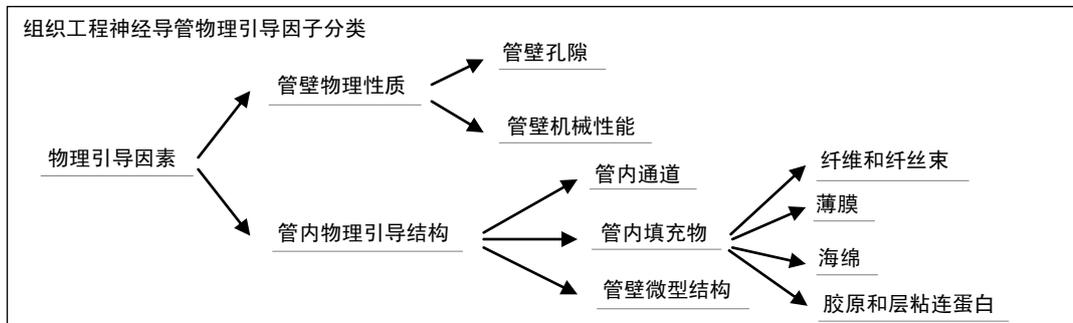


# 神经导管的物理引导因素

项 洪<sup>1</sup>, 吴屹冰<sup>1</sup>, 魏 鹏<sup>1</sup>, 尹 俊<sup>2</sup>, 戴光立<sup>1</sup> (宁波市第一医院, 浙江省宁波市 315000; <sup>2</sup>浙江大学, 浙江省杭州市 310000)  
DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0764 ORCID: 0000-0002-1806-9634(项洪)

文章快速阅读:



项洪, 男, 1991年生, 江西省上饶市人, 汉族, 2016年大连医科大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事显微外科、周围神经修复研究。

通讯作者: 戴光立, 工程师, 宁波市第一医院工程, 浙江省宁波市 315000

中图分类号: R318

文献标识码: A

稿件接受: 2017-12-23



文题释义:

**组织工程神经导管:** 中空圆柱管型结构, 由天然或人工材料制备而成, 内部可营造神经再生微环境, 桥接于损伤神经两断端, 可促进轴突和施万细胞在管内移动, 从而促进神经再生。目前越来越多地应用于周围神经损伤修复中, 相比传统的神经断端吻合和神经移植具有明显优势, 未来有望取代传统术式成为周围神经损伤修复的金标准。

**物理引导因素:** 组织工程神经导管内微型或纳米结构, 为单纯物理结构, 不涉及生物化学范畴, 对神经在管内的再生起到拓扑引导的作用, 从而促进神经修复。目前研究设计的神经导管, 多数添加了不同类型的物理引导因素, 包括管内物理填充物、管内通道、管壁沟槽等, 不同程度促进神经细胞的迁移和轴突再生。

摘要

**背景:** 组织工程神经导管目前被广泛应用于周围神经损伤修复中, 在导管内添加不同物理引导因素, 具有提高修复神经缺损的潜力。

**目的:** 从管壁物理性质和管内物理引导方式两方面, 归纳总结组织工程神经导管物理引导因素的研究进展。

**方法:** 用计算机检索 web of science、万方数据库 1980 至 2017 年间发表的文献, 中、英文检索词分别为“组织工程, 神经导管, 周围神经, 损伤, 物理结构”和“tissue engineering, nerve conduit, peripheral nerve, injury, scaffold, topological cues”。

**结果与结论:** 早期周围神经损伤主要通过自体神经移植和异体神经移植进行修复, 然而其存在的缺点无法避免。组织工程神经导管作为桥接神经两断端的支架, 避免了自体神经移植和异体神经移植的缺点。相关实验在神经导管内添加物理引导因素, 证实具有更好的促进神经再生效果。如果神经导管在物理引导因素的设计上达到最优的平衡, 结合生物化学因素的引入, 将达到最优的促进神经修复效果, 未来可以作为周围神经损伤修复的首要选择。

**关键词:**

神经材料; 周围神经; 损伤; 神经导管; 物理结构; 国家自然科学基金; 生物材料

**主题词:**

生物相容性材料; 周围神经; 组织工程

**基金资助:**

国家自然科学基金青年项目(11402056); 宁波市第二批科技项目(2017A610215)

## Physical guidance cues of nerve conduits

Xiang Yang<sup>1</sup>, Wu Yi-bing<sup>1</sup>, Wei Peng<sup>1</sup>, Yin Jun<sup>2</sup>, Dai Guang-li<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China; <sup>2</sup>Zhejiang University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China)

**Abstract**

**BACKGROUND:** A tissue-engineered nerve conduit for peripheral nerve repair is a popular alternative to peripheral nerve repair recently. Adding various physical guidance cues result in better outcome of regeneration of defected nerve.

**OBJECTIVE:** To conclude the physical guidance cues in two aspects, including conduit luminal wall property and intraluminal guidance structures.

