

利用种子细胞及新型生物材料进行尿道狭窄修复的研究进展

史建国^{*}, 陈宇东

(解放军第二五二医院泌尿外科, 河北 保定 071000)

中图分类号: R691.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)03-0501-05

摘要: 组织工程学的发展为尿道狭窄的修复提供了新方法。组织工程修复的种子细胞具有自我更新及多向分化的潜能。目前脂肪干细胞、骨髓干细胞以及尿源性干细胞等已经开始尝试应用于尿道组织工程的修复。应用于尿道组织工程修复的生物材料主要包括两大类, 一类是天然衍生材料, 另一类是人工合成材料, 两种材料各具优缺点。新型支架是含有人工合成及天然生物成分的混合支架材料, 兼具天然衍生材料和人工合成材料的优点, 在促进愈合、减少瘢痕, 促进局部血运等方面具有优越性。

关键词: 尿道狭窄; 组织工程学; 干细胞; 种子细胞; 生物材料

Research Progress in the Repair of Urethral Stricture with Seed Cells and New Biomaterials SHI Jianguo, CHEN Yudong.
(Department of Urology, PLA 252nd Hospital, Baoding 071000, China)

Abstract: The development of tissue engineering provides a new method for the repair of urethral stricture. Seed cells repaired by stem cells tissue engineering have the potential of self-renewal and multi-directional differentiation. Adipose stem cells, bone marrow stem cells and urine-derived stem cells have been reported to be used in urethral tissue engineering. There are two main types of biomaterials for urethral tissue engineering repair: one is natural derivatives, the other is synthetic materials, each with own advantages and disadvantages. The new scaffold contains a mixture of artificial and natural biological components, therefore has the advantages of both materials, which are promoting healing, reducing scars and promoting local blood supply.

Key words: Urethral Stricture; Tissue engineering; Stem cells; Seed cells; Biomaterials

尿道狭窄严重影响着患者的生活质量, 并易继发感染、膀胱结石、尿瘘、败血症等, 并最终导致肾功能衰竭。尿道狭窄的发病率为 2% ~ 12%, 55 岁以上人群的发病率呈明显升高的趋势^[1]。在美国, 每年在门诊就诊的男性尿道狭窄患者约 150 万人次, 住院约 5 000 人次^[2]。复杂性尿道狭窄常导致尿道缺损, 因缺乏重建所需的自体组织, 治疗起来非常棘手。传统替代组织为自体外生殖器皮肤、膀胱黏膜以及口腔黏膜等。自体组织取材后取材部位常发生各种并发症, 如神经损伤、出血、血肿形成、口腔感觉异常等^[3]。此外, 自体组织来源有限, 尤其是需要

大面积材料或病变复发时, 不足以提供充足的材料。因此, 当前这种牺牲自体组织以伤治伤的方法无法满足临床需求。

组织工程与再生医学为尿道组织工程重建提供了新方法。在再生医学领域, 组织工程学被定义为应用工程学和生命科学原理开发恢复、维持或改善组织功能或整个器官的生物替代物的交叉学科^[4]。已有研究开始尝试使用新型材料和各种种子细胞(尤其是干细胞)进行尿道重建以修复尿道缺损^[5]。现对目前研究中的新型材料和种子细胞予以综述。

1 种子细胞在尿道组织工程修复中的应用

早在 20 世纪 80 年代, 人类就已经迈出了尿道组织工程的第一步: 培养尿路上皮细胞。最初, 这些体外培养的细胞只是用来研究外源性物质对组织的影响。当组织工程学进一步发展时, 培养细胞的

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.03.017

基金项目: 解放军第二五二医院院管课题项目(2013252yy02)

