

Mc
Graw
Hill

Education

细胞治疗

Cell Therapy

原 著 Damián García-Olmo
José Manuel García-Verdugo
Jorge Alemany
José A. Gutiérrez-Fuente

主 审 余铭鹏
主 译 章静波



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

细胞治疗

Cell Therapy

原 著 Damián García-Olmo
 José Manuel García-Verdugo
 Jorge Alemany
 José A. Gutiérrez-Fuentes

主 审 余铭鹏

副主审 陈实平

主 译 章静波

副主译 刘玉琴 尹洪超 王 健



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

细胞治疗/(西)加西亚-奥默等原著;章静波主译. —北京:人民军医出版社,2011.1
ISBN 978-7-5091-4222-6

I. ①细… II. ①加… ②章… III. ①细胞—移植术(医学) IV. ①R615

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 202639 号

D. García-Olmo, J. M. García—Verdugo, J. Alemany & J. A. Gutiérrez-Fuentes.

Cell Therapy

ISBN:978-84-481-6702-8

Copyright © 2008 by the McGraw-Hill Companies, Inc.

All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw—Hill Education (Asia) and People's Military Medical Press. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong, Macao SAR and Taiwan.

Copyright © 2011 by McGraw-Hill Education (Asia), a division of the Singapore Branch of The McGraw—Hill Companies, Inc. and People's Military Medical Press.

版权所有。未经出版人事先书面许可,对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播,包括但不限于复印、录制、录音,或通过任何数据库、信息或可检索的系统。

本授权中文简体字翻译版由麦格劳—希尔(亚洲)教育出版公司和人民军医出版社合作出版。此版本经授权仅限在中华人民共和国境内(不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾)销售。

版权© 2011 由麦格劳—希尔(亚洲)教育出版公司与人民军医出版社所有。

本书封面贴有 McGraw-Hill 公司防伪标签,无标签者不得销售。

著作权合同登记号:图字 军 2009-065 号

策划编辑:吴磊 孟凡辉 文字编辑:张伟伦 责任审读:黄栩兵

出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8751

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:850mm×1168mm 1/16

印张:25.5·彩页 10 面 字数:687 千字

版、印次:2011 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~2500

定价:178.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书由数十位国际知名专家共同编写而成。全书分 3 个部分,共 31 章,全面介绍了细胞治疗研究的当前进展,包括了体细胞治疗研究设计、治疗的概况、细胞治疗的起源和演进、组织和器官再生的基本概念、伦理和法律问题,以及体干细胞的来源、相关技术等内容,并重点讲解了细胞治疗的临床应用。例如,皮肤再生技术,骨髓移植再生造血系统,自体软骨细胞移植进行软骨再生,用脂肪衍生的干细胞治疗消化系统瘻管,心、肺、中枢神经系统疾病的细胞治疗,以及细胞治疗在肾衰竭、尿失禁、糖尿病、癌症等现有医疗手段疗效不佳的疾病治疗中的应用等。

本书为临床医生开展细胞治疗临床研究提供了分子生物学、细胞生物学和临床操作相关的有效工具和技术。对于药学、生物医学等其他相关专业的研究人员及研究生,本书也是一本颇具价值的参考书。

作者名单

主 编

Dami3n Garc3a-Olmo

Surgery Department and Cell Therapy Unit

La Paz University Hospital

Madrid, Spain

Jos3 Manuel Garcia-Verdugo

Laboratorio de Morfolog3a Celular

Unidad Mixta CIPF-UVEG

Valencia, Spain

Jorge Alemany

Cellerix, S. L.

Madrid, Spain

Jos3 A. Guti3rrez-Fuentes

Lilly Foundation

Madrid, Spain

参编者

Arturo 3lvarez-Buylla

Department of Neurological Surgery and Institute for Regenerative Medicine

University of California at San Francisco

San Francisco, CA, USA

Takayuki Ashara

Department of Regenerative Medicine Science

Tokai University School of Medicine, Kanagawa

Stem Cell Translational Research

RIKEN Center for Developmental Biology

Institute of Biomedical Research and Innovation

Kobe, Japan

Anthony Atala

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine

Wake Forest University Health Sciences

Winston-Salem, North Carolina, USA

Rosa Bacchetta

San Raffaele Telethon Institute for Gene

Therapy (HSR-TIGET)

