

DOI: 10.13376/j.cblls/2016122

文章编号: 1004-0374(2016)08-0907-08



戴建武, 中国科学院遗传与发育生物学研究所再生医学研究中心主任。中国科学院“百人计划”, 国家杰出青年基金获得者, 中央电视台2014年度科技创新人物, 连续两届科技部重大研究计划项目首席科学家, 中国科学院战略性先导专项项目负责人。现任 *Biomaterials* 等国际刊物编委。主要研究方向是生物材料、干细胞与再生医学。研制了能与组织再生因子特异结合以及与干细胞特异结合的两大类智能生物材料。提出了组织内源干细胞的激活与分化是组织再生的重要机理。领导了包括脊髓、子宫内膜、卵巢、心肌、肺等多个组织再生的临床研究。科研成果获2012年国家科技进步奖二等奖。

## 引导组织再生智能生物材料的转化研究

戴建武

(中国科学院遗传与发育生物学研究所, 北京 100101)

**摘要:** 干细胞与再生医学是现代医学的重要组成部分, 也是科学发展的热点。人工组织器官构建是本领域的重要研究内容, 对解决我国人口健康领域的众多问题具有重要战略意义。中国科学院在2011年优先布局了“干细胞与再生医学”先导专项, 并设立“人工组织器官构建”项目, 承担再生医学转化研究。就“人工组织器官构建”项目中的重大研究任务“引导组织再生智能生物材料”进行综述, 介绍了该任务的两项原创性技术的转化研究及在临床研究中的初步成果。

**关键词:** 再生医学; 生物材料; 组织再生; 干细胞; 组织修复

**中图分类号:** Q813; R318 **文献标志码:** A

## Translation research on intelligent biomaterials capable of inducing tissue regeneration

DAI Jian-Wu

(Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Abstract:** Stem cell and regenerative medicine is the flourishing subject in this century. The construction of artificial tissue and organs is the significant content of stem cell and regenerative medicine research, which has strategic importance for solving many problems existing in population health in China. The Chinese Academy of Sciences deployed in advance the Strategic Priority Research Program of “Stem Cell and Regenerative Medicine” in 2011, and designed the project “The Construction of Artificial Tissue and Organs” for achieving the translation work in this field. The intelligent biomaterials capable of inducing tissue regeneration is the major mission of this project. Here we summarize the major advances of two original intelligent biomaterials for tissue regeneration.

**Key words:** regenerative medicine; biomaterial; tissue regeneration; stem cells; tissue repair

收稿日期: 2016-04-20

基金项目: 中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项(XDA01030501)

通信作者: E-mail: jwdai@genetics.ac.cn

人的机体因遗传、衰老及在经历严重外伤、疾病后,往往会引起不同程度的组织或器官功能障碍或丧失,严重影响生活质量。组织器官缺损的修复与替代一直是生命科学领域的前沿课题。我国人口众多,因各种原因造成的组织和器官的缺损或功能障碍病患数量庞大。组织和器官缺损或功能障碍具有极高发病率,每年的医疗花费需要数千亿元,对我国国民经济发展与社会稳定带来极大负担。

针对人口健康领域这一重大问题,中国科学院在2011年启动了“干细胞与再生医学”先导专项,并设立由中科院遗传发育所戴建武研究员主持的人工组织器官构建项目。人工组织器官构建是再生医学领域的重要研究内容,是多学科交叉的新兴学科和产业,其发展将带动整个医药生物领域的发展,在我国形成一个拥有自主知识产权的生物技术产业新领域,其形成的产品与药物、疫苗、基因治疗等在医疗中互补并具有不可替代性,具有重要的战略意义。

人工组织器官构建涉及细胞、生物支架材料以及组织构建等一系列过程,其研究有近三十年的历史,但相关进展并没有达到人们的预期,原因之一一是对于人体发育及结构认识的局限性。本项目团队经过十余年的研究,认为再生医学的核心科学问题是如何构建利于组织再生的微环境,并提出基于智能生物材料构建组织再生微环境的设想。对于人体组织器官再生及损伤修复,适合不同组织再生的支架材料是一个关键因素。更重要的是,通过智能化修饰,支架材料不仅提供组织再生的结构基础,并且能够主动引导组织器官再生。在中科院“干细胞与再生医学”先导专项的支持下,人工组织器官构建项目中的重大研究任务“引导组织再生智能生物材料”,产出了具有影响力的成果。本文将就智能生物材料的研发及在组织器官再生修复中的应用做一综述。

