

人类器官在再生医学中的应用

屈 杨

苏州大学苏州医学院 江苏苏州 215123

摘要: 随着干细胞和3D培养技术的发展,类器官作为一种能够在体外模拟真实器官结构和功能的系统,为再生医学提供了新的可能性。本综述概述了类器官的分类、生成,旨在探讨类器官在再生医学中的应用,尤其关注胃肠、肝脏、视网膜等关键类器官的研究进展及其临床应用,分析了基于类器官的再生医学领域的现状和前景。

关键词: 类器官; 再生医学; 多能干细胞; 成体干细胞

引言

基于组织工程和干细胞生物学的进步,体外3D培养获得类器官成为可能。类器官由干细胞通过精细调控的自组织过程形成,能够在体外环境中模拟真实器官的结构和功能。进入21世纪,随着对细胞行为控制的深入理解和3D培养技术的发展,类器官的研究进入了快速发展阶段。它们不仅能够展现出器官的关键结构特征,还能模拟其生理和病理状态,从而复现细胞间的相互作用和信号传导,为疾病机制的研究、药物开发和细胞治疗提供了新的平台。

在本文中探讨了类器官的概念、特点以及其在再生医学领域的研究进展与应用,重点介绍胃肠、肝脏、视网膜等关键器官的再生医学应用,并讨论其在再生医学领域的未来发展和挑战。

一、类器官概述

类器官是指在体外3D环境中培养的器官类似物。早期的类器官是指不包含实际器官结构功能的3D细胞聚集体。随着干细胞培养技术的发展,干细胞的自我分化特性使体外创建组织或器官成为可能。类器官主要具有三个标准和特点:“由目标器官的细胞组成”、“具有目标器官的特定结构”和“能再现目标器官的特定功能”^[1]。

根据来源,类器官可以分为两类:由多能干细胞形成的类器官和由成体干细胞形成的类器官。在类器官培养技术中,两种类型来源的类器官在组织成熟度、应用

范围等方面有所差异。例如,PSC来源的类器官通常显示出胚胎或早期发育阶段的特征,需要长时间培养且成熟度受限;ASC来源的类器官更接近成体组织的结构和功能,可能存在增殖或分化潜能的限制,且细胞类型有限,无法完全重现组织的全部生理功能^[2]。

类器官的培养技术本质上是一种干细胞3D悬浮培养系统,可以通过3D生物打印的方式实现。一般使用细胞外基模拟细胞外环境并为细胞生长分化提供结构支持,同时通过添加诱导分化因子等手段来诱导干细胞生长分化和类器官的形成。

技术的发展阶段如表2.1所示。早期,海绵细胞实现体外生物体再生的实验^[3]和差异粘附假说^[4],为干细胞的发展奠定基础。随后,PSC^[5]、iPSC的获取和培养,让类器官的发展成为了可能。21世纪,Sasai等人使用ES细胞生成大脑皮层组织,以及Hans等人从单个ASC建立3D类器官培养。两项研究分别证实了PSC细胞和ASC细胞构建类器官的可行性,从而开创了类器官领域。

表2.1 类器官发展历史

阶段	时间	主要发展与事件
早期研究	1907	离散的海绵细胞能自组织再生整个生物体
	1964	提出差异粘附假说,推动了细胞排序和重排的理论研究
干细胞研究	1981	从小鼠胚胎中分离并建立了多能干细胞
	1998	分离和培养人类胚胎干细胞
	2006	通过重编程小鼠和人类成纤维细胞,获得iPSC
类器官研究	1987	模拟体内微环境,证实细胞3D培养下才能够维持分化和功能
	2008	用3D培养方法从ESCs生成大脑皮层组织
	2009	从单个成体干细胞培养出3D肠类器官

作者简介: 屈杨(出生年份:2002—),女,汉族,河南省许昌市,理学本科,单位:苏州大学苏州医学院生物技术专业,研究方向:干细胞与生物3D打印。

如今，类器官可以作为正常器官建模和癌症等疾病模型用于分子机制及药物机制等研究，也可以移植到受损组织中用于再生医学中的组织修复再生。

二、基于类器官的再生医学

再生医学是一门专注于修复或替代受损组织的医学领域。其手段是利用细胞、组织工程技术和生物材料来促进身体的自愈能力或直接移植修复组织。

但器官移植替代疗法面临着匹配供体组织的短缺和终身免疫抑制的并发症等挑战。而在基于类器官的再生医学中，类器官作为基础治疗剂可以直接移植到受损组织中进行修复，成为再生医学的理想治疗策略。

1. 肠类器官

肠类器官可以源自PSC和肠道干细胞，能够模拟肠道的细胞结构和功能特性。Hans等人从单个Lgr5+干细胞培养的长期3D肠类器官，表现出类似体内情况的肠道细胞类型分化，为随后的人类结肠培养等类器官技术奠定了基础；Spence等人用诱导PSCs向定性内胚层和小肠分化，进一步培养后得到源自PSC的肠类器官。

肠类器官是将类器官用于再生医学的首个实例。研究者将结肠类器官重新引入表面受损的小鼠结肠，发现移植的供体细胞形成功能和组织学特性正常的结构，证明了类器官在溃疡性结肠炎临床治疗的可行性。相关团队在2020年已获得日本IND批准，并开始针对溃疡性结肠炎的临床试验；Jee等人也证明了在放射性直肠炎小鼠模型中肠类器官移植治疗的可行性。