**METHODS:** We searched WanFang database and Web of Science database for relevant literature published from 1980 to 2017 using the keywords of “tissue engineering; nerve conduit; peripheral nerve; injury; scaffold; topological cues” in Chinese and English, respectively.

Xiang Yang, Master, Physician, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Dai Guang-li, Engineer, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

**RESULTS AND CONCLUSION:** Autograft and allograft are two main methods for peripheral nerve repair, but both of them have some inescapable disadvantages. Tissue-engineered nerve conduit as a scaffold bridging the nerve gap overcomes the above-mentioned disadvantages. In relative experiments, the introduction of physical guidance cues to the nerve conduit is proved to improve nerve regeneration. If physical guidance cues within nerve conduit achieve an optimal balance, the tissue-engineered nerve conduit with the introduction of biochemical guidance cues will achieve optimal outcome in nerve regeneration, and thus it seems to be the first choice for peripheral nerve repair in the future.

**Subject headings:** Biocompatible Materials; Peripheral Nerves; Tissue Engineering

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 11402056; the Second-Batch Scientific Research Program of Ningbo City, No. 2017A610215

## 0 引言 Introduction

周围神经损伤的发生较为普遍,全世界每年有超过100万人遭受该疾病的困扰。该病通常由各种外伤引起,比如交通事故、工程事故、战争等,占有所有外伤的3%<sup>[1]</sup>;也可能由医源性损伤、肿瘤侵袭、感染等引起。周围神经损伤中,上肢神经损伤占到81%的比例,下肢神经损伤占到9%的比例,比较常见的是桡神经损伤,其次是尺神经损伤和正中神经损伤,因此上肢较容易发生功能障碍<sup>[2-3]</sup>。周围神经损伤症状表现差异较大,轻者伴随轻微的感觉及功能障碍,重者功能丧失或者伴随难以根治的神经性疼痛,但是无论轻重都会对患者的生活和工作产生影响。纯感觉神经损伤会造成其支配区域出现不同程度的感觉障碍,对运动功能不会造成很大影响,可选择性修复;而纯运动神经和混合神经支配肌肉的功能,一旦损伤,可导致肢体功能完全或部分丧失,故需要尽量修复以获得更好的临床效果<sup>[4]</sup>。如此,更好地修复损伤的周围神经,是临床迫切需要解决的问题。

周围神经损伤后发生一系列复杂的病理生理变化,第一度损伤可不出现组织形态学上的改变或只出现损伤远端脱髓鞘反应,二度及以上损伤均会出现神经纤维变性<sup>[5-6]</sup>。周围神经损伤后局部出现损伤性反应,一般形成一个炎性反应区域,严重者出现纤维增生、瘢痕形成。由于损伤使神经元胞体对其远端突起的营养中断,导致损伤远端神经变性,这种变性在有髓纤维称为Waller变性<sup>[7]</sup>。而损伤近端神经纤维也会出现逆行性改变,类似于远端的神经变性,不过一般不超过一个朗飞氏结。周围神经损伤后修复性再生与变性是同时进行的,断端远侧的神经和靶组织释放一些化学物质,能够诱导近端轴突发生阿米巴样运动,从而向相应的方向延长生长<sup>[8-10]</sup>。但是当神经干完全离断且缺损大于2 cm时,神经基本无法实现自我修复,此时神经移植显得很有必要<sup>[11]</sup>。神经移植包括自体移植和异体移植,一直来自体神经移植是修复周围神经缺损最理想的手术方式,也是衡量各种神经桥接材料的“金标准”。自体移植多取患者自身腓肠神经、皮神经等为供体<sup>[12-13]</sup>,自体移植无免疫排斥反应且能修复较长间隙缺损,然而也有其缺点:需二次手术以取得供体神经,并且供体部位受损;供体很难取到大小、直径与受体区域相匹配的神经;患者移植区域出现神经瘤的风险增大;手术过程费用高,患者负担大<sup>[14-15]</sup>。临床上,自体神经移植只适用于间隙小于5 cm的神经断端。异体移植神经取自于尸体<sup>[16-17]</sup>,优点是可根据患者

需要选择特定尺寸的神经,但是缺点是患者术后需接受大约18个月的全身免疫抑制治疗<sup>[18]</sup>,如此增加继发感染和肿瘤形成的概率,临床上只适用于小于4 cm的神经间隙。随着组织工程学的发展,特别是神经组织方面,天然的及人造的神经移植体广泛面世,作为组织工程神经支架逐渐取代了传统的神经修复方式。美国食品药品监督管理局(FDA)批准了一种称为“Avance”的异体去细胞神经产品<sup>[19]</sup>,但是由于去细胞过程中不可控的物理及化学因素影响,导致Avance内的神经细胞外基质成分遭到一定程度的破坏,影响了其在神经修复中的应用<sup>[20]</sup>。另一种可以替代自体神经移植的组织工程神经材料——神经导管,是由生物材料或人工合成材料制备而成,目前正被尝试用来修复周围神经损伤。

