

“十二五”·上·海·重·点·图·书

现代生物化学工程丛书

生物医学工程

刘昌胜/主编



SEU 2631778



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

2631778

“十二五”上海重点图书
现代生物化学工程丛书

R318
55

生物医学工程

刘昌胜 主编



 华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

生物医学工程/刘昌胜主编. —上海:华东理工大学出版社,2012.7
(现代生物化学工程丛书)

ISBN 978-7-5628-3195-2

I. ①生… II. ①刘… III. ①生物工程-医学工程-高等学校-
教材 IV. ①R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 084054 号

“十二五”上海重点图书

现代生物化学工程丛书

生物医学工程

主 编 / 刘昌胜

责任编辑 / 焦婧茹

责任校对 / 金慧娟

封面设计 / 王晓迪 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址:上海市梅陇路130号,200237

电 话:(021)64250306(营销部)

(021)64252344(编辑室)

传 真:(021)64252707

网 址:press.ecust.edu.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 17.25

字 数 / 446 千字

版 次 / 2012年7月第1版

印 次 / 2012年7月第1次

书 号 / ISBN 978-7-5628-3195-2

定 价 / 48.00 元

联系我们:电子邮箱:press@ecust.edu.cn

官方微博:e.weibo.com/ecustpress

前 言

生物医学工程是以现代工程技术和医学技术为基础,研究用于人类疾病的预防、诊断、治疗,人体功能辅助及卫生保健需要的人工材料、制品、装置和系统的学科。半个世纪以来,随着工业化带来物质文明的高度发达,人们健康意识的不断增强,加上微电子、材料等相关专业技术的飞速进步,生物医学工程不仅在新型生物医用材料、组织工程、纳米生物医学工程等基础研究方面取得了巨大的进步,而且在涉及生物医学信号检测与传感技术、生物医学信息处理技术、医学成像与图像处理技术、生物医学传感器技术、人工器官、医用制品和仪器、康复与治疗工程技术等应用性研究领域取得重要进展,逐步形成了一个庞大的产业,在保障人类健康和疾病预防、诊断、治疗、康复服务等方面起到了巨大的作用,得到了全世界各国政府、研究机构和企业的高度重视,成为当前医疗卫生行业的重要基础和支柱。

鉴于此,本书面向生物医学工程专业的本科生、研究生的教学需要,在查阅大量国内外相关文献并结合华东理工大学生物材料研究团队近年来的主要研究成果的基础上编写而成的。本书较全面地介绍了生物医学工程学科的发展历史、研究和产业化现状,并对其发展进行了展望,着重介绍了生物医用材料、组织工程、人工器官、生物力学与生物流体力学、生物医学传感器、纳米生物医学工程、医学影像技术和生物医学信息、现代科学新技术在生物医学工程中的应用等领域的基本理论和最新的研究成果。我们希望,通过本书的介绍,读者可以对生物医学工程的研究现状、意义及其对相关学科发展的影响有一个比较系统全面的了解。同时,也希望推进生物医学工程的相关研究,加速其临床应用和产业化的进程。

本书由华东理工大学刘昌胜教授组织编写并统稿。写作分工如下:第1章和第4章由袁媛副教授负责编写;第2章由刘昌胜教授、陈芳萍副教授和郎美东教授共同编写;第3章由王靖副教授负责编写;第5章由方波教授负责编写;第6章由袁媛副教授和洪华副教授共同编写;第7章由朱以华教授和袁媛副教授共同编写;第8章和第9章由魏杰教授负责编写。

本书内容较丰富、涉及面广。书中除了第1章是对目前生物医学工程的概述外,其余各章均是针对具体的研究领域展开,编写过程中力求达到条理清晰,结构合理。另外,在编写的过程中,我们注重语言的简练和准确,力求通俗易懂,使其能为广大读者所接受。但是由于编写水平有限,书中的错误和不足之处实属难免,敬请同行专家和广大读者指正。

目 录

CONTENTS

第 1 章 绪 论	1
1.1 生物医学工程的内容和范围	1
1.2 生物医学工程的发展历程	3
1.3 生物医学工程的发展现状	3
1.4 生物医学工程前沿研究领域	6
1.5 生物医学工程的产业化	8
1.6 生物医学工程的展望	9
参考文献	9
第 2 章 生物医用材料	11
2.1 生物医用材料概论	11
2.1.1 生物医用材料的概念	11
2.1.2 生物相容性和生物功能性	11
2.2 生物医用无机材料	11
2.2.1 生物惰性材料	12
2.2.2 生物活性材料	13
2.3 生物医用高分子材料	34
2.3.1 非降解性生物医用高分子	36
2.3.2 生物可降解医用高分子	38
2.4 生物医用金属材料	43
2.4.1 不锈钢	43
2.4.2 钛及其合金	44
2.4.3 生物医用金属植入器械	44
2.4.4 介入性诊断及治疗用器械	46
2.5 生物医用复合杂化材料	51
2.5.1 陶瓷基生物医用复合材料	51
2.5.2 高分子基生物医用复合材料	51
2.5.3 金属基生物医用复合材料	52
2.5.4 生物活性复合材料	52
2.6 生物医用材料的重要研究方向	53

