

组织工程技术在下尿路修复重建中的应用★

刘杰, 傅强

Application of tissue engineering technology in the low urinary system reconstruction

Liu Jie, Fu Qiang

Department of
Urinary Surgery, Six
People's Hospital of
Shanghai Jiao Tong
University, Shanghai
200233, China

Liu Jie★, Studying
for master's degree,
Department of
Urinary Surgery, Six
People's Hospital of
Shanghai Jiao Tong
University, Shanghai
200233, China
shalj841004@
163.com

Received: 2010-03-09
Accepted: 2010-07-02

Abstract

BACKGROUND: Injury, inflammation, tumor, congenital malformation and other reasons often cause serious defects in the lower urinary tract. There are many disadvantages of lower urinary tract reconstruction using conventional surgery. Tissue engineering technology can construct tissue engineered organs with acellular matrix and biomaterial scaffold, which exploits a new therapeutic approach for clinical reconstruction of lower urinary tract.

OBJECTIVE: To review the application of tissue engineering technology in male low urinary system reconstruction and to point out its shortcomings.

METHODS: PubMed and CNKI databases were searched using key words of "tissue engineering, urethra engineering, bladder, urethra, testicle" from January 1994 to June 2009. Totally 72 literatures were initial searched, and 29 documents were included in the further analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Two kinds of models were used in vesical construction, that is, acellular matrix model and composite scaffolds with seeded cells model. The acellular matrix scaffold comprised vesical extracellular matrix, urethra extracellular matrix and small intestinal submucosa, etc. In composite scaffolds with seeded cells, seed cells were incubated into scaffolds, and implanted into bodies after certain treatment. Application of urethra tissue engineering was similar to that of bladder. But testis tissue engineering is just at the sprout stage. Presently, the tissue engineered "substitute" is not comparable to natural tissues.

Liu J, Fu Q. Application of tissue engineering technology in the low urinary system reconstruction. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(33):6218-6222. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 下尿路损伤、炎症、肿瘤以及先天性畸形等原因常可造成下尿路组织的严重缺损。传统手术对于下尿路修复重建存在诸多弊端。组织工程利用脱细胞基质与复合种子细胞的生物支架构建组织器官, 为下尿路的临床修复与重建开辟了新的治疗思路。

目的: 就组织工程技术在男性下尿路修复重建中成熟技术做简单概述, 并指出现阶段组织工程在临床应用之不足。

方法: 以 "tissue engineering, urethra engineering, bladder; urethra, testicle" 为英文检索词; 以 "组织工程; 尿道重建; 膀胱; 尿道; 睾丸" 为中文检索词。应用计算机检索 1994-01/2009-06 PubMed 数据库和 CNKI 数据库相关文章, 检索到文献 72 篇, 排除重复性研究, 最终纳入 29 篇文献进行分析。

结果与结论: 目前用膀胱替代材料重建膀胱的实验主要有两种模型, 即脱细胞基质支架模型和复合种子细胞的生物支架模型。脱细胞基质支架材料主要有膀胱细胞外基质、尿道细胞外基质、小肠黏膜下基质等。复合种子细胞的生物支架则是将种子细胞接种与相应的支架上, 经过相应的处理再回植入体内。这两种模型目前正处于实验与临床研究中。组织工程化尿道方面的应用技术与组织工程化膀胱类似。睾丸组织工程研究目前还处于萌芽阶段。目前组织工程 "替代品" 还无法与正常的组织器官相媲美, 还有一定的缺陷。

关键词: 组织工程; 尿道重建; 膀胱; 尿道; 睾丸

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.33.034

刘杰, 傅强. 组织工程技术在下尿路修复重建中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(33):6218-6222. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科, 上海市 200233

刘杰★, 男, 1984年生, 汉族, 山东省滨州惠民县人, 苏州大学在读硕士, 主要从事组织工程方面实验研究。
shalj841004@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225
(2010)33-06218-05

