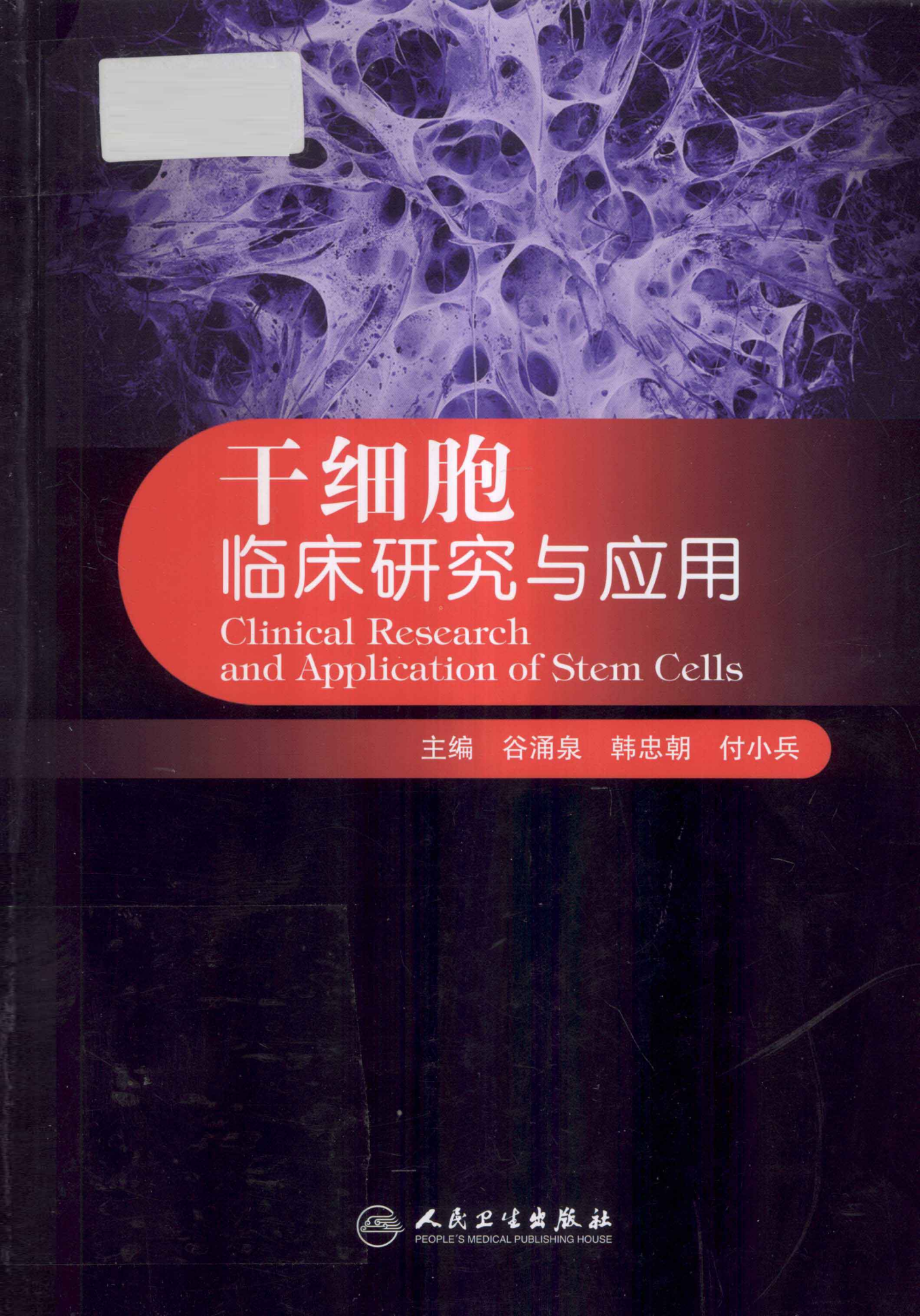


A microscopic image showing a dense network of interconnected cells, likely a stem cell culture, with a prominent red circular graphic behind the title text.

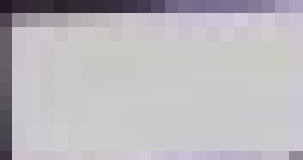
干细胞 临床研究与应用

Clinical Research
and Application of Stem Cells

主编 谷涌泉 韩忠朝 付小兵



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



干细胞 临床研究与应用

《干细胞临床研究管理办法(试行)》
《干细胞临床研究备案管理规范(试行)》

王健 王卫平 王惠明 王健

中国医药出版社

干细胞
临床研究与应用

Clinical Research
and Application of Stem Cells

主编 谷涌泉 韩忠朝 付小兵

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

干细胞临床研究与应用 / 谷涌泉等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2012.10

ISBN 978-7-117-16160-2

I. ①干… II. ①谷… III. ①干细胞 - 临床应用 - 研究
IV. ① Q24

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 203113 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

