

## 骨髓干细胞的可塑性

张 涇\* (暨南大学医学院血液病研究所, 广州 510632)

**[摘要]** 骨髓干细胞的可塑性是近年来干细胞研究领域的重要发现, 为利用骨髓干细胞治疗严重危害人类健康的非造血系统的疾病提供了可能性; 骨髓干细胞研究有丰富的资料可供借鉴, 将会大大促进其研究进程。本文针对当前有关骨髓干细胞可塑性研究中的热点问题提出一些看法。

**[关键词]** 骨髓; 干细胞; 可塑性; 横向分化

**[中图分类号]** Q 254 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)08-0813-02

### Plasticity of bone marrow stem cells

ZHANG Huan\* (Institute of Hematology, Medical College, Ji'nan University, Guangzhou 510632, China)

**[ABSTRACT]** The plasticity of bone marrow stem cells is an important discovery in the field of stem cell research, which provides the possibility of bone marrow stem cells to be used for non-hematopoietic system diseases. There are rich data on bone marrow stem cells, which greatly accelerates the research on bone marrow stem cells plasticity. This article reviews the hot topics on plasticity of bone marrow stem cells.

**[KEY WORDS]** bone marrow; stem cells; plasticity; transdifferentiation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(8): 813-814]

100多年前,有人提出在骨髓中存在着一类不均一的造血干细胞,这种干细胞能够产生各种不同的成熟的血细胞,它们不能产生非血液系统的细胞。但是,在近几年的研究中,这种传统的看法遭遇到新的挑战。新的观点认为,骨髓干细胞在一定的条件下,能够分化为骨、软骨、内皮、肺、肌肉、肝、神经、心肌和皮肤等细胞和组织<sup>[1~10]</sup>。细胞从一种组织转化为另一种组织的过程,被称为可塑性或者横向分化,关于其机制,存在多种看法和学说,到目前为止尚未达成共同的认识。当前,骨髓干细胞用于骨髓移植治疗血液系统疾病方面已积累了丰富的经验,而骨髓干细胞的可塑性为其他严重危害人类健康的非造血系统疾病的治疗提供了可能性。因此,探索骨髓干细胞的可塑性,具有重要的理论意义和应用前景。本文对当前有关骨髓干细胞可塑性研究中的热点问题提出一些看法。

#### 1 骨髓干细胞的可塑性(横向分化)是重要的新发现

越来越多的研究表明,成年干细胞具有可塑性或者横向分化的能力。但是,关于其发生的机制,没有统一的认识。由于没有统一的认识,因此,有些学者否认成年干细胞具有可塑性和横向分化的能力。根据现代细胞生物学的观点,细胞分化是基因选择性表达的结果;人体内不同的细胞,具有相同的遗传基础,仅仅是基因表达的不同;如果条件发生改变,迫使细胞的基因表达谱发生改变,当量变积累到一定程度,有可能改变细胞的生物学特性,转变为新的细胞和组织。当然,这种转化在一般的情况下是不会发生的,往往是

在危及个体和器官的生存情况下,才有可能出现这种现象。例如,在临床骨髓移植研究中,患者经过化疗以后,体内的较多器官和组织受到严重的损伤,急需修复;这时,移植的骨髓细胞,不仅仅能够修复骨髓本身,同时还能转化为其他组织的细胞,有人报道转化为肝实质细胞能达到43%的频率<sup>[11]</sup>。该研究表明,如果肝细胞发生了大量的坏死,有可能用骨髓干细胞来修复肝组织。到目前为止,骨髓干细胞的可塑性已经被越来越多的科研工作者所接受。

关于骨髓干细胞可塑性或者横向分化的解释有几种学说:第一种学说认为成年干细胞本身具有横向分化的能力;第二种解释是成年干细胞去分化转变为较为原始的具有向其他组织分化的干细胞;第三种解释是骨髓内含有多种成年干细胞,具有分化为其他组织的能力;第四种解释是骨髓中含有非常原始的多潜能干细胞,能产生多种成年干细胞,它们相应能向多种组织分化;最后一种解释横向分化的学说是细胞融合的结果<sup>[12]</sup>。这些学说,结合实验的具体条件,在一定程度上,能解释骨髓干细胞的横向分化,但均未获得一致的意见。

骨髓中干细胞是成年干细胞的一种,它们与体内其他器官组织的细胞具有相同遗传基础,具有人体各种细胞的全套基因,在骨髓中,仅仅是表达了其

**[作者简介]** 张 涇(1948-),男(汉族),博士,研究员,博士生导师。  
\*Corresponding author. E-mail: tzyuan@jnu.edu.cn

中的一小部分,使它们呈现骨髓组织的特征;在特定的条件下,诱导相应的基因表达,其本身就应该具有转化为其他组织的能力。因此,有关髓干细胞可塑性的产生基础,以第一种解释较为合理。去分化现象在低等动物中有一定的证据<sup>[12]</sup>;但是,就人类和高等动物而言,证据尚不足。对于第三、四两种解释,尚没有充分的实验证据。细胞融合现象是在肝、肌肉等组织中发现的,可能与组织特异性有关。

