

外周神经损伤修复研究进展

关晋东, 张守萍, 孙 诚*, 刘晓宇*

南通大学, 教育部/江苏省神经再生重点实验室/神经再生协同创新中心, 江苏 南通

收稿日期: 2021年9月18日; 录用日期: 2021年10月18日; 发布日期: 2021年10月25日

摘 要

外周神经损伤是一种常见的损伤类疾病, 目前治疗手段主要有显微外科手术、自体神经移植、异体神经移植和组织工程技术。目前治疗过程的主要瓶颈是供体神经的严重不足。现有研究指出影响修复过程因素主要包括: 施万细胞、生长因子、细胞外基质等等。目前由于供体神经缺乏及外科手术精细度限制, 组织工程技术结合了种子细胞、营养因子及支架材料, 使得长间隙及粗大神经受损患者的康复具有可行性。我们相信随着科技发展, 外周神经损伤类疾病的治疗与康复终会取得良好的临床效果。

关键词

外周神经修复再生, 施万细胞, 营养因子, 神经移植

Research Progress of Peripheral Nerve Injury Repair

Jindong Guan, Shouping Zhang, Cheng Sun*, Xiaoyu Liu*

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

Received: Sep. 18th, 2021; accepted: Oct. 18th, 2021; published: Oct. 25th, 2021

Abstract

There are four main therapies to cure peripheral nerve injury, which is a common injury disease, microsurgery, autologous nerve graft, nerve allograft and tissue engineering technology. The main block of current treatment process is the serious shortage of donor nerves. Existing research points out that the main factors affecting the repair process include: Schwann cells, growth factors, extracellular matrix, etc. At present, due to the lack of donor nerves and the limitation of surgical precision, tissue engineering technology combines seed cells, nutrient factors and scaffold mate-

*通讯作者。

文章引用: 关晋东, 张守萍, 孙诚, 刘晓宇. 外周神经损伤修复研究进展[J]. 生物过程, 2021, 11(4): 76-84.

DOI: 10.12677/bp.2021.114009

rials, making the rehabilitation of patients with long gaps and large nerve damage feasible. We believe that with the development of science and technology, the treatment and rehabilitation of peripheral nerve injury diseases will eventually achieve good clinical results.

Keywords

Peripheral Nerve Repair and Regeneration, Schwann Cell, Neurotrophic Factor, Nerve Graft

Copyright © 2021 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

神经系统由中枢神经系统和外周神经系统组成。其中,外周神经系统在机体内分布广泛且起到介导靶器官与中枢神经系统间信号传递的重要作用[1]。外周神经损伤是一种常见的损伤类疾病,近来因交通事故、工伤事故、战争、地震等意外创伤导致的外周神经损伤患者逐年增加,导致患者感觉或行动障碍,甚至终生残疾,严重影响患者生活质量,造成沉重的社会负担[2]。除此之外,临床上也存在许多医源性外周神经损伤。主要是指外周神经某些损伤或缺血再灌注损伤造成神经传导功能异常,进而导致躯干和四肢感觉、运动及交感神经功能障碍的一种临床病症[3]。目前治疗手段主要有显微外科手术(主要用于外周神经横断损伤) [4],自体神经移植(目前主要适用于损伤长度小于受损神经四倍直径的缺损性疾病) [5],异体神经移植(包括同种异体和异种异体神经移植) [6]和组织工程技术(天然支架材料和聚合物生物材料)。目前治疗过程的主要瓶颈是供体神经的严重不足,并且影响周围神经损伤修复因素众多,主要包括施万细胞,成纤维细胞,细胞外基质,受损神经远端残端,炎症因子和神经营养因子等等[7]。然而组织工程技术有效地将种子细胞、支架材料及营养因子结合起来,为解决这一难题带来希望曙光。目前,我国已有多款获批上市产品为将来彻底解决外周神经损伤修复疾病的治疗提供新方向。

2. 外周神经损伤分级

澳大利亚学者 Sunderland 将外周神经损伤分为五度: I 度,神经失用,轴突连续性存在,伴有部分髓鞘影响轴突传导功能,仅表现为传导功能暂时丧失,运动麻痹,部分感觉功能迟钝,神经电生理检查多未见异常,一般短时间内可自行恢复。II 度,轴突断裂,神经轴突发生断裂,但神经束膜与内膜组织未受损。这两类损伤多由神经压迫(周围神经肿瘤或机械挤压伤)引起,受损程度较轻,再生一般需要 4~6 周时间[8]。III~V 度统称为神经断裂,通常指轴突及周围的结缔组织完全性地损毁,由于疤痕形成,轴突错向生长导致神经不能再生。Sunderland 根据神经断裂时间,来源及严重程度的不同又进行了详细分类。III 度,神经束内神经纤维损伤,轴突、髓鞘、神经内膜损伤,但神经束膜完整、正常。IV 度,神经束损伤断裂,轴突、神经内膜、神经束膜破坏;神经束损伤,仅神经外膜完整;神经干的连续性仅靠神经外膜维持。V 度,神经干损伤断裂,神经束与神经外膜均断裂,神经干完全破坏,失去其连续性[9]。