干细胞临床研究与应用

主 编: 谷涌泉 韩忠朝 付小兵

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 20

字 数: 486千字

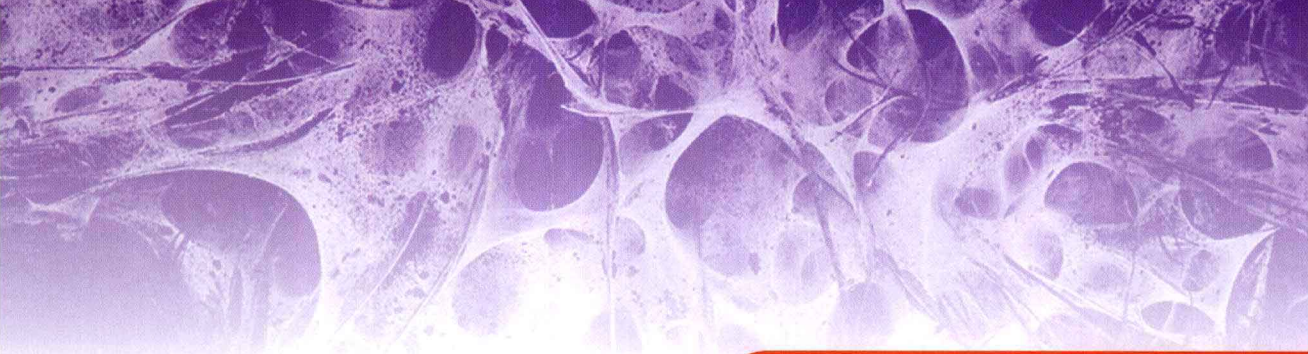
版 次: 2012年10月第1版 2012年10月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16160-2/R · 16161

定 价: 99.00元

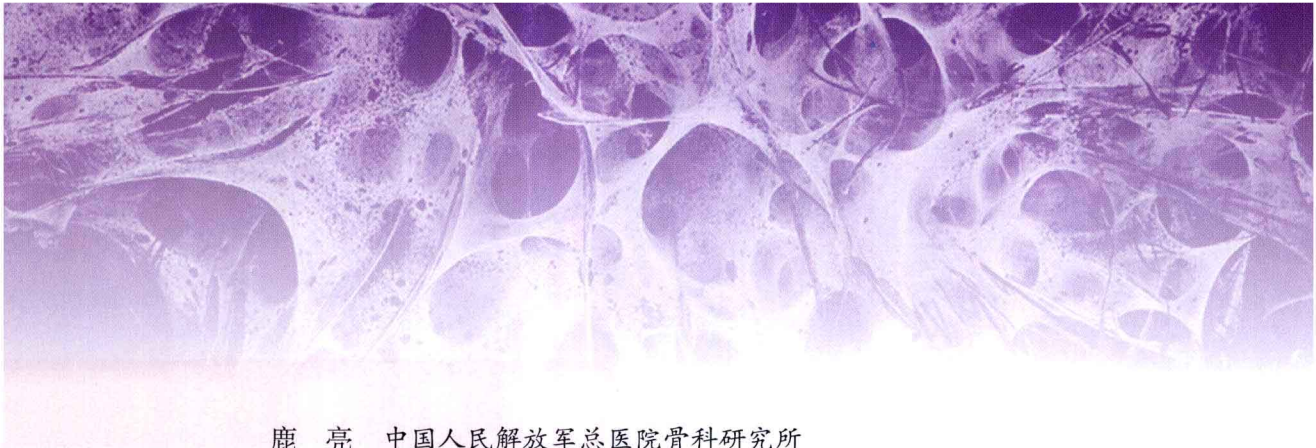
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



编者 (按姓氏拼音排序)

- 安沂华 武警总医院
- 陈 丽 山东大学齐鲁医院
- 程洪斌 首都医科大学附属北京天坛医院, 武警总医院
- 崔世军 首都医科大学宣武医院, 首都医科大学血管外科研究所
- 代广辉 武警总医院
- 付小兵 中国人民解放军总医院第一附属医院
- 谷涌泉 首都医科大学宣武医院, 首都医科大学血管外科研究所
- 郭连瑞 首都医科大学宣武医院, 首都医科大学血管外科研究所
- 郭全义 中国人民解放军总医院骨科研究所
- 郭晓钟 沈阳军区总医院
- 韩 英 第四军医大学第一附属医院 (西京医院)
- 韩忠朝 中国医学科学院北京协和医学院 (血液学研究所血液病医院)
- 何玉祥 山东大学附属省立医院
- 侯晓军 宁夏回族自治区细胞治疗工程实验室
- 黄 沙 中国人民解放军总医院第一附属医院
- 黄平平 中国医学科学院北京协和医学院 (血液学研究所血液病医院)
- 江学良 济南军区总医院
- 金 星 山东大学附属省立医院
- 孔祥骞 山东大学附属省立医院
- 李 敏 武警总医院
- 李子荣 中日友好医院
- 廖文彬 细胞产品国家工程研究中心
- 刘卫鹏 中国人民解放军海军总医院
- 刘学彬 武警总医院



