

骨髓基质干细胞多向分化的可能机制^{*}

李娜 杨慧^{**}

(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 近年来,围绕骨髓基质细胞分化机制的问题,大致有两种假说。有人认为骨髓基质细胞在其细胞的基因组内有几套“程序”,在不同的外界环境下,会有相应的一套基因开启,从而分化成某种终末细胞。而另外一些人则认为骨髓基质细胞是通过与不同组织的细胞发生融合而实现向该组织分化的。在前人分化实验机理研究的基础上,认为骨髓基质细胞在分化成一些中胚层来源的细胞,如脂肪细胞,血细胞等时,可以直接通过靶基因的开启或关闭分化。而在跨胚层向外胚层或内胚层分化时,则需要通过细胞融合这一过程来最终分化成这些组织器官的特定细胞。

关键词 骨髓基质细胞 分化机制 融合

人体骨髓中主要存在两种干细胞,造血干细胞(hematopoietic stem cells HSCs)和骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells MSCs)。人们对于骨髓基质细胞的认识和研究较HSCs晚,起初认为骨髓基质细胞与生理造血和病理状态下的异常造血有很大关系,但随着研究的深入开展,发现该种成体干细胞还具有很多优点,因而该种细胞的研究也日益受到人们的重视。在对骨髓基质细胞的多方面研究中,人们发现除了支持细胞促进造血外,该类细胞还可以分化成为多胚层来源的多种终末细胞。于是,伴随其应用前景的广阔延伸,骨髓基质细胞向这些细胞的分化机理问题便成为了人们的一个研究热点。不同的研究者根据各自的结果,提出了不同的假说。Dennis等认为,骨髓基质细胞内存在有几套可以向几种终末细胞分化的储备基因,当某种因素在一定条件下对它进行作用时,就会诱导相应系列基因的表达,使细胞向这一方向分化^[1]。而Austin等则认为不单是骨髓基质细胞,所有成体干细胞的转分化都伴随着细胞融合,即通过细胞融合,某一种成体干细胞实现了向另一种组织的终末细胞的分化^[2]。在回答究竟骨髓基质细胞的分化机制是怎样的这个问题前,我们来回顾一下近年来这一领域的一些研究成果。

1 骨髓基质细胞与造血

早在1998年,Aizawa等就观察到neopterin在体外通过刺激骨髓基质细胞产生interleukin 6(IL-6)与GM-CSF来调节刺激造血前体细胞。G-CSF可以通过降低骨髓基质细胞来源的stromal cell-derived factor 1(SDF1),同时增加其受体CXCR4在骨髓的表达,来诱导造血干细胞的迁移^[3]。Jones等观察到,PT100在体内可以刺激造血干细胞的生长,同时表现为相应的细胞因子的增高,体外实验发现,PT100是通过刺激骨髓基质细胞产生G-CSF,IL-6来增加造血干细胞的分化,PT100的作用位点为骨髓基质细胞内的CD26/dipeptidyl peptidase IV(CD26/DPRIV)与familial amyloid polyneuropathy(FAP)^[4]。应用地塞米松处理基质,可下调fibronectin蛋白的mRNA,减低其在细胞外基质中的表达,可以调控造血。在病理状态下,血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide VIP)通过骨髓基质细胞的相应受体,促进其分泌transforming growth factor(TGF)和tumor necrosis factor- α (TNF- α),阻止骨髓中红系克隆的形成^[5]。Yu H等发现,骨髓基质细胞产生的Flt3(一种酪氨酸受体III家族成员)配体在IL15的作用下,可诱导CD34⁺的造血前体细胞产生一种特异的CD34⁺、CD122⁺、CD38⁺的自然杀伤细胞。在Skibinski等的实验中,他们发现骨髓基质细胞可以有效诱导促进B细胞的分化,而让B细胞前体细胞(pro B cell)生长在骨髓基质细

收稿日期:2004-04-28

^{*} 北京市自然科学基金重点项目(B类),北京市教委重点项目(KZ200310025009)

