

# 组织再生:梦想、希望和挑战

付小兵

(解放军总医院第一附属医院,北京 100048)

[摘要] 组织再生是 21 世纪生物学和医学领域研究的重点和热点。在回顾再生医学研究历史的基础上,概要介绍了组织再生所涉及的关键科学问题、重大需求以及部分已经取得的重要进展,并对将来的发展进行了展望。

[关键词] 损伤;组织;修复;再生

[中图分类号] R777 [文献标识码] A [文章编号] 1009-1742(2009)10-0122-07

## 1 前言

尽管目前人们对再生医学的概念与范畴还没有完全一致的认识,但一般认为再生医学(regenerative medicine)是研究机体在正常情况下的发育、组织结构特征与功能、受创后组织修复与再生发生机制,以及在此基础上寻找有效的治疗方法,以促进机体自我修复和再生,或构建出新的组织和器官,最终改善或恢复受损组织和器官结构与功能的科学。再生医学的核心内容与最终目标是再生出一个与受创前一样的组织和器官。由于组织再生这一重大科学问题理论上的突破和临床治疗创新技术与方法的建立,因对脊髓截瘫、创烧伤修复、器官移植、肿瘤切除、老年性痴呆和先天缺陷等所造成的组织器官损伤以及缺失等带来的巨大治疗作用而受到科学家们的高度重视并竞相开展研究<sup>[1]</sup>。

实际上再生医学所展示的惊人现象人们并不陌生。在古希腊神话中就存在有关组织再生生动的描述。在这一描述中,普罗米修斯由于偷盗了天上的火种给人间,从而触犯了另一个大神宙斯。宙斯为惩罚他,命人将吃里扒外的普罗米修斯锁在外高加索山上,同时派出一只秃鹰,每天啄食他的肝脏。奇

怪的是普罗米修斯的肝脏就像壁虎的尾巴一样,吃了又长,反复如此。在中国的神话小说《西游记》中,就存在有关孙悟空的头被割掉以后又重新长出令人吃惊的描述。当然,神话中的描述仅仅代表了人们美好的愿望,离现实还有很大的距离。但实际上,在自然界也确实存在组织和器官完全损伤后的再生现象。如水螅(hydra)被切割成几十段后仍可以再生出完整的肌体,蝾螈(newts)断肢后可以长出一条与损伤前一样的肢体就是典型的例子。即使是人类,当肝脏被部分切除后依靠残存的肝细胞仍然可以完全再生,以恢复到原体积的事实也表明,像人类这样的高等动物在一定条件下某些器官也具有非凡的再生能力<sup>[1]</sup>。

组织再生的研究历史悠久而漫长。从人类诞生开始,在从事生产与生活过程中组织受伤后就存在自发的修复过程。从 16 世纪开始有人比较系统从事这方面的探索。最早是瑞士科学家 Abraham Trembley 研究水螅被切成片状后的再生过程。之后研究了包括蝾螈以及斑马鱼(zebrafish)在内的多种动物。20 世纪 80 年代以来,科学技术的发展和现代高新技术在生物医学领域的应用,不仅给再生医学注入了新的活力,同时也对再生医学的发展提出

[收稿日期] 2009-08-08

[基金项目] 国家重点基础研究规划项目(2005CB522603);国家自然科学基金资助项目(30672176,30730090)

[作者简介] 付小兵(1960-),男,四川资阳市人,解放军总医院创伤外科研究员,博士生导师,研究方向为创伤修复与组织再生;E-mail: fuxiaobing@vip.sina.com

