

即将走入现实的组织工程器官

——实验室是怎样制造一个组织工程心脏的

本报记者 常丽君 综合外电

新视野

人们对心脏的急需程度排在第三位,紧随肾脏和肝脏之后。单在美国,每年就有大约3500人在排队等候,这对器官移植和生物工程都提出了极大挑战。随着越来越多的人需要心脏移植,研究人员正努力通过组织工程,在实验室里培养出新的“人造心脏”。这种工程心脏与目前的用钛合金和塑料制造的“人造心脏”不同,它用的是病人自己的干细胞,不会被病人的免疫系统排斥,从而有望解决困扰全世界的移植器官的缺陷问题。

器官:从科幻到实验室

当人们把多莉·泰勒叫做“弗兰肯斯坦”时,她并没有感到侮辱。“事实上,这对我而言更多的是恭维。”她说,她的研究工作证明,人们正在接近这种可能性。泰勒是得克萨斯州心脏研究所再生医学研究部主任。

《弗兰肯斯坦》是英国诗人雪莱的妻子玛丽·雪莱的科幻小说。“弗兰肯斯坦”是小说中一位疯狂科学家,他用许多碎尸块拼接成一个“人”,并用电将其激活。这个“人造人”心地善良、乐于助人却奇丑无比,最终因得不到社会的理解和同情而成为一个社会秩序的破坏者。

泰勒不得不承认,她和那位疯狂的科学家确有一比:她也会经常从刚死的人身上摘下器官,如心脏和肺,从细胞开始对其进行重新设计,试图让这些器官恢复生命,在活人体内重新跳动或呼吸。

组织工程领域的科学家希望造出全新的器官,用于移植而没有免疫排斥的风险。泰勒是这些人中的先锋。这种方法理论上很简单:首先从一个已死亡的器官上清除所有细胞——不一定是人的器官——然后把蛋白质支架留下来,重新放入与病人的免疫系统兼容的干细胞。

然而实际操作起来,这一过程却面临着诸多挑战。研究人员在培养和移植气管、膀胱等相对简单的空腔类器官方面,已经取得一些成功;但在培养实心器官时,如肾脏、肺等,这些器官要取得十几种类型的细胞,再把它们放到合适位置,同时还要培养出完整的血管网来维持它们生存。新器官必须是无菌的,如果接受它的病人很年轻,它还要能继续生长,至少在表面上,它能自我修复。最重要的是,它们必须能发挥功用——最理想的,当然是能工作一辈子。

心脏必须能持之以恒地跳动,每天泵出约7000升的血液,也没有可替换的备用品。心脏由心房、心室和瓣膜等多种不同类型的、专门化的心肌细胞构成。捐献的心脏则缺少这些,因为它们通常会因疾病、复苏措施等而被损坏,所以,如果能通过生物工程,稳定地供给在实验室培育出来的器官,将是极受欢迎的。

在制造小鼠心脏方面,泰勒曾领导过一些成功的实验,因此她对组织工程中的这一最终挑战充满了乐观:“我认为这是切实可行的,但我并不认为这是简单的。”她的一些同行则不那么乐观。卡罗莱纳州斯德哥尔摩研究所胸腔外科医师保罗·迈克奇阿尼里曾给一些病人移植过利用生物工程制造的气管。他认为,虽然在替换管状器官,如气管、动脉、食管等方面,组织工程可能成为一种常规手段,但对那些更复杂器官来说,情况却未必如此。

