

组织工程支架材料研究进展

刘 阳¹ 莫春香¹ 贺 艳² 李 蓉¹ 曾晨星¹ 罗成旺¹ 史亚娟¹

(1.南华大学药学与生物科学学院,湖南省分子靶标新药研究协同创新中心,衡阳 421001;

2.南华大学图书馆,衡阳 421001)

摘 要 组织工程在组织或器官的修复和再生中发挥着越来越重要的作用。其中支架材料是组织工程的重要组成部分,能够为种子细胞的粘附、生长、增殖和分化等提供临时的机械支撑以及必要的生长环境,因而显得尤为重要。支架材料按照来源可以分为天然材料、人工合成材料和复合材料。从材料学的角度,介绍了骨、神经、牙齿及血管等组织工程领域中常见的支架材料的研究与应用进展,并对支架材料的发展前景进行了展望。

关键词 支架材料,组织工程,天然材料,人工合成材料,复合材料

Research progress of tissue engineering scaffold material

Liu Yang¹ Mo Chunxiang¹ He Yan² Li Rong¹ Zeng Chenxing¹

Luo Chengwang¹ Shi Yajuan¹

(1.College of Pharmacy and Biological Science,University of South China,Hunan Province

Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study,Hengyang 421001;

2.The Library of University of South China,Hengyang 421001)

Abstract Tissue engineering plays an increasingly important role in the repair and regeneration of tissues or organs.The scaffold material is an important part of tissue engineering,which can provide temporary mechanical support and necessary growth environment for the adhesion,growth,proliferation and differentiation of seed cells.According to their source,scaffold materials can be divided into three categories:natural materials,synthetic materials and composite materials.From the viewpoint of materials science,the research and application progress of various scaffold materials commonly used in bone,nerve,tooth and blood vessel tissue engineering were introduced,and their development prospects were also prospected.

Key words scaffold material,tissue engineering,natural material,synthetic material,composite material

组织、器官缺损或功能障碍等疾病已成为危害人类健康的主要病因之一,致力于人造组织器官的“组织工程”(Tissue Engineering)由此应运而生。经过 30 多年的发展,组织工程在组织或器官修复治疗中发挥了越来越重要的作用^[1]。组织工程包含 3 个基本要素:支架材料、生物活性分子和种子细胞。其中,作为细胞以及活性分子载体的生物支架材料显得尤为重要。作为支架材料,应能够为细胞生长提供临时的机械支撑以及必要的生长微环境,甚至能够对细胞的特异性分化起到良好的诱导作用。因此,支架材料的研究已逐渐成为组织工程领域的核

心课题之一^[2]。按照来源可将支架材料分为天然材料、人工合成材料和复合材料^[3]。天然材料主要指的是自然界形成的或来源于自然界的高分子或无机材料及其改性材料,如明胶、胶原、海藻酸盐和壳聚糖等^[4]。天然材料通常具有良好的生物相容性,能够促进细胞的粘附和生长等。人工合成材料通常指的是通过化学合成得到的高分子材料或无机材料等,如聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、聚己内酯(PCL)、聚乙二醇(PEG)和生物活性陶瓷等^[5],其具有成分明确、性能易调节等优点。复合材料是将 2 种或 2 种以上不同类别的材料,按照一定的比例和

基金项目:湖南省自然科学基金青年基金项目(2018JJ3436);湖南省教育厅科学研究项目(16C1405);衡阳市指导性科技计划项目(2017KZ173);湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(S201910555023);南华大学大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2018XJXZ189、2018XJXZ347、X2019175)

