

神经导管生物材料在神经修复中的应用★

刁云锋, 商崇智

Application of nerve conduit biomaterials in nerve repair

Diao Yun-feng, Shang Chong-zhi

Brain Center,
Affiliated Hospital of
Medical College of
CAPF, Tianjin
300162, China

Diao Yun-feng★,
Master, Physician,
Brain Center,
Affiliated Hospital of
Medical College of
CAPF, Tianjin
300162, China
zhonghuadajie2006
@163.com

Received: 2011-04-19
Accepted: 2011-05-24

Abstract

BACKGROUND: Nerve conduits made of natural or synthetic materials are used as tissue-engineered scaffolds for nerve bridging, and have a guiding and promoting effect on nerve regeneration.

OBJECTIVE: To summarize the application of nerve conduit biomaterials in nerve repair in recent years.

METHODS: Papers regarding application of nerve conduit biomaterials to repair nerve defects published in VIP database between January 2002 and December 2010 were researched by the authors using the keywords of "nerve conduit, biomaterials, nerve injury, nerve repair, nerve regeneration". Inclusion criteria: papers regarding application of nerve conduit biomaterials in nerve repair. Exclusion criteria: repetitive study and relatively old literature. Finally, 30 papers were included in this study.

RESULTS AND CONCLUSION: The clinical application of non-biodegradable nerve conduits is limited because of their non-absorbability and long-term harmful influence on nerve regeneration. Biodegradable materials can be degraded and adsorbed *in vivo*, which do not need to be taken out after implantation. However, there is no biodegradable material whose structure is the same as the natural scaffold of nerve. Biological derivative materials have a better biocompatibility and less rejection, and they also provide the extracellular matrix and collagen to be used as scaffolds. However, there is tubular collapse after ischemia, hypoplasia, absorbed scar tissue, hyperplasia, adhesion and so on. The application of nerve conduit biomaterials in nerve repair is promising. However, a class of materials alone is difficult to produce the ideal nerve conduit biomaterials. Combining the advantages of various materials and using neurotrophic factors, extracellular matrix components and Schwann cells to prepare new bioactive conduit biomaterials, will be conducive to the further development of nerve repair.

Diao YF, Shang CZ. Application of nerve conduit biomaterials in nerve repair. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(34): 6424-6427. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 神经导管是由天然或人工合成材料制成的、用于桥接神经断端的组织工程支架材料, 具有引导和促进神经再生作用。

目的: 总结近年来常用的神经导管生物材料在神经修复中的应用。

方法: 由作者应用计算机检索维普数据库中神经导管生物材料在神经修复中应用有关的文章, 检索时限 2002-01/2010-12。检索关键词: 神经导管; 生物材料; 神经损伤; 神经修复; 神经再生。纳入标准: 与神经导管生物材料在神经修复中应用有关的文章。排除标准: 重复研究或较陈旧文献。根据纳入排除标准共保留相关文献 30 篇。

结果与结论: 非生物降解材料由于其不可吸收性和对再生神经的远期不良影响使临床应用受到限制。生物降解材料在神经再生完成后可在体内降解吸收, 无需二次手术取出, 但目前未能利用生物降解材料完全仿制出具有天然神经结构的支架。生物衍生材料生物相容性好、排异反应小, 可提供细胞外基质、胶原, 起支架作用, 但缺血后存在管形塌陷、再生不良、吸收瘢痕组织、增生及粘连等问题。神经导管生物材料在神经修复中的应用前景广阔, 但单一一类材料难以制作出理想的神经导管生物材料, 通过结合各类材料的优点, 与神经营养因子、细胞外基质成分和许旺细胞等联合应用, 制备新型具有生物活性的导管材料, 将有利于神经修复进一步发展。

关键词: 神经导管; 生物材料; 神经损伤; 神经修复; 神经再生

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.34.038

刁云锋, 商崇智. 神经导管生物材料在神经修复中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(34): 6424-6427. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

