

组织工程心脏瓣膜支架材料的研究与进展**☆

邹明晖, 董念国

Research and progress of scaffold materials for tissue engineered heart valves

Zou Ming-hui, Dong Nian-guo

Abstract

BACKGROUND: Tissue engineered heart valves might bear promising surgical solutions of valvular heart disease for overcoming the limitations of biological and mechanical heart valve substitutes. Scaffolds play a central role in the tissue engineering. However, researchers often encounter an enormous variety of choices when selecting scaffolds for tissue engineered heart valves.

OBJECTIVE: To highlight the role of extracellular matrix and its interactions with cells in tissue dynamics, and to review the major scaffolding materials which are used widely by describing their merits and disadvantages.

METHODS: An online search of Pubmed database was performed using key words of "heart valves, tissue engineering" in Mesh for articles published between January 2000 and August 2009. A total of 186 literatures were screened out, including 34 reviews and 152 experimental studies. Among them, 39 articles which were related to scaffolding materials of tissue engineered heart valve, published in authorized journal and considered to be a representative, were selected.

RESULTS AND CONCLUSION: Natural scaffolds have inimitable biomimicry because of their good biocompatibility and three-dimensional microstructure compared to other materials. Synthetic degradable polymer materials have attracted the attention of researchers due to their well controllability, absorbability and biomechanical properties. The composite scaffold materials of synthetic polymer and natural materials are a potential alternative and has a promising application prospect.

Zou MH, Dong NG. Research and progress of scaffold materials for tissue engineered heart valves. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(29):5471-5474. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 组织工程心脏瓣膜有望克服生物瓣膜和机械瓣膜的缺点而从根本上解决瓣膜病外科面临的问题。其中, 支架材料扮演着关键角色, 而选择何种支架材料是经常困扰研究者的难题。

目的: 文章在强调细胞外基质与细胞的相互作用在组织动力学中有重要作用的基础上, 对目前广泛使用的支架材料及其优缺点进行简要综述。

方法: 使用 Pubmed 文献检索数据库, 采用医学主题词检索, 检索词为“心脏瓣膜; 组织工程”, 时间范围为 2000-01/2009-08, 语言限定为英文。共检索到 186 篇文章, 其中综述 34 篇, 实验研究 152 篇。选择文章主要内容与组织工程心脏瓣膜支架材料直接相关的、针对性强、代表性好、相关领域权威杂志的文章共 39 篇进行综述。

结果与结论: 天然支架材料因其优越的生物相容性和三维空间构象, 具有其他材料不可比拟的仿生性。合成可降解高分子材料具有良好的可控性和力学性能也备受研究者青睐, 而将天然材料和高分子材料融合一体构建的复合支架材料为组织工程心脏瓣膜的研究提供了新的策略和方向, 具有广阔的应用前景。

关键词: 心脏瓣膜; 组织工程; 支架材料; 综述文献; 生物材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.29.038

邹明晖, 董念国. 组织工程心脏瓣膜支架材料的研究与进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(29):5471-5474. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Zou Ming-hui☆, Studying for doctorate, Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China zoushuguang2008@163.com

Correspondence to: Dong Nian-guo, Professor, Doctoral supervisor, Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No.30872540*, "863" Project, No.2009AA03Z420*

Received: 2010-03-07 Accepted: 2010-04-26

0 引言

组织工程心脏瓣膜(tissue engineering heart valve, TEHV)是应用工程学和生命科学的原理和方法构建具有生理功能和生物活性的瓣膜替代物^[1]。其主要构建策略是让种子细胞在天然或合成可降解高分子支架材料表面黏附, 经由或不经由体外应力场培养, 随着种子细胞的迁移、增殖、分化和细胞外基质的合成、重构, 支架材料降解吸收, 同时形成具有合适力学性能的心脏瓣膜^[2]。理想的TEHV应该具有良好的组织

相容性, 无免疫原性, 无促凝活性, 更重要的是, 应该具备合适的力学性能, 能够生长和修复。支架材料、种子细胞和两者之间的相互作用是构建TEHV三大基本要素, 其中支架材料是仿生学模拟的主要靶点, 支架与细胞的相互作用是核心环节。然而, 支架材料进展滞后严重影响着TEHV的应用研究, 主要表现在细胞与支架材料的相互作用不够协调, 支架材料不能提供足够的细胞黏附、增殖、分化的结合位点和分子信号, 从而导致支架内皮化不完全, 细胞外基质合成及重构不足以耐受血流动力学, 同时, 炎性细胞浸润、血小板黏附活化、血栓形成, 导致瓣膜钙化、衰败。

