

“十二五”国家重点图书出版规划项目

| 生 | 命 | 科 | 学 | 前 | 沿 |

再生生物学 与再生医学

〔美〕D. L. 斯托克姆 著
庞希宁 付小兵 主译

Regenerative Biology and Medicine



科学出版社

013027832

R318
48

“十二五”国家重点图书出版规划项目

生命科学前沿

再生生物学与再生医学

Regenerative Biology and Medicine

[美] D. L. 斯托克姆 著

庞希宁 付小兵 主译



R318
48

科学出版社



北航

C1637093

图字：01-2011-3541 号

内 容 简 介

再生生物学和再生医学研究涵盖了组织、器官、肢体再生等领域，包含了细胞移植、组织工程及残余组织的再生诱导等内容，旨在探寻再生的机制并应用于恢复疾病后组织结构和功能的治疗策略。

本书从多个角度向读者全面介绍了再生生物学和再生医学的进展。第一章概括介绍了再生生物学和再生医学这门学科。第二章介绍纤维化这一创伤或疾病导致的组织损伤反应。第三章到第十二章介绍再生生物学和相应的特定组织的再生医学。第十三章详细介绍了有关成体干细胞分化潜能的研究。第十四章讨论了附肢再生的生物学特性，介绍了两栖类和哺乳动物的附肢再生的研究。由于生物伦理学对于再生生物学研究的重要性，所以第十五章综述了生物学和生物伦理学所面临的问题，以及发展完善再生医学所面临的挑战。

本书适合生物学、生物工程学、药学、细胞生物学及医学系的研究生和高年级本科生，以及学术或临床型医学研究人员参考阅读。

This is an translated version of

Regenerative Biology and Medicine

David L. Stocum

Copyright © 2006 Elsevier Ltd.

ISBN: 978-0-12-369371-6

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

再生生物学与再生医学 / (美) 斯托克姆 (Stocum, D. L.) 著; 庞希宁, 付小兵主译. —北京: 科学出版社, 2013. 3

(生命科学前沿)

书名原文: Regenerative biology and medicine

ISBN 978-7-03-036780-8

I. ①再… II. ①斯…②庞…③付… III. ①细胞-再生-生物工程-医学工程 IV. ①R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 036526 号

责任编辑: 田慎鹏 夏 梁 / 责任校对: 赵桂芬
责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2013 年 3 月第一次印刷 印张: 38 插页: 30

字数: 898 000

定价: 168.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

图

版

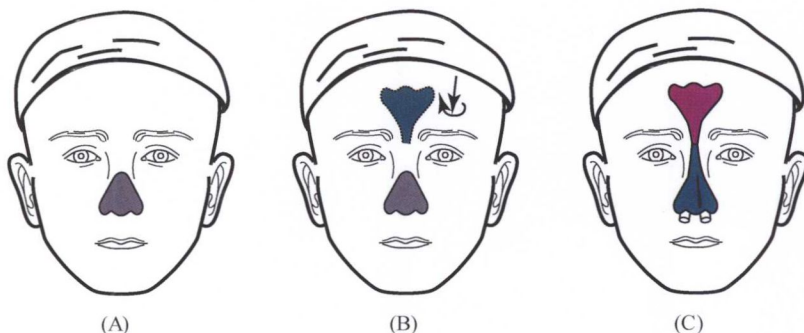


图 1.1 一千年前，Sushruta 医生描述通过移植自身前额皮瓣来修复鼻子
将皮瓣按照鼻子的轮廓切割、剥离，依箭头的方向旋转 180°之后，使真皮面向下放置在鼻区。
最后，用木制小棒固定直至愈合

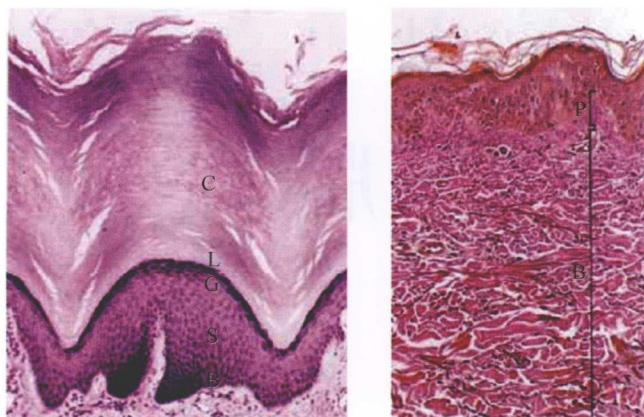


图 2.1 人体皮肤的组织结构

左图是通过人指尖厚皮肤的表皮和真皮乳头层部分的切片（HE 染色）。表皮由多层细胞组成，从基底层开始逐渐分化为扁平的角质形成细胞（B 是基底层，C 是外层高度角质化的角质层）。基底层的深染是由于含有活跃的干细胞和临时扩增细胞群。S 和 G 分别表示棘层、颗粒层，代表有丝分裂下降和角化增加的连续过程。L 为透明层，与角质层具有同源性，只存在于厚的皮肤。右图是薄皮肤的表皮到真皮的结构（elastic van Gieson 染色）。真皮乳头层（P）伸进高度血管化的疏松结缔组织皱襞内，真皮网状层（R）是由交织在一起的粗胶原纤维束（红色）构成，这些胶原纤维束在许多层面可以切到。该层有较大的血管，而毛细血管很少。弹性纤维黑染，在乳头层交织形成一个精细的网络，缠绕在网状层的胶原纤维束之间（Wheater et al., 1997）

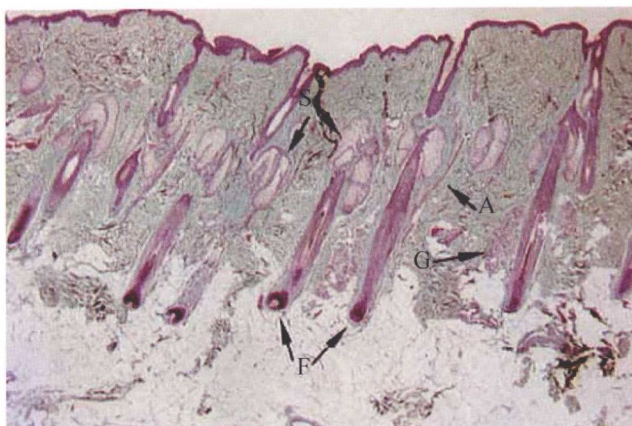


图 3.3 人的头皮切片 (Masson's 绿三色染) 显示毛囊 (F)、皮脂腺 (S)、汗腺 (G) 和立毛肌 (A)。(Wheater et al., 1997)

