

# 周围神经损伤后再生机制及血管化作用的研究

霍志奇<sup>1</sup>, 郝增涛<sup>2\*</sup>, 爱新觉罗启承<sup>2</sup>, 吴涛<sup>2</sup>, 殷超<sup>2</sup>, 王小龙<sup>2</sup>, 陈奕宏<sup>1</sup>, 赵鑫磊<sup>1</sup>, 颜士杰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学骨科学, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古医科大学第二附属医院手足显微外科A区, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月9日; 发布日期: 2023年11月17日

## 摘要

周围神经损伤是一个主要的临床和公共卫生问题, 通常会导致严重的功能障碍和永久性残疾。尽管有现代诊断程序和先进的显微外科技术, 但周围神经修复后的功能恢复往往不能令人满意。因此, 对新的治疗或辅助策略以促进神经损伤患者的功能恢复的需求尚未得到满足。与中枢神经损伤不同的是, 周围神经系统具有一定的再生能力。损伤后神经元mRNA转录谱发生改变, 通过这些变化支持轴突再生和神经元存活, 恢复部分功能。此前有研究表明, 血管系统通过向组成神经组织的细胞提供血液、氧气和其他营养物质, 在支持损伤后神经再生方面至关重要。而周围神经损伤后血管生成的具体分子调控和模式是一个广泛复杂的途径。本文主要对周围神经损伤后再生的机制、血管化在神经再生中的作用及促血管化的策略进行综述。

## 关键词

周围神经损伤, 沃勒变性, 血管化, EGFL-7, 外泌体

# Study on the Mechanism of Regeneration and Vascularization after Peripheral Nerve Injury

Zhiqi Huo<sup>1</sup>, Zengtao Hao<sup>2\*</sup>, Qicheng Aixinjueluo<sup>2</sup>, Tao Wu<sup>2</sup>, Chao Yin<sup>2</sup>, Xiaolong Wang<sup>2</sup>, Yihong Chen<sup>1</sup>, Xinlei Zhao<sup>1</sup>, Shijie Yan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orthopedics, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Area A, Hand and Foot Microsurgery, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

\*通讯作者。

文章引用: 霍志奇, 郝增涛, 爱新觉罗启承, 吴涛, 殷超, 王小龙, 陈奕宏, 赵鑫磊, 颜士杰. 周围神经损伤后再生机制及血管化作用的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17834-17842. DOI: 10.12677/acm.2023.13112501

## Abstract

Traumatic peripheral nerve injury represents a major clinical and public health problem that often leads to significant functional impairment and permanent disability. Despite modern diagnostic procedures and advanced microsurgical techniques, functional recovery after peripheral nerve repair is often unsatisfactory. Therefore, there is an unmet need for new therapeutic or adjunctive strategies to promote the functional recovery in nerve injury patients. Different from the central nervous system injury, the peripheral nervous system has a certain ability of regeneration. After injury, the mRNA transcription spectrum of neurons changed, through these changes to support axon regeneration and neuronal survival, and restore part of the function. Previous studies have shown that the vascular system plays an important role in supporting nerve regeneration after injury by providing blood, oxygen and other nutrients to the cells that make up nerve tissue. The specific molecular regulation and mode of angiogenesis after peripheral nerve injury is an extensive and complex pathway. This article mainly reviews the mechanism of peripheral nerve regeneration, the role of vascularization in nerve regeneration and the strategies of promoting vascularization.

## Keywords

Peripheral Nerve Injury, Wallerian Degeneration, Vascularization, EGFL-7, Exosomes

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

周围神经系统(PNS)是广泛的神经网络,在功能上将身体的不同部位与 CNS 整合在一起。PNS 是由腹根和背根的组合引起的,两者都起源于脊髓。前者包括运动神经元,后者包括感觉神经元,其细胞体位于背根神经节中。在脊髓的腹角和脑干的特定细胞核中,位于运动神经元的细胞体中。感觉和运动神经元轴突可以与远处的目标器官进行交流[1]。此外,由于它们具有不同的功能环境,与中枢神经系统相比,PNS 更容易再生[2]。周围神经系统的损伤一般由外伤、肿瘤等原因引起。据统计 1%到 3%的创伤患者会有涉及周围神经的损伤。周围神经损伤(PNI)可导致结构丧失和/或功能障碍。这些变化可能导致运动和感觉功能部分或完全丧失、身体残疾和神经性疼痛,这将影响患者生活质量,并且对社会构成巨大的经济负担。研究发现,由于主要由雪旺细胞(SCs)提供的宽松微环境和神经元的内在生长能力,周围神经系统(PNS)具有损伤后再生的能力;然而,损伤修复的结果并不总是令人满意的。通过精确调节基因表达,实现 PNI 后的有效长距离轴突再生。大量研究表明,在周围神经损伤和修复过程中,非编码 RNA (ncRNA) 的差异表达显著影响轴突再生,特别是 microRNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)和环状 RNA (circRNA)的表达,通过这些变化支持轴突再生和神经元存活[3],恢复部分功能。然而这些变化只有条件性损伤时可以启动,并且并不能使神经功能完全恢复[4]。尽管有大量精细的显微外科修复技术,包括直接修复、自体神经缺损移植和同种异体移植,但大约三分之一的周围神经损伤(Peripheral Nerve Injury, PNI)表现为不完全恢复,功能恢复不良。这可能包括运动和/或感觉功能完全丧失或不完全恢复,慢性疼

