

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年9月9日 (09.09.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/138702 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61F 2/02 (2006.01) A61L 27/38 (2006.01)
A61F 2/06 (2013.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/079793
- (22) 国际申请日: 2015年5月26日 (26.05.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510096765.4 2015年3月4日 (04.03.2015) CN
- (72) 发明人: 及
- (71) 申请人: 刘畅 (LIU, Chang) [CN/CN]; 中国北京市
海淀区清华大学清华园青年公寓 1-403 号, Beijing
100084 (CN).
- (74) 代理人: 北京鸿元知识产权代理有限公司
(BEIJING GRANDER IP LAW FIRM); 中国北京市
朝阳区光华路 7 号汉威大厦东区 18A6 室, Beijing
100004 (CN).
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保
护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,
RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保
护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA,
RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH,

[见续页]

(54) Title: FULLY FUNCTIONAL ARTIFICIAL ORGAN PSEUDO-BODY AND PREPARATION AND CULTURING METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种全功能人工器官拟合体及其制备和培养方法

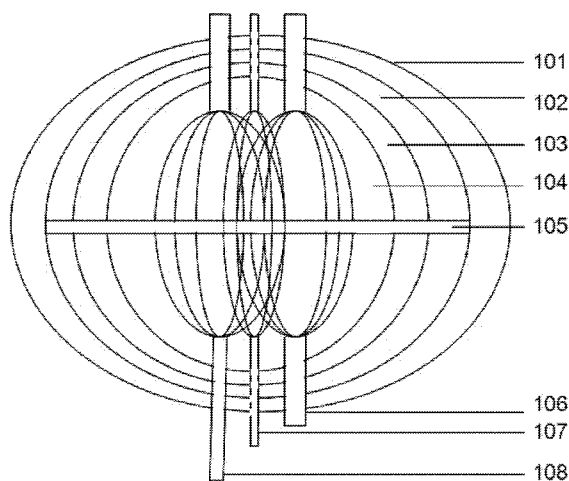


图 1

(57) Abstract: A fully functional artificial organ pseudo-body and a preparation and culturing method thereof, relating to the interdisciplinary fields of biology, materials, and manufacturing. The pseudo-body comprises an outer skin layer (101) and an organ main body tissue area (102); the organ main body tissue area (102) comprises a growth area (103), a differentiation area (104), a jointing area (105), a branch arterial system (106), a branch nervous system (107) and a branch venous system (108); the branch arterial system (106), the branch nervous system (107), and the branch venous system (108) are distributed in the differentiation area (104), and with the outer growth area (103) and the middle jointing area (105) form a main body 3D framework structure. Hydrogels having different cells and growth factors are arranged on the 3D framework structure using techniques including droplet spray, infusion, and injection; synthetic polymers are attached to the outer side of the 3D framework structure using techniques including adhesion or spraying to form an appearance similar to that of various animal organs; and the organ pseudo-body is cultured using a specific culturing apparatus and method, such that the function and structure thereof mimics those of an animal organ, providing new possibilities for fields such as organ manufacturing and transplantation.

(57) 摘要:

[见续页]

WO 2016/138702 A1



CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种全功能人工器官拟合体及其制备和培养方法,属于生物、材料、制造交叉学科领域。该拟合体含有外皮层(101)和器官主体组织区(102);器官主体组织区(102)包括生长区(103)、分化区(104)、对接区(105)、分支动脉系统(106)、分支神经系统(107)和分支静脉系统(108);分支动脉系统(106)、分支神经系统(107)和分支静脉系统(108)分布在分化区(104)内并与外部生长区(103)和中部对接区(105)构成主体三维骨架结构。利用微滴喷射、灌注、注射等技术使含不同细胞和生长因子的水凝胶排列在三维骨架结构上;利用粘附或喷涂等技术使合成高分子复合到主体三维骨架结构外侧形成类似于动物体各器官的形貌;采用特定培养装置和方法对器官拟合体进行培养,使其在功能和结构上模拟天然的动物器官,为器官制造、移植等领域提供新的可能性。

一种全功能人工器官拟合体及其制备和培养方法

技术领域

本发明涉及一种全功能人工器官拟合体及其制备和培养方法，属于生物、材料、机械、制造交叉学科领域。

背景技术

世界上每年患有组织缺损或器官衰竭的病人数逾千万，仅美国每年以外科手术治疗此类病人约 800 万。然而，活体供体组织器官有限，现有的机械装置不具备复杂组织器官的所有功能，不能防止患者的病情进一步恶化。近十年来，科学家们运用组织工程技术，利用人体残余器官的少量正常细胞进行体外繁殖，获得患者所需的、具有相同功能的器官，又不存在排斥反应，已取可喜的成果，不少新近成立的生物技术公司正准备正在投入巨资实现商品化。在美国，已形成价值 40 亿美元的产业，并以每年 25% 的速度递增。但现存的组织工程技术面临许多困难和限制，组织工程应用研究所取得的成功均是在那些结构与生理功能较为简单的组织如骨骼、软骨。传统的支架制备技术不能准确地控制孔的大小、结构、空间分布及贯通的通道，营养供应和血管长入都受到很大的限制。传统组织工程方法一般先制备结构支架，在进行细胞培养过程中由于上层细胞消耗大部分的氧气和营养，限制了这些组分向底层扩散，从而限制了细胞向支架深层的迁移等。这种先制备支架，再培养细胞的方法，耗时又费力，细胞在向支架内迁移的过程中很可能就已经变型、老化，达不到及时治疗临床病人的要求。同时传统的组织工程技术不能满足将不同的细胞在空间准确定位与定点放置，构建复杂组织器官的功能梯度结构的需求。

3D 打印 (three-dimensional printing, 3DP)，又叫快速原形 (Rapid Prototyping, RP)，或增材制造 (Additive Manufacturing, AM)，利用材料的逐层堆积实现结构体的成形。国外许多科研组已实现基于 RP 技术的含细胞三维结构体的组装或打印，如荷兰乌德勒支大学医学中心的三维纤维沉积技术 [Fedorovich NE, et al. Tissue Engineering Part C, 2011, 18(1):33]，美国亚利桑那大学的三维直写生物打印技术 [Cooper GM, et al. Tissue Engineering Part A, 2010, 16(5):1749] 等。国内清华大学器官制造中心 (Center of Organ Manufacturing) 开发出熔融挤压设备、单 (双) 头喷头 (针头) 低温沉积成形设备，并成功制备出了简单的血管网、肝组织和骨修复材料等 [Wang XH, et al. Trends in Biotechnology, 2007, 25:505; Wang XH, et al. Tissue Engineering Part B, 2010, 16:189; Wang XH. Artificial organs, 2012, 36:591]。

3DP 有许多方式，如中国科技大学和大连理工大学利用 RP 技术制备了多孔镂空结构，这种多孔镂空结构，既节约原材料，又能保证原始性状和力学性能 [Wang W, et al. ACM Transactions on Graphics (TOG), 2013, 32(6):177]。意大利比萨大学的 Vozzi G 等人利用

微注射的方法，制备了六边形网格，成形结构精确[Vozzi G, et al. Tissue Engineering, 2002, 8(6):1089-1098]。上述制备镂空结构的制备方法尚局限于合成高分子材料领域，在生物和水凝胶体系的应用少有提及，镂空水凝胶结构的应用有助于提高营养液在结构体中的交换速度。

微流体技术(Microfluidics Technology, MT)能在能在微观尺寸下控制、操作和检测复杂的流体，近年来在微机械、生物工程等领域迅速涌现，芯片实验室(Lab on a chip)应运而生。英国拉夫堡大学 Capel AJ 等人总结了五种快速成形技术在流体化学反应的应用，并提出制备小型反应器的制备[Capel AJ, et al. Lab on a Chip, 2013, 13(23):4583]。将 3D 打印技术与为流体技术结合是解决人工器官制造的研究热点。如,美国宾夕法尼亚大学的 Miller JS 等人制备了三维的可溶解糖纤维支架，通入血液模拟剪切力的作用，完成了内皮细胞在血管通道的黏附，具有了初步的血管功能[Miller JS, et al. Nature materials, 2012, 11(9):768]。但是制备糖纤维支架费时费力，并且精度和几何复杂度也受到限制。

