

骨髓间充质干细胞的研究进展

邱丽燕* 王金福

(浙江大学生命科学学院 杭州 310012)

摘 要 骨髓间充质干细胞是存在于骨髓中的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的干细胞群体,具有支持造血、多向分化潜能以及在细胞和基因工程中具有潜在应用前景等特点,将在医学上具有重要的临床应用价值。

关键词 骨髓间充质干细胞,扩增,分化

中图分类号 Q813 文献标识码 C 文章编号 1000-3061(2003)02-0136-05

骨髓中除含有能分化发育成各种血细胞的造血干细胞之外,还含有产生非造血组织的间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)因其比较容易贴壁和形成成纤维样的克隆,因此有的文献也把 MSCs 称做贴壁细胞(Plastic-adherent cell)或者成纤维细胞集落形成单位(Colony-forming-units fibroblasts, CFU-F)。由于它们来自骨髓的支持结构,并且可以作为滋养层支持造血干细胞的生长,因此也有人称其为骨髓基质细胞(Bone marrow stromal cells, BMSC)。鉴于骨髓 MSCs 的以下特点而日益引起人们的兴趣:1. 在不同的理化环境和细胞因子的诱导下, MSCs 具有可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌肉细胞甚至神经元样细胞等多系分化潜能^[1-3]。2. MSCs 是造血支持细胞,作为滋养层支持造血干细胞的生长。由于具有易分离、扩增以及体外操作简便等特点,骨髓间充质干细胞在组织工程、细胞移植、基因治疗等领域的应用前景十分广阔。

1 骨髓 MSCs 的分离、扩增和鉴定

从骨髓中分离 MSCs 的方案主要有:①根据骨髓 MSCs 的底物粘附特性来实现分离的贴壁筛选法;②根据 MSCs 与其他细胞的密度不同来分离的密度梯度离心法;③根据细胞大小不同或者根据细胞表面的一些特殊标志来分离的流式细胞仪分选法。现在广泛采用的是利用 Percoll 或 Ficoll 密度梯度离心法来分离纯化 MSCs,其中用 Percoll 方法分离与培养的 MSCs 大小均匀,纯度较高。为了分离更均一的 MSCs, Hung 等^[4]利用一种独特的培养装置建立了一种简单、高效、经济的分离 MSCs 的方法,即利用一种具有 3 μ m 小孔的塑料培养皿从骨髓中筛选 MSCs,通过这种方法筛选出来的 MSCs 叫做 SS(Size-sieved stem)细胞,其均质性大于 98%,SS 细胞具有增殖和自我更新的能力,并具有向骨、脂肪、软骨组织分化

的潜能。

在培养中形成成纤维集落的初始骨髓基质细胞称为 CFU-F,由骨髓 MSCs 和祖细胞组成。一般来说每个克隆都被认为是由一个 CFU-F 产生的^[5]。克隆之间在大小、形态、生长和分化潜能方面变动较大,因为它们是由不同发育阶段的细胞产生的。

以每平方厘米 1.5 或 3 个细胞的低密度接种 MSCs 后产生的克隆是异质的,至少含有两种在形态上有显著差别的细胞:纺锤状的细胞和扁平或立方形的细胞。David 等^[6]发现了这两种细胞外,还含有一种非常小的圆形的细胞:RS 细胞(Rapidly self-renewing cell),这种细胞能快速地自我更新,可能是培养中最早期的祖细胞,具有最大的多系分化潜能。流式细胞仪检测发现 RS 细胞又可分为无颗粒的细胞(RS-1)和有颗粒的细胞(RS-2)两种类型。RS-1 细胞出现在稳定期和后对数期,而 RS-2 细胞基本出现在对数期的末期,它可能是有丝分裂的 RS-1 细胞。

(0.1×10^6)~(1.0×10^6)个骨髓有核细胞中约含有 1 个 MSCs,并且随着年龄的增加或体质的衰弱,细胞的数量逐渐减少^[7],因此要获得足量的 MSCs,大量扩增纯化是十分必要的。对 MSCs 的细胞周期的研究表明,大约有 20% 的 MSCs 处于静止期,即 G₀ 期,这表明 MSCs 具有强大的增殖能力。Pittenger 等^[1]观察到人 MSCs 体外培养 12 代仍能保持正常的染色体表型和端粒酶活性。Bruder 等^[8]研究表明,人骨髓 MSCs 在原代培养的初始约为 500 个/培养皿,到原代培养末期能扩增到 6.1×10^5 ,传代后以每两天倍增一次的速度扩增,这种几何级数的扩增能持续 10 代左右。Hung 等^[4]设计的分离条件下,每 10mL 骨髓分离出来的 SS 细胞在体外培养 15 周后就可收集到 10^{14} 以上的细胞量。我们发现在原代培养中首次换液后,每天更换培养液比国内外报道的每隔 3~

