



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105288744 B

(45)授权公告日 2018.04.03

(21)申请号 201510744182.8

A61L 27/56(2006.01)

(22)申请日 2015.10.29

审查员 杨静

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105288744 A

(43)申请公布日 2016.02.03

(73)专利权人 温州医科大学

地址 325000 浙江省温州市瓯海区东方南路38号温州市国家大学科技园孵化器

(72)发明人 赵应征 鲁翠涛 肖健 虞希冲

徐荷林 杨伟 张宏宇 杨靖靖

许洁 范子梁 陈翩翩

(51)Int.Cl.

A61L 27/50(2006.01)

A61L 27/38(2006.01)

A61L 27/54(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

一种神经单元球形支架及其制备

(57)摘要

本发明提供一种神经单元球形支架的组成、制备和应用。本发明的神经单元球形支架中分布大量孔道,这些孔道呈现由中心向四周放射的空间结构,中心孔洞与所有孔道相通,神经单元球形支架直径500-2000 μm,其内部的孔道直径20-100 μm,孔道内含有干细胞和血管内皮细胞。本发明的神经单元球形支架移植后,可以实现神经缺损区的有效填充、局部神经网络和微血管的快速重构等多重目的,达到神经缺损区功能快速恢复的效果。

1. 一种神经单元球形支架,其特征在于:所述的神经单元球形支架由生物相容性的天然、半合成或合成高分子材料构成;所述的神经单元球形支架中分布大量孔道,这些孔道呈现由中心向四周放射的空间结构,中心孔洞与所有孔道相通,神经单元球形支架直径500-2000 μm ,其内部的孔道直径20-100 μm ;所述的神经单元球形支架的孔道内含有干细胞和血管内皮细胞;所述的神经单元球形支架的骨架内含有微管蛋白抑制剂、神经营养因子、透明质酸、羊毛甾醇和蜗牛蛋白酶的一种或几种组合。

2. 根据权利要求1所述的一种神经单元球形支架,其特征在于:所述的生物相容性的天然、半合成或合成高分子材料选自:壳聚糖、藻酸盐、丝素蛋白、纤维素、胶原蛋白、甲壳素、碳、泊洛沙姆、石墨烯、聚乙烯醇、聚乳酸、聚羟基乙酸、乳酸-羟基乙酸共聚物、聚羟基丁酸酯、聚己内酯、聚乙醇酸、聚磷酸酯、聚碳酸酯、聚氨酯中的一种或几种组合。

3. 根据权利要求1所述的一种神经单元球形支架,其特征在于:所述的干细胞选自:神经干细胞、许旺细胞、骨髓间充质细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞、诱导多能干细胞中的一种或几种组合。

4. 根据权利要求1所述的一种神经单元球形支架,其特征在于:所述的微管蛋白抑制剂选自:埃博霉素及其衍生物、紫杉醇及其衍生物、秋水仙碱及其衍生物、长春碱及其衍生物中的一种或几种组合。

5. 根据权利要求1所述的一种神经单元球形支架,其特征在于:所述的神经营养因子选自:神经生长因子、神经分裂素、睫状神经营养因子、白细胞介素-6、成纤维细胞生长因子、白细胞抑制因子、类胰岛素生长因子、胰岛素淀粉肽、表皮生长因子、胶质源性神经营养因子、血小板源性生长因子、转化生长因子 β 、神经多肽P物质中的一种或几种组合。

6. 一种如权利要求1所述的神经单元球形支架的制备方法,其特征在于,所述的制备方法包括如下步骤:

a. 以生物相容性高分子材料应用复乳-蒸发法制备形成直径为500-2000 μm 范围内的微球;

b. 采用微针或激光束做同心穿孔处理,形成表面分布20-100 μm 孔道的空白神经单元球形支架;

c. 采用浸吸方式将干细胞和血管内皮细胞吸附于神经单元球形支架的孔道中。

7. 根据权利要求6所述的一种神经单元球形支架的制备方法,其特征在于:所述的生物相容性高分子材料选自:壳聚糖、藻酸盐、丝素蛋白、纤维素、胶原蛋白、甲壳素、碳、泊洛沙姆、石墨烯、聚乙烯醇、聚乳酸、聚羟基乙酸、乳酸-羟基乙酸共聚物、聚羟基丁酸酯、聚己内酯、聚乙醇酸、聚磷酸酯、聚碳酸酯、聚氨酯中的一种或几种组合。