了更新更高的要求,即人类要真正实现高等动物受创后组织结构和功能的完全修复和再生。20世纪90年代新一轮的干细胞生物学研究为再生医学的发展奠定了科学基础,而组织工程学的建立又为再生医学的临床应用提供了基本的技术手段和方法。正是由于组织再生奇特生物现象所蕴藏的重大科学问题和巨大的应用价值,使得美国《科学》(Science)和《自然》(Nature)等许多知名杂志多次出专辑进行报道。1997年,Science以New tissues from old为主题,发表了有关肝脏再生等系列专题论文。2005年Science在其创刊125周年所出版的纪念专辑中,以Questions: what don't we know?为主题,提出125个影响我们未来社会发展的重大问题供全人类思考,其中又把组织再生列为21世纪中的25个“大科学问题”(big questions)之一。2009年,Science再次以Step to the clinic为题,强调了成体干细胞与组织再生临床应用的重要性等。由此可见再生医学在21世纪生命科学中所处的地位和将来对人类可能发生的重大影响。因此,用Science杂志高级编辑Davenport RJ的话来说,21世纪的再生医学研究与20世纪抗生素的发明具有同等重要的意义<sup>[2~4]</sup>。最近美国西北大学发育生物学家西蒙甚至预言,人类将在25年后能够像蝾螈一样长出失去的肢体。

## 2 科学问题

组织和器官的再生过程在生物界普遍存在。在低等动物,组织修复和再生是丧失或损伤的组织器官恢复其解剖结构和功能的复杂的生物学过程,需要多种细胞、细胞外基质和调控因子的参与。动物受创后组织再生有许多方式,如无脊椎动物通常通过出芽和身体分裂方式来修复损伤,脊椎动物中蝾螈惊人的再生能力主要是通过损伤附近已经完全分化的细胞通过去分化(dedifferentiation)、增殖(proliferation)和再分化(redifferentiation)等特定的过程来完成。由于成体细胞的去分化在蝾螈肢体再生过程中起着决定性作用,因而这种特殊的再生机制把蝾螈和其他再生能力有限的脊椎动物区分开来。由于大多数的哺乳动物再生能力十分有限,最终将以瘢痕形成的方式来完成修复过程。因此,这种不同发育阶段和不同种属动物之间再生能力的巨大差别促使人们反思,为什么人类身上不能像蝾螈那样完成再生过程?特别是近年来在哺乳动物中有关终末分化细胞可以去分化后形成干细胞(包括iPS)或干

细胞样细胞以及成体干细胞可塑性现象的发现,使人们惊奇地看到在蝾螈实现断肢再生的细胞生物学机制,实际上在人类身上也存在,但为什么人类受创后却又不能实现完全再生而主要出现瘢痕修复呢?这里面肯定蕴藏着没有被人们发现、认识和解决的重大科学问题。因此,如果人们改变传统认识,进一步从发育学和比较生物学领域去寻找阻碍人体组织完全再生的细胞、分子以及基因机制,与从系统生物学、发育生物学、比较生物学和临床医学获得的信息进行整合,走转化医学的模式,将有可能提出有关再生人体受创组织和器官再生重大的创新性理论和建立起实用的创新诊疗技术。

回顾历史可以看出,“Dolly”克隆羊的产生实际上就是有关终末分化体细胞去分化理论的创新以及核转移技术突破产生的结果。因此可以相信,紧紧抓住影响组织再生几个关键环节进行深入研究,将使我们站在21世纪生物医学的潮头,如果思路正确、方法得当、管理有方,将有可能提出有关实现人体组织完美修复和再生重大的原创性理论和建立起促进组织修复和再生的创新性治疗方法<sup>[5~11]</sup>。

如前所述,组织再生的生物学基础是修复细胞增殖、分化与有序的调控。而目前在人类实现组织和器官再生的三大要素中,修复细胞、修复环境以及调控因素与手段等均还存在大量没有解决的科学问题,严重阻碍了再生医学的发展。

首先,尚不清楚通过细胞的诱导分化能不能在哺乳类动物中实现组织和器官的完全再生?人们发现蝾螈惊人再生断肢和断尾的能力,其生物学机制在于修复细胞的去分化、跨分化以及转分化等,而这些机制实际上在很多哺乳类动物类,包括人在内也同样存在,但为什么人类目前却不能实现断肢断指,甚至受创皮肤的完全再生呢?可能问题的关键在于目前人类还没有完全了解和掌握在人体这么一个复杂的生命体中再生过程是如何被有机的整合与调控的,还缺乏对某些再生关键科学问题的把握和了解。

