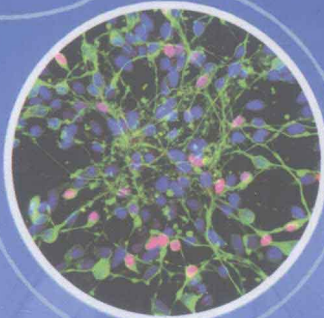


高等医学院校教材
供临床医学等专业用

主编 丁 斐 刘 伟 顾晓松

再生医学



人民卫生出版社

中国医药出版社

CHINA MEDICAL PRESS

再生医学

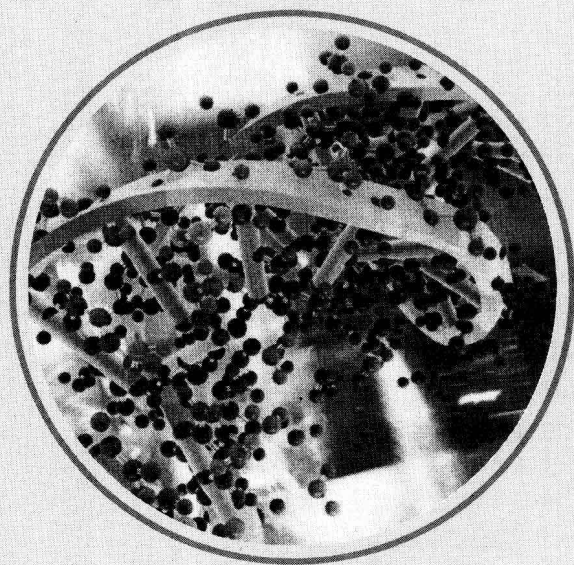
再生医学

中国医药出版社

再生医学

主 编 丁 斐 刘 伟 顾晓松

副主编 金 岩 周国民 柏树令
管又飞 解慧琪 曾园山



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

再生医学/丁斐等主编. —北京: 人民卫生出版社,
2012. 3

ISBN 978-7-117-15339-3

I. ①再… II. ①丁… 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(2011)第 273698 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!

再 生 医 学

主 编: 丁斐 等

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: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 25

字 数: 619 千字

版 次: 2012 年 3 月第 1 版 2012 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15339-3/R · 15340

定 价: 59.00 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)

编委

(按姓氏笔画排序)



- | | |
|---------------------|---------------------|
| 丁 斐 (南通大学) | 胡 文 (南通大学) |
| 王志伟 (南通大学) | 胡 楠 (南通大学) |
| 王勇军 (南通大学) | 胡宝洋 (复旦大学) |
| 邓宏魁 (北京大学) | 柏树令 (中国医科大学) |
| 田晓红 (中国医科大学) | 项 鹏 (中山大学) |
| 刘 伟 (上海交通大学) | 侯伟健 (中国医科大学) |
| 刘建华 (中山大学) | 洪天配 (北京大学) |
| 许文荣 (江苏大学) | 顾晓松 (南通大学) |
| 杨宇民 (南通大学) | 钱 茜 (江苏大学) |
| 邱小忠 (南方医科大学) | 郭家松 (南方医科大学) |
| 汪小华 (苏州大学) | 唐 亮 (中国人民解放军第四军医大学) |
| 张 琦 (南通大学) | 曹谊林 (上海交通大学) |
| 张勇杰 (中国人民解放军第四军医大学) | 曾园山 (中山大学) |
| 陈 钟 (南通大学) | 甄作均 (佛山市第一人民医院) |
| 陈运贤 (中山大学) | 解慧琪 (四川大学) |
| 范 军 (中国医科大学) | 蔡 颀 (深圳大学) |
| 金 岩 (中国人民解放军第四军医大学) | 管又飞 (北京大学) |
| 周广东 (上海交通大学) | 潘 峰 (中国医科大学) |
| 周国民 (复旦大学) | 魏 蕊 (北京大学) |
| 周泉生 (苏州大学) | |