4天换液一次更有利于 MSCs 的增殖,原代长满培养瓶底每隔 3~4 天换液一次平均提前 2 天,推测与及时更新存在于血清中的促进 MSCs 增殖的细胞因子有关(尚未整理发表)。

血清一直在 MSCs 的体外生长中扮演十分重要的角色。Haynesworth 等^[9]早就发现筛选的合适批号的胎牛血清有助于 MSCs 的贴壁、扩增以及多系潜能的维持。同样,不同浓度的血清对培养 MSCs 纯度的影响亦较大。一般来说,10% 的胎牛血清最有利于 MSCs 的培养。浓度过高反而不利于 MSCs 的生长,因为高浓度血清中含有大量促进细胞增殖分化的因子,容易使细胞过早出现老化。最近有使用自体血清或无血清培养基培养 MSCs 的报道。自体血清也有很好的产生 CFU-Fs 的能力;用自体血清产生的 CFU-Fs 更加紧密,并且其中的成纤维细胞更加密集。在人和兔的 MSCs 的体外培养中,自体血清的应用还可以诱导 MSCs 向成脂肪细胞分化^[10]。

MSCs 的体外扩增与种植密度关系很大。Bruder 等^[8]报道,人 MSCs 传代时,以 5000 个细胞/cm² 相对较高的密度接种,大约 2 周后能扩增为 3~5 倍的单层。但 David^[7]等报道,如果以每平方厘米 1.5~3 个细胞的极低密度培养,人 MSCs 将以十分快速的方式增殖。更低的密度接种后,细胞在 2 周内能平均扩增 600 倍。高密度接种后细胞生长较慢的原因可能是由于细胞间的相互接触,或者是因为细胞释放到培养基中的因子影响了 MSCs 的生长。Javazon 等^[11]发现小鼠 MSCs 对低密度接种的反应更加敏感,以 2 个细胞/cm² 的密度接种以后细胞在 12 天内平均扩增了 400 倍,其最大扩增倍数大约是人 MSCs 的 2 倍,而且低密度接种 4 周以后小鼠 MSCs 形成的克隆几乎可以汇合成单层,而人的在 2~3 周以后即停止了生长,不能形成单层。Lennon 等^[9]观察到血小板衍生生长因子(PDGF, 10 μ g/L)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF, 1 μ g/L)对大鼠的 MSCs 有较强的促增殖作用,而转化生长因子- β (TGF- β)、表皮生长因子(EGF)、酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)对 MSCs 的增殖没有明显的作用。bFGF 对 MSCs 的增殖尚有争议,有的实验结果是促进 MSCs 的增殖,而有的起抑制作用,我们的实验结果是 bFGF(任何浓度)对 MSCs 的增殖均起抑制作用,推测这与分离到的 MSCs 的纯度以及使用的血清批号不同等原因有关(尚未整理发表)。

MSCs 的扩增能力并不能根据第一代或第二代的初始生长率来确定,而是根据对 CFU-Fs 的检验为依据来确定。因此从前几代培养中取得的 CFU-Fs 的数量可能反映 MSCs 的数量。

MSCs 的表型不均一,分别具有间充质细胞、上皮细胞和内皮细胞的特点。目前, MSCs 鉴定的方法都是通过培养过程中出现分化表型,然后逆推得知是否为 MSCs,尚无直接方法可鉴定得到 MSCs,它对 SB-10、SH-2、SH-3、SH-4、CD29、CD44、CD71、CD90、CD106、CD120a 和 CD124 等都呈阳性反应,而 CD1a、CD31、CD34、CD14、CD45、CD56、ESA 则为阴性^[1,12]。由于在骨髓贴壁细胞中最常见的为成纤维细胞及造血细胞,

