



周围神经损伤后再生与修复机制研究进展*

肖雨^{1,2)**} 翁秋燕^{1)**} 邵磊²⁾ 薛阳²⁾ 吴璨²⁾ 郭蕾^{1,2)}
牛艳芳¹⁾ 鲍晓明^{3,4)***} 徐淑君^{1,2)***}⁽¹⁾ 宁波大学医学院附属医院脑科中心, 宁波 315020; ⁽²⁾ 宁波大学医学院, 浙江省病理生理学重点实验室, 宁波 315211;⁽³⁾ 中国科学院大学宁波华美医院, 宁波 315010; ⁽⁴⁾ 中国科学院大学宁波生命与健康产业研究院, 宁波 315010)

摘要 周围神经损伤是一种由于压迫、牵引、切割、缺血等原因引起的外周神经细胞损伤或坏死的疾病。周围神经损伤病理学变化包括轴浆运输受损、轴突变性、施万细胞损伤、节段性脱髓鞘和完全瓦勒氏变性。神经损伤后修复成为了现代医学研究中的热点与难点。本文对干细胞移植、神经营养因子、新型材料和生物电刺激在周围神经损伤修复中的作用及机制做了综述, 并且对其在临床中的应用进行展望。

关键词 周围神经损伤, 神经营养因子, 新型材料, 电刺激, 干细胞

中图分类号 Q2, Q4, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0027

周围神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)主要是由于牵拉伤、切割伤、火器伤、压迫性损伤、缺血等原因导致的短暂或终生的神经功能障碍, 它的病理变化包括轴浆运输受损、轴突变性、施万细胞损伤、节段性脱髓鞘和完全瓦勒氏变性^[1-2]。美国2009~2018年间, 单上肢PNI发生率显著上升, 年平均发病率为36.9%, 2018年发病率为51.9%^[3]。损伤程度较重时, 自发周围神经再生、感觉和运动功能的恢复并不完全^[4]。对于近距离周围神经断裂, 临床上常采用显微手术缝合断端神经, 治疗后患者可部分恢复神经功能。对于较大的周围神经缺损(大鼠>1 cm, 人>3 cm), 自体神经移植(autogenous nerve transplantation, ANT)是治疗的金标准, 对侧第7颈神经(contralateral seventh cervical nerve, CC7)交叉移植手术为单侧臂痉挛性麻痹超过5年的患者提供有效、安全和稳定的功能改善。与未移植患者相比, CC7交叉移植后无论是1年还是2年的随访, 患者瘫痪手臂痉挛程度都显著降低, 功能显著改善^[5-6]。除了自体移植以外, 寻找组织工程神经移植物修复周围神经损伤成为了现在医学研究中的热点与难点, 最近研究表明干细胞移植、神经营养因子(neurotrophin, NT)、新型生物材料、电针刺激等对于神经损伤的

修复具有很好的改善作用^[7-13]。因此, 本文将从干细胞移植、NT、新型材料、电针刺激以及它们联合应用在周围神经损伤修复中的作用及其机制进行综述(图1)。

1 干细胞移植在周围神经损伤中的作用

干细胞移植对周围神经再生提供了一种以细胞为基础的替代疗法, 它可以分泌细胞因子促进周围神经再生, 提高髓鞘形成和神经的存活^[7-8]。将牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)分化的神经谱系细胞(neural lineage cells, NLCs)移植到具有10 mm坐骨神经缺损的免疫缺陷大鼠模型中, 移植2周后, NLCs分化成类施万细胞。移植12周后类施万细胞存活, 轴突生长、髓鞘重新形成、神经电生理活性增强、腓肠肌萎缩改善。体外

* 国家自然科学基金(81771166), 宁波市科技局计划项目(202002N3165), 宁波市公益类科技计划项目(2021S178), 宁波市自然科学基金(2021J250)和宁波大学王宽诚幸福基金资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609594

鲍晓明 E-mail: baoxiaoming@tom.com

徐淑君 E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

收稿日期: 2022-01-18, 接受日期: 2022-04-07

研究表明, NLCs以旁分泌依赖的方式增强内皮细胞、施万细胞和神经元的活性^[7]。骨骼肌源性干细胞(skeletal muscle-derived stem cells, Sk-MSCs)分泌的细胞因子混合剂同样对周围神经再生有促进作用。切除小鼠坐骨神经6 mm,并连接胶原管,术后6周,Sk-MSCs分泌的细胞因子增加神经轴突和有髓纤维密度,显著提高足底屈肌的张力,改善肌肉的功能^[8]。干细胞移植过程中可能存在免疫排斥问题,局部递送免疫抑制剂他克莫司显著改善神经同种异体移植中运动和感觉神经元的再生^[14]。