收稿日期: 2010-03-09
修回日期: 2010-07-02
(20091009024W · Z)

0 引言

泌尿系统损伤、炎症、肿瘤以及先天性畸形等原因常可造成下尿路组织, 包括膀胱、尿道以及睾丸的严重缺损, 而传统的下尿路修复手术由于其手术方式纷繁复杂, 手术并发症多, 术后复发率高等缺点使得临床工作者积极思考新的治疗手段。

组织工程学作为一门交叉学科, 主要涉及材料学、生命科学和生物工程学等学科的知识, 其

基本原理就是将具有特定生物活性的细胞与支架材料相结合, 组成机体需要的、具有特定活性的替代材料以修复与重建缺损, 进而恢复组织或器官部分或全部机体功能的一门科学^[1]。近年来, 组织工程学逐步克服了种子细胞的培养及分化、支架材料及脱细胞基质的研制、细胞与支架的相互作用等各方面的难题, 并把所获得的实验成果成功应用到了临床, 极大的扩展了外科重建修复的治疗思路。文章就组织工程发展现状及应用于临床的成熟技术做简单概述, 并指出现阶段组织工程在临床应用之不足, 希

望能对组织工程实验及临床研究提供相应参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 1994-01/2009-06。

检索词: 英文检索词: tissue engineering, urthre engineering, bladder; urthre, testicle; 中文检索词: 组织工程; 尿道重建; 膀胱; 尿道; 睾丸。

检索数据库: PubMed 数据库, 网址 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>; CNKI 数据库, 网址 <http://www.cnki.net/index.htm>。

检索文献量: 检索文献共计 71 篇。

1.2 检索方法

纳入标准: 近年来以组织工程技术进行(基础研究或临床研究)下尿路修复重建的文献报道, 及用传统手术方法进行下尿道修复重建的相关文献。

排除标准: 重复性文献。

文献质量评价: 应用计算机检索得到 71 篇文献, 均为英文阅读摘要和文献标题进行初筛, 排除与研究目的无关的文献 20 篇, 研究目的重复性文献 22 篇, 有 29 篇文献符合标准, 予以采用并作进一步分析。

所选文献 90%以上为在该领域有影响力或引用较多的文献, 其中 27 篇英文, 3 篇中文。主要包括国外关于组织工程方面的基础研究及临床研究论著 24 篇, 国内基础研究及临床研究各 1 篇, 国内外组织工程方面的综述 4 篇。

2 结果

2.1 组织工程化膀胱的研究 近一个世纪以来, 泌尿学者们一直致力于寻找最理想的膀胱替代品。但是, 膀胱组织独特的弹性以及移行上皮特有的通透性使其很难找到合适的替代品。也正因为如此, 迄今为止, 肠段仍是膀胱成形术中最常使用的代膀胱组织。很显然, 用消化器官来替代泌尿器官, 其必将增加一系列并发症, 如代谢紊乱、泌尿系感染、尿石症、黏液分泌增加甚至恶性肿瘤等的发生危险, 但苦于没有其他更好的替代品, 因此肠代膀胱术依然是目前解决该问题的“金标准”。自从组织工程诞生以来, 膀胱可以用人造器官替代的科学幻想正一步步迈向临床现实。目前用膀胱替代材料重建膀胱的实验主要有两种模型, 即脱细胞基质支架模型和复合种子细胞的生物支架模型。脱细胞基质是将生物体原型组织经过特殊处理将实质细胞去掉, 保留相对完整的细胞外支架结构。当前, 用于下尿路修复重建的脱细胞基质支架材料主要有膀胱细胞外基质 (bladder

acellular matrix graft, BAMG)、尿道细胞外基质、小肠黏膜下基质 (small intestinal submucosa, SIS) 等。复合种子细胞的生物支架则是将种子细胞接种与相应的支架上, 经过相应的处理再回植入体内。这两种模型目前正处于实验与临床研究中。