## 1 生物材料及其智能化

### 1.1 生物材料

生物材料在组织损伤修复中发挥重要作用,可为组织再生提供三维空间支架,通过对损伤部位进行填充、替换引导损伤组织修复。目前,用于组织损伤修复的生物材料主要分为人工合成高分子材料和天然生物材料。人工合成高分子材料可通过调整主链分子结构控制材料物理化学性能,易于塑形并进行大规模生产,并可通过改变单体聚合率来控制

降解速度<sup>[1]</sup>。但其与细胞相容性较差,不利于细胞的贴附及迁移长入,并且降解产物形成的单体物质不能被组织快速吸收,易形成酸性环境,刺激组织局部产生炎症反应。

与合成高分子材料相比,胶原蛋白、壳聚糖、透明质酸、丝蛋白等天然材料具有低免疫原性和良好细胞相容性等优点,是近年再生医学领域中组织损伤修复生物材料的研究热点。其中,胶原蛋白是组织中细胞外基质主要成份,是理想的修复组织损伤的生物材料。目前,有关胶原蛋白的提取、纯化、塑形、交联技术已取得长足进步,通过交联修饰还可控制其降解及力学性能<sup>[2-8]</sup>。但由于不同组织的力学性能存在差别,研发与组织力学性能、结构及再生特点相匹配的胶原材料仍然是其临床应用需解决的关键问题。本项目团队通过工艺优化,制备了适合多种组织再生修复的胶原生物材料,在动物实验研究中证实其可有效引导组织再生。为实现其临床应用和产业化,对研发的神经再生胶原支架和可注射胶原凝胶制定了产品技术标准,并完成了型式检测。

### 1.2 生物材料的智能化

尽管胶原材料在组织损伤修复中有重要作用,但单独使用往往不能为损伤组织提供引导再生的活性物质,对损伤修复的效果有限。例如,胶原心肌补片并不能抑制心肌瘢痕形成及心肌细胞的坏死,难以挽救由于心肌梗死而导致的心脏功能降低。在子宫内膜修复中,单独胶原材料不能促进平滑肌再生,导致修复后腔体机械性能差,容易塌陷,产生组织黏连或管腔堵塞。因此,研发具有活性的可诱导组织再生的、适合不同组织修复的新一代智能胶原生物材料,是损伤修复研究的发展趋势。

#### 1.2.1 生物材料智能化的要素

促进组织再生的生长因子和干细胞是生物材料智能化的关键要素。(1)生长因子通过促进细胞存活、增殖、迁移、分化诱导组织再生。如在心肌损伤后,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过刺激内皮细胞增殖促进血管新生,改善心脏局部侧支循环,防止心肌细胞凋亡<sup>[9]</sup>。碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)促进血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖、分化和迁移,通过降低收缩期心肌细胞钙离子梯度起到负性肌力作用,从而保护心肌,促进心肌损伤修复<sup>[10]</sup>。在子宫内膜再生中,VEGF能促进血管再生,增加局部组织血流灌注,提高局部氧、营养物质及

激素含量，减少代谢产物堆积，促进子宫内层再生<sup>[15]</sup>。在神经损伤修复中，脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、神经营养因子-3 (neuro-trophine-3, NT-3)、睫状神经营养因子 (ciliary neuro-trophic factor, CNTF) 等应用于损伤部位后可保护受损神经元，引导神经再生，促进神经功能恢复<sup>[16-18]</sup>。(2) 干细胞在组织损伤修复中具有重要作用。组织损伤后，体内多种干细胞可动员迁移到损伤部位，促进损伤修复。体外干细胞移植也是损伤修复的重要手段。其中，间充质干细胞具有自我更新和广泛的分化潜能，以及强大的营养和免疫调节活性，同时易于分离和培养，已在多种疾病的组织损伤修复中显示出重要的治疗作用<sup>[19]</sup>。在心肌损伤中，移植的间充质干细胞可分化为心肌细胞和血管内皮细胞，增加梗死区心肌细胞数量，减轻心室重构，促进血管生成，改善梗死区心脏功能<sup>[20]</sup>。在子宫内层损伤后，骨髓间充质干细胞可促进子宫内层再生，可分化为子宫内层上皮细胞和间质细胞，改善内层容受性<sup>[21]</sup>。脊髓损伤修复中，移植神经干细胞可在体内分化形成神经元，并与宿主细胞建立突触联系，促进脊髓损伤神经功能恢复<sup>[22]</sup>。

### 1.2.2 生物材料智能化常用方法及面临的问题

利用生长因子和干细胞促进生物材料智能化面临如下挑战：生长因子与材料的简单复合容易导致因子在体内大量扩散，严重影响组织再生诱导效果；体外移植的干细胞与材料的非特异结合使细胞易于从材料脱落，而体内干细胞则难以在损伤部位有效富集，定植困难，难以持续有效发挥功能；并且，外源生长因子和干细胞随着体液的扩散可能带来安全隐患。

