

讲 座

细胞移植治疗的兴起及实现途径 ——细胞移植治疗连载之一

王佃亮*

(第二炮兵总医院药学部 北京 100088)

摘要 细胞移植治疗经过了漫长的发展历程,分为普通体细胞移植、免疫细胞移植和干细胞移植三种。细胞移植治疗的原理目前尚不完全清楚,主要包括器官特异性、归巢、转分化、免疫调节作用、自我更新能力等。细胞移植治疗的实现途径有微创介入移植、局部注射移植、动脉内注射移植、静脉内注射移植、蛛网膜下腔途径等。

关键词 细胞移植 细胞治疗 体细胞 免疫细胞 干细胞

中图分类号 Q819

1 细胞移植治疗概念的提出

早在 16 世纪,德国著名内科医生、炼丹家 Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 笔名帕拉基尔苏斯(Paracelso, 1493-1541)主张医疗要基于经验,提出“心治愈心,肺治愈肺,脾治愈脾……同类物可治愈同类物”,是最早用含有细胞的活体组织治疗某些疾病的设想。在中国古代民间传说中,也有农夫被山中野兽袭击咬伤后,情急之中用其他动物的活体组织填补伤口,最终动物组织和人体组织融合生长在一起,在一定程度上达到了治疗目的。

1667 年, Jean-Baptiste Denis 将小牛血注射给一个精神病患者进行治疗,这是最早记载的细胞移植治疗方法。1912 年,德国内科医生 Kuettner 是细胞治疗的前驱者,他首次提出应将器官剪成小组织块,先溶在生理盐水中,再注射到患者体内,而不是将整体器官用于移植,使治疗方法趋于精细。

1930 年,瑞士人 Paul Niehans 将羊胚胎器官中分离出的细胞注入到人体,出乎预料地没有引发拒绝异体蛋白的天然免疫反应,于是开始应用这类羊胎素活细胞进行皮肤年轻化治疗,并成为活细胞治疗皮肤年轻

化的著名医师。次年, Paul Niehans 又将牛的甲状腺剪成小组织块,溶在生理盐水中,再注射到患者体内,用于治疗“甲状腺功能低下”。正是由于这些开拓性的工作, Paul Niehans 被称为“细胞治疗之父”。从此,细胞移植治疗的概念开始被人们接受,并逐渐在临床上得到应用^[1-3]。

细胞移植治疗(cell transplantation therapy),其实就是操作人的生活体细胞(live somatic cell),包括自体的、同种的和异种的,通过改变其生长发育条件或导入外源遗传物质,从而对这些细胞的某些生物学特性进行改造,以达到进行组织器官修复或疾病治疗的目的。

需要指出的是,在一些文献中,细胞移植治疗概念不涉及外源遗传物质的导入,认为那是基因治疗的范畴,然而随着细胞移植治疗概念的不断深入发展,向治疗细胞中导入外源基因将会越来越普遍,所以,在本文中,凡是以分散的完整活细胞为移植对象的治疗操作都被看作是细胞治疗,也可以认为这是广义的细胞移植治疗概念。

2 细胞移植治疗的分类及特点

目前细胞移植治疗的疾病种类很多,涉及的细胞种类也很多,并且不同细胞或不同移植治疗方法各有特点^[4-9],现分述如下。

2.1 按移植细胞的生物学特性划分

随着对器官移植缺陷的深入认识,譬如供体器官来源不足、伦理限制、免疫排斥等,人们开始探索直接利用体细胞进行移植治疗。体细胞(somatic cell)是多细胞生物体中除生殖细胞(germ cell)之外所有细胞的总称,其染色体数是经减数分裂产生的生殖细胞的两倍,也就是说,体细胞是二倍体,生殖细胞是单倍体。体细胞的概念是相对于生殖细胞而言;体细胞的遗传信息不像生殖细胞那样会遗传给下一代。迄今临床上用于移植治疗的免疫细胞、干细胞其实都是体细胞。但是普通体细胞与免疫细胞、干细胞的生物学特性具有明显区别,有必要将它们区别开来。据此,可以将细胞移植治疗分为以下三类。

