浙江理工大学学报,第55卷,第4期,2026年7月
Journal of Zhejiang Sci-Tech University
DOI:10.3969/j.issn.1673-3851(n).2026.04.005

定向冷冻技术制备仿生神经导管的研究进展

王子航,冯　馨,马梦其,田思宁,卢嘉驹
(浙江理工大学材料科学与工程学院,杭州 310018)

摘　要:周围神经损伤是临床常见疾病,致残率高,严重影响患者生活质量。作为"金标准"的自体神经移植方法存在二次手术、供体不足等应用限制,而神经导管通过桥接缺损和引导轴突定向再生为周围神经修复提供新途径。定向冷冻技术又称为冰模板法,因其可制备具有高度取向微通道的导管结构,且能有效模拟神经天然解剖特征,已成为制备仿生神经导管的重点研究方向。该文系统综述了定向冷冻技术在仿生神经导管制备中的研究进展,重点阐述了周围神经的解剖学特征、定向冷冻技术的基本过程和原理,探讨了采用该技术制造取向多孔材料的优势和存在的问题,并指出了该技术在构建仿生神经导管领域面临的挑战与未来发展方向。

关键词:定向冷冻;神经导管;周围神经再生;取向微通道;仿生设计
中图分类号:R75　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1673-3851 (2026) 07-0412-09
引文格式:王子航,冯馨,马梦其,等. 定向冷冻技术制备仿生神经导管的研究进展[J]. 浙江理工大学学报(自然科学),2026,55(4):412-420.
Reference Format: WANG Zihang,FENG Xin,MA Mengqi,et al. Research progress in the fabrication of biomimetic nerve guidance conduits using directional freezing technology[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University,2026,55(4):412-420.

Research progress in the fabrication of biomimetic nerve guidance conduits using directional freezing technology

WANG Zihang, *FENG Xin*, *MA Mengqi*, *TIAN Sining*, *LU Jiaju*
(School of Materials Science & Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Peripheral nerve injury is a common clinical condition with a high disability rate that severely affects patients' quality of life. Although autologous nerve transplantation remains the "gold standard" for nerve repair, its clinical application is limited by issues such as secondary surgery and insufficient donor sources. As an alternative, nerve guidance conduits (NGCs) provide a promising strategy for peripheral nerve regeneration by bridging nerve defects and directing axonal growth. Directional freezing, also known as the ice-templating method, enables the fabrication of conduits with highly aligned microchannel structures that closely mimic the native anatomical architecture of nerves. This technique has thus emerged as a key approach in the design of biomimetic nerve conduits. This review systematically summarizes recent advances in the application of directional freezing technology for the fabrication of biomimetic NGCs. It emphasizes the anatomical characteristics of peripheral nerves, as well as the fundamental processes and principles of directional freezing, and discusses the advantages and current limitations of producing oriented porous materials. Finally, it outlines the challenges and future perspectives of applying directional freezing technology in the construction of biomimetic nerve conduits.

Key words: directional freezing; nerve guidance conduit; peripheral nerve regeneration; oriented microchannels; biomimetic design

收稿日期:2025-09-12　　网络出版日期:2025-11-05
基金项目:国家自然科学基金项目(32401134)
作者简介:王子航(2001—),男,陕西汉中人,硕士研究生,主要从事生物医用材料方面的研究。
通信作者:卢嘉驹,E-mail:jiaju_lu@zstu.edu.cn

0 引　言

周围神经损伤是临床常见的致残性疾病,可导致患者肢体功能严重受损和慢性神经源性疼痛,显著降低其生活质量[1]。流行病学数据显示,全世界每年至少有 100 万人遭受周围神经损伤[2],且以中青年人群为主;由于该群体多为主要劳动力,其长期失能不仅造成个人生活困难,也为社会和家庭带来沉重的经济与照护负担。与中枢神经系统相比,周围神经系统具备一定程度的自我修复潜力,但其轴突再生速度较为缓慢(通常为每日 1 mm)[3]。因此,对于缺损长度小于 0.5 cm 的损伤,可通过端吻合术实现功能恢复,临床预后一般较好。然而,当神经发生离断性损伤或出现超过 2 cm 的缺损时,自我再生机制难以有效桥接损伤区域,常导致再生失败或功能错配[4]。目前,针对长段周围神经缺损的临床治疗仍以自体神经移植作为“金标准”。自体神经移植虽在功能重建方面具有一定效果,却存在诸多局限性,包括经济成本高、供体神经来源不足、供体区域的运动和感觉功能障碍及需进行二次手术;此外,供体神经的大小经常不匹配,成功率较低,只有 40%～50%,对于 50 岁以上的患者和缺损长度超过 7 cm 的患者,失败率更高[5]。

神经导管(Nerve guidance conduit)是一种用于桥接损伤神经断端的管状支架结构,其核心功能在于引导轴突定向再生,并促进轴突的延伸速率与密度[6]。近年来,随着组织工程与再生医学领域的迅速发展,采用天然来源或合成材料构建的人工神经导管已成为替代自体神经移植的研究热点[7]。从仿生学视角来看,理想的神经导管的成分和结构应能模拟天然神经的组分和定向有序的解剖特征,提供类似天然细胞外基质的生物活性成分,并以定向结构引导和支持轴突再生;在所有这些仿生要素中,对神经解剖结构的仿生重建尤为关键,通过提供物理性的通道引导、拓扑形态和生物力学特性,主动调控细胞行为,促进神经膜细胞迁移、髓鞘化和血管生成,营造有利于神经再生的微环境[8]。

