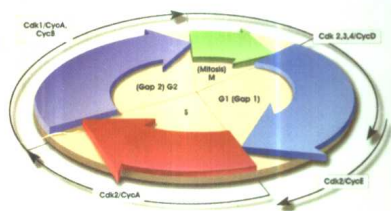
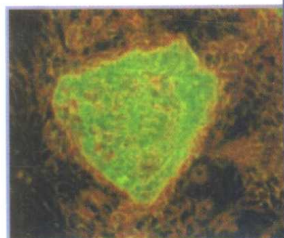


干细胞研究

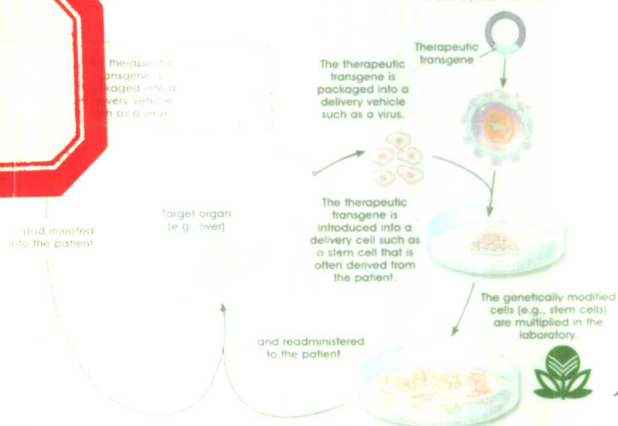
进展与未来



主编 Ruth Kirschstein Lana R. Skirboll
主译 陈 英 原 林
审校 朴英杰 钟世镇



CELL-BASED DELIVERY



人民卫生出版社

干细胞研究

进展与未来

主编 Ruth Kirschstein Lana R. Skirboll

主译 陈 英 原 林

审校 朴英杰 钟世镇

译者(以翻译章节先后为序)

黄 涛 李佩英 付文玉 路艳蒙

胡庆柳 戴景兴 李鉴轶 刘晓静

廖 华 霍霄鲲 吴玉鹏 乔东访

杨迎暴 徐锡金 王启伟 王万山



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

干细胞研究进展与未来/(美)基尔希斯坦(Kirschstein, R.), (美)斯基尔布尔(Skirboll, L. R.)主编;
陈英, 原林主译. —北京: 人民卫生出版社, 2003
ISBN 7-117-05318-6

I. 干… II. ①基… ②斯… ③陈… ④原…
III. 干细胞-研究-进展-世界 IV. Q24-11

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 110025 号

干细胞研究进展与未来

主 译: 陈 英 原 林

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂(富华)

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 10.25

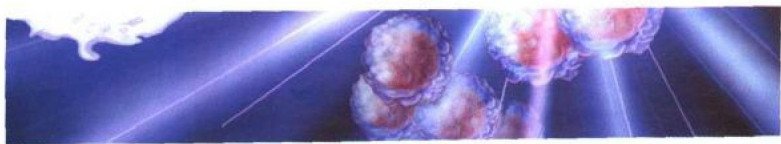
字 数: 250 千字

版 次: 2003 年 2 月第 1 版 2003 年 7 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05318-6/R·5319

定 价: 40.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



译者的话

组织工程学作为生物工程的主要内容之一，是继细胞生物学和分子生物学之后，生命科学发展史上又一新的飞跃。它意味着医学将走出器官移植的范畴，步入制造组织和器官的新时代。“组织工程”一词是美国国家科学基金会於一九八七年正式提出和确定的。组织工程学是一个崭新的概念，它的科学意义不仅在于为解除病人痛苦提供了一种新的治疗方法，更主要的是提出了复制组织、器官的新思想，它标志着“生物科技人体时代”的到来，是“再生医学的新时代”，是一场深远的医学革命。

