

间充质干细胞培养与分化诱导的特点及机制*★

赵林¹, 申延清¹, 荣春¹, 周岩冰², 夏长所³

Characteristics and mechanisms of mesenchymal stem cell culture and induced differentiation

Zhao Lin, Shen Yan-qing, Rong Chun, Zhou Yan-bing, Xia Chang-suo

Abstract

BACKGROUND: Mesenchymal stem cells (MSCs) are a class of adult stem cells with multi-directional differentiation potential.

OBJECTIVE: To review MSCs separation, identification, characterization and application prospects.

METHODS: The Medline database was searched for articles published from January 1996 to March 2010. The key words were "mesenchymal stem cells". The China National Knowledge Infrastructure database was retrieved for articles published from 1979 to February 2010. The key words were "mesenchymal stem cells, culture, differentiation".

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 400 articles concerning MSCs isolation, culture, identification and differentiation were collected, including 86 Chinese articles and 314 English articles. Published earlier, repeated articles and those with similar studies were excluded, and 36 articles in accordance with inclusion criteria were included. We found that there are many methods concerning MSCs isolation, culture and identification, but there is no uniform standard, the mechanism of inducing cell differentiation remains unclear, and there are many problems in application.

Zhao L, Shen YQ, Rong C, Zhou YB, Xia CS. Characteristics and mechanisms of mesenchymal stem cell culture and induced differentiation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(40):7551-7554.

[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 间充质干细胞是目前备受关注的一类具有多向分化潜能的成体干细胞。

目的: 对间充质干细胞分离、鉴别、生物学特性及应用前景做一综述。

方法: 应用计算机检索 Medline 数据库(1996-01/2010-03), 以“mesenchymal stem cell”为检索词; 同时检索 CNKI 数据库(1979/2010-02), 以“间充质干细胞、培养、分化”为检索词。

结果与结论: 共收集 400 篇关于间充质干细胞分离、培养、鉴定和分化的文献, 中文 86 篇, 英文 314 篇。排除发表时间较早、重复及类似研究, 纳入 36 篇符合标准的文献。发现间充质干细胞分离、培养、鉴定虽然有多种方法, 但还没有统一的标准, 细胞分化诱导的机制仍不清楚, 应用也存在诸多问题。

关键词: 间充质干细胞; 培养; 分化; 诱导; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.40.032

赵林, 申延清, 荣春, 周岩冰, 夏长所. 间充质干细胞培养与分化诱导的特点及机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(40):7551-7554. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

¹Operation Room,
²Department of
General Surgery,
³Department of
Orthopaedics,
Hospital Affiliated to
Medical College,
Qingdao University,
Qingdao 266003,
Shandong Province,
China

Zhao Lin★, Studying
for master's degree,
Associate chief nurse,
Operation Room,
Hospital Affiliated to
Medical College,
Qingdao University,
Qingdao 266003,
Shandong Province,
China
yzhsyq666@
163.com

Correspondence to:
Zhou Yan-bing,
Master, Professor,
Department of
General Surgery,
Hospital Affiliated to
Medical College,
Qingdao University,
Qingdao 266003,
Shandong Province,
China
266003
xcs009@163.com

Correspondence to:
Xia Chang-suo,
Doctor, Associate
professor,
Department of
Orthopaedics,
Hospital Affiliated to
Medical College,
Qingdao University,
Qingdao 266003,
Shandong Province,
China
Xcs009@163.com

Supported by: the
Doctor Scientific
Research Fund of
Hospital Affiliated to
Medical College of
Qingdao University,
No. 2006-21*

Received: 2010-06-12
Accepted: 2010-07-26

0 引言

干细胞在适宜微环境下具有多向分化的潜能。近年研究发现机体内除胚胎干细胞外, 还存在具有自我更新和分化能力的成体干细胞, 其中间充质干细胞是备受关注的一类具有多向分化潜能的成体干细胞, 其可在体外培养扩增, 并分化为成骨细胞、成软骨细胞、脂肪细胞、神经细胞、肌肉细胞等多种组织细胞, 是组织工程和细胞替代治疗所选用的种子细胞之一^[1-4], 具有良好的应用前景, 为此文章对间充质干细胞的研究现状进行综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者应用计算机进行检