其次,怎样在损伤部位实现受创组织和器官的完全再生还缺乏实用的技术和方法。人类实现组织和器官再生的方式可以大致归纳为两大类,一是在损伤部位直接诱导组织再生,另一类是移植再生。在损伤部位诱导组织再生,如像蝾螈一样在损伤部位长出受损的肢体或器官,依靠的是在损伤部位有一个适宜于再生修复的内环境来引导修复细胞再生。比如采用细胞因子类物质诱导成熟细胞去分化

或激活休眠的干细胞参与再生过程已经在某些组织有一定效果。但是就肢体再生而言,由于涉及到皮肤、神经、血管、骨以及其他来源的组织,如何协调这些来源于不同胚层组织细胞协同的增殖、分化和再生出与损伤前同样的肢体目前还缺乏有效的措施。即使对于皮肤这样看似相对简单的器官,只要损伤了来源于中胚层的真皮,同样也达不到皮肤的完全再生而出现瘢痕修复。以干细胞为例,人们已知胚胎干细胞是全能的,可以进一步增殖和分化产生出机体所有的组织和器官。但由于受伦理学的限制,目前利用胚胎干细胞实现组织和器官的再生发生困难。成体干细胞尽管不如胚胎干细胞功能强大,但也具备再生组织和器官的潜能。采用培养人体自身干细胞方法培育各种组织器官,实际上就是利用干细胞来重新发育分化成组织或器官,即再造组织器官。理论上说,这种方法培育的各种组织器官均可用于组织器官移植,或直接在坏死的组织器官部位培育出新的器官。目前,在利用干细胞再造组织器官研究方面,动物实验已经显现曙光。但这种方法也面临着巨大的难题,即培育的组织器官缺乏应有血液供应,缺乏相应的神经支配和与大脑神经支配协调的一致性,同时移植入人体后很难与相应部位的生理环境融合,因而缺乏相应的功能。同样,虽然干细胞的分化、分离和种多样性的维系很重要,但这还不是再生医学的主要难题,组织和器官再生的主要难题是干细胞动员、募集和形成有功能的组织。目前人们对如何动员循环干细胞和祖细胞,如何提供相应的环境(niche, 壁龛)以利于他们在受损组织和器官中特异性募集、归巢和完全的功能整合知之太少。人们需要跳出医学的本身,从发育、基因等不同角度来认识不同种属动物和不同发育阶段组织之间再生的本质和再生能力的差异,从中找出规律性的东西,建立创新理论以指导临床治疗。

第三,受损组织和器官迅速的纤维化修复也是再生医学需要减少和攻克的一个难题。尽管人类对组织和器官过度纤维化修复发生机制的研究在20世纪取得了重要进展,但由于其致病因素的多样性、发生过程的复杂性以及群体防治的艰巨性,因此到目前仍有一些关键性的科学问题没有解决,临床上还缺乏有效和满意的治疗方法。人们提出的主要问题是:a. 在发生机制方面,从发育学来讲,为什么有的组织在早期损伤后没有过度纤维化形成而成体以后又出现过度纤维化的现象;b. 为什么同一个机

体中有的器官损伤后无纤维化形成(如子宫内膜周期性改变),而有的器官损伤后会出现过度纤维化改变;c. 为什么动物组织的损伤一般为无瘢痕修复而人体损伤后一般是瘢痕修复;d. 是什么因素促成纤维细胞由正常表型转变为异常表型,进而导致胞外基质的大量产生和发生纤维化等。尽管有学者认为人体的迅速纤维化修复实际上是人类一种抗御感染等并发症的保护性措施,但人类能不能像蝶螈一样各种修复细胞协调一致从而实现受损组织的完美再生呢?这也是一个需要人们回答和解决的关键科学问题。

