

<<间充质干细胞基础与临床>>

图书基本信息

书名：<<间充质干细胞基础与临床>>

13位ISBN编号：9787030335944

10位ISBN编号：7030335945

出版时间：2012-4

出版时间：科学出版社

作者：韩忠朝 编

页数：308

版权说明：本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问：<http://www.tushu007.com>

## <<间充质干细胞基础与临床>>

### 内容概要

《间充质干细胞基础与临床》涉及间充质干细胞的基础研究与国内外临床研究进展，间充质干细胞库、间充质干细胞制剂的质量标准，以及临床医生十分关注的间充质干细胞安全性研究进展、间充质干细胞与肿瘤的关系等；同时将干细胞应用所涉及的伦理学以及相关知识产权保护进行了适当的介绍。

## &lt;&lt;间充质干细胞基础与临床&gt;&gt;

## 书籍目录

第一章 间充质干细胞概述第一节 间充质干细胞的发现第二节 间充质干细胞的定义第三节 间充质干细胞的特性与应用第四节 间充质干细胞的应用前景与展望参考文献第二章 不同组织来源间充质干细胞的生物学特性第一节 不同组织来源间充质干细胞表面标记的差异第二节 不同组织来源间充质干细胞增殖能力的比较第三节 不同组织来源间充质干细胞分化能力的差异第四节 不同组织来源间充质干细胞造血支持的比较第五节 不同组织来源的间充质干细胞免疫调节能力的差异第六节 不同组织来源间充质干细胞的迁移能力比较小结参考文献第三章 间充质干细胞免疫调节的机制第一节 免疫系统的构成和功能第二节 间充质干细胞的免疫学特性第三节 间充质干细胞的免疫调节机制第四节 影响MSC免疫调节能力的因素第五节 MSC治疗免疫相关疾病的临床应用研究参考文献第四章 间充质干细胞促血管新生的机制第一节 间充质干细胞在体内的干细胞龕第二节 间充质干细胞和血管细胞第三节 血管新生第四节 间充质干细胞促进血管新生的机制小结参考文献第五章 间充质干细胞支持造血的机制第一节 骨髓组织的构成第二节 间充质干细胞支持造血的依据第三节 骨髓间充质干细胞支持造血的机制第四节 病理状态下骨髓间充质干细胞与造血干细胞间的相互作用参考文献第六章 间充质干细胞与基因治疗第一节 间充质干细胞与肿瘤基因治疗第二节 间充质干细胞基因治疗在组织损伤修复中的应用第三节 间充质干细胞在其他疾病基因治疗中的应用第四节 面临的问题与展望参考文献第七章 间充质干细胞与诱导性多能干细胞第一节 诱导性多能干细胞的特点第二节 诱导性多能干细胞的发展历程第三节 诱导性多能干细胞制备和鉴定第四节 p53siRNA和UTF1可提高诱导性多能干细胞转化率第五节 利用单基因调控诱导诱导性多能干细胞第六节 无基因修饰的诱导性多能干细胞系形成第七节 其他动物诱导性多能干细胞的获得第八节 血液细胞重编程为诱导性多能干细胞第九节 间充质干细胞是诱导性多能干细胞的另一种重要细胞源第十节 患者或疾病特异性诱导性多能干细胞的制备第十一节 诱导性多能干细胞形成基因递呈系统第十二节 诱导性多能干细胞体内外诱导分化第十三节 诱导性多能干细胞的应用前景第十四节 诱导性多能干细胞治疗应用目前面临的一些重要的难题参考文献第八章 间充质干细胞安全性研究进展第一节 间充质干细胞的体外安全性研究进展第二节 间充质干细胞的体内安全性研究进展第三节 目前临床干细胞治疗的安全性问题小结参考文献第九章 干细胞与肿瘤及其临床风险考虑第一节 干细胞与肿瘤的相关性第二节 间充质干细胞与肿瘤第三节 临床应用与准入标准的思考第四节 争议问题的关注小结参考文献第十章 间充质干细胞库第一节 对细胞治疗产品的监管第二节 干细胞治疗产品的国际标准第三节 间充质干细胞库小结参考文献第十一章 间充质干细胞制剂的质量控制第一节 间充质干细胞质量研究的必要性第二节 间充质干细胞质量研究的主要内容参考文献第十二章 间充质干细胞在造血干细胞移植中的应用第一节 MSC的造血支持作用第二节 MSC预防和治疗GVHD第三节 MSC在异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)应用中的问题和展望参考文献第十三章 间充质干细胞在自身免疫系统疾病中的应用第一节 间充质干细胞治疗自身免疫性疾病的基础第二节 MSC在治疗自身免疫性疾病领域中的应用第三节 讨论参考文献第十四章 干细胞在心血管疾病治疗中的应用第一节 应用于心血管系统的干细胞分类第二节 干细胞治疗心血管疾病的机制第三节 干细胞在心血管疾病治疗中的潜在应用价值第四节 干细胞的输入途径第五节 干细胞移植的时机第六节 干细胞移植适应证第七节 移植细胞合适的数量第八节 干细胞在心血管疾病中的应用第九节 干细胞移植的副作用第十节 问题与展望参考文献第十五章 间充质干细胞在神经系统疾病中的应用第一节 间充质干细胞在脑血管病中的应用第二节 间充质干细胞在小儿脑瘫中的应用第三节 间充质干细胞在肌萎缩侧索硬化症中的应用参考文献第十六章 间充质干细胞在下肢缺血性疾病中的应用第一节 下肢缺血性疾病的病因、临床表现和诊断第二节 下肢缺血性疾病的治疗参考文献第十七章 间充质干细胞治疗糖尿病第一节 病因和发病机制第二节 临床诊断及分型第三节 治疗第四节 干细胞治疗糖尿病的原理第五节 存在的问题第六节 评论和展望参考文献第十八章 间充质干细胞在眼部疾病中的应用第一节 概述第二节 角膜疾病第三节 葡萄膜炎第四节 视网膜疾病参考文献第十九章 干细胞研究所涉及的伦理学问题和干细胞产生的专利保护第一节 干细胞研究所涉及的各种伦理学问题第二节 干细胞产业的专利保护参考文献