定向冷冻技术(Directional freezing)在构建具有高度取向性、贯通多孔结构的材料方面的独特优势,已成为制备仿生神经导管的重点研究方向[9]。该技术通过控制冰晶的定向生长及后续升华,可在材料中形成平行排列的微米级通道结构,极好地模拟神经纤维束的天然取向。以定向冷冻技术制备的导管,不仅为轴突再生提供接触引导线索,而且其高比表面积和多孔特性也有利于营养的扩散、血管的长入以及生物活性分子的负载与释放。已有研究表明,基于定向冷冻技术构建的壳聚糖和丝素蛋白等天然聚合物导管,在体外和体内模型中均显著促进了轴突的定向延伸和功能恢复,展现出巨大的临床转化潜力[10-11]。本文系统综述了定向冷冻技术的工艺原理及其在结构精准调控方面的策略,重点探讨了该技术在仿生神经导管制备中的应用与研究进展,以期为新一代人工神经导管的开发提供理论依据与方向指引。

1 仿生神经导管设计

1.1 周围神经的解剖学特征

神经元是周围神经系统(Peripheral nervous system, PNS)结构与功能的基本单位,主要负责感知刺激并传导神经冲动[12],包含运动神经元和感觉神经元等多种类型。从形态结构上看,神经元由胞体及其突起 2 部分组成,其中突起又可进一步分为树突和轴突。胞体作为细胞的代谢与营养中心,维持神经元的基本生命活动。轴突作为胞体的延伸,承担传递动作电位至其他神经元或效应细胞的功能。此外,轴突还参与细胞内物质运输,其内的细胞骨架成分(如微管与微丝蛋白)以及多种神经营养因子均可通过轴突进行双向传递。除神经元外,PNS 的另一重要构成成分是神经胶质细胞,尤其是神经膜细胞(Schwann cells, SCs),该细胞通过形成髓鞘或神经膜包裹轴突,起到绝缘和保护作用,与轴突共同构成有髓神经纤维。髓鞘呈节段式包裹,节段间的中断处称为郎飞结,该处轴膜裸露,允许离子跨膜交换,从而实现动作电位的跳跃式传导,显著提高传导效率,其传导速度可达 150 m/s。与之相对,无髓神经纤维的轴突未被髓鞘完全包裹,部分暴露于细胞外环境中,神经冲动以连续方式沿轴突传播,其传导速度远低于有髓纤维,为 0.5～10 m/s[13]。

周围神经有 3 层结缔组织,由内到外分别为神经内膜、神经束膜和神经外膜[14](见图 1)。有髓和无髓神经纤维均被神经内膜所包裹,该结构主要由胶原纤维及少量成纤维细胞构成,不仅为神经纤维提供机械支撑,还在维持其弹性和结构完整性方面发挥关键作用。若干神经内膜包裹的轴突纵向排列形成神经束,不同大小和形态的神经束共同构成周围神经。神经束的外周包被着一层致密的神经束膜,其内层由紧密连接的扁平上皮细胞构成,这一特殊结构不仅赋予神经束较高的抗拉伸强度,还对物

质在神经束内外的扩散具有选择性调控功能。最外层结构为神经外膜,同样属于致密结缔组织,它将多个神经束包裹在一起,形成完整的神经干。

周围神经内部存在一套高度发达的微血管循环系统,这些血管在维持内环境稳态及功能保障等方面发挥着关键作用[15]。该血管系统可大致划分为 2 类:神经内血管系统和神经外血管系统。其中,神经外血管系统与神经外部的血管系统相连通,主要负责神经干及神经外膜区域的血液供应;相对独立的是神经内血管系统,涵盖神经束间血管和神经束内微循环结构,其功能是直接灌注神经内膜区域,为该区域内的神经纤维提供必要的氧气与营养物质。

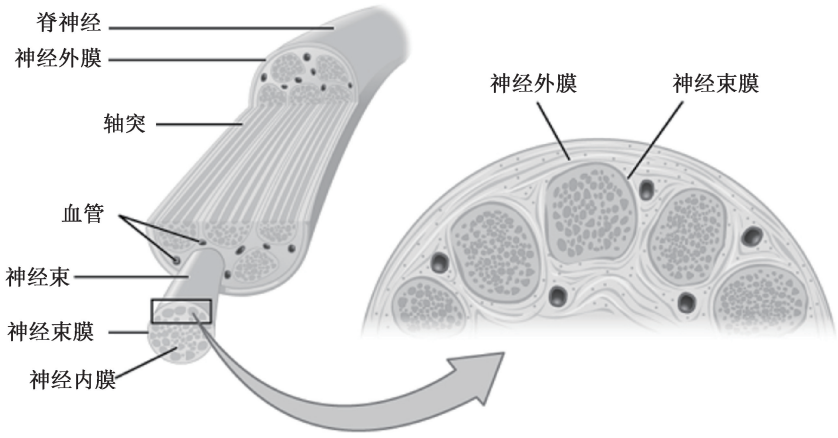

图 1 周围神经组织解剖结构示意图

注:图片来源 https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction。

1.2 神经导管的仿生设计需求

近几十年来,人工神经导管已经历了几代发展,目前已经有几种被批准用于临床,包括 NeuroTube、NeuraGen、NeuroMatrix、Neurolac、NeuroFlex、NeuraWrap 和 NeuroMend[16]。这些神经导管已取得了一定的临床效果,但其结构多为中空的简单管状形式,不具有自体神经移植物那种利于神经再生的微环境,因此其治疗效果仍然与自体神经移植物有着一定的差距。

