

劳为德 主编

修复医学 与组织工程



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

修复医学与组织工程

劳为德 主 编

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

修复医学与组织工程/劳为德主编. —北京: 化学工业出版社, 2003.8
ISBN 7-5025-4654-5

I. 修… II. 劳… III. 细胞培养: 组织培养-应用-器官-修复术 IV. ①R628②Q343

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 059142 号

修复医学与组织工程

劳为德 主 编

责任编辑: 杨燕玲

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 李 林

封面设计: 蒋艳君

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 12¼ 字数 305 千字

2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4654-5/R · 156

定 价: 30.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

修复医学的纪元在逼近我们。医学知识正促使以基因为基础的有效疗法的快速发展，将改变医学实践，使人们活得更健康、更长寿。

与目前的大多数医学方法不同，修复医学是用人体的细胞和物质来促使组织重新生长。其初期形式的作用已略见一斑。目前人体蛋白质获得批准为药物的已经在 30 种以上，以人体细胞为基础的疗法同样也有一些获得了审批。但目前以蛋白质及细胞为基础的药物则只不过是未来事物的先声。

过去的十几年里，基因组学的新成就使以往未知的数以千计的蛋白质有可能得到查明。借助高速而高性能的实验室自动设备，通过一流的生物技术，可以获得更纯形式的蛋白质，更为简便地检验它们对人体细胞的影响和评估其作为有用药剂的潜在医疗性质。今天，许多通过基因组学查明的人体蛋白质药物正在进行临床试验评估。

严格地说，修复医学应该包含多种类型，或者说多个层面。

第一个层面牵涉到用人体蛋白质和基因作为药物。蛋白质一般可通过重组 DNA 技术产生。基因是使细胞制造特定物质的化学指令。人的功能基因如果移植到某种可大量培养的细胞中，这些细胞将大批量生成所想要的人体物质，以这种方法产生的蛋白质，不同于从人体组织所提取的，将不会从供体传播感染因子。这一层面的修复医学所用的重要重组药物包括胰岛素、干扰素、人体生长激素和促红细胞生成素等。由于人体容易接受来自另一个人的纯物质，取自一个人的基因所制成的蛋白质可以用来治疗任何人。开发新的人体蛋白质药物不存在大的技术障碍。

在人体物质作为医药使用使人感到放心的同时，人体细胞也开始作为医药来使用，也就是说从体内将细胞取出，培养繁殖后再导入到病人身上。这可以说是修复医学的另一层面。这一层面的修复医学也就是人们常说的组织工程。这一领域是在重建型外科（重建身体的受损部件）的基础上发展而来的。组织工程表现为两种形式。一是将人的细胞与适当的材料（通常为支架式的支撑结构）结合起来，在体外建成一种器官或组织。另一种形式是在实验室中繁殖相配的细胞，然后注射到需要修复的组织中。这些细胞常可有办法对号入座，找到其应处的位置。由第一层面所发现的人体物质对第二层面很有帮助，因为它们可导引细胞的变化、迁移和分裂。

修复医学的第三层面目前尚未完全实现，它与使用人体物质会有不同，也有别于迄今所说的组织工程。第三层面的修复医学利用细胞核移植来产生匹配的胚胎干细胞，这将成为医学舞台的重要部分。

材料科学的快速进步构成了修复医学的第四层面，研制出达到原子大小精度的新材料，在与人体细胞整合时将不露痕迹。有功能的微观器件及其他结构通过原子范围上的加工而成，将能与身体融为一体而不引起排斥。这些作品成为身体的一部分有助于老年人和病人获得恢复健康的能力，这是单独使用细胞和人体物质时所难以想像的。原子大小范围的加工或者纳米技术的意义是深远的，在医学上的应用将把修复医学推向今天所难以企及的境地。

由于这类革命性技术的先进性，要研制出达到原子范围精度的修补物并在治疗神经系统

及其他身体系统的损伤起着关键作用，可能需要许多年的时间。但是原子水平上工程学的进展将加速第二、三层面的修复医学的发展。

化学药物对抑制衰老不产生效果。值得注意的是，修复医学可以很好地控制衰老的各种变化。毕竟那是真正驾驭人类身体的发育、维持和修复的物质和细胞。它们能刺激衰老组织重新生长。