组织的再生要求有三个基本的生物学因素参与，即细胞、细胞外基质和生物材料，这也是当今组织工程研究中的三大课题。将人体某部分的组织细胞进行人工培养繁殖，扩增千万倍。把这些细胞种植和吸附在一种生物材料的支架上，然后一并移植到人体内所需要的部位。在组织工程中，用这些材料制成的各种三维结构的细胞培养载体，即支架，可以在细胞再增殖过程中，便于细胞外基质提供营养物质，进行氧和二氧化碳交换，并排泄废料，而它自身却又逐渐被人体降解、吸收和排泄，最后就形成了有特定功能和形态的新的组织和器官，达到

修复和再造的治疗目的。

作为组织工程三要素之一,干细胞研究以及用干细胞技术来修复损伤组织和器官。干细胞生物工程是最近3年才兴起的生命科技领域。因为干细胞具有分化多种细胞,形成多种组织的潜能,人们希望用干细胞技术来治疗各种组织坏死性疾病。科学家预测,如果此项研究进展顺利,那么在3~5年内将使肝病、血液病、糖尿病、角膜病、进行性老年性痴呆、帕金森病得到有效治疗。10年内,可以全面实施治疗性人体器官克隆,甚至实现人体器官模块化目标。干细胞生物工程为人类最终战胜顽症展现了新的曙光。

本书是美国国立卫生院向美国国会呈递的一份报告,共十一章,全面收集了目前国际上有关干细胞研究进展资料,全面论述和定义干细胞的概念,同时包括几个章节阐述可以受益于干细胞研究的特别的疾病。这些章节谈论有关血液干细胞的使用,接着谈论特殊的神经系统疾病、糖尿病、心脏病和自身免疫疾病。

本书是一本干细胞研究的理论和实验技术参考书。适用于医学院校、农林院校、师范大学和综合性大学生物系以及与医学、生物学有关的研究所从事干细胞和组织工程研究工作的技术人员、教学工作者及研究生参考。



前 言

2001年2月28日汤米 G.汤普森—人类健康署秘书请求国家卫生研究所准备有关干细胞科学研究的总结性报告。根据他的要求编写了这个报告。它提供当前全部有关来源于胚胎、胎儿组织和成年人的干细胞的生物学方面的信息。

自从1998年以来，当人的多能干细胞首先被分离的时候，有关干细胞的研究已经得到了广泛的注意，一方面由于其异常的承诺，另方面由于有关伦理和法制的舆论。在公众的关注下，10年来出于改善健康的目的，各个领域的科学家进行着辛勤的工作，现在明了一些生命最基本的问题。

在最近几十年，基础研究里的投资已经获取大量的知识，涉及有关机体发展的包括细胞发展控制的复杂过程。但是遗留的问题很多。单一的细胞受精卵怎样发展为一个复杂多细胞的机体？该问题是对发育生物学基本的挑战。现在研究人员正在寻找详细理解早期发育中控制细胞分化的遗传因素。

简单地说，干细胞是可以自我更新，并产生全部身体的特化细胞的非特异细胞。通过细胞分裂过程，非特异细胞成为实行特定功能的细胞，如有收缩功能的肌肉细胞及传递信息的神

经细胞，此过程称为分化，它是机体成熟发展的基础。现在知道各种形式的干细胞能从胚胎、胎儿和成年人得到。任何来源的干细胞是怎样被处理，用于取代疾病组织、筛选药物和毒素，以及研究正常发育过程都取决于对它们基本特性的了解。在这一点上，以多种方法研究干细胞与现代的生物学没有什么不同。新工具和新知识为新观察提供了机会，这方面取得了巨大进步。与全部科学的研究一样，有关于干细胞的研究提出和回答同样多的问题。本报告描述干细胞生物学的科学研究现状，而且给回答各种各样的问题提供一些线索。

• 报告的内容有哪些？

报告是对 2001 年 6 月 17 日之前的干细胞研究的科学状态的综述性评论。报告中谈到包括从成年人、胎儿组织和胚胎来源干细胞的从属问题。因为许多研究进展依赖动物模式，所以，获得的一些重要知识来自鼠发育模式和鼠干细胞研究。报告给予有关胚胎干细胞衍生的特化细胞的特征和成体干细胞可塑性的科学的出版物极大的注意。早期发育的一般概述在附录中，以帮助读者理解细胞、组织和整个机体的形成过程。

