

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101433475 B

(45) 授权公告日 2012. 03. 21

(21) 申请号 200810244436. X

(22) 申请日 2008. 12. 03

(73) 专利权人 南通大学

地址 226019 江苏省南通市啬园路 9 号

(72) 发明人 杨宇民 顾晓松 丁斐

(74) 专利代理机构 南通市永通专利事务所

32100

代理人 葛雷

(51) Int. Cl.

A61F 2/00 (2006. 01)

A61L 27/40 (2006. 01)

审查员 庞庆范

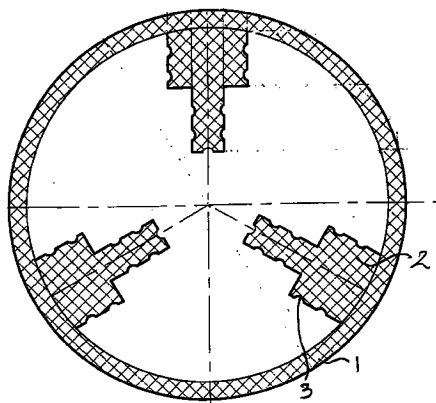
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 2 页

(54) 发明名称

带导向生长轨道的人工神经移植体

(57) 摘要

本发明公开了一种带导向生长轨道的人工神经移植体,包括管状神经移植体,人工神经移植体管腔内纵向分布多条诱导神经再生的内突式轨道,内突式轨道上具有纵向的凹槽或凸起。本发明人工神经移植体管腔内纵向分布的轨道及轨道上含有的纵向凹槽或特出物,能够很好的为再生的神经提供导向作用。同时本发明人工神经移植体可结合治疗用的细胞因子、药物或者种子细胞。



1. 一种带导向生长轨道的人工神经移植物,包括管状神经移植物,其特征是:人工神经移植物管腔内纵向分布多条诱导神经再生的内突式轨道,内突式轨道上具有纵向的凹槽或凸起。

2. 根据权利要求1所述带导向生长轨道的人工神经移植物,其特征是:所述人工神经移植物的化学成份是壳聚糖、甲壳素、丝素蛋白、聚乙醇酸、聚己内酯、胶原或聚乳酸中的一种或几种混合物。

3. 根据权利要求1或2所述带导向生长轨道的人工神经移植物,其特征是:所述的人工神经移植物含有治疗作用的药物、细胞因子或种子细胞。

4. 根据权利要求3所述带导向生长轨道的人工神经移植物,其特征是:有治疗作用的细胞因子是神经生长因子、神经营养因子-3、脑源性神经营养因子或胶质细胞源性神经营养因子中的一种或几种混合物。

5. 根据权利要求3所述带导向生长轨道的人工神经移植物,其特征是:有治疗作用的种子细胞是骨髓基质干细胞、神经干细胞、雪旺氏细胞、嗅鞘细胞或胚胎干细胞中的一种或几种。

## 带导向生长轨道的人工神经移植物

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及一种用于桥接损伤周围神经并促进其再生修复的人工神经移植物。

### 背景技术：

[0002] 随着社会主义现代化进程和人们生活节奏的加快,不可避免的会出现更多的交通事故、工伤事故、运动意外等事件,同时频繁的局部战争和暴力事件及地震等自然灾害,均会造成周围神经损伤,临床上但当中长距离的神经缺损不能依靠端对端的缝合来弥补神经缺失时,就不得不依靠移植物来桥接修复。寻找和研制较为合适的移植物问题虽然已有一百多年的历史了,但除了自体神经成为首选的神经缺损桥接移植物外,至今在人类仍在寻找理想的,能够在临床上广泛应用神经移植替代物。就自体神经移植中,因为供移植用的神经来源有限、组织结构和尺寸难以匹配、移植供区长期失神经支配等原因,也未能在临床上广泛使用。

