



Views & Comments

生物可降解材料与组织工程神经

顾晓松

Key Laboratory of Neuroregeneration of Jiangsu and the Ministry of Education, Co-Innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong 226001, China

1. 引言

近100年以来,生物可降解材料的发展为组织工程技术的创新提供了重要支撑,为组织工程技术的突破与临床应用的转化提供了可行性[1–2]。经典学说认为,组织工程涉及生物材料、种子细胞与因子三要素。随着动物体内研究与临床转化研究提示,免疫源性低、生物可降解、生物相容性好以及有利于再生微环境的可降解生物材料至关重要[3]。

周围神经缺损与脊髓损伤致残率高,影响患者生活质量,给社会与家庭带来沉重的负担。因此,研制新型可降解生物材料介导的组织工程神经,有效修复周围神经缺损与脊髓损伤,并实现神经功能重建,一直是材料科学、神经科学、组织工程与再生医学发展的前沿与重大课题。

2. 生物可降解材料

在神经移植领域,“生物可降解材料”一词是指人体接触到体内的流体、酸或酶后,如进入代谢和生化反应时,可被降解、吸收或排泄的天然或人工合成的生物医学材料。最终,植入材料完全被新组织所替代。生物可降解支架必须满足几个重要的标准,为轴突再生提供合适的环境。近年来,许多生物可降解材料被用作组织工程神经支架材料,包括聚酯[如聚乙二醇酸(PGA)]、聚乳酸(PLA)、聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)、聚己内酯(PCL)、

聚氨酯(PU)等。补充材料包括天然纤维蛋白、胶原、角蛋白、海藻酸、甲壳素和壳聚糖、丝素蛋白,以及细胞外基质(ECM)和细胞外囊泡(EV)(图1)。

细胞外基质在构建和维持组织再生活跃的微环境中起着极其重要的作用。作为一种可行的替代方法,ECM支架被用于组织工程的细胞和分子水平的治疗[6]。在结构上,ECM在纳米、微观和宏观尺度上创造了独特的形态和拓扑结构,并提供了一个机械框架,允许细胞-细胞相互作用,以促进健康组织的形成和维持。EV是天然的纳米级到微米级的膜囊泡,由磷脂双层膜包裹并由细胞主动释放,根据其成因、大小和结构分为三大类组成,包括凋亡小体(apoptotic body)、微泡(microvesicle)和外泌体(exosome)[7]。当EV被内化时,受体细胞对EV负载分子和基因表达产生反应,其功能可能受到更改[8]。EV可用作治疗多种常见和难治性疾病的天然治疗成分[5]。同样经过体外修饰的EV则具备更强的抗炎能力及促神经轴突再生的能力[9]。

在组织工程软骨再生中,纳米材料的整合可以促进支架的开发,更好地模拟软骨的细胞外基质环境,从而增强支架与细胞的相互作用,提高工程组织构建的功能。该技术不仅可用于治疗局灶性缺损,还可用于治疗骨关节炎引起的关节广泛退行性改变[10]。透明质酸(HA)及其衍生物因其独特的化学和结构性质,在组织工程中得到了应用[11],并在再生医学领域引起了广泛关注。