痛、肌肉萎缩和严重无力,可导致终身发病。然而,到目前为止,还没有显著改善损伤后神经修复的治疗方法。研究表明,血运重建似乎是许多其他器官组织修复的关键因素[5]。血管化在神经损伤的治疗中起着重要的作用,特别是在大段神经缺损时,血管化可以避免神经移植物的中央坏死。因此,在这篇综述中,我们重点讨论了周围神经再生机制、血管化在神经再生中的作用以及促血管化的策略。

## 2. 周围神经损伤分级

最常见的周围神经病是外伤性神经损伤。在 20 世纪 40 年代, Seddon 根据他对创伤病例的观察发表了神经损伤严重程度的分类。在此分类中,定义了三个级别:神经失用,即压迫性损伤迅速修复;轴突断裂,其中神经鞘被保留,但观察到轴突连续性丧失;以及神经断裂,即神经完全断裂。后来, Sunderland 根据组织病理学特征而不是损伤的严重程度将 Seddon 的分类细化为五类。此外,他还增加了与有或没有手术干预的再生能力相关的电诊断和临床标准。最后, Sunderland 的分类包括 5 个等级。I 级和 II 级对应于 Seddon 提出的定义,即 I 级:神经失用;II 级:轴突断裂;III 级:轴突和神经内膜受损,但神经束膜未受损;IV 级:轴突、神经内膜和神经束膜受损,但神经外膜保留;V 级:神经断裂,即完全的神经横断[6]。在接下来的部分中,将根据最近的研究讨论 Sunderland 描述的不同级别的神经损伤来描述周围神经再生的机制。

## 3. 周围神经再生机制

损伤后成功的周围神经再生依赖于损伤的轴突细胞和非神经细胞,包括干细胞、神经内成纤维细胞和巨噬细胞。这些因素共同创造了一个支持性的微环境,使近端神经纤维末端能够成功再生。外围神经的修复是分步骤进行的:沃勒变性(Wallerian Degeneration, WD),轴突再生,最后是末梢器官再支配。

### 3.1. 沃勒变性

#### 3.1.1. 髓鞘清除

当损伤的严重程度达到 Sunderland III 的水平以上时,轴突和髓鞘的连续性被破坏,发生沃勒变性,从而导致不完全恢复[7]。沃勒变性是神经损伤后的第一个过程,发生在损伤后 24~48 小时的远端。沃勒变性首先清除退化的髓鞘,因为髓鞘会抑制断裂的受伤神经的再生[8] [9]。髓鞘清除包括两个阶段,分别由雪旺细胞(Schwann cell, SC)和巨噬细胞(Macrophages, M)介导。

髓鞘清除的第一阶段发生在受伤后 5~7 天,在受伤部位,雪旺细胞参与沃勒氏变性过程中受损轴突的崩解和去除,并协助髓鞘碎片清除,留下空的内神经管,创造有利于再生的环境。Austin 和 Moalem-Taylor 认为,在受伤后的最初 24 小时内,雪旺细胞通过依赖基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)的途径来降解髓鞘基本蛋白。另外,它们通过分泌单核细胞螯合蛋白-1 (Monocyte Sequestant-1, MCP-1)、白细胞介素  $1\alpha$  和  $\beta$  (IL-1  $\alpha/\beta$ )以及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )招募并激活单核细胞和巨噬细胞,这也将为第二阶段做铺垫[10]。在这个第一阶段,大约 50%的髓鞘被去除。

第二阶段由巨噬细胞主导,包括组织内巨噬细胞和血液中的巨噬细胞[11]。作为神经损伤后修复阶段的主要免疫细胞类型,巨噬细胞在一系列免疫过程中起着至关重要的作用,当然这对于成功的神经再生也至关重要[12] [13]。巨噬细胞是高度可塑的,可以根据其微环境的要求以不同的方式执行。在神经再生中,巨噬细胞被极化为两种互补的亚型,包括早期的 M1 促炎表型和晚期的 M2 抗炎表型,可有效控制炎症的发展[14]。炎症反应有助于将周围神经组织转变为支持再生的状态[15]。在雪旺细胞清理碎片之后,胶原蛋白 VI 和脂蛋白 E 的上调,加上髓鞘吞噬作用,使 M1 向 M2 极化。巨噬细胞能够表达更高的吞噬相关分子的水平,因此能更有效地清除剩余的髓鞘碎片[16] [17]。而 M2 的过早激活可能会因碎片清除不

