

组织工程支架在脊髓损伤修复中的研究进展

王仲楠,董大明

摘要 脊髓损伤(SCI)是目前最棘手的神经系统疾病之一,临床上对于SCI的治疗方案效果均不佳。组织工程的“材料支架-种子细胞-生物活性分子”的治疗模式为修复SCI带来可能。其中生物材料支架为种子细胞的增殖营造环境,提供了重要的作用。本文即对组织工程支架在SCI修复中的研究现状及未来前景进行综述和分析。

关键词 脊髓损伤;组织工程;生物支架;综述

中图分类号 R741;R741.05;R744;R651.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201242

本文引用格式:王仲楠,董大明.组织工程支架在脊髓损伤修复中的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2022,17(2):103-106.

外伤性脊髓损伤(spinal cord injuries, SCI)是一类严重的创伤性中枢神经系统疾病,临床表现为损伤节段以下躯体感觉、自主运动及括约肌舒缩功能部分或完全丧失。我国现有外伤性SCI患者超过200万,每年新增10~14万人,且主要为年轻患者^[1]。SCI后的轴突再生极其有限,常导致患者永久性神经功能损伤,至今没有方法能完全修复SCI^[2]。SCI早期,首先出现神经元凋亡坏死、组织血管破坏,并可能伴有脊髓神经束断裂;继出现微环境改变,脊髓和周围组织水肿,受损组织缺血加重;后期损伤区域空洞及胶质瘢痕形成,阻碍轴突再生^[3]。

近年来,有关治疗SCI的研究主要集中在组织工程、基因和药物治疗等方面。组织工程作为再生医学领域的分支学科,是当下研究热点。组织工程支架能创造适合种子细胞生存的微环境,桥接损伤缺损、抑制胶质瘢痕形成,为轴突再生提供接触引导;同时限制局部炎症反应、抑制细胞凋亡;还可促进神经再生,轴突生长等作用^[4]。合格的组织工程支架至少应具备良好的生物相容性、可降解性、一定的力学性能、可充当载体等性质。本文从多角度对近年来组织工程化治疗SCI涉及的各类型支架研究进行回顾总结,并讨论该技术的发展前景。

1 支架材料

支架材料是组织工程支架的基础,理想的支架材料需要具备:良好的生物相容性、降解性,能够引导细胞迁移、抑制胶质瘢痕形成,有利于营养物质和生长因子传递等。而修复SCI的支架材料还应满足特殊要求:结构符合脊髓的构造特点,能够营造适宜的再生微环境^[5]。生物支架材料分为天然和合成材料两类:天然材料具有良好的生物相容性、可降解性、低毒性、固有生物性能等优点,有多种材料应用于临床;合成材料则拥有诸多特质,如可控的生物降解性、可定制的物理学和机械学特性,还可以定制具有独特性质的生物材料。应用合成材料制作支架同样能够用于治疗中枢神经系统损伤

并产生较好的治疗效果^[3]。

1.1 天然材料

1.1.1 透明质酸(hyaluronic acid, HA) HA是细胞外基质的重要结构成分,具有良好的生物相容性、降解性和非免疫原性等优点,临床上已有广泛应用^[6]。Liming Li等^[7]以HA和粘附肽为载体构建出多肽栓系水凝胶支架,可以促进骨髓间充质干细胞的黏附生长。Geissler等^[8]发现HA可释放使少突胶质前体细胞保持未分化状态的信号。利用该特性研制出一种三维仿生水凝胶支架,通过移植后HA的缓释,或许可以阻止SCI引起的脱髓鞘反应,由此达到促进修复损伤脊髓的目的。