2.7	生物医用材料评价及产业化	54
2.7.1	生物医用材料的生物学评价	54
2.7.2	生物医用材料的产业化	55
	参考文献	58
第3章	组织工程	60
3.1	组织工程的建立和发展	60
3.2	组织工程原理及关键科学问题	61
3.3	组织工程细胞	62
3.3.1	种子细胞	62
3.3.2	干细胞	63
3.4	组织工程的细胞外基质	65
3.4.1	细胞外基质	65
3.4.2	组织工程对细胞外基质替代材料的要求	66
3.4.3	天然细胞外基质支架材料	67
3.4.4	人工合成细胞外基质支架材料	69
3.4.5	细胞外基质支架材料的加工新技术	71
3.4.6	组织工程细胞外基质生物材料存在的问题和发展方向	72
3.5	生长因子	74
3.5.1	组织工程中生长因子的基本功能	74
3.5.2	生长因子的几种作用方式	75
3.5.3	组织工程中几种常见的生长因子及其应用	76
3.5.4	生长因子在骨修复再生过程中的作用	78
3.5.5	骨形态发生蛋白(BMP)在骨组织工程中的应用	79
3.6	组织构建	83
3.6.1	生物反应器的体内环境模拟	83
3.6.2	组织构建存在的问题	84
3.6.3	原位组织引导再生	85
3.6.4	血管化和神经化	85
3.6.5	组织工程植入物的营养	86
	参考文献	86
第4章	人工器官	88
4.1	机械型人工器官	88
4.1.1	人工血管	88
4.1.2	机械型人工心脏和人工心脏瓣膜	90
4.1.3	人工肺(人工心肺机)	94
4.1.4	人工肝	95
4.1.5	人工胰(胰岛素闭环泵系统)	98
4.1.6	人工肾	98
4.2	组织工程型人工器官	100
4.2.1	人工皮肤	100

4.2.2	人工角膜	103
4.2.3	人工神经	104
4.2.4	组织工程血管	105
4.2.5	组织工程化人工膀胱	106
	参考文献	107
第5章	生物力学与生物流体力学	108
5.1	硬组织生物力学	109
5.1.1	人体硬组织结构	109
5.1.2	密质骨的力学特性	109
5.1.3	松质骨的力学特性	110
5.2	软组织生物力学	112
5.2.1	血管的力学特性	112
5.2.2	皮肤生物力学	114
5.2.3	肌肉运动力学	115
5.3	呼吸系统动力学	116
5.4	血液流变学概论	118
5.4.1	流变学方法论	119
5.4.2	非牛顿流体的特殊性质	119
5.4.3	物质函数和黏弹性指标	121
5.4.4	广义牛顿流体本构方程	124
5.4.5	线性黏弹性流体本构方程	126
5.4.6	非线性黏弹性流体本构方程	131
5.4.7	血液流变特性	134
5.4.8	临床血液流变学	141
	参考文献	144
第6章	生物医学传感器	146
6.1	生物医学传感器概述	146
6.1.1	生物医学传感器的定义与组成	146
6.1.2	生物医学传感器的分类	147
6.1.3	传感器的特性	148
6.1.4	生物医学传感器的发展及应用	149
6.2	物理传感器	150
6.2.1	光导纤维传感器	150
6.2.2	电阻式传感器	150
6.2.3	热电偶式传感器	150
6.3	化学传感器	151
6.4	生物传感器	153
6.4.1	酶传感器	153
6.4.2	微生物传感器	155
6.4.3	免疫传感器	157

6.5	纳米生物传感器	159
6.5.1	纳米颗粒的应用	159
6.5.2	纳米管/线的应用	160
6.5.3	纳米薄膜的应用	161
6.6	生物芯片	162
6.6.1	生物芯片的制作和信号检测	162
6.6.2	基因芯片(DNA 微阵列)	163
6.6.3	蛋白芯片	164
6.6.4	组织芯片	166
6.6.5	芯片实验室	166
6.7	新型生物医学传感器的研究展望	168
	参考文献	169
第7章	纳米生物医学工程	171
7.1	纳米药物输送体系	171
7.1.1	纳米药物控释系统的载体材料	172
7.1.2	纳米控释药物的制备方法	174
7.1.3	纳米药物输送体系控释性能和控释途径	180
7.1.4	纳米微粒靶向药物制剂	181
7.1.5	长循环纳米微球的构建	183
7.2	无机纳米粒子及其在生物医学领域的应用	187
7.2.1	纳米羟基磷灰石	187
7.2.2	纳米量子点	189
7.2.3	纳米磁性粒子及其在生物医学中的应用	191
7.2.4	介孔氧化硅纳米粒子(MSNs)	194
7.3	纳米表/界面及纳米涂层	195
7.3.1	纳米表/界面对细胞行为和组织的影响	195
7.3.2	纳米表/界面对蛋白的影响	195
7.3.3	纳米涂层	195
7.4	纳米纤维材料	196
7.5	纳米管	197
7.6	DNA 纳米技术	197
7.6.1	核酸功能化纳米粒子的可控聚集	197
7.6.2	核酸、蛋白质和纳米粒子的复合组装	200
7.7	纳米生物材料的生物学效应及其毒理学	201
7.8	纳米生物医学工程展望	202
	参考文献	202
第8章	医学影像技术和生物医学信息	205
8.1	现代医学影像技术基础	205
8.1.1	现代医学影像学的发展历程	205
8.1.2	医学影像设备与技术	205