8. 根据权利要求6所述的一种神经单元球形支架的制备方法,其特征在于:所述的干细胞选自:神经干细胞、许旺细胞、骨髓间充质细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞、诱导多能干细胞中的一种或几种组合。

9. 根据权利要求1所述的一种神经单元球形支架,其特征在于:所述的神经单元球形支架用于中枢神经系统缺损区内局部神经网络和微血管的快速重构,神经功能的快速恢复。

一种神经单元球形支架及其制备

技术领域

[0001] 本发明涉及到提供一种神经单元球形支架,特别涉及的一种实现神经缺损区快速填充和神经元快速修复的神经单元球形支架的组成、制备和应用。

背景技术

[0002] 目前,由于交通事故、地质灾害、战争等导致颅内损伤病人日益增加,临床手术后颅内通常存在较大的缺损区,如果不能有效愈合,就会造成行动功能、语言、记忆或智力的障碍。

[0003] 临床应用胶原蛋白海绵作为颅内填充材料,能够降低脑脊液的渗出量,起到填充颅内残腔和重建颅底的作用。也有人用水凝胶作为术后颅内残腔的填充物。但是无论胶原蛋白海绵还是水凝胶,只是起到暂时填补作用,无法真正重建神经元,因此神经功能得不到恢复。寻找和研制较为合适的修复材料或移植支架是解决神经缺损区功能修复的关键。

[0004] 目前除了自体神经成为首选的神经缺损桥接移植外,在人类自身仍未找到较为理想、并得到公认和在临床上广泛应用神经移植替代材料。但是自体神经移植的神经来源有限,并且存在神经的组织结构和尺寸难以匹配等原因,因此未能在临床上广泛使用。

[0005] 国际上应用神经干细胞移植方法恢复神经缺损区功能,具有一定的效果。但是单纯神经干细胞移植后,细胞的存活率低,并且缺乏必要的定向生长空间,维持时间短。随着组织工程学的出现和发展,近二十多年来人们尝试了多种生物相容性高分子材料包括壳聚糖、明胶、硅胶、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)等材料,制备不同结构的导管、套管作为神经桥接支架。这些特殊构造的三维支架无法应用于中枢神经缺损区,并且存在着各自不同的缺点。对于颅内损伤造成的中枢神经缺损区目前尚缺乏有效的修复材料,已有的材料或策略都无法同时满足理想的神经缺损区修复材料要求,即:具有良好的力学性能和空间结构、为神经干细胞最佳的理化和生物学微环境促进其生长、长时间诱导神经的定向分化、促进神经缺损区内神经单元的快速构建和神经网络的有效形成。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术的缺点和不足,提供一种新型神经单元球形支架,这种神经单元球形支架既能为神经再生提供最佳的理化和生物学微环境,又能提供良好的力学性能和定向生长空间,维持时间长,满足神经缺损区的有效填充、局部神经网络和微血管的快速重构等多重目的。

[0007] 本发明人经过大量研究和实验对比,发现已有报道的各型支架结构都不适应颅内神经缺损区的需要,只有500-2000 μm 的球形结构才能满足神经缺损区充分填充的要求。此外,已有报道的各种微球,无法适应神经细胞的生长,只有中空结构的球形,并且具有由中心向四周放射的20-100 μm 孔道的空间结构,才能满足神经细胞生长的空间需要和微血管生成的需要。

[0008] 由此,本发明的一种用于桥接缺损神经的复合修复材料及其支架,所述的神经单

元球形支架由生物相容性的天然、半合成或合成高分子材料构成；所述的神经单元球形支架中分布大量孔道，这些孔道呈现由中心向四周放射的空间结构，中心孔洞与所有孔道相通，神经单元球形支架直径500-2000 μm ，其内部的孔道直径20-100 μm ；所述的神经单元球形支架孔道内含有干细胞和血管内皮细胞；所述的神经单元球形支架的骨架内含有微管蛋白抑制剂、神经营养因子、透明质酸、羊毛甾醇和蜗牛蛋白酶的一种或几种组合。

[0009] 上述的生物相容性的天然、半合成或合成高分子材料选自：壳聚糖、藻酸盐、丝素蛋白、纤维素、胶原蛋白、甲壳素、几丁糖、碳、泊洛沙姆、石墨烯、聚乙烯醇、聚乳酸、聚羟基乙酸、乳酸-羟基乙酸共聚物、聚乙交酯-丙交酯、聚羟基丁酸酯、聚己内酯、聚乙醇酸、脂肪族聚酯、聚磷酸酯、聚碳酸酯、聚氨酯中的一种或几种组合。

