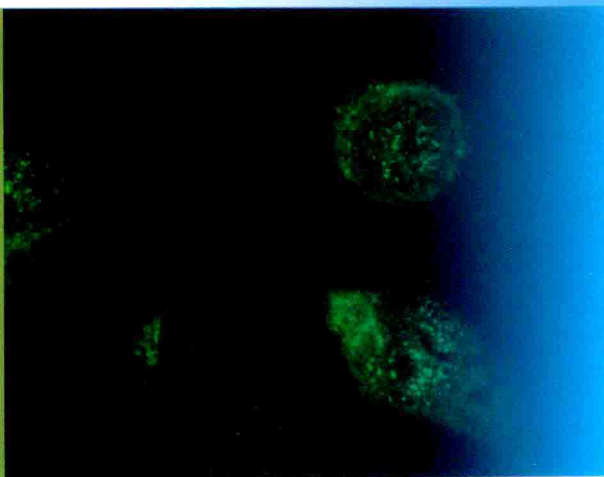
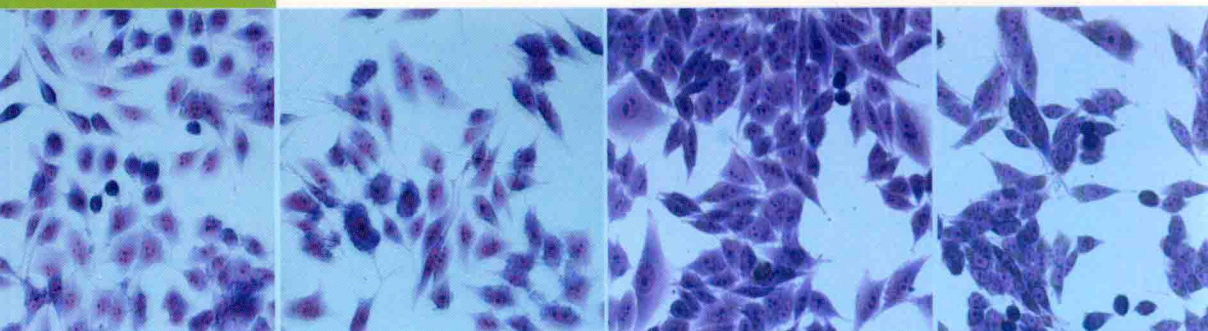


干细胞研究理论与应用

段海峰 著



科学出版社

干细胞研究理论与应用

段海峰 著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书对干细胞技术进行了较系统的介绍,包括干细胞研究与应用现状、干细胞疗法在疾病治疗和康复中的地位与优势、干细胞临床应用应注意的问题等;同时从疾病治疗的实用性出发,提出了组织特异性干细胞和通用性干细胞的概念、干细胞的体内分布和人体精华学说、干细胞的循环理论及应用、干细胞辅助微组织块移植理论、干细胞治疗中的以毒攻毒理论、干细胞的抗肿瘤表型理论等,并阐明了其意义。

本书可供高等院校、科研院所、生物科技公司等从事干细胞研究的科研工作者参考,也可供从事干细胞临床试验与应用的医务工作者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

干细胞研究理论与应用 / 段海峰著. —北京: 科学出版社, 2014. 10
ISBN 978-7-03-041974-3

I. 干… II. 段… III. 干细胞—研究 IV. Q24

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 222727 号

责任编辑: 沈红芬 / 责任校对: 桂伟利

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 陈 敬

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销



*

2014 年 10 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2014 年 10 月第一次印刷 印张: 9 插页: 4

字数: 130 000

定价: 48.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

序 言

干细胞及基于干细胞的再生医学为人类健康带来了新的希望。近年来，干细胞研究发展迅速，相关部门启动了针对多种重大疾病防治的应用研究，取得了显著的效果。如何合理规范和科学指导干细胞的研究与应用，使其更好地为人类的健康服务，是医学界的共同责任与愿望。

