

国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

干细胞技术

裴雪涛

主编

化学工业出版社



国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

干细胞技术

裴雪涛 主编

化学工业出版社

·北京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

干细胞技术 / 裴雪涛主编. — 北京: 化学工业出版社, 2002.1

(高新技术科普丛书)
ISBN 7-5025-3609-4

I. 干… II. 裴… III. 干细胞-普及读物 IV. Q24-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 087020 号

高新技术科普丛书

干细胞技术

裴雪涛 主编

总策划: 陈逢阳 周伟斌

责任编辑: 郎红旗

责任校对: 郑捷

封面设计: 田彦文

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64918013

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市云浩印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 850×1168 毫米 1/32 印张 5 $\frac{3}{4}$ 字数 147 千字

2002 年 1 月第 1 版 2002 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3609-4/Q·14

定 价: 13.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《高新技术科普丛书》编委会

主任

路甬祥 中国科学院院长，中国科学院院士，
中国工程院院士

委员

汪家鼎 清华大学教授，中国科学院院士
闵恩泽 中国石油化工集团公司石油化工科学研究院教授，
中国科学院院士，中国工程院院士
袁 权 中国科学院大连化学物理研究所研究员，中国科学院院士
朱清时 中国科学技术大学教授，中国科学院院士
孙优贤 浙江大学教授，中国工程院院士
张立德 中国科学院固体物理研究所研究员
徐静安 上海化工研究院（教授级）高级工程师
冯孝庭 西南化工研究设计院（教授级）高级工程师

序

数万年来，人类一直在了解、开发、利用我们周围的自然界，同时不断地认识着自身，科学技术也从一开始就随着人类的生存需求而产生和发展着。人类发展史充分验证了邓小平“科学技术是第一生产力”的论断。科学技术的发展，促进了人类文明和社会的发展。

21世纪是信息时代，21世纪是生命科技的世纪，21世纪是新材料和先进制造技术迅速发展和广泛应用的世纪，21世纪是高效、洁净和安全利用新能源的时代，21世纪是人类向空间、海洋、地球内部不断拓展的世纪，21世纪是自然科学发生重大变革、取得突破性进展的时代。科学技术的发展、新技术的不断涌现，必将引起新的产业革命，对我国这样的发展中国家来说，既是挑战，也是机遇，而能否抓住发展机遇，关键在于提高全民族的科学文化水平，造就一支具有科学精神、懂得科学方法、具有知识创新和技术创新能力的高素质劳动者队伍。所以，发展教育和普及科学知识、弘扬科学精神、提倡科学方法是我们应对世纪挑战的首要策略。为此，1999年8月，江总书记在视察中国科学院大连化学物理研究所时进一步强调了科普工作的重要性：“在加强科技进步和创新的同时，我们应该大力加强全社会的科学普及工作，努力提高全民族的科学文化素质。这项工作做好了，就可以为科技进步和创新提供广泛的群众基础。”

为了普及和推广高新技术，化学工业出版社组织几位两院院士和专家编写了《高新技术科普丛书》。本套丛书的特点是：介绍当今科学产业中的一些高新技术原理、特点、重要地位、应用及产业化的现状与发展前景；突出“新”，介绍的新技术、新理论和新方法不仅经实践证明是成熟、可靠的，而且是有应用前景的实用技

术；力求深入浅出，图文并茂，知识性、科学性与通俗性、可读性及趣味性的统一，并充分体现科学思想和科学精神对开拓创新的重要作用。

《高新技术科普丛书》涉及与我国经济和社会可持续发展密切相关的高新技术，第一批9个分册包括绿色化学与化工、基因工程技术、纳米技术、高效环境友好的发电方式——燃料电池、最新分离技术（如超临界流体萃取、吸附分离技术、膜技术）、化学激光、生物农药等。本套丛书以后还将陆续组织出版多种高新技术分册。相信该套科普丛书对宣传普及科技知识、科学方法和科学精神，正确地理解、掌握科学，提高全民族的素质将会起到积极的作用。

