

研究生系列教材

干细胞生物学

胡火珍 主编

STEM CELL BIOLOGY



四川大学出版社



四川大学研究生教材建设专项基金资助项目

干细胞生物学

STEM CELL BIOLOGY

主 编 胡火珍
副主编 羊惠君 童 英 邹方东 李 虹
参编人员 (按篇章顺序)
胡火珍 童 英 邹方东 羊惠君
王明宁 孙元田 曹丽丽 潘克俭
王有为 徐洁杰 孔祥丽 杨春蕾
李 虹 肖 冰 陈 玮

大学出版社



责任编辑:胡兴戎
责任校对:马 燕
封面设计:罗 光
责任印制:杨丽贤

图书在版编目(CIP)数据

干细胞生物学 / 胡火珍主编. — 成都: 四川大学出版社, 2005.5

ISBN 7-5614-3011-6

I. 干... II. 胡... III. 干细胞-细胞生物学
IV. Q24

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 038061 号

书名 干细胞生物学

主 编 胡火珍
出 版 四川大学出版社
地 址 成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行 四川大学出版社
印 刷 四川大学印刷厂
开 本 787mm×1 092mm 1/16
印 张 15.25
字 数 338 千字
版 次 2005 年 5 月第 1 版
印 次 2005 年 5 月第 1 次印刷
印 数 0 001~2 000 册
定 价 30.00 元

版权所有◆侵权必究
此书无本社防伪标识一律不准销售

◆读者邮购本书,请与本社发行科
联系。电 话:85408408/85401670/
85408023 邮 政 编 码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请
寄回出版社调换。

◆网址:www.scupress.com.cn



“年年岁岁花相似，岁岁年年人不同。”在世纪之交，经过高教体制改革，又一次强强合并后的新四川大学已成为我国西部地区规模最大、学科门类最齐全的新型综合性研究型大学。校训“海纳百川，有容乃大；严谨勤奋，求是创新”已成为川大人求知治学的座右铭。

作为新世纪的献礼，我校研究生教材建设基金资助的又一批研究生优秀教材相继正式出版了，在此我表示热烈的祝贺。

众所周知，21世纪是知识经济的世纪，国际竞争空前激烈。竞争的焦点是科学技术，竞争的核心是创新型人才，竞争的关键是国民教育。对于四川大学这样的国家重点大学而言，必须注意大力发展研究生教育，扩大规模，注重质量，强调创新。

校长、教师、教材是办学的三大要素，而教材是教学改革与师生智慧的重要结晶。正是基于这种思考，我校建设以学科建设为龙头，作为一项重要的措施就是加强研究生的教材建设，我们通过各种渠道，筹集了专项基金，用以资助研究生优秀教材的编写和出版。我们在1999年首次资助的是有博士学位授权点的学科专业中涉及面广、使用面宽的研究生学位平台课程的优秀教材。而今，我们扩大了教材基金资助的范围，无论文、理、工、管、医，只要是经过专家评审后认定的优秀教材，都可列为资助对象。特别是社会需求量大应用学科、新兴学科、交叉学科及保护学科的优秀教材，更是优先资助出版。

我们推出的研究生教材的基本特点是：符合该学科教学大纲的基本要求，有较强的理论性和系统性。这些教材既反映了该学科发展的新知识、新动向、新成就，也反映了我校教师在该门学科教学与科研中的新成果与新经验。

前人说得好：古今之成大学问、大事业者，都必须经过三种境界：“昨日西风凋碧树，独上高楼，望尽天涯路”，此第一境也；“衣带渐宽终不悔，为伊消得人憔悴”，此第二境也；“众里寻他千百度，蓦然回首，那人却在灯火阑珊处”，此第三境也。研究生优秀教材的建设应该算作一种“大事业”。优秀教材的作者们对于研究生教育改革的执着追求，令人钦佩；他们的无私奉献精神，值得赞扬；他们所取得的教学科研成果应该积极推广，使其产生应有的社会效益，为百年名校增添光彩。我殷切希望在陆续出版的研究生教材中能出现“传诸后世”的佳作，更希望我校有更多教授、名家动手撰写研究生教材，分门别类，出版系列的研究生教材丛书，为建设国内领先、世界一流的新四川大学做出更大的贡献。

四川大学副校长

四川大学研究生院院长 刘应明教授

中国科学院院士

前 言

干细胞生物学 (stem cell biology) 是一门新兴的学科, 几乎涉及生命科学和医药卫生领域的所有方面, 在细胞治疗、组织器官移植、基因治疗、新药的研究与开发、药物药效和毒性的评估等方面具有重要意义, 在新基因的发掘、基因功能的研究、发育生物学及转基因动物等领域也具有重要的意义。