[0010] 上述的干细胞选自：神经干细胞、许旺细胞、骨髓间充质细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞、诱导多能干细胞中的一种或几种组合。

[0011] 上述的微管蛋白抑制剂选自：埃博霉素及其同类物或衍生物、紫杉醇及其同类物或衍生物、秋水仙碱及其同类物或衍生物、长春碱及其同类物或衍生物中的一种或几种组合。

[0012] 上述的神经营养因子选自：神经生长因子、脑源性神经生长因子、神经分裂素、睫状神经营养因子、白细胞介素-6、成纤维细胞生长因子、白细胞抑制因子、类胰岛素生长因子、胰岛素淀粉肽、表皮生长因子、胶质源性神经营养因子、血小板源性生长因子、转化生长因子 β 、神经多肽P物质中的一种或几种组合。

[0013] 上述的制备方法包括如下步骤：

[0014] a. 以生物相容性高分子材料应用复乳-蒸发法制备形成直径为500-2000 μm 范围内的微球：

[0015] b. 采用微针或激光束做同心穿孔处理，形成表面分布20-100 μm 孔道的空白神经单元球形支架；

[0016] c. 采用浸吸方式将干细胞和血管内皮细胞吸附于神经单元球形支架的孔道中。

[0017] 上述的生物相容性高分子材料选自：壳聚糖、藻酸盐、丝素蛋白、纤维素、胶原蛋白、甲壳素、几丁糖、碳、泊洛沙姆、石墨烯、聚乙烯醇、聚乳酸、聚羟基乙酸、乳酸-羟基乙酸共聚物、聚乙交酯-丙交酯、聚羟基丁酸酯、聚己内酯、聚乙醇酸、脂肪族聚酯、聚磷酸酯、聚碳酸酯、聚氨酯中的一种或几种组合。

[0018] 上述的干细胞选自：神经干细胞、许旺细胞、骨髓间充质细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞、诱导多能干细胞中的一种或几种组合。

[0019] 上述的微球中含有微管蛋白抑制剂、神经营养因子、透明质酸、羊毛甾醇和蜗牛蛋白酶的一种或几种组合。

[0020] 上述的一种神经单元球形支架，其特征在于：所述的神经单元球形支架用于中枢神经系统缺损区内局部神经网络和微血管的快速重构，神经功能的快速恢复。

[0021] 本发明的一种神经单元球形支架的优点体现在其特殊的三维球形结构，发挥各种修复材料的优势，同时弥补其不足，满足理想的神经缺损区修复材料要求，①中空球形支架比导管或套管具有更良好的力学性能和不规则空间的填充能力，适合于各种形状神经缺损区应用；②不仅长时间诱导神经的定向生长，而且隔开不同神经，防止形成神经瘤；③为神经细胞再生提供最佳的理化和生物学微环境；④促进神经缺损区内局部神经网络和微血

管的快速重构,神经功能的快速恢复。

附图说明

[0022] 图1是本发明的一种神经单元球形支架结构平面示意图

具体实施方式

[0023] 下文将详细描述本发明具体实施例。应当注意的是,下述实施例中描述的技术特征或者技术特征的组合不应当被认为是孤立的,它们可以被相互组合从而达到更好的技术效果。

[0024] 实施例1天然高分子材料壳聚糖制备的空白球形支架

[0025] a. 壳聚糖球形支架

[0026] 取60mg壳聚糖(分子量1万),溶于4ml 3%醋酸中,完全溶解成均匀溶液。将1ml丙酮加入其中,超声分散形成O/W乳剂,加入到含50mg司盘80的液体石蜡:石油醚(体积比为1:1)混合溶液40ml中,400转速/分钟搅拌混匀,形成O/W/O复乳,滴加戊二醛溶液0.5ml进行交联固化,继续搅拌2h,离心分离微球,石油醚洗涤三次,自然挥干形成壳聚糖空白中空微球。壳聚糖空白微球表面以直径100 μ m微针做同心穿刺处理,形成表面分布100 μ m孔道且直径为2000 μ m的壳聚糖球形支架。

[0027] 用类似方法制备以下的实验对照组:

[0028] b. 未开孔组:即在以上操作中不经微针处理得到的壳聚糖球形支架未开孔组。

[0029] c. 非同心孔组:即以微针做非同心穿孔处理得到的非同心孔的壳聚糖球形支架非同心孔组。

[0030] d. 孔径不同组:即以激光做同心穿孔处理得到15 μ m微孔的壳聚糖球形支架孔径不同组。

[0031] 实施例2半合成高分子材料乙基纤维素制备的空白球形支架

[0032] a. 乙基纤维素球形支架

[0033] 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和乙基纤维素(EC)溶解于20ml无水乙醇中,配制成含质量百分比为3.6%的聚乙烯吡咯烷酮和质量百分比为33%的乙基纤维素的混合溶液,超声分散均匀后,20 $^{\circ}$ C条件下加入乙醚4ml,作为分散相溶液。另配制含50mg司盘80的液体石蜡200ml,20 $^{\circ}$ C条件下缓缓加入分散相溶液中,400转速/分钟条件下搅拌,置于通风条件下挥干有机溶剂,过滤收集微球,以正己烷洗涤,真空干燥,得到空白中空微球,表面以激光束做同心穿孔处理,形成表面分布50 μ m孔道的直径为1000 μ m乙基纤维素球形支架。

[0034] 用类似方法制备以下的实验对照组:

[0035] b. 未开孔组:即在以上操作中不经激光束处理得到的乙基纤维素球形支架未开孔组。

[0036] c. 非同心孔组:即以激光束做非同心穿孔处理得到的非同心孔的乙基纤维素球形支架非同心孔组。

[0037] d. 孔径不同组:即以激光束做同心穿孔处理得到10 μ m微孔的乙基纤维素球形支架孔径不同组。

[0038] 实施例3人工合成高分子材料聚乙烯醇制备的空白球形支架

[0039] a. 聚乙烯醇球形支架

[0040] 配制20ml质量百分比为2%的聚乙烯醇(PVA)水溶液,加入20mg司盘80,溶解混匀,加入到60ml正己烷中,高速匀化处理形成W/O乳剂,逐滴加入硼砂饱和水溶液20ml,300rpm搅拌3h,低温2h后分离微球,无水乙醇洗涤3次,40℃真空干燥,表面以激光束做同心穿孔处理,形成表面分布40μm微孔的直径为800μm的聚乙烯醇球形支架。

[0041] 用类似方法制备以下的实验对照组:

[0042] b. 未开孔组:即在以上操作中不经激光束处理得到的聚乙烯醇球形支架未开孔组。

[0043] c. 非同心孔组:即以激光束做非同心穿孔处理得到的非同心孔的聚乙烯醇球形支架非同心孔组。

[0044] d. 孔径不同组:即以激光束做同心穿孔处理得到5μm微孔的聚乙烯醇球形支架孔径不同组。

[0045] 实施例4人工合成高分子材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物制备的空白球形支架

[0046] a. PLGA空白球形支架

[0047] 配制5mg/ml牛血清白蛋白溶液2ml,加入到20ml含有500mg聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)二氯甲烷溶液中,形成W/O乳剂,然后加入到40ml含5mg聚醚酰亚胺(PEI)的水溶液中,形成W/O/W复乳,400转速/分钟条件下搅拌,置于通风条件下挥干有机溶剂,过滤收集微球,真空干燥,得到空白中空微球,表面以激光束做同心穿孔处理,蒸馏水多次洗除牛血清白蛋白残留物,真空干燥后形成表面分布20μm微孔且直径为500μm的PLGA球形支架。

[0048] 用类似方法制备以下的实验对照组:

[0049] b. 未开孔组:即在以上操作中不经激光束处理得到的PLGA球形支架未开孔组。

[0050] c. 非同心孔组:即以激光束做非同心穿孔处理得到的非同心孔的PLGA球形支架非同心孔组。

[0051] d. 孔径不同组:即以激光束做同心穿孔处理得到1μm微孔的PLGA球形支架孔径不同组。

[0052] 实施例5动物实验和效果评价

[0053] 取300g成年SD大鼠,预先做行走试验、平衡试验、记忆实验,连续训练5天,每天三次,形成条件反射,选取合格的老鼠随机分组,采用Feeney改良的自由落体脑损伤模型方法造模,即应用2%戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,置于立体定向仪上,头皮剪毛,常规消毒普金,中线矢状切开头皮,剥离显露右侧颅骨,在冠状缝和人字缝之间开5mm骨窗,保持硬膜完整,以重量为50g的打击锤从40cm高度自由落下到该处硬膜,撞击后的大鼠出现短暂抽搐,呼吸暂停,表示建模成功。清创止血,缝合头皮,带动物清醒后分笼饲养。