洛角祥

2000年9月

前 言

完美地修复或替代因疾病、创伤、意外事故、衰老或遗传因素所造成的组织、肢体或器官的缺陷或伤残一直是人类的“梦想”及难以攻克的医学高峰。最新的研究表明，利用胚胎干细胞及组织（成体）干细胞的自我更新、高度增殖和多向分化的能力，结合现代生物医学、新材料科学及工程科学技术，在体外大量扩增和定向诱导、分化出所需要的靶细胞，并可体外构建成具有三维结构的组织，进而可“克隆”出结构与功能均较为复杂的器官，为细胞治疗、组织替代治疗、器官移植等提供新的技术途径。干细胞技术也可与基因工程技术相结合，利用外源基因导入、基因定点缺失与突变等进行更加有效的基因治疗，这为遗传病、肿瘤和衰老等疾病的治疗提供了新的思路。最终有可能使解决组织或器官的修复与替代这一难题的“梦想”成为现实。

干细胞是具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的细胞群体，即这些细胞可以通过细胞分裂维持自身细胞群的大小，同时又可以进一步分化成为各种不同的组织细胞，从而构成机体各种复杂的组织和器官。随着干细胞技术的发展以及干细胞本身所具有的特性，使得人类有可能在体外培养某些干细胞，定向诱导分化为我们所需要的各种组织细胞以供临床所需。以此为目的的干细胞工程学几乎涉及人体所有的重要组织和器官，也涉及人类面临的大多数医学难题，如心血管疾病，自身免疫性疾病，糖尿病，骨质疏松症，恶性肿瘤，肌肉、骨及软骨缺损，老年性痴呆，帕金森病，严重烧伤，脊髓损伤和遗传性缺陷等疾病的治疗。美国 PCUR 的调查表明：上述相关疾病中，直接受益于干细胞研究与应用并有望治愈的患者达 1.28 亿人次。我国的患者人数更是远远超过此一数字。

“干细胞的研究与应用”在 *Science*（《科学》杂志）公布的

1999 年世界十大科技进展中名列榜首；并于 2000 年再度入选世界十大科技进展。科学家发现，“取自人胚胎或骨髓的干细胞可用于培育不同的人体细胞、组织或器官，这有望成为移植器官的新来源。组织器官移植有可能成为 21 世纪人类攻克某些重大疾患（如心脑血管疾病、癌症、老年性疾病等）的根本措施。如果这种移植手段被人们普遍接受的话，有朝一日，干细胞将能用来治疗各种人类的疾病，包括神经损伤、心脏病、肝脏病等。”

干细胞生物学的研究与应用几乎涉及了所有的生命科学和生物医药学领域，除了在细胞治疗、组织器官移植、基因治疗中的重要意义外，还将在新基因发现与基因功能分析、发育生物学模型、新药开发与药效、毒性评估等领域产生极其重要的影响。同时，由于干细胞研究与应用中所涉及到的干细胞来源、人与动物细胞核物质的互换、克隆人等问题所引发的社会问题、伦理学问题等也备受各界人士的关注。

为此，本书汇集了部分工作在第一线的年轻科学家、博士后和博士生，以其掌握的最新信息、从事的最新研究、了解的最新技术，通过较为通俗的文字，就干细胞研究的主要领域及其最新进展作一概述，供从事干细胞及其相关领域的研究、开发、应用人员，以及关注此领域的政治家、科学家、社会学家、伦理学家和广大的民众参考。

参加编写工作的有（按章节顺序）：张怡堃、王冬梅、侯玲玲、高艳红、谢超、袁红丰、李艳华、李海民、王常勇、费振祥、范明等同志。

由于干细胞研究发展迅猛，新理论、新技术不断涌现，不同的观点也存在争议，故文中的“不妥”之处，可供商榷。

裴雪涛

2001 年 11 月于北京

内 容 提 要

本书系统地介绍了干细胞研究的基础理论及其临床应用前景。几乎涉及所有的干细胞种类：造血干细胞，间充质干细胞，神经干细胞，皮肤干细胞，胚胎干细胞，血管内皮干细胞，各种专能干细胞（肝脏干细胞、胰腺干细胞、肠上皮干细胞及生殖干细胞）。在内容上覆盖干细胞研究的起源和基本概念，干细胞分离、鉴别、培养和调控的实验技术，各种干细胞的生物学特性，干细胞的临床应用和相关领域的最新进展（干细胞与细胞治疗、基因治疗和组织工程的关系），以及干细胞研究的伦理学问题。

本书由活跃在科研一线的干细胞研究工作者执笔编著，有机地整合了关于干细胞基本理论和应用前景等方面的新进展，同时注意语言的通俗性和知识的普及性，具有“系统、新颖、易懂、实用”的特点。对于国内从事干细胞研究及临床应用、生物工程技术与开发的科技人员具有重要的指导作用，同时对相关交叉学科及普通读者也具有科普作用。