本书作者具有十多年的干细胞研究经历，长期在科研一线工作，同时与多家医院的临床医生建立了良好的合作关系，在干细胞研究与应用方面积累了丰富的经验。本书的内容是作者十多年干细胞研究工作的总结。书中的一些理论或观点打破了常规思维，富有创造性，给人耳目一新的感觉。如通用性和组织特异性干细胞分类概念、干细胞的记忆功能理论、干细胞的抗肿瘤表型学说等，体现出了作者扎实的理论知识、开放的思维方式和对干细胞研究的挚爱。虽然书中一些概念或观点还需要进一步通过实践验证，但也大大开阔了干细胞研究的视野，对相关研究提供了新的思路。

本书作者为开展干细胞研究的医学及生物学科技工作者提供了一本深入浅出且颇有启示的干细胞科学论著，相信它将起到推进干细胞研究并加快向临床应用转化的作用。

吴祖泽

2014年9月1日

前 言

我的博士生导师，吴祖泽院士最早将造血干细胞的概念引入了中国，并率先在国内开展了造血干细胞的相关研究。为了更好地将造血干细胞应用于临床，服务于患者，吴院士编写了一本指导造血干细胞移植的专著——《造血干细胞移植基础》。目前，干细胞的研究取得了众多重大进展。从干细胞的基础研究和临床应用的角度讲，诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cell, iPS）将干细胞的基础研究推向了顶峰，间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）则将干细胞的临床应用带入了前所未有的高度。与造血干细胞移植治疗血液系统恶性肿瘤不同，间充质干细胞在临床的应用范围更加广泛。如何指导间充质干细胞及其他组织成体干细胞在临床的合理应用，是一个迫切需要解决的问题，由此也萌发了撰写一本专著的想法。

我从事干细胞相关研究近 15 年，虽然还没有大的成就，但也走出了属于自己的一条路。也就是借助自己的临床医学知识，在开展干细胞基础研究的同时，积极与相关单位开展干细胞临床转化的合作研究。如与深圳北科干细胞公司就解决干细胞临床应用的安全性问题，联合开展了间充质干细胞与肿瘤生长转移的相关关系研究。期间创造性地提出，如果能利用以毒攻毒的理论为指导，将间充质干细胞用于肿瘤的治疗或康复，就可能彻底消除人们对间充质干细胞临床应用的安全性顾虑。除此之外，还提出了用脂肪干细胞减肥和降血脂、用衰老的干细胞抗衰老的想法等。将这些想法汇集起来，于是就提出了干细胞应用中的以毒攻毒理论（见第 6 章）。在与医生和患者交流的过程中，针对他们提出的共性问题——间充质干细胞治疗为什么不需要配型及为什么会治疗那么多种疾病——从实用性出发，提出了通用性和组织特异性干细胞的概念，很好地解释了上述问题（见第 2 章）。书中其他章节的概念或理论学说，也均来自于一线的科研和临床

实践。

多个研究生的课题围绕这些新概念或理论展开，其中孙东翀博士进行了间充质干细胞辅助微组织块移植的实验研究，以此为基础，研发了一种用于尿道损伤修复的新技术方案，即采用干细胞辅助肌肉微粒先再建一块血管化的肌肉，然后用于损伤尿道的修复。狄国虎博士、刘广洋博士、刘金博士和刘洋博士分别或合作开展了间充质干细胞与肿瘤的相互关系研究、间充质干细胞的短期记忆功能研究、脂肪干细胞用于减肥和降血脂的实验研究，以及间充质干细胞的抗肿瘤表型诱导和鉴定研究。狄国虎博士还根据相关研究内容，申请并获得了一项国家自然科学基金青年基金项目的资助。此外，朱晓宇硕士、李鹏飞硕士、秦亚茹技术员在具体的实验操作中也做了大量的工作，在此对他们的辛勤工作一并表示衷心的感谢。最后，衷心感谢北京吉源干细胞医学研究院在本书出版过程中给予的大力支持。