1.1.2 壳聚糖 壳聚糖有良好的细胞黏附力,能够促进细胞贴壁及生长,无生物毒性,是较理想的支架材料,缺点是降解速度过快,且溶胀性高。郑华斌等^[9]研制的壳聚糖-藻酸盐复合三维支架有良好的细胞黏附性和较低毒性;构建的组织工程化脊髓与宿主脊髓桥接紧密,抑制炎症反应及瘢痕、空洞形成,移植3周后实验模型的BBB评分明显提高。Ji等^[10]提出设想,壳聚糖的不足可以被丝素蛋白弥补,制成的复合支架能够避免2种材料的排他性限制,同时具有优异的力学性能,有待实验验证。

1.1.3 纤维蛋白 纤维蛋白是参与止血和组织再生最重要的蛋白质之一。三叉神经节的再生过程中,细胞沿着纤维蛋白定向迁移、增殖;在SCI中表现为促进轴突的再生。Yao等^[11]将纤维蛋白水凝胶(aligned fibrin hydrogel, AFG)支架植入大鼠SCI模型,术后2周观察到实验组轴突再生和运动功能恢复显著高于对照组。Nazari等^[12]证实,AFG支架能够提高细胞活力,诱导干细胞分化为少突胶质前体细胞,促进SCI的修复。

1.1.4 唾液酸 聚唾液酸(polysialic acid, PSA)通过调节细胞黏附性和促进轴突生长来控制中枢神经系统的发育,可以抑制Iba1阳性的小胶质/巨噬细胞活化,减少TNF- α 和IL-6的释放和凋亡相关蛋白Caspase-3的表达,在保护神经元、抑制继发损

作者单位

哈尔滨医科大学附属第一医院骨科五科

哈尔滨 150000

收稿日期

2021-09-10

通讯作者

董大明

dongdaming1965@hotmail.com

伤,促进SCI后轴突生长、髓鞘形成和神经功能恢复方面具有积极的影响^[12],是PSA应用于组织工程治疗SCI的重要依据。

1.1.5 胶原蛋白 胶原蛋白作为细胞外基质的主要组成部分,有良好的生物相容性和生物降解性,在医用生物材料方面有广泛应用。但其缺乏一定的力学性能,难以塑形,且体内降解速度过快^[13],近年来更多集中于复合支架的研究,如胶原/丝素蛋白^[14]、胶原蛋白/壳聚糖^[15]复合支架等,弥补单纯材料支架的不足。

1.1.6 多肽 多肽在组织工程支架中主要的表现形式为水凝胶,具有一定强度,水溶性较好,微观呈现为多孔纳米结构,具有一定的载药和控缓释能力,于人体无有害副作用,生物相容性优秀^[16]。Zhai Hong等^[17]构建的RADA16杂化水凝胶支架在保留了多肽纳米结构的同时提高了机械稳定性并降低了降解速度,在动物模型体内实验中获得了明显成效。

1.2 合成/复合材料

合成材料的原料来源广泛,更容易根据需求调整材料性能,在临床及再生医学领域有广泛的应用,最具代表性的有聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、聚乙二醇等。

1.2.1 聚己内酯(polycaprolactone, PCL) PCL有良好的生物相容性、高度可加工性,生物活性较低,是优秀的细胞载体。Zhou等^[18]构建的PCL支架能够促进组织重塑和神经营养因子分泌,动物模型运动功能恢复明显。Babaloo等^[19]将PCL和明胶结合,提高细胞黏附性和降解率,一定程度上能够促进神经元和髓鞘再生,促进SCI修复。

1.2.2 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG) Kong等^[20]通过回顾分析研究,总结PEG可生物降解,具有良好的生物相容性和较低的免疫原性;可抑制空洞、瘢痕形成;能够阻止神经纤维化,抑制炎症反应和细胞凋亡;可用作受损轴突髓鞘的密封剂,促进神经电信号的传递,是组织工程化脊髓支架的优秀材料。