目前,以周围神经的解剖结构为蓝本,从材料仿生、结构仿生、功能仿生 3 个方面构建新一代神经导管,成为周围神经修复材料研制的热点方向之一[17]。其中,定向冷冻技术在结构仿生方面提供了有力的技术支撑,该技术能够有效模拟天然神经内部的多级有序结构,为神经再生创造适宜的微环境。理想的仿生神经导管在结构仿生上应具有以下性质:a)模拟周围神经中高度取向结构,如神经束的纵向排列,从而引导施旺细胞迁移与轴突从神经近端向远端的定向延伸;b)具备适宜的孔隙结构及梯度分布,对应神经内膜、神经束膜和神经外膜的多级屏障功能,既要保证结构完整性,又须允许营养物质及代谢废物的高效运输与扩散;c)在力学性能方面,导管应具备一定的柔韧性与匹配的弹性模量,既避免因刚性过高对神经组织造成压迫或异物反应,又能在手术缝合过程中保持稳定,在体内长期支持神经再生,防止塌陷或变形。综上,结构仿生不仅是形态上的模拟,更是对神经再生微环境中物理引导、物质传输与力学支持等关键因素的系统重建,为神经功能恢复奠定结构基础。

2 定向冷冻技术概述

2.1 定向冷冻技术的基本过程

定向冷冻技术是基于普通冷冻干燥技术,通过将原材料、溶剂及添加剂均匀混合,利用溶剂结成冰晶后沿温度梯度方向定向生长这一自然特性,在材料内部构建有序取向结构的方法。由于水的相变温度合适且廉价易得,常被用作冷冻过程中的溶剂模板,因此定向冷冻技术也被称为“冰模板法”(Ice-templating)[18]。定向冷冻技术的早期尝试可追溯到 20 世纪 80 年代,Mahler 等[19]通过结合溶胶-凝胶法和定向冷冻技术制备了横截面为多边形、具有平行纤维结构的二氧化硅纤维束;随后,Tong 等[20]采用定向冷冻技术制备了高各向异性的琼脂复合材料。但直到 2001 年,Fukasawa 等[21]利用定向冷冻技术首次合成了具有定向多孔结构的氧化铝陶瓷材料,并进一步探究了定向冷冻技术的影响因素,这一技术才真正引起工业界和科学研究人员的重视,被广泛地应用于仿生多孔材料的制备中。

定向冷冻技术制备仿生多孔材料的过程主要包括以下步骤[22](见图 2)。a)样品的制备:将材料颗

粒均匀分散在溶剂中,为了获得均匀分散、稳定的溶液,可根据需要添加分散剂,以防止材料颗粒团聚。b)凝固:此步骤是该技术的核心步骤,在传统冷冻过程中,冰晶的分布通常是无序的,而在定向冷冻过程中,冰晶在外加的温度梯度作用下沿着特定的方向生长,获得具有取向结构的多孔材料,其具体操作为将盛有溶液的模具放在冷指(Cold finger)或低温板上,使其底部或一侧优先冷却,顶部或另一侧则保持相对较高的温度,由于热量从热端向冷端传导,在溶液内部就形成了一个稳定的温度梯度,冰晶沿着温度梯度的方向定向生长,形成长柱状或层状的冰晶体(模板)。在凝固的过程中,冰晶会不断排斥和挤压悬浮在溶剂中的固体颗粒,将其推挤和包埋到冰晶之间的缝隙中,形成致密的“墙壁”。c)升华:利用冷冻干燥法或超临界干燥技术,将冷冻完成后的样品置于真空和低温条件下,使溶剂冰晶直接升华,从而跳过液态阶段,无破坏性地移除模板,进而得到一个由固体颗粒构成的、具有特定取向结构的多孔材料。d)样品的后处理:如需提高材料的力学强度,可对干燥的材料进行致密化(如高温烧结)、炭化和热还原等过程。此外,也可以在样品制备阶段添加粘结剂、塑化剂等添加剂以增强材料的强度和韧性。e)样品的后制备:通过浸润第二相物质对定向冷冻后的材料进行处理,比如结合化学/物理气相沉积、电化学沉积等方法,赋予材料以新功能。

