

DOI: 10.13376/j.cblls/2023140

文章编号: 1004-0374(2023)10-1279-09

组织/器官移植后血管重建的研究进展

蒋甜甜¹, 李春义^{1,2*}

(1 吉林农业大学中药材学院, 长春 130118; 2 长春科技学院鹿茸科学与产品技术研究所, 长春 130000)

摘要: 本文针对组织/器官移植后血管重建相关的问题进行了综述, 从组织移植(包括人工和天然组织)到器官移植(包括人工和天然的器官), 所得结论是不能及时有效建立移植植物与宿主之间的血液循环网络是导致移植失败的最主要原因。文章介绍了在不同移植情况下移植植物与宿主间相互作用导致血管循环系统重建的研究进展。移植植物包括了组织移植和器官移植, 文章对人工组织/器官和自然组织/器官的优缺点和应用前景进行了综述。作为特例, 本文比较详细报道了我们团队近些年来开展的通过移植鹿茸干细胞组织(antlerogenic periosteum, AP)诱导异位或异体鹿茸生成的研究。AP是鹿茸发生的组织基础, 如果将AP移植到鹿体其他部位的皮下就能发起异位生茸, 如果移植到裸鼠的皮下就能诱导异种生茸。进一步的研究表明, AP移植如此成功(100%)是由于其强烈诱导宿主血管内皮细胞快速长进其组织中所分布的、由于机械损伤(剔除)导致的血管内皮细胞受损的血管中, 迅速构建起嵌合血管网络, 使移植的AP组织能够得到及时的血液灌注。成功鉴别和分离AP组织中这些内皮细胞诱导因子将对指导临床实现异种/异体组织/器官移植与宿主快速构建血液循环具有重要意义。同时, 本文也对未来本领域的研究方向进行了展望。

关键词: 移植; 血管重建; 细胞因子; 炎症; 鹿茸干细胞

中图分类号: Q813 **文献标志码:** A

Research progress on reconstruction of vascular network following transplantation

JIANG Tian-Tian¹, LI Chun-Yi^{1,2*}

(1 College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2 Institute of Antler Science and Product Technology, Changchun Sci-Tech University, Changchun 130000, China)

Abstract: In this article, we discuss the issues related to the reconstruction of vascular network following transplantation of artificial and natural tissues/organs. The conclusion is that the failure for the transplantation is mainly resulted from the inability to establish vascular network between the grafts and the recipients in time. We also review the research progress on the establishment process of vascular network through the interactions between the grafts and the transplant site of the recipients. The grafts mainly refer to tissue and organ grafts, and we describe the pros and cons of using artificial tissue/organ and natural tissue/organ for transplantation, and give perspective for their use in the clinics. Based on the findings that ectopic or xenogeneic deer antlers can be formed through subcutaneous transplantation of antlerogenic periosteum (AP), AP is considered as the tissue basis for initial antler formation. Removal of AP from prepubertal male deer abrogates future antler formation; whereas, subcutaneous transplantation of the AP elsewhere on the deer body induces ectopic antler formation. When a small piece of AP (1/8) is transplanted into a nude mouse, xenogeneic antler is formed. Further research has confirmed that transplanted AP is so successful to induce antler formation (100%) solely because AP has potent ability to attract circulating vascular endothelial cells in the host to lodge in its blood vessels where the AP-origin endothelial cells

收稿日期: 2023-05-29; 修回日期: 2023-07-12

基金项目: 国家自然科学基金区域联合基金项目(U20A20403)

*通信作者: E-mail: lichunyi1959@163.com

have undergone apoptosis due to mechanical trauma, through which the chimeric vascular system is rapidly established between the grafts and the hosts. Successful identification and isolation of these putative endothelial-cell-recruiting factors would greatly help to realize the establishment of vascular system between the tissue/organ and the recipients within the short critical window period for graft survival in the clinical settings. We also give the perspectives for the field going forward.

Key words: transplantation; revascularization; cytokines; inflammation; antler stem cells

组织 / 器官的缺损和功能障碍会降低人类的生活质量, 威胁人类的生命健康。组织 / 器官的移植是解决这一世界性难题的有效途径之一^[1]。供体来源不足和免疫排斥等因素限制了异体移植的发展, 而自体移植又存在“以创伤修复创伤”的遗憾。组织 / 器官移植后经常出现急性血栓、慢性增生和感染等, 移植后若未能构建良好的血管通路和网络, 血液供应不足, 会导致移植物的部分甚至完全坏死^[2]。血管网络是组织器官存活及功能行使不可或缺的组成部分, 能够供应氧气和营养物质, 带出代谢物, 其结构复杂而精细。在组织 / 器官的移植中, 血管通路的重建是移植组织器官存活最重要的因素之一^[3]。确定移植后重建血管的细胞来源和主要类型对于理解血管再生和重建的机制以及提高移植组织 / 器官的成功率有着重要意义, 因此, 本综述也包含了这部分内容, 以及我们团队在这方面取得的初步研究结果。

