

浅析类器官与肝脏再生研究进展

朝木日丽格 亚 男 浩日花
内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010010

摘要: 本文综述了类器官技术及其在肝脏再生研究中的应用进展。类器官作为体外模拟体内器官结构和功能的细胞集合体,具有显著优势,为肝脏再生研究提供了新平台。文章探讨了肝脏再生的生理机制,包括生物学过程、调控因素和分子机制;深入分析了类器官工程在肝脏再生中的应用,包括替代治疗潜力、疾病模型构建及药物筛选与毒性测试等方面。展望高通量测序、CRISPR-Cas9基因编辑等先进技术在肝脏再生研究中的未来发展方向。

关键词: 类器官; 肝脏再生; 干细胞; 疾病模型; 再生医学

1 类器官技术概述

1.1 类器官定义与分类

类器官,作为生物学和再生医学领域的一项重大突破,是指通过体外三维培养技术构建而成的,能够在一定程度上模拟体内器官或组织结构和功能的三维细胞集合体。这些类器官不仅保留了原组织的基本细胞类型,还能够培养过程中形成复杂的组织结构,如腺体、血管网络等,从而更接近体内真实器官的生理状态。从分类角度来看,类器官可以根据其起源和构成细胞的类型进行划分。一方面,按照起源细胞的不同,类器官可以分为来源于胚胎干细胞、诱导多能干细胞(iPSC)的类器官,以及直接由成体干细胞或特定祖细胞分化的类器官。另一方面,根据其模拟的器官或组织类型,类器官可分为肝脏类器官、肺类器官、脑类器官等,每种类器官都具有各自独特的细胞组成和生理功能。

1.2 类器官技术的优势

类器官技术之所以在生物医学研究中受到广泛关注,主要得益于其独特的优势。首先,类器官能够在体外模拟体内器官的复杂结构和功能,为研究器官发育、疾病机制和再生修复提供了前所未有的平台。其次,相较于传统的二维细胞培养模型,类器官具有更高的生理相关性和预测性,能够更好地反映药物在体内的作用机制和毒性反应;类器官技术的快速发展还推动了个性化医疗和精准医疗的发展,为疾病治疗提供了更加精准和有效的策略^[1]。

1.3 类器官培养技术的发展

类器官培养技术的发展经历了从初步探索到逐步成

熟的过程。早期的研究主要集中在如何诱导干细胞向特定细胞类型分化,并初步构建出具有简单组织结构的类器官模型。随着对干细胞分化机制认识的深入和生物材料科学的发展,类器官培养技术取得了显著进展。近年来,研究人员通过优化培养基成分、调控生长因子浓度、引入基质蛋白和细胞外基质成分等手段,成功构建出了结构更加复杂、功能更加完善的类器官模型。同时,高通量培养系统和自动化技术的引入也极大地提高了类器官培养的效率和可重复性。这些技术的突破不仅为类器官研究提供了强有力的支持,也为类器官在生物医学领域的广泛应用奠定了坚实基础。

2 肝脏再生的生理机制

2.1 肝脏再生的生物学过程

肝脏作为人体内最大的内脏器官,具有强大的再生能力。在受到损伤或部分切除后,肝脏能够迅速启动再生程序,通过细胞增殖和组织重塑来恢复原有的体积和功能。肝脏再生的生物学过程大致可以分为启动阶段、增殖阶段和终止阶段。在启动阶段,肝脏受到损伤信号刺激后,会激活一系列信号通路,如JAK-STAT、MAPK等,这些信号通路进一步调节下游基因的表达,从而启动细胞增殖过程。在增殖阶段,肝实质细胞(即肝细胞)成为再生的主要细胞类型,它们通过有丝分裂迅速增殖,同时伴随着血管、胆管等非实质细胞的同步增殖和重构,以形成新的组织结构^[2]。最后,在再生过程达到一定阶段后,增殖信号会逐渐减弱,细胞进入静止期,肝脏再生过程终止,恢复正常的生理功能。

2.2 肝脏再生的调控因素

肝脏再生的调控涉及多种因素,包括生长因子、细胞因子、激素以及细胞外基质等。其中,生长因子如肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子(EGF)等是促进肝脏再生的关键因素,它们能够直接作用于肝细胞表

作者简介: 朝木日丽格,内蒙古医科大学民族医药创新中心蒙医药博物馆馆员,邮箱:2873701257@qq.com

基金来源:内蒙古医科大学蒙医学一流学科项目,多元文化视角下肝再生文化内涵,项目编号:YCPY2023160

面的受体，激活细胞内的信号通路，促进细胞增殖。细胞因子如肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素（IL）等则参与调节肝脏再生的炎症反应和免疫应答过程。激素如胰岛素、甲状腺激素等也对肝脏再生具有重要影响，它们能够通过调节代谢过程来影响细胞的增殖和分化。此外，细胞外基质作为肝脏微环境的重要组成部分，也为肝脏再生提供了必要的支持和引导。