武警医学院附属医院
脑系科中心, 天津
市 300162

刁云锋★, 男,
1981年生, 河北省
深泽县人, 汉族,
2005年河北医科
大学毕业, 硕士,
医师, 主要从事神
经外科学的研究。
zhonghuadajie20
06@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2011)34-06424-04

收稿日期: 2011-04-19
修回日期: 2011-05-24
(20110519016/D-W)

0 引言

随着国民经济和交通事业的发展, 神经损伤的发病率逐年上升, 自体神经移植是临床修复神经缺损最经典的方法^[1], 该方法在缝合技巧上已经达到了非常精细的程度。但仍存在着因吻合口瘢痕、运动感觉神经轴突错位生长等导致疗效欠佳的问题。这不但增加了患者的手术部位, 而且可造成供区的功能障碍^[2], 异体神经移植也被应

用, 但需要联合应用免疫抑制剂, 严重影响患者的生活质量, 并且移植成功率较低^[3]。长期以来, 临床对周围神经损伤的修复仍不理想, 对粗大、长段神经缺损和多发性神经损伤更是无计可施。

人们一直都在探索并寻找能够有效取代自体移植神经的桥接物^[4-6], 20世纪70年代后期神经导管开始逐步应用。所谓神经导管是指桥接于神经断端间非神经来源的生物或人工合成管道, 是具有特定三维结构和生物活性的复合体, 具有引导轴突再生、避免外生和形成神经瘤、防止结

缔组织浸润形成瘢痕、黏附支持细胞、保持轴突再生所需的神经营养生长因子浓度等优点,因而能达到引导和促进神经再生的目的。运用神经导管修复神经损伤的手术方式就称作神经导管桥接修复术^[7]。近年来随着科学技术的发展,神经导管生物材料也在不断更新。

根据材料的不同,神经导管可分为3大类:生物衍生材料、生物可降解材料、非生物降解材料。理想的神经导管首先要满足神经细胞生长所需要的基本要求,即:①导管降解能够和神经恢复同步,且完全降解。②良好的组织相容性和无毒性。③具有光滑的内表面,避免影响再生神经的生长,并且易于细胞生长和黏附。④管壁具有选择透过性,能够从外界组织中吸取营养物质。⑤良好的物理机械性能和柔韧性。⑥易于加工成型。本文将对几种常用神经导管生物材料的生物学特性、组织相容性及其应用效果等进行分析。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 与神经导管生物材料在神经修复中应用有关的文章、排除标准:重复研究或较陈旧文献。

1.2 资料提取策略 由作者应用计算机检索维普数据库(<http://www.cqvip.com/>)中与神经导管生物材料在神经修复中应用有关的文章,检索时限2002-01/2010-12。检索关键词:神经导管;生物材料;神经损伤;神经修复;神经再生。

1.3 对纳入文献的评价 文献类型主要为临床非随机对照研究,病例分析及综述文献。根据纳入排除标准共保留相关文献30篇。

2 结果

2.1 生物衍生材料 用生物衍生材料作为神经导管,克服了自体神经来源有限的难题。常用的有:肌肉、小肠黏膜下层、羊膜、静脉等。因为它们都含有基底膜,与许旺细胞基底膜相似,为许旺细胞迁入提供有利环境,而许旺细胞的迁入是轴突长入移植体的先决条件^[8];同时基底膜中含粘连蛋白、纤维连结蛋白和胶原,这些成分都能促进轴突生长^[9]。但这些材料在缺血后存在管形塌陷、再生不良、吸收瘢痕组织、增生及粘连等问题。

肌肉:目前采用肌肉移植促进神经再生的技术包括两种不同的方法,一种是采用预处理的骨骼肌,另一种是采用新鲜骨骼肌,制成肌肉基底膜的同轴定向导管,用于桥接神经断端。肌肉神经导管的优点:①充足的移植材料供给,能制作成各种形态和尺度适合需要的肌肉移植体。②没有供区功能缺陷。③具有免疫相容性,无异物排斥反应。④价格便宜。肌肉神经导管的缺点:桥接的神经缺损长度受限。