华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管外科, 湖北省武汉市 430022

邹明晖, 男, 1981年生, 湖北省随州市人, 华中科技大学在读博士, 主要从事心脏瓣膜组织工程研究。
zoushuguang
2008@163.com

通讯作者: 董念国, 教授, 博士生导师, 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管外科, 湖北省武汉市 430022

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225
(2010)29-05471-04

收稿日期: 2010-03-07
修回日期: 2010-04-26
(220100307005/M·Y)

随着材料科学与工程学的快速发展, 组织工程心脏瓣膜支架材料的研究已取得巨大进展。本文针对目前最常用的支架材料、新型材料和未来面临的挑战作一简要综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 第一作者于2009-08使用计算机检索pubmed文献数据库, 采用医学主题词检索, 检索词为“心脏瓣膜; 组织工程”, 时间范围为2000-01/2009-08, 语言限定为英文。共检索到186篇文章, 其中综述34篇, 实验研究152篇。

1.2 入选标准 ①文章主要内容与组织工程心脏瓣膜支架材料直接相关的文章。②针对性强、代表性好的文章。③相关领域权威杂志的文章。

1.3 质量评估 文献筛选和质量评价由第一作者独立进行, 如有分歧, 则通过讨论或由审阅者协助解决。计算机初检得到英文文献186篇。阅读标题和摘要进行初筛, 保留39篇文献归纳总结。

2 结果

2.1 细胞与细胞外基质相互作用的重要性 正常组织器官结构与功能的维持、组织的损伤与修复均依赖于细胞与细胞及细胞与细胞外基质的相互作用。从结构上讲, 细胞外基质呈现为含有多微孔纤维网状结构的水凝胶状态, 主要含有3类效应分子: 不可溶性大分子(如胶原蛋白、糖蛋白、纤连蛋白等, 又称为物理信号); 可溶性大分子(如生长因子、细胞因子、趋化因子等); 细胞表面受体等^[3]。这些效应分子决定了细胞的黏附、迁移、增殖、分化、凋亡, 细胞外基质的合成及重构, 以及组织细胞的修复与再生。心脏瓣膜的细胞成分主要为内皮细胞和间质细胞^[4], 而细胞外基质则主要含有胶原蛋白、弹性蛋白和葡胺聚糖。心脏瓣膜在发育与成熟过程中, 内皮细胞间充质转化是关键步骤, 涉及多种生长和转录因子。内皮细胞经间充质转化后形成瓣膜间质细胞(valvular interstitial cells, VICs), 并呈现肌纤维母细胞表型, 如表达 α -SMA、MMP-13、SMemb, 从而对细胞外基质进行重构^[5-6]。瓣膜一旦发育成熟, VICs将呈静息状态, 细胞密度也进行性降低。但在病理(如瓣膜修复与适应)状态下, VICs将重新激活呈现肌纤维母细胞表型, 参与细胞外基质重构^[7]。因此, 深入研究细胞与细胞及细胞与细胞外基质的相互作用在TEHV的研究过程中将取决细胞组织是小肠黏膜下层, 因其可吸收 性好, 不需要种植细胞, 动物实验和人体实验均表明能很

定性作用。

2.2 天然支架 早期研究多采用冷冻保存同种瓣膜, 然而, 研究发现, 随着植入时间延长, 瓣膜细胞完整性下降, 胶原含量丢失, 结构错乱, 炎症细胞浸润严重, 钙化明显, 瓣膜衰败较快。其原因被认为是瓣膜内皮细胞和间质细胞引发机体免疫反应。此外, 同种瓣膜缺乏自我修复生长能力限制了其临床应用。因此, 降低瓣膜移植物的免疫原性, 而保留其生长修复能力成为研究热点。目前被广泛研究的天然支架材料主要有去细胞组织支架和纯化细胞外基质成分支架。

