

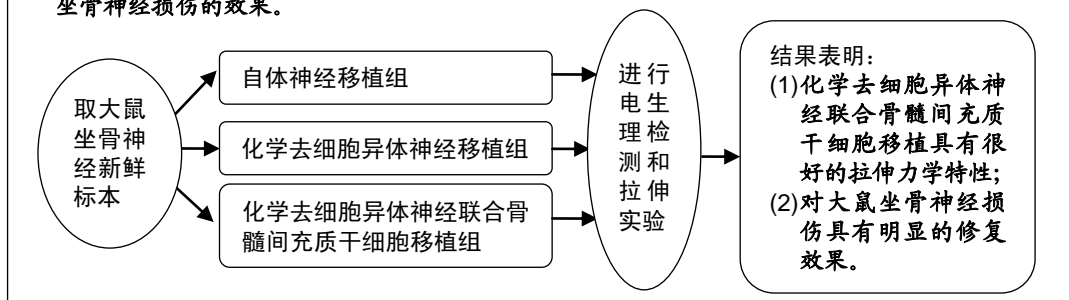
化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞修复损伤坐骨神经的生物力学评价

吴志峰¹, 罗 民² (1武装警察部队吉林省总队医院骨科, 吉林省长春市 130041; ²吉林大学中日联谊医院疼痛科, 吉林省长春市 130031)
DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2031 ORCID: 0000-0002-1029-8117(吴志峰)

文章快速阅读:

文章特点—

- (1)化学去细胞同种异体神经是一种免疫原性低、具有三维空间结构的新型神经移植材料, 可以促进轴突再生, 引导宿主许旺细胞迁移, 正在逐渐成为理想的替代自体神经移植的材料;
- (2)以坐骨神经应力、应变等力学性能指标评估化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植治疗坐骨神经损伤的效果。



吴志峰, 男, 1978年生, 吉林省松源市人, 汉族, 2013年吉林大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事骨科临床与生物医学工程研究。

通讯作者: 吴志峰, 武装警察部队吉林省总队医院骨科, 吉林省长春市 130041

文献标识码:A

来稿日期: 2019-04-20

送审日期: 2019-04-28

采用日期: 2019-09-02

在线日期: 2019-11-25



文题释义:

生物力学: 是应用力学原理和方法对生物体中的力学问题定量研究的生物物理学分支, 其研究范围从生物整体到系统、器官(包括血液、体液、脏器、骨骼等), 从鸟飞、鱼游、鞭毛和纤毛运动到植物体液的运输等。生物力学的基础是能量守恒、动量定律、质量守恒定律并加上描写物性的本构方程。生物力学研究的重点是与生理学、医学有关的力学问题。依研究对象的不同可分为生物流体力学、生物固体力学和运动生物力学等。
周围神经研究热点和发展趋势: 周围神经损伤的治疗已经取得了突破性的进展, 但由于周围神经走行长、结构复杂、功能多样, 损伤后其自身和靶器官会发生改变, 而且是动态的、有时间效应的改变, 因此以整体统一的理念研究周围神经损伤是今后研究重点。如何将基础研究与临床相结合, 最终实现成果转化服务于患者, 是研究者的努力方向。国内外学者对自体神经损伤移植替代材料的研究从未间断过。随着组织工程和生物力学的发展, 同种异体神经和人工神经已逐渐应用于临床, 去细胞神经移植也已取得了很好的临床效果。

摘要

背景: 以拉伸力学指标评估化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞治疗坐骨神经损伤的效果, 目前鲜有报道。

目的: 评估化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植治疗坐骨神经损伤的效果。

方法: 将 45 只 SD 大鼠随机分为自体神经移植组、化学去细胞异体神经移植组、化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组, 每组 15 只, 制备 10 mm 坐骨神经损伤模型, 分别以自体神经、化学去细胞异体神经、化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞修复坐骨神经损伤, 术后 20 周, 进行坐骨神经电生理检测和坐骨神经单向拉伸实验。