3. 外周神经损伤生理过程

外周神经损伤后,受损神经近端和远端会发生一系列不同的变化。在损伤的最初几个小时里,离断的轴突自我封闭,并开始膨大。近端的轴突崩解变形至周围的郎飞氏结[10]。远端神经残端轴突解体及非神经元细胞的炎症反应,进而导致退行性病变,该过程称为瓦勒变性[11]。即轴突的细胞骨架及细胞膜破

裂、施万细胞脱落变性,该过程发生在神经离断后最初的 24~48 h [12]。失去神经支配的施万细胞对损伤的反应包括髓鞘脱落、增殖、吞噬碎片、细胞凋亡并释放细胞因子,以及招募血液中的单核细胞及巨噬细胞,在整个修复过程中,巨噬细胞,白细胞等炎症细胞也发挥着重要作用[13]。巨噬细胞由脉管系统进入损伤区域与修复型施万细胞共同清除细胞碎片。施万细胞逐渐排列成条带样的 Bungner 条带,通过分泌各种神经营养因子及各种其他分子细胞基质,引导轴突再通[14]。周围神经再生是指周围神经的轴突甚至整个神经断裂后,变性轴突与髓鞘被清除,再生微环境建立,损伤近侧段轴突长出新生枝芽沿再生通道延伸至靶器官并与其建立联系,实现与靶器官的神经再支配[15]。

损伤后的神经组织的反应和修复过程主要经历以下阶段:神经髓鞘碎片化,损伤后 1 h 内受损部位产生多种促炎因子;施万细胞在损伤部位引发炎症反应,招募中性粒细胞大量聚集(损伤 8 h 后含量升高,24 h 达到顶峰)抵达伤口处清除碎片并招募激活其他白细胞(主要是单核细胞) [16];神经内膜中的巨噬细胞随后大量聚集损伤处,穿透施万细胞基底膜管吞噬残留的髓鞘碎片[17];血液中巨噬细胞产生激活施万细胞的因子如 IL-1 及利于轴突再生的营养因子 NGF;随后在这些信号的刺激下,大量的巨噬细胞通过循环从基底膜管迁移到淋巴器官中或发生凋亡而死亡;最后 T 淋巴细胞在损伤后 14~28 d 聚集在损伤神经远端处并达到顶峰,产生促炎性或抗炎性细胞因子的免疫反应[18];炎症过程消退后,激活的施万细胞大量增殖再次形成髓鞘并重新支配靶组织。

4. 影响外周神经损伤修复的因素

外周神经损伤修复是一个复杂的生物过程,涉及多种调节因素。如:施万细胞,成纤维细胞,细胞外基质,受损神经远端残端,炎症因子和神经营养因子等等[7]。

4.1. 施万细胞

施万细胞是 Schwann 于 1839 年首次发现并命名的。该细胞在外周神经髓鞘形成过程中发挥极其重要的作用,且与外周神经损伤修复也有着密不可分的关系[19]。1987 年 Bigbee 等人发现在一些具有施万细胞形态的细胞内有髓鞘碎片,推测该细胞具有吞噬髓鞘碎片的作用[20]。研究人员通过实验手段发现髓鞘碎片周围的施万细胞浆内含有大量的吞噬有髓鞘残余物的次级溶酶体,进一步证实了施万细胞在外周神经损伤中具有很强的吞噬能力[21]。在受损的外周神经中,施万细胞发生明显的增生,主要参与以下两个过程:1) 吞噬变性髓鞘碎片,2) 促进髓鞘形成和轴突生长[22]。前人报道指出,施万细胞分裂增殖的同时合成神经营养因子,神经生长因子等[23]。再生的轴突与远端残端的施万细胞接触时,施万细胞分裂增殖速度加快[24]。还有人指出,髓鞘碎片可诱发施万细胞的有丝分裂[25]。由此可见,施万细胞在受损的外周神经损伤修复过程中发挥重要作用。

