



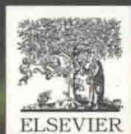
科爱传播
NEW COMMUNICATIONS
生命科学

· 导读版 ·

Regenerative Biology and Medicine

再生生物学与再生医学

David L. Stocum



ELSEVIER

原版引进



科学出版社

www.sciencep.com

(R-1995.0101)



· 导读版 ·

Regenerative Biology and Medicine

再生生物学与再生医学

再生生物学和再生医学是个快速发展的领域，它旨在探寻再生的机制并应用于疾病损伤后恢复组织结构和功能的治疗策略。再生生物学的研究涵盖了组织、器官、附属器等广泛领域的多种动物模型。再生医学包含了细胞移植、组织工程及原位残余组织的再生诱导。该书的目的是从多个角度向读者全面介绍再生生物学和医学的进展。

本书广泛适用于生物学、化学、生物工程学、医学系的研究生和高年级本科生，也适用于学术或临床型医生以及研究人员。第一章概括介绍了这门学科。第二章介绍纤维化这一创伤或疾病导致的组织损伤后最常见的反应。第三章到第十二章介绍再生生物学和相应的特定组织的再生医学。第十三章详细介绍了有关成体干细胞发育潜能的实验研究。第十四章讨论了附属器再生的生物学特性，以及刺激成年蛙和哺乳动物的附属器再生的研究。生物伦理学的内容对于再生生物学来说也是必不可少的一部分，所以第十五章综述了生物学和生物伦理学所面临的问题以及发展完善再生医学所面临的挑战。

ISBN 978-7-03-018281-4



9 787030 182814 >

定价：75.00 元

销售分类建议：生物医学 / 生物工程



科爱传播
KEYAI COMMUNICATIONS

生命科学

再生生物学与再生医学

Regenerative Biology
and Medicine

· 导读版 ·

科
学

社



Regenerative Biology and Medicine

再生生物学与再生医学

David L. Stocum

科学出版社

北京

图字:01-2006-7326 号

This is an annotated version

Regenerative Biology and Medicine

David L. Stocum

Copyright © 2006, Elsevier Inc.

ISBN 13: 978-0-12-369371-6

ISBN 10: 0-12-369371-3

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

再生生物学与再生医学:英文/(美)斯托克姆(Stocum, D. L.)编著. —影印本. —北京:科学出版社,2007

ISBN 978-7-03-018281-4

I. 再… II. 斯… III. ①生物医学工程-英文②再生(细胞)-英文
IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 152450 号

责任编辑:田慎鹏/责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳信达艺术印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 1 月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2007 年 1 月第一次印刷 印张:29 1/4

印数:1—2 500 字数:806 000

定价:75.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

序 言

我的大部分研究是在 Illinois Urbana-Champaign 大学进行的,主要研究两栖动物再生肢体的芽基如何自我组装成替代肢的机制。后来,在印地安那大学 Indianapolis 分校担任院长这段较长的时间中,由于再生学的广阔前景,我开始对其产生浓厚的兴趣,尤其是当 1992 年“神经元不能再生”这个信条被打破的时候,以及 20 世纪 60 年代研究证实哺乳动物大脑中存有能产生新神经元和神经胶质的干细胞。这一新观点导致了一门研究生课程的产生与发展,而这门课我已经在生物系教授了很多年——再生生物学和再生医学。

再生生物学和再生医学是个快速发展的领域,它旨在探寻再生的机制并应用于疾病损伤后恢复组织结构和功能的治疗策略。再生生物学的研究涵盖了组织、器官、附属器等广泛领域的多种动物模型。再生医学包含了细胞移植、生物化人工组织的构建(即“组织工程”)以及原位残余组织的再生诱导。组织工程方面的教科书已经有很多,但主要都是针对工程师的。关于更广阔的再生生物学和再生医学领域的教科书目前还没有。更重要的是,我们应该从更深的层次去理解它的生物学特性而不局限于目前已知的知识。肢体缺失是关于非哺乳动物再生的一个重要讨论部分,例如两栖类,用来作为再生医学研究的动物模型。这些模型非常重要,因为它们能再生组织及其复杂的结构而哺乳动物则不能,这给我们提供了研究它们不同之处的机会并应用于哺乳动物组织再生的研究。因此,本书的主要目的是将再生生物学和再生医学的各个不同方面集中到一起,使读者全面了解各种已经完成和正在进行的基础及临床研究、两者的相互提示、已经取得的进展和潜在的治疗前景。