近年来,各种纳米策略的发展为通过跨越血-脊髓屏

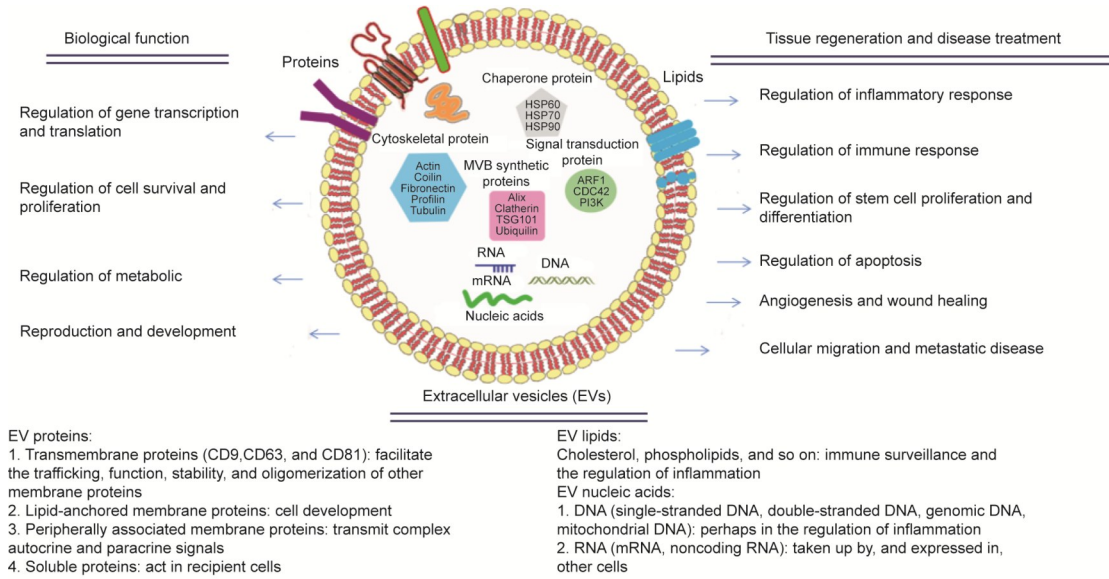


图1. 细胞外囊泡。HSP: 热激蛋白; MVB: 多泡体; TSG: 肿瘤易感基因; ARF: 二磷酸腺苷 (ADP) 核糖基化因子; CDC: 细胞分裂周期; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; mRNA: 信使核糖核酸 (RNA); CD: 分化群。部分数据转载和改编自文献[4-5]。

障、传递治疗剂治疗脊髓损伤提供了新的途径。Song 等 [12] 讨论了纳米材料的不同制备方法，综述了近年来纳米材料调控炎症信号、靶向抑制剂、促进脊髓损伤后轴突再生等方面的研究进展。为了克服细胞毒性和系统的副作用，提供更有效的治疗药物，研究者开发了多种纳米载体，使治疗药物能够局部、缓慢、持续地被运送到损伤部位。大量研究表明，在临床前模型中，通过纳米载体在细胞和行为水平上进行药物传递，可以在低剂量或相同剂量下达到与传统方法相似的治疗效果。

除了给药，提供亚细胞纳米形貌是神经修复策略的关键。纳米技术为延长稳定性和穿透血脑屏障 (BBB) 提供了诱人的策略，同时选择性地营养物质传递给病理相关细胞。纳米纤维结构支架是为了尽可能地模拟细胞外基质的结构和功能特性而产生的。它们不仅提供机械支持，而且在细胞黏附、增殖、分化、迁移等方面发挥着非常重要的调控作用。由于神经再生的高度复杂性，在细胞和细胞外基质中整合多个治疗靶点的策略构成了更全面的方法，可能产生更好的治疗效果。

纳米技术方法可以结合起来并设计用于解决纳米系统内的多种疾病的病理问题 [13]。相关研究认为纳米颗粒提供了一个平台，以良好的风险-效益比限制急性炎症和组织破坏，从而形成支持再生和功能恢复的再生微环境。炎症反应典型地发生于对脊髓损伤的反应，引起广泛的组织损伤和损伤功能。聚合物纳米粒子是在没有活性药物成分的情况下形成的，可以产生脱靶效应。这种内化作用使一些免疫细胞重定向到脾脏，这些细胞在脊髓损伤中数量不

多。静脉注射后，免疫细胞浸润减少，与组织变性减少有关。此外，脊髓损伤已发展成为以再生免疫细胞表型、再生相关基因表达、轴突和髓鞘增加、功能恢复显著改善为特征的复杂损伤反应和允许性微环境。这些纳米颗粒可以应用于多种炎症性疾病中。

E-A/P-CeO₂ 具有低毒性和良好的血/组织相容性，可通过良好的脑摄取增强和有效的 BBB 保护作用有效治疗脑卒中，还可以减少有害的副作用和后遗症。最近的研究显示了一种新的方法来改善药物向缺血脑组织的传递，并建立了一种新的格列布立德制剂，这种制剂有可能转化为临床应用，以改善人类脑卒中患者的管理。文献 [14] 提出了一种用工程化的细胞膜包裹纳米粒的新方法，以靶向脑药物。最近的研究表明，取向和刚性的电纺纳米纤维支架在神经损伤修复方面具有很大的潜力。

