

间充质干细胞及其临床应用中的几个问题☆

郭子宽

Some problematic issues about mesenchymal stem cells and their clinical application

Guo Zi-kuan

Abstract: Till now, mesenchymal stem cells (MSCs) have been officially approved in a series of clinical trials to treat the patients with graft-versus-host disease, Crhon's disease, liver fibrosis and osteoarticular injuries. However, before their wide use in clinical settings, the basic problematic issues about MSCs should be clarified. These key points, which will be here reviewed based on the recent advances on MSCs during the past several years, include the essences of MSCs inherently existing *in vivo*, the changes of their biological features after *in vitro* expansion, *in vivo* distribution after transplantation, the underlying mechanisms of MSCs therapy and its safety in clinical application.

Guo ZK. Some problematic issues about mesenchymal stem cells and their clinical application. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(1):1-10. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要: 在血液病的治疗方面,骨髓造血干细胞的作用早已得到公认。目前,在许多国家间充质干细胞已经被批准进入多个临床试验,用于治疗移植抗宿主病、克罗恩氏病、肝脏纤维化和骨关节损伤等多种疾病。然而,有关体内间充质干细胞的本质、体外培养后间充质干细胞的特性变化、细胞移植后在体内的分布、间充质干细胞治疗的作用机制及其临床应用的安全性等诸多根本性的问题,必须在间充质干细胞被广泛应用之前得以明确。这里尚有多少个不确定的环节?尚有多少个需要认识的关键性问题?文章结合以上问题,对近年间充质干细胞的研究进展进行了综述和分析。

关键词: 间充质干细胞;移植;干细胞治疗;临床试验

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.01.001

郭子宽. 间充质干细胞及其临床应用中的几个问题[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(1):1-10. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Experimental Hematology, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China

Guo Zi-kuan☆, Doctor, Researcher, Master's supervisor, Department of Experimental Hematology, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China

Received: 2011-12-01
Accepted: 2011-12-28

0 引言

1 间充质干细胞的命名

本文提出的主要问题:

1. 间充质干细胞的命名?
2. 体外培养间充质干细胞的鉴定标准及其功能?
3. 体内间充质干细胞的标记?
4. 间充质干细胞的体内位置和功能?
5. 体外培养间充质干细胞的不均一性?
6. 间充质干细胞的植入性问题?
7. 间充质干细胞的临床试验及治疗基础?
8. 移植间充质干细胞的体内命运及作用机制?
9. 间充质干细胞治疗的安全性?

本文得出的主要结论:

1. 间充质干细胞存在于骨内膜和微血管外膜。
2. 体外培养的间充质干细胞主要由其祖细胞和成熟细胞组成。
3. 培养后的间充质干细胞植入能力下降,体内存活能力减低。
4. 间充质干细胞治疗的基础在于被趋化-旁分泌-趋化作用。
5. 长期培养间充质干细胞的安全性应引起研究者的重视。

20世纪60年代, Friedenstein等^[1]发现在人骨髓长期培养体系中,存在一种形态类似成纤维细胞的贴壁生长的细胞。将这类细胞接种于生物材料中,移植到裸鼠皮下,8周后组织切片发现,移植的材料被吸收后,形成了一个含骨结构的骨髓腔,腔内充满血细胞。进一步研究发现,骨组织为人源,血细胞为鼠源。该研究首次证明了这种生长的贴壁细胞,具有体内成骨能力和造血支持作用,人们将这种细胞命名为骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)。

早期的研究并未得到研究者的重视,直到上世纪90年代末,人们才成功分离一种具有成骨、成软骨和成脂肪能力的细胞,称之为间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)。

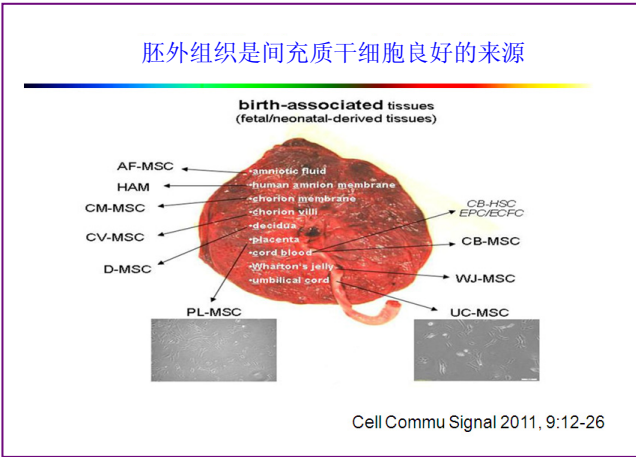
随后,有关间充质干细胞的研究报告迅速增加,研究者也从其他组织,如脂肪、脐带、胎盘、骨实质和肌肉等中成功分离获得间充质干细胞^[2]。

军事医学科学院放射与辐射医学研究所实验血液学研究室,北京市100850

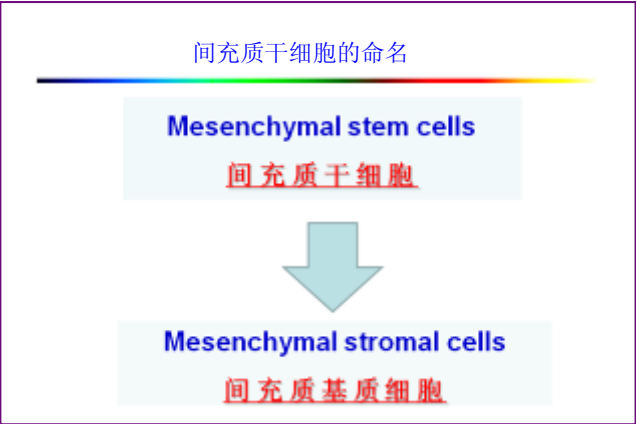
郭子宽☆,男,1967年生,河南省濮阳市人,汉族,北京医科大学毕业,博士,研究员,硕士研究生导师,主要从事干细胞和再生医学研究。
zikuanguo@yahoo.com.cn

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:1673-8225
(2012)01-00001-10

收稿日期:2011-12-01
修回日期:2011-12-28
(20110202004/M·M)



但是，随着研究的进展，人们逐渐认识到，绝大部分体外培养的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)并不是真正意义上的干细胞，体内固有的间充质干细胞经体外培养后，其生物学特性发生了根本的变化。鉴于此，这种源于骨髓基质细胞的间充质干细胞的命名，在最近的文献中，更多地被间充质基质细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)替代。



间充质干细胞/间充质基质细胞

间充质干/祖细胞 Mesenchymal stem/progenitor cells	间充质基质细胞 Mesenchymal stromal cells
<ul style="list-style-type: none"> ◆ 体内原位存在 ◆ 表达CD271, Nestin等标记 ◆ 具有更强的自我更新能力 ◆ 具有连续移植性 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 体外培养不均一细胞群体 ◆ 表达CD73, CD105等标记 ◆ 增殖能力强，伴随分化 ◆ 培养后植入能力减弱

研究发现，除其分化能力外，间充质干细胞还具有其特殊的生物学特征，包括：①免疫调节作用。②造血支持功能。③多种生物活性物质的分泌能力。鉴于此，间充质干细胞被称为进入临床试验，治疗免疫性疾病和多种组织损伤相关疾病，且最有希望成为继造血干细胞后，进入临床应用阶段的另一个成体干细胞。