[0003] 随着组织工程学的出现和发展,为构建自体神经移植替代品提供了一条新的出路。近二十多年来,人们试用于周围神经组织工程的生物可降解材料通常为一些高分子聚合物,包括它们的共聚物和衍生物约十多种;其中包括聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、壳聚糖、明胶、硅胶、丝素蛋白等材料(例如中国专利CN1126515C等)。利用这些材料人们构建人工神经移植物,修复周围神经损伤,其中有被设计成空管状、管内充满海绵胶状、管内含纤维支架、或管内含多微管状。但由于这些人工支架材料仍存在着许多不尽如人意的的问题、尤其是构型问题,影响了其修复效果,因此要使它们能真正达到临床应用目的,还需要做出很大努力。

### 发明内容：

[0004] 本发明的目的是在于制备一种能够很好的为再生的神经提供导向作用的带导向生长轨道的人工神经移植物。

[0005] 本发明的技术解决方案：

[0006] 一种带导向生长轨道的人工神经移植物,包括管状神经移植物,其特征是:人工神经移植物管腔内纵向分布多条诱导神经再生的内突式轨道,内突式轨道上具有纵向的凹槽或凸起。

[0007] 内突式轨道的横截面形状可以是长方形、三角性或其他形状。

[0008] 所述人工神经移植物的化学成份是壳聚糖、甲壳素、丝素蛋白、聚乙醇酸、聚己内酯、胶原或聚乳酸中的一种或几种混合物。所述的人工神经移植物含有治疗作用的药物、细胞因子或种子细胞。有治疗作用的细胞因子是神经生长因子、神经营养因子-3、脑源性神经营养因子或胶质细胞源性神经营养因子中的一种或几种混合物。有治疗作用的种子细胞是骨髓基质干细胞、神经干细胞、雪旺氏细胞、嗅鞘细胞或胚胎干细胞中的一种或几种。

[0009] 带导向生长轨道的人工神经移植物的制备方法,包括下列步骤：

[0010] ①将所用的原料用合适的溶剂溶解制备成溶液；

[0011] ②将上述溶液注入模具,制备得到人工神经移植植物。

[0012] 在制备上述人工神经移植植物中或者制备后,加入有治疗作用的药物如猕猴保、中药提取物等药物。在制备上述人工神经移植植物中或者制备后,加入有治疗作用的细胞因子,如神经生长因子(NGF)、神经营养因子-3(NT-3)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF),它们可单独种类使用,也可联合使用。制备好的人工神经移植植物内还添加含有治疗作用的种子细胞,种子细胞的类型可以是骨髓基质干细胞、神经干细胞、雪旺氏细胞、嗅鞘细胞、胚胎干细胞等,它们可单独细胞种类使用,也可几种细胞联合使用。

[0013] 本发明的产品所用材料均为可降解性材料,与人体有着良好的生物相容性。制得的产品不含有由于制备工艺带入的外源性毒、副作用物质。导管的管壁具有丰富微孔的三维结构,为神经细胞生长过程所需的营养物质的输送提供了必须的途径,使用效果好。为神经细胞的生长提供了必要的诱导作用和必须的生长空间。

[0014] 将以上制得的产品在体外与神经组织细胞联合培养,经形态观察、酶代谢活力测定、神经生长因子的表达测定,显示该产品具有良好的组织相容性。大鼠动物体内使用该产物修复坐骨神经1厘米距离缺损,表明该产品能有利于神经再生,导致恢复损伤神经功能的恢复,同时该产品具有很好的生物相容性。

[0015] 本发明人工神经移植植物管腔内纵向分布的轨道及轨道上含有的纵向凹槽或特出物,能够很好的为再生的神经提供导向作用。同时本发明人工神经移植植物可结合治疗用的细胞因子、药物或者种子细胞。

[0016] 下面结合附图和实施例对本发明作进一步说明。

[0017] 图1是实施例1中神经移植植物的结构示意图。

[0018] 图2是实施例3中神经移植植物的结构示意图。

### 具体实施方式:

[0019] 实施例1:

[0020] 将蚕丝在弱碱溶液(0.1~10%碳酸钠或0.1~10%碳酸钾)中50~100℃加热处理,然后将处理后的纤维用蒸馏水清洗得到丝素蛋白纤维,将上述制备的部分蚕丝丝素蛋白纤维于25~80℃(例25℃、50℃、80℃)下,溶解在氯化钙、乙醇和水的三元体系中(摩尔比是氯化钙:乙醇:水=1:2:8),溶解时间为0.5~6小时(例0.5、3、6小时)将溶解的混合溶液装入纤维素膜袋,用蒸馏水透析。然后将透析后的丝素溶液注入使形成的人工神经移植植物管腔内纵向分布多条诱导神经再生的内突式轨道、且内突式轨道上具有纵向的凹槽或突起的模具,经干燥后进行成型加工;再将初步成型的丝素蛋白导管放入的甲醇溶液处理一定时间(5分钟~2小时)后,然后先后用50mmol/L磷酸盐缓冲液及蒸馏水清洗,得到带导向生长轨道的蚕丝丝素蛋白人工神经移植植物,人工神经移植植物包括管状神经移植植物1,人工神经移植植物管腔内纵向分布多条诱导神经再生的内突式轨道2,内突式轨道上具有纵向的凹槽或凸起3,根据模具形状不同,内突式轨道的横截面形状可以是长方形、三角性或其他形状。

[0021] 实施例2:

[0022] 将壳聚糖用弱酸溶解,弱酸是醋酸(或磷酸、柠檬酸、乳酸),浓度为2~15%(例2%、8%、15%),然后将壳聚糖溶液注入特定的模具(使形成的人工神经移植植物管腔内纵

向分布多条诱导神经再生的内突式轨道、且内突式轨道上具有纵向的凹槽或突起的模具),经冷冻干燥进行成型加工;再将初步成型的导管氢氧化钠(1mol/L)溶液处理一定时间(5分钟~2小时)后,然后先后用氢氧化钠(1mol/L)溶液、50mmol/L磷酸盐缓冲液及蒸馏水清洗,得到带导向生长轨道的壳聚糖人工神经移植物,导向生长轨道为内突式轨道,内突式轨道上具有纵向的凹槽或凸起,根据模具形状不同,内突式轨道的横截面形状可以是长方形、三角性或其他形状。

**[0023] 实施例 3:**

**[0024]** 将蚕丝在弱碱溶液(0.1~10%碳酸钠或0.1~10%碳酸钾)中50~100℃加热处理,然后将处理后的纤维用蒸馏水清洗得到丝素蛋白纤维,将上述制备的部分蚕丝丝素蛋白纤维于25-80℃(例25℃、50℃、80℃)下,溶解在氯化钙、乙醇和水的三元体系中(摩尔比是氯化钙:乙醇:水=1:2:8),溶解时间为0.5~6小时(例0.5、3、6小时)将溶解的混合溶液装入纤维素膜袋,用蒸馏水透析。然后将透析后的丝素溶液加入一定量的神经生长因子(NGF),注入模具(使形成的人工神经移植物管腔内纵向分布多条诱导神经再生的内突式轨道、且内突式轨道上具有纵向的凹槽或突起的模具),经干燥后进行成型加工;再将初步成型的丝素蛋白导管放入的甲醇溶液处理一定时间(5分钟~2小时)后,然后先后用50mmol/L磷酸盐缓冲液及蒸馏水清洗,得到含NGF的带导向生长轨道的蚕丝丝素蛋白人工神经移植物4,导向生长轨道为内突式轨道5,内突式轨道上具有纵向的凹槽或凸起6,根据模具形状不同,内突式轨道的横截面形状可以是长方形、三角性或其他形状。

**[0025]** 实施例4:将按例1制得的带导向生长轨道的丝素蛋白人工神经移植物利用吸附的方法或者生物交联剂将对神经再生有治疗作用的药物猕猴保添加到制得的人工神经移植物中。

**[0026] 实施例 5:**

**[0027]** 将按例2制得的带导向生长轨道的壳聚糖人工神经移植物用于修复SD大鼠10mm坐骨神经缺损,在将人工神经移植物套接于缺损神经的两端时,向管内注入骨髓基质细胞来修复缺损的神经。