第四,有关组织再生研究中涉及的许多负面因素人们还缺乏了解。从细胞生物学角度看,已知组织中成体干细胞的增殖失控可能是肿瘤发生的原因,并且人类已经观察到在皮肤的间充质干细胞经体外培养后有瘤性转化的趋势,而机体内的两种主要限制肿瘤发生的机制,即细胞凋亡和有限增殖在再生的过程中被中止了。细胞凋亡的作用是抑制分化过程中非正常增殖而形成肿瘤;所有的再生系统都能够维持多次再生循环,这与大多数动物细胞有限的增殖潜能是矛盾的。这些结果提示我们调控细胞分化而实现组织再生实际上是一把双刃剑,在人们关注于实现组织再生这一远大目标的同时,再生过程可能产生的不利影响也应当充分考虑和加以深入研究<sup>[12, 13]</sup>。

### 3 重大需求

科学家很早就知道一些较为低等的动物具有很强的再生能力。部分鱼类和两栖动物如蝾螈、水蛭以及章鱼等,不仅可以重新长出受损的内脏器官,甚至可以长出整个受损的肢体。这种再生过程对动物的生长、繁衍十分重要。但是在高等动物,特别是人类,除了肝脏、血液和表皮具有有限的再生能力外,其他器官损伤后均不能再生。最终导致的是两种结果,一是器官功能丧失导致死亡,二是器官功能不完全修复导致功能不全和残疾。目前人们救治因严重创伤和疾病所导致组织和器官损害所建立的三种主要方法中,器官移植因供体困难和伦理学问题一直受到很大限制;部分组织工程人工器官虽然具有美好的前景,但由于它们的形态和功能离真正需要替代的器官差距甚远,因而很难在临床进行大规模的应用;而通过受损组织自我修复产生的结果往往由于纤维化修复和瘢痕形成,因而最终将导致修复

的组织失去功能,离人们所期望的“再生出一个完整的器官”的目标差距甚远。实际上临床由于创烧伤、脊髓截瘫、器官移植、肿瘤切除、老年性痴呆和先天缺陷而造成的组织器官损伤以及缺失等对组织和器官再生的要求十分巨大。以皮肤再生为例,据不完全统计我国每年烧伤发生率在 500~1 000 万人,除少部分人因面积小和损伤轻不存在皮肤再生需求外,其余大部分[约 90%,即 450~900 万左右存在皮肤再生需求(此为估计数据,国内目前没有完整的流行病学资料)]的受伤人群涉及皮肤再生,目前由于这类病人受伤后的修复均为瘢痕修复,没有汗腺和皮脂腺等皮肤附件,不仅生理功能受损,而且严重毁容,使其生活和工作发生困难,难以回归社会。再如,我国有乙型肝炎病毒携带者大约 1.2 亿,丙肝病毒携带者约为 1 500 万,其转化为乙型肝炎和丙型肝炎的比例分别为 20% 和 50%,即大约 2400 万人和 750 万人,其中部分患者转化成肝硬化和肝癌,肝癌的年死亡率为 40/10 万。据 2003—2004 年抽样调查数据显示,慢性乙型肝炎人均每年花费为 1 176 元,早期肝硬化为 1 531 元,晚期肝硬化为 14 073 元,肝癌为 39 208 元。按此计算,我国每年

因慢性乙型肝炎及其相关疾病(包括肝硬化、肝癌)造成的直接经济损失超过 1 600 亿元人民币,超过我国 GDP 的 1%。根据有关资料,我国每年器官移植的需求量在 50 万左右,而每年实际仅能完成 1 万左右(初步资料表明肾移植每年完成约 5 000 人左右,2006 年全国开展肝移植超过 4 000 例,2007 年却不足 2 000 例,等待肝移植患者人数逐年增多与供肝短缺之间的矛盾日见突出。角膜移植数量需要进一步确定),而社会需求量又远远超过实际完成的移植数。由于供体缺乏和伦理学等问题,使得许多需要进行器官移植的患者因得不到移植器官而失去生命。因此,如果能够通过组织再生的方式长出受损的组织和器官,满足临床治疗的重大需求,不仅可以解决器官移植物的排异等医学难题,而且由于再生的是自体器官,也消除了供体不足以及伦理学障碍等问题,将在最大程度上挽救患者的生命。因此,组织再生的实施将给数以千万计的由于创烧伤、脊髓截瘫、肿瘤、老年性痴呆和先天缺陷而造成的组织器官损伤以及缺失的患者带来生命的希望(见表 1 和表 2)<sup>[14-16]</sup>。

