

· 科学论坛 ·

组织工程研究的现状及应关注的重要基础科学问题^{*}

王乐禹¹ 邱小忠¹ 王璞玥² 杜全生² 谷瑞升^{2**}

1. 南方医科大学 生物医学工程学院 生物材料研究中心, 广东省组织构建与检测重点实验室, 广州 510515
2. 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085

[摘要] 近年来,随着生物材料、种子细胞以及生长因子等组织工程基本要素的深入研究以及组织构建技术的快速发展,一系列具有临床应用前景的组织工程产品相继涌现,部分产品已走上临床,一些复杂功能器官(膀胱、生物人工肝、涎腺组织)的模拟与人工构建也获得了重要进展。然而,目前的组织工程产品研发仍面临巨大挑战,一些关键技术有待突破,一些重要的基础科学问题亟待厘清。为此,国家自然科学基金委员会组织召开了以“组织工程研究的前沿与挑战”为主题的第209期双清论坛,围绕材料生物学、重要生命器官构建及类器官研究中的技术和科学问题展开深入研讨,分析了研究现状和发展趋势,凝练了我国未来重点关注和亟需解决的重要基础科学问题。

[关键词] 组织工程研究;基础科学问题;发展趋势;材料生物学;生命器官构建;类器官

创伤、疾病及老龄化导致的组织器官缺损或功能障碍始终是生命科学和健康领域存在的巨大挑战。对于大面积的组织缺损或功能障碍,目前的治疗手段主要包括自体或异体移植、异种移植和人工替代物。这些治疗手段虽然有利于提高患者的生存质量和健康水平,但是存在着二次创伤、供体来源有限、免疫排斥等问题和缺陷。21世纪将是人类以完善自我为目标,以生物工程为主趋势的生物世纪。随着生物技术、干细胞技术、材料科学及相关物理、化学学科快速发展,由以上交叉融合形成的新兴学科——组织工程学,目前在国际范围内也已得到了长足的发展^[1-4]。

1 组织工程及其战略地位

组织工程学是近年来兴起的一门新型交叉学科。组织工程的目标是通过体外制造功能性生物结构以缓解与供体器官长期短缺相关的一些问题。组织工程的理想远景是在实验室的可控条件下制造人造器官并用于移植,该策略将可挽救全球数百万患者的生命。作为发展迅猛的学科,组织工程的定义在过去几十年中不断发展和完善,较新的组织工



谷瑞升 博士,研究员,现任国家自然科学基金委员会生命科学部副主任。曾任生命科学部三处处长兼生物力学与组织工程学项目主任等职务。



王乐禹 南方医科大学副教授,博士生导师,现任南方医科大学生物医学工程学院生物材料研究中心主任。研究方向:肌组织工程、生物材料与细胞相互作用。

程定义为:组织工程是一个多学科领域,汇集了来自工程、生命科学和医学的专家(参与学科),利用细胞、生物材料和生物反应器的构建开发三维人造组织和器官(构建模块),可用于增强、修复和/或更换受损和/或患病的组织(最终产品应用)^[5]。

与细胞生物学和分子生物学相同,组织工程学是生命科学发展历史的又一个里程碑。它标志着医学将从器官移植的范畴进入到制造组织和器官的新时代,也将代表着一个国家医学发展的水平。组织

收稿日期:2019-07-04;修回日期:2019-07-18

^{*} 本文根据第209期“双清论坛”的研讨整理。

^{**} 通信作者,Email: rsgu@nsfc.gov.cn

工程是多学科交叉的学科,是分子生物学、细胞生物学及遗传学等相关学科在人类健康领域应用的重要出口。组织工程学科的发展不仅会推进有关高精技术的交叉和融合,还将能衍生出新的高新技术产业。组织工程所实现的宏伟蓝图-人造器官,不仅可直接用来修补或修复由于意外损伤等引起的功能丧失的体内组织,满足临床和康复的需要,还有可能对一些顽疾,如恶性肿瘤、糖尿病、心脏病、阿尔兹海默病、帕金森病、脑卒中和其他疾病提供治疗方案。组织工程产品的市场和商机无疑也会是巨大的。

我国是世界第一人口大国,因创伤、疾病、遗传和衰老造成的组织/器官缺损或功能障碍的人数也位居世界各国之首。组织/器官缺损或功能障碍的巨大发病率,严重影响了人民生活健康水平,给我国国民经济发展与社会稳定带来极大的负担。开展组织工程研究和产品开发,将会极大提升我国医疗卫生领域创新能力,满足人民不断增长的的健康产品的需求,推动人口健康事业快速发展,对建设创新性国家和实现健康中国目标具有重要的战略意义^[1]。