本书广泛适用于生物学、化学、生物工程学、医学系的研究生和高年级本科生,也适用于学术或临床型医生以及研究人员。第一章概括介绍了这门学科。第二章介绍纤维化这一创伤或疾病导致的组织损伤后最常见的反应。第三章到第十二章介绍再生生物学和相应的特定组织的再生医学。第十三章详细介绍了有关成体干细胞发育潜能的实验研究。第十四章讨论了附属器再生的生物学特性,以及刺激成年蛙和哺乳动物的附属器再生的研究。第十五章综述了生物学和生物伦理学所面临的问题以及发展完善再生医学所面临的挑战。

本书可以以各种方式阅读。阅读第一章和第十五章,以及各章的小结(也可以不读)能对本书的内容有个大概的了解。我在中间的章节详细讨论了不同组织、器官和附属器的再生生物学和再生医学。这些章节能帮助理解再生学的机制和在如何操控组织再生或通过纤维化使组织更快愈合方面所做的研究。

再生生物学和再生医学领域发展非常快,每周都有很多的新发现和报道,大量的文章发表。大量的著作促成了这本书的完成,然而关于再生生物学和再生医学方面的书籍我最多只参考了百分之五。当本书出版时,书中的数据无疑已经陈旧,但我希望书中提到的观点和指导方向仍然是明确的,并能引出现在和将来的研究者对其的新的诠释。

感谢印地安那大学 Indianapolis 分校让我能在担任院长职务的最后阶段抽身完成这本书,感谢 Eli Lilly 公司和印地安那 21 世纪研究技术基金对再生生物学和再生医学中心提供的支持。我非常感谢我

的朋友兼同事 Karen Crawford, Luisa Ann Di Pietro, E. Brady Hancock, Andrew Hawks, Ellen Heber-Katz, George Malacinski, Anton Neff, Rosamund Smith 等对我的手稿提出了宝贵意见。我尤其感激我在新德里的朋友兼同事 Iqbal Niazi, 他阅读了我的整篇手稿, 并对书的内容和编排提出了宝贵的建议。最后, 我要感谢编辑 Luna Han 对我的鼓励、指导和耐心以及我的项目管理人 Carl M. Soares。如有遗漏或错误实属本人之过。

David L. Stocum

Indianapolis

2006 年 8 月

(曹谊林 译)

Preface

Most of my bench research career was spent at the University of Illinois Urbana-Champaign investigating the mechanisms by which the blastema of the regenerating amphibian limb self-organizes into replacement parts. Subsequently, during a relatively long decadal administrative stint at the “starship” Indianapolis campus of Indiana University (Indiana University-Purdue University Indianapolis), I became interested in regeneration from a much broader perspective, particularly when the dogma of “no new neurons” disintegrated in 1992 with the confirmation of reports from the 1960s that the mammalian brain harbored stem cells that were capable of making new neurons and glia. This new perspective led to the development of a beginning graduate course titled “Regenerative Biology and Medicine”, which I have now taught in the Department of Biology for several years.

Regenerative biology and medicine is a rapidly developing field that seeks to understand the mechanisms of regeneration and apply that understanding to the development of therapeutic strategies to restore tissue structure and function compromised by injury or disease. The study of regenerative biology covers a wide range of tissues, organs and appendages in several animal models. Regenerative medicine encompasses cell transplantation, construction of bioartificial tissues (“tissue engineering”) and the chemical induction of regeneration from residual tissues *in situ*. Several texts on tissue engineering are available, but these are geared primarily to engineers. No texts exist on the broader field of regenerative biology and medicine. Furthermore, in the literature on regenerative medicine, I have seen virtually no overt recognition of the fact that to realize its immense potential, we must gain a much deeper understanding of the biology of regeneration than we currently possess. Also missing is any discussion of strong non-mammalian regenerators, such as the amphibians, as model systems that are relevant to regenerative medicine. These models are important, since they regenerate tissues and complex structures that mammals do not, thus offering an opportunity to learn what is different about them and apply it to mammalian regeneration. Thus, the primary objective of the present book was to bring the many different facets of regenerative biology and medicine together in one place to give the

reader an overall view of the kinds of fascinating basic and clinically-oriented research that have been, and are being done, how each informs the other, what progress has been made, and the therapeutic potential that exists.