2.1.1 组织工程化膀胱的实验研究 组织工程化膀胱再造的复杂性是不言而喻的。新植入体内的膀胱若能够成活, 周围必须有充足的血供, 所生成的膀胱平滑肌组织必须有相应的神经支配, 能够使植入的膀胱实现全功能运转仍然是研究者的共同目标。组织工程化膀胱的实验研究虽有一段时间, 但突破性的进展却十分寥寥。用于实验研究的方法主要从两种实验模型中获得, 其包括研究者们早期使用的单纯脱细胞基质 (BAMG、SIS 等) 替代膀胱以及近年来比较常用的用复合种子细胞的生物支架再造膀胱。Hattori 等^[2]将胶原海绵镶嵌在网膜内进行膀胱重建, 以评价其重建膀胱的效果。他们将 20 只猪分为 3 组: 第 1 组 10 只, 对猪行半膀胱切除, 然后以嵌入胶原补片的网膜修补膀胱缺损; 第 2 组 6 只, 仅以胶原海绵 (不与网膜复合) 修补膀胱缺损; 第 3 组 4 只, 仅做半膀胱切除。除第 1 组 3 只猪在术后 12 周处死外, 其余在术后 4 周或 8 周处死。结果显示, 第 1 组有新生血管自网膜长入, 肠管和补片间只有轻度粘连, 而第 2 组粘连严重, 提示胶原海绵复合网膜作为补片可以防止膀胱漏尿。组织学上, 复合补片血管化良好, 术后 4 周, 第 1 组和第 2 组内腔面都形成尿路上皮覆盖。在第 1 组, 黏膜下层仅有轻度的炎症反应, 并随着时间的延长观察到了平滑肌的长入, 而在第 2 组黏膜下层出现明显的炎症反应, 且仅有少量的平滑肌长入; 第 1 组术后膀胱容量和顺应性均较术前提高, 而第 2 组膀胱顺应性较术前降低。研究发现, 单纯应用脱细胞基质修复组织缺损, 若缺损长度大于 3 cm^[3], 其成功率比较低。脱细胞修复处主要表现为表皮细胞、肌层细胞都可以出现并且增生, 但发育不良; 与组织长时间的接触还会导致瘢痕形成导致实验失败。Atala^[4]建造了膀胱次全切除术后的动物模型, 保留犬的膀胱三角区, 其余部分给予切除, 随机分为 3 组: A 组直接关闭三角区, B 组采用无细胞的生物材料扩大膀胱, C 组应用载有自体尿路上皮细胞和平滑肌细胞的生物材料进行扩大膀胱, 细胞群从自体膀胱活检获得。A 组和 B 组重建后的膀胱容量分别为术前的 22% 和 46%, C 组则为 95%, 数据均来自膀胱造影, A 组和 B 组的膀胱顺应性明显降低 (分别只有原来的 10% 和 42%), 而 C 组的组织工程膀胱的顺应性则和术前无明显差别。在组织学上, B 组具有正常的尿道上皮细胞, 但黏膜下层较薄肌纤维稀疏, 并有纤维化。而 C 组新建膀胱表现为正常的 3 层细胞结构: 移行上皮、黏膜下层和肌层。免疫细胞化学分析确认肌肉和上皮的表型, S2100 染色显示有神经结构存在。这项实

验表明, 组织工程膀胱可以重建解剖和功能均正常的膀胱, 这项研究也表明应用复合种子细胞的生物支架可以重建解剖和功能均正常的膀胱。对比在实验中应用的两种技术即单纯脱细胞基质替代膀胱和用复合种子细胞的生物支架再造膀胱, 不难发现后者更有优势。实验表明单纯脱细胞基质替代膀胱虽可以形成移行上皮和肌层, 但存在发育不良, 并随时间延长而出现支架挛缩、瘢痕形成、炎症反应严重以及移植物萎缩和钙化等问题。而后者在设计上更为科学, 可以实现分层种植不同种子细胞, 并通过分层诱导使其各自分化为相应的功能细胞层, 从而形成一个类似膀胱解剖的“人造膀胱”^[2-4]。

