

第607次学术讨论会·组织再生材料——从基础研究创新到临床转化应用

组织再生材料：从基础研究创新到临床转化应用

姜玉峰^{1,2†}, 胡添^{2,3†}, 付小兵^{2*}

1. 中国人民解放军第306医院创面治疗中心, 北京 100101;

2. 中国人民解放军总医院, 北京 100853;

3. 南开大学医学院, 天津 300071

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: fuxiaobing@vip.sina.com



生物材料作为组织修复与再生医学研究中组织修复、器官再造与替代产品的重要内容,是材料学和生命科学的研发重点和热点。生物材料经历了第1代惰性材料和第2代具有活性或降解性质材料后,已发展到兼具可降解和生物活性的第3代生物材料。近年来,采用生物材料作为人工细胞外基质模板,利用生物材料仿生构建细胞的组织微环境,以期对细胞黏附、形态、增殖与分化以及组织结构和功能修复与器官重建起到重要调控作用。目前,国内外多采用表面改性、基因工程技术等合成具有复合功能的融合蛋白生物材料,利用细胞特异性多糖与动态智能水凝胶的有机结合等方式仿生细胞/生长因子间相互作用来构建细胞微环境,为生物材料仿生构建细胞外微环境提供了新的设计思路和制备技术。另外,通过三维(3D)结构更好地模拟细胞微环境以促进细胞生长,不但能给细胞提供足够的空间,有利于细胞黏附生长、基质沉积、氧气养分进入,还有利于血管和神经长入。由于人体的复杂性,完全用体外培养的组织细胞以及生物活性材料替代或再生组织器官过程涉及细胞、材料以及细胞与材料间相互作用,体内植入又涉及到免疫、生长发育、血液供应、神经支配、功能调节、老化等问题,需要细胞生物学、发育生物学、分子生物学、生物材料学、临床医学等多学科研究人员的有机结合才能共同攻关。第607次“组织再生材料——从基础研究创新到临床转化应用”香山科学会议进一步明确了该领域的研究内容与攻关点,值得关注。

1 组织再生材料的科学前沿

损伤组织的修复和再生是国家的重大需求。实现损伤组织完美修复与再生主要有以下途径:(1)通过干细胞,特别是诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)技术在体外构建一个与损伤前完全一致的组织和器官;(2)通过工程化技术,在体外构建与损伤组织具有解剖结构和



付小兵 中国工程院院士,创伤和组织修复与再生医学专家。现任中国人民解放军总医院生命学院院长、基础医学研究所所长、全军创伤修复与组织再生重点实验室主任、教授、创伤外科研究员、博士生导师。1995年国家杰出青年科学基金获得者。2009年当选为中国工程院院士。长期从事创伤和创

伤后的组织修复与再生研究工作。主要包括战创伤医学、组织修复和再生医学以及生物治疗学三大领域。具体涉及火器伤与创伤弹道学、生长因子与材料生物学、干细胞诱导分化与组织再生、严重创伤重要内脏缺血性损伤的主动修复与再生以及中国人体表慢性难愈合创面发生新特征与防控的创新理论与关键措施研究等。

功能一致的工程化组织和器官^[1~3];(3)利用细胞去分化和干细胞诱导分化技术,在损伤部位通过活性生物材料、小分子物质以及改变组织再生内环境等方法,诱导并再生出损伤的组织和器官;(4)通过纠错机制,使已经产生修复但未达到完美修复的组织和器官转变为完美修复与再生等^[4~8]。深入研究材料所构建的三维微环境与完美修复再生所需生理微环境的关系,是实现完美修复与再生的突破点,也是新型材料研发的理论创新与关键技术突破的重要基础。该领域的关键基础科学问题是活性生物材料的构建,及其与损伤组织相互作用以诱导组织细胞表型改变进而产生修复再生,包括根据不同修复进程需要研发能够调控修复行为的活性生物材料,材料诱导不同损伤组织修复再生过程的表征与机制,材料力学与生物电特性等对修复与再生的直接影响,材料降解行为和过程与不同修复再生结局关系,以及宿主创伤反应对材料构建的三维微环境中细胞行为影响及其对多种组织修复再生的调控作用等^[9~12]。

技术难题则包括实现完美修复与再生,特别是皮肤与皮肤附属器(汗腺、毛囊、皮脂腺)及骨和软骨等多种组织再生微环境的仿生模拟构建,通过同步、级联阶梯诱导或3D打印技术实现皮肤、骨、软骨和神经等多种组织同步修复与再生的关键技术等^[13-15]。

