

基于生物材料的多模态组织工程策略

杨 嘉, 王秀梅

(清华大学材料学院 再生医学与仿生材料研究所, 北京 100084)

摘要: 作为组织工程三要素之一, 生物材料在组织工程和再生医学中的重要作用备受关注。生物材料不仅仅是支撑结构以及细胞和生长因子的递送载体, 同时可构建适宜的“再生微环境”, 调控干细胞、免疫细胞、组织特异性细胞的细胞行为并激活组织再生潜能。此外, 生物材料所具备的本征理化特性、生物活性, 以及传递的外源刺激等不同模态的材料学信号均可调控细胞行为, 激活基因表达, 进而诱导组织再生。近年来, 基于仿生设计原则, 解码天然细胞外基质的材料学信号并揭示它对于细胞行为的调控作用和分子机制, 指导多功能生物材料设计, 诱导组织再生修复, 已成为组织工程和再生医学研究的共性科学问题。因此, 基于组织工程和再生医学策略中生物材料的重要地位, 提出了一种基于生物材料的多模态组织工程策略, 即设计开发“*All-in-One*”的多功能生物材料递送多模态的细胞调控信号, 协同调控细胞命运, 诱导组织再生修复。在此基础上, 综合阐述了生物材料负载的材料学信号对于细胞行为的调控作用, 并以神经组织工程为例介绍基于生物材料的多模态策略内涵, 最后对该策略的前景和挑战进行了展望。

关键词: 生物材料; 多模态组织工程; 细胞调控信号; 再生微环境; 组织再生

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2023)07-0525-09

引用格式: 杨嘉, 王秀梅. 基于生物材料的多模态组织工程策略[J]. 中国材料进展, 2023, 42(7): 525-533.

YANG J, WANG X M. Biomaterial-Based Multimodal Tissue Engineering Strategy[J]. Materials China, 2023, 42(7): 525-533.

Biomaterial-Based Multimodal Tissue Engineering Strategy

YANG Jia, WANG Xiumei

(Institute for Regenerate Medicine and Biomimetic Materials, School of Materials Science and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084)

Abstract: As one of the three elements of tissue engineering, the important role of biomaterials in tissue engineering and regenerative medicine has received increasing attention. Biomaterials not only are structural supports and delivery vehicles for cells and growth factors, but also can build suitable regenerative microenvironments that regulate the cellular behavior of stem cells, immune cells, tissue-specific cells, and active tissue regeneration potentials. The intrinsic physical and chemical properties, biological activity, and exogenous stimuli transmitted by biomaterials can regulate cell behavior, activate gene expression, and induce tissue regeneration. Based on the principles of bionic design, decoding the material signals of natural extracellular matrix and revealing its regulatory effects and molecular mechanisms on cell behaviors, guiding the design of multi-functional biomaterials and inducing tissue regeneration have become a common scientific issue in tissue engineering and regenerative medicine. Therefore, we propose a biomaterial-based multimodal tissue engineering strategy, which is to design and develop “*All-in-One*” multi-functional biomaterials to deliver multimodally cell-regulatory signals, synergistically regulating cell fate and inducing tissue regeneration. Here, we first reviewed the regulatory roles of some typical materials signals on cell behaviors, and then introduced the connotation of biomaterial-based multimodal tissue engineering strategy in neural tissue engineering as an example. Finally, the prospects and challenges of future researches were also proposed.

Key words: biomaterials; multimodal tissue engineering; cell-regulatory signals; regenerative microenvironment; tissue regeneration

收稿日期: 2023-03-30 修回日期: 2023-07-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(32271414, 31771056); 清华精准医学研究项目(2022TS001); “十三五”重点研发计划项目(2018YFB0704304)

第一作者: 杨 嘉, 女, 1997 年生, 博士研究生

通讯作者: 王秀梅, 女, 1977 年生, 教授, 博士生导师,

Email: wxm@mail.tsinghua.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202303020

1 前言

近年来, 随着人口老龄化加剧、疾病和意外事故频

发,组织和器官的损伤及功能性障碍已成为影响人类生命健康的重要因素。传统的外科治疗策略经历了切除、修补、替代的过程。近年来,随着组织工程和再生医学的快速发展,再生修复被认为是最具前景和挑战的组织修复策略。再生是指生命体整体或器官受外力作用发生创伤而部分丢失,在剩余部分的基础上又生长出与丢失部分在形态与功能上相同的结构的过程。然而,众所周知,绝大部分成体组织的修复和再生能力极为有限,尤其是在严重创伤后,由于大量细胞丢失、凋亡,和细胞外基质环境的破坏,使组织再生变得尤为困难,组织工程策略应运而生。20世纪90年代,国际著名学者,美国麻省理工学院教授 Langer 和 Vacanti^[1]提出组织工程的概念,即应用生命科学、工程学与其它学科的原理与技术,在正确认识哺乳动物正常及病理两种状态下组织结构与功能关系的基础上,研究和开发用于修复或维护人体各种组织/器官损伤后的功能和形态的生物替代物。作为组织再生修复的“金标准”,自体移植始终是一种“拆东墙补西墙”的修复策略,存在供体来源有限,给患者带来二次手术伤害等问题。虽然异体或异种植物也展示出了优秀的再生修复能力,但仍然存在众多挑战,例如免疫原性以及可能存在的伦理问题等。因此,人工合成出理想的生物替代物,修复损伤组织或器官,成为组织工程和再生医学的核心任务。