2.1.2 组织工程化膀胱的临床研究 实验为临床提供了正确方向。把实验中“用接种种子细胞的支架再造膀胱”技术应用于临床, Atala 率先迈出了第一步, 2006 年 Atala 等^[5]首次报道, 组织工程膀胱应用于 7 例脊髓脊膜膨出伴发膀胱功能异常(高压力和低顺应性)的患者。他们将患者自体的尿路上皮细胞和平滑肌细胞在体外培养增殖, 植入到 BAMG 或胶原和聚乙醇酸(早期的 4 例患者选用的是 BAMG, 后 3 例选用的是胶原和聚乙醇酸的复合支架)。组织工程膀胱与保留三角区的原膀胱残基吻合, 其中选用 BAMG 支架的 1 例和选用胶原复合聚乙醇酸支架的 3 例均采用网膜包裹植入膀胱以增加血供。术后平均随访 46 个月, 膀胱顺应性在单纯 BAMG 支架组增加 15%, 而网膜包裹组分别增加 67% 和 1.79 倍。肉眼观察组织工程膀胱与原膀胱无法区分; 活检显示组织工程膀胱具有移行上皮、黏膜下层和肌层的正常结构, 免疫组织化学染色进一步证实膀胱平滑肌和移行上皮表型正常。Atala 的这一被众多学者誉为“具有里程碑”意义的研究给全世界以巨大鼓舞, 也证实组织工程化膀胱不仅可以在动物实验中获得成功, 在人类同样可以实现。然而, 距离真正“实现”还很遥远, 依然存在以下问题^[6-9]: ①种子细胞需取自患者自体膀胱, 因此不适用于膀胱肿瘤患者。②虽然动物实验中组织工程膀胱有神经长入, 但此研究中组织工程膀胱并未获得相应神经支配。③组织工程化膀胱由于神经的支配差, 肌层收缩效果不理想。④组织工程化膀胱的黏膜自行增生替代能力尚未肯定。⑤组织工程化膀胱远期成活效果尚未肯定。⑥组织工程全膀胱替代有广阔的应用空间, 但新膀胱与输尿管、尿道的血管神经再结合面临巨大挑战。⑦组织工程膀胱成本高昂, 尚难以推广。

2.2 组织工程化尿管的研究 尿道损伤、狭窄、先天性尿道缺损等尿道方面疾病的治疗历来是泌尿外科的难题^[3, 10]。传统的尿道修复方法众多, 但常存在难以克服的缺陷。组织工程的兴起为尿道修复与重建开辟了新的治疗途径。