^{**} 通讯作者,电子信箱:huiliang@ccums.edu.cn, zhe

胞上时, 基质细胞通过表达 aryl hydrocarbon receptor (AhR), 依靠 PAH 代谢信号诱导 B 细胞前体细胞凋亡, 其中 DMBA-3, 4 dihydrodiol 起一定作用。在病理状态下, 有证据显示, 骨髓基质细胞与慢性淋巴细胞性白血病 B 细胞间的紧密接触可以降低 B 细胞的凋亡, 阻止 bcl-2 蛋白表达的丢失。在另一个实验中, 分离慢性淋巴细胞性白血病病人的血细胞时发现, 有一种细胞在体外培养时呈骨髓基质细胞状, 且分泌骨髓基质细胞 CXC 细胞因子类的 SDF-1, 慢性淋巴细胞性白血病 B 细胞贴附在这些细胞上, 可下调 SDF-1, 保护自身免于凋亡。在应用 IL-2 治疗肿瘤病人, 以减低循环中的前体细胞时观察到, 通过 VCAM-1 与 Very late antigen 4 (VLA-4) 可使循环前体细胞与骨髓基质细胞贴附, 从而减少循环的前体细胞。在慢性 B 细胞肿瘤的病人体内, 骨髓基质细胞表达的 CD100 高黏附受体 plexin β 1 可促进 CD100⁺ 淋巴细胞的活性^[6]。在白血病病人中, 低剂量的放射治疗可以刺激骨髓基质细胞产生一些细胞因子, 如 GM-CSF 促进白血病细胞进入细胞周期, 增加化疗的作用。在另外一些研究中有人观察到, 骨髓基质细胞分泌的 thrombopoietin (TPO) 可以强烈正向调控体内巨细胞产生血小板的数量。有实验观察到基质细胞通过 α -cb1 蛋白作用于上游的 Rap1-GEF 复合体, 持续阻止 Rap1 的活性, 从而阻止巨核细胞的分化^[7]。以上所有实验证实, 骨髓基质细胞在整个造血过程中, 起到了一种辅助细胞的作用。

2 骨髓基质细胞分化成脂肪细胞

在 Gene 等的实验中将骨髓基质细胞孵育在含有 10% FBS、10% 正常大鼠血清、 10^{-8} mol/L 的 dexamethason、5 μ g/ml 胰岛素和 50 μ mol/L 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid 的 α -MEM 培养基中, 2 天后撤去 dexamethason。继续孵育 5~7 天后骨髓基质细胞分化成为脂肪细胞。它们呈圆形, 胞浆内聚集有大的空泡样物质, Oil Red O 染色阳性。关于这一机制的研究目前已相对较明确。Shi 等通过实验观察到, 地塞米松可以强烈地诱导细胞内 PPAR γ 2 mRNA (Physcomitrella patens ABA-responsive genes) 的表达, 且诱导脂肪细胞转录促进因子 C/EBP Δ mRNA (CCAAT/enhancer binding protein) 的表达。经分析显示, C/EBP Δ 可特异地结合在 PPAR γ 2 启动子的 40bp 处, 该处含有前后 2 个顺序排列的 C/EBP

结合位点。地塞米松通过激活转录 C/EBP Δ , 使其结合在 PPAR γ 2 的启动子上并激活其转录与表达, 开始向脂肪细胞分化^[8]。另外在一些生理状态下也可以观察到, 随着年龄的增长, 骨髓基质细胞中的 IL-11 表达下降, 伴随着骨细胞分化能力下降与脂肪细胞形成增加。说明 IL-11 在骨髓基质细胞向脂肪细胞的分化中可能起到作用。另外, 一些外在因素也可以促进脂肪细胞的分化过程。在 Wang 等的实验中, 经胃肠道给予酒精 1~6 个月后, 可以显著提高血清中 lipid peroxides, triglyceride, cholesterol, 降低 superoxide dismutase 的活性, 同时可以观察到肝脏与骨髓的脂肪浸润, 在体外的相应实验中发现用酒精处理骨髓基质细胞 4~12 天后, 可以诱导骨髓基质细胞分化成脂肪细胞, 这一效果与使用酒精的时间与剂量呈正比。