2.3 肝脏再生的分子机制

肝脏再生的分子机制涉及复杂的基因表达和调控网络。在再生过程中，大量基因的表达水平会发生显著变化，这些基因包括与细胞增殖、细胞周期调控、凋亡抑制、代谢调节以及血管生成等相关的基因。其中，一些关键的转录因子如FOXA2、HNF4A等在肝脏再生中发挥了重要作用，它们能够调节多种下游基因的表达，从而协调细胞的增殖和分化过程。另外，表观遗传修饰如DNA甲基化、组蛋白修饰等也在肝脏再生的基因表达调控中发挥了重要作用。这些分子机制的揭示不仅为深入理解肝脏再生的生物学过程提供了重要线索，也为开发促进肝脏再生的治疗策略提供了理论依据。

3 类器官与肝脏再生的关联和研究进展

3.1 类器官工程在肝脏再生中的应用

类器官工程，作为近年来快速发展的生物技术领域，为肝脏再生的研究开辟了新的路径。在肝脏再生的研究中，类器官作为体外模拟肝脏微环境的工具，不仅能够重现肝脏的基本结构和功能，还允许科学家们深入探究肝脏再生的分子机制和细胞互作。类器官技术通过模拟肝脏的复杂结构，包括肝细胞、胆管细胞、星状细胞等多种细胞类型的相互作用，为理解肝脏损伤后的再生过程提供了独特的平台。通过类器官系统，研究者能够实时观察并调控肝脏再生过程中的关键事件，如细胞增殖、分化、迁移和血管化等，从而揭示出调控肝脏再生的潜在分子靶点。类器官还用于测试潜在的治疗策略，如生长因子、药物或基因疗法对肝脏再生的促进作用^[1]。

3.2 人工器官与肝脏再生的比较研究

虽然类器官在肝脏再生研究中取得了显著进展，但与人工器官（如全人工肝支持系统）相比，两者在目的、实现方式和应用前景上存在差异。人工器官通常旨在完全替代受损或衰竭的肝脏功能，通过体外设备或移植技术实现患者生命的维持，而类器官则更侧重于研究肝脏再生的生物学机制和开发新型治疗方法。然而，从更广泛的角度来看，人工器官和类器官研究在推动肝脏医学进步上相辅相成。人工器官为终末期肝病提供了即时的生命支持，而类器官研究则为探索肝脏再生的

根本机制和开发长期治疗方案提供了可能。两者之间的比较研究，不仅有助于深化对肝脏生理和病理过程的理解，还可能促进跨学科合作，推动肝脏再生医学的全面发展。

3.3 先进技术在肝脏再生研究中的深入应用与未来展望

随着科学技术的日新月异，一系列前沿技术的涌现为肝脏再生研究注入了新的活力，极大地推动了该领域的边界扩展与深度挖掘。这些先进技术不仅提升了对肝脏再生过程复杂性的理解，还加速了治疗策略的创新与发展。

3.3.1 高通量测序与单细胞测序技术：这些技术的革新使得研究者能够在基因组、转录组和表观遗传组等多个层面，以极高的精度和深度解析肝脏再生过程中的分子变化。高通量测序技术能够快速生成海量的基因序列数据，帮助我们识别出哪些基因在再生过程中被激活或抑制，进而揭示出关键的调控网络和信号通路。而单细胞测序则更进一步，它使我们能够捕捉到肝脏中不同细胞类型的异质性，了解它们在再生过程中的具体作用与相互作用，为精准医疗提供了坚实的理论基础。

3.3.2 CRISPR-Cas9基因编辑技术：这一革命性的基因编辑工具为肝脏再生研究带来了前所未有的操作精度和灵活性。通过CRISPR-Cas9系统，研究者可以直接对肝脏再生相关基因进行定点突变、敲除或替换，从而精确调控基因的表达和功能。这种精确性使得我们能够深入探究基因功能，验证基因与肝脏再生之间的因果关系，并为开发基于基因编辑的治疗策略提供了强有力的技术支持。未来，随着CRISPR-Cas9技术的不断成熟和完善，它有望在肝脏疾病的基因治疗中发挥更加重要的作用。

3.3.3 组织工程与生物制造技术：这些技术通过模拟体内的生物学过程，在体外构建具有复杂结构和功能的肝脏组织或类器官。这些组织或类器官不仅保留了肝脏的基本功能特性，还能够模拟肝脏在体内的微环境，为研究肝脏再生提供了一个理想的平台。通过组织工程技术，研究者可以优化肝脏类器官的培养条件，促进其成熟度和功能的提高；而生物制造技术则允许我们根据需要进行大规模、标准化的生产，为临床应用提供足够的组织来源。这些技术的应用前景广阔，未来有望在肝脏移植、疾病建模和药物筛选等领域发挥重要作用。