利用生物材料建立生长因子的缓释体系，控制生长因子的持续释放，可提高生长因子利用率、安全性和有效性。目前，对于合成高分子材料，常用的缓释方法是将生长因子和材料混合加工成型，利用材料的包裹、溶胀，限制生长因子大量扩散，通过控制材料的降解速度来控制生长因子释放；或者将材料制作成微球或粒子，将生长因子包裹于微球内部，或利用非共价吸附及共价交联方法固定于粒子表面<sup>[23-24]</sup>。但这些方法由于材料自身特性的局限，制备过程会造成生长因子活性降低，并且加工成型过程中有机溶剂残留可能会带来毒性，同时生长因子的包封率及载荷量低，诱导组织再生作用十分有限。与合成高分子材料相比，胶原材料的生长因子

缓释方法一直非常有限，主要是依靠胶原材料与因子的简单吸附，在体内损伤部位由于体液的流动，生长因子不能有效保持治疗浓度。有研究利用化学交联的方式将生长因子与材料共价结合，通过材料的降解控制生长因子释放，但这种方法使生长因子的释放能力不足，而且共价锚定于材料上容易影响生长因子与受体的结合，严重影响生长因子的活性<sup>[25]</sup>。

### 1.2.3 智能生物材料的创新设计

本项目团队经过多年研究，设计制造了能够“引导组织再生的生长因子特异结合的智能生物材料”及能够“结合体外干细胞和捕捉体内干细胞”的两大系列智能生物材料，建立了引导不同组织再生的智能生物材料产品的关键核心技术，并在不同动物模型上系统地证明了智能生物材料可有效引导多种组织器官的再生与损伤修复。

建立了胶原生物材料的生长因子缓释方法，通过改造生长因子的分子结构制备了融合胶原结合区 (collagen binding domain, CBD) 的生长因子，通过胶原结合区与胶原材料之间较强的非共价结合能力，降低了生长因子与材料的解离常数，有效避免了体内损伤修复环境中生长因子从材料的扩散，增强了局部生长因子治疗浓度<sup>[26-32]</sup>。通过原子力学显微镜 (AFM) 力曲线从单分子水平探测了 CBD 与胶原之间的结合力<sup>[33]</sup>，发现 CBD 与胶原之间的结合力为 130 pN，这个结合力远小于链霉素和素 / 生物素之间的结合力，却大于细胞表面抗原 / 抗体之间的结合力，而与生长因子和其细胞表面受体之间的结合力相当，说明 CBD 与胶原之间 130 pN 的结合力不但可以使生长因子与胶原材料实现特异性结合，同时当生长因子被细胞表面受体识别时又能从胶原材料上释放出来，发挥作用。这种生长因子与胶原特异结合技术具有独特优势：(1) 模仿胶原酶与胶原的生理结合特点，控制生长因子释放，具有高度仿生性能，无需对生物材料进行额外修饰，避免了由修饰造成的胶原特性和生长因子活性受损；(2) 生长因子不仅能与体外制备的胶原材料特异结合，也可与体内细胞外基质胶原特异结合，可针对损伤类型和需求，实行多样化治疗策略；(3) 可以通过调节胶原在生物材料中的比例和空间分布，控制生长因子的释放速率、释放时间及释放区域，是一种智能可控的生长因子缓释技术。

生物材料的表面改性可提高材料与细胞的相容性，对干细胞贴附、迁移、增殖具有重要影响。早期的一些研究将细胞外基质蛋白或其功能短肽涂覆

在生物材料表面,有效促进了细胞的贴附<sup>[34]</sup>。近年,通过在生物材料上偶联抗体,可选择性识别特定细胞抗原,特异性结合某种细胞类型。并且,由于抗体和抗原之间形成较强的非共价结合力,生物材料与细胞的贴附更加紧密,进一步减少了细胞在损伤部位的扩散。在心肌损伤研究中,本项目团队将Scal抗体偶联到胶原生物材料上,发现材料可有效富集Scal阳性的造血干细胞及心肌前体细胞,且不影响结合后干细胞的功能,在移植到心肌损伤部位后,有效促进了材料内部的细胞化及心肌组织再生<sup>[37]</sup>。