段海峰

2014年8月26日晚

目 录

序言

前言

第 1 章 干细胞技术概述	1
1.1 干细胞研究与应用现状	2
1.2 干细胞疗法在疾病康复医疗中的地位及优势	4
1.3 干细胞应用中应注意的问题	6
1.4 关于干细胞技术临床应用规范与监管的个人思考和建议	10
参考文献	11
第 2 章 通用性和组织特异性干细胞概念的提出及意义	13
2.1 人体组织系统的普遍性和特异性	13
2.2 细胞体系的普遍性和特异性	14
2.3 特异性干细胞和通用性干细胞	14
参考文献	19
第 3 章 干细胞的体内分布与人体精华学说	22
3.1 人体精华学说	22
3.2 骨髓是组织特异性干细胞发育的源泉和主要储存场所	24
3.3 脂肪组织是通用性间充质干细胞生存的重要场所	28
参考文献	29
第 4 章 干细胞循环理论与应用	32
4.1 循环概述	32
4.2 干细胞循环概念的提出及意义	33
4.3 连体共生鼠模型与医学研究发现	36

4.4 恶性循环是导致多种重大疾病发生的根源	38
参考文献	39
第5章 干细胞辅助微组织块移植理论与应用	41
5.1 间充质干细胞在微组织块移植中的作用	41
5.2 间充质干细胞辅助微组织块移植在丰胸手术中的应用	43
第6章 干细胞应用中的以毒攻毒理论	46
6.1 以毒攻毒概述	46
6.2 组织器官屏障理论与以毒攻毒医疗实践	47
6.3 干细胞治疗中的以毒攻毒策略与实践	49
参考文献	60
第7章 干细胞的短期记忆功能理论与疾病特异性干细胞	62
7.1 记忆概述	62
7.2 基于记忆的人体软件和硬件学说	63
7.3 干细胞的记忆功能理论、实验验证和疾病特异性干细胞研发	64
参考文献	68
第8章 间充质干细胞的促瘤和抑瘤表型理论及其在肿瘤治疗中的应用	70
8.1 细胞的表型	70
8.2 间充质干细胞的基本表型特征和功能特点	72
8.3 间充质干细胞促瘤和抑瘤表型概念的提出	74
8.4 TLR5 的活化或功能状态可能决定了间充质干细胞抑瘤表型	80
参考文献	83
第9章 干细胞与疾病防治及抗衰老保健	87
9.1 疾病和衰老概述	87
9.2 补充干细胞是抗衰老与疾病治疗的三大核心内容之一	89
9.3 干细胞在疾病治疗或抗衰老保健中的作用	90
9.4 免疫细胞在疾病治疗或抗衰老中的作用	92

9.5 关于机体内环境改善——肠道调理和血液净化	97
9.6 建立“生命银行”的重要性和意义	99
参考文献	101
附录1 干细胞研究大事记	104
附录2 干细胞研究与诺贝尔奖	113
附录3 干细胞研究与历年全球科技十大突破（1999~2013年）	115
附录4 国内外对干细胞研究的管理与政策法规	125
英汉名词对照	130
彩图	

第 1 章 干细胞技术概述

摘要：干细胞技术是生物技术的核心内容之一；基于干细胞的再生医学或组织再生治疗是继药物治疗和手术治疗之后的又一次医疗技术革命；干细胞药物已成为与小分子化学药物、工程化蛋白或抗体类药物并重的第三类药物；干细胞治疗在疾病的康复阶段具有更加重要的意义；在用干细胞治疗疾病中应建立疗效评价体系，注意给药途径、治疗时机、细胞使用数量等多种问题。

诺贝尔奖获得者 Joseph Goldstein 曾说^①：“回顾过去几百年人类发展的历史，我们可以这样总结，19 世纪是以蒸汽机为代表的工业革命的世纪，20 世纪是以计算机和通信为代表的信息技术的时代，而 21 世纪将是以生物技术为代表的生命科学与技术的世纪。”生物技术是 21 世纪科技领域最令人瞩目的高新技术，为人类解决疾病防治、食物短缺、能源匮乏和环境污染等一系列关系国计民生的问题带来了希望。干细胞技术是生物技术领域的一项重要研究内容，与生物制药技术、免疫细胞技术构成了生物技术的三大核心内容。目前，我国在生物制药技术方面还落后于欧美发达国家，但在干细胞技术和免疫细胞技术临床转化应用方面已经走在了世界的前列。保持和进一步发展细胞研发与应用的优势，攻克生物制药中的核心技术，将使我国在生物技术领域占得先机，带来巨大的经济与社会效益。