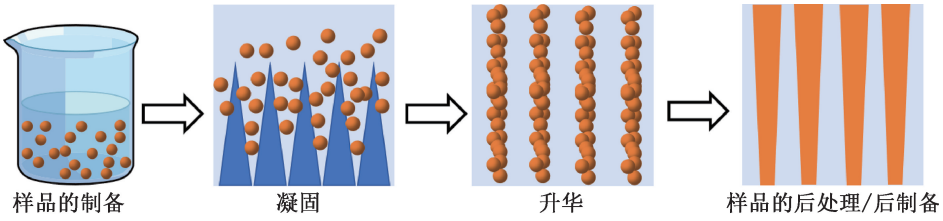

图 2　定向冷冻技术的基本过程示意图

2.2　定向冷冻技术的原理

定向冷冻技术的关键在于其凝固过程中,作为溶质的固相颗粒被冰晶前沿持续排斥,从而发生相分离。这一过程迫使固相颗粒在冰晶的间隙中富集并有序排列,若缺乏此种定向排斥与分离,固相颗粒则会无序地分散在整个溶液中,无法形成定向结构[23]。单颗粒模型(Single-particle model)能够很好地用来模拟该过程中的热力学自由能变化(见图3),要使得固体颗粒被冰晶前沿排斥,从能量角度而言就要满足以下热力学条件:

$$\gamma_{ps} > \gamma_{pl} + \gamma_{sl},$$

其中:γ_{ps}、γ_{pl} 和 γ_{sl} 分别为固体颗粒与冰晶、固体颗粒与水(液相)以及冰-水界面的界面自由能[24]。

除热力学判据外,固体颗粒的排斥行为还取决于其受力状态。单一颗粒在这个过程中受到的作用力包括排斥力 F_R 和吸引力 F_A,分别来自液-固界面处的颗粒间范德华力和黏性阻力[25]。F_R 和 F_A 平衡时的状态决定了冰晶前沿的临界凝固速度 v_{cr}。当凝固速度 v 远低于 v_{cr} 时,冰晶前沿以平面方式推进,将固体颗粒向前推动,使固体颗粒在未冻结区域中浓缩;当 v 低于但接近 v_{cr} 时,固体颗粒通常被排斥,形成层状结构;当 v 达到或超过 v_{cr} 时,部分固体颗粒会被嵌入冰晶中,充当层状结构之间的桥梁,并形成细微孔隙;当 v 远超 v_{cr} 时,固体颗粒因缺乏足够时间从溶液中析出而被冰晶前沿迅速包裹,最终完全被包裹在冰晶内。因此,通过改变样品溶液成分(溶质、溶剂和添加剂)和冷冻条件(温度、速度和外加力场等),可调整 F_R 与 F_A 之间的平衡,从而调控最终材料的微观结构和孔隙率。

近期研究表明,单颗粒模型中固体颗粒的行为可扩展至颗粒的集体行为[26],即多颗粒模型(Multiple-particle model)。该模型指出,在凝固边界附近,作用于任一固体颗粒上的力是多方面的,在紧密堆积的固体颗粒阵列中,颗粒的黏性阻力与周围流体的压力共同作用,增强了颗粒所受的捕获力[27]。

2.3　利用定向冷冻技术原理指导神经导管的制备

从定向冷冻技术的原理可知,固体颗粒的浓度、冷冻温度及冷冻速率等因素对最终制备的材料及内部结构具有较大影响。Singh 等[28]通过控制冷冻温度、聚合物浓度及交联剂浓度等 3 个因素的变化,对定向冷冻过程中孔隙排列、大小与力学强度进行了系统探究,结果显示:相比于−20 ℃和−80 ℃,当温度降低至−135 ℃时,由于温度梯度更大,冰晶形成的速度也更快,可形成高度单向排列的多孔结构;聚合物浓度、冷冻温度和交联剂浓度对材料的孔径有共同影响,其中主要受聚合物浓度的影响,三者对材料整体的力学性能亦有

共同影响;经过筛选发现,在-135 ℃的冷冻温度下,壳聚糖质量/体积浓度为 1.2%、明胶质量/体积浓度为 6.4%、交联剂体积比为 1.5%制备的排列孔隙尺寸为(35.06±7.31)μm、模量为 0.11 MPa 的冷冻材料适合作为神经导管的填料。由此可见,通过调控定向冷冻过程中的关键工艺参数,能够有针对性地优化神经导管内部支架的微观结构与力学性能,为神经再生创造出适宜的仿生微环境。