1 血管

血管是血液流过的通道, 按照其构造和功能不同可分为动脉、静脉和毛细血管三种。血管主要用来运送营养物质和氧气, 动脉接收从心脏泵出的血液送到全身进行气体和营养交换, 静脉血管将交换完成的血液运回心脏, 毛细血管在组织内连接动静脉用以完成营养物质和气体的交换。血管系统的发育分为两个过程: 原始血管的生成从无到有即为血管发生 (vascularigenesis)^[4], 在原有血管的基础上出芽或分裂产生新血管分支即血管生成 (angiogenesis)^[5]。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管形成的主要调节因子, VEGF/VEGFR 信号系统对机体血管发生、生成和大脑血管化进程至关重要。内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 能够进行有丝分裂形成新的血管, 血管的发生、发育是在多种分子和信号通路组成的复杂网络调控下进行的^[6]。

1.1 血管网络

血管网络除女性生殖周期和创口愈合外, 一旦

建立完成便只进行缓慢再生, 处于较为稳定的状态。研究表明具有功能灌注和分层分支的血管网络的形成对脊椎动物的发育、组织生长和器官形成至关重要。在病理情况下如癌症、中风和神经退行性疾病等, 血管生成过程也会被激活。

1.2 血管结构

血管一般由 3 个组织层构成: 外膜、中膜和内膜。血管外膜由结缔组织构成, 其中胶原纤维占据主导地位, 同时也有少量的弹性纤维, 有的还有纵向排列的平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMCs)。外膜构成了静脉血管壁的大部分, 而在动脉管壁中只占了总厚度的一半。血管中膜含有周向定向的 SMCs, 能够为血管壁提供肌肉支撑, 也存在弹性纤维。血管内膜在静脉中几乎不存在, 如果存在也要比动脉壁薄很多; 血管内膜由胶原蛋白和弹性纤维组成, 为血管提供支撑, 弹性纤维会形成一个独特的内部弹性层。在静脉的内膜和中膜之间不含弹性层, 而静脉瓣膜的特殊结构会延伸到管腔内, 能够防止血液回流^[7]。与动脉血管相比, 静脉血管流速更低, 有较薄的血管壁和较少的紧密连接。几乎所有组织和器官存活和生长的先决条件都是需要一个功能性的血管网络 (图 1)。

2 组织移植

2.1 人工组织移植

组织材料的应用, 从传统高分子的可降解聚合物到天然生物材料, 发展到天然材料与合成材料的有机结合。其中, 以细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 为主的脱细胞血管基质及其复合支架为基本构架能够提供超微结构的三维培养空间, 提高接入种子细胞的生物相容性、黏附、增殖和迁移能力, 现已成为构建组织工程血管的理想支架材料^[8]。

2.1.1 血管重建过程

在组织移植后, 具有一个短暂的时间窗口期, 在这段时间内形成功能性和可灌注的血管网络对工程组织移植后的长期存活和功能实现至关重要^[9]。来自邻近的原生血管的管壁细胞生长是血管重建 /



图1 血管网络及血管壁的结构

再生的一个重要来源。移植物周围组织的毛细血管可以跨壁迁移并浸润到组织工程血管移植物 (tissue engineered vascular graft, TEVG) 中, 加速血管内皮化, 在内皮生长中发挥重要的作用^[10]。移植前将血管细胞接种到脱细胞血管移植物中, 能够调节 TEVG 在宿主体内的性能, 如减少血栓、吸引平滑肌祖细胞 (smooth muscle progenitor Cells, SPCs) 等^[11-12]。宿主血管抵达移植物边缘, 向移植物中心推进。有的移植物包裹宿主血管, 形成双层血管; 有的宿主和移植物的血管末端细胞合并, 形成一条血管。浸润移植物的炎症细胞来源于宿主的循环血液, 将负载人骨髓间充质干细胞 (human bone mesenchymal stem cells, hBMCs) 的血管移植物移植到免疫缺陷的小鼠体内, 早期能够分泌大量单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), 并增加单核细胞的募集。被招募的单核/巨噬细胞可分泌许多血管生成因子, 如 VEGF, 以诱导宿主的 ECs 和 SMCs 重新填充到血管移植物中。移植物在 6 个月内显示出良好的组织再生能力, 并逐渐转化为具有完全功能的血管^[13]。这种类型移植物在临床上多用于儿童心外管道全腔静脉-肺动脉连接手术中, 效果良好^[14]。

2.1.2 血管重建影响因素

宿主血管系统与移植工程组织的血管吻合, 能够促进血液灌注, 减少移植物中血凝块的积累。在组织工程中, 将血管内皮细胞和壁细胞组装成血管样结构, 可有效提高移植物在移植后的存活率^[15]。血流造成的剪切力可能会促进内皮细胞和血小板的活化, 这种激活可能会加速初建血管系统凝血, 容易形成血栓。

TEVGs 孔径的大小决定了移植物的存活率: 过小会限制细胞浸润到移植物中, 阻碍移植物的再生和重塑, 孔径过大时会导致出血^[16]。体外细胞培养的 TEVGs 的孔径大小在影响巨噬细胞极化中发

