

# 微囊化干细胞及其应用研究进展

叶莉<sup>1</sup>, 王士斌<sup>1,2</sup>

1 华侨大学生物工程与技术系, 厦门 361021

2 华侨大学生物材料研究室, 厦门 361021

**摘要:** 干细胞极强的自我更新能力和多向分化潜能使其可以成为绝佳的种子细胞来源, 用于各种疑难疾病的治疗。微胶囊不仅可以为细胞提供三维生长微环境, 而且具有良好的免疫隔离性能和生物相容性。微囊化干细胞技术为干细胞大规模、高活性体外培养及长期保存提供了新的技术支持, 为细胞移植疗法开辟了新途径。以下首先简述了微囊化技术的发展情况, 然后介绍了目前用于微囊化干细胞的材料、制备方法及其免疫隔离作用, 重点阐述了近年来微囊化各种不同类型干细胞的研究和应用进展。最后, 提出目前微胶囊化干细胞的问题所在并对此技术进行展望。

**关键词:** 干细胞, 微囊化, 免疫隔离, 细胞移植

## Progress in microencapsulation of stem cells

Li Ye<sup>1</sup>, and Shibin Wang<sup>1,2</sup>

1 Department of Biological Engineering and Technology, Huaqiao University, Xiamen 361021, China

2 Laboratory for Biomaterials, Huaqiao University, Xiamen 361021, China

**Abstract:** For the regenerative therapy of refractory diseases, stem cells have become an excellent source of seed cells due to their strong self-renewal and multi-differentiation abilities. Microcapsules can provide a three-dimensional growth environment with a good immunoisolation and biocompatibility for cells, and the microencapsulation of stem cells provides a new technical support for large-scale cell culture with high activities *in vitro* and long-term preservation, consequently opening up a new alternative for cell transplantation. In this review, we first outlined the development of microencapsulation, then introduced the present materials and methods for the microencapsulation of stem cells and its immunoisolation, and discussed the progress in microencapsulation technology, various types of stem cell used in recent years in details. Finally, we addressed perspectives of stem cell microencapsulation technology.

**Keywords:** stem cell, microencapsulation, immunoisolation, cell transplantation

干细胞是一类具有自我更新、高度增殖能力和分化潜能的特殊细胞群, 按干细胞所处的发育阶段不同可分为胚胎干细胞 (Embryonic stem cell, ESC)

和成体干细胞 (Adult stem cell, ASC)。干细胞经体外长期培养后, 仍具有增殖能力并能保持其未分化状态, 其中胚胎干细胞具有全能性, 可定向诱导分

**Received:** February 8, 2010; **Accepted:** May 24, 2010

**Supported by:** National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2006AA02A118), National Natural Science Foundation of China (No. 30370415), Natural Science Foundation Project of Fujian Science and Technology Committee (Nos. C0710034, 2009J0125).

**Corresponding author:** Shibin Wang. Tel/Fax: +86-592-6162326; E-mail: sbwang@hqu.edu.cn

国家高技术研究发展计划 (863 计划) (No. 2006AA02A118), 国家自然科学基金 (No. 30370415), 福建省自然科学基金 (Nos. C0710034, 2009J0125) 资助。

化为机体各个胚层的细胞,包括来自外胚层的上皮细胞和神经细胞,中胚层的造血干细胞和内胚层的肝细胞等。成体干细胞是多能或单能干细胞,通常只能发展成特定种类的细胞或组织<sup>[1]</sup>。干细胞的这些生物学特性,使其可作为种子细胞用于治疗各种疾病,解决当今细胞移植所面临的供体不足问题。微胶囊是利用天然的或合成的高分子材料作为囊膜壁壳,将药物、生物活性物质或活细胞包裹在内的一种球状微型容器。微囊化使得酶等生物大分子和细胞不能从微囊中逸出,而小分子的物质、培养基的营养物质可以自由出入半透膜,达到催化或培养的目的。微囊化除了可为干细胞生长提供良好的三维微环境,保证干细胞的体外大规模培养外,还可利用选择透过性膜将移植植物与宿主免疫系统隔离,有效地避免异体移植过程中的免疫排斥反应。微囊化干细胞技术已成为目前细胞移植的热点,具有广阔的应用前景<sup>[2]</sup>。

