

高技术生物工程的崭新前沿——组织工程

Tissue Engineering: A New Frontier of Bioengineering

王远亮 蔡绍哲

(重庆大学生物工程研究院、国家教委生物力学及生物流变学开放实验室 重庆 400044)

赵 英

(重庆师范学院生物系 重庆 400030)

面对 21 世纪,科学家们都在思考和预测下一个世纪科学技术的发展趋势,在世纪的交替时期,已有许多信号告诉我们,下一个世纪的生物工程将取得许多重要的突破性进展。转基因动物的报道暗示,生物学家们已有能力操纵基因,这坚定了人们对生物工程的信心。由于生物工程是一个宏大的领域,在这里把握全貌显然是很困难的。我们在此仅给生物工程以新的分类,然后介绍生物工程的一个崭新前沿——组织工程。

生物工程的新分类

生物工程内容极为丰富,有许多分类方法。有的分类强调基础,有的强调应用,我们在这里给出一个可以称之为系统的分类方法。

在生物的构件中,分子和离子是其基本单元,再者是细胞,然后是器官和系统,按照生物体的一般构成原则,可把生物工程分为三类:生物分子工程、细胞工程和组织工程。

1. 生物分子工程(Biomolecular Engineering)

在分子水平上操作的生物工程称为生物分子工程。它包括基因工程(亦可称为核酸工程)、蛋白质工程、酶工程、膜工程等。在生物分子工程中,的确已经取得了许多惊人的成就,例如基因工程,人们利用克隆重组技术培养出转基因动物;正在把转基因动物变成药物等的生产工厂;人类一直在追求以合理的成本大量获得稀有蛋白质,用以治疗许多疾病。20 多年以前,分子生物学家和生物化学工程师还在苦苦探索合成蛋白质问题,现在转基因动物就可以解决这类问题了。转基因母猪的奶中含有 C 蛋白质(它是治疗许多疾病如血友病等所需要的蛋白质),转基因鼠或羊的奶中含有 B 乳球蛋白,还有一些科学家在利用转基因动物生产抗生素(如胰岛素、生长激素、生长激素释放因子、干扰素等)。我

国已能培养出世界上最纯的猪种——云南小耳猪,在实验室已培养了 16 代,将来有可能在中国大地上诞生生物分子工程工厂;同时纯系猪种可能为器官移植提供供体源。

2. 细胞工程(Cellular Engineering)

与生物分子工程一样,细胞工程是在细胞水平上操作的生物工程。细胞工程应用细胞生物学和分子生物学技术,按照预定设计改变或创造细胞遗传物质,使之获得新的遗传性状,通过体外培养,提供细胞产品,或培育出新品种,甚至新的物种。细胞工程除采用生物分子工程的某些技术(基因克隆、基因重组等)外,还常采用细胞融合技术、细胞培养技术等等。如果在生物分子工程中把按照预定基因片段或基因组引入疾病治疗,则称基因治疗(Genetherapy),在细胞工程中也把用活细胞治疗疾病称为细胞治疗(Cell therapy),而且经常用于免疫调节治疗和造血细胞重构等。人们正试图用细胞工程技术(或细胞治疗,或细胞移植)治疗糖尿病、软骨关节病、神经系统等疾病。美国已于 1996 年创办了《细胞工程》(Cellular Engineering)杂志。

3. 组织工程(Tissue Engineering)

1987 年以来,生物工程中逐渐形成又一个崭新领域,主要是致力于组织和器官的形成和再生。它是在组织水平上操作的生物工程,故称之为组织工程。下面予以重点介绍。

组织工程的理论、技术支撑

“组织工程”一词是美国科学基金会 1987 年在加利福尼亚 Lake Tahoe 举行的专家讨论会上正式确定下来的。此后大约每两年举行一次全国性的大型讨论会。组织工程在美国集中了相当数量的研究机构(包括 NASA、DOE、NIH 等)和许多相关的大学(包括 MIT、HMS、GIT、UCSD 等),还有许多公司(如

Sandoz、Organogenesis、Advanced Tissue 等)也参与了组织工程,进展迅猛异常。

生物组织都是生物大分子和细胞的有序复合体,从这个意义上讲,组织工程是比生物分子工程和细胞工程更高级的生物工程,从而也说明组织工程需要生物分子工程和细胞工程的理论支撑。鉴于组织和器官的复杂性,总是处于力学—化学环境之中,因此需要生物力学及生物流变学理论的支撑,由于要构建组织,必须使细胞在一定的空间中生长、重建和成形,因此还需要三维立体生物材料的理论支撑。总结起来即是,组织工程需要三大重要组成部分和相应的三大理论支撑。

