

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.43.031 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]  
李文通, 喻本桐. 组织工程心脏瓣膜支架材料的研究和展望[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(43): 8133-8138.

## 组织工程心脏瓣膜支架材料的研究和展望\*

李文通, 喻本桐

**文章亮点:** 综述近年来组织工程心脏瓣膜支架材料的研究进展及面临的问题。提示随着研究的不断深入, 材料科学的发展, 加工制作工艺水平的提高, 现有支架材料特性的进一步认识, 更多新型的支架材料将会得到开发和应用。

**关键词:** 组织工程; 心脏瓣膜; 机械瓣; 生物瓣; 生物相容性; 感染; 支架材料; 进展; 综述文献

**缩略语:** 组织工程心脏瓣膜: tissue-engineered heart valve, TEHV

### 摘要

**背景:** 当前应用于临床的生物瓣和机械瓣都存在一定缺陷, 而组织工程心脏瓣膜将避免这些问题成为理想的生物瓣膜替代物。

**目的:** 综述近年来组织工程心脏瓣膜支架材料的研究进展及面临的问题。

**方法:** 应用计算机检索 1990 至 2011 年万方数据库相关文章, 检索词为“组织工程, 心脏瓣膜, 支架材料”, 并限定文章语言种类为中文。同时计算机检索 1990 至 2011 年 PubMed 数据库相关文章, 检索词为“tissue engineering, heart valve, scaffold materials”, 并限定文章语言种类为 English。共检索到文献 147 篇, 最终纳入符合标准的文献 61 篇。

**结果与结论:** 人工心脏瓣膜置换是目前治疗心脏瓣膜性病变的主要外科治疗手段, 但现有机械瓣和生物瓣都不是理想的心脏瓣膜置换物, 在耐久性, 增长潜力, 相容性, 抗感染方面有着显著的缺陷。组织工程心脏瓣膜是一个活体器官, 并具有和自体心脏瓣膜同样的生长, 修复和重建能力, 这一新概念的提出为构建理想的心脏瓣膜置换物带来了希望。

南昌大学第一附属医院心胸外科, 江西省南昌市 330006

李文通\*, 男, 1987 年生, 江西省上饶市人, 汉族, 2009 年南昌大学医学院毕业, 硕士, 主要从事组织工程心脏瓣膜的研究。  
tongge87821@sina.com

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:2095-4344 (2012)43-08133-06

收稿日期:2012-01-07  
修回日期:2012-02-10 (20111214028/WL·W)

## Progress and prospect of scaffold materials for tissue-engineered heart valves

Li Wen-tong, Yu Ben-tong

### Abstract

**BACKGROUND:** The mechanical and biological valves currently available for clinical use have crucial limitations. But tissue-engineered heart valves can avoid these problems and become an ideal substitute for biological valves.

**OBJECTIVE:** To review the progress in the research of scaffold materials for tissue-engineered heart valves.

**METHODS:** A computer-based online search of Wanfang and PubMed databases from 1990 to 2011 was conducted. The key words were “tissue engineering, heart valve, scaffold materials” in Chinese and English, respectively. A total of 147 articles were retrieved, and finally 61 articles were included in result analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** At present, heart valve replacement is the primary surgical treatment for heart valve diseases. Neither mechanical nor biologic heart valve is an ideal substitute, which has significant limitations in terms of durability, growth potential, compatibility, resistance to infection. However, the tissue-engineered heart valve that is a living organ with the capability for growth, repair and remodeling in the same way that the native heart valve does has the potential to be an ideal valve substitute.

Li WT, Yu BT. Progress and prospect of scaffold materials for tissue-engineered heart valves. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(43): 8133-8138.

Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 33006, Jiangxi Province, China

Li Wen-tong, Master, Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 33006, Jiangxi Province, China  
tongge87821@sina.com

Received: 2012-01-07  
Accepted: 2012-02-10

## 0 引言

当前机械瓣或生物瓣被普遍用来作为病变心脏瓣膜的置换物, 以拯救患者的生命并

提高其生活质量<sup>[1]</sup>。虽然目前这些瓣膜替代品可良好运行 10-15 年<sup>[2]</sup>, 但仍有着致命的缺陷, 包括<sup>[3]</sup>: ①所有置换机械瓣的患者需要长期抗凝以对抗血栓形成, 但同时也有并发出血的风险。②猪主动脉瓣或牛心包经戊二醛