2 NT在周围神经损伤修复中的作用及机制

NT在促进周围神经损伤的修复中起了积极的作用,NT联合干细胞比单独干细胞更有利于周围神经再生和功能恢复^[9]。NT联合干细胞治疗大鼠坐骨神经损伤(sciatic nerve injury, SNI)比单独干细胞治疗相比,联合治疗的大鼠在SNI后2、4、8周的坐骨神经功能指数显著提高,肌肉重量恢复率提高^[9]。

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)能刺激神经再生,它是神经元分化、促进突起生长和突触连接的关键调节因子^[9-10]。研究表明,肌肉移植后应用NGF和层黏连蛋白对神经修复有一定的治疗作用^[10]。通过步态分析、逆行Dil标记神经元和组织学研究的比较,发现肌肉移植+NGF+层黏连蛋白组术后第29天步行能力明显改善,坐骨神经功能指数均值明显高于对照组,并且肌肉移植+NGF+层黏连蛋白移植组远端有髓轴突的平均数量明显高于单独肌肉移植组^[10]。

胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)对于神经的修复也起了重要作用。有研究用离靶肌相对较近的颈前根撕脱模型探讨GDNF治疗对颈前根撕脱后轴突再生的影响。在这个模型中,远侧手部肌肉位于离再植入点6.5 cm处。此时神经中的施万细胞保留一定支持轴突再生的能力。结果表明,在脊髓神经撕脱损伤后,增加GDNF含量显著促进运动神经元存活、刺激远端轴突生长、促进靶肌肉神经的再支配和自主前爪功能恢复^[15]。因此,GDNF对神经损伤修复有一定的促进作用。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经系统发育所需的营养因子,在自然发生的细胞死亡期间,缺乏

BDNF营养支持的神经元就会丢失^[16]。据报道, BDNF增强了神经元前体细胞的增殖活性,促进了神经元向损伤区的迁移,并具有抗凋亡作用^[17]。研究表明,含BDNF负载型复合导管,其最少能保持BDNF生物活性3个月,且该类型导管的使用能促进大鼠坐骨神经的10 mm缺损再生^[18]。

3 新型材料在周围神经损伤修复中的作用及机制

ANT存在一定的局限性,其可能导致供体神经功能损伤。新型生物材料为促进神经再生提供了新方法^[11-12]。根据损伤程度不同,结合各种材料的特性,可以选用不同类型的新型生物材料。对于较小的缺损,新型纳米材料可以促进外周神经损伤的恢复。研究表明,纳米氧化铈对挤压导致的大鼠坐骨神经损伤恢复起促进作用,大剂量氧化铈纳米颗粒可显著提高损伤后坐骨神经的再生速度,并且提高挤压损伤坐骨神经的有髓纤维数和髓鞘厚度。因此,该纳米粒子可作为神经系统再生的一种新的治疗方法^[19]。

当神经损伤较长,采用新型的生物材料构建组织工程神经移植体(tissue engineered nerve graft, TENG),可显著促进损伤神经的再生。新型壳聚糖支架(chitosan scaffold, CS)负载碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)联合处理显著的修复Wistar大鼠2 cm坐骨神经缺损。利用拉伸试验机和纳米压痕仪对其力学性能进行评价,采用霍乱毒素B亚单位(cholera toxin B subunit, CTB)示踪、坐骨神经功能指数、肌电图、再生神经免疫荧光染色及运动终板观察大鼠坐骨神经再生情况。结果表明,bFGF-CS的结构和力学性能有利于坐骨神经的再生。术后12周,bFGF-CS促进大鼠坐骨神经再生^[20]。采用静电纺丝和机械拉伸相结合的方法制备壳聚糖纳米纤维,负载分别模拟BDNF和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生物活性肽RGI和KLT,构建壳聚糖RGI/KLT神经移植体,用于修复15 mm大鼠坐骨神经缺损。移植12周后,壳聚糖RGI/KLT神经移植体显著促进了大鼠的神经再生和功能恢复^[12]。

3-羟基辛酸-co-3-羟基癸酸/聚己内酯(P(3HO-3HD)/PCL75/25)也是一种很有前途的天然和合成生物材料混合物,用其制造的NGCs的力学性能与大鼠坐骨神经的力学性能相当,500 μ m P(3HO-3HD)/