彻底而破坏组织的有效愈合。因此这种 M1/M2 的平衡对于碎片清除后的有效神经再生是必要的。并且巨噬细胞介导的一系列炎症反应有助于将周围神经组织转变为支持再生的状态。此外, 巨噬细胞还可以防止急性炎症反应转变为慢性持续状态, 这有助于减少不良症状的发生, 例如神经性疼痛[18]。因此, 巨噬细胞介导的炎症反应可以被确定为 PNI 的治疗靶点。

### 3.1.2. 轴突再生

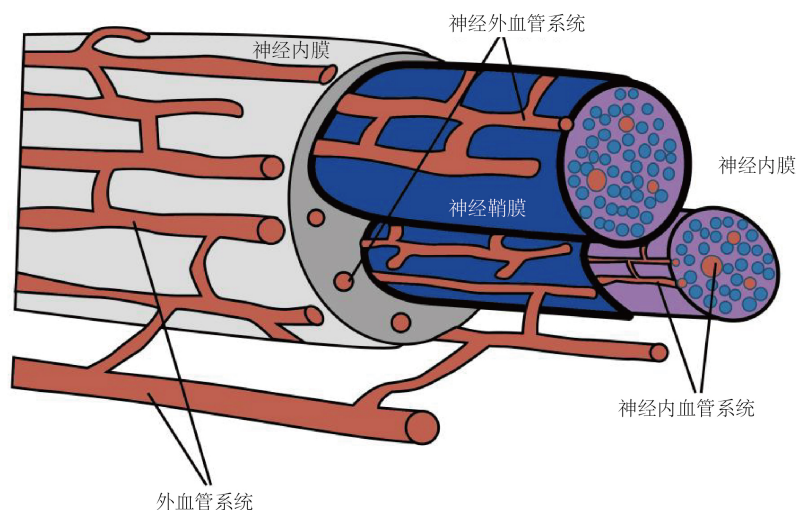
轴突再生发生在沃勒变性之后。沃勒变性发生在远端残端, 而轴突再生从近端残端开始延伸。轴突再生开始于相邻的 Ranvier 结, 并将向终末器官发展。在髓鞘碎片清除发生后, 雪旺细胞经历了一系列损伤诱导的变化, 涉及细胞表型的丧失和获得, 即重编程或转分化[19] [20] [21]。重编程赋予了 SCs 可塑性的特性, 该过程是外周神经再生的重要基础[22]。主要表现在雪旺细胞重编程后, 修复的雪旺细胞增殖并分类为线索, 并纵向延伸以形成 Büngner 带, 帮助指导轴突再生[23]。并且 Büngner 带在控制轴突再生的方向性和速度方面至关重要[24]。在神经损伤后的 D3 到 D7, 在近端轴突残端形成了一个生长锥体, 它通过丝状伪足和接触介导或化学神经营养作用对微环境中的细胞因子和生长因子进行采样, 以向神经内膜管发展。神经营养因子和神经突生长促进因子均被上调并支持轴突生长和细胞体存活。例如: 神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)、脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)、睫状神经营养因子(Ciliary Neurotrophic Factor, CNTF)、神经营养因子(Neurotrophic Factor, NT)、TGF- $\beta$  家族、神经胶质细胞源性神经营养因子(Glial cell line Derived Neurotrophic Factor, GDNF)、纤连蛋白和层粘连蛋白等。而生长锥的发育也可能被瘢痕组织(主要由胶原组成)抑制, 因此, 为了抵消这一点, 轴突生长锥释放有利于瘢痕组织降解的蛋白酶和纤溶酶原激活剂。这些蛋白水解酶和纤溶酶原激活剂还有助于清除阻碍生长锥体进展的非神经细胞中的任何细胞-细胞或细胞-基质相互作用[25]。在轴突再生过程中巨噬细胞除了在碎片吞噬中发挥作用外, 还分泌 IL-1, 诱导干细胞分泌神经生长因子(NGF), 通过自分泌促进干细胞生长和增殖[26]。最后向外生长的轴突产生三磷酸腺苷(ATP)和乙酰胆碱, 它们将 SC 引向髓鞘形成表型。此外损神经中的巨噬细胞产生有价值的载脂蛋白 E, 该蛋白促进髓鞘形成[27]。髓鞘再形成后, 允许再生的轴突成熟, 并最终恢复功能。

