

泌尿外科组织工程的发展现状及展望



杨铭 综述 傅强 审校

上海交通大学附属第六人民医院(上海 200233)

【摘要】 基于组织工程学的组织工程技术和干细胞研究在克服组织器官损伤、修复组织器官功能缺失及减少手术并发症等问题上现已取得很大进展。以往传统方法是利用生物替代材料修复组织,而组织工程技术注重将种子细胞与生物材料结合,形成与自身组织结构和功能相同的生物组织来修复组织缺损,优势在于通过组织工程技术可克服供体材料获取的局限性,并能有效减少并发症。组织工程技术的研究目的便是找到最终能很好替代原有组织生物学功能的合适的种子细胞、生物材料,构建适合的体内微环境。本文主要描述目前泌尿外科中各领域组织工程的发展现状,探讨组织工程技术应用于治疗复杂泌尿系统疾病的未来趋势。本文研究结果显示,尽管目前临床试验还相对较少,但现有研究在动物模型上取得的良好结果揭示了组织工程技术今后用于治疗各种泌尿系统疾病的光明前景。

【关键词】 组织工程;肾脏;输尿管;膀胱;尿道

Development and prospect of tissue engineering in urology

YANG Ming, FU Qiang

Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, P.R. China

Corresponding author: FU Qiang, Email: jamesqfu@aliyun.com

【Abstract】 Tissue engineering technology and stem cell research based on tissue engineering have made great progresses in overcoming the problems of tissue and organ damage, functional loss and surgical complications. Traditional method is to use biological substitute materials to repair tissues, while tissue engineering technology focuses on combining seed cells with biological materials to form biological tissues with the same structure and function as its own to repair tissue defects. The advantage is that such tissue engineering organs and tissues can solve the problem that the donor material is limited, and effectively reduce complications. The purpose of tissue engineering is to find suitable seed cells and biomaterials which can replace the biological function of original tissue and build suitable microenvironment *in vivo*. This paper mainly describes current technologies of tissue engineering in various fields of urology, and discusses the future trend of tissue engineering technology in the treatment of complex urinary diseases. The results of this study show that although there are relatively few clinical trials, the good results of the existing studies on animal models reveal a bright future of tissue engineering technology for the treatment of various urinary diseases.

【Key words】 tissue engineering; kidney; ureter; bladder; urethra

引言

由退行性疾病、外伤或肿瘤引起的泌尿系统组织损伤和器官缺失一直以来都是泌尿外科需面临的问题,以往多采用自体组织进行替代,如生殖器皮肤、膀胱黏膜、口腔黏膜等,但常引起毛发生长、狭窄、结石形成、憩室形成等多种并发症,况

且由于取材来自于自身组织,往往受到供体材料来源的限制,且易出现供体部位的并发症。而遇上终末期器官衰竭,则通常采用移植治疗,虽然移植技术目前已经较为成熟,但是在控制免疫及抑制并发症方面,结果并不总是令人满意。此外,全国乃至世界范围内器官供体数量远远低于移植需求,且人口老龄化逐渐严重,组织器官功能减退的人群日益

DOI: 10.7507/1001-5515.201910058

基金项目: 第四批上海市医学领军人才培养计划; 2017年上海市优秀学术带头人计划; 2018年上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目

通信作者: 傅强, Email: jamesqfu@aliyun.com

增加；输尿管、尿道损伤如果长度较大，修补手术有时也难以进行。因此，为解决这些问题，有必要寻找一种替代或再生受损器官和组织的方法。再生医学和组织工程的发展让人们能够进一步了解组织再生的机制，据此找到再生受损组织或器官的方法。现已可以通过提高组织的再生能力，或用生物材料支架结合干细胞修复受损的组织器官，以达到恢复组织器官功能，改善患者生活质量的目的。本文对近年来有关泌尿外科组织工程技术在基础研究和临床应用上已取得的成果进行了综述，以期对未来该领域的研究和创新提供方向和指导。