2.1.1 普通体细胞移植 可用于临床移植治疗的普通体细胞主要有软骨细胞、肝细胞、胰岛细胞、嗅鞘细胞等。这些细胞都是已经完成了分化,在具体的组织器官中起到特定的结构作用,并行使一定的功能。它们的结构和功能作用通常都比较局限,既不像干细胞那样可以转化为一种或多种其他种类的细胞而具有另外的结构功能作用,也不像免疫细胞那样对机体抵抗疾病具有重要的防御功能。但是,这类细胞移植在临床上仍然具有重要的治疗价值。

普通体细胞移植的主要特点是:(1)可以单独移植,也可以与不同种类的干细胞联合移植,以达到更好的治疗效果;(2)随着人们对细胞生长发育环境及调控机制的深入认识和熟练操控,未来普通体细胞的临床移植应用范围将会扩大。

2.1.2 免疫细胞移植 凡参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞,都称为免疫细胞(immunocyte),主要包括淋巴细胞、树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞、辅佐细胞等,以及它们的前体细胞。但在免疫应答过程中起核心作用的是淋巴细胞。淋巴细胞是免疫系统的基本成分,在体内分布很广泛,包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、K淋巴细胞和NK淋巴细胞等。T淋巴细胞和B淋巴细胞受抗原刺激后被活化,开始分裂增殖,发生特异性免疫应答。

免疫细胞移植治疗,就是采集人体自身免疫细胞,经过体外培养,使其数量成千倍增多,靶向性杀伤功能增强,然后再回输到人体来杀灭血液及组织中的病原体、癌细胞、突变的细胞,打破免疫耐受,激活和增强机体的免疫能力,兼顾治疗和保健的双重功效。免疫细胞移植治疗主要包括:细胞因子诱导的杀伤细胞

(cytokin induced killer, CIK)疗法、树突状细胞(dendritic cell, DC)疗法、DC-CIK细胞疗法、自然杀伤细胞(natural killer, NK)疗法、DC-T细胞疗法、淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)等。但目前在临床中使用最多的免疫细胞移植治疗方法主要是DC治疗和CIK治疗。

免疫细胞移植治疗的特点主要有:(1)运用正常人赖以生存而肿瘤患者表达较低的生物细胞因子调动机体自身的免疫力量达到抗肿瘤作用,与放疗、化疗方法相比,副作用较小;(2)通过主动免疫能够激发全身性的抗肿瘤效应,作用范围更加广泛,特别适用于多发病灶或有广泛转移的恶性肿瘤;(3)靶向治疗,目标明确,对肿瘤细胞以外的正常细胞无影响,对不宜进行手术的中晚期肿瘤患者,能够明显遏制肿瘤发展,延长患者寿命。

2.1.3 干细胞移植 干细胞属于未分化细胞,是具有自我复制更新和多向分化潜能的原始细胞群体,在一定条件下,它可以分化成多种功能细胞或组织器官。干细胞移植就是把健康的干细胞植入到患者体内,以达到修复或替换受损细胞或组织,从而达到治愈目的,为一些疑难杂症治疗带来了希望。

干细胞种类繁多。根据发育潜能,干细胞可分为三类:(1)全能干细胞(totipotent stem cell, TSC),可以分化为机体内的任何类型细胞;(2)多能干细胞(pluripotent stem cell),只能分化为机体某些类型的细胞,不能分化为机体内的任何一种细胞,如造血干细胞在一定条件下可分化为多种血细胞系;(3)单能干细胞(unipotent stem cell),只能分化为一种类型的细胞,而且自我更新能力有限,如肾脏祖细胞、肝脏祖细胞等。根据来源,干细胞又可分为两类:(1)胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC),来源于胚胎内细胞团或原始生殖细胞筛选分离出的具有多能性或全能性的细胞;(2)成体干细胞(adult stem cell, ASC或somatic stem cell, SSC),存在于机体的各种组织器官中,如来源于脐带血、骨髓和成体器官组织等,如间充质干细胞、造血干细胞、神经干细胞等。成体组织器官中的成体干细胞在正常情况下大多处于休眠状态,在病理状态或在外因诱导下可以表现出不同程度的再生和更新能力。目前用于临床移植治疗的干细胞种类主要有骨髓干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)、造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC,即CD34⁺细胞)、间充质干细胞、胚胎神经干细胞(embryonic neural stem cell,

