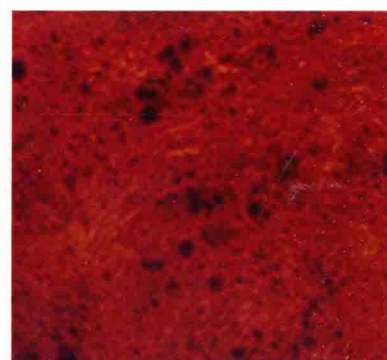
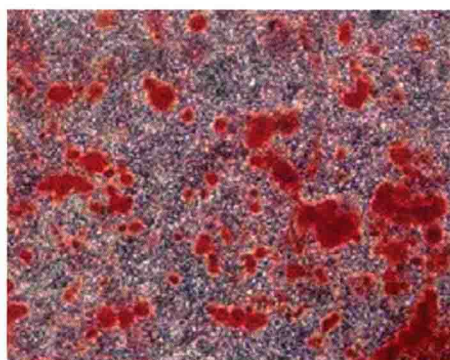
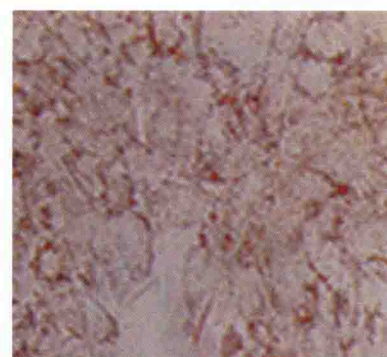
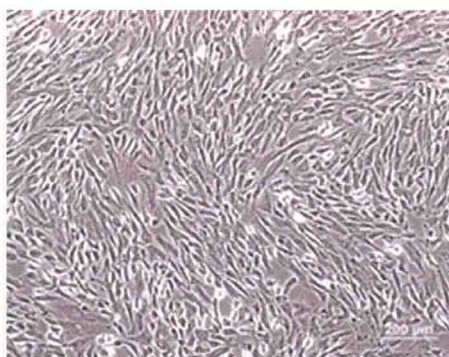
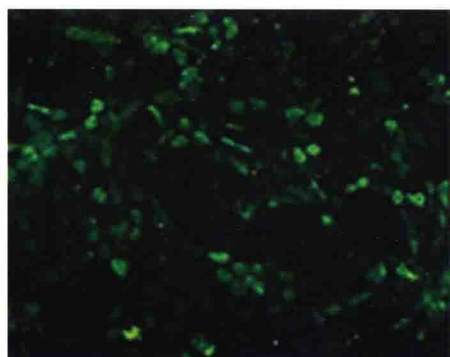


Clinical Progress of Stem Cell Therapy



干细胞 临床进展

主编 韩忠朝
编者 纪慧娇 韩之海 高 林

天津出版传媒集团

天津科技翻译出版有限公司

干细胞临床进展

主编 韩忠朝

编者 纪慧娇 韩之海 高 林

天津出版传媒集团



天津科技翻译出版有限公司

图书在版编目(CIP)数据

干细胞临床进展/韩忠朝主编. —天津:天津科技翻译出版有限公司,
2014.7

ISBN 978-7-5433-3410-6

I. ①干… II. ①韩… III. ①干细胞—临床应用—研究 IV. ①Q24

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 142243 号

出 版:天津科技翻译出版有限公司

出 版 人:刘 庆

地 址:天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码:300192

电 话:(022)87894896

传 真:(022)87895650

网 址:www.tsttpc.com

印 刷:山东临沂新华印刷物流集团有限责任公司

发 行:全国新华书店

版本记录:889×1194 16 开本 3 印张 50 千字

2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 次印刷

定价:28.00 元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

前言

干细胞是一类具有自我复制和多向分化能力的细胞,它们可以不断地分裂增殖和自我更新,并在特定条件下转分化而成为一种或多种构成人体组织或器官的细胞。

干细胞技术及其应用被认为是 21 世纪的人类健康工程,干细胞的临床研究范围几乎涵盖了绝大多数疑难病症。围产期干细胞是存在于脐带、胎盘羊膜和绒毛膜、脐血和羊水等新生儿出生相关的附属组织中的干细胞。已发现的围产期干细胞种类包括:造血干细胞、间充质干细胞、上皮干细胞、亚全能干细胞、内皮祖细胞等。相对于胚胎干细胞和成人组织中的干细胞来说,围产期干细胞来源不受限制,不存在安全性和伦理学等问题。大量研究发现,围产期干细胞的分化和增殖能力比胚胎干细胞低,但强于成人组织中的干细胞。

本书主要介绍胎盘组织来源干细胞,包括胎盘亚全能干细胞、胎盘造血干细胞、胎盘间充质干细胞等的基础研究,以及国内外干细胞临床研究案例。基础研究部分涉及胎盘亚全能干细胞、胎盘造血干细胞、胎盘间充质干细胞等胎盘来源干细胞的生物学特性、作用机制;在介绍国内外干细胞临床研究案例的同时,介绍了国内外已批准的干细胞药品或产品、胎盘组织来源干细胞分离制备的专利技术等普通大众读者十分关注的内容。

目前临床上有许多疑难病症无法得到治愈,人们试图采用干细胞技术来解决这个问题,而且也取得了一定的成绩。如在白血病、难治性贫血、心血管疾病、肝硬化、骨和肌肉衰退性疾病、神经损伤、小儿脑瘫、老年痴呆、糖尿病、系统性红斑狼疮等治疗中,干细胞展现了令人兴奋的能力。但是大部分干细胞临床研究进展仅发表于学术出版物中,普通读者很难接触到,也无法理解。本书主要介绍胎盘组织来源干细胞的生物学特性以及国内外临床研究进展,其中大部分内容是以通俗的语言介绍了干细胞的临床应用。在当前国内外对干细胞研究方兴未艾的环境下,希望通过出版这本专著能够更好地让普通民众认识干细胞、理解干细胞的临床价值,从而推动我国干细胞事业健康发展。由于水平所限,加之时间紧凑,本书的编写可能存在一些缺点和错误,我们诚挚地希望广大读者提出批评并给予指正。

本书的出版需要感谢各位同仁的辛勤工作。同时,要特别感谢中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)韩之波副教授,以及北京汉氏联合干细胞研究院的纪慧娇、高林,北京汉氏联合生物技术有限公司的韩之海、王涛和黄海蓉等人在本书出版过程中所做的工作。最后,对在本书从准备到出版过程中做出贡献的所有人表示感谢。

韩忠朝

2014 年 5 月

目 录

第一章 干细胞概述	1
第一节 干细胞的定义、鉴定标准和基本特征	1
1. 干细胞的完整定义	1
2. 干细胞鉴定的常规标准	1
3. 干细胞的基本特征	1
第二节 干细胞的生物学特性	2
1. 形态学	2
2. 增殖能力	2
3. 细胞表面标记及基因表达	2
4. 分化潜能	3
5. 免疫特性	3
6. 组织修复	3
第三节 干细胞用于疾病治疗的概况	3
1. 干细胞治疗适应证汇总	3
2. 干细胞研究的重大进展	4
第二章 干细胞分类	7
第一节 干细胞的来源	7
第二节 干细胞的分类	7
一、胎盘亚全能干细胞	7
1. 胎盘亚全能干细胞概述	7
2. 胎盘亚全能干细胞的特点和优势	8
3. 胎盘亚全能干细胞的作用机制	9
4. 胎盘亚全能干细胞的适应证	9
5. 临床应用案例简介	9
二、胎盘间充质干细胞	15
1. 胎盘间充质干细胞概述	15
2. 胎盘间充质干细胞的优势	15
3. 胎盘间充质干细胞的作用机制	15
4. 胎盘间充质干细胞的适应证	16
5. 临床应用案例简介	16
三、胎盘造血干细胞	24
1. 胎盘造血干细胞概述	24
2. 胎盘造血干细胞的优势	24
3. 胎盘造血干细胞的作用机制	25