专利文献(申请号 201210324600.4)提出了用旋转复合模具制备纺锤状复杂器官前体的方法，该方法通过模具的相对转动得到成形体外围的弧线，通过灌注方法得到带分支通道的半纺锤状成形体。但该方法分支通道的精细结构可控性不强，分支通道的多重分支难以保证，操作稳定性和结构复杂性等有待提升。

专利文献(申请号 201410026170.7)提出了用快速成形法制备具有微流体通道的血管化组织结构。该方法制备的结构只含一进一出的一个分支血管系统，满足不了复杂器官同时含分支动静脉血管系统和神经系统的需求，同时不能保证所构建的血管化组织结构在体内移植后具有旺盛的生长能力和新陈代谢功能。

通过以上分析，利用再生医学原理来构建全功能人工器官已经成为医学和工程领域的研究热点。现有的 3DP(AM)、微流体技术和组合模具技术并不能制备出同时含分支动静脉血管系统、神经系统和免疫系统的可与人体动静脉血管、神经等系统直接连接的全功能可植入型器官结构。这些因素促使我们对各种不同技术进行有机结合，利用复合多喷头 3D 打印技术、倒模、喷涂、电纺丝等技术制备具有各种系统结构的全功能人工器官，实现各种生物材料，包括高分子溶液、含细胞的水凝胶和含细胞的稀溶液多种材料的复合成形；其中分布于器官中的各种系统可以相互促进、协同发展，本发明为制造全功能人工器官奠定了理论和实践基础。

发明内容

本发明的目的一种全功能人工器官拟合体及其制备和培养方法，使其在功能和结构上模拟天然的动物器官，实现多个复杂组织器官的快速制造，用于衰竭器官的直接修复和替换，达到修复再生的目的，为器官制造、移植等领域提供新的可能性。

本发明的技术方案如下：

一种全功能人体器官拟合体，其特征在于：所述全功能人工器官拟合体包括外皮层和器官主体组织区；所述器官主体组织区包括生长区、分化区、对接区、分支动脉系统、分支神经系统和分支静脉系统；所述外皮层的结构形状模拟动物体各器官的形貌；所述分支动脉系统、分支神经系统和分支静脉系统分布在分化区内并与外部生长区和中部对接区构成主体三维骨架结构；分支动脉系统包括动脉总管和动脉支管；分支静脉系统包括静脉总管和静脉支管；动脉支管和静脉支管分别与中部对接区相连；分支神经系统包括主神经束和分支神经束；所述的分化区由含成体细胞的天然高分子水凝胶，或含生长因子和干细胞的天然高分子水凝胶构成；所述的生长区由含干细胞的天然高分子水凝胶构成；所述的对接区由含内皮细胞天然高分子水凝胶，或含生长因子的干细胞的天然高分子水凝胶层构成；分支神经系统穿过对接区，且连续贯通；所述分支动脉系统含至少一个液体入口，至少含一个液体出口或没有出口；所述分支静脉系统含至少一个液体入口和至少一个液体出口；所述的外皮层为合成高分子材料，分为上下两部分；分支动脉系统、分支神经系统和分支静脉系统是由 3D 打印逐层堆积或倒模技术分层灌注的含细胞的天然高分子水凝胶构成。

本发明所述分支动脉系统和分支静脉系统含有至少一层内皮细胞组成的血管内皮层，分支神经系统含有至少一种神经细胞组成的纤维束，其中动脉支管和静脉支管的内径为 0.01-5mm，分支神经束的直径为 0.01-5mm；所述生长区、分化区和对接区含细胞水凝胶的层厚为 0.01-20mm。

本发明所述器官拟合体的外部形状类似于动物体的心脏、肾脏、肝脏、胰脏、乳房、肺、皮肤、耳、子宫、大脑或膀胱。

本发明所述分化区、生长区和对接区的天然高分子水凝胶为质量百分比 0.1~20%的海藻酸钠、胶原、右旋糖、纤维蛋白原、活性肽、明胶、壳聚糖、细胞外基质、琼酯糖、层粘连蛋白、硫酸软骨素、卡拉胶、蛋白多糖和透明质酸溶液中的至少一种；在所述的天然高分子水凝胶中复合有质量百分比为 0.01~10%的无机盐、抗凝血因子和冻存因子中的一种或多种；所述的外皮层为合成高分子聚氨酯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚己内酯、聚碳酸酯、聚乙二醇、聚乳酸-羟基乙酸共聚物和聚酯和聚羧基酸酯中的至少一种；该合成高分子溶液的溶剂为四乙二醇或 1,4-二氧六环，合成高分子溶液的质量体积百分比为 0.1-30%。

本发明所述成体细胞为心肌细胞、肝细胞、胰岛细胞、星状细胞、成骨细胞、软骨细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肾细胞、雪旺氏细胞、神经胶质细胞、上皮细胞、脂肪细胞、脾细胞、子宫细胞和脂肪细胞中的至少一种；所述的干细胞为间充质干细胞、脐带血干细胞、骨髓干细胞、胚胎干细胞和诱导多能干细胞中的至少一种。

本发明提供的一种所述全功能人工器官拟合体的制备方法，其特征在于该方法包括如下步骤：

- 1) 采用计算机三维建模方法分别设计所述全功能人工器官的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

2) 采用 3D 打印或倒模技术, 制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构; 分别配制含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物天然高分子水溶液、含干细胞的天然高分子水溶液和含内皮细胞天然高分子水溶液, 其中天然高分子水溶液质量百分比为 0.1-20%, 细胞在天然高分子水溶液中的密度为 $1 \times 10^{2-7}$ 个/mL;

3) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内, 在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物的天然高分子水溶液, 形成下部分的分化区, 在此结构上喷涂或注射含内皮细胞或干细胞和生长因子混合物的天然高分子溶液形成对接区;

4) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统, 或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统, 从整体外皮层模具上端开口处按步骤 3) 的方法形成上部分的分化区, 去掉直径最小的整体外皮层模具;

5) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具, 在空隙中灌注含干细胞的天然高分子溶液, 再次交联或聚合天然高分子, 形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构;

6) 去掉第二整体外皮层模具, 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成高分子溶液, 萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能器官拟合体。

本发明提供的另一种全功能人工器官拟合体的制备方法, 其特征在于该方法包括如下步骤:

1) 采用计算机三维建模方法分别设计所述全功能人工器官的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构;

2) 采用 3D 打印或倒模技术, 制备不同直径的外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构, 其中不同直径的外皮层模具分为上下两部分; 分别配制含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物天然高分子水溶液、含干细胞的天然高分子水溶液和含内皮细胞天然高分子水溶液, 其中天然高分子溶液质量百分比为 0.1-20%, 细胞在天然高分子水溶液中的密度为 $1 \times 10^{2-7}$ 个/mL;

3) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的下半部分的外皮层模具内, 在分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和下半部分的外皮层模具间灌注含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物的天然高分子水溶液, 形成下部分的分化区, 在此结构上喷涂或注射含内皮细胞或干细胞和生长因子混合物的天然高分子溶液形成对接区;

4) 在对接区上放置另一组分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和直径最小的上半部分的外皮层模具, 按照步骤 3) 的方法形成下部分的分化区;

5) 在制备好的分化区的上半部分和下半部分外部先后套一个直径较大的第二个下半部和上半部的外皮层模具，在空隙中灌注含干细胞的天然高分子溶液，再次交联或聚合天然高分子，去掉第二个外皮层模具，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

6) 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成高分子溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能器官拟合体。

本发明提供的一种所述全功能人工器官拟合体的培养装置，其特征在于：所述培养装置包括至少一个内气囊、一个外气囊、内气囊气体输送装置、外气囊气体输送装置、密封结构、器官拟合体、培养瓶、液体输送装置以及气囊控制器；内气囊气体输送装置和外气囊气体输送装置分别通过气体管路与内气囊和外气囊相连；所述内气囊放置在器官拟合体的内部，器官拟合体放置在外气囊的内部；所述的培养瓶内装有培养液，培养液通过液体管路与器官拟合体相连通；所述的密封结构设置在内气囊和外气囊的入口处；所述的气囊控制器通过控制线路分别与内气囊气体输送装置和外气囊气体输送装置相连。

本发明所述培养装置，其特征在于：液体输送装置采用液体泵、虹吸管及亲水海绵引流管。

本发明提供的一种全功能人体器官拟合体的培养方法，其特征在于该方法包括如下步骤：

1) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工器官拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

2) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工器官拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

3) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到全功能人体器官拟合体中；

4) 通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面使器官拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布；

5) 内、外气囊膨胀和收缩的幅度控制在 0.01-10 mm 之间，节律范围控制在每分钟 20-200 次；内、外气囊可以沿同一轴心呈辐射状带动器官拟合体膨胀和收缩，或以相反方向拉伸或挤压器官拟合体。

本发明与现有技术相比，具有以下优点及突出性效果：本发明利用计算机建模、细胞组装技术可以实现不同细胞和基质材料在空间的准确定位，克服了组织工程目前存在的在三维支架中诱导培养细胞需要时间长，细胞在支架中分布不均匀，细胞很难渗入到深层结构中等缺点。本发明模仿人体中各器官的结构和功能，实现了三维尺度上全功能人工器官拟合体的

构建，并通过可控三维应力场训练或培养，促使各器官拟合体中细胞按某一方向排列，形成不同组织区域，提高了全功能人工器官的机械强度，使之具有一些特殊的功能，同时满足了细胞增殖生长及新陈代谢的需要，完成了人工器官拟合体向天然器官方向的转变。此外，本发明还可以模拟各器官中分支动脉、分支静脉和分支神经系统，实现血管系统抗凝血功能、抗缝合功能、心脏泵血功能，从而达到各缺损器官修复再生的目的。

附图说明

图 1 为全功能人工器官拟合体三维结构示意图。

图 1 中：101-外皮层；102-器官主体组织区；103-生长区；104-分化区；105-对接区；106-分支动脉系统；107-分支神经系统；108-分支静脉系统。

图 2 全功能人工器官拟合体培养装置的结构原理示意图。

图 2 中：1—气囊控制器；2—内气囊气体输送装置；3—外气囊气体输送装置；4—外气囊；5—第一内气囊；6—密封结构；7—第二内气囊；8—器官拟合体；9—培养瓶；10—液体输送装置。

具体实施方式

下面结合附图和实施例对本发明做进一步的说明。

如图 1 所示，本发明提供了一种全功能人体器官拟合体包括外皮层 101 和器官主体组织区 102；所述器官主体组织区包括生长区 103、分化区 104、对接区 105、分支动脉系统 106、分支神经系统 107 和分支静脉系统 108；所述外皮层 101 的结构形状模拟动物体各器官的形貌；所述分支动脉系统 106、分支神经系统 107 和分支静脉系统 108 分布在分化区 104 内并与外部生长区 103 和中部对接区 105 构成主体三维骨架结构；分支动脉系统 106 包括动脉总管和动脉支管；分支静脉系统 108 包括静脉总管和静脉支管；动脉支管和静脉支管分别与中部对接区 105 相连；分支神经系统 108 包括主神经束和分支神经束；所述的分化区 104 由含成体细胞的天然高分子水凝胶，或含生长因子和干细胞的天然高分子水凝胶构成；所述成体细胞为心肌细胞、肝细胞、胰岛细胞、星状细胞、成骨细胞、软骨细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肾细胞、雪旺氏细胞、神经胶质细胞、上皮细胞、脂肪细胞、脾细胞、子宫细胞和脂肪细胞中的至少一种；所述的干细胞为间充质干细胞、脐带血干细胞、骨髓干细胞、胚胎干细胞和诱导多能干细胞中的至少一种。

所述的生长区 105 由含干细胞的天然高分子水凝胶构成；所述的对接区 105 由含内皮细胞天然高分子水凝胶，或含生长因子的干细胞的天然高分子水凝胶层构成；分支神经系统 108 穿过对接区 105，且连续贯通；所述分支动脉系统 106 含至少一个液体入口，至少含一个液体出口或没有出口；所述分支静脉系统 108 含至少一个液体入口和至少一个液体出口；所述的外皮层 101 为合成高分子材料，分为上下两部分；分支动脉系统 106、分支神经系统 107 和分支静脉系统 108 是由 3D 打印逐层堆积或倒模技术分层灌注的含细胞的天然高分子水凝胶

构成。所述器官拟合体的外部形状可以类似于动物体的心脏、肾脏、肝脏、胰脏、乳房、肺、皮肤、耳、子宫、大脑或膀胱等。

所述分支动脉系统和分支静脉系统含有至少一层内皮细胞组成的血管内皮层，分支神经系统含有至少一种神经细胞组成的纤维束，其中动脉支管和静脉支管的内径为 0.01-5mm，分支神经束的直径为 0.01-5mm；所述生长区、分化区和对接区含细胞水凝胶的层厚为 0.01-20mm。

所述分化区、生长区和对接区的天然高分子水凝胶为质量百分比 0.1~20%的海藻酸钠、胶原、右旋糖、纤维蛋白原、活性肽、明胶、壳聚糖、细胞外基质、琼脂糖、层粘连蛋白、硫酸软骨素、卡拉胶、蛋白多糖和透明质酸溶液中的至少一种；在所述的天然高分子水凝胶中复合有质量百分比为 0.01~10%的无机盐、抗凝血因子和冻存因子中的一种或多种；所述的外皮层为合成高分子聚氨酯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚己内酯、聚碳酸酯、聚乙二醇、聚乳酸-羟基乙酸共聚物和聚酯和聚羧基酸酯中的至少一种；该合成高分子溶液的溶剂为四乙二醇或 1,4-二氧六环，合成高分子溶液的质量体积百分比为 0.1-30%。

本发明提供的全功能人工器官拟合体的制备方法，其包括如下步骤：

1) 采用计算机三维建模方法分别设计所述全功能人工器官的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统以及外皮层结构。具体表现在：根据人体器官（如心脏、肝脏、肾脏等）的结构及功能特点，利用计算机辅助设计软件（如 SolidWorks）设计出全功能人工器官拟合体的外形结构、外皮层模具、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构的三维模型。此模型的特点是：一种对称或不对称的光滑曲面围成的三维结构，此腔体是有一定厚度的含细胞水凝胶组成，水凝胶中含微孔结构，能保证培养液（体外培养）或血液（体内植入）在器官拟合体中流通；

2) 采用 3D 打印或倒模技术，制备上端开口的整体外皮层模具或含上下两部分外皮层模具、一组分支动脉或分支静脉系统、分支神经系统的三维骨架结构。具体表现在：购买或提取种子细胞，将选定的生物材料溶解于溶液中，制备天然高分子水凝胶，天然高分子水凝胶为含质量百分比 0.1~20%的海藻酸钠、胶原、右旋糖、纤维蛋白原、活性肽、明胶、壳聚糖、细胞外基质、琼脂糖、层粘连蛋白、硫酸软骨素、卡拉胶、蛋白多糖和透明质酸溶液中的至少一种；在所述的天然高分子水凝胶中复合有质量百分比为 0.01~10%的无机盐、抗凝血因子和冻存因子中的一种或多种；

3) 将上端开口的整体外皮层模具或下部外皮层模具、至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构组合在一起，采用微滴喷射、灌注、注射或浇注技术使含细胞和生长因子的水凝胶排列在三维骨架结构位置上形成部分主体三维骨架结构；在此结构上喷涂或注射含内皮细胞或干细胞/内皮细胞生长因子的天然高分子稀溶液形成对接区；在对接区上将上部外皮层模具、一组分支动脉系统、至少一组分支静脉系统和分支神经

系统三维骨架结构组合在一起，采用微滴喷射、灌注、注射或浇注技术使含细胞和生长因子的水凝胶排列在三维骨架结构位置上形成主体三维骨架结构；

4) 去除上、下两部分外皮层模具，采用粘附、喷涂、或电纺丝技术使一些合成高分子溶液复合到主体三维骨架结构外侧，采用磷酸盐缓冲液、细胞培养基、生理盐水、血清或体液萃取成高分子溶液形成外皮层结构；

5) 采用图 2 所示培养装置或脉动生物反应器对全功能人工器官拟合体进行体外培养，同时将不同生长因子复合到细胞培养液中（采用鸡尾酒式释放方式）实现其中干细胞的分步诱导，经过一段时间的诱导和训练，一方面各层细胞间在三维正应力的作用下紧密接触，细胞间建立起连接形成组织；另一方面促进了营养物质在此人工器官拟合体中的流通，满足了细胞增殖生长及新陈代谢的需要，完成了人工器官拟合体向特定器官功能的转化。