2 用于组织修复与再生创新生物材料研发的关键科学问题

组织再生受到微环境的影响,研究微环境对于设计新一代的组织再生材料至关重要。与生物材料相关的微环境包括:材料的化学组成、材料的几何特征与拓扑形貌、荷电性、软硬度与力学微环境、表面化学修饰(包括活性物质的空间分布)^[16-19]。其中的重大基础科学问题是材料与细胞的相互作用。材料表面荷电性、材料软硬度、材料表面化学修饰对于骨髓基质干细胞的黏附以及诱导分化具有重要影响^[20-23]。独到的表面图案化技术使影响细胞的不同因素之间可以被独立控制。

在组织再生的过程中,干细胞扮演了无可替代的重要地位。干细胞具有自我更新和分化形成各种细胞的特性,基于干细胞修复与再生能力的再生医学,为人类所面临的重大健康挑战提供了新的解决策略。我国干细胞与再生医学面临着巨大的发展机遇,国家对干细胞和再生医学研究高度重视,不断通过一系列科技专项对干细胞研究给予支持^[24-27]。由于干细胞的细胞来源和特性不一致、生产和制备方法缺乏统一标准等,干细胞治疗相对于其他传统医疗手段更为复杂,治疗效果不稳定,需要加强和加快干细胞制备和使用的标准化建设。我们对于干细胞在体调控和作用机制的了解仍然非常有限,因此需要坚持和加强干细胞基础研究和临床前动物实验。干细胞临床转化需要科学的指导和有效的监督,盲目应用势必破坏干细胞与再生医学的健康发展^[30-32]。

生物材料和干细胞之间的相互作用,也是近期研究的热点。新型生物材料通过多种组织工程的方法,可以在体外或者体内搭建成干细胞适应的细胞外基质,或者成为人造微环境。这种由生物材料搭建的人造微环境可以从多个维度进行调控,从而控制干细胞的相关细胞学行为。从另一个角度来看,干细胞对材料的作用也不容忽视,干细胞对其附着或包裹的材料可以进行重塑,尤其是对于易降解的天然材料。这往往并不是一个弊端,材料学家认为种子细胞对材料的反向作用可以成为对材料本身改性的思考角度之一。

3 突破创新生物材料应用于组织修复与再生关键技术难题

组织工程与再生医学注重新技术和新产品研发、转化

与应用,具有巨大的社会需求和催生生物医药产业发展的潜能,是世界各国重点发展的国家战略。在多年组织工程构建与临床系列工作和成果的基础上,提出组织工程涉及生物材料、干细胞、活性因子、组织工程构建技术、创建新技术新产品,通过企业研发、临床试验与食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)监管,技术与产品的标准制定,在安全性与有效性获得客观评价后,得以将组织工程新技术和新产品转化应用于人体。面向转化应用的生物材料研究进展的趋势是深入了解或阐述材料对机体的影响,深入了解机体对植入生物材料的应答。这些都应从分子应答调控模式、细胞水平及组织形态与功能重建这几个层面综合分析,从而在安全性与有效性方面给予评价。创新生物材料和组织工程产品研发创新与转化面临着前所未有的机遇与挑战,在学科的发展进程中,与医疗健康、生物医药产业密切相关。希望通过产学研、监管及企业市场协同创产,着力推进组织工程发展,造福人类。

对于创新生物材料本身,不外加活体细胞和生长因子也可调控细胞内级联基因表达,引导细胞沿特定组织方向分化,形成特定组织材料是新的发展方向。利用无生命的生物材料诱导骨组织等再生已获成功。纳米生物材料可选择性凋亡肿瘤细胞,不影响正常细胞的增殖和分化,还可促进骨细胞增殖,并在初步临床试验中显示出疗效,开拓了具有治疗以及组织再生作用的生物材料发展新方向。柔性生物电子学和智能技术研究的进展,为再建智能性假肢及重大疾病治疗方面展示出了良好的前景。

该领域现存的难题包括:因为人造改性材料与天然生物体相比,无论是物理化学性能,还是生物学效应,都存在很大的差异,所以建造高度生物仿生材料是该领域一直在攻克的难题;传统再生医学和细胞治疗领域都是使用外源性干细胞进行作用,而外源性干细胞的来源、功能和伦理学问题都使其饱受诟病。因此,新型材料希望募集或者动员内源性干细胞也是该领域的一个重点问题,但是单纯地募集内源性干细胞缺乏对募集目标的精确调控,这是关注内源性干细胞的科学家一直希望解决的问题。