1 泌尿系统组织工程学概况

组织工程学是根据细胞生物学、材料科学和生物工程学的原理，构建生物替代物以维持或修复损伤组织和器官功能的一门科学。

泌尿系统组织工程的细胞来源主要包括：①原始细胞：从自身获取，体外培养，再用于修复损伤组织；②尿道上皮细胞：通过膀胱活检和细胞培养获得，采集手段有创，但目前已可通过尿液或膀胱冲洗分离出尿道上皮细胞；③自体表皮细胞、口腔角化细胞、平滑肌细胞（用于恢复膀胱的收缩排尿功能）；④干细胞：骨髓干细胞、脂肪干细胞、尿源干细胞。

组织工程的支架材料主要包括：①合成聚合物，如可生物降解聚合物：聚乙醇酸和聚乳酸-聚乙醇酸，均是由共价键结合的大分子组成的生物材料。合成聚合物的主要优点是能够在三维空间内制造任何形态的器官结构，可定量，重现性好，成本相对较低。因为它是一种人工材料，不存在移植体或自体组织采集损伤相关的问题。此外，此类合成聚合物的许多特性可以控制，如孔隙率和机械性能等；且可通过水解途径降解，并经由代谢途径排除残余碎片；还不包含任何与指导细胞活性和分化相关的分子信号，因此更有利于组织器官修复。②生物衍生支架，它们属于基于化学和机械手段的去细胞组织，如小肠粘膜下层（submucosa of small intestine, SIS）、膀胱脱细胞基质（bladder acellular matrix, BAM）。由于生长因子和细胞外基质（extracellular matrix, ECM）蛋白的残留，它们具有与天然 ECM 固有的生物活性和机械性相似的优点。然而，这些支架的一个主要缺点是残留的蛋白质组成和结构可能与待植入人体自身有所差异。大多数天然支架来自于猪，因此有可能成为疾病的传播源。此外，伦理问题也会影响其临床使用。③

自组装工程组织（self-assembled engineering tissue）。该方法是利用或结合细胞的自组装特性，构建三维的生物组织结构。在将生物来源的材料去细胞和灭菌后，外源性细胞外基质材料仍可能残留有相当一部分会影响生物相容性的 DNA。自我组装方法能够产生由细胞自身构建的组织，其中致密的细胞外基质完全由自己的成纤维细胞产生。此材料的最大优势就是消除了外源材料生物相容性的影响，通过减少免疫反应可减少炎症和纤维化反应，从而提高手术成功率。近年来，这些方法中的部分技术已经用于泌尿系统组织的重建^[1]，这些技术需要细胞能够接收相应的信号以进行适当的分化，才能让用于移植的工程组织与更换的目标组织尽可能相似，研究并模拟相关信号是将这些技术应用用于其他组织器官需要克服的难题。

此外，如今三维打印技术已广泛应用于各个领域，包括纳米电子、医学及组织工程等领域，它能够准确地将不同的材料与不同基质结合，成为搭载药物和进行个性化医疗研究的最佳选择^[2]，因此三维打印技术也逐渐成为组织工程支架构建中重要的组成部分。

2 组织工程技术在肾脏中的应用

组织工程技术中用于构建功能性肾脏结构的主要成分是活细胞、基于生物材料的支架系统、生物活性因子和促进细胞行为的适当微环境，然后在此基础上，利用身体再生的自然愈合能力来引导新组织的生长。其方法主要是将供体组织分离成单个细胞，这些细胞或直接植入宿主体内，或培养扩增后植入，或附着在支架上扩增后植入^[3]。

作为细胞生长的良好载体，胶原水凝胶已被广泛应用于肾组织工程支架的制备。在三维胶原支架中使用混合新生大鼠肾细胞的体外重建三维肾组织，发现三维水凝胶支架内的种子细胞能自我组装成为含有肾小管和肾小球样结构的工程肾组织，并且三维培养的细胞能保留其表型、迁移能力和白蛋白摄取功能。水凝胶透明质酸（hyaluronic acid, HA）可以作为肾脏组织工程的支架材料，但是实际应用表明，水凝胶类支架和其他水凝胶聚合物支架由于机械强度低、物理形状难以保持，导致使用时失败率较高。为了提高机械强度，也有研究将细胞外基质衍生物与合成生物材料结合，这种复合支架被认为是组织工程中一种坚固的载体^[4]。在去细胞支架方面，研究人员对大鼠肾脏进行去细胞处理，再植入上皮细胞和内皮细胞制造出含细胞的支

