

·述评·

组织工程与修复重建技术在小儿外科的应用进展



全文二维码 开放科学码

赵卫华 朱光辉

【摘要】 儿童创伤、畸形、肿瘤、炎症等疾病可导致组织缺损,给组织工程与修复重建外科带来新的挑战。在过去 30 年里,组织工程与修复重建技术在小儿外科领域得到了长足发展。组织工程在皮肤、骨与软骨、肌腱、血管、肝脏、肾脏、膀胱、神经等领域应用广泛,相关器官的修复重建领域也有新的研究进展。各种新技术在种子细胞、生物材料和组织构建中的应用是组织工程与修复重建发展的基础,但应用到儿童群体,需要考虑其特殊性,如持续生长发育、免疫器官的逐步成熟、重建组织的再血管化及如何达到功能重建等。此外,有关组织工程与修复重建的伦理学问题也亟需解决。本文将介绍组织工程与修复重建技术在小儿外科领域的应用进展。

【关键词】 组织工程/方法; 修复外科手术; 小儿外科

【中图分类号】 R726 R321-3

Application advances of tissue engineering and repair and reconstruction technology in pediatric surgery. Zhao Weihua, Zhu Guanghui. Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China. Corresponding author: Zhao Weihua Email: zhaoweihua100@163.com

【Abstract】 Trauma, deformity, tumor, inflammation and other diseases will lead to tissue defects in children. It brings new challenges to tissue engineering and reconstruction surgery. Over the last three decades, tissue engineering and reconstruction have made great advances in pediatric surgery. Tissue engineering has a wide range of clinical applications in skin, bone, cartilage, tendon, blood vessel, liver, kidney, bladder and nerve. Applications of various new technologies in seed cells, biomaterials and tissue construction is the developmental basis of tissue engineering and reconstruction surgery. However, clinicians should consider the particularity of children, such as continuous growth and development, gradual maturity of immune organs, revascularization of reconstructed tissues and how to achieve functional reconstruction. The ethical problems of tissue engineering and reconstruction also need to be resolved. This review summarized new advances, current challenges and coping strategies of tissue engineering and reconstruction technique in pediatric surgery.

【Key words】 Tissue Engineering/MT; Reconstructive Surgical Procedures; Pediatric Surgery

美国学者 Vacanti 和 Langer 于 1993 年提出组织工程学(tissue engineering)这一概念,给修复重建外科的发展带来了新的机遇^[1]。之后二十余年,众多学者探索利用组织工程学方法修复组织缺损、重建结构和功能,效果良好。组织工程学基于对正常组织和病理组织中结构-功能关系的理解,是一门融合工程学和生命科学原理,研发能够恢复或改善组织、器官功能的生物替代物的学科^[2,3]。

在小儿外科临床工作中,肿瘤、先天畸形、创伤和感染常导致组织(器官)缺损,需要足够数量的组织进行结构和功能的外科重建^[4,5]。但和成人相比,儿童自体组织体积小,取组织后供区残留畸形,影响美观。而同种异体器官移植作为一种替代方案,也存在可供移植供体器官短缺的问题^[6]。即便确定了合适的供体并进行了移植,供体器官的排斥反应和免疫抑制剂的毒性作用也让儿童器官移植工作发展缓慢^[7,8]。随着组织工程的发展,基于少量自体材料开展的组织工程修复重建能减少损伤,达到长期的功能修复与重

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.001

基金项目:湖南省发展和改革委员会 2019 年创新研发项目(编号:湘发改投资[2019]875 号)

作者单位:湖南省儿童医院(湖南省长沙市,410007)

通信作者:赵卫华,Email:zhaoweihua100@163.com

建^[4,5,9]。因儿童机体可持续生长的特性,其细胞来源的工程化组织是研究疾病机制和新治疗方法的宝贵模型,组织工程与修复重建在小儿外科也得到了长足的发展。本文介绍组织工程与修复重建在小儿外科的发展,并讨论其所面临的机遇及挑战。

