



组织工程的突破与挑战——组织工程国家工程中心科研进展

张文杰, 曹谊林*

上海交通大学医学院附属第九人民医院整形外科, 上海市组织工程重点实验室, 组织工程国家工程中心, 上海 200011

* 联系人, E-mail: yilinciao@yahoo.com

收稿日期: 2013-10-30; 接受日期: 2013-12-02

国家重大科学研究计划(批准号: 2005CB522700, 2011CB964704)和国家自然科学基金(批准号: 30800231, 31170944)资助项目
doi: 10.1360/052014-9

摘要 组织工程技术已被普遍认为是解决组织、器官缺损修复与功能重建的有效手段, 它的飞速发展依赖于细胞学、材料学、工程学、临床医学等多学科的交叉渗透. 作为组织工程的三大核心, 种子细胞、生物材料、组织构建各方面的突破, 为组织工程技术的发展奠定了基础. 组织工程国家工程中心近年来围绕上述核心开展了系列研究, 通过研究胚胎干细胞、成体干细胞、同种异体干细胞、以及发育同源细胞替代的探索, 为解决种子细胞来源问题提供了多种选择; 生物支架材料的开发, 为细胞增殖分化、组织再生提供理想的支持与空间, 而生物反应器的开发与应用, 进一步提高了组织构建技术, 为促进组织的体外形成、重塑和功能成熟创造了条件. 在此基础上, 开展了大动物体内组织构建和缺损修复的研究, 形成了以应用为目标的研究特色, 并成功将部分技术应用于临床治疗. 本文将对组织工程国家工程中心已有进展做简单介绍并对面临的挑战进行分析.

关键词

再生医学
组织工程
干细胞
生物材料

创伤、肿瘤以及老龄化等原因造成的组织、器官缺损和功能障碍是危害人类健康的重要因素, 而缺损组织、器官的修复和功能重建是目前国际面临的难题. 大面积的缺损通常都需要采用自体或异体组织、器官移植进行修复, 自体移植存在着“以创伤修复创伤”的遗憾, 而异体移植中供体来源不足、免疫排斥是主要的缺陷. 组织工程学(tissue engineering)的提出、建立和发展, 为解决组织器官移植的难题提供了新的途径^[1], 它的基本原理是将少量种子细胞经体外扩增后与生物材料复合, 构建出新的组织或器官, 用

于替代和修复病变、缺损的组织器官, 重建其生理功能(图 1).

从 20 世纪 80 年代初提出将细胞植入可降解生物材料上以构建组织的设想, 到近年来应用组织工程技术修复临床缺损的成功, 组织工程技术已被证实是解决组织创伤修复、功能重建的有效途径之一. 早在 1997 年, 本实验室就成功地在裸鼠皮下构建出了具有人耳廓形态的组织工程软骨^[2], 然而要将这一技术应用到临床治疗仍然面临诸多挑战, 十多年来, 组织工程国家工程中心在种子细胞、生物材料、体外构

引用格式: 张文杰, 曹谊林. 组织工程的突破与挑战——组织工程国家工程中心科研进展. 中国科学: 生命科学, 2014, 44: 132–138

Zhang W J, Cao Y L. Progress and challenges in tissue engineering: the development of National Tissue Engineering Center in China. SCIENTIA SINICA Vitae, 2014, 44: 132–138, doi: 10.1360/052014-9

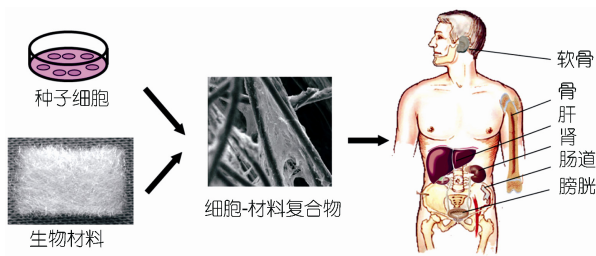


图 1 组织工程基本原理

建技术, 以及如何从免疫缺陷小鼠向临床应用的过渡等方面开展了积极探索, 在组织工程骨、软骨、肌腱、皮肤等组织再生中取得了一些突破性成果, 形成了以组织再生为目标的研究特色。在此, 将对近年来组织工程国家工程中心在相关组织构建和再生的进展作简要介绍, 并对本领域面临的挑战进行分析。