修复医学已经能重建复杂的组织。如角质细胞生长因子-2 能促进新皮形成，重组的人体生长激素可促进肌肉生长。

不存在单一的包治各种形式衰老的药物。但可以构想一系列针对不同症候的修复医学措施。人体来源的物质已在用于改善免疫系统、加固骨骼、修复软骨之类的试验。随着修复医学的进步，我们将懂得如何去修复各种不能再用的组织和器官。修复医学可以变成改善人的身心状态的有力手段。科学已经证明，利用人体自身的物质和细胞来使身体得以修复、重建和恢复活力的目的是可达到的。一旦正在蹒跚学步的修复医学得到社会的充分认知，它所能提供的前景就不会被拒之门外。

在此，我要感谢本实验室在本书写作过程中予以多方协助的人员，承蒙不少同事协助具体章节的审阅，甚至临出版前补充另外的资料。我尤要感谢刘思国、刘思金、高虹和魏影允。在本书酝酿过程中，承蒙马树恒先生的关照和鼓励。最后我们感谢化学工业出版社的编辑的顾恤和辅助，大力推动本书的出版。

劳为德

2003 年 6 月 12 日

内 容 提 要

修复医学是当前生物医学工程中的研究重点之一。本书针对现代生物技术在修复医学和组织工程中的应用,重点阐述了修复医学和组织工程的概念及原理,并从修复医学的生物学视界、组织工程细胞及其来源、组织工程的生物材料与支架设计的原理、组织工程支架的设计及制作、分子信号传导、机械信号传导、离体组织工程方略、组织与器官的培育、组织修复的遗传学途径、体内重塑和生物相关结构-特性分析等方面进行了详细介绍。同时还从修复医学与组织工程这两个领域入手,探讨了器官移植应用中最大的障碍——免疫排斥,介绍了免疫学壁垒、急性排斥的医疗措施、急性血管排斥和细胞介导排斥等内容。全书内容翔实、新颖,具有较强的可读性。

本书可用作高等大专院校生物医学及相关专业学生教学参考用书,也可供从事生物医学工程及相关工作的研究人员参考。

目 录

上篇 组织工程

第1章 概论	1
1.1 修复医学的治疗方略和技术境界	1
1.2 组织工程的基本要素	2
1.2.1 细胞	2
1.2.2 信号	3
1.2.3 胞外基质(支架)	4
参考文献.....	5
第2章 修复医学的生物学视界	6
2.1 人类疾病的位置特异属性	6
2.2 特异形态的新疗法	6
2.3 分化的两种不同含义	7
2.4 细胞的发生、谱系和更新	8
2.5 干细胞的定义与一般概念	9
2.5.1 干细胞	9
2.5.2 可塑性	9
2.5.3 多能干细胞	10
2.5.4 无性繁殖性或源自无性繁殖的干细胞.....	10
2.5.5 祖型细胞或前体细胞.....	10
2.5.6 胚胎干细胞.....	10
2.5.7 胚胎生殖细胞.....	13
2.5.8 成体干细胞.....	14
2.6 修复医学中干细胞研究的机遇与障碍.....	20
2.6.1 技术挑战.....	21
2.6.2 重要的科学问题.....	22
2.7 发育生物学的教训与启迪.....	23
2.8 组织或类组织架构的结构特征.....	24
2.8.1 分化状态的维持.....	24
2.8.2 分化细胞大都牢记其基本特征.....	25
2.8.3 环境可对细胞的分化状态进行调节.....	25
2.8.4 胶原——胞外基质的主要蛋白质.....	25
2.8.5 纤连蛋白——细胞与胞外基质相黏附的中介蛋白质.....	27
2.9 体内组织修复的途径.....	28
2.10 再生性修复	28