一、组织工程与修复重建在小儿外科领域的技术进展

组织工程与重建外科的基本程序是先从机体获取少量活体组织,用特殊的酶或其他方法将细胞(又称种子细胞)从组织中分离出来,在体外进行培养扩增,然后将扩增的细胞与具有良好生物相容性、可降解性和可吸收的生物材料(支架)按一定比例混合,使细胞黏附在生物材料(支架)上形成细胞-材料复合物,随后将该复合物植入机体的组织或器官病损部位。随着生物材料在体内逐渐被降解和吸收,植入的细胞在体内不断增殖并分泌细胞外基质,最终形成相应的组织或器官,从而达到修复创伤和重建功能的目的^[10,11]。它虽然是细胞学、材料学、免疫学、基因工程、仿生学、康复医学等多学科交叉融合的产物,但其基础仍是种子细胞、生物材料和组织构建,这三要素的研究发展是其进步和发展的基础。

(一)种子细胞

自体成体细胞来源有限,且生长缓慢,应用潜力小。胚胎和胎儿组织来源的干细胞虽然分化能力强,但存在伦理和成瘤安全性问题。成体干细胞来源广泛,增殖潜力强,但分裂次数有限,易累积遗传变异。诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)技术通过导入特定的转录因子,将终末分化的体细胞重编程为多能性干细胞,不使用胚胎细胞或卵细胞,因此不存在伦理学问题,降低了发生免疫排斥反应的可能性^[12,13]。Hayashi等^[14]研究开发了一种2D培养系统,该系统可以通过促进iPSCs的自发分化,制造出功能性的角膜上皮组织,并通过动物模型验证。Kannappan等^[15]利用iPSCs在体外培养心肌细胞,之后将这些细胞处理制作成“贴片”附于心肌坏死的部位得到有效的修复,基于该方法的实验和临床试验证据也显示,心脏左心室的泵送能力得到改善。Ouchi^[16]利用源自健康人类供体和肝脏疾病患者的iPSCs,开发了一种生物工程复合多细胞肝脏的方法,包含肝细胞、星状细胞和Kupffer样细胞等,能在实验室中重现炎症、纤维化和肝病的特征。目前iPSCs在体外已成功地被分化为神经元细胞、神经胶质细胞、心血管细胞和原始生殖细胞等,但其免疫原性、潜在致癌性与表观遗传学变异问题仍是临床应用的主要隐患^[17]。

(二)生物材料

生物材料在推动组织工程领域的发展中发挥着重要作用,是生命科学、医学、材料科学和工程等学科结合的产物^[18]。生物材料可用来替换、修复和维持器官结构,在过去的二十余年中,许多支架被开发用于各种组织工程。然而,部分支架的缺点在于机械材料失效、材料相关感染和机体对植入材料的免疫原性反应。考虑到这些局限,为儿童应用而设计的支架需要进一步改进,即材料必须随着生理和环境的变化、植入时间的增长而发生生长和重塑。此外,也要考虑到儿童免疫排斥反应随年龄增大而出现一些变化的可能。

天然支架由蛋白质或碳水化合物组成,具有特殊的生化、机械和结构特性。它们可以从植物或动物组织中提取,具有生物相容性和生物降解性。例如胶原蛋白、壳聚糖、透明质酸、纤维蛋白和明胶都是天然的支架材料,已经应用于组织的修复和重建^[19,20]。猪皮胶原蛋白是一种商业化移植物,呈片状,无细胞,不引起免疫反应,可用于腹壁缺损患者。由有机硅衍生物与透明质酸片段结合而成的复合物已经被用于治疗儿童烧伤患者,能完全覆盖真皮,促进皮肤愈合。其基质的降解速度较慢,为伤口完全愈合提供了足够的时间^[21]。Ruszymah以纤维蛋白为支架培养耳廓软骨细胞,可用于制备弹性软骨^[22]。基因研究表明,组织工程软骨与天然弹性软骨相似,可作为儿童耳再造手术的支架。Guyette等^[23]使用器官捐赠者的心脏去细胞支架作为材料,接种人的iPSCs及其诱导成的心肌细胞来构建组织工程心脏获得成功,构建的“心脏”具有电传导性、收缩和新陈代谢功能。