1 组织工程骨的构建与应用

临床骨缺损修复一直是整形修复外科和骨科领域面临的难题。与传统治疗手段相比, 应用组织工程骨技术进行骨缺损修复, 能够避免自体骨移植治疗方法所存在的移植骨来源有限、供区损伤等并发症, 同时还克服了生物材料替代物缺乏骨诱导特性、不能达到生理性修复的局限性。本实验室在国内较早地开展了组织工程骨的基础与临床应用研究。骨髓间充质干细胞(BMSC)是骨组织构建的主要种子细胞来源, 建立了大动物兔、犬、羊、猪等多种动物 BMSC 的培养方案, 探讨了多种诱导细胞成骨分化的技术, 逐渐形成了稳定的细胞扩增和诱导分化体系。骨组织工程的材料从早期的天然材料, 逐步向合成材料过渡。由于骨组织形成必须有血管的参与, 骨组织构建过程通常在体内完成, 从最初的异位皮下成骨, 逐渐实现了在骨缺损部位的骨组织再生, 包括股骨缺损、胫骨缺损、下颌骨缺损、颅骨缺损、膝关节骨软骨缺损等多种类型的大动物体内骨缺损^[3-12]。为了进一步拓展种子细胞来源, 还开展了脂肪干细胞(ADSC)、脐带血干细胞、胚胎干细胞的成骨诱导分化的系列研究^[13-18], 阐明了 ERK 通路在调控 ADSC 成骨分化中的作用, 初步揭示了地塞米松干扰 ADSC 成骨分化的分子机制, 证实了扩增后 ADSC 的体外免疫抑制作用并初步阐明了其机制, 进而应用同种异体脂肪干细胞成功修复了犬颅骨缺损, 证明了体

外冻存的 ADSC 可以保持较好的成骨活性, 为同种异体干细胞库的建立提供了依据^[19,20]。

在大量动物研究的基础上, 开展了小规模组织工程骨的临床应用尝试。其治疗过程如图 2 所示, 首先从病人自体抽取骨髓, 经分离培养获得 BMSC, 再经成骨诱导分化后与脱钙骨材料复合, 移植到缺损部位。通过长期观察证实可以成功修复颅骨缺损、齿槽裂缺损、下鼻甲缺损、面部骨凹陷畸形及四肢骨缺损充填等。长期随访结果表明, 组织工程骨可以在病人体内长期稳定存在, 能基本恢复骨缺损区的外观并具有正常骨的支持、保护等功能(图 3)。上述结果表明, 以自体 BMSC 为种子细胞, 利用组织工程技术能够在人体内形成稳定的组织工程化骨组织并修复骨缺损。为实现该技术的大规模临床应用, 依靠组织工程国家工程中心的平台开展了种子细胞、支架材料的标准建立和安全性检测, 在获得国家政策支持下, 有望在近年内推广应用。