挥着重要作用^[17]。

在宿主循环系统中游走的单核细胞一般首先被招募到移植物的血管腔内, 分化为 ECs, 维持移植物的血管通畅, 有助于移植物脱细胞血管的内皮化; VEGF 固定在脱细胞移植物血管壁中, 能够高特异性捕获血液循环中的单核细胞 (monocytes, MCs)。这些黏附的细胞可以分化为混合 ECs 和巨噬细胞 (macrophages, Mφ) 两种表型, 并进一步发展为成熟的 ECs, 以提高移植物血管的通畅和内皮化。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 重新接种到脱细胞组织中会促进组织毛细血管和大血管网络的再生, 并防止植入物中血栓的形成。移植物在移植后, von Willebrand factor 因子 (vWF) 和转铁蛋白 (transferrin, TF) 的表达水平会先升高, 后下降^[18]; 移植后, 炎症细胞浸润到 TEVGs 中可能诱导释放干细胞因子 (stem cell factors, SCFs) 等, 将宿主 SPCs 招募到移植物中, 参与移植物中血管的再生和重塑, 宿主上皮细胞能够迁移到管腔内, 分化为内皮细胞, 促进移植物血管的内皮化^[19]。血管内膜的增生与 M1 型促炎巨噬细胞浸润程度密切相关。过多的巨噬细胞浸润会导致新组织过度生长, 过少的巨噬细胞浸润会导致新组织再生不足。巨噬细胞的适度浸润在促进血管组织再生中至关重要, 在静电纺丝聚 ε-己内酯 (poly ε-caprolactone, PCL) 血管组织移植物中较粗的纤维有利于 M2 巨噬细胞进入移植物中^[20]。巨噬细胞消失后, 移植物中的毛细血管退化, 移植物细胞包括 ECs、SPCs 和成纤维细胞减少, 导致移植物的血管钙化, 这表明了炎症细胞在移植物血管重建/再生中的重要性^[21]。

2.1.3 血管重建的进展与应用

在通过组织工程合成血管移植物时, 需要确定所用的材料是否具有适宜的降解速度^[22], 否则组织工程合成的血管难以实现长期植入, 因为合成的移植物降解速度过快会导致其膨胀和破裂。因此, 需

要选取降解速度和组织再生速度匹配的移植物材料。在移植后期建立的循环系统中容易形成血栓,很可能是由于移植物与宿主血管孔径大小不匹配,导致血管通路构建失败^[23]。血管的成熟度对移植物灌注量和速度有重大影响,炎症因子则在血管壁的重建/再生中发挥关键作用。现有的快速诱导TEVG整体血管化的技术水平仍需要得到较大的提升,从而有效提高组织工程血管移植的成功率。

支架移植时的炎症反应、移植后期血栓的发生、支架降解速率的调控等问题,仍需要进一步研究和优化。尽管TEVG的发展已经取得了实质性进展,但在动物实验中体内植入时间一般都较短,并不能最终确定是否能满足长期通畅的临床要求。血管移植需要通过材料科学和血管生物学的融合,指导利用组织工程合成适宜的材料,促进移植血管的再生。

2.2 天然组织移植

对于组织移植,需要在移植后保持良好血液灌注。为应对临床上组织移植出现的问题,大多对移植后出现的急性出血和组织衰败等情况进行研究,从而尽量提高血管重建水平,避免出现术后血管栓塞等问题,实现血管良好灌注,提高移植物存活率,这将更好地实现临床移植手术的成功。移植后的血管再生和微循环的重建是天然移植物存活和发挥正常功能的前提和基础。

2.2.1 血管重建过程

移植成功的关键在于植入的组织能否在短时间内获得良好的血液灌注,重建血管通路。VEGF是血管生成和血管生长的主要调节因子。卵巢组织移植前添加VEGF111能够加速血管募集和促进功能性血管生成,减少卵巢缺血性损伤,移植3 d后移植物的功能毛细血管密度增加,内皮细胞显著增殖,证明VEGF111刺激血管再生效果显著^[24]。人冻融卵巢组织移植后,早期出现VEGF的表达水平明显升高,这为预防卵巢移植早期出现缺血再灌注损伤提供了先决条件。在卵巢组织移植成功后,新建血管系统可以让移植的卵巢具有原卵巢相似的功能^[25]。脂肪组织移植后,供应的血液主要来源于邻近的宿主血管^[26]。胰岛组织移植后可观察到微血管再生,血管内皮细胞呈点状或线状分布^[27]。

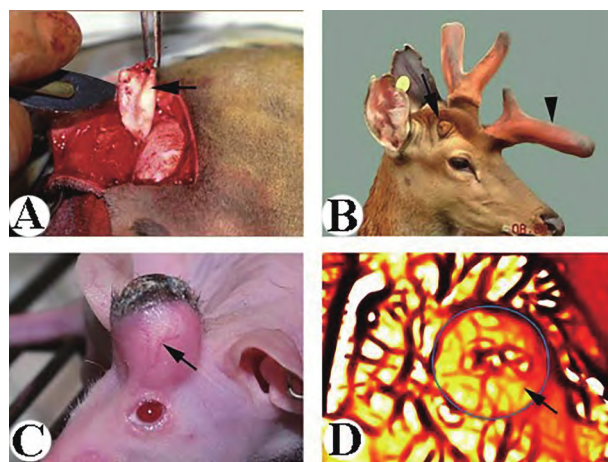
2.2.2 血管重建影响因素

VEGF能够促进血管生成,尤其是VEGF-A亚型,它是一种关键的血管生成因子^[28]。VEGF-A和维生素E联合使用时,可以改善移植物存活率,减少细胞凋亡^[29]。组织移植后,若未能构建良好的血