4 创新生物材料产品临床转化应用的政策法规配套与政府监管问题

审评监管科学是一门新兴科学,是通过开发新的工具、标准和方法来评价在FDA注册和受FDA监管产品的安全、有效、质量和性能的科学,包括:研究新器械产品与身体相互反应、开发用于新技术的测试方法、测试产品以确定其失效原因、以及开发普适性方法来帮助进行产品上市后的研究等。组织再生生物材料从创新的基础研究到成功临床转化需要审评监管科学的强有力支持,这种审评与监管如果尽早介入会更为有效。基于组织再生生物材料的医疗产品需要被分类界定,该产品的临床前研究

和安全性评价可能需要新的工具、方法、标准和指导性原则,该产品的生产和制造需要在完善的质量体系规范下受控于生产管理规范,临床成功转化的产品需要在良好临床规范下进行临床试验以证明其有效性,并且该产品临床试验应该选择合适的适应症、对照组和主要疗效指标等;该产品成功注册和上市后,其后市场监管活动仍需要在对该产品科学理解的基础上开展,其与审评监管科学的紧密合作也应该被重点关注。

5 政策建议与展望

基于进一步明确组织再生材料前沿发展方向、加快研发与转化应用、完善法规监管等领域的迫切需求,作者凝练出论述政策体制和解决瓶颈问题如下:

(i) 发展组织再生材料关系到国家卫生事业、人口健康保障乃至国民经济的发展以及国际地位,意义至关重要,加快其发展刻不容缓。加大我国对创新组织再生材料重要性的认识和创新研究的投入,继续将其列为国家重大基础、重点专项研究计划,并加大资金支持力度;提出我国创新生物材料和组织修复与再生以及器官制造创新发展的中长期规划,确定重点攻关方向、关键技术及任务目标;寻找功能活性细胞和验证其功效以及新型支撑、创新支架材料研发等,将仍然是生物材料和组织工程研究重点关注和急需解决的科学问题,还要重视材料空间结构对组织再生的影响。

(ii) 目前制约组织再生材料发展的主要瓶颈问题。(1) 材料研究与临床需求相脱节,材料研发目的不明确,没有强调材料的应用目的,使很多材料学研究陷入迷途;

(2) 干细胞等生物制品来源不统一,标准不确定,造成临床应用以及与材料结合的困难;(3) 评审终身负责制造成评审流程长、周期多,从而限制了资本进入以及成果的快速转化。对此作者提出以下建议:(1) 在行业学会引导下成立专家技术委员会以及技术联盟,并制定统一的技术标准,加速成果向临床转化;(2) 政府通过保险、风险投资等方式多渠道提供资金,为产品质量、医疗应用安全,以及加快向临床转化起到充分保障;(3) 研发早期即引入企业参与,从而分摊及稀释风险,并加快成果研发和产业转化进度;(4) 通过多种渠道,例如院士建议、人大代表提案等方式,促进立法程序、监管程序等的快速推进。完善相关法律法规,加速审评专业人员培养,进而提高审评速度,从而形成对该领域的科学管理。

(iii) 未来发展方向。(1) 继续保持现在基础-临床医学的良好发展势头,加强基础研究向临床前的研究,以及从政策法规方面规范临床研究,做好加速科学研究向临床转化的工作。(2) 寻找新型材料仍然是材料学家的主要任务。过去材料学家主要的着眼点在于材料的成分、组分等特性,忽视了三维结构在组织修复再生中的作用,只着眼于一种材料与一种组织的关系。未来,材料学家应构想多种成分的复合材料同步构建再生多种组织的可能性,应基于3D结构多种复合成分同步构建多种组织的思路来研发新型材料。(3) 加强材料学和基础-临床医学之间的联系,使材料学家能根据临床需要去研发新材料;另外,临床/基础研究人员能够快速地将最新型材料与临床治疗需求挂钩,并且快速地反馈给材料学家,最终目的是形成临床能用且好用的临床产品。