因此实验中一般选择这些细胞具有代表性的抗原进行检测。

2 MSCs 的多向分化潜能

MSCs 具有多向分化潜能已经被体内外试验所验证。Friedenstein^[13]首先证实了 MSCs 具有分化为骨、软骨、纤维组织的能力。1999 年 Pittenger 等^[1]从人的髂骨骨髓样本中分离得到了 MSCs,在体外不同分化条件的诱导下,可以形成成骨细胞、软骨细胞或脂肪细胞,并且克隆以后的细胞具有类似的分化特性,充分证明骨髓 MSCs 是多潜能干细胞。但是, Pittenger 等人的实验尚不能证实分离到的 MSCs 是否是定型祖细胞的混合物,骨髓中是否真的存在具有多向分化潜能的单个干细胞。Halleux 等^[14]将分离到的间充质细胞稀释后以低密度接种,结果由单个细胞生长而成的克隆能在体外连续扩增培养 20 多代,并可分化为成骨细胞、成软骨细胞、成脂肪细胞,从而证实了骨髓中分离出来的间充质细胞中含有具有干细胞特性即高度自我更新能力和多系分化潜能的单个细胞。Anita 等^[15]通过使用骨髓基质细胞的克隆培养,分析了 185 个非无限增殖的人骨髓基质细胞克隆分化为成骨、成软骨、成脂肪细胞的能力,证实了 MSCs 的体外分化模型:能分化成这三个细胞系的细胞是早期的间充质祖细胞,其分化潜能的有序丢失使得分化的方向逐步减少。近 20 年来关于 MSCs 多潜能性的报道很多,这类体外研究试验均是针对不同分化方向采用了各种不同的诱导剂,分别使 MSCs 向不同的终末细胞例如成骨、成软骨、成脂肪、成肌细胞等分化(图 1)^[16]。最近对 MSCs 特性的研究又有了新的进展。Woodbury 等^[3]以 bFGF、DOSO、BHA 为诱导剂,将成年大鼠和成人的骨髓基质细胞在体外培养传代后定向诱导为神经细胞。Sanchez-Ramos 等^[17]用神经营养因子 5 及 RTRA 为诱导剂建立了体外诱导 MSCs 向神经细胞分化的培养体系。Sekiya 等^[18]在 Johnstone 等人实验的基础上,在培养基中添加 BMP-6 (Bone morphogenetic protein-6)增强了人 MSCs 亚群成软骨的分化能力,如果同时使用富含 RS 细胞的人 MSCs 来培养则更有利于软骨的发生。Majumdar 等^[19]利用 hMSCs 作靶细胞,发现在不添加血清的 DMEM 高糖培养基中加入 BMP-2 (100ng/mL)和 BMP-9 (100ng/mL)能诱导 II 型胶原 mRNA 的转录,还增强了聚集蛋白聚糖和软骨寡聚基质蛋白质的表达。

值得注意的是,经大量传代以后,有些细胞仍能保持其多潜能性,而有的细胞则向特定的方向分化或者开始衰老。在培养扩增中, MSCs 的有些分化潜能丢失,这对于将扩增的 MSCs 用于细胞和基因治疗时产生很大的影响^[16]。Bruder^[8]报道,人 MSCs 在培养了 15 代之后仍保持其成骨的分化潜能,其成骨潜能一直保持到细胞衰竭前,并且许多后代的 hMSCs 自发地分化为成骨细胞,推测培养基中的胎牛血清的细胞因子或其他因子选择性地作用于成骨细胞的祖细胞。Digirolamo 等^[5]报道,大量扩增后有些潜能性丢失,当细胞接近衰老时失去分化成脂肪细胞的能力。Anita 等^[15]也发现随着细胞倍增倍数的增加,基质细胞形成的克隆逐渐丢失成脂

