

无细胞神经移植物复合骨髓间充质干细胞构建组织工程人工神经修复坐骨神经缺损*☆

张彩顺, 吕刚, 张基仁

Construction of tissue-engineered artificial nerve with the compound of acellular nerve graft and bone marrow mesenchymal stem cells to treat sciatic nerve defect

Zhang Cai-shun, Lü Gang, Zhang Ji-ren

Abstract

BACKGROUND: Tissue-engineered artificial nerve was successfully constructed with the compound of acellular nerve graft and bone marrow mesenchymal stem cells, suggesting that it could promote peripheral neural regeneration.

OBJECTIVE: To construct tissue-engineered artificial nerve, and to verify neural functional recovery of bridging rats following sciatic nerve defect.

METHODS: A total of 60 adult male SD rats were used to induce sciatic nerve defect models (15 mm in length), and they were then randomly divided into three groups, with 20 rats in each group. Sciatic nerve defect group was treated with tissue-engineered artificial nerve; blank control group was treated with tissue-engineered nerve stent; autoallergic neural control group was treated with autoallergic neural transplantation. Twelve weeks after bridging, histology of sciatic nerve and neural functional recovery were detected via gross observation, wet mass of tibialis anterior muscle, and histological analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: At 12 weeks after bridging surgery, rats in experimental group were able to stand on the floor, and withdrawal reflex was detected at plantar skin on the surgical side. S-100 protein of plantar skin was positive. There was no significant difference in wet mass of tibialis anterior muscle between experimental and autoallergic neural transplantation group ($P > 0.05$). HRP retrograde tracing in the experimental group demonstrated that HRP-positive cells were observed in both spinal cord and posterior root ganglion. There was no significant difference in number of myelinated nerve fiber, thickness of myelin sheath, and area of nerve tissue between experimental and autoallergic neural transplantation group. The results demonstrated that the compound of acellular nerve graft and bone marrow mesenchymal stem cells could successfully construct tissue-engineered artificial nerve to repair sciatic nerve defect and promote neurohistological reconstruction and functional recovery.

Zhang CS, Lü G, Zhang JR. Construction of tissue-engineered artificial nerve with the compound of acellular nerve graft and bone marrow mesenchymal stem cells to treat sciatic nerve defect. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(7): 1179-1182. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 作者前期已经成功将无细胞神经移植物复合骨髓间充质干细胞构建组织工程人工神经, 并证明可以促进周围神经再生。

目的: 构建组织工程人工神经, 观察和验证桥接大鼠坐骨神经缺损后的神经功能恢复情况。

方法: 成年雄性 SD 大鼠 60 只构建大鼠坐骨神经 15 mm 缺损模型。随机分成 3 组, 每组 20 只。桥接大鼠坐骨神经缺损, 实验组采用组织工程人工神经, 空白对照组采用无细胞组织工程神经支架, 自体神经对照组采用自体神经移植。桥接后 12 周通过大体观察、胫骨前肌湿质量、组织学等方法分析坐骨神经组织学及功能恢复情况。

结果与结论: 桥接术后 12 周: 实验组大鼠肢体可以支撑着地, 钳夹大鼠手术侧足底皮肤出现逃避反射, 足底皮肤 s-100 蛋白染色呈阳性反应。实验组与自体神经移植组胫骨前肌湿质量比差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。实验组辣根过氧化物酶逆行示踪实验显示脊髓、后根神经节可见数量不等的辣根过氧化物酶标记阳性细胞。实验组移植物与自体神经移植组有髓神经纤维数、髓鞘厚度、神经组织面积比较差异无显著性意义。实验结果验证了无细胞神经移植物复合骨髓间充质干细胞构建组织工程人工神经修复大鼠坐骨神经缺损, 可以促进神经组织学的修复重建和功能的恢复。

关键词: 人工神经; 坐骨神经缺损; 功能恢复; 神经组织工程; 大鼠

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.07.009

张彩顺, 吕刚, 张基仁. 无细胞神经移植物复合骨髓间充质干细胞构建组织工程人工神经修复坐骨神经缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(7):1179-1182. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