固定的生物瓣通常会引钙化性或非钙化性结构破坏。经过几十年的研究, 现已确定心脏瓣膜完整性及功能的维持依赖于瓣膜细胞<sup>[4]</sup>。这一点也在心脏 Ross 手术上可以证明, 患者行 Ross 手术后的预期寿命与正常人相当<sup>[5]</sup>。因此, 在组织工程领域, 试图构造具有活性和功能齐全的心脏瓣膜即为组织工程心脏瓣膜(tissue-engineered heart valve, TEHV)成为了现在的热点, 并在过去十年的研究中取得了不同程度的成功。支架材料作 TEHV 三大基本要素之一, 是 TEHV 的基础, 现已成为 TEHV 构建的关键环节。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 文章由第一作者于 1990 至 2011 年进行检索。中文以“组织工程, 心脏瓣膜, 支架材料”为检索词, 检索万方数据库(网址 <http://g.wanfangdata.com.cn/>)。英文以“tissue engineering, heart valve, scaffold materials”为检索词, 检索 PubMed 数据库(网址 <http://pubmed.cn/>)。共检索到文献 147 篇。

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** ① 具有原创性, 论点论据可靠的 TEHV 及支架材料文章。② 文献主题内容与组织工程心脏瓣膜支架材料联系紧密的文章。

**排除标准:** ① Meta 分析。② 原始文献不严谨、统计学方法不恰当或重复性研究。

**1.3 资料提取** 计算机初检得到 147 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究 86 篇, 共保留其中的 61 篇归纳总结。

**1.4 质量评估** 共检索到 147 篇相关文献, 61 篇文献符合纳入标准, 排除的 86 篇文献为重复或 Meta 分析。符合纳入标准的 61 篇文献中, 有 8 篇是国内的, 其余都是国外的相关研究报道。其中心脏瓣膜疾病的治疗与 TEHV 发展现状 8 篇<sup>[1-8]</sup>, 脱细胞生物支架和天然高分子材料支架制备及体内实验相关研究 37 篇<sup>[9-45]</sup>, 人工合成聚合物可降解材料支架制备及体内性能评估 9 篇<sup>[46-54]</sup>, 新型生物/聚合物复合支架材料 7 篇<sup>[55-61]</sup>。

## 2 结果

**2.1 理想的支架材料** 作为 TEHV 概念的组成部分, 种子细胞种植到适当的支架, 为 TEHV 的制造提供了

启动基质。经研究表明, 理想的支架材料应具有以下特点<sup>[6-8]</sup>: ①能够支持细胞生长和细胞间的相互作用, 从而引导组织形成一个具有器官细胞外基质的功能器官。②良好的生物相容性允许有足够的细胞生长并形成抗血栓细胞内膜。③可控制的生物可降解性, 降解速率通常与新组织合成速率相适应, 且能在新生瓣膜细胞生成之前提供足够的机械强度, 承受快速血流所产生的张力和剪切力。④良好的材料-细胞界面: 材料应能提供良好的材料-细胞界面, 利于细胞黏附、生长, 更重要的是能激活细胞特异基因表达, 维持正常细胞表型表达。⑤具有多孔性, 至少含有 90% 微孔并组成一个相互关联的孔隙网络以利于细胞的生长和营养代谢。⑥易于消毒。用于 TEHV 的支架材料主要有两类: 天然的可降解材料和人工合成的可降解材料。其进一步细分为: 细胞外基质支架, 纤维蛋白凝胶或胶原蛋白支架, 聚合物支架, 生物/聚合物复合支架。

**2.2 天然可降解材料** 天然可降解材料包括脱细胞生物支架和天然高分子材料(胶原、纤维蛋白、透明质酸等)两类。

**2.2.1 脱细胞生物支架** 脱细胞同种或异种心脏瓣膜是作为支架材料最公认的选择。因其稳定、无细胞抗原、免疫原性较少被用于 TEHV 的支架材料。同种或异种瓣膜脱胞处理后只留下以细胞外基质为主的纤维支架, 但仍保持与原有瓣膜相当的几何结构、生物力学和血流动力学性能, 为组织再生提供了一个非常有利的环境<sup>[9]</sup>。最近一项研究已确定了大鼠主、肺动脉瓣膜细胞外基质的 300 种蛋白<sup>[10]</sup>。这些脱细胞瓣膜是可直接植入或种植内皮细胞和间质细胞后一同植入体内。由于人类瓣膜可利用的有限性, 目前以猪脱细胞瓣膜支架研究最为广泛深入。因此需要一个有效的方法清除细胞、消毒组织并改变其免疫原性, 而不破坏其成分、结构和细胞外基质的排列。目前普遍认为, 大多数抗原性是细胞相关的, 如抗原 a-gal 必须清除, 以避免免疫或炎症反应, 同时细胞必须完全清除, 残余细胞可影响损伤的修复和重建以并导致钙化<sup>[11]</sup>。

