

施万细胞促进外周神经再生：回顾与展望

傅振燚, 李俊豪, 张雅婷, 何昀锴, 刘俊妤, 魏云昊, 刘佳鑫

<https://doi.org/10.12307/2026.008>

投稿日期: 2024-11-04

采用日期: 2025-02-06

修回日期: 2025-03-11

在线日期: 2025-04-17

中图分类号:

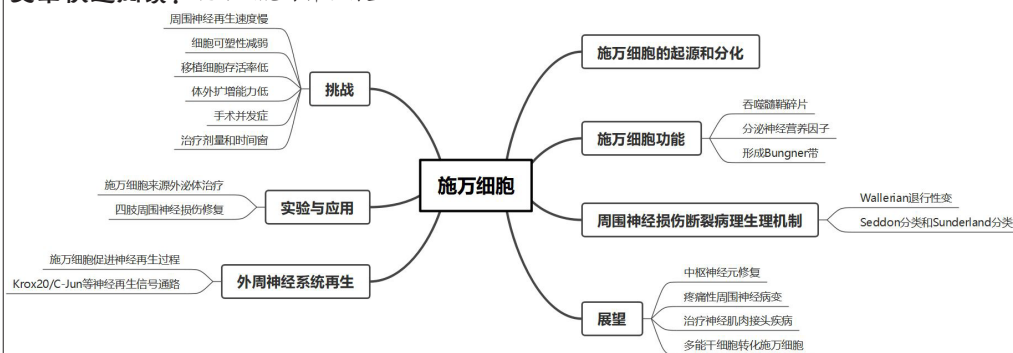
R459.9; R318; R741.05

文章编号:

2095-4344(2026)05-01236-11

文献标识码: A

文章快速阅读: 施万细胞与神经再生



文题释义:

施万细胞: 是周围神经系统中的主要胶质细胞, 对轴突支持和髓鞘形成起到至关重要的作用, 确保外周神经之间交流的快速性和准确性。
轴突断裂: 是指周围神经中度损伤的一种情况, 其特点是周围神经受损后轴突中断或发生严重破坏, 损伤的远侧段发生逆行变性, 但周围的支持结构尤其是神经内膜仍保持完整, 可以引导近端再生轴突沿原来的远端神经内膜管长至终末器官, 神经功能可自行恢复。轴突断裂后, 神经纤维的远端会发生Wallerian变性, 是导致神经纤维退化的病理性过程。

摘要

背景: 周围神经轴突断裂损伤严重影响患者的身体功能和心理健康。显微外科手术、自体神经移植、异体神经移植、纤维蛋白胶以及导管技术等是目前临床治疗外周神经损伤的主要方法, 各自均有优点和不足, 但总体治疗效果不尽如人意。尽管施万细胞促进轴突再生在临床上已有成功案例, 但使用施万细胞治疗依然面临着诸多挑战, 如施万细胞扩增速度慢、免疫排斥反应、移植细胞存活率低等一系列问题。

目的: 总结施万细胞促进周围神经轴突断裂再生的作用和机制, 以及施万细胞在神经再生治疗过程中存在的困难与挑战。

方法: 应用计算机检索PubMed、Medline、万方、维普、中国知网数据库, 英文检索词为“Schwann cells, Synaptic Schwann cell, Macrophage, Peripheral nerve axon rupture, Wallerian degeneration, Peripheral nerve axon regeneration, Central nervous system repair”, 中文检索词为“施万细胞, 施旺细胞, 雪旺细胞, 许旺细胞, 突触型施万细胞, 巨噬细胞, 周围神经轴突断裂, Wallerian变性, 周围神经轴突再生, 中枢神经系统修复”, 检索时限为各数据库建库至2024年10月, 筛选与施万细胞增殖分化、促进周围神经再生、临床应用相关的文献, 共纳入95篇文献进行综述。

结果与结论: 施万细胞与巨噬细胞、T细胞等其他细胞相互作用, 通过Krox20/C-Jun、NRG-1/ErbB、Notch、MAPK、PI3K/Akt/mTOR等信号通路启动再生程序, 合成和释放神经生长因子等促进周围神经系统再生。实验证明, 施万细胞在周围神经修复中具有巨大的潜力, 同时有望成为干预的关键靶点, 但仍存在获取和培养困难以及在治疗过程中发生其他疾病等问题。

关键词: 施万细胞; 巨噬细胞; 周围神经轴突断裂; Wallerian变性; 周围神经轴突再生; 中枢神经系统

Schwann cells promote peripheral nerve regeneration: retrospect and prospect

Fu Zhenyi, Li Junhao, Zhang Yating, He Yunkai, Liu Junyu, Wei Yunhao, Liu Jiaxin

Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Fu Zhenyi, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Corresponding author: Liu Jiaxin, PhD, Lecturer, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Peripheral nerve axon rupture seriously affects patients' physical function and mental health. Microsurgery, nerve autograft, nerve allograft, fibrin glue and catheter technology are the main treatments for peripheral nerve injury, each of which has its own advantages and disadvantages, but the overall treatment effect is not satisfactory. Despite the clinical success of Schwann cells in promoting axonal regeneration, there are still many challenges in the treatment with Schwann cells, such as slow expansion of Schwann cells, immune rejection, and low survival rate of transplanted cells.

OBJECTIVE: To summarize the role and mechanism of Schwann cells in promoting the regeneration of peripheral nerve axons, and the difficulties and challenges of Schwann cells in the process of nerve regeneration treatment.

METHODS: PubMed, Medline, WanFang, VIP, and CNKI were searched by computer using the search terms of “Schwann cells, synaptic Schwann cell,

昆明理工大学, 云南省昆明市 650500

第一作者: 傅振燚, 男, 2003年生, 江苏省连云港市人, 汉族, 昆明理工大学在读本科。

通讯作者: 刘佳鑫, 博士, 讲师, 昆明理工大学, 云南省昆明市 650500

<https://orcid.org/0000-0003-3508-9132> (刘佳鑫)

引用本文: 傅振燚, 李俊豪, 张雅婷, 何昀锴, 刘俊妤, 魏云昊, 刘佳鑫. 施万细胞促进外周神经再生: 回顾与展望 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(5):1236-1246.





macrophage, peripheral nerve axon rupture, Wallerian degeneration, Peripheral nerve axon regeneration, Central nervous system repair” in English and Chinese. Literature related to Schwann cell proliferation and differentiation, promotion of peripheral nerve regeneration, and clinical applications was retrieved from database inception to October 2024, and a total of 95 articles were finally included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: Schwann cells interact with macrophages, T cells and other cells, to initiate the regeneration process through signaling pathways, including Krox20/C-Jun, NRG-1/ErbB, Notch, MAPK, and PI3K/Akt/mTOR, synthesize and release nerve growth factors, and thus promote regeneration of the peripheral nervous system. Schwann cells have been experimentally demonstrated to have great potential in peripheral nerve repair and are expected to become the key target of therapeutic intervention. However, there are still problems such as difficulties in cell harvest and culture, as well as the occurrence of other diseases during the treatment process.

Key words: Schwann cells; macrophages; peripheral nerve axonal dissection; Wallerian degeneration; peripheral nerve axonal regeneration; central nervous system

How to cite this article: FU ZY, LI JH, ZHANG YT, HE YK, LIU JY, WEI YH, LIU JX. Schwann cells promote peripheral nerve regeneration: retrospect and prospect. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(5):1236-1246.

0 引言 Introduction

周围神经轴突断裂是一种严重的损伤疾病，它不仅会导致运动功能障碍，如肌肉无力和瘫痪，还会导致肌肉失用性萎缩，使患者失去对疼痛、温度和触觉的感知，从而容易受到意外伤害。此外，自主神经也无法避免损伤，影响心率、血压和消化等生理功能，严重时甚至死亡。慢性疼痛也是这类疾病常见的并发症，严重影响患者的睡眠质量和心理健康^[1]。周围神经轴突断裂可能由创伤、医疗操作^[2]、某些疾病(如糖尿病性神经病变或一些自身免疫性疾病等)并发症或遗传因素所引起^[3-4]。针对创伤而言，美国科学家统计 2010–2015 年因上肢和 / 或下肢创伤而到急诊科就诊的 18–64 岁患者，共统计 27 750 人次，发现上肢周围神经损伤发病率明显高于下肢神经损伤，并且上肢正中神经损伤发病率最高，严重影响手的精细动作，劳动能力显著下降，生活质量降低^[5]。随着人口老龄化和糖尿病等代谢性疾病的流行，预计周围神经轴突断裂的发病率将进一步上升。对于外周神经损伤的治疗，目前临床上运用最多的治疗方式是显微外科手术^[6]、自体神经移植^[7-8]、异体神经移植(包括同种异体移植和异种异体移植)^[9-10]、纤维蛋白胶以及导管技术(包括天然材料、不可降解材料和可降解生物材料)，它们各自具有不同的优点和适应证，但每种治疗方法都有局限性和瓶颈问题(表 1)，总体来说，治疗效果并不尽人意^[11-14]。