1.2.3 导电生物材料 SCI后,损伤部位的组织细胞中有多种带电分子的浓聚和运动,这些局部电学性质的变化产生了胞外内生电场,其具有引导细胞迁移、促进组织修复的能力,而在严重SCI的情况下,电流传导受阻,抑制了损伤脊髓的自我修复^[21]。有研究证明,导电材料支架如导电聚吡咯(polypyrrole, PPy)可以通过传导电刺激促进神经再生,聚乳酸-羟基乙酸导电纤维可以促进PC12细胞分化及海马神经元细胞突起黏附、延伸^[22]。王玲玲等^[22]评估聚苯胺-聚乳酸(poly(lactic acid, PLA)支架能够促进嗅鞘细胞黏附与增殖,具有良好生物相容性,但还需进一步研究不同电刺激下细胞在支架表面的各种行为改变,为后期体内试验提供支持。Raynald等^[23]构建出PPy-PLA复合支架,植入支架后实验组表达更多NF阳性信号,突触数量较对照组更多。Shu等^[21]研究表明:PPy-PLA支架可以抑制继发性损伤,植入后期轴突再生显著增加,推测与支架植入后恢复电信号传导有关。Shu等与Raynald团队的实验结果相仿,表明PPy-PLA支架等导电生物材料在组织工程化修复SCI方面的潜在可能、电信号传导在SCI修复机制中占据的地位。

1.3 纳米材料

近年发现石墨烯材料在记录、刺激神经信号传导方面有巨

大潜力,特别是在神经再生领域,然而关于该类材料的毒性尚无定论^[24]。基于神经组织与碳纳米材料接触时的生物学反应,Ankor G.M.等^[24]探究还原氧化石墨烯(reduced graphene oxider, rGO)选择性基质的潜力,发现rGO支架在模型体内可以促进细胞黏附而不发生局部亚急性毒性迹象;rGO对膜电参数、脊髓密度和突触活动有重大影响,它的电学性质对实验结果的影响不可忽视。

2 制备工艺

2.1 水凝胶制备工艺

水凝胶的三维网络结构极为亲水,含水量可控且结构可控性高,与细胞外基质的组成相似。大多数天然材料都可制备成水凝胶,来源广泛价格低廉,美国FDA批准认证了多种水凝胶材料。然而水凝胶机械性能的保持、溶胀性过高等问题仍需解决。3D、4D(增加时间维度)打印带来了希望,有待通过迭代优化循环实现最佳设计^[25]。Cai等^[26]构建的三维水凝胶支架能显著提高神经干细胞的黏附和存活,并能协同生长因子的释放,促进干细胞定向分化为神经元组织,促进SCI的修复。Zhou等^[27]开发的导电聚合物水凝胶能够激活损伤区域内源性神经干细胞发生,并促进其向神经元分化,抑制星形胶质细胞发育。Nazari等^[11]研究显示干细胞在纤维蛋白水凝胶中的存活率比在组织培养板中显著提高,得益于水凝胶与细胞外基质相似的特性。Wan等^[28]的研究表明自聚肽水凝胶支架有良好相容性,适宜的力学性能、较低的毒性;SCI模型实验观察到移植区域有大量轴突再生,实验组大鼠后肢关节功能恢复明显。水凝胶的三维结构有利于细胞存活,是优秀的材料制备工艺。

2.2 静电纺丝工艺

静电纺丝是高聚物溶液或熔融体在电场力作用下,形成带电喷射流,从喷口喷出形成固体纤维的过程,是制备纳米纤维材料的主要途径^[29]。纳米纤维可以模拟细胞外基质的结构功能,有良好的生物相容性。电纺纤维还有更多相关应用,如研究受损中枢神经生物学过程、SCI中轴突再生的相关机制等^[30]。

余等^[31]利用静电纺丝制备得到聚丙烯酯-乙交酯/FTY720纺丝膜,该支架能够促进神经干细胞增殖分化,对神经功能恢复有积极作用;应用该工艺可以避免全身应用FTY720引起不良反应,并抑制神经干细胞向星形胶质细胞分化。Yao等^[32]表征的纤维蛋白纳米纤维支架,体内实验显示新生组织密度明显高于对照组,组织分层排列的纤维结构可能是连接病变部位的桥梁。这些结果提示组织支架的定向排列可以促进细胞迁移和组织再生,正是静电纺丝工艺的优势。