小肠黏膜下层:小肠黏膜下层的组成与结构类似天然结缔组织的细胞外基质,含有葡萄糖胺聚糖和糖蛋白,如透明质酸酶、肝素、硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素A和硫酸软骨素B^[10]。小肠黏膜下层具有特殊的生物学特性,能诱导不同结缔组织位点专一的重塑。而且含有对再生过程至关重要的功能生长因子。因此,小肠黏膜下层具有以下优点^[11]:①在异体宿主中无明显的免疫排斥反应。②与局部生物力学和微环境相符,促进组织重塑。③在特殊组织中加速细胞增殖分化。④诱导机体抵抗感染。⑤材料容易获得。小肠黏膜下层与许旺细胞有良好的生物相容性,许旺细胞接种于小肠黏膜下层能够成为修复长段周围神经缺损修复的替代品^[12]。

羊膜:是一种天然高分子生物材料,含胶原、糖蛋白、蛋白多糖、整合素和板层体等多种成分,它表达多种生长因子及其mRNA的相关蛋白,能为细胞的增殖、分化提供丰富的营养成分,有利于细胞的生长繁殖。羊膜的优点:①生物相容性好、排异反应小。②可吸收。③来源广泛、取材方便。④储存方便,具有良好的渗透性。

静脉:静脉管壁薄,利于营养物质弥散,也利于神经趋化物质发挥作用。其机制是因为静脉外膜上含有植物神经纤维网及其伴随的许旺细胞、静脉段取出后处于失神经支配状态,其上的许旺细胞将会发生活化、增殖、分泌等一系列生物活性活动。优点:①自体静脉来源广,取材易,对供区无明显影响。②组织相容性好,无排斥反应。③既有利于神经再生营养物质的扩散,又能阻挡周围结缔组织的侵入。缺点:①静脉容易塌陷,而且其中的成纤维细胞易形成瘢痕,阻碍神经生长。②由于静脉是半通透性材料,有可能导致远端分泌的神经营养趋化因子经静脉导管弥散到近端时浓度较低。

2.2 生物可降解材料 用生物可降解材料制备神经导管可以为再生神经提供一个暂时性的环境,当神经再生完成以后,神经导管可以降解,被体内吸收并最终排出体外,这样就避免对新生神经造成压迫及以后的炎症,避免二次手术取出导管,减轻患者的痛苦,是一种有应用前景的神经修复技术,但目前未能完全仿制出具有天然外周神经结构的支架。生物可降解材料使用一段时间后有时会产生溶胀,使管腔变小,妨碍神经再生;降解过程中释放出化学物质,可能会阻碍神经再生。

2.2.1 高分子聚合材料 常用的有聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯(PCL)、聚羟基丁酸酯(PHB)等。

聚乙醇酸(PGA):1999年商品名为Neurotube的医用聚乙醇酸导管在美国境内销售。研究显示,Neurotube桥接修复指神经切割伤(神经缺损 < 4 mm)的疗效优于端端吻合术;桥接修复指神经缺损(神经缺损 $0.4\sim 3.0$ cm)的疗效优于自体神经移植^[13]。然而由于工程技术上的原因,可吸收的人工合成导管的内径普遍细小,且Neurotube价格昂贵,至今仍未获得推广应用。

聚己内酯(PCL): 具有优良的生物相容性和降解性。Bender等^[14]将聚己内酯制备成多通道导管, 其力学测试及体外降解实验表明该材料是用于神经修复的有应用前景的材料之一。

聚羟基丁酸酯(PHB): 是微生物在不平衡生长条件下储存于细胞内的一种高分子聚合物, 广泛存在于自然界许多原核生物中, 具有生物可降解性、生物相容性、压电性、光学活性、无毒性、无刺激性、无免疫原性等特殊性质。