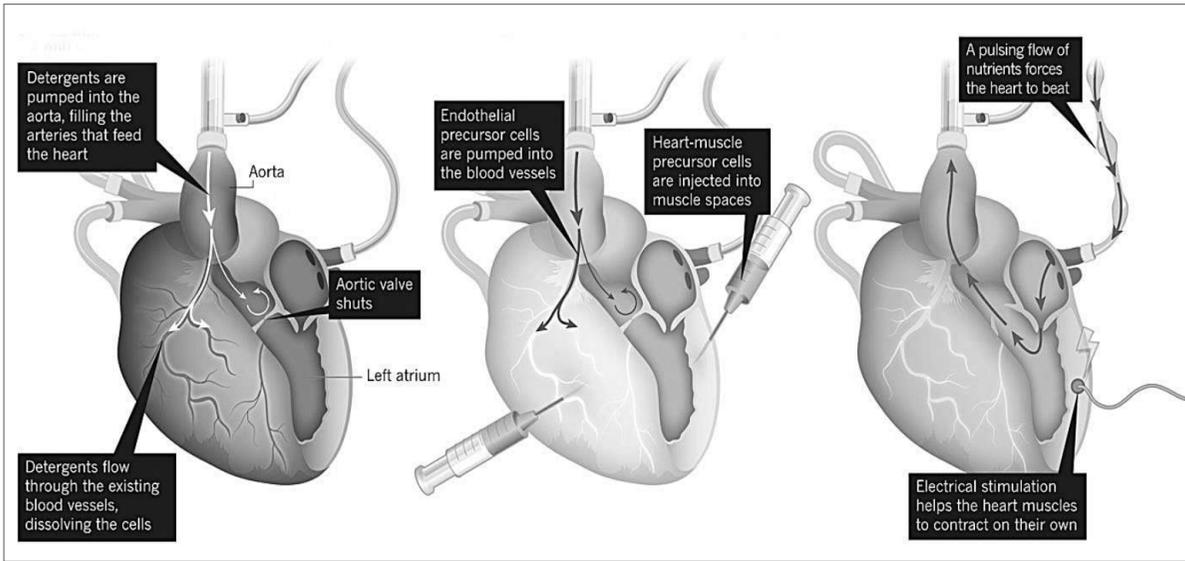
然而,就算这些尝试可能会失败,所付出的努力依然值得。宾夕法尼亚州匹兹堡大学外科医生兼研究员亚利扬德·索图-古特里兹说:“除了梦想制造移植器官以外,我们能从这些系统中学习到很多东西。”比如更好地理解心脏中的细胞组织、发现修复心脏的新方法等。

据英国《经济学家》杂志网站近日报道,以下5大创新性能源技术突破将有助于改变目前人类以化石能源为主的现状,改变我们获取能源的方式,确保我们的能源安全。

藻类制造的生物燃料:能效高

用玉米或甘蔗等可食用的农作物来制造生物燃料存在两大弊端:一是与粮争地,与人争食,对现在人类已不堪重负的粮食危机来说无疑是雪上加霜;另一方面也将给淡水供应带来巨大压力。藻类受命于危难之中,挺身而出。海藻不会占用土地和淡水,不与人类争粮,不与人类争地,只要有阳光和海水就能生长,甚至在废水和污水中也能生长。

科学家们的测算表明,每英亩藻类能生成数千加仑的汽油,而同样大小的土地种植出来的农作物只能生产区区数百加仑汽油,完全不可同日而语。不过,现在科学家们面



上图:要构建一个新的心脏,研究人员首先要从捐献心脏(左)上去除所有细胞,留下蛋白质支架,然后注入新细胞(中),新细胞在生长因子和机械刺激的影响下逐渐发育成熟(右)。

左图:一个经过细胞解离的人类心脏,正在等待注入前细胞。



支架:清理旧房变新居

10多年来,生物学家一直在努力,想在培养皿中把胚胎干细胞转变成会跳动的心肌细胞。再用一个外接的小型电动起搏器,让这些工程心脏细胞开始起步,并维持同步跳动几个小时。但要把培养皿中一团抽搐的细胞变成工作的心脏,还需要一个支架,才能把细胞有组织地排成一个三维物体。

或许最终,人们能用三维打印技术造出这种结构,就像年初演示的人造气管那样。然而在可预见的将来,即使用最尖端的机器,也“打印”不出人类心脏这么复杂的结构,尤其是那些错综复杂的毛细血管网。心脏需要毛细血管网来供给氧气和营养,并运走深层细胞所产生的废物。“血管分布是主要的挑战。”北卡罗莱纳州威克森林大学泌尿科医师安东尼·埃特拉说。他给病人

移植过生物工程制造的膀胱,目前正致力于培养肾脏。

对于未来的“心脏制造商”而言,主要技术就是再次利用生物以往造出来的那些东西。马萨诸塞州总医院外科医生、再生医学研究员哈拉尔德·奥特演示了一种他开发出来的方法,泰勒也在实验和改进这种方法。

在一个玻璃和塑料制成的像数似的容器中,几根塑料管子悬着一个新鲜的人类心脏。附近有一个泵,通过一根管子把清洗液安静地输送到心脏的主动脉中。当液流压迫使主动脉瓣闭合时,清洗液就被送往整个血管网。这些血管网曾经滋养着心肌细胞,直到它们的主人在几天前去世。奥特解释说,整个过程大约需要一个星期,清洗液就会除掉脂类、DNA、可溶蛋白、糖和几乎所有心脏产生的其他细胞物质,只留下一堆由胶原蛋白、层粘连蛋白及其他结构蛋白组成的网孔。这就是曾把一堆细胞排列成一个器官的“细胞外基质”。