参考文献	30
第3章 修复医学的细胞及其来源	32
3.1 治疗用细胞与功能性移植物	32
3.2 新设想	33
3.3 实施宗旨	33
3.4 障碍和挑战	34
3.5 细胞或组织植入物的功能要求	34
3.6 治疗用细胞的来源	35
3.6.1 自体细胞	36
3.6.2 同种细胞	36
3.6.3 细胞系	37
3.6.4 异种细胞的来源	37
3.7 人 ES 和 EG 细胞的获取与培养	37
3.8 人 ES 细胞的性质	39
3.9 体内的多谱系分化	39
3.10 人的 ES 细胞和 EG 细胞的定向分化	40
3.11 ES 细胞移植性治疗应用开发的挑战与展望	41
3.12 移植细胞免疫排斥的预防	42
3.13 祖型细胞治疗性移植的开发	44
3.14 细胞核移植在人类移植疗法中的应用	46
3.15 种内和种间的细胞核移植	47
3.16 全新克隆的组织与器官	48
3.17 以细胞为基础的药物开发、检验和递送途径	48
3.17.1 以细胞为基础的检测方法	50
3.17.2 荧光监测	50
3.17.3 荧光显微术	50
3.17.4 高容量筛选	51
3.18 其他领域的影响	51
3.18.1 免疫学	51
3.18.2 基因组学与蛋白质组学	52
参考文献	52
第4章 组织工程的生物材料与支架设计的原理	57
4.1 修复医学的生物材料	57
4.1.1 必备特征	57
4.1.2 医用聚合物开发的沿革	58
4.2 生物材料的种类	59
4.3 天然生物聚合物	60
4.3.1 胶原	60
4.3.2 纤维蛋白	60
4.3.3 透明质酸	61

4.4 无机类生物材料	61
4.4.1 磷酸钙基生物材料	62
4.4.2 硫酸钙基生物材料	62
4.4.3 无机类生物材料的化学控制	62
4.5 生物可降解聚合物	63
4.5.1 可降解的本体材料	63
4.5.2 水凝胶	65
4.6 具生物活性的生物材料	69
4.7 新生物材料的设计原理	70
4.8 组织工程材料的修饰	72
4.8.1 陶瓷和复杂的无机复合物	72
4.8.2 可重吸收材料的分子修饰	73
4.8.3 纤维素中空纤维	73
4.8.4 基因调控与激活材料	73
4.9 复杂的生物有机合成物	75
4.10 大分子设计与合成的新方法	75
参考文献	76
第5章 组织工程支架的设计与制作	81
5.1 组织在可移植基质上的散布	81
5.2 支架	81
5.3 三维支架的制作	82
5.3.1 凝胶浇铸件	82
5.3.2 盐浸出或微球法	82
5.3.3 电纺织法	82
5.3.4 固相自由形态的制作法	83
5.3.5 三维微流控系统	83
5.4 生物模拟学与组织工程	84
5.4.1 生物模拟学的基本策略	85
5.4.2 生物模拟学的目的与范畴	86
5.4.3 生物模拟的不同层面	86
5.5 超分子化学	89
5.5.1 超分子化学的发展过程	89
5.5.2 组装与自组装	90
5.5.3 自组装肽和自组装肽支架	91
5.6 组织构件的生物模拟纳米器件	95
5.6.1 超分子纳米化学与纳米材料	95
5.6.2 生物表面的模拟	95
5.6.3 聚合物图案装饰	95
5.6.4 蛋白质图案装饰	96
5.6.5 机械化学的图案装饰	97

5.6.6 细胞配置.....	97
5.6.7 组织构件的纳米电子接口.....	98
5.6.8 依靠生物模拟受体的传感.....	98
5.6.9 以细胞为基础的传感或分泌.....	99
5.6.10 药物递送的纳米系统与加速组织的再生	99
参考文献.....	100
第6章 分子信号传导	104
6.1 概述	104
6.2 设想	104
6.3 宗旨	104
6.4 课题	104
6.5 三维微环境的生物模拟	105
6.6 微环境分子信号传导的生物模拟	106
6.7 生物材料与分子信号的集成	110
参考文献.....	112
第7章 机械信号传导	115
参考文献.....	116
第8章 离体组织工程的方略	117
8.1 离体组织工程方略	117
8.2 生物材料与细胞的相互作用	117
8.3 离体组织工程的细胞来源与生物反应器	118
8.4 微球封装细胞	120
8.5 储存与转移	120
8.6 临床应用	121
参考文献.....	121
第9章 修复医学与组织工程——组织与器官的培育	126
9.1 设计原理	126
9.2 血管的装配	126
9.3 微循环的血管	127
9.4 人造器官的生物仿真学问题	128
参考文献.....	130
第10章 组织修复的遗传学途径	131
10.1 设想.....	131
10.2 宗旨.....	131
10.3 障碍与挑战.....	131
10.4 基因递送运载体.....	132
10.5 基因递送的承受体.....	133
参考文献.....	133
第11章 体内重塑	135
11.1 设想.....	135