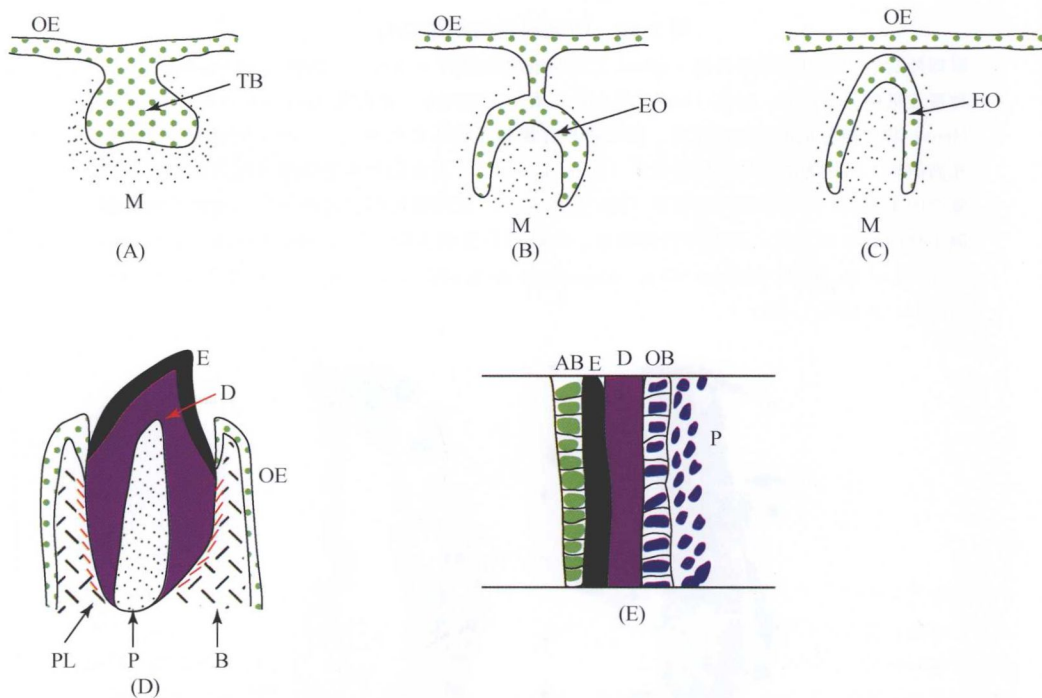


图 3.11 牙齿发育

(A) 口腔上皮 (oral epithelium, OE) 变厚, 形成牙板, 由底层的间质细胞 (mesenchyme, M) 诱导牙板内陷形成茎上的牙胚 (enamel organ, TB)。(B) 牙胚形成一个钟形牙釉质器官 (enamel organ, EO) 并封闭诱导的间质细胞和 (C) 从口腔上皮分离。(D) 牙釉质器官在牙齿发育中形成牙本质 (dentin, D) 和牙釉质 (enamel, E), 由牙周韧带 (PL, 红色) 附着到牙槽骨 (bone, B)。(E) 牙本质和牙釉质形成。牙釉质器官外层上皮细胞包含成釉细胞向内分泌牙釉质 (ameloblast, AB)。内层的上皮细胞包含成牙本质细胞 (odontoblast, OB) 向外分泌牙本质。因此, 牙本质和牙釉质彼此接触

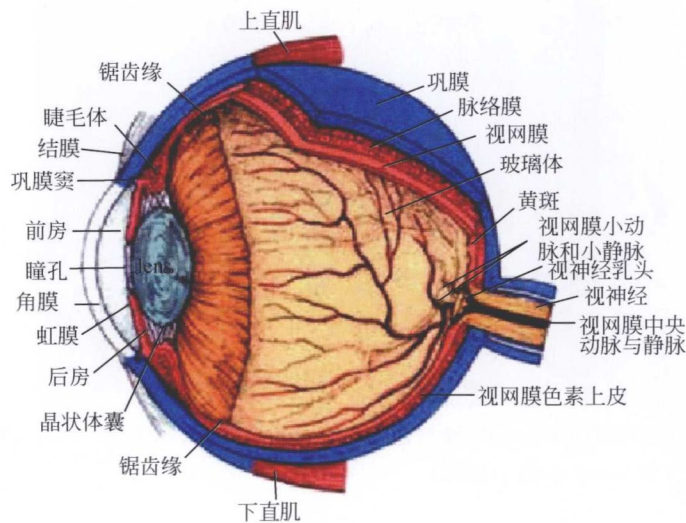


图 3.12 哺乳动物的眼睛结构

眼球外层的结缔组织囊是巩膜 (sclera)，眼睛前侧是角膜 (cornea)。结膜 (conjunctiva) 是一种覆盖巩膜的黏液膜。虹膜 (iris) [其中包括看不见的部分，锯齿缘 (ora serrata)] 和晶状体 (lens) 将眼睛分成前房和后室区。睫状肌具有控制晶状体聚焦功能。一种类似血浆的水溶液充满前房，后室为凝胶体状的玻璃体 (vitreous body)，里面包含透明质酸和称为玻璃蛋白的复杂的蛋白质。虹膜是视网膜色素 (外) 层的延续。视网膜的内层是神经层。视神经轴突起源于视网膜神经节层，在眼球后会聚，出眼球后传到大脑 (Reproduced with permission, courtesy of Dr. K. W. Condon, http://anatomy.iupui.edu/courses/histo_D502/D502f04/lecture.f04/Eyef04/1.jpg)

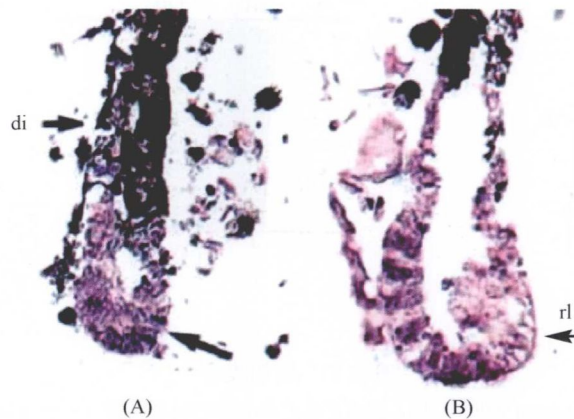


图 3.17 FGFR-1 mRNA (紫色) 在再生蝾螈晶状体的表达情况

(A) 晶状体切除后 10 天的表达情况，晶状体囊泡 (长箭头处) 从背侧虹膜 (di) 边缘产生。(B) 晶状体切除后 15 天的表达情况。晶状体纤维有别于正在再生晶状体 (rl) 的前部上皮 (Del-Rio Tsonis et al., 1998)