用作支架的心脏不一定是人类的,猪的心脏也很有前景:它们包含了细胞外基质的所有关键成分,而且不大可能携带人类疾病,罕有因疾病或复苏术而被削弱的。“猪的组织比人类的更安全,几乎可以无限供给。”匹兹堡大学再生医学研究员斯蒂芬·巴蒂莱克说。

但复杂的是怎样确保清洗液所溶解的材料数量刚刚好。奥特说,如果去除的太少,基质中可能会残留一些细胞表面分子,而这可能引起接受者免疫系统的排斥;去除太多,可能会失去了关键蛋白和生长因子,而这些蛋白和生长因子会告诉“新来的”细胞该黏附在哪里,该怎样做等。“如果你用一种更温和的载体和寿命期更短的框架,可能会使器官改变形状。”托马斯·吉尔伯特说。他在马里兰州哥伦比亚一家名为ACell的公司从事细胞分解研究,为再生医学生产细胞外基质产品。

通过反复实验,研究人员在数百个心脏及其他器官

上按比例增加清洗液的浓度、时间和压力,改进了这一细胞分解过程。这可能是“器官生产事业”发展得最好的阶段,但这只是第一步。下一步,就是请人类细胞来“入住”支架了。

细胞:入住新居问题多

“重新细胞化”也带来了大量难题,伊利诺斯州西北大学范伯格医学院外科医师詹森·沃特海姆说:“第一,我们要用什么细胞?第二,要用多少细胞?第三,该用成熟细胞、胚胎干细胞还是诱导多能干细胞(iPS细胞)?最佳的细胞来源是什么?”

退一步来说,即使是成熟细胞,情况也很复杂的。“你不可能得到一个成人的心脏拿来培养扩增”,泰勒说,“如果能的话,根本就不会有这次谈话了。”——如果损坏的心脏可以自行修复,也就无需心脏移植了。

大部分研究人员是用两种或更多种细胞混合,比如用内皮前细胞排列成血管,用肌前细胞生成房室壁。奥特则通过诱导多能干细胞来获取这些细胞。诱导多能干细胞是利用生长因子将成熟细胞重新编程,使其回到类似于胚胎干细胞的状态。成熟细胞可以从将要接受器官的病人身上取得,这样制造的器官就能和病人的免疫系统相配。

从理论上说,诱导多能干细胞法能为病人提供一个新的心脏,拥有全部的细胞类型,包括血管细胞和多种心肌细胞。但实际上,操作起来却会陷入麻烦。问题之一就是心脏的大小。这一数字的重要性被大大低估了,奥特说,“它意味着要准备100万个细胞,1亿个细胞,还是500亿个细胞?”当在一个成熟的心脏支架上,把诱导多能干细胞重新变成胚胎再次发育时,研究人员也不能确定各类细胞是否长势良好。

当新细胞在支架上“入住”后,一些未成熟细胞会定植并开始生长。但要让它们变成功能健全、跳动的心脏,需要的不仅仅是氧化媒介和生长因子。“细胞能感知它们周围的环境,它们不仅能感知生长因子,还能感知软硬和机械压力。”明尼苏达州立大学的安吉拉·帕诺斯卡蒂斯-莫塔里说,这种感知能力会驱使细胞按合适的发育路径生长。他正致力于培养出移植用的组织工程师。

因此来说,研究人员必须把心脏放在一个生物反应

器中,模拟跳动的感觉。奥特的生物反应器是结合了电信号(类似于起搏器),帮助那些在支架上定植的跳动着的心肌细胞,使它们跳动的频率和由一个泵引发的生理跳动的节律同步化。但在模仿人体条件这方面,研究人员面临着漫长持久战,比如心律与血压的变化、使用药物等。“身体对事物和条件变化的反应是如此迅速,要在一个生物反应器中模仿它几乎是不可能的。”巴蒂莱克说。

泰勒和奥特首次开发出了生物反应器,当时是用小鼠的心脏进行细胞分解与重新入住。经过在生物反应器中呆了8天到10天后,那个心脏终于能自己跳动了,还产生了大约相当于一个正常成年小鼠心脏的2%的泵流量。泰勒说,到目前为止,她已经让取自小鼠和更大动物的心脏达到了正常泵流量的25%,虽然她尚未公布这一数字。她和奥特相信,他们走的道路是正确的。