由于干细胞具有无限增殖、自我更新能力及多分化潜能, 在一定条件下能定向诱导分化为预期的细胞类型, 因此激发了人们的想象空间, 希望能够用干细胞按人们的意愿培育出需要的细胞、组织、器官, 在实验室中实现组织、器官的产业化; 并希望能够利用干细胞完美地修复或替代因疾病、创伤、衰老或遗传所造成的组织、器官的伤害或缺损。但是, 干细胞又是一把双刃剑, 在一定条件下, 干细胞有成瘤性。近年来, 有人提出肿瘤中有肿瘤干细胞, 肿瘤有可能起源于干细胞的观点。因此, 干细胞这一神秘的细胞吸引了众多学者投入其研究。

随着, 发育生物学、神经生物学、细胞生物学、分子生物学、免疫学、生物技术等学科的发展, 以及人类基因组测序的完成、蛋白质组学的研究、生物芯片技术的不断完善和生物信息学的兴起, 促进了干细胞生物学的发展, 使干细胞生物学的基本理论、技术及应用取得了较大的发展。但是, 干细胞的研究和应用还存在着诸多重要的技术难题, 这些问题并非短期之内就能够解决, 因此干细胞离临床应用还有相当的距离。另外, 干细胞的研究和应用还引发了对相关伦理学问题的广泛争论。

为此, 本书以通俗易懂的语言, 介绍了干细胞生物学的基本理论、基本特性、研究方法和研究思路。

本书不仅是生物学和医学领域研究生、生命科学相关专业的本科生不可或缺的参考书和教材, 也是研究人员的必备参考书。希望通过本书能吸引更多的学者加盟本学科的研究。

干细胞生物学是一门既年轻又富于想象的新兴学科, 干细胞研究发展迅猛, 新理论、新技术、新观点不断涌现, 并对传统的理论提出新的看法和挑战, 对部分问题还存在争议, 一些概念、术语尚不统一。因此, 本书不同编者在编写各章的时候, 因参考文献不同, 知识背景不同, 学术观点各异, 难免存在一些缺点或错误, 请各位读者给我们提出宝贵意见, 以便在修订过程中改进, 并在此表示感谢。

本书的完成得到了四川大学研究生院、生命科学学院的大力支持, 得到了杨抚华教授的精心指导和大力帮助, 在此深表感谢。

胡火珍

2004年8月



第一篇 概 论

绪论	(3)
第一节 干细胞生物学的概念	(3)
第二节 干细胞生物学发展简史	(5)
第三节 干细胞的应用前景及其与医学的关系	(8)
第四节 干细胞研究中存在的问题	(12)
第一章 概述	(15)
第一节 干细胞的分类	(15)
第二节 干细胞的生物学特征	(17)
第三节 干细胞生存的微环境	(19)
第二章 干细胞的增殖周期、分化及其调控	(23)
第一节 干细胞的增殖	(23)
第二节 干细胞的分化	(25)
第三节 干细胞增殖和分化的调控	(27)
第三章 细胞因子及信号转导与干细胞增殖和分化的调控	(31)
第一节 细胞因子与干细胞增殖和分化的调控	(31)
第二节 几种常见干细胞的分化调节	(40)
第三节 细胞因子调控体外培养的胚胎干细胞定向分化的实例	(43)
第四章 胚胎干细胞和成体干细胞	(49)
第一节 胚胎干细胞	(49)
第二节 成体干细胞	(50)
第五章 干细胞与创伤修复及组织再生	(61)
第一节 概述	(61)
第二节 干细胞在损伤修复中的应用潜能	(62)
第三节 干细胞与损伤组织的修复机制	(65)
第六章 克隆与治疗性克隆	(67)
第一节 克隆的概念及发展史	(67)

2 干细胞生物学

第二节	治疗性克隆的技术路线	(71)
第三节	治疗性克隆中细胞核重新编程的机制	(76)
第四节	治疗性克隆的应用前景及存在的问题	(79)

