

纳米材料在神经生长、调节和修复中的应用

张丽月^{[1][3]} 林 静^[2] 黄梦婷^[1] 熊世熙^[1]

([1]武汉大学医学部 湖北·武汉 430071;

[2]中部战区总医院干部病房三科 湖北·武汉 430070;

[3]武汉大学基础医学院 湖北·武汉 430071)

摘 要 纳米材料具有独特的理化特性,比如抗拉强度高、超轻量化、独特的电子结构、高的热化学稳定性、适当的电子转移的能力等。由于这些特性,包括碳纳米管、石墨烯在内的众多新材料被广泛应用于人类生产生活。近年来,纳米材料在神经生长、调节和修复中的应用受到广泛关注,本文对这一领域的现有研究成果进行了总结,希望对了解和把握此领域的研究态势提供有益参考。

关键词 纳米材料 神经再生 神经调节 神经修复

中图分类号 R322.8

文献标识码 A

DOI:10.16400/j.cnki.kjdk.2021.22.027

Application of Nanomaterials in Nerve Growth, Regulation and Repair

ZHANG Liyue^{[1][3]}, LIN Jing^[2], HUANG Mengting^[1], XIONG Shixi^[1]

([1] School of Medicine, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071;

[2] The Third Department of Cadre Ward of Central Avenue General Hospital, Wuhan, Hubei 430070;

[3] School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071)

Abstract Nanomaterials have unique physical and chemical properties, such as high tensile strength, ultra-light weight, unique electronic structure, high thermochemical stability, appropriate electron transfer ability, etc. Because of these properties, many new materials, including carbon nanotubes and graphene, have been widely used in human production and life. In recent years, the application of nanomaterials in nerve growth, regulation and repair has attracted widespread attention. In this paper, the existing research achievements in this field are summarized, hoping to provide a useful reference for understanding and understanding the research trend in this field.

Keywords nanomaterials; neuronal regeneration; neuronal regulation; neural restoration

神经系统是复杂、高级的电生理活动。神经系统损伤后,一个成功的生物-神经组织界面应该能够具有生物和细胞相容性,以及期望的电学特性的长期维持。^[1]

纳米材料是具有潜力创造的材料,通常定义在千分尺范围内,纳米结构可以增加细胞活力和对3D支架的黏附。这种支架能够促进自然组织再生和轴突重塑,以重新连接神经元。一旦功能连接重新建立,纳米材料再吸收,只会留下自然组织,不会有长期副作用的风险。

本文首先概述了目前的生物材料的神经组织生长技术和作用机理,然后整理了纳米材料在神经方面的调节作用,讨论了纳米材料在神经修复过程中发挥的作用。最后写了纳米材料的应用前景。

1 纳米材料在神经生长方面的作用

脊髓损伤可阻断轴突并改变髓鞘形成,从而损害感觉

和运动通路,脊髓组织损伤的恢复需要介导这些功能的长神经元束的再生。到目前为止,关键的神经再生策略包括以下几种方式:

1.1 基于细胞的治疗,促进干细胞分化

Silvia等^[2]研究表明纳米仿生肽允许生物整合而不影响细胞活性。自组装肽和肽两亲体可以呈现极低的生物活性基序以促进神经干细胞分化。它们自组化成为具有动态行为(如自愈合)的超分子水凝胶,并具有高强度的内部秩序,这是组织中理想的生物模拟的层次结构。

Sung-Young等^[3]则报道了一种利用碳纳米管网络模式选择性生长和结构极化控制神经干细胞向神经元分化的方法。这一结果为控制神经干细胞(hNSCs)的生长提供了一个稳定和通用的平台。

黑磷以其优异的机电性能而著称,它以前曾被用于癌

症的治疗药物传递。Yun 等^[4]通过研究展示了一个多层生物组装的黑色磷纳米支架的生产。这种支架具有显著的导电性,可以平稳地释放到周围的微环境中。研究证实,在轻度氧化应激下,黑磷纳米黄可诱导血管生成和神经生成,并刺激钙依赖性轴突再生和髓鞘再生。