## 2 智能生物材料的转化研究

本项目团队研制的智能生物材料在多种组织损伤修复中发挥了重要作用,尤其是在骨、心肌、子宫内膜、神经损伤修复等方面取得突出成绩。

### 2.1 智能生物材料用于骨组织再生修复

骨组织的损伤是临床常见病,对于大节段难愈性的骨不连,往往需要骨移植材料进行修复。据估计,目前中国骨病患者总数已超过1.5亿人,1500万以上肢体功能受限者,300万人截肢,同时口腔、颌面整形等也有大量的患者需要骨修复。2015年,中国骨科规模已达到166亿元,成为全球第二大骨科市场。本项目团队研发了具有特异结合骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 的、能均匀诱导骨形成的活性骨材料。项目组通过基因工程方法改造了骨组织损伤修复所需的BMP-2的基因,使其具有与胶原特异结合的能力和好的生物学活性;大鼠及兔体内骨组织再生实验结果表明,与天然的BMP-2相比,在同等条件下能与胶原蛋白特异结合的BMP-2与骨胶原支架材料形成的智能支架材料具有更好的诱导骨形成的活性,并在体内诱导均匀的骨形成<sup>[26,38]</sup>。在大动物实验中,羊的胫骨缺损修复实验显示,活性骨材料有良好的骨修复效果。在此基础上,进行了活性生物骨的产品研发,并已取得中国食品药品检定研究院出具的型式检测报告。目前,活性生物骨材料已完成企业转化,与临床试验机构签订临床合同,并完成了患者入组、随访工作,进入第三方阅片阶段。活性生物骨材料的研发成功将填补我国此类产品的空白。

### 2.2 智能生物材料用于心肌组织再生

据统计我国心血管病患者有2.9亿,每5个成人中就有1名患心血管病,位居城乡居民总死亡原因首位,占居民疾病死亡构成的40%以上,每年用

于心血管疾病的医疗费用高达1300多亿元<sup>[39]</sup>。心肌梗死是常见的心肌损伤,我国每年新发心肌梗死至少250万人,每年死于心肌梗死(心梗)及其并发症的人数已超过100多万。在心梗研究中,本项目团队将具有胶原结合区的VEGF蛋白(CBD-VEGF)注射到急性心梗的损伤周围区,利用其与心脏外基质胶原的特异结合能力,使生长因子在梗死区聚集和停留,减少其扩散,抑制了梗死瘢痕的扩张,促进了梗死周围区的微血管增生,有效促进了大鼠心脏功能的恢复<sup>[30]</sup>。此外,利用CBD-VEGF与胶原膜制成心肌补片,在兔心梗模型中发现其促进了胶原膜内部细胞化和血管化,并促进了心脏的泵血功能恢复<sup>[40]</sup>。在此基础上开展的猪的急性心梗修复实验表明,CBD-VEGF能很好地聚集和停留在梗死周围区的胞外基质中,在外周血中少有扩散,功能检测表明其促进了猪心脏功能的恢复,显著抑制了梗死瘢痕的扩张,促进了心肌细胞再生。同时,开展了猪的陈旧性心梗大动物实验,结扎猪左冠状动脉前降支制备猪慢性心梗模型,4周后二次开胸围绕缺血心肌组织注射CBD-VEGF。在注射3个月后,CBD-VEGF组在缺血心肌部位可见明显的血管再生,在缺血心肌部位亦可见显著细胞化,且缺血心肌内部细胞为心肌细胞阳性,并可见少量心肌纤维,还发现胶原靶向血管内皮生长因子组细胞凋亡相对较少。12个月的长期观察显示,CBD-VEGF可诱导大量成熟血管再生,其血管直径及血管壁厚度显著高于其注射后3个月,围绕这些再生血管可见心肌纤维样组织的再生。此外,动物的心脏功能相比对照组具有改善作用(结果尚未发表)。急性和陈旧性心梗的动物实验证实,智能生物材料可促进心肌再生。同时,根据心肌损伤的需求,制备了适合心肌修复的胶原生物支架材料,完成了产品标准的制定和检测,并将胶原生物支架材料复合间充质干细胞用于促进陈旧性心肌组织再生,制定了临床方案,完成了伦理审查,并开展了随机对照临床研究。

### 2.3 智能生物材料引导子宫内膜组织再生

我国女性不孕症患者有2500万人左右,其中宫腔黏连等子宫壁损伤占22%~40%,子宫内膜重度黏连和已瘢痕化的重度患者临床上判定终身不育,尚无有效治疗方法。本项目团队制备了适合子宫内膜损伤修复的胶原生物材料,在子宫机械全层损伤中,利用CBD-bFGF与胶原材料复合促进大鼠子宫内膜、血管和平滑肌再生,有利于子宫妊娠能力的恢复<sup>[41]</sup>。在子宫损伤性瘢痕修复中,利用