生物材料学的理论与应用研究为组织工程的兴起奠定了良好的基础。然而组织工程需要的是能提供给应答细胞以优化的三维胞外基质的支撑体(scaffolds)。其要求极高:(1)有良好的生物相容性和生物可降解吸收特性(因为材料最终会被消解并代谢);(2)有足够的空间供细胞生活(氧供、血供、养供、排泄、转运和组织成形);(3)对细胞粘附、生长、分化等行为有促进作用;(4)有一定的力学强度,不至于在宿主组织之间的原空间部位变形;(5)一定的结构特性(如空隙率、编织形式等);(6)对分化细胞的功能有保持作用,不至使细胞变异等。由此看出,组织工程中使用的生物材料一般不再追求高强度和高耐久性,而着重强调其功能性。这虽然降低了对材料力学特性的要求,却加强了对材料生物学特性的要求。

细胞生物学的进步不仅给细胞工程的发展奠定了基础,而且为组织工程提供了理论指导,尤其是在细胞的结构和功能方面,在受体与配体的相互作用下把分子信号和调节信号提供给应答细胞是组织工程的重要内容。然而组织工程的目的是制造组织和器官,是三维立体的,因而三维细胞培养技术是组织工程实现的重要手段,被称之为—场技术革命。由于它是有别于细胞生物学中的细胞培养和组织培养的重要技术,因此一些细胞生长因子、调节因子的应用在组织工程中有特别的意义。

组织工程除了需要生物材料的理论与技术、细胞生物学的理论与技术作为支撑条件之外,还需要一个特别重要领域的理论与技术,即生物力学与生物流变学的支撑。因为生物的所有组织和器官都处在运动和变形之中,组织和器官的有序及形态由生物的力学环境所决定。现代研究还表明细胞的粘附、运动也由其力学环境所决定。对于细胞生长而言,仅仅靠生长因子是不够的,虽然细胞形态发生变化有其化学因素的调控,然而其生物学结构图形却常常取决于力学环境;虽然细胞和细胞核的构象(形态)决定着功能,而其核的构象形态很可能受其力学环境的调控;实践还表明,没有力学环境的细

胞培养,获得的组织就不具有相应的功能。软骨细胞没有应力的作用就生产纤维性组织而不是软骨组织,因此只有在力学条件下的三维细胞培养才可能形成真正的自体组织(native tissue)。

组织工程的进步

组织工程虽然提出才 10 年,但进展之迅速,是先前难以预料的。美国不仅创办了组织工程杂志,而且在如下几个重要的应用领域有了显著进展。

1. 皮肤组织工程

大面积的撞伤或烧伤常常需要新的皮肤,但大面积生长成人体自身皮肤是困难的,同种或自体移植的供源也十分有限,采取移植动物皮又会造成人体的许多免疫反应(如异体排斥),因此人们设想可否取出人体细胞,经培养而成为生物活性皮肤,再生长成自体皮肤。这已成为和正在成为现实。在美国,生物活性皮肤已于 1990 年进入市场作为皮肤代用品(TestSkin)。还有人利用生物可降解材料支架,用细胞培养出相当于人体真皮层的组织。我国第三军医大学烧伤所亦能培养出真皮层。美国的另一家公司(Marrow—Tech)利用生物可降解网络,经细胞培养后可以形成真皮层和表皮层,正向 FDA 申请用于临床治疗,走向市场(DermaGraft)。

2. 骨组织工程

骨组织的生物力学研究可以追溯至 19 世纪中期,当时已提出了功能适应性原理。以生物力学为基础,骨科的重建等已有相当的成绩,但是骨组织作为工程化修复的概念的提出只是近几年的事。美国 MIT 的 Langer 研究组与 HMS 的 Vacanti 研究组合作,将生物可降解材料经特别制造编织后,种植上软骨细胞,再移植于动物体内生长出耳朵、鼻子、前额骨。我国重庆大学生物工程研究院的蔡绍哲研究组与第三军医大学骨科研究人员合作,利用生物可降解材料直接植于动物的椎骨缺损处,生长出椎板骨组织,而且能有效地防止纤维瘢痕粘连。最近我国上海也有生长出动物耳朵的报道。

从骨的细胞组成讲,关节软骨是最简单的,因为它只由一种软骨细胞组成。然而关节软骨的力学结构却十分复杂,导致关节软骨组织工程多次尝试均未得到理想的结果。由于关节软骨的病例较多,有不少的研究组在进行其工程化的研究,故其基础研究方面已有相当多的积累。

3. 其它组织工程

组织工程除有培育皮肤和骨组织的报道外,还有培育肌腱组织的报道,如我国华西医科大学临床医学学院和附属医院利用一种高韧性的生物材料培养出了肌腱样组织。另外值得一提的是美国 MIT 的 Langer 研究组已进行了近 10 年的肝组织工程的研究

究,发现肝组织工程的支撑材料需要特殊的构造。其它有医学价值的组织工程研究涉及的面十分宽广,如心脏瓣膜、胰、血管、视网膜及眼等。

组织工程的展望

有科学家预计在未来的 30 年内,医学将走出器官移植的范畴,进入制造组织和器官的时代,就目前的研究形势看,这个预测目标有可能部分实现。显然组织工程将是 21 世纪的有巨大潜力的高技术产业。

