

水凝胶在周围神经损伤修复领域的应用研究进展

秦春¹, 孔令同², 许硕贵²

(1. 海军军医大学研究生院, 上海 200433; 2. 海军军医大学附属长海医院创伤骨科, 上海 200433)

【摘要】 作为临床常见创伤性疾病之一, 周围神经损伤(peripheral nerve injury, PIN) 由于损伤后再生速度缓慢, 常会引起神经疼痛、异常反射、自主神经紊乱等, 甚至出现感觉运动障碍严重影响机体功能。即便作为治疗金标准, 自体神经移植也存在供区有限、供体损伤等局限性, 极大地限制了其临床应用效果。因此, 制备适合临床实践的人工神经移植植物成为 PIN 治疗的未来发展趋势, 修复损伤缺损和促进神经再生也成为组织工程和再生医学的研究热点。近年来, 对人工神经导管(nerve guidance conduits, NGCs) 在神经再生修复领域进行了广泛研究, 其中支架材料和内填充物作为神经导管的核心要素也成为研究的重点, 新材料应用、包埋干细胞/前体细胞、开发负载营养因子及载药缓释系统均取得了一系列成果。本研究探讨了水凝胶及其相关衍生材料在 PIN 修复领域中的应用进展, 为推动组织工程和临床医学的相关研究提供新的思路。

【关键词】 水凝胶; 周围神经损伤; 人工神经导管

中图分类号: R641

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20230883

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Progress on application of hydrogels in the field of peripheral nerve injury repair

QIN Chun¹, KONG Ling-tong², XU Shuo-gui² (1. Graduate School of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT As one of the common traumatic diseases in clinical practice, peripheral nerve injury (PIN) often causes nerve pain, abnormal reflexes, autonomic disorders, and even sensorimotor disorders due to the slow regeneration rate after injury, which seriously affects body function. Even as the gold standard of treatment, autologous nerve transplantation has limitations such as limited donor area and donor injury, which greatly limits its clinical application effect. Therefore, the preparation of artificial nerve grafts suitable for clinical practice has become the future development trend of peripheral nerve injury treatment, and the repair of injury defects and the promotion of nerve regeneration have also become research hotspots in tissue engineering and regenerative medicine. In recent years, extensive research has been carried out on nerve guidance conduits (NGCs) in the field of nerve regeneration and repair, in which scaffold materials and internal fillers have also become the focus of research as the core elements of neural catheters, and a series of achievements have been made in the application of new materials, embedding stem cells/precursor cells, and developing trophic factors and drug-loaded sustained-release systems. Therefore, this paper focuses on the application progress of hydrogel and its related derivative materials in the field of peripheral nerve injury repair, and provides new ideas for promoting the related research of tissue engineering and clinical medicine.

KEYWORDS Hydrogel; Peripheral nerve injury; Artificial nerve conduit

近年来, 周围神经损伤(peripheral nerve injury, PIN) 的发病率呈上升趋势, 已经成为临床常见的创伤性疾病之一, 尤其当周围神经严重缺损时, 缺乏及时有效的治疗将造成不可逆转的机体损伤和功能缺失, 甚至出现残疾, 进而影响生活质量^[1]。目前临床传统治疗长段 PIN 缺损的方式包括自体神经移植、神经重建和生物物理刺激等, 而在实际应用中面临

着供体有限、供区感觉功能丧失和刺激调控不精准等限制, 使其临床实践效果并不理想, 无法达到解剖结构和功能连续性的修复^[2]。近年来, 得益于组织工程生物学领域的深入探索, 越来越多的生物工程技术 and 创新材料被应用于外周神经修复的临床实践中, 组织工程化神经导管能仿生神经移植, 因而制备人工神经导管修复神经缺损成为临床治疗 PIN 的研究热点。支架材料和内填充物作为神经导管的核心要素不断进行迭代更新, 以更好地提升神经导管的综合性能来满足临床实际操作所需, 其中水凝胶材料因其良好的生物相容性、可调控及多功能性, 成为 PIN 修复领域的研究热点。因此, 本研究就水凝胶

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号: 82302718)