1882年,第1例神经导管的研究取得成功,用中空骨性导管修复了狗30 mm的神经间隙<sup>[21]</sup>。1944年Weiss等提出组织工程神经导管的概念,是由具有生物相容性的生物或非生物材料合成的复杂管状样结构,临床上将神经两断端放于导管内,神经断端近端轴突贴着导管内壁生长<sup>[22]</sup>。1984年,Longo等<sup>[23]</sup>提出了“神经再生室”理论,认为相比于神经直接吻合,在神经断端保留合适间隙具有更好的修复效果,神经导管可对神经断端间隙起到保护作用,同时可引导神经再生。随着再生理论的完善,神经导管需求量增多,发展也越来越快。目前理想的神经导管应具备以下特点:可为神经纤维提供足够的机械支撑强度;可引导再生轴突从近端向远端神经干移动;能够促进神经刺激因子聚集,进而引导神经再生;尽可能减少瘢痕组织的形成。简言之,神经导管应该为神经再生提供一个合适的微环境<sup>[24]</sup>。损伤神经在导管内的再生<sup>[25]</sup>,简单地说可以分为5个时期:①液体充盈期:为移植后第1天,神经两断端分泌富含促神经生长因子和非细胞成分基质前体的液体,在导管内聚集,形成液体充盈再生室;②基质桥形成期:发生在随后的1周,在神经断端之间,非细胞成分基质前体形成一纵轴支架,也称为“纤维电缆”,起到桥梁和支架的作用;③细胞移行期:移植后第2周,神经断端间分泌许旺细胞和成纤维细胞、内皮细胞的混合物,这些细胞沿着“纤维电缆”迁移,在神经导管中汇合,形成一基质桥,也称为“成宾格内氏神经胶质带”;④轴突生长期:移植后第3周,近端长出的再生轴突沿着基质桥生长,逐步到达靶目标;⑤髓鞘生成期:大约移植后第4周,再生轴突到达靶目标,和许旺细胞共同形成髓鞘。

神经导管作为连接神经断端的结构,需要具备较多重要性质:可加入支持细胞,具有良好的生物相容性;可自行降解,有一定的孔隙特性;具有较好的强度和柔韧性,在两者间取得平衡;能与促神经生长因子反应<sup>[26]</sup>。合适的材料是神经导管具备重要性质的基础,材料的制作、弹性系数、降解率、强度及柔韧性等性质需重点考虑<sup>[27-28]</sup>,神经导管材料主要为生物或人工合成材料。生物材料主要取自动物体内组织,具有良好的生物相容性。生物材料包括血管、肌肉和肌腱;也包括天然聚合物,比如壳聚糖、胶原等。人工合成材料主要分为不可降解和可降解两类,不可降解人工材料主要为硅胶、聚四氟乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物等,可降解人工材料主要包括聚乳酸、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物等。然而,研究证明中空神经导管在人体内能修复的最长神经缺损为4 cm,在大鼠坐骨神经模型中为1.5 cm<sup>[29-30]</sup>,所以为了提高神经导管修复能力,需在导管内添加物理引导因素和生物化学引导因素。生物化学引导因素是各种生物活性物质,比如支持细胞、胞外基质等,可以改善神经再生微环境。物理引导因素是在管腔或管壁添加符合神经内在结构或生长趋势的物理因素,加强神经的趋化性和基底的接触引导作用,分为管壁和管内物理因素,管壁物理因素包括管壁的孔隙、管壁微型或纳米结构等,管内物理因素包括管内填充物、管内多通道设计等。所有的物理因素都需要能为神经再生提供引导或支持,下面将为各种物理引导因素进行详细介绍。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者检索web of science、万方数据库1980至2017年间发表的文献,中文检索词为“组织工程,神经导管,周围神经,损伤,物理结构”;英文检索词为“tissue engineering, nerve conduit, peripheral nerve, injury, scaffold, topological cues”。检索文献数量总计180篇。

### 1.2 纳入与排除标准

**纳入标准:** ①与神经导管修复周围神经有关的文章; ②与神经导管内物理引导因素有关的文章。

**排除标准:** 与标准无关、陈旧性及重复性研究文章。

**1.3 数据提取** 共检索到180篇文献,其中中文文献20篇,英文文献160篇。研究内容由3人独立提取并通过讨论解决分歧,按入选标准筛选,排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献120篇,最终纳入60篇文献进行综述。

