

组织工程技术修复口腔颌面部神经损伤的研究进展

王艳颖综述 宫 苹审校

(四川大学华西口腔医院种植科 四川 成都 610041)

[摘要] 组织工程技术为口腔颌面部神经损伤修复开辟了一新的领域。其中,种子细胞、神经桥接材料、细胞外基质和神经营养因子成为组织工程技术近年来的研究热点,下面就其在口腔颌面部神经损伤修复中的作用等研究进展作一综述。

[关键词] 组织工程技术; 口腔颌面部神经; 种子细胞; 神经桥接材料; 细胞外基质; 神经营养因子

[中图分类号] R 622⁺.3 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.03.019

Research progress in repair of oral and maxillofacial nerve injury with tissue engineering technology

WANG Yan-ying, GONG Ping. (Dept. of Oral Implantology, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Tissue engineering technology has opened up a new field of oral and maxillofacial nerve repair. Recent studies are focused on seed cells, nerve bridges, extracellular matrix and neurotrophic factors. This article reviewed the research progress in repair of oral and maxillofacial nerve with tissue engineering technology.

[Key words] tissue engineering technology; oral and maxillofacial nerve; seed cell; nerve bridge; extracellular matrix; neurotrophic factor

外伤和手术损伤是造成口腔颌面部神经损伤的主要原因。传统的修复方法有神经端端吻合、自身神经移植、异体神经移植、非神经组织移植等,其中自身神经移植被称为金标准^[1]。近来,组织工程技术应用于包括口腔颌面部神经在内的周围神经损伤的修复研究,以人工神经代替自身神经移植,解决了自身神经移植存在的供体来源有限和供区感觉减退等问题。人工神经主要由种子细胞、神经桥接材料、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和神经营养因子(neurotrophic factor, NTF)组成^[2]。

1 种子细胞

1.1 神经膜细胞

神经膜细胞(neurolemmal cell, NC)是周围神经系统特有的胶质细胞,对于周围神经的发生、发育、形态和功能维持等都有重要的作用,是组织工程技术修复周围神经的核心细胞。神经轴突断裂后发生华勒变性,此时 NC 吞噬髓鞘和脂质碎片并迅速增殖形成宾格内带(Büngner bands),

为轴突提供生长空间。NC 膜表面表达多种细胞黏附分子,引导轴突再生。NC 所分泌的脑衍生神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等,通过轴突的逆行运输支持 NC 的存活,促进和调控新生轴突的形成。

徐欣等^[3]用含有活性 NC 的兔自身神经组织匀浆注入聚四氟乙烯膜神经导管,桥接兔面神经缺损,结果显示 NC 在面神经再生的全过程中起到了重要的作用,获得了较空管组更好的修复效果。Zhou 等^[4]用胶质衍生神经营养因子(glial derived neurotrophic factor, GDNF)基因转染的 NC 与人工合成的神经导管修复 S-D 大鼠面神经。其面神经肌电图恢复速度、有髓神经纤维计数和髓鞘厚度均优于直接缝合或未基因转染的 NC 构建的神经导管组。持续表达 GDNF 的 NC 除了可直接促进神经再生外还可保护神经元,从而提高了神经元的存活数量,增加轴突数量,缩短神经修复时间。同样,在牙种植体植入手术中,骨窝边缘的轴突及其后的感受器被一起切除,NC 在引导轴突的终端再生和种植体周围产生压力感受器过程中,也起着重要的作用。Yuan 等^[5-6]发现,NC 可在钛种植体表面正常地黏附和生长。将 NC 与成