索, 以“mesenchymal stem cell”为检索词, 检索 Medline 数据库(1996-01/2010-03), 同时以“间充质干细胞、培养、分化”为检索词, 检索 CNKI 数据库(1979/2010-02)。文献检索语种限制为英文和中文。

1.2 入选标准 ①文献内容与本文主题密切相关。②论点论据可靠的原创性文章。③观点明确、分析全面的文献。

1.3 质量评估 对每一篇符合纳入标准的文献进行以下几个方面的评价: ①随机分配方法。②是否采用盲法评估。③动物脱落或患者失访情况。文献筛选和质量评价由第一作者独立进行并交叉核对, 如有分歧, 则通过讨论或由第三作者协助解决。

1.4 数据的提取 计算机初检得到 400 篇文献, 中文 86 篇, 英文 314 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关的 228 篇,

青岛大学医学院附属医院, ¹手术室, ²普外科, ³骨科, 山东省青岛市 266003

赵林★, 女, 1970年生, 山东省青岛市人, 汉族, 青岛大学医学院在读硕士, 副主任护师, 主要从事普通外科基础与护理方面的研究。
yzhsyq666@163.com

通讯作者: 周岩冰, 硕士, 教授, 青岛大学医学院附属医院普外科, 山东省青岛市 266003
zouybin@163.com

通讯作者: 夏长所, 博士, 副教授, 青岛大学医学院附属医院骨科, 山东省青岛市 266003
xcs009@163.com

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)40-07551-04

收稿日期: 2010-06-12
修回日期: 2010-07-26
(20100206002/ZS-Q)

内容重复性的研究 79 篇, Meta 分析 57 篇, 共保留 36 篇文献进行综述。

2 结果

2.1 间充质干细胞的发现 Friedenstein 等^[5]于 1968 年研究发现, 在人类、鸟类、啮齿类等生物骨髓中能分离出一类细胞, 它具有向骨、软骨、脂肪、肌肉及肌腱等组织分化的潜能。1984 年 Owen 等^[6]称之为骨髓间充质干细胞。间充质干细胞来源于中胚层, 经过多年研究发现具有以下特性: ①具有多向分化潜能, 在特定条件下, 不但可以向多种结缔组织及部分外胚层组织分化, 形成骨、软骨、骨骼肌、肌腱、真皮、脂肪和神经, 甚至可以向内胚层组织分化, 形成血管内皮细胞和肝卵圆细胞^[7]。②体外培养增殖速度快, 传代多次后仍能保持较好的细胞活性。

2.2 间充质干细胞的来源及分离 间充质干细胞存在于骨髓、外周血、脐血、肌肉和脂肪等多种组织中^[8-14]。骨髓间充质干细胞取材方便, 对机体影响不大, 体外也易于分离, 动物实验多从骨髓中分离得到间充质干细胞。

目前对间充质干细胞的分离纯化还没有统一的方案, 其常用的分离方法有以下几种^[15]: ①密度梯度离心法是利用间充质干细胞与其他细胞的密度不同而配制特定密度的淋巴细胞分离液将其分离开来, 收集乳白色那一小层进行培养即可。②贴壁筛选分离法是根据间充质干细胞易于在塑料培养瓶皿上贴壁生长而与造血干细胞、红细胞等悬浮生长的细胞进行分离。③流式细胞仪分离法是根据细胞大小不同或根据细胞表面的一些特殊标志来分离间充质干细胞。④免疫磁珠分离法是一种新的分离方法, 是随着对间充质干细胞表面抗原认识的深入而产生的, Encina 等^[16]用抗 STRO-1 包被的免疫磁珠从人的骨髓中成功分离出间充质干细胞。