1.2 序列优化的肽纳米纤维刺激外周神经元再生

整个组织节段的破坏和空化是慢性脊髓损伤中轴突再生和治疗不可逾越的障碍。为了解决这个问题,Fabrizio 等^[5]通过组装电纺丝纳米纤维和自组装肽到复合引导通道,并将它们移植到一个创伤后慢性脊椎损伤大鼠模型的囊肿中,提供了再生细胞因子的传递。6个月后可见明显的脊髓重建。

Corinna 等^[6]在中等通量筛选中发现了刺激神经纤维生长的外周神经系统(PNS)源性神经元的新型自组装肽(SAP)序列。基于肽序列和原纤维形态,通过合理的数据挖掘,阐明了刺激神经元活性的重要结构参数。

1.3 纳米微纤维,促进神经轴突的生长、迁移

Tong 等^[7]报告了一种基于同轴电纺丝的简单方法,用于制造刻有纳米尺度凹槽的定向微纤维,以促进神经轴突的生长和细胞迁移。Jiajia 等^[8]报道了一种在单轴取向纳米纤维上直接产生单向和双向生物大分子密度梯度的基于掩蔽电喷雾的简单方法。该方法已成功应用于不同类型的生物大分子,包括胶原蛋白和胶原与纤维连接蛋白或层粘连蛋白的混合物,以适应不同类型的应用。胶原蛋白颗粒呈单向或双向梯度,可促进骨髓干细胞或成纤维细胞沿颗粒密度增加方向的线性迁移。综上所述,这种以单轴排列的纳米纤维和密度梯度的生物大分子颗粒相结合的支架可以应用于一系列的生物学研究和生物医学应用。

1.4 纳米管和纳米球增强视神经突的生长和再生

纳米技术的新发展越来越多地用于促进纳米材料与神经元之间的相互作用。Alessandra 等^[9]研究发现脊髓外植体与纯化的碳纳米管支架连接数周后,会扩增出更多的神经纤维,具有不同的力学性能,并显示出更高的生长锥活性。Rebecca 等^[10]制备了含有表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的4-(3-氯苯胺)-6,7-二甲氧基喹啉(AG1478)的聚乳酸乙醇酸(PLGA)微球和纳米球,用于玻璃体腔注射大鼠视神经挤压损伤模型。这些数据为使用PLGA 纳米球促进神经再生提供了证据。

2 纳米材料在神经调节方面的应用

2.1 近红外(NIR)敏感金纳米棒(AuNRs)的神经调节

左星状神经节(LSG)的活跃有助于室性心律失常(VAs)的发生。Tianyu 等^[11]将合成优化后的金纳米棒(AuNRs)微

注射到麻醉犬的左星状神经节(LSG)中,然后在波长 808 nm 处进行近红外激光照射 5 分钟。结果表明,聚乙二醇(PEG)化金纳米棒的光热效应联合近红外照射可以可逆地调节 LSG 功能和神经活动,减少急性缺血犬模型的 VAs 的发生。关于组织穿透近红外光和 AuNRs 的有效光热神经抑制,这一纳米技术方法有潜力作为一种微创治疗策略,远程操纵 LSG 神经活动与高时空分辨率,从而改善缺血诱导的 VAs。

2.2 植入电极的纳米涂层调节神经活动

传统上,神经接口仅限于植入电极来记录或调节神经系统的电活动。但由于侵入性植入所造成的宏观损伤,它们的效用有限。基于这个原因,Ashlyn-T 等^[12]探索了利用纳米材料来改善电生理界面,以及使新的纳米界面能够通过替代机制来调节神经活动。植入电极的纳米颗粒涂层降低了界面阻抗,显著改善了记录和刺激,另外,定向纳米颗粒可远程转换外部场,例如红外光或交变磁场,以调节和刺激神经元功能。

2.3 鼻内给药等非侵入性方法治疗神经退行性疾病

神经退行性疾病的治疗仍然是一个巨大的挑战,因为分子通过血脑屏障的途径有限,特别是像肽和蛋白质这样的大分子。Meir 等^[13]研究表明,鼻内应用的药物可通过外周嗅觉途径和外周三叉神经途径迅速进入脑组织。这些非侵入性方法,如鼻内给药和纳米结构蛋白载体,似乎是治疗慢性疾病最有前途的策略。