施万细胞释放趋化因子招募巨噬细胞协同吞噬髓鞘碎片，参与形成

表 1 | 周围神经损伤治疗方法比较

治疗方法	适应证 / 特点	局限性
传统直接缝合	用于修补 < 5 mm 的周围神经间隙	张力过大；存在影响神经再生的损伤；炎症反应
自体神经移植	适用于损伤长度较短的病例；通常小于受损神经直径的 4 倍；适用于感觉神经自体移植	供体神经严重不足；运动神经自体移植效果不良；供神经部位的功能或感觉丧失
导管技术	天然材料(骨骼肌组织或血管)：供体位点多；修复短神经间隙(< 5 mm)；生物相容性高，材料毒性低 不可降解材料(如硅胶、弹性体水凝胶或多孔不锈钢等)：获取材料方便；可用于修复较长的神经间隙；消除受体-供体直径差异、束的数量和模式以及横截面形状和面积不匹配等问题 可降解生物材料(如胶原蛋白、聚乙醇酸、聚乳酸等)：可在合理的时间内降解、异物反应轻微、聚乙醇酸和聚乳酸在高达 20 mm 缺损中与自体移植修复效果相一致	天然材料：在较长的神经缺损中疗效低 不可降解材料：引起慢性异物反应和炎症；易形成瘢痕组织；材料缺乏稳定性 可降解生物材料：导管降解速率与神经再生不同步，导致后期导管机械性能不足 ^[11] ；生物活性不足，无法有效促进细胞生长、迁移和分化 ^[12] ；材料的加工性和可塑性有限；生产成本低 ^[12]
异体神经移植	可在直径、长度、束组织和分支模式方面进行解剖学匹配；可与缺陷部位进行感觉或运动匹配	免疫排斥反应
纤维蛋白胶	减少手术和恢复时间，减少纤维化和炎症；以最小的创伤和神经瘢痕组织接合切断的神经束；肉芽肿性炎症较少	尚未进行人体试验

Bungner 带，分泌各种神经营养因子，为神经再生提供物理和营养支持，并且施万细胞移植治疗可减少免疫排斥、供体神经获取困难、手术伤口张力大、瘢痕组织形成等问题，对周围神经轴突断裂再生有着显著促进作用。该综述旨在概述施万细胞的起源与分化过程以及促进周围神经轴突断裂再生的作用和机制，并阐述施万细胞在神经再生治疗过程中存在的困难与挑战。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一、二、三作者在 2024 年 10 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 各数据库建库至 2024 年 10 月。

1.1.3 检索数据库 中文数据库：维普、中国知网、万方；英文数据库：PubMed、Medline。

1.1.4 检索词 中文检索词为“施万细胞，施旺细胞，雪旺细胞，许旺细胞，突触型施万细胞，巨噬细胞，周围神经轴突断裂，Wallerian 变性，周围神经轴突再生，中枢神经系统修复”。英文检索词为“Schwann cells, Synaptic Schwann cell, Macrophage, Peripheral nerve axon rupture, Wallerian degeneration, Peripheral nerve axon regeneration, Central nervous system repair”。

1.1.5 检索文献类型 研究论著、综述等。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 数据库为例，检索策略见图 1。

1.1.7 检索文献量 中文文献 110 篇，英文文献 286 篇，共 396 篇。

1.2 纳入标准 ①有关施万细胞功能方面的文献；②有关外周神经修复方面的文献；③在发表于 2024 年之前

#1 Schwann cells [Title/Abstract]
#2 Synaptic Schwann cell [Title/Abstract]
#3 Macrophage [Title/Abstract]
#4 Peripheral nerve axon rupture [Title/Abstract]
#5 Wallerian degeneration [Title/Abstract]
#6 Peripheral nerve axon regeneration [Title/Abstract]
#7 Central nervous system repair [Title/Abstract]
#8 Neuromuscular junction[Title/Abstract]
#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7
#10 #1 AND #9
#11 #2 AND #8
#12 #3 AND #9

图1 | PubMed 数据库检索策略

的文献中优先纳入近5年发表的文献；④优先采用影响因子较高的文献。

1.3 排除标准 ①研究内容不相关的文献；②内容重复的文献；③年代久远且观点陈旧、质量较差的文献。

1.4 数据的提取和文献质量评估 确定并输入关键词，通过计算机在中国知网、PubMed 等数据库检索 396 篇高度相关文献，经过人工精读去除重复文献以及影响因子较低文献，优先选择近5年新文献，最终共纳入 95 篇进行综述，具体检索流程如图2所示。

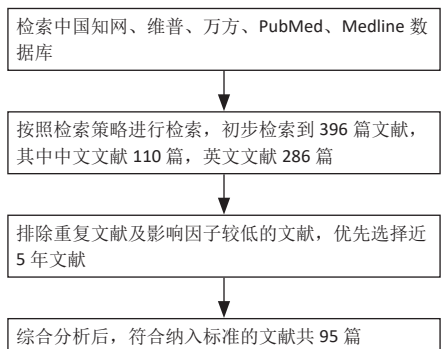


图2 | 文献筛选流程

2 结果 Results

2.1 施万细胞与外周神经损伤研究现状 通过检索相关文献，将施万细胞与外周神经损伤的研究发展进行总结，自 1839 年 Theodor Schwann 发现施万细胞之后，神经再生开始得到深入研究，包括施万细胞在神经损伤中吞噬碎片、促进神经再生的机制以及移植治疗等，施万细胞的深入研究为神经治疗提供新的方向，见表2。

2.2 施万细胞的起源和分化 施万细胞的发育过程分为施万细胞前体、不成熟施万细胞、成熟施万细胞3个阶

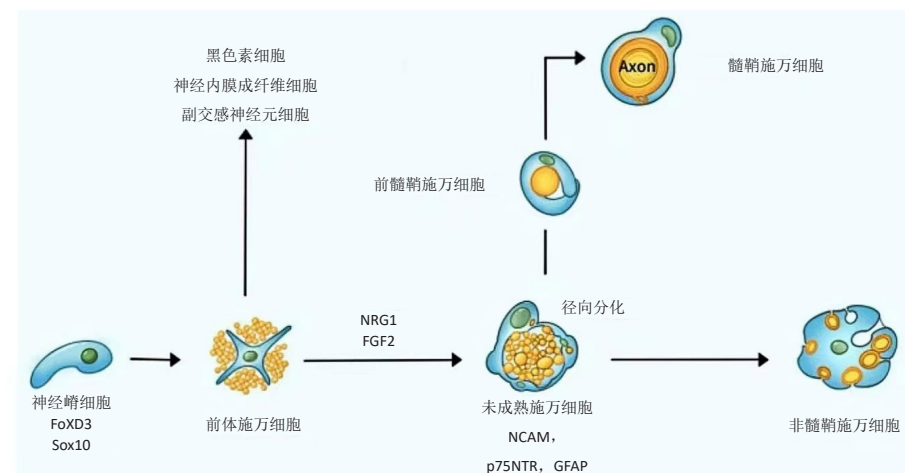
段^[15]。施万细胞起源于胚胎发育早期的神经嵴细胞^[16]，神经嵴细胞是一种多能干细胞，能够在胚胎发育过程中迁移到不同的部位，分化成多种细胞类型，包括神经内膜成纤维细胞、副交感神经元细胞、黑色素细胞以及施万细胞等。神经嵴干细胞表达 FoxD3 (Forkhead box D3) 和 Sox10(SRY-box10) 基因^[17]，在施万细胞分化成熟过程中至关重要。在胚胎发育过程中，神经嵴细胞从神经管的背侧迁移出来，向周围组织迁移分化成前体施万细胞，在神经胶质生长因子^[18]、成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor, FGF2)^[19]、Notch 信号转导下分化为未成熟的施万细胞^[20]，并表达一些特定

的分子标记，如 NCAM、p75NTR 和 GFAP 等。未成熟施万细胞通过径向分选过程与直径大于 1 μm 的轴突结合时才最终分化为成熟的髓鞘施万细胞，而另一部分分化成非髓鞘施万细胞，支持无髓鞘的神经纤维^[17-21]，如图3所示。

2.3 施万细胞的功能 施万细胞具有支持和保护神经元的作用^[22]，施万细胞包裹着周围神经的轴突，为神经元提供结构上的支持，防止轴突受到外界的物理损伤。施万细胞修复外周神经系统的主要机制：施万细胞通过表达多种细胞因子和趋化因子^[23]，如白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 和单核细胞趋化因子 1，启动免

表2 | 施万细胞用于促进神经再生的发展过程

时间	事件	人物	意义
1839 年	施万细胞被命名	Theodor Schwann	开启对施万细胞的研究
1850 年	Wallerian 退行性变	Augustus Volney Waller	Wallerian 退行性变是在神经纤维被切断或损伤后，远端神经纤维发生的一系列退行性变化
1854 年	Bungner 带	Julius Friedrich Otto Bungner	Bungner 带是由施万细胞在周围神经损伤后形成的结构，这些细胞在损伤处排列成条带状，为再生轴突提供引导和结构支持
1943 年	Seddon 分类标准	Hugh Seddon	用于对周围神经损伤进行分类
1951 年	Sunderland 分类法	Sunderland	Sunderland 分类在 Seddon 分类基础上进一步改进
1957 年	在耳鼻喉显微外科手术的启发下，将手术显微镜搬进了神经外科手术室	Theodore Kurze	开创了显微神经外科时代
1987 年	发现具有施万细胞形态的细胞内有髓鞘碎片，推测该细胞具有吞噬髓鞘碎片的作用	Bigbee 等	初步认识到施万细胞的作用，并催生利用施万细胞加速神经修复和再生的治疗方式
1995 年	NRG-1/ErbB 信号通路	Carmen Birchmeier 及其团队	他们的研究揭示了 NRG-1 通过与 ErbB2 和 ErbB3 受体结合，调节施万细胞的增殖、迁移和髓鞘形成，这些发现为理解施万细胞在神经发育和再生中的作用提供了重要的分子机制基础
2023 年	外泌体对施万细胞的作用	周南及其团队	探讨了内皮细胞来源外泌体通过影响施万细胞，以促进轴突再生、髓鞘再生和血管生成而促进神经再生