## 1 微囊化细胞概述

### 1.1 发展

1964年,加拿大学者Chang等<sup>[3]</sup>首次提出人工细胞的概念,即将活细胞用具有良好生物相容性的半透膜包裹形成微胶囊。1980年,Lim和Sun<sup>[4]</sup>用海藻酸钠-多聚赖氨酸-海藻酸钠(Alginate-polylysine-alginate, APA)微囊包埋大鼠胰岛治疗实验性糖尿病,标志着微囊化细胞移植技术的确立。此后,各国学者对微囊化组织细胞移植技术进行了广泛研究,主要集中于胰岛、肾上腺髓质嗜铬细胞、肝细胞、甲状旁腺细胞、甲状腺细胞等<sup>[5]</sup>。近年来,被医学界称为“万用细胞”的干细胞,因其具有自我复制能力和极强的可塑性等特点,受到了广泛关注,并且干细胞的增殖和分化与其所处的微环境密切相关<sup>[6]</sup>。因此,随着干细胞研究的升温,微囊化干细胞技术的研究也逐渐深入。2001年,Magyar等<sup>[7]</sup>首次成功应用海藻酸盐微囊化小鼠胚胎干细胞大量扩增拟胚体。

### 1.2 材料与制备方法

目前最常用的制备微囊化干细胞的材料是海藻酸钠,海藻酸钠是从天然褐藻中提取的水溶性聚醛

酸盐,是一种聚阴离子聚合物。一些囊材仅由海藻酸盐形成微球<sup>[8-9]</sup>,而大部分囊材则是利用聚电解质络合原理,将海藻酸盐与聚阳离子反应,在生理条件下于活细胞周围形成包膜<sup>[10-11]</sup>。目前发展较为成熟的是APA微囊,高纯度的海藻酸钠制成的APA微囊生物相容性好,稳定性增加,扩散通透性降低,可有效保护被移植细胞免受宿主免疫反应影响<sup>[12]</sup>。但多聚赖氨酸价格昂贵,限制了其广泛应用,有研究表明可采用价格低廉的壳聚糖替代多聚赖氨酸制成海藻酸钠-壳聚糖-海藻酸钠(Alginate-chitosan-alginate, ACA)微囊<sup>[13]</sup>。壳聚糖分子链上大量的伯氨基可与海藻酸钠的羧基形成聚电解质膜,成膜性较好。除了海藻酸钠,用于微囊化干细胞的聚合材料还有琼脂糖<sup>[14]</sup>、全氟化碳<sup>[15]</sup>、聚乙二醇水凝胶<sup>[16]</sup>和一些其他合成材料<sup>[17]</sup>等。

根据微胶囊性质、囊壁形成的机制和成囊条件,微囊的制备方法可分为物理法、化学法、物理化学法。而微囊化干细胞的方法主要采用气流喷射法和高压静电法,气流喷射法是将细胞-海藻酸钠混悬液置于注射器中,在一定气压下,使其经适宜的针头流出时被同方向的气体吹落,滴入氯化钡或氯化钙溶液中反应形成凝胶,此法工艺较为简便,但制备的微囊粒径较大,表面光滑圆整度不高;高压静电法原理是使带负电的阴离子型聚合物与带正电的阳离子型聚合物通过静电相互作用形成微囊,制备出的微囊粒径较小,机械强度高且微囊表面光滑圆整,不易引起细胞增生和纤维母细胞聚积,多用于实验研究<sup>[18]</sup>。

### 1.3 微囊的免疫隔离作用

包裹细胞的微囊膜具有选择通透性,该膜对各种免疫细胞、免疫球蛋白分子和补体蛋白具有良好的隔离作用。细胞微囊化可排除细胞移植中出现的宿主与移植植物之间的双向排斥作用,从而使能分泌生物活性物质的细胞在移植后得以存活。

在同种移植中,微囊提供的物理隔离有效防止囊内细胞和宿主免疫细胞之间的直接接触,使移植植物存活。张梅等<sup>[19]</sup>对海藻酸钠/氯化钡微囊在大鼠同种异体胰岛移植中免疫隔离效应研究表明,微囊化胰岛移植组与游离胰岛移植组相比,糖尿病大鼠胰