## &lt;&lt;间充质干细胞基础与临床&gt;&gt;

## 章节摘录

版权页:第一章 间充质干细胞概述 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 是中胚层来源的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的多能干细胞, 广泛存在于全身多种组织中, 可在体外培养扩增, 并能在特定条件下分化为神经细胞、成骨细胞、软骨细胞、肌肉细胞、脂肪细胞等 [1]。

MSC是多能干细胞, 具有“横向分化”或“跨系分化”的能力, 不仅支持造血干细胞的生长, 还可以在不同诱导条件下, 在体外分化为多种组织细胞。

MSC具有广阔的临床应用前景, 是细胞替代治疗和组织工程的首选种子细胞, 是移植领域和自身性免疫疾病治疗的研究热点。

第一节 间充质干细胞的发现 间充质干细胞的发现最早可以追溯到130多年前。

1867年, 德国病理学家Cohnheim在研究伤口愈合时, 首次提出骨髓中存在非造血干细胞的观点, 指出成纤维母细胞可能来源于骨髓。

直到1976年, Friedenstein及其同事 [2] 才从骨髓细胞中培养出这种纤维原细胞, 并证实其可在体外大量扩增, 易贴壁, 呈集落样生长, 并且具有定向分化的特点。

随后, Prockop [3] 和Pittenger等 [1] 分别证明了这种纤维原黏附细胞包含间充质干细胞, 具有分化为多种间质组织 (如骨、软骨、脂肪和平滑肌) 的能力。

鉴于这些特点, 人们把这群细胞命名为骨髓间充质干细胞 (hMSC)。

骨髓是MSC的主要来源, 骨髓间充质干细胞的研究也最为深入。

但骨髓中MSC的含量极少, 仅占骨髓单个核细胞的0.002%~0.005%。

近年来, 研究人员陆续从其他组织如脐血、脐带、胎盘、脂肪、肌肉、头皮、牙周质等多种组织中分离得到MSC。

da Silva等 [4] 报道, MSC几乎存在于所有的成体组织器官中, 认为血管周是MSC的体内“干细胞龕”。

Bruno Peault实验室 [5] 也从成体的肺、心脏、脑、小肠、骨髓等中都分离出了MSC。

第二节 间充质干细胞的定义 一直以来MSC都被作为一种具有特征性的形态、表型及功能性质的细胞群体来研究, 由于没有找到特异性的表面标志物, 对MSC的定义一直备受争议。

MSC强表达CD13、CD29、CD105、CD44, 弱表达CD106, 不表达CD14、CD34、CD11a、CD31、CD45 [1] 及HLA 抗原, 不表达或低表达HLA 抗原 [6]。

其中, CD29属于整合素家族, CD105是间充质相关抗原, CD14是单核巨噬细胞表面标志, CD11a是淋巴细胞功能相关抗原-1, CD34和CD45是造血干细胞阳性标记, CD31是内皮细胞特异性抗原标记, 而且也不表达或低表达移植免疫排斥相关的表面标志CD80 (B7-1)、CD86 (B7-2)、CD40、CD40L [7], 表明细胞高表达MSC相关的标志而不表达造血干细胞、内皮细胞特异性抗原及移植排斥相关的细胞表面标志。