然而，有关间充质干细胞的根本问题，远不如对造血干细胞那么清楚。

- 譬如，体内间充质干细胞的位置在哪里？
- 作为一种干细胞，间充质干细胞的微环境由哪些成分组成的？这些成分又是如何调节间充质干细胞增殖分化的？
- 体外培养的间充质干细胞遵守严格的非对称性分裂的规律么？
- 如果是，那么，为什么扩增后的细胞仍然具有多向分化能力呢？经体外扩增的间充质干细胞具有可移植性么？
- 进入体内死亡的间充质干细胞又是如何发挥作用呢？
- 间充质干细胞在体内与体外有什么异同？间充质干细胞临床应用的效果与其安全隐患是否相称？

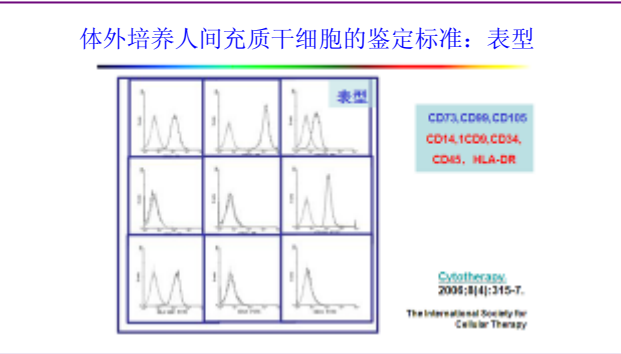
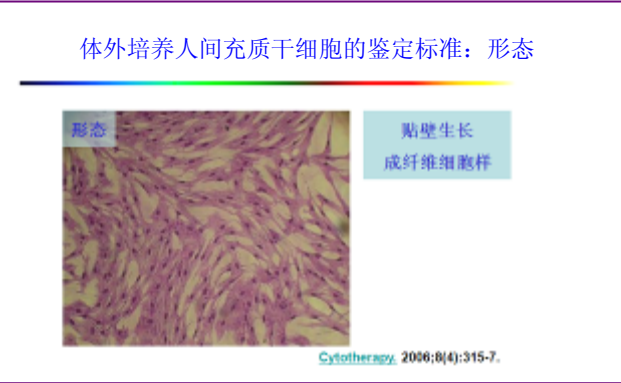
本文将针对以上问题进行初步的讨论，以期理清一些有关间充质干细胞的基本问题。

2 体外培养间充质干细胞的鉴定标准及其功能

截止2年前，人们一直未找到间充质干细胞的特异性标记，因此，对间充质干细胞的认知多局限于体外培养下细胞的特性，其鉴定标准也仅限于体外培养中的细胞。

根据国际细胞疗法协会提供的标准^[3]，培养条件下的间充质干细胞必须满足以下条件：

- ①细胞贴壁生长。②细胞表型中 CD105, CD73 和 CD90 的阳性率必须大于 95%，而 CD45, CD34, CD14, CD19 和 HLA-DR 的阳性率必须小于 2%。③具有分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞的能力。

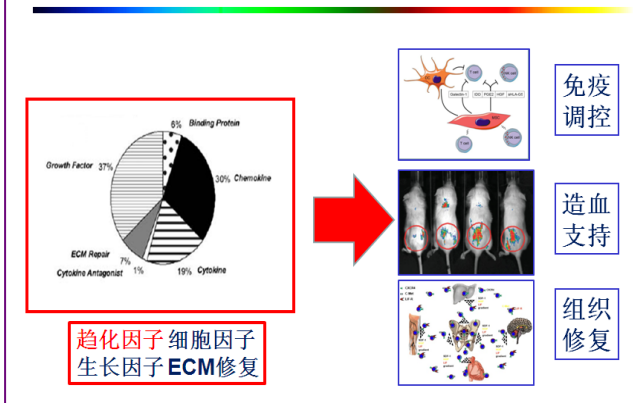


体外培养人间充质干细胞的鉴定标准：分化



在表型鉴定方面, 排除了造血细胞和内皮细胞; 但是必须指出的是, 阳性标记不具特异性, 而且, 并非每个细胞都同时表达CD105, CD73和CD90^[4-5]。此外, 间充质干细胞是否具有其他系列细胞分化能力, 仍是个值得讨论的问题。

体外培养间充质干细胞的潜在功能

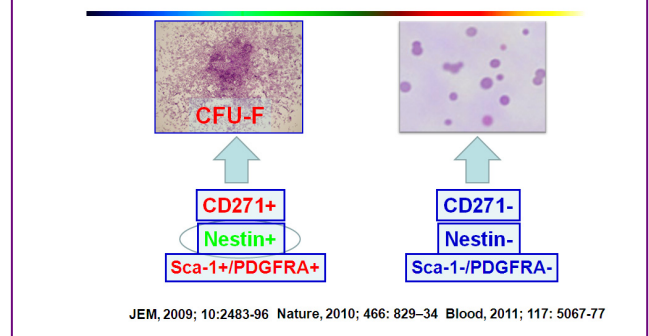


诸多的临床与实验室研究已经证实, 体外培养的间充质干细胞具有免疫调控、造血支持和修复多种组织损伤的能力, 而这些功能多依赖于间充质干细胞分泌的生物活性物质; 其中, 趋化因子可能是最为重要的成分。

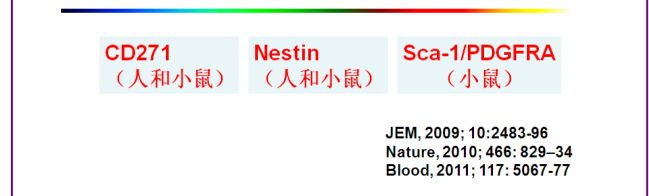
3 体内间充质干细胞的标记

体外培养的间充质干细胞能形成集落, 细胞形态类似于成纤维细胞, 故称为成纤维细胞集落形成单位 (colony-forming unit-fibroblast, CFU-F)。CFU-F是判定某一群细胞中间充质干细胞含量的良好指标, 已经被大多数研究者接受。依据CFU-F的形成能力和分化功能, 人们已经发现了体内间充质干细胞固有的标记分子, 即小鼠间充质干细胞表达Sca-1和血小板源生长因子受体-A^[6], 或表达CD271和巢蛋白 (nestin), 人间充质干细胞也表达CD271和巢蛋白^[7-8]。