Fund program: National Natural Science Foundation of China Youth Science Foundation (No. 82302718)

通讯作者: 许硕贵 E-mail: bonexu@139.com

Corresponding author: XU Shuo-gui E-mail: bonexu@139.com

及其相关衍生材料在神经损伤再生领域中的最新研究进展进行综述,为 PIN 再生修复提供新的临床实践思路。

1 人工神经导管在神经修复中的应用

从人工神经导管概念的提出,到其广泛应用于神经损伤修复的基础研究,再到如今可以市售的一些终端产品,历经 40 余年的研究,人工神经导管的材料选择,导管的设计开发,以及导管的性能特性,均实现了质的飞跃。所制备的人工神经导管在生物学和功能学方面也愈加接近自体/异体神经移植物。

人工神经导管作为一种合成神经移植物,可为再生神经提供结构与营养支持。理想的神经导管对生物相容性、机械强度、拓扑结构和导电性等均有较高要求。因此,国内外进行了许多研究探索,包括使用前沿的设计、材料和制造方法以达到临床使用要求^[3]。20 世纪末,人工神经导管开始应用于神经修复。MERLE 等^[4]最早使用硅胶材料作为支架制成导管替代神经移植物桥接了神经缺损部位,并取得了一定的修复效果。国内黄启云^[5]医疗团队较早使用硅胶管套接法治疗 PIN,自 1998 年至 2000 年共治疗了 10 例患者,均取得了满意疗效。自此越来越多的国内外学者开始寻找更契合临床的导管材料。随着组织工程的快速发展,研究者开始使用天然生物材料和人工合成材料作为神经导管支架材料。目前用于制备人工神经导管的天然生物材料有明胶、透明质酸、海藻酸盐等,合成材料有聚乳酸、聚己内酯、聚丙交酯己内酯及它们的衍生物^[6-7]。研究显示,最初研制的中空式单通道神经导管在试验过程中经常会出现髓鞘再生分散继而形成神经瘤的情况^[8]。为解决这一问题,后续研究提出了更具仿生设计的方案,即制备内置填充物式和多通道结构式的神经导管支架。在多通道结构式神经导管设计方面,范存义团队取得了突破式进展,该团队制备了一种 3D 打印的多层多孔聚己内酯-聚多巴胺神经支架,能有效促进损伤神经区域轴突再生和髓鞘形成^[9]。内置填充物式神经导管主要采用海绵、纤维、凝胶等材料进行填充,以提供细胞支撑和营养作用^[10]。LUNDBORG 等^[11]首次成功制备了应用于神经损伤修复的尼龙纤维丝填充式神经导管支架,发现实验组的大鼠步行状态得到较好恢复。由于天然生物材料具有良好的亲水性和生物相容性,而人工合成材料可提供一定的机械强度,同时得益于导管材料和导管设计方案的更新进步,构建复合导管及导管载药研发成为生物组织工程的发展趋势,也是未来的研究重点。

2 水凝胶材料的特性与优势

水凝胶聚合物因其独特的结构和性能,已经成

为材料组织工程中的明星材料。基于该优势开发研制的水凝胶材料衍生物及改性水凝胶,可以满足多场景、多环境使用。从而发挥不同学科领域优势,来解决目前临床焦点难题。

水凝胶(hydrogel)作为一种高分子聚合物,其多功能性得益于它内部具有 3D 网络状结构。聚合物中亲水性残基可以与水分子相互作用,从而使其吸附至网络上,而疏水性残基则在水中展开。水凝胶体系性质轻柔且能保持一定形状,能吸收大量水分并膨胀至一定体积,在溶胀状态下仍能保持原来的凝胶结构^[12-13]。水凝胶材料主要有天然高分子水凝胶和合成高分子水凝胶两大类,其中天然高分子水凝胶有胶原、壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠等,人工合成水凝胶有聚乙烯、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺及其衍生物等^[14]。

