

骨髓基质细胞在细胞移植与基因治疗中的应用\*

张 敏 杨 慧<sup>1\*\*</sup>  
(首都医科大学北京神经科学研究所 北京市神经再生修复研究重点实验室 北京 100054)

**摘要** 骨髓基质细胞是研究最广泛的成体干细胞,用于临床细胞移植与基因治疗有诸多优点,论述了具有多向分化潜能的骨髓基质细胞,应用于细胞移植与基因治疗中的研究现状及发展前景。  
**关键词** 骨髓基质细胞 细胞移植 基因治疗

早在 100 多年前就有人设想,骨髓中可能存在可分化为多种非造血组织细胞的干细胞<sup>[1]</sup>,现证明这种“干细胞”为骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)。最初人们认识它只是在造血微环境中起作用,即分泌多种与造血有关的正负调控因子。近年来发现骨髓基质细胞具有干细胞的特性,有多向分化潜能,在体内特定微环境或体外特定培养条件下,可以分化为成骨细胞,软骨细胞,脂肪细胞及成肌细胞等多种间充质细胞,故又称之为间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)<sup>[1~3]</sup>。骨髓基质细胞是研究最广泛的成体干细胞,具有很强的可塑性,用于细胞移植与基因治疗有如下优点:来源丰富,采集方便,可以自体回植,无免疫排斥,体外迅速扩增,短期内达到治疗所需细胞量,也容易转入外源基因,而且不会出现胚胎干细胞(ES)移植时发生的不适宜分化(致畸胎瘤)<sup>[2]</sup>,又因其具有自我更新能力及分化的多潜能性,被视为多种组织细胞移植的替代来源及基因治疗的有效运载工具,有着广泛的应用前景,成为细胞移植与基因治疗领域

中的研究热点。  
**1 MSCs 的多向分化潜能**

很早就有 MSCs 体内分化为多种造血细胞及脂肪细胞的记载<sup>[4]</sup>,将 MSCs 经血管注入体内,在不同组织如:骨<sup>[5]</sup>、软骨<sup>[6]</sup>、肺<sup>[7]</sup>、脾<sup>[7]</sup>、胸腺和甲状腺<sup>[7]</sup>中都能发现来源于 MSCs 的前体细胞。进一步的研究证明 MSCs 还可以分化为成肌细胞<sup>[8]</sup>,肝细胞<sup>[9]</sup>,心肌细胞<sup>[10,11]</sup>,甚至跨胚层分化为肾小球系膜细胞<sup>[8,12]</sup>,视网膜神经细胞<sup>[13]</sup>,或者穿过血脑屏障迁移到小脑和前脑分化为星形胶质细胞,少突胶质细胞与神经元样细胞<sup>[4,14~16]</sup>。2003 年又有报道,移植的 MSCs 在成人脑中还能分化为蒲肯野细胞<sup>[17]</sup>。  
MSCs 体外诱导分化是近几年的研究热点,到目前为止,已有在体外特定培养诱导条件下, MSCs 分化为骨、软骨、脂肪、肺、骨骼肌、肝、脑、血管内皮细胞以及心肌细胞的大量记载<sup>[18]</sup>,近来又有人提出 MSCs 还可分化为皮肤表皮、胰腺及胃肠前体细胞<sup>[18,19]</sup>(表 1)。

表 1 MSCs 的多向分化潜能

分类	骨、软骨组织	肌组织	结缔组织	神经	器官	上皮组织
体内分化	成骨细胞、软骨细胞	心肌、骨骼肌、平滑肌	各种造血细胞、脂肪细胞	神经元、胶质细胞、蒲肯野细胞、视网膜神经细胞	肝、脾、甲状腺、肾小球系膜细胞及间皮细胞、皮肤	血管内皮细胞、肺泡上皮细胞、角膜上皮细胞
体外诱导分化	成骨细胞、软骨细胞	心肌、骨骼肌	脂肪细胞	神经元、胶质细胞		