CBD-VEGF 与子宫内胶原基质的特异结合, 促进子宫瘢痕部位快速血管化, 重塑陈旧性瘢痕, 提高子宫的妊娠能力<sup>[42]</sup>。同时, 进行了智能胶原材料结合间充质干细胞或胚胎干细胞来源的子宫内层样细胞修复内膜损伤的子宫, 同样发现其能有效促进大鼠子宫内层再生, 提高妊娠率<sup>[43-44]</sup>。随后开展了大动物实验, 首建小型香猪子宫全层损伤动物模型, 利用人脐带血间充质干细胞复合胶原膜, 证实了其可促进猪全层损伤子宫的再生。在此基础上, 开展了子宫内层损伤修复的临床研究, 自 2013 年 6 月至 2014 年 10 月进行的中、重度宫腔黏连患者的自体骨髓间充质干细胞复合胶原支架材料移植修复临床研究中, 有效病例 11 例, 目前已有 8 人怀孕, 并有 7 名健康婴儿诞生。2014 年 7 月 17 日, 在南京鼓楼医院诞生的婴儿是世界第一例子宫内层再生临床研究婴儿, 这项成果实现了世界再生医学领域的重大突破, 也是干细胞与再生医学战略先导专项实施后取得的世界领先的创新成果, 中央电视台等多家媒体对本项目团队的研究进行了跟踪报道。在此基础上, 此项研究的多中心临床试验已经开始筹备。

## 2.4 智能生物材料引导神经组织再生

引导神经组织再生的产品研发分为外周神经组织再生产品的研发和中枢神经组织再生产品的研发。

### 2.4.1 外周神经损伤修复

交通事故、工伤、肿瘤手术等导致神经损伤。据统计, 我国每年新增外周神经损伤患者约 40 万~60 万例, 目前至少需要 45 万厘米的修复材料, 市场价值几十亿美元。本项目团队制备了具有胶原结合能力神经生长因子 CBD-NGF、CBD-CNTF、CBD-bFGF 等以及有序胶原纤维和胶原导管, 用于引导周围神经, 包括面神经和坐骨神经损伤再生, 完成了小动物的损伤再生修复研究, 证实智能生物材料可促进大鼠坐骨神经和面神经再生以及功能恢复<sup>[27,45-48]</sup>。随后开展了大动物猪的面神经损伤再生修复研究, 制造 3.5 cm 的横断缺损, 将 CBD-CNTF 和 CBD-bFGF 结合神经再生胶原支架协同用于猪的面神经损伤修复。6 个月后, 综合评价提示复合生长因子的智能材料组对于面神经组织结构具有良好恢复效果, 其中 CNTF-bFGF 双因子组修复效果优于单因子组, 结合因子组的治疗效果明显优于单纯材料组。该研究为复合生长因子的功能性神经导管在未来周围神经损伤的临床应用提供了重要的实验基础, 具有重要的现实指导意义<sup>[49]</sup>。同时, 项目组

还开展了大动物比格犬的坐骨神经损伤研究, 在实验过程中, 治疗组比格犬未出现全身排斥反应或明显的炎症反应。各组实验犬在 2 个月左右能偶尔靠两后脚站立; 6 个月时, 行走较自如。电生理检测结果与透射电镜结果显示, 复合生长因子的智能胶原支架材料和复合间充质干细胞的智能胶原支架材料组具有良好的桥接受损神经和促进神经生长作用, 可引导近端神经纤维沿桥接物延伸到远端, 达到修复神经缺损作用, 治疗组效果明显优于对照组(结果尚未发表)。目前正在动物实验的基础上选择合适的适应症, 预备开展临床研究。

### 2.4.2 脊髓损伤修复

脊髓损伤是最严重的组织损伤之一, 脊髓损伤的修复是最具挑战性的医学难题。我国现有脊髓损伤患者超过 200 万, 每年新增脊髓损伤患者 5 万~10 万人。脊髓损伤患者治疗康复费用相当高昂, 我国每年花费超过几百亿人民币。脊髓损伤患者以青壮年为主, 高发年龄段集中在 18~32 岁。脊髓损伤后劳动能力几乎完全丧失, 加上昂贵的治疗康复费用, 给家庭和社会造成巨大负担。脊髓损伤后, 损伤部位会形成一个抑制神经再生的微环境, 而利用生物材料、生长因子与干细胞有利于重建神经再生的微环境, 促进脊髓损伤修复。本项目团队根据脊髓的结构特点制备了可引导损伤脊髓组织再生修复的神经再生胶原支架, 通过基因修饰制备具有特异胶原结合能力的多种神经生长因子; 同时, 制备了多种再生抑制因子的拮抗剂, 将神经再生胶原支架与生长因子、再生抑制因子的拮抗剂或干细胞结合形成智能生物材料, 建立了大鼠急性半横断段和全横断损伤以及慢性全横断损伤模型, 证实了智能生物材料可促进神经再生, 抑制胶质瘢痕形成, 促进功能恢复<sup>[29,32,50]</sup>。在完成小动物大鼠脊髓损伤再生修复的基础上, 又开展了大动物比格犬的脊髓损伤再生修复实验。首创了比格犬全横断脊髓损伤模型, 首先开展了 3 个月的短期比格犬全横断脊髓损伤再生修复实验, 结果表明, 有序胶原纤维与 CBD-BDNF 特异结合形成的智能生物材料相比对照组能够有效促进比格犬的后肢运动功能和电生理的恢复, 以及损伤部位的神经轴突再生。在此基础上开展了 9 个月的长期比格犬全横断脊髓损伤再生修复实验。行为学实验表明, 在第 4 周和 8 周时, 胶原材料组以及功能生物材料组均与对照组有显著差异, 且智能胶原支架显著促进了脊髓全横断比格犬的神经传导的恢复; 组织学染色结果表明, 胶原支