PCL75/25 导管具有足够的刚度、力学性能、孔渗关系, 在保持足够的刚度和较低的生物降解率的同时有良好的神经再生能力, 能够支持大鼠坐骨神经间隙(相当于人的 3 cm 神经间隙)中的周围神经再生^[21]。

蚕丝素纤维(silk fibroin, SF)是一种具有高度生物相容性的组织工程材料。采用SF静电纺纤维连接30 mm长的狗坐骨神经间隙, 术后12个月, SF静电纺纤维移植组承重、最大张力、站立时间比未移植对照组显著增加。SF静电纺纤维移植组复合肌肉动作电位、神经传导速度、感觉神经元和运动神经元数目均与自体神经移植组类似, 提示SF静电纺纤维是自体神经移植潜在的替代物^[22]。将狗骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)培养在壳聚糖/SF支架表面后脱细胞形成含脱细胞基质(acellular matrix, ACM)涂层的TENG, 用于连接狗坐骨神经中60 mm长的神经间隙。研究表明, 含ACM的TENG显著增强轴突再生和施万细胞增殖。移植后12个月, 通过行为、功能和组织学的评估发现, 采用这种神经支架的治疗效果与自体神经移植的效果非常接近^[23]。含ACM的TENG用于修复大鼠臂丛神经同样具有较好的效果。将皮肤源性施万细胞前体细胞(skin-derived precursor Schwann cells, SKP-SCs)与SF一起培养后脱细胞形成含ACM的SF, 把10束SF放入导管中制备成TENG, 用于连接大鼠臂丛神经8 mm的间隙。术后2周进行的组织学分析显示, TENG的治疗促进了轴突的生长。术后4周进行行为测试显示, TENG治疗的大鼠与自体移植治疗的大鼠表现相似。这些结果为含SF的TENG在临床上应用提供了理论基础^[24]。

甲氧基聚乙二醇-b-聚 γ -乙基谷氨酸酯(Methoxy-poly(ethylene glycol)-b-poly(γ -ethyl-L-glutamate), mPEG-PELG)温敏水凝胶可以在体温下进行溶胶-凝胶转变, 用该凝胶包裹神经营养因子NGF, 在手术中注射后可在管腔中形成凝胶, 起到缓慢释放NT的作用。NGF负载的mPEG-PELG能在28 d内稳定释放有生物活性的NGF。含NGF组织工程神经移植体(支架+NGF/mPEG-PELG)对促进大鼠1 cm坐骨神经缺损的再生效果优于普通支架和全身注射NGF(每日肌肉注射)的支架, 其效果与自体移植相当^[25]。纵向定向胶原导管(longitudinally oriented collagen conduit, LOCC)联合NGF同样可为坐骨神经再生提供良好

的环境。LOCC/NGF导管用于成年犬坐骨神经长距离缺损(35 mm)修复, 能显著促进受损坐骨神经横断部位神经再生, 其支配的腓肠肌质量明显大于单独LOCC组^[26]。除了负载NGF外, 还可以负载肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂。离体释放曲线证实TNF- α 抑制剂可以在CS神经导管内持续释放14 d。其释放液对原代培养的施万细胞具有抗凋亡作用。术后4周, 负载TNF- α 抑制剂的CS神经导管明显促进髓鞘形成, 轴突生长。术后12周, 负载TNF- α 抑制剂的CS神经导管促进了受损大鼠坐骨神经形态及运动功能的恢复。其恢复效果接近自体移植组, 优于单独CS-基质支架组的疗效^[27]。