体内间充质干细胞的标记



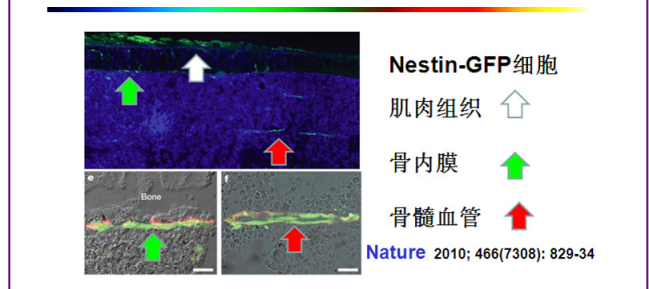
体内骨髓间充质干细胞的标记



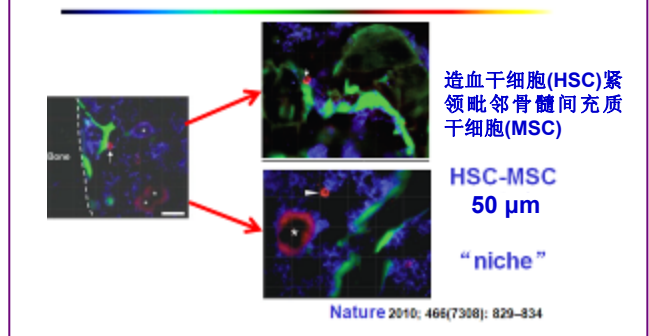
4 间充质干细胞的体内位置和功能

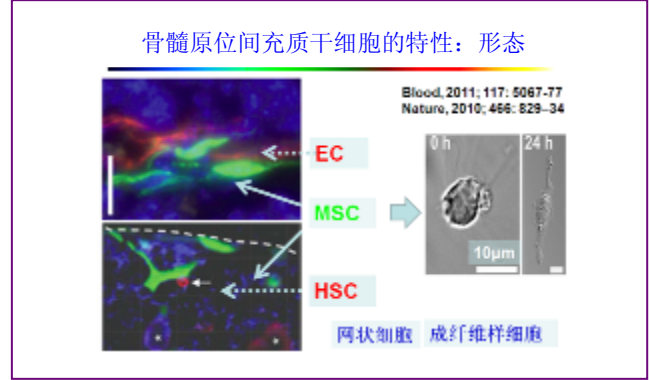
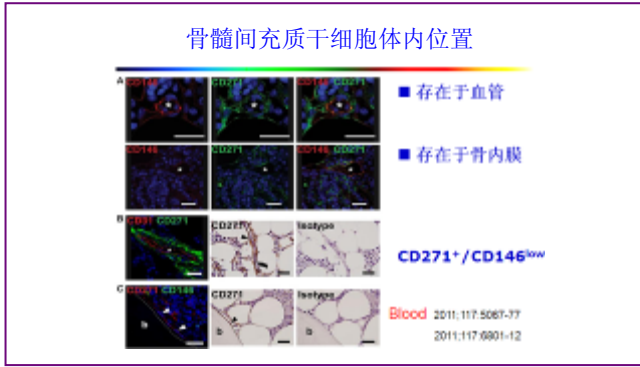
研究发现, 在人和小鼠骨髓中, CD271和巢蛋白阳性的细胞存在于2个部位, 骨内膜和血管窦附近。存在于骨内膜的细胞呈纤维细胞状, 存在于髓内血管附近的细胞形态或似网状细胞, 或呈梭形。有趣的是, 无论何处的间充质干细胞, 都与造血干细胞毗邻, 两种干细胞组成了一个共同的微环境^[7]。

骨髓间充质干细胞的体内存在部位



骨髓间充质干细胞的体内位置

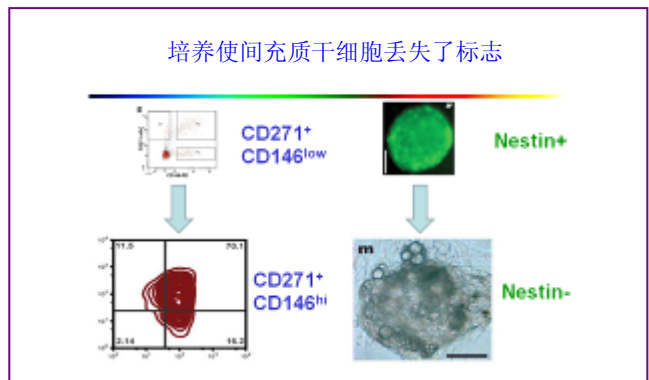
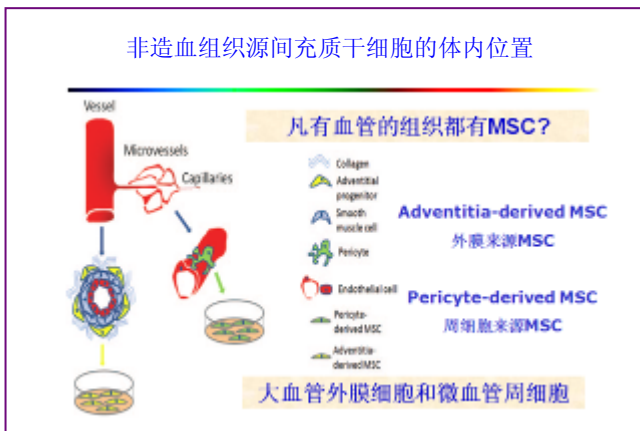
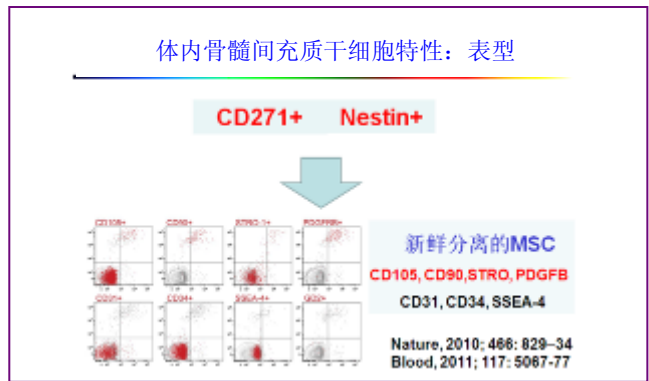




将巢蛋白阳性细胞接种于生物材料上，埋于小鼠皮下，8周后取出组织，发现有新骨形成，而且，骨组织内巢蛋白阳性细胞数量较接种时增加了数倍；将这群细胞再次接种，仍然具有体内成骨能力^[7]。这些结果表明，巢蛋白阳性细胞自我更新能力旺盛，其群体中的确含有真正意义上的干细胞。静脉输注后，这群细胞定位于结缔组织中，并形成新的骨、软骨和脂肪组织^[6-8]。此外，植入的细胞可以通过多种细胞因子的分泌，调控造血过程^[6]。

巢蛋白阳性的细胞培养2周后，绝大多数细胞不再表达该标记分子^[7]，CD271阳性率也下降^[8]。

由此可见，间充质干细胞不但是多种结缔组织的干细胞，也是造血调控的重要参与者。

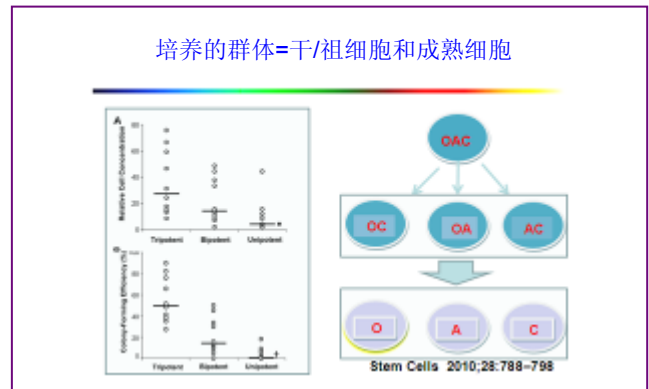


那么，除骨髓组织外，其他组织的间充质干细胞固有的分布特征是什么呢？目前普遍接受的观点是，在脑、肺脏、心脏、肝脏、肾脏、胎盘、脐带和其他组织中，间充质干细胞或源于大血管的外膜，称为外膜来源间充质干细胞，或源于微血管的周细胞，称为周细胞源间充质干细胞。