ENSCs)、皮肤干细胞、胰岛干细胞、脐血干细胞(umbilical cord blood stem cells, UCBSCs)、脂肪来源基质干细胞(adipose-derived stromal cells, ADSCs)等。因而,干细胞移植的命名可以有很多,譬如全能干细胞移植、成体干细胞移植、造血干细胞移植等。

干细胞移植治疗的特点主要有:(1)安全、低毒性或无毒性、无免疫排斥反应;(2)在尚未完全了解疾病发病的确切机理前也可以应用;(3)治疗材料来源充足,干细胞的培养和采集都不受限制;(4)治疗的疾病谱广;(5)是最好的免疫治疗和基因治疗载体;(6)患者年龄越小,治疗效果越明显。

2.2 按是否改变移植细胞的遗传物质划分

根据是否导入外源遗传物质,可将现有细胞移植治疗分为天然细胞移植和遗传修饰的细胞移植两大类。

2.2.1 天然细胞移植 移植细胞本身的遗传物质没有经过任何修饰,称为天然细胞移植。这类细胞移植的特点是:(1)用于移植治疗的细胞所含遗传物质是自身固有的,不用担心外来遗传物质带来的安全隐患;(2)是目前基础研究和临床应用的主流;(3)若移植细胞自身固有遗传缺陷,对移植治疗效果会有一定影响。

2.2.2 遗传修饰的细胞移植 向移植细胞中导入了外源基因,或是对移植细胞自身的遗传物质进行了人为改造,如iPS细胞(induced pluripotent stem cell),称为遗传修饰的细胞移植。这类细胞移植的特点是:(1)外源基因的导入,可以弥补或修复患者基因的缺陷,或增强移植细胞的治疗效果;(2)由于移植细胞中导入了外源遗传物质,患者可能会有安全隐患;(3)目前还处于研究实验阶段,距离临床应用还有一定距离。

2.3 按细胞移植治疗的组织器官种类或疾病性质划分

临床上可通过细胞移植治疗的具体疾病种类繁多,且随着学科深入发展,这个疾病谱正在不断扩大。在这个疾病谱上,几乎涉及了人体所有组织器官,据此可将细胞移植治疗分为神经病(神经性疾病)的细胞移植、血液病(血液性疾病)的细胞移植、骨病的细胞移植、皮肤病(皮肤性疾病)的细胞移植、肾病的细胞移植、眼病的细胞移植、心脑血管病(心脑血管性疾病)的细胞移植等。也可根据疾病性质,将细胞移植治疗分为肿瘤的细胞移植、免疫病的细胞移植、风湿病的细胞移植、血液病的细胞移植等。这种分类方法的特点:(1)与医院临床科室设置相似,符合患者的就医习惯;(2)可分出的具体种类弹性大,严谨性差;(3)目前很多

疾病还不能或没必要用细胞移植进行治疗。

3 细胞移植治疗的原理

细胞移植治疗涉及免疫细胞、干细胞及一些特殊种类的普通体细胞。不同种类的细胞,其治疗原理会有不同。根据现有研究实验结果及文献资料^[10-15],细胞移植治疗的原理包括以下方面。

3.1 器官特异性

细胞是器官特异性的,而不是种属特异性的。移植后的细胞会迁移到与其相似的器官,使受损的细胞结构再生,从而重新激活并刺激了它们的功能。细胞具有器官特异性与其表面生物大分子的相互识别和相互作用有关。