人工合成的生物材料由于其物理和生物特性可被改变,且可以大量复制,而成为目前热门的支架材料。合成生物材料包括乙醇酸衍生物、乳酸衍生物和其他聚酯衍生物、水凝胶等。Shin'oka等^[24]采用L-丙交酯/ ϵ -己内酯(1:1)共聚物作为儿童自体骨髓细胞的支架,制作全腔静脉肺动脉连接的导管和先天性心脏缺陷的补片,患者平均年龄5.5岁,随访1.3~31.6个月,导管和补片功能与活体组织相同,CT断层扫描显示没有动脉瘤形成或钙化。随着时间的推移,导管直径增大,而目前的人工假体植入物则没有这种生长能力。Roh等^[25]用聚己内酯-丙交酯共聚物包被聚乙醇酸网构建可生物降解管状支架,为儿童心血管组织工程应

用创造了一种具有修复、重塑和生长潜能的血管支架。

水凝胶是由在水溶液中膨胀的聚合物链组成的,可以是天然的,也可以是合成的,可以在体内被天然酶降解并最终被吸收。水凝胶具有典型的生物相容性,含水量大,不引起免疫反应和炎症。因此,水凝胶可以用来包裹细胞和制作支架^[26]。水凝胶也可采用注射的形式用于修复不规则形状的缺损,也用于整形手术。这些凝胶在药物传递和细胞包裹方面得到了广泛研究。有学者以可降解水凝胶和不可降解高密度聚乙烯为内固定支架,用人鼻中隔软骨细胞在无胸腺小鼠体内构建组织工程气管,显示了很好的生物相容性,可见细胞外基质形成^[27]。硅水凝胶隐形眼镜在儿童近视方面也得到了广泛应用。

随着科技的进步,更多新型的支架材料不断问世,比如具有导电性能的石墨烯材料支架、具有双向磁性的纳米支架、新型含铜金属心血管支架材料等。制备支架的方法也在逐渐更新换代,如静电纺丝技术、冷冻干燥法、自组装法等。研究者仍在进一步增加材料的生物相容性,使其具备一定的稳定性和可降解性,将分解产物对机体的毒害作用尽量减少,或开发无毒产品。此外,还将研究重点放在提高种子细胞在支架材料内的生物活性、创造种子细胞成活的微环境上。

组织工程学最基本也最容易应用于临床的形式是细胞膜片工程学,首先将细胞加工成膜片状,然后在此基础上进行组织的构建。细胞一旦成功分散到天然或合成支架上,就可以在体外保存或直接植入宿主体内^[28]。如果希望扩大细胞群并调节支架,则需将支架保持在“生物反应器”中,这是一种维持生理上有利环境(温度、大气、营养介质、机械力学等)的装置,使种植在支架上的细胞增殖和分化达到最佳状态。如循环应力可以改善肌肉组织的力学性能,与行走速度相似的周期性压缩可增强软骨的合成,拉伸应力在肌腱和韧带的损伤工程中非常重要。组织工程心脏需要电起搏刺激细胞收缩,肺组织需要通风系统,使细胞能够具备交换氧气的能力^[29]。

组织工程室与在体血管预构技术相结合是近年来的新兴研究方向。组织工程室采用具有一定硬度的材料,在体内隔离出一个相对封闭的空间,再向其内放入种子细胞、支架材料或待培养组织,能够显著提高移植物存活率^[30]。Morrison等^[31]报道在患者体内利用多孔穹隆状的组织工程室成功进行脂肪的体积扩增,但大部分组织工程室的研究仍处于动物实验阶段,临床应用还有很多工作需要完成。