随着水凝胶材料在组织工程和再生医学领域的广泛使用,大量研究发现,水凝胶材料能够提供支持细胞附着、迁移和组织再生的微环境以支持神经再生修复,其内部网络状结构具有高通过性,可实现与周围环境的营养、代谢交换,有利于损伤组织的修复及再生微环境的调控^[15]。有学者^[16]利用透明质酸水凝胶作为支架材料,模拟损伤神经再生的生理微环境,从而达到促进再生和调控功能的目的,为 PIN 的临床治疗带来希望。除此之外,水凝胶材料能感应 PH、温度、光、电、磁场等外界刺激变化而发生形状、结构等方面特性的改变,这种特殊性质使其能在组织医学、物理传感、记忆元件等领域得到应用^[17]。在组织医学工程中,此类“智能水凝胶”。基于刺激响应机制,从而做到可控可调,极大地拓展了其临床应用,在组织修复领域应用十分广泛。

水凝胶材料还可应用于药物负载及缓释系统。由于水凝胶内部具有 3D 网络状结构,因而具备更好的透过性和组织相容性等优点,并且经过特定的调节修饰后,能够适应人体复杂的内环境,还可通过形变和感应应答等特性来调控药物精准释放,从而使药物持续作用于机体^[18]。

3 水凝胶材料在组织工程神经导管的研究进展

3.1 水凝胶支架

水凝胶材料具有良好的生物相容性和溶质透过能力,其网络交联结构可以通过吸收水分、溶胀及塑形,从而可制备成一定强度的支架结构。水凝胶支架内部三维立体网络极大拓展了空间利用率,由平面系统转为多层次多架构体系,以达到模拟体内细胞生存环境,为细胞增殖分化、组织愈合修复提供了有力支撑,功能也逐渐完善,由最初的用于 3D 细胞培养扩展至现在的水凝胶导管用于修复神经损伤。水

凝胶材料应用于导管支架,也由早期的天然材料发展至现在复合材料联合增材制造工艺,使得导管支架性能更加稳定可控。

天然水凝胶材料作为导管支架的应用较早,研究者多使用透明质酸、壳聚糖等凝胶因子制备水凝胶支架,因其具有孔隙大、含水量高的优势,能支撑细胞和提供细胞间物质交换的场所,所以常用于神经细胞的培养^[19]。CHEN 等^[20]构建了赖氨酸-粘连蛋白涂层的 3D 组织工程支架培养 PC-12 细胞株(来自大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞),结果发现该支架对神经细胞生长具有协同作用,可有效促进 PC-12 细胞株生长分化。国内张骞团队 3D 打印胶原/壳聚糖支架培养神经干细胞用于神经损伤大鼠的功能恢复, MRI 平扫显示损伤区域可见较多的再生神经纤维束通过^[21]。人工合成水凝胶常用材料包括聚丙烯酸、聚乙烯醇等,是通过人工合成途径将化学材料制成三维网格状聚合物。相比于天然材料,各类人工合成水凝胶可通过调节材料分子量和交联条件来调控其结构和性能,以做到精确微调细胞生长微环境,从而适合多种神经细胞的 3D 培养^[22]。

最早作为支架制备水凝胶导管用于修复损伤神经的材料是明胶,由于细胞毒性低常作为交联剂应用于神经导管制备。早在 2008 年,LIU 等^[23]制备了明胶交联神经导管,并将其应用于大鼠坐骨神经损伤模型中,结果显示在再生修复区域可见新生神经纤维穿越。随着制作工艺的发展,越来越多的材料用于构建水凝胶神经导管,来提升生物支架的综合性能。GEORGIU 等^[24]构建出两端富含施万细胞的胶原蛋白水凝胶棒状导管,用于修复大鼠坐骨神经缺损模型,8 周后与对照组相比,该水凝胶导管在加快轴突再髓鞘化及生理功能恢复方面更具优势。ZHENG 等^[25]开发了一种由纵向排列的静电纺丝纳米纤维联合脱细胞神经基质水凝胶组成的复合支架,并使用该支架在大鼠坐骨神经缺损模型中进行了评估,结果显示该复合支架组神经损伤区域再生轴突数量最多。越来越先进的制作工艺,让水凝胶支架不仅具有良好的生物相容性,更兼具协同促进神经组织再生修复功能,解决了传统神经移植物的诸多限制,更加符合未来临床需求。