前言



20 世纪 90 年代以来,随着细胞生物学、分子生物学、免疫学和遗传学等基础学科的迅猛发展,以及干细胞和组织工程技术在现代医学基础研究和临床中的应用,使得现代再生医学已初步显示出良好的发展前景。再生医学是一门新兴的学科,涉及细胞分化与调控、干细胞、组织工程、组织器官移植与功能重建;也涉及生物学、医学、材料学等相关学科的交叉内容,是生命科学、医学、生物工程学、材料科学、化学等领域中发展快速并最具活力和潜力的领域。再生医学旨在探索再生的机制,结合高新生物技术应用用于组织器官损伤后的修复与功能重建。

在国际上,再生医学已经成为当今生物学和医学关注的焦点和研究的热点。在国内,再生医学的重要性已引起相关学者的高度重视,并已取得一些研究成果。本教材编写内容反映当今国内外再生医学的现状与趋势,从再生医学的原理与基础知识,到再生医学新技术新产品及其临床应用分别予以阐述。全书共 18 章,其中 1 至 6 章重点介绍再生医学原理与基础知识,7 至 18 章侧重介绍再生医学新技术新产品及其临床应用。本教材适用于生命科学、医学、生物工程、材料科学、化学等专业的本科生、研究生;也适用于相关专业的教师、研究人员、医生和工程技术人员。

本教材参编人员来自南通大学、上海交通大学、北京大学、复旦大学、中国医科大学、四川大学、解放军第四军医大学等全国十多所高校,长期从事再生医学相关研究,其中多数人曾主持国家 973 计划、863 项目和国家自然科学基金项目或是这些项目的主要参加者,他们已在国际 SCI 杂志发表较多的系列论文,并获得了多项发明专利,相关高新技术产品的研发与应用正在深入推进。

限于编者的经验和水平,本书如有不当或疏漏之处,恳请同行和读者及时提出宝贵意见并批评指正。

主 编

2011 年 12 月 12 日

目 录

第一章 再生医学概论	1
第一节 再生医学的一般概念	1
一、再生医学的定义	2
二、再生医学与组织工程和干细胞的关系	2
第二节 再生医学的发展历史和研究现状	3
一、再生医学的发展历史	3
二、我国再生医学的研究现状	7
第三节 再生医学的生物和分子基础	8
一、再生的生物学机制	9
二、再生的模式	10
三、再生中的生物分子和信号转导	10
四、影响再生的因素	11
第四节 再生医学的基本方法和策略	12
一、细胞移植	13
二、人工组织	14
三、原位诱导	14
第五节 再生医学需要解决的问题和发展趋势	15
一、再生医学需要解决的问题	15
二、再生医学的发展趋势	16
第二章 再生的生物学机制	18
第一节 再生的进化起源	19
一、再生现象是最基本的、保守的无性繁殖	19
二、再生发生在生物有机体的不同水平	19
三、再生是特殊的进化现象	20
四、不同动物再生能力的比较	21
五、再生现象的起源和维持	22
第二节 组织水平的再生机制	24
一、脊椎动物组织水平的再生机制	25
二、组织再生中影响去分化与转分化的因素	27

三、生长因子与创伤修复	28
四、再生能力的细胞信号转导途径	29
五、免疫与再生	32
第三节 组织(器官)重建	34
一、发育中的位置记忆(信息)	34
二、再生中的位置记忆	34
三、组织或器官的重建	35
第三章 干细胞与再生医学	38
第一节 概述	38
一、干细胞的基本特性	38
二、干细胞的分类	39
三、干细胞研究及应用	40
第二节 胚胎干细胞	41
一、胚胎干细胞的特性	41
二、人胚胎干细胞研究	42
三、人胚胎干细胞分化	43
四、人胚胎干细胞研究的挑战与对策	44
第三节 成体干细胞	45
一、成体干细胞研究历史	45
二、成体干细胞的鉴定	46
三、成体干细胞的应用	46
四、成体干细胞的可塑性与横向分化	46
五、成体干细胞与胚胎干细胞的比较	47
六、主要成体干细胞	48
第四节 细胞的重编程与转分化	50
一、卵细胞和卵母细胞的核移植	51
二、细胞核重编程的效率	51
三、细胞核重编程的机制	52
四、细胞融合与细胞提取物	52
五、诱导多能性	53
六、细胞的跨谱系转变	53
七、蛋白质-DNA 的相互作用	53
八、展望	54
第五节 干细胞的再生医学研究现状	55
第四章 组织工程与再生	56
第一节 生物材料与组织工程	57
一、支架材料构建的基本原则和策略	57
二、常用支架材料的种类和来源	57