我国组织工程研究起步稍晚,但近年来,在党和政府的高度重视下,以及国家自然科学基金委员会和相关部门的大力支持下,发展很快,国家自然科学基金从1997年单独设立领域支持组织工程研究,到2018年,共资助2400多个项目,资助金额超过10亿元。目前,我国组织工程研究初步形成了以组织构建和临床应用为特色的格局,多种产品如软骨、骨、角膜、皮肤、神经、肌腱等的研发处于国际前列。然而,我国的组织工程类产品绝大部分处于研发阶段,完成临床试验并进入产品生产与销售阶段的较少。此外,组织工程领域中一些关键技术和重要基础科学问题尚待解决,例如,对组织工程化构建技术以及工程化组织的形成过程与机制了解较少,复杂功能器官的构建仍处于起步阶段等等。

2 组织工程的研究现状

随着组织工程的蓬勃发展,人体的各种组织和器官,从组织(如骨和软骨等)到整个器官(如膀胱和肝脏等),都将受益于基于组织工程技术的修复或再生。

骨组织工程是开展研究较早,发展较快的研究领域。由钛制成的3D金属植入物是目前在临床上使用最广泛的,2018年已经开始了一项由60名参与者参与的使用3D打印钛板用于面部骨折重建的临床试验^[6]。其他材料,如生物陶瓷和聚醚醚酮等聚合物现在也可以定制设计,但目前只在临床前阶段进行研究。孔隙率、孔隙互连性、比表面积和可再吸收性对生物陶瓷骨移植功效的影响已经进入临床试验阶段^[7,8]。探讨生物材料在骨修复进程中的

生物学效应及发生规律将指导骨组织修复材料的发展趋势。由我国科学家倡导的“材料生物学研究”已初步指导了一系列新型骨修复材料的设计和制备,并取得了良好的效果^[9]。通过生物材料的免疫调控效应,制备的磷酸钙镁支架可通过其激发的免疫响应影响骨髓间充质干细胞的成骨分化及内皮细胞的成血管能力,达到促进损伤骨组织修复的目的^[10]。通过生物材料对生长因子构象、受体结合等方面的影响,设计并制备了可作为骨形态发生蛋白-2(BMP-2)增强剂的支架材料,通过其协同作用调控干细胞的定向分化,实现了原位组织工程化修复^[11]。

皮肤组织工程是技术较为成熟的研究领域,许多商业化临床ECM构建体,包括Dermagraft、Apligraf、Integra、AlloDerm、MatriStem、MatriDerm、PriMatrix和PELNAC已经上市销售^[12]。我国科研人员采用人组织工程全层活性皮肤修复烧伤患者,获得良好效果,这种商品名为“安体肤”的组织工程化人造皮肤在2008年初开始批量生产,应用于临床医疗,这是目前我国组织工程第一个上市的产品。我国科研人员通过在含有表皮生长因子的明胶微球上培养汗腺细胞,设计出一种三维人体皮肤构建体。这种工程化构建体在无胸腺小鼠模型中植入全层皮肤缺损伤口后,改善了皮肤修复的质量,并在皮肤再生和伤口愈合过程中维持体内平衡,此工作代表了开发具有皮肤附属物的组织工程皮肤的开创性实例^[13]。

神经组织工程近年来发展较快,一些FDA批准的神经组织工程产品已经上市销售:Neuragen[®]、NeuraWrap[™]、NeuroMatrix[™]、NeuroFlex[™]是基于胶原的神经导管,NeuroTube[®]是由聚乙醇酸制成的神经导管,而NeuroLac[™]导管由Poly(D,L-丙交酯-co-ε-己内酯)组成,Salutunnel[™]导管由聚乙烯醇制成^[14]。我国科研人员筛选出NT-3/壳聚糖作为最佳生物复合材料,利用其治疗中枢神经损伤的方法在大鼠、山羊以及非人灵长类脊髓损伤模型中均取得了实质性成功,受到了广泛的国际关注^[15,16]。我国科研人员还开发了基于壳聚糖的含BMSCs的组织工程神经移植体,以桥接恒河猴50mm长的正中神经缺口,结果可成功诱导周围神经的修复和功能恢复^[17],在临床上,使用基于壳聚糖的神经支架分别修复30mm和35mm长的正中神经缺损,三年随访报告确认了两名患者受损神经的整体功能恢复^[18,19]。近期,特别引人关注的研究结果是,通过