静电纺丝工艺能在纳米纤维中掺入从蛋白质到低分子亲脂性药物和核酸等各种物质。一种新型的三维定向纳米纤维水凝胶支架^[32]可高效精准地递送生物分子和miRNA并沿纤维均匀分布,有效促进轴突再生和髓鞘形成。该研究利用静电纺丝工艺的优势,在原料固有优点的基础上,发掘生物支架的潜在能力,使其具备定向输送能力。

2.3 脱细胞技术

大多组织工程支架材料无生物活性,自身的免疫原性难免会激活机体的免疫炎症反应。脱细胞技术将具备生物活性的组织经由物理或化学等方法,制成无或低免疫原性的支架材料,解决了这一难点。Sandeep K.V.等^[33]研制的脑膜组织脱细胞支架具有完整的三维微结构和友好的微环境,富含几种关键的营养因子,有利于细胞的长期生存活动和功能发挥;有完整的血管结构、细胞外基质,能够修复受损轴突的物理和生物离断,为人源化功能神经结构的研究奠定了基础。然而,合适、足量的生物组织来源是限制这项技术应用发展的最大困境。Sandeep等^[34]后续研究的脑膜冻存技术一定程度上解决了这一难题。Xing等^[35]提高了脱细胞脊髓支架制备效率,使其具备更好的生物学特性,联合特定神经营养因子可促进骨髓间充质干细胞的黏附、增殖和分化,弥补了技术的部分不足。

3 支架形貌/形态

3.1 微通道/多通道支架

组织工程支架有引导轴突定向生长和促进细胞黏附再生的作用,支架的开放体积对此影响尤为显著。研究表明60%以上的开放体积可以有效促进轴突定向生长,减少胶质瘢痕的形成。Shahriari等^[36]引入微米级孔隙设计,将PCL制备成多孔大容量微通道支架,开放体积最高可达85%。Chen等^[37]关于功能性多通道支架的研究表明,支架均匀的孔隙和平行排列结构提供引导通道,生物材料的大量填充促进神经干细胞或新神经元附着等,均有助于神经元和轴突再生。

灰质再生需要更大空间允许细胞迁移和神经网络的形成,白质则更需要线性通道支持轴突延伸。Chen等^[38]以此为基础,在支架管壁上增加纵轴微通道,整合单H型中心管制成仿脊髓型支架。动物实验表明该形态支架能够促进神经细胞迁移及横向连接,支架壁上的定向微通道利于白质轴索线性延伸;复合骨髓间充质干细胞移植后能够促进轴突再生,提高SCI治疗效率。

3.2 支架表面形貌

Christopher^[39]的团队发现,静电纺丝过程中有机溶剂挥发,水蒸气在纤维表面冷凝再蒸发,在凝结位置留下凹坑,形成独特的支架形貌。他们利用纤维表面纳米拓扑术研究电纺纤维支架纳米形貌对星形胶质细胞形态、神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达和纽蛋白表达的影响。虽然没有得到预期结果,但也取得了积极进展,如光滑纤维会促进轴突延伸;浅凹痕形貌的支架一定程度上会导致GFAP和纽蛋白的低表达等。该研究提示了支架表面形貌影响SCI修复的可能性,与微通道形态同是精确修复的重要环节。

3.3 3D仿生打印技术

3D打印的主要原理是预先构建计算机数字化模型,运用可黏合材料通过3D打印机逐层打印三维实物模型^[40],5年前我国已有3D打印脊椎代替病椎的案例报道^[41]。现3D打印技术已能承担相当精度和复杂度的制造任务,利用该技术制造出高精度的仿生脊髓支架,可以使SCI的修复更加便捷高效。