3.2 功能化水凝胶

功能化水凝胶是在保持其原有高分子聚合物特性的基础上,合理地进行改性和升级,放大优势以提升条件刺激效果。水凝胶材料可吸收和储存大量的水分子,适当地改性可使其适应体内外动态环境变化,同时也使得水凝胶对外部刺激非常敏感,可以对微小的物理或化学刺激做出响应。研究发现,外界电

刺激信号能有效诱导多种干细胞及前体细胞分化、增殖,同时保持原有活性和功能,因此导电水凝胶支架是目前常用的功能化水凝胶支架^[26]。聚吡咯、聚噻吩及聚苯胺等与水凝胶共混后具有较优生物相容性,因而常用于制备组织工程导电水凝胶。BU 等^[27]制备了聚吡咯复合聚合物导电水凝胶,用于周围神经再生研究,结果显示该导电水凝胶可支持施万细胞增殖、迁移,并且能促进髓鞘再生。另有研究以聚噻吩导电聚合物为原料,所制备的水凝胶机械强度更高,且电导率更高,可促进神经细胞的黏附增殖^[28]。氧化石墨烯因其具有出色的电子传导性、热导性和力学性能,目前也被应用于导电水凝胶支架的制备。PARK 等^[29]利用氧化石墨烯复合甲基丙烯酸酯化明胶制备出一种导电神经导管,结果显示其对 PIN 再生具有较好的促进效果。XING 等^[30]设计了一种还原氧化石墨烯-水凝胶-聚己内酯复合神经导管,将还原氧化石墨烯掺入水凝胶/聚己内酯基质中,显著增强了该导管的电导率和生物相容性,结果显示可显著改善施万细胞的增殖。利用水凝胶材料“刺激响应”的特性,联合导电物质改性,可有效提升所制备复合支架的生物相容性和协同促进性能,这既是当前功能化水凝胶的研究热区,也是该领域未来发展方向。

3.3 水凝胶可作为组织工程神经导管内填充物选择

水凝胶材料除了作为支架材料应用于神经修复,同时因其优异功能常作为理想的填充物用于组织工程神经导管,为神经再生和修复提供导向性。研究表明,在人工神经导管内填充纤维、凝胶、基质等,有助于修复长段神经缺损,其原因在于导管内置填充物不仅能支持再生细胞增殖、迁移,而且还可以促进髓鞘形成,从而获得了更好的修复效果^[7,31]。填充物材料也经历了由天然水凝胶到复合水凝胶,再到目前的改性水凝胶材料的发展过程,对比其他内置材料,功能提升更为显著。

较早作为组织工程神经导管填充物的水凝胶材料是角蛋白生物材料,与自体神经移植植物进行比较,它具有一定神经诱导能力。早期研究发现,使用内置角蛋白生物材料填充物的神经导管修复大鼠 15 mm 坐骨神经缺损模型,结果显示缺损区域施万细胞和轴突生长较对照组明显活跃^[32]。后来,研究^[33]发现海藻酸钠与氯化钙溶液相互反应所制成的凝胶物质内部具有良好的网络状多孔结构,从而具有强度大,稳定性高,含水率大的特点,因而常被用于制备组织工程神经导管。近年来国内有团队利用水凝胶材料具有对外界微小的物理或化学刺激做出响应的特性,采用其中一些对温度变化敏感的水凝胶材料应用于

生物医学领域^[34]。当温度超过或低于特定温度范围时,水凝胶材料体积会发生相应变化,从而改变其物理性质。如崔树森团队制备内置热敏水凝胶填充式神经导管,管壁材料为壳聚糖,将大鼠 10 mm 坐骨神经间隙进行桥接,发现加载热敏水凝胶导管能提升神经再生修复效果^[35]。随着智能水凝胶材料作为人工神经导管内置物用于神经损伤修复研究,损伤修复范围和效率均得到了较大提升。得益于材料的创新和进步,组织工程神经导管的设计和更贴近临床实践和需求,为相应成果转化奠定了基础。

