

治系哲学专业毕业 ,哲学教研室主任 ,教授。  
 孙卓廷 (1955—) ,男(汉族) ,滕州人 ,曲阜师范大学毕业 ,  
 副教授。

张桂芝 (1966—) ,女(汉族) ,诸城人 ,聊城师范学院毕业 ,  
 讲师。

(收稿日期 2002-05-27)

## 成年皮肤干细胞原位培植研究的哲学思考

周建大 陈道瑾 罗成群

干细胞是动物体内一种独特的基本细胞类型 ,当分化时 ,有些可发展成为特殊类型的细胞、组织和器官 ,另一些仍维持干细胞 ,准备替代机体损伤和衰老的细胞。它们本身能自我复制 ,以供机体终生组织更新的需要。干细胞的培育研究为人类治疗破坏性和消耗性疾病带来了新的希望。国外学者着重于干细胞的离体培育研究 ,而我国徐荣祥运用整体性原则构建了成年皮肤干细胞生长发育的微环境 ,已原位培植成功 ,使烧伤创面达到再生愈合。现就有关干细胞的研究进展作如下阐述。

【中图分类号】Q253 ;Q785 ;R-02 【文献标识码】A 【文章编号】1001—0726(2002)03-0189-03

**Philosophical Thoughts on Skin Regeneration from Adult Skin Stem Cell in situ** Zhou Jian - da , Chen Dao - jin , Luo Cheng - qun , The 3<sup>rd</sup> Xiang - ya Hospital , Central South University , Changsha , Hunan Province 410013

**【Abstract】**The stem cell is a unique and essential cell type found in animals. When stem cells divide , some of the progeny mature into cells of a specific type , while others remain stem cells , ready to repair some of the every day wear and tear undergone by our bodies. They are capable of continually reproducing themselves and serve to renew tissue throughout an individual 's life. The successful culture of the stem cells has offered hope of new cures for the most devastating and fatal diseases. While foreign scientists are paying their attention to the isolated culture of the stem cells. Xu Rong - xiang has succeeded in repair skin and regeneration of new skin at the wound of full - thickness dermis burn by stem cell culturing in vivo and in situ by creating an optimum physiological micro - environment , which is essential to adult skin stem cells.

**【Key word】**Stem cell ;Embryonic stem cell ;Skin ;Skin regeneration by stem cell culturing in vivo and in situ

**【CLC number】**Q253 ;Q285 ;R-02 **【Document code】**B **【Article ID】**1001—0726(2002)03-0189-03

### 一、对干细胞的基本认识

干细胞是一种经培养后不定期地分化并产生专门细胞的细胞 ,以自我复制和产生大量更专门化的细胞为其增殖方式。它们大量存在于早期胚胎中 ,但在成年组织中极难发现 ,向各种类型细胞的发展过程中受到严格限制。根据它们的分化时相与功能 ,可分为以下几种 :

1. 全能干细胞(Totipotent stem cell) :受精卵和它的头 3 次分裂产生的 8 个细胞每个都有能力发展成完整的个体。它们具有无限的能力 ,能够专门化胚外膜和组织 ,以及胚胎和所有胚胎后组

织和器官。

2. 多能干细胞(Pluripotent stem cell)<sup>[1]</sup> :当细胞继续分裂 ,大量干细胞增加 ,这时每个干细胞能够产生的不同类型的细胞数目是受到限制的(有限的) ,受精卵分裂 5 天以后称为胚泡(Blastocyst) ,由中空的细胞球形成。胚泡细胞外层形成胎盘而内部大约 50 个干细胞群形成发育胚胎的各种组织 ,这些干细胞具有多能性 ,也就是人们常说的 ES cell(Embryonic stem cell)<sup>[2]</sup>。它们能够产生许多类型的细胞 ,但不能制造出个体完全发育所需要的所有组织。因为它们的潜力不完全 ,不是全能性的 ,它们不是胚胎 ,如果将它们放入女性子宫中 ,并不会发育成胎儿。

多能胚胎干细胞的主要优点是:①比成年干细胞能够制造出多得多的不同类型的细胞;②比成年干细胞更容易被控制生长和分化;③相对比成年干细胞多很多,非常容易分离;④能够通过从动物胚胎干细胞研究获得的知识积累;⑤胚胎干细胞研究可以加快成年干细胞治疗技术的发展。

3. 专能干细胞(Multipotent stem cell):在多能干细胞基础上,细胞继续发育,进一步特异分化,变得越来越专门化,发展成为能生成具有特殊功能细胞的干细胞,大部分最终执行单一功能。这些有能力形成数量有限的专门细胞的干细胞称为专能干细胞,它们的功能是取代那些由于损耗和受损的完全分化的细胞<sup>[3]</sup>。如血液干细胞,它能产生红细胞、白细胞和血小板。皮肤干细胞,能产生各种类型的皮肤细胞。