干细胞是一种具有复制能力，可以分化成各种功能细胞的早期未分化细胞。虽然“干细胞”作为细胞生物学的一个基本概念已有一百余年的历

^① Joseph Goldstein 是美国德州西南医学中心的教授，与 Michael Brown 教授共同发现了调控血液和细胞内胆固醇代谢的 LDL 受体。这一工作开启了受体介导内吞的研究，在临床水平则促进了他汀类降脂药物降低胆固醇、防治心血管疾病的应用。因为此重大发现，他们共同获得了 1985 年诺贝尔生理学/医学奖。

史,但其在疾病发生、发展中的作用,尤其是在临床疾病治疗中的作用,是在近几十年才逐渐为人们所认识。这要归功于干细胞研究和应用领域的几大进展:一是1998年人体胚胎干细胞的体外成功培养和建系^[1];二是成体干细胞“可塑性”(plasticity)或“转分化”(transdifferentiation)现象的发现^[2];三是以间充质干细胞为代表的成体干细胞在多种疾病治疗中的成功应用^[3~5];四是诱导多能干细胞(iPS)技术的实现和迅猛发展^[6]。随着干细胞基础研究及干细胞技术,包括各种分离、培养、扩增、检测、冻存技术等不断改进和完善,干细胞已经从基础研究走向临床应用,而且临床应用的范围也越来越广泛。干细胞不仅有替代与修复功能,可以治疗组织损伤性疾病,同时,某些类型的干细胞还具有免疫调节作用,在免疫系统疾病治疗中也具有广泛的前景。不断取得的干细胞研究成果,已使其成为生物医药研究领域正在升起的耀眼的新星。

1.1 干细胞研究与应用现状

干细胞研究是医学科学研究的前沿和医疗水平进步的关键,也是各国政府高度关注的重大科学命题。在医学研究领域,没有一项研究能像干细胞那样影响深远和如此牵动人心。干细胞研究的每次进步,都会引起公众的广泛关注。如造血干细胞的发现和骨髓移植治疗恶性血液系统疾病的成功、人胚胎干细胞的体外成功培养和建系、诱导多能干细胞技术的实现和快速发展等。1999年以来,干细胞与再生医学研究多次入选《科学》杂志全球十大科技突破,干细胞与再生医学研究和应用领域正处于重大科学技术革命性突破的前夜(见附录)。美国《科学》杂志高级主编 Davenport RJ 先生曾说,21世纪以干细胞为基础的再生医学研究与20世纪抗生素的发现具有同等重要的意义。干细胞与再生医学已成为现代临床医学的一种崭新的治疗模式,其前沿性与现代医学研究手段和理念的结合将推动医学学科迅速达到一个前所未有的高度。

干细胞研究已经超出了纯粹科学研究的范畴,上升到了国家生物医学发展的战略高度。各国政府纷纷斥以巨资投入干细胞研究,或在政策上给予巨大支持,目的是希望掌握干细胞研究的关键技术,创造巨大的经济和

社会效益。如日本早在2000年就启动了“千年世纪工程”，其中把以干细胞工程为核心技术的再生医学作为四大重点之一，并且在第一年度的投资金额即达108亿日元，这也直接导致了日本科学家 Yamanaka 最早实现了 iPS 细胞技术。美国奥巴马总统上任即刻，就解禁了布什政府对胚胎干细胞研究的限制，允许国家卫生研究院（NIH）经费用于胚胎干细胞的研究。

我国政府对干细胞研究也非常重视。温家宝总理在中国科学院成立60周年大会上发言，特别提到了干细胞研究和发展。他提到：“目前，世界主要发达国家的干细胞研究发展势头强劲。干细胞研究促进了再生医学的发展，这是继药物治疗、手术治疗之后的又一场医疗革命。我们要力争在干细胞研究的更多领域取得领先地位，同时要高度重视、切实防范干细胞研究引发的伦理问题。”

在国务院《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006~2020年）》中的前言技术、生物技术专项中特别提出：“基于干细胞的人体组织工程技术，干细胞技术可在体外培养干细胞，定向诱导分化为各种组织细胞供临床所需，也可以在体外构建出人体器官，用于替代与修复性治疗。重点研究治疗性克隆技术，干细胞体外建系和定向诱导技术，人体结构组织体外构建与规模化生产技术，人体多细胞复杂结构组织构建与缺损修复技术和生物制造技术。”