结果与结论: ①化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组与自体神经移植组波幅值、运动传导速度值大于化学去细胞异体神经移植组($P < 0.05$); ②化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组与自体神经移植组拉伸弹性限度应变、弹性限度应力、最大应变、最大应力大于化学去细胞异体神经移植组($P < 0.05$); ③结果表明, 化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植对坐骨神经损伤具有明显的修复效果。

关键词:

坐骨神经损伤; 化学去细胞异体神经; 骨髓间充质干细胞; 神经修复; 生物力学

中图分类号: R459.9; R318.01; R745

基金资助:

吉林省省级产业创新专项资金项目(2016c041-3), 项目负责人: 罗民

Wu Zhifeng, Master, Attending physician, Department of Orthopedics, Jilin General Hospital, Chinese People's Armed Police Force, Changchun 130041, Jilin Province, China

Corresponding author: Wu Zhifeng, Department of Orthopedics, Jilin General Hospital, Chinese People's Armed Police Force, Changchun 130041, Jilin Province, China

Biomechanical analysis of chemical acellular nerve allograft combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for repairing sciatic nerve injury

Wu Zhifeng¹, Luo Min² (1Department of Orthopedics, Jilin General Hospital, Chinese People's Armed Police Force, Changchun 130041, Jilin Province, China; ²Department of Pain, China-Japan Friendship Hospital, Jilin University, Changchun 130031, Jilin Province, China)

Abstract

BACKGROUND: It is seldom reported that the effect of chemical acellular nerve allograft combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on sciatic nerve injury is evaluated by tensile mechanical properties.

OBJECTIVE: To determine the effect of chemical acellular nerve allograft combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of sciatic nerve injury.

METHODS: Forty-five Sprague-Dawley rats were randomly divided into autologous nerve transplantation group, chemical acellular nerve allograft group, and chemical acellular nerve allograft and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation group ($n=15$ per group).

Models of 10-mm sciatic nerve injury were prepared. The injured sciatic nerves were repaired using autologous nerve, chemical acellular nerve allograft and chemical acellular nerve allograft and bone marrow mesenchymal stem cells. At 20 weeks after surgery, electrophysiological measurement and stretching experiments were carried out.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The wave amplitude and motion conduction velocity were larger in the chemical acellular nerve allograft and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation group and autologous nerve transplantation group than in the chemical acellular nerve allograft group ($P < 0.05$). (2) The tensile elastic limit strain, elastic limit stress, maximum strain and maximum stress were larger in the chemical acellular nerve allograft and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation group and autologous nerve transplantation group than in the chemical acellular nerve allograft group ($P < 0.05$). (3) These results suggest that chemical acellular nerve allograft and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation has obvious effect on repairing sciatic nerve injury.

Key words: sciatic nerve injury; chemical acellular nerve allograft; bone marrow mesenchymal stem cells; nerve repair; biomechanics

Funding: the Industrial Innovation Special Fund Project of Jilin Province, No. 2016c041-3 (to LM)

0 引言 Introduction

国内外学者对周围神经损伤修复等进行了大量的研究^[1-13], 自体神经移植被认为是周围神经损伤修复的“金标准”^[14], 但自体神经移植需要取自体神经, 给患者造成痛苦, 故异体神经移植具有强大的发展空间^[14], 但单纯应用异体神经进行移植会因为免疫排斥反应导致移植失败^[15]。因此, 许多学者对异体神经进行脱细胞处理后再进行移植治疗^[16-18], 例如杨扬滨等^[16]用自体源许旺细胞或骨髓间充质干细胞作为种子细胞, 与去细胞同种异体神经构建组织工程化外周神经修复猕猴4 cm尺神经缺损, 均能取得与自体神经移植相近的效果; XIANG等^[18]采用脱细胞神经联合神经干细胞修复大鼠坐骨神经缺损, 术后12周大鼠患侧的坐骨神经功能指数优于单纯脱细胞神经组。