脱细胞的方法主要包括化学、酶消化法和机械法, 并被广泛研究。以尽量减少生物支架残余的免疫源性。虽然完全去除细胞成分是至关重要的, 但在脱细胞过程中要避免任何对细胞外基质性质的破坏或改变。宿主细胞的清除率与细胞外基质完整性的保存高度依赖于所使用的脱细胞方法。目前用于心血管领域的脱细胞方法主要有: 胰蛋白酶法、梯度渗透法, 去垢剂法(十二烷基硫酸钠、脱氧胆酸钠、曲通 X-100,

有时可组合使用<sup>[12]</sup>、酶联合去垢剂法。去垢剂法组合或联合消化酶使用相比其他是更积极的去细胞技术, 更能有效地去除细胞, 同时保持细胞外基质完整性, 并且蛋白酶抑制剂及核酸酶的使用既可避免由于组织蛋白酶激活而引起基质功能和完整的损害又可以进一步清除细胞外基质内残余的 DNA 或 RNA<sup>[13-15]</sup>。国内也有人提出一些新的脱细胞方法, 如十二烷基肌氨酸钠法、超高压法<sup>[16-17]</sup>, 具有良好的脱细胞效果。而且最近对于脱细胞支架 a-gal 抗原的定量分析也有了进一步的研究<sup>[18]</sup>。

脱细胞同种或异种瓣膜具有高吸附力, 在体内可引导心脏瓣膜组织再生, 相关动物及临床实验表明, 脱细胞支架的自体再内皮化是完全可行的<sup>[19-20]</sup>。在体外, 内皮细胞种植于脱细胞支架经体外培养后, 可于支架上形成融合的内皮细胞膜<sup>[21]</sup>。2003 年 Schenke-Layland 等<sup>[22]</sup>也证明完全脱细胞的猪心脏瓣膜保存了细胞外基质结构, 而且随后细胞种植也是可行的。在体内实验中, 将种植了自体内皮细胞和肌纤维母细胞的脱细胞瓣膜支架移植到绵羊肺动脉, 其结果显示是有希望的<sup>[23-24]</sup>。

此外, Kim 等<sup>[25]</sup>表明将种植骨髓干细胞的脱细胞支架置换犬主动脉瓣 3 周后, 支架可部分或完全内皮

化。分析还表明, 瓣膜移植上原先种植的种子细胞仍然存留在 TEHV 上, 这意味着种子细胞有助于 TEHV 的组织再生过程。

脱细胞生物材料, 作为公认的 TEHV 支架材料来源, 并证明有转向临床异种支架应用的大趋势, 但其主要还是用于组织工程实验研究。在某种程度上, 这也可能是由于他们的一些重要缺陷, 如: ①脱细胞后残余细胞成分或内皮化不完全可能导致植入体内后加速钙化、组织崩坏<sup>[26]</sup>。②脱细胞后残余洗涤剂对种子细胞的毒性作用<sup>[27]</sup>。③异种移植引起动物源性传染病传播的风险<sup>[28]</sup>。尤其是最近确定的猪内源性反转录病毒和朊病毒疾病已不断引起了广泛的关注<sup>[29-30]</sup>。即使其被认为可能性极小<sup>[31]</sup>, 但这种潜在的感染风险, 在异种器官移植过程中也构成了大规模临床应用的实质性缺点, 而且用于同种移植的捐献瓣膜是有限的, 同时相关的伦理问题也是一个相当大的局限性<sup>[32]</sup>。此外, 生物支架的生长和重构能力仍缺乏有力证据, 这似乎又是另一个缺点, 也是未来儿科领域临床实施的一个不可缺少的前提<sup>[33-34]</sup>。总之, 脱细胞同种和异种心脏瓣膜置换的临床适用性与其体内自发性细胞再生在组织工程仍然是一个有争议的领域。