3.2 归巢

细胞归巢(cell homing)就是移植后细胞定向迁移到受损的组织器官进行修复再生,恢复其生理功能。归巢现象在免疫细胞中天然存在,如淋巴细胞归巢(lymphocyte homing)。它包括成熟淋巴细胞向外周淋巴器官归巢,淋巴细胞再循环,以及淋巴细胞向炎症部位(如皮肤,肠道粘膜和关节滑膜等炎症部位)迁移,其分子基础是淋巴细胞表面上的淋巴细胞归巢受体(lymphocyte homing receptor, LHR)与内皮细胞上相应的血管地址素(vascular addressin)相互作用。干细胞也存在天然归巢现象,如骨髓间充质干细胞归巢。它是指骨髓间充质干细胞从血液中穿过血管内皮细胞,到达其龛位的过程。目前对干细胞归巢的机制存在两种推测:(1)心梗等损伤后的细胞坏死引起一系列信号的释放,导致骨髓间充质干细胞动员至外周血,损伤组织同时表达特异性受体或配体引导对应的干细胞移动并黏附于损伤处;(2)干细胞动态循环于各组织间,仅在损伤发生时才离开血循环渗入损伤处。归巢现象使得细胞移植治疗具有一定的靶向性。

3.3 转分化

来自某一器官的干细胞在一定条件下可转变为另一器官的功能干细胞,这就是转分化(trans-differentiation),如:神经干细胞可分化成骨髓细胞、骨骼肌细胞和淋巴样细胞等;骨髓间充质干细胞可以分化为心肌细胞、骨细胞、成软骨细胞、成脂肪细胞、骨髓基质、神经细胞、肝脏细胞和胰岛细胞等不同组织类型的细胞;羊膜间充质干细胞可以分化为胰岛细胞、神经细胞、血管内皮细胞、骨细胞、软骨细胞和心肌细胞等。尽管转分化现象在个别普通细胞中也存在,如水母横

纹肌细胞经转分化可形成神经细胞、平滑肌细胞、上皮细胞,甚至可形成刺细胞,但干细胞由于具有多向分化潜能,转分化现象更加显著。这种转分化现象在很大程度上拓宽了干细胞治疗的疾病种类,使干细胞在临床上被广泛使用。

3.4 免疫调理作用

间充质干细胞具有免疫调理作用,通过分泌一些生物活性因子促进已经受损的某些自身细胞再生,以恢复生理功能。人骨髓间充质干细胞仅表达中等水平 MHC-I 类分子,不表达 MHC-II 类分子和 B7-1, B7-2, CD40, CD40L 等共刺激分子,这些分子是效应性 T 细胞激活所必需的,共刺激分子的缺乏,使得 T 细胞活化的第二信号丧失,导致辅助性 T 细胞(helper T cell)的无反应性而促成免疫耐受,表现出耐受原性和低免疫原性。

近年来的实验研究表明,间充质干细胞在体内不但不能诱发免疫应答,还具有抑制免疫应答的作用。间充质干细胞能抑制树突状细胞(DC)成熟,并通过细胞-细胞接触的机制,抑制 T 细胞、B 细胞与自然杀伤细胞(NK 细胞)的功能,在自身免疫性疾病及肿瘤细胞免疫逃逸中至关重要。这也暗示,可以在器官移植前移植间充质干细胞,减轻受者对移植器官的排斥反应,延长器官存活率和存活期。

3.5 自我更新能力

干细胞具有自我更新能力,这一特性使其在相当长的时间内能产生与自身完全相同的细胞,有时甚至是在组织或器官的整个生命期。

以上是迄今人们对细胞移植治疗原理的基本认识。总的来说,细胞移植治疗的原理目前还没有完全搞清楚。

4 细胞移植治疗的实现途径

无论是动物实验还是临床应用,细胞移植途径的选择十分关键,它与治疗费用、疗效和安全性密切相关。目前细胞移植治疗的实现途径主要有微创介入移植、局部注射移植、动脉内注射移植、静脉内注射移植、蛛网膜下腔途径等^[16-20]。