3 骨髓基质细胞分化为成骨细胞和参与破骨细胞的形成

在骨髓基质细胞的定向分化实验中, 由于临床实际的需要, 更多的研究集中于其向成骨细胞的定向分化。很早以前, Emily 等就通过 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 成功地在体外诱导骨髓基质细胞分化成为骨细胞。而在 Kveiborg 等的实验中, 通过使用不同浓度的钙离子可以促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化, 其中诱导骨髓基质细胞表达胰岛素样生长因子 IGFs (insulin-like growth factors)-I、II 与 IGFBPs (IGF binding proteins) 2, 3, 4, 它们参与骨髓基质细胞的增殖与定向分化。同时也有人指出 TGF- β 可以刺激人类骨髓基质细胞成骨前体细胞产生 IGF-1 与 IGFBPs 3, 参与调节成骨。

另外有人观察到, 用地塞米松处理成纤维样的骨髓基质细胞向成骨细胞分化时表达 bone morphogenetic protein 2 (BMP-2), 而在用 ascorbic acid 作用骨髓基质细胞时, 发现它可通过诱导 I 型胶原的形成, 继而激活包括 BMPs 的信号通路, 促进骨髓基质细胞系 ST2 细胞的成骨性分化。由于 BMP2 是骨髓基质细胞向成骨细胞分化的一个潜在刺激因子, 所以, Zhang 等用基因芯片技术寻找出了一些其相关的调控基因, 它们包括 ID1-ID4, Dlx-2, HES-1 (hydroxyethyl starch 1), STAT-1 (signal transducer and activator of transcription 1), JunB, cBf β , AREB6, SOX4。在另外的实验中观察到, FGF-2 (fibroblast growth factor 2) 在体外可以促进骨髓基质细胞向成

骨细胞分化增殖, FGF-2 处理骨髓基质细胞后可显著增加它们的增殖潜能以及子代细胞的数量与克隆的大小, 可提高 STRO-1 (非造血前体细胞与骨髓成纤维细胞表面分化抗原) 与碱性磷酸酶的表达, 在加入地塞米松后可促进其进一步的成熟。相似的实验还有, 用 FGF-2 处理骨髓基质细胞可以提高 I 型胶原蛋白的 mRNA: osteocalcin runt domain/core binding factor, PTH/PTH 受体和 IGF-1, 可以提高成骨细胞在体外的成长。FGF-2 的这一效应可能是通过部分调节 IGF-1 来实现的^[9]。进一步的实验发现 FGF-2 促进骨髓基质细胞分化成成骨细胞的信号是通过 MAPK 途径实现的, 在这一通路上, 重要的是激活与磷酸化一种成骨相关转录因子 (core binding factor/runt-related binding factor 2) cbfa1/Runx2, FGF-2 作用于 Runx2C 末端的 PST 区, 可激活 Runx2, 并与 osteocalcin 的启动位点作用, 促进其转录^[10]。在 Shui 等的实验中也证实, cbfa1/Runx2 是辨别成骨分化的标记性基因。在人骨髓基质细胞向成骨细胞分化的过程中, 虽然碱性磷酸酶与 osteocalcin mRNA 表达逐渐增加, 但 2 型 cbfa1/Runx2mRNA 的表达却持续平稳, 不过实验证实其活性增加, 说明有转录水平的磷酸化过程^[11]。在另外的一些实验中, 人们用不同的因素处理骨髓基质细胞, 可以观察到其向成骨细胞分化。osteoprotegerin(OPG) 与 OPG(10-14) 在临床上可增加骨的形成, 骨小梁的密度与促进骨折的愈合, 在体外实验中发现, BMP-2 可调节骨髓基质细胞增生, 提高碱性磷酸酶的活性和基质的钙化。另外使用人参甙也可以刺激骨髓基质细胞中 BMP-2 的高表达与碱性磷酸酶的活性, 促进成骨。同样用 simvastatin 作用于骨髓基质细胞可以增加 osteocalcin mRNA 的表达与碱性磷酸酶的活性, 诱导 BMP-2 的表达, 促进成骨^[12-13]。Still 等观察到, 只有在 phenol red 存在时, 成骨细胞分化培养基中的骨髓基质细胞才与 prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin (PG) A2 和 basic fibroblast growth factor (bFGF) 发生反应, 向成骨分化^[14]。也有人观察到 phytoestrogen genistein 与雌激素 2 可上调成骨细胞决定性的 cbfa1 提高碱性磷酸酶的 mRNA 的水平与活性, 以及 OPG/RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) 基因的表达率与 TGF β 的表达。