^{*}通信作者 E-mail: shijianguo7411@hotmail.com

目标变为替换受损或缺失的器官。后一种策略的基本原理是用有限数量的组织(小块组织活检),通过细胞培养扩增,获得更多的自体细胞用于移植。由于是自体细胞,所以排斥反应可以忽略。植入体内时,因组织具有与周围组织相似的性质,从而达到了组织替代的目的。这种方法避免了因大块组织取材而导致的并发症,并最大限度地减少了患者的损伤及痛苦。组织再生包含纤维蛋白沉积、再上皮化、组织重塑,这个过程受限于组织缺损的大小。瘢痕形成源于器官本身细胞在缺损处的再生缺乏。组织工程尿道策略可分为两类:①使用不含细胞的基质材料修复尿道缺损部位。这种方法以脱细胞基质材料为依托,再生主要依赖组织修复的自然进程。②使用一种携带细胞的支架材料修复病变的尿道。目前研究证实了细胞种植会减少瘢痕形成,并促进工程化尿道组织的再生及血管化^[6]。有研究表明,用无细胞的基质修复缺损范围超过 1 cm 的管状尿道会导致组织挛缩、纤维增生以及钙化等,最终导致尿道狭窄复发^[7]。Dorin 等^[8]建立家兔尿道狭窄模型发现,当尿管状替代距离超过 0.5 cm 时,用无细胞支架材料进行管状尿道替代易导致狭窄的再发生。在尿道组织工程重建研究中,携带细胞的材料明显优于无细胞种植材料。

1.1 成体细胞 文献报道的尿道组织工程使用的种子细胞种类较多,包括口腔黏膜角质细胞、成纤维细胞、包皮表皮细胞、膀胱尿路上皮细胞、膀胱平滑肌细胞、网膜细胞等。Orabi 等^[9]以犬为实验对象,使用膀胱脱细胞基质构建管状结构,种植尿路上皮及平滑肌细胞,形成组织工程尿道,修复 6 cm 长的尿道缺损。观察 1 年发现,组织工程尿道宽敞无狭窄发生,而无细胞种植的支架材料发生了管腔狭窄和闭锁。De Filippo 等^[10]用膀胱脱细胞基质种植自体膀胱尿路上皮及平滑肌细胞,最终形成了尿道形态的管状结构。该研究发现,种植了细胞的支架材料组术后尿道管腔宽阔,而未种植细胞的支架材料组管腔塌陷并出现尿道狭窄。Xie 等^[11]以丝素蛋白基质,以口腔黏膜角质细胞和成纤维细胞为种子细胞,制作了组织工程口腔黏膜用于修复犬 5 cm 长的尿道缺损。研究发现,植入组织工程黏膜的犬排尿通畅,术后 6 个月行逆行尿道造影检查提示尿道管腔通畅无狭窄^[11]。Gu 等^[12]取网膜组织培养网

膜细胞,扩增后种植于膀胱脱细胞基质表面,形成网膜样组织,将形成的组织工程腹膜样管状组织替代尿道。

1.2 干细胞 在人体所有的组织中都可以找到干细胞,这些干细胞具有自我更新、长期生存以及在特定微环境下多向分化的潜能。因具有控制稳态、再生以及修复组织的作用,对再生医学至关重要^[13-15]。要将干细胞应用于再生医学,必须满足在无创或微创条件下大批获取的条件。此外,干细胞的分化过程及分化途径是以一种可重复的方式进行,并且需要保证将其移植到自体或异体宿主的过程是安全有效的。根据来源不同,干细胞可以分为胚胎干细胞^[16]、胎儿干细胞^[17]以及成体干细胞^[18]。在这些干细胞中,胚胎干细胞的分化潜能最大,但伦理学问题限制了应用。