目前有一些关于脱细胞周围神经的生物力学研究, 例如马信龙等^[19]对不同方法脱细胞后的周围神经进行了单向拉伸实验研究, 结果显示以化学方法脱细胞处理后更适合于治疗周围神经损伤; 杨召等^[20]以机械振荡、TritonX-100、低渗、脱氧胆酸钠等方法制备脱细胞坐骨神经, 研究发现其力学特性好, 免疫原性低。以往的研究均未涉及化学方法去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植修复坐骨神经损伤的生物力学特性分析^[19-20], 坐骨神经拉伸力学性能指标是评估坐骨神经损伤修复效果的重要指标之一, 因此有必要对自体神经移植、化学去细胞异体神经移植、化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植后坐骨神经的拉伸力学性能进行对比分析。假设脱细胞异体坐骨神经移植后拉伸力学特性可能会发生改变, 脱细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞治疗后可能会在一定程度上恢复其拉伸力学性能指标, 为验证上述假设, 对化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植、自体神经移植、脱细胞异体神经移植治疗后的坐骨神经进行拉伸力学性能实验、电生理检测, 评估化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植治疗坐骨神经损伤的效果。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 动物体外对比实验。

1.2 时间及地点 实验于2018年1至6月在吉林大学力学

实验室完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 5月龄雌性SD大鼠60只, 体质量248-251 g, 购于长春高新医学动物实验中心, 许可证号SCXK(吉)2003-0004。

1.3.2 实验细胞 大鼠骨髓间充质干细胞购自美国Sciencell公司(圣地亚哥市, 加利福尼亚州, 美国)。

1.3.3 实验材料、仪器 MODEL55100电子万能自动控制试验机(长春试验机研究所); NeuroExam M-800型肌电图仪(珠海市迈康科技有限公司); ZC-X-8A型手术显微镜(镇江市卓创医疗科技有限公司); CGH-3型读数显微镜(长春市第三光学仪器公司); 无创9-0尼龙缝合线(山东省菏泽市单县海迪科生物技术有限公司)。

1.4 方法

1.4.1 化学去细胞异体神经制备 随机取15只SD大鼠双侧坐骨神经采用化学方法去细胞处理。大鼠腹腔注射10%水合氯醛注射液(3 mL/kg)麻醉, 以手术刀在大鼠左侧股后部正中切开至皮下组织, 分离半膜肌、半腱肌, 暴露坐骨神经并游离, 在梨状肌下缘3 mm处切取左、右两侧坐骨神经各15根, 共30根。以CGH-3型读数显微镜测量试样的几何尺寸, 试样长30 mm、直径1.46-1.49 mm。

将取出的坐骨神经进行去细胞处理, 在ZC-X-8A型手术显微镜下清除坐骨神经缔结组织、脂肪、神经外膜, 置于-80 °C冰箱保存6 h, 取出大鼠坐骨神经, 在室温下于PBS中复水^[21], 按SONDELL法^[22]处理: ①将大鼠坐骨神经浸于蒸馏水中1.5 h; ②放入0.3% TritonX-100萃取1.5 h; ③蒸馏水清洗3次; ④放入0.4%脱氧胆酸钠溶液萃取1.5 h; ⑤蒸馏水清洗3次; ⑥放入无菌(pH=7.4)PBS溶液中, 于真空环境下⁶⁰Co辐照(辐照剂量为25 kGy)12 h灭菌, 置于冰箱保存待用。

1.4.2 实验动物分组 将剩余45只SD大鼠随机分为自体神经移植组、化学去细胞异体神经移植组、化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组, 每组15只, 在以上3组大鼠中随机取15只大鼠右侧坐骨神经为正常对照组。