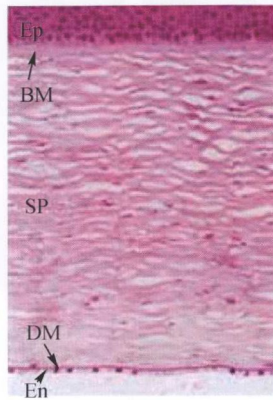
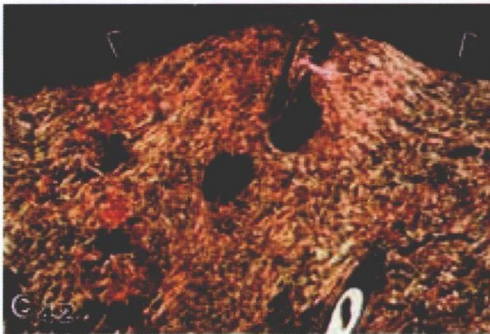
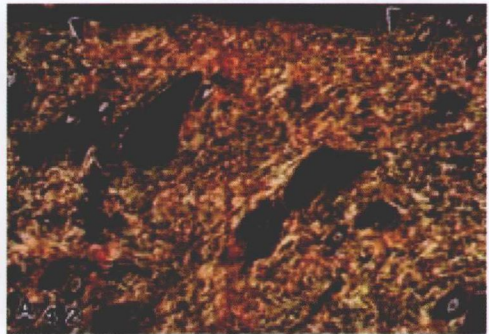


图 3.18 人角膜的组织结构 (HE 染色)

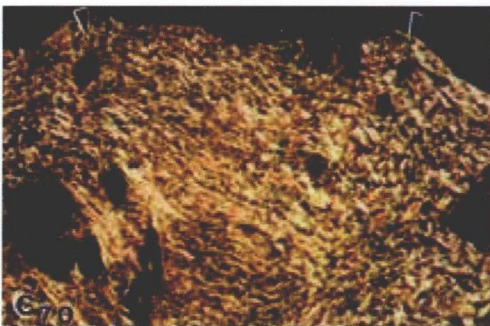
透明的 (非角化)、外层的角膜上皮在其基底膜 (BM, Bowman 膜) 上。透明的结缔组织层构成的固有层 (SP) 形成大部分的角膜。角膜后面内衬内皮细胞, 内皮细产生另一个基底膜, 即 Descemet 膜。角膜没有血管, 它的细胞营养是通过房水及角膜缘血管扩散而来 (Reproduced with permission from Wheater et al., *Wheater's Functional Histology* (3rd ed), Copyright 1997, Elsevier.)



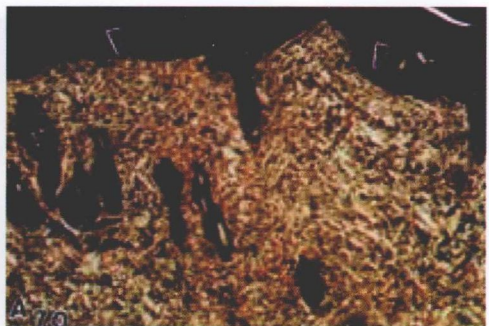
(A)



(B)



(C)



(D)

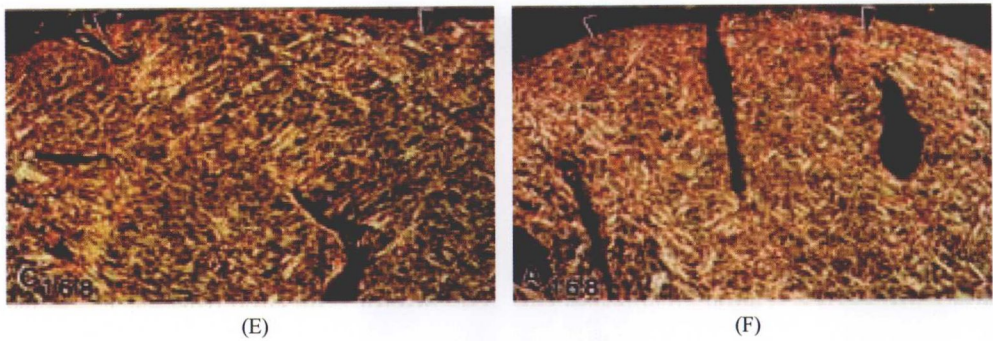


图 4.1 TGF- β 1 抗体治疗大鼠切开伤口的效果

切片苦味酸天狼猩红染色，偏光显微镜观察胶原纤维。(C) 为对照；(A) 为抗体处理。数字表示受伤天数。箭头表示未受伤真皮和新真皮的连接。(A)、(C)、(E) 对照伤口。胶原纤维以平行模式致密排列形成清晰的瘢痕。(B)、(D)、(F) 伤口用 TGF- β 1 抗体处理。胶原纤维形成少许致密网状模式，类似于正常皮肤真皮结构 (Shad et al., 1994)

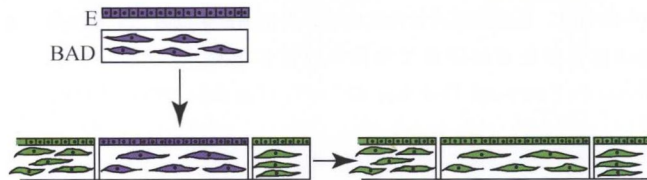


图 4.3 生物化人工皮肤等价物的设计。生物人工真皮支架 (BAD) 是体外制造的多聚体网孔或混合有其他 ECM 成分 (如弹性蛋白和 6-硫酸软骨素) 的胶原。支架被植入自体或异体成纤维细胞，覆盖自体或异体角质形成细胞或网孔分层皮肤移植物来提供表皮 (E)。这种构造物 (紫色) 匹配于受者伤口 (绿色)，充当有活性的敷料，如果构造物包含异体细胞，随后将被主体细胞替换