第二节 组织工程支持细胞	60
一、支持细胞的基本要求与种类	61
二、干细胞	61
第三节 组织工程相关的细胞外基质和生长因子	67
一、组织工程相关的细胞外基质	67
二、组织工程相关的生长因子	70
第四节 生物反应器在组织工程中的应用	77
一、生物反应器的基本原理	78
二、生物反应器的种类	78
三、生物反应器的应用技术	80
第五章 组织器官移植与功能重建	83
第一节 组织器官移植的基本理论	83
一、常见的组织器官移植	83
二、组织器官移植存在的问题	86
三、组织器官移植的新途径	87
第二节 组织器官移植的原则与规范	88
一、供者的选择	89
二、受者的选择	91
三、组织相容性配型	94
四、移植物获得和保存的低温原则	94
五、移植免疫	95
六、免疫抑制	96
第三节 组织器官移植后生理性能重建	97
一、生理性能重建的机制	97
二、影响生理性能重建的因素	97
三、组织器官移植术后并发症	99
四、实现组织器官生理性能重建的措施	100
第四节 移植物的体血管形成与功能重建	101
一、移植物的血管生成	101
二、移植物的功能重建	103
第六章 再生医学面临的挑战	105
第一节 标准化组织工程产品的生产	105
一、组织工程产品	106
二、组织工程产品标准化的研究	107
三、标准的分类	108
第二节 免疫排斥反应	108
一、免疫排斥反应的机制	108
二、移植排斥反应的类型	109

三、排斥反应的特殊情况	110
四、移植排斥反应的防治原理	110
五、诱导移植耐受的实验研究	112
第三节 伦理学问题	113
一、应区别对待治疗性研究	113
二、再生医学与伦理学的发展	114
第四节 法律法规的健全	115
一、关于法律的思考	115
二、我国的法律法规	115
三、需要法律界定的问题	116
第七章 皮肤再生	118
第一节 皮肤的组织结构	118
一、表皮	118
二、基底膜	119
三、真皮	119
四、皮下组织	119
五、皮肤的附属器	119
六、皮肤的老化与再生	121
第二节 皮肤的发生	121
一、皮肤的发生	122
二、皮肤附属器的发生	122
第三节 皮肤创伤愈合	123
一、创伤愈合过程	123
二、创伤愈合的细胞外基质调控	125
三、创伤愈合的生长因子调控	126
第四节 皮肤再生相关干细胞	127
一、表皮干细胞	127
二、真皮多能干细胞	128
三、毛囊干细胞	129
四、外周血循环成纤维细胞	130
第五节 组织工程皮肤	131
一、组织工程皮肤的研究进展	131
二、组织工程皮肤产品发展史	133
第八章 骨再生	135
第一节 骨的基本结构和功能	135
一、骨的基本结构	135
二、骨组织的组成	136
三、骨的发生	138