2.2.2 胶原 是细胞外基质的主要成分之一, 具有很好的神经亲和性能, 是制备神经导管的最好材料之一, 是因为它有良好的生物相容性和理想的弹力强度, 可以为细胞所识别, 对细胞也有趋化性; 不仅为细胞提供支持保护作用, 而且与细胞的粘附、生长、表达均有密切关系。但是胶原的力学性能较差, 需要使用交联剂改善其机械性能。

2.2.3 丝素 是一种源于蚕丝的天然高分子纤维蛋白质, 具有良好的生物相容性, 并有一定的可降解性, 降解产物主要为游离氨基酸等, 经研究其本身不仅对组织无毒、无不良反应, 还对皮肤、牙周组织有营养修复的能力^[15-16]。丝素是一种有效的面神经缺损桥接替代物, 可以促进和引导再生轴突通过, 为神经再生提供适宜的低阻力通道和再生微环境, 具有潜在临床应用价值^[17]。

2.2.4 纤维素 是自然界最为丰富的可再生资源, 来源极为广泛, 具有良好的生物相容性; 植入体内后, 可降解为无毒产物, 在体内不易引起异物免疫排斥反应。导管制备工艺简便, 具备良好的塑形性及适宜的机械性能(强度, 柔韧性), 其表面特性和力学参数与组织工程所

要求的性能基本吻合。新型纤维素导管同Schwann细胞具有良好的生物相容性, 纤维素组织工程化神经可有效修复长段周围神经缺损。

2.2.5 甲壳素 又称几丁质, 是一种天然的高分子生物材料, 化学本质为多糖纤维素。研究表明, 甲壳素及其衍生物对人体无毒性、无刺激性、无免疫原性, 不引起溶血, Ames-试验阴性, 同时还可促进平滑肌细胞及内皮细胞再生和抑制成纤维细胞生长。甲壳素为构成细菌壁的主要多糖纤维素, 可被溶菌酶溶解。

2.2.6 壳聚糖 是一种天然多糖, 是一种良好的神经修复材料, 可以在体内降解为单糖, 对神经细胞基本无毒害作用。优点: ①降解速度可调节。②壳聚糖溶液具有良好的成膜性, 可通过旋转蒸发法或冷冻干燥法将其加工成管。③来源丰富, 生物相容性好。④能抑制成纤维细胞的生长, 减少瘢痕的形成, 同时能够促进内皮细胞生长。⑤有利于血管的发生, 在神经修复中为再生的轴突提供营养。

2.3 非生物降解材料 最常用的生物非降解性神经导管生物材料是硅胶管, 其它还有聚乙烯、聚氯乙烯、聚四氟乙烯、脱钙骨管、聚氨酯管等等。这些材料虽然能为神经再生起到通道作用, 但由于他们不能在体内被降解和吸收, 植入人体后以异物形式在原位存留, 在神经修复后会成为异物对神经产生刺激、使神经产生异物反应, 并且再生的神经位于管内易出现长期的并发症, 包括神经纤维化, 慢性神经压迫和炎症反应, 因此必须再行二次手术将其取出。临床应用受到限制。