**1.4 质量评价** 研究内容由3人独立提取并通过讨论解决分歧,按入选标准筛选。

## 2 结果 Results

### 2.1 神经导管管壁物理性质

**2.1.1 管壁孔隙** 神经导管通透性对于神经再生至关重要,管壁应该具有半通透性,以便营养物质、氧气和生长因子扩散至管内,同时将废物排出至管外,有研究

认为管壁应该能允许相对分子质量50 000的分子通过<sup>[31]</sup>。管壁的通透性直接和管壁孔隙有关,孔隙具有促进细胞黏附、轴突再生、营养物质扩散等用<sup>[32]</sup>。孔隙大小发挥至关重要的影响,孔隙直径小于5 μm,则细胞和组织难以通过;孔隙直径大于30 μm,则会使得炎症细胞通过,进而阻碍神经再生。理想的孔隙直径应该在5-30 μm之间,更精确的说是10-20 μm之间<sup>[30]</sup>。当前纳米制备技术的发展,使得管壁孔隙的大小能在微米甚至纳米级别上进行调控;而且促进了非对称管壁设计的完成,即管壁外层为微孔隙,内层为大孔隙,赋予导管选择性的双向通透性,阻止更多无用细胞进入,帮助废物排出。当许旺细胞和成纤维细胞分别播种于该导管管壁时,许旺细胞在管内获得增生,而成纤维细胞向管内生长则受到抑制<sup>[33]</sup>。

**2.1.2 管壁机械性能** 神经导管具有刚度、柔韧性、降解性等重要机械性能,这些性能决定导管能在机体内环境中保持完整,能在神经再生完成后被机体吸收,甚至能为神经再生提供合适的引导和支持。管壁刚度具有调整神经突生长张力的作用,基底刚度的增加也导致神经突上牵张力的增加,进而调整神经再生<sup>[34]</sup>;在正常生理机制中,牵张力必须达到临界阈值,以激活神经再生<sup>[35]</sup>。有研究致力于探寻管壁最佳刚度,以便达到最适宜的牵张力,结论是存在最适合神经生长的管壁刚度<sup>[36]</sup>,然而由于实验环境和测量终点的差异,最适宜刚度值未达到一致,根据管壁构成材料不同刚度值在5-50 Pa波动<sup>[37]</sup>。管壁物理顺应性对神经再生过程中细胞功能有重要作用,然而相关作用机制有待进一步研究<sup>[38-39]</sup>。管壁厚度通常被认为与营养物质扩散及管壁通透性有关,也可能对轴突再生产生影响,有研究证实管壁厚度超过0.81 mm会减缓轴突生长<sup>[40]</sup>;Kokai等<sup>[41]</sup>证实导管符合管壁厚度0.6 mm、孔隙率80%、孔隙直径10-40 μm,最适宜神经再生。

**2.2 神经导管内部物理引导** 如图1所示,神经导管内部物理引导方式可分为:管内填充、管内通道和管壁微型结构。

**2.2.1 管内填充** 神经导管腔内的结构设计需满足以下条件:易于支持细胞分散、促进损伤神经组织在三维空间内生长。一种方式是在导管内添加物理填充物,以使管内构造和自体神经相接近。填充物由生物材料构成,主要包括纤维、纤丝、薄膜、海绵和胶原(表1)。

纤维和纤丝束是最初引入管内的填充物,其在管内纵向并定向排列,对轴突再生起到定向引导作用;除了接触引导作用,纤维和纤丝同样增加了管腔的横截面积,增加有髓轴突生成,进而促进感觉功能恢复。多项研究证明相比于未添加纤维导管,管内添加纤维的导管具有更好的促神经再生作用<sup>[42-44]</sup>;此外,纤维可以用于传递生长因子,从而在导管内创造浓度梯度,引导神经轴突沿浓度梯度迁移。有研究在以壳聚糖为材料的导管内加入聚乙交酯纤丝,成功修复了狗坐骨神经30 mm的间隙<sup>[45]</sup>,该导管内聚乙交酯纤丝起到促进许旺细胞迁移

表 1 神经导管内添加不同管内结构的实验效果<sup>[31]</sup>

结构	实验模型	间隙	观察时间	实验结果
层粘连蛋白/YIGSR 胶原纤维( $\theta$ , 100–150 $\mu\text{m}$ )	鼠坐骨神经	15 mm	8 周	相比于无胶原覆盖组轴突密度显著升高
2 000 $\times$ 胶原纤丝( $\theta$ , 20 $\mu\text{m}$ )	鼠坐骨神经	20 mm	4, 8 周	修复临界间隙, 相比自体移植组无差异(术后 8 周)
80 $\times$ 层粘连蛋白覆盖的胶原纤维( $\theta$ , 50 $\mu\text{m}$ )/海绵	犬腓神经	80 mm	12 个月	在神经再生和功能恢复上组间无差异
不同密度的左旋聚乳酸( $\theta$ , 40–100 $\mu\text{m}$ )微纤丝	鼠坐骨神经	10, 14, 18 mm	10 周	高纤丝密度抑制神经再生, 低密度促进再生
胶原凝胶	鼠腓神经	15 mm	12 周	可修复临界长度间隙
1/3PAN-MA 纤维薄膜结构( $\theta$ , 400–600 nm)	鼠腓神经	14 mm	6, 13 周	1-薄膜结构相比 3-薄膜结构有更好的神经再生效果