作者简介:刘阳(1987-),男,博士,讲师,研究方向为功能高分子材料。

方法组合而成的新材料^[6]。笔者从材料学的角度,介绍了各类常见的支架材料在骨、神经、牙齿及血管等组织或器官修复中的相关研究进展。

1 骨组织工程支架材料

临床上有众多患者面临着感染、骨折、发育异常或肿瘤等各种原因导致的骨损伤,通常的治疗方式包括自体骨、同种异体骨或异体骨等的移植,但是这种移植一般存在着供体有限、免疫排斥或手术风险等诸多问题^[7]。因此,骨组织工程应运而生。理想的骨组织工程支架材料应具有多孔的三维结构,良好的生物相容性、可降解性及一定的机械强度。许多天然材料,如胶原、纤维素、壳聚糖、海藻酸盐、纤维蛋白等,由于具有良好的生物相容性,有利于种子细胞的粘附、分化和增殖等,已被广泛应用于骨组织工程^[8]。Aravamudhan 等^[9]利用纤维素和胶原制备了具有微纳米结构的多孔支架,该支架表现出与人体小梁骨类似的压缩模量和机械强度。通过对人体成骨细胞的培养,发现细胞可以维持表型,且表现出更高水平的碱性磷酸酶和矿物沉积。Singh 等^[10]以丝素蛋白和羧甲基纤维素为原料,通过自由表面静电纺丝法制备了一种新型的丝素蛋白-羧甲基纤维素(SFC)纳米纤维支架。研究表明,该纳米纤维支架能够提高人脐血来源的骨髓间充质干细胞的成骨分化,促进碱性磷酸酶活性及 RUNX2 骨细胞特异转录因子、骨钙素和 I 型胶原的表达,是一种较为理想的骨组织工程支架材料。

天然材料一般存在机械强度差、降解时间难控制等缺点,很大程度上限制了其发展。近年来越来越多的学者开始研究人工合成材料或复合材料,以充分发挥各类材料的优点,增强骨组织的修复和再生效果。Ni 等^[11]合成了双亲性的 PEG/PLA 杂化多孔纤维支架。研究表明,间充质干细胞可在支架中粘附和增殖,并且 CBFA-1 和 Col I 等相关成骨标志物的信使核糖核酸表达水平较高,表现出良好的分化潜能。Sharma 等^[12]以壳聚糖、明胶、海藻酸钠和生物陶瓷纳米羟基磷灰石为原料,采用简单发泡法制备了一种新型纳米多孔复合支架。研究表明,该复合支架具有优异的亲水性、可降解性和机械稳定性,培养在支架上的成骨细胞具有良好的粘附性、存活率和增殖速率且能维持表型。Wang 等^[13]通过静电纺丝技术开发出一种新型的明胶/多壁碳纳米管/羟基磷灰石三维仿生纳米纤维支架。研究表明,该支架可以促进胎儿成骨细胞(HFOB)的增

殖和粘附,且碳纳米管能够与羟基磷灰石发挥协同作用促进成骨矿化,具有潜在的应用前景。

2 神经组织工程支架材料

神经损伤往往会导致感觉丧失、运动障碍等严重的问题,而神经组织的自我修复能力有限,因而近年来,采用相关技术研制各种组织工程支架材料修复受损的神经备受关注^[14]。理想的神经组织工程支架材料除了需要具有良好的生物相容性和机械性能以外,还需要具有优良的电性能,为神经元的生长提供合适的电刺激。神经组织工程支架材料目前多使用具有生物可降解性的天然或人工合成高分子材料及其两者复合形成的复合材料。

天然可降解的高分子支架材料,如壳聚糖、海藻酸钠、胶原、透明质酸等具有生物相容性良好、降解产物可吸收、免疫原性低等优点。Yao 等^[15]研究了壳聚糖支架、海藻酸钠支架以及壳聚糖-海藻酸钠支架对大鼠脊髓损伤的影响。结果表明,与海藻酸钠支架相比,壳聚糖支架能显著增强神经纤维的再生,促进实验大鼠运动能力和神经传导的恢复,防止瘢痕组织的形成,从而更适合于脊髓损伤的修复。Timnak 等^[16]通过静电纺丝技术制备了取向的胶原/黏多糖共混纤维支架。研究表明,该支架能够支持结缔组织细胞生长,表现出与神经组织类似的特性,是一种潜在的神经组织工程细胞载体。