在成体干细胞中,对间充质干细胞的研究较多,尤其是骨髓间充质干细胞和脂肪干细胞。骨髓间充质干细胞和脂肪间充质干细胞在特定环境下都具有向平滑肌细胞和尿路上皮细胞分化的潜能。然而与脂肪干细胞相比较,获取骨髓间充质干细胞的方法创伤性大,获取效率低下,扩增速度慢,这些缺点限制了骨髓间充质干细胞的广泛应用。而脂肪干细胞分布广泛,易于获取,取材创伤小,增殖效率高,并具有向上皮细胞分化的潜能^[19]。此外,脂肪干细胞还能够分泌多种营养因子刺激细胞增殖分化,并使多种细胞迁移。脂肪干细胞分泌的营养因子以及旁分泌效应对于其在再生医学的应用至关重要^[20]。Li 等^[21]用膀胱脱细胞基质种植脂肪干细胞分化的上皮细胞发现,脂肪干细胞来源的上皮细胞可以替代尿路上皮细胞用于尿道组织工程,并在预防尿管腔狭窄以及各种并发症方面具有优势。杜小文等^[22]取雄性新西兰大白兔附睾旁的脂肪组织分离培养脂肪间充质干细胞,以 I 型胶原蛋白表面修饰的聚乳酸乙酸共聚物膜为组织工程材料,构建内纵外螺旋双层结构的管状尿道支架,采用一次沉淀法将转染的脂肪干细胞和平滑肌细胞分别种植于尿道支架的内外层,构建管状尿道支架复合体,并将其包埋于实验动物腹股沟皮下血管旁,3 周后采用带血管蒂转移皮管修复尿道缺损。结果表明,这种携带干细胞的管状尿道支架复合体是修复长段尿道缺损较为合理的方法。

除脂肪干细胞外,也可从尿液中分离出干细胞,称为尿源性干细胞。尿源性干细胞具有多向分化潜能,可分化为平滑肌细胞、内皮细胞等,具有取材方便、安全、无损伤等优点^[23]。尿源性干细胞可用于压力性尿失禁、膀胱输尿管反流以及膀胱尿道组织工程等的研究^[24-25]。Liu 等^[5]将培养的家兔尿源性干细胞种植在用 5% 过氧乙酸处理过的小肠黏膜下层脱细胞基质支架材料上进行尿道重建,这种干细胞复合支架材料适用于复杂性长段尿道狭窄的重建。虽然尿源性干细胞可用于组织工程修复,但其数量和纯度均十分有限,因而此方面的研究尚有待深入。

2 应用于尿道组织工程修复的新型生物材料

种子细胞对成功进行组织工程尿道重建具有至关重要的作用,但仅仅使用培养的细胞进行尿道重建会因为缺乏承载细胞的载体而难以成功。支架材料解决了细胞的承载问题,并具备一定的机械性能。理想的支架材料应具备良好的生物相容性、生物可降解性、可吸收性,能促进种植细胞的增殖,促进植入区域原位细胞的渗透性生长,并具有良好的机械和物理学性能。用于修复尿道的组织工程支架主要分为两种,一种是含有多种多聚物的合成支架,即可降解高分子材料,代表材料有聚乳酸、聚羟基乳酸等^[3];另一种是取自各组织的脱细胞基质,如脱细胞真皮组织、脱细胞小肠黏膜下层、脱细胞膀胱黏膜^[21]等,其他新型材料如细胞膜片^[26]、静电纺丝素蛋白支架等^[27]。

2.1 脱细胞基质材料 脱细胞基质,又称为无细胞胶原基质材料,是一种良好的生物支架材料。这种材料是通过脱细胞处理生物组织而获得,其优点是低抗原性和良好的生物趋化性。脱细胞基质中含有一些细胞黏附和分化所必需的生长因子,如血管内皮生长因子、转化生长因子、成纤维细胞生长因子以及上皮生长因子等。此外,因保留了细胞外基质结构,这类材料具有接近细胞外基质的生物力学性能和细胞网架结构。源于小肠黏膜下层、膀胱黏膜、口腔黏膜的脱细胞基质已成功用于动物研究,并已尝试在临床应用^[28]。目前脱细胞基质材料主要来源于猪,但其存在伦理学问题,并具有传播疾病的可能。此外,由于脱细胞基质材料取自不同个体,不同批次材料之间的蛋白及胶原含量不一致,导致

材料的可控性差。虽然脱细胞基质材料具有有效性,但应用脱细胞基质材料进行尿道组织工程重建的研究始终处于临床前的实验阶段。

2.2 人工合成多聚物 人工合成多聚物具有较好的机械力学性能,在体内经生物降解转化为二氧化碳和水,通过人体正常的组织代谢排出体外。此类材料不需进行组织获取,避免了组织获取带来的伦理学问题、传播疾病的风险以及可控性差等问题。此外,由于人工合成多聚物可以成规模生产,材料的三维结构、孔隙率、机械性能等都在可控范围,且成本低廉,易于推广。人工合成多聚物的缺点是缺乏细胞外基质蛋白,这些细胞外基质蛋白具有重要的生物学功能,可参与支持细胞的增殖与分化。另外,人工合成多聚物往往具有疏水表面,且无相应的信号分子,导致细胞难以黏附在支架材料上,从而无法进入支架材料内部发挥种子细胞的功能^[29]。