[0054] 临用前各试验组将500mg球形支架浸入2ml含10000个/ml的血管内皮细胞悬浮液中10min,振摇使分散均匀,然后分离出球形支架。如表1所示,对于含有干细胞的各实验组,球形支架还需采用浸吸方式将500mg球形支架浸入2ml含10000个/ml干细胞溶液中10min,使干细胞吸附于神经单元球形支架孔道中。对于含有各种神经营养因子、微管蛋白抑制剂、透明质酸、羊毛甾醇或蜗牛蛋白酶的实验组,这些成分采用溶解方式预先加入到神经单元球形支架的组成材料中,以占干燥后神经单元球形支架总质量的质量百分比计算,其中神经营养因子的质量百分比为:脑源性神经生长因子为0.01%;酸性成纤维细胞因子或角化

细胞生长因子为0.02%；微管蛋白抑制剂的质量百分比为：埃博霉素B为0.5%、埃博霉素D为0.1%、沙戈匹隆（一种埃博霉素B的衍生物）为0.01%、多西紫杉醇为0.05%；透明质酸、羊毛甾醇和蜗牛蛋白酶的质量百分比值见表中数据。

[0055] 采用脑立体定位移植法，将同量的各实验组球形支架移植到颅内损伤区，于移植后1、3、6、12周进行行走试验、平衡试验和记忆实验检测，对比损伤前数据，将修复情况划分为6级，“-”表示无修复效果，“+”表示有修复效果，“+”越多表示综合评分越高，即神经功能恢复的速度和效果越佳。

[0056] 从修复评分结果可见（表1），本发明所保护的神经单元球形支架综合评分值明显高于对照组结果，结果具有显著性差异，表明本发明所保护的神经单元球形支架能长时间维持神经再生最佳的理化和生物学微环境，具有明显的促进神经元形成和神经功能恢复的作用。

[0057] 上述详细说明是针对发明的可行实施例的具体说明，该实施例并非用以限制本发明的专利范围，凡未脱离本发明的等效实施或变更，均应当包含于本发明的专利范围内。

[0058] 另外，本领域技术人员还可在本发明权利要求公开的范围和精神内做其它形式和细节上的各种修改、添加和替换。当然，这些依据本发明精神所做的各种修改、添加和替换等变化，都应包含在本发明所要求保护的范围之内。

[0059]

表 1 各实验组支架组成和模型动物神经功能恢复效果对比表

序号	修复材料	干细胞	神经营养因子	微管蛋白抑制剂	透明质酸	羊毛甾醇	蜗牛蛋白酶	总评分
1	壳聚糖球形支架(实施例 1a)							+
2	壳聚糖球形支架(实施例 1a)	神经干细胞						++++
3	壳聚糖球形支架(实施例 1a)	神经干细胞	脑源性神经生长因子					++++
4	壳聚糖球形支架(实施例 1a)	神经干细胞	脑源性神经生长因子	埃博霉素 B	2.00%		0.01%	++++
5	壳聚糖球形支架未开孔组(实施例 1b)							—
6	壳聚糖球形支架未开孔组(实施例 1b)	神经干细胞						—
7	壳聚糖球形支架未开孔组(实施例 1b)	神经干细胞	脑源性神经生长因子					—
8	壳聚糖球形支架未开孔组(实施例 1b)	神经干细胞	脑源性神经生长因子	埃博霉素 B	2.00%		0.01%	—
9	壳聚糖球形支架非同心孔组(实施例 1c)							—
10	壳聚糖球形支架非同心孔组(实施例 1c)	神经干细胞						—
11	壳聚糖球形支架非同心孔组(实施例 1c)	神经干细胞	脑源性神经生长因子					+
12	壳聚糖球形支架非同心孔组(实施例 1c)	神经干细胞	脑源性神经生长因子	埃博霉素 B	2.00%		0.01%	+
13	壳聚糖球形支架孔径不同组(实施例 1d)							—
14	壳聚糖球形支架孔径不同组(实施例 1d)	神经干细胞						—
15	壳聚糖球形支架孔径不同组(实施例 1d)	神经干细胞	脑源性神经生长因子					—