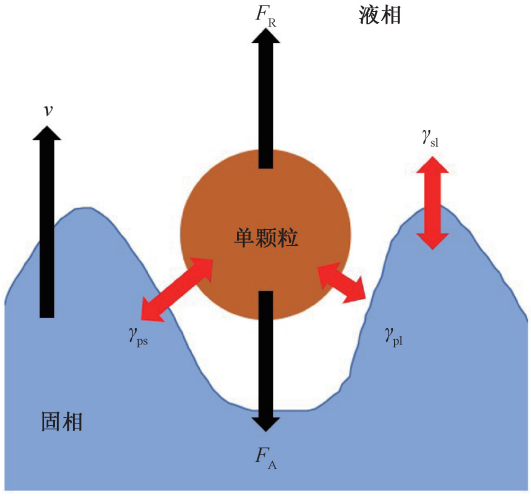

图 3 单颗粒模型示意图

3 定向冷冻技术制备仿生神经导管的研究现状

3.1 材料类型

利用定向冷冻技术制备仿生神经导管的相关研究总结见表 1。可进行定向冷冻的材料选择范围较广,涵盖了天然来源和人工合成材料,前者如壳聚糖、明胶、丝素蛋白和透明质酸等,后者如聚乙烯醇,尤以天然来源的材料为主。这是因为它们具有良好的生物相容性、可降解性和生物诱导性,其中成分最为接近天然神经组织的是脱细胞基质材料。Sridharan 等[29]利用周围神经的脱细胞基质作为支架材料,在相同条件下,通过控制支架分别平行于和垂直于冷指,以 2 种不同冷冻方向制备空心导管,横截面的扫描电镜结果显示:平行于冷指的支架(Nerves frozen parallel to freezing shelf, FD)与未经过定向冷冻的支架孔隙直径相似,而垂直于冷指的支架(Nerves frozen perpendicular to the freezing shelf using unidirectional freezing method, UFD)的孔隙直径则要大约 10 倍;纵向截面的结果亦表明 UFD 的孔径要显著大于其他组,且范围更广(20~60 μm);UFD 组与天然神经组的弹性模量更接近,且具有良好的回弹性,这可能是由于 UFD 组中引入了轴向排列的通道。由此可见,经过定向冷冻后脱细胞基质在一定程度上恢复了与天然神经相似的结构特征和力学性质。

3.2 功能目标

如何有效地重建仿生天然周围神经组织的微环境,是目前神经导管的研究重点,其研究方向主要可分为 2 个大的方向:神经导管本身和导管管腔内环境。植入后神经导管会被周围组织挤压变形,因此,导管外壳应具有足够的支撑和弹性恢复能力,为神经再生提供一定的三维空间。定向冷冻后再对制备的神经导管继续进行后处理操作有利于改变其理化性质,例如通过化学交联的后处理操作,以此来增强神经导管的力学性能。Francis 等[47]以壳聚糖/海藻酸盐为支架材料,通过定向冷冻技术制备神经导管,与 $CaCl_2$ 交联后支架仍保持其多孔取向结构,且交联脱水后的平均孔径几乎没有变化。Zhang 等[45]则利用甲基丙烯酸化水凝胶(Gelatin methacryloyl, GelMA)本身可进行的光交联反应的特性对定向冷冻后的神经导管进行固化,固化后的导管表现出优异的机械弹性,不但允许大角度弯曲而不会断裂,而且在重复压缩加载循环下仍能保持其形状和完整性。定向冷冻技术在神经导管制备的另一应用领域是制备其内部填充物,具有取向多孔结构的内部填充支架可模仿天然周围神经组织的神经内膜取向,促进 Büngner 带的形成、SC 迁移和轴突伸长[48]。Huang 等[37]通过定向冷冻技术制备了具有纵向取向微观结构的胶原蛋白/壳聚糖(Orientated collagen-chitosan, O-CCH)支架,相比于随机取向的支架(Random collagen-chitosan, R-CCH),O-CCH 可显著促进背根神经节(Dorsal root ganglia, DRG)的轴突定向生长及 SCs 的迁移;此外,O-CCH 可与通过静电纺丝技术制备的 PCL 神经导管外壳组合,从而获得复合神经导管。Yalikun 等[49]则提出了一种分段制备完整神经导管的方法,同样利用静电纺丝制备神经导管外壳,并利用此外壳作为定向冷冻的模具,从而将定向冷冻制备的内部填充物与神经导管外壳无缝融合在一起。综上所述,定向冷冻技术既能赋予神经导管外壳以定向结构和力学性能,同时也能通过构建取向填充物以引导细胞行为,为仿生神经导管的制备提供了灵活便捷的技术平台。