- 鹿 亮 中国人民解放军总医院骨科研究所
- 栾 佐 中国人民解放军海军总医院
- 屈素清 中国人民解放军海军总医院
- 沈振亚 苏州大学附属第一医院
- 孙鲁申 上海 Biomarket Box 再生医学研究院
- 谭建明 南京军区福州总医院
- 汪忠镐 首都医科大学宣武医院，首都医科大学血管外科研究所
- 王 迪 沈阳军区总医院
- 王佰亮 中日友好医院
- 王怀林 宁夏大学
- 王继明 细胞产品国家工程研究中心
- 王晓东 武警总医院
- 王颜刚 青岛大学医学院附属医院
- 王兆燕 中国人民解放军海军总医院
- 吴志贤 南京军区福州总医院
- 许忆峰 中国人民解放军第 463 医院
- 严整辉 上海 Biomarket Box 再生医学研究院
- 杨晓凤 中国人民解放军第 463 医院
- 杨引祥 中国人民解放军海军总医院
- 于江苏 青岛大学医学院附属医院
- 袁 海 山东大学附属省立医院
- 张 建 首都医科大学宣武医院，首都医科大学血管外科研究所
- 张淑文 首都医科大学宣武医院，首都医科大学血管外科研究所
- 赵 勇 美国伊利诺大学芝加哥分校
- 郑希福 中国人民解放军总医院骨科研究所

编写秘书 刘梦霞

谷涌泉教授简介



谷涌泉，男，主任医师。主要从事血管疾病的诊断、治疗，血管组织工程研究以及干细胞移植治疗血管病的基础和临床研究。

现任首都医科大学血管外科研究所副所长、首都医科大学宣武医院血管外科主任，国际脉管联盟副主席及候任主席，中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业委员会主任委员，中华医学会医学工程学分会组织工程专业委员会主任委员，中华医学会外科分会血管外科学组委员，北京市血管外科学分会常委，北京生物医学工程学会生物材料人工器官分会副主任委员。

同时兼任《中华细胞与干细胞杂志电子版》副主编、*International Angiology* 专家编委、《中国临床康复杂志》常务编委，《中国微创外科杂志》、《中华医学生物工程杂志》、《中国血管外科杂志》、《中华医学杂志》英文版、《中华多器官疾病杂志》、《中国糖尿病杂志》等杂志的编委，是《中华外科杂志》、《中国修复重建外科杂志》、《中华医学杂志》等杂志的特邀编委和审稿人。

近十年来，承担国家 863 计划、北京市科委重大专项、国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市优秀人才基金以及首都医学发展基金等多项科研工作，是北京市卫生局十百千人才——百级人才、北京市卫生系统高层次人才——学科骨干。

参加专著编写多部，其中主编 6 部，并主编了国内第一个关于自体干细胞移植临床应用的光盘——自体干细胞移植治疗下肢缺血性疾病（人民军医出版社），在国内外发表论文 120 余篇。

荣获部级科技进步一、二、三等奖各 1 项，北京市科技进步奖二、三等奖各 1 项。

韩忠朝教授简介



韩忠朝，男，1953年生。法国医学科学院外籍院士，中国医学科学院北京协和医学院（血液学研究所血液病医院）教授、原所院长，教育部长江学者奖励计划特聘教授，国家杰出青年基金获得者。国家干细胞工程技术研究中心主任，细胞产品国家工程研究中心主任，实验血液学国家重点实验室学委会主任。中国生物医学工程学会干细胞工程技术分会主任委员，中国医药生物技术协会再生医学专业委员会常务理事。

主要从事血液学、血管细胞生物学以及干细胞工程技术的研究。在干细胞技术产业转化和临床应用方面成绩显著。共发表论文410余篇，其中在 *Science*、*Lancet*、*Blood* 等国际SCI杂志发表200篇。主编参编英文专著5部、中文专著8部。申请发明专利35项，已授权专利18项。荣获国内外科技奖共24项，其中包括1项国家自然科学二等奖（2001）、1项国家科技进步二等奖（2009）、1项法国科学院 Roberge 奖、5项省部级科技进步一等奖、8项省部级科技二等奖。

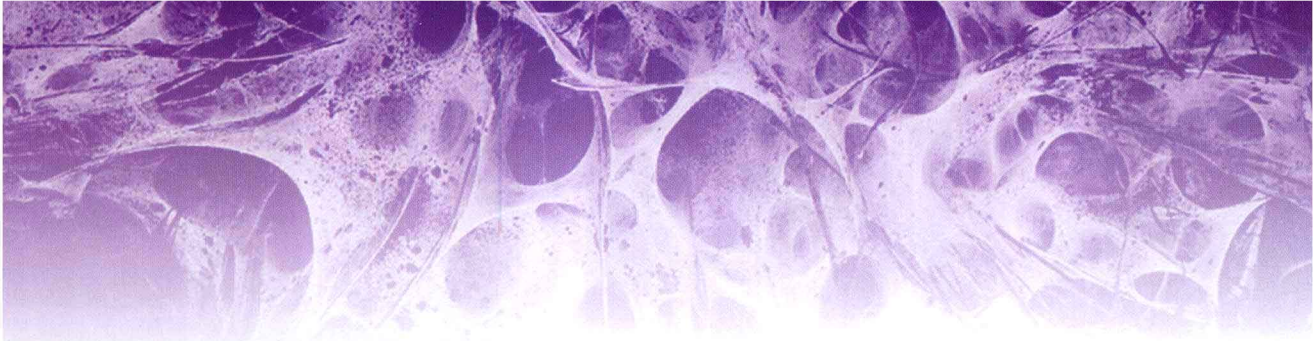
付小兵院士简介



付小兵院士，现任中国人民解放军总医院生命科学院院长、基础医学所所长、全军创伤修复与组织再生重点实验室主任、全军烧伤研究所副所长兼基础部主任、创伤外科研究员、博士生导师、南开大学教授，清华大学等国内 10 所大学客座教授。担任国际创伤愈合联盟（WWHU）执委、国家自然科学基金评委和咨询委员、国家科技进步奖评委、国家新药评委、中华医学会创伤学分会主任委员、全军战创伤专业委员会主任委员以及《国际创伤修复与再生杂志》（*Wound Rep Reg*）、《国际创伤杂志》（*IWJ*）、《中国科学》（C 辑）以及《中华创伤杂志》（中、英文版）编委等学术