长期以来, 人们一直在寻找一种新的自体神经替代物来桥接周围神经缺损^[1-4]。组织工程学的兴起为周围神经长距离缺损的修复提供了

新的研究方向^[5-9]。与传统的生物替代材料修复组织的方法不同, 组织工程技术特别注重将种子细胞与生物材料复合, 形成与自身组织有着同样结构和功能的生物组织以修复组织缺损^[10]。

作者成功的制备了无细胞神经移植物, 该移植物具有天然的三维立体空间结构, 这种结

Department of Hand Surgery, First Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Zhang Cai-shun☆, Doctor, Associate professor, Department of Hand Surgery, First Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China
zcs731009@163.com

Correspondence to: Lü Gang, Professor, Doctoral supervisor, Department of Hand Surgery, First Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Supported by: the High-School Innovation Team Project of the Education Department of Liaoning Province, No. 2008T114*

Received: 2009-11-01
Accepted: 2009-12-17

辽宁医学院附属第一医院外科, 辽宁省锦州市 121001

张彩顺☆, 男, 1973年生, 辽宁省丹东市人, 汉族, 2007年中国医科大学毕业, 博士, 副教授, 主要从事周围神经组织工程方面的研究。
zcs731009@163.com

通讯作者: 吕刚, 教授, 博士生导师, 辽宁医学院附属第一医院骨科, 辽宁省锦州市 121001

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)07-01179-04

收稿日期: 2009-11-01
修回日期: 2009-12-17
(20091101002/W·H)

构为细胞的黏附提供了理想的三维空间结构, 是目前所有人工合成材料所无法比拟的^[11-13]; 并且复合骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSc)构建组织工程人工神经, 实验证实: BMSc在无细胞神经移植体内生长良好, 形态正常, 并伸出伪足与管壁粘连紧密, 说明无细胞神经移植与BMSc之间具有良好的细胞亲和性, 可以提供BMSc黏附、生长、发挥生理功能的场所^[14]。实验利用该移植体桥接大鼠坐骨神经15 mm缺损, 桥接后12周评价促进神经功能恢复的情况。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 实验于2008-06/2009-02在辽宁医学院附属第一医院医学组织工程实验室完成。

材料: 180~200 g成年清洁级健康雄性Wistar大鼠, 用于制备无细胞神经移植体, 100~120 g成年清洁级健康雄性Wistar大鼠, 用于制备骨髓间充质干细胞。180~200 g成年清洁级健康雄性SD大鼠60只, 用于构建大鼠坐骨神经15 mm缺损模型。均由中国医科大学实验动物部提供(SCXK(辽)2003-0009)。实验过程中对动物处置符合2006年科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[15]。

实验方法: 将BMSc与无细胞神经移植体联合培养构建组织工程人工神经桥接大鼠坐骨神经15 mm缺损。术后12周通过足底皮肤S-100蛋白免疫组织化学染色, 手术侧胫骨前肌湿质量, HRP逆行标记, 再生神经纤维甲苯胺蓝染色计数有髓神经纤维数、髓鞘厚度、神经组织面积比等指标评价神经再生的效果。

实验分组: 将60只SD大鼠随机分成3组, 每组20只。实验组为组织工程人工神经桥接大鼠坐骨神经缺损; 空白对照组为组织工程神经支架桥接大鼠坐骨神经缺损; 自体神经对照组为自体神经移植桥接大鼠坐骨神经缺损。

手术方法: 实验动物用10g/L戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔麻醉后, 剃去右侧臀部及大腿鼠毛, 安尔碘消毒后, 在右侧臀部至大腿做弧形切口, 长约2 cm, 沿肌肉间隙分离显露坐骨神经, 于犁状肌下孔5 mm处切除坐骨神经, 造成15 mm神经缺损; 手术显微镜下分别用上述移植体在无张力条件下桥接神经缺损, 断端用9-0无损伤线缝合三四针。缝合肌肉和皮肤, 局