4.1 微创介入移植

或称介入途径细胞移植,就是通过介入动脉或静脉导管进行细胞移植,如心肌梗死患者从其冠状动脉球囊导管输注细胞、肝硬化患者从其肝动脉导管输注细胞或经皮穿刺置导管门静脉输注细胞等。其特点

是:不用开刀、创伤小;副作用小;并发症少;恢复快,安全易行;定位准确,疗效发生快而确定。因而常用于干细胞移植治疗。

4.2 局部注射移植

4.2.1 立体定向脑内注射移植 立体定向脑内注射移植手术是利用 CT/MRI 扫描定位后,将图像输入计算机,靠计算机规划移植靶点、手术路径,局部麻醉后,颅骨钻孔,插入探针,微量泵泵入神经干细胞。该方法的优点是:(1)可把干细胞全部集中到病灶及其周边发挥治疗作用,神经功能改善迅速、直接;(2)定位准确、操作时间短、手术创伤小;(3)患者在局麻下可承受该手术、利于术者检查患者配合情况、及时观察治疗反应等。适合于病灶比较局限的疾病(如脑出血后遗症、脑外伤后遗症、局灶性脑梗塞等),也适合具有集中神经功能核团支配的神经功能退行性疾病(如帕金森症、阿尔茨海默病等)。但该方法也有一定缺陷:(1)将神经干细胞直接注射于脑损伤区,脑内神经干细胞移植的成功率较低,这是因为脑损伤部位是一处不良的局部微环境区域,植入的神经干细胞有可能被激活的小胶质细胞和巨噬细胞所清除;(2)经脑内移植尚有容积占位效应,致使神经干细胞移植量有限,降低了移植成功率;(3)经脑内移植还可导致局部神经干细胞过度聚集,不利于神经干细胞的分化;(4)头部穿刺手术虽然创伤比较小,但仍存在穿刺出血的风险,许多患者不愿意接受。

4.2.2 脊髓局部注射移植 脊髓局部注射移植是在脊髓损伤的节段进行手术,依次切开皮肤、肌肉、韧带,咬除受伤节段的部分椎板,剪开硬脊膜然后在受伤脊髓节段上下两端注射干细胞。该方法是目前治疗脊髓损伤最常用的移植方法,其优点是移植的细胞分布在损伤脊髓两端发挥作用,同时手术也可以起到减压作用,促进部分脊髓功能恢复。但缺点是创伤大,存在出血风险,此外手术本身对脊髓是一次新的损伤有可能加重神经功能的缺失。

动物实验和临床经验表明,通过病变部位直接注射,细胞治疗效果显著。

4.3 静脉内注射移植

通过静脉移植细胞治疗疾病,是应用最早并且是最广泛的移植方法,可用于全身性疾病治疗(图1)。该方法是使用静脉穿刺将干细胞滴入血液循环,干细胞通过血液循环到达受损组织发挥作用。其优点是:(1)创伤小、容易被患者接受;(2)经静脉移植避免损伤正

常组织,且可以通过反复多次移植来弥补到达病灶区干细胞少之不足。缺点是:(1)从外周静脉进入脑内需经长时迁移,最后进入脑内的细胞数量十分有限,从而导致移植成功率不高;(2)大量移植细胞在血液循环中消耗掉了,为了保证治疗效果,需要加大移植细胞数量,这样会使治疗成本升高。静脉注射治疗还可用于如:老年痴呆、帕金森氏症、抗衰老等的治疗。静点时将细胞液摇匀,避免细胞贴壁。这种细胞移植治疗方法创伤小,但最大的不足是细胞应用量大,靶向治疗效果较差。