2.4 常用的神经导管支架材料及实验研究 见表1。

表1 实验研究中常用的神经导管支架材料

作者及发表杂志	材料	实验结果	实验结论
胡庆柳等 ^[18] 《第一军医大学学报》	人发角蛋白(HHK)	解剖观察发现, 神经两断端之间以及 HHK 导管的腔隙被白色新生组织充满, 人发部分消失, 残余的人发易脆易断。在光镜下可见人发周围大量再生的许旺细胞和较幼稚的神经纤维, 神经纤维无序排列。人发被初步降解。术后 1 年, 人发被完全降解, 神经缺损部位修复完好。	HHK 导管可诱导神经纤维再生, 跨过 10 mm 的缺损间隙, 从而修复神经缺损。HHK 是制作神经导管的较为理想的材料。
严小莉等 ^[19] 《交通医学》	丝素蛋白导管	丝素蛋白导管对 TA97、TA98、TA100、TA102 在加与不加 S9 条件下均无致突变性。	在本试验条件下丝素蛋白人工神经导管无直接或间接致突变性。
谢峰等 ^[20] 《组织工程与重建外科杂志》	几丁糖-聚乳酸复合生物材料	在细胞毒性实验中, 复合材料浸提液培养 2 天后及 5 天后, 细胞相对增殖度(RGR)为 83.67%, 96.41%。致敏实验显示新复合材料浸提液致敏率为 0 级。实验证明新复合材料无细胞毒性、无致敏性。	几丁糖、聚乳酸通过适当比例结合制作的复合生物材料具有良的物理性能及生物相容性, 符合制备神经导管的理化要求。
魏海刚等 ^[21] 《新医学》	甲壳素涂层的聚丙交酯-乙交酯共聚物(PGLA)神经导管	术后 5 周, 实验组动物 17% 静止时有下唇口轮匝肌轻微运动, 切断导管可见有明显的再生神经纤维沿导管内壁生长; 术后 14 周, 可见再生的有髓神经纤维粗大, 分布均匀, 面肌联带运动较少。	联合应用神经营养因子 Neurturin 及以甲壳素涂层的 PGLA 神经导管修复面神经缺损, 再生神经质量优于自体神经修复。
谢峰等 ^[22] 《整形再造外科杂志》	几丁糖-生物膜复合导管	12 例中 8 例感觉神经损伤, 2 例运动神经受损, 2 例长段神经移植。随访为 6~20 个月, 8 例感觉恢复 S3 或 S3+, 1 例运动恢复 M3, 1 例 M4。2 例电击伤患者感觉功能恢复为 S2。	应用神经导管套入缝合合法能有效修复周围神经损伤。
张凤久等 ^[23] 《包头医学院学报》	壳聚糖神经导管	壳聚糖神经导管组 12 周后神经已经长过缺损段, 神经传导功能恢复。	壳聚糖神经导管能够有效的桥接 10 mm 长的大鼠坐骨神经缺损, 可应用于周围神经缺损的治疗, 同时可以作为进一步开发组织工程化的人工神经的良好载体。
谭学新等 ^[24] 《中国医科大学学报》	丝素-壳聚糖神经导管	随时间推移, 兔面神经缺损成功再生。	丝素-壳聚糖神经导管可有效促进兔面神经缺损修复并引导神经再生。神经电生理检查可有效地反映神经缺损修复的功能性变化。
沈华等 ^[25] 《中国美容医学》	聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLGA)神经导管	术后 12 周各组再生神经已通过神经导管长入远端, 肌电图, 苏木精-伊红染色和图像分析结果表明 A 组再生神经轴突数量及再生神经质量优于 B 组 ($P < 0.05$); C 组优于 A、B 组。	壳聚糖涂层并预置引导纤维的神经导管能有效修复周围神经缺损。