2.2.1 组织工程化尿管的实验研究 在研究中, 组织工程化尿管方面的应用技术与组织工程化膀胱类似, 也主

要分为利用脱细胞基质构建尿道和复合种子细胞的生物支架构建尿道两类。El-Kassaby 等^[11]利用膀胱黏膜下基质(BAMG)补片对实验动物的尿道缺损处进行修复, 其实验较为成功, 结果显示, BAMG 补片修复处都显示出良好的细胞组成和排列走向, 并且很难与正常的尿道组织相区别, 且其修复最大长度可达 15 cm。FIALA 等^[12-13]利用 SIS 补片修复 50 例前尿道狭窄患者, 术后 80% 患者获得良好的疗效, 在随访过程中大部分患者均没有出现早期或晚期相关并发症。相对于传统皮瓣替代 85.9% 和黏膜补片 89% 的成功率来说, SIS 补片 80% 的成功率完全能与前者相媲美。El-Kassaby 和 FIALA 的研究为脱细胞基质可以作为尿道修复重建材料提供了强有力的证明。相对于 BAMG 补片修复, 其他脱细胞基质(除尿道黏膜下脱细胞基质外)应用于尿道修复的效果不及 BAMG, 这可能与移行上皮基质基质的通透性、支架结构类似有关。对于管状缺损^[10], 脱细胞基质的修复效果并非令人满意。El-assmy 等^[14]对 SIS 补片和管状化 SIS 支架在尿道修复中的效果进行比较, 补片组的实验兔术后 3 周排尿通畅, 组织学上可以见到部分组织愈合。到术后 6 周时 SIS 补片已完全被良好血供的尿道组织所替代, 无法与周围尿道组织相区别。而用管状化的 SIS 支架进行修复的动物在术后 3 周全部出现排尿困难并导致严重的尿潴留。影像学上可见所有实验动物均出现了不同程度的尿道狭窄乃至管腔闭塞。组织学研究也提示在整个观察过程中虽然在 SIS 管状支架上可见上皮细胞层的覆盖但并没有被尿道组织所替代, 同时还伴随着支架长度和管腔的进行性缩小。研究发现尿路上皮的修复重生并不与补片长度有关, 而是与其环形的生长方式有关。单纯管状化的 SIS 支架因不能保证充足的血供, 因此并不适合于尿道的修复重建。利用“复合种子细胞的支架技术”可以填补“单纯脱细胞基质”修复管状尿道的这一缺陷。傅强等^[15]用包皮表皮细胞在体外扩增并且种植于来自膀胱的管状脱细胞基质上面, 通过 3 组兔对比实验并且制作兔尿道狭窄模型, 通过 12 个月的培养与检测细胞表形, 观察到移植的组织工程化尿道生长稳定, 所形成的黏膜光滑, 无任何狭窄迹象, 作者的结论是种植于脱细胞膀胱基质的表皮细胞可以成功的转化为移行上皮细胞, 可以形成管状化类尿道组织。目前尿道组织工程技术已由初期发展到组织工程化尿道血管化方面的研究^[16], 并与基因技术结合, 开始在分子水平上寻找道路。对种子细胞进行基因修饰, 目的是让其自动产生促进细胞增殖、分化和黏附的生长因子, 以达到近似于人体正常组织的效果。但是这种技术的应用尚待深入研究。