第二篇 干细胞各论

第七章	胚胎干细胞	(85)
第一节	概述	(85)
第二节	胚胎干细胞的生物学特性	(88)
第三节	胚胎干细胞的分离和培养	(91)
第四节	胚胎干细胞的定向诱导分化	(99)
第五节	胚胎干细胞的应用	(106)
第八章	神经干细胞	(112)
第一节	神经干细胞的定义及发现	(112)
第二节	神经干细胞的生物学特征	(113)
第三节	神经干细胞的增殖与分化机制	(116)
第四节	神经干细胞系	(121)
第五节	神经干细胞的应用前景	(122)
第九章	间充质干细胞	(126)
第一节	间充质干细胞的基本特征	(126)
第二节	间充质干细胞的分离	(130)
第三节	间充质干细胞分化的可塑性	(131)
第四节	间充质干细胞的应用前景	(135)
第十章	造血干细胞	(138)
第一节	造血干细胞的基本概念	(139)
第二节	造血干细胞的起源和迁移	(141)
第三节	造血干细胞的表面标志与分离纯化	(143)
第四节	造血干细胞的检测方法	(145)
第五节	造血干细胞的临床应用	(148)
第十一章	表皮干细胞	(154)
第一节	表皮干细胞的概念及生物学特性	(154)
第二节	表皮干细胞的蛋白质表达及鉴别	(158)
第三节	表皮干细胞的分化调控	(160)
第四节	表皮干细胞的应用	(161)
第十二章	肝干细胞	(166)
第一节	肝干细胞的研究历史及基本概念	(166)

第二节	肝干细胞的生物学特性及分子标记·····	(167)
第三节	肝干细胞的功能调控与肝细胞再生·····	(170)
第四节	肝干细胞的分离培养方法·····	(172)
第五节	肝干细胞的应用前景、问题及展望·····	(173)
第十三章	精原干细胞 ·····	(176)
第一节	精原干细胞的起源及分类·····	(176)
第二节	精原干细胞的生物学特征·····	(178)
第三节	精原干细胞的分离纯化·····	(181)
第四节	精原干细胞的应用前景·····	(182)
第十四章	胰腺干细胞 ·····	(186)
第一节	胰腺干细胞的生物学特性·····	(186)
第二节	胰腺干细胞的可塑性和调控·····	(189)
第三节	胰腺干细胞的体外分离培养·····	(191)
第四节	胰腺干细胞的研究现状及临床应用前景·····	(192)
第十五章	肿瘤干细胞与干细胞肿瘤 ·····	(194)
第一节	肿瘤干细胞与干细胞肿瘤概述·····	(194)
第二节	肿瘤干细胞存在的临床意义·····	(197)

第三篇 个体发育

第十六章	动物的胚胎发育概述 ·····	(203)
第一节	卵裂·····	(203)
第二节	囊胚期·····	(204)
第三节	原肠胚·····	(204)
第四节	神经轴胚期·····	(206)
第五节	器官发生·····	(207)
第十七章	胚胎发育机制 ·····	(208)
第一节	遗传与发育·····	(208)
第二节	胚胎细胞分化与决定·····	(211)
第三节	形态发生·····	(215)
第十八章	胚后发育 ·····	(218)
第一节	生长与再生·····	(218)
第二节	衰老与寿命·····	(221)
第三节	死亡与寿命·····	(224)
索引 ·····		(225)