Milan, Italy

Pedro Baptista

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine

Wake Forest University Health Sciences

Winston-Salem, North Carolina, USA

Antonio Bernad

Head of Department

Regenerative Cardiology

Fundaci3n Centro Nacional de Investigaciones

Cardiovasculares Carlos III

Madrid, Spain

Robert C. Bielby

Stem Cells and Regenerative Medicine

Section on Experimental Medicine & Toxicology

Imperial College Faculty of Medicine

Hammersmith Hospital

London, UK

Anne Bishop

Stem Cells and Regenerative Medicine

Section on Experimental Medicine & Toxicology

Imperial College Faculty of Medicine

Hammersmith Hospital

London, UK

Thierry Bovy

Cell Therapy

Lonza Verviers SPRL

Verviers, Belgium

Natividad Calvente

Spanish Drug Regulatory Agency

Ministerio de Sanidad y Consumo

Madrid, Spain

Sara Campi3a

LOGICELL TECH, S. L.

Madrid, Spain

Rita Pilar Cervera

Gene Expression Laboratory

Salk Institute for Biological Studies

La Jolla, CA, USA

Michael B. Chancellor

McGowan Institute for Regenerative Medicine
and Department of Urology
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Mariana D. Dabeva

Department of Medicine
Marion Bessin Liver Research Center
Albert Einstein College of Medicine
New York, USA

Dawn M. Delo

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine
Wake Forest University Health Sciences
Winston-Salem, North Carolina, USA

Fernando de Miguel

Laboratorio de Terapia Celular
Fundación Investigación Biomédica
Hospital La Paz
Madrid, Spain

Marcela del Río

Regenerative medicine Unit, Epithelial Biomedicine Division
CIEMAT, CIBER-ER, ISC III
Madrid, Spain

Alla Dolnikov

Sydney Cord and Marrow Research Facility
Sydney Children's Hospital
Sydney, Australia

Francisco Fernández-Avilés

Professor of Cardiovascular Medicine
Chairman of the Department of Cardiology
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón
Madrid, Spain

Gemma Fernández-Miguel

Cellerix, S. L.
Madrid, Spain

William H. Fissell

Associate Staff Nephrology and Hypertension
Departments of Nephrology and Hypertension
and Biomedical Engineering
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio, USA

Aaron J. Fleischman

Department of Biomedical Engineering
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio, USA

Rui P. Galvao

Department of Neurological Surgery
and Institute for Regenerative Medicine
University of California at San Francisco
San Francisco, CA, USA
Instituto Gulbenkian de Ciencia
Oeiras, Portugal

Mariano García-Arranz

Surgery Department and Cell Therapy Unit
La Paz University Hospital
Madrid, Spain

Javier García-Castro

Oncology Department
Hospital Universitario del Niño Jesús
Madrid, Spain

Adolfo García-Ocaña

Division of Endocrinology
University of Pittsburgh
School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Damián García-Olmo

Surgery Department and Cell Therapy Unit
La Paz University Hospital
Madrid, Spain

José Manuel García-Verdugo

Laboratorio de Morfología Celular
Unidad Mixta CIPF-UVEG
Valencia, Spain

Manuel A. González

Cellerix, S. L.
Madrid, Spain

Adam Goulburn

Monash Immunology and Stem Cell
Laboratories (MISCL)
Monash University
Melbourne, Victoria, Australia

Maria-Grazia Roncarolo

San Raffaele Telethon Institute for Gene Thera-

py(HSR-TIGET)

Università Vita-Salute San Raffaele
Milan, Italy

Silvia Gregori

San Raffaele Telethon Institute for Gene
Therapy (HSR-TIGET)
Milan, Italy

Pedro L. Herrera

Department of Genetic Medicine and Develop-
ment
University of Geneva Medical School
Geneva, Switzerland

Dolores Herreros

Surgery Department and Cell Therapy Unit
La Paz University Hospital
Madrid, Spain

Edwin M. Horwitz

Division of Oncology/Blood and Marrow
Transplantation
The Children's Hospital of Philadelphia
The University of Pennsylvania School
of Medicine
Philadelphia, USA

H. David Humes

Department of Internal Medicine
University of Michigan
School of Medicine, Ann Arbor
Michigan, USA

Juan Carlos Izpisua Belmonte

Gene Expresión Laboratory
Salk Institute for Biological Studies
La Jolla, CA, USA
Center for Regenerative Medicine
Barcelona, Spain