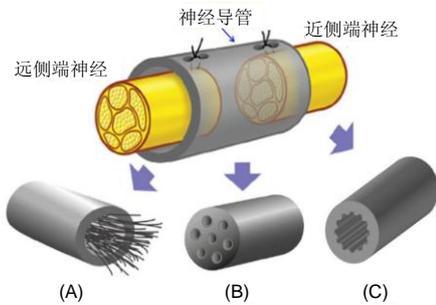


图 1 神经导管内部物理引导

图注: 图中 A 为管内填充; B 为管内通道; C 为管壁微型结构。

的作用, 并且壳聚糖和聚乙交酯的降解产物分别为葡萄糖胺和酸性乙醇酸, 酸碱中和后在体内代谢掉, 维持内环境 pH 值的稳定。虽然纤维或纤丝具有促神经再生作用, 但是管内过多的填充物反而阻碍再生轴突迁移, 并且占据管内神经再生所需空间, 所以纤维和纤丝作为填充物应保持适当浓度。

薄膜具有较高的表面积/体积比、紧凑的结构及较低的空间占用, 通常每个薄膜只占了导管通道 0.6% 的空间, 也称为薄膜的存储密度<sup>[46]</sup>。薄膜可在管道内呈现有序分布, 避免了管道内引入纤维或纤丝时产生的交错折叠。薄膜具有明显的促进神经修复作用, 但并非薄膜越多效果越好, 研究证明相比于多薄膜, 单薄膜具有更好的促神经修复效果, 多薄膜会造成细胞混乱分布和排列, 并且限制轴突生长, 进而减慢神经传导速率<sup>[46]</sup>。

海绵是一种重要的填充物, 有研究设计出一种以聚乙醇酸为材料的导管, 内部填充有浸透层粘连蛋白的猪胶原海绵, 管内径为 3.0–4.0 mm, 植入实验犬腓神经 80 mm 间隙中, 术后通过组织和电生理评估, 证实该种导管甚至比自体神经移植有更好的促再生效果, 尽管部分有神经瘤形成<sup>[47]</sup>。

胶原和层粘连蛋白通过形成供无神经元细胞迁移的基质, 来促进神经修复。有研究证实相比于未填充的硅胶导管, 在硅胶导管内填充胶原和包含层粘连蛋白的凝胶(包含层粘连蛋白)具有更好的神经修复效果<sup>[48]</sup>, 并且最多能修复 15–20 mm 的神经缺损<sup>[49]</sup>。当前, 多种胶原和包含层粘连蛋白的凝胶被用于整合支持细胞和生长因子, 并且层粘连蛋白-整合素活化位点衍生出的寡肽, 其可能引导再生轴突的作用有待研究<sup>[50]</sup>。

**2.2.2 管内通道** 中空导管内设计通道是提高神经再生效果的一种方式, 此种设计模仿神经中内环境, 当管内包含定向的通道时, 使得再生轴突沿着指定方向生长, 同时限制轴突混乱扩散。最初认为该种设计通过增

加许旺细胞黏附和分布的表面积, 进而促进同种异体许旺细胞迁入<sup>[51]</sup>, 支持神经通过较大间隙再生, 然而后续研究证明通道并非越多越好, 相关研究采用单通道、2-通道、4-通道、7-通道导管在大鼠坐骨神经进行对比实验, 结果显示多通道相比于单通道导管修复神经效果是相同的<sup>[52]</sup>。另外管内多通道侵占管道内部空间, 可能会影响导管的部分特性, 比如通透性、降解性、变型性、膨胀性等。所以多通道是否显著优于单通道导管还未有明确结论。

**2.2.3 管壁微型结构** 研究表明, 神经细胞能够响应微米或者纳米尺寸的结构<sup>[53–54]</sup>, 在管壁表面添加该种物理因素, 神经细胞不仅能识别该种结构特征, 还能与表面形状发生作用, 产生接触引导, 促进神经再生。静电纺丝纳米纤维属于微型结构, 通过静电纺丝技术使纳米结构和支架合成部分地模仿细胞外基质内环境, 如此影响细胞迁移、轴突引导和再生。相比于单纯导管, 静电纺丝纳米纤维增加了接触表面积, 同时增加了表面拓扑性, 进而促进神经再生, 其优点总结如下<sup>[55]</sup>: 材料弹性和渗透性好, 在生物机体环境中较为适用; 纳米和微米纤维具有较好的表面积/体积比, 进而增加了管内物质作用面积, 有利于蛋白质吸收、许旺细胞迁移和轴突再生; 静电纺丝纤维定向排列, 进而引导许旺细胞定向排列、移动和增殖, 最终促进轴突再生<sup>[21, 44]</sup>。Chew 等<sup>[21, 56]</sup>制造出一种聚己内酯-聚磷酸乙酯乙烯(PCLEEP)静电纺丝纤维导管, 成功修复 1.5 cm 的神经间隙, 相比于非静电纺丝纤维 PCLEEP 导管, 具有更好的功能恢复效果, 后者在添加外源性生长因子之后, 神经再生效果显著提升。管壁微型结构的使用, 避免和管内添加低密度引导结构一样, 最终导致纤维分布不均匀, 该种结构的优点是消除了由于纤维重叠或压缩造成的神经生长抑制<sup>[57]</sup>, 除此之外, 静电纺丝导管本身可充当生长因子和其他再生分子的载体。