岛平均存活时间明显延长, 在移植 48~72 h 后, 糖尿病大鼠的降血糖功能有明显增强。异种移植时, 微囊能防止抗体和补体片段的接触, 延长移植物寿命。Vériter 等<sup>[20]</sup>研究表明包埋猪胰岛微胶囊植入大鼠皮下无免疫和炎症反应发生, 且胰岛在无免疫抑制剂的作用下能存活并维持其细胞功能达 60 d。

## 2 微囊化干细胞研究进展

### 2.1 微囊化胚胎干细胞

胚胎干细胞源于哺乳动物囊胚内细胞团和桑椹胚之前的早期胚胎, 广义上讲, 还包括由恶性畸胎瘤组织分离建系的胚胎癌细胞。胚胎干细胞是一种高度未分化的全能干细胞, 在体外特定的条件下, 能保持未分化状态并无限增殖, 当给予适宜的微环境, 能诱导分化成体动物的所有组织和器官。

微囊化干细胞研究中关于胚胎干细胞的研究较早, 各国学者的研究为细胞移植疗法开辟了新的途径。孙志杰等<sup>[21]</sup>用高压静电法制备 APA 微囊包裹绿色荧光蛋白标记的小鼠 ESCs, 并观察 ESCs 在微囊中分化形成拟胚体的可行性, 结果表明单个 ESC 在微囊中可以形成拟胚体, 拟胚体具有正常的分化能力。王秀丽等<sup>[22]</sup>也成功地利用 APA 微胶囊包埋胚胎干细胞, 从而证明了 APA 微胶囊能为胚胎干细胞提供特殊的体外生长微环境并维持其未分化状态。Sakai 等<sup>[14]</sup>利用喷嘴技术制备了一种带有中空结构的新型琼脂糖微胶囊, 用这种微胶囊包埋的胚胎干细胞可以自我聚集生长, 并形成球形拟胚状体, 表明其在组织工程及细胞治疗方面具有应用潜能。

利用胚胎干细胞向肝细胞的分化潜能可把微囊化 ESCs 应用于生物人工肝和肝细胞移植。Fang 等<sup>[23]</sup>研究了源于 ESCs 的胚状体用海藻酸钠微球封装后在外源性生长因子的刺激诱导下分化为肝细胞的分化潜能。实验结果表明此胚状体分泌白蛋白和尿素。免疫荧光分析显示其定向诱导分化细胞在第 14 天表达白蛋白和细胞角蛋白, 且 RT-PCR 检测发现细胞表达胎甲球蛋白、白蛋白、细胞角蛋白-18 和酪氨酸转氨酶等肝细胞表达的蛋白。Maguire 等<sup>[24]</sup>通过改变海藻酸微胶囊的主要制备条件参数得到微囊化 ESCs, 其在上皮细胞钙粘蛋白的调节下有分化

为肝细胞的潜能。

Ferreira 等<sup>[25]</sup>用葡聚糖水凝胶包封人 ESCs, 并用血管内皮生长因子 (VEGF) 诱导分化, 发现与自然分化的 ESCs 相比, 微囊化 ESCs 表达的血管标记物 VEGF 受体含量上升 20 倍, 破囊后, 把细胞转至条件培养基培养诱导细胞向血管分化, 结果获得血管细胞的数量多于相同培养条件下的自然分化的 ESCs, 表明微胶囊化 ESCs 能成为大量血管细胞特别是血管内皮细胞的来源, 应用于组织工程和再生医学。

另外, Hwang 等<sup>[26]</sup>把微囊化 ESCs 应用于骨组织工程中。他们用海藻酸钠水凝胶包封未分化鼠 ESCs 后, 前 3 天, 培养在体积分数 50% HepG2 细胞条件培养基中, 之后用含维生素 C、 $\beta$ -甘油和地塞米松的成骨质培养基以促进其向成骨细胞分化, 在微重力旋转细胞培养生物反应器中培养, 形态学表征、成骨质细胞系的表型及基因分析和矿化钙/磷酸盐的沉积均显示了三维矿化的结构的生成。这一生物过程为骨组织工程中骨形成提供了一个可应用的高效自动化培养体系。