3D打印技术是上世纪80年代出现的一种快速成型技术,由计算机辅助设计数据通过成型设备,以材料逐层堆积的方式实现三维实体成型^[32]。通过3D生物打印技术制备出来的组织可显示出良好的再生能力^[33]。3D生物打印技术与干细胞的整合在组织工程领域表现出了巨大的潜力,利用3D生物打印技术打印出来的组织工程支架可在时间和空间上做到足够精确,按需沉积不同种类的细胞、材料、生长因子等,构造出来的组织可以与缺损组织的解剖结构相匹配^[34]。

Lueders使用水凝胶和脐带血干细胞打印出心脏瓣膜,生物性能良好^[35]。O'Connell等^[36]将甲基丙烯酸酯化明胶和甲基丙烯酸酯化透明质酸作为基底材料,混合脂肪干细胞,在软骨损伤部位用生物打印笔进行原位打印,紫外光照射固化,发现经3D打印成型的干细胞存活率高,软骨损伤修复快。Di Bella等^[37]发明了一种手持式3D打印设备,用于一期修复绵羊股骨内外侧髁负重面全层软骨缺损,均获得成功,无并发症。Kizawa等^[38]应用3D打印技术成功打印具有代谢功能的人类肝脏组织。

迄今为止,随着生物墨水及相关材料的研发,3D生物打印机已经成功打印出了气管、食管、皮肤、耳、肾脏、肝脏和血管等人体组织器官,并应用于临床。但目前仍只能打印静态的组织,存在打印后细胞活力无法保证的问题^[39]。

二、组织工程与修复重建在小儿外科应用的局限及展望

组织工程学的提出、建立和发展不但为修复、替代或再生缺损组织提出了更先进的方法,而且可以缓解供区缺损和不足,同时减少住院的时间和费用。因此,组织工程技术在修复重建外科领域有着广阔的发展前景。目前组织工程在儿童骨科、泌尿外科、普外科、神经外科、心胸外科等领域已有大量临床应用实例。骨和软骨组织工程用于修复骨和软骨缺损技术已应用于临床。组织工程尿道用于尿道下裂修复也有临床报道。组织工程自体角质形成细胞薄片用于烧伤后表皮再生的研究已获成功,并有相应产品问世。组织工程治疗先天性心血管畸形、短肠综合征、气管置换、神经损伤等均有少量病例研究,但还没有广泛临床应用。虽然组织工程与修复重建技术在小儿外科领域取得了长足的发展,但因为儿童生理及小儿外科疾病病理的

特殊性,仍面临一系列具体的科学和技术层面的挑战^[5,13]。

目前,组织工程和重建外科还不能完全做到解剖重建和功能重建,尚不能提供完整的组织和器官信息,供组织工程和重建外科参考,因此有必要构建一套新的基础科学理论体系,来整合所有关于组织和器官的解剖、生理、生化信息,表达组织或器官应有的时间、空间等生物学特性。目前组织工程移植物和正常组织结构还存在一定差距,不能完全具备正常组织的所有功能。移植物和受体的组织相容性以及移植物血管化、神经支配、内分泌等问题仍有待解决^[13]。所以需要进一步研究基础干细胞/发育生物学、材料科学、解剖学和外科技术之间的相互作用,选择合适的细胞来源,更好地理解和控制生物过程(如干细胞/祖细胞的分离、扩增和分化),通过 3D 生物打印等方式生成特定的形状和三维结构,增强生物反应器系统制造过程的稳定性,保证移植物的可生长性,促进功能性植入。

尤其需要指出的是,儿童疾病的生理和病理与成人大不相同。组织工程学中有些为成年人设计的治疗方法并不适用于儿童。儿童所需种子细胞、生物因子的量仍处于摸索阶段,这些治疗方法的疗效也并不确切^[16]。由于儿童一直处于生长发育过程之中,组织工程产生的组织需要考虑能否随患儿生长而生长,而激素的变化可能会对移植物产生影响,因此有必要开展针对儿童先天性缺陷和疾病的动物模型研究,提高对组织工程和重建外科的机制认知,提高疗效,减少并发症的发生。