2.2.2 组织工程化尿管的临床研究 目前在尿道替代手术中利用口腔黏膜替代已被认为是治疗尿道狭窄或下裂一类疾病的金标准^[17], 其他尿道替代材料主要包

括: 生殖器皮肤、膀胱黏膜、阴茎白膜、口腔黏膜以及舌黏膜^[18-19]。在国内由于能开展替代的医院很寥寥, 因此端端吻合仍是目前国内尿道狭窄最常用的手术方式。傅强等^[20]对经会阴途径修复后尿道的 10 年回顾性研究中, 分类计算成功率如下: 从 1997-01/2006-12, 共收治 296 例外伤导致骨盆骨折、后尿道狭窄的患者。主要分为单纯端端吻合患者 70 例, 阴茎海绵体中隔切开结合端端吻合 70 例, 阴茎海绵体中隔切开+耻骨下缘切除结合端端吻合 154 例, 耻骨下缘切除+尿道从一侧阴茎海绵体旁绕结合端端吻合 2 例患者, 总的成功率都在 75% 以上, 失败率 14.2%。从手术成功率上看, 端端吻合成功率已较高, 但端端吻合对于狭窄段较长患者的治疗显得无能为力, 口腔黏膜替代效果虽好, 但亦受取材限制, 相对于前两者组织工程化尿道似乎是最佳的选择。Kassaby 等^[21]选取 30 例尿道狭窄患者进行口腔黏膜移植重建尿道和脱细胞膀胱基质移植重建尿道的随机对照实验中就发现: 在尿道重建中, 使用口腔黏膜移植重建尿道和使用脱细胞膀胱基质移植修复均能取得良好效果, 术后都能形成正常的尿道黏膜组织, 但鉴于后者对身体其他部位不造成损害, 所以组织工程效果显然更佳。而把实验成果应用于临床, Kassaby 等^[22]选择了临床上的尿道下裂和狭窄患者应用无细胞基质以补片法进行尿道重建, 其中尿道狭窄患者 33 例, 尿道下裂患者 7 例, 新尿道长 2~16 cm。术前和术后常规行排尿记录、体检、逆行尿道造影、尿流率和尿道镜检查。术后随访 4~7 年, 40 例中 34 例排尿通畅, 6 例尿道狭窄复发, 1 例尿道下裂患者并发尿道皮肤瘘。术后最大尿流率明显增加, 尿道镜检查显示有足够的尿道内径, 活检组织学检查显示典型的尿路上皮, 说明补片修复同样可以应用人的尿道缺损的修复。Atala 等^[23]对 4 例尿道下裂传统手术治疗失败的儿童, 用人 BAMG 修复其尿道缺损, 术后 1 年尿道造影未见狭窄, 膀胱镜检查发现新建尿道管腔正常, 取活检行组织学和免疫细胞生物学检查可见有典型尿路上皮形成。随访 3 年, 除 1 例新建尿道 15 cm 者出现阴茎头下瘘管外, 余均达到满意效果。相对于传统手术和尿道替代治疗而言, 组织工程化尿道不仅可以用补片法修复尿道平面损伤, 还可用复合种子细胞支架技术治疗那些狭窄段较长的患者, 所以组织工程在尿道方面应用的潜力还是很大的。

2.3 睾丸组织工程的研究 睾丸是男性的重要器官, 肩负着产生雄激素和精子的双重生理功能。现代社会因外伤、肿瘤、先天性畸形等疾病所导致的睾丸缺失并不少见。睾丸缺失后可产生雄性激素缺乏、生育功能丧失, 还有患者可产生可怕的心理阴影。组织工程的出现为此类疾病的治疗提供了可能。早 20 世纪在 90 年代, 外源注射雄激素替代治疗雄激素缺失就引起了 Machluf 的注意。1998 年, Machluf 等^[24]用组织工程方法创建了一

种能在体内控制睾酮替代治疗的微胶囊技术, 此种微胶囊具有特殊的覆盖面, 此覆盖面具有半透明膜性质, 能产生屏障性保护(既能保证微胶囊内间质细胞成活和长期分泌睾酮, 又能防止间质细胞与宿主之间产生免疫学上的排异反应)。实验过程中, 采用 hCG 每 24 h 对微胶囊进行脉冲式激发, 并测定 hCG 激发后的睾酮产生情况。同时也严密观察间质细胞每日成活状况。最终微胶囊被注入作过阉割的动物体内, 并对该动物进行一系列血清睾酮测定, 结果显示接受微胶囊植入的阉割动物体内, 能保持一定时间的血清睾酮水平。Machluf 研究的此种开创性微胶囊技术可以使患者摆脱长期接受注射的痛苦。这种微胶囊技术, 可谓是组织工程替代睾丸内分泌功能的雏形。随着医学的发展, 人的心理治疗受到广泛关注, 例如: 睾丸缺失后所产生的心理阴影。Baez 等^[25]自小牛肩胛骨关节面上采集软骨细胞, 并将其移植于表面覆盖有聚-L-乳酸的聚乙醇酸聚合体支架上, 此种聚乙醇酸聚合体支架专门制成睾丸模样。分别植入到无胸腺鼠的阴囊内, 1 个月后对小鼠体内的聚合体支架进行了研究, 发现软骨细胞种植的聚合体支架表面产生了一层白色的软骨结构, 组织学检查证实是成熟的软骨细胞, 而软骨细胞未种植者, 不出现此层软骨组织。组织工程假体睾丸研究可谓具有创新性, 医学界对此种方法也予以了高度评价。毕宏达等^[26]通过对睾丸间质细胞的体外培养来研究其培养的可能性, 实验结果显示, 所培养的睾丸间质细胞 3 β -羟基类固醇脱氢酶表达正常, 作者得出睾丸间质细胞可以进行体外培养。前述实验得到, 将来组织工程或许能制造出人造睾丸。虽然睾丸组织工程研究目前还处于萌芽阶段, 但值得肯定的是, 睾丸缺失现阶段治疗的最佳手段——组织工程。