架,然后在生物反应器中对含细胞支架进行灌注,最终植入体内,移植后的生物工程肾可在体内产生尿液和清除代谢产物^[5]。

除以上研究以外,生物工程器官在体内能达到长期良好效果的另一个主要原因是血管通畅。在血管基质没有完全和内皮细胞融合的情况下,支架的血管系统内很可能有明显的血栓形成,使重新血管化的结构失去功能。为了解决这一问题,Ko等^[6]采用了一种内皮细胞接种方法能使内皮细胞有效覆盖去细胞猪肾支架的血管壁。Lertkiatmongkol等^[7]的研究表明,CD31抗体与血管基质的结合使血管内皮细胞能附着在血管上,CD31又称为血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)。因此在未来的研究中可以尝试利用内皮细胞接种方法与抗体结合有效地改善内皮细胞的附着和保留,并进一步考察这种方法是否能使工程肾血管通畅。

Machiguchi等^[8]在条件培养基内利用细胞间的相互作用在体内生成肾单位,用于肾脏修复。他们的研究证明了集合管细胞基质对血管内皮细胞和肾小管上皮细胞的抑制作用,以及血管内皮细胞和肾小管上皮细胞之间的刺激性交互作用。由于集合管细胞基质与肾小管上皮细胞基质相似,可导致间充质干细胞向肾小管上皮细胞分化。因此,可将集合管细胞基质诱导的由间充质干细胞分化的肾小管上皮细胞注入大鼠肾皮质。与未经预处理的细胞相比,在植入前使用少量凝胶复合物对细胞进行三维培养预处理,可触发更多的肾单位样结构的生成,说明在肾皮质内注射预处理的肾小管上皮细胞可能有利于修复功能失调的肾组织。Zhang等^[9]通过诱导脂肪干细胞向中胚层分化后种入支架,然后经肾动脉和输尿管的再细胞化发现,诱导后的中胚层细胞分化为管状细胞和足细胞的效率要大于脂肪干细胞,这为未来种子细胞的分化诱导提供了新思路。

为了使以上技术在临床转化中可行,还需要解决其他关键的技术难题,包括:制造具有临床规模的无细胞肾支架^[10];利用临床来源的细胞对支架进行有效的再细胞化,以重建完全功能的肾结构;降低培养出工程肾的周期;确保长期植入物中无严重血栓形成。此外,全功能性肾脏在肾脏特异性疾病的临床应用,仍是一项具有挑战性的工作。为实现这一目标,应均衡地开展这一领域的多学科研究,包括肾脏疾病模型的建立、组织工程肾脏构建应用的临床前研究、免疫问题的处理方法、植入物

的神经支配调节等。肾脏功能复杂,结构多样,就目前的技术而言还难以实现在体外通过组织工程的方法完全重新构建可用于移植的工程肾,因此在未来的研究中还需要继续选择、优化用于制作工程肾的细胞、支架材料及培养环境,以制作出功能与正常肾脏更为接近并可用于移植的工程肾。

3 组织工程技术在输尿管中的应用

去细胞基质是组织工程输尿管支架的一种,特别是当与细胞一起种植时可以增加血管的生成。Koch等^[11]提出使用猪的去细胞基质交联的输尿管作为人输尿管壁再生支架,研究结果发现,2周内接种的平滑肌细胞均匀地填充了支架,使支架能够作为输尿管的替代物进行移植。为了提高再生效果,Zhao等^[12]提出采用在血管内皮细胞间植入间充质干细胞的方法来桥接输尿管长间隙,间充质干细胞的分化能够获得具有多层次的输尿管组织。在用 α -平滑肌肌动蛋白和平滑肌肌球蛋白重链染色的平滑肌组织中,尿路上皮细胞角蛋白20和尿路蛋白11呈阳性表达,这证明了这项技术在组织工程输尿管修复中的应用前景。