第一篇

概论

绪 论

第一章 概述

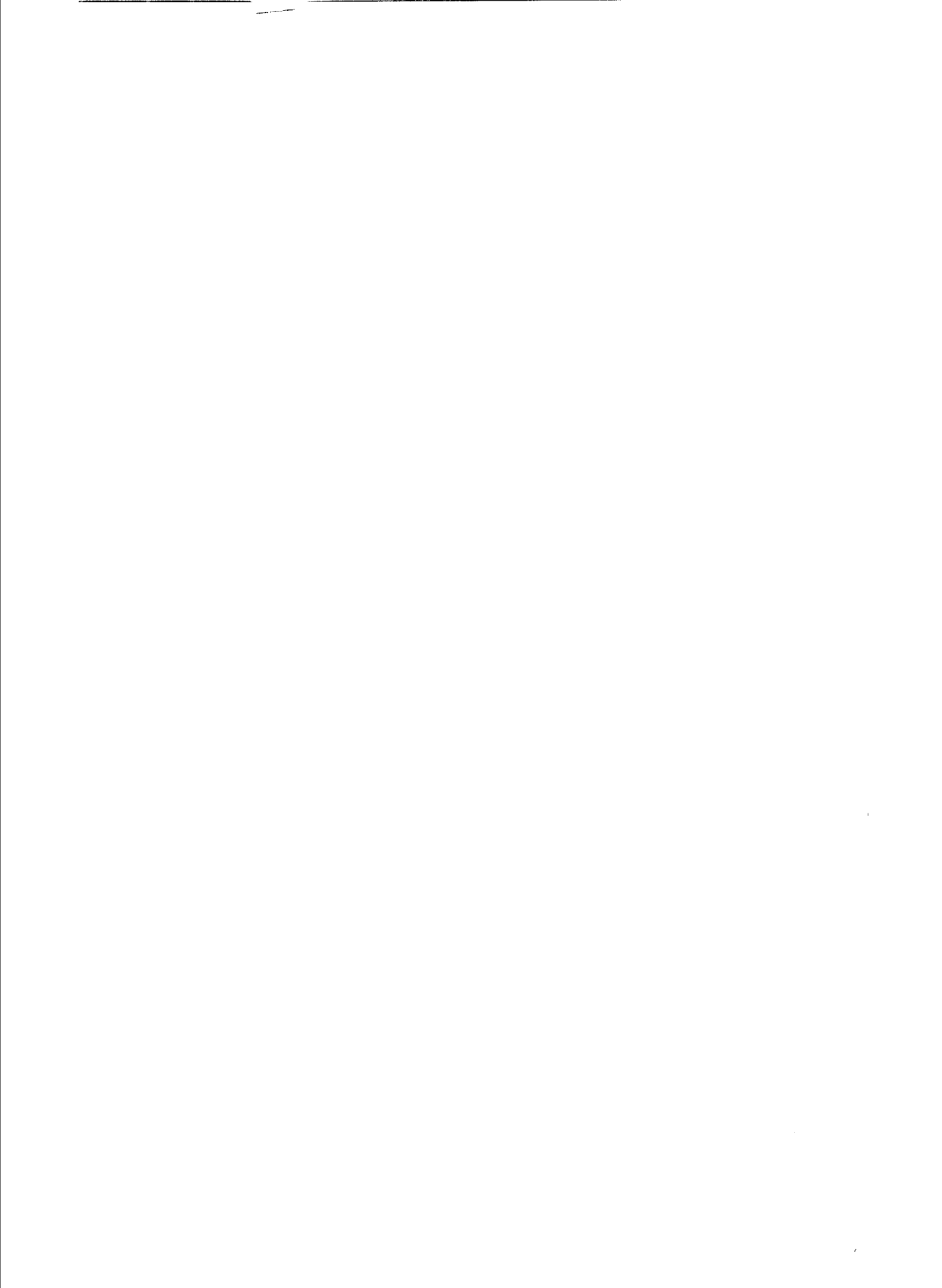
第二章 干细胞的增殖周期、分化及其调控

第三章 细胞因子及信号转导与干细胞增殖和分化的调控

第四章 胚胎干细胞和成体干细胞

第五章 干细胞与创伤修复及组织再生

第六章 克隆与治疗性克隆



结 论

干细胞生物学是近年发展起来的一门新兴学科，也是一种新技术、新产业。对干细胞的研究将促进生命科学的发展，促进生命科学的产业化。

第一节 干细胞生物学的概念

一、干细胞的概念

对于干细胞(stem cell)目前虽然还没有一个被广泛接受的定义，但越来越多的学者认为干细胞是指存在于胚胎直至成体的具有增殖、自我更新(self-renewal)能力以及多分化潜能的原始细胞。干细胞的“干”，译自英文“stem”，意为“树”、“干”和“起源”。这些细胞随着个体发育，在体内会逐渐减少。所有的干细胞都具有两个最为显著的特征：一是不断增殖，自我更新；二是在适宜的环境条件下可分化并产生多种不同类型的细胞。

二、研究的主要内容

随着对干细胞研究的不断深入，它已经发展成为一门新的学科——干细胞生物学(stem cell biology)。

干细胞生物学是研究干细胞的科学，是研究干细胞的各种生命现象、生物学特征，以及干细胞的发生、发育、分化等活动规律的学科，同时也是研究干细胞应用的学科。

干细胞生物学虽然是一门新兴学科，但是它对生命科学相关学科的影响，特别是干细胞潜在的应用前景，吸引了大批科学家从事这一领域的研究。就目前的情况看，研究主要集中于干细胞的分离、鉴定，干细胞的生命现象，干细胞与发育，干细胞的临床应用，以及干细胞与治疗性克隆、基因治疗和肿瘤的关系等方面。

