

神经基质膜作为一种胶原类神经包裹膜的安全性和有效性研究：一项随机、单盲、多中心的临床试验

<https://doi.org/10.4103/>

提交日期：2020年6月

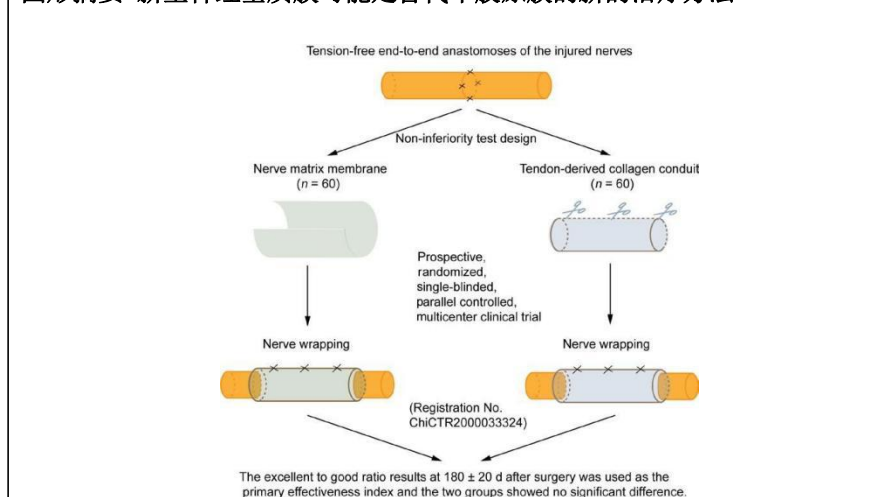
决定日期：2020年9月9日

受理日期：2020年11月16日

网络发布日期：2

郜永斌¹，刘志刚²，林国栋³，郭阳¹，陈雷²，黄波涛³，尹耀斌¹，杨辰¹，孙丽颖¹，荣艳波¹，陈山林^{1*}

图形摘要 新型神经基质膜可能是替代牛胶原膜的新的治疗方法



摘要

从脱细胞猪神经中提取的一种新的神经基质膜已被证明能保留神经主要的细胞外基质成分，并能有效地防止大鼠坐骨神经横断模型中神经吻合部位与周围组织之间的粘连，从而促进神经的再生。膜的有效性可归因于其各种生物活性成分。在这一前瞻性，随机，单盲，平行对照的多中心临床试验中，我们比较了新的神经基质膜与已批准的牛腱衍生的I型胶原膜包裹神经的安全性和有效性。从北京积水潭医院、吉林大学白求恩第一医院和烟台毓璜顶医院招募了120名周围神经损伤患者。随机入组，患者进行神经端-端无张力缝合，神经基质膜(n=60，52男，8女，平均年龄41.34岁，实验组)，肌腱衍生胶原(n=60，42男，18女，平均年龄40.17岁，对照组)。患者随访时间为手术后14±5天，30±7天，90±10天和180天±20天。安全性评价包括对局部和全身反应的评价、相关的实验室检测和不良反应。疗效评价包括静态两点辨别觉检查、动态两点辨别觉检查和Semmes-Weinstein单丝触觉检查。用英国医学研究委员会量表和Semmes-Weinstein单丝触觉器评价感觉神经功能。以治疗后180天±20天内感觉神经功能恢复优良率（百分比）作为主要疗效指标。实验组和对照组的优良率分别为98.00%和94.44%，两组间无显著性差异。两组术后血常规、肝肾功能检查、凝血功能检查及免疫学检查结果在14天和180天时无显著差异。研究表明，新的神经基质膜在修复周围神经损伤方面与已上市的牛源性胶原膜相似，因此它可能作为临床的替代方案。该临床试验于2016年10月8日经北京积水潭医院机构伦理委员会批准(批准号：20160902)，于2016年12月14日经吉林大学白求恩第一医院机构伦理委员会批准(批准号：160518-088)，于2016年12月9日经烟台市毓璜顶医院机构伦理委员会批准(批准号：2016-10-01)。该临床试验于2020年5月28日在中国临床试验登记处(登记号：ChiCTR2000033324)登记。

关键词： 临床试验；细胞外基质；神经导管；神经基质；神经修复；神经再生；神经缝合术；周围神经损伤；感觉神经恢复

中国图书馆分类编号：R456；R741；R318.08

1北京积水潭医院手外科；2吉林省长春第一白求恩医院手外科；3山东烟台毓璜顶医院手外科

*通讯：陈山林，医学博士，博士，chenshanlin@jst-hosp.com.cn或drcls1@qq.com。<https://orcid.org/0000-0003-1027-338X> (陈山林)

资助：本研究由中国吴阶平医学基金会资助，编号：320.6750.17273(至YBG)。

如何引用本文：郜永斌，刘志刚，林国栋，郭阳，陈雷，黄波涛，尹耀斌，杨辰，孙丽颖，荣艳波，陈山林（2021）

神经基质膜作为胶原神经包裹的安全性和有效性：随机、单盲、多中心临床试验。

神经再生研究16（0）：000-000。

前言

尽管我们在了解周围神经系统损伤和再生的病理生理学方面取得了进展，但修复这些损伤的临床技术仍然不是最佳的。Sunderland（1951）60多年前描述，端到端和无张力的神经缝合，仍然是修复神经断裂的金标准（Neubrech等人，2016年；Dahlin和Wiberg，2017 年；Dunlop等人，2019年）。包裹吻合口部位是这一领域为数不多的进展之一，使用软组织包膜可以最大限度地减少缺血和瘢痕形成，缺血和瘢痕会阻碍神经再生（Dy等人，2018年）。自体静脉是第一种用于神经包裹的材料（Dy等人，2018年）。然而，使用静脉包裹受到供体部位发病率和手术时间增加的限制。因此，开发了各种商业上可用的神经包裹材料，如同种异体静脉、胶原包裹材料、可降解聚合物材料和人羊膜等可降解的聚合材料。