推荐阅读文献

- 1 Tang X, Qin H, Gu X S, et al. China's landscape in regenerative medicine. *Biomaterials*, 2017, 124: 78–94
- 2 Huang S, Xu Y, Wu C, et al. *In vitro* constitution and *in vivo* implantation of engineered skin constructs with sweat glands. *Biomaterials*, 2010, 21: 5520–5525
- 3 Huang S, Fu X B. Stem cell therapies and regenerative medicine in China. *Sci China Life Sci*, 2014, 57: 157–161
- 4 Liu N B, Huang S, Yao B, et al. 3D bioprinting matrices with controlled pore structure and release function guide *in vitro* self-organization of sweat gland. *Sci Rep*, 2016, 6: 34410
- 5 Huang S, Yao B, Xie J F, et al. 3D bioprinted extracellular matrix mimics facilitate directed differentiation of epithelial progenitors for sweat gland regeneration. *Acta Biomater*, 2016, 32: 170–177
- 6 Yuan W, Sipp D, Wang Z Z, et al. Stem cell science on the rise in China. *Cell Stem Cell*, 2012, 1: 12–15
- 7 Zhou Q, Renard J P, Le F G, et al. Generation of fertile cloned rats by regulating oocyte activation. *Science*, 2003, 5648: 1179
- 8 Gu Y, Zhu J, Xue C, et al. Chitosan/silk fibroin-based, Schwann cell-derived extracellular matrix-modified scaffolds for bridging rat sciatic nerve gaps. *Biomaterials*, 2014, 35: 2253–2263
- 9 Levorson E J, Santoro M, Kasper F K, et al. Direct and indirect co-culture of chondrocytes and mesenchymal stem cells for the generation of polymer/extracellular matrix hybrid constructs. *Acta Biomater*, 2014, 10: 1824–1835
- 10 Atala A, Kasper F K, Mikos A G. Engineering complex tissues. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 160rv12
- 11 Dahlin R L, Ni M, Meretoja V V, et al. TGF- β 3-induced chondrogenesis in co-cultures of chondrocytes and mesenchymal stem cells on biodegradable scaffolds. *Biomaterials*, 2014, 35: 123–132

- 12 Cha C, Liechty W B, Khademhosseini A, et al. Designing biomaterials to direct stem cell fate. *ACS Nano*, 2012, 6: 9353–9358
- 13 Peppas N A, Khademhosseini A. Make better, safer biomaterials. *Nature*, 2016, 540: 335–337
- 14 Chen S J, Ye X, Zhong Y H. The application of 3D printing technology in the preparation of biomedical polymer materials (in Chinese). *Guangdong Chem Ind*, 2018, 45: 123–124 [陈绍军, 叶旋, 钟燕辉. 3D 打印技术在生物医用高分子材料制备领域的应用进展. *广东化工*, 2018, 45: 123–124]
- 15 Zhang X O, Lü Y, Mao H, et al. Hyaluronic acid scaffolds: Application research and product prospects (in Chinese). *Chin J Tissue Eng Res*, 2018, 22: 294–302 [张晓鸥, 吕旻, 毛华, 等. 透明质酸支架材料: 应用研究与产品转化前景. *中国组织工程研究*, 2018, 22: 294–302]
- 16 Wang H X, Song Z, Lao Y H, et al. Nonviral gene editing via CRISPR/Cas9 delivery by membrane-disruptive and endosomolytic helical polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 4903–4908
- 17 Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla R A, et al. Diverse applications of nanomedicine. *ACS Nano*, 2017, 11: 2313–2381
- 18 Jiang W, Li M, Chen Z, et al. Cell-laden microfluidic microgels for tissue regeneration. *Lab Chip*, 2016, 16: 4482–4506
- 19 Black J B, Adler A F, Wang H G, et al. Targeted epigenetic remodeling of endogenous loci by CRISPER/Cas9-based transcriptional activators directly converts fibroblasts to neuronal cells. *Cell Stem Cell*, 2016, 19: 406–414
- 20 Chan H F, Zhang Y, Leong K W. Efficient one-step production of microencapsulated hepatocyte spheroids with enhanced functions. *Small*, 2016, 12: 2720–2730
- 21 Li X, Liu D, Ma Y, et al. Direct reprogramming of fibroblasts via a chemically induced XEN-like state. *Cell Stem Cell*, 2017, 21: 264–273
- 22 Yang Y, Liu B, Xu J, et al. Derivation of pluripotent stem cells with *in vivo* embryonic and extraembryonic potency. *Cell*, 2017, 169: 243–257
- 23 Zhao Y, Zhao T, Guan J, et al. A XEN-like state bridges somatic cells to pluripotency during chemical reprogramming. *Cell*, 2015, 163: 1678–1691
- 24 De Los Angeles A, Ferrari F, Xi R, et al. Hallmarks of pluripotency. *Nature*, 2015, 525: 469–478
- 25 Li X, Zuo X, Jing J, et al. Small-molecular-driven directed reprogramming of mouse fibroblasts into functional neurons. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 195–203
- 26 Ozmadenci D, Feraud O, Markossian S, et al. Netrin-1 regulates somatic cell reprogramming and pluripotency maintenance. *Nat Commun*, 2015, 6: 7398
- 27 Shu J, Wu C, Wu Y, et al. Induction of pluripotency in mouse somatic cells with lineage specifiers. *Cell*, 2015, 161: 1229
- 28 Xu J, Du Y, Deng H. Direct lineage reprogramming: Strategies, mechanisms, and applications. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 119–134
- 29 Fang R, Liu K, Zhao Y, et al. Generation of naïve induced pluripotent stem cells from rhesus monkey fibroblasts. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 488–497
- 30 Du Y, Wang J, Jia J, et al. Human hepatocytes with drug metabolic function induced from fibroblasts by lineage reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 394–403
- 31 Sun X, Xu J, Lu H, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells into thymic epithelial progenitor-like cells reconstitutes the thymic microenvironment *in vivo*. *Cell Stem Cell*, 2013, 13: 230–236
- 32 Hou P, Li Y, Zhang X, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. *Science*, 2013, 341: 651–654
- 33 Wang C, Tang X, Sun X, et al. TGF β inhibition enhances the generation of hematopoietic progenitors from human ES cell-derived hemogenic endothelial cells using a stepwise strategy. *Cell Res*, 2012, 22: 194–207