临床上输尿管狭窄或损伤的处理方法主要为置入双J管、球囊扩张、修补和皮肤造瘘。组织工程技术的应用,将使输尿管无法修补或长缺损等不得不造瘘患者的生活质量大幅提升。临床上替代物治疗的标准方法是管状小肠替代治疗或舌粘膜替代治疗,但由于并发症多,难以达到临床治疗预期效果。另一种具有开创性思维的研究就是使用静脉代替输尿管^[13]。静脉是人体内液体运输的管道,具有很好的弹性,功能上和输尿管非常接近。但这个研究的动物数量较少,且在移植3个月后,肾积水的发生率仍在增加,效果并不是非常理想,进一步的研究需要有足够好的长期结果才有机会将来应用于临床。

在未来组织工程技术应用中,可以结合上述方法中静脉替代的理念,利用脱细胞的静脉作为支架,在支架上种植输尿管上皮细胞和平滑肌细胞,以达到替代输尿管的功能。输尿管位置较深,发生的损伤多为医源性损伤,且发生长段狭窄的患者年纪往往较大,对常规治疗的容忍度较高,因此组织工程技术治疗输尿管狭窄的适用性缺乏有效的临床研究。

4 组织工程技术在膀胱中的应用

膀胱组织工程的材料主要包括:①生物材

料：由胶原蛋白和海藻酸盐制成的天然生物材料和猪身上不同类型组织制成的脱细胞组织基质，如膀胱粘膜下层、小肠粘膜下层、真皮、膀胱、胆囊和羊水组织等^[14]；②人工材料：合成支架（聚乙烯海绵、特氟龙等）；合成聚合物（如聚 α -酯）；丝基材料。这些材料具有无毒性、可生物降解性和易于调节其结构的优点。其中，丝基材料的丝胶已被从丝绸生物材料中去除，人体对丝基材料的耐受性已经和生物材料相当，因此丝基材料可以在组织工程技术中作为支架使用。此外，Shakhssalim 等^[15]成功地应用静电纺丝技术制备了用于犬膀胱壁置换的聚己内酯/聚乳酸支架，加入细胞基质用于支持种子逼尿肌平滑肌细胞，可在体内刺激局部原代细胞的生长。

就细胞的选择而言，理论上自体细胞是诱导组织融合和再生的最佳选择，可以有效避免产生严重的免疫反应，但如果采集尿源干细胞作为自体细胞来源的话，不适用于实施尿流改道术的患者，主要原因是一般实施尿流改道术的患者大多是由于罹患肿瘤性疾病，因而采集的细胞来源有可能含有肿瘤细胞。另有研究表明，体外神经病变膀胱细胞（平滑肌和尿路上皮细胞）具有较低的收缩潜能，增殖和分化能力低下^[16]。因此，间充质干细胞似乎成为了膀胱组织工程中良好的细胞来源。然而由于间充质干细胞不是自体膀胱细胞，它们容易被尿毒性改变，可能影响组织再生的成功率，但其优点在于间充质干细胞似乎不受神经系统初始病理学的影响^[17]。有研究证明了使用多个细胞共移植可以促进膀胱组织再生^[18]。但再生膀胱组织血管化不足依然是膀胱组织工程需面临的挑战。Zhao 等^[19]分离出具有高增殖潜能和血管生成特性的脂肪来源内皮祖细胞，用低氧预处理以提高干细胞活性，然后将猪膀胱脱细胞基质与低氧预处理的自体脂肪源内皮祖细胞同时注入大鼠膀胱重建模型，并评价其可行性和膀胱血管形成的可能性，证明了缺氧预处理可促进血管生成和组织工程膀胱功能恢复。

临床上回肠代膀胱并发症较复杂，以往用于膀胱重建的材料有明胶海绵、日本纸、福尔马林保存的狗膀胱、冻干人硬脑膜、牛心包和小肠粘膜下层等^[20]。这些生物材料为组织生长提供了一种临时支架，随着时间的推移，它们会重塑并降解。膀胱重建患者的一个常见并发症是膀胱容量的逐渐下降，因此这些生物材料尽管能使一些患者获益，但由于其远期效果不佳和并发症的存在，导致在后来