José L. Jorcano

Biomedicine Division
CIEMAT and Genoma Spain Foundation
Madrid, Spain

Sile Lane

Stem Cells and Regenerative Medicine
Section on Experimental Medicine
& Toxicology

Imperial College Faculty of Medicine
Hammersmith Hospital
London, UK

Fernando Larcher

Cutaneous Disease Modeling Unit
Epithelial Biomedicine Division
CIEMAT, CIBER-ER, ISC III
Madrid, Spain

Sang Jin Lee

Wake Forest Institute for Regenerative
Medicine
Wake Forest University Health Sciences
Medical Center Boulevard
Winston-Salem, NC, USA

Masaaki Li

Stem Cell Translational Research
RIKEN Center for Developmental Biology
Institute of Biomedical Research and Innovation
Kobe, Japan

José López-Barneo

Professor of Physiology
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)
Hospital Universitario Virgen del Rocío / CSIC
Universidad de Sevilla
Sevilla, Spain

Álvaro Meana

Centro de Transfusiones del Principado
de Asturias
Oviedo, Spain

Adolfo Mínguez-Castellanos

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada, Spain

Tracy A. O'Brien

Paediatric and Adolescent Haematologist/
Oncologist
Head, Cord and Marrow Transplant Program
Centre for Children's Cancer & Blood Disorders
Sydney Children's Hospital
Sydney, Australia

María Pascual

Regulatory Affairs Director

Cellerix, S. L.

Madrid, Spain

Isabel Pascual

Surgery Department and Cell Therapy Unit

La Paz University Hospital

Madrid, Spain

Graziella Pellegrini

Department of Biochemistry, University

of Modena e Reggio Emilia, Modena

Regional Research Center on Epithelial Stem
Cells

Eye Bank Foundation of Veneto

SS. Giovanni e Paolo Hospital

Venice, Italy

Bryon E. Petersen

Department of Pathology

University of Florida

Gainesville, FL, USA

Lars Peterson

Gothenburg Medical Center

Västra Frölunda, Sweden

Felipe Prosper

Hematology and Cell Therapy Area

Clínica Universitaria de Navarra

Universidad de Navarra

Pamplona, Spain

Helen J. Rippon

Stem Cells and Regenerative Medicine

Section on Experimental Medicine & Toxicology

Imperial College Faculty of Medicine

Hammersmith Hospital

London, UK

Clara Isabel Rodríguez

Unidad de Investigación

Hospital de Cruces

Barakaldo, Bizkaia, Spain

José A. Rodríguez-Gómez

Laboratorio de Investigaciones Biomédicas
y Dpto. de Fisiología

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Universidad de Sevilla

Sevilla, Spain

Vicent Ronfard

Chief Scientific Officer

Organogenesis Inc.

Canton, Massachusetts, USA

Ciril Rozman

Postgraduate School of Haematology "Farreras
Valentí"

Hospital Clínic of Barcelona

University of Barcelona

Barcelona, Spain

Shuvo Roy

Department of Biomedical Engineering

Cleveland Clinic

Cleveland, Ohio, USA

Daniel Rubio

Immunology and Oncology Department

National Centre of Biotechnology (CNB-CSIC)

Madrid, Spain

Pedro L. Sánchez

Assistant Professor of Cardiovascular Medicine

Coordinator of the Cardiovascular Research
Program

Department of Cardiology

Hospital General Universitario Gregorio
Marañón

Madrid, Spain

Marta Serafini

Centro Ricerca M. Tettamanti, Clinica Pediatrica

Università Milano-Bicocca, Ospedale

San Gerardo

Monza, Italy

Daniel Serrão

Bioethics Institute of the Portuguese Catholic
University

Porto, Portugal

David A. Shafritz

Department of Medicine and Cell Biology

Marion Bessin Liver Research Center

Albert Einstein College of Medicine

New York, USA

Shay Soker

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine

Wake Forest University Health Sciences
Winston-Salem, North Carolina, USA

Carolina Soler-Botija

Gene Expresión Laboratory
Salk Institute for Biological Studies
La Jolla, CA, USA

Andrew F. Stewart

Division of Endocrinology
University of Pittsburgh
School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Colin L. Stewart

Mammalian Developmental Biology Section
Cancer and Developmental Biology Laboratory
National Cancer Institute
Frederick, Maryland, USA