科学和通俗的出版物用各种各样的词来描述干细胞和它们的特性。因此，本报告采用词典中规范的词汇，统一应用以免造成混乱。汇编了术语并加以注释，以方便读者。在报告中几个地方，提供了科学发现的时间。阐述了各种来源的干细胞，包括分离与培养技术。另外，还提供了有关各种干细胞分离和特征的综合一览表。

为了给读者提供有关干细胞生物学和它们的治疗潜力的信息，报告中几个章节阐述了可以受益于干细胞研究的相关疾病。这些章节讨论的有关血液干细胞的使用、特殊的神经系统疾病、糖尿病、心脏病和自身免疫疾病，干细胞应用的很多例

子均被涉及。

另外，还包括有关基因疗法转移工具的内容，重要的是考虑有关干细胞治疗的安全性。

• 哪些内容在报告中没有被涉及？

国立卫生研究所承认围绕人的多能干细胞研究的伦理和法制的讨论正在进行。因为有关这些讨论的范围广泛，在别处的各种论坛中已有叙述，所以，他们不在这个科学综述部分之中。另外，报告对联邦资金资助研究的政策不做评论。

• 报告怎样产生？

报告在国立卫生研究所科学政策局局长的主持下准备。多方面为报告提供了有关的科学信息。浏览了 1200 种以上科学出版物的现刊、综述，会见了全部有关干细胞生物医学研究领域的科学专家（国内和国际）。这报告中报道的大多数工作，来源于专业实验室的研究者，广泛的讨论来自私人医药和生物工艺学部门的科学家。这样，报告尽最大的努力围绕对于细胞生物学的了解，因此不限制在国立卫生研究所提供资金的研究范围。在最近几个月，关于各种种类的干细胞的科学发现已经有很多的报告发表。本报告仅仅集中于科学的出版物或公共的出版物。欲了解有关细节时，已与个人联系。



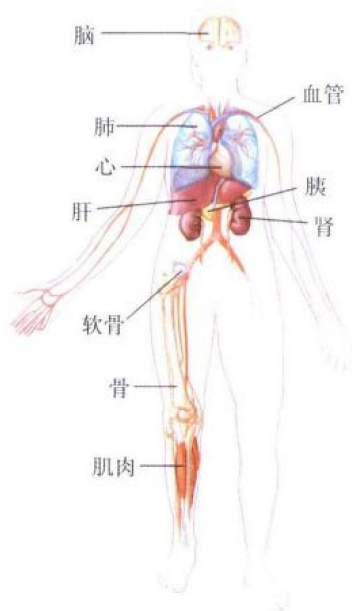
机会与挑战：干细胞应用的将来

新闻头条有关未来挽救生命方法的报道来自于研究生物医学的实验室，观点内容丰富，知识来源于成功和失败两个方面，

这些突破性的发现来自于从事干细胞研究的科学家们的艰辛努力，他们在这一人类最富于挑战的领域中一直进行着不懈的追求。

干细胞——它的前景是怎么样呢？

下列章节将介绍讨论以干细胞为对象的相关研究。某些疾病无法治疗或缺少有效治疗是干细胞研究兴起的原由。干细胞疗法将来也许可使那些每天都受到生命威胁的人们得以康复，这里举出的一些新的重要进展，也



仅作为干细胞治疗这一医学发展新时代的序言，在将来或许会有不同的观点。



TABLE OF CONTENTS

目 录

概 述	(1)
引言	(1)
关于干细胞的定义和一般概念	(3)
干细胞研究的挑战	(5)
什么种类的研究可以用于干细胞	(7)
干细胞移植研究——重建机体功能	(7)
基础研究应用	(8)
治疗转移系统	(8)
干细胞其他的应用	(9)
有关干细胞研究重要的证据和问题	(9)
对成体干细胞有哪些了解	(10)
对人的多能干细胞有哪些了解	(11)
有关干细胞需要答复的问题是哪些	(12)
成体干细胞和胚胎干细胞的比较	(13)
成体和胚胎干细胞共同点有哪些	(14)
成体和胚胎干细胞不同有哪些	(14)
结 论	(16)