组织工程基本原理包括生物材料、细胞和调控因子三要素。其中,生物材料在组织损伤修复中起着至关重要的作用^[2]。生物材料不仅可作为支架填补组织缺损区以保持受损部位的结构完整性,提供物理结构支撑并促进细胞附着和生长^[3],同时,生物材料还可以被设计为生物活性物质的递送载体,如干细胞^[4]、药物^[5]、生长因子^[6]、外泌体^[7]、小分子核糖核酸^[8]等,以调控组织再生修复进程。然而,近年来越来越多的研究证明生物材料的作用不限于此。随着“干细胞微环境”概念的提出,生物材料在组织再生修复中承担着“再生微环境”的作用,即调控干细胞、免疫细胞、组织特异性细胞的细胞行为并激活组织再生潜能。生物材料所具备的本征理化特性(结构、力学、表面化学、基质成分、亲疏水性等)、生物活性(基因、蛋白、多肽、药物等),以及传递的外源刺激(声、光、电、磁等)等不同模态的材料学信号均可调控细胞行为,激活基因表达,进而诱导组织再生。鉴于天然组织的复杂性,应用组织工程策略再生修复损伤组织离不开多种不同类型细胞和活性因子在不同时空的协同作用。可见,通过加载单一模态的再生调控信号无法重建较为完整的组织结构和功能。基于此,利用生物材料加载多种模态的再生调控信号,发挥协同

作用,调控多种细胞行为,模拟复杂的组织生态位,进而激活受损组织的再生潜能,有望成为未来组织工程和再生医学领域的重要发展方向。鉴于此,本文综述了多种材料信号对于调控细胞行为的重要作用,并提出了一种基于生物材料的多模态组织工程策略。此外,以神经组织工程为例,阐明了递送多模态信号的生物材料在促进组织再生修复中的重要性。

2 生物材料在组织工程和再生医学中的重要地位

组织工程与再生医学的最终目标是实现损伤组织和器官的再生与替代,从而恢复它特有的结构与功能。然而,组织再生过程是基于一系列复杂的生理活动,尤其是细胞与细胞外基质之间、细胞与细胞之间的动态相互作用。组织损伤后,修复过程启动。各类炎症细胞和免疫细胞贯序进入损伤区,清除坏死的细胞和组织,分泌炎症因子,激活修复过程。受损部位组织细胞和多能干细胞被激活,开始增殖和分化,以补充受损细胞。与此同时,这些细胞会在损伤部位分泌和合成细胞外基质,以支持细胞本身的粘附、生长和分化,最终发育为新生的组织结构。然而,由于损伤区细胞依赖的基质环境缺失,且损伤微环境逐渐恶化,细胞通常面临着“孤掌难鸣”的困境,从而使再生过程变得尤为困难。因此,最初的生物材料被设计为一种临时的可为细胞附着和生长提供支持的生物支架,其降解速率应匹配组织再生速度,以完成“功成身退”的使命。然而,近年来,随着对促进组织修复的生物材料研究的日渐深入,生物材料的功能已得到充分拓展,不止作为新生组织的模板,更作为一种指导生命活动的智能组件,以最大限度地激活内源性再生潜力促进组织重塑。因此,基于仿生设计原则,解码天然细胞外基质的材料学信号并揭示它对细胞行为的调控作用和分子机制,指导多功能生物材料的设计,诱导组织再生修复,已成为组织工程和再生医学研究的共性科学问题。

3 基于生物材料的多模态组织工程策略

材料诱导组织再生修复是基于“材料-细胞”的相互作用而实现的^[9]。设计生物功能性材料为细胞递送“促再生”信号,是生物材料设计中最为重要的一环。然而,由于组织再生修复的生理复杂性以及各类调控因素中固有的交叉对话作用,材料负载的单一模态的信号很难达到理想的修复效果。因此,破译细胞生态位中的特定物理、化学、生物学等因素的作用,探索材料靶向调控组织损伤修复的多线索协同作用,为指导生物材料设计指明了

方向。本文提出了一种基于生物材料的多模态组织工程策略，即设计开发“All-in-One”多功能生物材料，递送多模态的物理、化学、生物学调控信号和外部刺激，实现对细胞命运的精准、贯序调控，并建立多模态信号与组织再生的多级构效关系和协同增效机制(图1)。这里，“All”代表与特定组织再生修复密切相关的各类多模态再

生调控信号；“One”代表多功能集成的再生生物材料，该材料可实现多模态调控信号可控递送和协同增益。基于此，设计开发的新一代“All-in-One”多功能生物材料将以一种更为靶向、精准的方式服务于组织再生修复。本节将重点介绍生物材料负载的模态类型及其特征信号对于调控细胞生命活动、促进组织再生修复的重要作用。

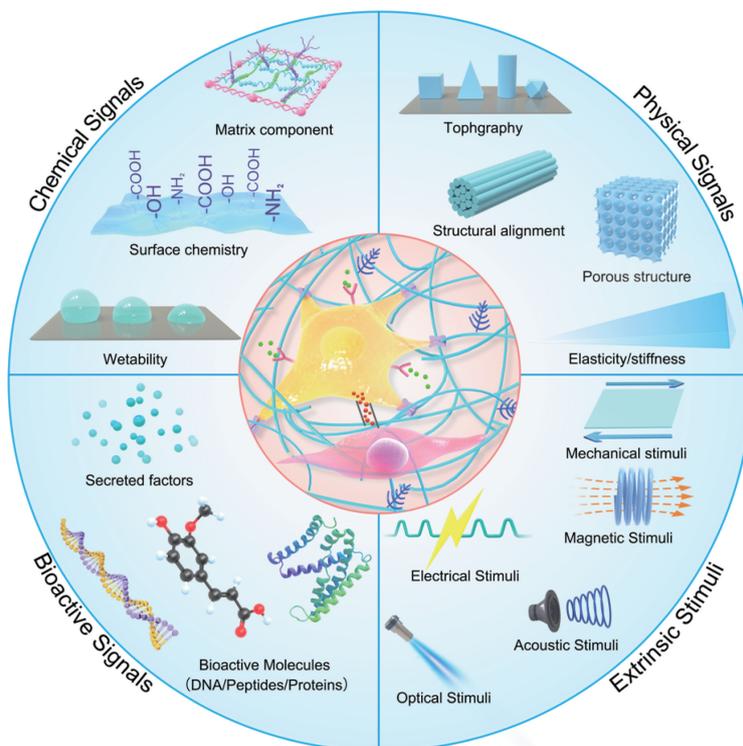


图1 基于生物材料递送的多模态再生调控信号示意图

Fig. 1 Schematic representation of multimodal regenerative regulatory signals based on biomaterial delivery