的研究中都很少再被使用。为构建组织工程膀胱，Bouhout 等^[21]模拟了一种自体膀胱等效物（vesical equivalent, VE），首先利用成纤维细胞和尿路上皮细胞进行三维培养以获得重建的 VE；然后将其培养在生物反应器中，该反应器可提供高达 15 cm H₂O 的循环压力，随后迅速降低，以实现动态培养 VE（dynamically cultured VE, DCVE）。该研究发现动态培养产生的尿路上皮轮廓与自然膀胱相似，通透性分析显示其轮廓与自然膀胱相似，且与膀胱基底细胞组织一致，同时在缝合和处理时有适当的牵张能力。这种新的替代方法为再生医学提供了一个新的方向，它有膀胱相似特性并可作为尿素屏障。这些特性可以显著减少炎症、坏死和可能的排斥反应。研究表明，与无细胞支架相比，将细胞植入支架（如：膀胱脱细胞基质；聚乙酸/聚乳酸-乙醇酸）后，细胞生长的效果更好^[22-23]。临床试验中发现，无细胞支架只能让尿路上皮再生，而不能使平滑肌再生而达到恢复膀胱收缩功能的效果。Bouhout 等^[24]的另一项研究发现，组织工程三维球形膀胱模型使用胶原蛋白衍生的支架可以模仿膀胱的自然形状。膀胱间充质细胞被嵌入支架内，上皮细胞被植入其表面。因此，植入模型的膀胱间充质细胞和尿路上皮细胞受到的张力与天然组织中的张力相似。该三维球形膀胱模型中出现了尿道上皮高度成熟的特征，胶原蛋白重塑，表达肌球蛋白的平滑肌细胞呈现出平行于腔表面重新排列的趋势，具有与天然组织相当的特性，该技术可用于未来病理性膀胱的部分替换治疗。

理想的组织工程再生生物材料应能使成熟的上皮细胞层均匀、持续地附着在膀胱腔表面，并在膀胱腔表面形成多个平滑肌细胞层，它还应提供足够的机械支持，防止在体内新组织形成之前过早塌陷。但是，植入后的细胞突然暴露在一个充满了炎症介质和活化免疫反应的环境中，会明显影响其增殖和作用的发挥。因此，构建的体内微环境应该对植入细胞群体的自我更新、生存和分化起到支持作用，并保护其不受有害因素的干扰^[25]。研究发现，生物材料基质的茧状结构能够减少植入细胞成分受损害，而单纯的免疫调节剂与生物材料支架的耦合可能会将其转变为新的“免疫调节剂”生物材料，从而引起宿主主动的免疫排斥反应^[26]。在未来，如果更充分地了解旁分泌信号通路和免疫机制，就能在临床实践中更合理地引导宿主免疫细胞的行为并进行适当的调控，使其能够对移植物的摄取和融入周围组织提供帮助。

5 组织工程技术在尿道修复中的应用

尿道组织结构复杂,容易受到各种损伤,愈合过程中常导致疤痕的形成。自体尿源干细胞和脂肪干细胞因其获取的无创性,在组织工程的应用中有很大的优势,它们可以在体外扩增,并用于组织工程和三维生物打印。但如果在体内结构化不充分,可能导致尿漏或血管形成不足,再加上如果引发自身免疫反应,容易形成尿道狭窄。通过在体外动态模拟尿道的收缩和扩张的特点,有助于生物反应器在体外组织分化过程中起到关键的辅助作用。长段尿道的重建需要足够长的管状移植体中平滑肌细胞铺满尿路上皮内层和外层,而由于端粒酶的活性,如果选材间充质干细胞,其增殖能力强,能很好地附着在不同支架表面,凸显出一定优势;当这些间充质干细胞分化为平滑肌细胞或尿路上皮细胞系时,可以检测到典型的标记物。尿源干细胞与骨髓源干细胞两种细胞均能成功分化为平滑肌细胞系,然而在尿源干细胞中产生尿路上皮细胞的效率更高,其原因可能与其尿路上皮来源有关^[27-28]。生物反应器在体外培养过程中动态条件十分关键,由于其模拟了空间结构和环境,对细胞的增殖、在支架中的生长以及工程组织的成熟有积极的影响^[29-30]。而三维生物打印技术的应用使在体外制备具有不同聚合物类型和结构特征的载细胞尿道成为可能。