架可以引导组织再生<sup>[51-52]</sup>。截至目前,项目组共进行了5批次共计近180只比格犬的急性和陈旧性全横断脊髓损伤修复的研究。研究表明:智能生物材料可以显著降低损伤区内的胶质瘢痕形成,有效促进脊髓损伤后内源性神经元在损伤区内再生,并且许多再生进入损伤区内的神经纤维都可被髓鞘化并能形成功能性的突触结构,更好地促进比格犬行为学恢复;证实了神经再生胶原支架能够有效引导内源神经干细胞分化形成神经桥接,并促进脊髓损伤动物的运动功能恢复,包括站立及行走。

在脊髓损伤修复临床研究中,本项目团队开展了神经再生胶原支架移植治疗陈旧性完全性脊髓损伤的临床研究,第一阶段临床安全性评估研究于2015年1月16日开始,至2015年1月30日为止,共计入组5名陈旧性完全性脊髓损伤受试者。术中在电生理监测下切除了瘢痕组织,并移植了神经再生胶原支架与自体骨髓单个核细胞。经过1年的临床安全性评估,受试者未发现与瘢痕清理、神经再生胶原支架移植相关的不良反应,手术安全性良好。神经再生胶原支架治疗陈旧性完全性脊髓损伤的临床研究打开了再生医学治疗陈旧性脊髓损伤的希望之门,正在引领众多的再生医学专家来研究和攻克这一世界性医学难题。这是世界上首批支架材料移植治疗陈旧性脊髓损伤的临床研究。该研究实现了两个重要突破。(1)脊髓损伤后,脊髓组织在损伤部位形成瘢痕,成为阻碍神经再生的障碍。本项目团队在电生理监测下安全地通过手术切除了瘢痕组织,清除了阻碍神经再生的障碍。(2)证明了神经再生胶原支架的移植是安全的。神经再生胶原支架移植到损伤部位后将抑制胶质瘢痕的形成并引导神经再生,还可以通过与活性因子或干细胞结合在损伤部位构建有利于中枢神经再生的微环境。该项研究打开了脊髓损伤修复的大门,使中国的脊髓再生与损伤修复产品的研制及其临床转化走在世界前列,也在脊髓损伤修复这一世界性难题上迈出重要一步,受到国内外广泛关注。

### 3 结语

组织再生微环境的构建是再生医学的核心科学问题。戴建武研究员领导的团队在中科院“干细胞与再生医学”先导专项的支持下,创新性地研制了能够“引导组织再生的生长因子特异结合的智能生物材料”及能够“结合体外干细胞和捕捉体内干细胞”的两大系列智能生物材料,建立了引导不同组

织再生的智能生物材料产品的关键核心技术,并在不同动物模型上系统地证明了智能生物材料可有效引导多种组织器官的再生与损伤修复。在动物实验的基础上,进一步开展了包括骨、心肌、子宫内膜、肺、神经等组织再生及损伤修复的多个临床试验或临床研究,引领了再生医学产品的转化研究,实现了多个研究成果从实验室走向临床。