(一) 干细胞的分离与鉴定

胚胎干细胞来源于囊胚的内细胞团、桑葚胚或更早一些的胚胎；成体干细胞存在于各组织器官中，量很少，有的甚至不知其分布位置，缺乏特有的标记。如何分离、纯化

4 干细胞生物学

这些干细胞，并与其他细胞相区别，这是当前研究的重要内容之一。

(二) 干细胞的生命现象

1. 干细胞的增殖、自我更新和抑制分化

增殖和自我更新是干细胞的生命现象之一，也是其特征之一。干细胞应用的前提首先是能获得大量干细胞。如何使干细胞在体外大量增殖并保持不分化状态，是干细胞研究的重要基础内容。

2. 干细胞的定向分化

干细胞具有多分化潜能，在自然状态下能自发地分化。其分化是基因选择性表达的结果。但是，这些基因的表达受环境因素的调控。在细胞的生长过程中，其所处的环境是千变万化、异常复杂的，人类对诱导细胞向某一特定方向分化的因素知之甚少，这是当前研究的重点内容。

3. 干细胞的衰老

干细胞与其他细胞一样要衰老。干细胞衰老的特征、影响干细胞衰老的因素及其作用机制、干细胞衰老与组织器官衰老的关系已越来越受到人们的关注。

4. 干细胞的凋亡

干细胞在发育、培养过程中，有的干细胞要死亡或凋亡以保持干细胞数量的平衡。干细胞数量恒定的机制及干细胞凋亡机制的研究也已提到日程上来。

5. 干细胞的基本资料

干细胞的基本资料包括干细胞的来源、在体内的分布、数量以及表面标记等内容。

(三) 干细胞的临床应用

干细胞具有增殖和分化为组织特异细胞的潜能，还能与组织整合，恢复受损组织器官的功能，因此是临床应用研究的重要方面，如何应用干细胞治疗临床疾病是临床应用研究的重点。

(四) 干细胞与治疗性克隆

干细胞和克隆技术是当前生命科学研究的两大热点，而治疗性克隆则是把这两种技术结合起来的高新技术，目前仍有相当多的未知领域需要探讨，这也是干细胞生物学研究的重要内容。

(五) 干细胞与基因治疗及基因功能的研究

干细胞是基因治疗良好的细胞载体，但是有很多基础理论尚未阐明，故基因治疗及基因功能的研究也是干细胞生物学研究的主要内容。

(六) 干细胞的成瘤性及干细胞与肿瘤的关系

干细胞的成瘤性是干细胞应用研究中的最大障碍，要解决干细胞的应用，首先要解决干细胞的癌变问题或防止干细胞发生癌变。

三、研究干细胞的意义

干细胞研究几乎涉及生命科学及生物医药的所有领域,除了对细胞治疗、组织器官移植、基因治疗具有重要推动作用外,还将对新基因的发现、基因功能分析、新药开发、药效与药物毒性评估等领域产生重要的影响。其意义主要表现在以下几个方面:

- (1) 为临床多种疑难病的治疗带来希望;
- (2) 为组织工程提供取之不尽、用之不竭的原料;
- (3) 为探讨哺乳动物早期胚胎发育的机制提供模型;
- (4) 为研究与发育相关的基因的功能提供良好的模型;
- (5) 提供更为便捷的转基因动物方案;
- (6) 在发现新基因、基因功能分析方面有重要意义;
- (7) 对新药开发、药效与药物毒性评估等领域产生重要的影响。

第二节 干细胞生物学发展简史

一、干细胞概念的起源

干细胞最初作为发育中的一种细胞被认识,已经有上百年的历史。早在19世纪初,人们就认识到机体组织都有不同程度的再生能力,而干细胞被视为组织、细胞自我更新的起源。

1896年, Wilson 在论述寄生虫(如蠕虫、线虫、蛔虫等)生殖系祖细胞时,曾提出干细胞的概念。

干细胞可能是由 Regan 基于他对精子发生的研究而首次提出的。血液学家 Weidenreich、Dantschakoff 和 Maximow 提出所有的血细胞都来源于一共同的干细胞。无论是精子的发生还是血液细胞的再生,机体内均有自我更新的祖先细胞,并把干细胞的概念与组织自我更新联系起来。在一个器官的生命过程中,把细胞是否具有重建其组织的能力、自我更新能力作为判定其是否是干细胞的一个重要依据。