表 1 我国几种重要组织器官受损的主要原因、危害以及对再生的重大要求

Table 1 The main damage causes and regeneration demand in some tissues and organs after injury

组织器官	主要病因	发生率及对再生的要求	解决的重大社会难题
皮肤	创伤、烧伤及其他原因导致的皮肤损伤	烧伤 500~1 000 万,加上其他损伤,估计创面治疗需求每年在 2 000 万以上	毁容、生理、心理功能障碍、难以回归社会、癌变、死亡
肝脏	乙型肝炎、丙型肝炎等	乙型肝炎病毒携带者大约 1.2 亿,丙肝病毒携带者为 1 500 万。目前肝脏移植数量不详	丧失劳动力、给家庭社会带来沉重负担、死亡
肾脏	慢性肾炎	目前肾脏移植仅为 5 000 例/年 详细资料待补充	丧失劳动力、给家庭社会带来沉重负担、死亡
肺脏	各种肺及呼吸性疾病,如 SARS	相应详细资料待补充	丧失劳动力、给家庭社会带来沉重负担、死亡
心脏	心肌梗死与衰竭	相应详细资料待补充	丧失劳动力、给家庭社会带来沉重负担、死亡

表 2 通过干细胞和再生医学研究与应用有望治愈的主要疾病及人数(估计数目)

Table 2 The possible numbers of patients treated with stem cells and regenerative medicine

疾病种类	受累人数	疾病种类	受累人数
心血管疾病	5 800 万	老年性痴呆	400 万
自身免疫性疾病	3 000 万	帕金森病	150 万
糖尿病	1 600 万	严重烧伤	30 万
骨质疏松	1 000 万	脊髓损伤	25 万
癌症	820 万	先天性缺陷	15 万/年
		共计	12 800 万

## 4 应用前景

理论的原始创新和突破是建立临床治疗新技术和新方法的基础与关键环节。外科学发展的实践表明,从最初的伤口包扎、切开引流、创面处理到后来各种病损组织或器官的切除,功能支持和组织器官移植等,每一种治疗方法的建立和发展都是建立在相关领域基础理论研究的突破之上,是转化医学模式的具体体现。如人们对创面感染认识的深入以及免疫排斥理论的突破等导致了抗生素的发明和器官移植技术的建立,再生医学也不例外。有专家预测外科学的发展将由传统的“3R”发展为“4R”,即[切除(resection)、修补(repair)、替代(replacement)到再生(regeneration)]。目前外科临床治疗面临的重大难题以及对理论突破的重大需求是什么呢?以创烧伤治疗为例,目前,我国烧伤临床早期救治的成功率已超过99%,居世界前列,挽救了大量伤员的生命。但是带来的另一个问题是这些救治存活伤员的后后期治疗却面临着巨大的难题,主要是这些伤员均为瘢痕愈合,愈合的组织没有汗腺、皮脂腺和毛囊,不仅给患者的后期生活和工作带来极大障碍,而且对社会和家庭也是一个沉重的负担。之所以出现这样的治疗结果,其根本的原因在于目前人类还没有完全了解皮肤发育和再生的规律,特别是对皮肤附件,如汗腺、皮脂腺以及毛囊再生的规律缺乏了解,因而尚无法建立起人类皮肤完全再生和无瘢痕修复的实用技术和方法。虽然现代组织工程人工皮在一定程度上解决了创烧伤植皮的困难,但由于这些组织工程人工皮同样缺乏毛囊、汗腺以及皮脂腺等皮肤附件,因而从严格意义上来讲并不是真正的皮肤,也不能满足临床上患者恢复功能和美容的需要。因此,对组织工程研发新的人工皮来讲,也急需再生汗腺理论的突破。新的组织工程人工皮如果能复合有汗腺和皮脂腺,那将会是真正意义上的皮肤。由此看来,目前皮肤再生理论的滞后已经严重影响到临床救治水平的提高。而再生医学中需要解决的关键科学问题实际上就是组织发育、再生和修复所面临的核心问题。因此,如果能抓住时机,在皮肤再生特别是汗腺和皮脂腺再生理论方面取得突破,不仅对于建立起治疗烧伤创面的新技术,而且对于新一代革命性的组织工程人工皮将有重要的指导作用。