当然, 在一些特殊情况下, 骨髓基质细胞向成

骨细胞分化也会受到抑制。有人观察到在老龄鼠中骨的形成下降和骨髓基质细胞表达 IL-11 减低有关。IL-11 基因上游的 TATA 盒的上方有两个顺序的 AP-1 位点与其转录直接相关, 在老龄鼠中 AP-1 与 JunD 结合显著下降导致 IL-11 不能正常表达^[15]。Erices 等在研究正常情况下骨髓基质细胞不被其自身产生的 IL-6 诱导分化成成骨细胞时发现, 在不用地塞米松诱导时, 骨髓基质细胞表面缺乏 IL-6 受体, 而在接受地塞米松诱导时, 通过骨髓基质细胞表达的 gp130 的活性使骨髓基质细胞表达 sIL-6 受体。在病理状态下, 如炎症状态, T 细胞产生的可溶性因子可诱导骨髓基质细胞内的碱性磷酸酶的活性, 提高 Runx2 与 osteocalcin mRNA 的表达, 从而加速骨髓基质细胞分化成成骨细胞^[16]。但同时, 炎症刺激下, IL1 与 LPS 可以刺激成骨细胞分化潜能的骨髓基质细胞表达 α x-2 与膜蛋白 PGE2 synthase, 从而产生 PGE2, 这一因子将促进骨丢失^[17]。另外在骨质疏松的病人中 Scx1 缺乏可导致骨髓基质细胞向成骨细胞分化下降^[18]。

除了骨髓基质细胞可分化成成骨细胞外, 其对于破骨细胞的形成也起到了至关重要的作用。

虽然人们目前认为成骨细胞是由中胚叶前体细胞多为骨髓基质细胞分化来的, 而破骨细胞则是由造血细胞单核/巨核前体细胞分化而成。但大量实验证实, 骨髓基质细胞/成骨细胞可通过其细胞表面表达的 RANKL/OPG 与破骨细胞相互作用, 可诱导其分化。破骨细胞本身表达 RANK, 是一种 α TNF 受体家族的成员, 当 RANK 与 RANKL 间接触时, 骨髓基质细胞即开始发挥对破骨细胞的分化及活性的调节。另有实验证实, 前列腺素 2 对破骨细胞的调控也是通过 OPG 来实现的^[19]。

4 骨髓基质细胞向神经细胞分化

在众多的体外诱导分化实验中最引人注目的是骨髓基质细胞向外胚层来源的神经元样细胞的分化^[20]。Gyukuerno 等在实验中先用 DMEM (pH8.0)/20% FBS, 含 5ng/ml 成纤维细胞生长因子的培养基培养骨髓基质细胞 24 小时, 再用事先准备好的 NIM 培养基 (DMEM (pH7.0) 中加入 100 μ mol/L butylated hydroxyanisole、10 μ mol/L forskolin、N2-supplement 或 5 μ g/ml 胰岛素、2% dimethylsulfoxide、2mmol/L valproic、5nmol/L K252A 或 10nmol/L KCl) 继续培养, 孵育温度为 31 $^{\circ}$ C, 可诱导骨髓基质细胞

分化成为神经元样细胞。这些细胞在接受 NIM 处理后 5 小时即开始表达神经元特异性基因产物, 且约有 60% 的细胞表现出神经元的表型特征, 同时 24 小时内一些细胞表面 tau^+ 、 NES^+ 、 TUG-4^+ , 72 小时后未见到有明显数量的细胞凋亡。