2.3 其他新型材料的探索 由于天然衍生材料和人工合成材料均存在局限性,因而研究者尝试采用新型材料(如细胞膜片材料、基因转染抗瘢痕材料、携带缓释血管内皮细胞生长因子纳米微球材料、静电纺丝素蛋白材料等)用于组织工程尿道修复,这些新型材料集人工材料和天然衍生材料的优点,在促进愈合、减少瘢痕、促进局部血运等方面均具有优越性。

Ram-Liebig 等^[30]使用新型组织工程材料 TEOMG 进行尿道球部和阴茎部重建,结果表明该材料安全有效,在 12 ~ 24 个月的随访中大部分患者的疗效较好。Zhou 等^[26]采用少许口腔黏膜组织和脂肪组织分离并培养口腔黏膜上皮细胞、成纤维细胞及脂肪干细胞,在体外环境下利用细胞培养系统,制作出一种含有三层细胞的膜片样结构,将这种膜片样结构的组织工程尿道植入皮下组织以促进植入物的血管化,并提高生物机械性能。3 周后将组织工程尿道取出后原位植入,用于修复 2 cm 长的尿道。3 个月后发现该组织工程尿道能够基本模拟正常尿道的功能。细胞膜片技术是一种不需要基质材料的技术,是在体外环境下培养含有三层不同类型细胞的细胞膜片,这种膜片本身具有良好的机械性能,适合于外科操作。

Li 等^[31]获取口腔角质细胞,并用转化生长因子 β_1 基因转染,将转染的细胞种植在预制的支架材料上

以构建新型抗瘢痕形成的尿道支架,结果发现,将这种材料原位植入尿道后达到了抗瘢痕形成的作用。Wang 等^[32]制作了一种缓释血管内皮细胞生长因子纳米微球修饰的膀胱脱细胞基质支架材料,并成功进行了家兔的前尿道重建。研究发现这种新型支架材料可促进植入部位的血管化。蚕蛹经 Na_2CO_3 、水溶液充分处理后,脱去能引起炎症反应的丝胶,得到丝素蛋白,利用静电纺丝技术制备具有多孔三维立体结构的丝素蛋白尿道支架,将制备完成的静电纺丝丝素蛋白材料放置于 90% 的乙醇中进行拉伸处理显著提高了材料的机械强度^[33]。将移行上皮细胞种植于静电纺丝丝素蛋白材料上,细胞生长良好,形成了类似天然尿路的多层移行上皮细胞结构,使用复合尿路上皮细胞的丝素蛋白材料修复 3 cm 长的尿道黏膜缺损发现,术后 6 个月内未发生尿道狭窄、尿瘘等并发症^[33]。

3 展 望

尿道狭窄的组织工程重建给尿道狭窄的治疗带来了希望与挑战。干细胞和新型支架材料成为未来解决这一难题的关键。新型支架材料包括含有人工合成和天然成分的混合支架材料、细胞膜片支架材料以及含有细胞外基质蛋白和生长因子修饰的人工合成支架等^[34],这些新型支架材料可在体内原位刺激细胞的再生过程。此外,3D 生物打印技术^[35]是以含有细胞的凝胶为原料进行细胞外基质打印,以制作新型支架材料,但尚未有应用于尿道组织工程重建的报道,在不久的将来可能成为最有发展潜力的生物支架材料。