本发明所述的制备方法，其具体包括如下两种方案：

第一种制备方法的具体步骤是：

1) 采用计算机三维建模方法分别设计所述全功能人工器官的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

2) 采用 3D 打印或倒模技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；分别配制含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物天然高分子水溶液、含干细胞的天然高分子水溶液和含内皮细胞天然高分子水溶液，其中天然高分子水溶液质量百分比为 0.1-20%，细胞在天然高分子水溶液中的密度为 $1 \times 10^{2-7}$ 个/mL；

3) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物的天然高分子水溶液，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂或注射含内皮细胞或干细胞和生长因子混合物的天然高分子溶液形成对接区；

4) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 3) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

5) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含干细胞的天然高分子溶液，再次交联或聚合天然高分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

6) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成高分子溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能器官拟合体。

本发明提供的另一种制备方法的步骤是：

1) 采用计算机三维建模方法分别设计所述全功能人工器官的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

2) 采用 3D 打印或倒模技术，制备不同直径的外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构，其中不同直径的外皮层模具分为上下两部分；分别配制含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物天然高分子水溶液、含干细胞的天然高分子水溶液和含内皮细胞天然高分子水溶液，其中天然高分子溶液质量百分比为 0.1-20%，细胞在天然高分子水溶液中的密度为 $1 \times 10^{2-7}$ 个/mL；

3) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的下半部分的外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和下半部分的外皮层模具间灌注含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物的天然高分子水溶液，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂或注射含内皮细胞或干细胞和生长因子混合物的天然高分子溶液形成对接区；

4) 在对接区上放置另一组分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和直径最小的上半部分的外皮层模具，按照步骤 3) 的方法形成下部分的分化区；

5) 在制备好的分化区的上半部分和下半部分外部先后套一个直径较大的第二个下半部和上半部的外皮层模具，在空隙中灌注含干细胞的天然高分子溶液，再次交联或聚合天然高分子，去掉第二个外皮层模具，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

6) 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成高分子溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能器官拟合体。

图 2 为全功能人工器官拟合体培养装置的结构原理示意图，该培养装置包括至少一个内气囊、一个外气囊、内气囊气体输送装置 2、外气囊气体输送装置 3、密封结构 6、器官拟合体 8、培养瓶 9、液体输送装置 10 以及气囊控制器 1；内气囊气体输送装置 2 和外气囊气体输送装置 3 分别通过气体管路与内气囊和外气囊相连；所述内气囊放置在器官拟合体 8 的内部，器官拟合体 8 放置在外气囊 4 的内部；所述的培养瓶 9 内装有培养液，培养液通过液体管路与器官拟合体相连通；所述的密封结构 6 设置在内气囊和外气囊 4 的入口处；所述的气囊控制器 1 通过控制线路分别与内气囊气体输送装置 2 和外气囊气体输送装置 3 相连。

利用培养装置对全功能人工器官拟合体进行培养，其具体做法是：

1) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工器官拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

2) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工器官拟合体一起放入外气囊 4 中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊 7 通过气体管路与内气囊气体输送装置 2，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置 3 相连；

3) 向内气囊和外气囊中注入气体,使气囊膨胀,并通过密封结构6将内、外气囊开口处进行密封;在培养瓶中加入细胞培养液,通过液体输送装置10将细胞培养液输送到全功能人体器官拟合体中;

4) 通过气囊控制器1控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围,使内、外气囊在膨胀和收缩过程中,一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透,满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要,另一方面使器官拟合体受到三维拉压应力作用,细胞间建立连接并定向生长和排布;

5) 内、外气囊膨胀和收缩的幅度控制在0.01-10 mm之间,节律范围控制在每分钟20-200次;内、外气囊可以沿同一轴心呈辐射状带动器官拟合体膨胀和收缩,或以相反方向拉伸或挤压器官拟合体。

通过气体控制器1控制气体在内外气囊中的流动,从而控制内外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围。当外气囊膨胀、内气囊收缩时,人工器官拟合体受到三维压应力的作用,向腔内收缩,同时营养液通过多孔及血管通道由腔外向腔内流动。当外气囊收缩、内气囊膨胀时,人工器官拟合体受到三维拉应力的作用,向腔外膨胀,同时营养液通过多孔及血管通道由腔内向腔外流动。经过一段时间的训练,一方面各层细胞间在三维正应力的作用下紧密接触,细胞间建立起连接形成组织;另一方面促进了营养物质在此人工器官拟合体中的流通,满足了细胞增殖生长及新陈代谢的需要,完成了人工器官拟合体向特定器官功能的转化。

下面举出的几个实施例以进一步理解本发明

实施例1:全功能人工心脏拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工心脏的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构;其中人工心脏外形是由光滑曲面围成的呈上大下小的“椰子”状的三维结构,内部具有两心房、两心室,每个心房、心室分别有与外界相连的营养通道;

b) 分别配制质量百分比为1%的纤维蛋白原溶液;将成心肌细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞分别与该溶液混合,混合后的心肌细胞密度为 10^2 个/mL,脂肪干细胞密度为 10^6 个/mL,雪旺氏细胞密度为 10^3 个/mL;其中加入质量百分比为3%的细胞冻存剂甘油,质量百分比为0.1%的内皮细胞生长因子,质量百分比为1%的抗凝血剂肝素;将含细胞的纤维蛋白原溶液装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中;采用倒模技术,制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构;

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内,在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含心肌细胞、甘油、肝素溶液,用质量百分比为1%的凝血酶聚合纤维蛋白原分子,形成下部分的分化区,在此结构上喷涂含脂肪干细胞密度的纤维蛋白原溶液形成对接区;

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪干细胞的纤维蛋白原溶液，用质量百分比为 1% 的凝血酶聚合纤维蛋白原分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 10% 合成高分子聚氨酯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工心脏拟合体。

g) 制作两个内气囊（第一内气囊 5 和第二内气囊 7）和外气囊 4，使内气囊的形状与全功能人工心脏拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工心脏拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊 4 中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工心脏拟合体中；

j) 将内、外气囊沿同一轴向相同方向拉伸或挤压人工心脏拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 0.2mm，节律控制在每分钟 120 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工心脏拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 2：全功能人工心房拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法设计全功能人工心房的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 采用倒模技术，制备不同直径的外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构，其中不同直径的外皮层模具分为上下两部分；分别配制含心肌细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞的 1% 纤维蛋白原混合物，混合后的心肌细胞密度为 10^3 个/mL，脂肪干细胞密度为 10^5 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^7 个/mL；其中加入质量百分比为 5% 的细胞冻存剂甘油，质量百分比为 0.2% 的内皮细胞生长因子，质量百分比为 1% 的抗凝血剂肝素；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的下半部分的外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和下半部分的外皮层模具间灌注含心肌细胞和脂肪干细胞的纤维蛋白原混合物，用质量百分比为 1% 的

凝血酶聚合纤维蛋白原分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂或注射含脂肪干细胞和内皮生长因子纤维蛋白原混合物形成对接区；

d) 在对接区上放置另一组分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和直径最小的上半部分的外皮层模具，按照步骤 c) 的方法形成下部分的分化区；

e) 在制备好的分化区的上半部分和下半部分外部先后套一个直径较大的第二个下半部和上半部的外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪干细胞的纤维蛋白原溶液，再次用质量百分比为 1% 的凝血酶聚合纤维蛋白原分子，去掉第二个外皮层模具，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成质量体积百分比为 1% 高分子聚氨酯，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工心房；

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工心房拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工心房拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工心房拟合体中；

j) 将内、外气囊沿同一轴向相反方向拉伸或挤压人工心房拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 0.1mm，节律控制在每分钟 100 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工心房拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 3：全功能人工肝脏拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法设计全功能人工肝脏的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 采用倒模技术，制备不同直径的外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构，其中不同直径的外皮层模具分为上下两部分；分别配制含肝细胞、肝干细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞、星状细胞、胆管上皮细胞的 1% 海藻酸钠混合物，混合后的肝细胞、肝干细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞、星状细胞、胆管上皮细胞密度为 10^6 个/mL；其中加入质量百分比为 6% 的细胞冻存剂甘油，质量百分比为 0.1% 的内皮细胞生长因子，质量百分比为 1% 的抗凝血剂肝素；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的下半部分的外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和下半部