职务。2009 年当选为中国工程院院士。

长期从事创伤和组织修复与再生研究工作，主要领域涉及生长因子生物学、干细胞生物学以及皮肤和内脏损伤后的组织修复等。作为首席科学家承担国家 973 项目、国家自然科学基金创新群体项目、国家杰出青年科学基金（1995）以及全军“十二五”重大项目等 28 项资助。主编《再生医学原理与实践》、《现代创伤修复学》等专著 10 部，参加编著 28 部；在 *Lancet* 和其他国内外杂志发表论文 300 余篇。获国家和军队二等奖以上成果 21 项，其中以第一完成人获国家科技进步二等奖 3 项。获“何梁何利基金科学与技术进步奖”、“首届全国百名优秀中青年医学科技之星”、“求是”杰出青年奖、工程院“光华青年奖”、政府特殊津贴、“总后十大杰出青年”、“科技金星”等称号。2008 年获“国际创伤修复研究终身成就奖（Lifetime Achievement Award）”。荣立一等功。已培养博士后、博士等研究生 30 余人。



序

干细胞作为一种具有再生各种组织器官潜能的组织细胞，在器官移植、创伤修复、细胞治疗、组织工程、生殖医学等多个领域的临床应用前景广泛，目前在多个热点研究领域取得了令人瞩目的成就，干细胞研究已经成为 21 世纪国际生命科学研究中最具有发展潜力的方向之一。

我国干细胞基础研究和临床应用均取得了一定的成绩，与欧美发达国家相比，在某些方面保持领先地位，尤其在临床上还拥有一些非常珍贵的经验。当然，也存在一些问题，需要我们不断去探讨和解决。

在这种形势下，由谷涌泉教授、韩忠朝教授和付小兵院士主编的《干细胞临床研究与应用》一书正式出版，该书内容比较广泛，涉及的大多都是一些疑难和目前医学常规方法无法治愈的疾病，采用干细胞技术能够解决部分问题，为进一步临床应用提供了新的希望。

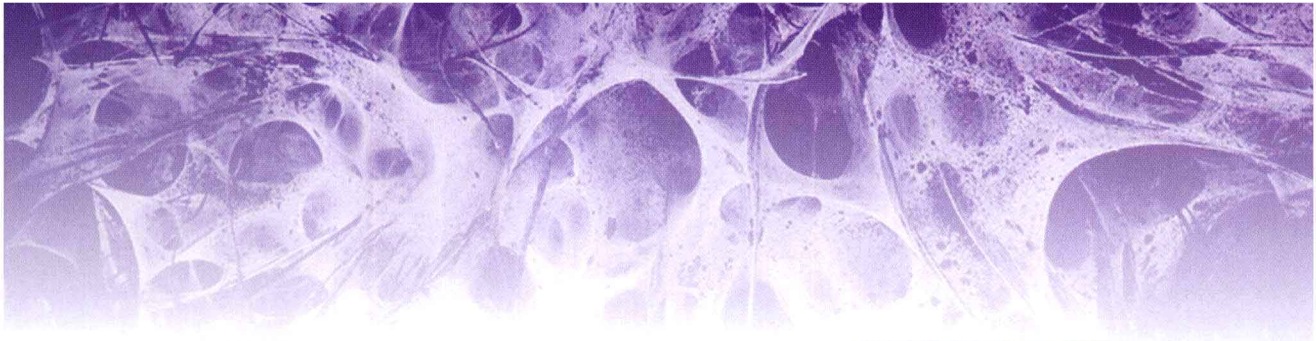
相信这本专著的出版，将为临床研究提供一个很好的参考工具，一定会对国内干细胞事业的发展起到积极的促进作用。为此，我乐于向广大读者推荐。

是为序。

中国工程院院士



2012 年 4 月



序 言

目前医学上尚存在着很多疑难病症,采用常规医学手段治疗效果不尽如人意,有的无法治愈。而干细胞技术的发展,使一些疑难病症得到了不同程度的缓解,这应当说在医学上是一个奇迹般的进步。干细胞作为一种具有再生各种组织器官潜能的组织细胞,在器官移植、创伤修复、细胞治疗、组织工程、生殖医学等多个领域的临床应用前景广泛,目前在多个热点研究领域取得了令人瞩目的成就。干细胞研究已经成为 21 世纪国际生命科学研究中最具有发展潜力的方向之一。美国 FDA(食品药品监督管理局)相继批准了胚胎干细胞和诱导多能干细胞(iPS 细胞)的临床研究,为干细胞的发展注入新的动力。