[0060]

16	壳聚糖球形支架孔径不同组(实施例 1d)	神经干细胞	脑源性神经生长因子	埃博霉素 B	2.00%	0.01%	—
17	乙基纤维素球形支架(实施例 2a)		酸性成纤维细胞因子	埃博霉素 D	2.00%	0.01%	+
18	乙基纤维素球形支架(实施例 2a)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	酸性成纤维细胞因子		5.00%	0.05%	++++
19	乙基纤维素球形支架(实施例 2a)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	角化细胞生长因子	埃博霉素 D			++++
20	乙基纤维素球形支架(实施例 2a)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	脑源性神经生长因子	沙戈匹隆	2.00%	0.05%	++++
21	乙基纤维素球形支架未开孔组(实施例 2b)		酸性成纤维细胞因子	埃博霉素 D	2.00%	0.01%	—
22	乙基纤维素球形支架未开孔组(实施例 2b)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	酸性成纤维细胞因子		5.00%	0.05%	—
23	乙基纤维素球形支架未开孔组(实施例 2b)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	角化细胞生长因子	埃博霉素 D			—
24	乙基纤维素球形支架未开孔组(实施例 2b)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	脑源性神经生长因子	沙戈匹隆	2.00%	0.05%	—
25	乙基纤维素球形支架非同心孔组(实施例 2c)		酸性成纤维细胞因子	埃博霉素 D	2.00%	0.01%	—
26	乙基纤维素球形支架非同心孔组(实施例 2c)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	酸性成纤维细胞因子		5.00%	0.05%	+
27	乙基纤维素球形支架非同心孔组(实施例 2c)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	角化细胞生长因子	埃博霉素 D			+
28	乙基纤维素球形支架非同心孔组(实施例 2c)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	脑源性神经生长因子	沙戈匹隆	10.00%	0.01%	+

[0061]

心孔组(实施例 2c)	干细胞 (数量比 1:1)	因子					
29 乙基纤维素球形支架孔径不同组(实施例 2d)	酸性成纤维细胞	埃博霉素 D	2.00%		0.01%		—
30 乙基纤维素球形支架孔径不同组(实施例 2d)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	酸性成纤维细胞因子	5.00%	0.05%			—
31 乙基纤维素球形支架孔径不同组(实施例 2d)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	角化细胞生长因子					+
32 乙基纤维素球形支架孔径不同组(实施例 2d)	许旺细胞和神经干细胞 (数量比 1:1)	脑源性神经生长因子	5.00%	0.50%	0.10%		+
33 聚乙醇醇球形支架(实施例 3a)							+
34 聚乙醇醇球形支架(实施例 3a)	诱导多能干细胞	神经多肽 P 物质					++++
35 聚乙醇醇球形支架(实施例 3a)	诱导多能干细胞	沙戈匹隆					++++
36 聚乙醇醇球形支架(实施例 3a)	诱导多能干细胞	埃博霉素 D	0.50%	0.50%	0.10%		+++++
37 聚乙醇醇球形支架未开孔组(实施例 3b)							—
38 聚乙醇醇球形支架未开孔组(实施例 3b)	诱导多能干细胞	神经多肽 P 物质					—
39 聚乙醇醇球形支架未开孔组(实施例 3b)	诱导多能干细胞	沙戈匹隆					—
40 聚乙醇醇球形支架未开孔组(实施例 3b)	诱导多能干细胞	埃博霉素 D	0.50%	0.50%	0.10%		—
41 聚乙醇醇球形支架非同心孔组(实施例 3c)							—
42 聚乙醇醇球形支架非同心孔组(实施例 3c)	诱导多能干细胞	神经多肽 P 物质					+
43 聚乙醇醇球形支架非同心孔组(实施例 3c)	诱导多能干细胞	沙戈匹隆					+

[0062]