更为重要的是，随着培养时间的延长，细胞三系分化能力逐渐丧失，只具有两系或单系分化能力的细胞比例逐渐增加^[9]。

5 体外培养间充质干细胞的不均一性

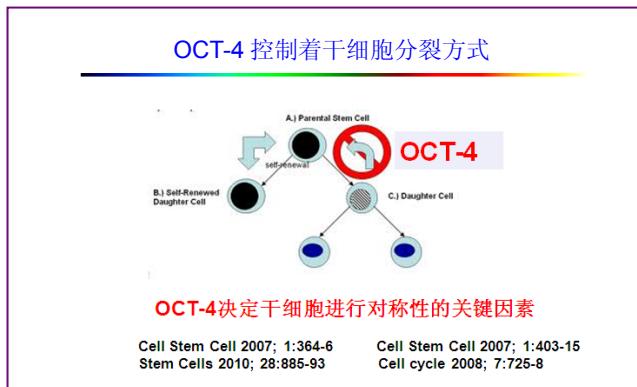
间充质干细胞在多种组织中的丰度极低，因此，体外培养是完成细胞治疗必需的步骤。然而，与新鲜分离的间充质干细胞不同，细胞经体外培养扩增后，其生物学特性发生了很大的变化。新分离的间充质干细胞直径约为10 µm，而培养后细胞平均直径大于20 µm^[8]。



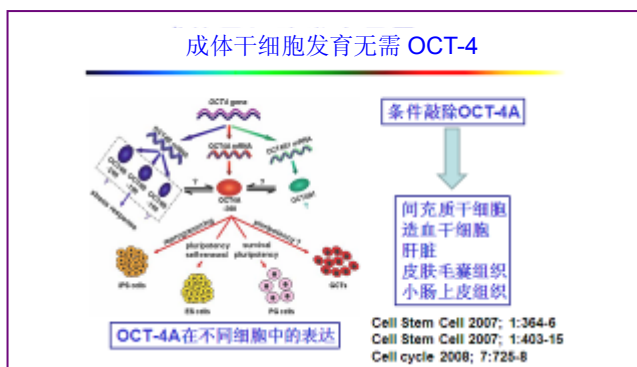
结果表明，体外培养的所谓的间充质干细胞，是一个含有少量干细胞、部分祖细胞和多数成熟细胞的混合

体。因此，与造血干细胞相似，间充质干细胞经体外培养后，真正的干细胞并未出现预期的扩增。

那么，为什么间充质干细胞能在体内扩增，而不能在体外扩增呢？这自然与体内外细胞所处的环境有关，体内的微环境组成相当复杂，不可能用稳定的温度、pH值和营养成分这些体外因素所模拟的。更为重要的是，成体干细胞不能进行体外扩增，与其固有的分裂方式有关，而干细胞分裂方式的决定因素OCT-4，SOX-2和NANOG等转录因子的活性有关，其中，以OCT-4的作用最为重要。在胚胎干细胞中这些转录因子活性高，细胞按照对称性分裂的方式进行增殖；而成体干细胞似乎不具备这些转录因子的活性。



作为一种成体干细胞，间充质干细胞是否表达OCT-4至今仍有争议。有研究表明，OCT-4有许多假基因，出现于许多文献的OCT-4表达结果，可能是假基因引起的假阳性^[10-11]。更有趣的是，将OCT-4条件敲除后，小鼠间充质干细胞、造血干细胞、肝脏、皮肤毛囊组织和小肠上皮组织等，均可正常发育^[12]。结果提示，即使成体干细胞，包括间充质干细胞表达OCT-4，该基因产物并不具备任何功能。



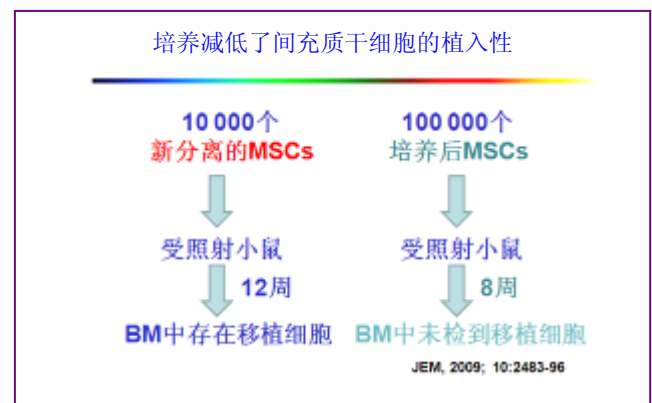
体外培养间充质干细胞的扩增方式

结论：由于缺乏OCT-4功能性表达，体外培养的间充质干细胞沿着非对称性分裂的方式扩增。

因此推测，像造血干细胞一样，体外培养的群体中真正的干细胞含量很低，大部分为祖细胞和成熟细胞。

6 间充质干细胞的植入性问题

间充质干细胞经体外培养后，其体内植入性发生了很大的变化。有研究表明，将 10^4 个小鼠骨髓中SCA-1⁺/PDGFRA⁺细胞，即真正的间充质干细胞，通过静脉输注的方式移植照射受体小鼠后，12周后仍可在受体鼠骨髓中检测到外源的间充质干细胞。然而，将SCA-1⁺/PDGFRA⁺细胞体外培养2周后，取 10^5 个细胞输注移植于受体小鼠，8周后小鼠骨髓中就不能检测外源细胞^[6]。



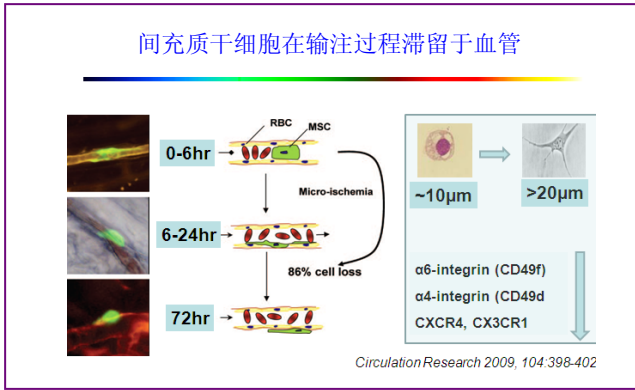
由此可见，体外培养明显减低了间充质干细胞的植入性。那么，影响细胞植入性的因素是什么呢？