表 1　定向冷冻技术制备仿生神经导管的研究汇总

材料组成	材料应用	支架结构表征	实验结果	参考文献
胶原蛋白	神经导管	多孔定向结构,纵向截面孔隙直径在 20～50 μm	体外实验证明,材料可促进 DRG 神经元轴突生长、神经膜细胞定向生长;体内实验显示,6 周时修复效果与自体神经相当	[30-32]
氧化石墨烯/聚乙烯醇	神经导管	蜂窝状多孔结构,纵向为高度有序的纤维和片层结构	体外实验证明,材料对 PC12 神经元细胞有良好引导和促进作用,体内实验证明神经导管显著增强周围神经再生	[33]
柞蚕丝	管内填充物	定向通道结构,孔隙直径为(40.19±7.24)μm	在体外可引导神经细胞(神经膜细胞和 PC12 细胞)定向分布,在体内可促进神经再生	[34]
胶原蛋白/硫酸软骨素/纤连蛋白/层黏连蛋白	管内填充物	定向微孔结构,孔隙直径分别为 76～102 μm 和 85～116 μm	体外实验证明,材料可促进 DRG 神经元轴突生长、体内实验改善炎症、促进血管生成和轴突生长	[35]
丝素蛋白/胶原蛋白	神经导管	蜂窝状结构,孔隙直径为(37.82±15.74)μm	体内实验证明,材料加速了感觉和运动功能的恢复	[36]
胶原/壳聚糖	管内填充物	纵向取向微观结构,随着壳聚糖含量的增加孔隙直径逐渐增大	体外和体内研究表明,具有纵向引导线索的支架更能促进轴突再生和 SCs 迁移	[37]
壳聚糖/高岭土纳米管	神经导管	多孔海绵状支架,孔隙直径为(59.3±14.2) μm	体外实验表明,材料促进 SCs 迁移,体内初步研究验证了导管的可缝合性和良好的生物相容性	[38]
明胶/壳聚糖/胶原蛋白	管内填充物	孔隙率 89%,孔隙直径为 80 μm	体外研究显示,材料促进细胞定向生长,组织学和运动学表明受损神经功能有所改善	[39]
丝素蛋白/丝胶	管内填充物	线性取向的多通道和大量的微孔	促进周围神经再生,修复效果接近自体神经移植物	[40]
透明质酸	管内填充物	纵向多孔取向结构,各向异性孔隙排列在距长轴 25°范围内,平均纵向孔隙直径为(233±75)μm,横截面孔径为(90±28)μm	可以支持神经膜细胞附着、神经祖细胞分化和大鼠坐骨神经损伤后 10 mm 的轴突生长	[41-42]
壳聚糖/明胶	管内填充物	呈均匀分布的蜂窝状多孔结构,纵向取向结构,溶胀比 10.43±1.23,孔隙率和孔隙体积分别为(82.39±2.14)%和(8.45±0.43) mm^3/mg	体外 DRG 离体培养显示,细胞沿定向支架取向生长和细胞迁移,体内实验结果显示与对照组相比,实验组神经传导速度、肌动作电位、坐骨神经指数均有改善	[28, 43]
周围神经脱细胞基质	神经导管	纵向取向结构,孔隙直径为(40.3±23.8)μm	与非冷冻干燥和标准冷冻干燥的支架相比,通过定向冷冻制备的高多孔支架具有与天然神经组织相似的拉伸特性,并且促进细胞的渗透和迁移	[29]
壳聚糖	神经导管	高度取向多孔结构,具有较好的柔韧性	在桥接大鼠 10 mm 坐骨神经缺损 12 周后,结果显示神经再生和血管生成增强	[44]
甲基丙烯酰化明胶/碳纳米管	神经导管	定向多孔结构,孔隙直径集中在 15～25 μm,机械弹性良好,在重复压缩加载循环下保持其形状和完整性	体外促进神经细胞的分化和生长,体内实验证实该神经导管能有效促进损伤神经再生和运动功能恢复	[45]
RGD 修饰的甲基丙烯酰化壳聚糖	神经导管	取向结构,随着冷冻温度的降低,平均孔隙直径呈现先增大后减小的趋势	内部取向结构有利于 NO 的加载和缓释,体内实验表明可促进细胞迁移、加速神经再生	[46]

3.3　技术创新点

定向冷冻技术可与其他制造技术结合,从而制备结构复杂、功能更丰富的仿生神经导管。Huang 等[36]利用 3D 打印技术制备具有生化梯度的丝素/胶原蛋白水凝胶,然后将其定向冷冻并干燥,获得了取向结构结合生化梯度的神经导管;将物理通道线索和生物活性线索协同用于周围神经缺损治疗,取得了良好的治疗效果。

4 结论与展望

定向冷冻技术作为取向多孔材料的常用制备策略,在结构仿生性、机械性能可调性以及材料普适性等方面具备明显优势,目前已广泛应用于仿生神经导管的制造中。定向冷冻技术的优势有以下几点:a)绿色环保。以水作为主要溶剂和模板,无需添加有毒有机溶剂或复杂化学物质,整个过程无污染、副产物少,符合绿色化学原则。b)材料普适性强。适用于陶瓷、金属、聚合物等多种体系,只要材料可稳定分散于溶剂即可应用。c)结构可控性与仿生设计能力。通过调控冷冻速率、温度梯度、溶质浓度等参数,可精确控制冰晶形态(如层状、蜂窝状、放射状),进而实现对材料孔径、孔隙率和宏观形状(块体、薄膜、纤维等)的精准调控,因而能够复制天然材料(如神经、骨骼等)的跨尺度有序结构,制备具有仿生性能的多孔材料。d)工艺简便且成本低廉。无需复杂设备或多步化学反应,主要通过物理过程(凝固、升华)实现结构成型,操作灵活,易于扩大生产。e)生物相容性良好。以水为分散剂,适合应用于生物医学。

定向冷冻技术取得了一定进展,但其从实验室研究走向临床仍面临诸多挑战。与程序化制造技术(如 3D 打印、激光切割)相比,定向冷冻技术的应用还存在一定的局限性,如制备的材料孔径分布和微观形貌的一致性较差,冰晶生长存在一定随机性,难以实现完全均匀的孔结构控制。未来研究可从以下几个方向深入展开:a)冰晶生长机理的研究与精确控制冰晶生长技术的开发。深入研究冷冻过程中冰晶成核、生长的热力学与动力学机制;通过引入外场(如磁场、声场)或模板,实现对冰晶形态、尺寸和排列的精确引导,从根本上解决孔径分布不均和结构随机性的问题。b)工艺参数优化与智能化控制。建立关键工艺参数(如冷却速率、温度梯度与溶液成分浓度)与最终材料宏观/微观结构之间的定量关系模型。结合机器学习和实时监测技术,开发智能化的冷冻控制系统,实现制备过程的可重复性与程序化。c)多技术融合与结构功能一体化。将定向冷冻技术与 3D 打印等技术相结合,取长补短。利用 3D 打印预制宏观支架雏形或微流道,再通过定向冷冻构建精细的微观孔结构,制备具有多级孔道、形状复杂且兼具良好生物活性的支架。

参考文献:

[1] Yao X L, Xue T, Chen B Q, et al. Advances in biomaterial-based tissue engineering for peripheral nerve injury repair[J]. Bioactive Materials, 2025, 46: 150-172.