收稿日期: 2003-05-22 修回日期: 2003-09-30  
\* 国家自然科学基金资助项目(30240055);北京市自然科学基金重点资助项目(B类)  
\*\* 通讯作者, 电子信箱: huiyang@cpums.edu.cn

## 2 应用前景

以上的研究成果及人类 MSCs 的成功分离,预示着 MSCs 临床应用的可行性及广泛的应用前景。本文重点阐述 MSCs 在医学应用的两个主要方面,即移植 MSCs 的细胞治疗和移植转基因 MSCs 的基因治疗<sup>[19]</sup>。

### 2.1 MSCs 应用于细胞移植研究

1976 年 Friedenstein 最先报道,体外培养的骨髓基质细胞异体移植后,形成了一种杂合性小骨结构,它具有骨的组织学和形态结构,而且包含供体、受体两种来源的组织。此研究成果为后来的研究奠定了基础。近年已有大量报道证明, MSCs 用于血液系统疾病的基础及临床研究。急性性白血病、淋巴瘤、再生障碍性贫血等多种血液病,都可以通过 MSCs 的替代细胞移植使症状改善<sup>[20]</sup>。MSCs 移植还可用于少见的遗传性疾病,如:淀粉样变性病、脊髓发育不良、肌营养不良的治疗<sup>[21]</sup>。遗传病——异染性脑白质营养不良(MLD)和赫尔利综合征(Hurler syndrome:黏脂沉积症 I 型;脂肪软骨营养不良障碍)都伴有神经系统和骨骼系统缺陷。2002 年 Koc 等<sup>[21]</sup>为该类病人进行了同源 MSCs 的移植治疗,60 天后检测发现病人神经传导速度有明显提高,骨质中无机盐浓度也得到维持或有轻微增高,他们认为同源 MSCs 移植是安全的,能够逆转某些组织中的病理生理状态。

MSCs 用于骨骼系统疾病研究进展很快,部分研究已用于临床。利用 MSCs 的成骨潜能修复局部骨缺陷,理论上有着完全的生物相容性,并且克服了修复位点大小和形状的限制。Mankani 等<sup>[22]</sup>发现 MSCs 移植后在鼠体内能生成带有新生血管的骨瓣,可通过纤维手术移植到损伤位点发挥修复作用。临床研究中,从变性关节炎病人身上取骨髓,分离获得 MSCs 后体外扩增,再注入病人关节腔,能重新形成关节面<sup>[17]</sup>。1999 年,Horwitz 等<sup>[23]</sup>为患有严重成骨缺陷症的儿童,进行了异体骨髓移植。供体骨髓中足够的 MSCs,产生了正常成骨母细胞,代替了表达 I 型胶原变异基因的成骨母细胞,使临床症状得到改善。Whyte 等<sup>[24]</sup>也为患有磷酸酶过少症(成骨母细胞碱性磷酸酶遗传缺陷)的婴儿进行了骨髓移植,取得了良好治疗效果。不久前又有报道该病人仍然存活,现已 6 岁,除身材矮小外,智力发育和状态都很正常。可见 MSCs 的治疗作用是较

为持久的。2003 年 Ouyang 等<sup>[25]</sup>利用装载骨髓基质细胞的支架对兔的跟腱缺损进行修补治疗,结果损伤部位的结构及功能都有明显恢复,进一步证明了骨髓基质细胞多向分化潜能的临床价值。