This book is directed to a broad audience of graduate and advanced undergraduate students in biology, chemistry and bioengineering, medical students, academic and clinical physicians, and research investigators. Chapter 2 deals with fibrosis, the most common response to tissue damage caused by injury or disease. Chapters 3–12 deal with the regenerative biology and the corresponding regenerative medicine of specific clusters of tissues. Chapter 13 details experiments on the developmental potency of adult stem cells and Chapter 14 discusses the biology of appendage regeneration and attempts to stimulate the regeneration of appendages in adult frogs and mammals. The book can be read in several ways. Reading Chapters 1 and 15, and/or all the chapter summaries will provide an abridged content. I have provided the details of regeneration and regenerative medicine for different tissues, organs and appendages between these two chapters. These details are important for understanding mechanisms of regeneration and the kinds of efforts that are being made to manipulate tissues toward regenerative pathways or faster healing by fibrosis.

The field of regenerative biology and medicine is moving incredibly fast, with many new discoveries reported each week, creating torrents of published papers. A massive amount of literature went into the synthesis of this book, yet I have sampled probably no more than 5% of the work on regenerative biology and medicine that exists. The data described here will undoubtedly already be obsolete when the book is published, but the ideas and directions of the field set forth here will, I hope, remain clear and inviting of new interpretations by current and upcoming investigators.

I am grateful to IUPUI for granting me a leave at the end of my deanship to write this book and to Eli Lilly and Company and the Indiana 21st Century Research and Technology Fund for their support of the research of the Center for Regenerative Biology and Medicine, some of which is included here. I very much appreciate the helpful critiques of the manuscript by friends and

colleagues: Karen Crawford, Luisa Ann Di Pietro, E. Brady Hancock, Andrew Hawks, Ellen Heber-Katz, George Malacinski, Anton Neff, and Rosamund Smith. I am particularly indebted to my friend and colleague in New Delhi, Iqbal Niazi, who read the whole manuscript and whose insights on content and organization were invaluable. Finally, I am grateful to my editor, Luna Han, for her encouragement, guidance and

patience in this endeavor, and to my project manager, Carl M. Soares. Any sins of omission or commission are mine and mine alone.

David L. Stocum
Indianapolis
August, 2006

目 录

序言	ix
第 1 章:再生生物学与再生医学概述	1
引言	1
再生生物学与再生医学简史	2
再生生物学	4
1. 再生发生于生物机体的各个水平	4
2. 组织水平的再生机制	4
3. 新建再生和变形再生	10
4. 再生与纤维化的意义	11
再生医学的方法	11
1. 细胞移植	11
2. 生物化人工组织	14
3. 原位再生诱导	15
小结	17
参考文献	18
第 2 章:纤维化修复皮肤伤口	21
引言	21
成年哺乳动物的皮肤结构	21
不同类型和范围的皮肤修复效果	23
切割伤的修复过程	23
1. 止血与血痂形成	24
2. 炎性反应	26
3. 结构修复	27
4. 伤口收缩在皮肤修复中的作用	30
损伤与未损伤皮肤的分子水平比较	31
胎儿皮肤的无疤痕愈合	32
1. 成人与胎儿伤口愈合中的细胞与细胞外基质差异	32
2. 胎儿伤口炎症反应轻微	33
小结	35
参考文献	36
第 3 章:表皮组织的再生	41
引言	41
表皮与毛发的再生	41
1. 维持性再生	41

2. 损伤诱导的 IFE 再生	46
甲再生	47
牙组织再生	48
晶体再生	50
1. 眼与晶体的结构	50
2. 蝾螈眼再生中的细胞活动	52
3. 转录因子调控晶体再生	52
4. 晶体再生中的信号传导	53
5. 哺乳动物中的晶体再生	56
小结	57
参考文献	58
第 4 章:皮肤、毛发、牙组织与角膜的再生医学	63
引言	63
皮肤修复	63
1. 局部应用药物加速急性伤口的修复	64
2. 局部应用药物加速慢性伤口的修复	66
3. 角化细胞移植	69
4. 生物化人工皮肤替代品	70
5. 无细胞的皮肤再生模板	72
牙与牙周组织的修复	76
角膜再生	78
小结	82
参考文献	83
第 5 章:神经组织的再生	89
引言	89
轴突再生	89
1. 哺乳动物的脊髓轴突(周围神经)再生	90
2. 哺乳动物的脊髓再生	94
3. 两栖动物的脊髓再生	96
4. 两栖动物及鱼类的视神经再生	98
哺乳动物中枢系统内神经元的维持性再生	99
1. 神经干细胞的发现	99
2. 嗅神经与嗅球神经元的再生	100
3. 海马神经元的再生	101
4. 皮质神经元的再生	102
5. 中枢神经干细胞的微环境	103
损伤诱导的中枢神经再生	103
1. 鸟类与哺乳动物的听觉神经元	103
2. 哺乳动物脑神经元的再生	106
3. 视网膜再生	107