### [参 考 文 献]

- [1] Pillay V, Seedat A, Choonara YE, et al. A review of polymeric refabrication techniques to modify polymer properties for biomedical and drug delivery applications. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14: 692-711
- [2] Simpson D, Liu H, Fan TH, et al. A tissue engineering approach to progenitor cell delivery results in significant cell engraftment and improved myocardial remodeling. *Stem Cells*, 2007, 25: 2350-7
- [3] Tan MY, Zhi W, Wei RQ, et al. Repair of infarcted myocardium using mesenchymal stem cell seeded small intestinal submucosa in rabbits. *Biomaterials*, 2009, 30: 3234-40
- [4] Kochupura PV, Azeloglu EU, Kelly DJ, et al. Tissue-engineered myocardial patch derived from extracellular matrix provides regional mechanical function. *Circulation*, 2005, 112: I144-9
- [5] Chung S, Hazen A, Levine JP, et al. Vascularized acellular dermal matrix island flaps for the repair of abdominal muscle defects. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 111: 225-32
- [6] Szabo A, Haj M, Waxman I, et al. Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats. *Eur Surg Res*, 2000, 32: 125-8
- [7] Rauth TP, Poulouse BK, Nanney LB, et al. A comparative analysis of expanded polytetrafluoroethylene and small intestinal submucosa--implications for patch repair in ventral herniorrhaphy. *J Surg Res*, 2007, 143: 43-9
- [8] Taveau JW, Tartaglia M, Buchanan D, et al. Regeneration of uterine horn using porcine small intestinal submucosa grafts in rabbits. *J Invest Surg*, 2004, 17: 81-92
- [9] Sato K, Wu T, Laham RJ, et al. Efficacy of intracoronary or intravenous VEGF165 in a pig model of chronic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 616-23
- [10] Sim EK, Zhang L, Shim WS, et al. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *J Card Surg*, 2002, 17: 350-4
- [11] Takahashi M. Role of the SDF-1/CXCR4 system in myocardial infarction. *Circ J*, 2010, 74: 418-23
- [12] Zymek P, Bujak M, Chatila K, et al. The role of platelet-derived growth factor signaling in healing myocardial infarcts. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 2315-23
- [13] Heybeli T, Kulacoglu H, Genc V, et al. Basic fibroblast growth factor loaded polypropylene meshes in repair of abdominal wall defects in rats. *Chirurgia (Bucur)*, 2010, 105: 809-16

- [14] Song Z, Yang Z, Yang J, et al. Repair of abdominal wall defects *in vitro* and *in vivo* using VEGF sustained-release multi-walled carbon nanotubes (MWNT) composite scaffolds. *PLoS One*, 2013, 8: e64358
- [15] Maruyama T, Yoshimura Y. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocr J*, 2008, 55: 795-810
- [16] Friedman B, Kleinfeld D, Ip NY, et al. BDNF and NT-4/5 exert neurotrophic influences on injured adult spinal motor neurons. *J Neurosci*, 1995, 15: 1044-56
- [17] Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, et al. Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *Exp Neurol*, 1996, 137: 157-73
- [18] Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, et al. Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature*, 1994, 367: 170-3
- [19] Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts. *Hum Gene Ther*, 2010, 21: 1045-56
- [20] Tomita S, Li RK, Weisel RD, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation*, 1999, 100: II247-56
- [21] Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells*, 2007, 25: 2082-6
- [22] Li X, Xiao Z, Han J, et al. Promotion of neuronal differentiation of neural progenitor cells by using EGFR antibody functionalized collagen scaffolds for spinal cord injury repair. *Biomaterials*, 2013, 34: 5107-16
- [23] Kakizawa Y, Nishio R, Hirano T, et al. Controlled release of protein drugs from newly developed amphiphilic polymer-based microparticles composed of nanoparticles. *J Control Release*, 2010, 142: 8-13
- [24] Wu F, Jin T. Polymer-based sustained-release dosage forms for protein drugs, challenges, and recent advances. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9: 1218-29
- [25] Lee K, Silva EA, Mooney DJ. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *J R Soc Interface*, 2011, 8: 153-70
- [26] Chen B, Lin H, Wang J, et al. Homogeneous osteogenesis and bone regeneration by demineralized bone matrix loading with collagen-targeting bone morphogenetic protein-2. *Biomaterials*, 2007, 28: 1027-35
- [27] Sun W, Lin H, Chen B, et al. Promotion of peripheral nerve growth by collagen scaffolds loaded with collagen-targeting human nerve growth factor- $\beta$ . *J Biomed Mater Res A*, 2007, 83: 1054-61
- [28] Lin H, Chen B, Sun W, et al. The effect of collagen-targeting platelet-derived growth factor on cellularization and vascularization of collagen scaffolds. *Biomaterials*, 2006, 27: 5708-14
- [29] Han Q, Sun W, Lin H, et al. Linear ordered collagen scaffolds loaded with collagen-binding brain-derived neurotrophic factor improve the recovery of spinal cord injury in rats. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15: 2927-35
- [30] Zhang J, Ding L, Zhao Y, et al. Collagen-targeting vascular endothelial growth factor improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation*, 2009, 119: 1776-84
- [31] Yang Y, Zhao Y, Chen B, et al. Collagen-binding human epidermal growth factor promotes cellularization of collagen scaffolds. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15: 3589-96
- [32] Fan J, Xiao Z, Zhang H, et al. Linear ordered collagen scaffolds loaded with collagen-binding neurotrophin-3 promote axonal regeneration and partial functional recovery after complete spinal cord transection. *J Neurotrauma*, 2010, 27: 1671-83
- [33] Huang X, Li X, Wang Q, et al. Single-molecule level binding force between collagen and collagen binding domain-growth factor conjugates. *Biomaterials*, 2013, 34: 6139-46
- [34] Bellis SL. Advantages of RGD peptides for directing cell association with biomaterials. *Biomaterials*, 2011, 32: 4205-10
- [35] Lim WH, Seo WW, Choe W, et al. Stent coated with antibody against vascular endothelial-cadherin captures endothelial progenitor cells, accelerates re-endothelialization, and reduces neointimal formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 2798-805
- [36] Lee JM, Choe W, Kim BK, et al. Comparison of endothelialization and neointimal formation with stents coated with antibodies against CD34 and vascular endothelial-cadherin. *Biomaterials*, 2012, 33: 8917-27
- [37] Shi C, Li Q, Zhao Y, et al. Stem-cell-capturing collagen scaffold promotes cardiac tissue regeneration. *Biomaterials*, 2011, 32: 2508-15
- [38] Chen B, Lin H, Zhao Y, et al. Activation of demineralized bone matrix by genetically engineered human bone morphogenetic protein-2 with a collagen binding domain derived from von Willebrand factor propolypeptide. *J Biomed Mater Res A*, 2007, 80: 428-34
- [39] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告摘要. *中国循环杂志*, 2015, 30: 617-622
- [40] Gao J, Liu J, Gao Y, et al. A myocardial patch made of collagen membranes loaded with collagen-binding human vascular endothelial growth factor accelerates healing of the injured rabbit heart. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17: 2739-47
- [41] Li X, Sun H, Lin N, et al. Regeneration of uterine horns in rats by collagen scaffolds loaded with collagen-binding human basic fibroblast growth factor. *Biomaterials*, 2011, 32: 8172-81
- [42] Lin N, Li X, Song T, et al. The effect of collagen-binding vascular endothelial growth factor on the remodeling of scarred rat uterus following full-thickness injury. *Biomaterials*, 2012, 33: 1801-7
- [43] Ding L, Li X, Sun H, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on collagen scaffolds for the functional regeneration of injured rat uterus. *Biomaterials*, 2014, 35: 4888-900
- [44] Song T, Zhao X, Sun H, et al. Regeneration of uterine