44	孔组(实施例 3c) 聚乙烯醇球形支架非同心的孔组(实施例 3c)	诱导多能干细胞	神经多肽 P 物质	埃博霉素 D	0.50%	0.50%	0.10%	+
45	聚乙烯醇球形支架孔径不同组(实施例 3d)							-
46	聚乙烯醇球形支架孔径不同组(实施例 3d)	诱导多能干细胞	神经多肽 P 物质					+
47	聚乙烯醇球形支架孔径不同组(实施例 3d)	诱导多能干细胞		沙戈匹隆				+
48	聚乙烯醇球形支架孔径不同组(实施例 3d)	诱导多能干细胞	神经多肽 P 物质	埃博霉素 D	0.50%	0.50%	0.10%	+
49	PLGA 球形支架(实施例 4a)							+
50	PLGA 球形支架(实施例 4a)	骨髓间充质细胞	角化细胞生长因子	多西紫杉醇				++++
51	PLGA 球形支架(实施例 4a)	骨髓间充质细胞		多西紫杉醇	2.00%			++++
52	PLGA 球形支架(实施例 4a)	骨髓间充质细胞	角化细胞生长因子			0.01%	0.01%	++++
53	PLGA 球形支架未开孔组(实施例 4b)							-
54	PLGA 球形支架未开孔组(实施例 4b)	骨髓间充质细胞	角化细胞生长因子	多西紫杉醇				-
55	PLGA 球形支架未开孔组(实施例 4b)	骨髓间充质细胞		多西紫杉醇	2.00%			-
56	PLGA 球形支架未开孔组(实施例 4b)	骨髓间充质细胞	角化细胞生长因子			0.01%	0.01%	-
57	PLGA 球形支架非同心的孔组(实施例 4c)							-
58	PLGA 球形支架非同心的孔组(实施例 4c)	骨髓间充质细胞	角化细胞生长因子	多西紫杉醇				+
59	PLGA 球形支架非同心的孔组(实施例 4c)	骨髓间充质细胞		多西紫杉醇	2.00%			+
60	PLGA 球形支架非同心的孔组(实施例 4c)	骨髓间充质细胞	角化细胞生长因子			0.01%	0.01%	+

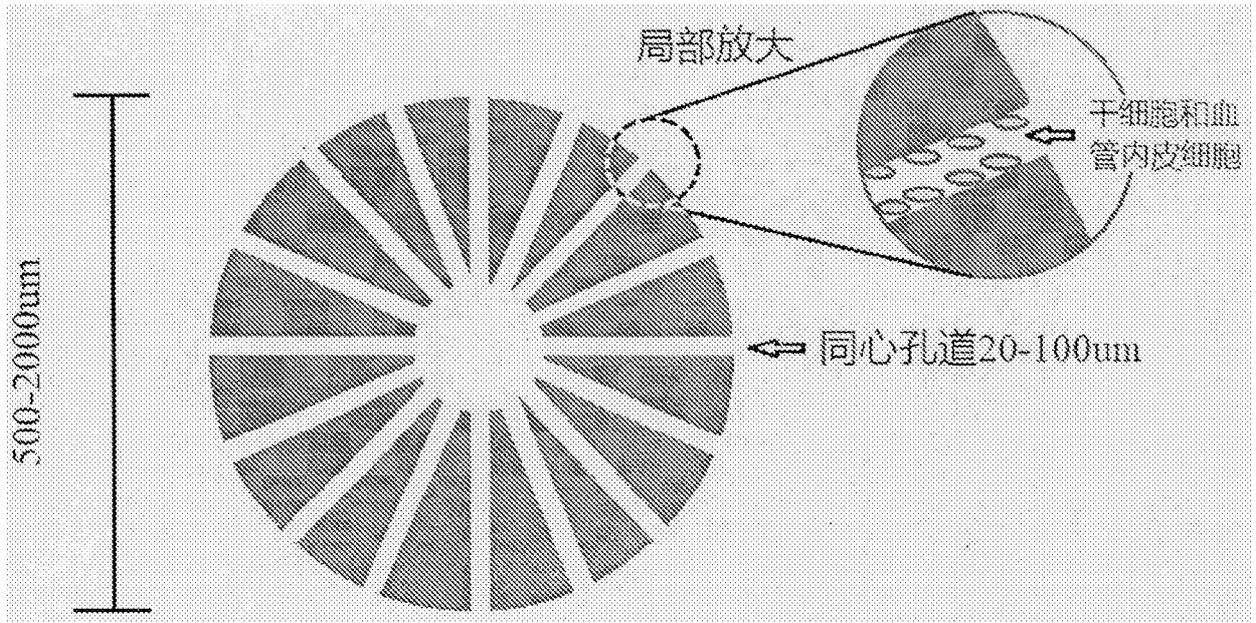


图1