3 讨论

在人类的膀胱、尿道、睾丸以及身体其他组织器官遭受外伤、肿瘤以及先天畸形等疾病困扰后, 倘若目前治疗中没有组织工程, 由疾病所导致的后果可想而知。但组织工程毕竟是一个年轻的学科, 在实验及临床方面所制造的“替代品”还无法与正常的组织器官相媲美, 在临床应用方面也不成熟, 更不用说产业化^[27-29], 且有明显缺陷如下: ①支架材料尚不能满足植入部位的功能需求, 制备方式多样, 纯化可能不足以致可能残留病毒以及同种异性抗原, 以引起受体的排斥反应。②实验方面缺乏令人信服的生物反应器, 模拟身体内环境不足, 以致制造的器官不能适应身体的正常的需要。③组织工程化器官其血管化尚不完善, 这主要表现为: 植入组织血管化不足, 组织成活时间短。由于缺少相应的细胞因子的刺激, 新植入的组织器官不能得到身体有效的血液供应, 成活时间严重受限。④成本高昂, 尚难实现推广。

当然仅仅经历 20 余年发展的组织工程能取得现在的成就已难能可贵, 相信组织工程在全人类的共同努力下一定会有更加美好的明天。

4 参考文献

- [1] Langer R, Vacanti JP. Science.1993;260(5110): 920-926.
- [2] Hattori K, Joraku A, Miyagawa T, et al. Bladder reconstruction using a collagen patch prefabricated within the omentum. Int J Urol. 2006;13:529-537.
- [3] Steenkamp JW, Heyns CF, DE Kock ML. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. J Urol. 1997;157(1):98-101.
- [4] Atala A. Recent applications of regenerative medicine to urologic structures and related tissues. Curr Opin Urol. 2006;16(11):305-309.
- [5] Atala A, Bauer SB, Soker S, et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet. 2006;367(8):1241-1246.
- [6] 徐月敏, 傅强. 组织工程技术在下尿路疾病修复与重建中的应用[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(12): 881-885.
- [7] Danielsson C, Roault S, Basset D, Dardare A, et al. Modified collagen fleece, a scaffold for transplantation of human bladder smooth muscle cells. Biomaterials. 2006;27:1054-1060.
- [8] Probst M, Piechota H J, Dahiya R, et al. Homologous bladder augmentation in dog with the bladder acellular matrix graft. BJU Int. 2000;85:362-371.
- [9] Atala A. Future perspectives in reconstructive surgery using tissue engineering urologic clinics of north america. J Urol. 1999;26:157-165.
- [10] Shokeir A, Osman Y. Acellular matrix tube for canine urethral replacement: is it fact or fiction. J Urol. 2004;171(1):453-456.
- [11] El-Kassaby AW, Retik AB, Yoo JJ, et al. Urethral stricture repair with an off-the-shelf collagen matrix. J Urol. 2003;169(1):170-173.
- [12] Fiala R, Vidlar A, Vrtal R, et al. Porcine small intestinal submucosa graft for repair of anterior urethral strictures. Eur Urol. 2007;51(6):1702-1708.
- [13] Fiala R, Vidlar A, Grepl M, et al. Small intestinal submucosa (SIS) in the treatment of bulbourethral strictures. Eur Urol. 2006;5(Suppl):46.
- [14] El-assmy A, El-hamid MA, Hafez AT. Urethral replacement: a comparison between small intestinal submucosa grafts and spontaneous regeneration. BJU Int. 2004;94(7):1132-1135.