2 组织工程软骨的构建与应用

软骨组织再生能力极低, 软骨缺损的再生和修复困难, 组织工程技术的发展为软骨再生提供了可

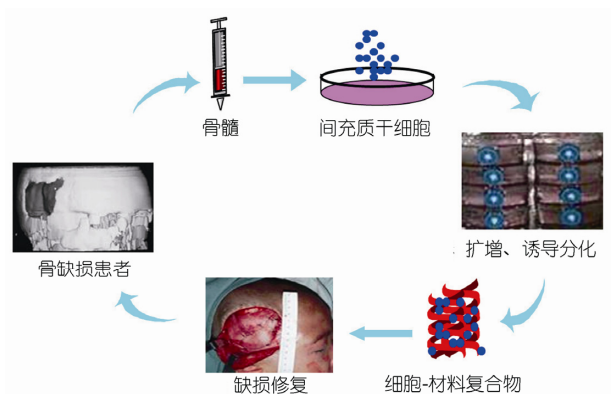


图 2 组织工程技术修复骨组织缺损



图 3 组织工程技术修复骨缺损的长期疗效

能。“裸鼠背上的人耳”就是软骨再生的早期代表,随着研究的深入,发现软骨细胞来源有限、取材创伤大,尤其是扩增后易老化,无法通过取少量组织扩增获得大量细胞用于组织再生,使工程化软骨研究和应用受到了很大的限制。成体干细胞的发现和应用为解决软骨种子细胞问题带来了希望。BMSC 具有很强的成软骨分化能力,是软骨再生的理想种子细胞来源^[21],而诱导 BMSC 向软骨分化是其中的难点。干细胞分化命运与其所处的微环境息息相关,通过对软骨微环境的研究,成功建立了将 BMSC 与软骨细胞共培养,在不添加任何额外因子的条件下构建出成熟的软骨诱导体系^[22],并发明了应用软骨脱细胞膜片模拟软骨微环境构建软骨的膜片叠加技术,构建出具有精细三维立体结构的软骨组织(图 3)^[23,24]。在细胞拓展方面,探索了应用胚胎干细胞、真皮成纤维细胞和脂肪干细胞构建软骨的可行性,增加了细胞来源的选择^[25-28]。在基础研究的同时,开展了大动物膝关节软骨缺损、气管软骨缺损修复的研究并获得成功^[29,30],为向临床应用转化奠定了基础。

在完成大动物研究基础上,已着手准备开展小规模临床实验。与此同时,实现具有精细三维结构软骨组织的体外构建,将对提高治疗效果和实现产业化发展具有重要意义^[31]。体外软骨构建的力学强度目前仍无法满足临床应用的需求,进一步提高体外构建组织的质量是面临的难点。在构建过程中施加力学刺激是解决的可行途径之一^[32],提高支架材料的力学强度也是可行的方法^[33-35],而进一步开发适合软骨构建的生物反应器,是未来重要的研究方向。

3 组织工程肌腱的构建与应用

肌腱组织的结构、功能和细胞组成相对简单,本实验室早期的研究通过从肌腱组织分离获得肌腱细胞,再与可降解材料复合后用于肌腱缺损的修复,证实了这一修复途径的可行性^[36,37]。但成熟的肌腱细胞同样面临增殖能力有限、扩增困难的难题^[38]。探索可替代细胞来源成为肌腱组织工程研究的重点。从发育生物学角度出发,提出了发育同源细胞替代的设想,通过基因芯片分析、定量 PCR 等先进技术,结合细胞生物学、分子生物学等相关方法与手段,基本阐明了体外培养的人肌腱细胞和皮肤成纤维细胞的

相同点和差异,并证实维持细胞狭长形态和单向力学刺激可以促进皮肤成纤维细胞向肌腱细胞转分化,为应用皮肤成纤维细胞构建组织工程化肌腱提供了理论基础^[39-41]。进一步利用皮肤成纤维细胞构建的工程化肌腱成功修复了动物的肌腱缺损,从体内证实了真皮成纤维细胞作为肌腱种子细胞的可能性^[42]。为实现肌腱组织的体外构建,又设计了牵拉式肌腱生物反应器,利用生物反应器模拟力学的内环境,并分别应用肌腱细胞和皮肤成纤维细胞在生物反应器内构建组织工程化肌腱获得初步成功^[43,44],其大体形态、组织学与正常肌腱非常接近,证明在体外完全可以成功构建具有一定生物力学性能和组织学结构的组织工程化肌腱,为肌腱组织工程的产业化奠定了基础。工程化肌腱在灵长类动物体内的应用已取得了远期疗效,肌腱构建的相关标准也已经建立,近期内将开展小规模的临床应用。