- horns in rats using collagen scaffolds loaded with human embryonic stem cell-derived endometrium-like cells. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21: 353-61
- [45] Sun W, Sun C, Lin H, et al. The effect of collagen-binding NGF- $\beta$  on the promotion of sciatic nerve regeneration in a rat sciatic nerve crush injury model. *Biomaterials*, 2009, 30: 4649-56
- [46] Cao J, Xiao Z, Jin W, et al. Induction of rat facial nerve regeneration by functional collagen scaffolds. *Biomaterials*, 2013, 34: 1302-10
- [47] Ma F, Xiao Z, Chen B, et al. Linear ordered collagen scaffolds loaded with collagen-binding basic fibroblast growth factor facilitate recovery of sciatic nerve injury in rats. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20: 1253-62
- [48] Ma F, Xiao Z, Meng D, et al. Use of natural neural scaffolds consisting of engineered vascular endothelial growth factor immobilized on ordered collagen fibers filled in a collagen tube for peripheral nerve regeneration in rats. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 18593-609
- [49] Cui Y, Lu C, Meng D, et al. Collagen scaffolds modified with CNTF and bFGF promote facial nerve regeneration in minipigs. *Biomaterials*, 2014, 35: 7819-27
- [50] Han Q, Jin W, Xiao Z, et al. The promotion of neural regeneration in an extreme rat spinal cord injury model using a collagen scaffold containing a collagen binding neuroprotective protein and an EGFR neutralizing antibody. *Biomaterials*, 2010, 31: 9212-20
- [51] Han S, Wang B, Jin W, et al. The collagen scaffold with collagen binding BDNF enhances functional recovery by facilitating peripheral nerve infiltrating and ingrowth in canine complete spinal cord transection. *Spinal Cord*, 2014, 52: 867-73
- [52] Han S, Wang B, Jin W, et al. The linear-ordered collagen scaffold-BDNF complex significantly promotes functional recovery after completely transected spinal cord injury in canine. *Biomaterials*, 2015, 41: 89-96