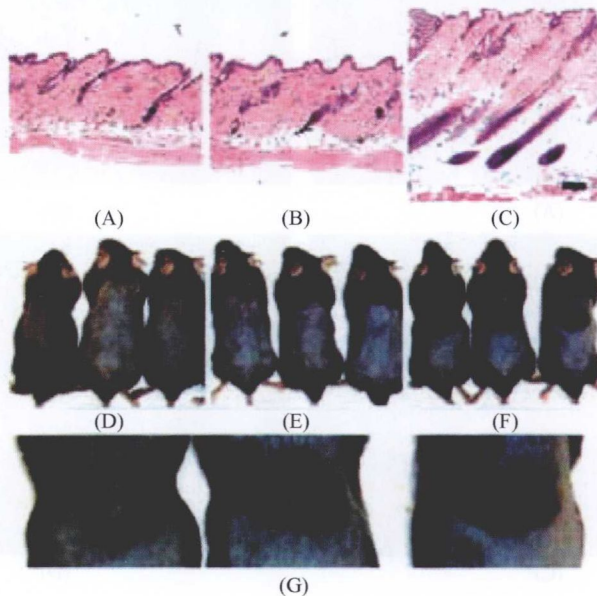


图 4.6 环磷酸胺处理鼠真皮内注射腺病毒载体携带的 *Shh* 基因促进毛发再生

上部，组织学表现：(A)，环磷酸胺处理的对照组；(B) 单独腺病毒载体处理的皮肤；(C) 腺病毒载体携带 *Shh* 基因处理的皮肤，显示大量生长的毛囊。中部和下部：(D) 对照皮肤的肉眼表现；(E) 单独腺病毒载体处理的皮肤，显示缺乏毛发生长；(F)、(G)、*Shh* 基因处理的鼠显示粗壮生长的毛发 (Sato et al., 2001)

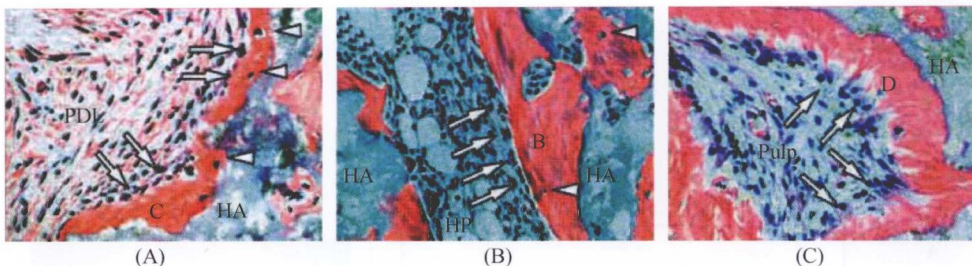


图 4.8 体内人第三磨牙牙周膜干细胞 (PDLSC) 再生牙骨质样和牙周膜样结构

细胞培养到羟磷灰石载体上，移植到免疫缺陷鼠下颌磨牙手术造成的 2mm 牙周缺陷中。(A) 8 周后，PDLSC 分化成牙骨质细胞样细胞 (箭头)，在羟磷灰石 (HA) 表面形成牙骨质样结构 (C)。牙骨质样细胞 (三角形) 和 PDL 样组织也发生再生。(B) 对照骨髓干细胞移植，显示分化成骨细胞 (箭头)、骨细胞 (三角形)、骨基质成分 (B) 和造血细胞 (HP)。(C) 对照牙髓干细胞移植分化成牙本质/牙髓样结构，包含成牙质细胞 (箭头) 和牙本质样 (D) 牙髓样组织 (Seo et al., 2004)

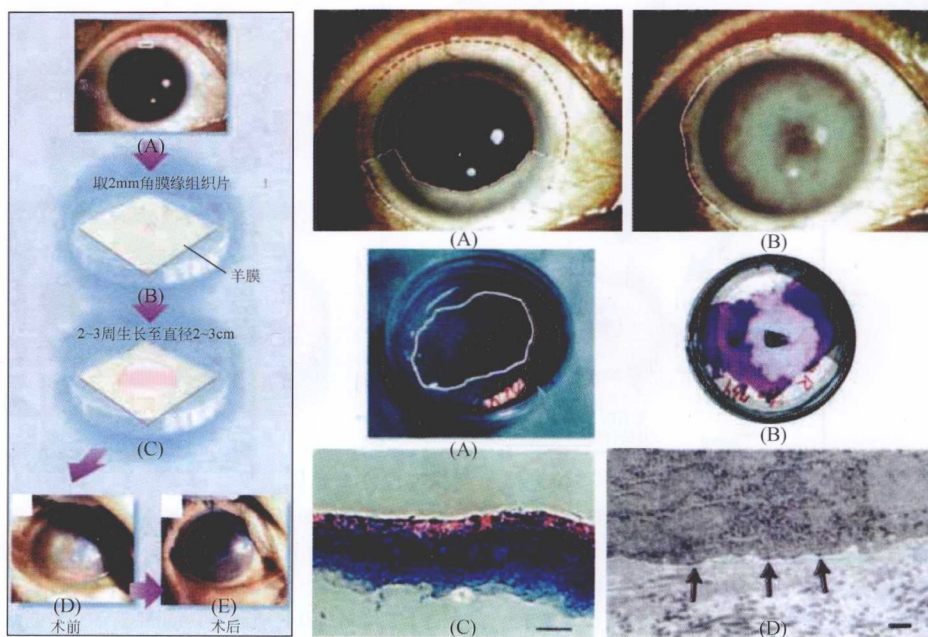


图 4.10 自体培养的角膜缘细胞形成的角膜缘组织的移植

左。(A)~(E)，体外角膜缘组织在羊膜上生长，移植到角膜边缘。右。上面，(A) 角膜缘和角膜损伤，但中央角膜正常，角膜缘组织以半圆 (白线) 或圆形 (红+白线) 移植。(B) 角膜缘和角膜完全损伤，环形角膜缘组织和羊膜被移植。下面，(A) 角膜缘组织培养在羊膜上，羊膜培养在 35mm 培养皿、1.5ml 培养液中。(B) 角膜缘组织不被高碘酸-希夫试剂和阿辛蓝染色，但羊膜被染成紫色。(C) 组织学检测表明角膜缘上皮是由 4 层或 5 层细胞构成的。(D) 电子显微镜显示基细胞和羊膜连接处电子致密度高的基底膜的发育 (Tsai et al., 2000)