这些因素至少包括以下3个方面：

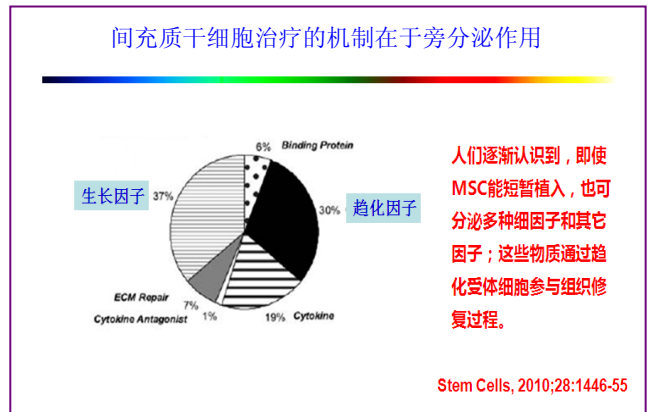
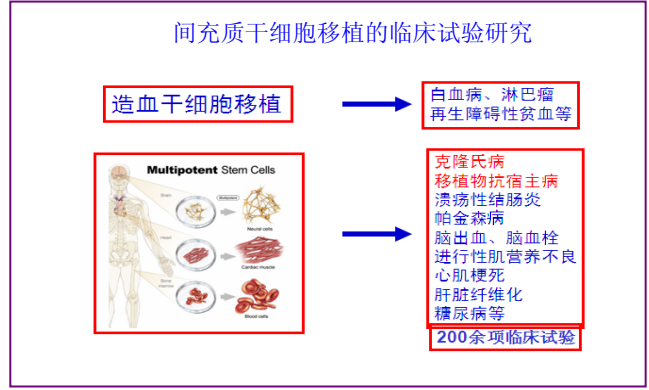
- ① **细胞体积的变化：**间充质干细胞经培养后细胞体积增加1倍以上。
- ② **归巢能力：**培养的间充质干细胞整合素等与细胞归巢有关的分子表达量下降，因此，细胞归巢能力降低。
- ③ **移植后细胞体内生存能力：**细胞进入体内后，由于氧浓度、营养条件等明显的差别，使移植的细胞大量死亡。将培养的间充质干细胞直接心肌内注射，90%以上细胞在72h内死亡，这与细胞不适应体内环境有关。



此外，由于上述多种因素，培养的间充质干细胞极易在微血管内形成细胞团块，引起局部组织缺血，而不足15%的细胞能跨越微血管进入组织^[13]，大部分细胞在血管中死亡。

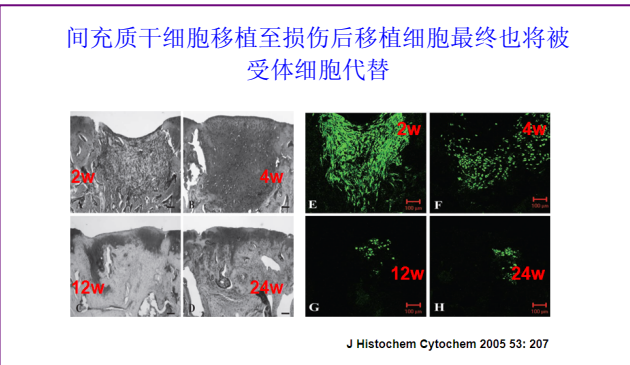
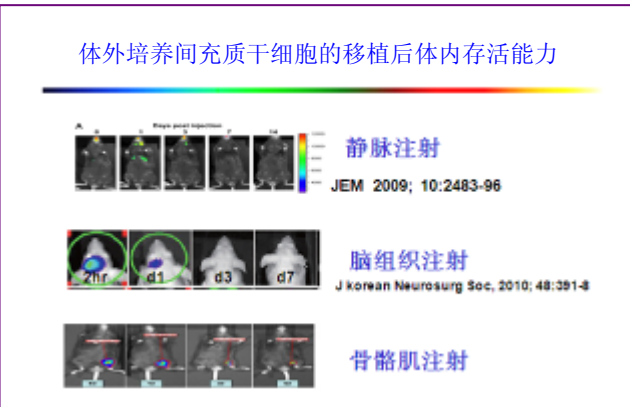


事实上,越来越多的证据表明,除进行骨组织修复外^[14],无论静脉注射或直接局部注射,体外培养的间充质干细胞进入体内后,只有极少量的细胞生存。既如此,间充质干细胞治疗的机制是什么呢?



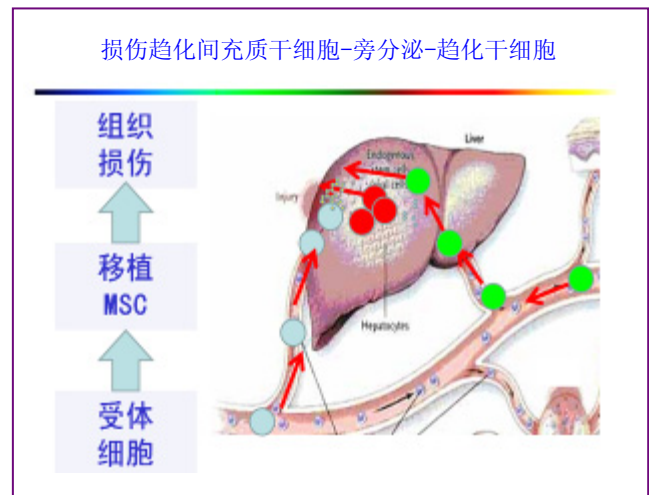
外源细胞迁徙至损伤局部后,大部分细胞在短期内因缺氧及之营养死亡。间充质干细胞在凋亡过程中,不但释放凋亡小体,而且可以释放其它微囊物质。间充质干细胞来源的膜微囊可以趋化其它细胞迁徙至损伤部位,并可通过遗传信息的传递,促进细胞增殖分化,从而达到损伤修复的目的^[18-20]。

因此可以推测,移植的间充质干细胞被趋化至组织损伤局部后,少数存活的细胞分泌大量小分子物质,趋化受体干细胞,促进细胞增殖并定向分化;同时,大部分死亡的间充质干细胞可以释放膜微粒,趋化并调节周围细胞功能活性。两种因素的结合,最终完成组织损伤结构和功能的修复。

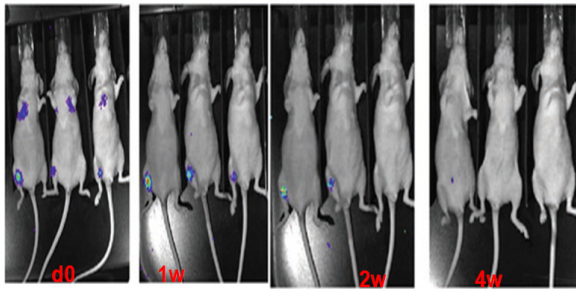


7 间充质干细胞的临床试验及治疗基础

随着研究的深入,人们逐渐认识到,即使间充质干细胞能短暂植入,其治疗作用在于所分泌的细胞因子和其它因子,尤其是趋化因子,可能起着关键的作用^[15]。这些活性物质通过趋化损伤周围或远处的受体细胞,并调节细胞增殖分化功能,从而参与组织修复过程^[15]。有趣的是,外源的间充质干细胞在进入体内后,也受损伤部位的趋化影响。静脉输注间充质干细胞后,在脑缺血部位可以很快检测到外源细胞^[16]。利用单侧股骨缺损小鼠模型发现,外源间充质干细胞只存在于股骨缺损部位^[17]。