4. 截肢后的两栖动物及断尾蜥蜴的脊髓再生	113
小结	115
参考文献	117
第 6 章:神经组织的再生医学	125
引言	125
周围神经损伤的治疗	125
脊髓损伤的治疗	127
1. 药物治疗	128
2. 再生模板	132
3. 细胞移植治疗	134
4. 生物化人工脊髓	137
5. 康复训练与突触可塑性	138
6. 综合治疗提高治疗效果	138
神经变性疾病的治疗	140
1. 脱髓鞘病变	141
2. 帕金森病	142
3. 舞蹈病	146
4. 老年痴呆	149
5. 肌萎缩性脊髓侧索硬化症	150
小结	156
参考文献	158
第 7 章:消化、呼吸及泌尿生殖系统的再生	167
引言	167
肠上皮	167
1. 肠道的结构	167
2. 肠绒毛的再生	167
3. 肠横断后的再生	170
肝	170
1. 哺乳动物肝脏的结构与功能	170
2. 通过代偿性增生进行再生	172
3. 干细胞与损伤诱导的再生	176
4. 肝细胞大小与再生潜力的异质性	177
胰腺	177
1. 胰腺的结构与功能	177
2. 胰腺的再生	178
3. 再生 β 细胞的来源	179
肺泡上皮	181
1. 呼吸系统得结构	181
2. 肺泡上皮的再生	182
肾脏与泌尿系统	183

1. 肾脏与泌尿系统的结构	183
2. 肾小管上皮的再生	186
性腺	188
前列腺	188
小结	189
参考文献	190
第 8 章:消化、呼吸和泌尿组织的再生医学	197
引言	197
肝脏的再生治疗	197
1. 肝细胞移植	197
2. 体外肝脏辅助装置	199
胰腺的再生治疗	201
1. 细胞移植	201
2. 自身免疫的抑制与残余 β 细胞的再生	203
3. 生物化人工胰腺	205
4. 基因治疗诱导胰岛新生	207
食道与肠道的再生治疗	207
1. 食道	207
2. 肠道	207
呼吸系统的再生治疗	209
1. 气管	209
2. 肺	210
泌尿系统的再生治疗	210
1. 肾单位	210
2. 输尿管组织	212
小结	214
参考文献	216
第 9 章:肌肉骨骼组织的再生	221
引言	221
骨骼肌的再生	221
1. 骨骼肌的结构	221
2. 卫星细胞是肌肉再生的来源	221
3. 骨骼肌再生中的细胞和分子活动	224
4. 多种信号分子调节卫星细胞的活性与增殖	227
5. 正常肌肉的再生需要张力与神经支配	228
骨再生	229
1. 骨的结构与发育	229
2. 骨的维持性再生	230
3. 损伤诱导的骨再生	237
关节软骨的修复	239

肌腱与韧带的修复	241
1. 肌腱与韧带的结构	241
2. 肌腱与韧带的修复	242
小结	242
参考文献	244
第 10 章:肌肉骨骼组织的再生医学	251
引言	251
肌肉的再生治疗	251
1. 肌肉萎缩症	251
2. 生物化人工肌肉	253
半月板与关节软骨的再生治疗	254
1. 半月板	254
2. 关节软骨	257
骨的再生治疗	262
1. 电磁场刺激	262
2. 应用 Ilizarov 牵引技术的骨延长术	263
3. 成骨因子与再生模板诱导的骨再生	264
4. 细胞移植与生物人工骨	268
5. 蝾螈长骨截除后的再生	272
肌腱与韧带再生治疗	272
1. 肌腱	273
2. 韧带	273
小结	274
参考文献	276
第 11 章:造血与心血管组织的再生	283
引言	283
造血细胞的再生	283
1. 成体血液的组成	283
2. 早血干细胞和骨髓	283
3. LT-HSC 活性与增殖的调控	285
血管再生	287
1. 血管系统的发育与结构	287
2. 伤口的血管再生	289
心肌的再生	292
1. 心肌结构	292
2. 哺乳动物的心肌并不再生但驻藏成体干细胞	292
3. 两栖动物与斑马鱼心肌损伤后的再生	295
小结	299
参考文献	300