4 组织工程皮肤的构建与应用

皮肤缺损是临床常见病和多发病,皮肤组织工程的研究一直处于国际组织工程研究的前沿,目前已有多种皮肤组织工程产品在临床上得到推广和应用。我们从组织工程皮肤的种子细胞、生物材料、体外构建以及组织工程皮肤的冷冻保存等多个方面进行了系统的研究与开发,重点开展了表皮干细胞体外扩增规律、适于皮肤组织工程构建的壳聚糖明胶膜片生物材料的开发、体外复合双层皮肤组织的构建技术的建立、组织工程表皮组织的冷冻保存的研究等,建立了工程化表皮的制备体系,应用构建的皮肤成功实现了裸鼠及大动物皮肤缺损的修复,并建立了工程化表皮长期冷冻保存的方案,为工程化皮肤的推广应用和产业化发展打下了基础^[45,46]。在动物实验的基础上又尝试了工程化表皮的小规模临床应用,在供皮区创面的修复、黑毛痣切除后的创面覆盖等治疗中均取得了理想的效果,移植后组织工程皮肤存活良好、结构较完整、长期随访无明显疤痕增生,修复效果满意(图 4)^[47]。目前正加快组织工程皮肤标准化的制定工作,有望在全国范围内开展研究和应用工作。组织工程皮肤目前只实现了第一步,带有汗腺、皮脂腺、毛囊等附属器的皮肤组织构建是未来发展的方向,而其中具有多向分化潜能的种子细胞来

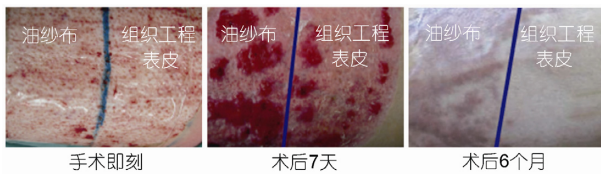


图 4 组织工程表皮修复供皮区皮肤缺损

源至关重要, 干细胞的诱导分化以及特定组织结构的形成, 还有赖于发育生物学的理论指导。

5 其他工程化组织的构建

除上述组织外, 本实验室在血管、角膜等领域也开展了相关探索。在血管构建中研制了能对构建组织实施搏动性力学刺激的生物反应器, 在体外成功构建了具有一定力学强度肌性管腔^[48], 应用胚胎干细胞分化来源的内皮细胞实现了管腔内皮细胞的覆盖^[49], 并探索了应用脂肪来源干细胞构建血管的可行性^[50,51]。由于血管的功能相对复杂, 除了需要保持血流的通畅, 还必须有一定的力学强度以抵抗血流压力, 目前体外构建的血管强度仍达不到要求, 动物移植实验容易出现破裂。多年来的经验提示: 解决这一关键问题可能需要材料学家的合作, 通过材料的改性以提高构建血管的强度和保持其远期通畅。

在角膜构建方面, 重点关注了角膜基质层的重建, 通过构建角膜基质细胞与可降解聚乳酸纤维复合后移植入角膜基质, 证实了基质构建的可行性^[52]。然而角膜基质细胞的来源是制约其进一步应用的关键。尝试性地将皮肤成纤维细胞与材料复合后移植入角膜环境, 意外地发现皮肤细胞可以向角膜基质

细胞分化, 提示了微环境对细胞命运的决定作用, 也为角膜基质的构建找到了可替代的细胞来源^[53]。

6 问题与挑战

不同组织构建的成功以及在组织缺损修复的实现, 展示了组织工程在临床治疗中的广阔应用前景, 但总体上讲, 组织工程研究仍处于起步阶段, 目前仅仅是走通了应用组织工程技术修复临床简单组织缺损这条路, 还有许多制约组织工程应用与发展的基本科学问题没有阐明。除了要拓展种子细胞来源, 加快组织特异性材料的开发, 研制特定组织生物反应器, 以及探索复杂器官的重建以外, 还必须开展组织工程基础问题的研究。例如, 组织工程化组织在体外或体内形成过程中的演变规律如何; 这些演变规律与正常组织发育、再生及创伤修复等过程有何异同; 影响组织工程化组织形成与成熟过程的相关影响因素及作用机制如何等, 这些问题涉及到组织工程技术临床应用的有效性、稳定性和安全性, 只有系统地阐明组织工程化组织形成、成熟及体内转归过程中的一系列重要问题和内在机制, 才能真正实现组织工程的临床应用与产业化。组织工程学的发展, 离不开基础生命科学、临床医学、材料学、力学、工程学等多学科的发展与交叉渗透, 同时也依靠了包括分子生物学技术、基因克隆技术、转基因技术、移植免疫技术、干细胞技术、生物材料合成与改良技术、材料编织技术、生物力学技术、三维打印技术、影像学技术以及生物反应器技术等各种现代技术的应用, 上述方面的理论和技术突破, 是组织工程技术发展的基础。