[收稿日期] 2009-10-23; [修回日期] 2009-12-04

[作者简介] 王艳颖(1984—),女,天津人,硕士

[通讯作者] 宫 苹, Tel: 028-85503571

骨细胞共培养, NC 在促进成骨细胞功能的同时, 自身的增殖和分泌功能不会受影响。即 NC 在促进种植体周围神经再生的同时, 不会影响种植体骨整合^[7]。

1.2 神经干细胞

神经干细胞(neural stem cell, NSC)作为种子细胞, 为组织工程技术修复周围神经开辟了一新的领域^[8]。NSC 具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的多种分化潜能, 而且可持续相当长的时间。将 NSC 移植入体内, 使其分化为神经元和胶质细胞, 将其与已经存在的神经细胞结构整合到一起, 可进行神经修复; 也可通过生长因子和细胞因子诱导其分化, 进行神经自我修复。

Guo 等^[9]将 NSC 与壳多糖导管、胶原蛋白海绵、NGF 结合, 修复穴兔 10 mm 面神经缺损, 从电生理学、组织学和免疫组化等方面证明了与自身神经移植效果无显著差异。同样, NSC 与玻璃酸胶原复合导管结合^[10]或以 gdnf 基因修饰的 NSC^[11]修复动物面神经缺损的试验, 均提示 NSC 为周围神经损伤提供了一种可供参考的治疗方法。

1.3 牙髓细胞

牙髓细胞(dental pulp cell, DPC)中的未分化的间充质细胞经体外培养, 表现出较高的分化能力, 类似于其他类型的成体干细胞, 故称之为牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSC)^[12]。DPSC 可自我更新, 具有向成牙本质细胞、脂肪细胞和神经元细胞等分化的能力。目前的研究主要将其作为牙组织再生的种子细胞。同样, DPSC 经过定向诱导培养, 可向神经系统细胞分化, 其蛋白质表达为神经前体细胞、早期神经元、神经胶质细胞的标志^[13]。

Nosrat 等^[14]发现, 体外培养鼠和人的 DPC 可产生 NGF、BDNF 和 GDNF 的 mRNA。其中, GDNF 通过放射示踪法显示其逆向运输至三叉神经节, 作为三叉神经系统的 NTF。Sasaki 等^[15]用鼠 DPC 构成人工神经, 有效修复了鼠面神经缺损, 从而证明 DPC 可形成血管和髓鞘组织, 促进面神经再生。

2 神经桥接材料

2.1 天然的神神经桥接材料

天然的神神经桥接材料包括自身、同种异体或者异种生物的去细胞神经、神经外膜管、动静脉

血管、肌筋膜管、羊膜管、腹膜管和骨骼肌等^[16]。其中, 非神经组织的桥接材料的基膜结构与神经膜细胞的基膜相似, 使细胞可以有效附着并维持功能。

2.2 人工的神神经桥接材料

硅胶管是最早使用的神经导管, 因其无渗透性和不可吸收性, 临床使用日益减少。具有半渗透性的不可吸收材料, 如聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯等也会引起一些远期并发症, 而且最终仍需二次手术取出。Gore-Tex 是聚四氟乙烯制成的一种防水透气性纤维材料, Pitta 等^[17]用其静脉导管修复 6 位患者下牙槽神经和舌神经的连续性缺损, 结果患者表现出不同程度的对于尖锐刺激、冷刺激和触诊无反应或者反应延迟。其中, 4 名患者的主观痛觉水平无变化, 临床治疗效果不佳。

人工合成的生物可吸收桥接材料具有良好的生物相容性和表面活性, 在完成支架作用后即被降解吸收, 可为神经损伤提供良好的修复环境。其中, 主要包括壳多糖、脱乙酰壳多糖、胶原、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸与聚羟基乙酸的共聚物等。Itoh 等^[18-19]在用壳多糖桥接鼠舌下神经断端后发现, 壳多糖可成功地防止受损神经元程序性死亡, 促进受损神经再生。Farole 等^[20]用 NeuraGen[®]神经套管修复因拔除第三磨牙造成的舌神经和下牙槽神经损伤, 结果, 8 名患者治疗后在感觉方面有明显的改善。相对于端端吻合术而言, NeuraGen[®]神经套管在受损区形成保护性屏障, 最终完全被吸收, 其表面可聚集生长因子, 减少瘢痕和压迫神经。将几种性能优越的材料制成复合导管, 可兼具各种材料的优点^[10, 21]。Inada 等^[22]报道的 2 例用聚羟基乙酸-胶原复合导管修复面神经额支运动神经损伤的临床病例, 术后 5 个月, 患者单侧睑下垂情况改善, 双侧眼睑可对称地随意抬起, 复合肌动作电位恢复。