植入下背部的脊髓刺激装置和高强度的物理治疗,在步行器的帮助下,患有“运动性完全脊柱损伤”的患者能够重新站立起来行走^[20]。

人们对心肌组织工程较为关注,2016 年有报道直接将动物的整个心脏脱细胞制成支架,再用活的心脏细胞重新填充脱细胞支架,此种方法可在体外形成整体跳动的心脏,但引入基质的细胞存活力及存活时间有限^[21]。最近有科学家用来自个体的成体细胞,经过重编程过程再分化为个体化的心肌细胞和内皮细胞,分别与水凝胶结合,形成心脏实质组织和血管的生物墨水,用 3D 打印方法打印出具有个性化带血管蒂的功能性心肌补片^[22]。影响体外工程化心肌组织(EHT)结构和功能的因素有机械的力学加载、电刺激以及在培养基中添加的刺激因子如 1-甲状腺素、T3 和氢化可的松等。低频率的电刺激可使 EHT 产生较大的收缩力,并可形成成熟的心肌结构。我国科研人员证实了含有导电生物材料的心肌补片较非导电心肌补片更能促进干细胞向心肌细胞的分化与成熟,且有效地修复了大鼠心梗^[23],还进一步验证了弹性导电心肌补片较单一因素的心肌补片更能促进大鼠心肌细胞的功能化及同步收缩,在体内可通过提升心功能及再血管化修复心梗^[24, 25]。无细胞的心肌补片方法在操作简便及免疫性方面更具吸引力,最近有报道用含有卵泡抑素样 1 的心外膜胶原贴片可诱导心肌细胞增殖并可促进心肌再生,在小型和大型动物中均证明了此无细胞贴片可明显改善心梗后心功能^[26]。

在结构类组织工程产品研发的基础上,围绕肌性组织损伤或功能障碍,如食管、膀胱、尿道、肠、子宫等的修复再生研究也在蓬勃开展。我国科研人员通过相应的材料改性技术,制备临床使用方便、适应损伤组织特点和功能要求的支架材料,如采用细胞外基质材料 SIS 复合干细胞构建组织工程食管补片,修复犬长段半周径全层食管缺损,研究发现其植入体内可明显促进缺损区域的血管化、上皮化和肌肉层的再生^[39, 40]。针对不同肌性器官微环境的特点,研制相应的修复材料,如耐酸、耐胃蛋白酶的消化道补片等,取得了良好的修复效果^[41]。目前,用于尿道下裂修复手术的尿道补片产品也正在开展临床试验。

器官工程是目前的研究热点也是难点,克隆牛肾细胞已被用来设计微型肾脏结构,在胶原包被的圆柱形聚碳酸酯膜上接种从克隆牛肾中扩增的肾细胞,这些构建体植入牛体内被证明能够过滤血液并

分泌稀释的尿液;这些构建体能够在牛的生理范围内产生流体 pH、尿糖和比重,然而,其镁和钙超出了正常的生理范围^[27]。我国科研人员通过国际合作,采用旁路循环通过门静脉和肝下腔静脉灌注系统对单个肝叶进行脱细胞,并将其包裹同种异体原代肝细胞移植在大鼠体内;这种体内脱细胞过程保留了血管结构网络和天然肝叶的功能特征,经同种异体原代肝细胞高效再细胞化后,移植入体内可再次恢复血液循环,恢复肝叶功能^[28]。

3 组织工程发展态势

近年来,随着材料学的发展,信息技术、工程技术特别是基因工程的介入、移植免疫和干细胞研究的突破,多学科交叉融合为组织工程的快速发展注入新活力,组织工程研究进入了整合研究的新时代。组织工程技术的成功依赖于种子细胞、生物材料以及有利于细胞存活、分化的外部环境等三个基本要素。此外,运用组织工程原理,通过 3D 培养技术在体外诱导干细胞或器官祖细胞分化为在结构和功能上都类似目标器官的类器官,也将在器官移植、基础研究及临床诊疗各方面有着重要的应用价值^[29-31]。

3.1 种子细胞

目前种子细胞的来源受限、扩增和分化效率低等都制约着组织工程的发展,因此,今后的研究重点将包括以下几个方面^[29, 32, 33]:(1) 扩增种子细胞的来源。此方面需要发展的策略包括:利用非侵袭手段获取自体干细胞为种子细胞;构建低免疫原性且具有多向分化潜能的同种异体组织工程种子细胞库;通过在生物反应器内模拟体内细胞生长微环境,利用微载体培养、灌流培养等方法,建立高质量、高效率的种子细胞扩增体系;通过细胞的基因改造等手段增加细胞端粒长度以延长种子细胞在体外培养的生命期。(2) 寻找新的降低宿主或移植物免疫排斥反应的方法。(3) 建立低成本、高效率、有利于干细胞自我更新和多能性的培养体系,提高种子细胞诱导分化效率。(4) 发展抑制干细胞移植后致瘤的新方法。