干细胞的应用研究始于20世纪60年代。1945年,美国在日本投放的原子弹产生大量核辐射,致使当地白血病等血液系统疾病患者人数激增,日本医生大胆设想是否可以用骨髓移植治疗白血病,结果取得了意想不到的效果。1961年, Till 和 McCulloch 发现骨髓移植治疗疾病的秘密在于骨髓中存在造血干细胞,并首次描述了造血干细胞的特性。1967年,美国华盛顿大学的 Thomas 报道,如果将正常人的骨髓移植入患者体内,可以治疗造血功能障碍。随后,世界各国的医生将这种方法应用于临床。1964年, Pierce 等发现取自小鼠畸胎瘤的细胞具有多能性。后来有人将胚胎瘤细胞注射入小鼠囊

胚中，形成了嵌合体小鼠，这表明胚胎瘤细胞具干细胞特性，使胚胎瘤细胞成为研究小鼠胚胎发育的模型。但是，胚胎瘤细胞同时也具有恶性肿瘤的特性。1970年Evan从小鼠胚胎中分离出胚胎干细胞，并进行体外培养。1981年Evan等首次成功地建立了小鼠胚胎干细胞系。

二、干细胞研究的飞速发展

干细胞研究的迅速发展有赖于小鼠胚胎干细胞系的建立，特别是人胚胎干细胞的建系和发现成体干细胞的转分化。1998年，威斯康星大学Thomson博士领导的小组和约翰-霍普金斯大学妇产科的Gearhart教授分别成功建立了长期体外培养的人胚胎干细胞系，并于1998年、1999年分别在《Science》上发表了相关研究成果，引起了世界各国对干细胞研究的关注，点燃了科学界对干细胞研究的热情，同时也引起了有关人胚胎干细胞研究的伦理之争。1999年，美国国会许多议员提出反对人胚胎干细胞研究的议案，而且美国各个州的法律还规定，杀死胚胎属于犯罪行为。

为了避开对胚胎干细胞研究的伦理争论，学者们致力于寻找其他解决干细胞研究的方法。1998年，Eglitis首次证明动物造血干细胞可以转分化为星形胶质细胞；意大利国立神经研究所Pavilion领导的小组利用骨髓造血干细胞分化为肌细胞的研究获得成功。1999年，Bronson等发现成年小鼠神经干细胞可以跨谱系分化为血液干细胞。Bronson等用X线照射小鼠，破坏骨髓系统，然后将神经干细胞移植入此小鼠体内，结果这些神经干细胞显示出造血干细胞的一些特性，并且恢复了小鼠骨髓系统的功能。1999年12月，Goodell和Jackson等发现小鼠骨骼肌干细胞可以分化为“血液细胞”，移植6~12周后，被移植的肌源性干细胞在受者小鼠体内表现血液系统的特征。以上这些对成体干细胞跨谱系研究的成果引起了各国科学家的高度关注，并发现这种转分化具有普遍性。转分化意味着可以利用患者自己的健康细胞、组织参与组织损伤修复和再生，同时可避免由于异体移植带来的免疫排斥反应，克服组织器官细胞来源不足的问题以及社会伦理道德和法律等问题。

成体干细胞可以被分离并诱导分化成特定的组织，这一认识促使许多人努力将这些细胞应用于临床。

20世纪末，克隆羊的成功、人胚胎干细胞培养的成功、成体干细胞跨胚层和谱系分化的发现这三大生命科学成就的取得，开创了干细胞生物学的新时期。将克隆技术、干细胞技术和移植医学融为一体，又发展成为一门集遗传、发育、细胞与分子生物学和再生医学等多学科交叉的治疗性克隆技术，使干细胞生物学进入了一个新的快速发展时期，研究范围也更为广泛，几乎涉及整个生命科学的所有领域。

三、世界各国对于干细胞研究的态度

目前，干细胞研究的热潮在全球范围内广泛兴起，各国政府以及各种民间组织都投入巨额资金资助该领域的研究，西方国家几乎所有相关大学都设立了干细胞研究室。

胚胎干细胞研究发展最快的地区是欧洲和亚洲。由于欧洲的科研环境相对宽松，英国、瑞典、法国等国建立了多个世界级的干细胞研究中心，并取得了一批可喜的成果。英国下议院一改以往的保守姿态，以积极的态度对待干细胞研究，于2000年12月19日以超过2/3的多数票通过了允许克隆人类早期胚胎，从中分离胚胎干细胞进行医学研究的决议。英国率先建立“人类干细胞库”，用以制造或修复因衰老、受伤和疾病而受到损伤的人体组织器官。德国联邦议院于2001年1月30日通过法案，允许德国科学家在严格限制的条件下利用进口的胚胎干细胞进行研究。