此外,在组织工程和重建外科的应用过程中,越来越多的伦理学问题也逐渐凸显,例如如何获得胚胎和胎儿组织来源的干细胞以及安全性问题,植入动物来源的支架材料可能引发的不良反应,基因工程技术引入组织工程的安全性,组织工程和修复重建在胎儿应用的风险及费效比等,都是需要患者和医生密切关注的问题^[40]。

近年来,组织工程与修复重建在小儿外科领域已进入快速发展时期,并将不断深入。相信在不久的将来,组织工程产品会在小儿外科组织器官的缺损修复重建过程中得到广泛应用。同时,随着组织工程医疗产品标准化、修复重建流程化及医学伦理学研究的深入,相关的法律法规也将陆续出台,对其进行规范,伦理道德方面的问题也将迎刃而解。

参考文献

- 1 Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering[J]. Science, 1993, 260(5110): 920-926.
- 2 Sharma P, Kumar P, Sharma R, et al. Tissue engineering: current status & futuristic scope[J]. J Med Life, 2019, 12(3): 225-229. DOI: 10.25122/jml-2019-0032.
- 3 Geris L, Papantoniou I. The third era of tissue engineering: reversing the innovation drivers[J]. Tissue Eng Part A, 2019, 25(11-12): 821-826. DOI: 10.1089/ten. TEA. 2019. 0064.
- 4 Roth CC. Urologic tissue engineering in pediatrics: from nanostructures to bladders[J]. Pediatr Res, 2010, 67(5): 509-513. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181d35034.
- 5 Williams C, Guldberg RE. Tissue engineering for pediatric applications[J]. Tissue Eng Part A, 2016, 22(3-4): 195-196. DOI: 10.1089/ten. TEA. 2015. 0514.
- 6 Goldaracena N, Echeverri J, Kehar M, et al. Pediatric living donor liver transplantation with large-for-size left lateral segment grafts[J]. Am J Transplant, 2020, 20(2): 504-512. DOI: 10.1111/ajt.15609.
- 7 Kute VB, Prasad N, Shah PR, et al. Kidney exchange transplantation current status, an update and future perspectives[J]. World J Transplant, 2018, 8(3): 52-60. DOI: 10.5500/wjt.v8.i3.52.
- 8 Chaudhuri A, Gallo A, Grimm P. Pediatric deceased donor renal transplantation: An approach to decision making I. Pediatric kidney allocation in the USA: The old and the new[J]. Pediatr Transplant, 2015, 19(7): 776-784. DOI: 10.1111/ptr.12582.
- 9 Cittadella G, de Mel A, Dee R, et al. Arterial tissue regeneration for pediatric applications: inspiration from up-to-date tissue-engineered vascular bypass grafts[J]. Artif Organs, 2013, 37(5): 423-434. DOI: 10.1111/aor.12022.
- 10 James A, Molly S. Emerging Technologies for Tissue Engineering: From Gene Editing to Personalized Medicine[J]. Tissue Engineering Part A, 2019, 25: 688-692. DOI: 10.1089/ten. TEA. 2019. 0026.
- 11 刘小林, 郑灿铨. 组织工程研发的突破和修复重建外科的发展——从修复重建外科角度看组织工程研发相关问题[J]. 中国修复重建外科杂志, 2012, 26(1): 1-3. DOI: CNKI:51-1372/R. 20120104. 1102. 002.