3.2 组织工程用生物材料

综合国内外生物材料的研究现状,未来生物材料的研究很可能将集中在以下几个方面^[34-36]:(1) 支架材料的表面官能化、活性和智能化。通过结合功能化分子,制备与正常人体细胞外基质相仿的、具有生理环境变化响应性的、可在分子水平上诱导细胞分化为特定组织进而促进器官修复和组织

重建的新一代智能支架材料。(2) 纳米生物材料作为在组织工程领域中应用的前沿交叉性的新兴科学领域,充满了创新的机遇。如何通过调控生物载体材料的纳米特性,克服体内多重生物障碍,实现组织修复过程中再生部位的有效构建仍面临多种挑战。(3) 通过合成材料和天然材料的有机结合,制备具有生物学活性且能调控细胞生长分化、促进组织再生的新型复合材料,将是组织工程生物材料的重要研究方向。

随着国内在该学科的国际影响力逐步提高,一些新的概念与研究方向已经由中国科学家提出与引导。我国科学家率先提出了“材料生物学”新概念^[37],此概念的提出更加聚焦材料生物学效应,在细胞、组织/器官及整个生物体等不同层面探索材料特征对其生物学功能的影响及其调控规律,研究材料特性与生物功能的关联性,建立生物材料基因组数据库,为新型组织工程材料的设计和新功能挖掘提供理论支持。

3.3 组织工程反应器

根据目前组织工程发展趋势,将来组织工程反应器的设计发展主要集中在以下几个方面:(1) 模拟体内组织器官的力学微环境;(2) 在反应器以及复合种子细胞的支架材料中都应提供血管、神经自然发育的空间,以形成具有复杂功能的组织或器官;(3) 开发实时监测三维培养体系中工程化组织器官在体内和体外生理功能的非侵入成像技术,以实时评价工程化组织器官功能;(4) 开发健康动物机体反应器。利用原位组织工程技术原理,在健康大动物体内开发组织工程反应器,这种反应器利用体内天然微环境对工程化组织进行诱导培养,无需人为地对培养环境进行精细调控,其诱导条件更加天然,同时也可以节约成本。

3.4 类器官

类器官是在体外用 3D 培养技术对于细胞或器官祖细胞进行诱导分化,形成具有稳定的表型和遗传学特征的三维细胞复合体,其在结构和功能上都类似目标器官或组织,能够在体外长期培养。类器官技术可以广泛用于发育、再生、疾病以及细胞作用机制等领域的基础及临床研究中,且在多器官的相互作用研究以及体外药物的高通量筛选上具有独到的优势。类器官技术目前尚处于起步阶段,各国都在抢占该领域高地,ATCC 宣称未来将建立 150 多种不同器官的类器官库,因此,率先在该领域布局具有重大的战略研究意义^[38]。今后此领域的主要发

展趋势为:(1) 发展除经典的干细胞分化途径之外的成体细胞转分化构建的类器官体系;(2) 开发具有成分明确、来源安全、生物相容性好的替代材料是类器官向临床发展的重要因素;(3) 构建复杂功能器官,目前所使用的细胞种类、接种技术、体外培养方法等无法真正仿生天然器官的结构与微环境,如肝脏组织具有双重血供、多级胆管和肝小叶独特微结构,如何实现复杂管网再生和功能重建是体外构建复杂器官急需解决的关键问题;(4) 发展高分辨率、大视场、原位检测技术,将为研究疾病发生和药物筛选提供高通量标准化的研究平台。

4 组织工程研究应当关注的重要基础科学问题

基于我国组织工程研究发展需求和其多学科交叉的特点,国家自然科学基金委员会组织召开了第 209 期“双清论坛”,论坛由生命科学部、医学科学部、工程与材料科学部与政策局共同主办,共有来自于多领域的 32 名中青年专家学者应邀参加了论坛。此次论坛探讨了组织工程的研究现状、前沿科学问题和发展趋势;结合我国在该领域的研究现状和优势研究基础,分析和凝练了我国在该研究方向上急需关注和解决的重要基础科学问题。论坛围绕材料生物学、重要生命器官构建和类器官等三个方面凝聚了一个重要科学问题:生物材料与宿主微环境的交互作用机制及其在组织修复中的作用。在此基础上,论坛凝练出 10 个我国未来在组织工程领域亟需解决的关键技术问题和重要基础科学问题,具体包括:

4.1 组织、器官诱导再生的细胞及分子机制

再生是一种允许生物体替换或修复受损的器官或组织的迷人现象,受损结构的重建必然伴随细胞命运重编程而引发的再生增殖。组织、器官诱导再生包括离体和原位诱导产生组织、器官两方面内容。然而,创伤局部微环境、支架材料如何诱导组织、器官再生机制并不清楚,推测可能与组织器官的发育、细胞—免疫—生物材料相互机制及关键信号通路有关,阐明其机制,可进一步证明原位组织、器官诱导再生不仅可行,而且时效性良好,有望从根本上解决临床急救之需求。体外器官再造是通过细胞间的相互作用及不同细胞间的细胞自主组装能力,利用现有组织工程构建技术,如 organ-on-chip、新型包裹材料、各种支架搭建等,在体外构建仿生组织结构及功能的类器官,实现以功能为基本目标单元的整体设

计。目前体外类器官构建中基础研究存在的问题为:如何利用细胞自组装及组织工程学手段将不同细胞有序排列,在体外形成复杂的功能单元;获得的类器官能否在体外模拟复杂疾病的发生以及研究不同细胞在损伤状态的响应。

4.2 特定工程化组织的设计原理和制备方法学

设计与制备具有人体组织/器官相似结构与功能的工程化组织是组织工程研究面临的重大挑战。组织器官结构复杂、功能多样,具有微血管网络系统,急需新的设计原理和革新性的制备方法,针对不同组织器官的仿生设计原理研究以及发展先进的制备方法学是组织工程研究中重要科学问题。主要研究方向包括:材料生物学、特定工程化组织的基质材料和支架的仿生设计、精确调控细胞响应的微环境构建策略以及特定工程化组织的构建中的工程制造原理。

4.3 工程化组织与机体免疫再生系统的相互作用及其对组织再生的影响机制

组织工程材料在人体应用中存在明显的免疫应答反应,包括免疫排斥、炎症反应等。组织工程材料引发的免疫应答反应以天然免疫应答和炎症为主,粒细胞及巨噬细胞的促炎反应容易诱发组织材料的排斥及纤维化的形成,而某些免疫细胞亚群或分子等对于组织材料的成功植入可能有益。关于组织工程中免疫反应的作用机制仍不清楚。对“有益/有害”、“正/负”的免疫应答在组织工程中的细胞和分子作用特征和规律有待深入解析和挖掘。如何在组织工程中精准平衡“有益/有害”的免疫应答值得关注。阐明组织材料植入过程中免疫应答对于组织工程技术的应用具有十分重要的意义。应当理解组织/器官诱导再生及组织工程材料的免疫应答动态规律、局部与整体特点,组织/器官诱导再生及组织工程材料与免疫系统的双向调控机制;创建研发组织/器官诱导再生及组织工程材料的免疫调控新策略;建立组织/器官诱导再生及组织工程材料的免疫应答的体内外评估体系。

4.4 材料的生物学效应和机制

赋予生物材料调控细胞行为及细胞内级联基因表达,诱发特定组织再生的生物功能是当代组织工程研究的前沿,可望从根本上解决制约组织工程发展的瓶颈,开拓体内组织工程新途径。具体包括:材料组成,表面和三维微/纳结构,生物力学性质等的表征及对细胞行为、分化的影响和机制;决定特定组织再生的细胞三维微环境形成,表征及其与材料学

因素和体内生物环境的关系;材料学因素转导为细胞内分子信号、诱发细胞内特定级联基因表达的机制和通道;诱发特定组织再生的关键材料学因素;关节软骨与软骨下骨之间的界面结构及软骨钙化的形成、发育以及在病理条件下的重构机制。

4.5 组织、器官构建的力学—生物学耦合机制

人体细胞处于特定力学环境中。细胞感知胞外基质的力学特性及外部力学信号,进而影响其生物学功能。同时,组织与器官生长呈三维、动态特征。合适的基质材料力学特性和外加力学刺激对于组织与器官的稳态维持和修复重建具有重要意义。深入探讨该过程的机制,实现对细胞力学环境的精确模拟和多维调节,是组织与器官再生构建的重要科学问题。主要研究方向为:跨尺度力学—生物学耦合机制;组织再生的生物力学调控。