在上述 4 种分离方法中, 由于流式细胞仪分离法和免疫磁珠分离法有以下不利因素, 暂没有得到推广, 主要表现在: ①对细胞造成的伤害较大, 对细胞的活性有严重影响。②对实验条件要求高, 一般的实验室难以达到这样的要求, 不适用于推广。③这两种方法所需要的骨髓量很大, 大量取材势必会造成机体损伤, 对机体不利。④操作过程也较复杂, 这两种方法很难达到组织工程研究所需的快速和大量扩增的要求, 限制了在临床上的应用和推广。⑤

目前还没有筛选到间充质干细胞的特异标记分子, 流式细胞仪分离方法所得到的细胞也不是很纯。单纯贴壁筛选分离法虽然操作简单, 但不能与其他贴壁细胞如成纤维细胞分开, 所得的细胞成分不单一, 往往含在较多的其他贴壁生长的细胞, 如成纤维细胞等, 这样所得的间充质干细胞的纯度比较低, 难以满足一般的实验要求。

密度梯度离心法常用的淋巴细胞分离液有 Percoll 分离液和 Ficoll-Hypaque(F-H)分离液两种, 通过离心一般情况下将骨髓细胞悬液分为 4 层, 在玻璃离心管中最上层约占液柱的 1/2, 为红色的培养液层, 第 3 层约占液柱的 1/2, 为乳白色的 Percoll 分离液层, 两层交界处为高约 1.0 mm 的灰白色云雾状层, 为单个核细胞层(此层为所要的细胞层), 最底层紧贴管壁, 为一薄层红色的细胞层, 为密度较大的红细胞等。取灰白色云雾状层含间充质干细胞的那一小层进行培养, 所获得的细胞种类较单一, 细胞纯度较高, 可以满足组织工程研究的要求。

Percoll 分离液和 Ficoll-Hypaque(F-H)分离液是进行密度梯度离心常用的两种分离介质, 主要用于从液体中分离有形成分, 两者的差别在于 Percoll 分离液的密度(1.073 g/mL)稍低于 Ficoll-Hypaque 分离液(1.077 g/mL)。有研究表明, 两者都能减少分离细胞中成纤维细胞的比例, 从而提高间充质干细胞的纯度, 但由于 Percoll 分离液的密度(1.073 g/mL)稍低, 在这方面作用更为明显, 可以提高分离效果^[17-18]。而且 Ficoll-Hypaque 分离液中含有较高的碘成份, 对间充质干细胞的培养或多或少造成不利影响, 所以现在一般动物实验中从骨髓中分离间充质干细胞大多采用的是 Percoll (1.073 g/mL)分离液。

2.3 间充质干细胞的生物学性状 在体外培养中发现, 间充质干细胞为形态单一的成纤维样细胞群, 生长潜伏期为一两天, 指数生长期为 3~5 d, 以后进入平台期; 在指数生长期, 群体倍增时间为 30~50 h, 传代周期约为 6 d, 每传代 1 次细胞增加约 2.2 倍^[19]。不同年龄阶段的间充质干细胞均保持有分化潜能, 其分化能力随着年龄增长而衰减, 体外培养 10 传代后分化和增殖能力明显减弱。在比较不同时间贴壁的间充质干细胞的生长增殖和形态变化后, 有学者认为宜选用 12~24 h 的贴壁细胞进行培养最合适^[19]。如果选用贴壁过早的间充质干细胞, 此

时由于细胞数量太少, 会引起生长困难; 但如果选用贴壁过长的细胞(超过 48 h), 会有大量造血细胞黏附在贴壁细胞上面而影响纯度。

2.4 间充质干细胞的鉴定与识别 如何知道所分离培养和扩增的细胞是实验和治疗所需要的间充质干细胞呢? 这在实验和治疗中极为关键, 由于目前还没有找到间充质干细胞的细胞表面特有的标志物, 关于间充质干细胞的鉴定没有统一的标准, 其鉴别主要依据细胞的生长特性、形态学观察和细胞表面多项标志物相结合进行综合判断^[20-21]。

形态观察: 在倒置显微镜下观察该细胞, 间充质干细胞呈成纤维样细胞形态, 贴壁生长为梭形、三角形, 各代之间形态单一, 细胞间排列为漩涡状。细胞间呈漩涡状是间充质干细胞特有的排列方式。透射电镜可见细胞核大, 圆形, 核浆比例大, 染色质丰富, 细胞器少, 为低分化细胞。