肪和成软骨的能力。所以,如果准备在临床上使用扩增培养的 MSCs,验证其经过大量的扩增后是否仍保持分化潜能是

十分重要的。经大量扩增后如何保持 MSCs 的生物学特性的问题仍需进一步研究。

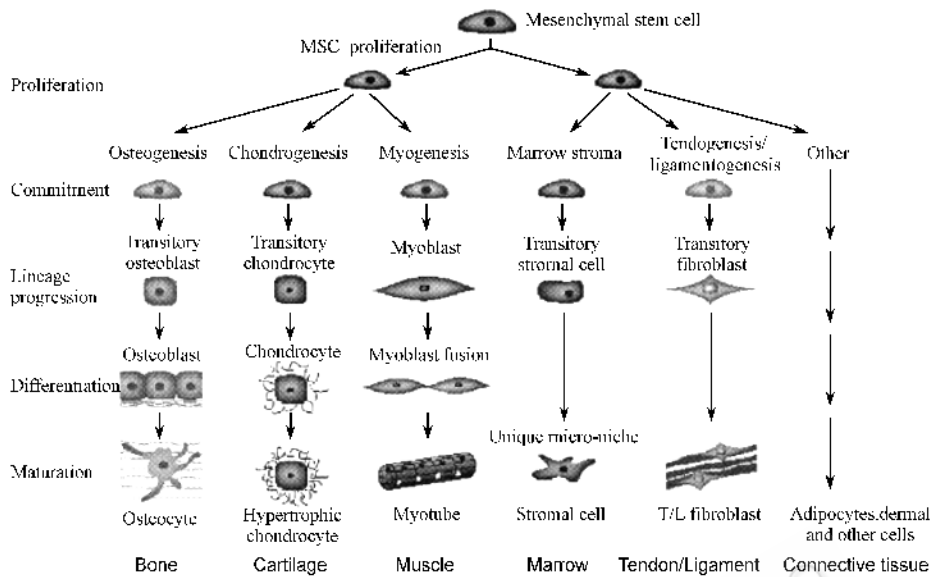


图1 骨髓 MSCs 的分化途径^[16]

Fig. 1 The differentiation process of bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs)

3 MSCs 的临床应用及前景

MSCs 具有取材方便,在体外培养能保持其多向分化潜能,遗传背景稳定,植入体内无免疫排斥反应,易于临床应用等特点,是组织工程中理想的种子细胞。虽然 MSCs 的多向分化潜能已经被广泛的证实,但是它的体内试验仅限于用小动物 MSCs 来修复自身的组织缺损。为了将 MSCs 用于大动物和与人类接近的灵长目动物,傅文玉等^[20]将培养的人骨髓 MSCs 注入裸鼠皮下,一个月后在注射局部观察到了人 MSCs 分化的骨、软骨、脂肪、骨骼肌、肌腱样组织等多种组织类型。Tippi 等^[21]建立了转基因的人胎羊模型,将人 MSCs 植入到胎羊中,观察到人 MSCs 在胎羊中存活长达 13 个月,并且部位特异性地分化为脂肪、软骨、肌细胞等,进一步证实了移植以后 MSCs 仍具有多系分化潜能,还观察到在人胎羊模型的损伤部位,人 MSCs 分化的细胞量增加,推测可能是植入的 MSCs 在这种损伤环境下被诱导扩增和参加组织修复或者再生反应。该研究为那些在子宫中就可以诊断出来的骨生成缺损,肌肉萎缩症等疾病的临床治疗奠定了基础。

MSCs 比较容易从病人的骨髓中分离出来,在体外多倍扩增以后,进行多种目的性操作,然后重新输入病人体内。同时, MSCs 可以作为基因操作的干细胞平台,进行相应的目的基因操作,并利用 MSCs 的可扩增性,大量增殖经过基因操作的 MSCs,这将在基因治疗中有着十分诱人的前景。人和动物的 MSCs 在培养中均被成功转入几种不同外源基因,且未引起干细胞性能的明显缺陷,这就允许可以在体外跟踪含遗传标记的 MSCs,并且将正常基因转入发生异常突变的动物体内。例如,将转入胶原 1 基因的 MSCs 输入到动物体内修复了骨生成缺损^[22]。另外有人将标记 rhBMP-2 的基因

导入动物的 MSCs 内,将 MSCs 移植回动物大腿骨的大量骨缺损部位,在 8 周内观察到了实质性的恢复^[23]。

MSCs 通过表达大量的受体与造血干细胞表面蛋白直接反应,同时分泌 IL-6、IL-7、IL-8、IL-11、IL-12、IL-14、IL-15、M-CSF、Flt-3 和 SCF 等细胞因子,也可以被 IL-1 α 诱导产生 IL-1 α 、LIF、G-CSF 和 GM-CSF,这些细胞因子对于造血具有调控作用^[24]。Koc 等^[25]在治疗接受大剂量化疗的乳腺癌病人时,协同输入体外大量扩增的自体 MSCs 和外周血造血干细胞,观察到了快速的造血恢复,该实验证实了协同输入造血干细胞和自体 MSCs 是安全的和可行的。杨吉成等^[26]观察到体外长期培养的胎儿、儿童、成人的 MSCs 对脐血中的造血干细胞具有造血支持作用,能长期维持脐血中长期培养起始细胞 (Long-term culture initiating cells, LTC-IC) 的生存,尤其是在加入 IL-6、IL-3 和 SCF 的扩增体系中,这种长期维持和扩增 LTC-IC 的效果更为明显,比无基质细胞的对照组所形成的 LTC-IC 的产率高 2~4 倍。我们实验室^[27]以人 MSCs 做滋养层,加入 rhSCF、rhG-CSF 和 rhMGDF 后,采取阶段扩增方法培养来自脐带血的单个核细胞和 CD34⁺ 细胞,并用骨髓间质干细胞的培养体系做对照。扩增的结果表明,与非共培养体系相比较,单个核细胞扩增效率提高了大约 2.28 倍, CD34⁺ 细胞的扩增效率提高了大约 1.79 倍;在单个核细胞扩增中 GM-CFC 和 HPP-CFC 的扩增效率分别提高了大约 1.71 倍和 1.38 倍, CD34⁺ 细胞扩增中的 GM-CFC 和 HPP-CFC 的扩增效率分别提高了大约 1.46 倍和 1.54 倍。Lazarus 等^[28]对病人进行骨髓移植的同时输入其自体 MSCs,发现移植植物抗宿主疾病的发病率显著降低。因此利用 MSCs 在体外可以长期传代培养,扩增并能够支持造血的特性,临床上可以以将体外扩增的 MSCs 回输给化疗后以及骨髓移植的病人