部应用抗生素预防感染。术后分笼饲养, 每笼5只, 术后观察大鼠精神状态、手术肢体活动、饮食、伤口愈合情况等。远期观察足部溃疡形成及愈合情况。

胫骨前肌湿质量测量: 术后12周, 切取各组手术侧及正常侧胫骨前肌, 吸去血迹后分析天平称其湿质量; 计算各组胫骨前肌湿质量比。

辣根过氧化物酶(horseradishperoxidase, HRP)逆行标记检测: 术后12周, 10 g/L戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔麻醉大鼠, 沿原切口切开, 显露坐骨神经, 于神经移植段远端吻合口下注射30%HRP(Roche公司, RZ3.2)4 μL, 原位留针10 min; 然后于远端吻合口下0.5 cm处切断, 用HRP结晶涂抹其近端, 最后将神经近端浸泡于含10%HRP的朔料管内, 固体凡士林封闭朔料管的两端, 闭合创口, 继续饲养72 h; 然后再次麻醉, 开胸, 左心室插管, 先以接近室温含肝素的生理盐水冲去血液, 再以20 g/L多聚甲醛, 12.5 g/L戊二醛的0.01 mol/L PBS (4 °C pH 7.4)灌注, 固定, 持续2 h。取出L_{4-5, 6}神经节及相应节段脊髓置入上述固定液中后固定6 h, 然后置于含300 g/L蔗糖溶液的0.01 mol/L PBS中4 °C过夜; 待组织沉淀后, 用恒冷冰箱切片机行神经节及相应脊髓节段连续冰冻切片, 片厚30 μm, 自然干燥后DAB显色, 显微镜明视野观察阳性细胞。

足底皮肤S-100蛋白组织学检测: 取手术侧足底皮肤入40 g/L多聚甲醛固定→水洗→梯度乙醇脱水透明→石蜡包埋。切片5 μm, 行S-100免疫组织化学染色。

再生神经组织学检测: 术后12周, 取神经移植体入25 g/L戊二醛固定(4 °C)→0.1 mol/L PBS漂洗→10 g/L钨酸固定→0.1 mol/L PBS漂洗→梯度乙醇脱水→EPON812浸透、包埋、聚合→半薄切片, 10 g/L甲苯胺蓝染色; 染色后的神经切片照相后(Olympus C-7070/BX41 显微照相系统), 采用Metamorph/Evolution MP5.0/ BX51显微图像分析系统进行图像分析。计算有髓神经纤维数目, 髓鞘厚度, 轴索直径, 神经干有效面积。

主要观察指标: 术后12周通过大体观察、胫骨前肌湿质量、组织学等方法分析再生神经功能恢复的情况。

设计、实施、评估者: 设计、实施为第一作者, 评估为辽宁医学院实验设备中心工作人员, 均经过正规培训。

统计学分析: 采用SPSS统计软件包对数据

进行处理分析, 数值以 $\bar{x}\pm s$ 表示; 两组数据之间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义, $P < 0.01$ 为差异有非常显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验选用大鼠60只, 分为3组, 无脱失, 全部进入结果分析。

2.2 各组大鼠大体观察 术后手术侧肢体拖地行走, 无法支撑着地, 足趾并拢, 自然弯曲, 无法张开; 术后1周, 手术切口基本愈合; 各组大鼠手术侧下肢出现不同程度的红肿及溃疡形成; 术后4周, 实验组和自体神经移植组红肿逐渐消退, 足趾无缺失, 空白对照组大鼠部分足趾缺失; 各组手术侧腓肠肌均有萎缩现象; 术后12周, 实验组大鼠手术侧足趾可以分开, 并且可以支撑着地; 实验组和自体神经移植组术侧的萎缩肌肉略有恢复; 钳夹大鼠手术侧足底皮肤出现逃避反射。

2.3 组织学检测结果

再生神经移植甲苯胺蓝染色: 术后12周, 移植甲苯胺蓝染色可见实验组与自体神经移植组结构相似, 再生神经纤维均匀分布于管内, 神经纤维间有结缔组织分布, 髓鞘厚度较均匀一致; 神经干内及神经外膜上可见许多再生血管分布; 空白对照组神经纤维间有大量结缔组织存在, 神经纤维直径大小不一, 髓鞘较薄。

手术侧足底皮肤S-100免疫组织化学染色: 术后12周, 足底皮肤S-100免疫组织化学染色结果显示各组皮下均见棕色阳性反应。

2.4 胫骨前肌湿质量测量 术后12周, 实验组胫骨前肌湿质量比与自体神经移植组差异无显著性意义($0.574 9\pm 0.148 5$, $0.608 8\pm 0.100 3$, $P > 0.05$); 空白对照组胫骨前肌湿质量比($0.378 9\pm 0.198 3$)与自体神经移植组间差异有显著性意义($P < 0.05$)。