图注：FoxD3 为叉头框转录因子 D3，Sox10 为性别决定区盒转录因子，FGF2 为成纤维细胞生长因子 2，NRG1 为神经调节蛋白 1，NCAM 为神经细胞黏附分子，p75NTR 为 p75 神经营养因子受体，GFAP 为胶质纤维酸性蛋白。

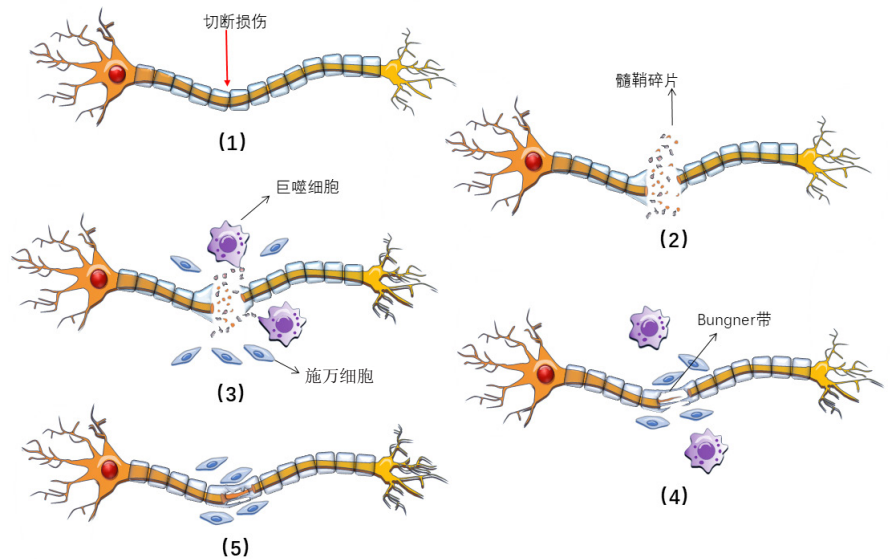
图3 | 描述施万细胞起源和分化过程^[17]

疫反应,募集巨噬细胞向损伤部位迁移、侵入并激活。巨噬细胞清除退化的髓鞘碎片以及促进血管生成和髓鞘分解^[24-25],为轴突再生创造有利环境。

施万细胞分泌营养因子,如胶质细胞源性神经营养因子、脑源性神经营养因子和神经生长因子等。胶质细胞源性神经营养因子能够促进施万细胞的增殖和迁移,从而有助于周围神经的修复和再生^[26]。脑源性神经营养因子在海马和皮质中含量最为丰富,与其特异性受体结合后能激活下游多条信号通路,发挥促进神经元生长、发育、分化,轴突和树突生长,调节突触可塑性以及神经损伤后的再生修复等功能^[27]。神经生长因子通过与对应的高亲和酪氨酸激酶受体结合并激活下游信号通路,具有维持神经元存活与促进神经生长的作用^[28]。在神经完全断裂的情况下,施万细胞的基板围成神经膜管,增生的施万细胞延伸出长的平行突起,排列成束状,在神经膜管内有序排列,形成施万细胞索,即Bungner带,如图4所示。此外施万细胞与成纤维细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞一起,形成连接近端和远端神经残端的神经桥,为轴突再生提供物理支持^[20],引导再生的轴突重新支配其原先的效应器^[29]。

2.4 周围神经轴突断裂病理生理学机制 周围神经轴突断裂是一种严重的周围神经损伤类型,通常由切割伤、牵拉、压迫等引起。这些外力直接作用于神经,导致轴突的连续性中断,使神经冲动传导无法正常传递,损伤部位以远的神经支配区域出现感觉丧失、运动功能障碍等临床症状^[30]。

根据Seddon分类标准将轴突断裂分为3类:神经失用型、轴索断裂型和神经断裂型。①神经失用型,通常由神经的轻微压迫或牵拉引起,主要特点为仅涉及神经纤维的髓鞘损伤,神经轴突和结缔组织(包括神经内膜、神经束膜和神经外膜)保持完整,表现为神经传导减慢或消失。②轴索断裂型,此类损伤中神经轴索发生断裂,但神经



图注: (1) 神经发生断裂; (2) 髓鞘 Wallerian 变性并与轴突碎片; (3) 巨噬细胞与施万细胞清除碎片; (4) 神经桥与施万细胞索的形成; (5) 髓鞘再生。

图4 | 神经再生过程

的结缔组织保持完整。一般在损伤后三四天损伤远端会发生 Wallerian 退行性变,损伤远端的神经传导功能丧失,患者出现感觉和运动功能障碍。③神经断裂型,是Seddon分类中最严重的神经损伤类型,神经轴索和结缔组织完全横断,神经的连续性中断,损伤远端会发生 Wallerian 退行性变,感觉、运动功能和自主神经功能障碍严重^[31]。Sunderland的分类方法在Seddon提出的3种神经损伤类型基础上,进一步细化为5个不同的严重程度等级。第一级损伤和第二级损伤分别与Seddon的神经失用型、轴索断裂型相对应,第三级损伤发生在轴突断裂且内膜部分受损时,定位在Seddon的轴索断裂和神经完全断裂之间。Sunderland将Seddon的神经完全断裂细分为第四级和第五级损伤。在第四级损伤中,除了神经外膜以外,神经的所有结构都已断裂,没有外科手术干预则无法恢复。第五级损伤则涉及到神经的彻底断裂^[32]。

Wallerian 退行性变是周围神经轴突断裂过程中的关键变化。Wallerian 变性是一种由钙离子触发的神经损伤后的变化^[33],包括轴突和髓鞘的断裂,形成大量髓鞘碎片,这些碎片大量积累会破坏神经再生的环境,从而阻碍神经的修复。因此,清除这些髓鞘碎

片对于促进神经再生是关键的^[29]。施万细胞在损伤后的24 h内变得活跃,细胞核和细胞质增大,分裂速度加快,迅速增殖并激活多种分子的基因表达,释放单核细胞趋化因子1,巨噬细胞穿过高通透性的毛细血管壁到达损伤区域,与施万细胞共同吞噬髓鞘碎片。肥大细胞在损伤后的第1周内数量显著增加,释放组胺和血清素,增加了毛细血管的通透性,从而促进巨噬细胞的迁移^[32-34]。此外,施万细胞会迅速激活,沿着未碎裂的远端切割轴突形成收缩的肌动蛋白球,以加速碎片分解^[35]。

在上述反应发生同时启动再生程序,合成和释放神经生长因子等促进轴突再生的物质。损伤后的数天内,损伤部位近侧的轴突开始长出芽生支,沿着神经内膜管向远端生长,试图重新连接到原来的靶器官或组织,但轴突再生速度相对较慢,通常每天生长1.0~2.0 mm且需要正确的定向生长^[24],再生过程依赖于神经生长因子的引导,若再生方向错误,可能导致神经功能恢复不完全或出现异常连接。

2.5 施万细胞修复外周神经系统的机制

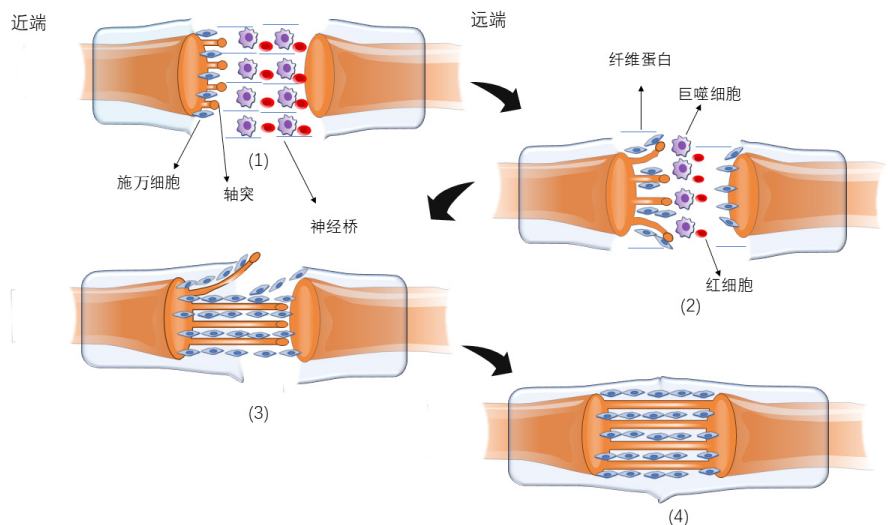
2.5.1 施万细胞促进外周神经系统再生的过程 神经细胞在出生前从外胚

层逐渐迁移到脑组织的特定未成熟部位，增殖分化为成熟的神经细胞，一旦受损就无法再生。与中枢神经系统相比，外周神经系统具有更大的再生潜力，这主要是因为施万细胞具有高度的可塑性^[26]。再生过程涉及多种细胞反应与分子反应，如下所示。