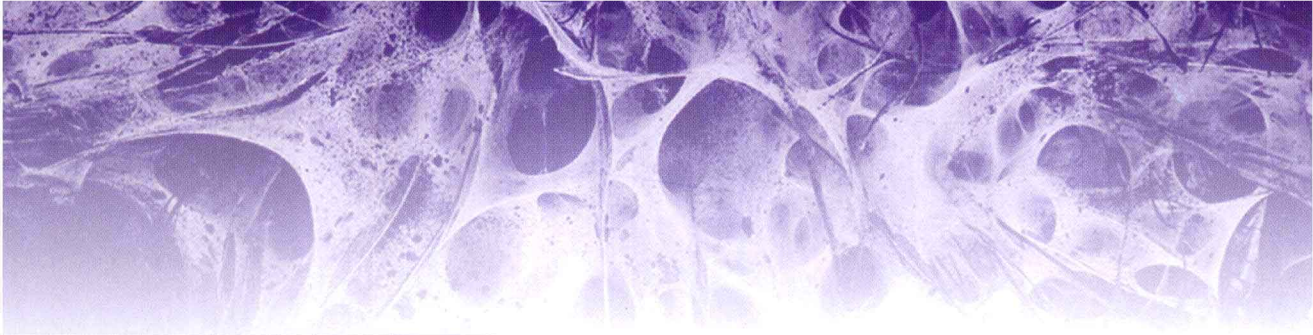
最近 10 年,我国干细胞的临床研究一直走在国际前沿,拥有大量的临床病例,这些都是非常宝贵的经验。由谷涌泉教授、韩忠朝教授和付小兵院士主编的《干细胞临床研究与应用》一书,就是这些经验的总结。

这本专著不仅包括缺血性心脏疾病、下肢缺血、糖尿病这些发病率高、严重危害人类健康的常见病,也涉及股骨头坏死、终末期肝病、脑瘫、癫痫、进行性肌营养不良、脊髓损伤这些传统治疗手段缺乏的“疑难杂症”。撰写者大多都是目前干细胞临床和基础研究的一线工作者,各自具有丰富的经验。希望这部专著能够对今后的临床工作起到指导和抛砖引玉的作用。为此,我愿意向读者推荐这部专著。

中国科学院院士



2012 年 5 月



前言

《干细胞临床研究与应用》一书在大家的关心和期待下终于出版了。作为此书的主编，此时此刻我们感慨万千。近些年来，干细胞研究和临床应用越来越受到重视，各国均不遗余力地投入大量的科研经费对干细胞进行研究。干细胞作为一种具有再生各种组织器官潜能的组织细胞，在器官移植、细胞治疗、组织工程、生殖医学等多个领域的临床应用前景广泛，目前在多个热点研究领域取得了令人瞩目的成就，干细胞研究已经成为 21 世纪国际生命科学研究中最具有发展潜力的方向之一。2010 年，美国 FDA 已经批准胚胎干细胞成果的临床实验研究，而胚胎干细胞研究亦可以获得美国政府联邦资金支持；而美国也已经批准了 iPS 细胞（induced pluripotent stem cells，诱导多能干细胞）的临床研究，这些均标志着干细胞基础研究和临床应用开始进入更快的发展阶段。

在我国，干细胞的临床应用起步比较早，而且也取得了一定的成绩，在很多方面居于国际的领先地位，当然也存在着一些失误和不足，但我们认为这其中有些是医学进步中难以避免的。而且，无论如何，我们已经拥有了一些非常珍贵的经验。目前临床上有不少疑难病症无法得到治愈，人们试图采用干细胞技术解决这些问题。经过多年临床实践发现，过去无法用常规医学方法治疗的疑难疾病采用干细胞技术解决了，这不能不说是一个奇迹。为了更好地总结我们的工作经验和教训，促进我国干细胞事业健康发展，我们特出版这本专著。

在当前国内外对干细胞研究方兴未艾的大环境下，希望通过出版这本专著能够更好地指导他人少走弯路。当然我们在这里真诚地呼吁，在今后的临床实践中要遵循国家关于干细胞研究与应用相关的政策和法规，遵循医学伦理道德，规范地开展这项工作，使干细胞更好地造福人类。

本书共 27 章，涉及干细胞在下列疾病中的研究和应用：神经疾病、循环系统疾病、消化系统疾病、糖尿病、骨关节病变、进行性肌营养不良症等疾病，既有先天性疑难疾病，也有后天的疑难疾病，采用干细胞技术，得到了一定的疗效。