4.6 人体基质结构和成分解析及其与细胞功能关系

人体是一个复杂的生物体,其中每个组织和器官由于结构和组成成分的不同发挥着不同的功能。细胞外基质(ECM)作为组织及器官的重要组成部分,为机体不同细胞的生存及功能发挥提供适宜的微环境。ECM在人体细胞的迁移分化、增殖存活、维持细胞极性、炎症反应与伤口愈合及组织再生等过程中都起着重要作用。因此,通过对特定组织及器官的结构和成分进行精确解析,建立ECM与细胞在结构和功能上的关联图谱,可以为体内外构建仿生功能的组织、器官奠定基础。包括:ECM基本三维结构的精细解析;ECM的蛋白质组学解析,获取组成成分的定性和定量信息;各个组织器官细胞成分、细胞表型和细胞数量解析;理解ECM的结构力学特征,考察其中信号因子的相关通路,建立ECM结构、组成与细胞功能的关系;描绘人体主要组织器官的基质材料图谱,为体内外构建奠定基础。

4.7 中枢神经系统修复组织工程技术

中枢神经损伤无法治愈的根本原因是死亡的神经元不能再生,而神经元不能再生的原因则是成年哺乳类脊髓和脑损伤区诸多抑制因素阻碍了自体的神经发生。因此,如何调控损伤局部微环境,激活内源神经干细胞分化为成熟神经元重建神经网络是亟待解决的关键问题。研究重点内容包括:仿神经发育微环境生物材料体系研究;生物材料激活内源干细胞机理;损伤神经网络重建;中枢神经组织再生可视化。

4.8 工程化组织长期生物相容性和有效性评价的标准、新技术和新方法

工程化组织的长期生物相容性与有效性评价是检验产品组织修复性能的关键,对产品临床转化意义重大。随着临床医学及治疗技术的发展,传统基于毒理病理学的评价方法已无法满足实时、全面、无创、可视以及“3R”要求(即减少实验动物数量、优化实验步骤、发展可代替动物实验的试验方法)。以分子探针方法学研究为基础,建立分子影像学与传统毒理学、病理学方法的准确关联,并融合基因组、蛋白组、免疫学等方法阐明组织工程材料作用机制,发展工程化组织长期生物相容性和有效性评价的标准、新技术、新方法是组织工程研究的重要科学问题。

4.9 生物3D打印技术与机制研究

生物3D打印对于仿生构建具有人体生理功能与结构的组织与类器官十分重要,是组织工程学重要的发展方向。涉及的科学问题包括:如何实现对目标组织宏观与微观结构的同步仿生,于不同功能区域构建不同微结构,实现各层次微结构之间的过渡与衔接;如何实现多细胞的打印后能有效仿生体内类组织、类器官的功能;如何在打印过程中及打印后尽量保持生物墨水中细胞的活性并诱导细胞分化的功能;如何实现打印结构的血管化,尤其是微血管网络的构建,直接影响到打印组织的营养交换以及与宿主组织的整合能力,对于类器官制造十分重要。

4.10 组织工程数据库的构建

组织工程研究技术的差异与应用产品的复杂,一直阻碍组织工程的科学发展。组织工程数据库的构建将对于组织工程产品的属性明确定位,相关标准制定以及临床使用规范发挥重要的作用。基于快速发展的大数据和互联网,结合组织工程的内涵和外延,构建包括组织工程材料及其主要理化和生物学效应,用于组织工程的细胞及其规范,典型组织工程产品的制备方法和评价标准等多方面涵盖内容的数据库,可促进组织器官修复替代的技术创新及发展,加强促进材料科学和生命科学等相关学科与组织工程的交叉融合结合与发展。

致谢 本文是依据国家自然科学基金委员会第209期“双清论坛”研讨结果撰写而成。感谢本次论坛主席张兴栋院士、付小兵院士、刘昌胜院士的辛勤工作及对未来发展方向的建议和把握,感谢李晓光秘书长协助组织论坛,感谢四川大学成功承办论坛,感谢