2.5 HRP逆行示踪实验 3组实验侧脊髓前角、后根神经节均可见数量不等的HRP标记阳性细胞。

2.6 再生神经形态学观察及计量分析 见表1。

表1 各组再生神经形态图像分析结果
Table 1 Morphometric analysis of transverse sections through the regenerating nerve of different groups ($\bar{x}\pm s$)

| Group | Number of myelinated nerve | Diameter of axon (μm) | Thickness of myelin sheath (μm) | Percentage of neural tissue (%) |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|
| Experimental | 1 563 \pm 147 | 4.204 \pm 0.431 | 0.843 \pm 0.075 | 0.59 \pm 0.10 |
| Blank control | 1 130 \pm 272 ^a | 3.718 \pm 1.258 ^a | 0.632 \pm 0.147 ^a | 0.38 \pm 0.17 ^a |
| Autoallergic neural trans-plantation | 1 629 \pm 218 | 4.573 \pm 0.558 | 0.925 \pm 0.087 | 0.63 \pm 0.08 |

^a $P < 0.05$, vs. autoallergic neural transplantation group

取材时可见各组神经移植与周围组织界限清楚,

无明显粘连; 实验组和自体神经移植组移植表面血管再分布明显, 神经具有横纹、光泽, 神经断端略粗, 无明显神经瘤形成; 除空白对照组移植较正常神经略细小外, 其余两组直径与正常神经相似或略粗。实验组与自体神经移植组有髓神经纤维数、髓鞘厚度、神经组织面积比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。与空白对照组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。

3 讨论

组织工程修复周围神经长距离的缺损是近几年人们研究的热点问题, 并在种子细胞及支架材料上取得了很大的进展^[16-20]。但到目前为止, 仍没有一种桥接物能取得自体神经移植的修复效果。自体神经移植由于不存在免疫反应, 具有许旺细胞活性, 是目前各类神经修复材料效果最好的, 也是衡量其他神经替代材料的“金标准”^[21-24]。但由于来源受限, 残留供区感觉功能障碍, 供区神经较细小等原因而无法广泛应用于临床^[25-28]; 因此, 人们一直在寻找自体神经替代物来修复神经缺损。

同种异体神经与自体神经结构最为接近, 如果能消除其抗原性, 再将具有促进神经再生效果的自体种子细胞植入其内, 用来桥接神经缺损, 将有可能取代自体神经移植。已有研究表明, 脱细胞处理的同种异体神经去除了许旺细胞及髓鞘的同时, 保留了具有引导促进轴突生长的Laminin、胶原等成分^[29-30], 以及天然的三维立体空间结构, 基于此理论设计了该实验, 化学处理同种异体神经, 再将具有促进周围神经再生作用的BMSc植入其内, 用来桥接神经缺损。

实验结果表明, 实验组大鼠胫骨前肌湿质量比与自体神经移植无显著性差异; HRP逆行示踪实验证实再生神经恢复了轴浆流动, 提供了神经电生理恢复的形态学基础; 并且足底皮肤S-100蛋白免疫组织化学染色呈阳性反应, 从形态学上证实了感觉神经末梢的恢复; 从再生神经组织形态学及计量数据来看: 近端轴突都能通过移植到达远端, 且实验组和自体神经移植组神经纤维数目, 髓鞘厚度及神经干有效面积差异无显著性意义。这些都说明BMSc在周围神经再生过程中发挥作用; 现有的研究表明, BMSc在体外可以被诱导分化为类许旺细胞, 但是诱导过程繁琐, 诱导率较低, 且诱导剂有致畸作用, 因此, 体外诱导分化受到一定的限制。大多数学者认为, BMSc的分化方向与微环境“壁龛”(Niche)密切相关。有关“壁龛”的组织成分相当复杂, 不同组织的细胞微环境有着各不相同的因子, 可能是诱导进入组织的BMSc获得靶细胞的表型, 向不同细胞谱系分化的主要原因。因此作者将体外培养的BMSc与许旺细胞所附着生长的细胞外基质联合培养, 并将其植入周围神经再生的体内微环境中, 探讨其在神经再生过程中的作用。