8.1.3	医学影像学的发展方向	206
8.2	生物医学成像	207
8.2.1	磁共振成像	207
8.2.2	X射线成像	208
8.2.3	超声成像	210
8.2.4	电子计算机体层摄影	211
8.2.5	数字减影血管造影	213
8.2.6	红外热扫描断层技术	214
8.2.7	正电子发射型计算机断层成像技术	215
8.2.8	电阻抗断层成像技术	216
8.3	医学图像处理技术	218
8.3.1	医学图像处理	218
8.3.2	三维医学图像的可视化	219
8.3.3	图像存档及通信系统的图像压缩	220
8.3.4	医学图像后处理技术	221
8.4	生物医学信息检测	221
8.4.1	生物医学信息检测	221
8.4.2	无创或微创检测	221
8.4.3	直接检测体内信息	222
8.4.4	离体检测	223
8.4.5	医学信息的分析	224
8.5	生物医学信号处理	225
8.5.1	诊断-治疗循环	225
8.5.2	医学信号处理的新技术	226
8.6	远程医疗和医疗信息网络化	227
8.6.1	远程医疗的出现	227
8.6.2	远程医疗系统	228
8.6.3	远程医疗方式	229
8.6.4	远程医疗系统的需求和当前发展	229
8.6.5	医疗信息化及信息化医院	230
8.7	生物电磁学	231
8.7.1	生物电磁学的产生	231
8.7.2	电磁波在生物医学中的应用	232
8.7.3	电磁波辐射生物效应	233
	参考文献	234
第9章	现代科学新技术在生物医学工程中的应用	236
9.1	激光医学和核医学	236
9.1.1	激光医学	236
9.1.2	激光在医学中的应用	236
9.1.3	激光治疗仪器	237

9.1.4	核医学在医学诊断中的应用	238
9.2	新型超声医学	240
9.2.1	超声技术在医学上的应用	240
9.2.2	超声医学的发展	242
9.3	计算机辅助外科	243
9.4	红外线在医学上的应用	245
9.4.1	红外线的生物效应	245
9.4.2	红外线在医学治疗方面的应用	246
9.4.3	红外线在医学诊断中的应用	246
9.4.4	新型红外肿瘤检测技术	247
9.5	遥测遥控诊疗技术	248
9.5.1	遥医学	248
9.5.2	遥测心电图	249
9.5.3	电话心电图	249
9.6	分子生物学新技术在临床上的应用	250
9.6.1	分子生物学技术在医学检验中的应用	250
9.6.2	基因诊断与临床应用	254
9.6.3	蛋白芯片技术	254
9.7	介入诊疗新技术	256
9.7.1	介入医学	256
9.7.2	介入诊疗设备	257
9.7.3	介入栓塞材料	258
9.7.4	介入诊疗技术展望	259
9.8	分子影像新技术	259
9.8.1	分子影像技术概述	259
9.8.2	分子影像技术进展	260
9.8.3	分子影像技术的应用	260
9.9	专家系统在医学领域的应用	261
9.9.1	人工智能和专家系统	261
9.9.2	医学专家系统的应用	261
9.9.3	医学专家系统展望	262
	参考文献	263

生物医学工程学是运用现代生物学、医学和工程学的理论和方法而发展起来的一门新兴的交叉学科。工程学是建立在物理学、化学、生物学等自然科学基础上的应用技术性科学,而医学则是以疾病的预防、诊断和治疗为目标,基于生命科学基本理论的一门独立学科。也就是说,生物医学工程学是一门现代工程技术和生命科学结合的生物医学应用技术科学。它综合运用现代自然科学技术的原理和方法,从工程学和多层次角度研究生物体特别是人体的结构、功能和其他生命现象,研究用于人类疾病的预防、诊断、治疗,以及人体功能辅助和卫生保健需要的人工材料、制品、装置和系统的工程原理与定量分析。