4.2. 细胞外基质

细胞外基质主要由层粘连蛋白,免疫球蛋白,胶原蛋白等组成。外周神经损伤修复过程中,细胞黏附蛋白是介导细胞与胞外基质间信号传递的重要信号分子[26],不仅提供了最佳的细胞粘附性,还使得轴突与非神经细胞相互识别,传递再生的信号[27]。N-Cadherin 在神经轴突的导向生长,靶向识别,突触形成中发挥重要作用[28]。 β -Catenin 调节细胞黏附,影响受损神经组织结构和形态的发生[29]。细胞外基质和基底膜的完整与施万细胞形成髓鞘密切相关。神经损伤后,细胞外基质介导的神经轴突和施万细胞之间的接触及随后沿其表面的延伸速度,也影响了修复再生过程[30]。

4.3. 成纤维细胞

成纤维细胞是一种普遍存在于全身各种组织中的间充质细胞,参与细胞外基质(ECM)和基底膜(BL)

的合成,且在受损组织器官再生过程中易形成瘢痕组织进而影响器官的正常功能[31]。周围神经系统中除了施万细胞,还有其他多种类型的细胞,成纤维细胞便是其中一种。Woodhoo 和 Sommer 已经证明施万细胞祖细胞可以分化成施万细胞和成纤维细胞。其中,和轴突距离较近的胶质细胞分化成施万细胞,较远的分化成成纤维细胞[32]。有研究指出,成纤维细胞不仅可以分泌 I 型胶原蛋白促进施万细胞合成髓鞘[33],而且可以促进施万细胞运动和聚集[34]。受损的外周神经组织中,成纤维细胞是最先桥接缺损的细胞[35],随后引导施万细胞的运动迁移完成神经的再生修复过程[10]。此外,成纤维细胞还可以协调轴突与施万细胞结构[36],吞噬髓鞘碎片[37]以及分泌神经再生营养物质[38]促进损伤组织的修复再生。

4.4. 神经远端残端

外周神经损伤后,远端残端局部轴突及髓鞘发生变性、崩解,“血神经屏障”遭到破坏,并引起大量炎症细胞聚集,影响受损神经的修复再生[39]。研究指出,神经远端残端中添加营养因子会促进轴突与施万细胞的作用,利于受损神经的再生[40]。

4.5. 炎症因子

炎症反应与神经组织再生密切相关,在修复过程中发挥正面或者负面双重作用[41]。外周神经损伤后的快速促炎反应是清除组织碎片和有效再生的必要条件。神经再生的成功取决于远端残端退化、组织清除和重塑,这是免疫系统参与的过程[42]。外周神经挤压伤后 1-4 周后,炎症反应基本结束。慢性持续性炎症被认为会阻碍轴突再生,导致脱髓鞘疾病并伴有神经病理性疼痛,导致外周神经损伤后更严重的功能障碍[43],其中主要的炎症因子有白介素,肿瘤坏死因子等。

4.5.1. 白介素(IL)

白介素在外周神经免疫应答及信号转导过程中发挥重要作用。外周神经损伤后,IL-15 调节巨噬细胞和 T 细胞浸润,影响损伤组织的修复再生过程[44]。有研究称外周神经损伤后,IL-10 诱导巨噬细胞由促炎性 M1 型向炎症性 M2 型转变,调节损伤组织的修复再生[45],同时在控制巨噬细胞早期流入和后期流出受损神经方面发挥重要作用,降低促炎趋化因子和细胞因子的表达。缺乏 IL-10 会导致轴突再生受损,运动感觉功能恢复不良[46]。已知,IL-1 α 和 IL-1 β 与相应受体结合后,促进神经轴突再生并通过释放 CXCL1, CXCL10, CCL2 等趋化因子发挥其生物学效应[47]。前人研究指出,IL-6 有助于单侧坐骨神经损伤后远端 DRG 神经元再生程序的启动[48]。IL-1 β 可能与大鼠外周神经损伤修复过程中的神经疼痛恢复有关。IL-13 可以减少损伤外周神经组织中炎症巨噬细胞,增加抑制性巨噬细胞,进而影响外周生损伤修复进程[49]。

4.5.2. 肿瘤坏死因子(TNF- α)

TNF- α 是神经损伤和再生的重要介质。相对于野生型小鼠,TNF- α 受体敲除的小鼠在外周神经损伤情况下,神经修复进程减慢,感觉神经恢复变差[50]。TNF- α 通过增强外周神经损伤后急性期的兴奋性突触信号影响神经性疼痛的发展及损伤修复进程,但在神经损伤后期,TNF- α 的影响逐渐降低[51]。已知,在大鼠 L5 脊神经前根切断或坐骨神经分支结扎损伤大鼠上观察到给与 10 pg/ml 的 TNF- α 就能在脊髓背角 C 纤维终止区诱导出 LTP (long time potentiation) [52]。有报道称,TNF- α 在外周神经损伤后 3 天,受损神经远端 TNF 免疫阳性细胞数量达到峰值,并显著增加,第 7 天 TNF 阳性细胞数量开始减少,伤后 14 天时,数量显著性下降[44]。从第 21 天到第 56 天,TNF 阳性细胞的数量没有显著性差异。因此,TNF- α 主要是在外周神经受损早期影响修复再生进程的[53]。