续表 1

作者及发表杂志	材料	实验结果	实验结论
赵红斌等 ^[26] 《生物医学工程与临床》	含 0.25 g 川芎嗪和无川芎嗪的胶原神经导管	京尼平交联前后胶原纤维结构发生明显改变, 交联后胶原纤维排列致密, 胶原纤维之间形成不规则孔隙且韧性增强; 川芎嗪能促进 MSC 表达神经元特异性烯醇酶并向神经细胞分化; 神经导管与 MSC 复合培养两者具有良好的组织相容性; 复合川芎嗪的胶原神经导管能促进缺损神经的修复。	构建的组织工程化胶原神经导管能有效修复周围神经缺损。
沈尊理等 ^[27] 《中华显微外科杂志》	睫状神经营养因子涂层的聚羟基乙酸聚乳酸神经导管	神经导管血管化良好且大部分降解吸收, 再生神经均已通过所有神经导管。A 组与 C 组的神经传导速度和神经轴突计数差异无统计学意义, 而 A 组和 C 组的数据均优于 B 组。A 组和 C 组的犬基本恢复正常行走步态, 而 B 组犬仍有跛行。	脉冲等离子体方法涂层 CNTF 的 PGLA 神经导管能有效修复犬 2.5 cm 胫神经缺损, 取得与自体神经相近的效果。
魏欣等 ^[28] 《上海医学》	几丁糖-胶原复合膜神经导管	5 mm 间隙组的神经再生质量与对照组相似, 10 mm 间隙组的神经再生质量稍差, 直接吻合组包膜后可防止神经瘤的形成。术后几丁糖-胶原复合膜有明显的降解吸收。	几丁糖-胶原复合膜神经导管可用来修复周围神经损伤。
赵文等 ^[29] 《中国组织工程研究与临床康复》	碳纳米管增强型复合材料神经导管	应用碳纳米管增强型复合材料神经导管可有效地重建副神经缺损大鼠斜方肌的运动功能。术后再生神经电生理与组织学指标检测结果与自体神经移植的疗效相当, 部分指标结果超过自体神经移植。	碳纳米管增强型复合材料神经导管是桥接修复周围神经的理想材料。
廖文等 ^[30] 《中国组织工程研究与临床康复》	壳聚糖神经导管复合自体骨髓间充质干细胞。	术后 12 周实验组运动神经传导速度及波幅明显高于细胞外基质凝胶组; 实验组腓肠肌湿质量恢复率明显高于细胞外基质凝胶组; 术后 12 周实验组有髓神经纤维密度、神经纤维有效面积、有髓神经纤维数量、直径及髓鞘厚度均优于细胞外基质凝胶组。	壳聚糖神经导管复合自体骨髓间充质干细胞能够促进周围神经的再生并可以作为种子细胞构建人工神经应用于周围神经缺损的修复。

3 小结

神经导管生物材料在神经修复中的应用前景广阔, 但单用一类材料难以制作出理想的神经导管生物材料, 通过结合各类材料的优点, 以获得一种理化性能及生物相容性均较理想的新型复合物材料, 例如自体静脉加肌肉复合导管是临床上常见的复合组织导管, 其最大的优点是能在不影响疗效的前提下修复大于 3 cm 的神经缺损。还可以通过与神经营养因子、细胞外基质成分和许旺细胞等联合应用, 制备新型具有生物活性的导管材料, 例如填充许旺细胞的复合组织导管已成为近来研究的重点。随着材料学、分子生物学等学科的发展, 新型导管的不断问世, 将有利于神经修复进一步发展。