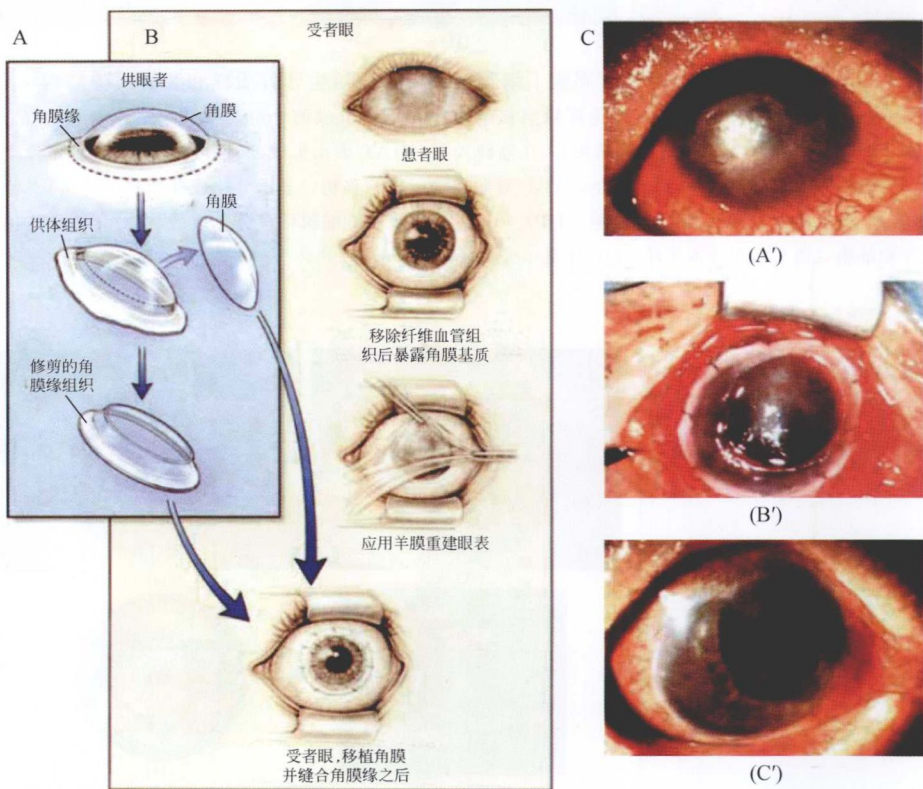


图 4.11 移植异体角膜缘片段恢复角膜上皮

(A) 从供者眼睛获取角膜缘组织，如果需要，加上角膜。(B) 移除主体眼睛病变的纤维血管组织，暴露角膜基质，应用羊膜作为基质促进表皮细胞再生，减少炎症。角膜缘组织被缝合到眼睛周围。如果主体间质是病变的，把它移除，移植供者角膜。(C) 32 岁女性斯-约二氏综合征患者手术结果。(A') 不透明度眼睛表面；(B') 供者角膜缘组织（箭头）缝合在恰当的位置；(C') 手术后 17 个月大部分角膜是透明的 (Tsubota et al., 1999)

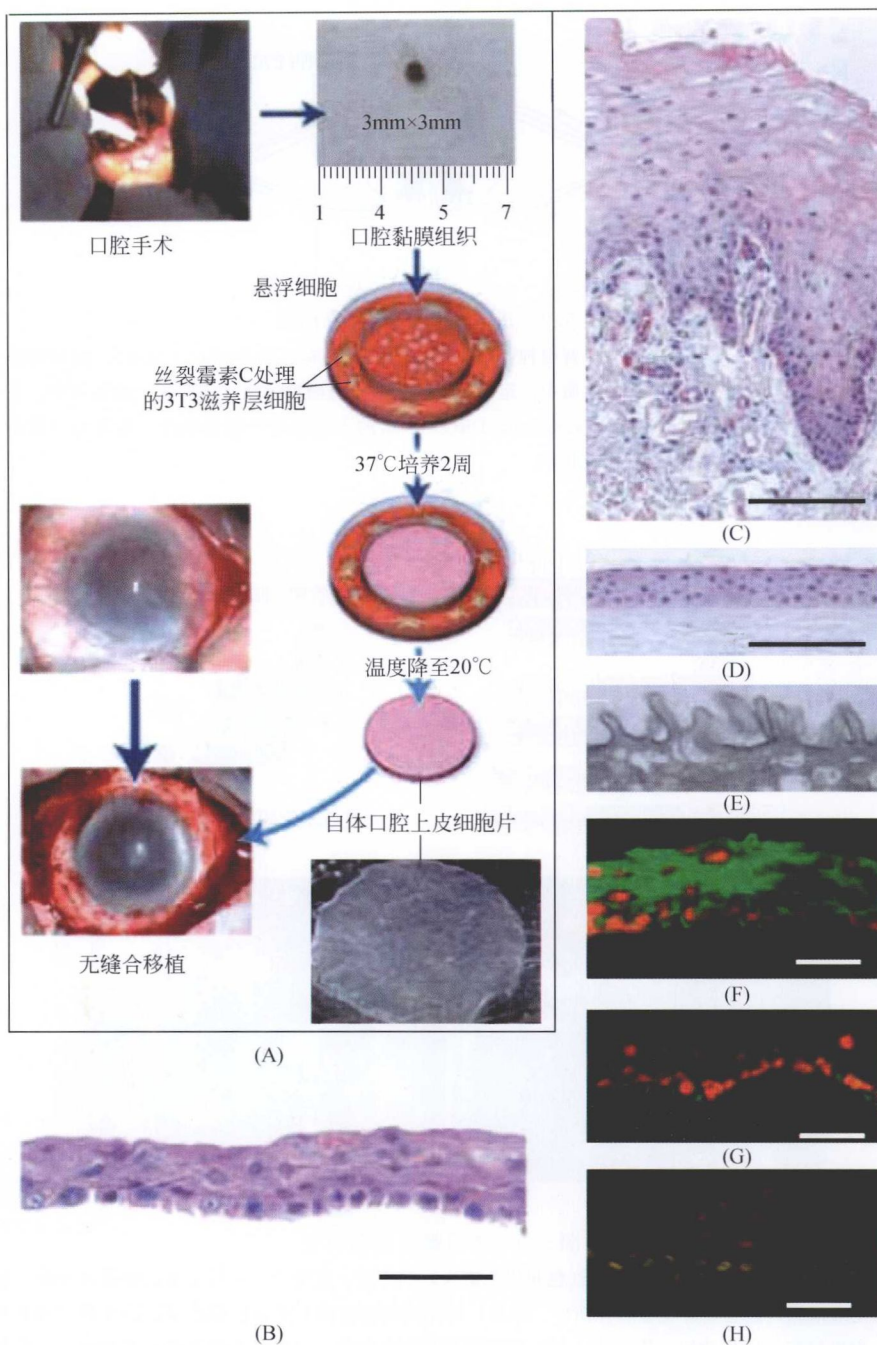


图 4.12 口腔黏膜上皮培养的自体上皮细胞片层移植的角膜再生

(A) 口腔上皮细胞被培养在温度敏感的多聚体 (*N*-异丙基丙烯酰胺) 薄膜上, 37°C。当温度降到 20°C 时, 细胞片层被分离出来, 片层被移植到去除瘢痕的角膜上, 未缝合。培养的上皮细胞片层 (B) 聚合成角膜上皮 (D) 比口腔上皮更紧密 (C)。(E) 微绒毛的电子显微照片显示培养细胞的顶端表面的发育。(F) ~ (H) 培养的上皮细胞片层的染色, 分别是角素 3 抗体 (F)、整合素 $\beta 1$ (G) 和上皮细胞标志 p-63 (H)