Pittenger等 [1] 提出的有关hMSC的定义是目前公认的“金标准”, 即骨髓间充质干细胞可以在体外适宜的刺激下, 向骨细胞、脂肪细胞及软骨细胞分化。

2006年, 国际细胞治疗协会 (International Society for Cellular Therapy, ISCT) 确定MSC的鉴定标准为:

在塑料培养皿内贴壁生长, 在含血清的培养基内高度增殖; 表达CD105、CD73、CD90, 不表达CD45、CD34、CD14或CD11b、CD79a或CD19; 在体外可以分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞。

第三节 间充质干细胞的特性与应用 MSC是造血微环境的主要细胞成分, 在造血干细胞的生长、增殖、分化中起重要作用。

MSC通过与造血干细胞的相互作用及分泌多种细胞因子, 或表达与造血干细胞黏附、归巢有关的黏附分子及细胞外基质蛋白 [7], 支持和促进了造血。

体外实验证明MSC对CD34+骨髓细胞的维持和扩增起了很重要的作用 [8]。

目前有关MSC促进造血干细胞移植后造血重建的研究已取得了很大进展。

研究人员发现, MSC与造血干细胞 (HSC) 共移植可以支持造血干细胞生长, 明显提高巨核细胞和血小板形成 [9]。

## &lt;&lt;间充质干细胞基础与临床&gt;&gt;

Koh等发现MSC可能在HSC分化过程中的表观遗传调控中也起了一定的作用 [ 10 ]。

国内外已将HSC和MSC共移植用于临床研究 [ 11 ]，并取得了良好的临床效果。

无论是自体移植还是同种异体移植，细胞的输入均没有引起副反应。

MSC是一类免疫缺陷细胞，具有低免疫源性和免疫调节特性。

MSC通常表达HLA 抗原，不表达HLA 抗原 [ 6 ] 和共刺激分子CD80 ( B7-1)、CD86 ( B7-2)、CD40等。

MSC可以抑制T细胞的增殖和激活，这种抑制作用并不依赖于主要组织相容性复合物，不需要细胞之间的相互接触；MSC通过可溶性因子的介导来发挥免疫调节功能，实验发现TGF- $\beta$ 、PGE<sub>2</sub>、IDO [ 12 ] 等因子可能参与了MSC的免疫调节。

在自身性免疫病动物实验 [ 13 ] 及临床实验 [ 14 ] 中，MSC可以有效地缓解疾病，抑制免疫反应，减少炎症发生。

MSC具有多向分化潜能，在特定的诱导条件下，它不仅能分化为骨、软骨、脂肪、肌腱等中胚层组织细胞，而且能够向内胚层组织细胞（如心肌细胞 [ 15 ]、肝细胞 [ 16 ]）和外胚层组织细胞（如神经细胞 [ 17 ]）分化。

MSC因其这一特性而成为组织工程研究的首选种子细胞。

Wakitani等 [ 18 ] 将体外扩增的MSC输注给24位进行了高位胫骨切开的膝关节炎患者，42周后观察到缺损部位已被软组织填充并有软骨样组织的形成。

这一结果提示MSC可以作为骨组织工程的种子细胞参与组织修复。

MSC可以分化为神经元和神经胶质细胞，因此可以用于外周神经的修复 [ 19 ]；还可以分泌神经营养因子来提高神经细胞的存活率和促进其再生，这提示MSC用于神经系统疾病治疗的潜力很大。

MSC具有在体外容易扩增的特性，在短时间内可以扩增上千倍。

这是MSC广泛应用于实验研究和临床的重要前提条件。

相对于骨髓，从脐带中分离MSC具有组织来源丰富、细胞原始、增殖能力强和安全无病毒感染风险等优点，因此脐带MSC可能为今后临床应用需求提供更为理想的种子细胞。

第四节 间充质干细胞的应用前景与展望 间充质干细胞具有独特的生物学功能，干细胞治疗是继药物治疗、手术治疗之后的又一场医疗革命。

目前，发达国家已经开始将干细胞治疗技术用于临床治疗自身免疫性疾病、心肌梗死、脊髓损伤、心力衰竭等疾病，其发展速度十分惊人，已从基础研究过渡到临床应用研究阶段。

中国在干细胞研究方面有很好的基础，与国外同行的差距不大。

正因为如此，我们更应该在干细胞技术向临床转化方面抢占制高点。

要实现将干细胞变成药物还有许多的关键问题需要解决，例如，如何保持干细胞经过体外大规模培养后的分化能力、遗传特征、致瘤性和稳定性；建立与药效作用相关的体外生物学评价方法；筛选保持活细胞稳定的药物制剂配方；选择剂型及包装材料；规范储存、冷链运输条件；建立干细胞产品的技术标准及质量评价体系；摸索临床前药物有效性评价体系、安全性评价体系；等等。