分的外皮层模具间灌注含肝细胞和肝干细胞的海藻酸钠混合物，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂或注射含脂肪干细胞和生长因子纤维蛋白原混合物形成对接区；

d) 在对接区上放置另一组分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和直径最小的上半部分的外皮层模具，按照步骤 c) 的方法形成下部分的分化区；

e) 在制备好的分化区的上半部分和下半部分外部先后套一个直径较大的第二个下半部和上半部的外皮层模具，在空隙中灌注含肝干细胞和脂肪干细胞的海藻酸钠溶液，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠分子，去掉第二个外皮层模具，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成质量体积百分比为 1% 高分子聚氨酯，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能器官拟合体；

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工肝脏拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工肝脏拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工肝脏拟合体中；

j) 将内、外气囊沿同一轴向相反方向拉伸或挤压人工肝脏拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 0.5mm，节律控制在每分钟 80 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工肝脏拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 4：全功能人工肾脏拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法设计全功能人工肾脏的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 采用倒模技术，制备不同直径的外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构，其中不同直径的外皮层模具分为上下两部分；分别配制含心肌细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞的 1% 纤维蛋白原混合物，混合后的心肌细胞密度为 10^3 个/mL，脂肪干细胞密度为 10^5 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^7 个/mL；其中加入质量百分比为 5% 的细胞冻存剂甘油，质量百分比为 0.2% 的内皮细胞生长因子，质量百分比为 1% 的抗凝血剂肝素；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的下半部分的外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和下半部

分的外皮层模具间灌注含心肌细胞和脂肪干细胞的纤维蛋白原混合物,用质量百分比为1%的凝血酶聚合纤维蛋白原分子,形成下部分的分化区,在此结构上喷涂或注射含脂肪干细胞和内皮生长因子纤维蛋白原混合物形成对接区;

d) 在对接区上放置另一组分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和直径最小的上半部分的外皮层模具,按照步骤c)的方法形成下部分的分化区;

e) 在制备好的分化区的上半部分和下半部分外部先后套一个直径较大的第二个下半部和上半部的外皮层模具,在空隙中灌注含脂肪干细胞的纤维蛋白原溶液,再次用质量百分比为1%的凝血酶聚合纤维蛋白原分子,去掉第二个外皮层模具,形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构;

f) 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成质量体积百分比为1%高分子聚氨酯,萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工肾脏拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊,使内气囊的形状与全功能人工肾脏拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致,消毒后待用;

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊,然后将带有内气囊的全功能人工肾脏拟合体一起放入外气囊中,分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置,外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连;

i) 向内气囊和外气囊中注入气体,使气囊膨胀,并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封;在培养瓶中加入细胞培养液,通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工肾脏拟合体中;

j) 将内、外气囊沿同一轴向相反方向拉伸或挤压人工肾脏拟合体,将膨胀和收缩的幅度控制在0.1mm,节律控制在每分钟100次;通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围,使内、外气囊在膨胀和收缩过程中,一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透,满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要,另一方面人工肾脏拟合体受到三维拉压应力作用,细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例5:全功能人工胰脏拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法设计全功能人工肾脏的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构;

b) 采用倒模技术,制备不同直径的外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构,其中不同直径的外皮层模具分为上下两部分;分别配制含胰岛细胞(β 细胞)、脂肪干细胞、雪旺氏细胞的1%纤维蛋白原混合物,混合后的胰岛细胞(β 细胞)密度为 10^3 个/mL,脂肪干细胞密度为 10^5 个/mL,雪旺氏细胞密度为 10^7 个/mL;其中加入质量百分比为5%的细胞冻存剂甘油,质量百分比为0.2%的内皮细胞生长因子,质量百分比为1%的抗凝血剂肝素;

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的下半部分的外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和下半部分的外皮层模具间灌注含胰岛细胞(β 细胞)和脂肪干细胞的纤维蛋白原混合物，用质量百分比为 1% 的凝血酶聚合纤维蛋白原分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂或注射含脂肪干细胞和内皮生长因子纤维蛋白原混合物形成对接区；

d) 在对接区上放置另一组分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和直径最小的上半部分的外皮层模具，按照步骤 c) 的方法形成下部分的分化区；

e) 在制备好的分化区的上半部分和下半部分外部先后套一个直径较大的第二个下半部和上半部的外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪干细胞的纤维蛋白原溶液，再次用质量百分比为 1% 的凝血酶聚合纤维蛋白原分子，去掉第二个外皮层模具，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成质量体积百分比为 1% 高分子聚氨酯，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工胰脏拟合体；

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工胰脏拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工胰脏拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工胰脏拟合体中；

j) 将内、外气囊沿同一轴向相反方向拉伸或挤压人工胰脏拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 0.8mm，节律控制在每分钟 70 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工胰脏拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 6：全功能人工乳房拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工乳房的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 分别配制质量百分比为 1% 的海藻酸钠、1% 的卡拉胶溶液；将成脂肪细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞分别与该溶液混合，混合后的脂肪密度为 10^6 个/mL，脂肪干细胞密度为 10^3 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^4 个/mL；其中加入质量百分比为 1% 的细胞冻存剂甘油，质量百分比为 0.2% 的内皮细胞生长因子，质量百分比为 1% 的抗凝血剂肝素；将含细胞的海藻酸钠和细胞外基质溶液装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端

开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注脂肪、甘油、肝素、卡拉胶和海藻酸钠混合物，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含脂肪干细胞和内皮细胞生长因子的海藻酸钠溶液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪细胞的海藻酸钠溶液，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 5% 合成高分子聚碳酸酯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工肺拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工乳房拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工乳房拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工乳房拟合体中；

j) 将内、外气囊沿相同方向拉伸或挤压人工乳房拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 0.6mm，节律控制在每分钟 180 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工乳房拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 7：全功能人工肺拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工肺的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 分别配制质量百分比为 1% 的海藻酸钠、1% 的卡拉胶溶液；将成肺上皮细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞分别与该溶液混合，混合后的肺上皮细胞密度为 10^6 个/mL，脂肪干细胞密度

为 10^3 个/mL, 雪旺氏细胞密度为 10^4 个/mL; 其中加入质量百分比为 1% 的细胞冻存剂甘油, 质量百分比为 0.2% 的内皮细胞生长因子, 质量百分比为 1% 的抗凝血剂肝素; 将含细胞的海藻酸钠和细胞外基质溶液装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中; 采用 3D 打印技术, 制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构;

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内, 在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注肺上皮细胞、甘油、肝素、卡拉胶和海藻酸钠混合物, 用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠分子, 形成下部分的分化区, 在此结构上喷涂含脂肪干细胞和内皮细胞生长因子的海藻酸钠溶液形成对接区;

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统, 或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统, 从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区, 去掉直径最小的整体外皮层模具;

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具, 在空隙中灌注含脂肪干细胞的海藻酸钠溶液, 用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠, 形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构;

f) 去掉第二整体外皮层模具, 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 5% 合成高分子聚碳酸酯溶液, 萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工肺拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊, 使内气囊的形状与全功能人工肺拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致, 消毒后待用;

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊, 然后将带有内气囊的全功能人工肺拟合体一起放入外气囊中, 分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置, 外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连;

i) 向内气囊和外气囊中注入气体, 使气囊膨胀, 并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封; 在培养瓶中加入细胞培养液, 通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工肺拟合体中;

j) 将内、外气囊沿相同方向拉伸或挤压人工肺拟合体, 将膨胀和收缩的幅度控制在 0.6mm, 节律控制在每分钟 180 次; 通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围, 使内、外气囊在膨胀和收缩过程中, 一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透, 满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要, 另一方面人工肺拟合体受到三维拉压应力作用, 细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 8: 人工骨拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计大段人工骨的外形结构、分支动脉系统结构、分支