微囊化 ESCs 的报道较多地限于体外研究, 但目前体内研究也得到了人们的关注。如 Dean 等<sup>[27]</sup>报道人 ESCs 和鼠 ESCs 用微囊包埋后, 分别植入小鼠体内, 植入后 4 周和 3 个月回收微囊, 对 ESCs 细胞形态、活性和基因表达情况进行分析。研究表明, 微囊化鼠 ESCs 在体内聚集生长, 人 ESCs 表达内胚层的标记物甲胎蛋白, 而鼠 ESCs 表达外胚层标记物, 微囊微环境对人工胚胎干细胞是否存在不利的影响还有待于进一步深入研究。

### 2.2 微囊化成体干细胞

成体干细胞存在于各种组织的特定位置上, 是一类成熟较慢但能自我维持增殖的未分化的细胞, 成体干细胞是一种多能干细胞, 可以分化转变为该器官内任何类型的细胞。与胚胎干细胞相比, 成体干细胞具有来源丰富、取材简便、易分离纯化、成瘤的可能性小且可自体移植、克服伦理道德问题等优点<sup>[28]</sup>, 但其增殖能力有限, 可作为细胞移植疗法的备选材料。

目前已成功微囊化的成体干细胞的种类繁

多, 包括间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs)<sup>[29-31]</sup>、造血干细胞<sup>[32]</sup>、骨髓质干细胞<sup>[33]</sup>、神经干细胞等<sup>[34]</sup>。其中骨髓间充质干细胞 (Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 作为细胞移植工程种子细胞是当今微囊化研究的热点。Ma 等<sup>[28]</sup>报道用海藻酸盐微囊化 BMSCs, 并用地塞米松和转化生长因子诱导囊内 BMSCs 向软骨细胞分化, 体外培养 2 周后, 观察到有临床意义上的透明软骨形成, 细胞周围有 2 型胶原蛋白表达, RT-PCR 结果表明囊内形成软骨细胞和肥大软骨细胞。Nuttelman 等<sup>[31]</sup>用聚乙二醇微囊化人 BMSCs, 并进行微囊化人 BMSCs 分化成骨细胞实验研究。体外培养 4 周后, 经 RT-PCR 检测发现囊内人 BMSCs 未分化, 加入成骨细胞分化诱导介质, 1 周后检测到微囊化人 BMSCs 释放骨结合素, 骨桥蛋白和碱性磷酸酶以及矿化基质形成。Chan 等<sup>[35]</sup>报道采用胶原蛋白微囊包裹人 MSCs, 添加不同生长因子的诱导培养基在体外分别诱导微囊化人 MSCs 向成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞分化, 免疫组化染色方法检测到微囊化的人 MSCs 能表达各种诱导分化细胞的标志性蛋白, 植入小鼠体内微囊化人 MSCs 仍保持细胞活力。表明微囊化的 MSCs 仍具有多向分化潜能, 可用于临床组织修复。

BMSCs 在骨、软骨和肌腱损伤的修复方面研究较深入, 如上所述植入微囊化 BMSCs 可促进成骨和软骨的形成, 但在向肝细胞诱导分化的条件和机制的研究刚刚起步。Liu 等<sup>[36]</sup>把裸 MSCs 细胞、微囊化 MSCs 植入被切除 90% 肝脏的小鼠体内, 14 d 后发现小鼠存活率分别为 25% 和 91%。不同于裸细胞, 移植后的微囊化 MSCs 可以长期生长, 且它们分泌的肝营养因子能进入肝脏促进肝再生, 随培养时间增加, MSCs 会向肝实质细胞样细胞转化, 表明微囊化 MSCs 的分化与其移植部位和生长环境相关。

Zhang 等<sup>[29]</sup>分别以纯化海藻酸钠 (PSA) 和海藻酸钠 (SA) 为囊材, 制备载 MSCs 的海藻酸钠-聚赖氨酸微囊并对 2 种微囊的破损率、体内移植试验不同时间点回收微囊的完整性和囊周纤维化程度等安全性的问题进行比较。结果表明 PSA 组比 SA 组制备的微囊粒径更加均匀, 囊内细胞活性更高。SD

大鼠体内移植试验显示, 移植微囊后的大鼠均生长良好, SA 组回收微囊约 25% 破损, 而 PSA 组的破损率小于 10%。同时, PSA 组囊周纤维化程度低于 SA 组, 移植 4 周后回收的微囊形态完整, 仅个别破损的微囊有纤维化现象。因此, 采用纯化海藻酸钠制备微囊化细胞, 细胞存活率高, 生物相容性好。此外, 他们课题组还以壳聚糖为囊材来制备微囊化 MSCs 并优化了制备工艺<sup>[13]</sup>。本课题组的实验结果也表明以壳聚糖为壁材包裹的载 MSCs 微囊表面光洁, 球形度好, 具有较好的生物相容性 (结果将另文发表)。