4. 胎盘造血干细胞的适应证	25
5. 临床应用案例简介	25
四、胎盘底蜕膜间充质干细胞	27
1. 胎盘底蜕膜间充质干细胞(母亲干细胞)的证据	27
2. 母亲干细胞的生物学特性	29
3. 母亲干细胞保管的好处	29
4. 母亲干细胞的作用机制	30
5. 母亲干细胞的适应证	30
6. 临床应用案例简介	32
五、脂肪干细胞	32
1. 脂肪干细胞概述	32
2. 脂肪干细胞的优势	33
3. 脂肪干细胞的作用机制	33
4. 脂肪干细胞的适应证	33
5. 临床应用案例简介	34
第三节 干细胞移植的方式	36
1. 干细胞移植治疗脊髓损伤的方式	36
2. 干细胞移植治疗心脏疾病的方式	37
3. 干细胞移植治疗糖尿病的方式	37
第三章 干细胞产品	39
第一节 国际上批准的干细胞产品	39
1. ChondroCelect	39
2. Prochymal	39
3. Mesenchymal Precursor Cells (MPC)	39
4. Hearticellgram-AMI	39
5. Hemacord	39
6. Cartistem 和 Cuepistem	39
第二节 利用胎盘来源的干细胞进行的药物研发	40
第三节 国内已批准进入临床试验的干细胞药物	40
第四章 当今国内干细胞技术简介	41
第一节 国内干细胞分离制备方面的专利技术	41
第二节 国内干细胞产品或制剂方面的专利技术	41
第三节 干细胞标准化质量管理与控制	42

干细胞概述

第一节 干细胞的定义、鉴定标准和基本特征

1. 干细胞的完整定义

干细胞,原始且未分化的细胞,它是未充分分化、具有再生各种组织器官的潜在功能、存在于所有多细胞组织里的细胞,它可以利用自我更新来提供更多干细胞。

2. 干细胞鉴定的常规标准

干细胞体外鉴定标准主要有三方面:细胞形态和生长特性、免疫表型、分化能力。干细胞在形态上具有共性,通常呈圆形或椭圆形,细胞体积小,核相对较大,细胞核多为常染色质,并具有较高的端粒酶活性(图 1-1-1)。如胎盘亚全能干细胞表达 Oct-4、Sox-2、Nestin、CD151 等细胞免疫标志,其中 Oct-4 是胚胎干细胞的一种特异性标志,而且胎盘亚全能干细胞在不同条件下可以向间充质干细胞、上皮干细胞、神经干细胞、肝干细胞、肌细胞、成骨细胞、软骨细

胞、基质细胞等分化。又例如胎盘间充质干细胞贴壁生长,细胞表面标记如 CD105、CD73、CD90 阳性率大于 95%,而 CD34、CD45、CD14、CD79、HLA-DR 表达率小于 2%。另外,胎盘间充质干细胞在不同的诱导条件下可分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、肌肉细胞和神经元细胞等。再例如,脂肪干细胞是从脂肪组织中分离提取的可以贴壁生长、具有可塑黏附性和多向分化能力的细胞群,可表达细胞表面标志 CD73、CD90 和 CD105,而不表达 CD31、CD45 和 CD14。脂肪干细胞可向骨骼肌细胞、心肌细胞、软骨细胞、神经细胞、脂肪细胞、骨细胞、造血细胞、表皮细胞、血管内皮细胞、肝细胞样细胞等至少 10 种组织细胞分化。

3. 干细胞的基本特征

干细胞是各种组织细胞更新换代的种子细胞,是人体细胞的生产工厂。干细胞通过自我更新(self-renewal),产生和其相同的子代细胞,从而维持体内种子细胞数量的稳定;通过多向分化(differentiation),变成多种不同的、能执行某些特定生

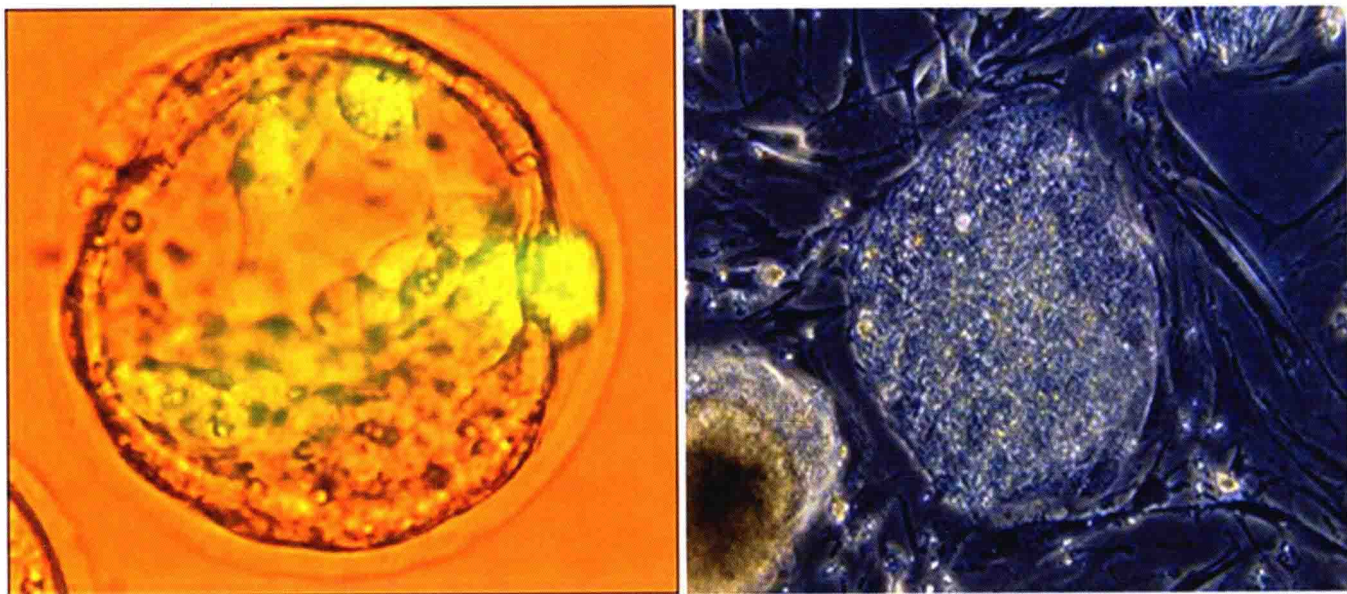


图 1-1-1 显微镜下的胚胎干细胞^[1]。

理功能的组织细胞,并替代正常生理代谢或受损的功能细胞(Regeneration),维持人体健康的稳定状态(Homeostasis)(图 1-1-2)。

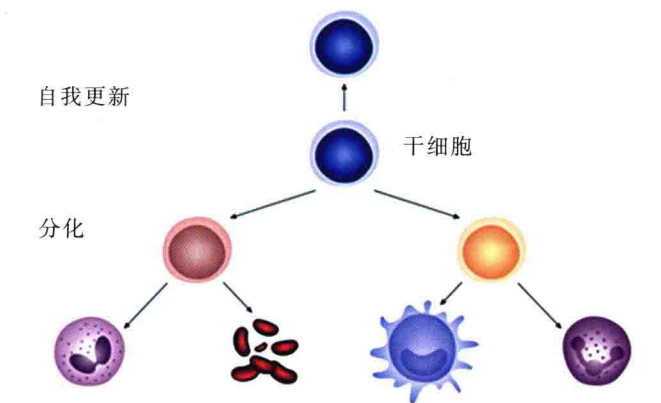


图 1-1-2 干细胞的基本特征^[2]。

第二节 干细胞的生物学特性

干细胞的生物学特性可以从细胞形态、增殖能力、细胞表面标记及基因表达、干细胞的分化潜能、免疫特性和组织修复等方面进行阐述^[3]。

1.形态学

在体外培养条件下,不同种类的干细胞拥有不同细胞形态,例如胎盘间充质干细胞为成纤维细胞样。胎盘亚全能干细胞也具有类似的形态,呈成纤维细胞样。

2.增殖能力

不同干细胞的增殖能力差异显著,例如胚胎干细胞可

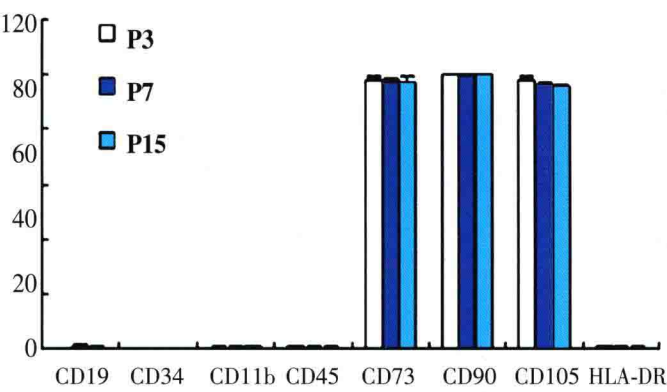


图 1-2-1 间充质干细胞扩增后的纯度。

以无限增殖,胎盘亚全能干细胞和胎盘间充质干细胞可以多次增殖,而胎盘造血干细胞则不能增殖。

如图 1-2-1 和图 1-2-2 所示,间充质干细胞经过多次增殖以后,其纯度非常高,在扩增 3 代、7 代和 15 代以后间充质干细胞的细胞表面标记没有任何变化^[4]。