Summary for “组织再生材料: 从基础研究创新到临床转化应用”

Biomaterials for tissue regeneration: From basic research innovation to clinical application

Yufeng Jiang^{1,2†}, Tian Hu^{2,3†} & Xiaobing Fu^{2*}

¹ Wound Healing Center, Chinese PLA 306th Hospital, Beijing 100101, China;

² General Hospital of PLA, Beijing 100853, China;

³ School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding author, E-mail: fuxiaobing@vip.sina.com

Biomaterials are the focus of material science and life science, as tissue repair and regenerative medicine research have been regarded as the resolution of the increasing need in national health care. Biomaterials have been developed into biodegradable and bioactive third-generation materials after the first generation of inert materials and the second generation of active or degradable materials. In recent years, with biomaterials been developing into artificial extracellular matrix, the usage of biomaterials to build cell tissue microenvironment plays an important regulatory role in promoting cell adhesion, morphology, proliferation and differentiation, and tissue structure and function of repair and reconstruction of organs. At present, with the advance of surface modification and genetic engineering technology at home and abroad, synthesis of fusion protein biomaterials with compound functions, cell specificity of polysaccharide and dynamic way of the combination of intelligent hydrogels, such as bionic cells and bionic extracellular microenvironment, provide a new design method and technology. In addition, through three-dimensional (3D) structure which could simulate cell microenvironment in order to promote cell growth, it can not only provide enough space for cells, but also favor the growth of cell adhesion, matrix deposition, oxygen and nutrients, and conducive to blood vessels and nerves. Because of the complexity of the human body, using cultured cells and bioactive materials to replace or regenerate tissues and organs involves interactions between cells and materials. Besides, partial repair and regeneration of single tissue components have been achieved in numerous organs. However, complex tissue structures need synchronous repair and regeneration which just as the situation happens in lower animal those have full potential to regeneration limb or large part of their body. The realization of synchronous repair and regeneration requires the suitable injury and repair surrounding environment to initiate the repair and regeneration process. It also needs the right cellular candidates with tightly regulation to drive and lead the whole process of repair and regeneration. In addition, the timing of repair and regeneration also should be precisely control, such as how long the repair needs and when the regeneration process stops. In summary, to achieve perfect repair and regeneration needs the right cell types to drive the process in suitable environment at the right moment. With the material implanted in body, it would involve in immune system, development, blood supply, innervation, function adjustment, and aging, which need the corporation of multidisciplinary researchers in cell biology, developmental biology, molecular biology, biology, materials science, and clinical medicine. The Xiangshan Science Conference on biomaterials and tissue regeneration has further clarified the research content and key points in this field, which is worthy of attention.

biomaterials, tissue engineering, regeneration, repair, application

doi: 10.1360/N972018-00461