3.1 化学信号

生物材料固有的化学信号对于指导生物材料植入后的细胞行为等具有重要作用^[10]。材料的化学信号不仅通过本体特征影响细胞行为，还通过其表面化学、亲疏水作用、表面能等调控细胞与材料的相互作用^[11]。从化学成分角度而言，天然来源的生物材料通常具有类似于原生细胞外基质的化学信号，参与并指导细胞活动^[12]。例如，作为细胞外基质的重要组成成分，透明质酸可以与细胞表面受体相互作用，介导运动相关受体(RHAMM)和分化簇(CD44)，促进细胞形态发生^[13]。此外，已被证明不同分子量的透明质酸对于组织的免疫反应具有截然不同的调节作用^[14]。细胞与生物材料发生相互作用的界面通常位于生物材料的表面。因此，生物材料的表面化学性质可强烈影响细胞的粘附、形态发生、增殖及分化等细胞行为。Ren等^[15]研究发现，表面化学基团影响神经干细胞(neural stem cell, NSC)行为；培养于带正电的 $-NH_2$ 表面的NSC展现出最显著的粘附和迁移行为，

同时向神经元方向分化；然而，培养于带负电的 $-SO_3H$ 表面上的NSC在单细胞水平虽表现了最大的接触面积，但更倾向于分化为少突胶质细胞。另外，生物材料的表面亲疏水性可影响细胞粘附与蛋白质吸附^[16]。有研究报道，疏水性表面更容易吸附蛋白质，且结合的蛋白质的种类、浓度、相互作用强度以及结合后的蛋白质构象均会影响细胞行为^[17, 18]。然而，不同类型的细胞对于亲疏水性界面的倾向性不同，一般而言，为了平衡界面能，亲水性细胞倾向于粘附在亲水性表面，反之，疏水性细胞则易于粘附于疏水性表面^[19, 20]。另外，据Hotchkiss等^[21]和Abaricia等^[22]的报道，亲水性界面抑制了促炎标志物的表达，并大大增强了抗炎标志物的表达，这表明生物材料的亲疏水性对免疫反应也有一定的调控作用。

3.2 物理信号

利用生物制造技术，例如静电纺丝、立体光刻、3D打印等，可以将生物材料制作成具有一定结构特征的3D支架，3D支架除了为受损组织提供足够的机械支持外，

还可充当临时的细胞生长代谢的活动场所, 最终逐渐被降解并被细胞所分泌的新生的细胞外基质所替代^[23, 24]。在此过程中, 细胞通过粘附在支架上感知外部环境的物理特性, 细胞膜受体整合素会将微环境中的物理信号转移至细胞内信号通路, 使得细胞增殖、分化、迁移或凋亡^[25]。因此, 生物支架的物理参数例如表面的纳米拓扑结构^[26]、几何尺寸与空间结构^[27, 28]、生物力学特征^[29]等以物理信号的形式调控细胞微环境, 从而指导细胞行为, 使支架作为再生组织的生长模板, 促进组织整合, 实现可控再生。

对于生物材料的表面形貌特性(例如支柱、凹坑、管、纤维)设计, 通常包括微米及纳米尺度, 微米级尺寸影响细胞迁移, 而纳米级尺寸决定受体分子的感知行为, 从而影响细胞命运^[30]。Fu 等^[31]通过选择性激光熔化和碱热处理方法使钛表面形成有序微米和无序纳米形貌结构, 结果表明, 细胞通过整合素 α_5 和整合素 β_1 感知材料的各向同性和各向异性线索, 并通过触发 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导核定向, 证明该结构成功诱导间充质干细胞成骨分化。另外, 生物材料的三维空间组织结构对于组织修复尤为重要。首先, 生物材料的宏观空间结构应与组织缺损适配, 其次, 微观结构应为细胞提供广泛粘附空间。Lian 等^[32]通过低温沉积建模打印与冷冻干燥技术制造开发了一种具有分层多孔结构的海绵支架, 该支架的特点在于高孔隙率与孔连通性以及一定的表面粗糙度, 结果证明该 3D 多孔支架可以高效地包载间充质干细胞并显著增强其旁分泌作用, 且体内实验结果证实该 3D 支架的多孔结构有效促进了血管再生。生物材料携带的多样化的力学信号例如刚度、粘弹性会向细胞传递机械信号, 细胞将机械信号转导为与功能相关的下游信号通路和分子调节器, 并调节新生细胞外基质的类型与排列, 促进组织重塑^[33, 34]。另外, 机械性能适配性的生物支架移植后表现出更理想的宿主整合效果^[35]。

3.3 生物活性信号

天然的组织再生过程是一个复杂的生理事件, 涉及一系列具有时空调制属性的、多种生化信号操纵的多细胞主导的生命活动^[36], 因此, 解码组织损伤后再生调控网络中的重要靶点信息, 设计具有生物活性信号的生物材料精准调控细胞行为是决定修复效果的关键因素之一。