3.细胞表面标记及基因表达

干细胞表面可以表达多种不同的表面标记,主要有黏附分子、生长因子和细胞因子受体等。例如胎盘亚全能干细胞表面高表达 CD151、OCT-4,低表达 CD184。胎盘间充质干细胞高表达 CD29、CD44、CD90、CD73、CD105、CD166、CD54 以及主要组织相容性复合物 I (HLA-ABC)等,而低表达造血干细胞特异性标志 CD14、CD34、CD45 和主要组织相容性复合物 II (HLA-DR)。胎盘造血干细胞则高表达 CD133、CD45 等。

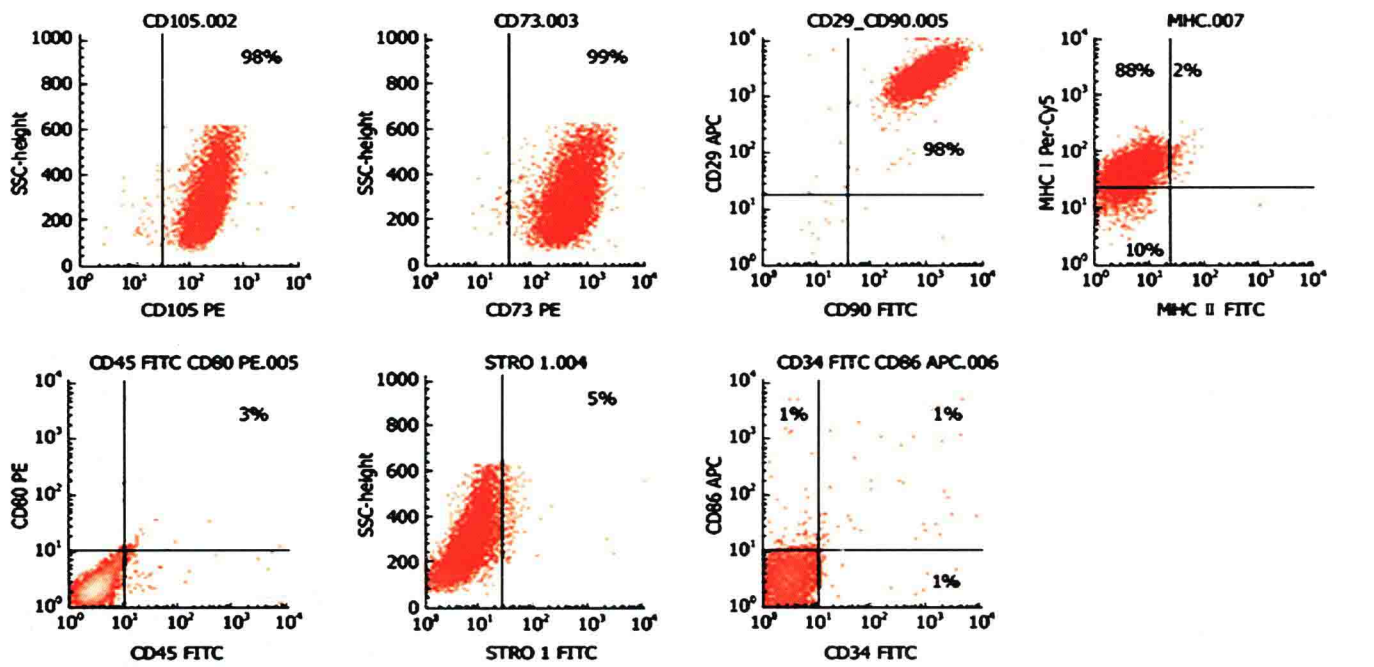


图 1-2-2 胎盘间充质干细胞的细胞表面标记^[5]。

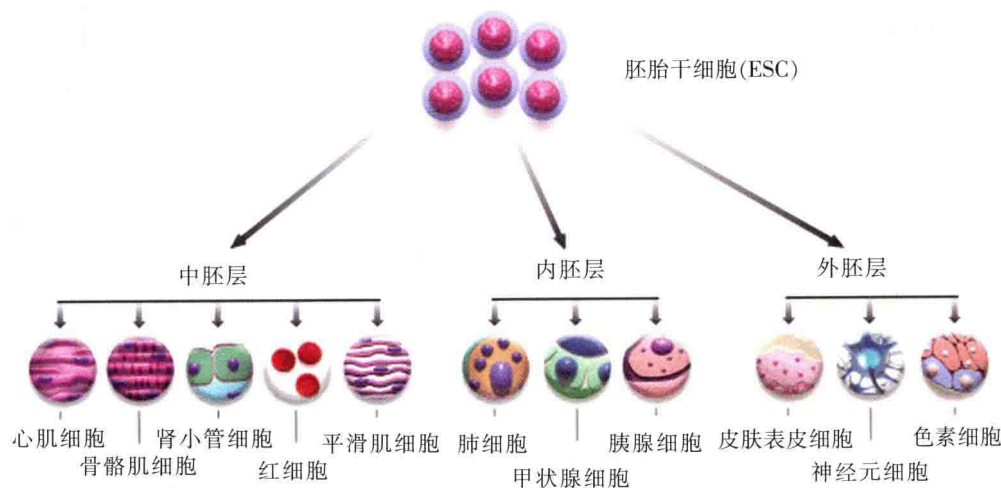


图 1-2-3 胚胎干细胞分化发育形成各种组织器官示意图^⑨。

4.分化潜能

胚胎干细胞拥有最强的分化潜能,可以发育形成一个完整健康的人(图 1-2-3)。胎盘亚全能干细胞在发育阶段与胚胎干细胞接近,其分化潜能仅次于胚胎干细胞,可以分化形成 200 多种组织器官细胞,例如间充质干细胞、上皮干细胞、神经干细胞、肝干细胞、肌细胞、成骨细胞、软骨细胞、基质细胞。胎盘间充质干细胞也可分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、肌肉细胞和神经元细胞等。

5.免疫特性

胎盘亚全能干细胞和胎盘间充质干细胞不表达 HLA-DR 等,是一类低免疫原性的细胞^⑦。另外,胎盘间充质干细胞不仅具有低免疫原性,而且可以抑制其他细胞引起的免疫反应,即具有免疫抑制性^⑧。

6.组织修复

胎盘亚全能干细胞和胎盘间充质干细胞可以修复、重建受伤或病变的多种组织器官,可用于神经系统疾病、心肌梗死、烧烫伤等多种疾病的治疗。

Ⅱ 型糖尿病、特发性肺纤维化、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎等非血液系统疾病(表 1-3-1)。

使用干细胞进入二期、三期或者四期临床试验的有 2953 例,其中使用胎盘干细胞的有 8 例,使用骨髓干细胞的有 1272 例,使用脐带干细胞和脐带血造血干细胞的有 344 例(图 1-3-1)。

表 1-3-1 相关的治疗疾病

疾病类型	疾病种类
神经系统疾病	脑瘫、截瘫、卒中、颅脑损伤、颈椎病、多系统萎缩、多发性硬化、脊髓损伤、帕金森病、阿尔茨海默病等
免疫系统疾病	系统性硬化、系统性红斑狼疮等
消化系统疾病	肝硬化、肝衰竭、克罗恩病、溃疡性结肠炎等
内分泌系统疾病	Ⅰ 型糖尿病和 Ⅱ 型糖尿病、肾上腺脑白质营养不良、前列腺炎、慢性肾小球炎、肾病综合征、慢性肾功能不全、肾淀粉样变等
心血管疾病	心肌梗死、心肌缺血、白塞病、心律失常、动脉粥样硬化、脉管炎等
血液系统疾病	再生障碍性贫血、移植物抗宿主病、急性淋巴细胞白血病、白血病、骨髓增生异常综合征、特发性血小板减少性紫癜等
呼吸系统疾病	肺纤维化、肺支气管发育不良、过敏性哮喘、慢性阻塞性肺气肿、慢性支气管炎、放射性肺炎等
运动系统疾病	肌营养不良、多发性肌炎、股骨头坏死、类风湿性关节炎、骨关节炎等
皮肤疾病	烧伤、烫伤、皱纹等
抗衰老	亚健康、美容护肤等