细胞表面标志物: 免疫表型鉴定间充质干细胞来源于中胚层, 具有很强的自我复制和多向分化潜能。间充质干细胞的表面标志具有非专一性, 它表达间质细胞、内皮细胞和表皮细胞的表面标志, 它对表面抗原 SB-10, SH-2, SH-3, SH-4, CD29, CD44, CD71, CD90, CD124 等均呈阳性反应, 而对造血干细胞的标志抗原 CD14, CD34, CD35 均呈阴性反应^[22]。由于其表面标志的非专一特性, 目前还没有筛选到间充质干细胞特异的分子标记, 实验室鉴别一般采用多项表面标志物来综合判断。

2.5 间充质干细胞的多向分化潜能 研究证明, 间充质干细胞体外培养在不同的微环境下可向不同组织分化。目前诱导分化的方法大致分为 3 种: ①在化学药物作用下诱导间充质干细胞进行分化。②在不同细胞因子作用下诱导间充质干细胞进行定向分化。③在化学药物和细胞因子的联合作用下进行诱导。

现在已经了解许多刺激定向分化的相关因子, 这些研究表明间充质干细胞经分离、培养和扩增后在适宜的微环境中可分化为成骨细胞、软骨细胞、肌腱细胞、骨骼肌细胞、脂肪细胞等, 其在体内实验也得到了同样的结果^[23-24]。

2.6 间充质干细胞的应用前景 随着对间充质干细胞认识地深入, 显示出了良好的临床应用前景, 已开始将其应用于组织缺损、退行性变、器官功能衰竭、细胞功能障碍如心力衰竭、慢性白血病等的治疗^[25-27]。

通过组织工程技术在体外分离和培养靶细胞, 但由于有些组织细胞体外分离培养难度大, 采用间充质干细胞作为培养的细胞则不存在上述这些问题, 目前大多是通过将间充质干细胞在一定的微环境作用下使其向所需的靶细胞分化, 然后应用于机体用于治疗一些疑难病症, 也取得了一些成就^[28-29]。

动物实验和临床上主要将间充质干细胞用于以下几个方面: ①用于治疗组织器官缺损性疾病, 最早曾应用单纯的全骨髓植入促进骨缺损修复, 但由于有效成分少, 移植效果不明显。近年来, 应用体外培养的间充质干细胞植入患处, 显示出较好效果。Bruder 等^[30-31]通过体外培养, 将覆盖有骨髓间充质干细胞的组织工程支架植入狗股骨缺损处, 比单纯植入支架明显促进骨折愈合。②用于组织器官退行性疾病, 例如神经组织的退行性疾病、帕金森病阿尔海默综合征等的发病机制较为复杂, 近年来通过神经细胞移植, 证实有较好的治疗效果, 但由于这些移植细胞多来源于流产的胚胎, 受到伦理学及法律的限制, 来源很有限。骨髓的间充质干细胞具有多向分化潜能, 取材也很容易, 为这一难题的解决带来了曙光^[32-33]。动物实验也证实间充质干细胞对椎间盘退行性病变有明显治疗作用, 将间充质干细胞移植到变性退化的椎间盘中可以明显改进其功能^[34]。③对于遗传缺陷性疾病的治疗, 利用间充质干细胞也可进行人体相关治疗。④在创伤性疾病中也具有极高应用价值, 间充质干细胞体外培养增殖速度快, 体外大量扩增后再向所需的细胞分化可以大量缩短组织修复和愈合的时间。⑤将它分化为肝细胞在严重肝硬化及肝移植有重要应用, 同时也为急进性肝功能衰竭的治疗带来了希望^[35]。

总之, 间充质干细胞具有以下优势: ①可从自体取材, 从根本上解决了机体的免疫排斥反应^[36]。②取材容易, 细胞增殖速度快, 可以在较短的时间内大量扩增, 可以缩短临床治疗时间。③具有多向分化潜能, 能在特定的环境中分化为所需要的靶细胞, 用于细胞替代治疗。④不存在伦理学及法律纠纷等问题。