1.4.3 坐骨神经损伤动物模型制备 经10%水合氯醛腹

腔注射麻醉(6 mL/kg),沿大鼠左侧股后部正中切口切到皮下组织,分离半腱肌、半膜肌,暴露右侧坐骨神经,于梨状肌下缘3 mm处切除坐骨神经10 mm,制备10 mm坐骨神经损伤模型。

1.4.4 坐骨神经移植 坐骨神经损伤动物模型制备完成后即刻进行坐骨神经移植:①化学去细胞异体神经移植:在ZC-X-8A型手术显微镜下,将化学去细胞异体神经翻转缝合,以无创9-0尼龙缝合线沿外膜缝合两断端坐骨神经,各缝合4针;②自体神经移植:在ZC-X-8A型手术显微镜下,将于梨状肌下缘3 mm处切下来的自体坐骨神经翻转缝合,以无创9-0尼龙缝合线沿神经外膜缝合两断端坐骨神经,各缝合4针;③化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植:在ZC-X-8A型手术显微镜下,将化学去细胞异体神经翻转缝合,以无创9-0尼龙缝合线沿神经外膜缝合两断端,各缝合4针,严格按使用说明书将大鼠骨髓间充质干细胞1 mL(约 5×10^5 个)注入去细胞异体神经导管内。各组大鼠以庆大霉素冲洗伤口后分层关闭切口。每天早、晚通过大鼠腹腔注射 1×10^4 U/kg青霉素,连续注射7 d,每天以体积分数为75%乙醇消毒大鼠皮肤切口1次,连续7 d。

1.4.5 各组大鼠电生理检测 术后20周,以NeuroExam M-800型肌电图仪对各组大鼠坐骨神经进行电生理检测,10%水合氯醛(400 mg/kg)腹腔注射麻醉后,消毒术野,使动物俯卧位,暴露左、右侧坐骨神经干,将鳄鱼夹夹在伤口边缘皮肤上作为地线,将肌电图仪的同芯针电极刺入大鼠比目鱼肌肌腹内用作记录电极(M),将平行刺激电极分别置于坐骨神经吻合口近侧远坐骨神经分支处(D)及坐骨结节水平吻合口(P),给予电流为50 mA进行刺激,诱发出动作电位波幅及潜伏期,由肌电图仪自动显示,测量两刺激电极间的距离,输入肌电图仪,可自动显示出运动神经传导速度。

1.4.6 取材 各组大鼠坐骨神经电生理检测后,以10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,在神经吻合处的中点取各组大鼠实验侧坐骨神经长度约20 mm,每组各取20个试样,随机取实验各组大鼠右侧坐骨神经20个试样做为正常对照组,坐骨神经试样取出后,在麻醉状态下以断头法处死动物。

1.4.7 各组大鼠坐骨神经单向拉伸实验 按参考文献[23-25]的预调处理方法分别对每个坐骨神经试样进行预调。实验环境温度为23 ℃,分别将每个坐骨神经试样安装到试验机拉伸夹头中,以1.5 mm/min的增加速度对坐骨神经试样施加拉伸载荷,实验结束后计算机自动输出试样的拉伸力学性能结果。拉伸实验照片见图1。



图1 坐骨神经试样拉伸实验照片
Figure 1 Tensile test photo of sciatic nerve samples

1.5 主要观察指标 最大应力、最大应变、弹性限度应变、弹性限度应力、波幅值、运动传导速度值。

1.6 统计学分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS 16.0软件包(SPSS, Chicago, IL, USA)进行数据分析,组间数据差异的比较采用单因素方差分析法和Scheffe's法, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 参加实验大鼠60只,全部进入结果分析,中途无脱落。

2.2 各组大鼠坐骨神经电生理测定结果 见表1。正常对照组波幅值、运动传导速度值大于自体神经移植组、化学去细胞异体神经移植组、化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组,差异有显著性意义($P < 0.05$);化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组波幅值、运动传导速度值与自体神经移植组差异无显著性意义($P > 0.05$);化学去细胞异体神经移植组波幅值、运动传导速度值小于自体神经移植组与化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠坐骨神经电生理测量结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	波幅值(mV)	运动传导速度值(m/s)
正常对照组	13.9±1.1	55.4±3.4
自体神经移植组	12.8±1.3 ^a	53.7±2.9 ^a
化学去细胞异体神经移植组	10.9±0.8 ^{ab}	52.7±3.1 ^{ab}
化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组	12.7±1.0 ^{ac}	53.6±2.8 ^{ac}