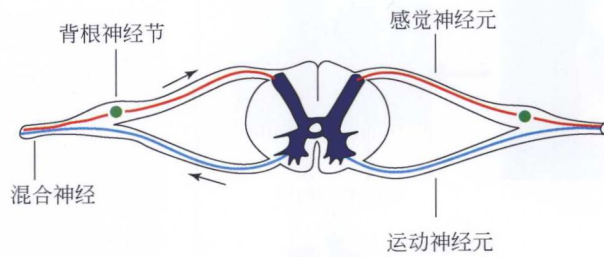


图 5.3 进入脊髓的混合脊神经

红色的是感觉神经，蓝色的是运动神经。背根神经节（后面的）包含有感觉神经元（绿点）。这些神经元拥有一个轴突，进入脊髓背侧（后面的）的白质中。运动神经元定位于脊髓腹外侧（前外侧）的灰质中。它们的轴突存在于腹侧，与背根神经节（dorsal root ganglion, DRG）末端的入射感觉纤维相连接。在灰质（紫色）中，中间神经元将感觉神经元和运动神经元连接起来

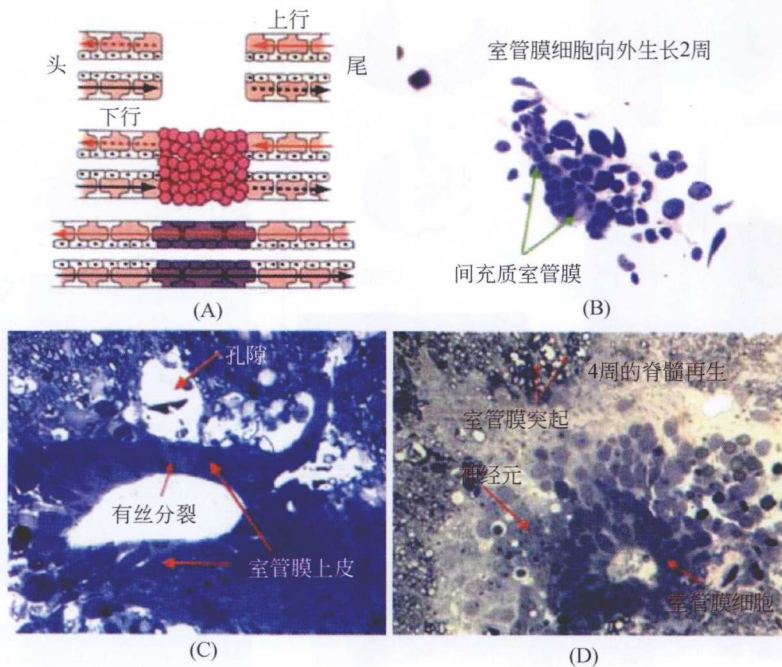


图 5.9 美西螈脊髓的再生

(A) 脊髓横断显示上行和下行轴突束（红色和黑色箭头）的中断。椎管由室管膜上皮细胞排列而成。这些细胞转化为间充质细胞（红色）并增殖愈合伤口。然后，间充质细胞变回上皮细胞重建室管膜并提供轴突再生的路径。(B) 脊髓横断 2 周后的间充质细胞。(C) 室管膜细胞损伤以前。其中一些细胞进行有丝分裂，保留上皮形式。损坏的组织中可以看到空隙。(D) 室管膜细胞损伤 4 周以后。新的神经元和轴突再生，室管膜上皮细胞排列于脊髓腔并伴随周围的相关反应和终足的产生 (Chernoff et al., Urodele spinal cord regeneration and related processes. Dev Dynam 226: 280—294. Copyright 2003, Wiley-Liss.)

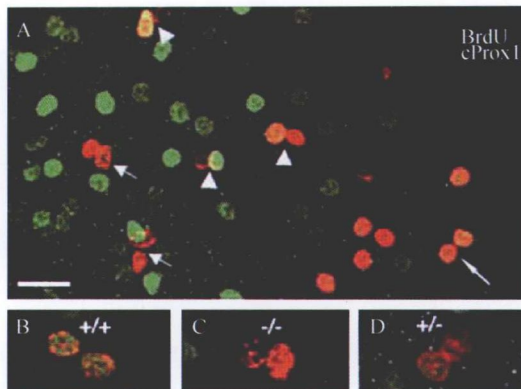


图 5.17 由损伤基上皮支持细胞衍生的同源成对细胞（红色，BrdU 标记）中 cProx1（绿色）的表达。整装免疫染色。A. 箭头为 cProx1 的不对称表达；短箭头为 cProx1 的不对称低表达；长箭头为 cProx1 对称高表达。B~D. 高倍镜观察分别在 BrdU 处理后 10h、8h、17h cProx1 的对称高表达（+/+）、对称低表达（-/-）和不对称表达（+/-）（Stone et al. , 2004）