## 4. 神经再生与血管的相关性

人们普遍认为, 血管生成与神经再支配、分枝形成和生长是密切相关的过程。在胚胎发育过程中, 血管和神经系统的发育由相似的信号通路引导[28]。血管系统在支持周围神经功能方面发挥着基础性作用。血管系统通过血液、氧气和其他营养物质的供应在维持神经系统微环境稳态方面起着重要作用, 这对于 PNS 的发育、成熟和再生至关重要。已经证明, 血管形成与损伤后神经修复之间存在密切的关联。除了营养支持外, 血管还可以作为 SC 迁移的轨迹, 血管内皮细胞可以分泌有利于神经突伸长的生物活性分子。此外, 需要实现足够的血管形成, 以避免神经移植体内出现中枢性缺血, 特别是对于大直径的长神经缺损[29]。Ferretti 等人(2003)在一个人体皮肤移植模型中表明, 血管系统形成先于神经过程, 表明神经组织的发育是由血管系统提供的营养和营养因子驱动的。周围神经的血管分为两个纵向系统, 如图 1。第一个是神经外血管系统, 它是神经束周围的, 通过供应分支与外部血管系统相连。第二种是神经内血管系统(Inferior Vestibular Nerve, IVN), 它位于神经束内, 由小动脉、小静脉和毛细血管组成[30]。周围神经损伤后 INV 系统如何发展并帮助轴突再生? 最近发表的结果表明, 干细胞和巨噬细胞是 INV 系统内稳态的关键成分[31]。

神经断裂后神经纤维周围髓鞘的破裂, 随后发生沃勒变性, 雪旺细胞和巨噬细胞相互作用引起的远端轴浆变性。损伤远端雪旺细胞增殖形成 Büngner 带, 引导轴突从近端向远端生长。血管通常在雪旺细胞迁移和轴突延伸之前被发现。神经完全切断后, 近端和远端神经残端回缩, 残端之间产生间隙, 这个





**Figure 1.** Vascular system of peripheral nerves  
**图 1.** 周围神经的血管系统

间隙填充新的组织，被称为神经桥。神经桥招募巨噬细胞，巨噬细胞产生血管内皮生长因子-A 并激活神经桥中的血管生成[32]。周围神经损伤后，损伤神经中的神经内毛细血管数量显著增加，新形成的毛细血管数量与轴突再生的程度相关。这些观察表明，血管生成可能在轴突再生中起到支持作用。最近，Cattin 等人指出，新形成的血管为雪旺细胞在神经桥中的迁移提供了“轨迹”[33]。他们发现神经桥中的血管生成是由巨噬细胞来源的血管内皮生长因子-A 诱导的，并且先于雪旺细胞迁移到神经桥中。雪旺细胞的迁移由新形成的血管促进和引导，这些血管起着雪旺细胞迁移的“引导结构”的作用[34]。

总而言之，血管形成和神经再生之间建立了很好的相互联系。首先，血管系统为再生轴突和相关细胞提供氧气等营养物质，从而提高长期存活率。此外，内皮细胞还会分泌有利于神经发生和神经再生的分子。最后，血管也是雪旺细胞迁移的轨迹，从而引导轴突生长。然而，如果神经断裂后近端和远端残端之间的间隙太大，就不能形成神经桥，轴突再生也不会成功。近些年在大段神经缺损模型中研究比较热门的修复方法是神经组织工程，也就是在两个残端植入人工支架，从而进行有效的轴突再生，就像自然恢复一样。植入血管神经支架或在胶原水凝胶中培养的具有管状结构的人脐静脉内皮细胞，可以促进周围神经再生[35] [36]。因此，带血管的人工神经导管可能是探索周围神经损伤修复的一种令人兴奋的方法。

## 5. 促进周围神经再生血管化的策略

### 5.1. 外泌体对神经血管再生的影响

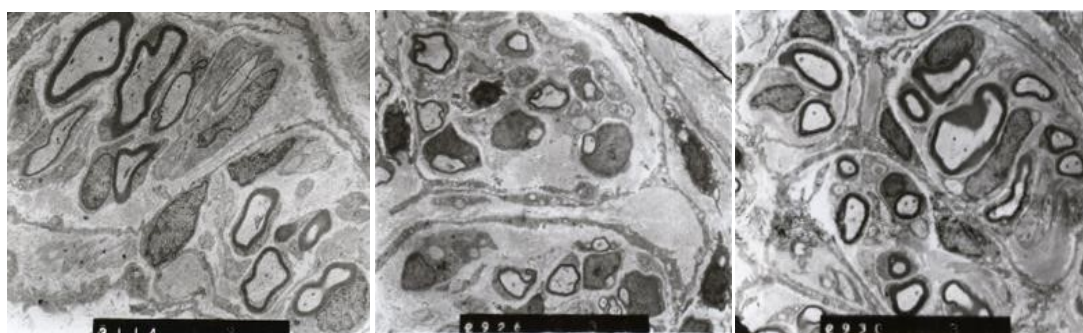
在神经系统中，外泌体是一种纳米大小的细胞外囊泡，在介导细胞间通信中发挥着关键作用。越来越多的证据表明，外泌体的 miRNA 对血管再生至关重要，并介导血管再生以调节损伤后的神经修复。Zhang 等研究表明，来自多能间充质干细胞的外泌体能明显增加病变边界区新生成的内皮细胞数量，实现更多新形成的血管，从而有效改善大鼠脑外伤后运动功能的恢复[37]。Yang 等研究发现，脂肪 MSC 衍生的外泌体可以通过提升 miR-181b-5p 的表达和抑制其靶点瞬时受体电位 melastatin 7 的表达，促进氧-葡萄糖剥夺后脑微血管内皮细胞的流动性和血管再形成，这对缺血性中风的恢复有好处[38]。外泌体治疗诱导的血管再通可能通过增强中风后大脑的神经元再生和突触发生来促进功能恢复。此外，骨髓间充质干细胞衍生的外泌体可以通过传递能激活 PTEN 介导的 Akt 信号通路的 miRNA-29b-3p，加速内皮细胞