I型胶原是一种很好的材料，可用作神经包裹，因为它具有生物相容性和选择性通透性等特点（Chowdhury等人，2018年）。最常用的I型胶原来源是牛肌腱（Dy 等人，2018年）。在一项回顾性研究中，包括41名舌神经损伤患者，他们接受了同一名外科医生的手术修复，使用I型胶原膜治疗的患者与未使用该膜的患者相比，感觉功能恢复水平更高（Erakat等人，2013年）。Lee等人（2014 年）在一项大鼠模型随机对照研究中，评估了神经缝合部位包裹材料对运动神经再生的影响。他们发现，将生物可吸收的神经导管包裹在缝合神经修复周围，通过预防神经周围瘢痕组织的形成发挥优势（Lee等人，2014年）。

由于每个组织都有一个独特的细胞外基质，它具有不同的结构和组成，可供特定类型的细胞在体内附着和生长（Zhang等人，2009年），神经衍生的细胞外基质可能含有大量的生物信息，影响基因在再生神经细胞中的表达。然而，牛源性I型胶原膜只含有一部分细胞外基质，这种材料对神经细胞再生的影响可能不如神经源性材料大。从脱细胞猪神经衍生的一种新的神经基质膜已被证明保留了主要的细胞外基质成分，并有效地防止神经吻合部位与周围组织之间的粘连，从而增强大鼠坐骨神经横断模型中的神经再生，这可归因于其各种生物活性成分（Li等人，2020年）。本研究的目的是比较新的神经基质膜与牛腱衍生的胶原临床条件下用于神经包裹的安全性和有效性。

研究对象和方法

本临床试验经北京积水潭医院机构伦理委员会批准（批准号：北京积水潭医院。20160902）2016年10月8日，经吉林省长春市吉林大学第一白求恩医院机构伦理委员会批准（批准号：160518-088）2016年12月14日，并经山东省烟台市毓璜顶医院机构伦理委员会批准（批准号：2016-10-01）2016年12月9日（补充文件1）。我们将本研究设计为一项前瞻性的，随机的，单盲的，平行对照的多中心临床试验（登记号：ChiCTR2000033324在中国临床试验登记处）2020年5月28日。

实验组采用山东隽秀生物科技股份有限公司生产的神经基质膜，肌腱衍生胶原（天新福医疗器械，北京，中国），是中国食品药品监督管理局批准的产品（许可证编号：20163462399），用于对照组。我们向受试者提供了详细的知情同意书，其中描述了试验的协议、可能的风险和患者的权利。试验中所有患者签署知情同意书（附件2）。文章的撰写和编辑是按照临床试验报告综合标准（CONSORT）（附件3）进行的。

招募病人

患者入选标准：

- 1) 18-70岁；
- 2) 患有急性或亚急性周围神经损伤；
- 3) 可进行直接神经吻合。

排除标准如下：

- 1) 可能影响神经系统的神经性疾病和其他疾病，如糖尿病；
- 2) 可能影响研究的自身免疫性疾病或其他严重的身体疾病；
- 3) 精神疾病；
- 4) 孕妇或哺乳期妇女；
- 5) 严重的多发性神经损伤；
- 6) 在3个月内从事其他研究的参与者；
- 7) 不能耐受手术的患者；
- 8) 研究人员评估的其他严重情况。

患者由外科医生（第六至第十作者）招募，并在急诊室签署知情同意书。研究的流程图如图1所示。

样本量计算和随机化法

样本量计算公式如下：

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 [P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]}{(\epsilon - \delta)^2}$$

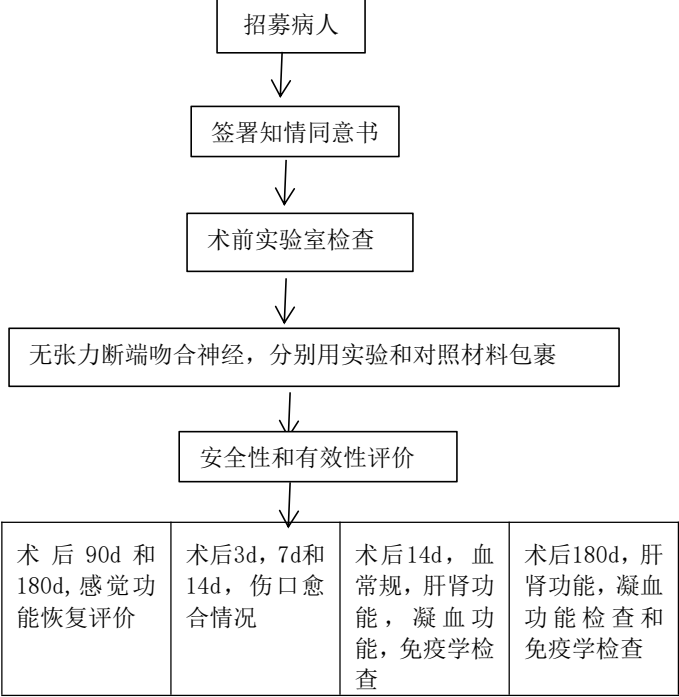


图1：研究流程图

N是样本量; $Z_{1-\alpha/2}$ 和 $Z_{1-\beta}$ 需查阅Z值表; P_1 是实验组的发生率; P_2 是对照组的发生率; δ 代表临床意义上的极限值; ε 是两组之间的实际差值 (Fang, 1997)。由北京成尔医疗进行样本量计算和随机分组, 北京, 中国。

本研究采用非劣效试验设计。以治疗后180天 $\pm$ 20天疗效优良率 (百分比) 作为主要疗效指标。根据文献可知对照组有效率为 97%, 实验组非劣效标准为 10% (Altissimi 等人, 1991年; Wang等人, 1996年; Segalman 等人, 2001年; Bulut等人, 2016年; Fakin等人, 2016年; Oruc等人, 2016年)。计算得到样本量为48对。在研究过程中, 考虑脱落率20%, 我们招募了60对受试者, 总共120名受试者。当 $\alpha=0.025$ 时, 有80%以上的置信度 ($1-\beta$), 证明实验组不低于对照组。使用区组随机化, 将所有受试者随机分为两个相等比例的组; 区组的大小设置为4。统计采用SAS®9.4软件 (SAS, CARY, NC, 美国)。根据每个中心患者的时间顺序, 获得顺序编号的信封。每个中心收治的患者数为4的倍数。每个信封都包含一个随机代码和分组信息, 这些信息在操作前进行了盲样处理。