轴突与髓鞘的再生过程主要涉及神经桥的形成、Bungner带的形成以及髓鞘的压实。清除碎片后，神经桥是轴突穿过神经间隙的基础。神经发生断裂后，断裂间隙会被纤维蛋白网填充，包含红细胞和巨噬细胞等细胞。施万细胞与成纤维细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞共同形成神经桥，连接近端和远端神经残端。近端断端轴突细胞在施万细胞的引导下沿着纤维蛋白网迁移，更多的轴突从近端断端长出，逐渐减少近端与远端轴突细胞的间隙，最终两侧的轴突细胞、施万细胞相遇，形成髓鞘，完成神经的修复。如图5所示。

在神经桥形成的过程中，施万细胞形成Bungner带，为再生的轴突提供生长支架，引导轴突正确地穿过神经桥。再生的轴突沿着Bungner带生长，寻找目标肌肉进行再支配。随着轴突再生，施万细胞再次分化为髓鞘形成细胞，开始形成新的髓鞘。随着髓鞘的形成和轴突的再支配，神经功能逐渐恢复^[36]。若没有施万细胞的引导，轴突再生时将会沿着异常的方向生长。在这个过程中，施万细胞不仅提供了物理的路径，还通过分泌神经营养因子和激活局部间充质干细胞来促进轴突的生长和再生^[37]。

在修复的晚期，新生的轴突被未成熟的髓鞘包裹，未成熟的髓鞘经压实形成成熟的髓鞘。成熟的髓鞘形成与致密线、髓鞘碱性蛋白以及O-GlcNAcylation、组蛋白脱乙酰酶等密切相关。髓鞘碱性蛋白与髓鞘的压实有关，其位于细胞膜内表面，呈正电荷并具有疏水性，与对侧细胞膜脂质负电荷相互吸引，使施万细胞的两侧细胞膜相互靠近，中间间隔由细胞质填充，构成髓鞘的结构单位——致密线^[38]。O-GlcNAcylation



图注：(1) 断裂间隙填充，形成神经桥；(2) 施万细胞引导轴突细胞迁移；(3) 轴突长出，断裂间隙缩短；(4) 轴突细胞、施万细胞相遇，髓鞘形成。

图5 | 施万细胞引导轴突再生

是核蛋白质和胞质中的O连接N-乙酰葡萄糖胺的翻译修饰产物，由O连接N-乙酰葡萄糖胺转移酶催化，对施万细胞缺失O连接N-乙酰葡萄糖胺转移酶的小鼠进行坐骨神经挤压，会导致神经髓鞘再生缺陷^[39]。抑制组蛋白脱乙酰酶在损伤后周围神经髓鞘形成和髓鞘再生中起到重要作用，敲除或者使用组蛋白脱乙酰酶抑制剂，可以促进髓鞘再生；组蛋白脱乙酰酶3抑制剂可促进施万细胞的功能恢复，增强髓鞘再生^[40]。

2.5.2 施万细胞的信号通路

(1) Krox20/C-Jun 信号通路：

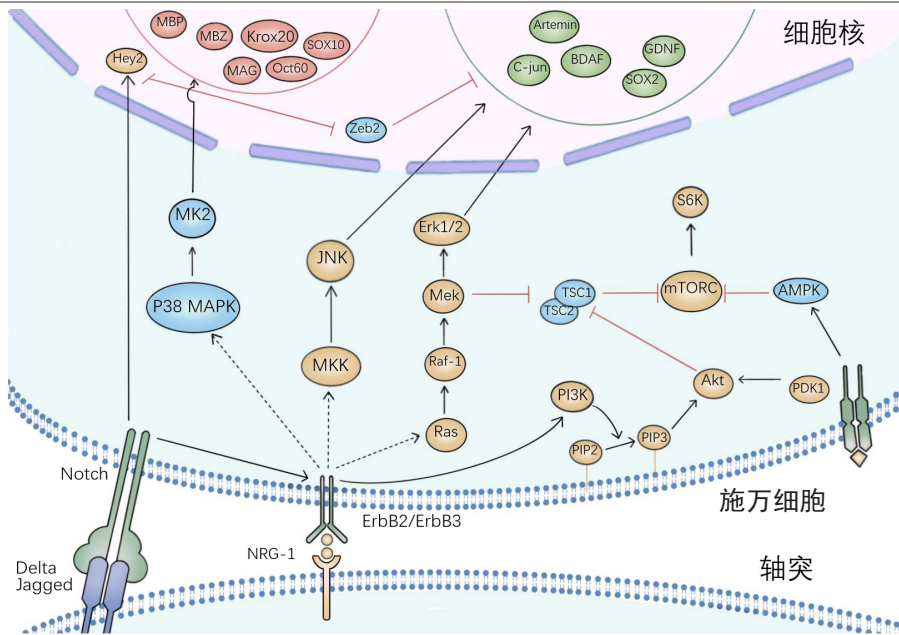
Krox20是调节施万细胞髓鞘形成和分化的关键因子，通过调节与髓鞘相关的多种因子，如SOX2与C-Jun转录因子，抑制这两种因子的表达进而抑制神经再生。而Krox20参与髓鞘蛋白MBP、PO和MPZ的转录^[41]，在转录过程中C-Jun和SOX2可以抑制Krox20。在周围神经损伤后，编码Krox20的基因表达降低，SOX2与C-Jun被激活，启动施万细胞修复损伤神经的功能。C-Jun可以通过促进再生相关基因如Arpc3、Spro1a以及转录因子Atf3的表达来促进轴突生长。C-Jun还能够直接上调神经营养因子，如胶质细胞源性神经营养因子和Artemin，从而促进轴突延伸和神经再生^[42]。C-Jun受p38丝裂原

活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和Jun N末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路的调节^[43]。在C-Jun/JNK/MKK信号通路中，JNK是丝裂原活化蛋白激酶激酶7(mitogen-activated protein kinase kinase, MKK7)的专属下游底物，MKK7被激活时上调JNK，进而上调C-Jun。此外，C-Jun/JNK/MKK信号通路中MKK4还可激活p38 MAPK信号通路^[44]，见图6，表3。

表3 | 各类信号分子对施万细胞的作用

分子名称	作用
Krox20	介导周围神经髓鞘形成，阻断施万细胞的增殖，与C-Jun和Sox2起相反的作用
Sox10	调节Krox20中髓鞘化施万细胞元件依赖性增强子的活性
NRG-1	与施万细胞相互作用促进了神经肌肉接头的髓鞘再生和正常的神经支配
Notch	促进施万细胞的发育、成熟以及损伤后的再生
Zeb2	控制施万细胞分化的髓鞘生成，抑制Sox2表达
SOX11	上调C-Jun的表达，以及增加神经营养因子反应性
Erk1/2	促进施万细胞的髓鞘分解、去分化和增殖
p38 MAPK	调控Krox20的表达
P75	介导施万细胞对髓鞘的清除

(2) NRG-1/ErbB 信号通路：神经调节蛋白1(Neuregulin-1, NRG-1)及其受体ErbB2和ErbB3在施万细胞的存活、增殖、迁移以及髓鞘的修复和



图注：神经损伤后，施万细胞通过 Krox20/C-Jun、NRG-1/ErbB、Notch、MAPK、PI3K/Akt/mTOR 信号通路作用于 C-Jun、BDNF、SOX2、GDNF、Artemin 等促进髓鞘再生分子以及 Krox20、SOX10、Oct60、MBP、MPZ、MBP 等下调髓鞘再生基因。Hey2：毛状增强子分裂相关含 YRPW 基序蛋白 2；MBP：髓鞘碱性蛋白；MAG：髓鞘相关糖蛋白；Zeb2：锌指 E-box 结合同源异型盒 2；BDNF：脑源性神经营养因子；GDNF：胶质细胞源性神经营养因子；MK2：丝裂原活化蛋白激酶相互作用的丝氨酸/苏氨酸激酶 2；P38 MAPK：p38 丝裂原活化蛋白激酶；JNK：c-Jun N-末端激酶；MKK：丝裂原活化蛋白激酶激酶；Erk1/2：细胞外信号调节激酶 1/2；Mek：丝裂原活化蛋白激酶；Raf-1：快速加速纤维肉瘤 1 蛋白激酶；PI3K：磷脂酰肌醇 3 激酶；PIP2：磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸；PIP3：磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸；Akt：蛋白激酶 B；PDK1：丙酮酸脱氢酶激酶 1；AMPK：腺苷酸活化蛋白激酶；mTORC：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体；TSC1：结节性硬化症蛋白 1；TSC2：结节性硬化症蛋白 2；S6K：核糖体 S6 激酶；NRG-1：神经调节蛋白 1；ErbB2：内皮生长因子受体 2；ErbB3：内皮生长因子受体 3。

图 6 | 施万细胞参与神经再生的相关信号通路

再生中起重要作用^[28]。在周围神经损伤后，轴突 NRG-1 驱动再生，它与施万细胞的相互作用促进了神经肌肉接头的髓鞘再生和正常的再生神经支配^[45]。神经元上的 NRG-1 配体与施万细胞上的 ErbB 受体结合来控制髓鞘厚度，从而诱导髓鞘蛋白的表达，使轴突髓鞘化。过量的葡萄糖以糖原的形式储存施万细胞中，当环境中葡萄糖浓度降低或神经元活动增加，糖原分解成乳酸供应轴突能量，而神经元上的 NRG-1 信号受损时，施万细胞无法有效地为神经元提供能量^[46]。该通路还可以上调 C-Jun，进而通过 Krox20/C-Jun 信号通路促进神经再生^[43]，见图 6，表 3。