而在体内的神经诱导分化实验中, 大量结果显示, 在静脉注射 $2 \times 10^6 \sim 3 \times 10^6$ 的骨髓基质细胞进入脑损伤大鼠模型后, 约有不到 5% 的细胞进入脑内, 其中的大部分迁移到伤侧半球的病变部位周围, 也有少量迁移到了皮层、纹状体和胼胝体, 另有少数细胞进入对侧半球^[21]。在局部定位注射时, 3×10^5 的骨髓基质细胞注入纹状体 4 周后, 纹状体局部约有 2.1% 的供体来源的细胞, 类似的实验观察到有骨髓基质细胞沿针道向喙侧迁移。当把骨髓基质细胞注入新生鼠侧脑室后 12 天发现大量移植细胞经纹状体的注射部位经前连合到达了扣带回的皮层。在白质中, 包括胼胝体和外囊都可以发现骨髓基质细胞沿传导通路排列。另外发现骨髓基质细胞分布在各脑室的室管膜上, 提示细胞可能在室管膜上顺着不同的神经轴索进入不同的结构。再生后的神经发生活跃区也发现了骨髓基质细胞, 包括腹侧前脑和嗅球的室管下膜。在皮层的各层中, 骨髓基质细胞主要位于外颗粒层(EGL) 和内颗粒层(IGL), 少量位于分子层。此外还发现许多骨髓基质细胞整齐地排列在第四脑室背角注射时穿过的一些层面。对侧的半球也发现有少量骨髓基质细胞。在这些实验中位于中枢神经系统的骨髓基质细胞约有不到 3% 表达神经元表面标记物(如 NeuN) 或胶质细胞标记物(如 GFAP), 同时还有人观察到在病体内有来自供体骨髓来源的细胞分化成为 Purkinje 神经元^[22]。

关于骨髓基质细胞分化成神经系统细胞的机制虽然有很多猜想, 但确切的机制目前基本属于空白。归结起来, 相关的观点有: (1) 骨髓基质细胞在脑内主要是通过分泌各种细胞因子来促进损伤修复并减少细胞凋亡。Lu Danyue 等认为骨髓基质细胞本身可以忍受缺氧, 所以在损伤的早期, 它们就可以在脑中保护损伤的脑组织和减低组织丢失。YiLi 等认为骨髓基质细胞可以分泌大量生长因子以促进损伤脑组织的生存与重塑。他们还认为骨髓基质细胞可能刺激胶质细胞分泌神经营养因子来促进缺血组织的修复与直接减低凋亡。Mahmood 等则认为骨髓基质细胞可通过分泌克隆刺激因子

1, IL-6, 7, 8, 11, 干细胞因子, 其他血液调控分子来促进神经前体细胞的分化增生。在 Gencec 等看来, 骨髓基质细胞除可以分泌大量细胞因子外, 还能上调黏附分子, 如神经细胞黏附分子, 这类分子通常多在胚胎细胞中表达。(2) 骨髓基质细胞是损伤部位新生血管的主要组成细胞。Hess 等认为骨髓基质细胞是损伤处新生血管内皮细胞的主要来源。即骨髓基质细胞促进并分化成脑内的血管内皮细胞, 增加脑内血氧供应。(3) 骨髓基质细胞在中枢神经系统的微环境下, 可以分化成神经元或神经胶质细胞。Mezey 等认为, 在正常情况下, 除神经干细胞外, 本来就有少量骨髓基质细胞持续进入脑室膜和室膜下区以分化成不同的中枢神经系统的细胞。而且, 这个入脑途径也许与一些血液病性脑病所用的途径相同。Chopp 等则认为, 骨髓基质细胞可能与损伤组织整合并取代了损伤的细胞。MartinA 等认为, 可能骨髓基质细胞进入脑后, 先进入作为神经元和胶质细胞前体细胞的重要来源的室管膜下区, 在这里它们接受向神经细胞分化的信号, 以启动它们分化成神经系统细胞。

通过以上结论, 我们的印象是骨髓基质细胞通过不同基因的开关实现了向不同细胞的分化。但以下的实验证明, 它们在向上述的细胞分化时却用了另一种分化机制。在 James 等看来, 骨髓基质细胞分化成神经系统细胞是通过其与损伤的细胞融合实现的。融合后细胞将发生改变, 进而取代损伤组织的细胞。在另一些人的实验中也确实观察到了骨髓基质细胞与神经细胞发生了融合。在 Manuel 等的实验中发现骨髓基质细胞在体内可自发地与神经前体细胞发生融合, 而在体内, 也观察到了与中枢神经系统的 Purkinje 神经元发生了融合并形成了新的神经元^[23]。

5 骨髓基质细胞向心肌细胞和肝细胞的分化

在 Manuel 等的同一个实验中, 他们也观察到了融合现象发生在骨髓基质细胞向心肌细胞与肝细胞的分化过程中。在实验中, 他们观察到, 当把骨髓来源的细胞注入体内后, 可以观察到它们与心肌的心肌细胞和肝脏的肝细胞发生了融合, 转分化为该种细胞, 并称没有观察到未发生融合的转分化现象。无独有偶, 在 George 等的实验中对接受放射线照射的肝损伤模型雌性小鼠进行雄性鼠骨髓移