[2] Li C, Liu S Y, Pi W, et al. Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury [J]. Neural Regeneration Research, 2021, 16(8): 1518-1523.

[3] Hussain G, Wang J, Rasul A, et al. Current status of therapeutic approaches against peripheral nerve injuries: a detailed story from injury to recovery[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(1): 116-134.

[4] Bhandari P S. Management of peripheral nerve injury [J]. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2019, 10(5): 862-866.

[5] Kubiak C A, Kung T A, Brown D L, et al. State-of-the-art techniques in treating peripheral nerve injury[J]. Plastic and Reconstructive Surgery, 2018, 141(3): 702-710.

[6] Liu C D, Sun M Y, Lin L N, et al. Potentially commercializable nerve guidance conduits for peripheral nerve injury: past, present, and future [J]. Materials Today Bio, 2025, 31: 101503.

[7] 赵晓璇, 刘帅祎, 邢政, 等. 周围神经损伤领域组织工程技术应用的研究热点与趋势变化[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(30): 6591-6600.

[8] 王善龙, 王煜煜, 宋功吉, 等. 用于周围神经损伤修复的仿生型人工神经导管的研究进展[J]. 现代丝绸科学与技术, 2022, 37(Z1): 34-40.

[9] Zhang Z Y, Ma M Y. Strategies to enhance the ability of nerve guidance conduits to promote directional nerve growth [J]. Biomedical Engineering Online, 2024, 23(1): 40.

[10] Ning Y, Zeng X J, Huang J, et al. Multifunctional electromagnetic responsive porous materials synthesized by freeze casting: principles, progress, and prospects [J]. Advanced Functional Materials, 2024, 35(6): 2414838.

[11] Wan T, Wang Y L, Zhang F S, et al. The porous structure of peripheral nerve guidance conduits: features, fabrication, and implications for peripheral nerve regeneration[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(18): 14132.

[12] Wang Y M, Zhang Y, Li X M, et al. The progress of biomaterials in peripheral nerve repair and regeneration[J]. Journal of Neurorestoratology, 2020, 8(4): 252-269.

[13] Oliveira J T, Yanick C, Wein N, et al. Neuron-Schwann cell interactions in peripheral nervous system homeostasis, disease, and preclinical treatment [J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2023, 17: 1248922.

[14] Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: a review on design, materials and fabrication methods[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 106: 54-69.

[15] Malheiro A, Wieringa P, Moroni L. Peripheral neurovascular link: an overview of interactions and in vitro models[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2021, 32(8): 623-638.

[16] Chan Y M, Judge N G, Hu Y, et al. Review of gaps in the

clinical indications and use of neural conduits and artificial grafts for nerve repair and reconstruction [J]. Biomacromolecules, 2025, 26(7): 3974-3997.

[17] Wieringa P A, Gonçalves de Pinho A R, Micera S, et al. Biomimetic architectures for peripheral nerve repair: a review of biofabrication strategies [J]. Advanced Healthcare Materials, 2018, 7(8): 1701164.

[18] Shahbazi M-A, Ghalkhani M, Maleki H. Directional freeze-casting: a bioinspired method to assemble multifunctional aligned porous structures for advanced applications [J]. Advanced Engineering Materials, 2020, 22(7): 2000033.

[19] Mahler W, Bechtold M F. Freeze-formed silica fibres [J]. Nature, 1980, 285(5759): 27-28.

[20] Tong H M, Noda I, Gryte C C. CPS 768 Formation of anisotropic ice-agar composites by directional freezing [J]. Colloid and Polymer Science, 1984, 262(7): 589-595.

[21] Fukasawa T, Ando M, Ohji T, et al. Synthesis of porous ceramics with complex pore structure by freeze-dry processing [J]. Journal of the American Ceramic Society, 2004, 84(1): 230-232.

[22] Shao G F, Hanaor D A H, Shen X D, et al. Freeze casting: from low-dimensional building blocks to aligned porous structures: a review of novel materials, methods, and applications[J]. Advanced Materials, 2020, 32(17): 1907176.

[23] Wang D, Wu J H, Wu S J, et al. Ice-mediated reactions and assemblies in diverse domains [J]. Advanced Functional Materials, 2024, 34(29): 2315532.

[24] Mondal R, Kumaraswamy G. Materials prepared by freezing-induced self-assembly of dispersed solutes: a review [J]. Materials Advances, 2022, 3(7): 3041-3054.

[25] Deville S. Freeze-casting of porous ceramics: a review of current achievements and issues [J]. Advanced Engineering Materials, 2008, 10(3): 155-169.

[26] You J X, Wang Z J, Grae Worster M. Controls on microstructural features during solidification of colloidal suspensions[J]. Acta Materialia, 2018, 157: 288-297.

[27] Saint-michel B, Georgelin M, Deville S, et al. Boundary-induced inhomogeneity of particle layers in the solidification of suspensions[J]. Physical Review E, 2019, 99(5): 052601.

[28] Singh A, Shiekh P A, Das M, et al. Aligned chitosan-gelatin cryogel-filled polyurethane nerve guidance channel for neural tissue engineering: fabrication, characterization, and in vitro evaluation[J]. Biomacromolecules, 2019, 20(2): 662-673.