Edward Donnall Thomas

Nobel Prize Laureate in Physiology and Medicine
Clinical Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, Washington, USA

Juan J. Toledo-Aral

Laboratorio de Investigaciones Biomédicas
y Dpto. de Fisiología
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Universidad de Sevilla
Sevilla, Spain

Jacobo Trébol

Surgery Department and Cell Therapy Unit
La Paz University Hospital
Madrid, Spain

Alan Trounson

Monash Immunology and Stem Cell Laboratories
(MISCL)

Monash University
Melbourne, Victoria, Australia

Álvaro Urbano-Ispizua

Postgraduate School of Haematology "Farreras
Valentí"

Hospital Clínic of Barcelona
University of Barcelona
Barcelona, Spain

Catherine M. Verfaillie

Professor of Medicine
Director, Stamcelinstituut,
K U Leuven
Leuven, Belgium

John E. Wagner

Director, Blood and Marrow Transplant Program
Department of Medicine and Pediatrics
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota, USA

Jennifer M. Williams

Department of Pathology
University of Florida
Gainesville, FL, USA

James J. Yoo

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine
Wake Forest University Health Sciences
Medical Center Boulevard
Winston-Salem, NC, USA

译者名单

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|------------------|
| 王 健 | (徐州市医学科学研究所) |
| 王世华 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 卞晓翠 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 尹洪超 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 邓婷婷 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 卢 珊 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 冯海凉 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 闫 曦 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 刘玉琴 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 刘艳艳 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 李 静 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 李康华 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 杨 卓 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 杨丽娟 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 杨振丽 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 余铭鹏 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 张 玥 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 陈实平 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 周 虹 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 赵文晶 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 郭显蓉 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 黄 丽 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 黄 珊 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 章静波 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 屠宴会 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 韩 钦 | (中国医学科学院基础医学研究所) |
| 韩光宇 | (徐州市医学科学研究所) |
| 曾武威 | (中国医学科学院基础医学研究所) |

序

从一个受精卵发育为成熟的动物,是生物学的一个奇迹。几十年前,这一过程对于我们可以说还是个谜。近年来,随着科学技术的发展和研究的不断深入,尤其是生物学技术的飞跃进展,为这一发育过程提供了一些线索。现已明确,为了达到发育的最终目的,参与这一过程的 DNA、RNA、蛋白质、各种酶类、生长因子、细胞介质以及无数的小分子物质俨若一支复杂的交响乐队,必须各司其职,协调有序。我们沿着这一方向不断深入研究,对这一过程也将会有更多的了解,提高科学认知,还可能为今后改善不同疾病的治疗方案指出方向。

对造血系统的研究已开始揭示出与器官发育和功能获得有关联的组合程序。从形态学研究,已经能观察到自前体细胞过渡为不成熟细胞,直到最后成为成熟并具备功能的细胞的一系列发育过程。虽然这一过程是在正常和稳定的状态下发生的,却具有一旦遇到刺激,如失血或感染,就迅速做出反应的能力。检查受刺激后的骨髓,除成熟的细胞外,还可辨认出不同期的前体细胞,明确提示骨髓是处于细胞的分化阶段。这些现象正如假说所提示的,其中必定有一种种子细胞(也可称之为干细胞),虽然数量不多,却能分化为正常成熟细胞。干细胞可以通过分裂产生很多前体细胞,以应对应激状态下的反应。这一增殖功能同时也补充了一部分因分化为其他细胞而消耗的干细胞。实践证明,干细胞移植能够引发正常骨髓的再生功能。目前,针对病人需要的干细胞移植已在临床广泛应用。

科学家们很快就提出了一个问题,是否还存在属于不同器官,如心、肝、肠道、神经系统、胰岛细胞等的干细胞?目前,已有大量文献报道了不同组织和器官有关这方面的问题。由于使用的动物种系、对实验终点、测量的方法和对细胞融合作用的认识不一致,还难以利用上述不同来源的研究结果解释或补充上述的各有关问题。简单地说,由于这些器官明显地在第一位置上发育、生长,所以应该有属于不同器官这一层次的干细胞。

另一让人兴奋的问题是,来自某一器官的干细胞是否也可成为另一器官的功能干细胞,即所谓的转分化(transdifferentiation)?例如,实验证明,骨髓干细胞具有分化为心肌细胞的功能。根据目前的研究结果,骨髓干细胞已试用于治疗心肌细胞损伤。在神经组织损伤方面,也正在进行类似的研究。