管通路,会因血管再生时间过长导致组织出现缺氧性损伤,需要腹腔或皮下注射抗氧化剂^[30]。在血管吻合的卵巢组织移植中,存活的卵泡数和雌二醇水平明显高于非血管吻合的卵巢的移植,说明血管吻合能够显著提高组织移植的成功率^[31]。负载褪黑素和内皮细胞的藻酸纤维蛋白水凝胶可诱导移植后卵巢血管的生成^[32]。从胎儿和成人脂肪组织异种移植的比较结果来看,相较于成人,胎儿组织中血管生成的量显著提高,成活率也显著高于成人的组织,说明不同性质移植物的血管生成能力对成功植入和生长至关重要^[33]。

2.2.3 血管重建的进展与利用

异种移植成功还需解决免疫排斥这一关键问题,其次是移植后发生的栓塞、出血、钙化等突发情况。如何优化移植物,减少血管栓塞,实现血管的长期通畅还需要进一步研究。鹿茸是目前发现的唯一能够实现完全再生的哺乳动物组织器官。导致鹿茸发生的骨膜组织AP能够诱导异位生茸(图2A、2B),在和鹿皮一起移植到裸鼠上时也能够发生异种生茸(图2C)^[34]。异种鹿茸在形成的过程中,形成了自己的血液循环网络(图2D)。这个血管网络由嵌合的血管构成,血管内皮细胞来源于宿主,而血管壁细胞和平滑肌细胞都来源于移植的鹿组织^[35]。



(A) AP组织(箭头)。(B) AP的剔除和移植结果。AP移除导致未来生茸区发生鹿茸失败(箭头),而移植到鹿的额部皮下诱导了异位鹿茸的发生(箭头的尖)。(C)小片AP移植到裸鼠额部皮下后诱发了异种鹿茸,可观察到其血管系统的重建过程(箭头)。(D)使用远红外照相机对异种鹿茸形成的血管分布(箭头)和血流进行观察和记录。

图2 生茸区骨膜组织AP通过皮下移植诱导异位和异种生茸

Li^[36]的研究表明, 角柄(永久性骨质突, 每年鹿茸角从角柄上脱落和再生)骨膜(pedicle periosteum, PP)是鹿茸再生的组织基础, 鹿茸血管的再生也是源于PP的化学诱导和机械刺激。AP和PP的细胞都具有干细胞特性, 所以统称为鹿茸干细胞(antler stem cells, ASCs)。

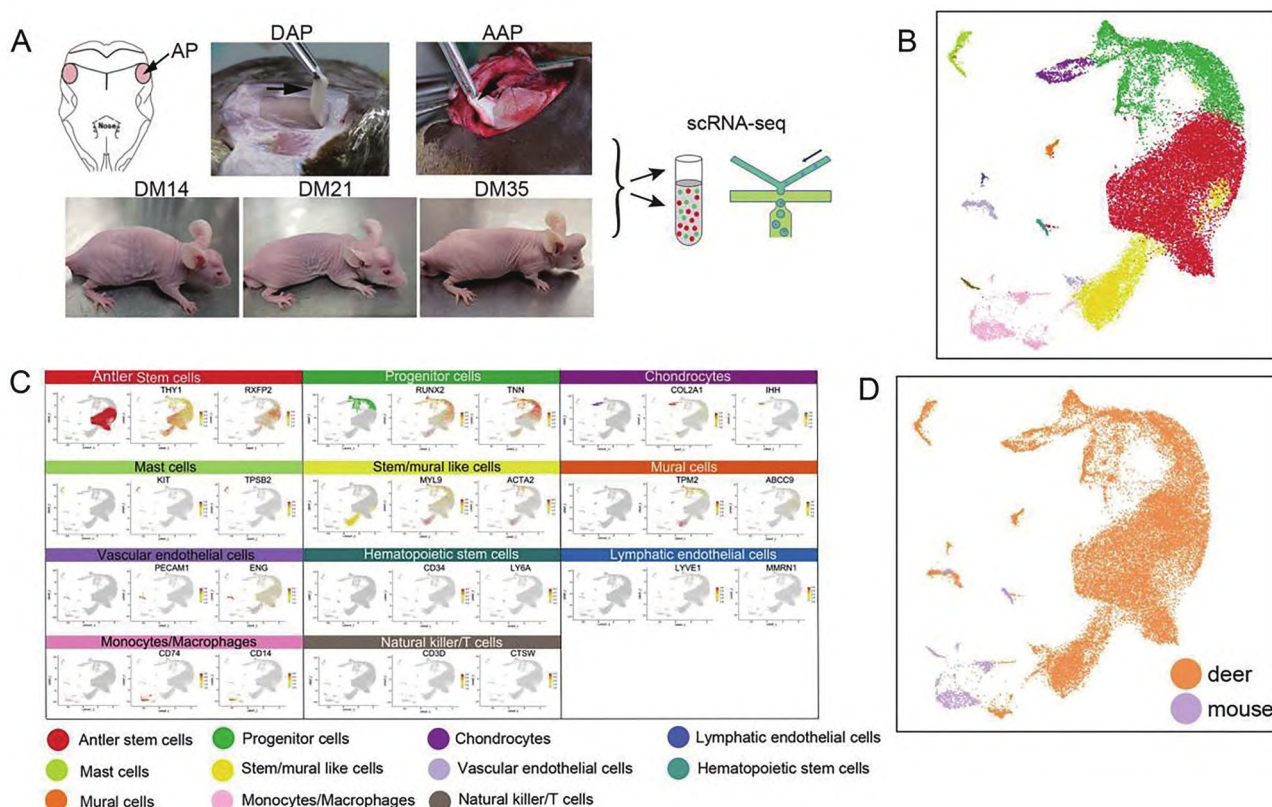
鹿茸干细胞在移植物与宿主之间的血管系统重建中起着显著的促进作用, 在移植物血管通路的快速构建方面具有重大的研究价值, 有望在一定程度上提高异种移植的成功率。裸鼠异种移植鹿茸的単细胞测序结果显示, 异种器官鹿茸的骨/软骨组织都来源于移植的AP组织, 免疫细胞都来源于受体动物裸鼠; 而构成异种鹿茸独立血液循环系统的血管壁是嵌合的, 其中鹿的组织(AP)和荧光裸鼠嵌合血管中的内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)主要来源于荧光裸鼠, 平滑肌细胞(SMCs)和壁细胞(pericytes, PCs)仅来源于鹿的AP(图3)^[34]。鹿茸干细胞以及其衍生细胞是招募内皮细胞的关键因素^[37]。鹿茸AP能够分泌多种血管生成因子, 移植后能够