以利造血功能的尽快恢复。

4 存在问题和展望

尽管近年来对骨髓 MSCs 的研究取得了很大进展,但仍存在以下问题尚待解决。(1)到目前为止仍没有十分完善地获得和培养扩增 MSCs 的方案,大多数实验室都是根据 Friedenstein 等报道的 MSCs 的贴壁性来分离的。尽管许多实验室报道了可以获得更均一的细胞群的方案,但没有一个被广泛的接受。我们目前正在试图通过制备间充质干细胞特异性单克隆抗体的方法,建立间充质干细胞磁珠分离系统,以达到分选间充质干细胞类群的目的。(2)目前尚未能建立鉴定 MSCs 的统一标准,至今还未能筛选到 MSCs 特异性的标记分子,因此不同实验室的数据之间的可比性差。随着培养 MSCs 的临床应用, MSCs 的鉴定也变得尤其紧迫。(3)由于使用血清的批号不同等原因,有些实验室的结果不能被其他人所重复,因此寻求 MSCs 的稳定的培养条件还有待进一步的研究。(4)骨髓 MSCs 具有多系分化潜能,但向多系分化的效率尚不太理想,尤其是在体外的分化是否会引起 MSCs 遗传特性的改变还有待进一步证实。(5)是何种信号诱导了骨髓 MSCs 向多系分化,其诱导分化的分子机制尚不明了。这些问题都有待于进一步研究和探讨。

尽管如此,由于 MSCs 具有多组织分化潜能和高增殖特性,容易获取,便于自体移植等特点,不像胚胎干细胞移植时有免疫排斥反应,以及涉及伦理政治等问题,因此我们深信 MSCs 在组织工程、基因工程以及临床应用上有着光明的前景。

REFERENCES (参考文献)

[1] Pittenger F, Mackay A, Beck S *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, **284**: 143 - 147

[2] Bianco P, Robey P G. Marrow stromal cells. *J Clin Invest*, 2000, **105**(12): 1663 - 1668

[3] Woodburg D, Schwarz E J, Prockp D J *et al.* Adult rat human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*, 2000, **61**(4): 364 - 370

[4] Shih-Chieh H, Nien-Jung C, Shie-Liang H *et al.* Isolation and characterization of size-sieved stem cells from human bone marrow. *Stem Cells*, 2002, **20**: 249 - 258

[5] Digirolamo C, Stokes D, Colter D *et al.* Propagation and senescence of human stromal cells in culture: a simple colony-forming assay identifies samples with the greatest potential to propagate and differentiate. *British Journal of Haematology*, 1999, **107**: 275 - 281

[6] David C C, Ichiro S, Darwin J P. Identification of a subpopulation of rapidly self-renewing and multipotential adult stem cells in colonies of human marrow stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(14): 7841 - 7845

[7] David C C, Reiner C, Carla M *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): 3213 - 3218

[8] Bruder S P, Jaiswal N, Haynesworth S E. Growth kinetics, self-re-

newal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem*, 1997, **64**: 278 - 294