而人工合成的高分子材料及其与天然高分子材料形成的复合材料由于可以按照要求设计机械特征和降解速率,定制具有更优良性能的聚合材料,因此受到了更多关注。PLA 是目前研究和应用最广泛的一种神经组织工程支架材料。Yang 等^[17]制备了聚(L-乳酸)(PLLA)纳米纤维支架并首次用于体外培养神经干细胞(NSCs)。研究表明,细胞可在 PLA 支架上进行分化,支架能够促进轴突的生长。Kabiri 等^[18]将单壁碳纳米管(SWCNT)引入到 PLLA 纳米纤维支架,发现 SWCNT/PLLA 复合支架可促进大鼠嗅鞘细胞的粘附、生长、存活和增殖,SWCNT 的引入可以增强纳米结构的导电性,有利于神经组织工程化。Kijenska 等^[19]制备了组成和取向不同的 PLA-PCL/胶原 I/胶原 III 纤维支架。结果表明,PLA-PCL 的引入提高了 C172 神经干细胞的增殖率,且定向排列的支架更接近神经的细胞外基质,具有加速神经再生的巨大潜能。

3 牙齿组织工程支架材料

利用组织工程修复牙齿缺失,使牙齿再生引起

了越来越多的关注^[20]。牙齿的生成是一个复杂的过程,始终贯穿着上皮与间充质细胞的相互作用和基因级联网络调控的信号传导。由于牙齿包含了无机和有机成分,其中主要成分为无机的羟基磷灰石,因而含有羟基磷灰石或磷酸钙成分的材料常被应用于牙齿组织工程。Lim 等^[21]将拔出的牙齿在 600~1200℃ 进行煅烧热处理,得到了磷酸钙生物陶瓷。结果表明,制备的牙粉具有良好的生物相容性,在牙齿组织工程中具有巨大的应用潜力。但是无机物一般存在植入后难以被吸收替代,降解性能较差等缺点,因此需要与其他高分子材料复合使用。

一些天然的高分子材料,如胶原、明胶等也是牙齿的主要有机成分,经常被作为支架应用于牙齿的修复和再生。Ohara 等^[22]将猪的牙胚来源细胞接种到胶原和纤维蛋白形成的支架中,并移植到裸鼠的背部。在裸鼠的背部可观察到出现很多牙蕾样结构,说明胶原和纤维蛋白凝胶可能具有支持上皮和间充质细胞生长的能力,有利于牙芽的初始再生。Panseri 等^[23]通过冷冻干燥法,利用掺镁羟基磷灰石生物矿化的明胶与海藻酸盐共混,制备了具有微观排列孔道的骨样牙本质支架,并用于三维间充质干细胞的培养。结果表明,该支架有利于细胞的粘附,适合长时间的细胞定植。

另外,由于 PLA、PGA 等合成高分子材料具有优良的机械强度和可吸收性以及良好的易加工和塑形,因此在牙齿的组织工程修复中也占有越来越重要的地位^[20]。李敏等^[24]将修复牙周组织缺损的首选种子细胞人牙周韧带细胞接种于 PGA 支架上,然后植入犬牙周组织缺损处。结果表明,在缺损处发现新生牙槽骨和牙骨质,且新生牙槽骨的结缔组织面含有许多血管,表明牙周韧带细胞-PGA 支架复合体有益于牙周组织的再生。Elisabeth 等^[25]制备了含有羟基磷灰石的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 电纺丝纤维支架,用于培养从猪牙胚中分离出的细胞。结果显示,该支架有利于细胞的粘附和增殖,且羟基磷灰石的引入可以促进细胞的分化,在牙齿组织工程领域具有潜在的应用价值。

4 血管组织工程支架材料

血管组织工程是指采用组织工程学的方法构建具有良好的生物相容性和力学性能的血管替代物,其核心组成部分是血管种子细胞和支架材料。目前血管种子细胞的获取已逐渐成熟,而新型支架材料的探索已成为血管组织工程研究的核心^[26]。优质