另外，建立健全规范的法律法规和统一的生产和质量标准也是发展干细胞技术的关键。

只有通过严格的临床试验审查，在严格监管下才能保证干细胞技术应用的安全性和有效性。

通过建立统一的生产和质量标准，对组织来源、细胞筛选、制备过程和最后的产品进行严格的检验，获得的符合标准的干细胞才具有质量上的可靠性，才可以用于临床；对没有达到标准的干细胞严格禁止使用，这样才可以遏制干细胞滥用的趋势，防止损害公众利益的事态发生，让干细胞的研究和应用健康发展。

（梁璐 韩忠朝）参考文献 [ 1 ] Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999; 284: 143-147. [ 2 ] Friedenstein A J, Deriglasova U F, Kulagina N N, et al. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol*, 1976, 2: 83-92. [ 3 ] Prockop D J. Marrow stromal cells are stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*, 1997, 276: 71-74. [ 4 ] da Silva M L, Chagastelles P C, Nardi N B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of Cell Science*, 2006, 119 (Pt 11): 2204-2213. [ 5 ] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell*

## &lt;&lt;间充质干细胞基础与临床&gt;&gt;

Stem Cell , 2008 , 3 ( 3 ) : 301-313. [ 6 ] Lu L L , Liu Y J , Yang S G , et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials. *Haematologica* , 2006 , 91 : 1017-1026. [ 7 ] Deans R J , Moseley A B. Mesenchymal stem cells : biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* , 2000 , 28 : 875-884. [ 8 ] Cheng L , Qasba P , Vanguri P , et al. Human mesenchymal stem cells support megakaryocyte and pro-platelet formation from CD34 ( + ) hematopoietic progenitor cells. *J Cell Physiol* , 2000 , 184 : 58-69. [ 9 ] Angelopoulou M , Novelli E , Grove J E et al. Contralplantation of human mesenchymal stem cells enhances human myelopoiesis and megakaryocytopoiesis in NOD/SCID mice. *Exp Hematol* , 2003 , 31 ( 5 ) : 413-420. [ 10 ] Koh S H , Cho H S , Park E S , et al. Co-culture of human CD34+ cells with mesenchymal stem cells increase the survival of CD34+ cells against the 5-aza-deoxycytidine or trichostatin A induced cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications* , 2005 , 329 ( 3 ) : 1039-1045. [ 11 ] Lazarus H M , Koc O N , Devine S M , et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant* , 2005 , 11 : 389-398. [ 12 ] Munn D H , Sharma M D , Lee J R , et al. Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2 , 3-dioxygenase. *Science* , 2002 , 297 : 1867-1870. [ 13 ] Karussis D , Kassis I , Kurkalli B G , et al. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells ( MSC ) : a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* , 2008 , 265 : 131-135. [ 14 ] Le Blanc K , Rasmusson I , Sundberg B , et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* , 2004 , 363 : 1439-1441. [ 15 ] Xu W , Zhang X , Qian H , et al. Mesenchymal stem cells from adult human bone marrow differentiate into a cardiomyocyte phenotype in vitro. *Experimental biology and medicine* Maywood , NJ , 2004 . 229 ( 7 ) : 623-631. [ 16 ] Lee K D , Kuo T K , Whang-Peng J . et al. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Hepatology* Baltimore , Md , 2004 , 40 ( 6 ) : 1275-1284. [ 17 ] Jin K , Mao X O , Batteur S , et al. Induction of neuronal markers in bone marrow cells : differential effects of growth factors and patterns of intracellular expression. *Experimental Neurology* , 2003 , 184 ( 1 ) : 78-89. [ 18 ] Wakitani S , Imoto K , Yamamoto T , et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis and Cartilage* , 2002 , 10 ( 3 ) : 199-206. [ 19 ] Cuevas P , Carceller F , Garcia-Gomez I , et al. Bone marrow stromal cell implantation for peripheral nerve repair. *Neurol Res* , 2004 , 26 ( 2 ) : 230-232.