组织工程是许多学科交叉生长的沃土,除了前面介绍的三大支撑学科(生物力学、组织工程材料学、分子及细胞生物学)之外,还有生物信息、生物能、药理学、生物化学工程、遗传学及工程、生物电子及计算机等学科的原理和方法都有可能成为组织工程学科利用的一部分,反过来会促进这些相关学科的发展。例如在美国正在设计一种称之为“视觉片”的移植体,希望有朝一日能恢复视网膜的“功能”。现在已实现的功能是该移植体能刺激神经细胞。通过神经节细胞把信号传递给大脑,从而产生视觉感。其工作原理及装置涉及微型相机、激光、远红外光束、生物传感器等。类似的还有释放胰岛素治疗糖尿病的装置等。可以看出这类装置是智能化(包括集成控制)的,需要生物物理(激光、红外等)、精密加工(微型相机、转运泵等)、药物传递、传感器和收集器等。这些虽是半组织工程化的产品或称之为半智能化的人工组织和器官,但都是具有很大临床应用价值的。

更值得注意的有如下几点:

1. 生物信息的改变,包括流体流场、能流等的改变,可以改变细胞的功能。任何细胞都是全息的,虽然在机体中有序地执行着各自不同的功能,但所谓的病理状况,其实质就是环境改变了细胞的生物信息,启动了基因组的隐性/显性转变。正常细胞有生长的接触抑制功能,而癌细胞却失去了生长抑制。由此可以推论,人们可以培养出新的细胞,生长出新的组织和器官,从而为人类健康服务,也可以制造出新的生命体。美国在组织工程中列入的 recalcitrant cells 就是一例。这种细胞有钙再搬运的能力。原则上其它细胞功能也可以实现,其方法之一为研制改进细胞功能的生物学代用品(the de-

velopment of biological substitutes to improve functions),这符合美国给组织工程下的定义。

2. 生命现象有许多不解之谜,任何一个谜的解析都将推动相关学科的发展和相关工业的进步。例如神经系统并没有解析清楚,神经网络系统和智能化系统却演化和衍生出极有前景的高技术产业群;仿生制造出的骨组织材料具有比一般工程材料更特殊的性质。这些都是与组织工程相关的,是以结构与功能关系为基础的,是组织工程必有的研究内容。由此可以预计不仅组织工程本身是有巨大潜力的高技术产业(估计美国到 2000 年有 27 亿美元的市场),同时可以影响相关的高技术产业,还可以演化或衍生出新的高技术产业。例如医学的技术革命之一是细胞治疗(cell therapy),它将形成一种新的高技术产业。又如现在提出的 DNA 马达和收缩蛋白质功能的利用装置有可能成为又一个高技术产业。

3. 组织工程不仅是针对哺乳动物的,而且可以拓广到植物上去,这将对高技术农业或生态农业起到促进作用。用力能学原理,将植物细胞功能的调节和控制变成工程,已有很好的实践。一株西红柿一年可结 7 000Kg 果实,不能不令人惊叹!人类正致力于空气中氮的固定研究,它的突破将有赖于组织工程的研究,利用力能学的原理可以诱发出至少可以认为是类固氮菌的细胞群体。空气中的二氧化碳是极为廉价的资源,海洋生物也是丰富的宝库,中药植物资源是我国的重点开发对象,这些都是可以根据组织工程原理和方法实现工业化的。

结束语

由以上所述我们有足够的理由认为:组织工程在社会、经济、军事和农业发展及医疗技术革命中扮演着十分重要的角色,因此应有组织地进行组织工程的研究和攻关,并纳入“Super-863”和“攀登计划”,由政府、基金委、军方和农业等相关部门大力资助。我国在这个领域起步并不晚,例如重庆大学生物工程研究院从 1990 年就已启动研究,并有初步成果;国内其他一些单位也有一定的成绩。但是与美国等的强劲发展相比,我们的速度则慢得多。愿此文能引起决策部门的重视。

(责任编辑 刘先曙)

(上接第 6 页)

长征三号 B(见封面图)火箭是在长征三号 A 火箭的基础上,捆绑 4 个液体助推火箭而形成的大型三级液体火箭。它是目前我国运载能力最大的火箭。火箭全长 54.838 米,芯级直径 3.35 米,起飞重量 426 吨。近地轨道运载能力 11 吨,最大可达 13.6 吨;太阳同步轨道为 6 吨;

地球同步转移轨道为 5 吨。该火箭于 1989 年 7 月开始研制,1996 年 2 月 15 日首次发射失利。1997 年 8 月和 10 月,连续两次发射均成功,将菲律宾马部海卫星和亚太二号 R 卫星送入预定轨道。

(责任编辑 王宏章)