在细胞分裂、分化和发育期间,多种细胞介质,生长因子以及激素都起着重要的作用。在造血系统,目前已有多种这类因子被克隆或合成,其中有几种,例如红细胞生成素(erythropoietin)已应用于临床,使病人受益。由于这些因子的功能有一定重叠,所以,同一系统内不同因子功能的表达,数据重复,难以对其中单一因子的作用做出确切的分析。可以合理地设想,在其他器官的发育过程中也会存在其他类似的因子,只是目前对其大部分情况还了解不多。

看来,合乎逻辑的想法是通过直接培养足够量的干细胞来分析其遗传基因结构和生理学。可是我们都清楚,干细胞很难培养,虽然通过多方尝试,也只是对有限的例数取得短期培养成功,而胚胎性干细胞最令人感兴趣的正是它能在适宜的环境下无限制地生长。搞清楚能促使这类细胞如此茂盛生长的遗传因子,是细胞生物科学的一项重大课题,对它深入了解,一定能极大地促进体细胞治疗的临床实践。

发展体细胞治疗,需要投入大量时间和经费。事业资金只能来自公众(国家)或制药公司。要取得制药公司的支持,一般须通过论证,明确最后能获得易于在市场上销售的产品可能性。要取得公众

(政治上的)的支持,同样也要提出对某些疾病的直接疗效。更有甚者,临床科学家还期望能提供对治疗某一疾病时的疗效介绍。但对于科研工作者,我们都清楚,以上的预测都充满着未知数。看来,科学家们更需要的是来自公众的经费支持。

开展对体细胞治疗研究的真正意义在于通过它,我们可以更好地了解细胞以及人类自己,也肯定能促进生物医学科学的全面发展,在研究过程中也会取得重要的进展。根据我们的经验,有些重要结果可以在事先通过精密设计和预测,但对一些事先未能预料到的,必须依靠对每一步实验的仔细观测和敏感的科学洞察力,才能有所发现。目前,还不可能预测在未来的几年里会出现哪些重大的发展。作为科学家,我们仍需尝试通过反复教育,帮助公众对科学研究的性质能有所认识 and 了解。

目前,有关对体细胞治疗的资料大多来自实验室动物细胞研究的结果。根据需要,下一步的研究要应用人的细胞开展研究和研究人类自身。令人们担心的是人类细胞,尤其是人的胚胎性干细胞的应用。这类细胞在植入妇女子宫后有发育成人的潜能。核转移研究也显示,即使是成人细胞的胞核,在适宜的环境下也具有发育成人的能力。尽管如此,目前人类细胞还是被广泛应用于实验室研究和临床治疗。此外,剩余的胚胎性细胞同样也可加以利用。这些剩余细胞一般到最后都会被处理掉,因此没有发育成人的机会。我们仍然需要开展关于防护和伦理学方面的评论。作为医生,我们首要关心的是病人的生命而不是胚胎干细胞的理论生存时间。我们要应用人类全部细胞谱,为挽救那些不用这种疗法就无法治愈的疾病和损伤,竭尽全力发展这类新的治疗手段。

本书共 31 章,内容包括从基础研究到临床应用的尝试。综观各章,可以见到一系列的精彩展示,包括分子生物学、细胞生物学及与临床操作有关的有效工具和技术。这本书既介绍了本项研究当前进展的水平也指出了今后有关研究的方向,还对体细胞治疗研究的设计提供了一个比较全面的概括。读者可以把这些有关体细胞治疗的信息,当作这项工作当前进展的一份报告。

Edward Donnell Thomas

诺贝尔生理学或医学奖获得者

Fred Hutchinson 肿瘤研究中心临床部

美国华盛顿州西雅图市

(余铭鹏 译)

前言

(编者的卷首语)

自从著名的德国内科医生、炼丹家 Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 也就是帕拉塞尔苏斯在 15 和 16 世纪提出“心治愈心, 肺治愈肺, 脾治愈脾……同类物可治愈同类物”^[1], 长期以来医生们也承认用活的组织治疗某些种类疾病的可能性。