的血管支架材料应具有良好的生物相容性,不产生血栓,具有一定的粘弹性和可塑性。目前,可降解的合成高分子材料是应用和研究最为广泛的血管组织工程支架材料。许多材料已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准可用于植入人体,如 PGA、PLA 及其共聚物等。Shinoka 等^[27]最早报道将 PGA 制备成具有生长、修复功能的管状血管支架。Chen 等^[28]以 PCL 为原料,制备了多孔的体外血管支架。该支架具有足够的机械强度和孔隙率,且培养的大鼠脂肪源性干细胞具有良好的增殖和细胞形态,可以满足临床血管移植的需要。

合成高分子材料存在降解过快、生物相容性欠缺等问题,因此天然高分子材料及其与人工合成材料形成的复合材料在血管支架中的应用也越来越受重视。Chan 等^[29]以 I 型牛胶原为原料合成了多孔的胶原支架,在支架上植入原代微血管内皮细胞进行培养,发现可以形成含有透明管腔的 CD31 阳性毛细血管样结构。Yang 等^[30]以壳聚糖和 PCL 为原料,通过静电纺丝技术制备复合支架。研究表明,该支架可以更好地支持内皮祖细胞的生长、粘附和增殖。

5 结语与展望

组织工程技术对组织或器官的修复和再生愈加重要。除了骨、神经、牙齿、血管等组织或器官以外,各类支架材料在皮肤、角膜、肝脏、心脏等其他组织工程中也有广阔的应用前景。然而各类材料各具优缺点,并且各类机体组织和器官的结构极其复杂且不相同,因此选择适宜的支架材料仍是一个亟待解决的难题。天然材料具有良好的生物相容性和生物活性,而人工合成材料机械性能较好,性能易调节,因此开发结合天然材料和人工合成材料优点的功能复合材料成为支架材料研究的核心。同时,对支架材料的研究也逐渐由实验室基础研究逐渐转变到临床研究,以便更好地解决实际医疗问题。随着组织工程研究的不断深入,新型支架材料的不断发展,诸多难题将被攻克。

参考文献

- [1] Bhatia S K. Tissue engineering for clinical applications[J]. *Bio-technology Journal*, 2010, 5(12SI): 1309-1323.
- [2] O'Brien F J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering [J]. *Materials Today*, 2011, 14(3): 88-95.
- [3] 高庆东, 祝旭龙, 向俊西, 等. 基于组织工程研究的可降解支架材料选择策略[J]. *生物工程学报*, 2016, 32(2): 172-184.