11.2	体内重塑研究与应用的目标	136
11.3	对体内重塑认识存在的障碍	136
11.4	受主重塑与免疫应答	137
11.4.1	障碍与挑战	137
11.4.2	免疫耐受性概述	139
11.4.3	HSCs 的启迪	141
11.4.4	诱导中心耐受性的必要条件	142
11.4.5	未来方向	143
	参考文献	145
第 12 章	生物相关结构-特性分析	150
	参考文献	151

下篇 异种器官移植

第 13 章	概论	153
13.1	修复医学的发展	153
13.2	器官短缺	155
13.3	异种器官移植代用品的需要	155
13.4	异种器官移植所遇到的问题	156
13.4.1	生物学功能的保守性与进化的内涵	156
13.4.2	解剖学	156
13.4.3	免疫学	156
13.4.4	通过补体与白细胞介素	156
13.4.5	白介素也会造成问题	157
13.4.6	粘连分子	157
13.4.7	血管活性物质	157
13.4.8	凝血系统	157
13.4.9	酶	157
13.4.10	激素	157
13.4.11	循环的异种移植体抗原	157
13.5	异种大动物器官的可替代性	158
13.5.1	肾脏	158
13.5.2	肝脏	158
13.5.3	心脏	159
第 14 章	异种移植的免疫学壁垒	160
14.1	异种移植的生物学反应	160
14.2	超急性排斥	161
14.3	灵长类对猪异种移植物超急性排斥的天然抗体	162
14.4	补体概论	163
14.5	补体的激活与控制机制	163
14.6	补体在参与超急性排斥中的作用	165

14.7	补体抑制因子不能越过物种界线起作用	166
14.8	猪到人的异种移植引起的排斥	166
第15章	急性排斥的医疗措施	168
15.1	急性排斥的医疗干扰点	168
15.2	补体抑制因子	169
15.3	免疫耐受性诱导	170
第16章	补体抑制剂的遗传工程	171
16.1	膜结合的补体抑制因子的转基因猪	171
16.2	剔除 α -1,3-半乳糖苷转移酶基因的动物	171
第17章	急性血管排斥	173
17.1	内皮细胞在异种移植排斥过程中的作用	173
17.2	急性血管排斥的医疗措施	174
第18章	细胞介导的排斥	176
18.1	细胞介导的免疫反应程度	176
18.2	参与不协调异种移植排斥的白细胞	177
18.2.1	多型核白细胞	177
18.2.2	单核细胞	177
18.2.3	天然杀手细胞	178
18.2.4	T淋巴细胞和B淋巴细胞	178
18.3	细胞因子可能存在分子的不相容性	178
18.3.1	异种移植中血液凝集调节的紊乱	178
18.3.2	天然抗凝血因子的分子相容性	178
18.3.3	血小板激活和凝血调节	179
18.3.4	纤维蛋白溶解的异常	179
18.4	慢性排斥	179
18.5	疗法的选择与努力方向	180
第19章	展望与挑战	181
19.1	免疫抑制和耐受性	181
19.2	异种移植物的生理学	182
19.3	人类新疾病的风险	182
19.4	异种器官移植展望	183
	参考文献	184

上篇 组织工程

第1章 概 论

修复医学(reparative medicine)或称再生医学(regenerative medicine)的内容与宗旨是,利用细胞、组织或器官对受伤或患病组织或器官进行替换、修复和生物学功能的增强。同种异体和异种器官移植在广义上也应属修复医学的范畴。这里,要考察的是如何利用分离、鉴定乃至加工、改造所得的细胞进行细胞和组织疗法,以及如何使其在数量和质量及长时间存活上满足功能恢复之需的组织工程(tissue engineering)等问题。组织工程的最大理想是在实验室从无到有地建造出供陷入绝境的病人进行移植的器官。该领域的未来影响可能更深远,有望大大加速新药的开发,减少器官移植的需要。

1.1 修复医学的治疗方略和技术境界

通过组织工程治疗患病或受伤组织有3种基本方略。①用从病人或捐献人身上新分离或培养的细胞或细胞聚集体,直接注射到受伤组织,或者在体外与可降解支架(scaffold)组合成为移植物,再作植入。②用细胞和支架在体外先培养、组装形成完整的三维(three dimensions, 3D)组织,再植入到病人受伤部位。要想在体外构建成为组织,需要将细胞在具有生物活性的、可降解的支架上耐心培养、诱导分化并使它们组装成3D组织构件(three-dimensional construct)。将细胞组装成组织,是一系列高度巧妙的协调过程,需要的时间可以从数秒至数周,而其大小尺寸可以从0.0001~10cm。③组织的原位再生。直接将支架植入到损伤的组织,刺激体内的自身细胞,促进局部组织重建,实现活体内的自身修复。修复医学与其他技术的相互关系见图1-1。