(3) Notch 信号通路：Notch 信号通路在施万细胞的发育、成熟以及损伤后的再生过程中发挥作用，其主要是通过影响前体施万细胞的增殖和分化。在周围神经系统中，Notch 信号

和转录因子 Hairy2 之间的相互作用对神经嵴细胞的发育十分重要^[47]。PIOVESANA 等^[48]实验表明，槟榔丙炔酯激活 M2 毒蕈碱受体，可以下调 Notch 活性，从而间接抑制 ErbB2 受体表达，进而抑制施万细胞对 NRG-1 的反应能力。BACE1 是一种膜锚定的天冬氨酸蛋白酶，并且还是阿尔茨海默症的 β -分泌酶，BACE1 缺失可以通过调节 Notch 分子的膜锚定配体 Jagged-1 和 Delta1，激活 Notch 信号通路^[48]。Notch 靶基因 Hes1 还能通过抑制 Mash1 间接支持 Sox10 表达，以促进神经发生^[49]。Zeb2 控制施万细胞分化的髓鞘生成程序，Zeb2 缺失的施万细胞无法在周围神经中生成髓鞘；在神经再生过程中，Zeb2 缺失的施万细胞中 Krox20 阳性率显著减少，且 Zeb2 能够抑制 SOX2 表达，但不影响 C-Jun。Hey2 是 Notch 的 Hes 相关家族碱性螺旋-环-螺旋 (bHLH) 效应

子，抑制施万细胞的分化过程，Zeb2 通过抑制 Hey2 驱动施万细胞分化^[50]，见图 6，表 3。

(4) MAPK 信号通路：MAPK 信号通路包括 ERK1/2、p38 和 JNK 分支，对施万细胞的去分化、增殖、迁移和髓鞘形成有影响。在这里介绍 ERK1/2 与 p38 分支。

ERK1/2 分支：神经损伤导致轴突膜破裂，钙离子迅速从细胞外流入受损的轴突内，激活 ERK1/2 MAPK 信号通路。钙离子内流激活钙调蛋白依赖的蛋白激酶，激活 RAS，进而激活 Raf-1，这是 ERK1/2 MAPK 信号通路的上游激酶。Raf-1 激活 MEK1/2，进而激活 ERK1/2。ERK1/2 的激活促使施万细胞从成熟状态去分化为具有增殖能力的修复细胞，在去分化过程中，髓鞘碱性蛋白的表达下调。ERK1/2 通过磷酸化和激活转录因子 C-Jun，促进施万细胞进入细胞周期并增殖，具有增殖能力的施万细胞产生胶质细胞源性神经营养因子和 Artemin 等神经营养因子，支持轴突再生和神经元存活^[36]，见图 6，表 3。

为了维持细胞状态的平衡，ERK1/2 MAPK 信号通路通过负反馈机制进行自我调节，包括激活磷酸酶如 MKPs，以及诱导负反馈调节因子如 Spry 蛋白和 DUSPs 的表达^[51]，负反馈调节保证了 ERK1/2 MAPK 信号通路的变化和输出更具有稳定性。

p38 分支：在神经损伤后，p38 MAPK 通过下游激酶 MK2 和 MSK1/CREB 途径调控 Krox20 的表达，其中 p38 α 亚型调节 Krox20 的表达。p38 调节转录因子 SCIP (suppressed cAMP-inducible protein) 和 Sox10 (SR-box10) 的表达，但不调节 Sox2 的表达，Sox10 是 Krox20 的拮抗剂。SCIP 调节髓鞘基因的表达，进而调节周围髓鞘的形成^[52]，见图 6，表 3。

(5) 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路：PI3K/Akt/mTOR 信号通路在施万细胞的生

长、存活、迁移和髓鞘形成中起调控作用。通常该通路的激活始于细胞表面受体(如生长因子受体)的激活,然后激活 PI3K,引起磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 [phosphatidylinositol(4,5) biphosphate, PIP2] 转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PIP3), PIP3 作为第二信使,招募 Akt 蛋白到细胞膜上并被激活,通过 PH 结构域与 PIP3 结合后,由磷脂依赖性激酶 1 磷酸化激活,磷酸化并抑制磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 表达,从而增加 PIP3 的水平,进一步激活 PI3K/Akt 通路。Akt 还通过磷酸化结节性硬化症蛋白 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2),从而抑制 TSC1/TSC2 复合体,导致 mTOR 复合体的激活^[41]。

mTORC1 通过 p70S6 激酶和真核起始因子 4E 结合蛋白 1 等磷酸化其底物,促进蛋白质的合成。mTORC1 可以通过磷酸化胰岛素受体底物 1 来抑制 PI3K/Akt 通路的进一步激活; MAPK 和 Wnt/ β -catenin 通路也可以影响 PI3K/Akt/mTOR 通路的活性。PTEN 将 PIP3 去磷酸化为 PIP2,从而关闭信号,使信号通路终止^[53]。神经生长因子与施万细胞的 P75NTR 结合,激活 AMP 活化蛋白激酶,进而抑制 mTOR,介导施万细胞对髓鞘的清除^[29],见图 6,表 3^[54-55]。

2.6 动物实验和临床应用 施万细胞在外周神经系统中具有巨大修复潜能和促进神经元再生能力^[21]。近年来,临床应用施万细胞促进外周神经元再生的治疗方法已经取得了初步成果。这些治疗方法为外周神经系统疾病患者带来了新的希望,也极大地推动了再生医学领域的发展。

施万细胞来源外泌体在促进轴突再生^[56]、抗炎和免疫调节、促进血管生成以及分泌营养因子方面均发挥作用^[57]。SUN 等^[58]研究表明,缺氧施万细胞来源外泌体 (H-SCs-Exos) 比常氧施万细胞来源外泌体 (N-SCs-Exos) 更能促进周围神经损伤后的神经内血管再生,这是因为含有更多的可以使

细胞糖酵解比例上调的 miR-21-5p,这为更好地修复周围神经损伤提供了潜在的、有效的治疗靶点。糖尿病周围神经病变与施万细胞密切相关^[59],WANG 等^[60]实验使用 20 周龄的 2 型糖尿病 db/db 小鼠模型,通过尾静脉注射施万细胞来源外泌体,每 2 周 1 次,连续 8 周,发现施万细胞来源外泌体治疗显著改善了 db/db 小鼠的周围神经病变症状,包括提高坐骨神经传导速度和热、机械敏感性等,增加糖尿病小鼠表皮神经纤维和坐骨神经的再髓鞘化,施万细胞来源外泌体还逆转了糖尿病引起的 miRNA (如 miR-21、miR-27a 和 miR-146a) 的减少,以及 SEMA6A、RhoA、PTEN 和 NF- κ B 的增加。由此可见施万细胞来源外泌体对糖尿病周围神经病变具有治疗效果,可能通过调节 miRNA 和相关蛋白来实现^[61]。而外泌体作为无细胞治疗方法的一部分,避免了直接使用干细胞可能带来如肿瘤形成或免疫排斥反应等风险^[62],见图 7 ①。

臂丛神经损伤和坐骨神经损伤是常见的周围神经损伤类型^[63-64],施万细胞移植有助于这些损伤后的神经和肌肉功能的恢复。此外,施万细胞与其他治疗方法如细胞注射技术、干细

胞疗法^[65]、细胞封装技术、基因编辑技术以及 3D 打印生物工程支架技术相结合^[66],可进一步提高治疗效果,模拟和改善受损神经的微环境,促进轴突的定向生长和髓鞘化,见图 7 ②。

施万细胞移植并非在临床实践中没有成功应用的案例,LEVI 等^[67]和 GERSEY 等^[68]临床研究表明,从腓肠神经活检和创伤的坐骨神经残端中分离出施万细胞,经过纯化和增殖后,将细胞与腓肠神经移植结合,成功修复了 1 例 7.5 cm 缺损 (病例 1: 坐骨神经被船螺旋桨损伤完全横断) 和 1 例 5 cm 缺损 (病例 2: 坐骨神经胫骨部分损伤,腿部枪伤)。病例 1 术后随访 36 个月,患者恢复了近端感觉以及运动功能^[69],而病例 2 术后 12 个月表现出完整的运动功能和胫骨表面皮肤的部分感觉恢复。另外 1 例挤压伤患者,同样是坐骨神经断裂,由 FDA 批准进行了施万细胞自体移植治疗,并进行了超过 48 个月的随访,也力证了施万细胞在周围神经损伤的临床应用中具有很大的潜力^[70]。因此,施万细胞功能的深入研究对于推动神经再生医学的进步和提高患者的生活质量具有重要意义,见图 7 ②。