四、骨的生长、改建与修复	139
五、影响骨生长发育的因素	139
第二节 生长因子与骨再生	140
一、骨生长因子及其生物学特性	141
二、生长因子的作用机制	143
三、生长因子的协同作用	143
第三节 细胞工程骨的种子细胞	144
一、成骨细胞的组织来源	145
二、不同来源成骨细胞的培养方法	145
三、成骨细胞的生物学特性	145
四、成骨细胞的细胞社会学特性	146
第四节 细胞工程骨的支架材料	148
一、复合支架材料	148
二、支架材料的表面修饰	149
三、仿生支架材料	150
四、纳米支架材料	150
五、支架材料的三维成型	151
六、展望	151
第五节 组织工程骨的临床应用	151
一、组织工程产品临床应用的基本条件	152
二、组织工程骨的临床应用	154
三、骨组织工程研究中有待解决的问题	155
第九章 软骨再生	157
第一节 软骨的基本结构和组织发生	157
一、软骨的基本结构、组成和功能	157
二、软骨的发育与生长	158
第二节 软骨的损伤和再生	159
一、软骨的损伤	159
二、软骨的再生和移植	161
三、软骨再生和生长因子	161
第三节 组织工程技术再生软骨	164
一、软骨组织工程发展历史	165
二、软骨组织工程研究现状	166
三、软骨组织工程未来的发展方向	171
第十章 肌与肌腱再生	172
第一节 骨骼肌再生	172
一、骨骼肌的结构和功能	172
二、骨骼肌损伤及愈合	173



三、肌卫星细胞及其微环境在骨骼肌再生中的作用	175
四、干细胞在骨骼肌再生中的作用	176
五、力学刺激在骨骼肌再生中的作用	177
六、组织工程化骨骼肌构建	177
七、干细胞移植再生骨骼肌	179
第二节 肌腱再生	180
一、肌腱及韧带的结构和功能	180
二、肌腱损伤模式	181
三、肌腱损伤的自然愈合过程	181
四、组织工程肌腱/韧带构建及组织缺损的修复	182
五、肌腱和韧带损伤的再生治疗	187
 第十一章 心肌再生	 190
第一节 心肌的结构和功能	190
一、心肌的结构	190
二、心肌的功能	191
第二节 细胞移植与心肌再生	191
一、干细胞移植	191
二、骨骼肌卫星细胞移植	195
三、心肌细胞移植	196
第三节 人工心肌的构建和应用	197
一、人工心肌的构建	197
二、人工心肌的应用	199
 第十二章 神经再生	 201
第一节 周围神经再生	201
一、周围神经结构特点与再生基本过程	201
二、促进周围神经再生的策略	203
三、周围神经组织工程研究及应用	205
第二节 中枢神经系统再生	213
一、脊髓损伤与再生的生物学基础	213
二、脊髓再生研究	214
 第十三章 血管再生	 218
第一节 血管的结构和功能	218
一、血管的类型和结构	218
二、血管活性物质与血管功能	220
三、血管结构和功能的失常与疾病发生	221
第二节 血管发生和新生及其分子调控机制	222
一、胚胎和成体的血管发生与血管新生	223

二、血管发生和血管新生的分子调控机制	224
第三节 细胞移植与血管再生	226
一、各种用于血管再生的干细胞	227
二、人血管干/祖细胞工程与血管再生简介	228
三、临床干细胞移植和血管再生	229
第四节 人工血管移植与血管重建	229
一、血管重建方法	229
二、临床对人造血管的要求	230
三、组织工程与组织工程血管	230
第十四章 胰腺再生	234
第一节 胰岛解剖学	234
第二节 胰腺的发育和再生	234
一、胰腺的胚胎发育	235
二、腺泡的再生	235
三、胰岛的再生	235
第三节 胰岛损伤及其治疗对策	237
第四节 胰腺移植和胰岛移植	237
一、胰腺移植	237
二、胰岛移植	238
第五节 胰岛再生的策略	239
一、胰岛再生的体外策略	239
二、胰岛再生的体内策略	245
第十五章 肝脏再生	249
第一节 肝脏的结构和功能	249
一、肝脏的解剖	249
二、肝脏的功能	250
三、肝脏结构与功能关系	251
第二节 肝脏的再生过程	251
一、代偿性增生后再生	251
二、通过干细胞途径的损伤引起的再生	255
三、肝细胞大小和生长潜势的异质性	256
第三节 肝脏的再生治疗	256
一、肝细胞移植	256
二、人工肝支持系统	261
第十六章 牙齿再生	266
第一节 牙齿发育	266
一、牙齿组织的发育起源及形态发生	267