神经基质膜制备

新鲜坐骨神经是从6个月大的三元猪 (烟台国联食品加工公司; 许可证编号: 20171003) 提取的。去除神经周围脂肪组织及部分外膜, 用纯化水冲洗2小时。然后在0.5%胰蛋白酶溶液和3.0%曲拉通X-100的条件下, 对神经进行化学脱细胞处理。脱细胞神经基质支架用纯净水冲洗后冻干, 脱细胞神经基质支架用纯净水冲洗后冻干, 用包含胃蛋白酶的盐酸溶液 (1 mg/mL) 处理, 搅拌, 直到完全溶解然后将溶液干燥为薄膜。膜用纯化水冲洗至pH为中性, 再次干燥, 用钴-60灭菌。

手术

暴露损伤的神经用无张力端到端吻合术修复 (Sunderland, 1951)。对实验组神经吻合部位包裹神经基质膜, 神经基质膜裁切成一个大小适合尺寸。用8-0 尼龙缝线关闭 (图2)。对照组采用牛腱源胶原神经导管, 纵向切开包裹吻合部位, 然后像实验组一样缝合 (图3)。

随访

患者随访时间为手术后14 $\pm$ 5天, 30 $\pm$ 7天, 90 $\pm$ 10天和180 $\pm$ 20天。随访由资深外科医生 (第一至第四作者) 进行, 他们对患者是否在对照组或实验组不知情。疗效评价包括静态两点辨别觉 (s2PD)、动态两点辨别觉 (m2PD) 和单丝触觉 (North Coast Medical, Inc., Camino Arroyo, CA, USA; 规格 (/10mm) 6.65, 4.56, 4.31, 3.61和2.83), 在手术后90 $\pm$ 10天和180 $\pm$ 20天时完成。用英国医学研究委员会量表和SW单丝检查评价感觉神经功能 (表1和表2)。主要指标是手术后180 $\pm$ 20天感觉神经功能恢复优良率。

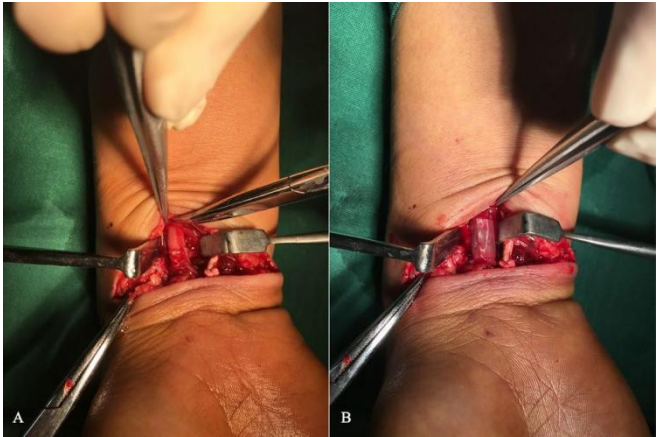


图2 | 损伤神经采用神经基质膜。
(A) 损伤神经采用无张力端到端吻合术修复。
(B) 神经吻合部位用神经基质膜包裹, 用8-0尼龙缝线封闭。



图3 | 采用肌腱来源的胶原管包裹损伤神经。
(A) 修复受伤的神经。 (B) 神经吻合部位用纵向切开的神经导管包裹。

表1 英国医学研究委员会量表评估

分级	评定标准	s2PD	m2PD
S0	神经单一支配区无感觉恢复	—	—
S1	神经单一支配区皮肤痛觉恢复	—	—
S2	神经单一支配区皮肤痛觉恢复	—	—
S3	部分触觉恢复, 痛觉和触觉恢复, 感觉过敏现象消失	>15	>7
S3+	痛觉和触觉恢复如S3, 对刺激定位更好, 两点辨别觉部分恢复 (7-12mm)	7-15	4-7
S4	感觉完全恢复	2-6	2-3

m2PD: 动态两点判别; s2PD: 静态两点判别

表2 感觉功能评定标准

分级	BMRC感觉评级	单丝检查
优	S3+, S4	可感受规格2.83或3.61的单丝
良	S2	可感受规格4.31或4.56的单丝
中	S2	可感受规格6.65的单丝
差	S0, S1	对规格6.65的单丝触压无感觉

安全评价包括对局部和全身反应的评估。局部反应的评估包括伤口肿胀和疼痛的持续时间和程度, 以及渗出物的体积和颜色。对全身反应的评价包括术后14 $\pm$ 5天的血常规、肝和肾功能、凝血功能和免疫学检查。

术后180±20天的肝肾功能试验、凝血功能试验和免疫学检查。记录相关不良事件。

统计分析

数据通过独立的数据管理服务公司（北京成尔医疗科技有限公司）进行统计分析。

分析集

全分析集(FAS)，是指按照意向性治疗原则的受试者集。符合方案集(PPS)是全分析集的一个子集，指符合纳入排除标准、完成治疗方案的病例集合。安全集(SS)包括至少一个安全评估的所有受试者。疗效分析基于PPS，安全性分析基于SS。

数据分析与评价

所有统计分析采用双侧检验，P值≤0.05将被认为差别有统计学意义。采用SAS®9.4软件进行统计分析。采用PASS®13.0软件(NCS, LLC, Kaysville, UT, USA)计算样本量。

对每个中心的入组情况进行了分类，并对每组的所有受试者进行了分析。记录患者的人口学特征（如年龄和性别）和病史，比较两组患者的年龄、性别、损伤神经的分布、修复时间和手术时间。非参数分布数据以中值和四分位数范围表示，用Wilcoxon秩和检验进行分析。分类变量采用卡方检验或Fisher’s检验。

最后一次数据采用递补原则(Hamer和Simpson，2009年)，用于缺失的数据递补。

结果

周围神经损伤患者的基础资料

在本研究中，招募了120名受试者，16名（13.33%）被剔除，其中不适当的纳入（5名患者），未能完成实验（2名患者），失去随访（8名患者），不正确使用测试材料（1名患者）。总的来说，120例（n=每组60例）被纳入FAS，104例被纳入PPS，其中50例被纳入实验组，54例被纳入对照组，119例被纳入SS。唯一被排除在SS之外的病例是实验组45号受试者，45号，受试者出现了两条受伤的神经，研究人员首先使用实验组产品修复了一条神经，然后使用对照组产品修复了另一条神经。

实验组患者的平均年龄为（16.16至71.48岁），对照组平均年龄为40.17岁±11.88岁（18.50至64.03岁）。两组比较差异无统计学意义（P=0.879）。实验组男性52例（86.67%），女性8例（13.33%）；对照组男性42例（70%），女性18例（30%）。两组比较差异有统计学意义（P=0.027）。