4 参考文献

- [1] Matsuyama T, Mackay M, Midha R. Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000; 40(4):187-199.
- [2] Dahlin LB. Techniques of peripheral nerve repair. *Scand J Surg*. 2008;97(4):310-316.
- [3] Rustemeyer J, Dicke U. Correlation of three sciatic functional indices with histomorphometric findings in a rat sciatic nerve allograft repair model. *Microsurgery*. 2009;29(7):560-567.
- [4] Yu H, Peng J, Sun H, et al. Effect of controlled release nerve growth factor on repairing peripheral nerve defect by acellular nerve graft. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2008; 22(11):1373-1377.
- [5] Apel PJ, Garrett JP, Sierpinski P, et al. Peripheral nerve regeneration using a keratin-based scaffold: long-term functional and histological outcomes in a mouse model. *J Hand Surg Am*. 2008;33(9):1541-1547.
- [6] Valmikinathan CM, Tian J, Wang J, et al. Novel nanofibrous spiral scaffolds for neural tissue engineering. *J Neural Eng*. 2008;5(4): 422-432.
- [7] Neubauer D, Graham JB, Muir D. Chondroitinase treatment increases the effective length of acellular nerve grafts. *Exp Neurol*. 2007;207(1):163-170.
- [8] Fansa H, Keilhoff G. Comparison of different biogenic matrices seeded with cultured Schwann cells for bridging peripheral nerve defects. *Neurol Res*. 2004;26(2):167-173.
- [9] Chen YS, Hsieh CL, Tsai CC, et al. Peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers filled with collagen, laminin and fibronectin. *Biomaterials*. 2000;21(15):1541-1547.
- [10] Hurst RE, Bonner RB. Mapping of the distribution of significant proteins and proteoglycans in small intestinal submucosa by fluorescence microscopy. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2001;12(11): 1267-1279.
- [11] Campodonico F, Benelli R, Michelazzi A, et al. Bladder cell culture on small intestinal submucosa as bioscaffold: experimental study on engineered urothelial grafts. *Eur Urol*. 2004;46(4):531-537.
- [12] Su Y, Zeng BF, Zhang CQ, et al. Study of biocompatibility of small intestinal submucosa (SIS) with Schwann cells in vitro. *Brain Res*. 2007;1145:41-47.
- [13] Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, et al. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106(5): 1036-1045.
- [14] Bender MD, Bennett JM, Waddell RL, et al. Multi-channelled biodegradable polymer/CultiSpher composite nerve guides. *Biomaterials*. 2004;25(7-8):1269-1278.
- [15] Li M, Ogiso M, Minoura N. Enzymatic degradation behavior of porous silk fibroin sheets. *Biomaterials*. 2003;24(2):357-365.
- [16] Hutmacher DW, Schantz T, Zein I, et al. Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling. *J Biomed Mater Res*. 2001;55(2):203-216.
- [17] 陆艳, 迟放鲁, 赵霞, 等. 丝素导管修复面神经缺损的实验研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(8):603-606.
- [18] 胡庆柳, 朴英杰, 邹飞. 人发角质蛋白导管修复周围神经缺损的实验研究[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(9):784-787.
- [19] 严小莉, 赵微加, 赵亚红, 等. Ames 实验对丝素蛋白人工神经导管遗传毒性的研究[J]. 交通医学, 2009, 23(5):459-464.
- [20] 谢峰, 李青峰, 赵林森, 等. 几丁糖-聚乳酸复合生物材料神经导管的预构建[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2005, 2(1):42-46.
- [21] 魏海刚, 李蜀光, 邱雅, 等. 联合应用神经营养因子和人工神经导管修复兔面神经缺损的实验研究[J]. 新医学, 2010, 41(5):307-309.
- [22] 谢峰, 李青峰, 顾彬, 等. 神经导管修复周围神经损伤的临床应用[J]. 整形再造外科杂志, 2004, 1(3):144-146.
- [23] 张凤久, 赵志英, 刘启, 等. 神经导管修复大鼠坐骨神经缺损实验研究[J]. 包头医学院学报, 2010, 26(3):14-16.
- [24] 谭学新, 马丽, 李波, 等. 丝素-壳聚糖神经导管修复兔面神经缺损的神经电生理变化[J]. 中国医科大学学报, 2009, 38(4):253-255.
- [25] 沈华, 沈尊理, 张佩华, 等. 壳聚糖神经导管修复犬胫神经缺损的实验研究[J]. 中国美容医学, 2006, 15(6):635-637.
- [26] 赵红斌, 马敬, 杨银书, 等. 胶原神经导管修复周围神经缺损的实验研究[J]. 生物医学工程与临床, 2010, 14(2):100-104.
- [27] 刘世清, 李皓桓, 彭昊, 等. 睫状神经营养因子涂层的聚羟基乙酸聚乳酸神经导管修复犬胫神经缺损[J]. 中华显微外科杂志, 2006, 29(5): 347-349.
- [28] 魏欣, 劳杰, 顾玉东, 等. 几丁糖-胶原复合膜促进周围神经再生的实验研究[J]. 上海医学, 2001, 24(9):534-537.
- [29] 赵文, 张志愿, 孙坚, 等. 碳纳米管增强型天然复合材料神经导管修复大鼠胫神经缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(47): 9236-9240.
- [30] 廖文, 刘淑红, 张世强, 等. 壳聚糖导管复合自体骨髓间充质干细胞修复大鼠 13mm 坐骨神经缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(18):3517-3522.