## 2.2.2 天然高分子材料

天然高分子材料	特点
胶原支架	<p>生物可降解性是 TEHV 支架材料不可缺少的前提。胶原是这些生物材料的一种, 具备生物降解的特性。I 型胶原是天然瓣膜的主要细胞外基质成分, 提供了大部分的机械和拉伸强度, 并且理论上可以直接从患者获得, 免疫原性低。因此, 作为一种可能的 TEHV 基质材料已被研究。其可被做成胶原泡沫、凝胶或板、海绵甚至作为纤维支架应用于 TEHV<sup>[35]</sup>。相关研究表明胶原蛋白的特异识别序列及其他细胞外基质蛋白与细胞膜受体如黏合素之间的相互作用可触发各种细胞特定功能, 从而促进种子细胞的增殖、分化、表达<sup>[36]</sup>。</p> <p>最近新兴和发展的生物纳米技术为支架材料性能发展提供了很大的潜力, 其可以结合识别序列在分子水平上进行设计和修改, 提升了细胞的预期功能。Yamazaki 等<sup>[37]</sup>研究表明经特异多肽超分子优化的支架可复制胶原蛋白的结构和功能。</p> <p>然而, 胶原除了降解率低, 其主要缺点是在人体可用性非常低, 因为从患者身上获得很难。因此, 大多数胶原支架基于动物源性胶原, 这又涉及使用动物源性组织的普遍缺陷——人畜共患疾病传播的风险。</p>
纤维支架	<p>纤维蛋白是另一种生物材料, 并具有生物降解可控性。纤维蛋白单体在凝血酶作用下聚合成立体网状结构的纤维蛋白凝胶。纤维蛋白凝胶可作为细胞载体, 将种子细胞种植于纤维或多孔合成支架<sup>[38-39]</sup>, 其可通过释放转化因子和血小板生长因子等促进细胞的黏附、增殖和分泌基质。纤维蛋白凝胶可来源于自身血液避免了免疫原性问题, 并在植入后无毒性降解或炎症反应。采用纤维蛋白酶促聚合作用引导的细胞-凝胶共聚混合成型技术可构成空间三维结构。其降解速度通过增加抑肽酶、蛋白酶抑制剂可减缓甚至终止纤溶作用<sup>[38]</sup>, 同时通过固定特定区域的生长因子用来控制纤维蛋白支架降解, 也被证明是一种可行的办法<sup>[40]</sup>。</p> <p>除了上述作为支架材料的有利条件外, 其还有几个缺点, 包括皱缩倾向, 原始力学性能差, 纤维蛋白可促进钙化, 更重要的是, 其扩散和洗脱到周围介质的能力低于其他多孔细胞外基质<sup>[38, 41]</sup>。尽管制定了各种措施以减少这些缺点, 如多聚赖氨酸化学固定, 以防止皱缩和提高机械性能<sup>[42]</sup>, 但仍需要进一步研究, 以确定其未来作为 TEHV 支架材料的有效价值。</p>
透明质酸支架	<p>透明质酸是心脏瓣膜中层葡胺聚糖(GAG)的主要成分, 其在基质合成、细胞迁移和分化中发挥了重要作用。水凝胶可以由透明质酸交联而成, 并为 TEHV 提供了一个具有吸附力的支架材料。据报道, 透明质酸水凝胶通过瓣膜间质细胞和诱导弹性蛋白的合成增加了细胞外基质的合成<sup>[43]</sup>。Ramamurthi 等<sup>[44]</sup>用透明质酸水凝胶模拟主动脉瓣中层结构, 种植新生鼠主动脉平滑肌细胞, 发现种子细胞可以合成富含弹力蛋白的基质层, 从而得到类似天然瓣膜的分层结构。复合 I 型胶原-硫酸软骨素水凝胶也被研究并报告指出其促进了内皮细胞覆盖进而增加细胞外基质生产<sup>[45]</sup>。</p>

**2.3 人工合成聚合物可降解材料** 人工合成聚合物包括各种高分子材料, 其可通过各种技术, 如盐析法, 快速成型法, 微相分离法, 静电纺丝法, 以及机织和非机织造网制备成支架广泛应用于 TEHV。其优点在于力学性能、降解性、理化性质等可控性强, 但缺少生物活性, 生物相容性相对不足, 生产成本低、价格昂贵。