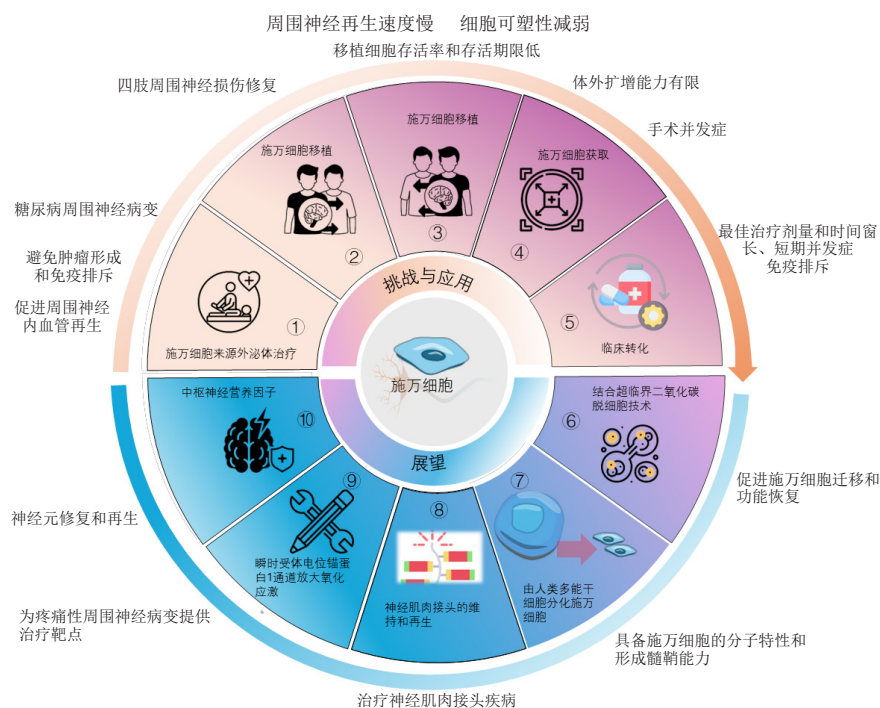


图 7 | 施万细胞的挑战、应用和展望总结

尽管如此,细胞移植的临床应用仍面临着一些挑战,外周神经系统神经再生的速度每天大约只有1 mm,且这个速度还会受到损伤位置的影响^[71],且随着时间的推移,施万细胞的可塑性会逐渐减弱,外周神经系统的环境也会逐渐变得不利于神经再生。因此,影响施万细胞可塑性因素对于促进神经修复急需深入研究,见图7③。其次,施万细胞的获取通常需要通过神经活检的方式,这是一种侵入性手术,可能会给患者带来额外的风险和不适^[72],并可能导致手术相关的并发症,因此这种侵入性操作限制了施万细胞在临床治疗中的广泛应用,见图7④。此外,即使成功从患者体内获取了施万细胞,这些细胞在体外的扩增能力比较有限^[73],这意味着在实验室中培养足够数量的施万细胞以用于治疗尚有困难,这种有限的扩增能力限制了施万细胞在大量需求时的应用(图7④),特别是在需要大量细胞以修复严重神经损伤的情况下,在将施万细胞疗法从实验室研究转化为临床应用的过程中,尚未有进行大量的临床试验结果和数据来支持这些治疗方法的安全性和有效性。优化细胞培养和移植技术、监测短期和长期的并发症以及确定最佳的治疗剂量和时间点、免疫排斥反应、提高移植细胞的存活率和存活期限、治疗效果的持久性,可能伴随的不良反应等均为施万细胞治疗外周神经再生的重大挑战^[26],见图7⑤。因此,未来的研究致力于克服这些障碍,需要更多的跨学科合作交流,更深的多学科交叉融合,整合不同领域的技术和知识,以充分推动施万细胞应用的发展,实现细胞移植技术治疗外周神经系统疾病^[74]。

2.7 未来展望 施万细胞促进轴突再生能力强,施万细胞移植技术是周围神经系统修复的基石,而组织工程技术的革新——超临界二氧化碳(scCO₂)脱细胞技术为施万细胞的研究和应用提供了新的机遇,其制备的神经移植体在保留细胞外基质成分和促进神经再生方面优于传统的化学脱细胞方法,能够更好地模拟天然神经环境,

提高神经再生的效率,有利于施万细胞的迁移、功能的恢复和髓鞘形成^[75],见图7⑥。同时从新生儿和成人的周围神经中分离出施万细胞,或将干细胞诱导为施万细胞的技术日渐成熟,如使用人类牙髓干细胞分化成的施万细胞来构建神经组织^[76],这为细胞自体移植提供了可能性。这两种技术的应用,有望改善周围以及中枢神经系统损伤修复的治疗结果,为患者提供更有有效的治疗策略。此外,MAJD等^[77]已经开发出一种从人类多能干细胞分化得到施万细胞的高效策略,不仅能够模拟原发性施万细胞的分子特性,还具备形成髓鞘的能力,这无疑增加了施万细胞来源的途径,有望解决施万细胞移植供体细胞不足的难题,见图7⑦。

存在神经肌肉接头中的突触型施万细胞,包裹突触附近的神经末梢和肌肉表面,神经轻微损伤后,受损的神经肌肉接头中的突触型施万细胞增殖形成施万细胞桥^[21],引导新形成的神经到受损的突触进而阻止乙酰胆碱受体簇的丢失并且形成新的乙酰胆碱受体簇^[78]。此外,BARIK等^[79]实验表明,突触型施万细胞在神经肌肉接头形成前被去除时,乙酰胆碱受体簇的大小和密度均降低,而在神经肌肉接头形成后,去除突触型施万细胞则乙酰胆碱受体簇的大小降低,密度不变,神经肌肉接头碎片化。在神经肌肉接头成熟后杀死突触型施万细胞,神经肌肉接头碎片化,神经肌肉的突触传递过程受损。因此,突触型施万细胞在神经肌肉接头再生和功能维持方面有着重要作用。这一发现为重症肌无力、肌萎缩侧索硬化症等神经肌肉接头疾病治疗提供了新的研究方向,见图7⑧。肿瘤化疗引起的周围神经病变是一种常见的肿瘤治疗不良反应^[80],而施万细胞与疼痛性周围神经病变密切相关,BELLANTONI等^[81]发现施万细胞表达的瞬时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)对斑马鱼幼体的周围神经病变模型具有放大氧化应激,并向相邻神经纤维发出机械异常性疼

痛信号以维持类似疼痛的作用,为治疗疼痛性周围神经病变提供了药物设计的靶点,见图7⑨。尽管目前还没有直接的人类临床试验专注于施万细胞移植治疗周围神经病变,但已有的研究表明施万细胞移植在其他类型的周围神经病变治疗中是安全有效的,这为施万细胞在周围神经病变治疗中的应用提供了初步的科学依据。

施万细胞不仅在周围神经系统修复中富有潜力,在中枢神经系统修复能力也不容忽视。中枢神经系统的再生过程比外周神经系统更为困难,其损伤修复不理想一直是临床上的难题。然而,研究发现,施万细胞也是多种中枢神经营养因子的来源,能够提供对轴突生长和存活的营养支持,包括神经生长因子、脑源性神经营养因子和睫状神经营养因子等神经营养因子^[82-83]。脑源性神经营养因子在神经元的保护、修复和再生中起着核心作用^[84],特别是在海马体皮质区域^[85]。此外,脑源性神经营养因子可增强神经可塑性^[86],促进突触的形成和强化^[87],睫状神经营养因子能调节神经胶质细胞(如星形胶质细胞和小胶质细胞)的活性,影响它们的免疫功能和对损伤的反应,减少炎症引起的神经损伤^[88]。施万细胞还能修复中枢神经系统的脱髓鞘区域,使中枢神经系统再髓鞘化,恢复神经冲动的传导^[89]。因此,施万细胞未来可能在中枢神经系统脱髓鞘疾病(如肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症等神经病变)的治疗中发挥重大作用,见图7⑩^[90-91]。

综上所述,施万细胞在神经系统中的应用前景广阔,研究涉及神经科学、分子生物学、免疫学等多个领域。目前已经对施万细胞形态变化、表观遗传学机制、转录因子和信号通路等在神经修复中起重要作用的因素进行了研究。然而,如何对这些因素进行激活、激活的时间和强度,以及它们之间的相关性还尚未明确。未来的研究将会关注如何提高细胞体外扩增能力和修复能力,以及如何延长作用时间,以满足临床治疗中轴突再生的长期需求^[35]。

3 结论 Conclusions

3.1 既往该领域研究的贡献和存在的问题 施万细胞在人体神经系统的存在形式多样,表达不同的分子特性,具有不同的生物学功能。目前施万细胞在神经损伤断裂修复过程中的作用日渐成熟,单细胞转录组技术的发展揭示了施万细胞在外周神经系统发育中的分子特征和成熟神经的细胞组成,这有助于进一步理解施万细胞功能的多样性及在外周神经系统中的细胞内相互作用^[92]。然而,施万细胞移植治疗存在着诸多问题。

在中枢神经系统和外周神经系统的再生方面,施万细胞移植能够克服障碍,并将抑制性微环境逆转为允许的生态位^[26]。由于施万细胞的获取和培养方面存在尚未攻破的瓶颈问题,获得具有安全性、均质性、非免疫原性、功能稳定性的细胞是较为困难的。胚胎干细胞、诱导多能干细胞和基因修饰细胞由于伦理、技术和监管限制,仍然是有争议的,脱离了临床实际应用。

在临床治疗中,供体细胞的获取和将其植入患者体内的时间窗口非常关键。神经断裂后,为了保护患者免受慢性失神经、继发性损伤和并发症的影响,最小化这个时间间隔至关重要。治疗的延迟往往会导致肌肉的进行性退化和功能障碍。实现高效的一步分化,避免中间细胞阶段和广泛的细胞筛选,是临床转化的关键。