表注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$,与自体神经移植组比较,^b $P < 0.05$,与化学去细胞异体神经移植组比较,^c $P < 0.05$

2.3 各组大鼠坐骨神经拉伸实验结果 见表2。自体神经移植组、化学去细胞异体神经移植组、化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组拉伸弹性限度载荷、弹性限度应力、弹性限度应变、最大载荷、最大应力、最大应变小于正常对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$)。化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组上述指标大于化学去细胞异体神经移植组($P < 0.05$)。自体神经移植组与化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组差异不显著($P > 0.05$)。

2.4 各组大鼠坐骨神经试样应力-应变曲线 计算机拟合出各组大鼠坐骨神经应力-应变曲线,见图2。

2.5 各组大鼠坐骨神经拉伸应力-应变函数关系表达式 由实验得出的各组动物坐骨神经拉伸应力、应变数据,按参考文献[23]以最小二乘法建立各组坐骨神经试样应力-应变函数关系表达式。

正常对照组:

$$\sigma(\epsilon) = 1.841 e^5 - 6.557 e^4 + 45.124 e^3 - 6.427 e^2 + 1.548$$

自体神经移植组:

$$\sigma(\epsilon) = 10.621 e^5 - 38.785 e^4 + 19.398 e^3 - 6.361 e^2 + 1.387$$

化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组:
 $\sigma(\epsilon)=9.759 e^5+35.710 e^4-41.579 e^3+5.063 e^2+1.512$

化学去细胞异体神经移植组:
 $\sigma(\epsilon)=8.793 e^5-29.367 e^4+38.348 e^3+6.306 e^2+1.419$

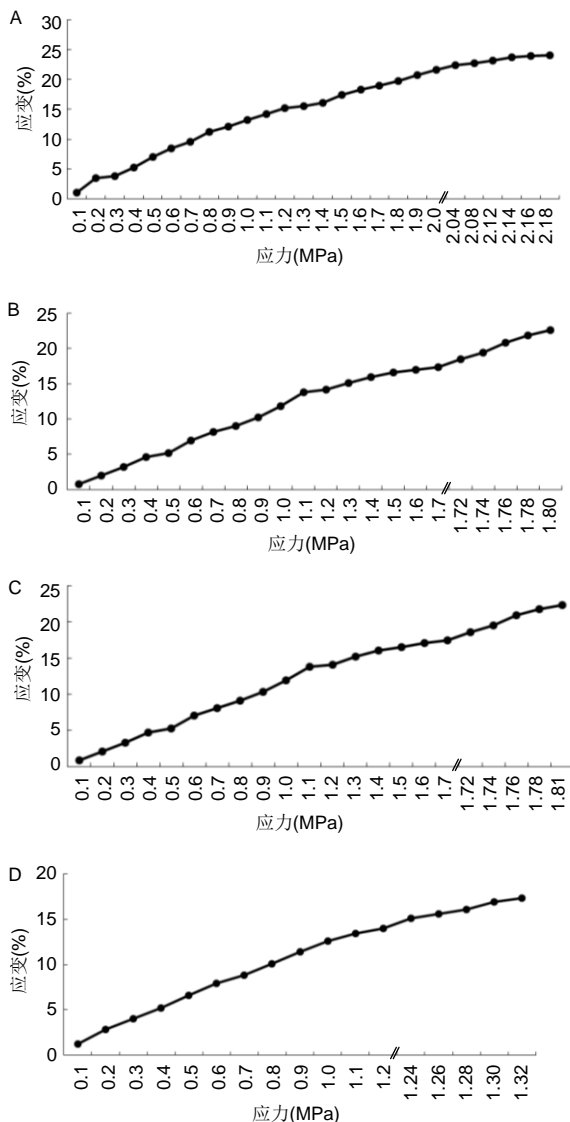
表2 各组大鼠坐骨神经拉伸结果

Table 2 Results of rat sciatic nerve tension in each group

($\bar{x}\pm s$)