肝细胞可以通过 MSCs 再生,有研究证实 MSCs 还能使缺乏 FAH 酶(肝代谢酪氨酸的关键酶)的变异小鼠的肝功能转为正常<sup>[26]</sup>。1999 年, Peterson 等<sup>[9]</sup>将雄性小鼠 MSCs 移植到雌性小鼠肝脏,原位杂交结果显示,在雌鼠肝内有 Y 染色体阳性的细胞,Anthony kicic 等<sup>[8]</sup>记述 Malcolin 曾在人体研究中,也得到同样结果。肝移植是目前治疗急性及晚期肝病的惟一有效方法,但由于供体器官缺乏限制其应用,研究人员已把注意力集中到正常同源细胞移植上,骨髓基质细胞成为极有潜力的替代来源,但何种细胞成分参与了肝细胞再生尚无法确定。2002 年还有人提出 MSCs 还可以用于各种肺部疾病的细胞治疗<sup>[27]</sup>。MSCs 能替代坏死或凋亡的心肌细胞,重建心肌血管结构,增加血供,改善心功能,即通过诱导分化促进心肌的修复。最近 Hughes<sup>[28]</sup>又通过研究证实,人 MSCs 确实能分化成心肌细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞,重建具有功能缺陷的鼠心脏。人类 MSCs 的这种潜能,为再生病损的心肌组织提供了另一个医学治疗方案,但还需进一步探讨细胞移植对心脏的正负面影响及促进移植细胞存活的方法<sup>[29, 30]</sup>。就在不久前 Saito 等<sup>[31]</sup>首次经冠状动脉将预先用 5-氮胞苷处理的 BMSCs 移植到同源小鼠闭塞的升主动脉,8 周后大部分移植 BMSCs 出现在损伤的心肌并且表达心肌细胞特异性肌钙蛋白 I-C 等标记物,同时伴有心肌功能的明显改善。

脊髓损伤修复是医学上的难题之一,也是神经生物学家研究的热点问题。有研究者提出,可以将 MSCs 体外诱导分化成星型胶质细胞,移植到脊髓损伤位点或脊髓空洞处进行修复;也可以体外用特定的生长因子,将 MSCs 诱导分化成少突胶质细胞,移植到损伤处促进髓鞘生成,在成年大鼠已有髓鞘成功再生的报道<sup>[32]</sup>。MSCs 对恢复周围神经功能也有重要作用,研究中将预先用 Brdu 标记的成年大鼠的 MSCs 移植到大鼠横断坐骨神经远侧残端,除症状改善外,在损伤位点还发现具有 Schwann 细胞表型,且 Brdu 阳性的移植细胞,据此提出 MSCs 在损伤周围神经中迁移并分化为 Schwann 细胞,促进

外周神经修复<sup>[33]</sup>。其它研究者也认为, 可以用 MSCs 来修复坐骨神经和视神经<sup>[34]</sup>。以促进修复作用的细胞作为种子, 将具有生物活性的复合材料作为支架, 进行移植是一种全新且更加有效的修复方式<sup>[35, 36]</sup>, 这也是组织工程学的研究热点。研究中发现, MSCs 在损伤的脑和脊髓中表达某些神经细胞标记物并发生迁移。如果将 MSCs 移植给缺血模型的脑, 则阳性细胞优先迁移到缺血皮质, 在废用萎缩的肌组织中也有骨髓基质来源的成肌前体细胞参与再生过程<sup>[37]</sup>。另外, MSCs 还能表达神经营养因子受体, 贴壁生长的 MSCs 还能分泌一系列细胞因子, 能促进神经元的存活。以上都利于中枢神经系统损伤修复及退行性疾病的修复。MSCs 除了在帕金森病、老年性痴呆、精神紊乱、中风等的治疗中发挥重要作用外, 还能弥补与脑外伤、脊髓损伤有关的功能缺陷<sup>[14, 38, 39]</sup>。近几年国内也有许多关于 MSCs 对中枢神经系统损伤修复和退行性疾病功能修复研究的探讨<sup>[40, 41]</sup>。2003 年 Harvey 等<sup>[42]</sup>提出 BMSCs 用于脑损伤(如中风)后的细胞治疗发挥作用是使损伤组织重新进入发育状态, 支持血管神经的再生及神经网络的重新行成。而 Chen 等<sup>[43]</sup>认为移植的 BMSCs 能提高内源性血管内皮生长因子(VEGF)及其受体水平, 从而促进血管再生。