3 纳米材料在神经修复方面的作用

纳米技术的最新进展引起了人们对将纳米材料应用于神经修复的广泛兴趣。理想的神经界面应该能与神经系统无缝集成,并能长期可靠地运行。^[14]

3.1 神经外导管支架和干细胞支架的建立

周围神经损伤是临床常见的问题,因其发病率高,治疗效果不理想,给患者带来很大的负担。神经引导管(NGC)是一种很有前途的外周神经修复支架。Xuan 等^[15]将一个载有褪黑素(MLT)和 Fe₃O₄ 磁性纳米颗粒(Fe₃O₄-MNP)的多层复合神经引导管(NGC)设计用于连续和可持续的药物释放,为神经再生创造一个合适的微环境。该复合支架在体外具有足够的机械强度和生物相容性,在体内可明显促进再生坐骨神经的形态、功能和电生理恢复。

MnO₂ 纳米颗粒(NP)点状水凝胶是通过综合调控病理微环境并发症,以干细胞为基础治疗中枢神经系统疾病的一种有前景的策略。Liming 等^[16]将 MnO₂ 分散在多肽修饰的透明质酸水凝胶中,肽修饰的水凝胶能够促进间充质干细胞(MSCs)的粘附生长和神经组织桥接。MnO₂ NPs 可以缓解氧化环境,从而有效提高骨髓间充质干细胞的活性。

间充质干细胞 (MSCs) 的多功能凝胶诱发体内集成以及神经移植 MSC 分化, 导致中枢神经脊髓组织的高效再生。

3.2 纳米复合物在周围神经修复中的潜力

由生物相容性聚合物制成的支架提供了物理线索来指导神经突的延伸和促进受损神经的修复。在这些支架中加入神经营养有效载荷可以显著增强再生和修复过程。Jonathan-M 等^[17]的研究工作为这一问题提供了一种解决方案, 即在制造过程中将预载治疗药物的多孔硅纳米颗粒 (pSiNPs) 加入聚合物支架中。纳米颗粒-药物-聚合物杂化以定向聚乳酸-乙醇酸纳米纤维支架的形式制备。与无药物控制的纳米纤维相比, 在背根神经节外植体试验中, 纳米纤维杂交增加了神经突的延伸。

金作为一种导电材料, 在促进周围神经修复中的潜在作用正受到人们的广泛关注。Yun 等^[18]采用多层成型方法制备了一种聚多巴胺包覆金/聚己内酯纳米材料, 并对其在体外对骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 和雪旺细胞 (SCs) 的增殖、粘附和神经分化潜能进行了评估。功能、电生理和形态学评估均显示在体内坐骨神经恢复良好, 且有髓纤维厚度和数量增加。此外, 金纳米复合材料通道中微血管的增加被证实, BMSC 和 SC 负载释放的神经营养生长因子进一步增强了功能再生。

3.3 聚纳米颗粒促进脊髓损伤后的功能恢复

外伤性原发性脊髓损伤 (SCI) 导致低于损伤水平的瘫痪, 与血行先天性免疫细胞浸润损伤的脊髓有关。甲基强的松龙已被用于减少 SCI 后的炎症, 但由于偏离靶点效应的不利风险-效益比而停用。在 Jonghyuck 等^[19]的研究中, 静脉注射给药的聚(乳酸共聚物)纳米颗粒被循环的单核细胞和中性粒细胞内在化, 根据细胞的理化特性而不是活性药物成分重新编程细胞, 以显示改变的生物分布、基因表达和功能。损伤内观察到约 80% 的纳米颗粒正性作用于免疫细胞, 这表明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, 从而形成一个支持再生和功能恢复的再生微环境。这些颗粒可能应用于创伤和其他潜在的炎症疾病。