- [9] Lennon D P, Haynesworth S E, Young R G *et al.* A chemically defined medium supports *in vitro* proliferation and maintains the osteochondral potential of rat marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res*, 1995, **219**(1): 211 - 222
- [10] Anselme K, Noel B, Flautre B *et al.* Association of porous hydroxyapatite and bone marrow cells for bone regeneration. *Bone*, 1999, **25**(2 Supplement August): 51s - 54s
- [11] Elisabeth H J, David C C, Emily J S *et al.* Rat marrow stromal cells are more sensitive to plating density and expand more rapidly from single-cell derived colonies than human marrow stromal cells. *Stem Cells*, 2001, **19**: 219 - 225
- [12] Conget P A, Minguell J J. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *J Cell Physiol*, 1999, **181**(1): 67 - 73
- [13] Friedenstein A, Chailakhyan R, Gerasimov U. Bone marrow osteogenic stem cells: *in vitro* cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet*, 1987, **20**: 263 - 272
- [14] Halleux C, Sottile V, Gasser J A *et al.* Multi-lineage potential of human mesenchymal stem cells following clonal expansion. *J Musculoskel Neuron Interact*, 2001, **2**(1): 71 - 76
- [15] Anita M, Ranieri C, Rodolfo Q. Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate *in vitro* according to a hierarchical model. *Journal of Cell Science*, 2000, **113**: 1161 - 1166
- [16] Arnold I C, Scott P B. Mesenchymal stem cell: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends in Molecular Medicine*, 2001, **7**(6): 259 - 264
- [17] Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelae F *et al.* Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells *in vitro*. *Exp Neurol*, 2000, **164**: 247 - 256
- [18] Ichiro S, David C, Darwin J. BMP-6 enhances chondrogenesis in a subpopulation of human marrow stromal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, **284**: 411 - 418
- [19] Manas K M, Eunice W, Elisabeth A M. BMP-2 and BMP-9 Promote Chondrogenic Differentiation of Human Multipotential Mesenchymal Cells and Overcome the Inhibitory Effect of IL-1. *Journal of Cellular Physiology*, 2001, **189**: 275 - 284
- [20] FU W Y (傅文玉), LU Y M (路艳蒙), PIAO Y (朴英杰). Culture and pluripotentiality of human marrow mesenchymal stem cells. *Chinese Journal of Hematology (中华血液学杂志)*, 2002, **23**(4): 202 - 204
- [21] Tippi C, Mackenzie, Alan W F. Human mesenchymal stem cells persist, demonstrate site-specific multipotential differentiation, and are present in sites of wound healing and tissue regeneration after transplantation into fetal sheep. *Blood Cells, Molecules, And Diseases*, 2001, **27**(3): 601 - 604
- [22] Horwitz E M, Prockop D J, Fitzpatrick L A *et al.* Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*, 1999, **5**: 309 - 313

- BMP-2-producing murine stromal cell line induces heterotopic and orthotopic bone formation in rodents. *J Orthopaedic Res*, 1998, **16**(3): 330 - 339
- [24] Majumdar M K , Thieda M A , Mosea J D *et al.* Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells(MSCs) and stromal cells. *J Cell Physiol* , 1998 , **176** :186 - 192
- [25] Omer N K , Stanton L G , Brenda W C *et al.* Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cell and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* , 2000 , **18** (2) : 307 - 316
- [26] YANG J (杨吉成) , SHENG W (盛伟华) , LI L (李立娥) *et al.* Study on biological properties of hemopoiesis-supporting function and others of human bone marrow stromal cells. *Journal of Cellular and Molecular Immunology*(细胞与分子免疫学杂志) , 2001 , **17** (1) : 41 - 45
- [27] WANG J (王金福) , Harrington J , McNiece I K. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cell layer on expansion and differentiation of hematopoietic stem cells from cord blood. *Journal of Zhejiang University (Science Edition)* (浙江大学学报理学版) , 2003 , **30** : 65 - 70
- [28] Lazarus H , Curtin P , Devine S *et al.* Role of mesenchymal stem cells (MSC) in allogeneic transplantation : Early phase I clinical results. *Blood* , 2000 **96** : 392a

Advances of Studies on Mesenchymal Stem Cells

QIU Li-Yan* WANG Jin-Fu

(College of Life Science , Zhejiang University , Hangzhou 310012 , China)

Abstract Bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) are defined as pluripotent cells which have high self-renewal capacity and multipotentiality for differentiation. Because of their characteristics of supporting hematopoiesis , multipotentiality for differentiation and their possible use for both cell and gene engineerings , MSCs will have important value in clinic use.

Key words mesenchymal stem cells (MSCs) , expansion , differentiation

Received : 09-16-2002

* Corresponding author. Tel : 86-571-88272002 ; E-mail : qiuliyang2002@163.com