参考文献

- [1] Wessells H, Angermeier KW, Elliott S, *et al.* Male Urethral Stricture; American Urological Association Guideline [J]. *J Urol*, 2017, 197(1): 182-190.
- [2] Hampson LA, McAninch JW, Breyer BN. Male urethral strictures and their management[J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(1): 43-50.
- [3] de Kemp V, de Graaf P, Fledderus JO, *et al.* Tissue engineering for human urethral reconstruction: Systematic review of recent literature[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118653.
- [4] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering[J]. *Science*, 1993, 260(5110): 920-926.
- [5] Liu Y, Ma W, Liu B, *et al.* Urethral reconstruction with autologous urine-derived stem cells seeded in three-dimensional porous small intestinal submucosa in a rabbit model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 63.
- [6] Xue JD, Gao J, Fu Q, *et al.* Seeding cell approach for tissue-engineered urethral reconstruction in animal study: A systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(13): 1416-1428.
- [7] Liu Y, Bharadwaj S, Lee SJ, *et al.* Optimization of a natural collagen scaffold to aid cell-matrix penetration for urologic tissue engineering-ring[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(23/24): 3865-3873.
- [8] Dorin RP, Pohl HG, De Filippo RE, *et al.* Tubularized urethral replacement with unseeded matrices: What is the maximum distance for normal tissue regeneration? [J]. *World J Urol*, 2008, 26(4): 323-326.
- [9] Orabi H, Abou Shwareb T, Zhang Y, *et al.* Cell-seeded tubularized scaffolds for reconstruction of long urethral defects: A preclinical study[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(3): 531-538.
- [10] De Filippo RE, Kornitzer BS, Yoo JJ, *et al.* Penile urethra replacement with autologous cell-seeded tubularized collagen matrices[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2015, 9(3): 257-264.
- [11] Xie M, Xu Y, Song L, *et al.* Tissue-engineered buccal mucosa using silk fibroin matrices for urethral reconstruction in a canine model[J]. *J Surg Res*, 2014, 188(1): 1-7.
- [12] Gu GL, Xia SJ, Zhang J, *et al.* Tubularized urethral replacement using tissue-engineered peritoneum-like tissue in a rabbit model[J]. *Urol Int*, 2012, 89(3): 358-364.
- [13] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, *et al.* Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(12): 4279-4295.
- [14] Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C, *et al.* Adipose-derived stem cells: Isolation, expansion and differentiation[J]. *Methods*, 2008, 45(2): 115-120.
- [15] Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: Clinical applications and biological characterization[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(4): 568-584.
- [16] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. *Science*, 1998, 282(5391): 1145-1147.
- [17] In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, *et al.* Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta[J]. *Stem Cells*, 2004, 22(7): 1338-1345.
- [18] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [19] Tabatabaei Qomi R, Sheykhhasan M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: A review [J]. *World J Stem Cells*, 2017, 9(8): 107-117.
- [20] Kocan B, Maziarz A, Tabarkiewicz J, *et al.* Trophic activity and phenotype of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a background of their regenerative potential [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1653254.
- [21] Li H, Xu Y, Xie H, *et al.* Epithelial-differentiated adipose-derived stem cells seeded bladder acellular matrix grafts for urethral reconstruction: An animal model[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(3/4): 774-784.

- compromised testicle secondary to compartment syndrome [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2008, 90(2): W6-8.
- [29] Kutikov A, Casale P, White MA, *et al.* Testicular compartment syndrome; A new approach to conceptualizing and managing testicular torsion [J]. *Urology*, 2008, 72(4): 786-789.
- [30] Duru FI, Olabiyi O, Noronha CC, *et al.* Brief ischaemia reduces testicular lipid peroxidation following subsequent ischaemia; An evidence for ischaemic preconditioning [J]. *Nig Q J Hosp Med*, 2008, 18(3): 149-152.
- [31] Sahinkanat T, Ozkan KU, Tolun FI, *et al.* The protective effect of ischemic preconditioning on rat testis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2007, 5: 47.
- [32] Shimizu S, Tsounapi P, Dimitriadis F, *et al.* Testicular torsion-detorsion and potential therapeutic treatments; A possible role for ischemic postconditioning [J]. *Int J Urol*, 2016, 23(6): 454-463.
- [33] Zhao H. The protective effect of ischemic postconditioning against ischemic injury; From the heart to the brain [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2007, 2(4): 313-318.
- [34] 杨泳, 张家衡, 柯有力, 等. 预处理并后处理对肺移植缺血再灌注肺损伤的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(10): 1813-1815.
- [35] Wang N, Lu JG, He XL, *et al.* Effects of ischemic postconditioning on reperfusion injury in rat liver grafts after orthotopic liver transplantation [J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(4): 382-390.
- [36] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, *et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: Comparison with ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H579-588.
- [37] Shimizu S, Saito M, Dimitriadis F, *et al.* Protective effect of ischaemic post-conditioning on ipsilateral and contralateral testes after unilateral testicular ischaemia-reperfusion injury [J]. *Int J Androl*, 2011, 34(3): 268-275.
- [38] Shimizu S, Saito M, Kinoshita Y, *et al.* Ischemic preconditioning and post-conditioning to decrease testicular torsion-detorsion injury [J]. *J Urol*, 2009, 182(4): 1637-1643.
- [39] Dokmeci D. Testicular torsion, oxidative stress and the role of antioxidant therapy [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2006, 48(3/4): 16-21.
- [40] 李奎, 白育庭. 单次与多次缺血后处理对肺缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. *临床外科杂志*, 2008, 16(5): 341-343.
- 收稿日期: 2018-09-11 修回日期: 2018-12-13 编辑: 辛欣