去细胞心脏瓣膜支架多采用异种心脏瓣膜组织, 经离子型去污剂(如SDS)、非离子型去污剂(如 Triton X-100)、胰酶或去熊氧胆酸等处理, 消除其细胞成分, 保留细胞外基质, 进而消除了其免疫原性, 保留了天然瓣膜的三维空间结构和细胞外基质的超微结构, 也部分保留了细胞黏附生长发育所需的生物信号, 可促进再内皮化, 因此具有其他材料不可比拟的仿生性而备受研究者青睐^[8-9]。虽然Synergraft支架早期的临床失败给去细胞瓣膜的临床应用蒙上巨大阴影, 但是, 经过数年研究改进, 目前猪去细胞瓣临床应用已取得重大进展, 如Autotissue Matrix P去细胞瓣膜已有数百例应用于临床, 中期随访结果良好。此外, 尽管人去细胞瓣膜也有临床应用报道, 但获取来源受法律、伦理等诸多限制, 应用范围有限。尽管如此, 有研究发现, 经去细胞、低温处理获得的去细胞瓣, 弹性蛋白变性, 胶原纤维部分断裂, 胶原交联减少, 机械强度有所下降, 某些细胞外基质成分丢失, 影响种子细胞黏附和增殖^[10-11]。此外, 异种去细胞瓣仍存在传播病原体的风险。因此, 对天然支架材料的交联改性已成为重要的研究方向, 通常将生物活性分子经由化学反应结合于组织骨架分子^[12]。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽是源于纤连蛋白信号结构域的短肽序列, 能有效介导细胞与细胞外基质的黏附和激活, 因此被广泛应用^[13-15]。另一种改性方法通常经由交联剂在组织骨架分子内部(分子内交联)或分子之间(分子间交联)形成共价键完成。碳化二亚胺(EDC)是一种常见的水溶性交联剂, 通过介导蛋白质侧基内羟基与羧基间酯键形成而广泛用于蛋白质之间的交联改性。Park等^[16]使用碳化二亚胺对胶原/透明质酸支架进行交联, 结果发现多孔结构得以保留, 且耐受酶性分解能力大为提高。新近针对去细胞瓣的碳化二亚胺改性研究也得到相似结果^[17]。另一种值得一提的去

快被宿主重构,具有一定的临床应用前景^[18-19]。

纯化细胞外基质成分通常被制备成水凝胶而作为组织工程支架材料。以胶原蛋白凝胶为支架,并种植血管内皮细胞或者平滑肌细胞,构建组织工程心脏瓣膜的研究已有大量报道。其基本过程类似于组织创伤愈合,细胞进入凝胶,爬行,增殖,并挤压凝胶,以增加其密度和力学性能。以纤维蛋白凝胶、透明质酸凝胶为支架的研究也取得类似的效果,并可以提高细胞种植效率,获得均一的细胞分布^[20]。但这类支架材料的缺点在于细胞/凝胶的过度收缩、营养物质的不足导致的细胞坏死或凋亡^[21]。

2.3 可降解高分子合成材料支架 可降解高分子合成材料能够作为种子细胞临时生长的支撑,并随着种子细胞的生长、增殖,新细胞外基质的产生而逐步降解。此外,其可控性好,易于合成,因此具有广阔的临床应用前景。聚亚氨酯是生物医学材料中相对成功和使用较多的材料之一。聚亚氨酯具有双相超微结构:硬的晶体结构和软的弹性结构,其二者的比例决定了聚亚氨酯的某些重要特性,如硬度。其优良的血液相容性、血流动力学特性和力学强度使得聚亚氨酯成为一种备受关注的研究组织工程心脏瓣膜的材料^[22]。然而,聚亚氨酯长期应用的主要缺点是仍存在生物稳定性欠佳,容易钙化等。其他用于组织工程心脏瓣膜研究的可降解高分子多聚物合成材料主要有聚乙醇酸(PGA)和聚乳酸(PLA)及其共聚物、P3HB/P4HB及其共聚物、聚羟基烷酯(PHA)等^[23]。聚乙醇酸是被美国食品药品监督管理局批准的第一批可用于临床的可降解高分子合成材料,但其降解速度过快,不能与组织形成速度匹配,且其柔韧性和可塑性欠佳,正在被逐步抛弃;聚羟基烷酯虽然机械强度高、组织相容性好,但存在细胞黏附性差,降解速度过慢等缺点^[24]。因此,尽管这些材料在多项动物模型中取得令人鼓舞的结果,然而在调节细胞黏附和三维组织重构方面的表现仍然不能令人满意。此外,合成材料降解的不彻底及生物相容性欠佳导致炎性细胞浸润,组织纤维化或瘢痕形成,最终导致瓣膜衰败或失功能。随着对细胞与细胞外基质相互作用的重要性的认识不断加深,科学家已经意识到,理想的高分子合成材料支架不仅应该具有较好的相容性(包括组织相容性和血液相容性)、高度多孔的超微结构(便于细胞的生长、营养物质的供应和代谢废物的移除),而且应具有诱导细胞黏附、迁移、增殖和分化以及细胞外基质合成与重构的潜能^[25]。因此,能模拟细胞外基质功能的生物活性材料的研究应运而生。对合成材料的改性可分为表面改性和整体改性。表面改性一般仅涉及细胞在二维空间的黏附、扩散、增殖、分化;整体改性则更好地模拟了天然细胞外基质的三维结构,为细胞的生长提供了更好的微环境^[26]。因此,目前研究热点集中于将生物模拟成分(如细胞黏附配体、生长因子结合位点、酶解位点等)整合于合成材料以期得到能模拟细胞外基质功能的生物材料,如能结合和释放可溶性效