视网膜功能丧失涉及细胞程序性死亡即凋亡, 因此对光受体细胞或视网膜细胞进行移植替代, 有助于视觉在某种程度上的恢复, 利用能分化为视网膜神经细胞的 MSCs, 作为光受体细胞前体细胞修复视网膜是具有广阔发展前景的<sup>[32]</sup>。

## 2.2 MSCs 的转基因研究

基因治疗的最初研究主要是针对某些遗传代谢性疾病, 目前已引起医学领域的广泛关注。基因治疗有两种途径, 在体内(*in vivo*)的方法是将目的基因体内直接转移到靶细胞, 而离体(*in vitro*)方法是从患者体内取出某一器官组织的细胞, 体外扩增后, 将目的基因转入其中, 建成表达外源基因的遗传修饰细胞, 扩增培养后, 以一定数量返回植体内, 达到治疗目的。对于 *in vitro* 方法选择什么样的细胞作为运载细胞是成功与否的一个重要因素。具有多向分化潜能的 MSCs, 有内在的组织相容性, 免去了应用其它干细胞时筛选异抗原的必要, 可自体移植, 消除了异体移植的复杂性和免疫源性, 并且能广泛迁移, 易与周围组织整合而发挥功能, 是基

因治疗中非常有价值的运载细胞<sup>[1~3, 44]</sup>。

向 MSCs 内转入基因, 使之分泌特定蛋白, 可以用来治疗某些蛋白质分泌不足的缺陷疾病和遗传病, 移植的 MSCs 外源基因的表达水平也较稳定<sup>[45]</sup>。ADA-SCI(体内腺苷脱氨酶缺乏, 同时伴有重度联合免疫缺陷症)是极其严重的自身免疫疾病, 可以通过转基因的 MSCs 进行治疗<sup>[46]</sup>。转染 VIII IX 因子基因的 MSCs, 可分别用于 A 型和 B 型血友病<sup>[47]</sup>。也有人提出用转染 I 型胶原基因或骨形成蛋白 2(BMP-2)和骨形成蛋白 4(BMP-4)基因的 MSCs 治疗成骨缺陷症<sup>[48]</sup>。2001 年, Niyibizi 等<sup>[49]</sup>成功地将 Proalpha2 的 cDNA 通过腺病毒载体转入 MSCs, 表明 MSCs 可以作为骨形成缺陷病基因治疗的基因运载工具。MSCs 在骨折愈合的基因治疗中也能发挥作用, 即不但提供具有治疗作用的基因产物, 而且在愈合部位产生成骨前体细胞<sup>[50, 51]</sup>。癌症一直是威胁人类健康的顽症, 临床医学中将急性粒细胞性白血病(AML)病人的 MSCs, 转染 IL-2(白介素 2)基因后自体移植, 已经用于 AML 的基因治疗<sup>[52]</sup>。2002 年有研究提出将携带干扰素基因的 MSCs 注射入肿瘤部位, 可起到显著的遏制及治疗作用<sup>[53]</sup>。2003 年有研究证明 BMSC 还可用于软骨基因改造, 从而用于外科子宫内修复先天气管异常如气管闭锁和发育不全<sup>[54]</sup>。

国内也有报道利用编码血管生长素基因的腺病毒(Ad, ANG)转染骨髓基质细胞, 并移植于缺血心肌。体外转染后, 通过 ELISA 方法检测 ANG 的表达和分泌情况; 将转染的 MSCs 移植于同基因背景大鼠梗死心肌, 发现对心功能有保护作用。另外通过免疫组化及电镜检测有细胞存活、分化和血管新生。另外用表达人血管内皮生长因子(VEGF)基因的 MSCs, 治疗小鼠骨缺血取得明显效果<sup>[55]</sup>。移植表达人生长激素(GH)基因的 MSCs, 治疗儿童生长异常和成人生长激素缺乏的研究, 也在小鼠模型上取得了进展<sup>[56]</sup>。MSCs 可以分化为胃肠表皮下肌层成纤维细胞, 如果向损伤组织中移植转入治疗基因的 MSCs, 能治疗胃肠道间质疾病如纤维化、局限性肠炎等<sup>[57]</sup>。