的血管再通和阻碍神经元凋亡来改善缺血性脑损伤[39]。除上述来自间充质干细胞的外泌体外，循环内皮祖细胞衍生的外泌体已被确认通过 miR-126/PI3k 信号途径增强血管再生和神经生成，从而减少脑细胞凋亡，改善感觉运动功能，这也是运动干预对缺血性损伤的有益作用机制[40]。这些研究说明，由外泌体介导的血管再生有利于神经系统的组织再生，这为 PNI 提供了一种潜在的治疗策略。需要进一步调查以确定外泌体在治疗 PNI 中的促血管生成作用。

## 5.2. EGFL7 调节血管化与神经再生

周围神经有两套血管系统：外来系统，即神经周围组织局部的营养血管和神经外膜的血管；内在系统，即神经内膜和束膜内走行的毛细血管网。外来血管系统产生分支穿过神经外膜作为营养血管，与神经内在血管系统连接[41]。周围神经损伤后 24~48 h，损伤处远端的末梢神经的胞体和轴突会发生变性、坏死、轴突脱髓鞘改变为特征的沃勒氏变性[42]，神经远端轴突退化、坏死，无法传导神经冲动。沃勒氏变性结束后，雪旺细胞分裂达到高峰，排列成条状 Bungner 带促进轴突再生[43]，期间内在系统血管网的再生和重组伴随着神经轴突的生长。周围神经血管的重建给神经再生提供氧气、营养因子，创造一个利于雪旺细胞迁移的微环境。血管化是周围神经组织再生至关重要的环节，是神经支架在植入后存活所必需且直接参与支持细胞和神经元再生的重要修复过程[44]。特别是对于大段神经缺损的修复，神经的血管化不足是制约其修复成功的关键因素[45] [46]。

近年发现一种新的内皮细胞特异性分泌因子表皮生长因子样域 7 (epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7) 能促使血管内皮发育，研究发现，当 EGFL7 敲除后出现外周水肿、出血、循环发育缺陷，这是因为 EGFL7 在血管发育过程中具有调节小血管生成的作用。EGFL7 在血管的发育过程中至关重要，可以维持血管内皮细胞的稳定性，从而起到稳定新生血管管腔的作用[47]。查阅文献发现，目前关于 EGFL7 用于组织工程促血管化的研究仅在成骨微环境中，还未见其他组织工程研究的相关报道。周围神经组织工程修复过程中血管化非常关键，且是目前待解决的“瓶颈”问题，添加外源性 EGFL7 能否在周围神经损伤修复过程中也发挥较好的血管化作用值得探究。通过实验我们发现去细胞神经支架添加外源性 EGFL7，与不添加 EGFL7 的模型组比较，坐骨神经缺损模型大鼠再生神经纤维直径、轴突直径和髓鞘厚度更小(见表 1, 图 2)，提示 EGFL7 对于周围神经损伤后神经再生具有促进作用。我们推测，EGFL7 促进周围神经再生的作用机制可能与促进血管化有关，通过 EGFL7 修饰神经支架，能够促进组织工程周围神经血管化，以提高体内神经移植效果。神经电生理检测结果示：添加 EGFL7 模型组与未添加组相比诱发电位曲线波幅高、潜伏期短、神经传导速度快，说明添加外源性 EGFL7 会促进周围神经的恢复，推测也与神经血管化恢复较优有关。



**Figure 2.** Pre experiment of the research group, electron microscopy images of the growth morphology of the rat sciatic nerve

**图 2.** 课题组预实验，大鼠坐骨神经生长形态电镜图片

**Table 1.** Effect of EGFL7 on neural morphology in rats with sciatic nerve injury ( $\bar{x} \pm s$ )**表 1.** EGFL7 对坐骨神经损伤大鼠神经形态的影响( $\bar{x} \pm s$ )

项目	ANS	EGFL <sup>+</sup>
有髓神经纤维直径( $\mu\text{m}$ )	10.32 $\pm$ 2.03*	11.10 $\pm$ 1.77
轴突直径( $\mu\text{m}$ )	4.35 $\pm$ 1.28*	6.14 $\pm$ 1.06
髓鞘厚度( $\mu\text{m}$ )	2.70 $\pm$ 1.34*	3.98 $\pm$ 0.97