亚洲是干细胞研究的另一个热点地区，以日本、新加坡、韩国为代表的科技发达国家都将干细胞等生物新技术的开发利用作为新的经济增长点，投入了大量人力、物力用于该方面的研究。日本把干细胞技术视作在生命科学和生物技术领域超越欧美国家的绝好机遇，在2000年度启动的“千年世纪工程”中，把干细胞工程作为四大重点之一，并且在第一年度就投入108亿日元的巨额资金。

美国虽然建立了世界上第一个人胚胎干细胞系，但是它在以后的研究中却发展迟缓。由于受到人权及宗教组织的干扰，美国在2000年以前禁止人胚胎干细胞的研究。随后美国政府受到来自民众和科学团体的广泛压力，特别是2000年4月，美国61名诺贝尔奖获得者及其他科学家联名要求美国政府对干细胞研究给予全面支持。美国总统布什于2001年8月4日宣布批准用政府经费进行人胚胎干细胞的研究，但是只能用于资助他8月讲话前已经存在的胚胎干细胞的研究。所以干细胞研究在美国受到的限制比其他国家更为严厉，但是美国未禁止民间基金资助下的研究。此后，美国在这方面的研究水平迅速跃升。在2002年的国际干细胞会议上，美国国家卫生研究院（NIH）宣布将投资1.5亿美元用于干细胞研究。

加拿大卫生研究院于2001年3月4日公布对人胚胎干细胞研究实行“有限资助”的指导原则，包括为利用医疗机构“剩余”的人胚胎进行干细胞研究提供资助，但是禁止将政府资金用于在实验室里进行纯粹人胚胎或者人胚胎克隆的研究。加拿大卫生研究院还成立了一个专门委员会，负责从科学和伦理的角度，对申请资助利用人胚胎进行干细胞研究的项目进行逐项审查。

我国在干细胞研究方面已经取得了和世界同步的发展。中山大学、北京大学、中国协和医科大学、军事医学科学院、上海第二医科大学和四川大学等高等院校和科研单位相继成立了专门的干细胞研究机构。2000年10月，国家干细胞基因工程产业化基地正式在天津华苑产业园区落成，并将建设成为我国最大的干细胞库、干细胞移植中心以及相关科研基地及产业化基地。北京、上海、广州和四川等地也相继建立了干细胞库。北京大学干细胞研究中心还宣称将建成全球最大的包括各种组织器官在内的成体干细胞库，为全球患者提供成体干细胞移植服务。北京大学干细胞研究中心已建成角膜干细胞库和神经干细胞库。国家科技部等政府机构也充分认识到干细胞研究的重要价值，已先后在“973”和“863”两个重点基金中支持相关研究项目。因此，中国有望在干细胞研究的某个领域率先实现临床应用的突破。

第三节 干细胞的应用前景及其与医学的关系

一、干细胞与临床治疗

干细胞是一种具有增殖、自我更新能力、分化潜能的细胞，这就决定了干细胞在临床医学方面有广阔的应用前景。很多疾病，特别是采用其他方法无法治疗的疾病，可以通过干细胞而治愈。这些严重的疾病包括帕金森氏病、糖尿病、慢性心脏病、晚期肾病、肝病、癌症等。

(一) 癌症

癌症的治疗目前一般采用化疗或放疗，虽然这些疗法可以杀死癌细胞，但同时也会杀死组织的正常细胞，导致组织毒性，特别是免疫系统的破坏。免疫功能的恢复对于癌症患者的治疗至关重要，无论采用免疫治疗还是采用肿瘤疫苗治疗，患者的抵抗力都有赖于其自身的免疫功能。骨髓干细胞移植在恢复大剂量放疗、化疗后患者的造血和免疫系统功能方面，以及修复因癌症治疗而受损的细胞、组织干细胞方面都起着重要作用。

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 最早被用于治疗血液恶性肿瘤，以后扩展到治疗先天性免疫缺陷、先天性贫血、自身免疫性疾病及实体瘤。

干细胞是一种理想的载体细胞，在癌症的基因治疗中发挥重要作用。在基因治疗研究中，最困难的问题之一是基因被导入已分化的细胞后不能表达，而将基因导入干细胞就不存在这样的问题，可以获得长期表达。由于干细胞具有多分化潜能，可将单个基因导入干细胞，诱导其分化为血液、皮肤甚至神经的细胞。在癌症治疗中，这些载有“设计基因”的细胞可以阻止化疗的攻击或者表达抗体以阻止癌细胞对机体各组织器官的攻击，从而实现保护作用。