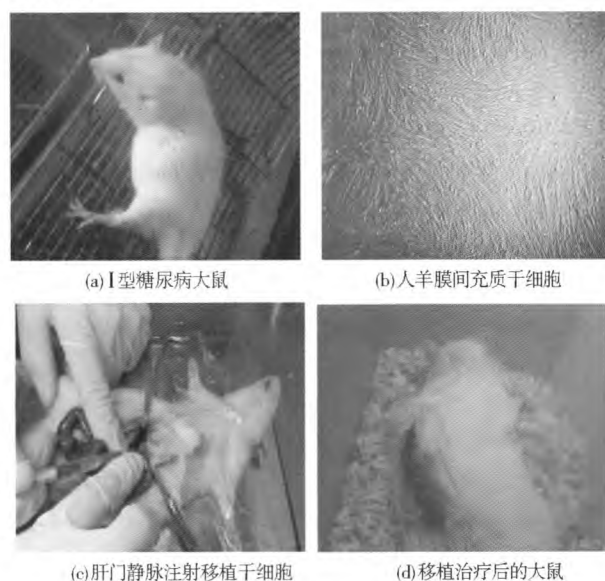


图1 肝门静脉途径移植治疗大鼠1型糖尿病
Fig.1 The treatment of rat type 1 diabetes
with hepatic port vein transplantation

4.4 动脉内注射移植

动脉内注射移植的原理和方法基本与静脉内注射移植相同。直接将干细胞在动脉内注射,可以减少干细胞在血液循环中的损失,提高干细胞利用率。在神经干细胞移植中,多采用颈内动脉穿刺的方法,这样可以使移植的干细胞集中流到脑组织内部,减少细胞耗损。该方法缺点是有可能使老年患者动脉壁上的血栓脱落形成新的脑血栓,以及可能形成夹层动脉瘤。

4.5 腰椎穿刺蛛网膜下腔注射移植

从蛛网膜下腔途径移植治疗细胞,主要用于神经系统疾病。它是利用腰椎穿刺技术,于腰椎3~5椎间隙,置入穿刺针达到蛛网膜下腔,注入神经干细胞。该方法优点是:(1)适合于病变较为广泛的神经功能疾病治疗,因为移植细胞可以顺着脑脊液的循环途径流遍

整个大脑和脊髓,可在宿主蛛网膜下腔中保持贴附、增殖和分化能力,无论哪里有病灶,细胞都可以到达,可用于脑炎后遗症、脑发育不良、多发性脑梗塞等疾病的治疗;(2)创伤很小;(3)每次操作只需要十多分钟,病人始终处于清醒状态。但该方法也有缺点:(1)移植的干细胞被分散到整个大脑和脊髓,干细胞迁移、趋行到什么部位难以控制,治疗效果没有定向脑内注射明确;(2)由于干细胞需要顺着脑脊液循环至大脑,路径较长,且需通过脑脊液-脑屏障,细胞损失较多;(3)干细胞直接进入脑脊液中,由于环境完全不同于体外培养环境,干细胞存活数量仍存在疑问。

4.6 脑室穿刺注射移植

有部分动物实验和临床研究采用脑室穿刺注射移植。它是给予患者侧脑室穿刺后,经穿刺针注射神经干细胞。动物实验表明,通过脑脊液途径移植神经干细胞可以特异性地迁移至脑损伤区域,对临床神经干细胞移植治疗方案的确定具有积极意义。该方法优点是:(1)干细胞可以直接到达脑室系统,循环至整个神经系统,移植点位于高位,路径较短,干细胞损失较少;(2)植入细胞可远离损伤环境,避免损伤区的不良微环境影响移植细胞成活,从而提高植入细胞存活率,避免经脑内移植时的容积占位效应,增加植入细胞的数量;(3)脑室内环境为植入的神经干细胞提供了良好的迁移发育和定向分化的场所,有利于脑室植入细胞在内源性神经干细胞的迁移途径引导下,广泛快速地到达脑内损伤区。该方法缺点是:(1)因为要经过脑脊液循环到达病灶区,需要移植的细胞数量要增加;(2)脑室穿刺创伤较腰椎穿刺大,有穿刺出血风险。