静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 分别配制质量百分比为 2% 的右旋糖、1% 的壳聚糖和 1% 纤维蛋白原溶液，其中复合质量百分比为 10% 的羟基磷灰石；将成骨细胞、骨髓干细胞、雪旺氏细胞分别与该混合物混合，混合后的成骨细胞密度为 10^2 个/mL，骨髓干细胞密度为 10^3 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^6 个/mL；将含细胞的海藻酸钠和细胞外基质溶液装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含成骨细胞和羟基磷灰石的纤维蛋白原混合物，用质量百分比为 1% 的凝血酶溶液聚合纤维蛋白原分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含骨髓干细胞和羟基磷灰石和的纤维蛋白原溶液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪干细胞的右旋糖、壳聚糖、纤维蛋白原和羟基磷灰石混合物，用质量百分比为 1% 的凝血酶溶液聚合纤维蛋白原分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 10% 合成高分子聚丙烯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工骨拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工骨拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工骨拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工骨拟合体中；

j) 将内、外气囊沿相反方向拉伸或挤压人工骨拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 0.1mm，节律控制在每分钟 120 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工骨拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 9：人工膀胱拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工膀胱的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 分别配制质量百分比为 2% 的海藻酸钠、1% 的活性肽和 1% 细胞外基质溶液；将成纤维细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞分别与该溶液混合，混合后的成纤维细胞密度为 10^2 个/mL，脂肪干细胞密度为 10^3 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^6 个/mL；其中加入质量百分比为 3% 的细胞冻存剂甘油，质量百分比为 0.1% 的内皮细胞生长因子，质量百分比为 1% 的抗凝血剂肝素；将含细胞的海藻酸钠和细胞外基质溶液装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含成纤维细胞、海藻酸钠、甘油、肝素和细胞外基质溶液，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含内皮细胞的海藻酸钠溶液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪干细胞的海藻酸钠溶液，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 20% 合成高分子聚乙烯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工膀胱拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工膀胱拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工膀胱拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工膀胱拟合体中；

j) 将内、外气囊沿相反方向拉伸或挤压人工膀胱拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 1mm，节律控制在每分钟 60 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使

内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工膀胱拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 10：全功能人工耳拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工耳的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 分别配制质量百分比为 1% 的 I 型胶原、0.1% 的硫酸软骨素和 0.2% 的透明质酸溶液；将骨髓干细胞、内皮细胞、雪旺氏细胞、软骨细胞分别与该溶液混合，混合后的脂肪干细胞密度为 10^5 个/mL，内皮细胞密度为 10^6 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^6 个/mL，软骨细胞密度为 10^3 个/mL；在含脂肪干细胞的 I 型胶原溶液中加入 0.01% 的内皮细胞生长因子；将含不同细胞高分子溶液或混合物装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含软骨细胞的 I 型胶原、硫酸软骨素和透明质酸溶液，用 1% 的氢氧化钠溶液聚合其中的 I 型胶原分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含骨髓干细胞和内皮细胞生长因子的 I 型胶原溶液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含骨髓干细胞的 I 型胶原和硫酸软骨素溶液，用质量百分比为 1% 的氢氧化钠溶液聚合其中的 I 型胶原分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 10% 的合成高分子聚乙烯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能人工耳拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工耳拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工耳拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到人工耳拟合体

中；

j) 将内、外气囊沿同一轴心呈辐射状带动人工耳拟合体膨胀和收缩，膨胀和收缩的幅度控制在 0.5mm，节律控制在每分钟 200 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面人工耳拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 11：人工脾脏拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工脾脏的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 分别配制质量百分比为 3% 的纤维蛋白原溶液；将脂肪干细胞、内皮细胞、雪旺氏细胞、脾细胞分别与该溶液混合，混合后的脐带血干细胞密度为 10^5 个/mL，内皮细胞密度为 10^6 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^6 个/mL，脾细胞密度为 10^3 个/mL；在含脐带血干细胞纤维蛋白原溶液中加入 0.01% 的内皮细胞生长因子；将含不同细胞高分子溶液或混合物装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含脂肪干细胞和内皮细胞生长因子的纤维蛋白原溶液，用质量百分比为 10% 的凝血酶溶液聚合纤维蛋白原分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含脐带血干细胞和内皮细胞生长因子的纤维蛋白原溶液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含脐带血干细胞的纤维蛋白原溶液，用质量百分比为 10% 的凝血酶溶液聚合纤维蛋白原分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 1% 的合成高分子聚己内酯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能脾脏拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能脾脏拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能脾脏拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到脾脏拟合体中；

j) 将内、外气囊沿同一轴心呈辐射状带动脾脏拟合体膨胀和收缩，膨胀和收缩的幅度控制在 0.5mm，节律控制在每分钟 200 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面脾脏拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 12：人工大脑拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工大脑的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 配制质量百分比为 2% 的纤维蛋白原溶液；将内皮细胞、骨髓干细胞、雪旺氏细胞、神经胶质细胞分别与该溶液混合，混合后的内皮细胞密度为 10^5 个/mL，骨髓干细胞密度为 10^6 个/mL，神经胶质细胞和雪旺氏细胞密度为 10^6 个/mL；在含骨髓干细胞纤维蛋白原溶液中加入 0.01% 的内皮细胞生长因子和 10% 的磷酸钙；将含不同细胞高分子溶液或混合物装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含骨髓干细胞、内皮细胞生长因子和磷酸钙的纤维蛋白原溶液，用质量百分比为 10% 的凝血酶溶液聚合纤维蛋白原分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含骨髓干细胞、内皮细胞生长因子和磷酸钙的纤维蛋白原溶液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含骨髓干细胞和磷酸钙的纤维蛋白原溶液，用质量百分比为 10% 的凝血酶溶液聚合纤维蛋白原分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 30% 的合成高分子聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能子宫拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能大脑拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能大脑拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输

送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到大脑拟合体中；

j) 将内、外气囊沿同一轴心呈辐射状带动大脑拟合体膨胀和收缩，膨胀和收缩的幅度控制在 1mm，节律控制在每分钟 80 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面大脑拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 13：子宫拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工子宫的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 配制质量体积浓度为 1% 的海藻酸钠溶液；将成纤维细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞分别与该溶液混合，混合后的纤维细胞密度为 10^2 个/mL，脂肪干细胞密度为 10^3 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^6 个/mL；将含细胞高分子溶液装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含成纤维细胞的海藻酸钠溶液，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠分子，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含内皮细胞的海藻酸钠溶液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪干细胞的海藻酸钠溶液，用质量百分比为 1% 的氯化钙溶液交联海藻酸钠，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 1% 合成高分子聚氨酯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能子宫拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能子宫拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能子宫拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到子宫拟合体中；

j) 将内、外气囊沿相反方向拉伸或挤压子宫拟合体，将膨胀和收缩的幅度控制在 1mm，节律控制在每分钟 60 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面子宫拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

实施例 14：人工皮肤拟合体及其制备和培养方法

a) 采用计算机三维建模方法分别设计人工皮肤的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

b) 分别配制质量体积浓度为 0.1% 的壳聚糖与 20% 的明胶溶液，将这两种溶液按体积比 1:1 混合；将成纤维细胞、脂肪干细胞、雪旺氏细胞分别与该溶液混合，混合后的纤维细胞密度为 10^7 个/mL，脂肪干细胞密度为 10^4 个/mL，雪旺氏细胞密度为 10^6 个/mL；将含细胞高分子溶液装载到复合多喷头三维打印设备的挤压喷头组件中；采用 3D 打印技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；

c) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含成纤维细胞的壳聚糖与明胶混合液，用质量百分比为 1% 的多聚磷酸钙溶液交联壳聚糖，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂含内皮细胞的壳聚糖与明胶混合液形成对接区；

d) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 c) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

e) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含脂肪干细胞的壳聚糖与明胶混合液，用质量百分比为 1% 的多聚磷酸钙溶液再次交联壳聚糖分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

f) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层质量体积百分比为 0.1% 合成高分子聚氨酯溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能皮肤拟合体。

g) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能皮肤拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

h) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能皮肤拟合体一起放入外气囊中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊通过气体管路与内气囊气体输送装置，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置相连；

i) 向内气囊和外气囊中注入气体，使气囊膨胀，并通过密封结构将内、外气囊开口处进行密封；在培养瓶中加入细胞培养液，通过液体输送装置将细胞培养液输送到皮肤拟合体中；

j) 将内、外气囊沿同一轴心呈辐射状带动皮肤拟合体膨胀和收缩，膨胀和收缩的幅度控制在 0.01mm，节律控制在每分钟 20 次；通过气囊控制器控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围，使内、外气囊在膨胀和收缩过程中，一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透，满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要，另一方面皮肤拟合体受到三维拉压应力作用，细胞间建立连接并定向生长和排布。