Zhang 等^[31]使用聚己内酯/聚己内酯共丙交酯 [poly(ϵ -caprolactone)/poly(ϵ -caprolactone-co-lactide), PCL-PLCL] 聚合物作为支架材料模拟兔尿道的结构和力学性能,并用载细胞纤维蛋白水凝胶为细胞生长提供微环境。研究结果表明, PCL-PLCL (50:50) 螺旋支架的力学性能与兔尿道相当。对生物打印尿道中细胞生物活性的评估显示,尿路上皮细胞和平滑肌细胞在打印后 7 天仍保持 80% 以上的活性。这两种细胞类型在载细胞水凝胶中都能活跃增殖并保持着特定的生物标志物。这些结果为进一步研究尿道组织的三维仿生提供了基础,该模型也模拟了尿道组织在力学性能和细胞生物活性方面的特性,以及在生物模型中使用生物膜构建体在尿道植入体内研究的可能性。

Simoes 等^[32]利用生物支架及衍生的可溶性产物,发明了一种用猪尿道去细胞化生产脱细胞尿道支架的方法。首先用苏木精—伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色、4',6-二脒基-2-苯基吲哚 [2-(4-Amidinophenyl)-6-indolecarbamide dihydrochloride,

DAPI] 染色和 DNA 定量法评价细胞去除率;再通过免疫荧光染色和比色分析试剂盒检测细胞外基质蛋白;用人骨骼肌成肌细胞、肌前体细胞和脂肪来源的基质血管组分评价脱细胞尿道生物膜的再血管化;用机械化学去细胞方法去除了约 93% 的组织 DNA,基本保留细胞外基质的成分和微结构,最终实现了再细胞化。经免疫荧光和实时荧光定量聚合酶链式反应证实,骨骼肌细胞外基质促进了纤维的形成和主要骨骼肌相关蛋白及基因的表达。这种方法能制造出存留重要细胞外基质蛋白的尿道生物复合物,并且易于细胞再增殖,这是制备基于尿道生物复合物的组织工程技术的关键第一步。

临床上,尿道狭窄在男性中更为常见,因此研究主要集中在男性尿道重建上。但由于并发症难以控制,目前常用的手术方法如自体生殖器皮肤、膀胱黏膜、口腔黏膜进行替代等的效果并不理想,常引起毛发生长、狭窄、结石形成、憩室产生等多种并发症。目前还没有标准化的支架可用于临床。但是在 Raya-Rivera 等^[33]的临床研究中,对需要尿道重建的患者进行评估,考虑使用患者自身细胞的组织工程尿道的有效性。该研究小组选择了 5 例有尿道缺损的男性为研究对象,对其进行组织活检取样,将肌细胞和上皮细胞扩增后接种于聚乙醇酸-聚丙交酯复合物支架上,患者随后用组织工程化的管状尿道进行尿道重建,并在术后 3、6、12、24、36、48、60、72 个月进行尿液分析、膀胱尿道镜检查、膀胱尿道造影和血流率测量。3、12、36 个月时,在工程尿道的不同区域进行了一系列内镜下环状取样活检;中位随访时间为 71 个月(36~76 个月)。抗细胞角蛋白抗体、肌动蛋白、结蛋白和肌球蛋白抗体证实了培养物上存在上皮细胞和肌肉细胞系。中位最大尿流率为 27.1 mL/s (正常范围 16~28 mL/s),连续摄片和内镜检查显示尿道宽度正常,无狭窄。尿道检查显示,移植后 3 个月的尿道结构正常。结果表明,管状尿道可以在临床环境中使用并保持功能长达 6 年,证明了工程尿道可能在未来用于需要复杂尿道重建的患者。但对于成人长段尿道的狭窄,例如与苔藓样硬化有关的狭窄,还是要依赖自体组织替代,目前还没有其他有效且经过临床试验证明的组织工程方案可用于临床治疗尿道狭窄疾病^[34],因此该领域也将是未来尿道组织工程研究的重点突破方向。