- [4] Fatehi F. Natural scaffold materials used in regenerative endodontic: a review[J]. Journal of Biomaterials & Tissue Engineering, 2013, 3(6): 597-604.
- [5] Okamoto M, John B. Synthetic biopolymer nanocomposites for tissue engineering scaffolds[J]. Progress in Polymer Science, 2013, 38(10/11): 1487-1503.
- [6] Gloria A, De S R, Ambrosio L. Polymer-based composite scaffolds for tissue engineering[J]. Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics, 2010, 8(2): 57-67.
- [7] 黄霞, 陈家昌, 申长雨, 等. 骨组织工程支架材料研究进展[J]. 化工新材料, 2010, 38(9): 65-68; 88.
- [8] Titorencu I, Albu M G, Nemezc M, et al. Natural polymer-cell bioconstructs for bone tissue engineering[J]. Current Stem Cell Research & Therapy, 2017, 12(2): 165-174.
- [9] Aravamudhan A, Ramos D M, Nip J, et al. Cellulose and collagen derived micro-nano structured scaffolds for bone tissue engineering[J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2013, 9(4): 719-731.
- [10] Singh B N, Panda N N, Mund R, et al. Carboxymethyl cellulose enables silk fibroin nanofibrous scaffold with enhanced biomimetic potential for bone tissue engineering application[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 151: 335-347.
- [11] Ni P, Fu S, Fan M, et al. Preparation of poly(ethylene glycol)/polylactide hybrid fibrous scaffolds for bone tissue engineering[J]. International Journal of Nanomedicine, 2011, 6(9): 3065-3075.
- [12] Sharma C, Dinda A K, Potdar P D, et al. Fabrication and characterization of novel nano-biocomposite scaffold of chitosan-gelatin-alginate-hydroxyapatite for bone tissue engineering[J]. Materials Science & Engineering C: Materials for Biological Applications, 2016, 64: 416-427.
- [13] Wang H, Chu C, Cai R, et al. Synthesis and bioactivity of gelatin/multiwalled carbon nanotubes/hydroxyapatite nanofibrous scaffolds towards bone tissue engineering[J]. RSC Advances, 2015, 5(66): 53550-53558.
- [14] Ai J, Kiasatdolatbadi A, Ebrahimbarough S, et al. Polymeric scaffolds in neural tissue engineering: a review[J]. Archives of Neuroscience, 2013, 1(1): 15-20.
- [15] Yao Z A, Chen F J, Cui H L, et al. Efficacy of chitosan and sodium alginate scaffolds for repair of spinal cord injury in rats[J]. Neural Regeneration Research, 2018, 13(3): 502-509.
- [16] Timnak A, Gharebaghi F Y, Shariati R P, et al. Fabrication of nano-structured electrospun collagen scaffold intended for nerve tissue engineering[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2011, 22(6): 1555-1567.
- [17] Yang F, Murugan R, Ramakrishna S, et al. Fabrication of nano-structured porous PLLA scaffold intended for nerve tissue engineering[J]. Biomaterials, 2004, 25(10): 1891-1900.
- [18] Kabiri M, Oraeeyazdani S, Dodel M, et al. Cytocompatibility of a conductive nanofibrous carbon nanotube/poly (L-Lactic acid) composite scaffold intended for nerve tissue engineering[J]. Excli Journal, 2015, 14: 851-860.
- [19] Kijenska E, Prabhakaran M P, Swieszkowski W, et al. Electrospun bio-composite P(LLA-CL)/collagen I/collagen III scaffolds for nerve tissue engineering[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2012, 100(4): 1093-1102.
- [20] Steindorff M M, Lehl H, Winkel A, et al. Innovative approaches to regenerate teeth by tissue engineering[J]. Archives of Oral Biology, 2014, 59(2): 158-166.
- [21] Lim K T, Suh J D, Kim J, et al. Calcium phosphate bioceramics fabricated from extracted human teeth for tooth tissue engineering[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2011, 99(2): 399-411.
- [22] Ohara T, Itaya T, Usami K, et al. Evaluation of scaffold materials for tooth tissue engineering[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2010, 94(3): 800-805.
- [23] Panseri S, Montesi M, Dozio S M, et al. Biomimetic scaffold with aligned microporosity designed for dentin regeneration[J]. Frontiers in Bioengineering & Biotechnology, 2016, 4: 48.
- [24] 李敏, 王瑶, 于华龙, 等. 人牙周韧带细胞-聚羟基乙酸支架复合体修复牙周组织缺损[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(12): 1718-1724.
- [25] Elisabeth H C van Manen, Zhang W, Walboomers X F, et al. The influence of electrospun fibre scaffold orientation and nano-hydroxyapatite content on the development of tooth bud stem cells in vitro[J]. Odontology, 2014, 102(1): 14-21.
- [26] Thottappillil N, Nair P D. Scaffolds in vascular regeneration: current status[J]. Vascular Health & Risk Management, 2015, 11: 79-91.
- [27] Shinoka T, Shum-Tim D, Ma P X, et al. Creation of viable pulmonary artery autografts through tissue engineering[J]. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery, 1998, 115(3): 545-546.
- [28] Chen Q Y, Jiang X, Feng L. Experimental studies on preparation of the porous and small-diameter poly(epsilon-caprolactone) external vascular scaffold and its degradability and biocompatibility[J]. Regenerative Medicine Research, 2018, 6(2): 1-7.
- [29] Chan E C, Kuo S M, Kong A M, et al. Three dimensional collagen scaffold promotes intrinsic vascularisation for tissue engineering applications[J]. Plos One, 2016, 11(2): 0149799.
- [30] Yang W, Fu J, Wang D, et al. Study on chitosan/polycaprolactone blending vascular scaffolds by electrospinning[J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2010, 6(3): 254-259.

收稿日期: 2018-08-27

修稿日期: 2019-08-14