3 细胞外基质和神神经营养因子

通过改变损伤局部的 ECM 和 NTF, 可改善神经再生微环境的营养性、引导性和趋化性, 更利于神经的结构和功能重建。ECM 主要包括的细胞黏附分子、层粘连蛋白和纤连蛋白等, 是与黏附有关的成分, 在神经元分化、成熟神经元结构维持和细胞间连接的建立中起重要作用。NTF 通过被再生神经纤维摄取, 沿轴突逆向运输至神经元

胞体，同时营养神经纤维和神经元。研究^[23-27]显示，NGF、BDNF、GDNF、神经营养蛋白-3 等可促进颅神经、舌神经和面神经再生。同时，促红细胞生成素^[28]、雄激素^[29]、免疫抑制剂 FK506^[30]、富血小板血浆^[31]和骨形态发生蛋白-2^[32]等物质发挥着类似 NTF 的作用。

4 展望

综上所述，组织工程技术修复口腔颌面部神经损伤是一个重要的研究方向，但还存在一定的问题：NC 体外培养扩增技术的改进，同种异体种子细胞引起的免疫排斥反应，神经桥接材料所能修复的缺损长度受限问题，神经营养物质如何稳定持续作用于神经再生微环境等。相信随着显微外科技术、基因工程技术和生物材料学技术的发展，组织工程技术将为修复口腔颌面部神经损伤开辟广阔的前景。

5 参考文献

[1] Flores AJ, Lavernia CJ, Owens PW. Anatomy and physiology of peripheral nerve injury and repair[J]. *Am J Orthop*, 2000, 29(3) :167-173.

[2] Kurisu K, Niswander JD, Johnston MC, et al. Facial morphology as an indicator of genetic predisposition to cleft lip and palate[J]. *Am J Hum Genet*, 1974, 26(6) :702-714.

[3] 徐欣, 魏魁杰, 马跃, 等. 自体神经组织匀浆修复面神经缺损的实验研究[J]. *上海口腔医学*, 2004, 13(6) :523-527.

[4] Zhou L, Du HD, Tian HB, et al. Experimental study on repair of the facial nerve with Schwann cells transfected with GDNF genes and PLGA conduits[J]. *Acta Otolaryngol*, 2008, 128(11) :1266-1272.

[5] Yuan Q, He G, Tan Z, et al. Biocompatibility of nano-TiO₂/HA bioceramic coating for nerve regeneration around dental implants[J]. *Key Eng Mater*, 2007, 330 :1393-1396.

[6] Yuan Q, Tan Z, Gong P, et al. The effect of microarc oxidation ceramic coating on sensory reconstruction around implants using cultured Schwann cells[J]. *Key Eng Mater*, 2007, (342/343) :697-700.

[7] Quan Y, Ping G, Xiaoyu L, et al. Enhanced proliferation and differentiation of osteoblasts induced by co-culturing with Schwann cells[J]. *Arch Med Sci*, 2008, 4(3) :242-248.

[8] Kemp SW, Walsh SK, Midha R. Growth factor and stem cell enhanced conduits in peripheral nerve regeneration and repair[J]. *Neurol Res*, 2008, 30(10) :1030-1038.

[9] Guo BF, Dong MM. Application of neural stem cells in

tissue-engineered artificial nerve[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 140(2) :159-164.