3.3.1 水凝胶负载细胞 水凝胶支架负载细胞是指利用水凝胶材料作为载体,通过包埋和内置技术将种子细胞植入损伤修复区域,从而发挥种子细胞的增殖分化及再生功能。所负载的种子细胞由最初的施万细胞发展至现在各种来源的干细胞及前体细胞,丰富了细胞种类,解决了来源有限的问题。

水凝胶材料因内部具有良好的 3D 网络结构,可以为细胞生长提供一定支撑结构和适宜的微环境,有助于细胞的存活、增殖和分化。随着组织工程和再生医学的快速发展,种子细胞在人工神经导管中的作用日益凸显,可增殖、分化成前体细胞促神经再生并支持受损神经的修复。研究显示,使用人工神经导管负载施万细胞可以显著提高神经再生效果,并且能有效增加修复距离。如 CHITOSE 等^[36]将含有施万细胞的预制定向胶原支架移植到 20 mm 喉返神经缺损的犬类模型中,并观察其声带运动和组织学特征。移植成功 2 个月后,喉内镜检查显示双侧声带协调运动,苏木紫和伊红染色显示较多髓鞘蛋白在轴突周围表达。尽管施万细胞具有上述优势,但在实际应用中仍存在自体来源有限等问题,如在体外很难能快速扩增到足够数量的施万细胞,而异体来源的施万细胞可能会引起机体免疫排斥反应。因此,研究人员开始探索使用不同种类的干细胞或前体细胞被作为新的种子细胞,以供组织工程及神经再生修复研究。

由于神经干/祖细胞属于神经源系,可避免经历诱导,一定程度降低了成瘤风险。于是开始使用神经干/祖细胞作为人工神经导管的负载细胞。有研究者将聚氨酯水凝胶作为包裹神经干细胞的载体,结果发现其分化的神经组织保留了体外增殖的能力,同时对神经损伤有一定的修复作用^[37]。有研究^[38]发现外周血来源的间充质干细胞可以被诱导分化为具有表达施万细胞特异性标志物 S100(中枢神经特异性蛋白),p75 神经营养因子受体(p75 neurotrophin receptor, P75NTR)和环核苷酸磷酸二酯酶(cyclic nucleotide phosphodiesterase, CNPase)和功能因子神经

生长因子(nerve growth factor, NGF),神经营养因子-3(neurotrophin 3, NT-3),Fos 蛋白转录因子(Fos protein transcription factor, c-Fos)和早期生长应答因子 2(early growth response 2, Krox20/EGR2)的施万细胞样细胞,将施万细胞样细胞移植到受损的大鼠坐骨神经中时,它们通过包裹受伤的轴突并表达髓鞘碱性蛋白(髓鞘特异性标志物)来发挥施万细胞的作用。另一项研究则在包裹聚乳酸共聚物的三维明胶支架中加入多能干细胞并进行诱导分化,结果发现这种偶联细胞的支架除了能减轻损伤部位的炎症反应外,还能促进损伤区域修复^[39]。近来也有团队首次使用人子宫内膜干细胞作为种子细胞负载进行神经再生修复, BABALOO 等^[40]设计开发了一种由聚己内酯/明胶水凝胶神经支架,先将人子宫内膜干细胞与人施万细胞共培养使其分化为神经样细胞,然后使用该聚己内酯/明胶人工支架包埋神经样细胞,最后移植到大鼠神经损伤模型中,结果显示该组神经再生修复较对照组显著。不同种类的干细胞/前体细胞加入神经修复医学工程,使得神经元分化增殖摆脱了原有的限制,结合仿生神经导管,损伤神经的再生修复大大超过了研究预期,专家学者们也更有信心解决 PIN 这一临床难题。

3.3.2 水凝胶负载营养因子 水凝胶支架负载营养因子是指将营养因子植入损伤修复区域,从而发挥营养因子的滋养和修复功能以更好地参与损伤修复进程。早期支架往往负载单一因子,后来随着技术更新,负载多种因子甚至具有缓释功能的支架逐渐问世。PIN 再生过程通常涉及多种神经营养相关因子的变化,损伤处远端会相继发生沃勒变性(wallerian degeneration, WD),同时施万细胞会分泌和上调一系列相关因子,如 NGF、胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、生长相关蛋白-43(growth-associated protein 43, GAP-43)等,这些营养因子参与了神经细胞的生长和分化,对周围神经的再生起到了关键作用^[41]。