4.6. 巨噬细胞

巨噬细胞是在受损神经中被激活的最丰富的免疫细胞,也是瓦勒氏变性过程中的主要免疫细胞群。

该细胞通过吞噬受损组织碎片启动恢复过程，之后结束炎症反应，继续存在的巨噬细胞则不利于组织的恢复[54]。巨噬细胞可分为促炎性的 M1 型和抗炎性的 M2 型，外周神经损伤修复过程中，不同时期巨噬细胞种类也不尽相同，通过介导 M1/M2 表型变化影响修复进程[55]。受损神经修复再生过程中涉及多种生长因子及趋化因子，而巨噬细胞与其受体募集密切相关，巨噬细胞数量减少引起 CXCL10 和 TNF- α 表达下降，影响受损神经损伤修复进程[56]。巨噬细胞介导的炎症反应对神经损伤和修复后的神经肌肉连接再支配起着有益的作用[57]。

4.7. 神经营养因子

前人报道外周神经损伤后神经生长因子 NGF，脑源性神经生长因子 BDNF，神经营养素 NT4/5，胶质细胞源性神经营养因子 GDNF 等从靶组织和施万细胞释放出来，与附近的巨噬细胞，神经元胞体共同促进损伤后神经元的存活，减少神经元的凋亡[58]。它们是多种神经元存活、分化和功能维持的必需因子。神经营养因子在保持神经元内稳态及组织损伤后活性方面，不仅具有提供营养的作用[59]，还有调节免疫反应的作用[60]。NGF 结合受体后抑制神经元凋亡，促进受损外周神经的再生修复[61]。坐骨神经离断手术后，远端残端组织神经生长因子及受体表达显著增加，为受损神经修复奠定基础[62]。

5. 神经损伤修复手段

尽管对外周神经损伤再生的部分机制已经研究的较为透彻，但是由于神经缺损尤其是长距离的缺损，靠自身修复很难再通(即使再通神经结构功能均较差)，使其成为临床上一个比较棘手的问题[63]。因此，外周神经损伤后能否再生成功主要取决于是否具有适合其生长的再生微环境。目前对于神经缺损，主要方法有显微外科手术，自体神经移植，异体神经移植和组织工程人工神经，其中自体神经移植目前被认为是治疗神经缺损的“金标准”[64]。

5.1. 显微外科手术

显微外科手术修复神经缺损包括端端吻合法，端侧吻合法及侧侧吻合法。端端吻合法是传统的神经外膜缝合法和神经束膜缝合法，但神经功能恢复效果不是很理想[65]。端侧吻合法是损伤神经远端残端与健康神经干侧方缝合，促使受损神经功能的恢复。但临床应用还存在争议[66]。侧侧缝合法是将不完全性周围神经损伤经侧侧缝合修复，临床恢复效果较好[67]。损伤时间不同，损伤程度不同，手术方式也不尽相同。但是显微缝合技术容易形成神经瘢痕，神经瘤，出现神经错位生长，修复疗效有限[68]。

5.2. 自体神经游离移植

自体神经移植一直是修复外周神经缺损的金标准。该方法常见于表浅的皮神经移植，包括腓肠神经，桡神经等[69]。但自体神经移植在临床应用上也有局限性，诸如移植供体来源有限，很多情况下不能与修复的神经相匹配，而且自体神经移植需要二次手术，导致供区部位新的损伤和功能损失，出现运动障碍，供区神经断端形成创伤性神经瘤或瘢痕[70]。带血管蒂的游离神经移植能够有效阻止神经缺血性变性及神经瘢痕的出现[71]。但由于带血管蒂的游离神经又符合移植条件的供体远不能满足临床需求而限制了更广泛的应用[72]。