应分子材料、对刺激敏感或温度敏感材料等^[27-29]。

2.4 新型复合支架 新型复合支架结合了天然材料和合成材料的优点,使天然材料与合成材料成为整体,一方面保留了天然材料包含生物信息丰富、三维结构合理的特点,又发挥了合成材料在机械性能、降解速度、加工、成分等可控性强的特点,而且期望材料保留或增加对细胞和细胞外基质有益的信号。Stamm等^[30]将P4HB和P3/4HB混合成分涂抹低压冻干或浸泡湿润去细胞瓣,与正常瓣、单纯去细胞瓣、戊二醛固定瓣比较,发现这种复合支架力学性能更佳。Wu等^[31]采用PHBHHx对猪去细胞主动脉瓣进行涂层,并植入羊肺动脉瓣,结果发现实验组较对照组有更好的弹力强度,更好的促细胞内皮化能力和更少的钙化现象。Zhang等^[32]使用丝纤蛋白对PHBHHx支架进行修饰,结果发现丝纤蛋白修饰后的PHBHHx支架生物相容性更好,促平滑肌细胞生长的能力更优。另有研究表明,使用细胞外基质蛋白对聚甘油酯支架进行预涂层能改变细胞表型和细胞外基质产量,进而更加精确的管理细胞行为^[33]。

随着新型合成技术和结构改性技术的进步,特别是纳米技术的出现,为合成带有某种生物信号的支架材料带来了新的希望。静电纺丝作为一种制备超精细纳米纤维的新型加工方法,在TEHV高分子支架材料制备上的优势已引起了人们的广泛关注。一方面大多数细胞外基质都是由随机定向的纳米级胶原组成的,静电纺丝制备的支架中,胶原的形态结构与天然细胞外基质很相似;另一方面通过调节电纺丝纤维的直径可以控制支架的力学性能。由于其独特的优势,它已成为一种理想的制备组织工程支架的新方法^[34-36]。纳米材料研究中另一项新技术是超分子自组装。它通过小分子(如寡肽、核苷酸、两性分子等)的非共价结合形成高度有序的纳米纤维。Zhang等^[37]经超分子自组装技术构建了一系列以两性肽分子形成的纳米凝胶。Niece等^[38]合成了自组装的寡聚两性分子凝胶,并可整合特异性的生物信号分子。最近,一种基于多面齐聚物倍半氧烷纳米复合微粒的纳米多聚物被研制成功。该纳米多聚物显示出优良生物稳定性、生物相容性、血液相容性和良好的力学性能,同时具有抗钙化特性。这些优点似乎包含了理想的组织工程心脏瓣膜支架的全部要素^[39]。这些研究的出现为组织工程心脏瓣膜支架材料带来了新的希望。

3 讨论

组织工程心脏瓣膜因其独特的优点被视为未来瓣膜外科的发展方向之一。目前的大部分研究仍集中在动物实验阶段。因此,在动物模型得到的结果是否同样适用于人类,仍有待观察。而支架材料的研究,尤其是合适的力学性能和结构特点、能真正模拟细胞外基质功能的智能化支架材料的研究仍任重道远。新型复合支架材

料将是一个可行的研究策略和方向。组织工程心脏瓣膜支架能否应用于临床, 取决于更为合适的可降解多聚物材料的出现、更深入理解细胞与细胞外基质之间精细的相互作用、组织愈合与重构的速度和质量的非创伤性评价手段。TEHV涉及多学科的交叉与合作, 相信经广大科研工作者的不懈努力, 一定会克服目前所遇到的困难和挑战, 最终让广大患者(特别是儿童瓣膜病患者)受益。