4 类器官技术在肝脏再生中的应用

4.1 替代治疗

类器官技术在肝脏再生领域展现出巨大的潜力，其中作为潜在的替代治疗手段尤为引人注目。对于那些饱

受终末期肝病折磨的患者而言,肝脏移植无疑是当前的终极治疗方案。然而,供体器官的极度稀缺如同难以跨越的鸿沟,严重限制了其广泛应用;移植后的免疫排斥反应也如同挥之不去的阴影,给患者带来诸多困扰。类器官技术的出现,为这些困境带来一线曙光。通过在体外精心培养具有完整结构和功能的肝脏类器官,为患者提供新的治疗希望。尽管目前的技术水平尚未完全成熟到能够直接将培养的肝脏类器官移植到人体内,但未来的研究充满无限可能^[4]。科研人员可以通过进一步优化培养条件,精确调控营养物质的供给、生长因子的浓度以及培养环境的物理参数等,为类器官的生长创造更加适宜的环境;不断提高类器官的成熟度,使其在细胞组成、组织结构和功能表现等方面逐渐接近或达到天然肝脏的水平。

4.2 疾病模型

在肝脏再生研究中,类器官技术扮演着至关重要的疾病模型角色。肝脏疾病的复杂性如同错综复杂的迷宫,给研究者带来巨大挑战。通过模拟特定疾病状态下的肝脏微环境,研究者能够构建出高度逼真的肝脏类器官疾病模型。这些模型犹如一扇扇窗户,让我们得以窥探疾病的发病机制、病程进展和治疗效果。它们不仅能够体外精准重现肝脏疾病的复杂过程,提供了深入研究疾病本质的平台,还可以为个体化治疗和精准医疗提供宝贵的实验依据。例如,在肝炎、肝硬化等肝脏疾病的研究中,类器官疾病模型可以巧妙地模拟病毒感染、炎症反应和纤维化等病理过程。通过对这些模型的深入研究,研究者能够更好地理解疾病的发生机制,精准锁定干预靶点,为开发针对性的治疗方法奠定坚实基础。

4.3 药物筛选与毒性测试

在药物研发的漫长征程中,类器官技术同样发挥着举足轻重的作用。传统的药物筛选和毒性测试方法存在诸多局限性。二维细胞培养往往无法真实反映药物在体内的复杂作用机制,而动物实验不仅成本高昂,且结果与人的实际情况存在一定差距。肝脏作为药物代谢的主要器官,其类器官在药物筛选和毒性测试中具有独特优势。通过培养具有正常肝功能和代谢能力的肝脏类器

官,研究者可以高度模拟药物在肝脏中的吸收、分布、代谢和排泄过程。这种模拟更加接近人体的真实情况,能够为药物的疗效评估和潜在毒性检测提供更加准确的数据。基于类器官的药物筛选和毒性测试方法不仅能够显著缩短药物研发周期,降低研发成本,还能提高新药上市的成功率。它为药物研发带来了新的思路和方法,为人类健康事业的发展注入了强大动力。

结束语

随着类器官技术的不断发展和完善,其在肝脏再生研究中的应用前景日益广阔。类器官不仅为探索肝脏再生的复杂机制提供了强有力的工具,还为开发新型治疗手段、推动肝脏医学进步开辟了新途径。肝再生之后会增强机体免疫力,增强体内的新陈代谢。且越来越多的临床观察和实验研究表明发现,肝再生过程并不仅仅是肝脏局部孤立的病理生理过程,也是整体调节的综合结果。这一观念也符合于蒙医学研究的特点—整体观念。蒙古族文化是中华民族的一大瑰宝,在从古至今的蒙古族的传统文化中人们也崇尚,“elige butun”一完整。未来,随着科学技术的不断进步,我们有理由相信,类器官技术将在肝脏再生领域取得更加突破性的成果,为终末期肝病带来更多福音。

参考文献

- [1]刘文明,鄢和新.浅析类器官与肝脏再生研究进展[J].肝脏,2023,28(6):637-639.
DOI:10.3969/j.issn.1008-1704.2023.06.003.
- [2]潘杰伟,丁隆.肝脏再生研究进展[J].现代养生(下半月版),2019(4):33-34.
DOI:10.3969/j.issn.1671-0223.2019.04.027.
- [3]杨勇,时军,何志颖,等.胆管树干细胞在肝脏和胰腺再生中的研究进展[J].同济大学学报(医学版),2021,42(2):152-157.
DOI:10.12289/j.issn.1008-0392.21017.
- [4]杨龙,元喆悦,张雅敏.肝切除术后肝脏再生与肿瘤复发相关性的研究进展[J].中华外科杂志,2019,57(7):554-557.
DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.07.015.