(上接第 504 页)

- [22] 杜小文, 陈浩浩, 刘庆, 等. 内纵外螺旋双层结构管状尿道支架复合体修复尿道缺损的可行性及其血管化方法 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(1): 59-65.
- [23] Gao P, Jiang D, Liu W, *et al.* Urine-derived stem cells, a new source of seed cells for tissue engineering [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(7): 547-553.
- [24] Wu S, Liu Y, Bharadwaj S, *et al.* Human urine-derived stem cells seeded in a modified 3D porous small intestinal submucosa scaffold for urethral tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(5): 1317-1326.
- [25] Lang R, Liu G, Shi Y, *et al.* Self-renewal and differentiation capacity of urine-derived stem cells after urine preservation for 24 hours [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53980.
- [26] Zhou S, Yang R, Zou Q, *et al.* Fabrication of tissue-engineered bionic urethra using cell sheet technology and labeling by ultrasmall superparamagnetic iron oxide for full-thickness urethral reconstruction [J]. *Theranostics*, 2017, 7(9): 2509-2523.
- [27] Lv X, Li Z, Chen S, *et al.* Structural and functional evaluation of oxygenating keratin/silk fibroin scaffold and initial assessment of their potential for urethral tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2016, 84: 99-110.
- [28] Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, *et al.* Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction; an observational study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9772): 1175-1182.
- [29] Sartoneva R, Haaparanta AM, Lahdes-Vasama T, *et al.* Characterizing and optimizing poly-L-lactide-co-epsilon-caprolactone membranes for urothelial tissue engineering [J]. *J R Soc Interface*, 2012, 9(77): 3444-3454.
- [30] Ram-Liebig G, Barbagli G, Heidenreich A, *et al.* Results of use of tissue-engineered autologous oral mucosa graft for urethral reconstruction; A multicenter, prospective, observational trial [J]. *EBio-Medicine*, 2017, 23: 185-192.
- [31] Li C, Xu YM, Li HB. Preliminary experimental study of urethral reconstruction with tissue engineering and RNA interference techniques [J]. *Asian J Androl*, 2013, 15(3): 430-433.
- [32] Wang JH, Xu YM, Fu Q, *et al.* Continued sustained release of VEGF by PLGA nanospheres modified BAMG stent for the anterior urethral reconstruction of rabbit [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(6): 481-484.
- [33] 谢敏凯, 宋鲁杰, 汪继洪, 等. 静电纺丝素蛋白材料复合尿路上皮细胞修复尿道的实验研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35(8): 629-634.
- [34] Muylaert DE, Fledderus JO, Bouten CV, *et al.* Combining tissue repair and tissue engineering, bioactivating implantable cell-free vascular scaffolds [J]. *Heart*, 2014, 100(23): 1825-1830.
- [35] Kolesky DB, Truby RL, Gladman AS, *et al.* 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs [J]. *Adv Mater*, 2014, 26(19): 3124-3130.
- 收稿日期: 2018-09-22 修回日期: 2018-12-10 编辑: 辛欣