Koffler等^[42]报道了使用微型连续投影打印法(μ CPP)构建

中枢神经结构用于脊髓再生的治疗研究。 μ CPP无层打印不会影响机械完整性,可以根据需求进行缩放和个体化定制。他们表征的3D仿生水凝胶支架可使胶质细胞沿支架轴线排列,明显促进轴突定向延伸。孙凯等^[43]利用3D打印技术研究复合支架孔隙率、吸水膨胀率、力学及孔径等性能,也取得了较大进展。

4 总结与展望

组织工程化治疗SCI处于迅猛进步的阶段,该领域的深度广度相较5、6年前已有显著增加。由于支架材料的易获取性、可控性等优势,其在再生医学领域中有相当的研究潜力。组织工程支架的生物相容性、低毒性、可降解性等经过多年的研究探索已成为支架基本属性,今后研究方向应更多集中在三要素之间的重叠细化领域上,如支架作为递送或控缓释系统与生物活性分子的共同作用;支架三维/微观结构对种子细胞生长分化、突触延伸的影响;支架材料参与调控组织或细胞活动等。

总而言之,组织工程支架是一项有巨大研究潜力和应用价值的课题,目前的研究成果证明这是一条可行的道路。关于修复SCI的研究目标,其一是尽可能提高SCI的治疗效率和神经功能的恢复;其二是诊断标准的细分、治疗方案的临床应用等,距离实现目标还有很长的道路。随着医学技术的发展,许多具有潜力的研究方向不断出现,相信经过世界学者们的不断努力与探究,会有更多成果早日应用于临床,为SCI患者带来福音。

参考文献

- [1] 李忠海, 吕德成. 进一步重视脊髓损伤的基础与临床研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2018, 7: 721-724.
- [2] Yao S, Yu S, Cao Z, et al. Hierarchically aligned fibrin nanofiber hydrogel accelerated axonal regrowth and locomotor function recovery in rat spinal cord injury[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 2883-2895.
- [3] Liu S, Xie Y Y, Wang B. Role and prospects of regenerative biomaterials in the repair of spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2019, 14: 1352-1363.
- [4] 张清政, 石博, 庄新明, 等. 组织工程人工合成支架在脊髓损伤中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38: 2804-2807.
- [5] 唐玺和, 范益民, 蓝胜勇. 细胞与生物材料联合治疗脊髓损伤的研究现状[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28: 127-130.
- [6] Zaviskova K, Tukmachev D, Dubisova J, et al. Injectable hydroxyphenyl derivative of hyaluronic acid hydrogel modified with RGD as scaffold for spinal cord injury repair[J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106: 1129-1140.
- [7] Li L M, Han M, Jiang X C, et al. Peptide-Tethered Hydrogel Scaffold Promotes Recovery from Spinal Cord Transection via Synergism with Mesenchymal Stem Cells[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9: 3330-3342.
- [8] Geissler S A, Sabin A L, Besser R R, et al. Biomimetic hydrogels direct spinal progenitor cell differentiation and promote functional recovery after spinal cord injury[J]. J Neural Eng, 2018, 15: 025004.
- [9] 郑华斌, 罗琳, 陈路. 壳聚糖藻酸盐支架与脂肪间充质干细胞复合构建的组织工程脊髓修复急性脊髓损伤[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21: 4199-4204.
- [10] Ji W C, Zhang X W, Qiu Y S. Selected suitable seed cell, scaffold and growth factor could maximize the repair effect using tissue engineering method in spinal cord injury[J]. World J Exp Med, 2016, 6: 58-62.
- [11] Nazari B, Kazemi M, Kamyab A, et al. Fibrin hydrogel as a scaffold for differentiation of induced pluripotent stem cells into oligodendrocytes[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2020, 108: 192-200.