4.7 枕大池穿刺移植

枕大池穿刺移植是动物实验中较多采用的移植方法,主要是从后枕部穿刺到枕大池注入干细胞。该方法的优点基本与其他利用脑脊液途径移植的方法相同。在动物实验中,主要是考虑到腰椎穿刺和脑室穿刺的难度较大,该方法操作较为简单。但该方法不适宜于临床应用也没有临床报道,主要因为后枕部穿刺的手术风险过大,可能造成脑干损伤,危及生命。

4.8 其他

其他途径还包括:呼吸系统通过气管内滴注细胞;皮肤部位直接注射细胞等。

移植治疗所使用细胞的数量也有非常大的差异,其差别甚至达到上百倍。但这里面也存在一个问题,就是移植细胞是否经过了事先严格的筛选。以骨髓基

质细胞移植为例:骨髓中干细胞的比例大约只有0.5%,也就是说1000个单个核细胞中只有5个是干细胞。可通过两种方法进行移植:(1)将骨髓中的单个核细胞筛选出来后马上进行移植;(2)把干细胞从单个核细胞中分离出来,仅仅移植干细胞。这样一来,前者移植的细胞总数就是后者的200倍,但其实二者移植的干细胞数量是相同的。由于前者还移植了除干细胞以外的大量杂质细胞,理论上会降低治疗效果。后者由于进行了干细胞精选,效果应该会更好,但其细胞费用必然会大幅度地提高。由此可见,不能仅仅通过移植细胞数量来评估治疗效果,还要考虑移植细胞质量。干细胞分离培养、诱导分化是一门高精尖技术。这也是许多医院都做干细胞移植,但有的医院治疗效果好、有的医院却效果不明显的主要原因之一。

不同移植途径各有千秋,在细胞移植实践中具体选择那种途径,应根据不同的疾病治疗要求、疗效、安全性、费用等综合考虑。无论是采用哪种途径,所有与活细胞操作有关的内容都必须保证在无菌条件下进行。要遵循GMP指导方针,确保移植细胞的特征、安全性、质量、功能和纯度等,既达到治疗的要求,又保证患者的生命安全。