诱导血管网络的快速重建, 加速血管生成, 避免移植物因为缺血所致的损伤^[38]。对异种组织移植模型中的这种特殊血管生成机制的研究, 能够为临床移植组织/器官血管通路的重建提供新的思路, 提高临床手术的成功率, 减少移植物损伤, 提高移植物的生存率。

3 器官移植

3.1 人工器官移植

虽然器官移植获得了一定的进展, 但是移植器官的来源受到很大的限制, 临床上器官移植手术的发展也受到一定的限制, 所以类器官的建立是本领域的热点之一。类器官是指将组织干细胞在体外三维培养所形成的微型器官, 并且可由患者自体组织细胞构建, 能够有效避免免疫排斥反应和致瘤性等风险, 且自体组织细胞构建的类器官能够具有和自体组织相似的功能, 在再生医学中展现出重要潜在价值^[39]。想要实现人工器官替代生理器官移植还需要解决一些挑战, 尽可能实现功能的替代、移植物



(A) AP移植与异种鹿茸产生。DAP: dormant antlerogenic periosteum; AAP: activated antlerogenic periosteum; DM: deer and mouse chimeric. (B) UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection)图表明不同的细胞种类。(C) UMAP图表明不同细胞种类表达的特异基因。(D) UMAP图表明细胞种类的来源, 绝大多数都来源于移植的鹿AP。

图3 裸鼠异种鹿茸単细胞测序

的自主调节和系统平衡的维持^[40]。不论是哪种人工器官,最终都要移植到患者体内,都涉及到与宿主重建血管网络的问题。

3.1.1 血管重建

Mansour 等^[41]建立了具有血管化和功能性的人脑类器官活体模型,发现人脑类器官随着移植时间的推移,能够形成原胚区和神经元。宿主血管系统侵入和滋养人脑类器官,甚至存在宿主小胶质细胞的侵入,这种细胞群体通常不会在体外培养的系统存在^[42]。移植后的人脑类器官形成了血管网络,血管的微观结构清晰可见。血管的存在使人脑类器官内部还形成了致密的神经网络结构,这种结构与人类大脑中神经核团与神经纤维的紧密排布类似。血液的良好供应,使人脑类器官内部没有出现大规模的坏死,血管网络的形成促进了人脑类器官的进一步成熟^[43]。胸腺类器官使用胶原海绵(collagen sponge, CS)作为支架,能够诱导细胞生长因子的表达,促进毛细血管形成,有利于移植后快速形成血管并与宿主血管相连,构建移植物的血管系统^[44]。

3.1.2 血管重建影响因素

由胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)或者诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)分化而来的肺芽类器官,能够发育生成完整的肺类器官,与肺血管的内皮细胞相互作用形成完整的肺泡血管气体交换结构^[45]。其中,DNA 结合抑制因子-2(inhibitor of DNA binding 2, ID2)过表达更有利于促进血管周细胞的生成,ID2 还能够提高内皮细胞的体外活性,特别是成管功能>ID2 能够正向调控肺芽类器官(lung bud organoids, LBOs),诱导 ECs 的增殖^[46]。胸腺基质产生的 VEGF 能够诱导血管生成^[47],在生物工程类器官使用的材料中添加血管生成必需的细胞因子和生长因子,能够促进血管系统的快速形成^[48]。

3.1.3 发展与利用

人脐静脉内皮细胞能够附着在海藻酸钙单体制备的水凝胶上,用这种材料制作成胸腺类器官的支架,能够促进移植后新血管网络的形成^[49]。在人工器官的建立和应用方面,目前已有的基础研究和临床试验已经取得了一定的成果。胰腺、肺、脑等多种类器官已经能够离体培养出来^[50],但由于缺乏血管系统,尚不能实现移植替代,人工器官的发展仍然受到很多的限制,其中移植后如何使血管网络重建仍是最重要的研究课题之一。