## 二、成年干细胞研究与反思

成年干细胞(Adult stem cell),实际上是一种专能干细胞,正常情况下,它们能补充体内细胞的消耗。虽然目前尚未在所有成体组织中发现这种干细胞,但是随着研究的深入,该领域的发现正日益增多,使我们由理由相信,人类有希望在所有的组织中发现或人工转化成年干细胞。

1. 成年干细胞研究的优势:成年干细胞的研究成果给人类破坏性和消耗性疾病的治疗带来了新曙光,使用成年干细胞移植具有诸多优势:①这样移植后的细胞和组织器官不太可能发生排斥现象;②使用成年干细胞进行治疗,能降低、甚至避免使用从人体胚胎或人体胎儿衍生的干细胞,从而避免了伦理上的麻烦<sup>[4]</sup>;③解决供体稀少,供不应求的矛盾。

2. 成年干细胞研究的局限性:按常规思路,从人体内分离出干细胞、体外培养后用于治疗目的具有明显的局限性:①尚没有从所有组织中分离出干细胞;②成年干细胞数量微小,很难分离和纯化,且随年龄增长而减少;③干细胞培养与急性疾病的治疗具有时间差;④干细胞本身可能存在遗传缺陷和DNA的错误复制;⑤干细胞移植能力的差异可能不适合某些细胞、组织的培养<sup>[5]</sup>。

3. 成年干细胞研究的反思:尽管人们已经在成年干细胞的研究中获到了一些令人激动的发现,但是人们把更多的目光投向了多能干干细胞的研究,因为目前还没有迹象表明成年干细胞具有比多能干

胞更广泛的潜在应用优势。因为上述所提及的成年干细胞研究均是在“分离、离体”的基础上进行的,多能干细胞比成年干细胞多,易于分离,且供体来源较广泛。人类首先期望多能干细胞研究成果能直接运用于成年干细胞研究,或多能干细胞应用直接解决人类的临床治疗困惑所在。但是众多科学家们不曾想象过成年干细胞的“在体”,甚至是“原位”培养能够使人类的干细胞研究走上捷径,即人类直接在损伤局部复制出所需的组织和器官。

## 三、成年皮肤干细胞原位培养

1. 皮肤干细胞研究背景:已有研究表明,表皮干细胞为组织特异型干细胞,在胎儿期主要集中于初级表皮嵴,至成人时呈片状分布在表皮基底层<sup>[5]</sup>。而成年后毛囊隆突部则成为了皮肤干细胞的主要栖身之地,对皮肤损伤后的修复起着关键作用。当皮肤受创时,毛囊部干细胞形成了缺乏增殖能力的短暂扩充细胞连续谱系集团(TA1,TA2,TA3)等,迁移至表皮与修复<sup>[6]</sup>。目前人类成功地分离、纯化、扩增了鼠的表皮干细胞,继而运用器官培养条件,培养表皮干细胞形成了表皮层状结构,这一成果使得人们相信运用表皮干细胞体外构建皮肤成为可能。但是均处于实验和动物阶段,离临床应用尚为遥远,依据为:①如何体外扩增获得足够量的干细胞以修复缺损皮肤;②如何保持自我特性;③如何缩短干细胞体外扩增时间;④如何控制干细胞定向分化为皮肤特有的生理结构。

2. 成年皮肤干细胞原位培养研究:早在1988年,我国学者徐荣祥发明的“烧伤湿润暴露疗法(MEBT)”治疗深Ⅱ度烧伤能达到无瘢痕愈合,引起了世界的震惊,但当时对其机理并不了解。经过长期的探索,直到近几年,在世界干细胞研究成果的推动下,尤其是1998年人类在干细胞研究领域取得了突破性发展,如Wall发现了角蛋白干细胞的特性,它不仅在细胞附着上起作用,而且在细胞活性信号转道途径上也起着作用;Gat找到了人类干细胞的一系列线索;Thomason发现胚胎干细胞的无限繁殖能在组织培养中维持。这些成果的出现,给徐荣祥的成年干细胞原位培养思路的证实提供了可行性条件。成年皮肤干细胞原位培养即首先通过对皮肤细胞或现存的少量干细胞激活启动,成为一个组织干细胞,再采用环境条件来控制、诱导、调控、定向分