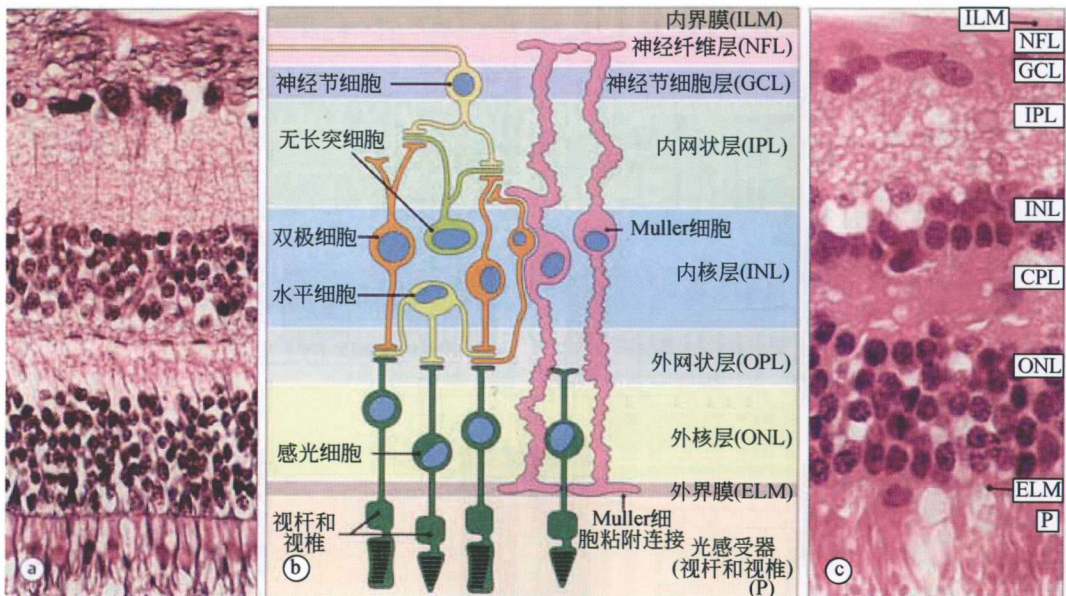
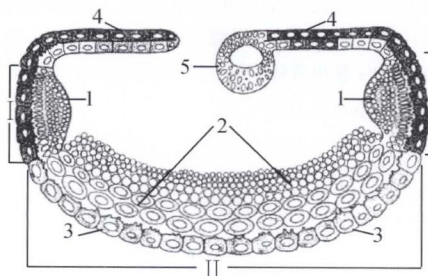


图 5.20 脊椎动物神经视网膜结构

(B) 图示神经视网膜 9 层结构。内外界膜是基膜。跨神经视网膜的神经胶质细胞是 Muller cell。(A) 银染色显现视网膜 9 层轮廓。(C) 苏木精和伊红染色的组织切片 (Reproduced with permission from Stevens and Lowe. Human Histology (3rd ed), Mosby/Elsevier. Copyright 2005, Elsevier.)



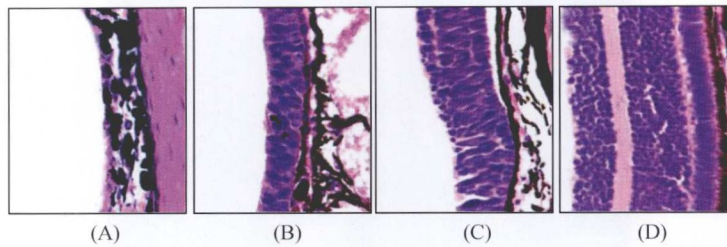


图 5.22 蝾螈视网膜再生

上图是视网膜再生示意图。I. 视网膜外围；II. 视网膜中央区。当使用外科手术手段破坏血管联接，视网膜色素上皮细胞（3）再生视网膜，它们去分化形成神经上皮芽基（2），芽基再分化出视网膜所有层的细胞。去分化细胞也可能来自于锯齿缘（1），锯齿缘是从眼睛外面看不见的虹膜（4）的一部分。图中也显示出晶状体（5）由虹膜背侧的 PEC 再生（Mitashov, 1996）。下图为再生视网膜的组织学观察。（A）视网膜切除术后色素上皮层；（B）色素上皮细胞去分化形成神经上皮芽基；（C）神经上皮芽基进入视网膜不同结构层中；（D）视网膜完全再生（Images courtesy of Ms. Natalia Vergara and Dr. Katia Del-Rio Tsonis.）

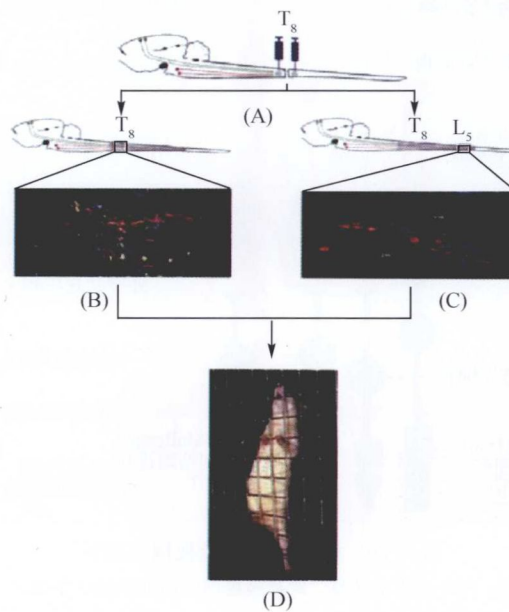


图 6.7 嗅鞘神经胶质（OEG）促进大鼠 T8 水平脊髓损伤区域轴突再生

（A）OEG 注射进入完全离断的脊髓残端。绿色代表皮质脊髓轴突，红色代表脑干轴突。（B）OEG 促进皮质脊髓（绿色标记）和脑干（红色标记）轴突生长穿过胶质瘢痕。（C）切片显示皮质脊髓轴突（红色标记）生长到 L5 水平（3cm，最长的距离）。（D）OEG 移植截瘫大鼠 7 个月后，图片显示其可以用爪子抓住攀爬格子并用后肢支持身体（Santos-Benito and Ramon-Cueto, 2003）

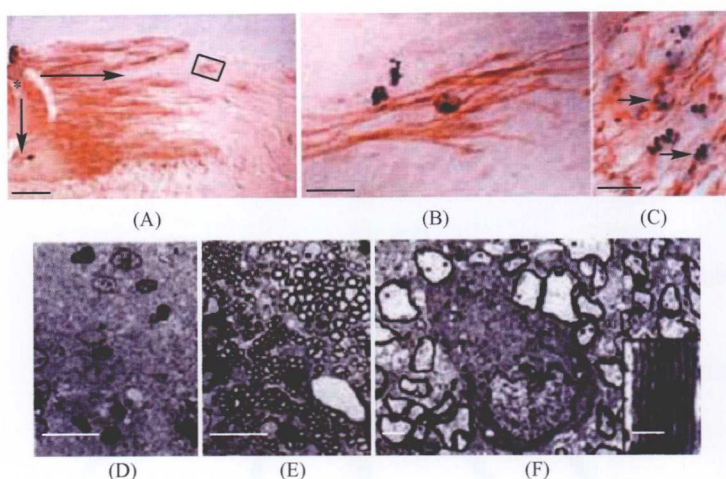


图 6.10 胚胎干细胞来源的小鼠胶质前体细胞在注射进入髓磷脂缺陷的大鼠脊髓后分化成少突胶质细胞

(A) 矢状切片 PLP 抗体染色。星号表示注射区域，箭头指示注入细胞的迁移方向。以大量 PLP 染色为证。(B) (A) 中方框区域用小鼠卫星 DNA 探针原位杂交显示髓磷脂是供体细胞产生的。(C) 卫星 DNA 探针和 GFAP 抗体双重染色显示源自 ESC 的细胞分化成星形胶质细胞。甲苯胺蓝半薄横切片染色显示未处理大鼠髓磷脂缺陷 (D)，注射 2 周后胚胎干细胞来源的胶质细胞产生新生髓磷脂 (E)。(F) 少突胶质细胞的电子显微镜图片示大量的有髓轴突。高倍插图示髓磷脂的层状结构 (Brustle et al. 1999)