生物医学工程与其他学科一样,其发展也是由科学、社会、经济等诸多因素所驱动的。20世纪60年代以来,工业化带来的经济和社会的高速发展,使得人类的生活和工作压力不断增大,工作节奏不断加快,工矿事故和交通事故引起的创伤病例数目也快速增加,加上人口老龄化的趋势日益明显,都使得人类对自身的健康越来越关注。同时,以电子为先导的工程学的快速发展也不断地向医学领域渗透,特别是电子学、信息和电子计算机等多学科的迅猛发展使得整个科技进入了一个崭新的阶段,生物学和医学也由定性地描述生命现象向定量地认识生命过程发展。正是在这样一种背景下,生物医学工程便应运而生并得到了快速的发展。

1.1 生物医学工程的内容和范围

生物医学工程的研究内容非常广泛,主要包括:基础性研究,涉及生物医用材料学、生物力学与生物流体力学、组织工程、纳米生物医学工程、生物医学信息的提取与处理、生物系统建模与仿真、各种物理因子的生物效应、生物系统的质量和能量传递等;应用性研究,直接为医学服务,涉及生物医学信号检测与传感技术、生物医学信息处理技术、医学成像与图像处理技术、生物医学传感器技术、人工器官、医用制品和仪器、康复与治疗工程技术等。

1. 生物医用材料

生物医用材料是用于生物系统疾病的诊断、治疗、修复或替换生物体组织或器官,增进或恢复其功能的材料。生物医用材料是生物医学工程领域的重要研究内容,为组织工程、人工器官、生物医学传感器、生物芯片等的发展提供物质基础;反过来这些学科的进步又不断地推动生物医用材料的发展。

2. 组织工程

组织工程学是应用生命科学和工程学的原理与方法,研究、开发用于修复、增进或改善人体各种组织或器官损伤后功能和形态的一门新兴学科。它的提出、建立和发展向人们展示了人类有能力再造具有复杂组织结构和生理功能的器官。组织工程主要包括体外/体内组织工程和原位组织工程。体外/体内组织工程的基本方法是将体外培养的活细胞种植于合适的可降解性支架上,在体外或体内应用生物反应器模拟体内环境,培养形成组织与器官。原位组织

工程是模拟机体自身创伤自愈合过程,将具有生物活性和降解性的材料植入体内,利用人体体内自身的细胞在支架表面黏附、生长、分化,在支架被降解的同时,与从外围进入的细胞粘连构成修复组织。组织工程的研究使人类在 21 世纪实现人工器官的真正替换成为可能。其中,集生物活性和生物降解性于一体的新型支架材料的研制是组织工程研究的核心和关键之一,也是目前制约其发展的主要“瓶颈”。

3. 人工器官

人工器官即具有能够部分或全部替代人体病损的自然器官,具有补偿、替代或修复自然器官功能的人工装置,其包括机械型人工器官和组织工程人工器官。可以这样讲,20 世纪人工器官的出现是现代医学进步的一大标志,如人工心脏瓣膜、人工血管、人工心脏、人工肺等。但目前所研制的人工器官尚不具备所需替换脏器的全部功能,或只能在体外使用,从而使其在临床上的应用受到很大的限制。

4. 生物力学与生物流体力学

生物力学是研究生物体与力学有关问题的学科,其主要内容是利用力学基本原理,结合生理学、医学和生物学来研究生物体特别是人体的功能、生长、消亡及运动的规律。例如,生物流变学研究血液、软组织和硬组织材料流动与变形的规律;循环系统力学研究血液在心脏、动脉、微血管和静脉中的流动和变形的规律;呼吸系统动力学研究呼吸过程中气道内的气体流动及肺泡中氧气与血液中物质的交换规律。

5. 生物医学传感器

生物医学传感器技术是具有能够获取各种生物信息(光、电、声、化学、热、力、射线等)并将其转换成易于测量处理的有确定函数关系的电信号功能的转换装置。它是生物医学信号检测的关键技术,广泛应用于人体的无创伤或微创伤检测技术中。生物医学传感器的主要用途包括:①生物医学物质(如血糖、乳酸、谷氨酰胺等)的检测;②提供临床检验的信息;③生物工程技术生产药物时生化反应的监视等。

6. 纳米生物医学工程

纳米生物医学工程是纳米技术向生物医学工程领域渗透的结果,是现在以及未来生物医学工程领域的一个重要研究方向。纳米技术所蕴含的独特性能不仅为纳米生物医学工程产品和器械的设计和研制提供新思路和新方法,而且为该领域中采用常规技术和方法所无法解决的问题提供新的手段。纳米生物医学工程涵盖了药物、基因、蛋白质的纳米微囊化,药物的可控靶向输送等。纳米生物医学工程打破了传统生物医学工程的格局,大大地推动着生物医学工程的发展。