受伤神经的分布

损伤神经分布如表3所示。采用Fisher’s检验，对损伤神经分布进行比较，组间无显著性差异（p=0.649）。

从受伤到修复的时间

从损伤到修复的时间如表4所示。采用Wilcoxon秩和检验比较损伤到治疗的时间。统计分析表明，两组间差异无统计学意义（P=0.25）。

手术时间

手术操作时间见表5。采用Wilcoxon秩和检验比较两组手术时间，两组间无显著性差异（FAS为P=0.237，PPS为P=0.357）。

周围神经损伤修复效果

SW单丝试验的结果，术后90±10天和180±20天s2PD和m2PD结果见表6-8。采用秩和检验对各组进行比较。组间差异无统计学意义。

术后90±10天和180±20天神经感觉功能恢复见表9和表10。采用秩和检验比较结果，两组间无性差异。

术后180天±20天的感觉功能恢复优良率结果见表11。结果没有显著性差异。

表3 损伤神经分布

损伤神经	实验组	对照组
正中神经	10（16.67）	6（10.00）
指神经	37（61.67）	38（63.33）
桡神经	6（10.00）	9（15.00）
尺神经	7（11.67）	6（10.00）
腓神经	0	1（1.67）

数据以数字（百分比）表示，并采用Fisher’s检验。实验组和对照组之间无显著性差异（P=0.649）。

表4 损伤到神经修复的时间（h）

	实验组	对照组
N	50	50
平均数±SD	55.53±175.31	85.62±363.36
中位数	3.00	4.00
Q1,Q3	2.00, 7.13	2.00, 8.63
最大值，最小值	0.25, 720.00	1.00, 2160.00

数据用Wilcoxon秩和检验进行分析。实验组和对照组无性差异（P=0.25）。

表5 手术时间

	FAS		PPS	
	实验组	对照组	实验组	对照组
均数±SD	138.05±105.52	118.17±89.68	135.06±101.00	115.93±78.55
中位数	118.5	92.5	118.5	95
Q1,Q3	60.00, 175.00	60.00, 167.00	60.00, 165.00	60.00, 164.00
最大，最小	30.00, 610.00	20.00, 470.00	30.00, 610.00	20.00, 470.00

数据用Wilcoxon的秩和检验进行分析。实验组和对照组之间无显著性差异（FAS为P=0.237，PPS为P=0.357）。

表 6 | Semmes-Weinstein单丝触觉结果

	实验组 (n=50)	对照组 (n=54)	P值
90±10d			0.237
感觉不到6.65	2 (4.00)	1 (1.85)	
6.65	11 (22.00)	16 (29.63)	
4.31+4.56	35 (70.00)	28 (51.85)	
2.83+3.61	2 (4.00)	9 (16.67)	
180±20d			0.357
感觉不到6.65	0		
1 (1.85)			
6.65	1 (2.00)	2 (3.70)	
4.31+4.56	23 (46.00)	22 (40.74)	
2.83+3.61	26 (52.00)	29 (53.70)	

数据以数字（百分比）表示，并通过秩和检验进行分析。

表 8 | 动态两点鉴别觉（m2PD）结果

	实验组 (n=50)	对照组 (n=54)	P值
90±10d			0.855
2-3mm	0	0	
4-7mm	5 (10.00)	6 (11.11)	
>7mm	45 (90.00)	48 (88.89)	
180±20d			0.294
2-3mm	3 (6.00)	2 (3.70)	
4-7mm	26 (52.00)	24 (44.44)	
>7mm	21 (42.00)	28 (51.85)	

数据以数字（百分比）表示，并通过秩和检验进行分析。

表10 | 术后180±20d感觉功能恢复

	FAS		PPS	
	实验组 (n=60)	对照组 (n=60)	实验组 (n=50)	对照 (n=54)
优	25 (41.67)	22 (36.67)	22 (44.00)	21 (38.89)
良	29 (48.33)	31 (51.67)	27 (54.00)	30 (55.56)
中	2 (3.33)	2 (3.33)	1 (2.00)	2 (3.70)
差	4 (6.67)	5 (8.33)	0	1 (1.85)

感官功能恢复见表2。数据以数字（百分比）表示，并通过秩和检验进行分析。两组比较差异无统计学意义 (FAS为P=0.595, PPS为P=0.620)。FAS：全分析集；PPS：符合方案数据集。

FAS或PPS中的实验组和对照组。敏感性分析表明，非劣效性结论可信（表12）。

安全性、并发症及不良事件

实验组53号已截肢患者进行了手再植。因为坏死，所以再植手术10天后用实验材料做的。手术后1个月伤口愈合。对照组71号患者手部和前臂有挤压损伤，随后进行了三次手术，最终他的中指被截肢。术后3个月随访，创面愈合。有两名患者被排除在PPS之外。其余患者术后14天愈合良好，无并发症。

表7 静态两点辨别觉（s2PD）结果

	实验组 (n=50)	对照组 (n=54)	P值
90±10d			0.762
2-6mm	1 (2.00)	2 (3.70)	
7-15mm	21 (42.00)	23 (42.59)	
>15mm	28 (26.00)	29 (53.70)	
180±20d			0.294
2-6mm	11 (22.00)	13 (24.07)	
7-15mm	36 (72.00)	38 (70.37)	
>15mm	3 (6.00)	3 (5.56)	
2.83±3.61	26 (52.00)	29 (53.70)	

数据以数字（百分比）表示，并通过秩和检验进行分析。

表9 术后90±10d 感觉功能恢复

	FAS		PPS	
	实验组 (n=60)	对照组 (n=60)	实验组 (n=50)	对照 (n=54)
优	1 (1.67)	4 (6.67)	1 (2.00)	4 (7.41)
良	33 (55.00)	30 (50.00)	28 (56.00)	28 (51.58)
中	20 (33.33)	9 (31.67)	19 (38.00)	19 (35.19)
差	6 (10.00)	7 (11.67)	2 (4.00)	3 (5.56)

数据以数字（百分比）表示，并通过秩和检验进行分析。两组差异无显著性 (FAS中P=0.826, PPS中P=0.718) FAS：全分析集；PPS：符合方案数据集