由可生物降解的几丁质支架和自体小神经(small autogenous nerves, SAN)组成新的神经移植体促进了大鼠坐骨神经和髓鞘的再生, 减少了靶向肌肉的萎缩, 有效地恢复了神经功能^[28]。将几丁质生物导管负载SAN和富含血小板的血浆(platelet-rich plasma, PRP)制成神经移植体用于修复大鼠10 mm坐骨神经缺损。移植12周后, 坐骨神经功能指数、复合动作电位强度、有髓神经纤维密度、髓鞘厚度都显著增加。几丁质生物导管负载SAN和PRP组运动终板分布的感觉和运动神经元密度比几丁质导管负载其中一种(PRP或SAN)的密度要高, 提示几丁质导管同时负载SAN和PRP有更好的修复效果^[29]。采用几丁质导管和脱细胞马尾组成脱细胞同种异体马尾(acellular cauda equina allograft, ACEA)也有很好的修复作用。与坐骨神经相比, 马尾能更有效地脱细胞, 含有更多的神经基膜。ACEA比脱细胞坐骨神经异体移植体(acellular sciatic nerve allograft, ASNA)能更好地引导培养的背根神经节中施万细胞轴突再生和迁移。在体内用ACEA连接大鼠坐骨神经15 mm长的缺损, 移植3周后, ACEA组再生的神经纤维丝与自体移植组没有显著差异, 移植12周后, 通过步态分析、神经电生理和组织学分析结果表明, ACEA组坐骨神经修复效果与自体移植组没有显著差异, 优于几丁质导管组和ASNA组, 表明ACEA有潜力成为一种新的生物材料替代自体移植体用于治疗长距离神经缺损^[30]。利用分化的CTX0E03人类干细胞制造的工程神经组织(engineered neural tissue, EngNT)也可以成为同种异体移植体。含胶原膜的EngNT-CTX用于连接无胸腺裸鼠坐骨神经间隙损伤。无论移植后8周还

是16周, EngNT-CTX组神经传导速度、对下游肌肉的支配与自体移植组无显著差异。移植后8周, EngNT-CTX组感觉神经元多于自体移植组, 移植后16周, 两组的总神经元没有显著差异^[31]。

4 生物电刺激促进周围神经损伤恢复

电针刺激 (electrical stimulation, ES) 是促进周围神经损伤恢复的辅助治疗方法^[13]。用电针连续4周每天刺激环跳穴 (GB 30) 和足三里穴 (ST 36) 20 min 显著促进损伤坐骨神经功能的恢复。电针处理通过下调PNI后的miR-1b表达, 增加损伤

的大鼠坐骨神经传导速度比 (nerve conduction velocity, NCV)、坐骨神经功能指数 (sciatic nerve function index, SFI)、施万细胞增殖及BDNF表达, 进而促进坐骨神经功能的恢复^[32]。

电针刺激与新型材料联用可以促进PNI恢复, 将羟乙基纤维素 (hydroxyethyl cellulose, HEC) / 大豆分离蛋白 (soy protein isolate, SPI) / 聚苯胺海绵 (polyaniline sponge, HSPs) 制成神经传导导管, 结果表明, ES与导管联用可有效促进受损神经运动功能、电生理及形态学的恢复。由此可见, 将ES和导管结合起来是一种有效的周围神经修复策略^[13]。

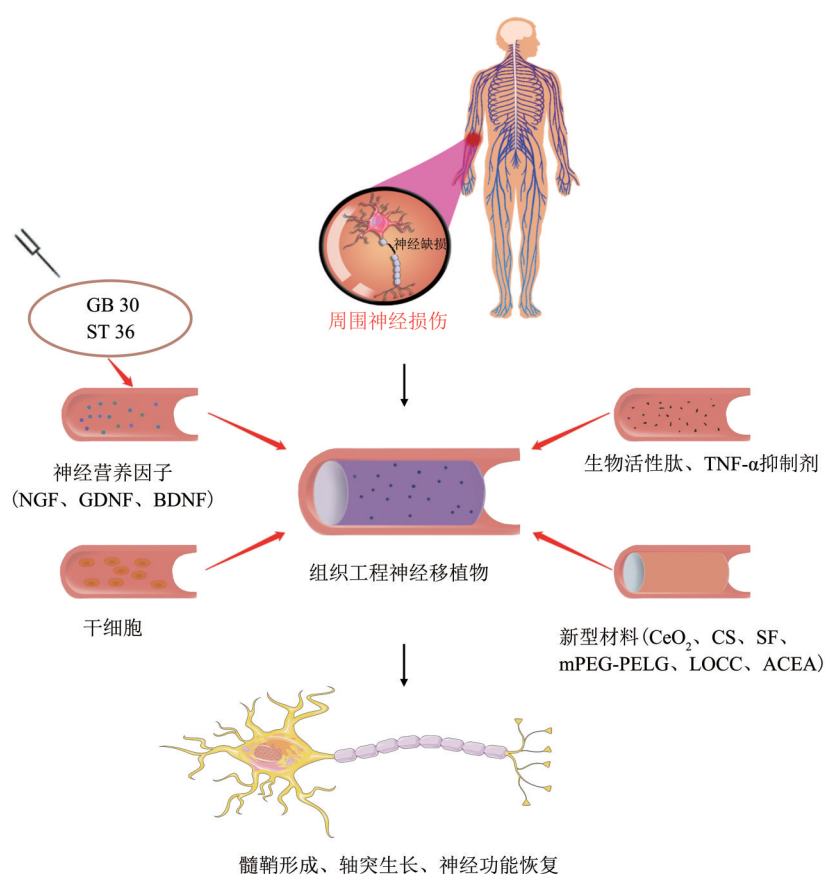


Fig. 1 The underlying methods used for regeneration and repair of damaged peripheral nerves