7. 生物医学信息处理和医学图像技术

生物医学信息处理技术是研究从强干扰和噪声中的生物医学信号中提取有用的生物医学信息的方法。这些方法包括强噪声背景下微弱生理信号动态提取、多道生理信号的同步观察与处理、生理信号的时间-频率表示、自适应处理、人工神经网络和混沌与分形理论的应用、医学专家系统等。医学图像技术包括医学成像技术和医学图像处理技术两部分。医学成像技术是把生物体中有关的信息以图像形式提取并显示出来;医学图像处理技术则是对已获得的医学图像进行分析、识别、分割、解释、分类以及三维重建与显示等处理,目的是增强或提取特征信息。成像与图像处理技术是结合成一体的。

1.2 生物医学工程的发展历程

从20世纪50年代开始,随着工程学、电子学、信息和电子计算机等多学科的进步并广泛应用于临床医学和生物学,生物医学工程学作为一门独立的学科得到了快速的发展和完善。纵观整个生物医学工程的发展历史,不难发现,工程技术对生物医学领域的影响大体上可分为三个阶段:第一阶段——渗入;第二阶段——冲击;第三阶段——融合。

第一阶段:19世纪之前,中医靠的是“望、闻、问、切”的行医经验;西医则用的是听诊器加体温表、血压表等初级仪器。对人体机能的了解,着重在定性描述而缺乏定量研究。大约从19世纪末开始,X射线和心电图、脑电图技术的发现和发展,标志着工程技术向医学研究领域的成功渗入。第二次世界大战期间,因战争需要而发展起来的超声波定位潜艇技术启发了Dassik等于1947年发明了脑的A型超声显示;接着1950年Ballantine等在MIT的声学实验室进一步完成了颅内病变的超声检测;1953年Holmes和Howry等研制成了二维超声实时成像仪。几乎同时,Holter利用磁记录研制成了非卧床病人佩带的Holter系统。从此,工程技术多方位地向生物医学领域渗入。但总的说来,在20世纪50年代以前,工程技术对医学并未产生全面而强烈的影响。

第二阶段:进入20世纪60年代,新型生物医用材料的制备和应用得到一定程度的发展,微电子技术、计算机技术飞速发展,计算机功能极大增强,体积成倍地缩小,而成本却成十倍、成百倍地降低,加上物理学方面的其他进展(如激光技术、红外技术等),使工程技术对医学领域形成全面冲击,生物医学工程学科作为一门独立的学科应运而生。与此同时,在美国、日本和西欧等国家成立了生物医学工程学术组织,世界性的国际生物医学工程联合会(IFMBE)也于1965年成立。

第三阶段:进入20世纪80年代以来,材料科学、纳米技术、细胞与基因工程技术、计算机技术以及微电子技术等迅猛发展,并与生物医学高度融合、互相促进、共同发展。正是在这样一种背景下,生物医学工程不仅在研究方面取得了快速发展,而且研究成果转化为生产力的速度也大幅度提高。到目前为止,许多研究成果已经转化为生产力,造福于人类社会。

在我国,生物医学工程作为一个专门学科起步于20世纪70年代,中国医学科学院名誉院长、中国首都医科大学名誉校长、我国著名的医学家黄家驷院士是我国生物医学工程学科最早的倡导者。1977年中国协和医科大学生物医学工程专业的创建、1980年中国生物医学工程学会的成立,并于1986年以成员国形式加入了IFMBE,有力地推进了我国生物医学工程的发展。目前,我国许多高校、科研单位均设有生物医学工程机构,从事着生物医学工程的科研、教学工作,在我国生物医学工程科学事业的发展中发挥着重要的作用。

1.3 生物医学工程的发展现状

生物医学工程是21世纪的前沿学科之一,属于应用科学的核心学科。尽管生物医学工程作为一门独立学科发展的历史尚不足60年,但由于它在保障人类健康和为疾病预防、诊断、治疗、康复服务等方面所起的巨大作用,得到了全世界各国政府、研究机构和企业的高度重视,成为当前医疗保健产业的重要基础和支柱。近年来生物医学工程的发展分述如下。

1. 生物医用材料

近 30 年来,生物医用材料的研究与开发无论在深度和广度上均取得了引人瞩目的成就。迄今为止,被详细研究过的生物材料已有一千多种,医学临床上广泛使用的也有几十种,涉及金属材料、无机材料、高分子材料以及复合材料等各个领域。主要应用领域涉及人体硬组织、软组织、心血管系统以及药物、生物活性物质控释体系等。在一系列深入研究的基础上,已有多种生物材料用于临床。就生物医用材料领域而言,目前的工作主要集中在以下两个方面。①材料性能的改进与提高,即根据最终临床应用的反馈,采用物理的、化学的或者两者结合的方法对材料进行表面改性、复合改性或者活性修饰等来提高和优化材料的综合性能。②生物材料的产业化,虽然,目前也有少数生物材料实现了规模化生产,但是总体来说,生物材料的产业化进程远远落后于研究开发。因此,如何将生物材料制备和活性组装过程的特殊性与传统化学工程的基本原理相结合,建立生物材料制备过程中的规模化放大规律,从而实现其产业化是目前生物材料领域研究的一大任务。