在 Yuanyuan 等^[20]的研究中, 开发了一种以碳纳米纤维 (CNF) 复合材料为记录电极的微型全聚合物神经探针, 采用可伸缩热拉伸工艺。在原位 CNF 单向排列热拉伸过程中可以实现, 这有助于大幅度提高电导率 2 个数量级的传统聚合物电极, 同时仍然保持脑组织的机械顺应性。由此产生的神经探针具有一个微型的足迹, 包括一个与单个神经元相当的较小的记录位置, 并保持了能够捕捉神经活动的阻抗。此技术可以应用于基本的慢性电生理研究以及神经

康复应用的临床实施。

4 应用前景

纳米材料在神经生长、调节和修复中的作用是相辅相成的。随着生物医学技术的发展, 纳米材料群体的神经毒理学效应的系统性、开创性研究仍将是神经纳米领域的关键。

在本文中研究人员通过科学设计的纳米结构在神经系统生长、调节、修复方面都取得了显著的成果, 但仍然存在许多未知的挑战。这些挑战是非常开放的, 不断迎接挑战、解决问题, 将有助于研究人员不断取得成功。

参考文献

- [1] Mian Wang, Mi Gujie, Shi Di, et al. Nanotechnology and Nanomaterials for Improving Neural Interfaces [J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2018, 28(170090512SD).
- [2] Silvia Marchesan, Ballerini Laura, Prato Maurizio. Nanomaterials for stimulating nerve growth[J]. Science (American Association for the Advancement of Science), 2017, 356(6342): 1010-1011.
- [3] Sung-Young Park, Choi Dong-Shin, Jin Hye-Jun, et al. Polarization-Controlled Differentiation of Human Neural Stem Cells Using Synergistic Cues from the Patterns of Carbon Nanotube Monolayer Coating[J]. ACS NANO, 2011, 5(6): 4704-4711.
- [4] Yun Qian, Yuan Wei-En, Cheng Yuan, et al. Concentrically Integrative Bioassembly of a Three-Dimensional Black Phosphorus Nanoscaffold for Restoring Neurogenesis, Angiogenesis, and Immune Homeostasis[J]. NANO LETTERS, 2019, 19(12): 8990-9001.
- [5] Fabrizio Gelain, Panseri Silvia, Antonini Stefania, et al. Transplantation of Nanostructured Composite Scaffolds Results in the Regeneration of Chronically Injured Spinal Cords[J]. ACS NANO, 2011, 5(1): 227-236.
- [6] Corinna Schilling, Mack Thomas, Lickfett Selene, et al. Sequence-Optimized Peptide Nanofibers as Growth Stimulators for Regeneration of Peripheral Neurons[J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2019, 29(180911224).
- [7] Tong Wu, Xue Jijia, Xia Younan. Engraving the Surface of Electrospun Microfibers with Nanoscale Grooves Promotes the Outgrowth of Neurites and the Migration of Schwann Cells [J]. ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION, 2020, 59(36): 15626-15632.
- [8] Jijia Xue, Wu Tong, Qiu Jichuan, et al. Promoting Cell Migration and Neurite Extension along Uniaxially Aligned Nanofibers with Biomacromolecular Particles in a Density Gradient[J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2020, 30(200203140).
- [9] Alessandra Fabbro, Villari Ambra, Laishram Jummi, et al. Spinal Cord Explants Use Carbon Nanotube Interfaces To Enhance Neurite Outgrowth and To Fortify Synaptic Inputs[J]. ACS NANO, 2012, 6(3): 2041-2055.

(下转第 118 页)

解决,使手机真正成为学习的工具。通过实时的教学数据反馈,教师能迅速了解现在教学效果和学生的学习状态,促进了现代化的教学改革。

★基金项目:武汉市教育科学“十三五”规划项目(2018C094)