再生医学自20世纪80年代后期逐步振兴以来一直与发育生物学、干细胞生物学、组织工程学以及

临床医学密切相关,互为因果,协同发展。如前所述,干细胞是组织再生的基础,要实现受损器官和组织的再生,干细胞是最重要的途径之一,而组织再生的基础又正是各种修复细胞(包括干细胞)有序分化与调控作用的结果。因此,开展组织再生的研究必然会在很大程度上进一步促进干细胞基础研究的深入和临床应用的发展。再如,组织工程是再生医学的外延,拓宽了再生医学的广度和深度。从研究内容上说,再生医学涵盖组织工程内容,为组织工程发展提供创新的认识,而组织工程则是实现再生具体的方法之一,它不仅体现再生医学的优越性,而且实现再生医学的最终目标。近年来组织工程发展迅速,人们已经或正在构建具有生物活性的各种组织工程材料,如组织工程人工软骨、骨、皮肤、血管,乃至人工肝等,并正在努力将这些“人工组织”植入人体,以完成修复、替代病损组织的结构与功能。但目前组织工程学面临的难点在于产生的许多组织工程产品缺乏相应功能,如上所述的组织工程人工皮由于缺乏皮肤附属器(如汗腺以及皮脂腺等),这样对其功能产生了很大影响,因而是一种过度的中间产品。因此再生医学的研究,特别是对重要器官再生规律和机理的研究将可能为组织工程的深入和发展提供重要的理论基础,进一步带动该领域的协调发展。从某种意义上来说,再生医学的建立以及与干细胞和组织工程的密切联系,将在整个损伤疾病的治疗中建立起一个完整的体系<sup>[16~18]</sup>。

除此之外,由于再生医学涉及到生物材料学、基因工程制药学、临床创烧伤治疗以及老年医学等多个领域,可以说也是一个系统工程学的问题,深入开展再生医学研究也将在很大程度上带动和促进这些领域的发展。

## 5 重要进展

组织再生研究是一项世界性的热门课题。在国际上许多发达国家和发展中国家把再生医学研究作为生命科学的优先发展领域,并投入巨资进行研究。

### 5.1 政策支持

政策上的突破为干细胞和组织再生研究提供了可能。由于各国的政策不同,对干细胞的研究也带来不同的影响。早期的布什政府限制胚胎干细胞的研究,使得美国在干细胞这一领域逐渐与其他国家产生较大的差距。2007年诱导性多能干细胞(iPS)研究的成功,由于它避免了伦理等因素的干扰,从而

再一次激发了人们对干细胞和组织再生研究的热情。奥巴马政府上台以后解禁了胚胎干细胞的研究,2009年4月25日NIH决定取消原定的人类胚胎干细胞研究经费申请案的审查会议,使得美国干细胞研究又掀起了新一轮高潮。2008年,美国军方专门成立了再生医学研究所,其目的是为伤残军人提供组织修复与再生良好的医疗条件。英国政府对干细胞与再生医学研究持积极态度。2009年2月27在牛津谢尔东尼安剧院举办的罗曼尼斯讲座(Romanes lecture)上,布朗发表了题为《科学与我们经济的未来》的讲演,他说“干细胞具有帮助产生组织与器官的潜力,自从被分离以来,已经在肝脏、心脏和胰腺等产生了重要的作用。在笔者看来,干细胞研究本身是一种具有对各种宗教信仰真诚的尊重的道德努力,这些研究可以拯救和改善数以千计乃至百万人的生命和健康”。除此之外,西方一些主要国家对这一领域研究均持积极态度。