图1-1 修复医学与其他技术的相互关系

功能组织的制成、嵌入与维持带来大量的工程课题。复杂而多种分化的带血管的组织(vascularized tissue),即使不在体内制作,也须在生物反应器(bioreactor)中形成,这意味着在将科学发明转化为千百万病人的治疗手段之前,要成功地大规模生产出工程组织,需要有适当来源的可增殖的健康细胞和模拟体内环境并加以放大的最佳支架(scaffold)以及生物反应器。以某种可靠方式诱导细胞形成组织,其工程设计精巧性和可靠性、其成本、其所涉及的管理规章、其社会认可,均是需要考虑的制约因素,要解决的技术课题依然很多。另外的课题还包括产品的保存(使之有较长的货架寿命)以及有成效地用不同方法来防止组织的排斥。

组织工程在修复医学一定范围上的应用已初步成功，例如皮肤替代品在离体条件下增殖，再移植使之与宿主组织整合在一起；无细胞支架(acellular scaffold)，如角膜、骨、心脏瓣的导入；将细胞移植到受伤的器官(如心脏等)。若使组织和器官能达到进行常规装配和可靠整合到体内来恢复或增强组织与器官的功能的地步，其将发挥出修复医学的巨大潜力。因此，将组织工程应用到修复医学，为包括肌肉骨骼病患、早老痴呆和帕金森病、糖尿病、肝肾衰竭、脊髓损伤等大量病症的治疗呈现了美好的前景。除了在修复医学上的应用外，组织工程还可以用作药物发现与开发和毒理学评定的替代组织。

修复医学要能进入佳境，将从4个侧面来实现。①模拟生长因子的作用刺激和复制身体本身的修复机制。②查明所需生长因子，然后以体外培养的组织或器官作为载体，植入体内。③组织复原(tissue rejuvenation)，重新对细胞生物钟进行设定。例如，使老皮肤焕发出青春的光泽。④开发新兴的纳米技术(nanoscience and nanotechnology)。人们可以将生物结构改造成具有亚原子的物理耐受性，而纳米技术(nanotechnology)将很快能提供许多人造材料。然后，才有可能为细胞、组织或器官设计和加工新的组分，使之与天然的细胞、组织或器官一体化。

在临床上这种疗法的成功需要许多学科的整合，包括细胞生物学、免疫学、组织工程、分子生物学、材料科学、移植生物学以及有待治疗疾病相关的临床经验等。因此，这是一种复杂系统工程。

1.2 组织工程的基本要素

组织工程为实现组织、器官三维装配，涉及到细胞、信号和胞外基质随着时间的推移而发生的某种(些)过程。组织工程的基本要素见图1-2。

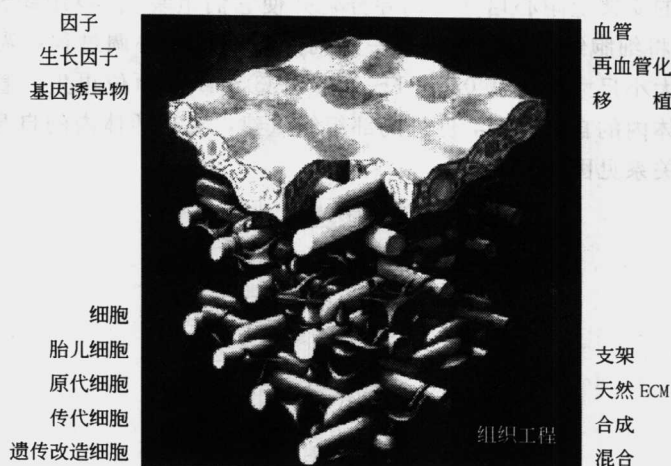


图 1-2 组织工程的基本要素

1.2.1 细胞

组成人体的细胞(cell)数以万亿计，表型有260多种，它们依时而递进行分裂、分化、自组装成组织和器官系统。迄今，虽然组织工程的细胞来源和获得有一定难度，但基于生物材料可影响细胞的功能和应答这一认识，生物材料的前景对此领域产生了强有力的推动。鉴于以往用体外产生的细胞移植尝试未能使问题得到解决，迄今许多临床应用成功的工作都