植后,修复的肝细胞中有很多为多倍体,且含有Y染色体。大约在受体鼠的每100个肝细胞中有不到1个是供体细胞与肝细胞融合形成的^[24]。

随着这类实验的不断出现,融合实现分化也越来越被人们所接受。正如 Alexander 的报道:融合减低了细胞间的屏障,使细胞的分化由不可能变为可能。那么,究竟骨髓基质细胞的分化是依靠何种途径来实现的呢?我认为,这两种观点并不是完全对立。当骨髓基质细胞在本胚层分化时,可以通过某几个基因的调控而改变分化方向,分化成为脂肪细胞或成骨细胞。而在向内或外胚层分化时,不能只凭细胞内几个基因的开关来调控分化,这时,细胞融合这种跨胚层分化成为可能。也就是说,这两种分化机制共存。在弄清骨髓基质细胞的确切分化机制前,还需要进行更多的实验与研究。无论如何,弄清其分化机制有助于骨髓基质细胞在未来的更好应用。因为与其他一些干细胞相比,骨髓基质细胞有着某些不可替代的优点。首先,骨髓基质细胞易于获取及在体外扩增培养。不像神经干细胞、肝的 oval 细胞或骨骼肌的星型细胞,人体的骨髓基质细胞很容易从病人或捐献者体内获取。在取得的骨髓中,骨髓基质细胞约占 30%,并且正如 Prochop 所说的那样,人的骨髓基质细胞在培养基中可以快速增殖并在短期内提供足够数量的可供移植细胞。其次,骨髓基质细胞移植不存在免疫问题。众所周知,移植细胞入体内都存在有免疫问题。动物的进化程度越高,问题就越显著。但将骨髓基质细胞移植入动物体内似乎并不存在这个问题。在大鼠的实验中,人们发现导入人类骨髓基质细胞(hMSCs)后,虽然可以刺激成年大鼠脾细胞的增生,但与未导入人类骨髓基质细胞(hMSCs)的成年大鼠相比无统计学意义,且不能诱导大鼠产生相应的细胞毒性T细胞。这可能是由于人类骨髓基质细胞缺乏主要免疫相溶性抗原(I类和II类)以及CD40、CD80和CD86等协同刺激因子的结果。临床上可以从病人身上取得骨髓基质细胞,分离培养后导入其自身体内,并不存在免疫问题。此外应用骨髓基质细胞进行实验或应用于临床,都不会像胚胎干细胞(embryonic stem cell ES)那样存在社会伦理问题。