自体神经移植易形成神经瘤，供体手术创面都会增加手术风险。且受体，供体来源不同，结构与组成不同，会大大影响移植效果[69]。

5.3. 异体神经移植

异体神经移植包括同种异体和异种神经移植术[73]。异体神经供体相对充足，但移植后容易产生排异

反应,因此如何减轻免疫排斥反应是成功移植的难题[74]。Sugita 等人发现异体神经复合自体神经后再移植到缺损神经处,效果更好[75]。

5.4. 组织工程技术

组织工程学的研究发展为外周神经损伤修复提供了新思路。组织工程人工神经研究主要包括神经材料,种子细胞,神经因子三个方面[76]。理想的组织工程神经是在生物材料表面复合营养因子,随后将种子细胞种植于材料上,再体外培养成生物活性种植体,最后移植到受损的外周神经部位,暂时代替缺损神经的功能,促进损伤神经功能的修复[77]。生物材料支架的功能是引导新生的轴突从近端向远端生长,它也能够为神经远端分泌的神经营养因子扩散提供通道和空间,防止神经再生的空间被周围组织挤压[78]。生物材料支架为细胞提供了良好的黏附、生长、增殖和分化的微环境,有利于细胞进行正常新陈代谢[79]。作为生物神经移植的替代,人造神经导管的发展在外周神经修复中已成为一个研究热点。

国内已有多种材料审批通过。其中,北京汇福康医疗技术股份有限公司生产的周围神经套接管(国械注准 20213130298),该产品由壳聚糖材料经乙酰化制成,呈无色或淡黄色半透明管状,应用于上肢正中神经,尺神经,桡神经离断伤,神经缺损长度不大于 2 cm;江苏益通生物科技有限公司生产的周围神经修复移植物(国械注准 20203130898),该产品由导管和内置纤维组成,导管以壳聚糖、甲壳素、药用明胶为原料经冻干制备而成,内置纤维为聚乙交酯丙交酯(PGLA)纤维,应用于长度在 30 毫米以内的指神经、桡神经前肢及前臂正中神经缺损的感觉神经功能修复。山东隽秀生物科技股份有限公司生产的脱细胞基质周围神经修复膜(国械注准 20193130355),该产品为透明或半透明薄膜,主要成分为猪周围神经细胞外基质,应用于无实质缺损或经吻合的周围神经损伤辅助修复。广州中大医疗器械有限公司生产的去细胞同种异体神经内修复材料(国械注准 20163461598),该产品从人体(尸体)采集的周围神经脱细胞处理后获得,是以胶原纤维和细胞外基质为主的天然生物材料,适用于修复各种原因所致的 1~5 cm 的外伤性感觉神经缺损。

6. 结语与展望

外周神经损伤修复是当前面临的最棘手的难题之一。其致病因素既有运动、外伤又有外周神经肿瘤压迫。尽管影响外周神经损伤修复的因素已经研究了多年,外周神经修复再生机制也相对明确,但临床治疗效果仍然有限。主要限制因素是合适供体神经移植物的缺乏及合适的种子细胞的获得。组织工程技术将是解决这一难题前景方向。研发生物相容性好、低免疫原性、降解性能好、孔径适宜、力学性能良好且能有效促进受损神经再生的组织工程生物学修复移植物是今后科研工作者的研究重点。同时,获取便捷、增殖速度快、功能旺盛的种子细胞筛选也是今后复合型组织工程周围神经修复移植物的主攻方向。

基金项目

该研究工作由国家自然科学基金青年基金项目支持(81701222)。

参考文献

- [1] Jessen, K.R. and Mirsky, R. (2008) Negative Regulation of Myelination: Relevance for Development, Injury, and Demyelinating Disease. *Glia*, **56**, 1552-1565. <https://doi.org/10.1002/glia.20761>
- [2] Wu, D. and Murashov, A.K. (2013) Molecular Mechanisms of Peripheral Nerve Regeneration: Emerging Roles of microRNAs. *Frontiers in Physiology*, **4**, 55. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00055>
- [3] 韦正超, 等. 医源性外周神经损伤临床治疗分析[J]. 中华显微外科杂志, 2002, 25(2): 152-153.