4 参考文献

- [1] Vesely I. Heart valve tissue engineering. *Circ Res.* 2005;97(8): 743-755.
- [2] Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur Spine J.* 2008;17 Suppl 4:467-479.
- [3] Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotechnol.* 2005;23(1):47-55.
- [4] Aikawa E, Whittaker P, Farber M, et al. Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering. *Circulation.* 2006;113(10):1344-1352.
- [5] Armstrong EJ, Bischoff J. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation. *Circ Res.* 2004;95(5):459-470.
- [6] Eisenberg LM, Moreno R, Markwald RR. Multiple stem cell populations contribute to the formation of the myocardium. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1047:38-49.
- [7] Rabkin E, Hoerstrup SP, Aikawa M, et al. Evolution of cell phenotype and extracellular matrix in tissue-engineered heart valves during in-vitro maturation and in-vivo remodeling. *J Heart Valve Dis.* 2002;11(3):308-314.
- [8] Hopkins RA. Tissue engineering of heart valves: decellularized valve scaffolds. *Circulation.* 2005;111(21):2712-2714.
- [9] Badylak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Transpl Immunol.* 2004;12(3-4):367-377.
- [10] Narine K, Ing EC, Cornelissen M, et al. Readily available porcine aortic valve matrices for use in tissue valve engineering. Is cryopreservation an option? *Cryobiology.* 2006;53(2): 169-181.
- [11] Liao J, Joyce EM, Sacks MS. Effects of decellularization on the mechanical and structural properties of the porcine aortic valve leaflet. *Biomaterials.* 2008;29(8):1065-1074.
- [12] Leor J, Amsalem Y, Cohen S. Cells, scaffolds, and molecules for myocardial tissue engineering. *Pharmacol Ther.* 2005; 105(2):151-163.
- [13] Patel ZS, Mikos AG. Angiogenesis with biomaterial-based drug- and cell-delivery systems. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2004; 15(6):701-726.
- [14] Shi J, Dong N, Sun Z. Impact of immobilized RGD peptides on cell attachment of decellularized valve scaffolds. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2008;25(2):388-392.
- [15] Shi JW, Dong NG, Sun ZQ. Immobilization of RGD peptides onto decellularized valve scaffolds to promote cell adhesion. *Wuhan Ligong Daxue Xuebao: Cailiao Kexueban.* 2007; 22(4): 686-690.
- [16] Park SN, Park JC, Kim HO, et al. Characterization of porous collagen/hyaluronic acid scaffold modified by 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide cross-linking. *Biomaterials.* 2002;23(4):1205-1212.
- [17] Baranska A, Irzyk B, Ski JN, et al. Decellularized porcine valve scaffolds modified with carbodiimide for heart valve tissue engineering. *International Journal of Artificial Organs.* 2007; 30(8): 728.
- [18] Badylak SF, Record R, Lindberg K, et al. Small intestinal submucosa: a substrate for in vitro cell growth. *J Biomater Sci Polym Ed.* 1998; 9(8):863-878.
- [19] Roeder RA, Lantz GC, Geddes LA. Mechanical remodeling of small-intestine submucosa small-diameter vascular grafts--a preliminary report. *Biomed Instrum Technol.* 2001;35(2): 110-120.
- [20] Ramamurthi A, Vesely I. Evaluation of the matrix-synthesis potential of crosslinked hyaluronan gels for tissue engineering of aortic heart valves. *Biomaterials.* 2005;26(9):999-1010.
- [21] Tamariz E, Grinnell F. Modulation of fibroblast morphology and adhesion during collagen matrix remodeling. *Mol Biol Cell.* 2002; 13(11):3915-3929.
- [22] Ghanbari H, Viatge H, Kidane AG, et al. Polymeric heart valves: new materials, emerging hopes. *Trends Biotechnol.* 2009; 27(6):359-367.
- [23] Grayson AC, Voskerician G, Lynn A, et al. Differential degradation rates in vivo and in vitro of biocompatible poly(lactic acid) and poly(glycolic acid) homo- and co-polymers for a polymeric drug-delivery microchip. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2004;15(10): 1281-1304.