- Liu XL,Zheng CB. Breakthroughs of research and development for tissue engineering and developments of reparative and reconstructive surgery:the relevant issues of research and development for tissue engineering from the perspectives of reparative and reconstructive surgery [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery,2012,26(1):1-3. DOI:CNKI:51-1372/R. 20120104. 1102. 002.
- 12 Liu G,David BT,Trawczynski M,et al. Advances in pluripotent stem cells:history,mechanisms,technologies,and applications[J]. Stem Cell Rev Rep,2020,16(1):3-32. DOI:10. 1007/s12015-019-09935-x.
- 13 Genova E,Cavion F,Lucafo M,et al. Induced pluripotent stem cells for therapy personalization in pediatric patients:Focus on drug-induced adverse events[J]. World J Stem Cells,2019,11(12):1020-1044. DOI:10. 4252/wjsc. v11. i12. 1020.
- 14 Hayashi R,Ishikawa Y,Sasamoto Y,et al. Coordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function [J]. Nature,2016,531(7594):376-380. DOI:10. 1038/nature17000.
- 15 Kannappan R,Turner JF,Miller JM,et al. Functionally competent DNA damage-free induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for myocardial repair[J]. Circulation,2019,140(6):520-522. DOI:10. 1161/CIRCULATIONAHA. 119. 040881.
- 16 Ouchi R,Togo S,Kimura M,et al. Modeling steatohepatitis in humans with pluripotent stem cell-derived organoids[J]. Cell Metab, 2019,30(2):374-384. DOI:10. 1016/j. cmet. 2019. 05. 007.
- 17 Liu G,David BT,Trawczynski M,et al. Advances in pluripotent stem cells:history,mechanisms,technologies,and applications[J]. Stem Cell Rev Rep,2020,16(1):3-32. DOI:10. 1007/s12015-019-09935-x.
- 18 Patel M,Fisher JP. Biomaterial scaffolds in pediatric tissue engineering[J]. Pediatr Res,2008,63(5):497-501. DOI:10. 1203/01. PDR. 0b013e318165eb3e.
- 19 Cen L,Liu W,Cui L,et al. Collagen tissue engineering:development of novel biomaterials and applications[J]. Pediatr Res,2008, 63(5):492-496. DOI:10. 1203/PDR. 0b 013e31816c5bc3.
- 20 Stoop R. Smart biomaterials for tissue engineering of cartilage[J]. Injury,2008,39:77-87. DOI:10. 1016/j. injury. 2008. 01. 036.
- 21 Richards SK,Lear PA,Huskinson L,et al. Porcine dermal collagen graft in pediatric renal transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2005,9(5):627-629. DOI:10. 1111/j. 1399-3046. 2005. 00312. x.
- 22 Ruszymah BH,Lokman BS,Asma A,et al. Pediatric auricular chondrocytes gene expression analysis in monolayer culture and engineered elastic cartilage[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2007,71(8):1225-1234. DOI:10. 1016/j. ijporl. 2007. 04. 014.
- 23 Guyette JP,Charest JM,Mills RW,et al. Bioengineering human myocardium on native extracellular matrix[J]. Circ Res,2016,118(1):56-72. DOI:10. 1161/CIRCRESAHA. 115. 306874.
- 24 Shin'oka T,Matsumura G,Hibino N,et al. Midterm clinical result of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2005,129(6):1330-1338. DOI:10. 1016/j. jtcvs. 2004. 12. 047.
- 25 Roh JD,Brennan MP,Lopez-Soler RI,et al. Construction of an autologous tissue-engineered venous conduit from bone marrow-derived vascular cells:optimization of cell harvest and seeding techniques[J]. J Pediatr Surg,2007,42(1):198-202. DOI:10. 1016/j. jpedsurg. 2006. 09. 054.
- 26 Vega SL,Kwon MY,Burdick JA. Recent advances in hydrogels for cartilage tissue engineering[J]. Eur Cell Mater,2017,33:59-75. DOI:10. 22203/eCM. v033a05.
- 27 Ruszymah BH,Chua K,Latif MA,et al. Formation of in vivo tissue engineered human hyaline cartilage in the shape of a trachea with internal support[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2005,69(11):1489-1495. DOI:10. 1016/j. ijporl. 2005. 04. 026.
- 28 Amaral AJR,Pasparakis G. Cell membrane engineering with synthetic materials:Applications in cell spheroids,cellular glues and microtissue formation[J]. Acta Biomater,2019,90:21-36. DOI:10. 1016/j. actbio. 2019. 04. 013.
- 29 Selden C,Fuller B. Role of bioreactor technology in tissue engineering for clinical use and therapeutic target design[J]. Bioengineering (Basel),2018,5(2):E32. DOI:10. 3390/bioengineering5020032.
- 30 Zhang Q,Hubenak J,Iyyanki T,et al. Engineering vascularized soft tissue flaps in an animal model using human adipose-derived stem cells and VEGF + PLGA/PEG microspheres on a collagenchitosan scaffold with a flow-through vascular pedicle[J]. Biomaterials,2015,73:198-213. DOI:10. 1016/j. biomaterials. 2015. 09. 024.
- 31 Morrison WA,Marre D,Grinsell D,et al. Creation of a large adipose tissue construct in humans using a tissue-engineering chamber;a step forward in the clinical application of soft tissueengineering[J]. E Bio Medicine,2016,6:238-245. DOI:10. 1016/j. ebiom. 2016. 03. 032.
- 32 Parthasarathy J,Krishnamurthy R,Ostendorf A,et al. 3D printing with MRI in pediatric applications[J]. J Magn Reson Imaging, 2020,51(6):1641-1658. DOI:10. 1002/jmri. 26870.