目 录

第 1 章 干细胞导论	1
1.1 干细胞研究的起源	1
1.2 什么是干细胞	2
1.3 干细胞的特征	3
1.4 干细胞的分类及存在部位	3
1.4.1 干细胞的分类	3
1.4.2 干细胞的存在部位	5
1.5 干细胞的鉴别	6
1.6 干细胞分化、发育及干细胞壁龛	7
1.6.1 干细胞分化发育的机制	7
1.6.2 干细胞分化发育的调控	8
1.6.3 干细胞的微环境 (干细胞壁龛)	9
1.6.4 干细胞分化的复杂性	9
1.6.5 干细胞的横向分化	10
1.7 细胞因子	10
1.8 干细胞的可塑性	11
1.9 干细胞工程及应用前景	13
1.10 干细胞的伦理和社会问题	15
参考文献	17
第 2 章 造血干细胞	20
2.1 何谓造血干细胞	21
2.2 造血干细胞的起源	22
2.3 造血干细胞的表面标志与分离纯化	23
2.4 造血干细胞的检测方法	26
2.5 造血干细胞的临床应用	27
2.5.1 造血干细胞移植	27
2.5.2 造血干细胞与细胞治疗	29

2.5.3 造血干细胞与基因治疗	30
2.6 造血干细胞的可塑性	31
2.6.1 从血液干细胞到肌肉细胞	31
2.6.2 从血液干细胞到肝脏细胞	32
2.6.3 从血液干细胞到神经细胞	32
2.6.4 从血液干细胞到血管内皮细胞	32
2.6.5 从血液干细胞到多组织上皮细胞	33
参考文献	33
第3章 间充质干细胞	35
3.1 间充质干细胞 (MSC) 的发现	35
3.2 间充质干细胞的生物学特性	36
3.2.1 间充质干细胞的特性	36
3.2.2 间充质干细胞与骨髓来源的基质细胞的比较	37
3.3 间充质干细胞的分离培养	38
3.4 间充质干细胞的分化潜能	39
3.5 间充质干细胞的应用前景	41
3.5.1 间充质干细胞在细胞替代治疗中的前景	42
3.5.2 间充质干细胞在基因治疗中的前景	45
参考文献	47
第4章 神经干细胞	50
4.1 神经干细胞的发现	50
4.2 神经干细胞的分离、培养和鉴定	52
4.2.1 神经干细胞的分离、培养及鉴定	52
4.2.2 神经干细胞的分布	52
4.3 影响神经干细胞增殖与分化的因子	53
4.3.1 FGF 对神经干细胞增殖分化的影响	53
4.3.2 EGF 对神经干细胞的影响	55
4.4 神经干细胞的分化潜能	56
4.5 神经干细胞的临床应用	57
4.5.1 脑内移植的历史	57
4.5.2 神经干细胞在转基因和脑组织修复中的应用	58
参考文献	62
第5章 皮肤干细胞	66

5.1 皮肤干细胞的发现及生物学特性	66
5.2 皮肤干细胞的分子标记	69
5.3 皮肤干细胞的分化调控	70
5.4 皮肤干细胞与基因治疗	73
5.5 组织工程皮肤	75
参考文献	78
第6章 胚胎干细胞	80
6.1 什么是胚胎干细胞	81
6.2 如何分离胚胎干细胞并建系	82
6.3 胚胎干细胞引导分化与发育	86
6.4 胚胎干细胞应用的潜力	88
6.4.1 揭示人及动物的发育机制及影响因素	88
6.4.2 药学研究方面	89
6.4.3 细胞替代治疗和基因治疗的载体	90
6.5 胚胎干细胞研究面临的难题与挑战	94
6.6 人胚胎干细胞的伦理之争	96
参考文献	98
第7章 血管内皮干细胞	100
7.1 干细胞能修复一个受损的心脏吗	100
7.2 血管内皮干/祖细胞的鉴定	106
7.3 血管内皮干/祖细胞的动员	109
7.4 内皮干/祖细胞与疾病治疗	111
7.4.1 临床肢体缺血的治疗	111
7.4.2 冠状动脉疾病的治疗	113
7.4.3 人工血管内皮化	113
7.4.4 组织工程心脏、血管和瓣膜	115
7.4.5 基因治疗导向载体和靶细胞	116
7.4.6 改善糖尿病人的血管形成能力	116
7.4.7 肿瘤血管生成	116
7.4.8 心脏修复	117
7.5 问题与展望	117
参考文献	117
第8章 专能干细胞	121