利用水凝胶材料作为载体将神经所需营养因子植入周围神经缺损区域,可以填充损伤区域并为损伤缺损神经提供适宜的再生微环境。LIU 等^[42]成功制备了负载营养生长因子的纳米纤维水凝胶导管,免疫荧光结果显示该水凝胶神经导管极大地促进了多能干细胞的增殖和分化,并加速轴突形成。研究发现,相较于单一营养因子,双功能性神经导管促进神经修复效果更佳。LU 等^[43]制备了包裹胶质细胞源性神经营养因子和血管生长因子的双功能水凝胶支架,在研究修复大鼠 10 mm 坐骨神经缺损模型中观

察到双因子组神经动作电位明显强于单一细胞因子组。随着水凝胶材料在药物负载及药物缓释方面广泛应用,为了更好地模拟周围神经修复再生的缓慢过程,具有缓释功能的负载营养因子人工神经导管接连问世。TONDA-TURO 等^[44]设计开发了负载血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的可注射水凝胶支架,用于治疗 PIN,观察到生长因子连续释放天数多达 65 d。利用组织工程水凝胶支架负载营养因子和载药很好地丰富了水凝胶网络体系,缓释体系更加符合体内神经再生修复过程,提升了仿生效果。

4 存在的问题与展望

周围神经再生缓慢及其功能相对复杂对组织工程和再生医学提出了严峻挑战。近年来,尽管支架结构和材料来源等方面的创新突破在体内外实验研究中取得了显著进步,但许多问题仍亟待解决,如支架材料设计和制备方式的优化、生物相容性、降解速率、种子细胞的来源及伦理等。人工神经导管应用于 PIN 研究自 20 世纪 80 年代开始已有 40 余年,复合组织工程支架已成为趋势,其体外试验效果也得到证实,但对于临床实践来说,制作工艺是否简便,是否方便储存,是否能根据不同患者进行预制等,都是临床关注焦点。水凝胶材料的出现和应用为这些问题提出了新的思路。如本文提到的水凝胶材料支架、导电功能化水凝胶、水凝胶导管负载细胞、营养因子,在基础研究方面已取得了相应的技术成果,但如何利用水凝胶材料的特性与优势来制备更加贴合临床实践的人工神经导管移植体,如何使人工神经导管满足不同患者间的个体差异,将会是未来水凝胶材料应用于组织工程神经导管的研究重点。综上,仿生、个性化、生物智能将会是水凝胶人工神经导管未来发展的新方向。