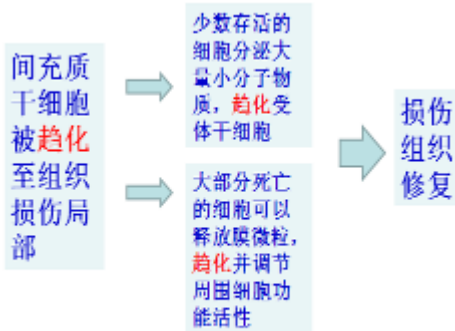
移植间充质干细胞被趋化至损伤部位



静脉输入间充质干细胞迁徙至骨损伤部位

Mol Ther 2010; 18:1026-32

趋化可能是间充质干细胞治疗作用机制之一



移植间充质干细胞可能的作用机制

外源细胞迁徙至损伤局部后, 大部分细胞在短期内因缺氧及乏营养死亡。间充质干细胞在凋亡过程中, 不但释放凋亡小体, 而且可以释放其它微囊物质。间充质干细胞来源的膜微囊可以趋化其它细胞迁徙至损伤部位, 并可通过遗传信息的传递, 促进细胞增殖分化, 从而达到损伤修复的目的^[18-20]。

因此可以推测, 移植的间充质干细胞被趋化至组织损伤局部后, 少数存活的细胞分泌大量小分子物质, 趋化受体干细胞, 促进细胞增殖并定向分化; 同时, 大部分死亡的间充质干细胞可以释放膜微粒, 趋化并调节周围细胞功能活性。两种因素的结合, 最终完成组织损伤结构和功能的修复。

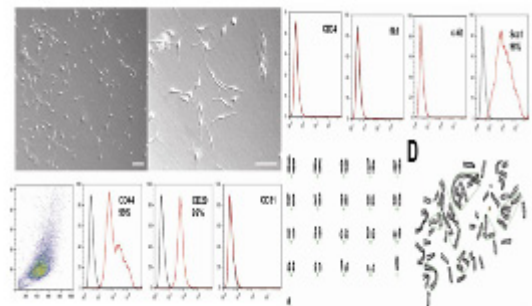
8 间充质干细胞治疗的安全性

虽然异体间充质干细胞已经进入III期临床试验, 其安全性问题仍需得到大家重视。间充质干细胞表面的抗原基因群(MHC)抗原表达相对较弱, 不表达人类主要组织相容性复合体(HLA-DR)等II类MHC分子, 受者免疫系统对这种未分化细胞的识别能力较低。因此,

免疫排斥反应及过敏反应等也较低, 使同种异体干细胞治疗相对安全。也正因为此, 异源的间充质干细胞进入体内后, 由于免疫监视不力, 细胞突变后引起肿瘤的风险加大。此外, 从培养体系的安全性来讲, 间充质干细胞在体外培养过程中, 与培养皿、分离液、血清、细胞因子等开放接触, 易于受到热原和内毒素的污染, 有造成受者医源性感染等不良反应的风险。连续培养可能使干细胞的生物学特性发生变化, 出现老化、多向分化潜能的退变、分泌能力的降低乃至获得永生化和或者癌变能力。

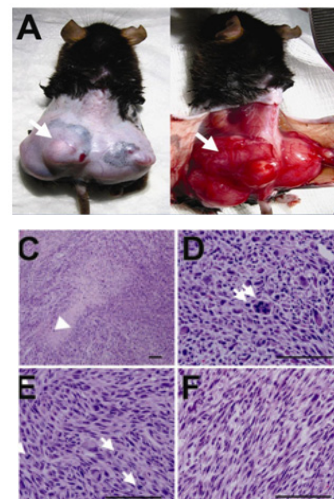
事实上, 源自小鼠间充质干细胞经培养后, 出现染色体畸变和数量上的改变, 细胞具有体内成骨肉瘤能力^[21]。

体外培养小鼠间充质干细胞染色体改变



Circ Res. 2011 May 27; 108(11): 1340-1347

体外培养小鼠间充质干细胞的致瘤性



小鼠间充质干细胞经短期内培养即可形成骨肉瘤

Circ Res. 2011 May 27; 108(11): 1340-1347

人间充质干细胞体外培养连续传代超过20次后, 虽然细胞不具备裸鼠致瘤性, 但其原癌基因和抑癌基因表达特征, 与Ewing肉瘤相似^[22]。因此, 设定间充质干细胞治疗准入标准时, 必须考虑受者的疾病状态, 对于特

殊人群, 尤其免疫功能低下的人群, 应该列为禁忌证范围。此外, 限制细胞传代次数, 并建立严格的细胞质量控制标准, 乃至分子生物学标准, 也是安全性保障的必备措施。

人间充质干细胞培养过程中基因改变

呈现肉瘤细胞近似的基因特征

p27Kip1表达减弱

表达增强: CyclinD1, p21WAF1/Cip1

细胞高表达原癌基因c-myc

抑瘤基因p16表达受抑

Histol Histopathol, 2008, 23:1229-1240

总之, 由于间充质干细胞来源广泛, 体外易于操作, 造血支持和免疫调节作用明确, 因此间充质干细胞治疗具有广阔的前景。但是, 在设计具体临床试验时, 应更多地考虑体外培养间充质干细胞的特性, 植入间充质干细胞的功能特点等基本问题, 以作用机制为基础设定具体方案。相信间充质干细胞临床应用, 尤其在造血干细胞移植和骨损伤中的应用, 将会有突破性进展。

9 参考文献

[1] 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.
 [2] 王恒湘, 郭子宽. 间充质干细胞在组织再生应用中的诸多问题[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2008, 4(5):241-245.
 [3] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006; 8(4):315-317.
 [4] Haasters F, Prall WC, Anz D, et al. Morphological and immunocytochemical characteristics indicate the yield of early progenitors and represent a quality control for human mesenchymal stem cell culturing. J Anat. 2009;214(5):759-67