[10] Zhang H, Wei YT, Tsang KS, et al. Implantation of neural stem cells embedded in hyaluronic acid and collagen composite conduit promotes regeneration in a rabbit facial nerve injury model[J]. *J Transl Med*, 2008, 6 :67.

[11] Shi Y, Zhou L, Tian J, et al. Transplantation of neural stem cells overexpressing glia-derived neurotrophic factor promotes facial nerve regeneration[J]. *Acta Otolaryngol*, 2008, 17:1-9.

[12] Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells(DPSCs) *in vitro* and *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(25) :13625-13630.

[13] Gronthos S, Brahimi J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells[J]. *J Dent Res*, 2002, 81(8) :531-535.

[14] Nosrat IV, Smith CA, Mullally P, et al. Dental pulp cells provide neurotrophic support for dopaminergic neurons and differentiate into neurons *in vitro*; implications for tissue engineering and repair in the nervous system[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(9) :2388-2398.

[15] Sasaki R, Aoki S, Yamato M, et al. Tubulation with dental pulp cells promotes facial nerve regeneration in rats [J]. *Tissue Eng Part A*, 2008, 14(7) :1141-1147.

[16] 李予鲁, 高志强, 王辉, 等. 自体非神经组织材料移植修复面神经短距离缺损[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(26) :138-140.

[17] Pitta MC, Wolford LM, Mehra P, et al. Use of Gore-Tex tubing as a conduit for inferior alveolar and lingual nerve repair: Experience with 6 cases [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, 59(5) :493-496.

[18] Itoh M, Izumi S, Uemura M, et al. Prevention of death of axotomized hypoglossal neurones and promotion of regeneration by chitin grafting[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2000, 20(5) :529-540.

[19] Itoh M, Fukumoto S, Baba N, et al. Enhancement of rat hypoglossal nerve regeneration by chitin sheet plus gangliosides[J]. *Br J Plast Surg*, 2000, 53(7) :607-611.

[20] Farole A, Jamal BT. A bioabsorbable collagen nerve cuff (NeuraGen) for repair of lingual and inferior alveolar nerve injuries: A case series [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 66(10) :2058-2062.

[21] 屈振宇, 杨聪, 王卫红, 等. 几丁聚糖-胶原再生室和双桥接技术修复兔面神经缺损的实验研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2009, 27(1) :75-78.

[22] Inada Y, Hosoi H, Yamashita A, et al. Regeneration of peripheral motor nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube: Technical case report [J]. *Neurosurgery*, 2007, 61(5) :E1105-E1107.

[23] Savignat M, De-Doncker L, Vodouhe C, et al. Rat nerve regeneration with the use of a polymeric membrane loa-