参考文献

- [1] LOPES B, SOUSA P, ALVITES R, et al. Peripheral nerve injury treatments and advances: one health perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 918.
- [2] WANG J, XIONG H, ZHU T, et al. Bioinspired multichannel nerve guidance conduit based on shape memory nanofibers for potential application in peripheral nerve repair[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(10): 12579–12595.
- [3] WIERINGA P A, GONCALVES A R, MICERA S, et al. Biomimetic architectures for peripheral nerve repair: a review of biofabrication strategies[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(8): e1701164.
- [4] MERLE M, DELLON A L, CAMPBELL J N, et al. Complications from silicon-polymer intubulation of nerves[J]. *Microsurgery*, 1989, 10(2): 130–133.
- [5] 黄启云. 硅胶管套接法治疗陈旧性周围神经损伤[J]. *中国骨伤*, 2003, 16(10): 630.
HUANG Q Y. Treatment of old peripheral nerve injury with silica gel tube linking technique[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2003, 16(10): 630. Chinese.
- [6] POONGODI R, CHEN Y, YANG T, et al. Bio-scaffolds as cell or exosome carriers for nerve injury repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13347.
- [7] VIJAYAVENKATARAMAN S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: a review on design, materials and fabrication methods[J]. *Acta Biomater*, 2020, 106: 54–69.
- [8] DINIS T M, ELIA R, VIDAL G, et al. 3D multi-channel bi-functionalized silk electrospun conduits for peripheral nerve regeneration[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2015, 10(41): 43–55.
- [9] QIAN Y, ZHAO X T, HAN Q X, et al. An integrated multi-layer 3D-fabrication of PDA/RGD coated graphene loaded PCL nanoscaffold for peripheral nerve restoration[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 323.
- [10] ZHANG M, LI C, ZHOU L P, et al. Polymer scaffolds for biomedical applications in peripheral nerve reconstruction[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2712.
- [11] LUNDBORG G, KANJE M. Bioartificial nerve grafts. A prototype[J]. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1996, 30(2): 105–110.
- [12] SELIKTAR D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications[J]. *Science*, 2012, 336(6085): 1124–1128.
- [13] 韩超越, 候冰娜, 郑泽邻, 等. 功能高分子材料的研究进展[J]. *材料工程*, 2021, 49(6): 55–65.
HAN C Y, HOU B N, ZHENG Z L, et al. Research progress in functional polymer materials[J]. *J Mater Eng*, 2021, 49(6): 55–65. Chinese.
- [14] DARABI M A, KHOSROZADEH A, WANG Y, et al. An alkaline based method for generating crystalline, strong, and shape memory polyvinyl alcohol biomaterials[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(21): 1902740.
- [15] NGUYEN N T, NGUYEN L V, TRAN N M, et al. The effect of oxidation degree and volume ratio of components on properties and applications of in situ cross-linking hydrogels based on chitosan and hyaluronic acid[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109670.
- [16] GRAÇA M F P, MIGUEL S P, CABRAL C S D, et al. Hyaluronic acid-based wound dressings: a review[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 241: 116364.
- [17] KASINSKI A, ZIELINSKI P M, OLEDZKA E, et al. Smart hydrogels-synthetic stimuli-responsive antitumor drug release systems[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 4541–4572.
- [18] MA N X, ZHANG B H, LIU J, et al. Green fabricated reduced graphene oxide: evaluation of its application as nano-carrier for pH-sensitive drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 984–992.
- [19] XIA M, KANG S M, LEE G W, et al. The recyclability of alginate hydrogel particles used as a palladium catalyst support[J]. *J Ind Eng Chem*, 2019, 73: 306–315.
- [20] CHEN T, JIANG H, ZHU Y, et al. Highly ordered 3D tissue engineering scaffolds as a versatile culture platform for nerve cells growth[J]. *Macromol Biosci*, 2021, 21(7): e2100047.
- [21] 史新宇, 李晓红, 叶益超, 等. 3D 打印胶原/壳聚糖支架改善大鼠脊髓损伤后神经功能恢复[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(22): 3474–3479.
SHI X Y, LI X H, YE Y C, et al. Three-dimensional printed colla-