常见生物活性信号包括可溶性因子、细胞外泌体、核酸小分子、活性多肽和蛋白质等, 可通过化学缀合或物理负载的方式将生物活性信号与基体生物材料组装为新型功能化生物材料^[37], 靶向调控与损伤相关的任一或多个具有时间序列属性的生理事件, 如炎症、衰老、瘢痕、干细胞募集、血管化等, 由此促进组织损伤修复。

例如, Zhu 等^[38]设计了一种具有干细胞归巢作用的自组装多肽水凝胶, 并采用该凝胶递送与骨关节衰老基因相关的微小核糖核酸, 用以抑制软骨细胞衰老并创造骨关节再生微环境, 从而促进受损软骨的组织修复及功能重建。Li 等^[39]将具有抗菌作用的多肽和长骨生长肽通过生物正交反应结合到聚醚醚酮材料表面, 以获得具有宿主防御和组织修复双重作用的生物活性材料。Kwak 等^[40]研发了一种新型的负载 M2 型巨噬细胞(抗炎型巨噬细胞)外泌体的水凝胶系统, 用于维持体内持续释放高剂量的外泌体, 以促进损伤区局部微环境内的巨噬细胞由 M1 型(促炎型巨噬细胞)向 M2 型转变, 加速局部急性炎症消退, 提高伤口愈合的速率。基于生物活性信号的靶向性及个性化属性, 设计具备生物活性信号的生物材料是否可以精准调控损伤修复微环境, 是否可以加速损伤修复的关键。

3.4 外部刺激信号

天然组织是一个不断产生并解码动态线索以维持正常生理功能的系统, 因此在组织再生过程中重现动态线索, 例如组织中由压电信号或细胞间信号转导产生的电场、应变和剪切力等, 具有重要意义^[41]。常见外部刺激信号例如光刺激、电刺激、磁场刺激、超声刺激、机械刺激等环境物理信号已被证实可以通过调控细胞行为驱动组织再生^[42, 43]。特别是, 外部电刺激已在临床上用作脊髓损伤后促进神经再生和功能恢复的辅助手段^[44]。然而, 由于损伤区的组织丢失或坏死, 损伤区缺乏有效的信号转导介质, 因此使用外部刺激作为独立疗法具有一定的局限性。现阶段研究表明, 外部刺激联合智能化响应性的生物材料可以提高信号的传导效率。在组织修复进程中, 接收了外部刺激信号的响应性生物材料在损伤组织处对信号进行翻译并转导为对内源性细胞有触发意义的信号, 使细胞将接收的外部刺激信号转化为生化输出, 从而实现外部刺激精准调控细胞行为^[45]。例如, Yun 等^[46]研究发现, 包载磁性纳米材料的聚己内酯支架与静磁场联合应用显著增强了成骨细胞的体外碱性磷酸酶活性和成骨相关基因和蛋白质的表达。另外, 成骨细胞的分化在体外提高了内皮细胞的血管生成调节相关因子表达。在体内实验中, 磁性支架与外部刺激的联合应用加速了小鼠颅骨缺损的体内骨形成。Lei 等^[47]报道了一项电刺激与导电水凝胶结合用于治疗深层伤口修复的研究, 研究表明, 原位移植到损伤区的导电水凝胶不仅可以接收并传导内源性电流, 还可以响应外部电刺激信号, 促进细胞增殖并迁移至损伤深处, 促进血管生成和伤口愈合。另外, 通过设计异质性的响应性生物材料或编码外部刺激参数可实现信号转导的时间及空间可控性,

达到信号按需释放，以协调复杂的组织再生行为^[48]。

4 基于生物材料的多模态组织工程策略在神经损伤修复中的应用

神经系统由中枢神经系统和周围神经系统组成，中枢神经系统包括脑和脊髓，而周围神经系统则包括除中枢神经系统以外的所有神经。中枢神经损伤后的再生能力极其有限，目前临床上仍缺乏确切有效的治疗方案。周围神经损伤后虽然具有一定的再生能力，但仍有许多挑战亟待解决，比如长距离、粗直径、混合神经的缺损、神经瘤的形成等。神经损伤后的再生修复涉及一系列复杂的病理生理过程，一直是组织工程与再生医学领域研究的重点难点之一。

近年来，用于神经组织工程的生物材料支架为神经损伤修复带来了新的思路。研究表明，各类可移植生物材料支架可以填充神经损伤后形成的空腔或缺损，为细胞提供适合生长粘附的基质和适宜生存的微环境，并通过与细胞的相互作用对细胞命运施加影响，进而促进神经再生。而在促进神经再生的过程中，通过设计生物材料的物理、化学、力学、生物学等性质，进而实现“定制

化设计”的生物材料-细胞相互作用是至关重要的。基于此设计策略，作者课题组在前期工作中设计了一系列“All-in-One”的多模态生物功能材料，发挥多模态再生调控信号的协同作用用于神经损伤修复。

纤维蛋白是天然细胞外基质的成分之一，在术中止血、伤口修复以及组织工程等领域有着广泛的应用^[49]。纤维蛋白的生物相容性好，降解产物无毒且具有一定促进损伤修复的作用^[50]。此外，纤维蛋白表面有很多蛋白质、生长因子和细胞的结合位点，在理化性质方面具有很大的改性潜力，为实现多模态信号的生物材料支架构建提供了可能^[50]。考虑到纤维蛋白材料在组织损伤修复中展现的优越性，作者课题组^[51]在前期研究中利用液态接收静电纺丝技术创新地制备了一种多级定向纳米纤维蛋白水凝胶(hierarchically aligned fibrin nanofiber hydrogel, AFG)生物支架，并将该支架用于神经损伤修复。AFG具有从纳米、微米到厘米尺度上的高度定向排列的拓扑结构，可为轴突的再生提供生物物理信号引导(图2)。