2003年12月中国国家科技部和卫生部联合制定了《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》,明确规定我国支持治疗性克隆研究,禁止进行生殖性克隆人的研究。在相关政策的指导下,国家“973”“863”等对干细胞、治疗性克隆,包括干细胞与克隆技术、组织工程技术与产品、组织器官代用品、再生医学相关评价体系等进行了资助<sup>[14,15]</sup>。

## 5.2 投入增加

巨额的投入为组织再生研究提供了可能。日本2008年科技预算总额35708亿日元(相当于325亿美元),其中用于发育和再生研究为48.02亿日元(2007年为44.67亿日元),在52个优先资助领域中排第10位。2008年日本文部科学省在东京大学成立“iPS”研究中心,设立“iPS”特别研究项目,2008年投入22亿日元,未来五年计划投入100亿日元。美国用于干细胞研究的费用逐年递增,从1999年的2.26亿美元上升至2006年5.68亿美元,这还不包括私人机构对干细胞和组织再生研究的资助。2007年欧盟在干细胞研究领域投入1.7亿美元的经费支持,并且计划加倍扩大。我们国家在多个“973”和其他重大专项中资助用于和组织再生有关的干细胞与组织工程研究总经费,“十五”期间已投入1.5亿元人民币,“十一五”期间可能将投入5~20亿元人民币<sup>[14,15]</sup>。

## 5.3 重要进展

目前在多个领域已经看到了干细胞与组织再生

研究给临床患者治疗带来的重要进展。以笔者的工作为例,采用经过诱导的自体骨髓间充质干细胞移植,可以在严重烧伤后切除瘢痕的创面再生出具有发汗功能的汗腺样组织。目前经过15例有严格对照的临床应用表明,这些再生的汗腺不仅具有类似于正常皮肤发汗的功能(包括分泌汗液的pH值、渗透压和汗液中的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 含量与正常汗液类似),而且组织学检查还可以看见移植干细胞的部位形成了具有类似汗腺的结构,而这些类似汗腺结构的周围还具有新生神经和血管的支配。在这一成果中解决了两个关键的科学问题和技术难题,一是怎么样建立一个微环境诱导自体骨髓间充质干细胞转变成为汗腺样细胞,二是怎么样在人体创面让这些汗腺样细胞长出来。相关结果以封面和全文形式发表在国际本领域重要杂志《国际组织修复与再生》(Wound Rep Reg)后,该杂志主编Hebda PA教授专门撰写了述评,称之为是“再生医学领域的Landmark study”<sup>[19]</sup>。2009年6月出版的Science引用了本研究前期的部分成果。2008年在加拿大召开的第三届国际创伤愈合学术大会上,本成果的主要完成人被授予“国际组织修复与再生研究终身成就奖”(Lifetime Achievement Award),是获奖人中的唯一华人,表明国际上对我们在这一领域工作的充分肯定。

利用干细胞重建糖尿病足和下肢静脉曲张肢体溃疡循环的研究也取得重要的进展。研究结果表明,将自体骨髓或造血干细胞通过局部或循环方式,可以在糖尿病足病灶以及下肢静脉曲张溃疡创面的周围建立起有效的侧肢循环,从而为整个创面的治疗提供基础。心肌梗死后梗死灶周围侧肢循环的重建也是血管再生领域研究的重点。国内外的研究表明,在梗死灶周围注射自体单个核细胞,可以有效改善梗死灶周围的侧肢循环,提高左心室射血分数以及降低心室舒张期的容量,从而显著改善心脏功能。此外,Science等杂志还有将干细胞转化为胰岛的 $\beta$ 细胞,从而治疗糖尿病取得成功的报道。

## 6 结语

总之,组织再生既具有重大的科学问题需要探索,又是一个需要多学科协作进行攻关的重大工程问题,具有巨大和潜在的临床应用前景,因而是各国竞争的焦点和前沿。我国科学家在这个领域很早启动了相应的工作。除了国家“863”、“973”和自然基