实验结果显示植入BMSc的实验组对神经再生有明显的促进作用, 原因可能是神经断裂后, 神经两断端要发生华勒氏变性(Wallerian degeneration)许旺细胞分裂, 增殖形成Bungner带, 并分泌神经生长因子等多种神经营养因子、无细胞神经移植体内存在Laminin、Fibronin、胶原等成分, 以及神经移植后, 周围组织渗透的组织液都给BMSc生长、分化提供新的体内微环境, 在该微环境的诱导下BMSc分化为许旺细胞, 促进周围神经再生; 也可能是BMSc在体内微环境的刺激下, 分泌各种营养因子促进神经再生, 有关具体的机制还需要进行进一步研究。

实验结果证实骨髓间充质干细胞可以作为周围神经的种子细胞, 并且复合无细胞神经移植后能更好的修复神经缺损, 为周围神经组织工程的进一步研究和临床应用提供了新的方法及实验和理论依据。

4 参考文献

- [1] Robert Langer, Joseph P. Vacanti. Tissue engineering. Science. 1993;260:920-926.
- [2] Sugita N, Ishida O, Ikuta Y, et al. Interposed autologous nerve segment stimulates nerve regeneration in peripheral nerve allografts in a rat model. J Reconstr Microsurg. 2004;20(2):167-174.
- [3] Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G, et al. Reduction of postoperative perineural adhesions by Hyaloglise gel: an experimental study in the rat sciatic nerve. Neurosurgery. 2005;56(2):425-433.
- [4] Hontanilla B, Yeste L, Aubá C, et al. Neuronal quantification in cold-preserved nerve allografts and treatment with FK-506 through osmotic pumps compared to nerve autografts. J Reconstr Microsurg. 2006;22(5):363-374.
- [5] Fawcett J W, Keynes R J. Peripheral nerve regeneration. Annu Rev Neurosci. 1990;13:43-60.
- [6] Shen Z L, Berger A, Robert H, et al. A Schwann cell-Seeded intrinsic framework and its satisfactory biocompatibility for a bioartificial nerve graft. Microsurgery. 2001;21:6-11.
- [7] Schmitte R, Tipold A, Stein VM, et al. Genetically modified canine Schwann cells - in vitro and in vivo evaluation of their suitability for peripheral nerve tissue engineering. J Neurosci Methods. 2009;2:134-139.
- [8] Wang J, Ding F, Gu Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote cell proliferation and neurotrophic function of Schwann cells in vitro and in vivo. Brain Res. 2009;25:7-15.
- [9] Sun M, Downes S. Physicochemical characterisation of novel ultra-thin biodegradable scaffolds for peripheral nerve repair. J Mater Sci Mater Med. 2009;20(5):1181-1192.
- [10] Hudson T W, Evans GR, Schmidt CE. Engineering strategies for peripheral nerve repair. Orthop Clin North Am. 2000;31(3):485-498.
- [11] Liu C J, Sun J Z, Tong X J, et al. Jiepoukexue Jinzhan. 2003;9(3):197-200.
刘承吉, 孙景致, 佟晓杰, 等. 组织工程化天然神经支架的制备[J]. 解剖科学进展, 2003, 9(3):197-200.
- [12] Tong X J, Zhang C S, Cao D S, et al. Jiepou Xuebao. 2005;36(1):1-5.
佟晓杰, 张彩顺, 曹德寿, 等. 脱细胞同种异体神经移植桥接大鼠坐骨神经缺损促进神经-肌结构重建和功能恢复的实验研究[J]. 解剖学报, 2005, 36(1):1-5.
- [13] Tong X J, Liu C J, Zhang C S, et al. Jiepou Xuebao. 2004;35(3):230-233.
佟晓杰, 刘承吉, 张彩顺, 等. 脱细胞同种异体神经移植修复大鼠坐骨神经缺损的实验研究[J]. 解剖学报, 2004, 35(3):230-233.
- [14] Zhang C S, Lv G, Zhang J R, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(28):5429-5432.
张彩顺, 吕刚, 张基仁, 等. 无细胞神经移植复合骨髓间充质干细胞修复大鼠坐骨神经缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(28): 5429-5432.
- [15] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30.
中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.
- [16] Fawcett J W, Keynes R J. Peripheral nerve regeneration. Annu Rev Neurosci. 1990;13:43-60.
- [17] Shen Z L, Berger A, Robert H, et al. A Schwann cell-Seeded intrinsic framework and its satisfactory biocompatibility for a bioartificial nerve graft. Microsurgery. 2001;21:6-11.
- [18] Wu L C, Goettl VM, Madaie F, et al. Reciprocal regulation of nuclear factor kappa B and its inhibitor ZAC3 after peripheral nerve injury. BMC Neurosci. 2006;7:4-6.
- [19] Pfister BJ, Lwata A, Tuylor A G, et al. Development of transplantable nervous tissue constructs comprised of stretch-grown axons. J neurosci Methods. 2006;153(1):95-103.
- [20] Kemp SW, Walsh SK, Midha R. Growth factor and stem cell enhanced conduits in peripheral nerve regeneration and repair. Neurol Res. 2008;30(10):1030-1038.
- [21] Terzis J K, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: past, present, and future of nerve repair. J Resonstr Microsurg. 1997;13:215-225.
- [22] Gu HY, Chai H, Zhang JY, et al. Survival, regeneration and functional recovery of motoneurons in adult rats by reimplantation of ventral root following spinal root avulsion. Eur J Neurosci. 2004;190:2123-2131.
- [23] Arino H, Brandt J, Dahlin LB. Implantation of Schwann cells in rat tendon autografts as a model for peripheral nerve repair: long term effects on functional recovery. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2008;42(6):281-285.
- [24] Karagoz H, Ulkur E, Uygur F, et al. Comparison of regeneration results of prefabricated nerve graft, autogenous nerve graft, and vein graft in repair of nerve defects. Microsurgery. 2009;29(2):138-143.
- [25] Vanderfoot E. Functional outcomes of nerve grafts for the upper and lower extremities. Hand Clin. 2000;16:93-104.
- [26] Feng JW, Tang KH, Feng YH, et al. Zhonghua Xianwei Waike Zazhi. 2006;29(2):139-140.
冯经旺, 汤克沪, 冯远华, 等. 延迟一期显微手术修复外周神经损伤[J]. 中华显微外科杂志, 2006, 29(2):139-140.
- [27] Meek MF, Fresow R, Hawinkels H. Reconstruction of a 4-cm human median nerve gap by including an autogenous nerve slice in a bioabsorbable nerve conduit: case report. J Hand Surg Am. 2008;33(8):1443-1444.
- [28] Hontanilla B, Aubá C, Gorria O. Nerve regeneration through nerve autografts after local administration of brain-derived neurotrophic factor with osmotic pumps. Neurosurgery. 2007;61(6):1268-1274.
- [29] Kim BS, Yoo JJ, Atala A. Peripheral nerve regeneration using acellular nerve grafts. J Biomed Mater Res A. 2004;68(2):201-209.
- [30] Zhong H, Chen B, Lu S, et al. Nerve regeneration and functional recovery after a sciatic nerve gap is repaired by an acellular nerve allograft made through chemical extraction in canines. J Reconstr Microsurg. 2007;23(8):479-487.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 课题受辽宁省教育厅高校创新团队项目(2008T114)资助。