6 展望

组织工程技术是目前医疗领域中拥有广阔前

景的新兴技术, 它的潜力主要表现在对组织器官发挥功能所需要的细胞、三维结构和环境的高度模仿, 能达到置换后最大限度恢复其原有功能, 甚至在未来可以超越其原有功能的效果。生物体, 特别是发育中的胚胎, 是典型的自组装系统, 组织发生和器官发生也是通过自组装完成的。在自组装过程中, 通过细胞-细胞、细胞-细胞外基质的相互作用, 发育中的有机体及其部分逐渐分化构建成最终形状。将这种特点应用于组织工程技术中是发展组织工程的重要思路。设计和制造功能性结构和器官的成功取决于对细胞自组装原理的研究和人们将其运用到临床的能力。目前已经有了一些成功的案例^[35], 但还没有权威的解决方案以满足对新型再生技术日益增长的需求。因此, 未来重建受损组织和器官功能的生物制备方法(包括但不限于组织工程领域), 除了集中在利用身体的再生能力外, 合适的材料研究也至关重要, 因此需要生物医学与工程学更加深入融合。如今组织工程技术研究面临的难题主要有: 支架的生物相容性及力学性能、种子细胞在支架材料上的增殖达不到临床需求以及免疫炎症反应导致瘢痕形成影响移植效果等。三维打印技术作为一项新兴技术, 由于其打印出的结构可控性高, 并可选择生物相容性好的材料进行打印, 在组织工程中的应用具有非常大的潜力。随着新型材料的出现、三维打印技术的发展完善和组织工程技术及理念的不断改进创新, 以及对细胞相互作用机制的不断深入了解, 未来应用于临床的组织工程技术将成为人类医疗史上的一座里程碑。

利益冲突声明: 本文全体作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Song L, Murphy S V, Yang B, *et al.* Bladder acellular matrix and its application in bladder augmentation. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(2): 163-172.
- Shafiee A, Atala A. Printing technologies for medical applications. *Trends Mol Med*, 2016, 22(3): 254-265.
- Moon K H, Ko I K, Yoo J J, *et al.* Kidney diseases and tissue engineering. *Methods*, 2016, 99: 112-119.
- Setayeshmehr M, Esfandiari E, Rafieinia M, *et al.* Hybrid and composite scaffolds based on extracellular matrices for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(3): 202-224.
- Song J J, Guyette J P, Gilpin S E, *et al.* Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nat Med*, 2013, 19(5): 646-651.
- Ko I K, Abolbashari M, Huling J, *et al.* Enhanced re-endothelialization of acellular kidney scaffolds for whole organ engineering via antibody conjugation of vasculatures. *Technology*, 2014, 2(03): 243-253.
- Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, *et al.* Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1(CD31). *Curr Opin Hematol*, 2016, 23(3): 253-259.
- Machiguchi T, Nakamura T. Nephron generation in kidney cortices through injection of pretreated mesenchymal stem cell-differentiated tubular epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(1): 141-147.
- Zhang J, Li K, Kong F, *et al.* Induced intermediate mesoderm combined with decellularized kidney scaffolds for functional engineering kidney. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2019, 16(5): 501-512.
- Orlando G, Booth C, Wang Z, *et al.* Discarded human kidneys as a source of ECM scaffold for kidney regeneration technologies. *Biomaterials*, 2013, 34(24): 5915-5925.
- Koch H, Hammer N, Ossmann S, *et al.* Tissue engineering of ureteral grafts: preparation of biocompatible crosslinked ureteral scaffolds of porcine origin. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2015, 3: 89.
- Zhao Z, Yu H, Xiao F, *et al.* Differentiation of adipose-derived stem cells promotes regeneration of smooth muscle for ureteral tissue engineering. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 55-62.
- Engel O, Petriconi R D, Volkmer B G, *et al.* The feasibility of ureteral tissue engineering using autologous veins: an orthotopic animal model with long term results. *J Negat Results Biomed*, 2014, 13(1): 1-9.
- Lam Van Ba O, Aharony S., Loutochin O., *et al.* Bladder tissue engineering: a literature review. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 82-83: 31-37.
- Shakhssalim N, Soleimani M, Dehghan M M, *et al.* Bladder smooth muscle cells on electrospun poly(ϵ -caprolactone)/poly(L-lactic acid) scaffold promote bladder regeneration in a canine model. *Materials Science and Engineering: C*, 2017, 75: 877-884.
- Subramaniam R, Hinley J, Stahlshmidt J, *et al.* Tissue engineering potential of urothelial cells from diseased bladders. *Journal of Urology*, 2011, 186(5): 2014-2020.
- Adamowicz J, Kloskowski T, Tworkiewicz J, *et al.* Urine is a highly cytotoxic agent: does it influence stem cell therapies in urology?. *Transplant Proc*, 2012, 44(5): 1439-1441.
- Sharma A K, Bury M I, Fuller N J, *et al.* Cotransplantation with specific populations of spina bifida bone marrow stem/progenitor cells enhances urinary bladder regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(10): 4003-4008.
- Zhao Feng, Zhou Lliuhua, Xu Zhongle, *et al.* Hypoxia-preconditioned adipose-derived endothelial progenitor cells promote bladder augmentation. *Tissue Eng Part A*, 2019.
- Adamowicz J, Pokrywczynska M, Vontelin V S, *et al.* Concise review: tissue engineering of urinary bladder; we still have a long way to go?. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(11): 2033-2043.
- Bouhout S, Gauvin R, Gibot L, *et al.* Bladder substitute reconstructed in a physiological pressure environment. *J Pediatr Urol*, 2011, 7(3): 276-282.
- Liao W, Yang S, Song C, *et al.* Tissue-engineered tubular graft for urinary diversion after radical cystectomy in rabbits. *Journal of Surgical Research*, 2013, 182(2): 185-191.
- Basu J, Jayo M J, Ilagan R M, *et al.* Regeneration of native-like neo-urinary tissue from nonbladder cell sources. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18(9-10): 1025.
- Bouhout S., Chabaud S., Bolduc S. Collagen hollow structure for