2. 唾液腺器官

唾液腺类器官主要源自ASC类型中的唾液腺干细胞，主要应用在于研究治疗口干症。

Coppes等人通过在体外短期培养单个唾液腺细胞得到小叶状或管状类器官，再将类器官移植到放射引起的唾液腺功能障碍的小鼠模型，结果表明小鼠恢复了唾液分泌并增加了体内功能性腺泡的数量，从而证明了再生医学中治疗口干症的可行性，目前该项技术已用于临床实验。

3. 肝类器官

肝类器官研究中，Taniguchi等人通过体外产生的iPSC-LBs，从人类iPSCs产生血管化和功能性肝类器官；Hans等人造就源自成体肝干细胞的肝类器官。

肝类器官为治疗遗传性代谢疾病和肝功能障碍提供重要的新途径。Hans等人建立肝类器官并移植到患有酪氨酸血症的动物模型中进行组织修复；Bart等人通过从

COMMD1缺陷犬的肝组织构建疾病肝类器官，再通过基因转染来生成功能正常的肝类器官并移植，结果展示了使用器官作为体外基因治疗剂的潜力。

4. 其他类型类器官

(1) 视网膜类器官

视网膜源自神经外胚层的发育，而视网膜类器官主要源自PSC类型的细胞，通过在体外模拟视网膜的发育过程而形成。Sasai等人分别从小鼠、人ES细胞生成类器官，最终得到能生长为包含视杆细胞和视锥细胞的多层组织，推动视网膜类器官的进一步发展。

目前，视网膜类器官已用于治疗视网膜色素变性。研究团队使用iPSC来源的视网膜类器官移植，结果证实了移植治疗的可行性。

(2) 胰腺类器官

胰腺类器官主要来源于成体干细胞。由于胰岛移植疗法面临着供体胰岛的不足的限制。而基于ESC和iPSC的定向诱导分化获取功能性胰岛细胞的方法工艺复杂、时程长、具有成瘤隐患。所以以胰岛的成体干细胞为来源，在体外制备功能性胰岛类器官成为了相对理想的方向。

曾艺团队建立了分离小鼠胰岛中Procr干细胞并在体外长期扩增小鼠胰岛类器官的技术方法，为糖尿病治疗提供了重要的方向。

三、总结与展望

类器官技术在再生医学领域，特别是在疾病模型建立和功能性组织修复方面具有重要价值。类器官的移植治疗也成为了复杂疾病主要的治疗策略之一，例如视网膜类器官、胰腺类器官等的临床实验，展示了其在临床治疗中的广泛前景。

尽管类器官技术已经取得了显著进展，但未来的研究仍需要解决几个关键问题。

首先，提高类器官的成熟度和功能性是当前研究的重点。PSC来源的类器官往往只能达到胚胎阶段、ASC来源的类器官分化限制性强，面临如何有效诱导和维持不同发育阶段的问题。对此，一方面可以通过血管化为类器官提供营养物质，从而提高类器官生存期²。另一方面可以结合转录组测序等技术，确定相同器官中不同类型细胞之间的基因表达差异，从而确定干细胞诱导分化的关键信号通路，针对性地调控细胞生长分化。

其次，改进类器官结构、减少其与正常结构的差异也是研究重点。使用数学建模和计算机模型对类器官进

行研究和预测、使用DPAC技术预设组织结构等都是可行策略。

最后，类器官的规模化生产和临床转化也是技术普及的重要障碍。如何安全有效地将这些发现转化为临床应用，如何大规模地将技术普及，仍需在法规、伦理审查和生产技术等方面进行更多的探索。

综上所述，类器官技术为再生医学领域带来了前所未有的机遇。通过持续的科学创新和跨学科合作，未来几十年内，我们有望见证类器官技术在改善人类健康和治疗疾病方面的实际应用。

结论

类器官技术在再生医学中的应用展现了其作为生物医学研究工具的巨大潜力。这些3D细胞模型能够模拟真实器官的结构、细胞组成和功能，提供关于复杂疾病机制的研究平台，也在再生医学的移植治疗中具有重要价值。肠、唾液腺和胰腺等类器官在治疗相关疾病中展现出应用前景。

然而，类器官技术尚不成熟，需要提高其成熟度和功能性、实现有效的血管化、优化组织结构以更精确地

模拟人体器官。未来的研究仍需要通过跨学科合作和不断的科技创新，才能推动类器官在复杂、多因素疾病中的临床应用。

参考文献

[1]Huch, M. & Koo, B. K. Modeling mouse and human development using organoid cultures. *Development* (Cambridge, England) 142, 3113–3125, doi:10.1242/dev.118570 (2015).

[2]Rossi, G., Manfrin, A. & Lutolf, M. P. Progress and potential in organoid research. *Nature reviews. Genetics* 19, 671–687, doi:10.1038/s41576-018-0051-9 (2018).

[3]Wilson, H. V. A NEW METHOD BY WHICH SPONGES MAY BE ARTIFICIALLY REARED. *Science* 25, 912–915, doi:10.1126/science.25.649.912 (1907).

[4]Martin, G. R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 78, 7634–7638, doi:10.1073/pnas.78.12.7634 (1981).