\*: 与 EGFL<sup>+</sup>组比较,  $P < 0.05$ 。

综上所述, EGFL7 在周围神经修复过程中起到促进血管化和神经功能恢复作用[48]。其中机制中研究最多是 NOTCH 通路, NOTCH 受体是一种单一的跨膜蛋白, 由功能性细胞外结构域、跨膜结构域和细胞内结构域组成。通过 NOTCH 的信号传递需要通过结合经典的 NOTCH 配体(例如 JAG1、JAG2 和 DLL1, 3, 4)来激活这些受体, 激活后 NOTCH 蛋白在细胞内裂解为截短形式, 然后转移到细胞核中激活基因转录。EGFL7 能够直接结合 NOTCH, 干扰其与 DLL4 和 JAG1、DLL4 和 JAG1 结合, 该信号通路中也是血管生成过程的重要调控通路之一[49], 我们将进一步探究 EGFL7 促进周围神经血管化的机制。

## 6. 总结与展望

周围神经损伤时, 在神经元胞体内和邻近细胞内会触发一系列复杂的反应。加强血管化对周围神经损伤再生修复作用的了解将为改善周围神经损伤重建提供治疗靶点。周围神经损伤后神经再生的程度特别依赖于损伤的局部环境, 并可能被改变以促进功能恢复。微环境可能受到干细胞和血管生成的调节。神经血运重建通过有组织的纵向运行的血管来促进神经再生, 这些血管在受损神经修复之前提供雪旺细胞迁徙的轨迹。本文就周围神经损伤后神经再生的机制、血管化在神经再生中的作用及促血管化的策略作一综述。尽管目前已知外泌体及 EGFL7 在神经再生过程中有促血管化的作用, 但其具体的作用机制尚不明确, 并且其转化为临床实践目前受到伦理问题、肿瘤形成风险、未知副作用和技术挑战的阻碍。EGFL7 仍然为改善周围神经损伤修复过程中血供不足、神经修复材料的研究提供理论基础和新思路。

## 基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目(项目编号: 2021LHMS08051); 内蒙古医科大学面上项目(项目编号: YKD2022MS004)。

## 参考文献

- [1] Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A.C., Mendonça, C., Atayde, L.M., Luís, A.L., Varejão, A.S.P. and Maurício, A.C. (2022) Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 918. <https://doi.org/10.3390/ijms23020918>
- [2] Zhang, M., Li, L., An, H., Zhang, P. and Liu, P. (2021) Repair of Peripheral Nerve Injury Using Hydrogels Based on Self-Assembled Peptides. *Gels*, **7**, Article No. 152. <https://doi.org/10.3390/gels7040152>
- [3] Liu, M., Li, P., Jia, Y., Cui, Q., Zhang, K. and Jiang, J. (2022) Role of Non-Coding RNAs in Axon Regeneration after Peripheral Nerve Injury. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 3435-3446. <https://doi.org/10.7150/ijbs.70290>
- [4] Wang, M.L., Rivlin, M., Graham, J.G., et al. (2019) Peripheral Nerve Injury, Scarring, and Recovery. *Connective Tissue Research*, **60**, 3-9. <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1489381>
- [5] Saffari, T.M., Bedar, M., Hundepool, C.A., Bishop, A.T. and Shin, A.Y. (2020) The Role of Vascularization in Nerve Regeneration of Nerve Graft. *Neural Regeneration Research*, **15**, 1573-1579. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.276327>
- [6] Caillaud, M., Richard, L., Vallat, J.M., et al. (2019) Peripheral Nerve Regeneration and Intraneural Revascularization.