2002年起我国“973”、“863”计划投入到有关干细胞与治疗性克隆、组织工程技术与产品研制、组织器官代用品研发及灵长类动物疾病与评价模型等项目的研究经费近2亿元人民币。2009~2011年国家自然科学基金资助的干细胞项目达226个。目前我国干细胞和组织工程领域的研究已经被提高到了一个具有战略意义的高度。2010年，在国家科技部颁布的“重大新药创制”科技重大专项“十二五”实施计划2011年课题申报指南中，专门列入了新药研发干细胞技术平台项目。目标是针对血液疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病等重大疾病，研究诱导多能干细胞的转化与应用、体外分化模型等，研发人类干细胞相关治疗技术与方案，评估干细胞治疗的技术风险，为开发新型治疗性药物和治疗性方法提供支撑与服务。重点研发诱导多能干细胞治疗技术与方案，建立国际认可的、符合临床级标准的干细胞库，以及血液疾病、心脑血管病变、恶性肿瘤、代谢性

疾病等重大疾病的细胞模型和动物模型；开展干细胞治疗技术研究，开发干细胞治疗方案和产品等。

作为一种治疗技术或迄今为止最为复杂的药物（如果把干细胞作为药物），干细胞在人类疾病治疗中的地位和价值已经初步显现，并将得到迅猛发展。2013 年，《科学·转化医学》（*Science Translational Medicine, STM*）杂志发表了一篇关于细胞治疗前景概述的文章^[7]。文章称，在不久的将来，细胞药物、工程化蛋白质或抗体类药物和小分子化学药物将成为医药的三大支柱。虽然因分化能力或组织来源不同，干细胞可以分为多种类型，如胚胎干细胞与成体干细胞，神经干细胞和造血干细胞等。但从临床试验和应用情况来看，目前用于临床的干细胞，基本上还是以成体干细胞中的造血干细胞和来源于各种组织的间充质干细胞为主。造血干细胞研究得最早和最为深入，也是最早应用于临床疾病治疗的干细胞。其研究历史可追溯至 20 世纪 60 年代。造血干细胞移植是目前公认的治疗造血系统恶性疾病的有效途径。目前，至少有 60 种疾病被发现可以应用造血干细胞移植来治疗，包括癌症（如白血病、淋巴瘤、骨髓癌、神经母细胞瘤）、各种血液病（如镰状细胞贫血、地中海贫血），还有其他遗传疾病、自体免疫疾病、辐射危害等。归纳起来，间充质干细胞在临床上主要用于两大类疾病的治疗：①机体无法自然修复的组织细胞和器官损伤的多种难治性疾病；②免疫排斥和自身免疫性疾病。目前，美国食品与药品监督管理局（FDA）批准的间充质干细胞的临床方案将近 300 种，主要包括：移植物抗宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）；骨缺损疾病；心血管疾病；纤维化和硬化类疾病；代谢类疾病；Crohn 病；自身免疫疾病；外伤；牙周疾病等。我国通过近 20 年的临床应用与探索，已能够从脐带血、胎血、骨髓甚至从脂肪中分离出各种干细胞，在临床治疗白血病、糖尿病、下肢缺血性疾病、脊髓损伤、肝硬化、心血管病、股骨头坏死、肌营养不良、红斑狼疮、风湿等方面取得了突破性的进展及良好的治疗效果。

1.2 干细胞疗法在疾病康复医疗中的地位及优势

人的生老病死是一个自然规律。但是，疾病往往是在特定病因（包括

物理、化学和生物三大因素)作用下,从个别器官的损伤开始、然后扩展到多器官的病变,导致多器官衰竭。如果我们在发病早期,或者在少数组织病变情况下,及时加以修复再生,或者更新替换,那么病情可以逆转或改善,病人的生活质量可以提高,生命可以延续。同样,衰老虽然不可避免,是所有生物具有的特定生理过程,但衰老也是从组织器官功能的逐渐衰退开始的,也存在组织器官结构的改变或损伤。衰老过程常常伴随多种疾病的发生,而疾病又会进一步加速衰老的进程。最近的研究结果表明,疾病(尤其是慢性疾病)和衰老均可导致体内干细胞数量的明显减少。因此,激发机体本身的干细胞增殖或增强其存活能力,或在体外将干细胞扩增后再回输体内,将有效促进组织损伤的修复和延缓机体的衰老。