同时，AFG还具有类似天然神经组织的软力学性能，可通过力学信号的传导影响干细胞的分化命运。作者课题组^[51]前期研究中发现，AFG所提供的定向结构信号和

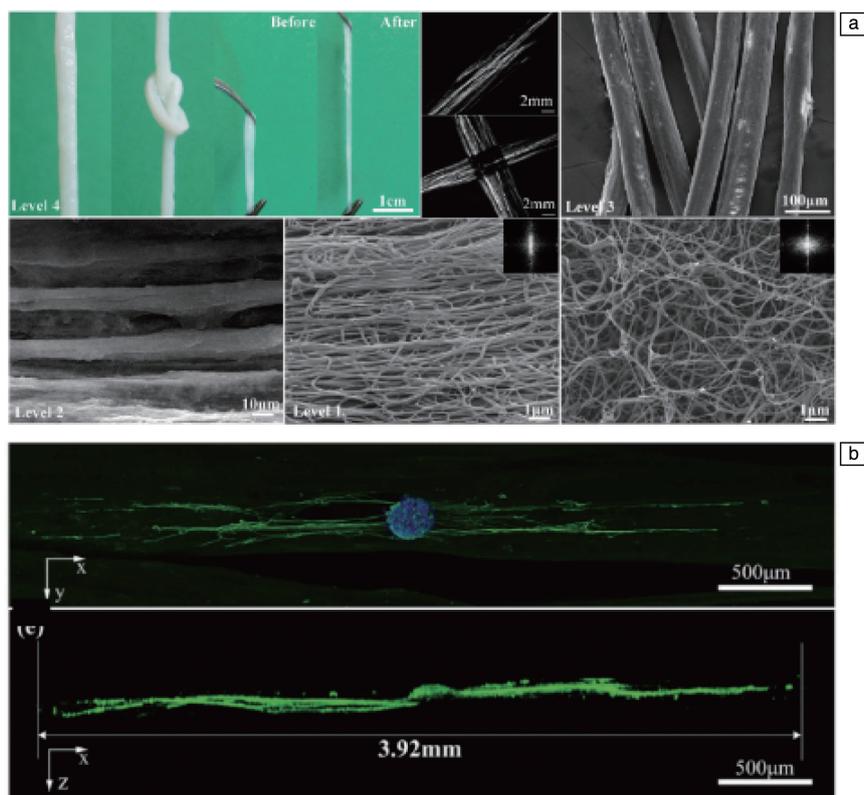


图2 多级定向纳米纤维蛋白水凝胶(AFG)促进轴突定向生长^[51]: (a)通过静电纺丝制备的多级定向排列的纤维蛋白纳米纤维水凝胶, (b)AFG水凝胶显著促进神经轴突的快速定向延伸

Fig. 2 Hierarchically aligned fibrillar fibrin hydrogel (AFG) promotes axon growth^[51]: (a) multilevel oriented aligned fibrin nanofiber hydrogels prepared by electrostatic spinning, (b) AFG hydrogel significantly promotes rapid directional extension of nerve axons

力学信号对促进人脐带间充质干细胞的神经源性分化具有协同作用,并可促进大鼠背根神经节神经元的快速定向排列延伸。此外,在大鼠 T9 背侧半切脊髓损伤模型中植入 AFG 后,观察到了再生的神经轴突沿 AFG 纤维的定向延伸,表明 AFG 可有效促进脊髓损伤的修复。

研究表明,血管组织可以为新生神经提供必要的营养物质。因此,在前期基础上,作者课题组^[52]聚集“神

经血管再生微环境”的仿生构建,通过分子自组装技术将各类促血管和神经营养因子的短肽,如血管内皮生长因子、脑源性神经营养因子与 AFG 水凝胶结合,使该水凝胶进一步功能化,得到了可协同递送结构信号、力学信号和生物活性信号的自组装多肽-纤维蛋白多模态功能水凝胶支架(aligned fibrin/self-assembling peptide multimodal functionalized hydrogel scaffolds, AFG/ISAP)(图 3)。

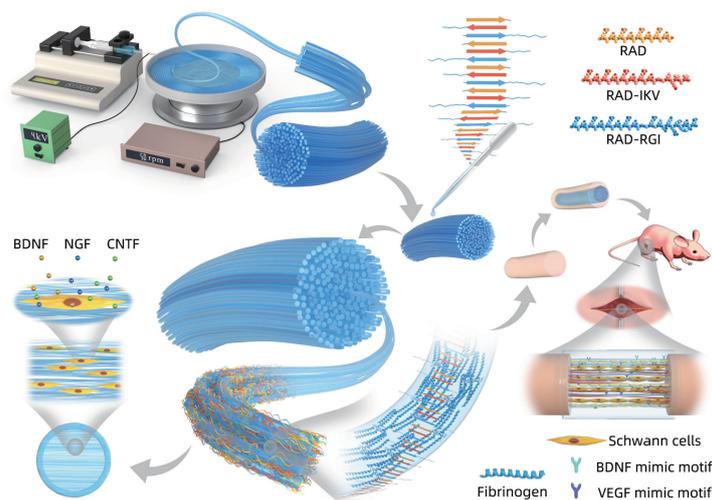


图 3 负载多模态信号的定向纤维蛋白/功能化自组装多肽水凝胶的构建及功能示意图^[52]

Fig. 3 Schematic diagram of the construction and function of aligned fibrin/functionalized self-assembling peptide hydrogel loaded with multimodal signals^[52]