在神经导管内表面添加纵向排列的微型沟槽结构, 是添加管壁微型物理结构的一种方法。这种方法被证明能更好地促进神经再生, Clements 等<sup>[46]</sup>制造出一种胶原-壳聚糖混合材料导管, 内壁添加定向的纵向微沟槽, 在没有添加促神经因子、细胞等生物化学因素的前提下, 成功修复了长度达到临界值 1.5 cm 的神经间隙, 术后神经再生和功能恢复效果显著优于中空导管, 并且和自体神经移植后 12 周的效果持平。沟槽深度影响轴突生长, Li 和 Folch 等<sup>[58]</sup>证实胚胎鼠皮层神经元在 22–69  $\mu\text{m}$  深的沟槽边缘转向, 但在 2–5  $\mu\text{m}$  的浅沟槽上下生长。沟槽的

宽度同样影响神经突生长方向,沟槽宽度值通常在20-60  $\mu\text{m}$ 范围, Mahoney等<sup>[59]</sup>证实神经突生长方向倾向于和窄沟槽管壁平行,和较宽的沟槽(40-60  $\mu\text{m}$ )管壁垂直。

一次成型制备内壁有纵向微沟槽的中空神经导管,可用浸没沉淀法。浸没沉淀法基于相转化原理,通过控制相转化的过程得到所需的平板膜或管状膜。浸没沉淀法在工业中应用非常普遍且成熟,而基于这种方法的纺丝技术-干/湿纺丝技术可用于制备中空管状膜,其过程为:将聚合物溶液和非溶剂(或其他溶液)分别用进样针注入纺丝器中,这两相不相容的溶液经过一段空气段或者其他控制气氛后浸入凝结池进行凝结,形成中空管状膜。有研究者将相对分子质量为730 000(ID=0.992 u)的消旋聚乳酸、溶剂、添加剂置入挤出器中溶解,除泡后用纺丝器制成外径为2.3 mm、内径为1.0 mm、壁厚为0.4 mm的管道,再经洗涤,去除添加剂,制成有孔的中空管<sup>[60]</sup>。干湿纺丝法是一种能够一次性成型制备内壁具有特定结构的聚合物神经导管的加工方法,并且能够通过调整工艺参数的调整,有效改变和控制神经导管的渗透性、微观结构和机械强度等物理性质,制作便利且有可调控性。

### 3 讨论 Discussion

周围神经损伤修复在临床上仍然是个难题,即使自体神经移植和异体神经移植技术已发展了很多年,但其存在的缺点无法避免。随着组织工程领域的发展,由天然或人工材料制备而成的神经导管,相比于传统修复方式具有明显的优势。然而组织工程神经导管要进一步在临床上广泛应用,需要满足以下标准:与目前神经修复的金标准-自体神经移植有相等或更好的促神经再生效果;进一步延长目前神经导管或自体神经移植可修复的临界神经间隙长度;达到更好的功能恢复效果,接近神经未损伤时的程度;优于其他组织工程领域可替代技术。目前有很多提高神经导管促神经再生功能的技术,单因素技术很难获得理想的神经修复效果,多因素结合是更好的选择。尽管目前很多研究采用了多种因素联合的方式,但是均未获得最优的促神经再生效果,如何将这些物理引导因素和生物化学引导因素最优地结合起来,以便完全模拟周围神经再生微环境,还有待进一步研究。在考虑这个问题的解决方法时,不妨从以下方面着手:通过研究神经自然再生过程中的相关步骤,决定如何最好地调控神经再生过程,以便设计出最优的再生微环境。相信未来这方面不会只停留在想象阶段,而是会付出实践,并且取得满意的效果。

组织工程神经导管领域目前在快速地发展,期待未来神经导管在多因素结合上能达到最优的平衡,从而提供理想的再生微环境,获得最好的促神经修复效果,成为临床医生修复神经的第一选择。

致谢:感谢宁波市第一医院和浙江大学各位老师的帮助与支持。

**作者贡献:**第一、二、三、四作者构思并设计本综述,文章资料收集、成文由第一作者完成。

**经费支持:**该文章接受了“国家自然科学基金青年项目(11402056)”、“宁波市第二批科技项目(2017A610215)”的基金资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:**所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