3 小结

尽管间充质干细胞在人类医学上的应用价值已得到了完全肯定, 但是真正地应用于临床仍存在许多问题, 主要表面在以下几个方面: ①迄今为止体外分离和扩增间充质干细胞还没有统一的方案, 大多数实验室研究间充质干细胞都是基于 Friedenstein 等报道的方法, 借助黏附于塑料壁这一特性来分离培养间充质干细胞, 这种方法分离得到的间充质干细胞所含的杂质细胞较多。②骨髓中所含的间充质干细胞数量极为有限, 通常 $1.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6$ 个有核细胞中仅有 1 个间充质干细胞, 要得到大量的间充质干细胞就必须对其进行扩增, 在此过程中需要一定的时间。③对于间充质干细胞的鉴定目前没有统一的方法, 目前也还没有筛选到用来鉴定间充质干细胞的特异标记分子, 也没有统一的命名。④间充质干细胞虽然可在不同诱导条件下向多种组织分化, 但目前这些分化诱导的机制仍不清楚。⑤体外培养间充质干细胞经过多次传代后会出现衰老现象, 严重影响细胞

的活力。

4 参考文献

- [1] Zhao Z, Tang X, You Y, et al. Assessment of bone marrow mesenchymal stem cell biological characteristics and support hemopoiesis function in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*.2006.
- [2] Hong JH, Yaffe MB. TAZ: a beta-catenin-like molecule that regulates mesenchymal stem cell differentiation. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*.2006;5(2):176-179.
- [3] Kim DH, Yoo KH, Choi KS, et al. Gene expression profile of cytokine and growth factor during differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cell. *Cytokine*.2005; 31(2): 119-126.
- [4] Ogura N, Kawada M, Chang WJ, et al. Differentiation of the human mesenchymal stem cells derived from bone marrow and enhancement of cell attachment by fibronectin. *J Oral Science*. 2004;46(4):207-213.
- [5] Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, et al. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*. 1968;6(2):230-247.
- [6] Ashton BA, Eaglesom CC, Bab I, et al. Distribution of fibroblastic colony-forming cells in rabbit bone marrow and assay of their osteogenic potential by an in vivo diffusion chamber method. *Calcified tissue international*.1984;36(1):83-86.
- [7] Lin HT, Tang YW, Chen YC, et al. Using human plasma supplemented medium to cultivate human bone marrow-derived mesenchymal stem cell and evaluation of its multiple-lineage potential. *Transplantation proceedings*.2005;37(10):4504-4505.
- [8] 张文, 田杰, 江德勤, 等. 骨髓间充质干细胞体外分化为心肌样细胞相关调控基因的时序表达[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(11): 1004-1008.
- [9] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*.1999;284(5411):143-147.
- [10] Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G, et al. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res*.2000;2(6):477-488.
- [11] Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol*.2000;109(1):235-242.
- [12] Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human menenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. *Stem Cells*.2003; 21(1):105-110.
- [13] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-228.
- [14] Williams JT, Southerland SS, Souza J, et al. Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am Surg*.1999;65(1):22-26.
- [15] Kitano Y, Radu A, Shabban A, et al. Selection, enrichment and culture expansion of murine mesenchymal progenitor cells by retroviral transduction of cycline adherent bone marrow cells. *Exp Hematol*.2000;28(12):1460-1469.
- [16] Encina NR, Billotte WG, Hofmann MC. Immunomagnetic isolation of osteoprogenitors from human bone marrow stroma. *Laboratory investigation. A J technical methods and pathology*.1999;79(4): 449-457.
- [17] Guo XM, Wang CY, Wang YH, et al. Experimental study of the isolation, culture and in chondrogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cell. *Chinese J stomatology*.2003; 38(1):63-66.
- [18] Lehner M, Holter W. Enotoxin-freenpurification of monocytes dendritic cell generation via discontinuous density gradient centrifugation based on diluted Ficoll-Paque plus. *Int Arch Allergy Immunol*.2002;128(1):73.