参考文献

- 1 Langer R, Vacanti J P. Tissue engineering. *Science*, 1993, 260: 920–926
- 2 Cao Y, Vacanti J P, Paige K T, et al. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 100: 297–302
- 3 Shang Q, Wang Z, Liu W, et al. Tissue-engineered bone repair of sheep cranial defects with autologous bone marrow stromal cells. *J Craniofac Surg*, 2001, 12: 586–593
- 4 Weng Y, Cao Y, Silva C A, et al. Tissue-engineered composites of bone and cartilage for mandible condylar reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, 59: 185–190
- 5 李东, 柳向东, 柴岗, 等. 利用人骨髓基质干细胞异位构建组织工程化骨的实验研究. *中华整形外科杂志*, 2007, 23: 409–411
- 6 Zhu L, Liu W, Cui L, et al. Tissue-engineered bone repair of goat femur defects with osteogenically induced bone marrow stromal cells. *Tissue Eng*, 2006, 12: 423–433
- 7 Weng Y, Wang M, Liu W, et al. Repair of experimental alveolar bone defects by tissue-engineered bone. *Tissue Eng*, 2006, 12:

- 1503–1513
- 8 Liu G, Zhao L, Cui L, et al. Tissue-engineered bone formation using human bone marrow stromal cells and novel β -tricalcium phosphate. *Biomed Mater*, 2007, 2: 78–86
- 9 Yuan J, Cui L, Zhang W J, et al. Repair of Canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous β -tricalcium phosphate. *Biomaterials*, 2007, 28: 1005–1013
- 10 Liu G, Zhao L, Zhang W, et al. Repair of goat tibial defects with bone marrow stromal cells and β -tricalcium phosphate. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19: 2367–2376
- 11 Zhu L, Chuanchang D, Wei L, et al. Enhanced healing of goat femur-defect using bmp7 gene-modified bmscs and load-bearing tissue-engineered bone. *J Orthop Res*, 2010, 28: 412–418
- 12 Yuan J, Zhang W J, Liu G, et al. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and coral. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16: 1385–1394
- 13 Cui L, Yin S, Liu W, et al. Expanded adipose-derived stem cells suppress mixed lymphocyte reaction by secretion of prostaglandin E2. *Tissue Eng*, 2007, 13: 1185–1195
- 14 Cui L, Liu B, Liu G, et al. Repair of cranial bone defects with adipose derived stem cells and coral scaffold in a canine model. *Biomaterials*, 2007, 28: 5477–5486
- 15 Liu Q, Cen L, Zhou H, et al. The role of the extracellular signal-related kinase signaling pathway in osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells and in adipogenic transition initiated by dexamethasone. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15: 3487–3497
- 16 Liu G, Li Y, Sun J, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of osteogenesis of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on partially demineralized bone matrix. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16: 971–982
- 17 Liu G, Ye X, Zhu Y, et al. Osteogenic differentiation of GFP-labeled human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells after cryopreservation. *Cryobiology*, 2011, 63: 125–128
- 18 Chen Y, Ai A, Tang Z Y, et al. Mesenchymal-like stem cells derived from human parthenogenetic embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*, 2012, 21: 143–151
- 19 Yin H, Cui L, Liu G, et al. Vitreous cryopreservation of tissue engineered bone composed of bone marrow mesenchymal stem cells and partially demineralized bone matrix. *Cryobiology*, 2009, 59: 180–187
- 20 Wang H, Liu G, Zhou G, et al. Comparative investigation of viability, metabolism and osteogenic capability of tissue-engineered bone preserved in sealed osteogenic media at 37°C and 4°C. *Biomed Mater*, 2010, 5: 035010
- 21 Liu K, Zhou G D, Liu W, et al. The dependence of *in vivo* stable ectopic chondrogenesis by human mesenchymal stem cells on chondrogenic differentiation *in vitro*. *Biomaterials*, 2008, 29: 2183–2192
- 22 Liu X, Sun H, Yan D, et al. *In vivo* ectopic chondrogenesis of BMSCs directed by mature chondrocytes. *Biomaterials*, 2010, 31: 9406–9414
- 23 Gong Y Y, Xue J X, Zhang W J, et al. A sandwich model for engineering cartilage with acellular cartilage sheets and chondrocytes. *Biomaterials*, 2011, 32: 2265–2273
- 24 Xue J X, Gong Y Y, Zhou G D, et al. Chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced by acellular cartilage sheets. *Biomaterials*, 2012, 33: 5832–5840
- 25 谢峰, 张文杰, 陈凡凡, 等. 成熟软骨细胞促进小鼠胚胎干细胞向软骨分化. *中国科学 C 辑: 生命科学*, 2008, 38: 783–786
- 26 Zhao G, Yin S, Liu G, et al. *In vitro* engineering of fibrocartilage using CDMP1 induced dermal fibroblasts and polyglycolide. *Biomaterials*, 2009, 30: 3241–3250
- 27 Yin S, Cen L, Wang C, et al. Chondrogenic transdifferentiation of human dermal fibroblasts stimulated with cartilage-derived morphogenetic protein 1. *TISSUE ENG PART A*, 2010, 16: 1633–1643
- 28 Jiang T, Liu W, Lv X, et al. Potent *in vitro* chondrogenesis of CD105 enriched human adipose-derived stem cells. *Biomaterials*, 2010, 31: 3564–3571
- 29 Liu Y, Chen F, Liu W, et al. Repairing large porcine full-thickness defects of articular cartilage using autologous chondrocyte-engineered cartilage. *Tissue Eng*, 2002, 8: 709–721
- 30 Zhou G, Liu W, Cui L, et al. Repair of porcine articular osteochondral defects in non-weightbearing areas with autologous bone marrow stromal cells. *Tissue Eng*, 2006, 12: 3209–3221
- 31 Liu Y, Zhang L, Zhou G, et al. *In vitro* engineering of human ear-shaped cartilage assisted with CAD/CAM technology. *Biomaterials*, 2010, 31: 2176–2183
- 32 Yan D, Zhou G, Zhou X, et al. The impact of low levels of collagen IX and pyridinoline on the mechanical properties of *in vitro*