- Neural Regeneration Research*, **14**, 24-33. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243699>
- [7] Carvalho, C.R., Reis, R.L. and Oliveira, J.M. (2020) Fundamentals and Current Strategies for Peripheral Nerve Repair and Regeneration. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1249**, 173-201. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3258-0\\_12](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3258-0_12)
- [8] Vargas, M.E., Watanabe, J., Singh, S.J., *et al.* (2010) Endogenous Antibodies Promote Rapid Myelin Clearance and Effective Axon Regeneration after Nerve Injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 11993-11998. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001948107>
- [9] Jessen, K.R. and Mirsky, R. (2019) The Success and Failure of the Schwann Cell Response to Nerve Injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **13**, Article No. 33. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00033>
- [10] Nocera, G. and Jacob, C. (2020) Mechanisms of Schwann Cell Plasticity Involved in Peripheral Nerve Repair after Injury. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 3977-3989. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03516-9>
- [11] Jessen, K.R. and Mirsky, R. (2016) The Repair Schwann Cell and Its Function in Regenerating Nerves. *The Journal of Physiology*, **594**, 3521-3531. <https://doi.org/10.1113/JP270874>
- [12] Tomlinson, J.E., Žygelytė, E., Grenier, J.K., Edwards, M.G. and Cheetham, J. (2018) Temporal Changes in Macrophage Phenotype after Peripheral Nerve Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1219-0>
- [13] Gaudet, A.D., Popovich, P.G. and Ramer, M.S. (2011) Wallerian Degeneration: Gaining Perspective on Inflammatory Events after Peripheral Nerve Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **8**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-110>
- [14] Ma, Z., Wang, Y. and Li, H. (2020) Applications of Extracellular Vesicles in Tissue Regeneration. *Biomicrofluidics*, **14**, Article ID: 011501. <https://doi.org/10.1063/1.5127077>
- [15] Rotshenker, S. (2011) Wallerian Degeneration: The Innate-Immune Response to Traumatic Nerve Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **8**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-109>
- [16] Zizzo, G., Hilliard, B.A., Monestier, M., *et al.* (2012) Efficient Clearance of Early Apoptotic Cells by Human Macrophages Requires M2c Polarization and MerTK Induction. *The Journal of Immunology*, **189**, 3508-3520. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200662>
- [17] Healy, L.M., Perron, G., Won, S.Y., *et al.* (2016) MerTK Is a Functional Regulator of Myelin Phagocytosis by Human Myeloid Cells. *The Journal of Immunology*, **196**, 3375-3384. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502562>
- [18] Chen, T., Li, Y., Ni, W., *et al.* (2020) Human Neural Stem Cell-Conditioned Medium Inhibits Inflammation in Macrophages via Sirt-1 Signaling Pathway *In Vitro* and Promotes Sciatic Nerve Injury Recovery in Rats. *Stem Cells and Development*, **29**, 1084-1095. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0020>
- [19] Namgung, U. (2014) The Role of Schwann Cell-Axon Interaction in Peripheral Nerve Regeneration. *Cells Tissues Organs*, **200**, 6-12. <https://doi.org/10.1159/000370324>
- [20] Chen, P., Piao, X. and Bonaldo, P. (2015) Role of Macrophages in Wallerian Degeneration and Axonal Regeneration after Peripheral Nerve Injury. *Acta Neuropathologica*, **130**, 605-618. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1482-4>
- [21] Clements, M.P., Byrne, E., Camarillo Guerrero, L.F., *et al.* (2017) The Wound Microenvironment Reprograms Schwann Cells to Invasive Mesenchymal-Like Cells to Drive Peripheral Nerve Regeneration. *Neuron*, **96**, 98-114.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.008>
- [22] Jessen, K.R., Mirsky, R. and Lloyd, A.C. (2015) Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, a020487. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020487>
- [23] Arthur-Farraj, P.J., Latouche, M., Wilton, D.K., *et al.* (2012) c-Jun Reprograms Schwann Cells of Injured Nerves to Generate a Repair Cell Essential for Regeneration. *Neuron*, **75**, 633-647. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.021>
- [24] Min, Q., Parkinson, D.B. and Dun, X.P. (2021) Migrating Schwann Cells Direct Axon Regeneration within the Peripheral Nerve Bridge. *Glia*, **69**, 235-254. <https://doi.org/10.1002/glia.23892>
- [25] Geraldo, S. and Gordon-Weeks, P.R. (2009) Cytoskeletal Dynamics in Growth-Cone Steering. *Journal of Cell Science*, **122**, 3595-3604. <https://doi.org/10.1242/jcs.042309>
- [26] Contreras, E., Bolívar, S., Navarro, X. and Udina, E. (2022) New Insights into Peripheral Nerve Regeneration: The Role of Secretomes. *Experimental Neurology*, **354**, Article ID: 114069. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114069>
- [27] Bosch-Queralt, M., Fledrich, R. and Stassart, R.M. (2023) Schwann Cell Functions in Peripheral Nerve Development and Repair. *Neurobiology of Disease*, **176**, Article ID: 105952. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105952>
- [28] Peguera, B., Segarra, M. and Acker-Palmer, A. (2021) Neurovascular Crosstalk Coordinates the Central Nervous System Development. *Current Opinion in Neurobiology*, **69**, 202-213. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.04.005>
- [29] Yu, T., Xu, Y., Ahmad, M.A., Javed, R., Hagiwara, H. and Tian, X. (2021) Exosomes as a Promising Therapeutic Strate-