- ration of root canal systems :A review[J]. J Endod, 2004, 30(8) :559-567.
- [2] al-Omari MA, Dummer PM, Newcombe RG. Comparison of six files to prepare simulated root canals[J]. Int Endod J, 1992, 25(2) :57-65.
- [3] Yun HH, Kim SK. A comparison of the shaping abilities of 4 nickel-titanium rotary instruments in simulated root canals[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003, 95(2) :228-233.
- [4] Schäfer E, Florek H. Efficiency of rotary nickel-titanium K3 instruments compared with stainless steel hand K-Flexofile. Part 1. Shaping ability in simulated curved canals[J]. Int Endod J, 2003, 36(3) :199-207.
- [5] Yoshimine Y, Ono M, Akamine A. The shaping effects of three nickel-titanium rotary instruments in simulated S-shaped canals[J]. J Endod, 2005, 31(5) :373-375.
- [6] Kapalas A, Lambrianidis T. Factors associated with root canal ledging during instrumentation[J]. Endod Dent Traumatol, 2000, 16(5) :229-231.
- [7] Pineda F, Kuttler Y. Mesiodistal and buccolingual roentgenographic investigation of 7 275 root canals[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1972, 33(1) :101-110.
- [8] Schäfer E, Diez C, Hoppe W, et al. Rontgenographie investigation of frequency and degree of canal curvatures in human permanent teeth[J]. J Endod, 2002, 28(3) :211-216.
- [9] Willershausen B, Kasaj A, Tekyatan H, et al. Radiographic investigation of location and angulation of curvatures in human maxillary incisors[J]. J Endod, 2008, 34(9) :1052-1056.
- [10] Kasahara E, Yasuda E, Yamamoto A, et al. Root canal system of the maxillary central incisor[J]. J Endod, 1990, 16(4) :158-161.
- [11] Willershausen B, Tekyatan H, Kasaj A, et al. Roentgenographic *in vitro* investigation of frequency and location of curvatures in human maxillary premolars[J]. J Endod, 2006, 32(4) :307-311.
- [12] 苏寒, 阎翔, 王文梅, 等. 上颌第一磨牙根管弯曲度的实验研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2006, 22(10) :610-611.
- [13] Zheng QH, Zhou XD, Jiang Y, et al. Radiographic investigation of frequency and degree of canal curvatures in Chinese mandibular permanent incisors[J]. J Endod, 2009, 35(2) :175-178.
- [14] Willershausen B, Kasaj A, Roehrig B, et al. Radiographic investigation of frequency and location of root canal curvatures in human mandibular anterior incisors *in vitro*[J]. J Endod, 2008, 34(2) :152-156.
- [15] Kartal N, Cimilli HK. The degrees and configurations of mesial canal curvatures of mandibular first molars[J]. J Endod, 1997, 23(6) :358-362.
- [16] Cunningham CJ, Senia E. A three-dimensional study of canal curvatures in the mesial roots of mandibular molars[J]. J Endod, 1992, 18(6) :294-300.
- [17] Chen YC, Lee YY, Pai SF, et al. The morphologic characteristics of the distolingual roots of mandibular first molars in a Taiwanese population[J]. J Endod, 2009, 35(5) :643-645.

(本文编辑 李彩)

(上接第316页)

- ded with NGF[J]. J Dent Res, 2007, 86(11) :1051-1056.
- [24] Yates JM, Smith KG, Robinson PP. The effect of brain-derived neurotrophic factor on sensory and autonomic function after lingual nerve repair[J]. Exp Neurol, 2004, 190(2) :495-505.
- [25] Parsadanian A, Pan Y, Li W, et al. Astrocyte-derived transgene GDNF promotes complete and long-term survival of adult facial motoneurons following avulsion and differentially regulates the expression of transcription factors of AP-1 and ATF/CREB families[J]. Exp Neurol, 2006, 200(1) :26-37.
- [26] Barras FM, Kuntzer T, Zurn AD, et al. Local delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor improves facial nerve regeneration after late repair [J]. Laryngoscope, 2009, 119(5) :846-855.
- [27] Robinson PP, Yates JM, Smith KG. An electrophysiological study into the effect of neurotrophin-3 on functional recovery after lingual nerve repair[J]. Arch Oral Biol, 2004, 49(10) :763-775.
- [28] Zhang W, Sun B, Yu Z, et al. High dose erythropoietin promotes functional recovery of rats following facial nerve crush[J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(4) :554-556.
- [29] Fargo KN, Galbiati M, Foeking EM, et al. Androgen regulation of axon growth and neurite extension in motoneurons[J]. Horm Behav, 2008, 53(5) :716-728.
- [30] Yeh C, Bowers D, Hadlock TA. Effect of FK506 on functional recovery after facial nerve injury in the rat[J]. Arch Facial Plast Surg, 2007, 9(5) :333-339.
- [31] Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, et al. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model[J]. Laryngoscope, 2007, 117(1) :157-165.
- [32] Wang YL, Wang DZ, Nie X, et al. The role of bone morphogenetic protein-2 *in vivo* in regeneration of peripheral nerves[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2007, 45(3) :197-202.

(本文编辑 汤亚玲)