5. 两栖动物肢体再生过程中芽基细胞的可塑性	372
6. 肢体再生过程中组织形式的空间构成	373
7. 刺激青蛙的肢体再生	382
8. 比较分析可再生与不可再生肢体的基因活性	384
两栖动物下颚的再生	385
哺乳动物的附肢再生	386
耳组织的再生	387
鹿茸的再生	389
小鼠和人指尖的再生	392
刺激大鼠小鼠的指尖与肢体再生	394
小结	395
参考文献	396
第 15 章:再生医学研究中的问题	405
引言	405
生物学问题和挑战	406
1. 移植的细胞来源与生物化人工组织的构建	406
2. 可再生细胞的扩增与定向分化	407
3. 生物化人工组织构建中的挑战	409
4. 免疫排斥的挑战	412
5. 化学诱导再生中的挑战	416
6. 治疗疾病中的挑战	419
生物伦理问题与挑战	420
1. 体外受精、生殖性克隆和人胚胎干细胞	420
2. 关于人胚胎干细胞研究的争论	421
3. 解决和未解决的问题	424
4. 对于种属间移植的忧虑	425
总结性评论	425
小结	426
参考文献	427
索引	433

Table of Contents

Preface	ix	Chapter 3: Regeneration of Epidermal Tissues	41
Chapter 1: An Overview of Regenerative Biology and Medicine	1	Introduction	41
Introduction	1	Regeneration of Epidermis and Hair	41
A Brief History of Regenerative Biology and Medicine	2	1. Maintenance Regeneration	41
The Biology of Regeneration	4	2. Injury-Induced Regeneration of the IFE	46
1. Regeneration Takes Place at all Levels of Biological Organization	4	Regeneration of Nails	47
2. Mechanisms of Regeneration at the Tissue Level	4	Regeneration of Dental Tissues	48
3. Epimorphosis and Morphallaxis	10	Regeneration of the Lens	50
4. Evolutionary Significance of Regeneration and Fibrosis	11	1. Structure of the Eye and Lens	50
Strategies of Regenerative Medicine	11	2. Cellular Events of Lens Regeneration in the Newt Eye	52
1. Cell Transplantation	11	3. Transcription Factors Regulating Lens Regeneration	52
2. Bioartificial Tissues	14	4. Signals Involved in Lens Regeneration	53
3. Induction of Regeneration In Situ	15	5. Mammals Have Some Capacity for Lens Regeneration	56
Summary	17	Regeneration of the Cornea	56
References	18	Summary	57
Chapter 2: Repair of Skin Wounds by Fibrosis	21	References	58
Introduction	21	Chapter 4: Regenerative Medicine of Skin, Hair and Dental Tissues	63
Structure of Adult Mammalian Skin	21	Introduction	63
The Effect of Wound Type and Extent on Dermal Repair	23	Repair of Skin	63
Phases of Repair in Excisional Wounds	23	1. Acceleration of Acute Wound Repair by Topically Applied Agents	64
1. Hemostasis and Clot Formation	24	2. Acceleration of Repair in Chronic Wounds by Topically Applied Agents	66
2. Inflammation	26	3. Keratinocyte Transplants	69
3. Structural Repair	27	4. Bioartificial Skin Equivalents	70
4. The Role of Wound Contraction in Dermal Repair	30	5. Acellular Dermal Regeneration Templates	72
Molecular Comparison of Wounded vs. Unwounded Skin	31	Repair of Teeth and Peridontium	76
Fetal Skin Heals Without Scarring	32	Corneal Regeneration	78
1. Cellular and ECM Differences Between Fetal and Adult Wound Healing	32	Summary	82
2. Fetal Wounds have a Minimal Inflammatory Response	33	References	83
Summary	35	Chapter 5: Regeneration of Neural Tissues	89
References	36	Introduction	89
		Axon Regeneration	89