施万细胞治疗是把双刃剑,尽管施万细胞对外周神经损伤具有广阔的应用前景,施万细胞功能异常也导致了許多疾病的发生,如腓骨肌萎缩症是因施万细胞功能异常而导致的由小腿逐渐往四肢发展的周围神经疾病,患者的神经运动和感觉功能都出现不同能力的丧失、肌肉萎缩、手足畸变等^[93],其中 CMT1A 型和 CMT1B 型是两种与施万细胞相关的遗传性疾病。CMT1A 型是由于施万细胞中与髓鞘形成相关的 PMP22 基因发生重复或点突变引起的^[94],而 CMT1B 型则是由于施万细胞中的髓鞘蛋白基因发生突变所导致^[95]。此外,神经纤维瘤与施

万细胞之间也存在联系,特别是与施万细胞中的两种抑癌基因 SMARCB1 和 LZTR1 的突变有关^[87]。因此,在进行施万细胞移植治疗时,需要特别注意这些基因突变可能引起的其他疾病风险。

3.2 该综述区别于他人他篇的特点 与国内外其他同类型综述相比,此文章将目前的周围神经损伤治疗方法进行横向比较,突出各自的优点与不足。从施万细胞的起源与分化开始,介绍神经断裂损伤后的病理生理过程,以及损伤后修复再生的经典信号通路,系统地阐释施万细胞在神经损伤和修复过程中的作用。基于上述的病理生理机制,说明了施万细胞目前的临床运用和新的实验进展以及治疗中存在的问题与挑战。

3.3 该综述的局限性 由于周围神经再生过程的复杂性,各种细胞在再生过程中具有不同作用,各细胞之间如何相互联系在这篇综述中未进行讨论,例如,T 细胞与施万细胞如何相互作用的具体机制仍在争议。因为检索不全和篇幅有限,突触型施万细胞对于神经肌肉接头损伤与再生的详细病理生理过程未作详细阐述。

3.4 综述的重要意义 周围神经损伤断裂是一种常见疾病,对患者的生活能力、心理健康产生巨大影响。如何治疗神经断裂也是医学界的一大难题,施万细胞移植治疗虽然尚未成熟应用,但它在再生过程中的重要作用值得深入研究。此综述系统地阐述了施万细胞在损伤和修复过程中的作用机制以及治疗过程中亟需解决的问题与挑战,为日后施万细胞治疗神经断裂奠定基础。

作者贡献:傅振熒负责综述构思设计及写作,李俊豪负责画图 and 再生机制写作,张雅婷、刘俊好负责文章写作校对,魏云昊、何昀锴参与文献收集、分析总结,刘佳鑫负责项目指导。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅

读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] MENORCA RM, FUSSELL TS, EL FAR JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin.* 2013;29(3):317-330.
- [2] PERLMUTTER GS. Axillary nerve injury. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(368):28-36.
- [3] CALLAGHAN BC, CHENG HT, STABLES CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521-534.
- [4] RØKJER J, EJSKJÆR N. Diabetic Peripheral Neuropathy. *Handb Exp Pharmacol.* 2022; 274:309-328.
- [5] PADOVANO WM, DENGLE J, PATTERSON MM, et al. Incidence of Nerve Injury After Extremity Trauma in the United States. *Hand (N Y).* 2022;17(4):615-623.
- [6] LI R, LIU Z, PAN Y, et al. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys.* 2014;68(3):449-454.
- [7] LANS J, EBERLIN KR, EVANS PJ, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Nerve Gap Repair: Comparative Effectiveness of Allografts, Autografts, and Conduits. *Plast Reconstr Surg.* 2023; 151(5):814e-827e.
- [8] PANAGOPOULOS GN, MEGALOIKONOMOS PD, MAVROGENIS AF. The Present and Future for Peripheral Nerve Regeneration. *Orthopedics.* 2017;40(1):e141-e156.
- [9] ROBALLO KCS, GIGLEY JP, SMITH TA, et al. Functional and immunological peculiarities of peripheral nerve allografts. *Neural Regen Res.* 2022;17(4):721-727.
- [10] TANG P, CHAUHAN A. Decellular Nerve Allografts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23(11):641647.
- [11] LAN D, WU B, ZHANG H, et al. Novel Bioinspired Nerve Scaffold with High Synchrony between Biodegradation and Nerve Regeneration for Repair of Peripheral Nerve Injury. *Biomacromolecules.* 2023; 24(11):5451-5466.
- [12] AQEL S, AL-THANI N, HAIDER MZ, et al. Biomaterials in Traumatic Brain Injury: Perspectives and Challenges. *Biology (Basel).* 2023;13(1):21.

- [13] 肖雨, 翁秋燕, 邵磊, 等. 周围神经损伤后再生与修复机制研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2022,49(7):1243-1250.
- [14] 王乐禹, 邱小忠, 王璞玥, 等. 组织工程研究的现状及应关注的重要基础科学问题 [J]. 中国科学基金, 2020,34(2):213-220.
- [15] JESSEN KR, MIRSKY R. Origin and early development of Schwann cells. *Microsc Res Tech.* 1998;41(5):393-402.
- [16] TAVEGGIA C, FELTRI ML. Beyond Wrapping: Canonical and Noncanonical Functions of Schwann Cells. *Annu Rev Neurosci.* 2022; 45:561-580.
- [17] JESSEN KR, MIRSKY R, LLOYD AC. Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(7):a020487.
- [18] 刘莉. 施旺细胞源性 Sema3b 调节周围神经轴突径向排序 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [19] 苏新豪, 石长坚, 黄大元. 富血小板血浆在周围神经损伤再生修复的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2023,13(5):8313-8318.
- [20] 王海燕, 徐如祥, 姜晓丹. Notch 信号转导通路对神经干细胞的调控 [J]. 生命的化学, 2003,23(3):167-169.
- [21] BOSCH-QUERALT M, FLEDERICH R, STASSART RM. Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair. *Neurobiol Dis.* 2023;176:105952.
- [22] 高墨, 骆天炯, 宣思, 等. 施万细胞在周围神经疾病中的免疫调节研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2023,39(2):313-319.
- [23] 徐晓明. SCHWANN 细胞在中枢神经系统损伤修复及再生中的作用 [J]. 神经解剖学杂志, 1996(4):302,291-302,429.
- [24] WANG K, QIN B. Research progress of peripheral nerve mismatch regeneration. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2021;35(3):387-391.
- [25] ROTSHENKER S. Wallerian degeneration: the innate-immune response to traumatic nerve injury. *J Neuroinflammation.* 2011; 8:109.
- [26] WEI C, GUO Y, CI Z, et al. Advances of Schwann cells in peripheral nerve regeneration: From mechanism to cell therapy. *Biomed Pharmacother.* 2024;175: 116645.
- [27] 杨恩璐, 孙秉贵. BDNF 及其下游通路 GABA 能神经元发育相关性的研究进展 [J]. 生命科学, 2020,32(6):544-550.
- [28] 项捷. 神经营养因子在神经发育及神经退行性疾病中作用机制研究 [D]. 西安: 空军军医大学, 2019.
- [29] LI R, LI D, WU C, et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics.* 2020;10(4):1649-1677.
- [30] 张守萍, 关晋东, 孙诚, 等. 激酶与外周神经损伤修复研究进展 [J]. 生物过程, 2021,11(4):99-108.
- [31] KAMBLE N, SHUKLA D, BHAT D. Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurol India.* 2019;67(6): 1419-1422.
- [32] BURNETT MG, ZAGER EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus.* 2004;16(5):E1.
- [33] VARGAS ME, BARRES BA. Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Annu Rev Neurosci.* 2007;30:153-179.
- [34] GORDON T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8652.
- [35] NOCERA G, JACOB C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(20):3977-3989.
- [36] KIM HA, MINDOS T, PARKINSON DB. Plastic fantastic: Schwann cells and repair of the peripheral nervous system. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(8):553-557.
- [37] MIN Q, PARKINSON DB, DUN XP. Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge. *Glia.* 2021;69(2):235-254.
- [38] LIU B, XIN W, TAN JR, et al. Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(44):22347-22352.
- [39] KIM S, MAYNARD JC, STRICKLAND A, et al. Schwann cell O-GlcNAcylation promotes peripheral nerve remyelination via attenuation of the AP-1 transcription factor JUN. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(31):8019-8024.
- [40] GOMEZ-SANCHEZ JA, PATEL N, MARTIRENA F, et al. Emerging Role of HDACs in Regeneration and Ageing in the Peripheral Nervous System: Repair Schwann Cells as Pivotal Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6): 2996.
- [41] FIGLIA G, GERBER D, SUTER U. Myelination and mTOR. *Glia.* 2018;66(4):693-707.
- [42] ZHANG Y, ZHAO Q, CHEN Q, et al. Transcriptional Control of Peripheral Nerve Regeneration. *Mol Neurobiol.* 2023; 60(1):329-341.
- [43] XU X, SONG L, LI Y, et al. Neurotrophin-3 promotes peripheral nerve regeneration by maintaining a repair state of Schwann cells after chronic denervation via the TrkC/ERK/c-Jun pathway. *J Transl Med.* 2023;21(1):733.
- [44] HAEUSGEN W, HERDEGEN T, WAETZIG V. The bottleneck of JNK signaling: molecular and functional characteristics of MKK4 and MKK7. *Eur J Cell Biol.* 2011;90(6-7):536-544.
- [45] PELLEGGATTA M, TAVEGGIA C. The Complex Work of Proteases and Secretases in Wallerian Degeneration: Beyond Neuregulin-1. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:93.
- [46] HU X, HOU H, BASTIAN C, et al. BACE1 regulates the proliferation and cellular functions of Schwann cells. *Glia.* 2017;65(5): 712-726.
- [47] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):95.
- [48] PIOVESANA R, PISANO A, LORETI S, et al. Notch Signal Mediates the Cross-Interaction between M2 Muscarinic Acetylcholine Receptor and Neuregulin/ErbB Pathway: Effects on Schwann Cell Proliferation. *Biomolecules.* 2022;12(2):239.
- [49] PAWOLSKI V, SCHMIDT MHH. Neuron-Glia Interaction in the Developing and Adult Enteric Nervous System. *Cells.* 2020;10(1):47.
- [50] WU LM, WANG J, CONIDI A, et al. Zeb2 recruits HDAC-NuRD to inhibit Notch and controls Schwann cell differentiation and remyelination. *Nat Neurosci.* 2016; 19(8):1060-1072.
- [51] LAKE D, CORRÊA SA, MÜLLER J. Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23): 4397-4413.
- [52] HOSSAIN S, DE LA CRUZ-MORCILLO MA, SANCHEZ-PRÍETO R, et al. Mitogen-activated protein kinase p38 regulates Krox-20 to direct Schwann cell differentiation and peripheral myelination. *Glia.* 2012; 60(7):1130-1144.
- [53] ISHII A, FURUSHO M, BANSAL R. Mek/ERK1/2-MAPK and PI3K/Akt/mTOR signaling plays both independent and cooperative roles in Schwann cell differentiation, myelination and dysmyelination. *Glia.* 2021;69(10):2429-2446.
- [54] YI S, XU L, GU X. Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction. *Exp Neurol.* 2019;319:112761.
- [55] JANKOWSKI MP, MILLER L, KOERBER HR. Increased Expression of Transcription Factor SRY-box-Containing Gene 11 (Sox11) Enhances Neurite Growth by Regulating Neurotrophic Factor Responsiveness. *Neuroscience.* 2018;382:93-104.
- [56] WANG H, JIA Y, LI J, et al. Schwann cell-derived exosomes induce bone marrow-derived mesenchymal stem cells to express Schwann cell markers in vitro. *Mol Med Rep.* 2020;21(3):1640-1646.
- [57] LOPEZ-VERILLI MA, PICOU F, COURT FA. Schwann cell-derived exosomes enhance axonal regeneration in the peripheral nervous system. *Glia.* 2013;61(11):1795-1806.