1667 年, Jean-Baptiste Denis 将小牛血注射给一个精神病患者可作为首次载入史册的细胞治疗方法^[2]。活细胞治疗先驱, 德国内科医生 Kuettner 在 1912 年曾提出不应当将整体器官进行移植, 而应将它们切成小块, 溶于生理盐水中, 然后注入病人体内^[3]。但他的研究基本上被人们所忽视。

之后, 人们几乎已完全忘记了这一注射的方法, 直至 1931 年 Paul Niehan 针对一个因病情太严重而不能施行外科手术的病人, 又想起通过这一技术来恢复甲状旁腺功能。Niehan 是第一个进行细胞移植的人, 他将公牛甲状旁腺取出, 在生理盐水中将它们切成小块, 然后注入病人体内, 来替代病人的腺体, 以期恢复甲状旁腺的功能。病人很快得到恢复, 并且又继续存活了 30 年^[4]。

细胞治疗包括注入完整胎儿的异种基因的(动物)细胞(例如获自绵羊、牛、猪以及鲨鱼的细胞)或是人体组织提取物。没有人能准确地知道细胞治疗是如何发挥作用的。但是热衷者认为注入的细胞迁移至与其来源相似的器官, 从而重新激活并刺激了它们的功能, 使细胞结构再生。换句话说, 细胞是器官特异性的, 而不是种属特异性的。深入的研究将重点放在动物胚胎和胎儿的组织中的在性质上不同于维生素、矿物质、激素以及酶类的活性治疗性因子上。许多细胞因子、生长因子和激素在细胞分裂、分化和发育过程中起着主要的作用。有关这些系统的复杂性, 我们需要进一步的知识和证据, 有待于以后更多的和更详尽的研究。

细胞培养技术的发展十分有助于细胞治疗的拓展与运用。自 1665 年 Robert Hooke 第一次观察细胞以来^[5], 最值得一提的是有关细胞经体外(ex vivo)扩增, 这一在 10 年前才被发现的重要进展。在这期间, 我们见证了活体物质可成为技术实体的进展。离体培养的活细胞在生产新的生物技术产品方面愈来愈显示出它的重要性。

如今, 活细胞培养不仅用于研究项目, 而且也用以作为药理学研究和治疗学的生物分子产物的来源(单独运用或与生物材料和多聚物联合运用)。按照 Hannah Landecker 的讲法, “今天, 对于如何认识 and 对待生命事物, 单元细胞在科学、技术、哲学和经济上都具有更加重要的意义”^[6]。

^[1] Paracelso. *Der grossen Wundartzney (Great Surgery Book)* y. 1536.

^[2] Denis B. *Lettre Escrite À... Montmor... TouCh. ant Une Nouvelle Manière De Guérir Plusieurs Maladies Par La Transfusion Du Sang, Confirmée Par Deux Expériences Faites Sur Des Hommes*. Paris, y. 1667.

^[3] Kuettner H. Verimpfung an stelle der transplantation hoCh. wertiger organe. *Zentralblatt fur Chirurgie* 1:390-397, 1912. , as cited in Popov IM and others. *Journal of the International Academy of Preventive Medicine* 40:74-82, 1997.

^[4] Niehans P. *20 years of Cellular Therapy*. *Med Klin*. 1952, 47:1-16.

^[5] Robert Hooke. *Micrographia. Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon* y. 1665.

^[6] Hannah Landecker. *Culturing Life; How cells became Technologies*. Harvard University Press, Feb 2007.

译者注: 帕拉塞尔苏斯(Paracelso)为笔名, 生于 1493 年, 卒于 1541 年, 另有一说是瑞士人, 创立帕拉塞尔苏斯疗法, 主张只用化学药品治病(其中包括铅、硫、铁、砷等), 并主张医疗要基于经验。

迄今,细胞治疗已成功地用于重建关节的受损软骨,修复脊髓损伤,增强削弱的免疫系统,治疗诸如获得性免疫缺陷综合征(AIDS)这样的自发免疫性疾病,帮助诸如老年性痴呆、帕金森病及癫痫这样的神经系统疾病患者。进一步的应用还显示它在包括动脉粥样硬化、先天性缺陷和性功能障碍在内的一系列慢性疾病的治疗中均收到正面效果。

当某些细胞治疗措施在临床研究方面证明为成功的同时,诸如癌症的细胞治疗基本上仍未能得到证明。它们仍处于初始治疗阶段,还有待于进行大规模的、有对照的细胞治疗的临床研究,才能肯定或否定其疗效。