二、牙齿发育中的基因调控	268
第二节 组织工程牙齿	273
一、组织工程牙胚	273
二、组织工程牙本质、牙髓及其复合体	273
三、组织工程釉质	275
四、组织工程牙根	275
五、全牙组织工程	275
第三节 牙周再生	276
一、牙周膜干细胞介导的牙周再生及其调控	276
二、牙周组织工程	278
第十七章 角膜再生	280
第一节 角膜缘干细胞和眼表重建	280
一、人类角膜干细胞的位置及其功能	280
二、LSCs 的标志物	281
三、LSCs 移植重建角膜上皮	282
第二节 组织工程学重建角膜	286
一、角膜的结构和功能	286
二、角膜基质的构建	287
三、角膜上皮和角膜内皮的构建	290
四、三维角膜重建	290
第十八章 再生医学研究进展	293
第一节 皮肤再生医学研究	294
第二节 神经组织再生医学研究	296
一、周围神经损伤的治疗	296
二、脊髓损伤的治疗	299
第三节 肝脏和胰腺再生医学研究	303
一、再生医学治疗与肝脏	303
二、再生医学治疗与胰腺	306
第四节 肌肉骨骼系统的再生医学研究	307
一、骨骼肌的再生	308
二、骨的再生	309
三、关节软骨的再生	310
第五节 心血管组织的再生医学研究	311
一、促进心肌细胞再生的外源性细胞因子	311
二、细胞移植	312
三、组织工程	316
四、人工心脏	318
第六节 胚胎和成体干细胞治疗的应用	319



一、干细胞的来源	320
二、干细胞的临床应用潜能	322
三、结论和展望	327
参考文献	329
英中文缩略词对照	374

再生医学概论

地球上大部分的生物都具有再生身体某一部分的能力,但随着物种进化,包括人在内的高等动物,逐渐失去了重新生成肢体或重要器官的能力,取而代之的是炎症反应和瘢痕形成。但是人体仍然具有潜在的再生能力,能选择性再生某些细胞和组织,如骨髓、肝脏、表皮等。

随着生物学、材料学、医学、工程学等多学科的迅猛发展和相互交叉,形成了“再生医学”(regenerative medicine)这门交叉前沿学科,其研究的最终目标就是尽可能减少瘢痕组织的形成和扩展再生能力,对损伤和老化的组织与器官进行有效修复与功能性再生。

组织器官再生是人类几千年来梦想,为实现这个梦想人们一直都在进行着不懈的努力。虽然,现代医学取得了许多突破性的进展,损伤组织和器官的修复与功能重建仍然是医学和生物界的重大难题。全世界每年都有大量遭受创伤或疾病困扰的患者丧失了重要器官的功能并迫切希望得到器官移植。从外科学发展的角度来看,组织器官的损伤修复已经从切除(resection)、修复(repair)、替代(replacement)进入到再生(regeneration)阶段。如何采用现代医学科技,使受损组织和器官再生或在体外构建完整的组织器官,并获得相应生物学功能成为研究的热点问题。

再生医学以干细胞(stem cells)、再生生物学、发育生物学和组织工程学等研究为基础,超越了传统的移植和取代疗法,在多方面取得了长足的进展,为生命科学带来了一场意义深远的医学革命。再生医学的发展为严重损伤或自体不能修复功能的慢性疾病的患者提供了新的治疗方法,为患者功能恢复带来了希望。包括心脏病,骨质疏松,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),帕金森病(Parkinson's disease, PD),亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD),严重烧伤,脊髓损伤,出生缺陷以及糖尿病等在内的很多医学领域都需要再生技术的支持。再生医学的发展同时也带动了上述各学科向应用领域的发展以及交叉合作。