MSCs 也被广泛用于中枢神经系统的转基因研究中。Azizi 等<sup>[58]</sup>将人的 MSCs, 注入小鼠脑纹状体后, 发现移植细胞的迁移路线与神经干细胞和胶质细胞相似, 广泛到达其它脑区, 且无炎症及免疫反应, 因此认为 MSCs 作为基因治疗的载体细胞, 具有

成纤维细胞、成肌细胞无可比拟的优点。Schwarz 等<sup>[9]</sup>的研究小组用逆转录病毒载体,将多巴胺(DA)合成的关键酶酪氨酸羟化酶(TH)和 GTP 环化水解酶(GCH 1)基因,成功地转入小鼠 MSCs,转染后的 MSCs 不但体外合成左旋-多巴(L-DOPA),并且维持多潜能性。将此 MSCs 移植到 PD 鼠模型纹状体内,能检测到 L-DOPA 及多巴胺,阿扑吗啡诱导的旋转行为也减少。将携带胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)基因的 MSCs 移植给 PD 小鼠,发现脑内黑质 TH 阳性神经元数,及纹状体末梢 TH 浓度均有增加,动物行为学也有明显改善,并且通过检测宿主脑内 GDNF 阳性供体细胞证实了 GDNF 的表达<sup>[60]</sup>。进一步证实植入脑内的转基因骨髓基质细胞能够表达具有生物活性的基因产物。细胞移植和基因治疗相结合治疗某些疾病具有更广泛的应用前景,国内的研究进展很快,本研究所也进行了应用大鼠和猴 MSCs 进行转基因的初步探讨<sup>[61]</sup>。

MSCs 为转基因研究带来希望的同时,也提出了应注意的问题。首先,要掌握适宜的体外转染时间。Banfi 报道体外培养扩增会使人体的 MSCs 逐渐失去前体细胞的特点<sup>[2]</sup>,所以培养时间和条件对于 MSCs 的应用是非常重要的。其次,是使目的基因高效持久表达。目前寻找调节 MSCs 扩增及分化的分子信号途径为新的研究热点,这将有助于了解 MSCs 的分化机制,从而拓宽 MSCs 的应用领域。

骨髓基质细胞以其无可比拟的优点,成为 21 世纪医学及生物学领域最有潜力的研究工具。用于细胞移植与基因治疗才刚刚起步,为了更好地发挥 MSCs 的医学治疗作用,需进一步了解其起源、分化、再分化能力及其在发育过程中的作用。最终达到通过分子生物学、细胞生物学及组织工程技术,让 MSCs 朝我们所需要的方向分化增殖。希望通过 MSC 可以实现体内及体外多种复杂组织及器官的再生,找到更加适宜的方法,治疗威胁人类健康的各种疾病,从而推动医学发展。

### 参考文献

- [1] Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*, 1997, 276(4): 71~ 74
- [2] Bianco P, Riminucci M. Bone marrow stromal cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells*, 2001, 19(3): 180