由于时间关系，加上我们的水平有限，本书的编写可能存在不少不足之处，也可能有错误，真诚地希望读者指出，以便我们在今后的工作中避免更大的错误，做得更好。

谷涌泉 韩忠朝 付小兵

2012 年 6 月

目 录

第一章	血管新生与干细胞技术在缺血性疾病中的研究进展·····	1
第二章	干细胞与汗腺再生：基础与临床·····	16
第三章	间充质干细胞研究进展·····	25
第四章	实验技术平台建设及规范化管理·····	32
第五章	脐带血干细胞临床应用进展·····	62
第六章	自体干细胞治疗缺血性心脏疾病·····	83
第七章	自体干细胞治疗心衰·····	93
第八章	自体干细胞移植治疗下肢缺血的临床研究·····	99
第九章	外周血干细胞移植治疗下肢缺血性疾病·····	109
第十章	自体骨髓干细胞移植治疗淋巴阻塞性疾病·····	122
第十一章	浓集自体骨髓单个核细胞治疗股骨头坏死·····	128
第十二章	自体骨髓干细胞治疗关节软骨损伤·····	140
第十三章	自体外周血干细胞移植治疗终末期肝病·····	147
第十四章	干细胞治疗肝硬化·····	154
第十五章	脐血干细胞移植治疗终末期肝病·····	164
第十六章	干细胞治疗进行性肌营养不良症·····	172
第十七章	干细胞治疗糖尿病的临床研究进展·····	181
第十八章	自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病·····	193
第十九章	干细胞治疗 2 型糖尿病·····	208
第二十章	自体骨髓间充质干细胞治疗糖尿病·····	220
第二十一章	间充质干细胞在神经系统疾病中的应用·····	236
第二十二章	间充质干细胞移植治疗脊髓损伤·····	248
第二十三章	自体骨髓来源的间充质干细胞移植治疗小儿脑瘫·····	259
第二十四章	干细胞治疗癫痫·····	271
第二十五章	自体间充质干细胞移植治疗儿童精神发育迟滞·····	279
第二十六章	神经前体细胞移植治疗儿童脑性瘫痪·····	288
第二十七章	脐带间充质干细胞移植治疗脑外伤后遗症·····	298

血管新生与干细胞技术在缺血性疾病中的研究进展

近年来,人体干细胞的研究已经成为生命科学研究的一个新的热点。1999年,《Science》中将“人类干细胞研究”列入人类十大科学成就的榜首。

干细胞有着巨大的医学应用前景,它有可能作为“种子细胞”用于人体细胞替代疗法,以治疗各种难治性疾病。因此,各国都在此领域投入了大量的人力物力。干细胞在许多领域的应用都已显示出诱人的前景。目前人们已成功地将小鼠胚胎干细胞诱导分化为神经细胞、血细胞、心肌细胞、平滑肌细胞、横纹肌细胞、骨细胞、软骨细胞、肥大细胞、脂肪细胞,甚至胰岛细胞等。成体干细胞 also 具有很强的可塑性。但到目前,有关干细胞的分化规律及其调控机制还远未被阐明,使干细胞的实际应用受到一定限制。

无论如何,干细胞治疗缺血性疾病已经在临床上得到了验证,其主要机制可能与血管新生有关。而与血管新生有关的因素不仅仅是干细胞,还有细胞因子的参与。本章将对血管新生的研究做一叙述。

第一节 干细胞的基础知识

一、干细胞的基本概念

干细胞(stem cell)是指具有无限或较长期的自我更新能力,并能分化出至少一种

高度分化子代细胞的细胞。在个体发育的不同阶段以及成体的不同组织中均存在着干细胞,但随着年龄的增长,干细胞的数量逐渐减少,其分化潜能也逐渐变窄。在干细胞的发育过程中,还有一种中间类型的细胞称为祖细胞(progenitor cell),祖细胞具有有限的增殖和分化能力。与干细胞不同的是,祖细胞没有自我更新能力,它在经过几轮细胞分裂周期后产生的两个子代细胞均为终末分化细胞。

二、干细胞分类

目前常用的干细胞分类方法有以下两种:一种是根据其分化潜能的宽窄将干细胞分为全能干细胞(totipotent stem cell)、三层多能干细胞(pluripotent stem cell)、单胚层多能干细胞(multipotent stem cell)和单能干细胞(unipotent stem cell)。众所周知,哺乳动物的生命周期始于受精卵,受精卵具有分化成体内200多种不同细胞类型的潜能,并能发育成为一个完整的个体,细胞的这种潜能称为全能性。相应地,具有这种潜能的细胞则称为全能干细胞。受精卵在从输卵管向子宫方向运动的过程中不断地进行卵裂,当分裂到8~16个细胞时为一实心球体,称为桑葚胚(morula),此时每个卵裂球仍保持这种全能性,都可以发育成一个完整的个体。桑葚胚进入子宫后不久,分裂成为

由 32~64 个细胞组成的早期囊胚 (blastula) 或称胚泡 (blastocyst), 开始出现腔隙, 称为囊胚腔。囊胚腔由一层细胞围成, 这层细胞称为滋养外胚层 (trophectoderm), 一端为内细胞团 (inner cell mass, ICM), 这是在整個胚胎发育过程中最早发生的细胞分化。内细胞团细胞虽然失去了发育成完整个体的能力, 但仍具有分化成个体中包括生殖细胞在内的各种细胞的潜能, 具有这种潜能的细胞称为多胚层多能干细胞。单胚层多能干细胞的分化潜能较前两者要窄许多, 它只能分化成几种特定类型的细胞, 如间充质干细胞通常只能分化形成骨、肌肉、软骨、脂肪及其他结缔组织, 却不能分化为上述以外的其他组织。有的干细胞只分化成某一种细胞, 如神经元干细胞只能分化成神经元, 而不能分化为星形胶质或少突胶质, 这种细胞称为单能干细胞。