世界各地已经建立了多个再生医学方面的研究中心,在干细胞、人工组织、器官移植等方面都取得了突破性的研究成果,同时在临床应用以及商业化生产方面获得了初步的成功。虽然在此过程中仍然存在许多问题,如技术性问题、伦理道德问题等,但随着研究的深入开展,再生医学必然会成为医学发展史上一个新的里程碑。

第一节 再生医学的一般概念

虽然再生医学的历史非常悠久,但“再生医学”这一名词的提出仅仅只有 20 年左右的时

间。目前,关于再生医学的概念还没有统一的认识,与组织工程(tissue engineering)、干细胞生物学等学科存在一定程度的交叉。但随着医学科学的发展,再生医学已经逐渐形成一门独立的学科。

一、再生医学的定义

再生医学是研究组织再生的一门科学。一般认为,再生医学是指通过研究机体正常的组织特征与功能、受创伤后修复与再生机制及干细胞分化机制,寻找有效的生物治疗方法,促进机体自我修复与再生,或构建出新的组织与器官,以改善或恢复损伤组织和器官功能的科学。也有人认为,再生医学是利用生物学及工程学的理论和方法,创造出丢失或功能损害的组织和器官,使其具备正常组织和器官的结构和功能。

再生医学的研究主要包括了组织工程、干细胞和生长因子3个方面。其核心和终极目标是修复或再生各种组织和器官,解决因疾病、创伤、衰老或遗传因素造成的组织器官缺损和功能障碍。

二、再生医学与组织工程和干细胞的关系

(一) 再生医学与组织工程的关系

组织工程一词诞生于80年代后期,与再生医学之间的科学分界并不十分明确。组织工程的概念是由美国的化学工程师 Robert Langer 和临床医师 Joseph P. Vacanti 提出的,是指应用工程学和生命科学的原理和技术,在正确认识哺乳动物的正常及病理两种状态下结构与功能关系的基础上,研究、开发用于修复、维护、促进人体各种组织或器官损伤后的功能和形态生物替代物的一门新兴科学。种子细胞、生物材料、组织构建是组织工程的3个基本要素。组织工程通过采用各种种子细胞和生物材料在体外进行组织构建,再造各种人工组织或器官,它涉及生命科学、材料学和工程学等多个领域。20世纪90年代,由于临床医生、工程学家以及企业科学家的共同努力,极大地推动了组织工程的发展,但基础生物学研究还比较缺乏。直到90年代中期,对于干细胞以及其他祖细胞关注逐渐增多才开始形成再生医学的概念。

国际再生医学基金会(International Foundation Regenerative Medicine, IFRM)明确把组织工程定为再生医学的1个分支。但由于组织工程的内涵不断扩大,包括干细胞治疗、细胞因子和基因治疗等能引起组织再生的技术和方法均被列入组织工程的范畴,因而两者常混用。

通常认为,组织工程是实现再生医学的重要工具和治疗手段。再生医学包含了组织工程领域以及传统工具以外的方法和策略。组织工程和再生医学的终极目标相同,都是为患者提供功能性组织和器官,而组织工程更多用来指以体外培养物替代组织器官。目前,多种生物材料已经成功应用于人工骨和关节、人工晶体、医用导管、人工心脏瓣膜以及血管支架,人造肺、心脏、肝、肾和角膜等各种人工器官也在大力研究开发之中,但在种子细胞的获得和培养、细胞与支架材料之间的相互作用等方面还有待于深入研究。

(二) 再生医学与干细胞的关系

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,在一定条件下,可以分化成多种功能细胞,在胚胎发育、组织更新和修复过程中扮演着关键的角色。干细胞生物学是近年来生命科学研究中进展最为迅速的领域之一,在细胞治疗、组织器官修复、发育生物学、药学等领域都有着广阔的应用前景,是再生医学的基础。1968年,美国明尼苏达大学医学中心首次采用骨