图1 周围神经损伤后再生与修复的潜在方法

在周围神经损伤时, 神经营养因子 (neurotrophin, NT), 包括神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 对损伤神经的再生有促进作用。电针刺激 (electrical stimulation, ES) 环跳穴 (GB 30) 和足三里穴 (ST 36) 可以有效地增加NT的表达, 从而促进神经功能的恢复。干细胞可以促进周围神经再生, 提高髓鞘形成和神经的存活。生物活性肽、TNF- α 抑制剂等发挥其抗凋亡、促增殖的作用。新型材料例如纳米氧化铈 (CeO_2)、新型壳聚糖支架 (chitosan scaffold, CS)、蚕丝素纤维 (silk fibroin, SF)、生物材料混合物3-羟基辛酸-co-3-羟基癸酸/聚己内酯 (P(3HO-3HD)/PCL75/25) 或脱细胞同种异体马尾 (acellular cauda equina allograft, ACEA), 可以起到很好地支撑和引导作用。几种方法连用形成的组织工程神经移植能够更好地促进髓鞘的形成、轴突的生长和损伤神经功能的恢复。

除了电针以外, 还可以构建导电神经导管用于修复外周神经损伤, 采用海藻酸钠/ Ca^{2+} 、聚丙烯酰胺和聚吡咯制备刚度和弹性可调导电水凝胶神经导管, 负载并可控释放 NGF-7S, 可促进神经元的分化。与脉冲磁场联合作用可更快促进大鼠坐骨神经再生, 促进缺损的神经功能恢复。这个研究揭示了电磁感应神经修复中的作用, 生物电与 NT 联合有利于治疗周围神经损伤^[33]。通过还原氧化石墨烯纳米片和甲基丙烯酸凝胶包裹 BDNF 构建了一种用于神经修复的导电拓扑支架。该导电支架比较容易通过卷曲获得神经导管。在大鼠 10 mm 坐骨神经缺损模型中, 同样能有效促进神经和肌肉的再生以及运动功能的恢复^[34]。

5 展 望

干细胞移植对周围神经再生提供了一种替代疗法。NT、新型生物材料、电针刺激为损伤神经的再生创造了良好的修复环境。NT 有利于神经元分化、促进其突起生长和突触连接。新型生物材料可以起到很好的支撑、引导作用。电针刺激可发挥其抗凋亡、促增殖的作用。当神经缺损较严重时, 几种方法的联合应用, 有利于神经损伤的修复, 负载 NT、TNF- α 抑制剂等的 TENG 对 PNI 的修复作用优于单独基质支架的效果^[25-27]。3D 打印神经支架提供了从天然、生物和合成生物相容性材料中快速制造复杂周围神经导管的技术, 可以设计和制造具有高度空间控制的个性化神经导管^[35]。运用 3D 打印技术制备的纳米颗粒增强型神经导管可以促进神经再生和功能恢复, 其功效与自体移植相当, 提示了潜在的临床应用^[36]。这项技术也可以很好地解决因 PNI 而导致的运动丧失和肌肉不平衡问题。其可以为患者打印三维矫形器, 来达到功能增益或防止功能下降的作用, 得到了患者的肯定^[37]。说明了这一技术在临床中具有重大的应用价值。

神经导管技术在周围神经再生领域具有巨大的潜力, 在临床上能促进功能恢复是理想的神经导管装置目标。尽管生物材料和 3D 打印技术能有效地支持神经再生并经常被成功地使用, 但是如何使治疗效果最优, 例如神经管道的渗透性、孔隙率、降解率和最适管壁厚度等, 都是有待进一步研究的问题。在文献中, 大部分的临床前研究更多关注的是导管内的神经再生和植入部位的生物材料局部效应, 而缺乏对可能系统性后果的研究。因此, 需要更好的临床前模型和优化设计来支撑临床中的治

疗。理想的神经组织工程目标是将个性化的神经支架用于临床: 首先获取患者神经缺损部位的扫描图像, 然后构建个性化的神经支架结构, 进而负载理想的种子细胞和生物材料构建神经支架, 最终移植到病人体内修复神经缺损。