表11 术后180±20d感觉功能恢复优良率（百分率）

	FAS		PPS	
	实验组 (n=60)	对照组 (n=60)	实验组 (n=50)	对照 (n=54)
优	54 (90.00)	53 (88.33)	49 (98.00)	51 (94.44)
良	6 (10.00)	7 (11.67)	1 (2.00)	3 (5.56)
中	2 (3.33)	2 (3.33)	1 (2.00)	2 (3.70)
差	4 (6.67)	5 (8.33)	0	1 (1.85)

感觉功能恢复见表2。数据以数字（百分比）表示，并通过秩和检验进行分析。两组差异无显著性差异 (FAS中P=0.768, PPS中P=0.411) FAS：全分析集；PPS：符合方案数据集

实验组21号受试者于术后7天发生息肉，13天后解决。术后14天常规血液检查和免疫球蛋白检查均正常。对照组44号患者术后3天轻度发热，持续1天。两组均无局部感染、滑膜炎、过敏性黄斑皮疹等物质不良反应。

术后14天常规血检、肝肾功能、凝血功能和免疫球蛋白检查
筛选期和术后14天，血常规、肝肾功能、凝血功能和免疫学检查的变化

如表13所示，采用Chi-Square检验或Fisher’s检验进行定性指标比较。 这些测试显示两组之间没有显著性差异。

术后180天的肝肾功能检查，凝血功能检查和免疫学检查

筛查期至手术后180天的肝肾功能检查，凝血检查和免疫学检查结果见表14。 采用Chisquare检验或Fisher’s检验进行定性指标比较，两组间无显著性差异。

讨论

由于以下原因，吻合部位的神经包裹是一种有效的治疗方案。 首先，是吻合口与周围组织分离，为神经再生和生长维持提供了一个相对封闭的腔室。第二，机械腔室可以防止周围的疤痕组织侵入神经吻合部位，并允许腔室内的新生轴突排列整齐。

表13 筛选期与术后14天血常规、肝肾功能、凝血功能及免疫学检测结果

实验组 (n=59)					对照组 (n=60)				
	正常-	正常-	异常-	异常-	正常-	正常-	异常-	异常-	
	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	P值
血红蛋白	36(78.26)	3(6.52)	4(8.70)	3(6.52)	42(82.35)	3(5.88)	2(3.92)	4(7.84)	0.85
红细胞	32(69.57)	2(4.35)	5(10.87)	7(15.22)	35(68.63)	3(5.88)	7(13.73)	6(11.76)	0.93
白细胞	26(56.52)	3(6.52)	15(32.61)	2(4.35)	29(56.86)	0(0.00)	19(37.25)	3(5.88)	0.36
血小板	34(73.91)	8(17.39)	3(6.52)	1(2.17)	44(86.27)	4(7.84)	1(1.96)	2(3.92)	0.3
中性粒细胞	20(43.48)	3(6.52)	20(43.48)	3(6.52)	22(43.14)	2(3.92)	22(43.14)	5(9.80)	0.9
淋巴细胞	36(78.26)	3(6.52)	7(15.22)	0(0.00)	36(70.59)	2(3.92)	10(19.61)	3(5.88)	0.41
ALT	33(78.57)	6(14.29)	3(7.14)	0(0.00)	37(82.22)	3(6.67)	3(6.67)	2(4.44)	0.44
AST	28(66.67)	11(26.19)	0(0.00)	3(7.14)	34(73.91)	7(15.22)	1(2.17)	4(8.70)	0.51
BUN	37(90.24)	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	37(78.72)	1(2.13)	8(17.02)	1(2.13)	0.25
Cr	35(85.37)	1(2.44)	3(7.32)	2(4.88)	35(76.09)	1(2.17)	8(17.39)	2(4.35)	0.59
Pt	39(95.12)	0(0.00)	1(2.44)	1(2.44)	46(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0.22
APTT	32(80.00)	2(5.00)	4(10.00)	2(5.00)	40(86.96)	1(2.17)	4(8.70)	1(2.17)	0.76
IgG	28(75.68)	3(8.11)	5(13.51)	1(2.70)	40(86.96)	1(2.17)	3(6.52)	2(4.35)	0.41
IgA	35(97.22)	0(0.00)	1(2.78)	0(0.00)	40(88.89)	3(6.67)	0(0.00)	2(4.44)	0.12
IgM	31(83.78)	0(0.00)	5(13.5)	1(2.70)	39(82.98)	1(2.13)	4(8.51)	3(6.38)	0.76

筛查期为术前检查点。 这个时间点可以是手术前1天，手术前2天，也可以是手术前即刻。 数据以数字（百分比）表示，并通过卡方检验或Fishe 精确检验进行分析。 Hgb：血红蛋白；RBC：红细胞；WBC：白细胞；Platelet：血小板；Neutrophils：中性粒细胞；Lymphocyte：淋巴细胞；ALT：谷丙转氨酶；AST：天冬氨酸转氨酶；BUN：血尿素氮；Cr：肌酐；PT：凝血酶原时间；APTT：活化部分凝血活酶时间。

表14筛选期及术后180天肝肾功能、凝血功能及免疫学检查结果

实验组 (n=59)					对照组 (n=60)				
	正常-	正常-	异常-	异常-	正常-	正常-	异常-	异常-	
	正常	异常	正常	异常	正常	异常	正常	异常	P值
ALT	41(87.23)	3(6.38)	3(6.38)	0(0.00)	37(78.72)	5(10.64)	3(6.38)	2(4.26)	0.59
AST	37(78.72)	6(12.77)	2(4.26)	2(4.26)	35(72.92)	7(14.58)	3(6.25)	3(6.25)	0.93
BUN	40(83.33)	3(6.25)	3(6.25)	2(4.17)	38(77.55)	2(4.08)	9(18.37)	0(0.00)	0.15
Cr	39(81.25)	2(4.17)	6(12.50)	1(2.08)	36(75.00)	3(6.25)	8(16.67)	1(2.08)	0.86
Pt	47(97.92)	0(0.00)	1(2.08)	0(0.00)	53(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0.22
APTT	41(85.42)	0(0.00)	6(12.50)	1(2.08)	48(90.57)	1(1.89)	2(3.77)	2(3.77)	0.31
IgG	35(81.40)	2(4.65)	5(11.63)	1(2.33)	41(82.00)	4(8.00)	5(10.00)	0(0.00)	0.77
IgA	41(95.35)	0(0.00)	2(4.65)	0(0.00)	46(93.88)	2(4.08)	0(0.00)	1(2.04)	0.17
IgM	35(81.40)	0(0.00)	6(13.95)	2(4.65)	42(85.71)	0(0.00)	6(12.24)	1(2.04)	0.81