化,使之成为不同的组织细胞,形成原位干细胞,其后在干细胞生长发育微环境调控下,经过原位干细胞胚胎组合,最后形成所需器官组织<sup>[7]</sup>。徐荣祥利用特异的小鼠抗人角蛋白 19 型的单克隆抗体 (McAb) 对正常皮肤和 MEBT 治疗烧伤创面中的原位细胞进行了免疫细胞化学观察,证实了成年皮肤干细胞在皮肤再生中表达增强,MEBT 明显促进了原位干细胞的形成、胚胎组合和器官组织形成。在世界上首次实现了成年皮肤干细胞的原位培养。

#### 四、成年干细胞离体与原位培养的比较

1. 理论上的比较:要真正使成年干细胞离体培养应用于临床移植治疗疾病,除了前面所述及的干细胞分离、培养方面以及本身遗传信息传递方面存在的困惑外,其间必须解决的问题至少还有:①体外培养的器官是否符合机体生理条件;②培养过程中是否再出现组织排斥的变异;③体外培养器官内各组织分布(血管、神经等)是否合理与符合生理;④移植后器官功能是否能达到生理所需;⑤移植后器官的寿命是否与原位组织一致等等。

成年干细胞的原位培养是通过干细胞生长发育微环境的整体调控而达到原位干细胞形成、原位干细胞胚胎组合,最后器官形成。这在理论上整体性地跨越了上述提及的原位干细胞体外培养所存在的种种困惑(尽管其微环境的调控亦还有相当多的研究工作须进一步开展与论证)。

2. 现实中的比较:在现实中,成年干细胞的离体培养研究暂时性地被多能干细胞离体研究所替代,因为至目前为止尚无迹象表明其比多能干细胞更具有广泛的潜在特点,它本身比多能干细胞沿着专门化道路走得更远,致使细胞专门化的早期研究在其中可能无法进行。而原位干细胞的培养研究已在创伤或烧伤后创面修复研究中取得成功<sup>[8]</sup>,这至少已说明皮肤的干细胞原位培养已取得成功。

#### 五、皮肤原位干细胞培养成功的启示

从皮肤干细胞原位培养成功的研究过程中我们不难发现,利用人体组织器官所具有的天然再生特性进行干细胞原位培养研究,虽然从方法学上来讲

十分简单,但它有效地借鉴了当今烧伤创伤治疗学和干细胞研究的最新成果,以最少的科研投入获得了极大的科研产出,这对于目前科研经费普遍不很宽裕的国内现状下进行的科研工作具有很强的借鉴与指导意义。首先,徐荣祥运用了祖国医学的整体性思维设计成功了“烧伤湿润暴露疗法”,发现了皮肤再生愈合的“结果”,然后逆向解析其机理,并且全面结合了当前世界上的干细胞研究成果,从而找到了皮肤愈合的机理与方法,即成年皮肤干细胞的原位培养。相形之下,国外学者在干细胞研究中忽略了成年干细胞在体的生理微环境的研究和重建,并没有从整体性原则上对研究对象作出全面分析,这不能不说是一个策略性失误。徐荣祥正是在多年的临床实践经验上很好地运用了整体性原则,进而率先取得了成年皮肤干细胞原位培养的成功。

#### 参考文献

- [1] Michael S, et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. PNAS, 1998, 95: 13726-31.
- [2] James T, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science, 1998, 282: 1145-47.
- [3] 翟晓梅. 干细胞研究及其伦理学问题. 医学与哲学, 2001, 22(6): 15-17.
- [4] National institutes of health, USA. Stem cell: a primer. Chin J Burns Wounds Surface Ulcers, 2000, (3): 24-30.
- [5] 李建福, 付小兵, 盛志勇. 表皮干细胞的研究近况. 中华烧伤杂志, 2002, 18(1): 60-62.
- [6] Michael S, Lehrer, Tung-Tien Sun, et al. Strategies of epithelial repair: modulation of stem cell and transit amplifying cell proliferation. J Cell Sci, 1998, 111: 2867-75.
- [7] 徐荣祥. 大面积深度烧伤原位干细胞皮肤培植技术及系统的治疗. 中国烧伤创疡杂志, 2001, 13(1): 20-29.
- [8] 冯哲. 我国干细胞研究主导世界烧伤治疗新潮流. 中国烧创杂志, 2001, 13(2): 121-122.

#### [作者简介]

周建大(1971—)男(汉族),湖南涟源人,毕业于湖南医科大学,博士,中南大学湘雅三医院主治医师。

陈道瑾(1946—)男(汉族),上海人,毕业于上海医科大学,中南大学湘雅三医院外科主任,教授,博士生导师。

罗成群(1949—)男(汉族),湖南衡南人,毕业于湖南衡阳医学院,中南大学湘雅三医院烧伤科主任,教授,博士生导师。

(收稿日期 2002-03-28,修回日期 2002-04-29)