参 考 文 献

- [1] Xu J, Wen J, Fu L, *et al.* Macrophage-specific RhoA knockout delays wallerian degeneration after peripheral nerve injury in mice. *J Neuroinflammation*, 2021, **18**(1):234
- [2] Liu B, Xin W, Tan J R, *et al.* Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(44):22347-22352
- [3] Li N Y, Onor G I, Lemme N J, *et al.* Epidemiology of peripheral nerve injuries in sports, exercise, and recreation in the United States, 2009 – 2018. *Phys Sportsmed*, 2021, **49**(3):355-362
- [4] Zhang J, Zhang Y, Chen L, *et al.* Ulinastatin promotes regeneration of peripheral nerves after sciatic nerve injury by targeting let-7 microRNAs and enhancing NGF expression. *Drug Des Devel Ther*, 2020, **14**: 2695-2705
- [5] Zheng M X, Hua X Y, Gu Y D, *et al.* Trial of contralateral seventh cervical nerve transfer for spastic arm paralysis. *N Engl J Med*, 2018, **378**(1):22-34
- [6] Feng J, Li T, Gu Y, *et al.* Reconstruction of paralyzed arm function in patients with hemiplegia through contralateral seventh cervical nerve cross transfer: a multicenter study and real-world practice guidance. *EClinicalMedicine*, 2022, **43**:101258
- [7] Takaoka S, Uchida F, Ishikawa H, *et al.* Transplanted neural lineage cells derived from dental pulp stem cells promote peripheral nerve regeneration. *Hum Cell*, 2022, **35**(2):462-471
- [8] Maki D, Tamaki T, Fukuzawa T, *et al.* Peripheral nerve regeneration using a cytokine cocktail secreted by skeletal muscle-derived stem cells in a mouse model. *J Clin Med*, 2021, **10**(4):824
- [9] Liu K P, Ma W, Li C Y, *et al.* Neurotrophic factors combined with stem cells in the treatment of sciatic nerve injury in rats: a meta-analysis. *Biosci Rep*, 2022, **42**(1):BSR20211399
- [10] Jafari M, Delaviz H, Torabi S, *et al.* The effect of muscle graft with nerve growth factor and laminin on sciatic nerve repair in rats. *Basic Clin Neurosci*. 2019, **10**(4):333-344
- [11] Chang W, Shah M B, Zhou G, *et al.* Polymeric nanofibrous nerve conduits coupled with laminin for peripheral nerve regeneration. *Biomed Mater*, 2020, **15**(3):035003
- [12] Rao F, Wang Y, Jiang B, *et al.* Aligned chitosan nanofiber hydrogel grafted with peptides mimicking bioactive brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor repair long-distance sciatic nerve defects in rats. *Theranostics*, 2020, **10**(4):1590-1603
- [13] Wu P, Zhao Y, Chen F. Conductive hydroxyethyl cellulose/soy protein isolate/polyaniline conduits for enhancing peripheral nerve regeneration via electrical stimulation. *Front Bioeng*