筛查期为术前检查点。 这个时间点可以是手术前1天，手术前2天，也可以是手术前立即。 数据以数字（百分比）表示，并通过卡方检验或Fisher精确检验进行分析。 谷丙转氨酶；APTT：活化部分凝血活酶时间；AST：天冬氨酸转氨酶；BUN：血尿素氮；Cr：肌酐；PT：凝血酶原时间。

第三，它将神经从周围组织的神经创伤引发的炎症级联和神经营养因子的产生中隔离出来，从而减少神经瘤的形成 (Leuzzi等人，2014年)。

几种由不同材料组成的包裹膜在动物模型和临床试验中都有很好的效果 (Neubrech等人，2018年；Ren等人，2018年；朱等人，2018年；Colonna 等人，2019年；Lopez等人，2019年；Sarhane等人，2019年；Zhang等人，2019年；Dietzmeyer 等人，2020年；Wang 等人，2020年)。

表12 术后180±20d感觉恢复的非劣效评价（敏感性分析）

集	REG (EG)	REG (CG)	差值	P值	非劣界值	95%CI(%)
FAS	90.00%	88.33%	1.67%	0.020	-10.00%	-9.45, 12.78
PPS	98.00%	94.44%	3.56%	<0.001	-10.00%	-3.68, 10.79

CG：对照组；CI：置信区间；EG：实验组；FAS：全分析集；PPS：符合方案数据集；REG：优与良比。

对照组使用的膜是中国食品药品监督管理局批准的神经包膜，由I型胶原组成。在临床上，I型胶原包裹已被用于治疗压迫性神经病变和神经破裂的修复(Soltani等人，2014年；Kokkalis等人，2016年；朱等人，2018年)。本研究中，我们没有包括不包扎的对照组，根据先前的研究，几乎所有给予神经包裹的受试者都比那些没有包裹的受试者有更好的结果(Chowdhury等人，2018年；Dy 等人，2018年；Lopez等人，2019年；Mukai等人，2019 年)。

细胞外基质分子，如层粘连蛋白、纤粘连蛋白和胶原，除了充当物理屏障外，还在轴突发育和再生中发挥着重要作用(Amado等人，2010年)。猪外周神经含有胶原、糖胺聚糖、层粘连蛋白和纤粘连蛋白，以及施万细胞，所有这都在神经再生中起着关键作用(Zilic等人，2015年)。林等人(2018年)使用了一种从猪脱细胞神经基质中提取的水凝胶，保留细胞外基质组成和纳米纤维结构，发现它支持施万细胞增殖和周围神经再生。然而，我们的研究表明，多组分膜在体内并不优于单组分膜。在目前的研究中，来自猪脱细胞神经基质的实验组的膜主要由细胞外基质蛋白组成，包括纤粘连蛋白和胶原I和IV。与牛源性I型胶原膜相比，这些膜在促进端到端神经缝合后神经恢复方面没有更有效。手术后3个月和6个月的单丝试验、s2PD试验和m2PD试验没有显示出两组之间的显著差异。在PPS的实验组和对照组中，结果优秀到良好的患者百分比(主要有效性指标)分别为98.00%和94.44%，两组之间没有显著性差异。因此，我们得出结论，损伤轴突的内源性因素比直接神经缝合后神经包裹的外源性因素起着更重要的作用。神经包裹主要起到物理屏障的作用，阻断神经生长因子的溢出，减少轴突逃逸，防止外瘢痕组织生长到吻合部位。因此，开发新的神经包装材料可能不再是即将进行的研究的重点。增加吻合部位神经包裹膜形成的腔室内内源性或外源性生长因子更有可能改善神经功能恢复。事实上，Mukai等人 在大鼠坐骨神经损伤模型中，用碱性成纤维细胞生长因子浸渍的胶原片包裹优于无碱性成纤维细胞生长因子和无包裹对照。

只有少数研究在动物实验中比较了两种类型的神经包裹。Mathieu等人 研究了胶原膜和自体静脉包裹技术对周围神经修复后瘢痕形成的影响，发现胶原膜组周围组织粘连和膜内纤维化明显少于自体静脉包裹组。Stocco等人(2019年)评估了由合成的1%氧化聚乙烯醇和天然白细胞-纤维蛋白-血小板膜制成的两种可生物降解包装与Bovinederived I型胶原膜的疗效。氧化聚乙烯醇和白细胞-纤维蛋白-血小板膜包裹都能有效地保持神经完整性，从而代表了一种替代商业胶原膜的方法(Stocco等人，2019年)。据我们所知，没有临床报告比较不同的神经包裹神经修复或治疗压迫神经病变。我们目前的研究为这两种不同神经包裹材料的临床疗效提供了必要的意见。

文献中神经修复后的恢复结果是可变的。在系统回顾和分析中，Dunlop等人(2019年)报告成人指神经损伤的手术修复效果，在手术后6个月(Dunlop等人，2019年)，神经修复后，正常感觉范围在8%至60%之间，而几乎所有(94%)都获得了感觉功能，这被认为是一个很好的结果。考虑到神经包绕术后的改善，优良率为97%，这是合理的。纳入标准不限于感觉神经损伤，在研究中只使用感觉功能恢复的评估，这可能影响了结果；然而，两组损伤神经的分布没有显著差异，这可能有助于减轻其影响。

在研究过程中，我们假设最大可能脱落为20%，但实际脱落率为13.33%。对于疗效，我们假设非劣效标准的满意率为 $\pm 10\%$ 。由于FAS组为1.67%，PPS组为3.56%，非劣效假设是有效的。

各种猪脱细胞材料已被证明是安全的，可用于人类(Yanagawa 等人，2013年；Wang等人，2019年)。然而，据我们所知，目前还没有关于猪脱细胞神经基质材料用于人体的报道。在目前的研究中，术后14天和180天的血常规、肝肾功能、凝血功能和免疫学检查结果显示，两种材料之间没有显著性差异。两组均无材料相关不良事件。因此，我们认为猪源性神经源性基质膜材料与I型胶原一样安全，供人类使用。