疾病的治疗应该包括三个阶段:诊断、治疗和康复。三者密不可分,缺一不可。从某种程度上讲,康复治疗对疾病的转归具有更为重要的意义。如果康复不好,将可能导致疾病的复发、慢性改变或部分组织器官功能的永久丧失。从干细胞的功能和机体康复过程的特点分析,干细胞在康复医疗中将具有非常重要的地位。干细胞疗法的本质就是为损伤组织提供种子细胞,改善损伤组织微环境,加速组织的损伤修复。在康复治疗阶段,疾病的病因已基本去除,损伤因素已大大减少,机体正处在修复(康复)的关键时期。这时用干细胞进行康复治疗,既可减少病因或损伤因素对干细胞的影响,又如“雪中送炭”,为机体及时提供修复的“种子”或“原材料”,将大大加速机体康复的过程。

理论上讲,干细胞疗法具有以下优点:①低毒性或无毒性,效果持久;②不需要完全了解疾病发生的确切机制;③细胞治疗的供体可以是自体,也可以是异体;④细胞治疗对于自然条件下难以修复的退行性或损伤性疾病具有确切的疗效,如心肌缺血、难治性溃疡和神经系统损伤等;⑤细胞治疗可以根治常规手段不能治疗的一些重大疾病,如造血干细胞移植治疗白血病、部分实体瘤和严重免疫缺陷性疾病等;⑥细胞治疗为免疫性疾病的治疗带来了新的希望,如系统性红斑狼疮、克罗恩病、多发性硬化和强直性脊髓炎等。

1.3 干细胞应用中应注意的问题

在干细胞疾病治疗或疾病康复治疗过程中，应该考虑以下几个问题：

1.3.1 干细胞的来源或状态是否是影响临床疗效的重要因素

鉴于疾病或康复治疗大部分情况是针对特定组织器官的损伤修复，而各个组织器官都存在其组织特异性干/祖细胞，因此理论上讲，不同的组织器官损伤选用不同组织来源的干细胞会具有更好的效果。但受到取材或技术限制，目前还不能做到这一点。间充质干细胞是一类特殊的干细胞，几乎可以从所有组织中分离获得，如脐带、胎盘、脂肪、骨髓、乳牙、经血等，并且可以在体外培养和大量扩增，因此可以看作一类通用型干细胞（详见第2章）。人体的组织器官均主要由实质细胞和间质细胞组成。实质细胞的功能差异决定了组织器官的功能不同，而间质细胞具有普遍性，主要作用是营养和支持实质细胞。从本质上讲，间充质干细胞是间质细胞的母细胞。因此也就不难理解，为什么可以从多种组织中分离得到间充质干细胞。由此推论，另一种通用型的干细胞应该是血管内皮祖细胞。因为几乎所有的组织器官都需要血液的供应，都存在血管内皮细胞。

1.3.2 就干细胞本身而言，影响细胞活性的主要因素是什么

如电脑的中央处理器、汽车的发动机一样，干细胞培养技术的核心是其培养体系，也就是培养基。这也是决定干细胞活性的一个关键因素。如同婴幼儿的奶粉一样，是普通奶粉还是配方奶粉，对婴幼儿的发育和身体健康具有重要作用。培养基对干细胞制品的标准化也起着关键作用。干细胞也有年轻和衰老之分，因此，细胞的代数也是影响干细胞活性的一个重要因素。理论上讲，细胞代数越靠前，干细胞的干性也越强。但是，我们在培养干细胞过程中，干细胞有从组织微环境到体外培养环境的一个调整和适应过程，一部分不适应的细胞会被淘汰，所以在前两三代，干细胞的