- engineered cartilage. *Biomaterials*, 2009, 30: 814–821
- 33 Wu Y, Zhu L, Jiang H, et al. Engineering cartilage substitute with specific size and shape using porous high-density polyethylene (HDPE) as internal support. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2010, 63: e370–e375
- 34 Zhu L, Wu Y, Jiang H, et al. Engineered cartilage with internal porous high-density polyethylene support from bone marrow stromal cells: a preliminary study in nude mice. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 48: 462–465
- 35 Zhang Y, Yang F, Liu K, et al. The impact of PLGA scaffold orientation on *in vitro* cartilage regeneration. *Biomaterials*, 2012, 33: 2926–2935
- 36 Cao Y, Liu Y, Liu W, et al. Bridging tendon defects using autologous tenocyte engineered tendon in a hen model. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 110: 1280–1289
- 37 Wei X, Zhang P, Wang W, et al. Use of polyglycolic acid unwoven and woven fibers for tendon engineering *in vitro*. *Key Engineering Material*, 2005, 288: 7–10
- 38 Zhang Y, Wang B, Zhang W J, et al. Enhanced proliferation capacity of porcine tenocytes in low O₂ tension culture. *Biotechnol Lett*, 2010, 32: 181–187
- 39 Deng D, Liu W, Xu F, et al. Engineering human neo-tendon tissue *in vitro* with human dermal fibroblasts under static mechanical strain. *Biomaterials*, 2009, 30: 6724–6730
- 40 Zhu J, Li J, Wang B, et al. The regulation of phenotype of cultured tenocytes by microgrooved surface structure. *Biomaterials*, 2010, 31: 6952–6958
- 41 Jiang Y, Liu H, Li H, et al. A proteomic analysis of engineered tendon formation under dynamic mechanical loading *in vitro*. *Biomaterials*, 2011, 32: 4085–4095
- 42 Liu W, Chen B, Deng D, et al. Repair of tendon defect with dermal fibroblast engineered tendon in a porcine model. *Tissue Eng*, 2006, 12: 775–788
- 43 Cao D, Liu W, Wei X, et al. *In vitro* tendon engineering with avian tenocytes and polyglycolic acids: a preliminary report. *Tissue Eng*, 2006, 12: 1369–1377
- 44 Wang B, Liu W, Zhang Y, et al. Engineering of extensor tendon complex by an *ex vivo* approach. *Biomaterials*, 2008, 29: 2954–2961
- 45 Hu K, Shi H, Zhu J, et al. Compressed collagen gel as the scaffold for skin engineering. *Biomed Microdevices*, 2010, 12: 627–635
- 46 Chen F, Zhang W, Wu W, et al. Cryopreservation of tissue-engineered epithelial sheets in trehalose. *Biomaterials*, 2011, 32: 8426–8435
- 47 Yang J, Woo S L, Yang G, et al. Construction and clinical application of a human tissue-engineered epidermal membrane. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125: 901–909
- 48 Xu Z C, Zhang W J, Li H, et al. Engineering of an elastic large muscular vessel wall with pulsatile stimulation in bioreactor. *Biomaterials*, 2008, 29: 1464–1472
- 49 Shen G, Tsung H C, Wu C F, et al. Tissue engineering of blood vessels with endothelial cells differentiated from mouse embryonic stem cells. *Cell Res*, 2003, 13: 335–3341
- 50 Wang C, Cen L, Yin S, et al. A small diameter elastic blood vessel wall prepared under pulsatile conditions from polyglycolic acid mesh and smooth muscle cells differentiated from adipose-derived stem cells. *Biomaterials*, 2010, 31: 621–630
- 51 Wang C, Yin S, Cen L, et al. Differentiation of adipose-derived stem cells into contractile smooth muscle cells induced by transforming growth factor- β 1 and bone morphogenetic protein-4. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16: 1201–1213
- 52 Hu X, Lui W, Cui L, et al. Tissue engineering of nearly transparent corneal stroma. *Tissue Eng*, 2005, 11: 1710–1717
- 53 Zhang Y Q, Zhang W J, Liu W, et al. Tissue engineering of corneal stromal layer with dermal fibroblasts: phenotypic and functional switch of differentiated cells in cornea. *Tissue Eng Part A*, 2008, 14: 295–303