第三节 干细胞用于疾病治疗的概况

1.干细胞治疗适应证汇总

自 2009 年,美国 FDA 批准了 40 余项临床试验,主要包括:组织损伤修复(骨、软骨、关节、心脏、肝脏、脊髓损伤和神经系统疾病)、自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、硬皮病)、炎性肠炎等。截止到 2013 年 7 月底,全球共开展了 22 项涉及胎盘干细胞的临床试验工作,主要集中在北美,其中中国境内有 4 项,都是胎盘分离的间充质干细胞的临床试验。治疗相关的疾病包括:重型再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、白血病等恶性或非恶性血液疾病,还有

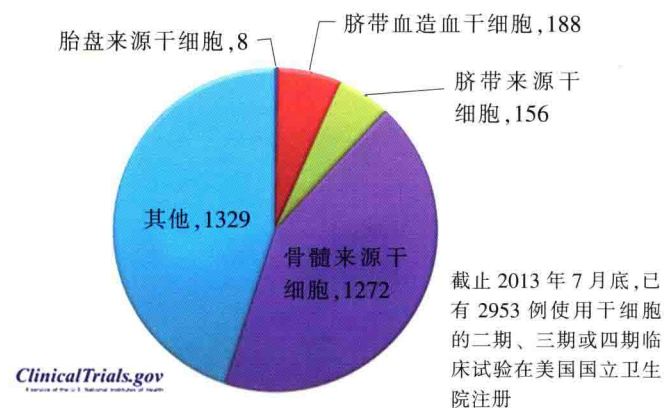


图 1-3-1 使用不同来源干细胞进入二期、三期或四期临床试验的比例(数据来自 <http://clinicaltrials.gov/>)。

2.干细胞研究的重大进展

(1)脆骨症

2013 年 8 月,加利福尼亚州的一个小镇为一个 15 岁

名叫伊丽莎白·罗巴的小姑娘募捐 11 000 美元,以再次启动对她的成人干细胞治疗^[9]。伊丽莎白生来就患有一种严重的成骨不全症,也叫作脆骨症。小女孩的骨头非常的脆弱以至于一个轻轻的翻转动作都会使她的腿骨、肋骨等部位破裂。通常她每月会遭受一次骨折,然后在医院度过。3 年前,伊丽莎白的命运出现了转折,她和另外 3 名遭受同样病痛折磨的孩子一起接受了干细胞治疗,他们每 4 个月接受一次治疗,伊丽莎白所注射的干细胞来自其父亲和另外一名捐赠者。他们的主治医师 Dr. Edwin Horowitz 说这些孩子都获得了非常明显的改善。伊丽莎白的头骨变硬了很多,她的骨头也开始更加有力。现在她甚至能够在外面跟朋友一起玩而不用担心会出现严重的摔伤。目前来说,虽然伊丽莎白的干细胞治疗只是试验性的,但加利福尼亚州的其他地区也正在积极地干细胞研究和治疗创造条件。

(2)跳动的心脏

2013 年国际杂志《Nature Communications》刊登了一篇文章,美国科学家用人类干细胞培育出能够跳动的小鼠心脏(图 1-3-2),从而为培育需要移植的器官带来新

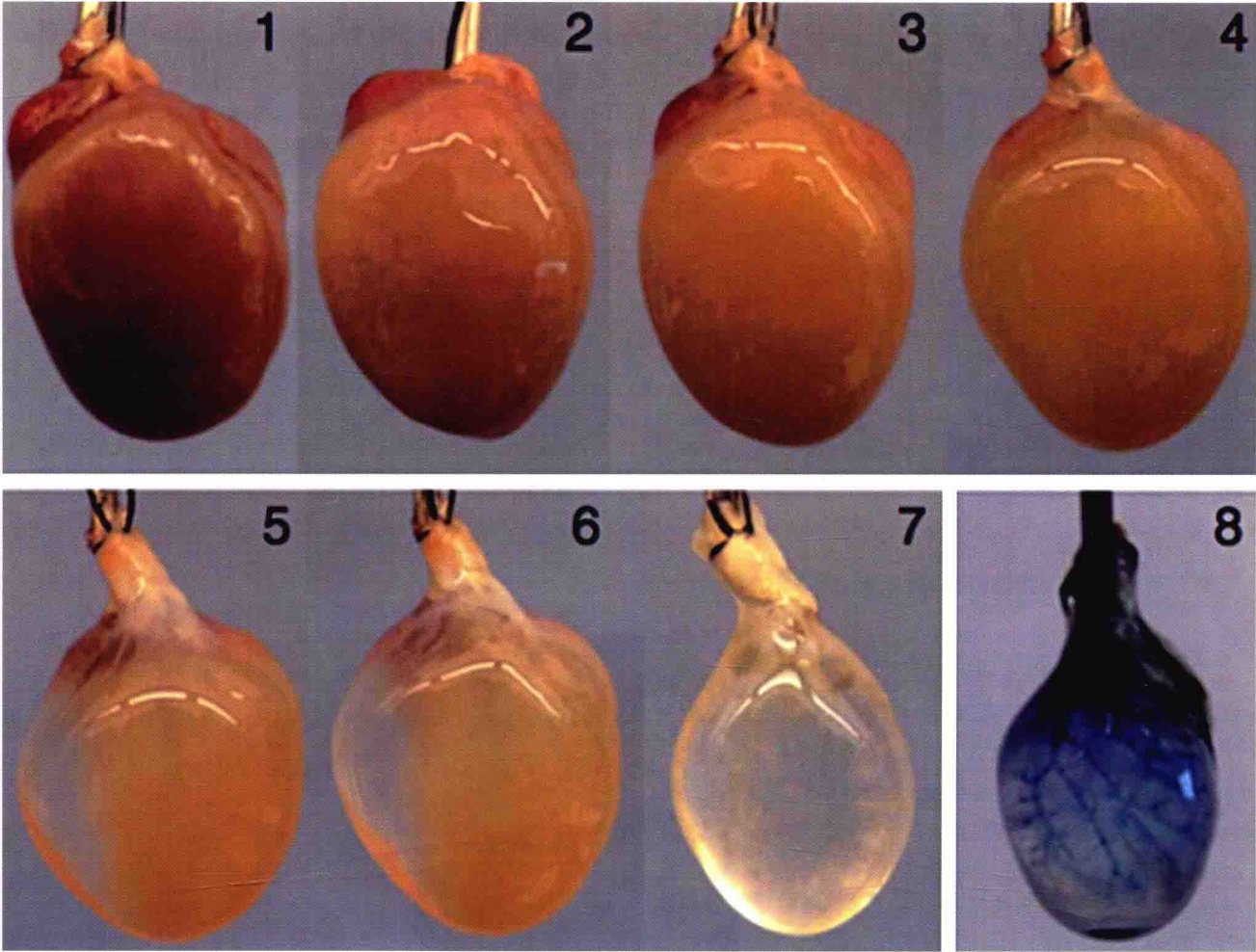


图 1-3-2 科学家用人类干细胞培育出小鼠心脏^[10]。

的曙光。美国匹兹堡大学医学院的研究团队从人类皮肤细胞中提取出诱导性多功能干细胞,并将其培养成心血管祖细胞^[10]。

科学家用 10 小时的时间将老鼠所有的心脏细胞移除,只留下蛋白质和碳水化合物组成的心脏框架,再把心血管祖细胞移植进去。此后,科研人员为移植的心脏持续供血 20 天,附着在心脏框架上的心血管祖细胞成长为心脏肌细胞,并重新开始收缩,频率为每分钟 40~50 次。该文本作者提出,这一发现说明这些人造心脏组织有潜在临床应用价值。不过,作者也指出,这些组织所产生的机械力不足,需要以泵输血液,且其导电性较低。因此,需要进一步研究来提高这些构造的功能。