2. 组织工程

体内/体外组织工程是近年来发展起来的一种以少量种子细胞经体外扩增后与生物材料结合构建新型组织的新思路。它克服了“以创伤修复创伤”、供体来源不足等缺陷,将从根本上解决组织、器官缺损的修复和功能重建等问题。尽管组织工程概念的提出不过短短的十几年,但它已经得到了飞速的发展。美国是世界上最早开展组织工程研究的国家,而且投入了大量研究经费,目前开展组织工程相关的研究小组已遍布各大研究机构与大学。欧洲,尤其是德国、法国与英国等国家凭借其在生命科学领域中的雄厚基础以及政府强有力的支持,近年在组织工程领域也有了快速的发展。亚洲国家开展组织工程学研究则相对较晚,但发展迅猛,并已初步形成各自的特色。其中,新加坡、韩国在干细胞研究方面占较大优势,而日本则以生物材料为特色。我国的组织工程研究以 1997 年启动的国家“973”项目为标志,随后在国家“863”计划、国家自然科学基金等资助下,先后在骨、软骨、肌腱、皮肤等结构性组织的组织工程领域开展了大量的研究,并取得了一系列重要的研究成果,形成了以组织构建和临床应用为特色的组织工程学研究道路。尽管如此,随着研究的不断深入和部分组织替代物的临床应用,组织工程在细胞来源、支架材料的构建、组织/器官的构建、组织进入人体后的排斥反应等方面还有许多问题亟待解决。

原位组织工程是借助具有特殊结构或表/界面结构的材料在病变部位诱导特定细胞向创伤部位移行、聚集、生长和增殖,最终形成新生组织。原位组织再生的概念出现于 1999 年,当时主要限制在硬组织修复领域。如 Pratt 等以含有三个半胱氨酸的多肽为交联,采用可注射聚乙二醇-二乙烯砜在原位形成水凝胶作为支架材料,并结合骨形态发生蛋白 2(BMP-2)用于骨的原位组织工程。结果表明所使用的材料具有较好的原位诱导活性。而且如果以肝素作为 BMP-2 的亲合材料,那么材料诱导骨活性更高。经过十余年的发展,原位组织工程在硬组织领域的应用得到高度关注。在国内也有不少关于材料复合 BMP-2 进行体内骨缺损原位修复的报道。同时,近年来,原位引导组织的理念也已经扩展至其他组织的修复,如 Hori 等进行的小狗实验结果表明,非细胞胶原海绵可用于部分胃切除后的胃组织工程原位再生。血管内植入物原位引导内皮化,即通过在血管内植入物表面构建特殊的涂层(等离子体聚甲基丙烯酸丁酯、凝胶等),并结合生物活性因子或抗体(胶原、RGD、黏性蛋白、抗 CD34 抗体等),实现内皮祖细胞/内皮细胞向支架表面或者血管损伤部位聚集、增殖、分化,从而加速支架表面的内皮化。这一创新的思路不仅克服了药物支架因延迟内皮化而导致的晚期血栓,也可避免种植内

皮细胞在植入过程的脱落等问题,为解决血管内植入物再狭窄提供了一种新的手段。尽管如此,原位组织工程在生长因子的高活性固载及可控释放等方面仍面临着巨大的挑战。

3. 人工器官

人工器官即用人工器官置换或替代病损器官,补偿其全部或部分功能。作为一条重要的治疗方法,人工器官受到世界各国尤其是发达国家的高度重视,并迅速发展起来,成为治疗威胁人类生命健康的急性或慢性疾病的重要工具。目前研究的人工器官主要包括机械型人工器官和组织工程化人工器官。其中组织工程化人工器官目前尚处于研究阶段,伴随着组织工程领域的发展近年来得到了快速的发展,但离临床应用尚有较大差距。目前临床上应用的人工器官主要包括:①人工肺(氧合器)模拟肺进行 O_2 与 CO_2 交换的装置;②人工心脏(血泵);③人工肾(血液透析器);④人工肺等。尽管在临床上得到一定的应用,但目前的人工器官只能模拟被替代器官 1~2 种维持生命所必需的最重要功能,尚不具备原生物器官的一切功能和生命现象。