**伦理问题:**文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

**文章查重:**文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:**文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

**作者声明:**文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

**文章版权:**文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:**这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

- [1] Siemionow M, Brzezicki G. Chapter 8: Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:141-172.
- [2] Neal S, Fields KB. Peripheral nerve entrapment and injury in the upper extremity. *Am Fam Physician.* 2010;81(2):147-155.
- [3] Noble J, Munro CA, Prasad VS, et al. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma.* 1998;45:116-122.
- [4] Pabari A, Yang SY, Seifalian AM, et al. Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:1941-1948.
- [5] Tezcan AH. Peripheral Nerve Injury and Current Treatment Strategies. 2017. DOI: 10.5772/intechopen.68345
- [6] Guo D, Guo D, Guo J, et al. A Clinical Study of the Modified Thread Carpal Tunnel Release. *Hand.* 2017;12:453.
- [7] Mietto BS, Mostacada K, Martinez AMB. Neurotrauma and inflammation: CNS and PNS responses. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-14.
- [8] Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 1990;13:785-800.
- [9] Gundersen RW, Barrett JN. Characterization of the turning response of dorsal root neurites toward nerve growth factor. *J Cell Biol.* 1980;87:546-554.
- [10] Dodd J, Jessell TM. Axon guidance and the patterning of neuronal projections in vertebrates. *Science.* 1988;242:692-699.
- [11] Chiono V, Tonda-Turo C. Trends in the design of nerve guidance channels in peripheral nerve tissue engineering. *Prog Neurobiol.* 2015;131:87-104.
- [12] Johnson EO, Soucacos PN. Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Injury.* 2008;39 Suppl 3:S30-36.
- [13] Lin MY, Manzano G, Gupta R. Nerve allografts and conduits in peripheral nerve repair. *Hand Clin.* 2013;29:331-348.
- [14] Lad SP, Nathan JK, Schubert RD, et al. Trends in median, ulnar, radial, and brachial plexus nerve injuries in the United States. *Neurosurgery.* 2010;66:953-960.
- [15] Panseri S, Cunha C, Lowery J, et al. Electrospun micro- and nanofiber tubes for functional nervous regeneration in sciatic nerve transections. *BMC Biotechnol.* 2008;8:39.
- [16] Elkwood AJ, Holland NR, Arbes SM, et al. Nerve allograft transplantation for functional restoration of the upper extremity: case series. *J Spinal Cord Med.* 2011;34:241-247.