- [12] Zhang S, Wang X J, Li W S, et al. Polycaprolactone/polysialic acid hybrid, multifunctional nanofiber scaffolds for treatment of spinal cord injury[J]. *Acta Biomater*, 2018, 77: 15-27.
- [13] Lu Q, Feng Q, Hu K, et al. Preparation of three-dimensional fibroin/collagen scaffolds in various pH conditions[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19: 629-634.
- [14] 徐云强, 刘迎节, 李瑞欣, 等. 胶原/丝素蛋白神经导管修复周围神经缺损的研究与应用进展[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20: 5745-5751.
- [15] 朱旭, 于国渊, 杨华堂, 等. 胶原-壳聚糖支架对脊髓损伤后运动功能恢复作用的实验研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23: 2032-2038.
- [16] Wu E C, Zhang S, Hauser C A E. Self-assembling peptides as cell-interactive scaffolds[J]. *Adv Funct Mater*, 2012, 22: 456-468.
- [17] Zhai H, Zhou J, Xu J, et al. Mechanically strengthened hybrid peptide-polyester hydrogel and potential applications in spinal cord injury repair[J]. *Biomed Mater*, 2020, 15: 055031.
- [18] Zhou X, Shi G, Fan B, et al. Polycaprolactone electrospun fiber scaffold loaded with iPSCs-NSCs and ASCs as a novel tissue engineering scaffold for the treatment of spinal cord injury[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6265-6277.
- [19] Babaloo H, Ebrahimi-Barough S, Derakhshan M A, et al. PCL/gelatin nanofibrous scaffolds with human endometrial stem cells/Schwann cells facilitate axon regeneration in spinal cord injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 11060-11069.
- [20] Kong X B, Tang Q Y, Chen X Y, et al. Polyethylene glycol as a promising synthetic material for repair of spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12: 1003-1008.
- [21] Shu B, Sun X, Liu R, et al. Restoring electrical connection using a conductive biomaterial provides a new therapeutic strategy for rats with spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 692: 33-40.
- [22] 王玲玲, 崔志明, 徐冠华, 等. 电话性聚苯胺/聚乳酸支架的制备及生物相容性[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22: 3557-3562.
- [23] Raynald, 舒兵, 黄华, 等. 聚吡咯/聚乳酸生物材料联合骨髓基质细胞移植治疗脊髓损伤的基础研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28: 32-37.
- [24] Gonzalez-Mayorga A, Lopez-Dolado E, Gutierrez M C, et al. Favorable Biological Responses of Neural Cells and Tissue Interacting with Graphene Oxide Microfibers[J]. *ACS Omega*, 2017, 2: 8253-8263.
- [25] Zhang Y S, Khademhosseini A. Advances in engineering hydrogels[J]. *Science*, 2017, 356: eaaf3627.
- [26] Cai Z, Gan Y, Bao C, et al. Photosensitive hydrogel creates favorable biologic niches to promote spinal cord injury repair[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: e1900013.
- [27] Zhou L, Fan L, Yi X, et al. Soft Conducting Polymer Hydrogels Cross-Linked and Doped by Tannic Acid for Spinal Cord Injury Repair[J]. *ACS Nano*, 2018, 12: 10957-10967.
- [28] Wan J M, Liu L L, Zhang J F, et al. Promotion of neuronal regeneration by using self-polymerized dendritic polypeptide scaffold for spinal cord tissue engineering[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2017, 29: 6.
- [29] 房乾, 陈登龙, 姚清华, 等. 静电纺丝在组织工程支架材料制备中的应用[J]. *福建师范大学学报(自然科学版)*, 2008, 24: 103-108.
- [30] Schaub N J, Johnson C D, Cooper B, et al. Electrospun Fibers for Spinal Cord Injury Research and Regeneration[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33: 1405-1415.
- [31] 余双奇, 孔维健, 潘肃. 芬戈莫德静电纺丝膜(PLGA/FTY720)联合神经干细胞(NSC)促进脊髓损伤功能恢复[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23: 1812-1816.
- [32] Nguyen L H, Gao M, Lin J, et al. Three-dimensional aligned nanofibers-hydrogel scaffold for controlled non-viral drug/gene delivery to direct axon regeneration in spinal cord injury treatment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42212.
- [33] Vishwakarma S K, Bardia A, Lakkireddy C, et al. Bioengineering human neurological constructs using decellularized meningeal scaffolds for application in spinal cord injury[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 150.
- [34] Vishwakarma S K, Lakkireddy C, Bardia A, et al. Engineering bio-mimetic humanized neurological constructs using acellularized scaffolds of cryopreserved meningeal tissues[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 102: 34-44.
- [35] Xing H, Yin H, Sun C, et al. Preparation of an acellular spinal cord scaffold to improve its biological properties[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20: 1075-1084.
- [36] Shahriari D, Koffler J Y, Tuszynski M H, et al. Hierarchically Ordered Porous and High-Volume Polycaprolactone Microchannel Scaffolds Enhanced Axon Growth in Transected Spinal Cords[J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23: 415-425.
- [37] Chen X, Zhao Y, Li X, et al. Functional multichannel poly (propylene fumarate)-collagen scaffold with collagen-binding neurotrophic factor 3 promotes neural regeneration after transected spinal cord injury[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7: 1800315.
- [38] Chen X, Wu J, Sun R, et al. Tubular scaffold with microchannels and an H-shaped lumen loaded with bone marrow stromal cells promotes neuroregeneration and inhibits apoptosis after spinal cord injury[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2020, 14: 397-411.
- [39] Johnson C D, D'Amato A R, Puhl D L, et al. Electrospun fiber surface nanotopography influences astrocyte-mediated neurite outgrowth[J]. *Biomedical Materials*, 2018, 13: 054101.
- [40] Rengier F, Mehndiratta A, Von Tengg-Kobligk H, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2010, 5: 335-341.
- [41] Xu N, Wei F, Liu X, et al. Reconstruction of the upper cervical spine using a personalized 3D-printed vertebral body in an adolescent with Ewing sarcoma[J]. *Spine*, 2016, 41: E50-E54.
- [42] Koffler J, Zhu W, Qu X, et al. Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair[J]. *Nat Med*, 2019, 25: 263-269.
- [43] 孙凯, 李瑞欣, 范猛, 等. 3D打印丝素蛋白/胶原蛋白支架的制备及性能[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21: 280-285.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第71页)