另一种方法是根据细胞来源将干细胞分成胚胎性干细胞和成体干细胞。胚胎性干细胞通常是指源自囊胚内细胞团的 ES 细胞 (embryonic stem cell), 但通常人们将从畸胎瘤中分离出来的 EC 细胞和从早期胎儿原始生殖细胞中分离、筛选到的 EC 细胞也归为胚胎性干细胞。成体干细胞是指那些组织或器官特异性干细胞, 它们主要用于维持细胞功能的稳态, 早先人们认为在一些经常更新的组织, 如血液、小肠黏膜、表皮等中才存在着干细胞, 这些干细胞负责机体的更新与创伤的愈合, 但近年来的研究结果表明一些曾认为成熟后不再进行分裂的组织, 如脑、肝中也存在着干细胞。随着研究的逐步深入, 有关成体干细胞的研究报道越来越多, 发现有干细胞存在的组织类型也越来越广泛, 这些组织包括骨髓、外周血、脑、血管、骨骼肌、肝、胰、皮肤和胃肠道的上皮及脂肪等。成体干细胞究竟源于何处尚未有定论。目前较流行的说法有两种: 一种说法是成体干细胞是在个体发育过程中残留下来的胚胎干细胞, 另一种说法是成体干细胞是

成体细胞在某些情况下 (如外伤等) 经过重新编程 (reprogramming) 后形成的, 甚至是细胞间自发融合的结果, 究竟哪种说法是正确的, 还有待于进一步的研究证明。

干细胞有其共同属性: ①干细胞是能自我维持的细胞群体, 它的数目是维持恒定的; ②在总的细胞构成上干细胞只占很小一部分; ③干细胞是相对未分化的细胞。

三、胚胎性干细胞与成体干细胞

成体干细胞与胚胎性干细胞一样, 都可在体外进行自我更新, 在适宜的条件下, 均可分化成为具有特殊形态和特定功能的子代细胞, 但两者之间又有着许多不同之处。

胚胎性干细胞和成体干细胞最根本的区别在于两者的来源不同, 目前胚胎性干细胞多取自胚胎或流产胎儿。早期胚胎, 甚至受精卵是不是生命, 是伦理学上颇有争议的一个问题, 因此, 胚胎性干细胞的研究也就面临伦理学的困扰。而成体干细胞来自于成体的各种组织, 不存在伦理道德问题。另一方面, 胚胎性干细胞的分离、纯化都比较容易进行, 而成体组织中干细胞的数量很少, 再加上对很多成体干细胞而言, 人们尚未找到其特有的细胞表面标志, 因此成体干细胞的分离、纯化相对困难得多。

胚胎性干细胞和成体干细胞的增殖能力和分化潜能有所不同。胚胎性干细胞可无限增殖, 而成体干细胞的增殖能力则较有限。就分化潜能而言, 胚胎性干细胞较成体干细胞宽, 单个的胚胎性干细胞经过体外增殖, 可分化形成体内 200 多种细胞; 而成体干细胞多为单胚层多能干细胞, 通常只能分化形成某一特定组织的细胞类型。

胚胎性干细胞的无限增殖能力和分化潜能使其备受世人瞩目, 若将其移植到患者体内, 将有可能替代各种受损细胞, 但将胚胎性干细胞用于临床实践还需解决许多问题。首先胚胎性干细胞可形成畸胎瘤, 因此处于哪种分化阶段的胚胎性干细胞适于移植还有

待于进一步的研究；再者胚胎性干细胞移植还有可能引起免疫排斥反应。成体干细胞的分化通常需要外界物质的刺激，一般不会自动发生，而且由于成体干细胞可取自供体自身的某一组织，这样移植细胞的基因型与供体完全相同，可避免免疫排斥反应的发生。

四、成体干细胞的可塑性

经典认为，细胞分化一般是不可逆的，如造血干细胞只能分化为红细胞、白细胞、血小板、淋巴细胞等，一般不能分化为其他细胞类型。目前有越来越多的实验结果都证实成体干细胞具有分化为别种细胞类型的潜能，如源自小鼠外周血或骨髓的干细胞可分化为神经元、神经胶质细胞、少突胶质细胞以及心肌、骨骼肌、肝、肺、胃肠道、皮肤等；骨髓基质细胞可分化为骨、软骨、脂肪，甚至形成心肌、骨骼肌。1999年，Malcoln Alison 等人发现，接受骨髓移植的患者体内有部分骨髓干细胞生成了肝细胞，这提示人体内的成体干细胞也存在着类似的现象。生物学家们将这种现象称为成体干细胞的可塑性（plasticity），也有人称为干细胞的横向分化（transdifferentiation）。

成体干细胞具有可塑性，也就是人们曾经提出的去分化理论，这成为干细胞研究历程中的又一里程碑，尤其是目前 iPS 细胞（induced pluripotent stem cell，诱导多能干细胞）理论的提出和验证，特别是在当前，多国政府迫于伦理道德上的压力禁止科学家进行胚胎研究，因而这一研究成果就越发显得有意义。尽管多数有关成体干细胞可塑性的研究是用骨髓和神经干细胞来进行的，但也有些研究结果显示源于皮肤、脂肪等组织的干细胞也可分化成别种细胞，这些组织，尤其是脂肪，非常容易获得。因此，如果它们能具有与胚胎性干细胞类似的分化潜能，那么人们就可以用它们来生产所需的细胞，同时又能避开伦理上面临的一些难题。但是有关成体干细胞可塑性的研究才刚刚起步，

其中很多细节都有待于进一步的研究。当前有关成体干细胞可塑性的研究多是采用未经纯化的干细胞群进行的，单个的成体干细胞或基因型相同的成体干细胞群体是否也具有分化为别种细胞的能力，迄今尚未见报道。由于有的成体组织中含有一种以上的干细胞，如骨髓中至少含有两种类型的干细胞（造血干细胞及间充质干细胞），这样就无法确认究竟是该成体干细胞改变了自己的分化方向，还是组织中原本就存在着沿这一方向分化的干细胞。此外，目前人们多是根据细胞形态和细胞特异性表面标志来判断成体干细胞是否分化成了别种细胞，但是还没有充分的证据表明这些别种细胞也具有相应的特定功能。