3.2 天然器官移植

天然器官的移植是临床公认的治疗终末期器官衰竭的最佳办法,从供体移植到受体这段时间,器官需要在体外保存良好,这一过程极易引起缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)^[51]。提高移植的存活率还需要进一步预防免疫抑制的发生^[52]。天然器官具有 3D 天然血管系统,所以临床应用更多,但术后若不能实现快速、良好的血液灌注,会造成器官缺血性损伤,严重威胁患者生命^[53]。

3.2.1 血管重建

血管重建是器官移植成功的关键所在。肾脏移植通常进行三种吻合:动脉吻合,常在供体肾动脉与受体右髂外动脉之间;静脉吻合,在供体肾静脉与受体右髂外静脉之间;以及供体肾输尿管与受体膀胱吻合^[54]。肝脏移植时需要先恢复门静脉再灌注,然后将供体的腹腔动脉和受体肝总动脉吻合,下腔静脉以及门静脉的管径较粗,重建相对容易,并发症亦较少。肝动脉供、受体均变异大,管径小,受体患有终末期肝病及其他疾病累及肝动脉时,处理不当时易出现吻合口血管并发症^[55]。

3.2.2 血管重建影响因素

肝动脉血栓形成(hepatic artery thrombosis, HAT)是肝脏移植术后出现移植物坏死,导致患者死亡的重要原因。肝动脉吻合技术优劣是影响 HAT 发生的关键因素,近端吻合血管的 HAT 发生率低于远端的,这可能是由于近端的吻合口直径较大^[56]。肝脏移植术结束前施以 VEGF,能够降低炎症细胞的浸润,预防术后血管狭窄^[57]。移植肝脏血管的大小差异会影响通畅率,吻合时供体肝的动脉内径不能超过对应动脉的两倍,需要选择口径匹配且足够大的供、受体血管进行细致的吻合^[58]。肝动脉搭桥技术可有效重建移植肝脏动脉的血流^[59]。

3.2.3 发展与利用

在进行肝脏移植手术时,肝脏重要血管(门静脉、肝上下腔静脉、肝下腔静脉)需要吻合,如果使用磁辅助吻合技术进行血管重建能够大幅缩减吻合血管时间,减少并发症,且吻合口部位管壁各层对合整齐^[60]。对器官移植的血管重建机制的深入研究,以及随着转基因技术和克隆技术的成熟,不仅有可能解决安全性和异源组织排斥反应问题,还有望提高血管网络重新构建的成功率,实现移植器官的良好血管灌注,维持器官功能,挽救患者生命^[61]。

4 讨论

单核细胞和巨噬细胞在移植排斥中发挥关键作用, 不仅能够释放炎性介质, 一些巨噬细胞还能够抑制同种异体 T 细胞的增殖, 抑制树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 成熟, 诱导调节性 T 细胞分化进而促进移植耐受。不同的巨噬细胞亚群通过基于其表型和功能的保护机制具有不同的调节移植免疫反应的功能, 调节巨噬细胞极化提供了促进移植长期存活的新的治疗策略, 如 M2 型巨噬细胞极化及 Tregs 扩增可有效抑制对移植物的排斥反应^[62]。在组织/器官移植后血管通路的重建过程中, 需要提高血管吻合度, 防止出血或血管栓塞, 而肝素、斑蝥素等具有抗血栓形成的作用, 能够增强血管通畅率^[63]。但如何提高血管吻合度, 如何促进血管通路快速重建等问题仍需继续进一步研究。

间充质干细胞优越的免疫调节特性是众所周知的, 干细胞在再生医学和器官移植方面具有巨大的潜力^[64]。移植到异位的 AP 与移植部位皮肤细胞互动可以高效率地实现异位和异体鹿茸的发生, 它们之间互动产生的因子可能有很强的刺激血管生成的能力。我们团队^[65]从 AP 和皮肤细胞共培养系统中鉴定出了一些与血管生成相关的因子, 如色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF)、血小板反应蛋白-1 (thrombospondin 1, THBS1) 等显著下调。鹿茸干细胞组织可以高效地实现异位和异体生茸, 具有快速促进血管生长和重建的特性^[38]。鹿 AP 移植后, 血管内皮细胞来自荧光裸鼠, 血管的周皮细胞来自鹿, 但 AP 与荧光裸鼠血管吻合的节点及其之间相互作用的机制尚未明确。一旦明确相关机制, 对异种移植实现快速血管重建意义重大。

[参 考 文 献]