- [24] Sodian R, Sperling JS, Martin DP, et al. Fabrication of a trileaflet heart valve scaffold from a polyhydroxyalkanoate biopolyester for use in tissue engineering. *Tissue Eng.* 2000;6(2):183-188.
- [25] Mendelson K, Schoen FJ. Heart valve tissue engineering: concepts, approaches, progress, and challenges. *Ann Biomed Eng.* 2006; 34(12): 1799-1819.
- [26] Mann BK, Gobin AS, Tsai AT, et al. Smooth muscle cell growth in photopolymerized hydrogels with cell adhesive and proteolytically degradable domains: synthetic ECM analogs for tissue engineering. *Biomaterials.* 2001;22(22):3045-3051.
- [27] Zisch AH, Lutolf MP, Ehrbar M, et al. Cell-demanded release of VEGF from synthetic, biointeractive cell ingrowth matrices for vascularized tissue growth. *FASEB J.* 2003;17(15):2260-2262.
- [28] Koch S, Yao Ch, Grieb G, et al. Enhancing angiogenesis in collagen matrices by covalent incorporation of VEGF. *J Mater Sci Mater Med.* 2006;17(8):735-741.
- [29] DeLong SA, Moon JJ, West JL. Covalently immobilized gradients of bFGF on hydrogel scaffolds for directed cell migration. *Biomaterials.* 2005;26(16):3227-3234.
- [30] Stamm C, Khosravi A, Grabow N, et al. Biomatrix/polymer composite material for heart valve tissue engineering. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(6):2084-2092.
- [31] Wu S, Liu YL, Cui B, et al. Study on decellularized porcine aortic valve/poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) hybrid heart valve in sheep model. *Artif Organs.* 2007;31(9):689-697.
- [32] Zhang Y, Zhou P, Pan LF. Growth of human smooth muscle cells on the silk fibroin modified-polyhydroxyalkanoate scaffold. *Huaxue Xuebao.* 2007;65(24):2935-2940.
- [33] Sissam C, Engelmayr GC Jr, Johnson JA Jr, et al. Protein precoating of elastomeric tissue-engineering scaffolds increased cellularity, enhanced extracellular matrix protein production, and differentially regulated the phenotypes of circulating endothelial progenitor cells. *Circulation.* 2007; 116(11 Suppl):155-63.
- [34] Courtney T, Sacks MS, Stankus J, et al. Design and analysis of tissue engineering scaffolds that mimic soft tissue mechanical anisotropy. *Biomaterials.* 2006;27(19):3631-3638.
- [35] Del Gaudio C, Grigioni M, Bianco A, et al. Electrospun bioresorbable heart valve scaffold for tissue engineering. *Int J Artif Organs.* 2008; 31(1):68-75.
- [36] Del Gaudio C, Bianco A, Grigioni M. Electrospun bioresorbable trileaflet heart valve prosthesis for tissue engineering: in vitro functional assessment of a pulmonary cardiac valve design. *Ann Ist Super Sanita.* 2008;44(2):178-186.
- [37] Zhang S. Emerging biological materials through molecular self-assembly. *Biotechnol Adv.* 2002;20(5-6):321-339.
- [38] Niece KL, Hartgerink JD, Donners JJ, et al. Self-assembly combining two bioactive peptide-amphiphile molecules into nanofibers by electrostatic attraction. *J Am Chem Soc.* 2003; 125(24): 7146-7147.
- [39] Kidane AG, Burriesci G, Edirisinghe M, et al. A novel nanocomposite polymer for development of synthetic heart valve leaflets. *Acta Biomater.* 2009;5(7):2409-2417.

致谢: 感谢史嘉玮老师给本文写作的悉心指导。

关于作者: 第一作者调研、分析文献, 并完成本综述, 第一作者对本文负责; 通讯作者指导论文构架、审校论文并提出了重要修改意见。

基金资助: 国家自然科学基金(30872540)和国家 863 项目(2009AA03Z420)资助。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 组织工程心脏瓣膜有望克服生物瓣膜和机械瓣膜的缺点而从根本上解决瓣膜病外科面临的问题。目前的研究中, 对于使用何种支架材料还没有一致意见, 需要进一步研究探讨。

本综述增加的新信息: 天然支架材料因其优越的生物相容性和三维空间构象, 具有其他材料不可比拟的仿生性。合成可降解高分子材料具有良好的可控性和力学性能也备受研究者青睐, 生物纳米技术、静电纺丝技术和超分子自主装的出现, 为高分子可降解材料提供了更广阔的应用前景。而将天然材料和高分子材料融合一体构建的复合支架材料为组织工程心脏瓣膜的研究提供了新的策略和方向。