(3) 干细胞制造受精卵

在体外条件下,利用小鼠的皮肤细胞可以创造发育成精子和卵子的原始生殖细胞(PGC)。为了证明这些实验室培养的原始生殖细胞与自然发育而成的原始生殖细胞类似,日本分子生物学家 Katsuhiko Hayashi 利用它们生成了卵子,进而创造小鼠生命^[11]。他表示,创造出来的这个小鼠生命仅仅是他研究的一个“副产品”,他的研究将意味着更多——利用不孕妇女的皮肤细胞为她们提供可受精的卵细胞。与此同时他还提出,男性的皮肤细胞也可以用来创造卵子,同样,女性的皮肤细胞也可以生成精子^[12]。

(4) 关节炎

澳大利亚莫纳什大学的干细胞专家 Richard Boyd 教授目前正试图将干细胞治疗人类骨关节炎的实验进一步扩展到新西兰,甚至希望获得临床试验审批。

Boyd 教授所在团队已完成动物实验,目前处于获得在澳大利亚进行临床试验官方审批的最终阶段。即将开展的临床试验将使用取自患者腹部赘肉的干细胞,将其注射进患者膝盖。据悉,在已进行的将近 12 000 例的动物实验中,包括狗、猫和马,动物的骨关节炎疼痛降低了 90%。此外,该团队将向新西兰药品和医疗器械局申请进行人体临床试验。与此同时,新西兰关节炎方面主要负责人 Sandra Kirby 也认为,Boyd 教授的项目可信度很高。Kirby 教授表

示,长期以来干细胞只能用来治疗宠物关节炎却不能用于人类治疗,是一大遗憾。如果能将干细胞治疗带给人类将是关节炎患者的极大福祉。

(纪慧娇 高林 韩忠朝)

参考文献

- [1] Cherian Eapen, Nandhini G, Kurian Anil. Stem Cell [M]. JP Medical Ltd, 2011.
- [2] Zoltán Balajthy, János Aradi, Zoltán Balajthy, et al. Molecular therapies [M]. University of Debrecen, 2011.
- [3] 张红艳, 杨乃龙. 胎盘来源间充质干细胞的生物学特征[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(40): 7535-7538.
- [4] Wei Gong, Zhibo Han, Hui Zhao, et al. Banking Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Clinical Use [J]. Cell Transplantation, 2012, 21 (1): 207-216.
- [5] Shalini V, Pratheep S, Sharmili V, et al. Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells derived from human placenta tissue [J]. World J Stem Cells, 2012, 4 (6): 53-61.
- [6] <http://www.ebi.ac.uk/biomodels/ModelMonth/2010-06/fig1.png>.
- [7] Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, et al. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration [J]. Cytoterapy, 2009, 11 (4): 377-391.
- [8] Bailo M, Soncini M, Vertua E, et al. Engraftment potential of human amnion and chorion cells derived from term placenta [J]. Transplantation, 2004, 78: 1439-1448.
- [9] <http://blog.pe.com/news/2013/08/01/45878/>.
- [10] Lu TY, Lin B, Kim J, et al. Repopulation of decellularized mouse heart with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular progenitor cells [J]. Nature Communications, 2013, 4: 2307. doi: 10.1038/ncomms3307.
- [11] Katsuhiko Hayashi, Sugako Ogushi, Kazuki Kurimoto, et al. Offspring from Oocytes Derived from in Vitro Primordial Germ Cell-like Cells in Mice [J]. Science, 2012, 338 (6109): 971-975.
- [12] David Cyranoski. Stem cells: Egg engineers [J]. Nature, 2013, 500: 392-394.

干细胞分类

第一节 干细胞的来源

按照来源,干细胞可划分为:胚胎干细胞、胎组织干细胞、围产期干细胞(来源于胎盘、脐带、脐带血等围产期组织)、成体来源干细胞(来源于骨髓、外周血、脂肪等)、诱导多能干细胞(表2-1-1)。

表2-1-1 干细胞的种类和来源

干细胞种类	来源
胚胎干细胞	早期胚胎
胎组织干细胞	取自流产胎儿组织
围产期干细胞	胎盘、脐带、脐带血
成体来源干细胞	骨髓、外周血、脂肪等
诱导多能干细胞	体细胞重编程

第二节 干细胞的分类

干细胞按照多向分化能力可划分为:全能干细胞、亚全能干细胞(例如胎盘亚全能干细胞)、多能干细胞(例如胎盘间充质干细胞)、专能干细胞(例如胎盘造血干细胞)(图2-2-1)。

一、胎盘亚全能干细胞

1.胎盘亚全能干细胞概述

“亚全能干细胞学说”最早是由中国医学科学院组织工程研究中心主任、“长江学者”赵春华教授提出的^[1]。该学说认为,在人体胚胎发育过程中,在多种组织中留存着具有多系分化能力的原始干细胞群体,并系统阐明了成体原始干细胞的等级结构性和功能。它们在胚胎发育成熟后逐渐失去部分原始干细胞表型,但在胚胎发育为成体后仍具有亚全能基因组,其中组织特异性基因在适当的微环境下可以被激活,因各自所处的微环境不同而向不同的组织分

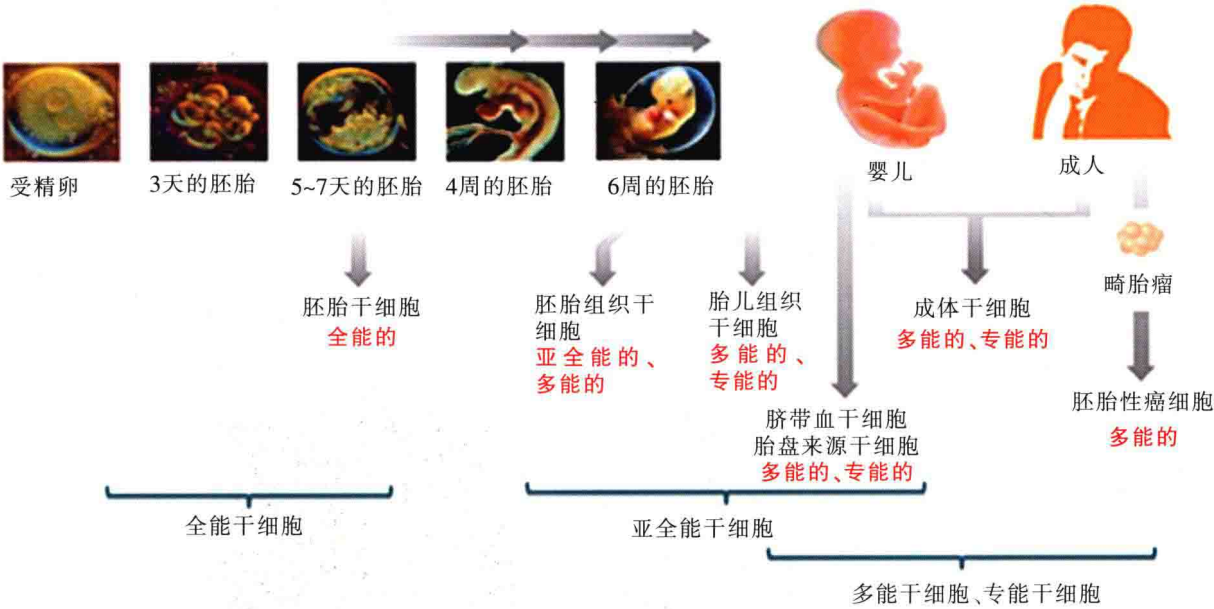
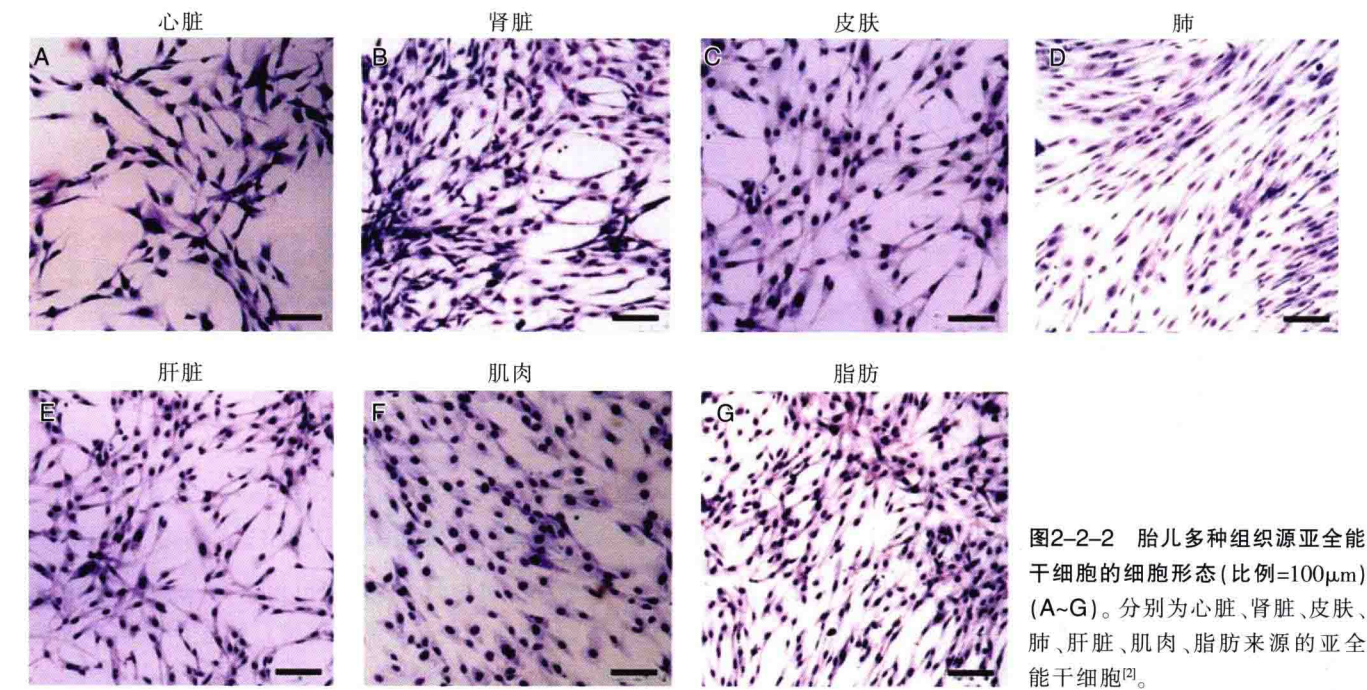