微囊化成体干细胞还应用于其他医学领域如王璞慧等<sup>[33]</sup>用 APA 微囊包裹人牙髓干细胞, 植入小鼠腹腔内 6 周后取材, RT-PCR 方法检测到牙本质基质特异性蛋白-牙本质涎磷蛋白的表达, 表明 APA 微囊包裹的牙髓干细胞可以形成牙本质基质, 可用于组织工程牙本质的构建。孙燕<sup>[34]</sup>成功应用包裹在 APA 微囊中的神经干细胞诱导类胚体定向分化为神经样细胞, 且实验结果表明通过微囊诱导的方法可明显提高细胞的分化率。

### 2.3 微囊化基因工程干细胞

随着转基因技术的迅速发展, 人们开始尝试以微囊作为转基因干细胞的免疫隔离和运载工具, 利用基因重组干细胞产生的特定的代谢产物来调节机体生理功能, 治疗相关疾病。Zhang 等<sup>[37]</sup>报道微囊化碱性磷酸酶基因 (Alkaline phosphatase gene, SEAP) 转染的小鼠 ESCs, 微囊包裹的小鼠 ESCs 分泌 SEAP 量逐渐增加, 达到最高值后保持稳定水平。Ding 等<sup>[38]</sup>报道 APA 微囊包裹转骨形态发生蛋白-2 基因 (BMP-2) 转染的 MSCs 细胞, 结果表明微囊化转基因干细胞生长良好, 能持续分泌 BMP-2 蛋白并促进干细胞向成骨细胞分化, 将转 BMP-2 基因的 MSCs 细胞移植入宿主体内, 可用于治疗骨折和骨缺损等。Babister 等<sup>[39]</sup>将转 Sox-9 基因的人间质祖细胞, 用微囊包裹后移植入宿主体内, 可以促进软骨结构的形成, 预示其有用于治疗骨折和骨缺损等疾病的前景。

### 2.4 共微囊化模式研究

干细胞分化的特异性是其自身特性和微环境共

同作用的结果, 移植的干细胞在局部微环境中能重新编程, 分化成与其周围细胞生物学特性相似的细胞。共微囊化则可以利用其他细胞分泌的细胞因子促进干细胞分化, 增加细胞间信号传导。Liu 和 Chang<sup>[40]</sup>将共微囊化 BMSCs 和肝细胞植入小鼠体内, 研究结果显示, 干细胞的存在可以延长肝细胞的存活时间并且提高肝细胞的功能, 降低受试小鼠体内的氨浓度及血胆红素水平。最近, Shi 等<sup>[41]</sup>也对 BMSCs 和肝细胞进行共微囊化研究, 体外实验表明共微囊化组比单独微囊化肝细胞组的肝细胞存活率增加, 白蛋白和尿素分泌功能明显增强, 体内实验表明共微囊化组对小鼠急性肝衰竭具有更显著的治疗作用。但是, 关于共微囊化研究目前报道较少, 很多仅限于共培养阶段。在之前微囊化工作的基础上<sup>[42]</sup>, 我们目前正在试图共微囊化 BMSCs 和小鼠胰岛  $\beta$  细胞用于治疗实验性糖尿病小鼠。

### 3 问题及展望

微囊化干细胞技术利用微胶囊包埋各种类型的干细胞, 拓宽了微囊化人工细胞技术包埋细胞的类型。微胶囊具有的选择性生物半透膜能保护干细胞免受各种免疫反应的干扰, 并且抵抗外来的机械力及摩擦力等, 给干细胞的生长提供了良好的生存微环境。干细胞的极强自我更新和多向分化潜能特征使其可以广泛地应用于各种难治性疾病的治疗, 微囊化干细胞技术为干细胞体外高活性、大规模培养及长期保存提供了新的技术支持, 可为细胞移植提供来源广泛、价格低廉的种子细胞, 将在医学领域具有广阔的应用空间。但当前该领域尚处于研究阶段, 存在的一些问题亟待解决: 1) 目前微囊化干细胞移植技术更多停留在体外研究的水平, 体内研究仅限于动物实验阶段, 且关于微囊化干细胞移植到体内后的生长及分化或信号连接、调控研究较少, 微囊的回收效率、破损率等安全性的问题的研究缺乏, 离临床应用尚有一段距离。2) 动物实验时间相对较短, 缺乏对移植后微囊和囊内干细胞在宿主体内最终归宿及可能造成的不良后果的深入研究。3) 对干细胞分化的具体机制尚不明晰, 用于移植干细胞的数量、途径和时机等还未明确, 有待于进一步优化。