纳米材料可用于刺激神经生长。水凝胶与碳纳米管 (CNT) 等纳米材料的结合可以获得所需的性能，而基于碳纳米管的支架材料具有显著的引导神经网络连接的能力。采用临床相关的成年大鼠脊髓挫伤模型，通过评估巨噬细胞、血管、轴突及神经样细胞的存在，探讨纳米杂交复合物 (NHC) 的机械支持及其对神经发生的影响。研究人员报道，他们的复合材料为脊髓损伤段提供了机械支撑，也提供了有利于内源性细胞浸润的微环境，对神经组织的修复和生成具有重要意义 [15]。最近的研究分析了基于形状记忆纳米纤维的仿生多通道神经引导导管在周围神经修复中的潜在应用。基于形状记忆聚 L-丙交酯-co-三亚甲基碳酸酯 (PLATMC) 聚合物的特性，成功制备了自成

型多通道神经引导导管。成管工艺简单快速，内径易于控制，满足修复神经实际尺寸要求。近年来，纳米技术在周围神经修复（PNR）中发挥了巨大的作用。通过开发先进的纳米系统（如定向纳米纤维或碳纳米管）来同时解决短间隙和长间隙问题，这些纳米系统可以引导和刺激轴突的正确再生长。纳米医学在PNR中的应用进展有望对患者的康复和生活质量产生重大影响，因为新的治疗策略正在演变，体现了纳米技术与组织工程相结合的跨学科和综合性治疗策略。

3. 组织工程周围神经中的生物可降解材料

为了协助修复神经损伤，生物材料通常被修改和改进。基于对文献报道的器件的评估，这些器件可以分为三类：各向同性的水凝胶填料，为神经再生提供光间支持；纤维腔内填充物，为神经提供腔内地形指导；有图案的腔间支架，为神经生长提供三维结构支持。

丝素蛋白（SF）是一种来源于天然丝的生物材料，近年来已成为组织工程应用的重要材料。基于丝素蛋白的神经移植体已被用于周围神经再生[16]。将来自皮肤来源的前体细胞雪旺细胞的细胞外囊泡植入神经移植体是一种很有前景的修复周围神经损伤的范式[17]。

4. 脊髓损伤修复中生物可降解材料的应用

对于生物应用来说，考虑支架的性能是很重要的。理想的修复脊髓损伤的支架应具有以下特点：

(1) 生物相容性。聚合物本身及其降解产物均不能引起炎症或毒性。

(2) 生物降解性。降解速率应与神经生长速率相匹配，降解产物最终应可被去除。

(3) 渗透性或孔隙率。合适的孔隙率为细胞外基质和细胞黏附提供了足够的空间，使细胞分布在整个支架内，有利于再生。

(4) 细胞黏附和生长。表面允许细胞黏附，促进细胞生长。

(5) 生物力学特性。支架应具有三维结构，具有相当的力学强度。

随着以微溶胶核壳结构实现的神经生长因子（NGF）的持续释放，免疫纤维支架被证明导致免疫细胞亚型发生显著改变，下调急性炎症反应，影响瘢痕组织形成，促进损伤部位血管新生和神经分化，促进 Sprague-Dawley

(SD)大鼠脊髓半切伤模型功能恢复[18]。生物可降解复合无机（BHI）支架显著提高移植人诱导多能干细胞来源神经干细胞（hiPSC-NSC）的存活率，促进其向神经元分化，抑制瘢痕组织的形成[19]。

最近的研究表明，神经营养素-3（NT-3）负载的壳聚糖生物可降解材料使NT-3在生理条件下持续缓慢释放14周——这一发现既说明了NT-3-壳聚糖具有强健的神经再生作用，也说明了运动和感觉功能的恢复。鉴于猴子和人类的遗传和生理相似，成功应用于猴子脊髓损伤修复的技术很可能被转化应用于人类脊髓损伤修复[20]。

5. 总结与展望

生物材料科学的发展，推进了组织工程与再生医学的发展，为了使组织工程研究更好地实现在临床转化，我们提出从源头创新研究阶段就应考虑：①可降解材料；②干细胞或支持细胞；③生长因子或细胞因子；④细胞基质；⑤再生微环境等组织工程构建关键技术的五大基本要素。