- Hyperglycemia on 6-Month Functional Outcome in Patients with Spontaneous Cerebellar Hemorrhage[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1200-1207.
- [22] Dowlatshahi D, Demchuk A M, Flaherty M L, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes[J]. *Neurology*, 2011, 76: 1238-1244.
- [23] 裴园利, 柏鲁宁. 自发性脑出血水肿扩大的影响因素与预后分析[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2020, 1: 27-30.
- [24] Ji Nan, Lu Jing Jing, Zhao Yuan Li, et al. Imaging and clinical prognostic indicators for early hematoma enlargement after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurol Res*, 2009, 31: 362-366.
- [25] Wu Yung-Tsan, Li Tsung-Ying, Chiang Shang-Lin, et al. Predictors of first-week mortality in patients with acute spontaneous cerebellar hemorrhage[J]. *Cerebellum*, 2013, 12: 165-170.

- [26] St Louis E K, Wijdicks E F, Li H, et al. Predictors of poor outcome in patients with a spontaneous cerebellar hematoma[J]. *Can J Neurol Sci*, 2000, 27: 32-36.
- [27] 陈海秀, 刘智, 宋娟. 自发性小脑出血的外科治疗[J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 4: 309-10-11-12-13.
- [28] Gilligan Jeffrey, Gologorsky Yakov. Cerebellar Intracerebral Hemorrhage Treatment: Better Evidence-Based Studies Needed[J]. *World Neurosurg*, 2020, 134: 656-657.
- [29] 吴卓晋, 潘超, 张萍, 等. 立体定向技术的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 585-587.
- [30] Quick-Weller Johanna, Brawanski Nina, Dinc Nazife, et al. Stereotactic biopsy of cerebellar lesions: straight versus oblique frame positioning[J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 32: 210-213.

(本文编辑:唐颖馨)