目前, 可用作 TEHV 支架的人工合成高分子材料主要有: 聚乳酸羟基乙酸, 聚乙醇酸, 聚羟基烷酸酯(PHA), 聚乳酸, 聚乙烯醇, 聚己内酯, 聚 L-乳酸(PLLA), 聚-4-羟基丁酸酯(P4HB), 以及聚乙醇酸和聚乳酸的共聚物(PLGA/PGLA)。他们都是可降解支架材料, 有着不同的制造可能性和降解率。

**2.3.1 脂肪族聚酯** 聚乳酸、聚乳酸羟基乙酸和聚乙醇酸都是脂肪族聚酯家族的成员, 在体内可逐渐降解为水和二氧化碳, 最终经泌尿和呼吸系统排出体外。对于单一瓣叶支架的制备最初是基于脂肪族聚酯的组合, 1996 年, Shinoka 等<sup>[46]</sup>应用聚乙醇酸无纺网(外层), PGLA 纺织网(内层)构成一 3.2 mm 夹层生物可降解支架材料, 依次种植成纤维细胞和内皮细胞后植入羊肺动脉瓣区观察, 6-8 周后支架材料基本降解, 并形成羊自体瓣膜样瓣叶。目前其被广泛应用于 TEHV, 但在应用中也发现不少缺点, 主要是其厚而硬、无柔韧性, 以致三叶心脏瓣膜的制备很困难<sup>[47]</sup>。

**2.3.2 聚羟基烷酸酯** 聚羟基烷酸酯家族包括羟基酸构成的聚酯, 其是很多种微生物合成的细胞内聚酯。P4HB 以及聚羟基烷酸酯已被用来制造三叶瓣血管支架<sup>[48]</sup>。这些材料热塑性好, 可以通过立体光刻技术塑造成任何需要的形状<sup>[49]</sup>。聚羟基烷酸(PHAs)降解缓慢是其主要的缺点。PHAs 和脂肪族聚酯的组合也被用来作为替代物复合材料, 尤其是聚乙醇酸复合 P4HB 结合了 P4HB 热塑性和聚乙醇酸高孔隙率, 其制备的完整三叶瓣在迅速生长的绵羊动物模型中显示结果是有前途的<sup>[50]</sup>。

**2.3.3 人工合成支架 TEHV 的体内性能** 1995 年, 首次在羊动物模型成功地使用人工合成支架制备的心脏瓣膜替代物更换了单一的肺动脉瓣叶。在接下来的几年中, 由合成支架制备的完整三叶瓣膜置换物不断被介绍<sup>[47, 51]</sup>。机械调控方法的开发使体外培养显著改善, 其制备的瓣膜在长达 5 个月的动物研究中显示瓣膜足够可以天然心脏瓣膜化。

肺动脉替代物在羊动物模型 2 年的随访研究证

据更明确地显示了植入后组织工程结构的生长<sup>[52]</sup>。然而, 对于合成支架 TEHV 生长能力的具体证明仍然欠缺。在最初的临床实验中, 合成支架的组织工程补片被成功地应用于人体重建肺动脉<sup>[53]</sup>。除了这些可喜的体内结果, 人工合成的可降解材料作为支架材料还提供了众多的优势, 包括能更好地控制机械性能和加工, 重塑性和降解率更佳, 先进的几何设计规格和较低的免疫原性。即使有一些挑战, 如在用于临床实施之前弹性网络结构需要改进和基质降解的控制有待进一步研究解决, 合成支架 TEHV 的未来大有希望<sup>[54]</sup>。

**2.4 生物/聚合物复合材料** 综合天然或人工材料特点, 最近出现了另一种组织工程支架材料——生物/聚合物复合支架材料<sup>[55-56]</sup>。这些复合材料也可以构成复杂的三维结构, 并能提高支架的机械强度, 如心脏瓣膜, 例如, 可由脱细胞猪主动脉瓣浸涂一层可吸收聚合物制成。此外, 具备模仿细胞外微环境相关结构或功能分子信号的支架已在最近几年发展<sup>[57]</sup>, 如 RGD 肽是以精-甘-天冬 3 个氨基酸为核心的短肽序列, 其通过与细胞膜表面整合素结合, 促进细胞与细胞外基质黏附<sup>[58]</sup>。更甚者支架可通过基因传递控制局部环境指导细胞功能和促进组织形成<sup>[59-60]</sup>。