- [3] Mertelsmann R. Plasticity of bone marrow derived stem cells. *J Hematother Stem Cell Res*, 2000, 9(6): 957~ 960
- [4] Piersma A H, Brockbank K G M. Characterization of fibroblastic stromal cells from murine bone marrow. *Exp Hematol*, 1985, 13: 237~ 243
- [5] Nilsson SK, Dooner MS, Weier HU, et al. Cells capable of bone production engraft from whole bone marrow transplants in nonablated mice. *J Exp Med*, 1999, 189(4): 729~ 734
- [6] Ferreira F, O'Hara MP, Laptev AV, et al. Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 1142~ 1147
- [7] 褚建新. 干细胞的可塑性——一个新的研究领域. *中国科学基金*, 2000, 4: 193~ 196
- [8] Anthony kicic, Wei yong shen, P Eliza Beth rakoczy. The potential of marrow stromal cells in stem cell therapy. *Eye*, 2001, 15: 695~ 707
- [9] Peterson EB. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*, 1999, 284: 1168~ 1170
- [10] Penn MS, Francis GS. Autologous cell transplantation for the treatment of damaged myocardium. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002, 45(1): 21~ 32
- [11] Menasche P. Cell transplantation for the treatment of heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 14(2): 157~ 166
- [12] Ito T, Suzuki A. Application of bone marrow derived stem cells in experimental nephrology. *Exp Nephrol*, 2001, 9(6): 444~ 450
- [13] Tomita M. Bone marrow-derived stem cells can differentiate into retinal cells in injured rat retina. *Stem Cells*, 2002, 20(4): 279~ 283
- [14] Mezey E. Bone marrow: a possible alternative source of cells in the adult nervous system. *European Journal of Pharmacology*, 2000, 405: 297~ 302
- [15] Kopen Gg, Prockop DJ, Phinney, et al. Marrow stromal cells migrate through out forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(19): 10711~ 10716
- [16] Rao M S. Multipotent and restricted precursors in the central nervous system. *Anat Rec*, 1999, 257: 137~ 148
- [17] James M, Weinmann, Carol A, et al. Contribution of transplanted bone marrow cells to purkinje neurons in human adult brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(4): 2088~ 2093
- [18] Hirschi KK, Goodell MA. Hematopoietic, vascular and cardiac fates of bone marrow-derived stem cells. *Gene Ther*, 2002, 9(10): 648~ 652
- [19] Ding L, Lu S. Bone marrow stromal cells as a vehicle for gene transfer. *Gene Therapy*, 1999, 6: 1611~ 1616
- [20] Ikehara S. Bone marrow transplantation: a new strategy for intractable diseases. *Drugs Today (Barc)*, 2002, 38(2): 103~ 111
- [21] Koc ON, Lazarus HM. Mesenchymal stem cells: heading into the clinic. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(3): 235~ 239