体外细胞实验表明,多模态水凝胶 AFG/ISAP 与单独提供血管内皮生长因子或脑源性神经营养因子模拟肽活性信号的支架相比,能有效促进雪旺细胞的髓鞘化以及血管内皮细胞的粘附和增殖^[53]。进一步的动物实验中,免疫荧光染色、定量逆转录聚合酶链式反应和生物信息学分析结果均表明,多模态水凝胶 AFG/ISAP 可通过多模态信号的递送促进神经轴突和血管的协同再生,有效实现了大鼠 T9 脊髓半横断损伤和长距离周围神经损伤(15 mm)后的神经组织再生以及运动功能的恢复^[52, 54]。

除了“神经血管再生微环境”外,越来越多的研究表明,“干细胞机械力学微环境”对于调控干细胞的命运起到关键作用,这对于提升基于干细胞的神经损伤组织工程疗法的治疗效果具有重要意义。N-钙粘蛋白是一种存在于天然中枢神经系统的糖基化跨膜蛋白,是 NSC 细胞间粘附的识别位点,并影响 NSC 分化谱系。因此,作者课题组^[55]聚焦“干细胞机械力学微环境”,通过生化结合技术将 N-钙粘蛋白结合至 AFG 水凝胶进行功能化,得到 N-cadherin-Fc 修饰的多模态纤维蛋白水凝胶(aligned fibrin nanofiber hydrogel modified with N-cadherin-Fc, AF-

GN)支架,并将该水凝胶支架用于递送 NSC 治疗脊髓损伤。体外实验结果显示,与未经修饰的 AFG 支架相比,AFGN 支架可通过释放 N-钙粘蛋白生物活性信号,增强 NSC 对 AFGN 支架定向纳米纤维结构和软基质的机械力学感应,有效促进 NSC 在 AFGN 支架上的粘附、沿支架纤维方向的细胞骨架延伸以及神经元方向分化(图 4)。体内实验结果显示,AFGN 可通过递送多模态协同调控信号为移植的 NSC“量身定制”生长微环境,精准调控移植 NSC 的命运,促进移植 NSC 在脊髓损伤区域的驻留、长期存活、免疫调节和向神经元方向分化并与宿主整合,在大鼠脊髓全横断损伤模型中取得了良好的治疗效果。

设计具有多模态调控信号的生物材料可精准调控神经再生过程,而外部刺激信号也可以作为多模态信号的一部分,与生物材料联合应用起到“协同增效”的作用。例如,磁刺激信号具有无痛、无创和深部穿透的特点,且具有调节神经细胞行为、神经保护和促进损伤后轴突再生等作用^[56]。因此,作者课题组^[57]聚焦“磁响应再生微环境”,在静电纺丝的过程中使 AFG 内部嵌入均匀的磁性纳米颗粒,开发了一种磁响应性定向纳米纤维水凝胶。动物实验结果表明,在大鼠脊髓全横断损伤区域移

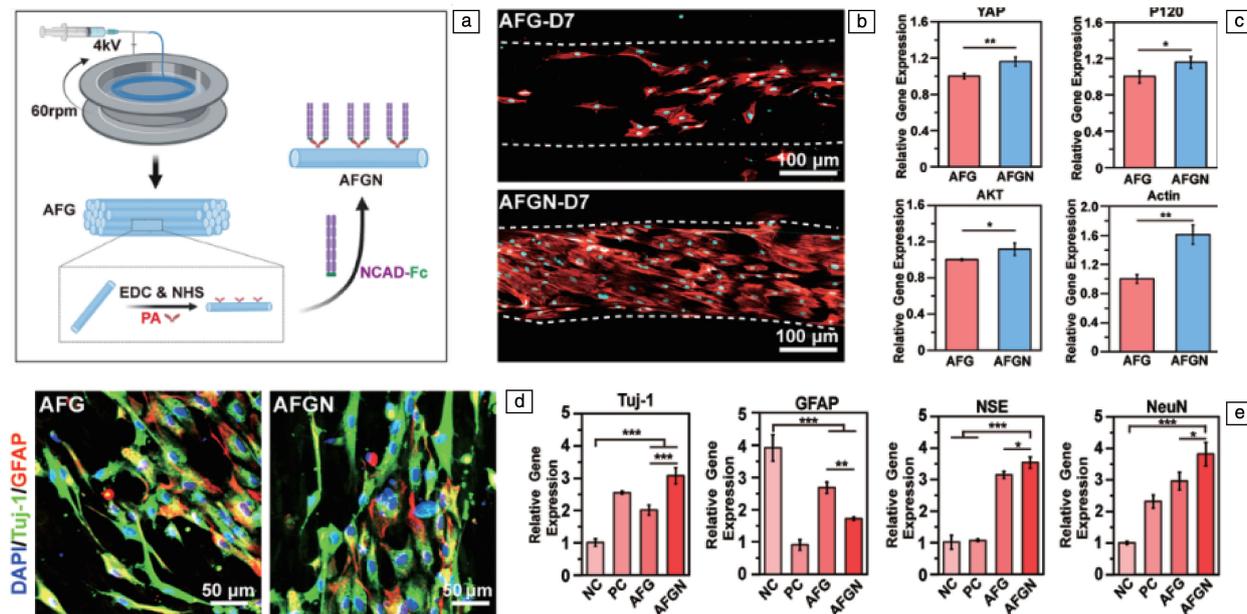


图4 N-cadherin-Fc 修饰的多模态纤维蛋白水凝胶 (AFGN) 调控神经干细胞命运^[55]: (a) AFGN 水凝胶的制备, (b) AFGN 水凝胶显著促进神经干细胞粘附, (c) AFGN 水凝胶显著促进神经干细胞的力学传感相关基因表达, (d) AFGN 水凝胶促进神经干细胞分化为神经元与星形胶质细胞, (e) AFGN 水凝胶显著上调神经干细胞的神经元相关基因表达