8.1	肝脏干细胞	121
8.1.1	肝脏的发生	121
8.1.2	肝脏的再生	122
8.1.3	来源于骨髓的肝前体细胞	123
8.1.4	来源于神经组织的肝前体细胞	124
8.2	胰腺干细胞	125
8.2.1	胰腺的发生	125
8.2.2	胰岛细胞的再生	126
8.2.3	胰腺干细胞的表面标志及相关蛋白	126
8.2.4	胰腺干细胞的体外扩增及分化	127
8.2.5	今后需解决的问题及展望	127
8.3	肠上皮干细胞	128
8.3.1	肠上皮的组成	129
8.3.2	隐窝干细胞	129
8.3.3	肠上皮干细胞的分裂	129
8.3.4	肠上皮干细胞的微环境	130
8.4	原始生殖细胞与生殖干细胞	131
8.4.1	原始生殖细胞 (PGC)	131
8.4.2	原始生殖细胞的末路	133
8.4.3	生殖干细胞 (GSC)	133
	参考文献	135
第9章	干细胞与基因治疗	140
9.1	基因治疗的基本原理	140
9.2	干细胞的生物学特性	145
9.3	干细胞基因治疗的靶标 (Target)	148
9.4	干细胞基因治疗的适应症	149
9.4.1	造血干细胞基因治疗	149
9.4.2	神经干细胞基因治疗	150
9.4.3	间充质干细胞基因治疗	151
9.4.4	内皮祖细胞基因治疗	152
9.4.5	表皮干细胞基因治疗	153
9.4.6	胚胎干细胞遗传修饰	153
9.5	干细胞基因治疗带来的伦理学问题	153

参考文献	154
第 10 章 干细胞与组织工程	157
10.1 组织工程学——一门新兴交叉学科	157
10.1.1 概述	157
10.1.2 国内外研究现状	159
10.2 组织工程研究面临种子细胞来源难题	160
10.3 干细胞作为组织工程种子细胞的研究现状	161
10.3.1 胚胎干细胞研究	161
10.3.2 组织干细胞研究	163
10.3.3 干细胞定位和分离	166
10.3.4 干细胞扩增	166
10.3.5 干细胞移植	166
10.4 挑战及展望	167
参考文献	168

第 1 章 干细胞导论

生命科学是 20 世纪发展最为迅猛的学科之一，已成为自然科学中最为引人注目的领域。在 1999 年末美国 *Science*（《科学》杂志）公布的年度世界十大科学成果评选中，“干细胞研究的新发现”荣登十大科学成果之首，而举世瞩目、耗资巨大的人类基因组计划工程却屈居第二。干细胞研究何以受到如此青睐？科学家对此作出这样的评价是基于干细胞研究对人类生命健康的重大意义。

组织和器官的损伤或功能衰竭是人类健康面临的一大难题，并由此用去美国年度医疗经费总额的一半。对组织和器官的损伤或功能衰竭的治疗措施包括：移植（人或异种移植）、外科修复、人工假体、机械装置，在少数情况下也可选用药物治疗。然而，上述治疗方案最终仍难以修复受到损伤的组织、器官或使其功能得到长期恢复。科学家们在山穷水尽疑无路之后，便把目光落在干细胞的研究上。细胞是人体结构和功能的基本单位，用途广泛，涉及许多医学领域，20 世纪 90 年代以来，分离和体外培养各种来源干细胞的技术不断成熟，引发了新一轮的干细胞研究热潮。1998 年，分离人类胚胎干细胞并在体外培养首次获得成功；1999 年 1 月，神经生物学家 Bjornson 等在著名杂志 *Science* 上发表了一篇论文，报道他们用神经元干细胞在接受亚致死量照射毁髓处理的小鼠中实现造血重建的研究结果；1999 年 9 月，HSC 的关键性表面标志物被发现。干细胞生物学领域这些引人注目的进展立即激起了生命科学界的强烈反响。干细胞研究具有不可估量的医学价值，将促使科学家们重新认识细胞生长、分化、生物发育机制等基本生命规律。