组别	最大载荷(N)	最大应力(MPa)	最大应变(%)	弹性限度应变(%)	弹性限度载荷(N)	弹性限度应力(MPa)
正常对照组	3.71±0.19	2.18±0.03	24.1±1.70	15.21±1.30	2.12±0.07	1.24±0.02 ^a
自体神经移植组	3.06±0.07 ^a	1.80±0.05 ^a	22.6±1.30 ^a	13.84±1.00 ^a	1.81±0.04 ^a	1.06±0.03 ^a
化学去细胞异体神经移植组	2.26±0.06 ^a	1.32±0.04 ^a	17.3±2.1 ^a	11.87±0.90 ^a	1.45±0.04 ^a	0.62±0.02 ^a
化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组	3.08±0.05 ^{ab}	1.81±0.03 ^{ab}	22.3±1.70 ^{ab}	13.79±1.40 ^{ab}	1.82±0.05 ^{ab}	1.07±0.04 ^{ab}

表注: 与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$, 与化学去细胞异体神经移植组比较, ^b $P < 0.05$



图注: 图中 A 为正常对照组; B 为自体神经移植组; C 为化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组; D 为化学去细胞异体神经移植组

图2 各组大鼠坐骨神经应力-应变曲线

Figure 2 Stress-strain curve of rat sciatic nerve in each group

3 讨论 Discussion

电生理检测对损害程度、损害部位的判断和治疗效果的评价具有重要的价值^[24-25]。各组大鼠坐骨神经电生理检测结果表明, 化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞

移植组波幅值、运动传导速度值与自体神经移植组差异不显著($P > 0.05$); 化学去细胞异体神经移植组波幅值、运动传导速度值小于自体神经移植组与化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组($P < 0.05$)。电生理检测结果证明, 化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植修复坐骨神经损伤动物模型具有一定的疗效。

各组大鼠坐骨神经拉伸实验结果表明, 化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组坐骨神经试样拉伸弹性限度应力、弹性限度应变、最大应力、最大应变值大于化学去细胞异体神经移植组($P < 0.05$)。化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植组与自体神经移植组差异不显著($P > 0.05$), 提示化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植具有恢复动物神经拉伸力学性能指标的作用。

植入体内的神经移植物除了要给细胞留有足够的空间, 还要求移植物移植到体内后结构和形状不改变, 为移植到体内的细胞提供支撑, 以抵抗外力的作用, 因此要求神经移植物应具有一定的韧性、强度、弹性。实验结果显示, 化学去细胞处理后的异体神经拉伸力学特性发生了改变, 而化学去细胞异体神经联合骨髓间充质干细胞移植后其拉伸力学特性得到了一定的恢复, 与所期望的结果相符。

化学去细胞同种异体神经是一种免疫原性低、具有三维空间结构的新型神经移植材料, 可以促进轴突再生, 引导宿主许旺细胞迁移, 正在逐渐成为理想的替代自体神经移植的材料^[26-27]。骨髓间充质干细胞是理想的促进周围神经再生的干细胞, 其能向神经细胞分化, 调节许旺细胞分泌神经营养因子, 并替代凋亡的神经细胞^[28-31]。骨髓间充质干细胞亚群可以表达 β -神经生长因子、脑源性神经生长因子、神经细胞黏附分子、轴突导向分子、神经突诱导神经递质受体和分子^[32]; 骨髓间充质干细胞具有促进周围神经和中枢神经再生的作用^[32-35], 这些研究为骨髓间充质干细胞恢复坐骨神经损伤提供了有力的依据。