- [4] 莫忠贵. 显微手术治疗外周神经损伤 78 例临床分析[J]. 微创医学, 2(6): 571-572.
- [5] 袁华军. 外周神经损伤修复技术的研究进展[J]. 广西医学, 2009, 31(11): 1718-1720.
- [6] Piao, C., *et al.* (2020) Mechanical Properties of the Sciatic Nerve Following Combined Transplantation of Analytically Extracted Acellular Allogeneic Nerve and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Acta Cirurgica Brasileira*, **35**, e202000405.
- [7] Niemi, J.P., *et al.* (2013) A Critical Role for Macrophages Near Axotomized Neuronal Cell Bodies in Stimulating Nerve Regeneration. *The Journal of Neuroscience*, **33**, 16236-16248. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3319-12.2013>
- [8] Sunderland, S. (1951) A Classification of Peripheral Nerve Injuries Producing Loss of Function. *Brain*, **74**, 491-516. <https://doi.org/10.1093/brain/74.4.491>
- [9] Hall, S. (2005) The Response to Injury in the Peripheral Nervous System. *The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume*, **87**, 1309-1319. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B10.16700>
- [10] 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>
- [11] Nocera, G. and Jacob, C. (2020) Mechanisms of Schwann Cell Plasticity Involved in Peripheral Nerve Repair after Injury. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **77**, 3977-3989. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03516-9>
- [12] Chaudhry, V., Glass, J.D. and Griffin, J.W. (1992) Wallerian Degeneration in Peripheral Nerve Disease. *Neurologic Clinics*, **10**, 613-627. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)30200-7](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)30200-7)
- [13] Ydens, E., *et al.* (2020) Profiling Peripheral Nerve Macrophages Reveals Two Macrophage Subsets with Distinct Localization, Transcriptome and Response to Injury. *Nature Neuroscience*, **23**, 676-689. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0618-6>
- [14] Mirsky, R. and Jessen, K.R. (1999) The Neurobiology of Schwann Cells. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, **9**, 293-311. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00228.x>
- [15] Gu, X., *et al.* (2011) Construction of Tissue Engineered Nerve Grafts and Their Application in Peripheral Nerve Regeneration. *Progress in Neurobiology*, **93**, 204-230. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.11.002>
- [16] Perkins, N.M. and Tracey, D.J. (2000) Hyperalgesia Due to Nerve Injury: Role of Neutrophils. *Neuroscience*, **101**, 745-757. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00396-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00396-1)
- [17] Mueller, M., *et al.* (2003) Macrophage Response to Peripheral Nerve Injury: The Quantitative Contribution of Resident and Hematogenous macrophages. *Laboratory Investigation*, **83**, 175-185. <https://doi.org/10.1097/01.LAB.0000056993.28149.BF>
- [18] Zigmund, R.E. and Echevarria, F.D. (2019) Macrophage Biology in the Peripheral Nervous System after Injury. *Progress in Neurobiology*, **173**, 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.001>
- [19] 王玉江. 雪旺氏细胞与神经再生的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 1992, 8(2): 163-169.
- [20] Crang, A.J. and Blakemore, W.F. (1986) Observations on Wallerian Degeneration in Explant Cultures of Cat Sciatic Nerve. *Journal of Neurocytology*, **15**, 471-482. <https://doi.org/10.1007/BF01611730>
- [21] 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>
- [22] 金理正, 方马荣, 沈忠飞. 雪旺氏细胞在周围神经损伤修复中的作用[J]. 四川解剖学杂志, 2004, 12(2): 184-185.
- [23] Glenn, T.D. and Talbot, W.S. (2013) Signals Regulating Myelination in Peripheral Nerves and the Schwann Cell Response to Injury. *Current Opinion in Neurobiology*, **23**, 1041-1048. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.06.010>
- [24] Lim, H., *et al.* (2014) Label-Free Imaging of Schwann Cell Myelination by Third Harmonic Generation Microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 18025-18030. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417820111>
- [25] 阿德尔曼, 主编. 神经科学百科全书[M]. 《神经科学百科全书》翻译编辑委员会, 译. 伯克豪伊萨尔出版社; 上海科学技术出版社, 1992.
- [26] Eva, R. and Fawcett, J. (2014) Integrin Signalling and Traffic During Axon Growth and Regeneration. *Current Opinion in Neurobiology*, **27**, 179-185. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.03.018>
- [27] Eva, R., *et al.* (2017) EFA6 Regulates Selective Polarised Transport and Axon Regeneration from the Axon Initial Segment. *Journal of Cell Science*, **130**, 3663-3675. <https://doi.org/10.1242/jcs.207423>
- [28] Wanner, I.B. and Wood, P.M. (2002) N-Cadherin Mediates Axon-Aligned Process Growth and Cell-Cell Interaction in Rat Schwann Cells. *The Journal of Neuroscience*, **22**, 4066-4079.