- Biotechnol, 2020, **8**:709
- [14] Saffari T M, Chan K, Saffari S, *et al.* Combined local delivery of tacrolimus and stem cells in hydrogel for enhancing peripheral nerve regeneration. *Biotechnol Bioeng*, 2021, **118**(7):2804-2814
- [15] Eggers R, de Winter F, Arkenaar C, *et al.* Enhanced regeneration and reinnervation following timed GDNF gene therapy in a cervical ventral root avulsion. *Exp Neurol*, 2019, **321**:113037
- [16] de León A, Gibon J, Barker PA. NGF-dependent and BDNF-dependent DRG sensory neurons deploy distinct degenerative signaling mechanisms. *eNeuro*, 2021, **8**(1): ENEURO. 0277-20.2020
- [17] Cacialli P, D'angelo L, Kah O, *et al.* Neuronal expression of brain derived neurotrophic factor in the injured telencephalon of adult zebrafish. *J Comp Neurol*, 2018, **526**(4):569-582
- [18] Su H, Xu F, Sun H, *et al.* Preparation and evaluation of BDNF composite conduits for regeneration of sciatic nerve defect in rats. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(7):2189-2195
- [19] Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, *et al.* Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. *Br J Neurosurg*, 2020: 1-6
- [20] Liu F, Hao F, Hao P, *et al.* bFGF-chitosan scaffolds effectively repair 20 mm sciatic nerve defects in adult rats. *Biomed Mater*, 2021, **16**(2):025011
- [21] Mendibil X, González-Pérez F, Bazan X. Bioresorbable and mechanically optimized nerve guidance conduit based on a naturally derived medium chain length polyhydroxyalkanoate and poly(ϵ -caprolactone) blend. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, **7**(2): 672-689
- [22] Xue C, Zhu H, Gu X, *et al.* Electrospun silk fibroin-based neural scaffold for bridging a long sciatic nerve gap in dogs. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, **12**(2):e1143-e1153
- [23] Xue C, Ren H, Gu X, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived acellular matrix-coated chitosan/silk scaffolds for neural tissue regeneration. *J Mater Chem B*, 2017, **5**(6):1246-1257
- [24] Song L, Guo Q, Guo J, *et al.* Brachial plexus bridging with specific extracellular matrix modified chitosan/silk scaffold: a new expand of tissue engineered nerve graft. *J Neural Eng*, 2022, **19**(2): 026010
- [25] Liu Y, Yu S, Gu X, *et al.* Corrigendum: tissue-engineered nerve grafts using a scaffold-independent and injectable drug delivery system: a novel design with translational advantages. *J Neural Eng*, 2020, **16**(3):036030
- [26] Yao Y, Cui Y, Dai J, *et al.* Effect of longitudinally oriented collagen conduit combined with nerve growth factor on nerve regeneration after dog sciatic nerve injury. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, **106**(6):2131-2139
- [27] Zhang L, Zhao W, Niu C, *et al.* Genipin-cross-linked chitosan nerve conduits containing TNF- α inhibitors for peripheral nerve repair. *Ann Biomed Eng*, 2018, **46**(7):1013-1025
- [28] Wang B, Lu C F, Jiang B G, *et al.* Chitin scaffold combined with autologous small nerve repairs sciatic nerve defects. *Neural Regen Res*, 2022, **17**(5):1106-1114
- [29] Lu C F, Wang B, Jiang B G, *et al.* Combining chitin biological conduits with small autogenous nerves and platelet-rich plasma for the repair of sciatic nerve defects in rats. *CNS Neurosci Ther*, 2021, **27**(7):805-819
- [30] Sun X, Wang Y, Lu S, *et al.* Acellular cauda equina allograft as main material combined with biodegradable chitin conduit for regeneration of long-distance sciatic nerve defect in rats. *Adv Healthc Mater*, 2018, **7**(17):e1800276
- [31] Rayner M L D, Day A G E, Bhangra K S, *et al.* Engineered neural tissue made using clinical-grade human neural stem cells supports regeneration in a long gap peripheral nerve injury model. *Acta Biomater*, 2021, **135**:203-213
- [32] Liu Y P, Luo Z R, Wang C, *et al.* Electroacupuncture promoted nerve repair after peripheral nerve injury by regulating miR-1b and its target brain-derived neurotrophic factor. *Front Neurosci*, 2020, **14**:525144
- [33] Jiao J, Wang F, Zhang Z J, *et al.* Microfluidic hollow fiber with improved stiffness repairs peripheral nerve injury through non-invasive electromagnetic induction and controlled release of NGF. *Chem Eng J*, 2021, **426**: 131826
- [34] Hu Y, Chen Z, Chai R, *et al.* Conductive nerve guidance conduits based on morpho butterfly wings for peripheral nerve repair. *ACS Nano*, 2022, **16**(2):1868-1879
- [35] Tao J, He Y, Wang S. 3D-printed nerve conduit with vascular networks to promote peripheral nerve regeneration. *Med Hypotheses*, 2019, **133**:109395
- [36] Tao J, Zhang J, Du T, *et al.* Rapid 3D printing of functional nanoparticle-enhanced conduits for effective nerve repair. *Acta Biomater*, 2019, **90**:49-59
- [37] Chae D S, Kim D H, Kang K Y, *et al.* The functional effect of 3D-printing individualized orthosis for patients with peripheral nerve injuries. *Medicine (Baltimore)*, 2020, **99**(16):e19791

Progress of Regeneration and Repair Mechanism After Peripheral Nerve Injury*

XIAO Yu^{1,2)**}, WENG Qiu-Yan^{1)**}, SHAO Lei²⁾, XUE Yang²⁾, WU Can²⁾, GUO Lei^{1,2)},
NIU Yan-Fang¹⁾, Bao Xiao-Ming^{3,4)***}, XU Shu-Jun^{1,2)***}