图2-2-1 干细胞按照多向分化能力划分的种类。



化,能够全方位地选择分化为各种组织细胞。

胎盘亚全能干细胞是来源于新生儿胎盘组织的一群亚全能干细胞,其在发育阶段与胚胎干细胞接近,同时具备多能干细胞的许多生物学特征(图2-2-2),是理想的原始干细胞来源。

2.胎盘亚全能干细胞的特点和优势(表2-2-1)

胎盘亚全能干细胞取自胎盘组织,其具有以下特性:

具有强大的增殖能力和多向分化潜能(图2-2-3)。在适宜的体内或体外环境下具有分化为间充质干细胞、上皮干细胞、神经干细胞、肝干细胞、肌细胞、成骨细胞、软骨细胞、基质细胞等多种细胞的能力。可以用来修复受损或病变的组织器官,治疗心脑血管疾病、神经系统疾病、肝脏疾病、骨组织病、角膜损伤、烧伤、烫伤、肌病等多种疾病。

具有免疫调节作用。通过负性免疫调节功能抑制机体亢进的免疫反应,使机体免疫功能恢复平衡,从而可以用

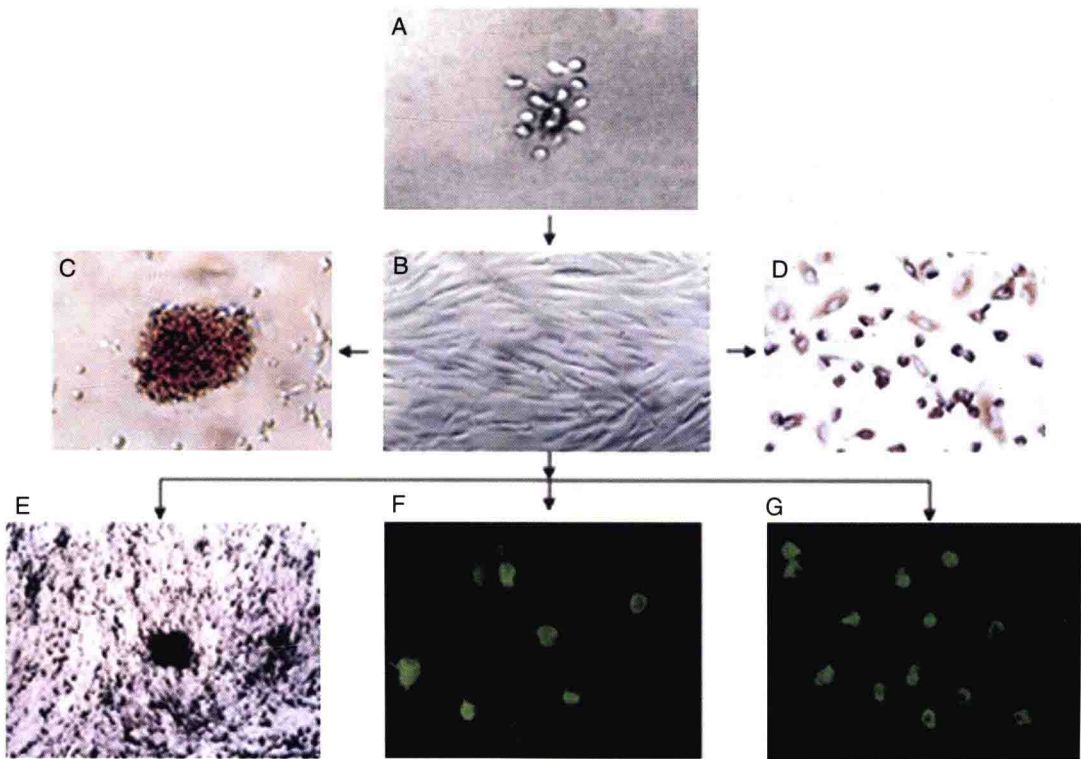


表2-2-1 胎盘亚全能干细胞的特点和优势

特点	优势
分化能力	原始性强, 分化潜能强, 可分化成 200 多种不同类型细胞
细胞数量	数量丰富, 可体外扩增, 提供多次使用
免疫特性	免疫原性低, 异体使用不需配型, 不会产生免疫排斥反应
安全性	无致癌性及伦理学问题
临床应用	可治疗心脑血管疾病、神经系统疾病、肝脏疾病、骨组织病、角膜损伤、烧伤、烫伤、肌病等多种疾病

来治疗造血干细胞移植之后的免疫排斥反应以及克罗恩病、红斑狼疮、硬皮病等自身免疫系统疾病。

胎盘亚全能干细胞定向培养的间充质干细胞是人体微环境的重要组成部分, 移植间充质干细胞可以改变造血微环境, 重建免疫系统, 促进造血功能恢复, 与造血干细胞共移植能显著提高白血病和难治性贫血等的治疗效果。

3. 胎盘亚全能干细胞的作用机制

适当的微环境可以激活亚全能干细胞的组织特异性基因表达程序, 它们能够全方位选择分化为各种组织细胞, 以维持人体发育和新陈代谢的平衡。

4. 胎盘亚全能干细胞的适应证

国内外开展了许多关于胎盘干细胞临床前与临床研究, 可用于以下疾病的治疗:

- 神经系统疾病: 脑瘫、卒中、脊髓损伤、帕金森病、多发性硬化、阿尔茨海默病等。
- 免疫系统疾病: 系统性硬化、系统性红斑狼疮等。
- 消化系统疾病: 肝硬化、克罗恩病等。
- 内分泌系统疾病: 糖尿病等。
- 皮肤病: 烧伤等。
- 心血管系统疾病: 心肌梗死、心肌缺血、动脉粥样硬化等。
- 血液病: 再生障碍性贫血、移植物抗宿主病、白血病等。
- 呼吸系统疾病: 肺纤维化、肺支气管发育不良、肺气肿、慢性支气管炎等。
- 运动系统疾病: 股骨头坏死、骨关节炎等。
- 其他: 亚健康等。

5. 临床应用案例简介

(1) 帕金森病(Parkinson's disease)

帕金森病病理改变为: 中脑黑质致密部、蓝斑神经色素脱失, 黑质色素变淡及出现路易小体, CT、MRI可发现脑萎缩、腔隙性脑梗死等, PET和SPECT检查可显示多巴胺