参加论坛各位教授和专家的学术思想贡献,也感谢论坛秘书组在会务和会议材料收集整理上所做的大量工作。

参 考 文 献

- [1] 国家自然科学基金委员会生命科学部. 未来10年中国学科发展战略—生物医学工程学. 北京: 科学出版社. 2015.
- [2] 国家自然科学基金委员会. “十三五”学科发展战略报告—生命科学. 北京: 科学出版社. 2016.
- [3] 翁雨来, 商庆新, 曹谊林. 生命科学的新增长点—组织工程. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2000, 10(5): 249—254.
- [4] 商庆新, 曹谊林, 张涤生. 生物工程领域的崭新前沿—组织工程. 中华创伤骨科杂志, 2000, 21(2): 265—268.
- [5] Birla R. Introduction to tissue engineering: applications and challenges. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.. 2014.
- [6] Mustafa SF, Evans PL, Bocca A, et al. Customized titanium reconstruction of post-traumatic orbital wall defects: a review of 22 cases. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2011, 40(12): 1357—1362.
- [7] Fernandez-Yague MA, Abbah SA, Mcnamara L, et al. Biomimetic approaches in bone tissue engineering: Integrating biological and physicochemical strategies. Advanced Drug Delivery Reviews, 2015, 84: 1—29.
- [8] Yang C, Wang XY, Ma B, et al. 3D-Printed bioactive Ca_3SiO_5 bone cement scaffolds with nano surface structure for bone regeneration. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(7): 5757—5767.
- [9] 王靖, 刘昌盛. 材料生物学—骨修复材料的机遇与挑战. 中国材料进展, 2019, 38(4): 359—364.
- [10] Wang M, Yu YM, Dai K, et al. Improved osteogenesis and angiogenesis of magnesium-doped calcium phosphate cement via macrophage immunomodulation. Biomaterials Science, 2016, 4(11): 1574—1583.
- [11] Cao LY, Wang J, Hou J, et al. Vascularization and bone regeneration in a critical sized defect using 2-N, 6-O-sulfated chitosan nanoparticles incorporating BMP-2. Biomaterials, 2014, 35(2): 684—698.
- [12] Yu JR, Navarro J, Coburn JC, et al. Current and future perspectives on skin tissue engineering: key features of biomedical research, translational assessment, and clinical application. Advanced Healthcare Materials, 2019, 8(5): e1801471.
- [13] Huang S, Yao B, Xie JF, et al. 3D bioprinted extracellular matrix mimics facilitate directed differentiation of epithelial progenitors for sweat gland regeneration. Acta Biomaterialia, 2016, 32: 170—177.

- [14] Won SM, Song E, Zhao JN, et al. Recent advances in materials, devices, and systems for neural interfaces. *Advanced Materials*, 2018, 30(30): e1800534.
- [15] Yang ZY, Zhang AF, Duan HM, et al. NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(43): 13354—13359.
- [16] Duan HM, Ge WH, Zhang AF, et al. Transcriptome analyses reveal molecular mechanisms underlying functional recovery after spinal cord injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(43): 13360—13365.
- [17] Xue CB, Hu N, Gu Y, et al. Joint use of a chitosan/PLGA scaffold and MSCs to bridge an extra large gap in dog sciatic nerve. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2012, 26(1): 96—106.
- [18] Fan WM, Gu JH, Hu W, et al. Repairing a 35-mm-long median nerve defect with a chitosan/PGA artificial nerve graft in the human: a case study. *Microsurgery*, 2008, 28(4): 238—242.
- [19] Gu JH, Hu W, Deng AD, et al. Surgical repair of a 30 mm long human median nerve defect in the distal forearm by implantation of a chitosan-PGA nerve guidance conduit. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2012, 6(2): 163—168.
- [20] Gill ML, Grahn PJ, Calvert JS, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nature Medicine*, 2018, 24(11): 1677—1682.
- [21] Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK, et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nature Medicine*, 2008, 14(2): 213—221.
- [22] Noor N, Shapira A, Edri R, et al. 3D printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts. *Advanced Science*, 2019, 6(11): e1900344.
- [23] Li X, Zhou J, Liu ZQ, et al. A PNIPAAm-based thermosensitive hydrogel containing SWCNTs for stem cell transplantation in myocardial repair. *Biomaterials*, 2014, 35(22): 5679—5688.
- [24] Wang LY, Jiang JZ, Hua WX, et al. Mussel-inspired conductive cryogel as cardiac tissue patch to repair myocardial infarction by migration of conductive nanoparticles. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(24): 4293—4305.
- [25] He YT, Ye GL, Song C, et al. Mussel-inspired conductive nanofibrous membranes repair myocardial infarction by enhancing cardiac function and revascularization. *Theranostics*, 2018, 8(18): 5159—5177.
- [26] Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. *Nature*, 2015, 525(7570): 479—485.
- [27] Atala A, Kasper FK, Mikos AG. Engineering complex tissues. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(160): 160rv12.
- [28] Pan J, Yan S, Gao JJ, et al. In-vivo organ engineering: Perfusion of hepatocytes in a single liver lobe scaffold of living rats. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2016, 80: 124—131.
- [29] 杜娟, 王佃亮, 张艳梅. 组织工程面临的技术挑战与发展趋势. *中国生物工程杂志*, 2011, 31(6): 142—148.
- [30] 裴国献. 组织工程学—21世纪面临的机遇与挑战. *中华创伤骨科杂志*, 2006, 8(1): 2—4.
- [31] 曹谊林. 组织工程学研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2008, 28(7): 763—766.
- [32] Turner S, Wong HP, Rai J, et al. Telomere lengths in human oocytes, cleavage stage embryos and blastocysts. *Molecular Human Reproduction*, 2010, 16(9): 685—694.
- [33] 温叶飞, 胡帼颖, 张志雄, 等. 组织工程技术系列专题(二)—种子细胞与组织工程的研究. *透析与人工器官*, 2009, 20(2): 16—33.
- [34] Mieszawska AJ, Kaplan DL. Smart biomaterials-regulating cell behavior through signaling molecules. *BMC Biology*, 2010, 8(1): 59.
- [35] Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science*, 2002, 295(5557): 1014—1017.
- [36] 胡帼颖, 张志雄, 温叶飞, 等. 组织工程技术的发展现状及趋势(三)—组织工程用生物材料的研究. *透析与人工器官*, 2009, 20(3): 9—27.
- [37] Li YL, Xiao Y, Liu CS. The horizon of materiobiology: a perspective on material-guided cell behaviors and tissue engineering. *Chemical Reviews*, 2017, 117(5): 4376—4421.
- [38] 杨桃, 孙宇, 陈佳佳, 等. 类器官的研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(03): 494—500.
- [39] Luo JC, Chen W, Chen XH, et al. A multi-step method for preparation of porcine small intestinal submucosa (SIS). *Biomaterials*, 2011, 32(3): 706—713.