致谢: 在实验过程中得到了中国医科大学解剖教研室佟晓杰教授, 于频教授的指导和亲切关怀与帮助, 以及中国医科大学实验动物部提供的实验动物, 在此表示衷心的感谢。

利益冲突: 本文实验过程及结果和任何团体、组织没有任何利益冲突。

课题的意义: 骨髓间充质干细胞在体外可以被诱导分化为类许旺细胞, 但是诱导过程繁琐, 诱导率较低, 且诱导剂有致畸作用; 利用周围神经再生微环境中的各种营养因子诱导骨髓间充质干细胞分化为许旺细胞, 并促进周围神经再生。

课题评估的“金标准”: 评估该实验的“金标准”是自体神经移植修复周围神经缺损, 在本实验中作为对照组。

设计或课题的倚倚与不足: 体内神经再生微环境中哪些营养因子参与骨髓间充质干细胞诱导分化为许旺细胞, 以及具体机制尚需要进行进一步研究。

提供临床借鉴的价值: 人的同种异体神经在临床上来源丰富, 并且自体骨髓间充质干细胞取材方便, 体外扩增速度快, 该实验的成功可以为临床周围神经长距离缺损的修复提供一种新的神经移植, 为进一步建立人的组织工程人工神经移植库提供实验和理论依据。