第一章 干细胞	(18)
什么是干细胞	(18)
干细胞的分化潜力：基本概念和定义	(18)
第二章 胚胎干细胞	(22)
胚胎中真正存在 ES 细胞吗?	(22)
ES 细胞的定义	(23)
胚胎干细胞真的具有多能性吗?	(24)
鼠胚胎干细胞是如何保持未分化状态的?	(25)
鼠胚胎干细胞体外可以定向分化为特定细胞类型吗? ...	(26)
第三章 人胚胎干细胞和人胚胎生殖细胞	(33)
回顾	(33)
人胚胎干细胞研究的时间表	(34)
人胚胎干细胞的来源	(36)
人胚泡体外发育的时间表	(36)
人胚胎生殖细胞的来源	(37)
人胚胎干细胞和生殖细胞的多能性	(38)
人胚胎干细胞和胚胎生殖细胞的比较	(38)
体外诱导人胚胎干细胞和胚胎生殖细胞的分化	(39)
人胚胎干细胞的潜在应用	(39)
人胚胎干细胞其他的潜在应用	(43)
总结	(44)
第四章 成体干细胞	(51)
什么是成体干细胞	(51)
成体干细胞存在的证据	(54)
成体干细胞的可塑性	(54)
如何证明可塑性?	(57)
成体干细胞和可塑性的实验证据	(58)

骨髓和血液中的干细胞	(64)
其他组织的成体干细胞	(68)
小结	(72)
第五章 造血干细胞	(86)
引言	(86)
什么是造血干细胞	(87)
细胞标记是否可以用来鉴定干细胞	(88)
造血干细胞的来源有哪些	(90)
不同来源的 HSCs 有哪些不同	(94)
干细胞群生产骨髓的能力	(94)
来自成体的干细胞与脐带血干细胞移植效果比较	(94)
外周血与骨髓的干细胞移植效果比较	(95)
造血干细胞的生物活性机制及参与因子	(95)
HSCs 的自我更新	(96)
HSCs 分化成血液和免疫系统的成分	(97)
HSCs 迁入和迁出骨髓和其他组织	(98)
HSC 细胞群的调节和凋亡	(98)
HSCs 在临床上的用途	(99)
HSCs 的其他用途	(101)
HSCs 的可塑性	(101)
哪些因素制约着发展和改进 HSCs 使用方法	(102)
小结	(105)
第六章 自身免疫性疾病和干细胞疗法的前景	(114)
简介	(114)
免疫系统怎样使我们保持健康	(116)
体内的免疫细胞怎样知道攻击什么和不攻击什么 ---	(118)
用造血干细胞治疗自身免疫性疾病	(119)
造血干细胞系移植的发展	(120)

自身免疫性疾病的基因疗法和干细胞疗法	(122)
结论	(125)
第七章 干细胞与糖尿病	(128)
概述	(128)
胰腺的发生	(130)
糖尿病细胞疗法的进展	(132)
胎儿组织作为胰岛细胞来源	(132)
成人组织作为胰岛细胞来源	(133)
胚胎干细胞	(135)
未来发展方向	(138)
第八章 干细胞重建神经系统	(141)
干细胞为替换神经元的生长带来了新的方向	(141)
应用干细胞治疗帕金森病的研究	(145)
帕金森病研究中的胎组织移植	(146)
帕金森病人替换神经元的培养	(150)
激发脑内自己的干细胞作为修复机制	(151)
干细胞在脊髓损伤修复中将要起的作用	(153)
第九章 干细胞能否修复病损的心脏	(156)
导言	(156)
第十章 人类干细胞的安全性评估	(164)
构建干细胞安全网络	(165)
筛选供体	(166)
替代动物细胞饲养层培养法, 增加安全性	(168)
详细描述人类干细胞群特征, 加强安全网络	(168)
在动物模型上验证设想、毒性实验和评估增殖潜力 ...	(170)
第十一章 细胞基因修饰在实验性基因治疗中的应用 ...	(172)