成体干细胞在成人多种组织中广泛存在并发挥作用，如造血干细胞、皮肤干细胞、间充质干细胞、肝脏干细胞和神经干细胞等。其中造血干细胞在骨髓中数量最丰富，便于提取。骨髓间充质干细胞和造血干细胞在一定条件下可以分化为血管内皮细胞和心肌细胞。与胚胎干细胞相比，骨髓源性干细胞取材方便、可进行自体移植且避免免疫排斥反应、不违背社会伦理标准，所以在今后十年内骨髓源性干细胞将广泛应用于临床研究和治疗。

五、血液血管干细胞和内皮细胞祖细胞

胚胎发育过程中，血液和血管的发育密切相关。在胚胎发育过程中，卵黄囊部位有一群细胞，称为血液血管干细胞（hemangioblast），是内皮和造血细胞的共同祖细胞，它们形成造血岛，随着进一步分化，中间的细胞分化形成造血干细胞，周围的细胞分化形成内皮祖细胞，并最终形成血液血管循环网络。目前的研究表明成体内也含有血液血管干细胞特征和功能的细胞存在。

祖细胞是能够增殖、转移和分化成不同种类细胞的原始的骨髓细胞。内皮祖细胞与骨髓细胞（bone marrow cell, BMC）、骨髓

干细胞 (bone marrow stem cell, BMSC) 相比具有便于提取和分离, 便于体外培养和扩增的特点。近年来, 国外开始了内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 对骨髓肌或心肌缺血作用机制的研究。EPC 在组织损伤、药物或细胞因子作用下从骨髓释放, 通过血液循环归巢到损伤组织, 维持内皮细胞功能并参与血管形成。实验提示 EPC 表面有血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体表达, VEGF 可以促进 EPC 从骨髓释放, 并参与血管生成。动物实验和临床研究表明他汀类药物 (HMG-辅酶 A 还原酶抑制剂) 除了降低胆固醇水平外, 还促进 EPC 从骨髓释放、分化并向损伤组织内转移, 促进损伤部位血管修复和新生血管形成。他汀类药物可能通过与促血管生长因子促进造血干细胞分化相同的信号转导途径对 EPC 起作用。利用粒细胞集落刺激因子 (human granulocyte colony-stimulating factor, hG-CSF) 进行干细胞动员也可以增加外周血液中 EPC 数量, 促进损伤部位组织修复。

六、骨髓中干细胞的种类

骨髓中最重要的干细胞之一是造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC), 它们是一小群单一的细胞, 但外周循环血中的所有红细胞、白细胞和血小板都是由这一小群 HSC 分化增殖而来, 同时 HSC 还进行自我复制以维持其数量不因发生了分化而减少。HSC 细胞相对特异性的表型是 CD34⁺ 和 CD133 (AC133)⁺ 等。

另外一类重要的干细胞是间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC)。将骨髓穿刺抽出的血细胞置于平皿中培养, 部分细胞呈圆形并能够分化增殖成各类型血细胞的是造血干细胞。还有一部分细胞呈梭状并能贴壁生长, 并可以增殖传代, 这类细胞被称之为间充质干细胞。MSC 是骨髓基质细胞的干细胞, 它在不同的条件下还可以向不同的组织

分化, 如向骨组织、软骨组织、肌肉组织、神经组织、肝脏组织、肺组织等分化。实验还发现这些细胞可以定向分化成心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞。这些研究为干细胞移植在心血管内外科的临床应用提供了宝贵信息。

骨髓中还存在内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC)。体外实验发现这类细胞体外培养时可增殖分化为内皮细胞。也有人将此类细胞归为造血干细胞中向血管内皮细胞分化的一类细胞。

人出生后, 循环系统已完全形成, 因此, 以往认为由 EPC 再进一步分化成血管内皮细胞形成血管系统的过程不再存在。在血管内皮细胞中, 有一部分内皮细胞保留着有限的增殖分化功能, 当因某种原因引起血管损伤时, 通过细胞因子及细胞间的相互作用, 可刺激这部分内皮细胞增殖分化, 修复损伤血管, 重建局部循环, 然而这种功能很有限。新近的研究发现出生后实验动物及人骨髓中仍存在 EPC, 这些细胞在适当的条件刺激下仍可进行血管生成, 由于 EPC 增殖分化能力明显高于内皮细胞, 所以理论上由 EPC 形成血管的规模和循环重建的程度要明显增大, 这就是目前正在积极探索应用 EPC 治疗血管闭塞性疾病的原因。

第二节 干细胞技术的临床应用

干细胞最引人注目之处在于, 由于它具有高度增殖和分化为体内各种细胞的潜能, 因此它有可能作为移植疗法中的细胞来源, 治疗很多疑难疾病。干细胞技术的临床应用可分为以下三个阶段:

1. 把一种组织的成体干细胞直接移植给相应组织损坏的患者。血液系统干细胞的研究已经有几十年的历史, 大家熟悉的“骨髓移植”治疗白血病, 实际就是移植造血干细胞。瑞典神经学家及其同事应用从流产胎