此外，猪源性材料的成本可能低于牛源性材料；神经源性基质膜的市场价格可能低于肌腱源性胶原导管。因此，如果新的神经基质膜被中国食品药品监督管理局批准，可能会减轻患者的经济负担。由于感觉检查的主观性，单丝试验和s2PD和m2PD试验的结果可能受到患者精神状态、温度和考场周围环境的影响。这可能解释了在已发表的研究中，周围神经恢复的优秀与良好结果的比率的差异。因此，在术后随访期间，我们安排相同的医生从相同的随机区组中检查四名患者，以减少这种系统误差对结果的影响。

总之，猪源性神经基质膜在治疗周围神经损伤方面并不逊色于牛源性胶原膜，因此它可能是商业牛源性胶原膜的合适替代品。

作者贡献：研究构思与设计：YBG，SLC；实验技术操作：LC，BTH，YBY，CY，LYS，YBR；数据采集：YBG，ZGL，GDL，YG；

数据分析与解释：YBG；

稿件写作：YBG；

手稿评审：SLC。

所有作者都批准了手稿的最终版本。

利益冲突：作者宣布没有利益冲突。

资金支持：本研究由中国吴阶平医学基金会资助，编号：320.6750.17273(至YBG)。

资金来源在研究构思和设计、数据分析或解释、论文写作或决定提交本论文发表方面没有作用。

机构审查委员会声明：本临床试验经北京积水潭医院伦理委员会批准20160902)2016年10月8日，

经吉林省长春市吉林大学白求恩第一医院伦理委员会批准（批准号。于2016年12月14日160518-088），经山东省烟台市烟台市毓璜顶医院伦理委员会批准（批准号。2016-10-01年12月9日）。本研究在中国临床试验登记处登记（登记号：ChiCTR2000033324），2020年5月28日。

知情同意书：提交人证明他们已从病人或其法定监护人那里获得同意书。在这种形式下，患者或其法定监护人已经同意将患者的图像和其他临床信息报告在杂志上。患者或其法定监护人同意患者的姓名和首字母将不会被公布。

报告声明：文章的撰写和编辑是按照合并的报告评审标准（CONSORT）声明进行的。

生物统计学声明：本研究的统计方法由北京成尔和骨科研究所的流行病学专家回顾。

版权许可协议：版权许可协议已由所有作者在出版前签署。

数据共享声明：作为本文报告结果的数据，包括（文本、表格、图表和附录）。研究方案和知情同意书将在出版后立即提供，没有结束日期。研究成果将通过在科学会议上发言和（或）在同行评审的期刊上发表来传播。

抄袭检查：由iTenticate查了两次。

同行审查：外部同行审查

附件：

附件1：医院伦理批准（中文）。

附件2：知情同意（中文）。

附件 3：CONSORT 清单。

附件 4：原始数据。

参考资料

Altissimi M, Mancini GB, Azzarà A (1991) Results of primary repair of digital nerves. *J Hand Surg Br* 16:546-547.

Amado S, Rodrigues JM, Luís AL, Armada-da-Silva PA, Vieira M, Gartner A, Simões MJ, Veloso AP, Fornaro M, Raimondo S, Varejão AS, Geuna S, Maurício AC (2010) Effects of collagen membranes enriched with in vitro-differentiated N1E-115 cells on rat sciatic nerve regeneration after end-to-end repair. *J Neuroeng Rehabil* 7:7.

Bulut T, Akgün U, Çıtlak A, Aslan C, Şener U, Şener M (2016) Prognostic factors in sensory recovery after digital nerve repair. *Acta Orthop Traumatol Turc* 50:157-161.

Chowdhury SR, Mh Busra MF, Lokanathan Y, Ng MH, Law JX, Cletus UC, Binti Haji Idrus R (2018) Collagen type I: A versatile biomaterial. *Adv Exp Med Biol* 1077:389-414.

Colonna MR, Fazio A, Costa AL, Galletti F, Lo Giudice R, Galletti B, Galletti C, Lo Giudice G, Dell'Aversana Orabona G, Papalia I, Ronchi G, Geuna S (2019) The use of a hypoallergenic dermal matrix for wrapping in peripheral nerve lesions regeneration: functional and quantitative morphological analysis in an experimental animal model. *Biomed Res Int* 2019:4750624.

Dahlin LB, Wiberg M (2017) Nerve injuries of the upper extremity

and hand. *EFORT Open Rev* 2:158-170.

Dietzmeyer N, Förthmann M, Grothe C, Haastert-Talini K (2020) Modification of tubular chitosan-based peripheral nerve implants: applications for simple or more complex approaches. *Neural Regen Res* 15:1421-1431.

Dunlop RLE, Wormald JCR, Jain A (2019) Outcome of surgical repair of adult digital nerve injury: a systematic review. *BMJ Open* 9:e025443.

Dy CJ, Aunins B, Brogan DM (2018) Barriers to epineural scarring: Role in treatment of traumatic nerve injury and chronic compressive neuropathy. *J Hand Surg Am* 43:360-367.

Erakat MS, Chuang SK, Shanti RM, Ziccardi VB (2013) Interval between injury and lingual nerve repair as a prognostic factor for success using type I collagen conduit. *J Oral Maxillofac Surg* 71:833-838.

Fakin RM, Calcagni M, Klein HJ, Giovanoli P (2016) Long-term clinical outcome after epineural coaptation of digital nerves. *J Hand Surg Eur Vol* 41:148-154.

Fang JQ (1997) Medical statistics and computer experiments.

Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers.

Hamer RM, Simpson PM (2009) Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials. *Am J Psychiatry* 166:639-641.

Kokkalis ST, Mavrogenis AF, Vottis C, Papatheodorou L, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN, Sotereanos DG (2016) Median nerve biodegradable wrapping : Clinical outcome of 10 patients. *Acta Orthop Belg* 82:351-357.

Lee JY, Parisi TJ, Friedrich PF, Bishop AT, Shin AY (2014) Does the addition of a nerve wrap to a motor nerve repair affect motor outcomes? *Microsurgery* 34:562-567.

Leuzzi S, Armenio A, Leone L, De Santis V, Di Turi A, Annoscia P, Bufano L, Pascone M (2014)

Repair of peripheral nerve with vein wrapping. *G Chir* 35:101-106.