是无细胞的。含细胞的组织工程构件在物理性质、表型维持及受主免疫应答等方面都存在一些问题。但也不无一些例外，像皮肤替代物 Apligrft，它能对其受伤的环境产生应答，不发生排斥。

用于组织工程构件的细胞不仅受到在构件中如何保持和调节细胞功能有关知识贫乏的牵制，而且也因细胞扩增与分化上存在的问题和局限所妨碍。无论是要使单一种细胞产生足够的数量，还是将多种细胞类型(cell type)加以必要的、有条理的混合，以组合和维持必要的表型，都是需要解决的课题。为纾缓细胞的短缺，对细胞的来源作了不少研究，其中包括干细胞、成体的分化细胞、胚胎和胎儿的干细胞、细胞核移植所产生的细胞以及从体内取出来作体外操作的细胞等。利用多能的祖型细胞有关技术的重要障碍，是缺乏识别细胞多能状态的特异性标志。

修复医学的各种组织的细胞来源可以包括：①自体细胞，其优点是可使受主产生不良应答和传染疾病的危险减少到最低限度；②同种(但非自体的)细胞，优点是可作为“银行”储存备用，但有存在染病病毒的麻烦；③异种(动物的)细胞。同种与异种的细胞都有可能引起受主产生某种不良的应答。

只以单一细胞为基础的应答而不是以细胞群体为基础的平均应答的生理学资料，将为组织工程构件的设计与开发提供必要的参数。但是，细胞图像和代谢数据的管理也需要有计算机软件。细胞可以用来组合成组织工程构件，成为生成蛋白质的生物反应器。在技术上，长度大于 100 个氨基酸的蛋白质的化学合成存在着困难，并且在合适的时间递送和保持必需浓度的蛋白质也不容易，因此，蛋白质的生成部位，可以根据有利于向所需部位递送的原则来设定。

有些情况下，可采取体内增殖与分化细胞的办法，如心脏组织的再生。但是，当前很难在离体条件下通过一些要素的组织或控制，借助生物反应器将细胞协调地结合在一起，形成组织与器官，其原因在于存在三维构件的供氧以及细胞在胞外基质中一体化地增殖、分化和组合等问题。

1.2.2 信号

细胞对胞外环境产生应答是通过感知某种化学信号和物理刺激，并将之传递到细胞核中，触发或阻遏基因的表达，生成基因产物去调节细胞的分裂、迁移、分化和凋亡等。目前组织工程有关信号传导的许多资讯，基本上是从二维培养和用可溶性因子处理的单一细胞群体的研究得来的。最近，三维培养期间的空间信号的重要性已为人们所认识，而组织工程中起重要作用的第四维和第五维因素则是时间和力。因此，需要更好地了解环境为细胞提供的信号，了解这些信号在某种层次上又是如何整合和组装到与细胞受体系统的互作中，了解细胞表型特异的途径如何与多分子复合物及细胞器相整合。皮肤伤口的生长因子信号见表1-1。组织工程面临着从二维培养向三维(可塑的)培养转变的需要，面临着采用设计原理以减少反复试验的需要。同时，从胚胎发育和出生后主控基因表达的分析中将获得重要的教益。

表 1-1 皮肤伤口的生长因子信号

生长因子	来源	主要靶细胞和效应
EGF	血小板	角质细胞促动素(motogen)和促分裂素
TGF- α	巨嗜细胞;角质细胞	角质细胞促动素和促分裂素
HB-EGF	巨嗜细胞	角质细胞和成纤维细胞促分裂素

续表

生长因子	来源	主要靶细胞和效应
FGFs 1, FGFs 2, 和 FGFs 4	巨嗜细胞和受伤的内皮细胞	生血管和成纤维细胞促分裂素
FGF7 (KGF)	真皮的成纤维细胞	角质细胞促动素和促分裂素
PDGF	血小板; 巨嗜细胞; 角质细胞	巨嗜细胞和成纤维细胞的趋化性; 巨嗜细胞激活; 成纤维细胞促分裂素和基质生成
IGF-1	血浆; 血小板	内皮细胞和成纤维细胞促分裂素
VEGF	角质细胞; 巨嗜细胞	血管生成
TGF- β_1 和 TGF- β_2	血小板; 巨嗜细胞	角质细胞迁移; 巨嗜细胞和成纤维细胞的趋化性; 成纤维细胞基质合成和重建
TGF- β_3	巨嗜细胞	防疤痕形成
CTGF	成纤维细胞; 内皮	成纤维细胞; 下调 TGF- β_1
Activin	成纤维细胞; 角质细胞	目前未知
IL-1 α 和 IL- β	嗜中性细胞	生长因子早期在巨嗜细胞/角质细胞和成纤维细胞中表达的激活因子
TNF- α	嗜中性细胞	类似于 IL-1s