跳动:最后挑战未圆满

最后的难题也是一个最大的挑战:把一个新培养出来的工程心脏放入一个活动物体内,并让它长期跳动。

血管系统的完整健全是第一道障碍。细胞外基质是滋养心脏细胞的基础,任何一小点的裸露凝结对整个器官或动物本身来说,都可能是致命的。“你需要的是一个非常好的、排列着每一种血管的内皮,否则就会出现凝块或漏损。”吉尔伯特说。

奥特曾演示过工程器官能存活一段时间。他的研究小组曾经给小鼠移植过一个生物工程肺,显示了这个肺能支持动物的气体交换,但气体空间很快就被液体所充满。今年初,奥特小组还报告移植了一个小鼠的工程肾脏,存活下来且没有凝块,但它过滤尿液的能力还很小,可能是因为培养过程中产生的细胞类型不够,未能满足肾脏正常功能的需要。

奥特小组还和其他研究人员一起,把重新构造的心脏移植到小鼠体内,通常是在脖子、腹部或小鼠自己的心脏旁边。虽然他们能用血液滋养心脏,并使它跳动一段时间,却还没有一个心脏能支持泵血功能。而且,如果他们把实验室制造的心脏移植到比小鼠更大的动物体内,还要证明该心脏有更强的功能。

因为这是个心脏,“你必须一开始就能运行良好,从移植那一刻开始,你不可能用一个泵流量仅有正常心脏1%或5%的工程心脏,然后看看有什么差异”,再提出一个参考的泵效率值,这里能允许的误差空间非常小,巴蒂莱克说。“我们还只是刚刚起步”,帕诺斯卡蒂斯-莫塔里说,“我们目前的处境,就像10年前人们面对心脏移植。”

奥特及其他研究人员用细胞分解法来培育心脏,这已经预示了以组织为基础的瓣膜、部分心脏及其他器官的改良和发展。比如,一个生物工程瓣膜可能会比机械的或死亡组织的瓣膜工作更长时间,因为它们有和病人一起成长、自我修复的潜能。其他器官可能不需要完全替换。“如果在下个5年到7年内,你还没看到医学已能移植至少一部分动脉、肺叶或肝叶,那我才会感到吃惊。”巴蒂莱克说。

据泰勒推测,采用部分替换的方法可能会帮助那些有严重心脏缺陷的病人,如左心发育不全综合征患者,这种疾病有一半心脏严重发育不全。要恢复那一半,她说,“从根本上迫使你去做你所需的部分。”

所有这些付出的努力,都能为人们提供宝贵经验和教训,推动心脏细胞疗法的发展。比如,研究人员正在学习怎样才能让心脏细胞在三维空间里发育良好,并发挥出本身作用。将来,部分支架,不管是人造的还是来自尸体的,都能让新细胞在心脏受损部位“安家落户”,像补丁那样修复它。

再担心燃料储存空间的问题。

高效的太阳能电池:转化效率高

目前商用的太阳能电池板将太阳能转化为电能的效率不足25%。美国国防部高级研究计划局(DARPA)正在进行的“超高效太阳能电池(VHESC)”研发项目或许可以让人们得到转化率达40%甚至更高的太阳能电池,彻底改变电力的生产方式。

先进的核能:惰性气体做冷却剂

要让核反应堆工作并确保安全,冷却是一个必不可少的过程。大部分核反应堆都使用大量水做冷却剂。而新的核反应堆则可能用惰性气体代替水做冷却剂或者用对流传水泵。

五大创新性能源技术突破

本报记者 刘霞 综合外电

属电池。液态金属电池的构造其实很简单,两边为液态金属电极,中间夹着熔盐。在未来某一天,液态金属电池有望产生像太阳能这样的可再生能源,使太阳能电池板和风力涡轮机上的能量存储变得更容易,有助于科学家们建造更可靠的电网。

锂空气电池:蓄电能力为锂电池的10倍

目前人们广泛使用的锂离子电池在化学组成上缺

乏汽油的能量密度,当电动汽车使用这种电池时,一次充电只能行驶有限的里程,因此,锂离子电池需要更好的化学组成成分。

锂空气电池——用空气中的氧气取代了金属氧化物——应运而生。锂空气电池的蓄电能力为性能最好的锂离子电池的10多倍。锂空气电池的发电原理是,将锂金属氧化产生锂离子和电子,锂离子、电子与空气中的氧分子进行还原反应,从而产生电能。由于空气随处可得,人们可把锂空气电池做得更轻、更小,不必