- <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-10-04066.2002>
- [29] Duraikannu, A., *et al.* (2019) Beyond Trophic Factors: Exploiting the Intrinsic Regenerative Properties of Adult Neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **13**, 128. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00128>
- [30] Mehta, P. and Piao, X. (2017) Adhesion G-Protein Coupled Receptors and Extracellular Matrix Proteins: Roles in Myelination and Glial Cell Development. *Developmental Dynamics*, **246**, 275-284. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24473>
- [31] Chang, H.Y., *et al.* (2002) Diversity, Topographic Differentiation, and Positional Memory in Human Fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 12877-12882. <https://doi.org/10.1073/pnas.162488599>
- [32] Woodhoo, A. and Sommer, L. (2008) Development of the Schwann Cell Lineage: From the Neural Crest to the Myelinated Nerve. *Glia*, **56**, 1481-1490. <https://doi.org/10.1002/glia.20723>
- [33] Bunge, R.P., Bunge, M.B. and Cochran, M. (1978) Some Factors Influencing the Proliferation and Differentiation of Myelin-Forming Cells. *Neurology*, **28**, 59-67. https://doi.org/10.1212/WNL.28.9_Part_2.59
- [34] 吴艳青, 肖健, 李校堃. 成纤维细胞生长因子在神经损伤修复中作用的研究进展[J]. 药学进展, 2019, 43(1): 12-18.
- [35] Thomas, P.K. (1963) The Connective Tissue of Peripheral Nerve: An Electron Microscope Study. *Journal of Anatomy*, **97**, 35-44.
- [36] 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>
- [37] Bonnekoh, P.G., Scheidt, P. and Friede, R.L. (1989) Myelin Phagocytosis by Peritoneal Macrophages in Organ Cultures of Mouse Peripheral Nerve. A New Model for Studying Myelin Phagocytosis *in Vitro*. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **48**, 140-153. <https://doi.org/10.1097/00005072-198903000-00002>
- [38] Kim, H.-S., *et al.* (2020) Directly Induced Human Schwann Cell Precursors as a Valuable Source of Schwann Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 257. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01772-x>
- [39] Conforti, L., Gilley, J. and Coleman, M.P. (2014) Wallerian Degeneration: An Emerging Axon Death Pathway Linking Injury and Disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, **15**, 394-409. <https://doi.org/10.1038/nrn3680>
- [40] Gamage, K.K., *et al.* (2017) Death Receptor 6 Promotes Wallerian Degeneration in Peripheral Axons. *Current Biology: CB*, **27**, 890-896. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.01.062>
- [41] 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>
- [42] Pearce, J.M. (2000) Wallerian Degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **69**, 791. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.6.791>
- [43] Millesi, H. (1982) Microsurgery of Peripheral Nerves. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*, **71**, 56-64.
- [44] Ebadi, M., *et al.* (1997) Neurotrophins and Their Receptors in Nerve Injury and Repair. *Neurochemistry International*, **30**, 347-374. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(96\)00071-X](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(96)00071-X)
- [45] Jung, M., *et al.* (2017) IL-10 Improves Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction by Stimulating M2 Macrophage Polarization and Fibroblast Activation. *Basic Research in Cardiology*, **112**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0622-5>
- [46] Siqueira Mietto, B., *et al.* (2015) Role of IL-10 in Resolution of Inflammation and Functional Recovery after Peripheral Nerve Injury. *The Journal of Neuroscience*, **35**, 16431-16442. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2119-15.2015>
- [47] Fok-Seang, J., *et al.* (1998) Cytokine-Induced Changes in the Ability of Astrocytes to Support Migration of Oligodendrocyte Precursors and Axon Growth. *The European Journal of Neuroscience*, **10**, 2400-2415. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00251.x>
- [48] Leibinger, M., *et al.* (2021) Transneuronal Delivery of Hyper-Interleukin-6 Enables Functional Recovery after Severe Spinal Cord Injury in Mice. *Nature Communications*, **12**, Article No. 391. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20112-4>
- [49] Vidal, P.M., *et al.* (2013) The Role of “Anti-Inflammatory” Cytokines in Axon Regeneration. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **24**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2012.08.008>
- [50] Cunha, M.I., *et al.* (2020) Pro-Inflammatory Activation Following Demyelination Is Required for Myelin Clearance and Oligodendrogenesis. *The Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20191390 <https://doi.org/10.1084/jem.20191390>
- [51] Qin, Y., *et al.* (2008) TNF-Alpha as an Autocrine Mediator and Its Role in the Activation of Schwann Cells. *Neurochemical Research*, **33**, 1077-1084. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9552-1>
- [52] 王开强, 刘俊宾, 毕好生. 大鼠外周神经损伤后局部肿瘤坏死因子 α 在神经病理痛发生中的作用[J]. 中华麻醉学