4. 生物力学与生物流变学

作为一门独立的学科,生物力学从 20 世纪 60 年代开始发展到今天,取得了很多优异的成绩。特别是伴随着现代科学技术的飞速发展,进入 90 年代后,生物力学研究出现了新的热点,向生命材料的更深层次发展,如细胞生物力学和细胞分子力学的研究领域。骨科生物力学和血液流变学是目前生物力学和生物流变学研究的核心之一。骨科生物力学的研究内容包括:①肌肉系统的力学表现;②各关节的结构认识与功能性评估;③腱与韧带的生物力学;④关节软骨的双相性质的探讨以及对于关节润滑的机制了解;⑤骨折修复与重新塑造在力学上受力的影响机制研究;⑥进行生物力学研究的工具,包括运用数值方法的最佳化分析、有限元素分析法软件和计算机仿真以及超声波等,旨在提高测量复杂的骨骼肌肉系统的力学表现的精确性和速度等。血液流变学是研究血液及其组分以及与血液接触的血管的流动与变形规律的学科,是血液与血管相互作用的宏观表现。其目前研究的热点包括:①血液流变学检测仪器的研制;②血液流变学相关理论的研究;③血液流变学指标在临床诊断上的应用研究。微观细胞力学是生物力学研究领域的又一热点,主要包括细胞层次的力学研究,组织、器官在细胞、基因层次上的力学表现。近年来国内外对各种体外培养细胞随应力(应变)的改变而发生变化的研究大致分为三个方面:①基底加载各种参数对细胞增殖的影响;②机械拉伸对细胞黏附、形态及生长的影响;③流体剪应力对血管内皮细胞分裂过程的影响。

5. 生物医学传感器

生物医学传感器的原理是由生物识别元件和生物活性化合物(底物)连在一起,在适当的条件下反应,经信号转换器将反应过程或反应产物所产生的物理或化学影响信号转化成电信号,最后由电子放大设备输出。生物医学传感器的发展经历了四个阶段:第一代生物医学传感器是生物催化剂连接或附于生物膜上,生物膜再固定于转换器的表面;第二代生物医学传感器是具有生物活性的物质直接固定于转换器的表面,而不用半渗透膜;第三代生物医学传感器则是生物催化剂直接与一个电子转换及信号放大装置相连;第四代在线检测生物医学传感器在继承前三代的基础上,实现了对异常组织的在线检测而不破坏或伤害组织的完整性,是目前生物医学传感器研究开发的热点。生物医学传感器根据生物活性物质的类别可分为酶传感器、免疫传感器、DNA 传感器、组织传感器和微生物传感器等。目前,生物传感器正朝着以下几个方面发展:①向高性能、微型化、一体化方向发展;②将生物传感器与计算机结合,构成生化检测的智能化系统,这种系统具有自动采集数据、数据库管理及用人工智能进行数据处理等能

力;③仿生生物学的发展。

生物芯片发展至今不过十几年,但进展迅速。迄今为止已有近百家公司从事生物芯片的相关工作。生物芯片是以预先设计的方式将大量的生物信息密码(寡核苷酸、cDNA、基因组DNA、蛋白质等)固定在玻片、硅片等固相载体上组成的密集分子的微点阵列。通常,制作生物芯片和获得数据有以下四大要点:芯片的构建、样品的制备、生物分子反应和信号的检测。目前常见的生物芯片主要有基因芯片、蛋白质芯片两类。融微电子、微机械、化学、物理技术、计算机技术等于一体的生物芯片,尽管只有十几年的发展历史,但已经取得了从研究开发到商品化等一系列的成果,被广泛应用于基因组文库作图、疾病预测、药物筛选、衰老和发育过程研究等。但是,生物芯片技术还有许多问题亟待解决,如提高芯片的特异性,简化样品制备和标记操作程序,以及增加信号检测的灵敏度等。

6. 纳米生物医学工程

纳米生物医学工程是纳米技术向生物医学工程领域渗透的产物,近年来随着纳米制造和检测技术的发展而得到了飞速发展。目前其研究的热点主要是药物/蛋白微囊化、药物的可控释放材料以及纳米基因治疗载体材料、生物芯片等。由于具有良好的生物相容性、生物降解性以及药物/蛋白的保护作用和可控释放性,纳米微粒作为一种新型的药物和基因等的输送技术,近年来得到了广泛关注,发展迅猛。目前用于药物输送的纳米粒体系包括:脂质体纳米微粒、可降解聚合物纳米粒子以及无机纳米粒子(如纳米介孔硅材料、纳米氧化铁等)。纳米医药研究始于30多年前,但一直受制于基础研究进度,产业化基础不够成熟,到了20世纪90年代才逐步走向市场,现在正呈加速发展势态。2004—2005年,纳米生物医药有了较大幅度的突破,许多开发较早的药物已先后进入市场。目前纳米药物/基因输送体系研究的主要内容包括:纳米药物的可控制备,提高药物/基因的装载量,药物的靶向性以及药物在血液中的长效循环等。

7. 生物医学信息和成像处理技术

生物医学信息处理技术根据生物医学信号特点,应用信息科学的基本理论和方法,研究从强干扰和噪声中的生物医学信号中提取有用的生物医学信息,并对它们进行进一步的分析、解释和分类等的方法。生物医学信号主要是指人体所发出的各种声、光、电等信号。由于受到人体诸多因素的影响,生物医学信号具有信号弱、噪声强、频率低、随机性强且非平稳等特征,因而信号的检测和处理过程相对困难。生物医学信号分析方法主要有:频域和序域分析法、小波分析法、混沌分析法、神经网络分析法等。生物医学信号的检测、收集和分析是目前研究的热点。

