, CISTERNA B A, et al. Advancements in the use of hydrogels for regenerative medicine: properties and biomedical applications [J]. *Int J Biomater*, 2022, 2022: 3606765.
- [42] ZHANG B, BAI M, YANG M, et al. Injectable nanocomposite hydrogel for localized precision delivery of dexamethasone after traumatic brain injury: dual modulation of neuroinflammation and blood-brain barrier restoration [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 579.
- [43] ZHOU G, CAO Y, YAN Y, et al. Injectable hydrogels based on hyaluronic acid and gelatin combined with salvianolic acid B and vascular endothelial growth factor for treatment of traumatic brain injury in mice [J]. *Molecules*, 2024, 29(8): 1705.
- [44] MA Y, LIU Y, GUO J, et al. Topical application of daphnetin hydrogel for traumatic brain injury [J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1450072.
- [45] CHEN T, XIA Y, ZHANG L, et al. Loading neural stem cells on hydrogel scaffold improves cell retention rate and promotes functional recovery in traumatic brain injury [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 19: 100606.
- [46] JANA A, GARG S, GHOSH S, et al. Generation of functional neurons from mesenchymal stem cells using neural differentiator and engineered peptide hydrogel: potential therapeutic lead for traumatic brain injury [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(47): 64476–64493.
- [47] WANG L, ZHANG D, REN Y, et al. Injectable hyaluronic acid hydrogel loaded with BMSC and NGF for traumatic brain injury treatment [J]. *Mater Today Bio*, 2021, 13: 100201.
- [48] ZHANG D, CHEN J, LIN H, et al. A cocktail hydrogel promoting the functional interneurons regeneration of human neural progenitor cells for brain injury therapy [J]. *J Adv Res*, 2025, 1: S2090–1232(25)00384–4.
- [49] LIU X, WU C, ZHANG Y, et al. Hyaluronan-based hydrogel integrating exosomes for traumatic brain injury repair by promoting angiogenesis and neurogenesis [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 306: 120578.
- [50] WANG G, LI Q, LIU S, et al. An injectable decellularized extracellular matrix hydrogel with cortical neuron-derived exosomes enhances tissue repair following traumatic spinal cord injury [J]. *Mater Today Bio*, 2024, 28: 101250.
- [51] XU J, SHEN D, WANG Y, et al. Tannic acid-based injectable hydrogel promotes the recovery of traumatic brain injury by anti-ferroptosis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(22): 31843–31858.
- [52] HU Y, JIA Y, WANG S, et al. An ECM-mimicking, injectable, viscoelastic hydrogel for treatment of brain lesions [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(1): e2201594.
- [53] LIU M W, LI H, XIONG G F, et al. Mesenchymal stem cell exosomes therapy for the treatment of traumatic brain injury: mechanism, progress, challenges and prospects [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 427.
- [54] MORETTI E H, LIN A L Y, PERUZZOTTI-JAMETTI L, et al. Neural stem cell-derived extracellular vesicles for advanced neural repair [J]. *J Neurochem*, 2025, 169(8): e70170.
- [55] WANG Y, LI D, ZHANG L, et al. Exosomes derived from microglia overexpressing miR-124-3p alleviate neuronal endoplasmic reticulum stress damage after repetitive mild traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(9): 2010–2018.
- [56] ZHANG L, LIN Y, BAI W, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome suppresses programmed cell death in traumatic brain injury via PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(8): 2236–2258.
- [57] ABADI B, GOSHTASBI N, BOLOURIAN S, et al. Electrospun hybrid nanofibers: fabrication, characterization, and biomedical applications [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 986975.
- [58] MACLEAN F L, LAU C L, OZERGUN S, et al. Galactose-functionalised PCL nanofibre scaffolds to attenuate inflammatory action of astrocytes *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(22): 4073–4083.
- [59] TANG W, FANG F, LIU K, et al. Aligned biofunctional electrospun PLGA-LysoGMI scaffold for traumatic brain injury repair [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(4): 2209–2218.
- [60] LI J, LI X, LI X, et al. Local delivery of dual stem cell-derived exosomes using an electrospun nanofibrous platform

- for the treatment of traumatic brain injury [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16(29): 37497–37512.
- [61] BAO X, XU M, SHENTU Y, et al. Targeted neuroimmune modulation via FGF21-loaded dual-layer electrospun nanofibrous scaffold to suppress secondary injury after severe traumatic brain injury [J]. Adv Healthc Mater, 2025, 14(22): e2500905.
- [62] MOULI K, LIOPO A V, MCHUGH E A, et al. Oxidized carbon nanoparticles enhance cellular energetics with application to injured brain [J]. Adv Healthc Mater, 2025, 14(8): 2401629.
- [63] AL-JAMAL K T, GHERARDINI L, BARDI G, et al. Functional motor recovery from brain ischemic insult by carbon nanotube-mediated siRNA silencing [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(27): 10952–10957.
- [64] BAILEY Z S, NILSON E, BATES J A, et al. Cerium oxide nanoparticles improve outcome after *in vitro* and *in vivo* mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2020, 37(12): 1452–1462.
- [65] YOUN D H, JUNG H, TRAN N M, et al. The therapeutic role of nanoparticle shape in traumatic brain injury: an *in vitro* comparative study [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2022, 65(2): 196–203.
- [66] INYANG E, KURIAKOSE A E, CHEN B, et al. Engineering delivery of nonbiologics using poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for repair of disrupted brain endothelium [J]. ACS Omega, 2020, 5(24): 14730–14740.
- [67] YUAN Q, BAO B, LI M, et al. Bioactive composite nanoparticles for effective microenvironment regulation, neuroprotection, and cell differentiation [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(13): 15623–15631.
- [68] CHEN L, SONG Q, CHEN Y, et al. Tailored reconstituted lipoprotein for site-specific and mitochondria-targeted cyclosporine a delivery to treat traumatic brain injury [J]. ACS Nano, 2020, 14(6): 6636–6648.
- [69] HAN Z, HAN Y, HUANG X, et al. A novel targeted nanoparticle for traumatic brain injury treatment: combined effect of ROS depletion and calcium overload inhibition [J]. Adv Healthc Mater, 2022, 11(11): e2102256.
- [70] ARKAS M, VARDAMOULIAS M, KYTHREOTI G, et al. Dendritic polymers in tissue engineering: contributions of PAMAM, PPI PEG and PEI to injury restoration and bioactive scaffold evolution [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2): 524.
- [71] SHARMA R, KAMBHAMPATI S P, ZHANG Z, et al. Dendrimer mediated targeted delivery of sinomenine for the treatment of acute neuroinflammation in traumatic brain injury [J]. J Control Release, 2020, 323: 361–375.
- [72] MAYILSAMY K, MARKOUTSA E, DAS M, et al. Treatment with shCCL20-CCR6 nanodendriplexes and human mesenchymal stem cell therapy improves pathology in mice with repeated traumatic brain injury [J]. Nanomed Nanotechnol Biol Med, 2020, 29: 102247.

[收稿日期]2025-08-11