- [58] SUN J, ZENG Q, WU Z, et al. Enhancing intraneural revascularization following peripheral nerve injury through hypoxic Schwann-cell-derived exosomes: an insight into endothelial glycolysis. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):283.
- [59] WU L, WANG XJ, LUO X, et al. Diabetic peripheral neuropathy based on Schwann cell injury: mechanisms of cell death regulation and therapeutic perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1427679.
- [60] WANG L, CHOPP M, SZALAD A, et al. Exosomes Derived From Schwann Cells Ameliorate Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes*. 2020;69(4):749-759.
- [61] LAM TC, LEUNG YY. Innovations in Peripheral Nerve Regeneration. *Bioengineering (Basel)*. 2024;11(5):444.
- [62] PAN W, LI S, LI K, et al. Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles: Therapeutic Potential in Organ Transplantation. *Stem Cells Int*. 2024;2024:2043550.
- [63] CHEN JN, YANG XJ, CONG M, et al. Promotive effect of skin precursor-derived Schwann cells on brachial plexus neurotomy and motor neuron damage repair through milieu-regulating secretome. *Regen Ther*. 2024;27:365-380.
- [64] CHEN W, CHANG S, YANG C, et al. Schwann cell-like cells derived from human amniotic mesenchymal stem cells promote sciatic nerve repair through an exosome-induced SOX2/FN1 pathway in vitro. *Int J Mol Med*. 2022;49(6):80.
- [65] SVENDSEN SP, SVENDSEN CN. Cell therapy for neurological disorders. *Nat Med*. 2024;30(10):2756-2770.
- [66] YAO K, HONG G, YUAN X, et al. 3D Printing of Tough Hydrogel Scaffolds with Functional Surface Structures for Tissue Regeneration. *Nanomicro Lett*. 2024;17(1):27.
- [67] LEVI AD, BURKS SS, ANDERSON KD, et al. The Use of Autologous Schwann Cells to Supplement Sciatic Nerve Repair With a Large Gap: First in Human Experience. *Cell Transplant*. 2016;25(7):1395-1403.
- [68] GERSEY ZC, BURKS SS, ANDERSON KD, et al. First human experience with autologous Schwann cells to supplement sciatic nerve repair: report of 2 cases with long-term follow-up. *Neurosurg Focus*. 2017;42(3):E2.
- [69] WANG Q, CHEN FY, LING ZM, et al. The Effect of Schwann Cells/Schwann Cell-Like Cells on Cell Therapy for Peripheral Neuropathy. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:836931.
- [70] XU J, RUAN X. Schwann cell autotransplantation for the treatment of peripheral nerve injury. *Life Sci*. 2024;358:123129.
- [71] STASSART RM, GOMEZ-SANCHEZ JA, LLOYD AC. Schwann Cells as Orchestrators of Nerve Repair: Implications for Tissue Regeneration and Pathologies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2024;16(6):a041363.
- [72] MATHIS S, MAGY L, LE MASSON G, et al. Value of nerve biopsy in the management of peripheral neuropathies. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(7):589-602.
- [73] MONJE PV. The properties of human Schwann cells: Lessons from in vitro culture and transplantation studies. *Glia*. 2020;68(4):797-810.
- [74] MODRAK M, TALUKDER MAH, GURGENASHVILI K, et al. Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *J Neurosci Res*. 2020;98(5):780-795.
- [75] CHOI SJ, HAN J, SHIN YH, et al. Increased efficiency of peripheral nerve regeneration using supercritical carbon dioxide-based decellularization in acellular nerve graft. *Sci Rep*. 2024;14(1):23696.
- [76] SANEN K, MARTENS W, GEORGIU M, et al. Engineered neural tissue with Schwann cell differentiated human dental pulp stem cells: potential for peripheral nerve repair? *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(12):3362-3372.
- [77] MAJD H, AMIN S, GHAZIZADEH Z, et al. Deriving Schwann cells from hPSCs enables disease modeling and drug discovery for diabetic peripheral neuropathy. *Cell Stem Cell*. 2023;30(5):632-647.e10.
- [78] HOFFMAN DB, BASTEN AM, SORENSEN JR, et al. Response of terminal Schwann cells following volumetric muscle loss injury. *Exp Neurol*. 2023;365:114431.
- [79] BARIK A, LI L, SATHYAMURTHY A, et al. Schwann Cells in Neuromuscular Junction Formation and Maintenance. *J Neurosci*. 2016;36(38):9770-9781.
- [80] KACEM H, CIMINI A, D'ANGELO M, et al. Molecular and Cellular Involvement in CIPN. *Biomedicines*. 2024;12(4):751.
- [81] BELLANTONI E, MARINI M, CHIECA M, et al. Schwann cell transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) ortholog in zebrafish larvae mediates chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Pharmacol*. 2024;181(23):4859-4873.
- [82] FLETCHER JL, MURRAY SS, XIAO J. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Central Nervous System Myelination: A New Mechanism to Promote Myelin Plasticity and Repair. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4131.
- [83] JI-WEI S, ZI-YING L, XIANG T, et al. CNTF induces Clcf1 in astrocytes to promote the differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;636(Pt 1):170-177.
- [84] PALASZ E, WYSOCKA A, GASIOROWSKA A, et al. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1170.
- [85] ZHANG K, WANG F, ZHAI M, et al. Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression. *Theranostics*. 2023;13(3):1059-1075.
- [86] COLUCCI-D'AMATO L, SPERANZA L, VOLPICELLI F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7777.
- [87] MATTHIES C, RAMPELTSCHAMMER E, BREUN M. Neurofibromatosis. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2023;91(5):213-232.
- [88] HU Z, DENG N, LIU K, et al. CNTF-STAT3-IL-6 Axis Mediates Neuroinflammatory Cascade across Schwann Cell-Neuron-Microglia. *Cell Rep*. 2020;31(7):107657.
- [89] CERQUEIRA SR, LEE YS, CORNELISON RC, et al. Decellularized peripheral nerve supports Schwann cell transplants and axon growth following spinal cord injury. *Biomaterials*. 2018;177:176-185.
- [90] CABEZA-FERNÁNDEZ S, HERNÁNDEZ-ROJAS R, CASILLAS-BAJO A, et al. Schwann cell JUN expression worsens motor performance in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Glia*. 2024;72(12):2178-2189.
- [91] CHRISTODOULOU MV, PETKOU E, ATZEMOGLU N, et al. Cell replacement therapy with stem cells in multiple sclerosis, a systematic review. *Hum Cell*. 2024;37(1):9-53.
- [92] 张佳琪, 刘俊华, 马洁, 等. 基于单细胞转录组数据解析大鼠背根神经节在出生后发育中非神经元细胞变化特征 [J]. *生物工程学报*. 2023;39(9):3772-3786.
- [93] OKAMOTO Y, TAKASHIMA H. The Current State of Charcot-Marie-Tooth Disease Treatment. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1391.
- [94] MCCULLOCH MK, MEHRAB F, RASHNONEJAD A. Navigating the Landscape of CMT1B: Understanding Genetic Pathways, Disease Models, and Potential Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9227.
- [95] CAO W, ZHANG R. Research advance of underlying pathogenesis and target therapies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2020;37(5):578-583.

(责任编辑: 马征华, 王蕾, 张楠)