- [19] Justesen J, Stenderup K, Eriksen EF, et al. Maintenance of osteoblastic and adipocytic differentiation potential with age and osteoporosis in human marrow stromal cell cultures. *Calcif Tissue Int*.2002;71(1):36-44.
- [20] Barry FP. Mesenchymal stem cell therapy in joint disease. *Novartis Found Symp*.2003;249:86-96.
- [21] Kadiyala S, Young RG, Thiede MA. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo vitro. *Cell Transplant*.1997;6(2):125-134.
- [22] Wulf GG, Jackson KA, Goodell MA. Somatic stem cell plasticity: current evidence and emerging concepts. *Exp Hematol*.2001; 29(12):1361-1370.
- [23] Conget PA, Allers C, Minguell JJ. Identification of a discrete population of human bone marrow-derived mesenchymal cells exhibiting properties of uncommitted progenitors. *J hematotherapy & stem cell research*.2001;10(6):749-758.
- [24] Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal stem cells. *Experimental biology and medicine*.2001;226(6):507-520.
- [25] Dai W, Hale SL, Martin BJ, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short- and long-term effects. *Circulation*.2005;112(2):214-223.
- [26] Ye J, Yao K, Kim JC. Mesenchymal stem cell transplantation in a rabbit corneal alkali burn model: engraftment and involvement in wound healing. *Eye*.2005.
- [27] Berry MF, Engler AJ, Woo YJ, et al. Mesenchymal Stem Cell Injection After Myocardial Infarction Improves Myocardial Compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.2006.
- [28] Popat U, Heslop HE, Duret A, et al. Outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (RISCT) using antilymphocyte antibodies in patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML). *Bone Marrow Transplant*.2006.
- [29] Platzbecker U, Thiede C, Fussel M, et al. Reduced intensity conditioning allows for up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after cytoreductive induction therapy in newly-diagnosed high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006.
- [30] Bruder SP, Jaiswal N, Ricalton NS, et al. Mesenchymal stem cells in osteobiology and applied bone regeneration. *Clinical orthopaedics and related research*.1998;(355 Suppl):S247-256.
- [31] Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J cellular biochemistry*.1994;56(3):283-294.
- [32] Akiyama Y, Radtke C, Kocsis JD. Demyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. *J Neurosci*.2002;22(15):6623-6630.
- [33] Jin HK, Carter JE, Huntley GW, et al. Intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells into acid sphingomyelinase-deficient mice delays the onset of neurological abnormalities and extends their life span. *The J clinical investigation*.2002;109(9):1183-1191.
- [34] Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model: potential and limitations for stem cell therapy in disc regeneration. *Spine*.2005;30(21):2379-2387.
- [35] Oh SH, Miyazaki M, Kouchi H. Hepatocyte growth factor induces differentiation of adult rat bone marrow cells into hepatocyte lineage in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*.2000;279: 500-504.
- [36] Hori J, Ng TF, Shatos M, et al. Neural progenitor cells lack immunogenicity and resist destruction as allografts. *Stem Cells*. 2003;21:405-416.

关于作者: 第一作者负责文章资料收集、成文, 第二、三作者为审校者, 由第一作者对文章负责。

基金资助: 青岛大学医学院附属医院博士科研基金(博2006-21), 课题名称“干细胞的基础与临床应用研究”。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 间充质干细胞取自于自体, 培养容易, 增殖速度快且具有多向分化潜能, 是一种良好的替代治疗的靶细胞。

本综述增加的新信息: 尽管间充质干细胞在人类医学上的应用价值已得到完全肯定, 但是真正地应用于临床仍存在许多问题。

临床应用的意义: 间充质干细胞具有以下优势: ①可从自体取材, 从根本上解决了机体的免疫排斥反应。②取材容易, 细胞增殖速度快, 可以在较短的时间内大量扩增, 可以缩短临床治疗时间。③具有多向分化潜能, 能在特定的环境中分化为所需要的靶细胞, 用于细胞替代治疗。④不存在伦理学及法律纠纷等问题。