### REFERENCES

- [1] Hipp J, Atala A. Sources of stem cells for regenerative medicine. *Stem Cell Rev*, 2008, **4**(1): 3–11.
  - [2] Paul A, Ge Y, Prakash S, *et al.* Microencapsulated stem cells for tissue repairing: implications in cell-based myocardial therapy. *Regener Med*, 2009, **4**(5): 733–745.
  - [3] Chang TMS. Semipermeable microcapsules. *Science*, 1964, **146**(3643): 524–525.
  - [4] Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science*, 1980, **210**(4472): 908–910.
  - [5] Ghidoni I, Chlapanidas T, Bucco M, *et al.* Alginate cell encapsulation: new advances in reproduction and cartilage regenerative medicine. *Cytotechnology*, 2008, **58**(1): 49–56.
  - [6] Hwang NS, Kim MS, Sampattawmich S, *et al.* Effects of three-dimensional culture and growth factors on the chondrogenic differentiation of murine embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2006, **2**: 284–291.
  - [7] Magyar JP, Nemir M, Ehler E, *et al.* Mass production of embryoid bodies in microbeads. *Ann NY Acad Sci*, 2001, **944**: 135–143.
  - [8] Abbah SA, Lu WW, Chan D, *et al.* *In vitro* evaluation of alginate encapsulated adipose-tissue stromal cells for use as injectable bone graft substitute. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **347**(1): 185–191.
  - [9] Evangelista MB, Hsiong SX, Fernandes R, *et al.* Upregulation of bone cell differentiation through immobilization within a synthetic extracellular matrix. *Biomaterials*, 2007, **28**(25): 3644–3655.
  - [10] Yim EKF, Wan ACA, Le Visage C, *et al.* Proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cell encapsulated in polyelectrolyte complexation fibrous scaffold. *Biomaterials*, 2006, **27**(36): 6111–6122.
  - [11] Chayosumrit M, Tuch B, Sidhu K. Alginate microcapsule for propagation and directed differentiation of hESCs to definitive endoderm. *Biomaterials*, 2010, **31**(3): 505–514.
  - [12] Murua A, Portero A, Orive G, *et al.* Cell microencapsulation technology: towards clinical application. *In J Control Release*, 2008, **132**(2): 76–83.
  - [13] Zhang WJ, Li BG, Zhang C, *et al.* Preparation and process optimization of mesenchymal stem cells in alginate-chitosan microcapsules. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2007, **23**(9): 864–866.
- 张武杰, 李保国, 张超, 等. 载间充质干细胞海藻酸钠-壳聚糖微胶囊的制备及工艺优化. *细胞与分子免疫学杂志*, 2007, **23**(9): 864–866.