### 3 展望

TEHV 是一个具有生长、修复和重建能力的活体器官, 在不久的将来 TEHV 在小儿先天性心脏病应用是更明智的选择, 其研究也在全世界心脏外科医师和科学家的努力下, 已经取得了相当大的进展, 并且在动物实验和有限的临床应用中给人们带来了希望。但至今尚无理想的可用于临床的 TEHV 面世, 支架材料的研制就是亟待解决的问题之一。期待具有良好细胞生长界面、可控生物降解性、力学性能接近天然瓣膜、携带多种生物信号以及模仿天然瓣膜细胞生长微环境的理想瓣膜支架问世。近来, 一种基于多面齐聚硅倍半氧烷纳米复合微粒的纳米多聚物被研制成功, 其显示出优良的生物稳定性、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<sup>[61]</sup>。相信随着研究的不断深入, 材料科学的发展, 加工制作工艺水平的提高, 现有支架材料特性的进一步认识, 更多新型的支架材料将会得到开发和应用, 心脏瓣膜材料也会越来越成熟, 为广大瓣膜病患者带来福音。

#### 4 参考文献

- [1] Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, et al. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(5):483-500.
- [2] van Geldorp MW, Jamieson WR, Kappetein AP, et al. Usefulness of microsimulation to translate valve performance into patient outcome: patient prognosis after aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards supra-annular valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(3):702-709.
- [3] Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(22):2413-2426.
- [4] Sacks MS, David Merryman W, Schmidt DE. On the biomechanics of heart valve function. *J Biomech.* 2009;42(12):1804-1824.
- [5] El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9740):524-531.
- [6] Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials.* 2005;26(27):5474-5491.
- [7] Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation.* 2008;118(18):1864-1880.
- [8] Schmidt D, Mol A, Kelm JM, et al. In vitro heart valve tissue engineering. *Methods Mol Med.* 2007;140:319-330.
- [9] Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW. Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. *Acta Biomater.* 2009;5(1):1-13.
- [10] Angel PM, Nusinow D, Brown CB, et al. Networked-based characterization of extracellular matrix proteins from adult mouse pulmonary and aortic valves. *J Proteome Res.* 2011; 10(2):812-823.
- [11] Booth C, Korossis SA, Wilcox HE, et al. Tissue engineering of cardiac valve prostheses I: development and histological characterization of an acellular porcine scaffold. *J Heart Valve Dis.* 2002;11(4):457-462.
- [12] Knight RL, Wilcox HE, Korossis SA, et al. The use of acellular matrices for the tissue engineering of cardiac valves. *Proc Inst Mech Eng H.* 2008;222(1):129-143.
- [13] Tudorache I, Cebotari S, Sturz G, et al. Tissue engineering of heart valves: biomechanical and morphological properties of decellularized heart valves. *J Heart Valve Dis.* 2007;16(5):567-573; discussion 574.
- [14] 董念国,叶晓峰,史嘉玮,等.组织工程瓣膜天然支架去细胞方法的比较[J].中华实验外科杂志,2005,22(3):377.
- [15] 李正卿,马捷.构建组织工程瓣膜支架中3种去垢剂的比较[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(8):1349-1352.
- [16] 方宁涛,孙洪亮,谢尚喆,等.十二烷基肌氨酸钠法制备带瓣管道支架及其生物学性能分析[J].中华胸心血管外科杂志,2007,23(4):260-262.
- [17] 殷猛.超高压脱细胞心脏瓣膜和血管的实验研究[D].上海交通大学,2006.
- [18] Naso F, Gandaglia A, Iop L, et al. First quantitative assay of alpha-Gal in soft tissues: presence and distribution of the epitope before and after cell removal from xenogeneic heart valves. *Acta Biomater.* 2011;7(4):1728-1734.
- [19] Quinn RW, Hilbert SL, Bert AA, et al. Performance and morphology of decellularized pulmonary valves implanted in juvenile sheep. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):131-137.