权利要求书

1、一种全功能人体器官拟合体，其特征在于：所述全功能人工器官拟合体包括外皮层(101)和器官主体组织区(102)；所述器官主体组织区包括生长区(103)、分化区(104)、对接区(105)、分支动脉系统(106)、分支神经系统(107)和分支静脉系统(108)；所述外皮层(101)的结构形状模拟动物体各器官的形貌；所述分支动脉系统(106)、分支神经系统(107)和分支静脉系统(108)分布在分化区(104)内并与外部生长区(103)和中部对接区(105)构成主体三维骨架结构；分支动脉系统(106)包括动脉总管和动脉支管；分支静脉系统(108)包括静脉总管和静脉支管；动脉支管和静脉支管分别与中部对接区(105)相连；分支神经系统(108)包括主神经束和分支神经束；所述的分化区(104)由含成体细胞的天然高分子水凝胶，或含生长因子和干细胞的天然高分子水凝胶构成；所述的生长区(103)由含干细胞的天然高分子水凝胶构成；所述的对接区(105)由含内皮细胞天然高分子水凝胶，或含生长因子和干细胞的天然高分子水凝胶层构成；分支神经系统(108)穿过对接区(105)，且连续贯通；所述分支动脉系统(106)含至少一个液体入口，至少含一个液体出口或没有出口；所述分支静脉系统(108)含至少一个液体入口和至少一个液体出口；所述的外皮层(101)为合成高分子材料，分为上下两部分；分支动脉系统(106)、分支神经系统(107)和分支静脉系统(108)是由3D打印逐层堆积或倒模技术分层灌注的含细胞的天然高分子水凝胶构成。

2、如权利要求1所述的一种全功能人工器官拟合体，其特征在于：所述分支动脉系统和分支静脉系统含有至少一层内皮细胞组成的血管内皮层，分支神经系统含有至少一种神经细胞组成的纤维束，其中动脉支管和静脉支管的内径为0.01-5mm，分支神经束的直径为0.01-5mm；所述生长区、分化区和对接区含细胞水凝胶的层厚为0.01-20mm。

3、如权利要求1或2所述的一种全功能人工器官拟合体，其特征在于：所述器官拟合体的外部形状类似于动物体的心脏、肾脏、肝脏、胰脏、乳房、肺、皮肤、耳、子宫、大脑或膀胱。

4、如权利要求1所述的全功能人工器官拟合体，其特征在于：所述分化区、生长区和对接区的天然高分子水凝胶为质量百分比0.1~20%的海藻酸钠、胶原、右旋糖、纤维蛋白原、活性肽、明胶、壳聚糖、细胞外基质、琼脂糖、层粘连蛋白、硫酸软骨素、卡拉胶、蛋白多糖和透明质酸溶液中的至少一种；在所述的天然高分子水凝胶中复合有质量百分比为0.01~10%的无机盐、抗凝血因子和冻存因子中的一种或多种；所述的外皮层为合成高分子聚氨酯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚己内酯、聚碳酸酯、聚乙二醇、聚乳酸-羟基乙酸共聚物和聚酯和聚羧酸酯中的至少一种；该合成高分子溶液的溶剂为四乙二醇或1,4-二氧六环，合成高分子溶液的质量体积百分比为0.1-30%。

5、如权利要求 1 所述的一种全功能人工器官拟合体，其特征在于：所述成体细胞为心肌细胞、肝细胞、胰岛细胞、星状细胞、成骨细胞、软骨细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肾细胞、雪旺氏细胞、神经胶质细胞、上皮细胞、脂肪细胞、脾细胞、子宫细胞和脂肪细胞中的至少一种；所述的干细胞为间充质干细胞、脐带血干细胞、骨髓干细胞、胚胎干细胞和诱导多能干细胞中的至少一种。

6、一种如权利要求 1 所述全功能人工器官拟合体的制备方法，其特征在于该方法包括如下步骤：

1) 采用计算机三维建模方法分别设计所述全功能人工器官的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

2) 采用 3D 打印或倒模技术，制备上端开口的不同直径的整体外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构；分别配制含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物天然高分子水溶液、含干细胞的天然高分子水溶液和含内皮细胞天然高分子水溶液，其中天然高分子水溶液质量百分比为 0.1-20%，细胞在天然高分子水溶液中的密度为 $1 \times 10^{2-7}$ 个/mL；

3) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的整体外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统与整体外皮层模具间灌注含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物的天然高分子水溶液，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂或注射含内皮细胞或干细胞和生长因子混合物的天然高分子溶液形成对接区；

4) 在对接区上部放置一组分支静脉系统和分支神经系统，或放置分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统，从整体外皮层模具上端开口处按步骤 3) 的方法形成上部分的分化区，去掉直径最小的整体外皮层模具；

5) 在制备好的分化区的外部套一个直径较大的第二整体外皮层模具，在空隙中灌注含干细胞的天然高分子溶液，再次交联或聚合天然高分子，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

6) 去掉第二整体外皮层模具，在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成高分子溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能器官拟合体。

7、一种如权利要求 1 所述全功能人工器官拟合体的制备方法，其特征在于该方法包括如下步骤：

1) 采用计算机三维建模方法分别设计所述全功能人工器官的外形结构、分支动脉系统结构、分支静脉系统结构、分支神经系统结构以及外皮层结构；

2) 采用 3D 打印或倒模技术，制备不同直径的外皮层模具、分支动脉系统、分支静脉系统和分支神经系统的三维骨架结构，其中不同直径的外皮层模具分为上下两部分；分别配制

含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物天然高分子水溶液、含干细胞的天然高分子水溶液和含内皮细胞天然高分子水溶液，其中天然高分子溶液质量百分比为 0.1-20%，细胞在天然高分子水溶液中的密度为 $1 \times 10^{2-7}$ 个/mL；

3) 将至少一组分支动脉系统、一组分支静脉系统和分支神经系统三维骨架结构放在直径最小的下半部分的外皮层模具内，在分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和下半部分的外皮层模具间灌注含成体细胞或含生长因子和干细胞的混合物的天然高分子水溶液，形成下部分的分化区，在此结构上喷涂或注射含内皮细胞或干细胞和生长因子混合物的天然高分子溶液形成对接区；

4) 在对接区上放置另一组分支动脉系统、分支静脉系统、分支神经系统和直径最小的上半部分的外皮层模具，按照步骤 3) 的方法形成下部分的分化区；

5) 在制备好的分化区的上半部分和下半部分外部先后套一个直径较大的第二个下半部和上半部的外皮层模具，在空隙中灌注含干细胞的天然高分子溶液，再次交联或聚合天然高分子，去掉第二个外皮层模具，形成含分化区和生长区的主体三维骨架结构；

6) 在含分化区和生长区的主体三维骨架结构外涂覆一层合成高分子溶液，萃取有机溶剂形成含外皮层结构的全功能器官拟合体。

8、一种如权利要求 1 所述全功能人工器官拟合体的培养装置，其特征在于：所述培养装置包括至少一个内气囊、一个外气囊、内气囊气体输送装置 (2)、外气囊气体输送装置 (3)、密封结构 (6)、器官拟合体 (8)、培养瓶 (9)、液体输送装置 (10) 以及气囊控制器 (1)；内气囊气体输送装置 (2) 和外气囊气体输送装置 (3) 分别通过气体管路与内气囊和外气囊相连；所述内气囊放置在器官拟合体 (8) 的内部，器官拟合体 (8) 放置在外气囊 (4) 的内部；所述的培养瓶 (9) 内装有培养液，培养液通过液体管路与器官拟合体相连通；所述的密封结构 (6) 设置在内气囊和外气囊 (4) 的入口处；所述的气囊控制器 (1) 通过控制线路分别与内气囊气体输送装置 (2) 和外气囊气体输送装置 (3) 相连。

9、如权利要求 8 所述一种全功能人工器官拟合体的培养装置，其特征在于：液体输送装置 (10) 采用液体泵、虹吸管及亲水海绵引流管。

10、一种采用如权利要求 8 所述装置的全功能人体器官拟合体的培养方法，其特征在于该方法包括如下步骤：

1) 制作内气囊和外气囊，使内气囊的形状与全功能人工器官拟合体中动脉系统和静脉系统的形状一致，消毒后待用；

2) 在分支动脉系统和分支静脉系统内分别放入内气囊，然后将带有内气囊的全功能人工器官拟合体一起放入外气囊 (4) 中，分支动脉内气囊和分支静脉内气囊 (7) 通过气体管路与内气囊气体输送装置 (2)，外气囊通过气体管路与外气囊气体输送装置 (3) 相连；