参考文献

- [1] Aduen J F, Castello R, Lazano M M, et al. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009,22:814-819.
- [2] Bouhadir K H, Lee K Y, Alsberg E, et al. Degradation of partially oxidized alginate and its potential application for tissue engineering. *Biotechnol Prog*, 2001,17:945-950.
- [3] Boyle A J, Schulman S P, Hare J M, et al. Is stem cell therapy ready for patients? Stem cell therapy for cardiac repair. *Circulation*, 2006,114:339-352.
- [4] Breyer A, Estharabadi N, Oki M, et al. Multipotent adult progenitor cell isolation and culture procedures. *Exp Hematol*, 2006,34:1596-1601.
- [5] Carpentino J E, Hynes M J, Appelman H D, et al. Aldehyde dehydrogenase-expressing colon stem cells contribute to tumorigenesis in the transition from colitis to cancer. *Cancer Res*, 2009,69(20):8208-8215.
- [6] Chen F M, Zhang M, Wu Z F. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering. *Biomaterials*, 2010,31:6279-6308.
- [7] Chen Y, Teng F Y, Tang B L. Coaxing bone marrow stromal mesenchymal stem cells towards neuronal differentiation: progress and uncertainties. *Cell Mol Life Sci*, 2006,63:1649-1657.
- [8] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter G F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and post conditioning. *Pharmacol Rev*, 2007,59:418-458.
- [9] Hayashi S, Peranteau W H, Shaaban A F, et al. Complete allogeneic hema-topoietic chimerism achieved by a combined strategy of in utero hematopoietic stem cell transplantation and postnatal donor lymphocyte infusion. *Blood*, 2002,100:804-812.
- [10] Hermann A, Liebau S, Gastl R, et al. Comparative analysis of neuroectodermal differentiation capacity of human bonemarrowstromal cells using various conversion protocols. *J Neurosci Res*, 2006,83:1502-1514.
- [11] Ieda M, Fu J D, Delgado-Olguin P, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell*, 2010,142:375-386.
- [12] Jaïs X, D'Armini A M, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008,52(25):2127-2134.
- [13] Kawasaki B T, Hurt E M, Mistree T, et al. Targeting cancer stem cells with phytochemicals. *Mol Interv*, 2008,8(4):174-184.
- [14] Zierold C, Carlson M A, Obodo U C, et al. Developing mechanistic insights into cardiovascular cell therapy: cardiovascular cell therapy research network biorepository core laboratory rationale. *American Heart Journal*, 2011,162(6):973-980.
- [15] Zhu, D L, Chen Li, Hong T. Position statement of the Chinese diabetes society regarding stem cell therapy for diabetes. *Journal of Diabetes*, 2012,4(1):18-21.
- [16] Assmus B, Fischer-Rasokat U, Honold J, et al. Transcoronary transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: Results of the TOPCARE-CHD registry. *Circ Res*, 2007,100:1234.
- [17] Heldman A W, Hare J M. Cell therapy for myocardial infarction: special delivery. *J Mol Cell Cardiol*, 2007,44:473-476.
- [18] Johnson P C, Mikos A G, Fisher J P, et al. Strategic directions in tissue engineering. *Tissue Eng*, 2007,13:2827-2837.
- [19] von Bahr L, Sundberg B, Lunnies L, et al. Long-term complications, immunologic effects, and role of passage for outcome in mesenchymal stromal cell therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012,18(4):557-564.
- [20] Titomanlio L, Kavelaars A, Dalous J, et al. Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges. *Ann Neurol*, 2011,70(5):698-712.

The Origin and Implementation of Cell Transplantation Therapy

WANG Dian-liang

(Department of Pharmacy, The Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China)

Abstract Cell transplantation therapy that includes general somatic cell transplantation, immune cell transplantation and stem cell transplantation has passed through a lengthy development history. The principle of cell transplantation therapy is by so far not completely clear. Cell transplantation therapy mainly contains organ specificity, cell homing, trans-differentiation, immune mediation and self-renewing, etc. The ways of cell transplantation therapy include minimally invasive transplant, local injection transplant, intra-arterial injection transplant, intra-venous injection transplant, and cavum subarachnoidale transplant, etc.

Key words Cell transplantation Cell therapy Somatic cell Immune cell Stem cell

沃特世发布全新网络版 Oasis 方法开发工具

沃特世公司近日发布了全新网络版 Oasis® 方法开发工具,该工具专为帮助用户缩短样品制备方法开发的时间而设计,是沃特世 Simple Prep™ 活动的一部分。Oasis 方法开发工具可以根据用户样品需求推荐优化的固相萃取 (SPE) 方案,为液相色谱和质谱应用开发出具有高回收率的可靠方法。

Oasis 是目前使用很广泛的 SPE 样品制备产品,可用于包括生物分析、临床、食品和环境在内的多个领域,全新 Oasis 方法开发工具大大简化了 SPE 方法的开发流程,可以帮助科研人员更好地了解 SPE 产品背后的化学原理,并将样品制备方法开发时间缩短至数分钟,与传统以小时和天计的开发时间形成鲜明对比。

全新的 Oasis 工具同时具备基础和高级功能。微量样品方法开发工具 (Micro Sample Volume Tool) 可以为 25 至 300 μ L 体积的样品优化选择合适的吸附剂和方案,省去了蒸发和复溶步骤,可使目标化合物浓缩最多达 15 倍。而最大选择性方法开发工具 (Maximum Selectivity Tool) 则能为复杂基质中的样品完全纯化推荐离子交换和反相方法。通用方法开发工具 (General Purpose Tool) 是对大批量化合物和分子进行筛查的理想选择。