生物可降解材料的研究前景在于研发新一代的仿生可降解生物材料，根据当前研究资料提示，研究材料化学成分仿生、生长因子仿生、拓扑微纳结构仿生、再生微环境仿生并在材料与机体（图2）、组织细胞与材料的相互作用方面揭示规律及其分子调控机制，是发展仿生组织工程技术与临床有效产品的方向[21]。

组织工程修复周围神经缺损研究已有较好的进展（表1），但是长距离神经干缺损的修复与工程重建正有待于攻克。

脊髓损伤修复与再生可分为生物学方法和工程技术方法，其生物学方法包括可降解生物材料、可溶性生物活性分子、细胞基质与细胞移植；工程技术方法包括脊髓硬膜外电刺激、深部脑刺激、脑-机接口等。

全球脊髓损伤再生修复领域发展速度较快，从临床转化现状来看，全球脊髓损伤修复领域的临床试验数量较少，而且目前大多数脊髓损伤修复与再生临床试验处于III期之前，临床客观疗效有待验证。

生物材料、组织工程与神经再生涉及材料科学、神经科学、生物医学工程、组织工程与再生医学，神经长短损伤修复与脊髓损伤的功能重建是人类医学历史中发展过程中的奋斗目标，将有待于多学科的专家学者、团队、多领域实验室技术融合、研究经费的代继投入、行业准入标准的指导与结合及全球化的协同创新，来共同推进[22]。

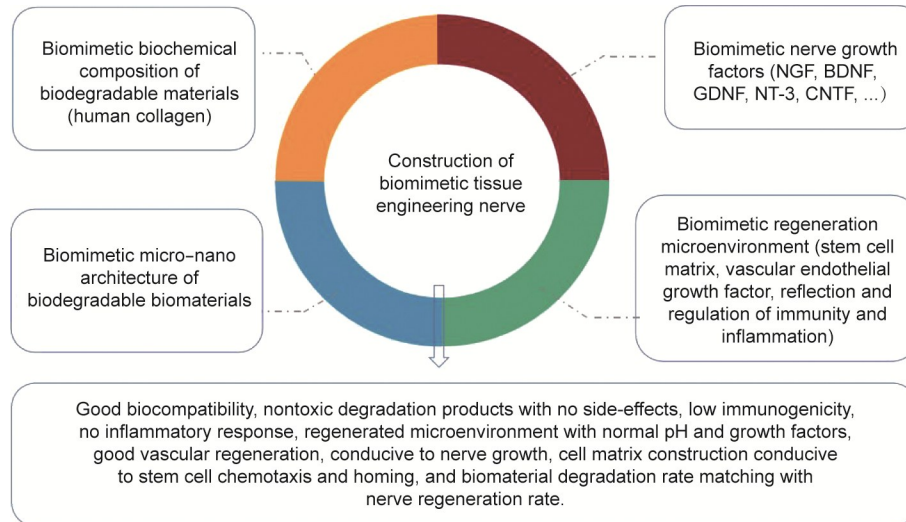


图2. 仿生组织工程神经的构建。NGF: 神经生长因子; BDNF: 脑源性神经营养因子; GDNF: 胶质源性神经营养因子; CNTF: 睫状神经营养因子。

表1 至少发表过15篇有关生物可降解材料和神经组织工程的文章的机构

Rank	Institution	Country	Number of publications
1	Chinese Academy of Sciences	China	38
2	National University of Singapore	Singapore	36
3	Harvard University	United States	32
4	University of California System	United States	31
5	Massachusetts Institute of Technology (MIT)	United States	26
6	Mayo Clinic	United States	26
7	Tsinghua University	China	26
8	Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education (PCSHE)	United States	25
9	Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)	Italy	24
10	Shanghai Jiao Tong University	China	24
11	University of Texas System	United States	22
12	Nantong University	China	19
13	University of Michigan	United States	19
14	Polytechnic University of Turin	Italy	18
15	Consejo Superior de Investigaciones Cientificas (CSIC)	Spain	17
16	Islamic Azad University	Iran	17
17	Sichuan University	China	16
18	University of Toronto	Canada	16
19	Tehran University of Medical Sciences	Iran	15
20	University of London	United Kingdom	15
21	University of Turin	Italy	15
22	Wuhan University of Technology	China	15

Institutions are ranked by number of publications. From 2001 to 2020, there were 1300 publications related to biodegradable materials and neural tissue engineering.