[5] Colter DC, Class R, DiGirolamo CM, et al. Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(7): 213-3219.
 [6] Morikawa S, Mabuchi Y, Kubota Y, et al. Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow. J Exp Med. 2009; 206(11):2483-2496.
 [7] Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. Nature. 2010; 466(7308):829-834.
 [8] Torrin A, Li O, Brune JC, et al. CD146 expression on primary nonhematopoietic bone marrow stem cells is correlated with in situ localization. Blood. 2011;117(19):5067-5077.
 [9] Russell KC, Phinney DG, Lacey M, et al. In vitro high-capacity assay to quantify the clonal heterogeneity in trilineage potential of mesenchymal stem cells reveals a complex hierarchy of lineage commitment. Stem Cells. 2010;28(4):788-798.
 [10] Wang X, Dai J. Concise review: isoforms of OCT4 contribute to the confusing diversity in stem cell biology. Stem Cells. 2010; 28:885-893.
 [11] Liedtke S, Enczmann J, Waclawczyk S, et al. Oct4 and its pseudogenes confuse stem cell research. Cell Stem Cell. 2007; 1(4):364-366.
 [12] Lengner CJ, Camargo FD, Hochedlinger K, et al. Oct4 expression is not required for mouse somatic stem cell self-renewal. Cell Stem Cell. 2007;1(4):403-415.
 [13] Toma C, Wagner WR, Bowry S, et al. Fate of culture-expanded mesenchymal stem cells in the microvasculature: in vivo observations of cell kinetics. Circ Res. 2009;104(2):398-402.
 [14] Oshima Y, Watanabe N, Matsuda K, et al. Behavior of transplanted bone marrow-derived GFP mesenchymal cells in osteochondral defect as a simulation of autologous transplantation. J Histochem Cytochem. 2005; 53(2):207-216.
 [15] Tolar J, Le Blanc K, Keating A, et al. Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells. Stem Cells. 2010; 28(8):1446-1455.
 [16] Jackson JS, Golding JP, Chapon C, et al. Homing of stem cells to sites of inflammatory brain injury after intracerebral and intravenous administration: a longitudinal imaging study. Stem Cell Res Ther. 2010; 1(1):17-29.
 [17] Kumar S, Wan C, Ramaswamy G, et al. Mesenchymal stem cells expressing osteogenic and angiogenic factors synergistically enhance bone formation in a mouse model of segmental bone defect. Mol Ther. 2010; 18(5):1026-1034.
 [18] Collino F, Deregibus MC, Bruno S, et al. Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs. PLoS ONE. 5(7): e11803.
 [19] Tetta C, Bruno S, Fonsato V, et al. The role of microvesicles in tissue repair. Organogenesis. 2011;7(2):105-115.
 [20] Bruno S, Grange C, Deregibus MC, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(5):1053-1067.
 [21] Jeong JO, Han JW, Kim JM, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy. Circ Res. 2011; 108(11):1340-1347.
 [22] Rubio D, Garcia S, Paz MF, et al. Molecular characterization of spontaneous mesenchymal stem cell transformation. PLoS ONE. 2009; 3(1):e1399.

相关链接: 基于SCI数据库间充质干细胞研究的更多信息

资料提取: 电子检索Web of Science数据库有关间充质干细胞研究的文献。

设定检索引文数据库: Science Citation Index Expanded(SCI数据库), 检索时间范围为2000/2010。

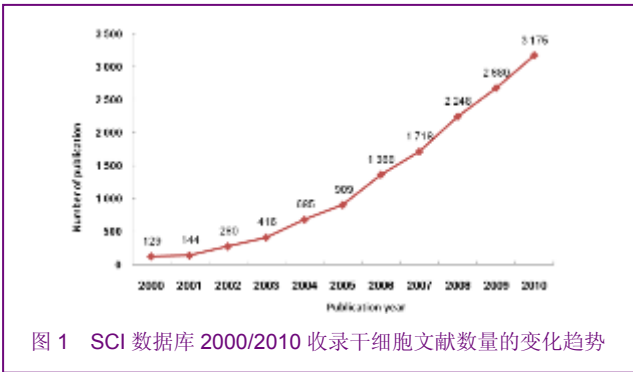
采用电子检索方法: 将Web of Science中自带的分析功能和Excel软件的绘图功能相结合, 从时间分布、地区分布、机构分布、出版物分布和论文被引频次分布等方面对间充质干细胞研究文献进行统计和计量分析, 把握其分布特征, 以期得出这一领域文献的研究动态和发

展趋势。

关于间充质干细胞的年度发展趋势

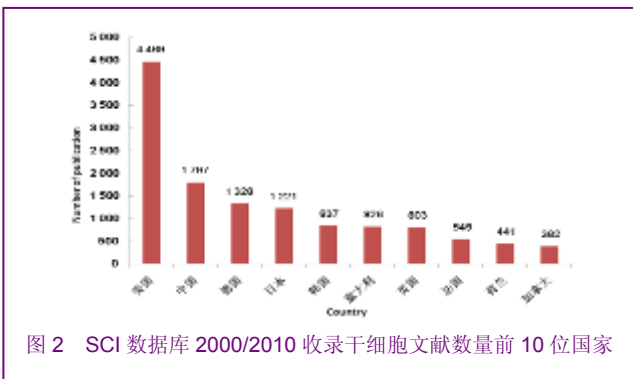
检索SCI数据库2000/2010收录关于间充质干细胞研究的文献, 共检索到相关文献13 752篇。

间充质干细胞相关研究2000年仅有129篇文献被收录, 至2010年, 间充质干细胞文献数量呈现显著上升趋势, 2010年的文献数量是2000年的24.61倍, 表明对间充质干细胞的研究得到了越来越多的科学家们的重视, 见图1。



关于间充质干细胞研究的国家分布

对SCI数据2000/2010收录的间充质干细胞文献进行分析发现,美国发表的文献占干细胞研究总文献量的比例超过32.49%,以绝对的优势稳居全球间充质干细胞研究领域的首位。亚洲共有3个国家进入前10位,分别为中国、日本和韩国,其中中国近10年在SCI数据库中收录1797篇文章,占全球已发表间充质干细胞文献总量的13.07%,位居全球第2位,亚洲第1位,见图2。



关于间充质干细胞研究的机构分布

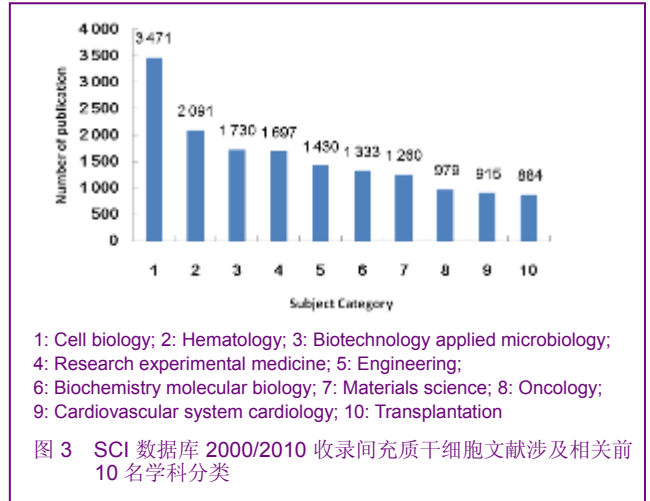
通过对SCI数据库收录间充质干细胞研究文章的机构分布情况进行分析发现,从事干细胞研究的前10位科研机构中,其中有5个是美国的研究机构,美国哈佛大学以绝对的优势位居首位,中国、日本和韩国分别有1所大学进入前10名,分别为浙江大学、日本东京大学和韩国首尔国立大学。另外新加坡和荷兰另有1所大学位列前10位,见表1。

表 1 SCI 数据库 2000/2010 收录间充质干细胞文献数量第 10 位的机构

机构	国家	文章数量(篇)	占全部文献(%)
哈佛大学	美国	273	1.985
新加坡国立大学	新加坡	176	1.280
匹兹堡大学	美国	159	1.156
约翰·霍普金斯大学	美国	120	1.091
斯坦福大学	美国	149	1.083
首尔国立大学	韩国	145	1.054
浙江大学	中国	140	1.018
莱顿大学	荷兰	130	0.945
东京大学	日本	127	0.924
杜兰大学	美国	125	0.909