本研究以最小二乘法建立各组大鼠坐骨神经应力-应变函数关系表达式有利于阐明各组大鼠坐骨神经的拉伸力学特性。实验结果表明, 骨髓间充质干细胞植入后提高了脱细胞异体神经移植的效果, 其力学性质也得到改善。

由于受实验大鼠个体间差异的影响和实验大鼠样本量的限制等, 对实验数据造成一定的离散, 但对坐骨神经损伤移植的修复效果评估还是有一定意义的。

作者贡献: 实验设计、实施为吴志峰, 实验评估罗氏, 资料收集为吴志峰。

经费支持: 该文章接受了“吉林省省级产业创新专项资金项目(2016c041-3)”的资助。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: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 实验方案经武装警察部队吉林省总队医院动物实验伦理委员会批准, 批准号为 2019002。实验过程遵循了国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地及国家法规。

写作指南: 该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经通过吉林大学生物力学专家李鹏审核。

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 4.0”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

- MICKE O, SEEGENSCHMIEDT MH, ADAMIETZ IA, et al. Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98(4):958-963.
- LIU Z, ZHU S, LIU L, et al. A magnetically responsive nanocomposite scaffold combined with Schwann cells promotes sciatic nerve regeneration upon exposure to magnetic field. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:7815-7832.
- MINTEN MJ, MAHLER E, DEN BROEDER AA, et al. The efficacy and safety of low-dose radiotherapy on pain and functioning in patients with osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2016;36(1): 133-142.
- ZHANG Q, ZHANG ZJ, WANG XH, et al. The prescriptions from Shenghui soup enhanced neurite growth and GAP-43 expression level in PC12 cells. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:369.
- CARRIEL V, GARZÓN I, CAMPOS A, et al. Differential expression of GAP-43 and neurofilament during peripheral nerve regeneration through bio-artificial conduits. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(2): 553-563.
- COONEY DS, WIMMERS EG, IBRAHIM Z, et al. Mesenchymal Stem Cells Enhance Nerve Regeneration in a Rat Sciatic Nerve Repair and Hindlimb Transplant Model. *Sci Rep*. 2016;6:31306.
- YUE Y, YANG X, ZHANG L, et al. Low-intensity pulsed ultrasound upregulates pro-myelination indicators of Schwann cells enhanced by co-culture with adipose-derived stem cells. *Cell Prolif*. 2016;49(6): 720-728.
- HERVERA A, DE VIRGILIIS F, PALMISANO I, et al. Reactive oxygen species regulate axonal regeneration through the release of exosomal NADPH oxidase 2 complexes into injured axons. *Nat Cell Biol*. 2018; 20(3):307-319.
- XU B, ZHANG Y, DU XF, et al. Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity. *Cell Res*. 2017;27(7): 882-897.
- NIELSEN EØ, CHEN L, HANSEN JO, et al. Optimizing Osteogenic Differentiation of Ovine Adipose-Derived Stem Cells by Osteogenic Induction Medium and FGFb, BMP2, or NELL1 *In Vitro*. *Stem Cells Int*. 2018;2018:9781393.
- 林耀发, 宗海洋, 胡显腾, 等. 大鼠坐骨神经损伤后 Spastin 表达变化的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31(1):80-84.
- 付秀美, 杨海艳, 王荣良, 等. 脂肪源性干细胞促进大鼠受损坐骨神经传导及脊髓源性神经营养因子和睫状神经营养因子的表达[J]. *解剖学杂志*, 2017, 40(1):11-15.
- 袁婷, 邵志成, 欧婷, 等. 电针治疗对大鼠坐骨神经损伤功能修复的作用[J]. *中国医学物理学杂志*, 2017, 34(1):105-108.
- 于光明, 王伟, 张力, 等. 硫酸软骨素酶ABC-PLGA缓释微球处理去细胞同种异体神经移植修复大鼠坐骨神经[J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(8): 858-862.
- JENSEN JN, BRENNER MJ, TUNG TH, et al. Effect of FK506 on peripheral nerve regeneration through long grafts in inbred swine. *Ann Plast Surg*. 2005;54(4):420-427.