## 2 判别骨髓干细胞横向分化的标准

目前,要证明骨髓干细胞转变为其他组织的细胞至少要有3个标志性实验:(1)首先需鉴别干细胞的来源。多数研究人员采用性染色体和绿色荧光蛋白为标记物。染色体是天然的标记物,对细胞的增殖分化没有任何影响,需用较复杂的分子杂交的方法来鉴别。绿色荧光标记法,首先要用基因转移技术将绿色荧光基因导入细胞,通过光激发来追踪干细胞的增殖分化情况。但是,经过基因转染的细胞,其增殖分化能力是否有一定程度的改变,对横向分化是否有阻力,目前还不能断定,也未发现相关的报道。(2)横向分化的细胞要呈现特定组织的形态特征。这主要是采用免疫组织化学检测方法来观察。(3)证明横向分化的细胞能够发挥正常的功能<sup>[12]</sup>。人们往往用疾病的动物模型来研究横向分化细胞的功能,例如,肝功能的恢复,神经功能的恢复等。

## 3 探索新途径,提高横向分化频率

骨髓干细胞横向分化的频率较低<sup>[13,14]</sup>。提高骨髓干细胞横向分化的频率是今后的研究方向之一,因为其分化频率的高低与治疗效果密切相关。临床应用中骨髓干细胞横向分化的频率低可能与干细胞的种类(如造血干细胞、间充质细胞等)、给细胞的方式和时间、动物处理的方式和时间等因素有关。如果能找到最佳的组合和条件,有可能提高横向分化的频率,提高对疾病治疗的效果。

## 4 应同时开展横向分化的基础和临床研究

基于骨髓干细胞具有横向分化能力的研究发现,已经有人利用骨髓干细胞来治疗严重危害人类健康的疾病<sup>[15,16]</sup>。通过冠状血管输入自体骨髓细胞,能够改善心肌坏死患者的心脏功能;如果用骨髓间充质干细胞,能够取得满意的疗效<sup>[15,16]</sup>。也有一些人置疑这些研究,认为在骨髓干细胞横向分化的机制没有被阐明以前,不应该开展临床方面的研究工作。是否要坚持这样的观点有待商榷。尽管到目前为止,关于异基因骨髓移植治疗的机制还存在许多不清楚的问题,而异基因骨髓移植已挽救了不少人的生命。因此,我们

认为比较合理的作法是进行临床研究的同时,有必要进行基础方面的研究和探索,二者结合有利于骨髓干细胞可塑性和横向分化研究的持续发展。

## [参考文献]

- [1] Wang FS, Trester C. Bone marrow cells and myocardial regeneration[J]. *Int J Hematol*, 2004, 79(4): 322-327.
- [2] Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, et al. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(11): 4857-4861.
- [3] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization[J]. *Circ Res*, 1999, 85(3): 221-228.
- [4] Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34<sup>+</sup> cells identifies a population of functional endothelial precursors[J]. *Blood*, 2000, 95(3): 952-958.
- [5] Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV, et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium[J]. *Development*, 2001, 128(24): 5131-5133.
- [6] Theise ND, Badve S, Saxena R, et al. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloblastosis[J]. *Hepatology*, 2000, 31(1): 235-240.
- [7] Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo[J]. *Nat Med*, 2000, 6(11): 1229-1234.
- [8] Cogle CR, Yachnis AT, Laywell ED, et al. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study[J]. *Lancet*, 2004, 363(9419): 1432-1437.
- [9] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Transplanted hematopoietic stem cells repair myocardial infarcts[J]. *Blood*, 2000, 96(1): 221a.
- [10] Badiavas E, Abedi M, Butmarc J, et al. Participation of bone marrow cells in cutaneous wound healing[J]. *J Cell Physiol*, 2003, 196(2): 245-250.
- [11] Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, et al. Liver from bone marrow in humans[J]. *Hepatology*, 2000, 32(1): 11-16.
- [12] Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells[J]. *Cell*, 2004, 116(5): 639-648.
- [13] Wu T, Cieply K, Nalesnik MA, et al. Minimal evidence of transdifferentiation from recipient bone marrow to parenchymal cells in regenerating and long-surviving human allografts[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(9): 1173-1181.
- [14] Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells[J]. *Science*, 2002, 297(5590): 2256-2259.
- [15] Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9429): 141-148.
- [16] Chen SL, Fang WW, Ye F, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(1): 92-95.

[收稿日期] 2004-07-26

[修回日期] 2004-07-30

[本文编辑] 邓晓群