- [17] Muir D. The potentiation of peripheral nerve sheaths in regeneration and repair. *Exp Neurol*. 2010;223:102-111.
- [18] Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, et al. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1419-1429.
- [19] Karabekmez FE, Duymaz A, Moran SL. Early clinical outcomes with the use of decellularized nerve allograft for repair of sensory defects within the hand. *Hand (N Y)*. 2009;4:245-249.
- [20] Kehoe S, Zhang X, Boyd D. FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy. *Injury*. 2012;43(5):553-572.
- [21] Chew SY, Mi R, Hoke A, et al. Aligned Protein-Polymer Composite Fibers Enhance Nerve Regeneration: A Potential Tissue-Engineering Platform. *Adv Funct Mater*. 2007;17:1288-1296.
- [22] Tan A, Rajadas J, Seifalian AM. Biochemical engineering nerve conduits using peptide amphiphiles. *J Control Release*. 2012;163:342-352.
- [23] Longo FM, Hayman EG, Davis GE, et al. Neurite-promoting factors and extracellular matrix components accumulating in vivo within nerve regeneration chambers. *Brain Res*. 1984;309:105-117.
- [24] Schmidt CE, Leach JB. Neural tissue engineering: strategies for repair and regeneration. *Annu Rev Biomed Eng*. 2003;5:293-347.
- [25] Lundborg G, Hansson HA. Nerve regeneration through preformed pseudosynovial tubes A preliminary report of a new experimental model for studying the regeneration and reorganization capacity of peripheral nerve tissue. *J Hand Surg*. 1980;5:35-38.
- [26] Luo L, Gan L, Liu Y, et al. Construction of nerve guide conduits from cellulose/soy protein composite membranes combined with Schwann cells and pyrroloquinoline quinone for the repair of peripheral nerve defect. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;457(4):507-513.
- [27] Appel EA, del Barrio J, Loh XJ, et al. Supramolecular polymeric hydrogels. *Chem Soc Rev*. 2012;41:6195-214.
- [28] Sivolella S, Brunello G, Ferrarese N, et al. Nanostructured guidance for peripheral nerve injuries: a review with a perspective in the oral and maxillofacial area. *Int J Mol Sci*. 2014;15:3088-3117.
- [29] Deumens R, Bozkurt A, Meek MF, et al. Repairing injured peripheral nerves: Bridging the gap. *Prog Neurobiol*. 2010;92:245-276.
- [30] Jiang X, Lim SH, Mao HQ, et al. Current applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Exp Neurol*. 2010;223:86-101.
- [31] Daly W, Yao L, Zeugolis D, et al. A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *J R Soc Interface*. 2012;9:202-221.
- [32] O'Brien FJ, Harley BA, Waller MA, et al. The effect of pore size on permeability and cell attachment in collagen scaffolds for tissue engineering. *Technol Health Care*. 2007;15:3-17.
- [33] Chang CJ, Hsu SH, Yen HJ, et al. Effects of unidirectional permeability in asymmetric poly(DL-lactic acid-co-glycolic acid) conduits on peripheral nerve regeneration: An in vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;83B:206-215.
- [34] Koch D, Rosoff WJ, Jiang J, et al. Strength in the Periphery: Growth Cone Biomechanics and Substrate Rigidity Response in Peripheral and Central Nervous System Neurons. *Biophys J*. 2012;102:452-460.
- [35] Leach JB, Brown XQ, Jacot JG, et al. Neurite outgrowth and branching of PC12 cells on very soft substrates sharply decreases below a threshold of substrate rigidity. *J Neural Eng*. 2007;4:26-34.
- [36] Gunn JW, Turner SD, Mann BK. Adhesive and mechanical properties of hydrogels influence neurite extension. *J Biomed Mater Res A*. 2005;72(1):91-97.
- [37] Willits RK, Skornia SL. Effect of collagen gel stiffness on neurite extension. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2004;15:1521-1531.
- [38] Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*. 2006;126:677.
- [39] Mammoto A, Ingber DE. Cytoskeletal control of growth and cell fate switching. *Curr Opin Cell Biol*. 2009;21:864-870.
- [40] Rutkowski GE, Heath CA. Development of a Bioartificial Nerve Graft. II. Nerve Regeneration in Vitro. *Biotechnol Prog*. 2002;18:373-379.
- [41] Kokai LE, Lin YC, Oyster NM, et al. Diffusion of soluble factors through degradable polymer nerve guides: Controlling manufacturing parameters. *Acta Biomaterialia*. 2009;5:2540.
- [42] Wang HB, Mullins ME, Cregg JM, et al. Varying the diameter of aligned electrospun fibers alters neurite outgrowth and Schwann cell migration. *Acta Biomater*. 2010;6:2970-2978.
- [43] Cho YI, Choi JS, Jeong SY, et al. Nerve growth factor (NGF)-conjugated electrospun nanostructures with topographical cues for neuronal differentiation of mesenchymal stem cells. *Acta Biomater*. 2010;6:4725-4733.
- [44] Yang F, Murugan R, Wang S, et al. Electrospinning of nano/micro scale poly(L-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering. *Biomaterials*. 2005;26:2603-2610.
- [45] Wang X, Hu W, Cao Y, et al. Dog sciatic nerve regeneration across a 30-mm defect bridged by a chitosan/PGA artificial nerve graft. *Brain*. 2005;128:1897-1910.
- [46] Clements IP, Kim YT, English AW, et al. Thin-film enhanced nerve guidance channels for peripheral nerve repair. *Biomaterials*. 2009;30:3834-3846.
- [47] Inada Y, Morimoto S, Takakura Y, et al. Regeneration of peripheral nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube. *Neurosurgery*. 2004;55:640-646; discussion 6-8.
- [48] Madison RD, da Silva C, Dikkes P, et al. Peripheral nerve regeneration with entubulation repair: comparison of biodegradable nerve guides versus polyethylene tubes and the effects of a laminin-containing gel. *Exp Neurol*. 1987;95:378-390.
- [49] Madison RD, Da Silva CF, Dikkes P. Entubulation repair with protein additives increases the maximum nerve gap distance successfully bridged with tubular prostheses. *Brain Res*. 1988;447:325-334.
- [50] Luo Y, Shoichet MS. A photolabile hydrogel for guided three-dimensional cell growth and migration. *Nat Mater*. 2004;3:249-253.
- [51] de Ruiter GC, Onyeneho IA, Liang ET, et al. Methods for in vitro characterization of multichannel nerve tubes. *J Biomed Mater Res A*. 2008;84:643-651.
- [52] Yao L, Ruiter GCW, Wang H, et al. Controlling dispersion of axonal regeneration using a multichannel collagen nerve conduit. *Biomaterials*. 2010;31:5789-5797.
- [53] Johansson F, Carlberg P, Danielsen N, et al. Axonal outgrowth on nano-imprinted patterns. *Biomaterials*. 2006;27:1251-1258.
- [54] Cao H, Liu T, Chew SY. The application of nanofibrous scaffolds in neural tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61:1055-1064.
- [55] Ramakrishna S, Joe R, Archana PS, et al. Science and engineering of electrospun nanofibers for advances in clean energy, water filtration, and regenerative medicine. *J Mater Sci*. 2010;45:6283-6312.
- [56] Chew SY, Wen J, Yim EK, et al. Sustained release of proteins from electrospun biodegradable fibers. *Biomacromolecules*. 2005;6:2017-2024.
- [57] Stang F, Fansa H, Wolf G, et al. Structural parameters of collagen nerve grafts influence peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2005;26:3083-3091.
- [58] Li N, Folch A. Integration of topographical and biochemical cues by axons during growth on microfabricated 3-D substrates. *Exp Cell Res*. 2005;311:307-316.
- [59] Mahoney MJ, Chen RR, Tan J, et al. The influence of microchannels on neurite growth and architecture. *Biomaterials*. 2005;26:771.
- [60] 王光林, 王翠莹. 周围神经组织工程材料的预构[J]. 中国修复重建外科杂志, 2000, 14(2):110-114.