- [20] da Costa FD, Costa AC, Prestes R, et al. The early and midterm function of decellularized aortic valve allografts. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1854-1860.
- [21] Fang NT, Xie SZ, Wang SM, et al. Construction of tissue-engineered heart valves by using decellularized scaffolds and endothelial progenitor cells. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(8):696-702.
- [22] Schenke-Layland K, Vasilevski O, Opitz F, et al. Impact of decellularization of xenogeneic tissue on extracellular matrix integrity for tissue engineering of heart valves. *J Struct Biol.* 2003;143(3):201-208.
- [23] Metzner A, Stock UA, Iino K, et al. Percutaneous pulmonary valve replacement: autologous tissue-engineered valved stents. *Cardiovasc Res.* 2010;88(3):453-461.
- [24] Ouyang H, Zhang JB, Liu Y, et al. Research on application of modified polyethylene glycol hydrogels in the construction of tissue engineered heart valve. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2008;46(22):1723-1726.
- [25] Kim SS, Lim SH, Hong YS, et al. Tissue engineering of heart valves in vivo using bone marrow-derived cells. *Artif Organs.* 2006;30(7):554-557.
- [26] 李秋泽,徐志云,黄盛东,等.猪去细胞心脏瓣膜的免疫原性[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(38):7498-7502.
- [27] Cebotari S, Tudorache I, Jaekel T, et al. Detergent decellularization of heart valves for tissue engineering: toxicological effects of residual detergents on human endothelial cells. *Artif Organs.* 2010;34(3):206-210.
- [28] Takeuchi Y. Risk of zoonosis in xenotransplantation. *Transplant Proc.* 2000;32(8):2698-2700.
- [29] Prabha S, Verghese S. Existence of proviral porcine endogenous retrovirus in fresh and decellularised porcine tissues. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26(3):228-232.
- [30] Knight R, Brazier M, Collins SJ. Human prion diseases: cause, clinical and diagnostic aspects. *Contrib Microbiol.* 2004;11:72-97.
- [31] Kallenbach K, Leyh RG, Lefik E, et al. Guided tissue regeneration: porcine matrix does not transmit PERV. *Biomaterials.* 2004;25(17):3613-3620.
- [32] Merryman WD. Development of a tissue engineered heart valve for pediatrics: a case study in bioengineering ethics. *Sci Eng Ethics.* 2008;14(1):93-101.
- [33] Schmidt D, Mol A, Odermatt B, et al. Engineering of biologically active living heart valve leaflets using human umbilical cord-derived progenitor cells. *Tissue Eng.* 2006; 12(11):3223-3232.
- [34] Jain R, Rentschler S, Epstein JA. Notch and cardiac outflow tract development. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1188:184-190.
- [35] Tedder ME, Liao J, Weed B, et al. Stabilized collagen scaffolds for heart valve tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2009;15(6):1257-1268.
- [36] Terrovitis JV, Bulte JW, Sarvananthan S, et al. Magnetic resonance imaging of ferumoxide-labeled mesenchymal stem cells seeded on collagen scaffolds-relevance to tissue engineering. *Tissue Eng.* 2006;12(10):2765-2775.
- [37] Yamazaki CM, Asada S, Kitagawa K, et al. Artificial collagen gels via self-assembly of de novo designed peptides. *Biopolymers.* 2008;90(6):816-823.