Fig. 4 Aligned fibrin nanofiber hydrogel modified with N-cadherin-Fc (AFGN) loaded with multimodal signals regulate the fate of neural stem cell^[55]: (a) the construction of AFGN hydrogel, (b) AFGN hydrogel significantly promotes neural stem cell adhesion, (c) AFGN hydrogel significantly promotes mechanosensing-related gene expression in neural stem cells, (d) AFGN hydrogel promotes neural stem cell differentiation into neurons and astrocytes, (e) AFGN hydrogel significantly upregulates neuron-related gene expression in neural stem cells

植磁响应性定向纳米纤维水凝胶并在局部施加外部磁场后, 该水凝胶可有效响应外部磁场信号的刺激, 促进脊髓全横断大鼠损伤后的神经血管协同再生及运动功能重建, 证实了这种多模态信号协同递送的神经组织工程疗法的优越性。

5 结语

随着生物医用材料科学与工程进入“纳米”、“生物”和“智能”时代, 组织工程与再生医学领域正在发生革命性变化。新一代生物医用材料向着功能化、个性化、智能型和再生型的趋势发展。生物材料在组织工程与再生医学领域应用中的核心作用在于为组织/细胞构建适宜的“再生微环境”, 提供必要的指导性细胞调控信号, 引导组织的再生重塑过程。基于生物材料的多模态组织工程策略可通过递送多重协同调控信号, 实现对损伤区微环境和再生过程相关细胞命运的精准有序调控, 激活组织再生潜能, 具有广阔的应用前景。

天然组织/器官的生长发育和损伤修复过程都是一个多种细胞参与的、具有鲜明时空调制属性的复杂过程。因此, 在损伤后组织/器官再生的过程中, 巧妙利用生物材料复现组织或器官生长发育的动态过程和关键调控靶点, 使损伤组织按照“正确”的方向进行修复, 避免无功

能或病理性新生组织的形成, 进而实现损伤后组织的精准再生与功能重建。目前, 设计并优化生物材料, 使该材料负载具有时间和空间双重异质性的调控信号, 从全周期组织再生修复的视角精准调控细胞的动态行为, 进而促进组织重塑, 是未来组织工程和再生医学研究的重要方向, 仍存在巨大挑战。

近年来, 基于对天然组织细胞微环境和发育生物学理解的不断深入, 解析并仿生组织形成过程中细胞所处环境的关键信息, 可以为多模态组织工程材料的设计提供灵感。生物材料为组织再生修复营造“多功能集成式的再生微环境”, 例如神经血管营养微环境、免疫微环境、抗衰微环境、力学微环境等。显而易见, 新的策略势必增加了生物材料设计的“复杂性”, 因此解析并筛选出关键的再生调控信号, 并揭示单一调控信号的作用机制尤为重要。不仅如此, 实现多模态再生调控信号在生物支架材料上的有效整合和协同作用, 也是研究的重要内容。

除此以外, 生物3D打印技术在多模态组织工程支架的制造中展示了不可比拟的优势和巨大的潜力。3D打印技术可以实现异质性成分和结构的精准控制, 更好地实现多模态信号的集成, 有望构建高度仿生智能化生物材料, 并推动组织工程技术向着更高效、更先进、更智能的方向发展。同时, 载细胞打印有助实现仿“生活”组织

的制造,进一步实现“细胞微环境”和“非细胞微环境”的协同。

总之,基于生物材料的多模态组织工程策略将充分发挥生物材料的生物学效应,实现生物材料对干细胞、免疫细胞、组织特异性细胞的功能调控,协同促进组织再生修复和功能重建。未来有望在诸如神经等复杂组织的再生修复中发挥积极作用,甚至复杂器官的重建也将成为可能。