细胞治疗当前可定义为旨在使用效性细胞去治疗疾病或是支持其他治疗的一种疗法。其中的一个关键问题是在某个器官可发挥作用的干细胞是否也可在其他器官发挥作用(转分化)。已有证据表明,骨髓干细胞具有分化成为心肌细胞的潜能。因此有理由将它们用于心肌损伤的治疗。相似的研究也正在其他组织中进行。

细胞治疗已成为当今医学最广泛讨论的一个热门话题。不幸的是,由于缺乏来自多学科的准确的科学信息,令非专业人士对这一新疗法的很高期望适得其反。临床医生们在临床背景下从事临床 research 实践,十分热切地希望获知有关干细胞起源、组织来源、作用机制、分化潜能和可塑性的详尽的综合信息。《细胞治疗》一书的编者理解对基础干细胞研究的主要理由在于它最终的临床应用。在过去的10年间,细胞治疗已从早期的临床研究(不总是有充分的科学依据)迅猛发展至正式的和有规律的临床试验。于是增加了人们对于认识众多不同细胞的真正潜能以及这些细胞适当运用所需技术支持的科学兴趣。本书意图系统地涵盖有关细胞治疗所需要的那些信息。

内容分成下述3个主要部分:

- 第一部分包括体细胞治疗的概况。前两章描述有关细胞治疗的起源和演进以及组织和器官的再生的基本概念。在GMP药物生产设施条件下生产细胞是当前一个敏感问题,一方面,因为当前仍缺乏有充分细胞生产基础的完备的药物生产企业,另一方面也因为有关的管理机构相对经验不足。生物材料广泛地与细胞联合应用,这种结合形成了称之为组织工程(tissue engineering)领域的基础,并且成为我们通常称之为“新型疗法”(advanced therapies)中的一个主要组成部分。这一方法包括不同来源的细胞与多种聚合物、人工支架、无机盐晶体结构或是诸如胶原或血纤蛋白(fibrin)这类动物来源的分子的联合运用。第6章介绍了EMEA和FDA从不同角度对新疗法所采取的规章制度的主要信息。这在欧盟(European Union)特别引人关注,它涉及一个困难的、可能需历时数年的法律/管理的汇聚过程。生物安全是任何创新性治疗所必须真正关心的问题,对胚胎干细胞的情况也是一个必须要克服的障碍。这些争论也明显地为成体和体细胞铺平了道路。对人体应用体细胞的深刻伦理学考虑和社会牵连的内容,Serrão教授在第7章中进行了阐述。

- 第二部分重点论述体干细胞的来源。大约20年前,人们发现骨髓可作为多能祖细胞的第一来源(第8章),因此它被最广泛地应用于细胞治疗。然而,对非骨髓源的一些出生后组织所具有的躯体干细胞也有所叙述(第9章)。由于肝脏诸多的病理改变和器官移植,以肝脏干细胞和祖细胞进行肝脏重组构(第10章),是一个有极大潜能的巨大挑战。众多的脐带血库现正在收集、处理和贮藏人们所捐献的脐带血液。夫妇们认识到万一发生危及生命疾病,脐带血可用于移植。因此脐带血库的服务应需而发展了起来。脐带血移植的潜能在第12章中有所叙述。羊水是一个几乎不被人知晓的多能干细胞的来源(第13章)。人们对胚胎干细胞寄予厚望,但由于当前治疗应用的渠道问题尚未能实现(第14章)。与皮肤损失有关的同种异体细胞治疗的应用的可能性令人兴奋,有关技术已做了图解说明(第11章新增内容)

- 本书的第三部分专门叙述通过正式的临床试验(第15章)或处于早期的临床前阶段的当今和未来的临床应用。20世纪80年代早期已建立了皮肤再生技术(第17章),它代表了最早的组织工程的运用(是一种同种异体策略,如第11章中所叙的那些工作)。然而用体细胞治疗角膜上皮再生还远为落后