- gy for Peripheral Nerve Injury. *Current Neuropharmacology*, **19**, 2141-2151. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210203161559>
- [30] Reinhold, A.K. and Rittner, H.L. (2017) Barrier Function in the Peripheral and Central Nervous System—A Review. *Pflügers Archiv*, **469**, 123-134. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1920-8>
- [31] Pereira, C., Lazar, S.V. and Wang, A. (2023) Bioengineering Approaches for Nerve Graft Revascularization: Current Concepts and Future Directions. *WIREs Mechanisms of Disease*, **15**, e1609. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1609>
- [32] Cattin, A.L., Burden, J.J., Van Emmenis, L., et al. (2015) Macrophage-Induced Blood Vessels Guide Schwann Cell-Mediated Regeneration of Peripheral Nerves. *Cell*, **162**, 1127-1139. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.021>
- [33] Saffari, T.M., Mathot, F., Friedrich, P.F., et al. (2020) Revascularization Patterns of Nerve Allografts in a Rat Sciatic Nerve Defect Model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **73**, 460-468. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.11.048>
- [34] Saio, S., Konishi, K., Hohjoh, H., et al. (2021) Extracellular Environment-Controlled Angiogenesis, and Potential Application for Peripheral Nerve Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11169. <https://doi.org/10.3390/ijms222011169>
- [35] Iijima, Y., Ajiki, T., Murayama, A., et al. (2016) Effect of Artificial Nerve Conduit Vascularization on Peripheral Nerve in a Necrotic Bed. *Plastic and Reconstructive Surgery—Global Open*, **4**, e665. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000652>
- [36] Muangsanit, P., Roberton, V., Costa, E., et al. (2021) Engineered Aligned Endothelial Cell Structures in Tethered Collagen Hydrogels Promote Peripheral Nerve Regeneration. *Acta Biomaterialia*, **126**, 224-237. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.039>
- [37] Zhang, Y., Chopp, M., Meng, Y., et al. (2015) Effect of Exosomes Derived from Multipotent Mesenchymal Stromal Cells on Functional Recovery and Neurovascular Plasticity in Rats after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurosurgery*, **122**, 856-867. <https://doi.org/10.3171/2014.11.JNS14770>
- [38] Qing, L., Chen, H., Tang, J. and Jia, X. (2018) Exosomes and Their MicroRNA Cargo: New Players in Peripheral Nerve Regeneration. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **32**, 765-776. <https://doi.org/10.1177/1545968318798955>
- [39] Hou, K., Li, G., Zhao, J., et al. (2020) Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal microRNA-29b-3p Prevents Hypoxic-Ischemic Injury in Rat Brain by Activating the PTEN-Mediated Akt Signaling Pathway. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1725-8>
- [40] Wang, J., Liu, H., Chen, S., et al. (2020) Moderate Exercise Has Beneficial Effects on Mouse Ischemic Stroke by Enhancing the Functions of Circulating Endothelial Progenitor Cell-Derived Exosomes. *Experimental Neurology*, **330**, Article ID: 113325. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113325>
- [41] Zhu, Y., Peng, N., Wang, J., et al. (2022) Peripheral Nerve Defects Repaired with Autogenous Vein Grafts Filled with Platelet-Rich Plasma and Active Nerve Microtissues and Evaluated by Novel Multimodal Ultrasound Techniques. *Biomaterials Research*, **26**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s40824-022-00264-8>
- [42] 黄懿璐, 杨晓楠, 祁佐良. 周围神经损伤修复中血运重建的研究进展[J]. 中华整形外科杂志, 2021, 37(8): 934-939. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114453-20210629-00276>
- [43] Kim, H.A., Mindos, T. and Parkinson, D.B. (2013) Plastic Fantastic: Schwann Cells and Repair of the Peripheral Nervous System. *Stem Cells Translational Medicine*, **2**, 553-557. <https://doi.org/10.5966/sctm.2013-0011>
- [44] Muangsanit, P., Shipley, R.J. and Phillips, J.B. (2018) Vascularization Strategies for Peripheral Nerve Tissue Engineering. *The Anatomical Record (Hoboken)*, **301**, 1657-1667. <https://doi.org/10.1002/ar.23919>
- [45] Alcazar, C.A., Hu, C., Rando, T.A., Huang, N.F. and Nakayama, K.H. (2020) Transplantation of Insulin-Like Growth Factor-1 Laden Scaffolds Combined with Exercise Promotes Neuroregeneration and Angiogenesis in a Preclinical Muscle Injury Model. *Biomaterials Science*, **8**, 5376-5389. <https://doi.org/10.1039/D0BM00990C>
- [46] Manetti, M., Guiducci, S., Ruffo, M., et al. (2013) Evidence for Progressive Reduction and Loss of Telocytes in the Dermal Cellular Network of Systemic Sclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **17**, 482-496. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12028>
- [47] Usuba, R., Pauty, J., Soncin, F., et al. (2019) EGFL7 Regulates Sprouting Angiogenesis and Endothelial Integrity in a Human Blood Vessel Model. *Biomaterials*, **197**, 305-316. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.01.022>
- [48] 殷超, 郝增涛, 王继宏, 等. 复合 EGFL7 去细胞神经支架在周围神经损伤修复过程中的动物实验研究[J]. 实用手外科杂志, 2023, 37(2): 237-239.
- [49] Hong, G., Kuek, V., Shi, J., et al. (2018) EGFL7: Master Regulator of Cancer Pathogenesis, Angiogenesis and an Emerging Mediator of Bone Homeostasis. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 8526-8537. <https://doi.org/10.1002/jcp.26792>