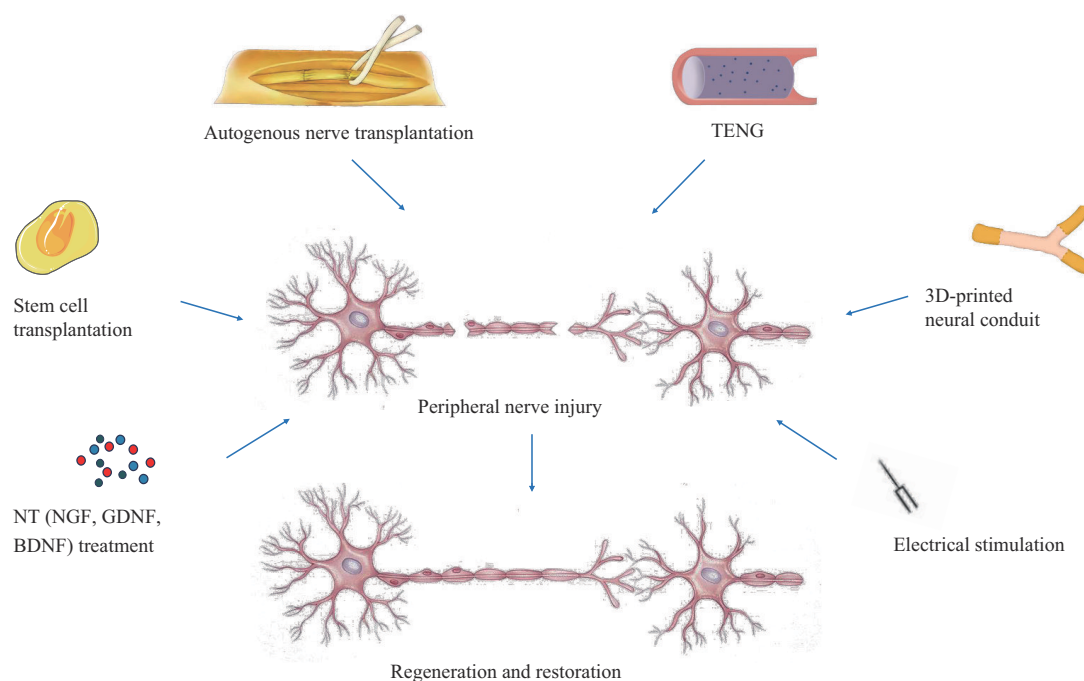
⁽¹⁾Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315020, China;

²⁾School of Medicine, Ningbo University, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China;

³⁾Hua Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China;

⁴⁾Ningbo Institute of Life and Health Industry, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81771166), Ningbo Science and Technology Plan Project (202002N3165), Ningbo Science and Technology Research on Public Welfare Project (2021S178), Natural Science Foundation of Ningbo (2021J250) and the K.C.Wong Magna Fund in Ningbo University.

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609594

BAO Xiao-Ming. E-mail: baoxiaoming@tom.com

XU Shu-Jun. E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

Received: January 18, 2022 Accepted: April 7, 2022

Abstract Peripheral nerve injury (PNI) is a disease in which peripheral nerve cells are damaged or necrotic due to compression, traction, cutting and ischemia. Pathological changes of peripheral nerve injury include impaired axoplasmic transport, axonal degeneration, schwann cell injury, segmental demyelination and complete Waller's degeneration. Autogenous nerve transplantation (ANT) is the gold standard for treatment of large peripheral nerve defects (>1 cm in rats and >3 cm in humans). In addition to autologous transplantation, stem cell transplantation will promote peripheral nerve regeneration, improve myelin sheath formation and nerve survival. Neurotrophic factors include nerve growth factor (NGF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) can promote neuronal differentiation, axon growth and synaptic connection. New biomaterials including chitosan scaffold (CS), silk fibroin (SF), 3-hydroxyoctanoic acid co-3-hydroxydecanoic acid/polycaprolactone (P(3HO-3HD)/PCL75/25) or acellular cauda equina allograft (ACEA) can support and guide the growth of axon. Combined with 3D printing technology, personalized neural conduits can be designed and manufactured. Electroacupuncture stimulation of Huan-jump point (GB 30) and Zusanli point (ST 36) can prevent apoptosis of neurons and promote the growth of axon. The combination of several materials and formation of tissue engineered nerve graft (TENG), will have better effects on repairing of nerve injury. Thus, the role and mechanisms of these methods in the repair of peripheral nerve injury were reviewed, and their clinical application was prospected.

Key words peripheral nerve injury, neurotrophin, new materials, electrical stimulation, stem cell

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0027