- 许扬滨, 胡军, 江长青, 等. 用去细胞同种异体神经构建猕猴组织工程化神经的实验研究[J]. *中华显微外科杂志*, 2005, 28(2):136-138.
- HU J, ZHU QT, LIU XL, et al. Repair of extended peripheral nerve lesions in rhesus monkeys using acellular allogenic nerve grafts implanted with autologous mesenchymal stem cells. *Exp Neurol*. 2007; 204(2):658-666.
- XIANG F, WEI D, YANG Y, et al. Tissue-engineered nerve graft with tetramethylpyrazine for repair of sciatic nerve defects in rats. *Neurosci Lett*. 2017;638:114-120.
- 马信龙, 杨召, 李秀兰, 等. 脱细胞周围神经的生物力学特性研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(11): 1293-1297.
- 杨召, 马信龙, 李秀兰, 等. 不同脱细胞方法对周围神经生物力学性能的影响[J]. *中国生物医学工程学报*, 2011, 30(1):155-159.
- 杨昱, 彭江, 杨启友. 采用多重标记物示踪化学去细胞异体神经修复大鼠面神经缺损[J]. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18(4):659-662.
- SONDELL M, LUNDBORG G, KANJE M. Regeneration of the rat sciatic nerve into allografts made acellular through chemical extraction. *Brain Res*. 1998;795(1-2):44-54.
- ZHANG ZJ, LI YJ, LIU XG, et al. Human umbilical cord blood stem cells and brain-derived neurotrophic factor for optic nerve injury: a biomechanical evaluation. *Neural Regen Res*. 2015;10(7):1134-1138.
- WANG Y, LI ZW, LUO M, et al. Biological conduits combining bone marrow mesenchymal stem cells and extracellular matrix to treat long-segment sciatic nerve defects. *Neural Regen Res*. 2015;10(6): 965-971.
- JIN H, YANG Q, JI F, et al. Human amniotic epithelial cell transplantation for the repair of injured brachial plexus nerve: evaluation of nerve viscoelastic properties. *Neural Regen Res*. 2015;10(2):260-265.
- SONDELL M, LUNDBORG G, KANJE M. Regeneration of the rat sciatic nerve into allografts made acellular through chemical extraction. *Brain Res*. 1998;795(1-2):44-54.
- HUDSON TW, LIU SY, SCHMIDT CE. Engineering an improved acellular nerve graft via optimized chemical processing. *Tissue Eng*. 2004;10(9-10):1346-1358.
- LIN W, CHEN X, WANG X, et al. Adult rat bone marrow stromal cells differentiate into Schwann cell-like cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2008;44(1-2):31-40.
- ZHENG W, HONMOU O, MIYATA K, et al. Therapeutic benefits of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow after global cerebral ischemia. *Brain Res*. 2010;1310:8-16.
- 李晓晓, 张博爱, 李俊, 等. 骨髓间充质干细胞移植对慢性脑缺血大鼠认知功能及海马CA1区 Eph B2 的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(2): 104-107.
- 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;1262:7-15.
- CRIGLER L, ROBEY RC, ASAWACHAICHARN A, et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neurogenesis. *Exp Neurol*. 2006;198(1):54-64.
- KEILHOFF G, STANG F, GOIHL A, et al. Transdifferentiated mesenchymal stem cells as alternative therapy in supporting nerve regeneration and myelination. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(7-8): 1235-1252.
- ZHAO K, LOU R, HUANG F, et al. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):97-104.
- COPLAND IB, QAYED M, GARCIA MA, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells from Patients with Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease Deploy Normal Phenotype, Differentiation Plasticity, and Immune-Suppressive Activity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(5):934-940.