- [14] Sakai S, Hashimoto I, Kawakami K. Production of cell-enclosing hollow-core agarose microcapsules via jetting in water-immiscible liquid paraffin and formation of embryoid body-like spherical tissues from mouse ES cells enclosed within these microcapsules. *Biotechnol Bioeng*, 2008, **99**(1): 235–243.
- [15] Betz MW, Modi PC, Caccamese JF, *et al.* Cyclic acetal hydrogel system for bone marrow stromal cell encapsulation and osteodifferentiation. *J Biomed Mater Res A*, 2008, **86A**(3): 662–670.
- [16] Underhill GH, Chen AA, Albrecht DR, *et al.* Assessment of hepatocellular function within PEG hydrogels. *Biomaterials*, 2007, **28**(2): 256–270.
- [17] Gerecht S, Townsend SA, Pressler H, *et al.* A porous photocurable elastomer for cell encapsulation and culture. *Biomaterials*, 2007, **28**(32): 4826–4835.
- [18] Chen ET, Yang XY, Ye P, *et al.* Development of microencapsulated islet transplantation. *J Chin Rehabil Tissue Eng Res*, 2009, **13**(3): 561–565.  
陈儿同, 杨晓昀, 叶萍, 等. 微囊胰岛移植的实验研究进展. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, **13**(3): 561–565.
- [19] Zhang M, Liu C, Liu CP, *et al.* A preliminary observation on the immunoisolation effect of the microencapsulated SD rat islet grafts by barium-alginate membrane. *Cur Immunol*, 2005, **25**(3): 248–252.  
张梅, 刘超, 刘翠萍, 等. 海藻酸钠-氯化钡微囊在大鼠同种异体胰岛移植中免疫隔离效应的研究. *现代免疫学*, 2005, **25**(3): 248–252.
- [20] V riter S, Mergen J, Goebbels RM, *et al.* *In vivo* selection of biocompatible alginates for islet encapsulation and subcutaneous transplantation. *Tissue Eng Part A*, 2010, **16**(5): 1503–1513.
- [21] Sun ZJ, Luo GF, Li QW. Application of microencapsulation technology, a large number of amplified embryonic bodies. *China Anim Husb Vet Med*, 2005, **32**(3): 36–38.  
孙志杰, 罗桂芬, 李青旺. 应用微囊化技术大量扩增拟胚体. *中国畜牧兽医*, 2005, **32**(3): 36–38.
- [22] Wang XL, Wang W, Ma J, *et al.* Microenvironment effect of APA microcapsule on embryonic stem cell proliferation and differentiation. *Acta Physiol Sin*, 2005, **57**(6): 766–771.  
王秀丽, 王为, 马娟, 等. APA 微囊微环境影响胚胎干细胞增殖分化的体外研究. *生理学报*, 2005, **57**(6): 766–771.
- [23] Fang S, Qiu YD, Mao L, *et al.* Differentiation of embryoid-body cells derived from embryonic stem cells into hepatocytes in alginate microbeads *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, **28**(12): 1924–1930.
- [24] Maguire T, Davidovich AE, Wallenstein EJ, *et al.* Control of hepatic differentiation via cellular aggregation in an alginate microenvironment. *Biotechnol Bioeng*, 2007, **98**(3): 631–644.
- [25] Ferreira LS, Gerecht S, Fuller J, *et al.* Bioactive hydrogel scaffolds for controllable vascular differentiation of human embryonic stem cells. *Biomaterials*, 2007, **28**(17): 2706–2717.
- [26] Hwang YS, Cho J, Tay F, *et al.* The use of murine embryonic stem cells, alginate encapsulation, and rotary microgravity bioreactor in bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2009, **30**(4): 499–507.
- [27] Dean SK, Yulyana Y, Williams G, *et al.* Differentiation of encapsulated embryonic stem cells after transplantation. *Transplantation*, 2006, **82**(9): 1175–1184.
- [28] Qiu LY, Wang JF. Advances of studies on mesenchymal stem cells. *Chin J Biotech*, 2003, **19**(2): 136–140.  
邱丽燕, 王金福. 骨髓间充质干细胞的研究进展. *生物工程学报*, 2003, **19**(2): 136–140.
- [29] Zhang WJ, Li BG, Zhang C, *et al.* Biocompatibility and membrane strength of C3H10T1/2 cell-loaded alginate-based microcapsules. *Cytotherapy*, 2008, **10**(1): 90–97.
- [30] Ma HL, Chen TH, Ho LLT, *et al.* Neocartilage from human mesenchymal stem cells in alginate: implied timing of transplantation. *J Biomed Mater Res A*, 2005, **74A**(3): 439–446.
- [31] Nuttelman CR, Tripodi MC, Anseth KS. *In vitro* osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells photoencapsulated in PEG hydrogels. *J Biomed Mater Res A*, 2004, **68A**(4): 773–782.
- [32] Fujimoto N, Fujita S, Tsuji T, *et al.* Microencapsulated feeder cells as a source of soluble factors for expansion of CD34(+) hematopoietic stem cells. *Biomaterials*, 2007, **28**(32): 4795–4805.
- [33] Wang YH, Wang WY, Jia Z. Study of the capability of APA-microencapsulated dental pulp stem cells on generating dentin. *J Tianjin Med Univ*, 2006, **12**(4): 548–550.  
王瑛慧, 王万永, 贾智. APA 微囊包裹的牙髓干细胞成牙本质作用的研究. *天津医科大学学报*, 2006, **12**(4): 548–550.
- [34] Sun Y. Study on differentiation of primordial germ cells into neuronal cells. *J Hainan Med College*, 2009, **15**(7): 705–707.  
孙燕. 小鼠原始生殖细胞定向分化为神经样细胞的研究. *海南医学院学报*, 2009, **15**(7): 705–707.
- [35] Chan BP, Hui TY, Yeung CW, *et al.* Self-assembled collagen-human mesenchymal stem cell microspheres for regenerative medicine. *Biomaterials*, 2007, **28**(31):