- [15] Fu Q, Deng CL, Song XF, et al. Long-term study of male rabbit urethral mucosa reconstruction using epidermal cell. Asian J Androl. 2008;10(5):719-722.
- [16] McAninch JW. Urethral reconstruction: a continuing challenge. J Urol. 2005;173(1):7.
- [17] Palminteri E, Berdondini E, Colombo F, et al. Small intestinal submucosa (SIS) graft urethroplasty: Short-term results. Eur Urol. 2007;51(6):1695-1701.
- [18] Ma Thur RK, Himanshui A, Sudarshan O. Technique of anterior urethra urethroplasty using tunica albuginea of corpora cavernosa. Int J Urol. 2007;14(3):209-213.
- [19] Simona TO A, Gregori A, Lissiani A, et al. The tongue as an alternative donor site for graft urethroplasty: a pilot study. J Urol. 2006;175(2):589-592.
- [20] 傅强, 张炯, 撒应龙, 等. 经会阴途径后尿道端端吻合术治疗创伤性后尿道狭窄十年回顾性研究[J]. 第十六届全国泌尿外科学术会议, 成都: 2009.
- [21] El-Kassaby A, Aboushwareb T, Atala A. Randomized Comparative Study Between Buccal Mucosal And Acellular Bladder Matrix Grafts In Complex Anterior Urethral Strictures. J Urol. 2008;179(4):1432-1436.
- [22] Kassaby EA, Yoo JJ, Atala A, et al. A novel intercollagen matrix for urethral stricture repair. J Urol. 2000;163:308A.
- [23] Atala A, Guzman L, Retik AB. A novel intercollagen matrix for hypospadias repair. J Urol. 1999;162(3):1148-1151.
- [24] Machluf M, Boorjian S, Caffaratti J, et al. Microencapsulation of Leydig cells: A new system for the therapeutic delivery of testosterone. Pediatrics. 1998;102(Suppl):32.
- [25] Baze CE, Yoo JJ, Kim B, et al. Creation of tissue engineered testicular prosthesis. J Urol. 2000;163(Suppl):303.
- [26] 毕宏达, 王晓云, 周广东, 等. 大鼠睾丸间质细胞体外培养不同时间 3β -羟基类固醇脱氢酶的表达[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2009, 5(1): 7-11.
- [27] Atala A. Recent developments in tissue engineering and regenerative medicine. Curr Opin Pediatr. 2006;18(2):167-171.
- [28] Xu YM, Qiao Y, Sa YL, et al. 12 stage urethral reconstruction using colonic mucosa graft for the treatment of a long complex urethral stricture. J Urol. 2004;171:220-223.
- [29] Yoo JJ, Park HJ, Atala A, et al. Tissue-engineering applications for phallic reconstruction. World J Urol. 2000;18:62-66.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 同时分析、解析相关数据并做相应总结, 经通讯作者审核 3 次并由第一作者相应修改 3 次, 第一作者对本文负责。

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: 泌尿系损伤、炎症、肿瘤以及先天性畸形等原因常可造成下尿路组织的严重缺损。传统手术对于下尿路修复重建存在诸多弊端, 主要包括手术方式纷繁复杂, 手术并发症多, 术后复发率高等缺点。

本综述增加的新信息: 近年来发展起来的组织工程, 利用其在实验中应用成熟的两种技术, 即脱细胞基质与复合种子细胞的生物支架构建组织器官, 成功运用到了临床上, 并取得了一系列的成果, 从而为下尿路的临床修复与重建开辟了新的治疗思路。

临床应用的意义: 总结组织工程实验方面的相应成果, 举出临床实践应用的成功与失败的相关例子, 并指出组织工程当前临床应用之不足。