(可能是因为要得到能替代受损角膜的合适的功能性多层角膜上皮在技术上有困难之故)。细胞治疗的最早应用是人们最为熟知的以骨髓移植来再生造血系统(第 16 章)。利用骨髓干细胞进行骨再生已达到临床治疗意义(第 19 章)。用自体软骨细胞移植进行软骨再生也是早期在临床建立起来,而且是细胞治疗领域中成功地成为生物医药公司的正式市场产品(第 18 章)。基于极端的重要性及社会影响力,人们对心、肺和中枢神经系统(第 20、21、23、24 和 26 章)疾病的细胞治疗期望最高。同样,细胞治疗提供了一种新的治疗方法,并在诸如肾衰竭(第 27 章)、尿失禁(第 28 章)和糖尿病(第 29 章)这类现有医疗手段不能满足其需要的疾病方面也明显地显露出可提高疗效的机会,在 GI 系统中,用脂肪衍生的干细胞治疗消化系统瘘管也具有重要的临床现实意义(第 22 章),这也是再生医学可能性的一个好实例。

最后,编委们认为本书包括关于用遗传修饰的细胞作为一种治疗策略内容的一章也是合适的(第 30 章)。用调节 T 细胞进行过继细胞免疫治疗业已广泛地用于临床实践。虽然这些技术不能严格地认为属于细胞治疗范畴,但作为治疗工具的细胞运用,在本书中它应当有一席之地,而且也具有一定的意义。

编委们愿对 1990 年医学 Nobel 桂冠得主 Edward Donnall Thomas 教授和他的共享者 Joseph E. Murray 做出的贡献表示感谢,他们发现用器官和细胞移植治疗人类的疾病,并且欣然同意为本书写了序言。

《细胞治疗》一书由一组著名的专家撰写,其读者对象为临床医生、药学家、生物学家以及所有生物医学学科的学生们。为了帮助非专业人士阅读,书后附有大量的包括最常用词在内的词汇表。

我们要感谢 Teresa Huertas 和 Yolanda Martín 在本书编撰中的通力合作。我们同样对 McGraw-Hill 编辑部的 Rosario Femenía 表示感谢,她的工作、奉献和鼓励令本书的写作变得十分顺利。

编 者

(章静波 译 余铭鹏 校)

本书发表了作者们的结论、发现和评论,并述及某些尚未批准的医药产品的临床研究,提到了它们的适应证、剂量和使用方式。

要强调的是所讲到的任何药物均应遵照有效期剂量一览表应用。

目 录

第一部分 体细胞治疗概况

第 1 章	人类体细胞治疗的起源、演变和发展方向	(3)
第 2 章	组织器官再生生物学	(13)
第 3 章	体细胞治疗的细胞基础医学的产生	(27)
第 4 章	体细胞治疗所需的生物材料	(33)
第 5 章	人类细胞治疗中的生物安全事宜	(44)
第 6 章	人类体细胞治疗的监管问题	(54)
第 7 章	人类细胞治疗的伦理问题	(60)

第二部分 体细胞治疗的细胞来源

第 8 章	骨髓源单向多能性祖细胞群	(67)
第 9 章	非骨髓来源性出生后细胞的治疗潜能	(80)
第 10 章	肝干/祖细胞介导的肝脏重建	(88)
第 11 章	同种异体细胞疗法治疗皮肤损失	(103)
第 12 章	脐血移植	(112)
第 13 章	羊水来源的多能干细胞	(126)
第 14 章	人胚胎干细胞的治疗应用	(133)

第三部分 体细胞治疗的治疗性靶器官

第 15 章	细胞治疗产品的临床试验	(149)
第 16 章	骨髓移植再生造血系统	(154)
第 17 章	皮肤再生	(164)
第 18 章	软骨再生的自体软骨细胞移植	(175)
第 19 章	应用骨髓干细胞的骨再生	(187)
第 20 章	心脏的体细胞治疗	(196)
第 21 章	内皮祖细胞在治疗缺血中的应用	(214)
第 22 章	应用脂肪来源干细胞治疗消化道瘘管	(226)
第 23 章	成体神经干细胞用于大脑修复的前景	(243)
第 24 章	帕金森病及其他中枢神经系统疾病的细胞治疗	(269)
第 25 章	体细胞治疗角膜再生	(291)

第 26 章	干细胞与肺组织再生	(304)
第 27 章	肾衰竭的细胞治疗	(312)
第 28 章	尿失禁的体细胞治疗	(324)
第 29 章	糖尿病的细胞替代治疗	(334)
第 30 章	经遗传修饰细胞的治疗策略	(342)
第 31 章	调节性 T 细胞的过继细胞免疫治疗	(355)
附录 A	术语汇编	(370)
附录 B	缩略语	(377)
附录 C	索引	(385)