- bladder tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, 102: 228-237.
- 25 Nakayama K H, Luqia H, Huang N F. Role of extracellular matrix signaling cues in modulating cell fate commitment for cardiovascular tissue engineering. *Adv Healthc Mater*, 2014, 3(5): 628-641.
- 26 Vishwakarma A, Bhise N S, Evangelista M B, *et al*. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response. *Trends Biotechnol*, 2016, 34(6): 470-482.
- 27 Zhang Deying, Wei Guanghui, Li Peng, *et al*. Urine-derived stem cells: a novel and versatile progenitor source for cell-based therapy and regenerative medicine. *Genes & diseases*, 2014, 1(1): 8-17.
- 28 Qin D, Long Ting, Deng Junhong, *et al*. Urine-derived stem cells for potential use in bladder repair. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(3): 69.
- 29 Wang Y, Fu Q, Zhao R Y, *et al*. Muscular tubes of urethra engineered from adipose-derived stem cells and polyglycolic acid mesh in a bioreactor. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(9): 1909-1916.
- 30 Fu Q, Deng C L, Zhao R Y, *et al*. The effect of mechanical extension stimulation combined with epithelial cell sorting on outcomes of implanted tissue-engineered muscular urethras. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 105-112.
- 31 Zhang K., Fu Q., Yoo J., *et al* 3D bioprinting of urethra with PCL/PLCL blend and dual autologous cells in fibrin hydrogel: an *in vitro* evaluation of biomimetic mechanical property and cell growth environment. *Acta Biomater*, 2017, 50: 154-164.
- 32 Simoes I N, Vale P, Soker S, *et al*. Acellular urethra bioscaffold: decellularization of whole urethras for tissue engineering applications. *Sci Rep*, 2017, 7: 41934.
- 33 Raya-Rivera A, Esquiliano D R, Yoo J J, *et al*. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study. *Lancet*, 2011, 377(9772): 1175-1182.
- 34 Chapple C. Tissue engineering of the urethra: where are we in 2019?. *World J Urol*, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02826-3>.
- 35 Anthony A, Bauer S B, Shay S, *et al*. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*, 2006, 367(9518): 1241-1246.

收稿日期: 2019-10-28 修回日期: 2020-01-04

本文编辑: 陈咏竹