[29] Sridharan R, Reilly R B, Buckley C T. Decellularized grafts with axially aligned channels for peripheral nerve regeneration [J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2015, 41: 124-135.

[30] Bozkurt A, Brook G A, Moellers S, et al. In vitro assessment of axonal growth using dorsal root ganglia explants in a novel three-dimensional collagen matrix [J]. Tissue Engineering, 2007, 13(12): 2971-2979.

[31] Bozkurt A, Deumens R, Beckmann C, et al. In vitro cell alignment obtained with a Schwann cell enriched microstructured nerve guide with longitudinal guidance channels[J]. Biomaterials, 2009, 30(2): 169-179.

[32] Bozkurt A, Lassner F, O'Dey D, et al. The role of microstructured and interconnected pore channels in a collagen-based nerve guide on axonal regeneration in peripheral nerves [J]. Biomaterials, 2012, 33(5): 1363-1375.

[33] Cai Y T, Wang P H, Li Y X, et al. Triple-cue-guided multichannel hydrogel conduit to synergistically enhance peripheral nerve repair[J]. ACS Nano, 2025, 19(24): 22163-22178.

[34] Chen M, Tu J, Gao Y, et al. Biomimetic tussah silk conduit containing porous matrix with aligned macrochannels for peripheral nerve repair[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 308(Pt 4): 142639.

[35] Hibbitts A J, Kočí Z, Kneafsey S, et al. Multi-factorial nerve guidance conduit engineering improves outcomes in inflammation, angiogenesis and large defect nerve repair[J]. Matrix Biology, 2022, 106: 34-57.

[36] Huang L L, Gao J B, Wang H R, et al. Fabrication of 3D scaffolds displaying biochemical gradients along longitudinally oriented microchannels for neural tissue engineering[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, 12(43): 48380-48394.

[37] Huang L L, Zhu L, Shi X W, et al. A compound scaffold with uniform longitudinally oriented guidance cues and a porous sheath promotes peripheral nerve regeneration in vivo[J]. Acta Biomaterialia, 2018, 68: 223-236.

[38] Manoukian O S, Arul M R, Rudraiah S, et al. Aligned microchannel polymer-nanotube composites for peripheral nerve regeneration: small molecule drug delivery[J]. Journal of Controlled Release, 2019, 296: 54-67.

[39] Hegde L R, Perrelle J M, Boreland A J, et al. Axial microchannel-based cellularized nerve guidance conduits for directed axonal regeneration [J]. Multidisciplinary Biomechanics Journal, 2025, 49, 282-285.

[40] Rao J W, Cheng Y, Liu Y X, et al. A multi-walled silk fibroin/silk sericin nerve conduit coated with poly(lactic-co-glycolic acid) sheath for peripheral nerve regeneration [J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 73: 319-332.

[41] Ryan A J, Lackington W A, Hibbitts A J, et al. A physicochemically optimized and neuroconductive biphasic nerve guidance conduit for peripheral nerve repair [J]. Advanced Healthcare Materials, 2017, 6(24): 1700954.

[42] Roche P, Alekseeva T, Widaa A, et al. Olfactory derived stem cells delivered in a biphasic conduit promote peripheral nerve repair in vivo[J]. Stem Cells Translational Medicine, 2017, 6(10): 1894-1904.

[43] Singh A, Ahmad Shiekh P, Qayoom I, et al. Evaluation of polymeric aligned NGCs and exosomes in nerve injury models in diabetic peripheral neuropathy condition[J]. European Polymer Journal, 2021, 146: 110256.

[44] Yin K Y, Divakar P, Hong J, et al. Freeze-cast porous

chitosan conduit for peripheral nerve repair [J]. MRS Advances, 2018, 3(30): 1677-1683.

[45] Zhang H, Wang K C, Xu D Y, et al. Conductive nerve conduits with orientated topological structures from ice-templating technology [J]. Smart Medicine, 2025, 4(3): e70012.

[46] Zhao W X, Chen Y Z, Wu X P, et al. Construction of a sustainably NO-releasing RGDC grafted chitosan oriented peripheral nerve scaffold[J]. Materials & Design, 2025, 257: 114498.

[47] Francis N L, Hunger P M, Donius A E, et al. An ice-templated, linearly aligned chitosan-alginate scaffold for neural tissue engineering [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2013, 101(12): 3493-3503.

[48] Xie J W, MacEwan M R, Liu W Y, et al. Nerve guidance conduits based on double-layered scaffolds of electrospun nanofibers for repairing the peripheral nervous system[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2014, 6(12): 9472-9480.

[49] Yalikun A, Wang S L, Li L, et al. GDNF-loaded composite microspheres enhanced porous-oriented conduits for peripheral nerve regeneration[J]. Chemical Engineering Journal, 2025, 519: 165574.

团队介绍

卢嘉驹科研团队长期从事神经组织工程研究,设计和制备了一系列具有促神经修复、血管生成的仿生神经导管支架,并将其应用于周围神经缺损修复领域。团队负责人卢嘉驹,特聘副教授,2019年10月博士毕业于清华大学材料学院,目前承担国家自然科学基金青年基金项目1项、企业合作项目2项,在*Materials Today Bio*、*Theranostics*、*Nano Research*、*Nanoscale*、*Regenerative Biomaterials*杂志发表论文10余篇,获授权发明专利2项。

(责任编辑:张会巍)