- 33 Choi G, Cha HJ. Recent advances in the development of nature-derived photocrosslinkable biomaterials for 3D printing in tissue engineering[J]. Biomater Res, 2019, 23:18. DOI:10.1186/s40824-019-0168-8.
- 34 Yilmaz B, Tahmasebifar A, Baran ET. Bioprinting technologies in tissue engineering[J]. Adv Biochem Eng Biotechnol, 2020, 171: 279-319. DOI:10.1007/10_2019_108.
- 35 Lueders C, Jastram B, Hetzer R, et al. Rapid manufacturing techniques for the tissue engineering of human heart valves[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 46(4):593-601. DOI:10.1093/ejcts/ezt510.
- 36 O'Connell CD, Di Bella C, Thompson F, et al. Development of the Biopen; a handheld device for surgical printing of adipose[J]. Biofabrication, 2016, 8(1):015019. DOI:10.1088/1758-5090/8/1/015019.
- 37 Di Bella C, Duchi S, O'Connell CD, et al. In situ handheld three-dimensional bioprinting for cartilage regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(3):611-621. DOI:10.1002/term.2476.
- 38 Kizawa H, Nagao E, Shimamura M, et al. Scaffold-free 3D bioprinted human liver tissue stably maintains metabolic functions useful for drug discovery[J]. Biochem Biophys Rep, 2017, 10:186-191. DOI:10.1016/j.bbrep.2017.04.004.
- 39 Cesar Colasante, Zachary Sanford, Evan Garfein, et al. Current trends in 3D printing, bioprosthesis, and tissue engineering in plastic and reconstructive surgery[J]. Curr Surg Rep, 2016, 4(2):6. DOI:10.1007/s40137-016-0127-4.
- 40 Baker HB, McQuilling JP, King NM. Ethical considerations in tissue engineering research: Case studies in translation[J]. Methods, 2016, 99:135-144. DOI:10.1016/j.ymeth.2015.08.010.

(收稿日期:2020-04-03)

本文引用格式:赵卫华, 朱光辉. 组织工程与修复重建技术在小儿外科的应用进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(11):961-966. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.001.

Citing this article as: Zhao WH, Zhu GH. Application advances of tissue engineering and repair and reconstruction technology in pediatric surgery[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(11):961-966. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.001.

本刊投稿须知

本刊为月刊出版, 欢迎广大作者踊跃投稿。投稿需附单位推荐信, 请自本刊官网投稿, 网址: www.jcps2002.com。联系地址: 湖南省长沙市梓园路 86 号(湖南省儿童医院内), 《临床小儿外科杂志》编辑部, 邮编: 410007, 联系电话: 0731-85356896, 传真: 0731-85383982, Email: china_jcps@sina.com。投稿前, 请做好以下形式审查:

- ☐ 是否有中英文文题
- ☐ 是否有中英文摘要
- ☐ 文中图表是否有中英文标题
- ☐ 参考文献各要素是否标引齐全, 是否有 DOI 编码
- ☐ 中文参考文献是否为中英文双语著录
- ☐ 欢迎引用本刊文献
- ☐ 稿件是否为可编辑的 doc 或者 docx 格式