对于癌症机制的研究，近年来发现干细胞与癌细胞非常相似，除了癌细胞是异常细胞、一般具有异常核型以外，其他特性（例如无限增殖、自我更新能力，诱导分化潜能）两者几乎都相同。研究表明，控制干细胞和癌细胞增殖的可能是同一种蛋白质，即 nucleostemin。这项发现将有助于了解两种类型细胞的分裂特性，但也引起了对干细胞移植可能埋下癌症种子的风险的担忧。因此，急需解决的问题是控制干细胞的增殖，这样移植细胞才不会发生癌变。伦敦皇家学院组织工程和再生医学中心的主任 Polka 说：在正常情况下，机体维持着某些干细胞进行自我更新以替代受损细胞的能力。癌细胞“篡夺”了这个特性，转化为肿瘤。目前在干细胞与癌细胞之间建立了分子联系。Tsai 和 McKay 证明，nucleostemin 在进行自我更新的细胞（如小鼠胚胎干细胞、小鼠神经干细胞和几种人类癌细胞等）中含量丰富。相反，这种蛋白质在已分化的成熟细胞、不能

再分裂的细胞中含量很少。在实验室中增加或降低神经干细胞和癌细胞中 nucleostemin 的水平,都会使细胞的增殖减少。有人提出肿瘤与干细胞密切相关,甚至提出肿瘤干细胞的观点。

随着对干细胞研究的深入,对它们的分子和细胞生物学机制的阐明将有助于理解癌细胞在超剂量治疗的情况下仍然能幸存的机制。一旦明确癌细胞、干细胞的自我更新能力、分化潜能,便可围绕这一特性发展新的治疗癌症的策略。

(二) 心血管疾病

临床医生可以利用干细胞治疗许多心血管疾病,如用干细胞局部注射治疗心肌梗死,应用干细胞产生新的心房和心室治疗先天性心肌病,治疗高血压和动脉粥样硬化引起的心血管损害。在小鼠和其他动物中已初步研究证实干细胞具有治疗心肌梗死的功能。干细胞用于治疗心脏疾病已经成为干细胞在心血管疾病临床应用研究中的热点。

(三) 糖尿病、消化系统疾病及肾脏疾病

诱导胚胎干细胞、骨髓基质干细胞分化为胰岛 β 细胞并分泌胰岛素,用于治疗 I 型糖尿病。用干细胞替代病变组织、细胞,或用干细胞分化为肾细胞、膀胱细胞替代相应的细胞。目前有人尝试大量培养膀胱细胞,用于人类膀胱再生的研究。美国佛罗里达大学的 Ramey 及其同事曾报道从糖尿病小鼠的胰岛导管中分离出胰岛干细胞,可在体外诱导分化为能产生胰岛素的 β 细胞,将 β 细胞移植至患糖尿病鼠后能较好地控制血糖浓度。

(四) 神经系统疾病

大多数神经系统疾病是由神经细胞发生退行性变或细胞丢失后,成熟的神经细胞又不能分化并替代丢失的细胞所致的。帕金森氏病由多巴胺能神经元的死亡所致,老年性痴呆由分泌胆碱的神经元死亡引起,多发性肌萎缩由支配肌运动的运动神经元死亡所致。脊髓损伤是多种神经损伤性疾病,也造成神经细胞死亡。对上述这些疾病以及脑外伤、中风等引起的脑组织损伤,利用干细胞移植进行治疗,使之与脑组织整合,在受损组织再生方面具有重要前景。瑞典神经学家 Brookline 及其同事将从流产羊胎脑中分离的神经组织细胞移植入患者脑中以治疗帕金森氏病,术后跟踪 10 年,发现移植的干细胞仍然存活并产生多巴胺,患者症状明显改善。

在实验动物中发现,用体外培养的神经干细胞诱导分化的多巴胺能干细胞、前体细胞移植治疗帕金森氏病模型鼠获得成功,表现为病鼠控制运动能力明显改善。用基因重组的方法将氨基己糖苷酶 A 基因导入神经干细胞,使之能分泌此酶,然后将这些细胞移植至患家族性黑蒙性痴呆病的实验动物,获得令人鼓舞的效果。还可将神经生长因子基因导入干细胞,使之能自分泌;而干细胞又能分化为相应的细胞类型,将其移植后,更有助于脑功能的恢复。马里兰州 Bethesda 国家神经疾病与中风研究院的 Tsai 说:干细胞带给医学的希望是有一天它可能用来替代或修复机体受损的组织。目前已经有用于干细胞治疗神经退行性疾病,特别是帕金森氏病成功的报道。