3) 向内气囊和外气囊中注入气体, 使气囊膨胀, 并通过密封结构(6)将内、外气囊开口处进行密封; 在培养瓶中加入细胞培养液, 通过液体输送装置(10)将细胞培养液输送到全功能人体器官拟合体中;

4) 通过气囊控制器(1)控制内、外气囊膨胀和收缩的幅度和节律范围, 使内、外气囊在膨胀和收缩过程中, 一方面使培养液通过器官拟合体中水凝胶的微孔结构进行流动或渗透, 满足各区细胞生长增殖和新陈代谢的需要, 另一方面使器官拟合体受到三维拉压应力作用, 细胞间建立连接并定向生长和排布;

5) 内、外气囊膨胀和收缩的幅度控制在 0.01-10 mm 之间, 节律范围控制在每分钟 20-200 次; 内、外气囊可以沿同一轴心呈辐射状带动器官拟合体膨胀和收缩, 或以相反方向拉伸或挤压器官拟合体。

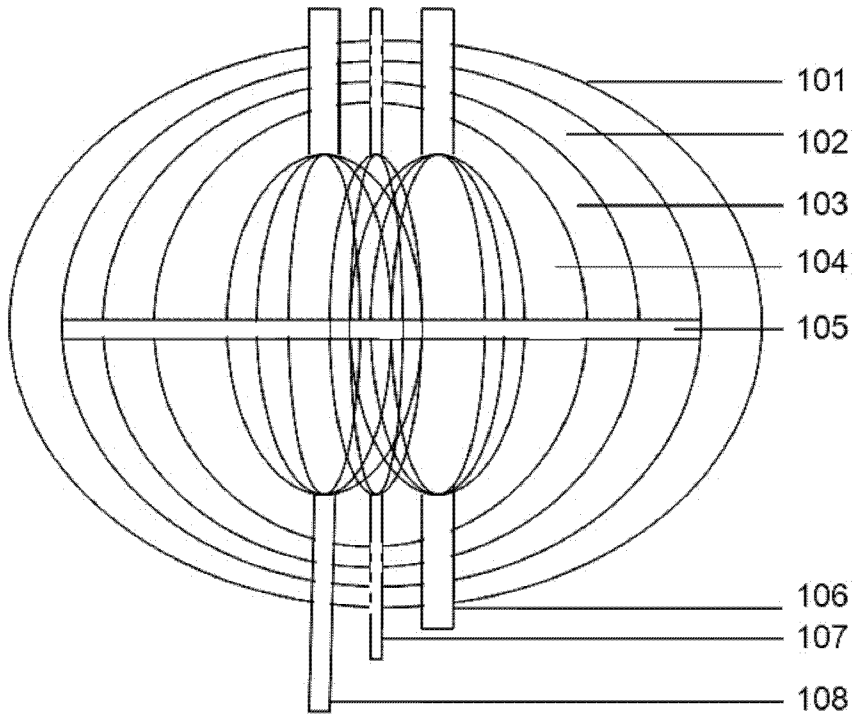


图 1

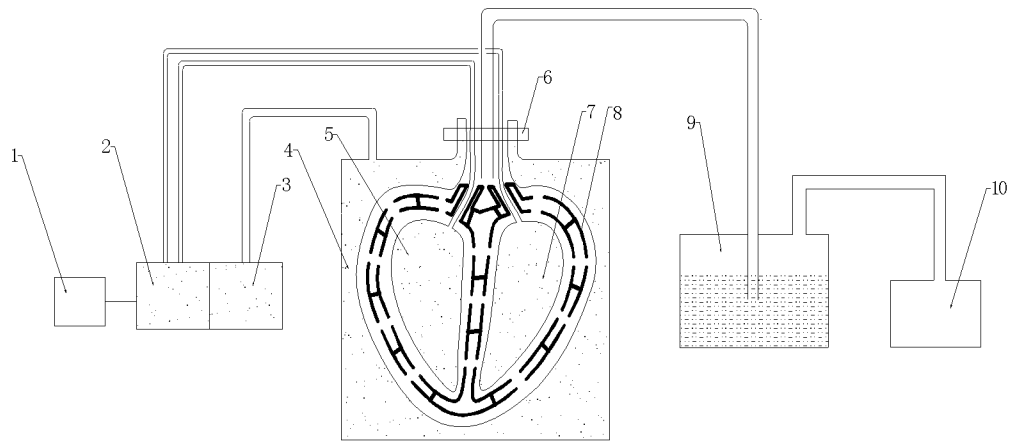


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/079793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61F 2/02 (2006.01) i; A61F 2/06 (2013.01) i; A61L 27/38 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61F; A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, NCBI PubMed, GOOGLE Scholar, ISI Web of Knowledge: TSINGHUA UNIVERSITY; LIU, Chang; prosthesis, fitting body, branch artery, branch nerve, microfluidics technology, artificial organs, tissue structure main body, 3D print

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103767804 A (TSINGHUA UNIVERSITY), 07 May 2014 (07.05.2014), claims 1-14, and figures 1-7	1-10
A	CN 102871771 A (TSINGHUA UNIVERSITY), 16 January 2013 (16.01.2013), claims 1-10	1-10
A	CN 1806774 A (BIOATIS CO., LTD.), 26 July 2006 (26.07.2006), claims 1-10	1-10
A	US 4391909 A (DAMON CORPORATION), 05 July 1983 (05.07.1983), claims 1-10	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Date of the actual completion of the international search
28 August 2015 (28.08.2015)

Date of mailing of the international search report
21 September 2015 (21.09.2015)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
TU, Haihua
Telephone No.: (86-10) **62413749**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/079793

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103767804 A	07 May 2014	WO 2015106488 A1	23 July 2015
CN 102871771 A	16 January 2013	CN 102871771 B	18 February 2015
CN 1806774 A	26 July 2006	None	
US 4391909 A	05 July 1983	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/079793

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61F 2/02(2006.01)i; A61F 2/06(2013.01)i; A61L 27/38(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61F ; A61L</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, NCBI PubMed, GOOGLE Scholar, ISI Web of Knowledge, 清华大学, 刘畅, 人工器官, 假体, 拟合体, 微流体技术, 分支动脉, 分支神经, microfluidics technology, artificial organs, tissue structure main body, 3D print</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 103767804 A (清华大学) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 权利要求1-14, 图1-7</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102871771 A (清华大学) 2013年 1月 16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1806774 A (百奥阿提斯有限公司) 2006年 7月 26日 (2006 - 07 - 26) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4391909 A (DAMON CORPORATION) 1983年 7月 5日 (1983 - 07 - 05) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 103767804 A (清华大学) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 权利要求1-14, 图1-7	1-10	A	CN 102871771 A (清华大学) 2013年 1月 16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-10	1-10	A	CN 1806774 A (百奥阿提斯有限公司) 2006年 7月 26日 (2006 - 07 - 26) 权利要求1-10	1-10	A	US 4391909 A (DAMON CORPORATION) 1983年 7月 5日 (1983 - 07 - 05) 权利要求1-10	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	CN 103767804 A (清华大学) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 权利要求1-14, 图1-7	1-10															
A	CN 102871771 A (清华大学) 2013年 1月 16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-10	1-10															
A	CN 1806774 A (百奥阿提斯有限公司) 2006年 7月 26日 (2006 - 07 - 26) 权利要求1-10	1-10															
A	US 4391909 A (DAMON CORPORATION) 1983年 7月 5日 (1983 - 07 - 05) 权利要求1-10	1-10															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 8月 28日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 9月 21日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>涂海华</p> <p>电话号码 (86-10)62413749</p>																

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/079793

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103767804	A	2014年 5月 7日	WO	2015106488	A1	2015年 7月 23日
CN	102871771	A	2013年 1月 16日	CN	102871771	B	2015年 2月 18日
CN	1806774	A	2006年 7月 26日	无			
US	4391909	A	1983年 7月 5日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)