- gen/chitosan scaffold improves neurological recovery after spinal cord injury in rats[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(22): 3474–3479. Chinese.
- [22] WORTHINGTON P, DRAKE K M, LI Z, et al. Implementation of a high-throughput pilot screen in peptide hydrogel-based three-dimensional cell cultures[J]. *SLAS Discov*, 2019, 24(7): 714–723.
- [23] LIU B S. Fabrication and evaluation of a biodegradable proanthocyanidin-crosslinked gelatin conduit in peripheral nerve repair[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 87(4): 1092–1102.
- [24] GEORGIU M, GOLDING J P, LOUGHLIN A J, et al. Engineered neural tissue with aligned, differentiated adipose-derived stem cells promotes peripheral nerve regeneration across a critical sized defect in rat sciatic nerve[J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 242–251.
- [25] ZHENG C, YANG Z, CHEN S, et al. Nanofibrous nerve guidance conduits decorated with decellularized matrix hydrogel facilitate peripheral nerve injury repair[J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2917–2931.
- [26] Eftekhari B S, Eskandari M, Janmey P A, et al. Conductive chitosan/polyaniline hydrogel with cell-imprinted topography as a potential substrate for neural priming of adipose derived stem cells[J]. *RSC Advances*, 2021, 11(26): 15795–15807.
- [27] BU Y, XU H X, LI X, et al. A conductive sodium alginate and carboxymethyl chitosan hydrogel doped with polypyrrole for peripheral nerve regeneration[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(20): 10806–10817.
- [28] XU C, GUAN S, WANG S P, et al. Biodegradable and electroconductive poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/carboxymethyl chitosan hydrogels for neural tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C*, 2018, 84: 32–43.
- [29] PARK J, JEON J, KIM B, et al. Electrically conductive hydrogel nerve guidance conduits for peripheral nerve regeneration[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(39). Online.
- [30] XING X F, HAI C G, WEI Z, et al. Reduced graphene oxide-gelMA-PCL hybrid nanofibers for peripheral nerve regeneration[J]. *Materials Chemistry B*, 2020, 8(46): 10593–10601.
- [31] PREST T A, YEAGER E, LOPRESTI S T, et al. Nerve-specific, xenogeneic extracellular matrix hydrogel promotes recovery following peripheral nerve injury[J]. *J Biomed Mater Res*, 2018, 106(2): 450–459.
- [32] SIERPINSKI P, GARRETT J, MA J, et al. The use of keratin biomaterials derived from human hair for the promotion of rapid regeneration of peripheral nerves[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(1): 118–128.
- [33] 赵飞, 万涛. 组织工程海藻酸钙多孔支架的制备和研究[J]. *功能材料*, 2010, 41(S3): 568–571.
ZHAO F, WAN T. Preparation and study of porous scaffold of tissue engineering calcium alginate[J]. *J Funct Mater*, 2010, 41(S3): 568–571. Chinese.
- [34] 黄童黛, 曹玉玉, 江云静, 等. 快速自成胶的可注射粘性热敏水凝胶的抗菌和促进伤口愈合性能分析[J]. *分析化学*, 2023, 51(6): 982–993.
HUANG T D, CAO Y Y, JIANG Y J, et al. Analysis of antimicrobial and wound-healing properties of injectable and adhesive thermosensitive hydrogels with ultrafast self-gelling[J]. *Chin J Anal Chem*, 2023, 51(6): 982–993. Chinese.
- [35] LIU Y X, YU S J, GU X S, et al. Tissue-engineered nerve grafts using a scaffold-independent and injectable drug delivery system: a novel design with translational advantages[J]. *J Neural Eng*, 2019, 16(3): 036030.
- [36] CHITOSE S I, SATO K, FUKAHORI M, et al. Recurrent laryngeal nerve regeneration using an oriented collagen scaffold containing Schwann cells[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(7): 1622–1627.
- [37] PATEMAN C J, HARDING A J, GLEN A, et al. Nerve guides manufactured from photocurable polymers to aid peripheral nerve repair[J]. *Biomaterials*, 2015, 49: 77–89.
- [38] PAN M, WANG X, CHEN Y, et al. Tissue engineering with peripheral blood-derived mesenchymal stem cells promotes the regeneration of injured peripheral nerves[J]. *Exp Neurol*, 2017, 292: 92–101.
- [39] ZENG X, ZENG Y S, MA Y H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in a three-dimensional gelatin sponge scaffold attenuate inflammation, promote angiogenesis, and reduce cavity formation in experimental spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(11/12): 1881–1899.
- [40] BABALOO H, EBRAHIMI-BAROUGH S, DERAKHSHAN M A, et al. PCL/gelatin nanofibrous scaffolds with human endometrial stem cells/Schwann cells facilitate axon regeneration in spinal cord injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11060–11069.
- [41] CHEN B, HU R, MIN Q, et al. FGF5 regulates schwann cell migration and adhesion[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 237.
- [42] LIU H, XU X, TU Y, et al. Engineering microenvironment for endogenous neural regeneration after spinal cord injury by reassembling extracellular matrix[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(15): 17207–17219.
- [43] LU J, YAN X, SUN X, et al. Synergistic effects of dual-presenting VEGF-and BDNF-mimetic peptide epitopes from self-assembling peptide hydrogels on peripheral nerve regeneration[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(42): 19943–19958.
- [44] TONDA-TURO C, GNAVI S, RUINI F, et al. Development and characterization of novel agar and gelatin injectable hydrogel as filler for peripheral nerve guidance channels[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(1): 197–208.

(收稿日期: 2023-12-04 本文编辑: 李宜)