参考文献 References

- [1] VACANTI J P, MORSE M A, SALTZMAN W M, *et al.* *Journal of Pediatric Surgery*[J], 1988, 23(1/2): 3-9.
- [2] CHRISTMAN K L. *Science*[J], 2019, 363(6425): 340-341.
- [3] AUGUSTINE R, DALVI Y B, NATH V Y, *et al.* *Materials Science and Engineering: C*[J], 2019, 103: 109801.
- [4] YU K, HUANGFU H, QIN Q, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2022, 14(41): 47052-47065.
- [5] CHACHLIOUTAKI K, KARAVASILI C, ADAMOUDI E, *et al.* *Biomaterials Advances*[J], 2022, 133: 112723.
- [6] LIU H, DU Y, YANG G, *et al.* *Advanced Healthcare Materials*[J], 2020, 9(23): 2000727.
- [7] ZHAO Y, LIU J, LIU S, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2023, 26: 249-263.
- [8] PAN T, SONG W, XIN H, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2022, 10: 1-14.
- [9] VENTRE M, CAUSA F, NETTI P A. *Journal of the Royal Society Interface*[J], 2012, 9(74): 2017-2032.
- [10] RAHMATI M, SILVA E A, RESELAND J E, *et al.* *Chemical Society Reviews*[J], 2020, 49(15): 5178-5224.
- [11] AMANI H, ARZAGHI H, BAYANDORI M, *et al.* *Advanced Materials Interfaces*[J], 2019, 6(13): 1900572.
- [12] MANO J F. *Materials Letters*[J], 2015, 141: 198-202.
- [13] TOOLE B P. *Journal of Internal Medicine*[J], 1997, 242(1): 35-40.
- [14] LOUDERBOUGH J M, SCHROEDER J A. *Molecular Cancer Research* [J], 2011, 9(12): 1573-1586.
- [15] REN Y J, ZHANG H, HUANG H, *et al.* *Biomaterials*[J], 2009, 30(6): 1036-1044.
- [16] METWALLY S, STACHEWICZ U. *Materials Science and Engineering: C*[J], 2019, 104: 109883.
- [17] CUI H, WANG W, SHI L, *et al.* *Small Methods* [J], 2020, 4(12): 2000573.
- [18] MITRA S P. *Journal of Surface Science and Technology*[J], 2020, 36: 7-38.
- [19] LAMPIN M, WAROCQUIER C, LEGRIS C, *et al.* *Journal of Biomedical Materials Research Part A*[J], 1997, 36(1): 99-108.
- [20] LAI Y, PAN F, XU C, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2013, 25(12): 1682-1686.
- [21] HOTCHKISS K M, CLARK N M, OLIVARES-NAVARRETE R. *Biomaterials*[J], 2018, 182: 202-215.
- [22] ABARICIA J O, SHAH A H, CHAUBAL M, *et al.* *Biomaterials*[J], 2020, 243: 119920.
- [23] MABROUK M, BEHEREI H H, DAS D B. *Materials Science and Engineering: C*[J], 2020, 110: 110716.
- [24] YANG J, YANG K, MAN W, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2023, 25: 160-175.
- [25] LUO J, WALKER M, XIAO Y, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2022, 15: 145-159.
- [26] DALBY M J, GADEGAARD N, OREFFO R O C. *Nature Materials* [J], 2014, 13(6): 558-569.
- [27] ABBASI N, HAMLET S, LOVE R M, *et al.* *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*[J], 2020, 5(1): 1-9.
- [28] PEI B, WANG W, FAN Y, *et al.* *Regenerative Biomaterials* [J], 2017, 4(4): 257-268.
- [29] WEN J H, VINCENT L G, FUHRMANN A, *et al.* *Nature Materials* [J], 2014, 13(10): 979-987.
- [30] LEE J H, PARTHIBAN P, JIN G Z, *et al.* *Progress in Materials Science*[J], 2021, 117: 100732.
- [31] FU J, LIU X, TAN L, *et al.* *Acta Biomaterialia*[J], 2020, 101: 152-167.
- [32] LIAN M, SUN B, HAN Y, *et al.* *Biomaterials* [J], 2021, 274: 120841.
- [33] YI B, XU Q, LIU W. *Bioactive Materials*[J], 2022, 15: 82-102.
- [34] GUIMARÃES C F, GASPERINI L, MARQUES A P, *et al.* *Nature Reviews Materials*[J], 2020, 5(5): 351-370.
- [35] GHOUSE S, REZNIKOV N, BOUGHTON O R, *et al.* *Applied Materials Today*[J], 2019, 15: 377-388.
- [36] SYVERUD B C, VANDUSEN K W, LARKIN L M. *Cells Tissues Organs*[J], 2016, 202(3/4): 169-179.
- [37] EUGENIS I, WU D, RANDO T A. *Biomaterials* [J], 2021, 278: 121173.
- [38] ZHU J, YANG S, QI Y, *et al.* *Science Advances*[J], 2022, 8(13): eabk0011.
- [39] LI M, BAI J, TAO H, *et al.* *Bioactive Materials* [J], 2022, 8: 309-324.
- [40] KWAK G, CHENG J, KIM H, *et al.* *Small* [J], 2022, 18(15): 2200060.
- [41] GELMI A, SCHUTT C E. *Advanced Healthcare Materials*[J], 2021, 10(1): 2001125.
- [42] KONG Y, DUAN J, LIU F, *et al.* *Chemical Society Reviews*[J], 2021, 50(22): 12828-12872.
- [43] DU Y, GUO J L, WANG J, *et al.* *Biomaterials* [J], 2019, 218: 119334.
- [44] ROWALD A, KOMI S, DEMESMAEKER R, *et al.* *Nature Medicine* [J], 2022, 28(2): 260-271.
- [45] LAVRADOR P, ESTEVES M R, GASPAR V M, *et al.* *Advanced Functional Materials*[J], 2021, 31(8): 2005941.
- [46] YUN H M, AHN S J, PARK K R, *et al.* *Biomaterials*[J], 2016, 85:

- 88-98.
- [47] LEI H, FAN D. *Chemical Engineering Journal*[J], 2021, 421: 129578.
- [48] HE W, REAUME M, HENNENFENT M, *et al.* *Biomaterials Science* [J], 2020, 8(12): 3248-3269.
- [49] SPOTNITZ W D. *World Journal of Surgery*[J], 2010, 34(4): 632-634.
- [50] BROWN A C, BARKER T H. *Acta Biomaterialia*[J], 2014, 10(4): 1502-1514.
- [51] YAO S, LIU X, YU S, *et al.* *Nanoscale*[J], 2016, 8(19): 10252-10265.
- [52] YANG S, ZHU J, LU C, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2022, 8: 529-544.
- [53] LU J, YAN X, SUN X, *et al.* *Nanoscale*[J], 2019, 11(42): 19943-19958.
- [54] MAN W, YANG S, CAO Z, *et al.* *Biomaterials* [J], 2021, 276: 120971.
- [55] YANG K, YANG J, MAN W, *et al.* *Advanced Fiber Materials*[J], 2023, 5: 1349-1366.
- [56] QIAN Y, CHENG Y, CAI J, *et al.* *Regenerative Medicine*[J], 2019, 14(10): 969-979.
- [57] YANG C Y, MENG Z, YANG K, *et al.* *Biofabrication*[J], 2023, 15(3): acdbec.

(编辑 费蒙飞)