基因治疗的原则及约定	(172)
为什么干细胞被用于一些细胞介导的基因治疗	(174)
在基因治疗研究中胚胎干细胞扮演了怎样的作用 ...	(177)
附录 A 胚胎的早期发育	(185)
胚胎的早期发育	(185)
胚胎发生的实验研究体系	(186)
受精卵形成胚泡	(187)
胚泡的植入	(191)
胚泡演变成为囊胚	(193)
原始生殖细胞是精子和卵细胞的前体细胞	(196)
在胚胎早期发育中基因、分子和其他信号的重要作用 ...	(197)
基因复制、转录和蛋白合成	(197)
胚泡植入前的基因表达和作用因子	(199)
对胎儿身体形状的调节	(201)
胚胎发生过程中对细胞分化的调节	(202)
细胞周期	(203)
胚胎发生中细胞死亡是正常过程	(204)
胚胎发生和肿瘤发生的比较	(205)
DNA 甲基化和遗传影响胚胎发育	(206)
附录 B 小鼠胚胎干细胞	(214)
小鼠 ES 细胞培养	(214)
小鼠 ES 细胞的未分化状态的维持	(216)
附录 C 人胚胎干细胞和胚胎生殖细胞	(232)
体外培养人胚胎干细胞 (ES 细胞) 的方法	(232)
培养人胚胎生殖细胞的方法	(236)
人 ES 细胞和胚胎生殖细胞在体外的定向分化	(237)
人胚胎癌细胞	(241)

附录 D 干细胞表	(248)
附录 D-i. 已发表的关于小鼠干细胞分离和分 化的报告	(248)
附录 D-ii. 已发表的关于人胚胎组织生殖细胞 的分离和分化的报告	(260)
附录 D-iii. 已发表的关于人胚胎干细胞分离和 分化的报告	(261)
附录 D-iv. 已发表的关于人胚胎癌细胞分离和 分化的报告	(263)
附录 D-v. 已发表的关于人成年干细胞分离和 分化的报告	(265)
附录 E 干细胞标记物	(270)
附录 E-i. 研究者怎样利用标记物鉴定干细胞	(270)
附录 E-ii. 常用鉴定干细胞和分化细胞类型的 标记物	(274)
附录 F 词汇表和术语	(282)
附录 F-i. 词汇表	(282)
附录 F-ii. 名词术语	(296)
附录 G 信息来源	(299)
附录 G-i. 被采访的人物	(299)
附录 G-ii. 特殊贡献的人物	(309)
附录 G-iii. 致谢	(309)



概 述

• 引言

干细胞是一类具有自我更新和分化为特殊种类细胞的细胞。尽管身体的大部分细胞如心肌细胞或皮肤细胞被施以特定的功能，干细胞是未定向细胞、保持未定向分化的能力，直至接收到特定信号才分化为特化细胞。他们的增殖及能够特定分化的能力是独特的。多年来，研究人员寻找用干细胞来代替被损害或者病变组织细胞的方法。目前，干细胞已经引起了多方的关注，干细胞生物学已被置于科学和社会政策的前沿了！

对人的发育有兴趣的科学家已长年研究了动物发育过程，这些研究使我们第一次了解了在身体中可发展为任何细胞类型的干细胞。这种干细胞叫做多能干细胞，即这类细胞有潜能分化为几乎全部 200 多种以上不同的已知的细胞。具有这种特性的干细胞来自胚胎和胎儿组织。

1998 年，研究人员首次从早期的人胚胎分离和培养了这种多能干细胞。接下来的几年，更多的事实证明了这些干细胞确实能成为几乎全部身体的特化的细胞，有产生替代各组织和器