- [1] Brüggewirth IMA, Martins PN. RNA interference therapeutics in organ transplantation: the dawn of a new era. *Am J Transplant*, 2020, 20: 931-41
- [2] 曲江, 吴奇勇, 王勇, 等. 冠状动脉旁路移植术桥血管研究现状及进展. *手术电子杂志*, 2022, 9: 47-51
- [3] 周晓文, 黄飞, 杨德育, 等. 吻合血管的腓骨近端移植术对桡骨远端骨肿瘤段切除术后骨缺损的修复效果. *血管与腔内血管外科杂志*, 2022, 8: 1008-12
- [4] Vailhé B, Vittet D, Feige JJ. *In vitro* models of vasculogenesis and angiogenesis. *Lab Invest*, 2001, 81: 439-52
- [5] Sun X, Altalhi W, Nunes SS. Vascularization strategies of engineered tissues and their application in cardiac regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 96: 183-94
- [6] Henry L, Labied S, Fransolet M, et al. Isoform 165 of vascular endothelial growth factor in collagen matrix improves ovine cryopreserved ovarian tissue revascularisation after xenotransplantation in mice. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 12
- [7] Weigand A, Beier JP, Arkudas A, et al. The arteriovenous (AV) loop in a small animal model to study angiogenesis and vascularized tissue engineering. *J Vis Exp*, 2016: 54676
- [8] Spang MT, Christman KL. Extracellular matrix hydrogel therapies: in vivo applications and development. *Acta Biomater*, 2018, 68: 1-14
- [9] Sharma D, Ross D, Wang G, et al. Upgrading prevascularization in tissue engineering: a review of strategies for promoting highly organized microvascular network formation. *Acta Biomater*, 2019, 95: 112-30
- [10] Hibino N, Villalona G, Pietris N, et al. Tissue-engineered vascular grafts form neovessels that arise from regeneration of the adjacent blood vessel. *FASEB J*, 2011, 25: 2731-9
- [11] Meiring M, Khemisi M, Laker L, et al. Tissue engineered small vessel conduits--the anti-thrombotic effect of re-endothelialization of decellularized baboon arteries: a preliminary experimental study. *Med Sci Monit Basic Res*, 2017, 23: 344-51
- [12] Zhu C, Ying D, Mi J, et al. Development of anti-atherosclerotic tissue-engineered blood vessel by A20-regulated endothelial progenitor cells seeding decellularized vascular matrix. *Biomaterials*, 2008, 29: 2628-36
- [13] Wei Y, Wang F, Guo Z, et al. Tissue-engineered vascular grafts and regeneration mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 165: 40-53
- [14] Sugiura T, Matsumura G, Miyamoto S, et al. Tissue-engineered vascular grafts in children with congenital heart disease: intermediate term follow-up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 30: 175-9
- [15] Ben-Shaul S, Landau S, Merdler U, et al. Mature vessel networks in engineered tissue promote graft-host anastomosis and prevent graft thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 2955-60
- [16] Tara S, Kurobe H, Rocco KA, et al. Well-organized neointima of large-pore poly (L-lactic acid) vascular graft coated with poly (L-lactic-co-ε-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly (L-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model. *Atherosclerosis*, 2014, 237: 684-91
- [17] Fu J, Wang M, De Vlaminck I, et al. Thick PCL fibers improving host remodeling of PGS-PCL composite grafts implanted in rat common carotid arteries. *Small*, 2020, 16: e2004133
- [18] Smith R J, Nasiri B, Kann J, et al. Endothelialization of arterial vascular grafts by circulating monocytes. *Nat Commun*, 2020, 11: 1622
- [19] Ni Z, Deng J, Potter CMF, et al. Recipient c-kit lineage cells repopulate smooth muscle cells of transplant arteriosclerosis in mouse models. *Circ Res*, 2019, 125: 223-41
- [20] Roh JD, Nelson GN, Brennan MP, et al. Small-diameter biodegradable scaffolds for functional vascular tissue