Li T, Sui Z, Matsuno A, Ten H, Oyama K, Ito A, Jiang H, Ren X, Javed R, Zhang L, Ao Q (2020)

Fabrication and evaluation of a xenogeneic decellularized nerve-derived material: preclinical studies of a new strategy for nerve repair. *Neurotherapeutics* 17:356-370.

Lin T, Liu S, Chen S, Qiu S, Rao Z, Liu J, Zhu S, Yan L, Mao H, Zhu Q, Quan D, Liu X (2018) Hydrogel derived from porcine decellularized nerve tissue as a promising biomaterial for repairing peripheral nerve defects. *Acta Biomater* 73:326-338.

Lopez J, Xin K, Quan A, Xiang S, Leto Barone AA, Budihardjo J, Musavi L, Mulla S, Redett R, Martin R, Mao HQ, Lee WPA, Ibrahim Z, Brandacher G (2019) Poly(ε-caprolactone) nanofiber wrap improves nerve regeneration and functional outcomes after delayed nerve repair. *Plast Reconstr Surg* 144:48e-57e.

- Mathieu L, Adam C, Legagneux J, Bruneval P, Masmejean E (2012) Reduction of neural scarring after peripheral nerve suture: an experimental study about collagen membrane and autologous vein wrapping. *Chir Main* 31:311-317.
- Mukai M, Uchida K, Hirosawa N, Murakami K, Kuniyoshi K, Inoue G, Miyagi M, Sekiguchi H, Shiga Y, Inage K, Orita S, Suzuki T, Matsuura Y, Takaso M, Ohtori S (2019) Wrapping with basic fibroblast growth factor-impregnated collagen sheet reduces rat sciatic nerve allodynia. *J Orthop Res* 37:2258-2263.
- Neubrech F, Heider S, Otte M, Hirche C, Kneser U, Kremer T (2016) Nerve tubes for the repair of traumatic sensory nerve lesions of the hand: Review and planning study for a randomised controlled multicentre trial. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 48:148-154.
- Neubrech F, Sauerbier M, Moll W, Seegmüller J, Heider S, Harhaus L, Bickert B, Kneser U, Kremer T (2018) Enhancing the outcome of traumatic sensory nerve lesions of the hand by additional use of a chitosan nerve tube in primary nerve repair: A randomized controlled bicentric trial. *Plast Reconstr Surg* 142:415-424.
- Oruç M, Ozer K, Çolak Ö, Kankaya Y, Koçer U (2016) Does crossover innervation really affect the clinical outcome? A comparison of outcome between unilateral and bilateral digital nerve repair. *Neural Regen Res* 11:1499-1505.
- Ren T, Faust A, van der Merwe Y, Xiao B, Johnson S, Kandakarla A, Gorantla VS, Badylak SF, Washington KM, Steketee MB (2018) Fetal extracellular matrix nerve wraps locally improve peripheral nerve remodeling after complete transection and direct repair in rat. *Sci Rep* 8:4474.
- Sarhane KA, Ibrahim Z, Martin R, Krick K, Cashman CR, Tuffaha SH, Broyles JM, Prasad N, Yao ZC, Cooney DS, Mi R, Lee WA, Hoke A, Mao HQ, Brandacher G (2019) Macroporous nanofiber wraps promote axonal regeneration and functional recovery in nerve repair by limiting fibrosis. *Acta Biomater* 88:332-345.
- Segalman KA, Cook PA, Wang BH, Theisen L (2001) Digital neurotaphy after the age of 60 years. *J Reconstr Microsurg* 17:85-88.
- Soltani AM, Allan BJ, Best MJ, Mir HS, Panthaki ZJ (2014) Revision decompression and collagen nerve wrap for recurrent and persistent compression neuropathies of the upper extremity. *Ann Plast Surg* 72:572-578.
- Stocco E, Barbon S, Macchi V, Tiengo C, Petrelli L, Rambaldo A, Borean A, Capelli S, Filippi A, Romanato F, Parnigotto PP, Grandi C, De Caro R, Porzionato A (2019) New bioresorbable wraps based on oxidized polyvinyl alcohol and leukocyte-fibrin-platelet membrane to support peripheral nerve neurotaphy: preclinical comparison versus NeuraWrap. *Sci Rep* 9:17193.
- Sunderland S (1951) A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 74:491-516.
- Wang C, Wu D, Mao C, Lu M, Cai Z, Lai Y, Chen W (2019) The prevention effect of decellularized pericardial patch against Frey's syndrome following the superficial parotidectomy. *J Craniomaxillofac Surg* 47:832-836.
- Wang P, Zhao H, Yao Y, Lu C, Ma J, Chen R, Pan J (2020) Repair of facial nerve crush injury in rabbits using collagen plus basic fibroblast growth factor. *J Biomed Mater Res A* 108:1329-1337.
- Wang WZ, Crain GM, Baylis W, Tsai TM (1996) Outcome of digital nerve injuries in adults. *J Hand Surg Am* 21:138-143.
- Yanagawa B, Rao V, Yau TM, Cusimano RJ (2013) Initial experience with intraventricular repair using CorMatrix extracellular matrix. *Innovations (Phila)* 8:348-352.
- Zhang Y, He Y, Bharadwaj S, Hammam N, Carnagey K, Myers R, Atala A, Van Dyke M (2009) Tissue-specific extracellular matrix coatings for the promotion of cell proliferation and maintenance of cell phenotype. *Biomaterials* 30:4021-4028.
- Zhang ZY, Yang J, Fan ZH, Wang DL, Wang YY, Zhang T, Yu LM, Yu CY (2019) Fresh human amniotic membrane effectively promotes the repair of injured common peroneal nerve. *Neural Regen Res* 14:2199-2208.
- Zhu X, Wei H, Zhu H (2018) Nerve wrap after end-to-end and tension-free neurotaphy attenuates neuropathic pain: A prospective study based on cohorts of digit replantation. *Sci Rep* 8:620.
- Zilic L, Garner PE, Yu T, Roman S, Haycock JW, Wilshaw SP (2015) An anatomical study of porcine peripheral nerve and its potential use in nerve tissue engineering. *J Anat* 227:302-314.

C-Editor: Zhao M; S-Editors: Yu J, Li CH; L-Editors: Patel D, Yu J, Song CP; T-Editor: Jia Y