第二章 不同组织来源间充质干细胞的生物学特性 间充质干细胞 ( mesenchymal stem cell , MSC ) 作为机体的一种成体干细胞 , 最早在骨髓基质中发现 , 为造血干细胞的发育分化提供必需的微环境。

目前对于骨髓间充质干细胞的研究已经颇为清楚 , 对于间充质干细胞的鉴定主要集中于表面标记和多向分化能力 , 同时 , 间充质干细胞除具有造血支持外 , 其免疫抑制功能和组织修复能力也越来越多地应用于临床。

近些年来随着研究的深入 , 在脐血、胎盘、胎儿肺组织、脐带、脂肪、胰腺等组织中均可以培养出间充质干细胞。

研究还发现 , 间充质干细胞并不是一群均一的群体 , 并且不同来源的间充质干细胞的表面标记及生物学特性 ( 造血支持、多向分化脂肪生成、骨生成、软骨生成、免疫抑制及组织修复等 ) 也不尽相同。不同组织来源的MSC在生物学特性方面存在着较大差异 , 本章就不同来源MSC生物学特性作一简略概述。

第一节 不同组织来源间充质干细胞表面标记的差异 细胞的表面标记可以反映细胞的一些基本特征。间充质干细胞必须满足国际细胞治疗协会 ( International Society for Cellular Therapy , ISCT ) 规定的作为间充质干细胞表面标记的基本要求。

细胞的表面标记往往与特定的功能相关 , MSC表面除了不表达造血细胞的表面标记和表达一些成体干细胞的表面标记外 , 还表达一些与细胞黏附、趋化及免疫调节相关的免疫标记。

不同组织来源的间充质干细胞的其他表面标记可能存在或多或少的差异 , 说明不同来源间充质干细胞在这些方面可能存在差异。

## &lt;&lt;间充质干细胞基础与临床&gt;&gt;

不同来源间充质干细胞表型的差异也提示它们之间可能存在更多的生物学特性的差异。

用于检测MSC表型的标记最开始一般是用于检测干细胞前体细胞、内皮或表皮细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞、单核/巨噬细胞、粒细胞、树突状细胞、血小板和红细胞等。

这些标记包括细胞黏附分子 (CD44, CD50, CD54, CD102, CD106, CD146, CD166)、整合素 (CD11a, CD18, CD29, CD49a-f, CD51, CD61, CD104)、选择素 (CD62E, CD62L, CD62P)、细胞因子受体 (CD117, CD119, CD121a, CD123, CD124, CD126, CD127, CD140a, CD140b), 或者凋亡或坏死相关受体 (CD95, CD178, CD120a, CD120b)。

不同的研究人员观察到了MSC表达不同的表面标记。

造成这个情况的原因有很多, 包括MSC的来源、供者的年龄、提取的方法和扩增的条件等, 这些都会影响MSC的表面标记。

其中MSC的不同来源是很重要的一个原因。

例如, Oct-4、Nanog、Rex-1、SSEA-3、SSEA-4、Tra-1-6、Tra-1-81表达于前三个月的胎儿血、肝脏和骨髓, 但是并不表达于成年人骨髓来源的MSC。

另外, 未经处理的骨髓细胞存在一小部分细胞表达CD271, 这些细胞体外扩增以后具有高度干细胞潜能。

但是目前没有从脐带血中成功提取这类细胞的例子。

CD271是否表达于经过体外扩增的骨髓来源的MSC目前尚不清楚。

Soncini等 [ 1 ] 报道了从骨髓、羊膜、绒毛膜中提取MSC, 所有这些MSC的表达谱相似, 但是在传代4次以上之后, 表达的表面标记发生了变化, 主要是CD73、CD105和CD166。

骨髓来源的MSC相对于其他两个细胞, 表达更高比例的CD73。

而羊膜来源的MSC相对于另两种细胞有更低比例的CD105和CD166阳性细胞。

CD271在骨髓中比例少于1%, 但是在羊膜中大约有20%, 在绒毛膜提取物中大约有20%。

CD271的表达在扩增过程中消失。

我们实验室成功从脐带中分离得到了间充质干细胞, 体外扩增后检测表型发现, 脐带间充质干细胞和骨髓间充质干细胞一样, 不表达CD3、CD14、CD19、CD34、CD45、CD31、CXCR4、Stro-1

、HLA-DR、CD80和CD86, 表达CD13、CD44、CD73、CD90、CD105、CD106、CD29、CD49e和HLA-ABC [ 2 ]。

脐带间充质干细胞的Nestin、CD54、SSEA-4和OCT-4的表达要高于骨髓间充质干细胞, 而CD106表达要低于骨髓间充质干细胞 [ 3 ]。

## <<间充质干细胞基础与临床>>

### 编辑推荐

《间充质干细胞基础与临床》适合于广大临床医师、医疗科研工作者学习参考。



<<间充质干细胞基础与临床>>

版权说明

本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问:<http://www.tushu007.com>