- [40] Tan B, Wei RQ, Tan MY, et al. Tissue engineered esophagus by mesenchymal stem cell seeding for esophageal repair in a canine model. *Journal of Surgical Research*, 2013, 182(1):40—48.
- [41] Wang M, Li YQ, Cao J, et al. Accelerating effects of genipin-crosslinked small intestinal submucosa for defected gastric mucosa repair. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(34): 7059—7071.

Research Status and Several Important Basic Scientific Issues of Tissue Engineering

Wang Leyu¹ Qiu Xiaozhong¹ Wang Puyue² Du Quansheng² Gu Ruisheng^{2*}

1. *Guangdong Provincial Key Laboratory of Construction and Detection in Tissue Engineering, Biomaterials Research Center, School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou 510515*
2. *Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*

Abstract Tissue and organ defects or dysfunction are major hazards to human health, and the leading cause of human disease and death. The tissue engineering that emerged in the late 1980s is a revolutionary advancement in tissue and organ repair, opening up new ways to regenerate functional tissues or organs to achieve their defect repair. Tissue engineering is a multidisciplinary subject, and is an important exporter of molecular biology, cell biology and genetics in the field of human health. In recent years, with the research progresses on biomaterials, seed cells and growth factors, which are the basic elements in tissue engineering, and the rapid development of organizational construction technology, a series of tissue engineering products with clinical application prospects have emerged, some have been put into clinical practice, and the simulation and artificial construction of complex functional organs (bladder, bioartificial liver, salivary gland tissue) have also achieved breakthrough progress. To this end, the National Natural Science Foundation of China organized the 209th Shuangqing Forum on the theme of “The Frontiers and Challenges of Organizational Engineering Research”.

This forum explores the research status of organizational engineering, frontier scientific issues and development trends. Combined with China's research status and advantages in this field, it analyzes and condenses the important basic sciences that China urgently needs to pay attention to and solve in this research direction. The forum condenses an important scientific issue around materiobiology, important life organ construction and organoid; the interaction mechanism between biological materials and host microenvironment and its role in tissue repair. On this basis, the forum condenses 10 key technical issues and important basic scientific issues that needs to solve in the field of tissue engineering in the future, including: the cells and molecular mechanisms of tissue and organ induced regeneration; the design principles of specific engineering organizations and preparation methodology; interaction between engineered tissue and immune regeneration system and its effect mechanism of tissue regeneration; biomaterials' biological effects and mechanisms; mechanics-biology coupling mechanism of tissue and organ construction; matrix structure and composition analysis of human body and its relationship with cell function; the tissue engineering technology for central nervous system repair; the evaluation standards, new technologies and new methods for long-term biocompatibility and effectiveness of engineering organization; 3D bioprinting technology and mechanism research; the database construction for tissue engineering.

Keywords tissue engineering research; development trend; important basic scientific issues; materiobiology; construction of vital organs; organoids

(责任编辑 齐昆鹏)

* Corresponding Author, Email: rsgu@nsfc.gov.cn