1.1 干细胞研究的起源

“干细胞”一词最初是在 19 世纪的生物学文献中出现，像许多

其它的生物学名词一样在许多文献中被引用至今，并随着研究的深入而被赋予了新的内涵。1896年，E.B.Wilson 在关于论述细胞生物学的文献中第一次应用这个名词，专门用来描述存在于寄生虫如蠕虫、线虫、蛔虫等生殖系的祖细胞。当时人们认为干细胞只是能够产生子代细胞的一种较原始的细胞。随着科学的进步和实验工具的发展，人们对干细胞的认识也逐渐深入。1983年 Sulston 在文献中记录，从最近的对线虫细胞系的研究中清楚地表明生殖系祖细胞的发育潜能每个连续的分裂过程中发生了明显的改变，结果是早期的细胞分裂的产物仍保持了有关亲代分裂球的特性，并证明具有自我更新的能力，而这一点正是目前所认为的干细胞的特征，而非早期的细胞系的特征，此时，对干细胞才有了较全面的认识。在1967年，美国华盛顿大学的多纳尔·托马斯发表报告称，如果将正常人的骨髓移植到病人体内，可以治疗造血功能障碍。自此，对干细胞临床应用的研究从血液系统开始。1998年11月，美国威斯康星大学的科学家在 *Science* 杂志报告说，他们已成功地将人类胚胎干细胞在体外生长和增殖，这带动了世界范围内的干细胞研究热潮。此项进展使科学家们看到了干细胞生物工程的曙光：在体外培育所需的细胞、组织、器官，以取代病人体内的损坏细胞、组织、器官。

1.2 什么是干细胞

目前，干细胞研究被新闻媒体频繁报道，不但激起了从事生命科学人员的极大热情，同时也引起了商业效应，这一切不禁让人对“干细胞”一词浮想联翩。面对各方说法，人们发出了这样的疑问：干细胞究竟是什么，它到底拥有什么样的魔力？

众所周知，大多数动物出生后，器官和组织在生长发育过程中伴随体积的增大，不再产生其它类型细胞的发育和分化，而大多是为了维持机体的平衡。在生命过程中，有些细胞需要不断地更新，例如皮肤、小肠和血液细胞，而干细胞群的功能即是控制和维持细胞的再生。干细胞 (Stem cell, SC) 的“干”(音 gàn)，译自英文“Stem”，意为“树”、“干”和“起源”。类似于一棵树木可以长出

树杈、树叶，开花和结果等。干细胞的定义多年来不断进行修正。大多数生物学家和医学家认为干细胞是一类具有自我更新与增殖分化能力的细胞，能产生表现型与基因型和自己完全相同的子细胞，同时还能分化为祖细胞。通俗地讲干细胞是指尚未发育成熟的细胞，它具有再生为各种组织、器官的潜能，医学界称其为“万用细胞”。很多疾病，像心肌梗死、糖尿病、帕金森病等，均涉及细胞（如脑细胞、心肌细胞、胰岛细胞）的死亡。如果医生能将干细胞分离并使它们向特定的方向分化，就可以用健康组织替代病变组织。美国威斯康星大学的科学家从1998年起已设法分离出胚胎干细胞，并使其生长成为神经细胞、肌肉细胞、骨细胞等，尽管过程还不能控制，但这仍给人们带来了希望。

1.3 干细胞的特征

在细胞分化的过程中，细胞往往由于高度分化而完全失去了再分裂的能力，最终衰老死亡。机体在发展适应过程中为了弥补这一不足，保留了一部分未分化的原始细胞，称之为干细胞。一旦生理需要，这些干细胞可按照发育途径通过分裂而产生分化细胞。干细胞有以下特点：①干细胞本身不是终末分化细胞（即干细胞不是处于分化途径的终端）；②干细胞能无限增殖分裂；③干细胞可连续分裂几代，也可在较长时间内处于静止状态；④干细胞分裂产生的子细胞只能在两种途径中选择其一——或保持亲代特征，仍作为干细胞；或不可逆地向终末分化。由于细胞质中的调节分化蛋白不均匀地分配，使得一个子细胞不可逆地走向分化的终端成为功能专一的分化细胞；另一个保持亲代的特征，仍作为干细胞保留下来。分化细胞的数目受分化前干细胞的数目和分裂次数的控制。可以说，干细胞是具有多向潜能和自我更新特点的增殖速度较缓慢的细胞。

1.4 干细胞的分类及存在部位

1.4.1 干细胞的分类

干细胞具有自我更新（Self-renewing）的能力，在一定条件