- 杂志, 2002, 22(8): 477-479.
- [53] Zhang, H., Zhang, H. and Dougherty, P.M. (2013) Dynamic Effects of TNF- α on Synaptic Transmission in Mice over Time Following Sciatic Nerve Chronic Constriction Injury. *Journal of Neurophysiology*, **110**, 1663-1671. <https://doi.org/10.1152/jn.01088.2012>
- [54] Brück, W. (1997) The Role of Macrophages in Wallerian Degeneration. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, **7**, 741-752. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1997.tb01060.x>
- [55] Chen, P., et al. (2015) Collagen VI Regulates Peripheral Nerve Regeneration by Modulating Macrophage Recruitment and Polarization. *Acta Neuropathologica*, **129**, 97-113. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1369-9>
- [56] Jeub, M., et al. (2020) Reduced Inflammatory Response and Accelerated Functional Recovery Following Sciatic Nerve Crush Lesion in CXCR3-Deficient Mice. *Neuroreport*, **31**, 672-677. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001468>
- [57] Lu, C.-Y., et al. (2020) Macrophage-Derived Vascular Endothelial Growth Factor-A Is Integral to Neuromuscular Junction Reinnervation after Nerve Injury. *The Journal of Neuroscience*, **40**, 9602-9616. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1736-20.2020>
- [58] Gordon, T. (2009) The Role of Neurotrophic Factors in Nerve Regeneration. *Neurosurgical Focus*, **26**, E3. <https://doi.org/10.3171/FOC.2009.26.2.E3>
- [59] Razavi, S., et al. (2015) Neurotrophic Factors and Their Effects in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Advanced Biomedical Research*, **4**, 53. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.151570>
- [60] Nockher, W.A. and Renz, H. (2003) Neurotrophins in Inflammatory Lung Diseases: Modulators of Cell Differentiation and Neuroimmune Interactions. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **14**, 559-578. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(03\)00071-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(03)00071-6)
- [61] Li, R., et al. (2020) Nerve Growth Factor Activates Autophagy in Schwann Cells to Enhance Myelin Debris Clearance and to Expedite Nerve Regeneration. *Theranostics*, **10**, 1649-1677. <https://doi.org/10.7150/thno.40919>
- [62] Allen, S.J., et al. (2013) GDNF, NGF and BDNF as Therapeutic Options for Neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics*, **138**, 155-175. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.004>
- [63] Hatzenbuehler, J. (2015) Peripheral Nerve Injury. *Current Sports Medicine Reports*, **14**, 356-357. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000186>
- [64] 尚宇阳, 辛畅泰, 安贵林. 自体周围神经移植的研究进展[J]. 中国实用手外科杂志, 2001, 15(1): 41-44.
- [65] Jiang, B., Zhang, P. and Jiang, B. (2010) Advances in Small Gap Sleeve Bridging Peripheral Nerve Injury. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology*, **38**, 1-4. <https://doi.org/10.3109/10731190903495652>
- [66] Alluin, O., et al. (2009) Functional Recovery after Peripheral Nerve Injury and Implantation of a Collagen Guide. *Biomaterials*, **30**, 363-373. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.09.043>
- [67] 修先伦, 等. 侧侧缝合法治疗不完全性周围神经损伤的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(10): 984-985.
- [68] 张文韬, 姜可, 王军虎. 周围神经损伤的显微外科修复[J]. 美中国际创伤杂志, 2009, 8(3): 44+29.
- [69] 张伟, 侯春林. 神经移植术修复周围神经损伤[J]. 国际骨科学杂志, 2002, 23(2): 98-101.
- [70] 袁伟东, 等. 4种自体神经移植方法修复周围神经缺损比较的实验研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11(1): 81-84.
- [71] 王爱民, 等. 血循环因素在鼠周围神经移植修复脊髓损伤中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 1996, 12(3): 160-163.
- [72] 孙占胜, 邱春晖, 赵孔波. 游离神经移植修复周围神经缺损 100 例[J]. 山东医药, 2003, 43(27): 21-22.
- [73] 张冰, 唐林俊. 同种异体神经移植的研究进展[J]. 四川医学, 2014(12): 1595-1597.
- [74] 杨润功, 等. 去细胞同种异体神经移植修复周围神经缺损临床安全性研究[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(1): 74-76.
- [75] Sugita, N., et al. (2004) Interposed Autologous Nerve Segment Stimulates Nerve Regeneration in Peripheral Nerve Allografts in a Rat Model. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, **20**, 167-174. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820774>
- [76] 杨洁, 等. 组织工程学修复周围神经损伤的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(9): 1457-1458.
- [77] 张文怡. 周围神经组织工程学修复的研究进展[J]. 锦州医科大学学报, 2003, 24(5): 52-54.
- [78] 陈勇, 等. 神经导管支架修复外周神经损伤的研究与现状[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(30): 4901-4907.
- [79] 周经, 杨晓楠, 祁佐良. 复合型神经导管与周围神经修复[J]. 中华整形外科杂志, 2019, 35(3): 314-318.