

肝脏微组织/器官的工程化构建与力学调控

龙勉^{1,2}

(1.中国科学院 力学研究所,北京 100190; 2.中国科学院 大学工程科学学院,北京 100049)

E-mail: mlong@imech.ac.cn

肝脏具有合成、代谢、解毒、免疫等多种功能。肝血窦作为肝脏微循环的基本单元,形成了具有肝血流和 Disse 间隙流双层流动、多种细胞共存的独特微血管网络结构,并呈现跨血管壁渗流、组织硬度变化等生理力学特征。肝血窦组成细胞与循环细胞可发生三维、动态的相互作用,从而调控炎症反应等病理生理过程,并受到相关力学敏感蛋白质的调控,表现为跨尺度的力学-化学-生物学耦合过程。肝血窦工程化构建可复现肝脏的细胞组成、三维结构以及力学微环境,有助于认识生理力学环境调控肝脏功能的规律。

基于微流控芯片技术,发展了含有上下双层流道的体外三维肝血窦模型,两层流道间以多孔膜隔开。采用四种原代小鼠肝系细胞,按其生理三维结构接种于肝血窦模型中,上层流道可通过注射泵施加流动剪切、下层流道可填充不同浓度的 I 型胶原模拟肝纤维化进程中的基质硬度变化,可应用于分析流体剪切、基质硬度及非实质细胞共培养对肝细胞功能的影响。此外,基于简化的肝血窦模型,还分别考察了不同大小的流体剪切对肝细胞及肝血窦内皮细胞的调控作用。

施加流动剪切和共培养非实质细胞均可提高肝细胞的合成功能,并且二者存在协同作用;流动剪切可提升肝细胞的肝细胞生长因子分泌和药物代谢能力,而多种肝系细胞共培养时血管内皮生长因子和肝细胞生长因子的旁分泌可能是维持和促进肝细胞功能的主要原因;肝细胞、枯否氏细胞及肝星形细胞的共培养均可增加中性粒细胞在肝血窦内皮细胞上的粘附。进一步分析基质硬度和流体剪切的耦合作用,发现相同剪切应力条件下,肝细胞白蛋白表达随胶原浓度增加而逐渐下降;而相同胶原浓度下,白蛋白表达量随剪应力增加先上升后下降,提示基质硬度负调控肝细胞功能、而肝细胞对剪应力的响应存在阈值效应。此外,流体剪切可增强肝细胞的白蛋白合成及再生能力,并促进肝血窦内皮细胞的表型维持和旁分泌效应,呈现不同的剪切应力幅值和剪切时间依赖性。

构建了可复现肝血窦三维生理结构和可表征生理力学环境三维肝血窦模型,揭示了流体剪切、基质硬度、细胞培养等因素对肝系细胞功能的影响。上述研究可为深入理解力学微环境调控不同肝系细胞功能、工程化肝脏构建微组织/微器官、以及药物筛选等提供科学基础。(国家自然科学基金项目,31230027, 31627804)