- engineering in the mouse model. *Biomaterials*, 2008, 29: 1454-63
- [21] de Valence S, Tille JC, Mugnai D, et al. Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model. *Biomaterials*, 2012, 33: 38-47
- [22] Fu J, Ding X, Stowell CET, et al. Slow degrading poly (glycerol sebacate) derivatives improve vascular graft remodeling in a rat carotid artery interposition model. *Biomaterials*, 2020, 257: 120251
- [23] 陈国宝, 杨欢, 周江一, 等. 天然生物材料在组织工程化血管构建中的作用及研究进展. *重庆理工大学学报(自然科学)*, 2022, 36: 214-23
- [24] Labied S, Delforge Y, Munaut C, et al. Isoform 111 of vascular endothelial growth factor (VEGF111) improves angiogenesis of ovarian tissue xenotransplantation. *Transplantation*, 2013, 95: 426-33
- [25] 龙惠东, 周灿权, 邓伟芬, 等. 人冻融卵巢组织异种异位移植血管生成的研究. *中国妇幼保健研究*, 2020, 31: 213-8
- [26] Cai X, Lin Y, Hauschka PV, et al. Adipose stem cells originate from perivascular cells. *Biol Cell*, 2011, 103: 435-47
- [27] 谢永红, 潘晓燕, 林霞. 大鼠胰岛移植后血管重建和排斥反应的实验研究. *浙江预防医学*, 2009, 21: 6-8
- [28] Sivaraman Siveen K, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumour vascularization: potential and challenges. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15: 339-51
- [29] Abir R, Fisch B, Jessel S, et al. Improving posttransplantation survival of human ovarian tissue by treating the host and graft. *Fertil Steril*, 2011, 95: 1205-10
- [30] Nugent D, Newton H, Gallivan L, et al. Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts. *J Reprod Fertil*, 1998, 114: 341-6
- [31] Qin Y, Li M. Research progress on vitrification and transplantation of ovarian tissue. *J Tissue Eng*, 2012, 16: 3411
- [32] Izadpanah M, Bakhshayesh D, Rahmani A, et al. Melatonin and endothelial cell-loaded alginate-fibrin hydrogel promoted angiogenesis in rat cryopreserved/thawed ovaries transplanted to the heterotopic sites. *J Biol Eng*, 2023, 17: 23
- [33] Garcia B, Francois-Vaughan H, Onikoyi O, et al. Xenotransplantation of human fetal adipose tissue: a model of in vivo adipose tissue expansion and adipogenesis. *J Lipid Res*, 2014, 55: 2685-91
- [34] Li C, Yang F, Sheppard A. Adult stem cells and mammalian epimorphic regeneration-insights from studying annual renewal of deer antlers. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2009, 4: 237-51
- [35] Wang D, Wang X, Ba H, et al. Chimeric blood vessels sustained development of the xenogeneic antler: a unique model for xenogeneic organ generation. *Life Medicine*, 2023, 2: 1nac021
- [36] Li C. Deer antler regeneration: a stem cell - based epimorphic process. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2012, 96: 51-62
- [37] 付晶, 褚文辉, 孙红梅, 等. 血管化鹿茸软骨组织与骨组织修复. *中国组织工程研究*, 2016, 20: 6970
- [38] 李春义. 鹿茸完全再生机制研究进展. *农业生物技术学报*, 2017, 25: 1-10
- [39] Low JH, Li P, Chew EGY, et al. Generation of human PSC-derived kidney organoids with patterned nephron segments and a de novo vascular network. *Cell stem cell*, 2019, 25: 373-87.e9
- [40] Goerlich CE, Frazier OH, Cohn WE. Previous challenges and current progress – the use of total artificial hearts in patients with end-stage heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14: 1095-8
- [41] Mansour A A F, Gonçalves J T, Bloyd C W, et al. An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 432-41
- [42] Shi Y, Sun L, Wang M, et al. Vascularized human cortical organoids (vOrganoids) model cortical development in vivo. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000705
- [43] 马亮. 血管化人脑类器官的构建及其功能研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2020
- [44] 欧越, 周佩佩, 王娟, 等. 胸腺类器官培养及应用进展. *生物工程学报*, 2021, 37: 3945-60
- [45] Dye BR, Hill DR, Ferguson MAH, et al. In vitro generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids. *Elife*, 2015, 4: e05098
- [46] 刘洪宪. 肺芽类器官中ID2对促进肺血管形成的作用机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021
- [47] Tajima A, Pradhan I, Trucco M, et al. Restoration of thymus function with bioengineered thymus organoids. *Curr Stem Cell Rep*, 2016, 2: 128-39
- [48] Ham O, Jin YB, Kim J, et al. Blood vessel formation in cerebral organoids formed from human embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521: 84-90
- [49] Liu S, Zhang H, Hu Q, et al. Designing vascular supportive albumen-rich composite bioink for organ 3D printing. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 104: 103642
- [50] 李潇萌, 管若羽, 高建军, 等. 类器官在再生医学中的应用. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43: 1120-31
- [51] Micó-Carnero M, Zauoli MA, Rojano-Alfonso C, et al. A potential route to reduce ischemia/reperfusion injury in organ preservation. *Cells*, 2022, 11: 2763
- [52] Lim MA, Bloom RD. How to maximize graft survival. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023, 28: 55-63
- [53] Hussein KH, Park KM, Yu L, et al. Vascular reconstruction: a major challenge in developing a functional whole solid organ graft from decellularized organs. *Acta Biomater*, 2020, 103: 68-80
- [54] Black CK, Termanini KM, Aguirre O, et al. Solid organ transplantation in the 21st century. *Ann Transl Med*, 2018, 6: 409
- [55] Miller C, Uso TD. The liver transplant operation. *Clin Liver Dis*, 2013, 2: 192
- [56] 李勇坤, 张波, 吕涛, 等. 肝动脉重建方式对肝移植术后早期缺血性胆道病的影响. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29: 1296-302
- [57] Balci D, Ahn CS. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*,

- 2019, 24: 631-6
- [58] 董晓灵. VEGF对大鼠肝部分移植术后肝功能及肝脏再生的影响[D]. 重庆: 第三军医大学, 2008
- [59] 李欣澄, 黄帆, 王国斌, 等. 肝动脉重建技术对肝移植预后的影响. 器官移植, 2023, 14: 128-34
- [60] Liu XM, Li Y, Xiang JX, et al. Magnetic compression anastomosis for biliojejunostomy and pancreaticojejunostomy in Whipple's procedure: an initial clinical study. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34: 589-94
- [61] 张舵. 胰腺移植的临床研究进展[D]. 厦门: 厦门大学, 2018
- [62] Ordikhani F, Pothula V, Sanchez-Tarjuelo R, et al. Macrophages in organ transplantation. Front Immunol, 2020, 11: 582939
- [63] Yao Y, Wang J, Cui Y, et al. Effect of sustained heparin release from PCL/chitosan hybrid small-diameter vascular grafts on anti-thrombogenic property and endothelialization. Acta biomater, 2014, 10: 2739-49
- [64] Orlando G, Wood KJ, Stratta RJ, et al. Regenerative medicine and organ transplantation: past, present, and future. Transplantation, 2011, 91: 1310-7
- [65] Sun H, Sui Z, Wang D, et al. Identification of interactive molecules between antler stem cells and dermal papilla cells using an *in vitro* co-culture system. J Mol Histol, 2020, 51: 15-31