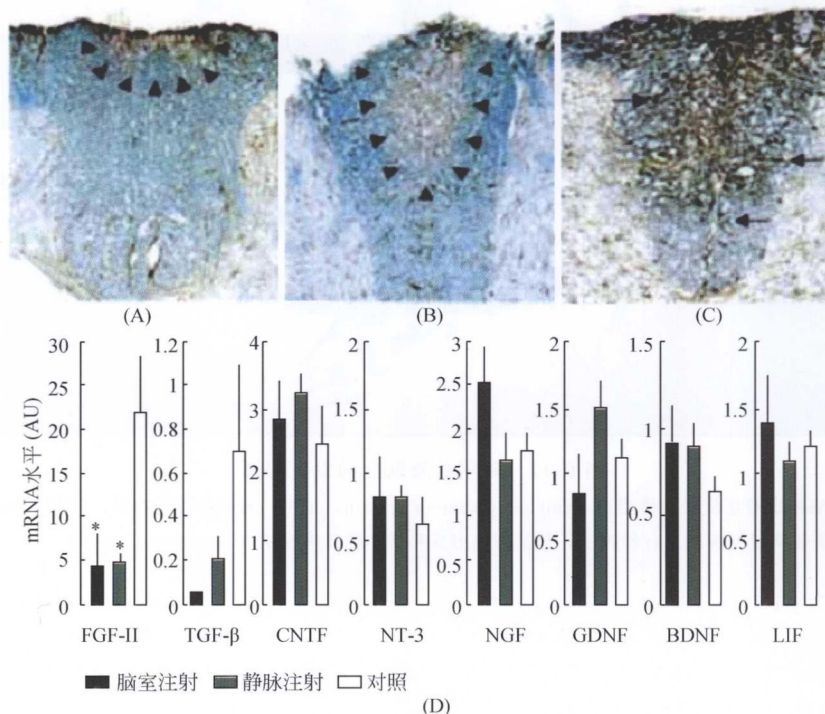


图 6.11 静脉或侧脑室注射 NSC 进入 EAE 小鼠体内能降低胶质瘢痕并调控神经营养因子的 mRNA 表达

与 (C) 假手术组相比，(A)、(B) Luxol Fast Blue 染色可见在去髓鞘化区域反应性胶质化区域减少 (箭头示)。(D) NSC 静脉注射 (灰色柱状图示) 或侧脑室注射 (黑色柱状图示) 可显著降低促使反应性胶质化产生的生长因子 (FGF-2 和 TGF-β)，神经营养因子表达水平与假手术组相比却未见改变 (白色柱状图示) (Pluchino et al., 2003)

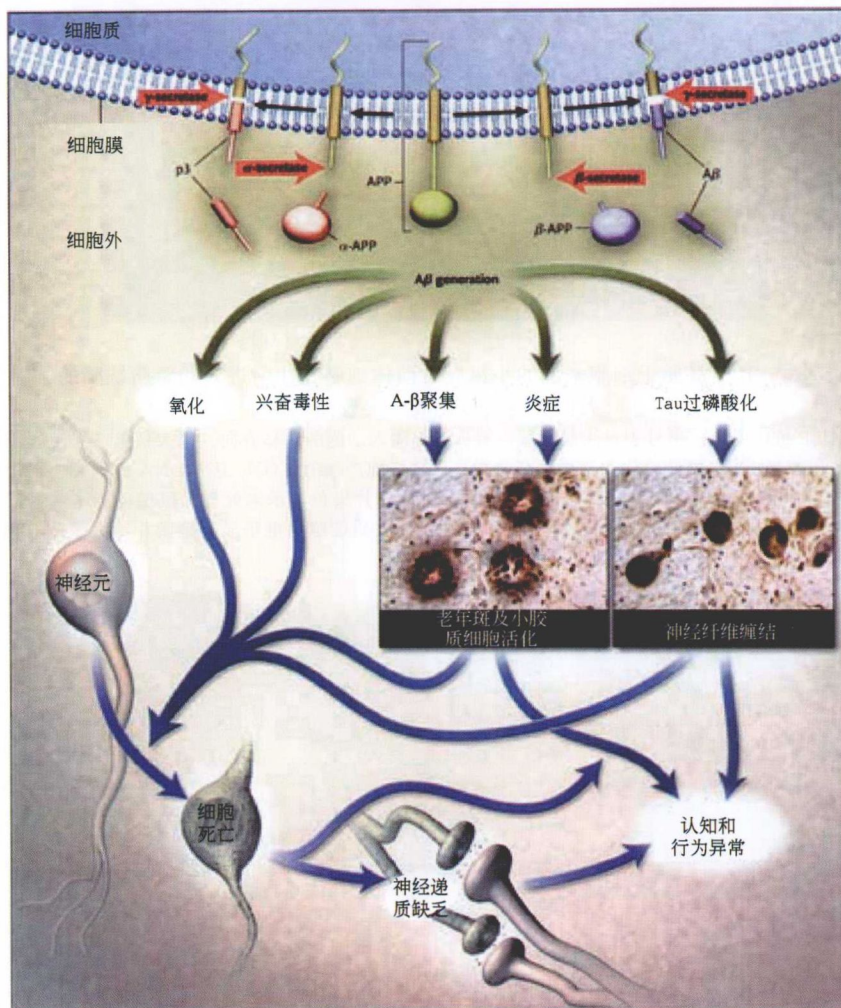


图 6.17 阿尔兹海默症的发病假说

β 和 γ 分泌酶依次剪切淀粉前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的细胞质结构域, 形成 β -APP 和 A β 。A β 通过多条通路引发神经退行性改变, 包括斑块形成和神经原纤维缠结 (Cummings, 2004)