细胞的分裂、分化和表型的维持不仅受到可溶性因子、胞外基质中难溶的黏附分子之间的协同与互作的影响,也受到机械力(mechanical forces)的制约。细胞的机械调节指的是机械力对基因表达、代谢途径和组织图形与结构形成过程的影响。组织中的细胞受到机械力持续的刺激,最起码的就是重力(gravity)。机械力影响细胞的形状,进而影响细胞对它的信号刺激所作的应答,结果不是以生长就是以凋亡来作出反应。因此,修复医学的组织工程的至关重要的前沿研究总是多种细胞的三维模式系统,而时间可看成为细胞环境的第四维,力或重力为第五维。

1.2.3 胞外基质(支架)

正是难溶于水的胞外基质(extracellular matrix, ECM),为组织和器官赋予了物理、机械和功能性质,如骨骼的强度、皮肤的弹性等。全身的ECM是由蛋白聚糖、弹性蛋白、原纤维蛋白和21种类型的胶原组成。在发育和创伤修复时,细胞要合成并重塑ECM,因此,细胞起码要花上它们的一半时间与胞外基质打交道。ECM所提供的难溶性信号和因子,与可溶性的信号和机械力互作而促进细胞的黏附、迁移、分裂和分化。细胞黏附与细胞信号传导之间有着密切的联系。组织工程一般将作为ECM临时替代使用的天然聚合物(natural polymer)、合成的聚合物(synthetic polymer)以及无机的复合材料,统称为生物材料(biomaterial)。组织工程使用的天然聚合物包括蛋白聚糖(proteoglycans)和胶原(collagens)。胶原占整个身体的胞外基质的绝大部分。胶原(collagen)对细胞的表型会产生影响,例如,II型胶原可维持软骨细胞的表型,而I型胶原却不能。

组织工程支架大小的设计有不同的层次:肉眼可见的(毫米至厘米大小);大小居中的(数百微米大小),牵涉到孔道的表面特征;分子水平的,牵涉到表面纹理结构。组织和器官的培育需要不同数量的分化细胞通过一系列特定的过程组装成特异的架构,时间可能以秒、以星期甚至以月来计算,尺寸可从0.0001~10cm不等,牵涉到的力有3~15个数量级之差。

最初,组织工程所用的支架材料是外科手术所常用的;从管理与监督的观点上看,对当前和以往使用的材料加以改制为其他的应用有好处,但就不同组织所需的性能特征而言,必

须推进最佳材料的开发。那些随着其帮助细胞完成本身的 ECM 形成而即行降解的支架材料,无疑是最理想的,移植物的永久存在几乎总会刺激身体的反应。材料成分、表面化学和表面特征皆影响材料的降解。

生物活性的支架材料可按照递送各种因子或信号、递送细胞或引导细胞的三维取向等需要来加以改造。例如,某些生物材料可帮助肝细胞保持上皮的极化。细胞黏附配体的数量和空间取向对细胞迁移和机械信号的传导 (mechanical signaling),以及往后分化的重要性,被越来越多人们所认识。在局部要有足够浓度蛋白质形成和蛋白质具有生物学活性的情况下,也可将支架设计成为局部递送 DNA,以转导细胞成为生成蛋白质的生物反应器。

同 类 参 考 书

Reparative medicine : growing tissues and organs. Jean D Sipe, C A Kelley, Lore A McNichol, eds. New York : New York Academy of Sciences, 2002

参 考 文 献

- 1 Alberts B, Bray D, Lewis L, et al. The Molecular Biology of the Cell. 3rd ed. New York: Garland Publishing, Inc, 1994
- 2 Hunter T. Signaling-2000 and beyond. Cell, 2000, 100: 113~127
- 3 Heldin C-H, Purton M, eds. Signal Transduction. London: Chapman and Hall, 1996. 1~365
- 4 Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. Cell, 1994. , 76: 253~262