代谢异常(图2-2-4)。

2013年,《中国组织工程研究》杂志报道了使用神经干细胞移植治疗30例帕金森病的有效性与安全性的临床研究^[4]。该临床研究表明, 30例帕金森病患者移植治疗无明显并发症。通过随访发现统一帕金森病评定量表评分结果以及帕金森Hoehn-Yahr分级下降, 帕金森病Schwab&England日常活动分级评分增加, 这说明神经干细胞移植能有效控制帕金森病病理进程、恢复受损脑功能、改善患者的神经功能。2012年,《中国微侵袭神经外科杂志》报道使用神经干细胞移植治疗12例帕金森病患者, 帕金森病患者移植后3个月, 其临床症状的改善率为75%, 移植后6个月的改善率为83.3%^[5]。2003年,《第二军医大学学报》就曾报道使用人神经干细胞移植治疗帕金森病患者, 随访8~30个月(平均24个月), 有效率为92%^[6]。

现在, 用于治疗帕金森病的干细胞有神经干细胞和非神经干细胞, 非神经干细胞包括骨髓间充质干细胞、胎盘干细胞、脐带干细胞等。干细胞在许多神经系统疾病的细胞移植治疗方面取得很大进展, 但其在促进神经功能恢复方面的体内作用机制可能相当复杂, 目前尚不确切。

神经干细胞移植治疗帕金森病的可能作用机制^[8]为向多巴胺能神经元分化、分泌多巴胺递质、改变细胞生物电变化、调节内环境、建立细胞间网络联系、减少炎症和神经元的退化、生长血管、改变帕金森病的自然进程。

骨髓间充质干细胞治疗帕金森病的可能机制^[4]是: ①骨髓源基质细胞(BMSC)移植入脑内后, 能形成表达神经标志蛋白的神经元样细胞或星形胶质细胞, 形成的细

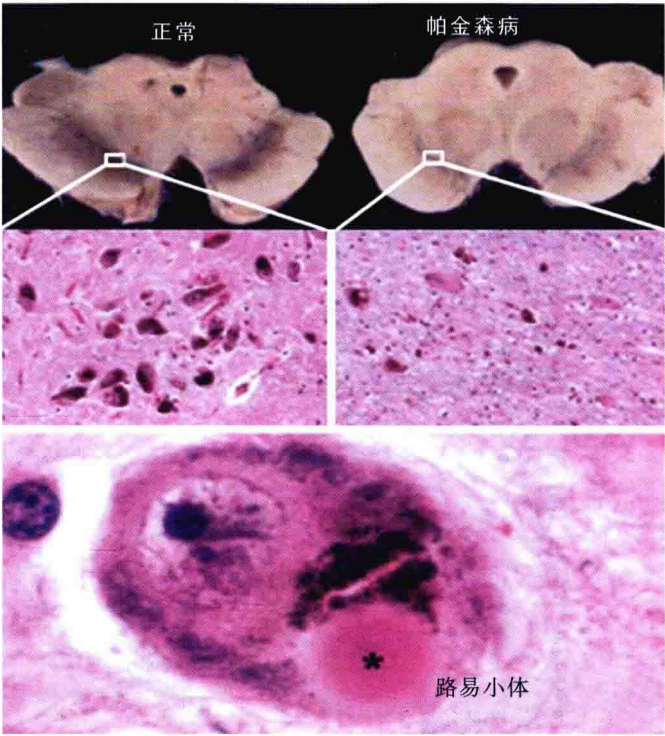


图2-2-4 普通人和帕金森病患者的中脑黑质体形态的比较^[7]。

胞可在受损部位的周围存活甚至移行至全脑；②BMSC在脑内可与损伤的细胞融合，改变细胞表型并取代受损细胞，或者成为受损部位新生血管的主要组成细胞，并分化成血管内皮细胞和细胞外基质，帮助保护神经、促进血管发生；③BMSC在中枢神经系统微环境下能分泌脑源性神经营养因子、碱性成纤维生长因子等，或者刺激损伤部位产生内源性因子，从而促进损伤组织的修复并减少细胞凋亡。将骨髓间充质干细胞、胎盘干细胞、脐带干细胞等在体外先诱导分化为神经元细胞，再进行细胞移植以替代受损细胞，从而重建神经功能区区和传导通路，最终达到治疗帕金森病的目的，这也是一种可行的实验方案。

(2) 脑瘫

2010年，武警总医院对80例脑瘫患儿进行头部立体定向间充质干细胞移植治疗，术后患儿粗大运动功能评定(GMFM)、儿童精细运动功能评估(FMMF)、日常生活评定(ADL)、Barthel指数、Ashworth痉挛分级评估均明显改善^[9]。患儿主要改善为：①肢体过高肌张力降低，尖足和交叉步缓解；②颈部和腰部力量增强，竖头和独坐时间延长；③增强肢体平衡性和协调性；④增加手部精细活动，拿硬币、拾豆子等动

作更灵活；⑤改善言语功能，词汇增多，主动与人交流；⑥智力有不同程度的提高，反应能力增快，记忆力和理解力增强；⑦斜视和视力的改善等。其他研究结果表明，干细胞治疗后能够减弱脑瘫患儿第三室扩张等^[10](图2-2-5)。

脑瘫患儿接受干细胞移植治疗后运动功能的改善次序与人体生长发育的基本规律一致，均为从上到下，从近端到远端，从粗大运动到精细运动，由此推测干细胞移植治疗脑瘫是通过修复损伤的脑细胞、重建神经网络，从中枢神经系统的起始部沿正常发育的轴线推动和促进神经系统发育而实现的，但是其深入的细胞分子学机制尚有待进一步研究^[11]。

(3) 心肌梗死

Strauer等将10例接受过标准治疗的心肌梗死患者，利用导管经冠状动脉进行了自体骨髓单个核细胞移植，3个月后移植组的梗死区面积明显下降，梗死区的室壁运动速度明显上升，移植组左心室的收缩末期容积、收缩率、梗死区的灌注均有显著改善^[12]。浙江大学医学院附属医院对23例原发性扩张型心肌病患者，经冠状动脉内移植自身骨髓间充质干细胞治疗，结果发现，其可降低扩张型心肌病患