- [38] Flanagan TC, Frese J, Sachweh JS, et al. The Use of Fibrin as an Autologous Scaffold Material for Cardiovascular Tissue Engineering Applications: From In Vitro to In Vivo Evaluation. *IFMBE Proceedings*. 2009;22(17):2186-2189.
- [39] Robinson PS, Tranquillo RT. Planar biaxial behavior of fibrin-based tissue-engineered heart valve leaflets. *Tissue Eng Part A*. 2009;15(10):2763-2772.
- [40] Schense JC, Hubbell JA. Cross-linking exogenous bifunctional peptides into fibrin gels with factor XIIIa. *Bioconjug Chem*. 1999;10(1):75-81.
- [41] Gu X, Masters KS. Regulation of valvular interstitial cell calcification by adhesive peptide sequences. *J Biomed Mater Res A*. 2010;93(4):1620-1630.
- [42] Giraud MN, Ayuni E, Cook S, et al. Hydrogel-based engineered skeletal muscle grafts normalize heart function early after myocardial infarction. *Artif Organs*. 2008;32(9):692-700.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Flanagan TC, Wilkins B, Black A, et al. A collagen-glycosaminoglycan co-culture model for heart valve tissue engineering applications. *Biomaterials*. 2006;27(10):2233-2246.
- [46] Shinoka T, Ma PX, Shum-Tim D, et al. Tissue-engineered heart valves. Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model. *Circulation*. 1996;94(9 Suppl):II164-II168.
- [47] Ge J, Wang Y, Min S. Degradable performance and bio-mineralization function of PLA-PEG-PLA/PLA tissue engineering scaffold in vitro and in vivo. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2010;27(5):1070-1075.
- [48] Sodian R, Hoerstrup SP, Sperling JS, et al. Early in vivo experience with tissue-engineered trileaflet heart valves. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III22-III29.
- [49] Schaefermeier PK, Szymanski D, Weiss F, et al. Design and fabrication of three-dimensional scaffolds for tissue engineering of human heart valves. *Eur Surg Res*. 2009;42(1):49-53.
- [50] Mol A, Rutten MC, Driessen NJ, et al. Autologous human tissue-engineered heart valves: prospects for systemic application. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I152-I158.
- [51] Sutherland FW, Perry TE, Yu Y, et al. From stem cells to viable autologous semilunar heart valve. *Circulation*. 2005;111(21):2783-2791.
- [52] Hoerstrup SP, Cummings Mrcs I, Lachat M, et al. Functional growth in tissue-engineered living, vascular grafts: follow-up at 100 weeks in a large animal model. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I159-I166.
- [53] Matsumura G, Hibino N, Ikada Y, et al. Successful application of tissue engineered vascular autografts: clinical experience. *Biomaterials*. 2003;24(13):2303-2308.
- [54] Ghanbari H, Viatge H, Kidane AG, et al. Polymeric heart valves: new materials, emerging hopes. *Trends Biotechnol*. 2009;27(6):359-367.
- [55] 吴松,刘迎龙,唐跃,等.脱细胞猪主动脉瓣膜与可降解聚合材料共同构建复合组织工程瓣膜[J].中国胸心血管外科临床杂志,2008,15(5):354-359.
- [56] Hong H, Dong N, Shi J, et al. Fabrication of a novel hybrid heart valve leaflet for tissue engineering: an in vitro study. *Artif Organs*. 2009;33(7):554-558.
- [57] Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotechnol*. 2005;23(1):47-55.
- [58] 顾春虎,王云雅,魏旭峰,等.精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽联合环氧氯丙烷改良去细胞猪瓣研究[J].中华实验外科杂志,2009,26(9):1188-1189.
- [59] Salvay DM, Zelivyanskaya M, Shea LD. Gene delivery by surface immobilization of plasmid to tissue-engineering scaffolds. *Gene Ther*. 2010;17(9):1134-1141.
- [60] 邓诚,董念国,史嘉玮,等.聚乙二醇转化生长因子- $\beta$ 1缓释微球去细胞瓣复合支架生物学性能[J].中华实验外科杂志,2009,26(11):1404-1406.
- [61] Schaefermeier PK, Szymanski D, Weiss F, et al. Design and fabrication of three-dimensional scaffolds for tissue engineering of human heart valves. *Eur Surg Res*. 2009;42(1):49-53.

#### 来自本文课题的更多信息一

**作者贡献:** 由第一作者构思并设计本综述, 文章资料收集、成文均由第一作者完成, 第二作者参与审校, 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。

**伦理要求:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 目前应用于组织工程心脏瓣膜的支架主要有脱细胞生物瓣膜支架及人工合成高分子材料瓣膜支架, 但因其存在免疫原性、机械强度不足、降解速度难以精确调控等问题不能成为理想的支架材料, 而为克服这些缺点还需要进一步的研究。

**本综述增加的新信息:** 总结了目前各类支架材料及其应用的现状与前景, 并对它们应用的优缺点进行综合分析讨论。尤其最近出现的一种新型组织工程支架材料——生物/聚合物复合支架材料, 其综合天然或人工材料特点, 为构建理想的组织工程瓣膜支架材料带来了希望。

**临床应用的意义:** 理想的瓣膜支架可为成功构建组织工程心脏瓣膜奠定基础, 组织工程心脏瓣膜作为一个具有生长、修复和重建能力的活体器官, 将为先天性心脏瓣膜患儿及所有成人瓣膜疾病患者的外科治疗提供理想的瓣膜置换物, 具有广阔的临床应用前景。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。