Progress and Challenges in Tissue Engineering: the Development of National Tissue Engineering Center in China

ZHANG WenJie & CAO YiLin

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai 9th People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Tissue Engineering, National Tissue Engineering Center of China, Shanghai 200011, China

Tissue engineering has become a promising approach for tissue regeneration and function restoration after injury. The development of this technique requires interdisciplinary research involving cell biology, material science, engineering science, and medical science. As the three key areas in tissue engineering, breakthrough in seeding cells, biomaterials, and tissue reconstructive technique has laid the foundation for development of tissue engineering techniques. In recent years, the National Tissue Engineering Center in Shanghai, China carried out a series of research focusing on the aforementioned key areas. Testing a variety of cells could provide alternative seeding cell sources for tissue reconstruction. Adult stem cells, which could be obtained from patients themselves, have become a major cell source due to its unique non-tumorigenic advantage. Embryonic stem cells are pluripotent, which can give rise to all the cell types in the body, thus will be a potential cell source in the future. Using cells derived from the same germ layer to functionally replace the original cell types in the defect area has provided a clue for seeking new cell sources. Besides, the success of using allogenic cells is prerequisite for the industrialization of tissue engineering in the future. Bionic and intelligentized biomaterials provide the best support for cell grow and differentiation, while bioreactors create an optimal tissue specific environment for tissue formation, remodeling and functional maturation. With all the progress in these areas, engineered tissues have been successfully used in the repair of defects in animal models as well as in humans. This paper gives a brief introduction to recent progress in the National Tissue Engineering Center and discusses the major challenges in tissue engineering.

regenerative medicine, tissue engineering, stem cell, biomaterial

doi: 10.1360/052014-9