致谢

感谢中国医学科学院医学信息研究所欧阳昭连的有益建议,以及南通大学的徐来对本文的贡献。本工作得到了国家自然科学基金项目(31730031 和 L1924064)和

江苏省自然科学基金项目(BK20202013)的资助。

References

- [1] Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 2006;367(9518):1241-6.

- [2] Hvistendahl M. China's push in tissue engineering. *Science* 2012;338(6109):900–2.
- [3] Gu X, Ding F, Williams DF. Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 2014;35(24):6143–56.
- [4] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem* 2019;88(1):487–514.
- [5] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* 2020;367(6478):eaau6977.
- [6] Gu Y, Zhu J, Xue C, Li Z, Ding F, Yang Y, et al. Chitosan/silk fibroin-based, Schwann cell-derived extracellular matrix-modified scaffolds for bridging rat sciatic nerve gaps. *Biomaterials* 2014;35(7):2253–63.
- [7] Shao H, Im H, Castro CM, Breakefield X, Weissleder R, Lee H. New technologies for analysis of extracellular vesicles. *Chem Rev* 2018;118(4):1917–50.
- [8] Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell* 2016;164(6):1226–32.
- [9] Guo S, Perets N, Betzer O, Ben-Shaul S, Sheinin A, Michaelovski I, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell derived exosomes loaded with phosphatase and tensin homolog siRNA repairs complete spinal cord injury. *ACS Nano* 2019;13(9):10015–28.
- [10] Eftekhari A, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Salatin S, Rahbar Saadat Y, Zununi Vahed S, et al. The use of nanomaterials in tissue engineering for cartilage regeneration; current approaches and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):E536.
- [11] Ahmadian E, Eftekhari A, Dizaj SM, Sharifi S, Mokhtarpour M, Nasibova AN, et al. The effect of hyaluronic acid hydrogels on dental pulp stem cells behavior. *Int J Biol Macromol* 2019;140:245–54.
- [12] Song YH, Agrawal NK, Griffin JM, Schmidt CE. Recent advances in nanotherapeutic strategies for spinal cord injury repair. *Adv Drug Delivery Rev* 2019;148:38–59.
- [13] Liaw K, Zhang Z, Kannan S. Neuronanotechnology for brain regeneration. *Adv Drug Delivery Rev* 2019;148:3–18.
- [14] Ma J, Zhang S, Liu J, Liu F, Du F, Li M, et al. Targeted drug delivery to stroke via chemotactic recruitment of nanoparticles coated with membrane of engineered neural stem cells. *Small* 2019;15(35):e1902011.
- [15] Li X, Zhang C, Haggerty AE, Yan J, Lan M, Seu M, et al. The effect of a nanofiber–hydrogel composite on neural tissue repair and regeneration in the contused spinal cord. *Biomaterials* 2020;245:119978.
- [16] Yang Y, Ding F, Wu J, Hu W, Liu W, Liu J, et al. Development and evaluation of silk fibroin-based nerve grafts used for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 2007;28(36):5526–35.
- [17] Yu M, Gu G, Cong M, Du M, Wang W, Shen M, et al. Repair of peripheral nerve defects by nerve grafts incorporated with extracellular vesicles from skinderived precursor Schwann cells. *Acta Biomater* 2021;134:190–203.
- [18] Xi K, Gu Y, Tang J, Chen H, Xu Y, Wu L, et al. Microenvironment-responsive immunoregulatory electrospun fibers for promoting nerve function recovery. *Nature Commun* 2020;11(1):4504.
- [19] Yang L, Chueng ST, Li Y, Patel M, Rathnam C, Dey G, et al. A biodegradable hybrid inorganic nanoscaffold for advanced stem cell therapy. *Nature Commun* 2018;9(1):3147.
- [20] Rao JS, Zhao C, Zhang A, Duan H, Hao P, Wei RH, et al. NT3-chitosan enables de novo regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(24):E5595–604.
- [21] He J, Sun C, Gu Z, Yang Y, Gu M, Xue C, et al. Morphology, migration, and transcriptome analysis of schwann cell culture on butterfly wings with different surface architectures. *ACS Nano* 2018;12(10):9660–8.
- [22] Gu X. Tissue engineering is under way. *Engineering* 2017;3(1):2.