以计算机、微电子、激光和光纤、放射性示踪核素等为主导的现代医学影像学体现了高新技术与医学的紧密结合。现代医学影像学已由传统单一普通X线加血管造影检查发展成为包括超声、放射性核素显像、X射线CT、数字减影血管造影(DSA)、MRI、普通X线检查的数字化成像(CR和DR)以及图像存储和传输系统(PACS)等多种技术组成的医学影像体系。图像引导介入治疗、“多模式耦合”的新型成像技术、高灵敏度、高空间分辨率和时间分辨率的成像装置、小动物成像技术等是目前研究的重要方向。

1.4 生物医学工程前沿研究领域

集生物活性和降解性于一体的第三代生物医用材料是目前生物医用材料研究和开发的热

点。主要的研究内容包括:①活性生物材料的研究,包括材料表面活性涂层的设计与构建、生物活性复合材料的设计与构建、生物仿生材料的设计与制备、生物活性因子的选择与装配等。②生物材料降解行为的研究,包括采用现代工程技术和三维多孔结构设计与制备的新技术和新方法,设计制备新型多孔材料以提高材料的降解性能;通过设计聚合物的化学组成、化学结构、分子量等来调控材料的降解性能。③生物活性和生物降解性之间的相互作用,包括材料降解过程对其生物活性的影响,生物活性的提高对其降解行为的影响,材料降解速率与组织形成速率之间的关系,最终通过改进生物材料的化学组成与结构、生物活性因子的装配等实现材料生物活性、降解性与组织形成速率的高度一致。

以构建人工组织/器官为目标的组织工程的前沿研究包括:①支架材料的设计与制备,包括天然生物材料与合成材料的复合,无机与有机材料的复合,材料三维结构与表面结构的控制以及生物活性因子的组装与配伍等;②种子细胞方面,成体干细胞的选择与培养,细胞的免疫原性和定向诱导分化,人类胚胎干细胞建系和体细胞核移植技术,个体化种子细胞的建立等;③在组织构建方面,包括新型反应器的设计与制造,局部生物力学刺激等;④原位引导组织再生的原位组织工程,以机体自身创伤的自愈合过程为基础,通过特殊生物材料和生物活性因子的构建,使特定的细胞向创伤部位生长、移行和聚集,最终在待修复组织处原位形成再生组织。这种新型的组织再生过程不再依靠体外细胞培养技术,同时免去了组织工程产品(组织/器官)向人体的移植过程,而是利用体内原有的细胞,更多地依赖所构建材料的“生物活性”和人体微环境的“生物反应器”,以促使既有的非外加种子细胞在支架表面黏附、生长和分化,在支架被降解的同时,从外围进入的细胞相互粘连构成修复组织。它为解决目前临床组织修复过程存在的问题提供了新的手段和方法。

人工器官领域的前沿研究包括:①从材料、设计与制造技术等多方面改进和提升现存的人工器官的功能,使之不仅具备维持生命所必需的最重要功能,而且具备天然器官的所有功能。设计制备真正能够完全替代天然器官的人工器官。②设计制备性能高,体积小,能佩戴甚至能体内植入的人工器官,提高人工器官使用的方便性。③人工脑的研制,目前人工器官研究最为前沿的领域当属人工脑。已有的临床结果表明,适度的降温有助于脑创伤、脑休克等疾病的修复,防止脑梗塞的发生。而目前临床上主要通过整个身体的降温来实现人脑部温度的降低,这样的操作过程不仅费时,而且温度降低幅度相当有限(仅 $5\sim 7^{\circ}\text{C}$ 左右)。人工脑是一种借助高效热交换和过滤装置构建的血液灌注设备。使用时暂时停止颈动脉血液供应,通过颈动脉-颈静脉形成血液外循环回路,从而使得脑部温度迅速降低。进一步动物实验结果表明,采用该装置迅速降低脑部温度后,猴子没有表现出任何认知和行为上的异常,大大降低了脑栓塞发生的可能性。

生物力学的前沿研究包括:①从细胞和分子水平深入研究硬组织的生物力学特征,了解细胞在外力作用下的调控机制,力学刺激对于人体骨母细胞及骨细胞活性、骨生成蛋白与骨骼生成相关蛋白质分泌量的影响;②深入研究软组织生物力学的特征,建立过程的特征方程;③研究诱导体内组织生物力学变化的内因,建立组织力学变化与疾病之间的关系。

生物医学传感器的研究前沿包括:①进一步扩大现有生物传感器的生产和使用,包括现有生物传感器的稳定性、再现性和可批量生产性,实现其批量、稳定生产。在此基础上扩大生物传感器的临床使用范围。②生物活性膜的固定化技术和生物传感器的固定化技术,生物活性膜的固定是生物传感器制作中的关键。采用吸附、包埋等物理方法和交联、共价等化学方法固定活性物质,研究活性物质的固定化技术对活性物质的影响。③新一代在线生物传感器的