金等方面的基金给予了相应的资助外,还在北京、上海、天津、广州以及重庆等建立了重要的研究基地,并且我国科学家在与组织再生密切相关的胚胎干细胞和成体干细胞建系、诱导分化为表皮及皮肤附件、骨、软骨、血管内皮细胞等基础研究以及构建具有生物活性的组织工程骨和肌腱等领域也取得了重要突破,这些都为我国开展再生医学研究打下了很好的基础。2002年11月中国工程院医药卫生学部在广州召开了“炎症与修复”高级研讨会,其内容涉及到组织修复与再生。特别值得一提的是2005年10月和2008年12月分别在北京召开的“再生医学”香山科学会议和在西安召开的第80场中国工程科技论坛“再生医学高层峰会”,云集了我国在干细胞、组织工程和再生医学领域的重要专家,这2次会议不仅回顾了国内外在再生医学领域的重要进展,出版了一部《再生医学:原理与实践》大型学术专著,还讨论了我国再生医学将来的发展方向和研究重点,以及如何整合国内再生医学资源进行联合攻关,可以说为我国下一步的再生医学研究进行了一个新的动员,并提供了一个重要的平台<sup>[1]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 付小兵,王正国,吴祖泽,等.再生医学:原理与实践[M].上海:上海科学技术出版社,2008
- [2] Davenport RJ. What controls organ regeneration[J]. Science, 2005,309:84
- [3] Vogel G. How can a skin cell become a nerve cell[J]. Science, 2005,309:85
- [4] Purnell BA, Hines PJ. Steps to the clinic[J]. Science,2009,324:1661
- [5] 付小兵,王正国.现代高新技术与创伤修复[M].北京:人民军医出版社,2002
- [6] Galis F, Wagner GP, Jockusch EL. Why is limb regeneration possible in amphibians but not in reptiles, birds, and mammals? [J] Evol Dev,2003,5:208-220
- [7] Shannon J. Odelberg. Inducing cellular dedifferentiation: a potential method for enhancing endogenous regeneration in mammals [J]. Cell Dev Biol,2002,13:335-343
- [8] Ghosh S, Thorogood P, Ferretti P. Regenerative capability of upper and lower jaws in the newt[J]. Int J Dev Biol,1994,38:479-490
- [9] Kodama R, Eguchi G. From lens regeneration in the newt to in vitro transdifferentiation of vertebrate pigmented epithelial cells [J]. Sem Cell Biol,1995,6:143-149
- [10] Echeverri K, Tanaka EM. Mechanisms of muscle dedifferentiation during regeneration[J]. Cell Mol Biol,2002,13:353-360
- [11] Lin Fang, Cordes K, Li Lin, et al. Hematopoietic stem cells contribute to the regeneration of renal tubules after renal ischemia - reperfusion injury in mice[J]. J Am Soc Nephrol,2003,14:1188-1199
- [12] 付小兵.再生医学研究中需要重视的几个问题[J].中华实验外科杂志,2006,23:262-263
- [13] 王正国,付小兵,周圆圆.分子创伤学[M].福州:福建科学技术出版社,2004
- [14] 杜艳艳.世界主要国家的干细胞研究最新动态[J].中国生物工程杂志,2009,29:151-154
- [15] 科学技术部社会发展科技司.生物医药发展战略报告(技术篇)[M].北京:科学出版社,2009:304-337
- [16] 裴雪涛.干细胞研究及其产业化前景[M].中国生物技术产业发展报告.北京:化学工业出版社,2002:91-98
- [17] 杨志明.组织工程基础与临床[M].成都:四川科学技术出版社,2002
- [18] 曹谊林.组织工程学:理论与实践[M].上海:上海科技出版社,2004
- [19] Sheng Zhiyong, Fu Xiaobing, Cai Sa, et al. Regeneration of functional sweat gland-like structures by transplanted differentiated bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Wound Rep Reg, 2009, 17:427-436 (editorial: 293)

## Tissue regeneration: dream, hope and challenge

Fu Xiaobing

(The First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

**[Abstract]** Tissue regeneration is the research focus in the fields of biology and medicine in 21 century. In this paper, some very important aspects dealing with the tissue repair and regeneration were reviewed, including its brief history, key scientific points and the advance in some very important fields. Also, our perspective about its development in the future was given.

**[Key words]** injury; tissue; repair; regeneration