总之,伴随着人们对骨髓基质细胞更深入的研究与认识,骨髓基质细胞的机制会逐渐为人们深入了解,同时,其应用的可行性也会不断提高。骨髓

基质细胞将会走向临床,实现其应有的医疗作用。

参考文献

- [1] Dennis J E, Charbord P. Origin and differentiation of human and murine. *Stem Cells*, 2002, 20: 205~214
- [2] Ying Q L, Nichols J, Evans E P, et al. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*, 2002, 416(6880): 545~548
- [3] Aizawa S, Hiramoto M, Anaki S, et al. Stimulatory effects of neopterin on hematopoiesis *in vitro* are mediated by activation of stromal cell function. *Hematol Oncol*, 1998, 16(2): 57~67
- [4] Jones B, Adams S, Miller G T, et al. Hematopoietic stimulation by a dipeptidyl peptidase inhibitor reveals a novel regulatory mechanism and therapeutic treatment for blood cell deficiencies. *Blood*, 2003, 102(5): 1641~1648
- [5] Rameshwar P, Gascon P, Oh H S, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) inhibits the proliferation of bone marrow progenitors through the VPAC1 receptor. *Exp Hematol*, 2002, 30(9): 1001~1009
- [6] Luisa Granziero, Paola Circosta, Cristina Scielzo, et al. CD100/Plexin B1 interactions sustain proliferation and survival of normal and leukemic CD5+ B lymphocytes. *Blood*, 2003, 101: 1962~1969
- [7] Lorrie L Delehanty, Michael Mogass, Sara L Gonias, et al. Stromal inhibition of megakaryocytic differentiation is associated with blockade of sustained Rap1 activation. *Blood*, 2003, 101: 1744~1751
- [8] Shi X M, Blair H C, Yang X, et al. Tandem repeat of C/EBP binding sites mediates PPARgamma2 gene transcription in glucocorticoid-induced adipocyte differentiation. *J Cell Biochem*, 2000, 76(3): 518~527
- [9] Zhang X, Solue T, Hurley M M. FGF-2 increases colony formation, PTH receptor, and IGF-1 mRNA in mouse marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(1): 526~531
- [10] Guozhi Xiao, Di Jiang, Rajaram Gopalakrishnan, et al. Fibroblast growth factor 2 induction of the osteocalcin gene requires MAPK activity and phosphorylation of the osteoblast transcription factor, Cbfa1/Runx2. *J Biol Chem*, 2002, 277: 36181~36187
- [11] Shui C, Spelsberg T C, Riggs B L, et al. Changes in Runx2/Cbfa1 expression and activity during osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(2): 213~221
- [12] Song C, Dang G, Jia H, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2003, 35(5): 533~536
- [13] Song C, Guo Z, Ma Q, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(3): 458~462
- [14] Still K, Reading L, Scutt A, et al. Effects of phenol red on CFU-

- f differentiation and fomation. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(2): 173 ~ 179
- [15] Tohjima E, Inoue D, Yamamoto N, et al. Decreased AP-1 activity and interleukin-11 expression by bone marrow stromal cells may be associated with impaired bone formation in aged mice. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(8): 1461~ 1470
- [16] Rifas L, Arackal S, Weitzmann M N. Inflammatory T cells rapidly induce differentiation of human bone marrow stromal cells into mature osteoblasts. *J Cell Biochem*, 2003, 88(4): 650~ 659
- [17] Miyaura C, Inada M, Matsumoto C, et al. An essential role of cytosolic phospholipase A2alpha in prostaglandin E2 mediated bone resorption associated with inflammation. *J Exp Med*, 2003, 197(10): 1303~ 1310
- [18] Mortaza Bonyadi, Stephen D Waldman, Danmei Liu, et al. Mesenchymal progenitor self renewal deficiency leads to age dependent osteoporosis in *Sc α 1/Ly-6A* null mice. *PNAS*, 2003, 100: 5840~ 5845
- [19] Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol*, 2003, 176(3): 339~ 348
- [20] Munoz Elias G, Woodbury D, Black I B, et al. Marrow stromal cells, mitosis, and neuronal differentiation: stem cell and precursor functions. *Stem Cells*, 2003, 21(4): 437~ 448
- [21] Li Y, Chen J, Chen X G, et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: Neurotrophins and functional recovery. *Neurology*, 2002, 59: 514~ 523
- [22] James M Weimann, Carol A Charlton, Timothy R Brazelton, et al. Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains. *PNAS*, 2003, 100: 2088~ 2093
- [23] Manuel Alvarez Dolado I, Ricardo Pardal, Jose M Garcia Verdugo, et al. Fusion of bone marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*, 2003, 425: 968~ 973
- [24] Wang Xin, Willenbring Holger, Akkari Yasmine, et al. Cell fusion is the principal source of bone marrow derived hepatocytes. *Nature*, 2003, 422: 897-901

The Possible Mechanism of Bone Marrow Stromal Cells to Differentiate into Other Cells

LI Na YANG Hui

(Beijing Institute for Neuroscience, Capital University of Medical Science,
The Beijing Center of Neural Regeneration and Repairing Beijing 100054, China)

Abstract There are two hypothesis for marrow stromal cells differentiating into other kind of cells. Someone thinks that there are several sets of gene in the nucleus which can be activated in response to certain microenvironment, and differentiate into some kind of terminal cells. However others think that it is the fusion makes MSCs transdifferentiate into other kind of cells. In my opinion, depending on results of many others research, MSCs can differentiate into some mesodermal cells, such as adipose cells and hemocytes, by directly opening or closing their target gene. And when they differentiate into other cells, such as ectoderm or endoderm cells, they do need fusion with other cells of different organs to realize their transdifferentiation.

Key words Marrow stromal cells Mechanism of differentiation Cell fusion