关于间充质干细胞的学科分类

SCI数据库对2000/2010收录的文献进行学科分类,间充质干细胞主要涉及细胞生物学研究,血液学研究 and 生物技术应用微观生物学研究。另外,肿瘤、心脏系统疾病和移植也是间充质干细胞在过去10年间应用的热点领域,见图3。



关于间充质干细胞的基金资助机构

SCI数据库2000/2010收录的间充质干细胞13752篇文章中,其中仅有4197篇文章获得基金资助,占全部收录文献的30.52%。来自美国国立卫生研究院NIH的资助文献有627篇,占全部文献的0.0456%。来自中国国家自然科学基金委员会2000/2010资助发表文献389篇,排在全球基金资助机构第2位,远超过排在第3位的日本文部科学省资助文献46篇。排在前10位的基金资助机构除美国、中国、日本外,还有欧盟和加拿大资助文章文篇分别收录30篇和29篇,见表2。

表 2 SCI 数据库 2000/2010 收录间充质干细胞文献基金资助机构前 10 名

基金资助机构	机构中文名称	文献数量(篇)	占全部文献(%)
National institutes of health(NIH)	美国国立卫生研究院	627	4.560
National natural science foundation of china	中国国家自然科学基金委员会	389	2.828
Ministry of education culture sports science and technology of Japan	日本文部科学省	46	0.334
Deutsche Forschungsgemeinschaft	德国科学基金会	45	0.327
American heart association	美国心脏病学会	42	0.305
Japan society for the promotion of science	日本科学促进会	40	0.291
European union	欧盟	30	0.218
Canadian institutes of health research	加拿大国家健康研究基金会	29	0.211
National cancer institute	美国癌症研究所	29	0.211
National heart lung and blood institute	美国国家心脏、肺和血液研究所	27	0.196

关于间充质干细胞的来源期刊

间充质干细胞过去10年间研究文献主要发表在SCI

数据库收录的1 679种来源期刊。以发表文献数量排名, 排在前10位的期刊有《生物材料》、《血液》、《干细胞》等国际顶尖学术期刊, 在2000/2010期间分别发表了间充质干细胞的相关研究411篇、391篇和359篇, 见表3。

表3 SCI 数据库 2000/2010 收录间充质干细胞文献来源期刊前10名

来源期刊	期刊中文名称	文献数量 (篇)	占全部文献 (%)
Biomaterials	生物材料	411	2.989
Blood	血液	391	2.843
Stem cells	干细胞	359	2.611
Tissue engineering part a	组织工程: A 集	311	2.261
Tissue engineering	组织工程	285	2.072
Journal of biomedical materials research part a	生物医学材料研究: A 集	215	1.563
Biochemical and biophysical research communications	生物化学与生物物理研究快报	208	1.513
Circulation	循环	207	1.505
Experimental hematology	实验血液学	188	1.367
Stem cells and development	干细胞与发育	186	1.353

关于间充质干细胞与诱导多功能干细胞和胚胎干细胞文献研究比较

对2000/2010诱导多功能干细胞、胚胎干细胞和间充质干细胞3个领域的文献进行检索, 分别检索到相关文献976, 14 886和13 627篇, 各领域的文献数量均呈现逐年上升的趋势。

自诱导多功能干细胞于2006年诱导成功后, 相关

研究得到了世界各国的广泛关注, 许多科研机构和研究人员投入到诱导多功能干细胞的研究中。对该领域研究的重视程度也体现在文献的数量上, 在短短的4年时间内, 诱导多功能干细胞相关文献的数量已经达到近千篇。

胚胎干细胞和间充质干细胞研究同样呈现逐年上升的趋势, 说明这两个领域一直是近10年来干细胞研究的重点领域。2000/2010, 胚胎干细胞文献数量增幅超过4倍, 而间充质干细胞文献数量的增长幅度更大, 2010年较2000年增长了24倍以上。然而, 在胚胎干细胞的研究中, 由于人胚胎干细胞的材料难获取, 以及法律法规的限制, 2007年之后, 其研究速度逐渐落后于间充质干细胞, 见图3。

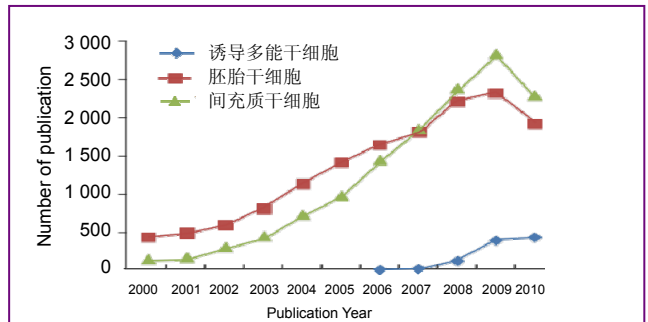


图3 SCI 数据库 2000/2010 收录诱导多能干细胞、胚胎干细胞和间充质干细胞的文献量年度分布

编后语一

作为国内专门从事传播组织工程科技信息的学术期刊, 从 2006年开始, 杂志便设立了“干细胞研究”专栏, 发表有关干细胞基础实验研究和临床实验研究的文章。6年来, 发表了来自国内各大重点研究机构、各大学重点实验室及重点临床科室的相关研究文章2 600多篇, 而这些才仅相当于杂志日常投稿量的15%。大量的文章没有通过小同行专家的评议而未能够发表。看得出干细胞研究中的很多问题在困扰着那些也很努力, 也很认真的投稿作者们。

正如郭子宽教授在文章开篇中所提出的那些:
体外培养的间充质干细胞是如何分化增生的?
体外扩增的间充质干细胞还具有可移植性吗?
间充质干细胞在人体内又是如何发挥作用的呢?
为何有很好的一过性效应而不能坚持更久呢?

间充质干细胞的临床应用效果与其安全隐患是否相称?

有人反对干细胞的临床应用, 有人坚持干细胞的临床应用。然而, 反对和坚持者将怎样以客观的事实来说明他们各自的道理呢? 诸如种种, 我们早想通过特邀一些专家稿件去理清和诠释这些问题……

2011年12月的一次“干细胞专题”研讨会上, 听了郭子宽教授的精彩演讲, 顿觉明白了其中的一些道理。所以, 便催着郭教授要这篇稿件, 并以此图文并茂的形式, 在2012年的开篇献给我们的读者。

让我们做一次“关于间充质干细胞的旅行”——从哪里来到哪里去?

其变身过程可像从茧到蝶的华丽蜕变?

如何验证不能以示踪方式显示的人体内间充质干细胞移植效应的临床实验的结局?

你是在做基础实验研究还是在做临床实验研究呢? 在开题之前, 你是否应该通盘的了解和掌握干细胞现代研究的诸多要点和进展? 如《孙子·谋略》篇中所说, “知彼知己者才百战不殆”。

中国是科技大国, 也是科技文章的发文大国, 即使在SCI数据库中发文量也仅次于美国居第2位。但中国作者所发表的优秀文章的比例长期以来都较低, 高被引频次的文章较少, 为什么呐?

认认真真地去总结一下科研成果而成文, 踏踏实实地去查阅很多文献而综述, 写出令人耐读且有分量的好文章, 我以为郭教授的这篇该算!

(王莉莎, 赵 萌)