- 4652-4666.
- [36] Liu ZC, Chang TMS. Preliminary study on intrasplenic implantation of artificial cell bioencapsulated stem cells to increase the survival of 90% Hepatectomized Rats. *Artif Cell Blood Sub*, 2009, **37**(1): 53-55.
- [37] Zhang XL, Xie YB, Koh CG, *et al.* A novel 3-D model for cell culture and tissue engineering. *Biomed Microdevices*, 2009, **11**(4): 795-799.
- [38] Ding HF, Liu R, Li BG, *et al.* Biologic effect and immunisolating behavior of *BMP-2* gene-transfected bone marrow-derived mesenchymal stem cells in APA microcapsules. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **362**(4): 923-927.
- [39] Babister JC, Tare RS, Green DW, *et al.* Genetic manipulation of human mesenchymal progenitors to promote chondrogenesis using "bead-in-bead" polysaccharide capsules. *Biomaterials*, 2008, **29**(1): 58-65.
- [40] Liu ZC, Chang TMS. Coencapsulation of hepatocytes and bone marrow cells: *in vitro* and *in vivo* studies. *Biotechnol Annul Rev*, 2006, **12**: 137-151.
- [41] Shi XL, Zhang Y, Gu JY, *et al.* Coencapsulation of hepatocytes with bone marrow mesenchymal stem cells improves hepatocyte-specific functions. *Transplantation*, 2009, **88**(10): 1178-1185.
- [42] Wang SB, Xu FH, He HS, *et al.* Novel alginate-poly (l-histidine) microcapsules as drug carriers: *in vitro* protein release and short term stability. *Macromol Biosci*, 2005, **5**(5): 408-414.



## 科学出版社科学出版中心生命科学分社新书推介

### 医学免疫学

西安交通大学研究生教育系列教材

袁育康 主编

开本: B5 营销分类: 医药卫生教材 装帧: 平装

ISBN 978-7-03-029329-9 ¥48.00 2010年11月出版

### 内容简介

本书是西安交通大学研究生院为配合研究生学位课程教学改革而组织编写的研究生系列教材之一,由国内7所医科大学和综合性大学医学院免疫学专业教师共同编写而成。在编写过程中,根据编者多年的免疫学教学经验及对研究生、本科生免疫学学习的了解,为减少与本科教材的重复,本书在内容的取舍上做了尝试,省略了在本科阶段已重点学习过的抗原、抗体、补体3个章节,免疫系统也仅作简要介绍。另考虑到自身免疫病的发病机制可以理解针对自身成分的过度的、不受控制的应答分别属于II、III、IV型超敏反应,故本书尝试将它与超敏反应合为1章,旨在突出在研究生学习阶段免疫学需掌握的重点。

本书各章重点突出,层次清晰,文字力求简洁通顺。结合研究生阶段的学习特点,全书在内容上既强调“三基”,又适当增加了现代免疫学最新进展及免疫学研究历史上的经典实验,以期学生能有所借鉴。

本书主要读者对象为医学院校基础及临床专业的研究生,也可供本科生、长学制医学生及有关专业临床医生作为参考书。



欢迎各界人士邮购科学出版社各类图书(免邮费)

邮购地址: 北京东黄城根北街16号 科学出版社 科学出版中心 生命科学分社 邮编: 100717

联系人: 周文字 (010-64031535)

网上订购: [www.dangdang.com](http://www.dangdang.com) [www.joy.com](http://www.joy.com) [www.amazon.cn](http://www.amazon.cn) [www.beifabook.com](http://www.beifabook.com)

更多精彩图书请登陆网站 <http://www.lifescience.com.cn>, 欢迎致电索要书目