基因组不稳定,可能不宜临床应用。如通过核型分析我们发现,在前三代细胞中,干细胞存在异常核型的比例偏高。就间充质干细胞而言,临床应用的最佳代数应该在4~6代。

1.3.3 选择自体干细胞还是异体干细胞

从修复角度讲,选用自体干细胞更有优势,体现在不存在免疫排斥,更容易适应自体身体环境等。但也存在取材难、患病情况下干细胞数量减少,不容易分离培养等问题。考虑到间充质干细胞的通用性、低免疫原性和免疫调节功能,选用从脐带组织来源的异体间充质干细胞也具有现实的意义。

1.3.4 细胞输注途径、数量和周期如何确定

一般来讲,干细胞进入体内有以下五个途径:静脉输注;血管介入;病变部位直接注射;腔室内注射和蛛网膜下腔(腰穿)给药。选用哪种方式,应根据具体情况而定。如果病变部位确切,易于操作,建议病变部位直接注射为好,如糖尿病足的治疗,一般采用局部多点肌肉注射,在临床已经确定了很好的治疗效果。对于多组织、多器官功能的修复,如糖尿病或糖尿病伴有并发症的治疗,建议采用静脉输注治疗。对于神经损伤修复治疗,大多数医疗机构的生物治疗中心倾向于将干细胞经腰穿注射到脑脊液中。认为脑脊液中没有免疫细胞,注射的干细胞不容易被排斥,同时脑脊液的主要功能是营养神经,这样更有利于神经的修复。然而从另外一种角度考虑,经腰穿注入干细胞是否对神经修复具有更好的效果,还需要进一步的临床实践来验证。例如,与血液系统相比,脑脊液中几乎不存在细胞,可能其环境并不适合细胞的生存,注入其中的干细胞的存活率怎样,需要进一步分析。从临床应用情况看,经蛛网膜下腔注入干细胞引起发热的比例明显要高于经静脉注入。分析其原因,可能是经蛛网膜下腔注入细胞时会有一定数量的细胞死亡,从而引起坏死吸收热。此外,除营养神经外,脑脊液的另一个重要功能是维持颅压的稳定。在注射干细胞时,操作

不当可能会引起颅压的波动，因此也存在一定的风险。最近有研究发现，脑脊液还具有清理大脑垃圾的功能。研究发现，在休息时小鼠大脑运输管道的网络膨胀了 60%，增加了脑脊液的流动，从而清理了 β 淀粉蛋白等代谢废物^[8]。该研究成果被《科学》杂志评为 2013 年度全球科技十大突破之一。注入脑脊液中的干细胞是否影响该过程也不清楚。干细胞使用的数量和周期目前还没有统一的标准，可以参照相关的临床试验或根据情况自己确定并验证。

1.3.5 如何掌握最佳的治疗时机

疾病进程或组织损伤修复都是一个动态过程，干细胞疗法的目的就是帮助机体对抗疾病或修复损伤组织。因此，在疾病的进展中，或在机体本身对抗损伤的过程中，及时补充干细胞更有利于疾病治疗或损伤修复。损伤或病变的早期，损伤或病变区域微环境会比较恶劣，表现在缺血缺氧、氧化应激或炎症反应等多个方面，这时进行干细胞治疗可能不利于细胞的生存，影响治疗效果；而在损伤或病变的末期，自身修复已基本结束，损伤修复动态平衡基本停止，坏死组织或液化吸收，或纤维变性，这时用干细胞治疗效果将不会很明显。但是从“损伤-修复”的病理生理过程入手，我们可以对一些已经错过最佳治疗时机的患者，如病变部位已经纤维化或钙化，进行微小刺激，如针灸、电刺激等，或使用小剂量损伤性药物，再次人为造成局部的微小损伤，使损伤局部重新进入“损伤-修复”的动态过程（启动损伤修复机制），然后补充干细胞，将可能对失去最佳治疗时间的患者争取到新的机会，促进损伤组织的重新修复。

1.3.6 如何客观评价干细胞的临床疗效

目前大部分干细胞公司或临床生物治疗中心为了宣传需要，夸大干细胞疗效或只报道疗效显著的病例，缺乏系统的干细胞临床试验数据。干细胞并非万能药物，对任何病例都有效。如上所述，如果治疗时机掌握不好，可能达不到预期效果，相反还会有负面的效应。如最近研究报道，间充质