- [22] Mankani M H. Pedicled bone flap formation using transplanted bone marrow stromal cells. *Arch Surg*, 2001, 136(3): 263~ 270
- [23] Horwitz E M, Prockop D J. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow derived mesenchymal cells in children with severe osteogenesis imperfecta. *Nat. Med*, 1999, 5: 309~ 313
- [24] Whyte MP, Kurtzberg J, McAlister WH, et al. Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(4): 624~ 636
- [25] Ouyang HW, Goh JC, Thambyah A, et al. Knitted poly lactide co glycolide scaffold loaded with bone marrow stromal cells in repair and regeneration of rabbit Achilles tendon. *Tissue Eng*, 2003, 9(3): 431~ 439
- [26] Sell S. The role of progenitor cells in repair of liver injury and in liver transplantation. *Wound Repair Regen*, 2001, 9(6): 467~ 482
- [27] Otto WR. Lung epithelial stem cells. *J Pathol*. 2002, 197(4): 527 ~ 535
- [28] Hughes S. Cardiac stem cells. *J Pathol*. 2002, 197(4): 468~ 478
- [29] Grounds MD, White JD. The role of stem cells in skeletal and cardiac muscle repair. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50(5): 589 ~ 610
- [30] Yau TM, Tomita S, Weisel RD, et al. Beneficial effect of autologous cell transplantation on infarcted heart function: comparison between bone marrow stromal cells and heart cells. *Ann Thorac Surg*. 2003 75(1): 169~ 176; discussion 176~ 177
- [31] Saito T, Kuang T Q, Lin CC, et al. Transcoronary implantation of bone ameliorates cardiac function after myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003, 126(1): 114~ 123
- [32] Stocum DL. Stem cells in regenerative biology and medicine. *Wound Repair Regen*, 2001, 9(6): 429~ 442
- [33] Ballas CB, Zielske SP. Adult bone marrow stem cells for cell and gene therapies: implications for greater use. *J Cell Biochem Suppl*, 2002, Suppl 8: 20~ 28
- [34] Wu S, Suzuki Y, Ejiri Y, et al. Bone marrow stromal cells enhance differentiation of cocultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord. *J Neurosci Res*, 2003, 72(3): 343~ 351
- [35] Chopp M, Zhang XH, Li Y, et al. Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow cell transplantation. *Neuroreport*, 2000, 11(13): 3001~ 3005
- [36] Martin E Swab. Repairing the injured spinal cord. *Science*, 2002, 295, 8: 1029~ 1031
- [37] Jieli Chen MD, Yili MD, Chopp ph D, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 2001, 32: 1005~ 1011
- [38] Black IB, Woodbury D. Adult rat and human bone marrow stromal stem cells differentiate into neurons. *Blood Cells Mol Dis*, 2001, 27(3): 632~ 636
- [39] Mezze E, Key S, Bogelsang G, et al. Transplanted bone marrow generates new neuron in human brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 1364~ 1369
- [40] 张蒙夏, 谢富康. 成年SD 鼠骨髓基质细胞的细胞分化及抗凋亡的研究. *解剖学报*, 2003, 34(1): 40~ 44
- [41] 姜传涛, 杨秋慧, 刘玉军, 等. 成年大鼠及猴骨髓基质细胞的体外培养及向神经元的分化诱导. *神经解剖学杂志*, 2003, 19(1): 56~ 60
- [42] Harvey RL, Chopp M. The therapeutic effects of cellular therapy for functional recovery after brain injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2003, 14(1 suppl): s143~ 151
- [43] Chen J, Zhang ZG, Li Y, et al. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats. *Circ Res*, 2003, 92(6): 692~ 699
- [44] Devine SM. Mesenchymal stem cells: will they have a role in the clinic. *J Cell Biochem Suppl*, 2002, Suppl 38: 73~ 79
- [45] Long MW. Osteogenesis and bone marrow derived cells. *Blood Cells Mol Dis*, 2001, 27(3): 677~ 690
- [46] Papadaki HA, Marsh JC, Eliopoulos GD. Bone marrow stem cells and stromal cells in autoimmune cytopenias. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(4): 753~ 760
- [47] Krebsbach PH, Zhang K, Malik AK, et al. Bone marrow stromal cells as a therapeutic platform for systemic delivery of therapeutic proteins *in vivo*: human factor IX model. *J Gene Med*, 2003, 5(1): 11~ 17
- [48] Sugiyama O, Orimo H, Suzuki S, et al. Bone formation following transplantation of genetically modified primary bone marrow stromal cells. *J Orthop Res*, 2003, 21(4): 630~ 637
- [49] Niyibizi C, Smith P, Phillips CL, et al. Transfer of proalpha 2(1) dDNA into cells of a murine model of human osteogenesis imperfecta restores synthesis of type I collagen comprise alpha(1) heterotrimers *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Biochem*, 2001, 83(1): 84~ 91
- [50] Niyibizi C, Baltzer A, Lattemann C, et al. Potential role for gene therapy in the enhancement of fracture healing. *Clin Orthop*, 1998, 365 Suppl: 5148~ 5153
- [51] Shen FH, Visger JM, Balian G, et al. Systemically administered mesenchymal stromal cells transduced with insulin like growth factor I localize to a fracture site and potentiate healing. *J Orthop Trauma*, 2002, 16(9): 651~ 659
- [52] Min YH, Li GX, Jang JH, et al. Long term bone marrow culture derived stromal fibroblasts as a potential target for gene therapy in acute myelogenous leukemia. *Leuk Res*, 2002, 26(4): 369~ 376
- [53] Studeny M, Marini FC, Champlin RE. Bone marrow derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon beta delivery into tumors. *Cancer Res*, 2002, 62(13): 3603~ 3608
- [54] Fuchs JR, Hannouche D, Terada S, et al. Fetal tracheal augmentation with cartilage engineered from bone marrow derived mesenchymal progenitor cells. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(6): 984 ~ 987
- [55] Cai S, Ma Q, Yu X, et al. Expression of human VEGF(121) Cdna in mouse bone marrow stromal cells. *Chin Med J(Engl)*, 2002, 115(6): 914~ 918