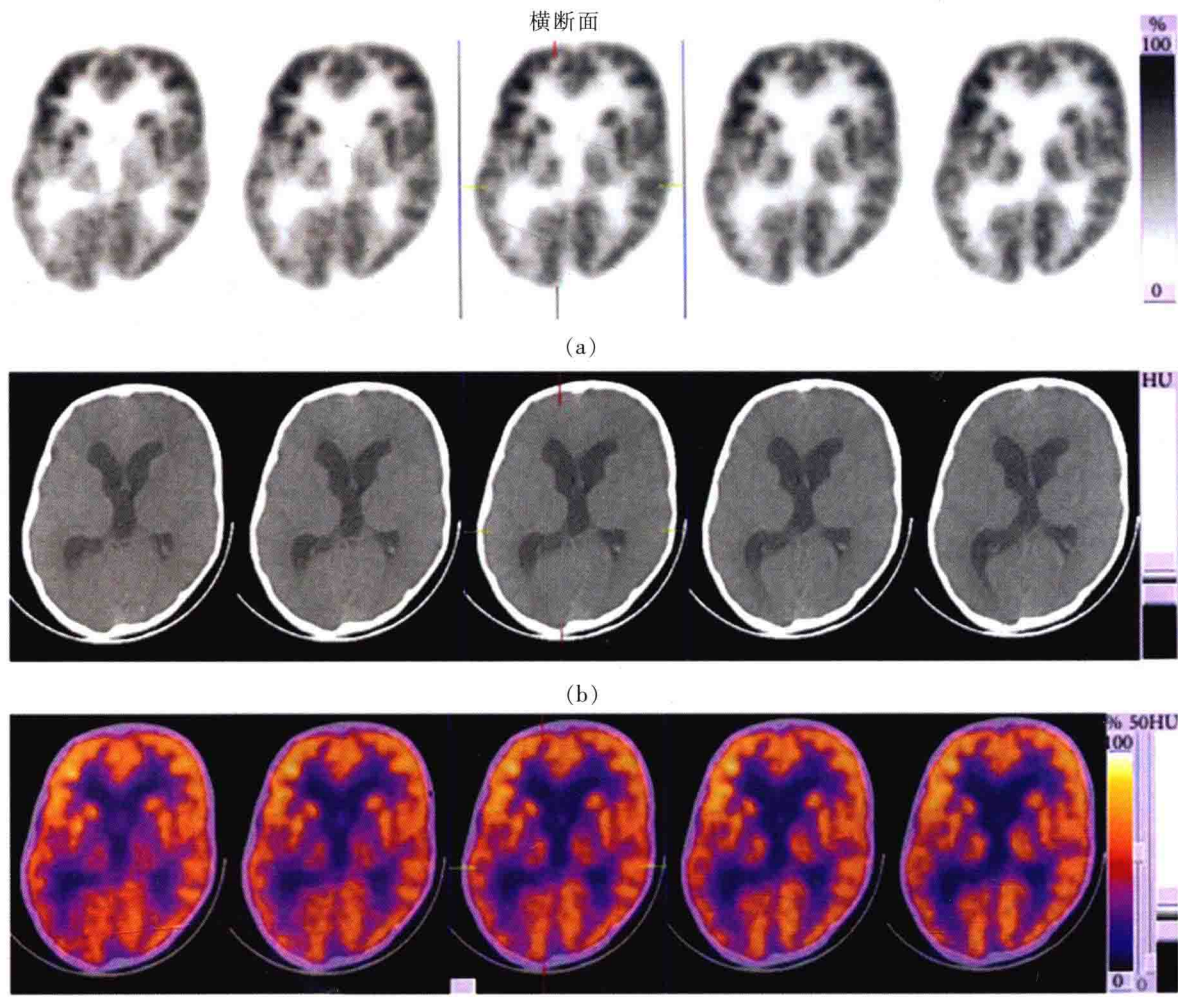


图2-2-5 干细胞治疗后PET和CT扫描结果：第三脑室扩张减弱，额叶中的橘黄色区域增加^[10]。

者血浆B型利钠肽水平,并在一定程度上增加运动耐量,而无明显的致心律失常、栓塞和免疫炎症反应^[13]。

目前用于心肌梗死治疗的干细胞主要有骨髓间充质干细胞、胚胎干细胞、胎盘干细胞、脐带血干细胞等多种干细胞。骨髓MSC移植改善心功能的可能机制^[14]为:①移植细胞给心室壁提供了强有力的构架,能有效限制心肌的纤维化和坏死部位的扩张,改善心肌收缩性,增加其顺应性和弹性,并能与宿主的心肌细胞形成偶联,参与心脏的同步收缩;②移植的骨髓干细胞能表达多种细胞因子、生长因子、促血管生成因子,从而促进细胞增殖和血管再生;③血管再生有利于侧支循环建立,以及移植细胞的长期生存,抑制梗死区扩大与心肌细胞凋亡;④骨髓干细胞能表达肌钙蛋白-1和连接蛋白-43分子等心脏特异性标记物,这与心脏功能的改善密切相关。

(4) 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(SLE)是一种由遗传、环境、激素等各种因素参与的、病因尚未完全清楚的、累及多脏器的自身免疫性疾病,临床治疗相当棘手。其易发于年轻女性,疾病多呈渐进性,病程中往往复发与缓解交替出现。

从中文期刊数据库和中华期刊数据库中查找干细胞治疗系统性红斑狼疮的资料,发现共计171例接受干细胞移植治疗^[15]。总体自体外周血造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮患者1年内有效率达93.3%,复发率2.2%,有4.4%的移植相关死亡,1年后复发率7.3%。自体骨髓干细胞移植以及异体骨髓间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮患者的近期临床效果好,随访1年无复发,无移植相关死亡。

Zhou等^[16]在研究系统性红斑狼疮(SLE)治疗时提出,由于这类疾病的复杂性,健康供者来源的间充质干细胞(MSC)相对于患者自体来源的MSC更具治疗优越性。通过观察人骨髓来源的MSC对MRL/lpr老鼠的自身免疫性病理改善,证明了健康供者来源的MSC治疗SLE的优越性。此后,Sun等^[17]又进行了一个采用脐带来源间充质干细胞(UC-MSC)治疗SLE的无对照临床研究。从2007年4月到2009年7月,共有16名活动性SLE患者(标准疗法治疗无效或者是出现危及生命的胃肠道并发症)进入研究,所有患者均做到知情并同意后方进行UC-MSC输注。移植后平均随访时间为15个月(3~28个月)。研究结果显示,SLEDAI评分(图2-2-6)、血清中ANA水平、抗-dsDNA抗体、血清白蛋白、补体C3和肾脏功能均有显著改善。伴随临床症状缓解,观察到了外周调节性T细胞的增加,以及Th1和Th2相关细胞因子间平衡的重建。所有患者的疾病活动性均显著降低,未观察到复发或治疗相关的死亡情况出现,故提出UC-MSC移植可以降低疾病活动性,改善血清学指标并稳定促炎性因子。

干细胞治疗系统性红斑狼疮的可能机制^[18]:利用同种异体MSC输注后重建骨髓造血微环境,修复系统性红斑狼疮患者造血干细胞的缺陷,并调节T、B细胞功能和炎症性

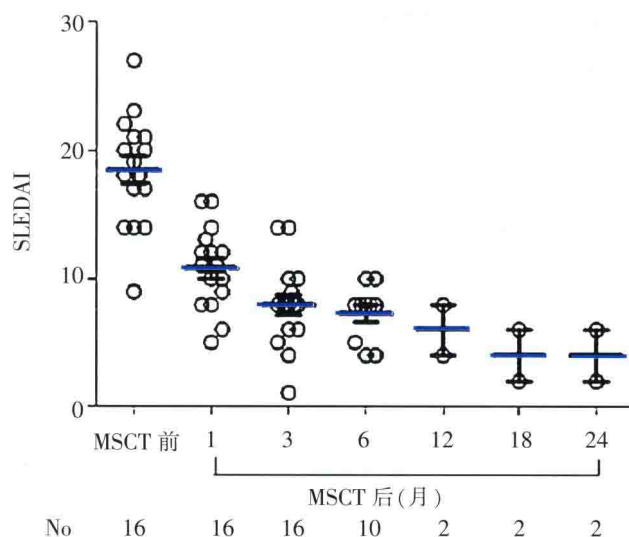


图2-2-6 间充质干细胞移植治疗(MSCT)后,系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)下降^[17]。

细胞因子分泌,抑制自身反应性抗体如IgG、IgM、抗-dsDNA抗体和循环免疫复合物的产生,延缓或逆转狼疮肾病理改变,而达到治疗或缓解系统性红斑狼疮、减少免疫抑制药物应用的目的。

(5) 肝硬化

肝硬化是肝进行性纤维化的终末病理表现,目前公认的有效治疗方法是肝移植,但由于供体来源不足、治疗费用高昂及术后免疫移植排斥反应等诸多难题,肝移植在临床上的应用受到了极大的限制。随着细胞治疗的兴起和成熟,细胞移植有可能成为肝硬化治疗的最佳备选方案。

在临床治疗方面,Teraï等^[19]报道了9名接受从周围静脉输注自体骨髓细胞治疗的肝硬化患者,在移植24周后,血清白蛋白、总蛋白水平明显改善($P<0.05$),显著改善了Child-Pugh分级($P<0.05$),并未观察到任何副作用。可见,自体骨髓间充质干细胞移植可以作为肝硬化的一种新的治疗方法。2007年10月,Mohamadnejad等^[20]发表了骨髓MSC移植治疗失代偿期肝硬化的I期临床试验结果。入选的为4名临床确诊的失代偿期肝硬化患者,通过静脉注射的方式给予体外扩增的自体骨髓MSC,在注射时及随后一年的观察期内,未见有明显副作用,其中有2名患者的肝病评分有改善。生活质量问卷调查显示,4名患者的生活质量均有较明显提高。虽然这些研究尚存在一些有待在进一步的临床试验中加以验证和解决的问题,但这并不妨碍我们对肝硬化的MSC移植疗法怀抱最美好的期望。

在国内,细胞移植治疗肝硬化也在进行临床试验。解放军第302医院肝病生物治疗研究中心采用间充质干细胞(脐带)治疗肝硬化腹水,升高了肝硬化腹水患者的白蛋白,下腹腹水也显著性减少。肝硬化腹水患者在间充质干细胞治疗前,腹水含量为(46.6 ± 30.6)mm,治疗48周后为