参考文献

- [1] 中华人民共和国教育部.教育部 将实施一流专业建设“双万计划”[EB/OL]. [2018-6-24]. http://www.moe.gov.cn/jyb_xwfb/xw_fbh/moe_2069/xwfbh_2018n/xwfb_20180622/mtbd/201806/t20180625_340918.html
- [2] 陆娇娇.基于智慧教学平台超星学习通的混合教学模式与应用研究[J].电脑与电信,2021(21):58-61.
- [3] 李伟.基于智慧教学平台的高校混合式教学模式构建与应用研究[J].数字通信世界,2020(11):173-174.
- [4] 姚鸿恩.体育保健学[M].北京:高等教育出版社,2006.
- [5] 胡梅,钱明珠,王海棚.基于超星学习通混合教学模式在动物微生物课程中的应用[J].河南农业,2021(06):30-31.
- [6] 张宏,刘海彬.基于超星学习通的《Java Web 应用开发技术》课程混合式教学模式的设计与实施[J].电脑知识与技术,2020,16(36):124-126.
- [7] 王斯萌.“三位一体”的BOPPPS线上教学实践探索——以《质量管理》课程为例[J].科技风,2021(15):53-55.
- [8] 王海霞,韩奋,杨俊玲,等.基于超星学习通的BOPPPS教学模式在机电专业教学中的应用研究[J].科技风,2021(14):44-45.
- [9] 桂建保,曾德江.基于超星学习通的《机电装备控制技术》课程混合式教学探索与实践[J].现代商贸工业,2021,42(13):162-164.
- [10] Rebecca Robinson, Viviano Stephen-R, Criscione Jason-M, et al. Nanospheres Delivering the EGFR TKI AG1478 Promote Optic Nerve Regeneration: The Role of Size for Intraocular Drug Delivery[J]. ACS NANO, 2011, 5(6): 4392-4400.
- [11] Tianyu Ye, Lai Yanqiu, Wang Zhenya, et al. Precise Modulation of Gold Nanorods for Protecting against Malignant Ventricular Arrhythmias via Near-Infrared Neuromodulation [J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2019, 29(190212836).
- [12] Ashlyn-T Young, Cornwell Neil, Daniele Michael-A. Neuro-Nano Interfaces: Utilizing Nano-Coatings and Nanoparticles to Enable Next-Generation Electrophysiological Recording, Neural Stimulation, and Biochemical Modulation [J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2018, 28(170023912SD).
- [13] Meir Goldsmith, Abramovitz Lilach, Peer Dan. Precision Nanomedicine in Neurodegenerative Diseases[J]. ACS NANO, 2014, 8(3): 1958-1965.
- [14] Pouria Fattahi, Yang Guang, Kim Gloria, et al. A Review of Organic and Inorganic Biomaterials for Neural Interfaces [J]. ADVANCED MATERIALS, 2014, 26(12): 1846-1885.
- [15] Xuan Chen, Ge Xuemei, Qian Yun, et al. Electrospinning Multilayered Scaffolds Loaded with Melatonin and Fe(3)O(4)Magnetic Nanoparticles for Peripheral Nerve Regeneration[J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2020, 30(200453738).
- [16] Liming Li, Xiao Bing, Mu Jiafu, et al. A MnO₂ Nanoparticle-Dotted Hydrogel Promotes Spinal Cord Repair via Regulating Reactive Oxygen Species Microenvironment and Synergizing with Mesenchymal Stem Cells[J]. ACS NANO, 2019, 13(12): 14283-14293.
- [17] Jonathan-M Zuidema, Dumont Courtney-M, Wang Joanna, et al. Porous Silicon Nanoparticles Embedded in Poly(lactic-co-glycolic acid) Nanofiber Scaffolds Deliver Neurotrophic Payloads to Enhance Neuronal Growth [J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2020, 30(200256025).
- [18] Yun Qian, Song Jialin, Zheng Wei, et al. 3D Manufacture of Gold Nanocomposite Channels Facilitates Neural Differentiation and Regeneration [J]. ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, 2018, 28(170707714).
- [19] Jonghyuck Park, Zhang Yining, Saito Eiji, et al. Intravascular innate immune cells reprogrammed via intravenous nanoparticles to promote functional recovery after spinal cord injury [J]. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 2019, 116 (30): 14947-14954.
- [20] Yuanyuan Guo, Jiang Shan, Grena Benjamin-J-B, et al. Polymer Composite with Carbon Nanofibers Aligned during Thermal Drawing as a Microelectrode for Chronic Neural Interfaces [J]. ACS NANO, 2017, 11(7): 6574-6585.

(上接第 83 页)