- [56] Suzuki K, Oyama M, Faulcon L, et al. *In vivo* expression of human growth hormone by genetically modified murine bone marrow stromal cells and its effect on the cells *in vitro*. *Cell Transplant*, 2000, 9(3): 319~ 327
- [57] Van Damme A, Vanden Driessche T, Collen D, et al. Bone marrow stromal cells as targets for gene therapy. *Curr Gene Ther*, 2002, 2(2): 195~ 209
- [58] Azzi S A, Strokes D, Augelli BJ, et al. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats similarities to astrocyte grafts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 3908~ 3913
- [59] Schwarz EJ, Alexander GM, Prockop DJ, et al. Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L- DOPA : engraftment in a rat model of Parkinson disease. *Hum Gene Therapy*, 1999, 10(15): 2539~ 2549
- [60] Park KW, Eglitis MA, Mouradian MM. Protection of nigral neurons by GDNF-engineered marrow cell transplantation. *NeurosciRes*, 2000, 40(4): 315~ 323
- [61] 鲁玲玲, 苏玉金, 赵春理, 等. 骨髓基质细胞的分离、鉴定以及 TH 基因的转染与表达. *生物化学与生物物理学报*, 2003, 35(6): 528~ 533

## Application of Bone Marrow Stromal Cells in Cell and Gene Therapy

Zhang Min Yang Hui

(Beijing Institute for Neuroscience and Beijing Center for Neural Regeneration and Repairing  
Capital University of Medical Sciences Beijing 100054)

**Abstract** Bone marrow stromal cells are the most extensively studied as adult stem cells. They have many advantages for cell and gene therapy. In this review, the multipotential differentiation characteristic of bone marrow stromal cells and prospects for the clinical application in cell and gene therapy are summarized.

**Key words** Bone marrow stromal cells Cell transplantation Gene therapy

## 第二届中国(广州)生物技术高峰论坛成功召开

由中国生物工程学会、科技部中国生物技术发展中心和广东省科技厅共同主办的第二届中国(广州)生物技术高峰论坛于 2003 年 9 月 17~ 19 日在广州举行,来自全国的两百名代表参加了本次论坛。

中国生物工程学会副理事长、产业工作委员会主任杨胜利院士就生物技术产业化的各方面问题作了大会主题报告,并重点探讨了医药生物技术的有关前沿技术。学会工业与环境生物技术专业委员会主任曹竹安教授在会上论述了生物技术发展的三次浪潮,特别就其中的第三次浪潮即工业生物技术的蓬勃发展进行主题演讲,详细介绍了工业生物技术的前沿与热点问题。

在医药生物技术领域,暨南大学教育部基因药物工程研究中心主任李校教授就生物医药高新技术研发模式进行了全面的分析,解放军传染病中心副主任孔祥平教授则就基因工程药物的研发工作展开论述。

在农业生物技术领域,大会邀请了中国科学院华南植物研究所夏汉平研究员作了“香草根生物技术及其在中国的产业化”的案例分析报告。

在生物工程相关技术方面,广州蓝星生物科技公司科学家王虹先生就生物工程中的分离纯化技术进行专题研讨,香港医学分析诊断中心首席科学家谭荣安博士就“低密度生物芯片技术”的最新进展作了大会报告,美国应用生物系统公司科学家彭立新和杨林森先生分别作了“串联质谱技术在新药研究中的应用”和“基因组和蛋白质组研究技术与人类疾病研究”等专题报告。

广州所处的华南地区作为我国最早开放的地区,已经在电子与信息等方面取得了巨大的成就,加之本地区商业发达、资本活跃,更有可能在生物技术与新医药方面实现更大的发展。我们相信,这次高峰论坛在广州的成功举行以及会议所邀请的高水平专家就生物技术各领域及产业化所进行的研讨将对本地区乃至华南生物产业的发展起到很好的引导作用。

(张宏翔)