干细胞森林有棵好靓的“中国树”

本报记者 佘惠敏

行进中国 精彩故事

每个故事都是时代印记

干细胞是热点研究领域。近10年间，我国干细胞研究成就斐然：培养出世界首只非胚胎来源的完整生命iPS（诱导多功能干细胞）鼠，世界上首次获得活体iPS克隆猪，发现评判干细胞“好坏”的分子标示，揭示体细胞逆转为多功能细胞的启动机制，用单倍体细胞开辟了新的干细胞来源……近几年不断涌现的“世界第一”，让中国干细胞成为一张闪亮的名片。

图① 中科院遗传发育所研究员戴建武（右）、副研究员陈冰（左）在实验室。 本报记者 佘惠敏摄

图② 同济大学校长裴钢（中）在指导学生。 资料照片

图③ 裴端卿研究组利用人尿液诱导形成多能干细胞，培养出牙样结构。 资料照片

应用：再生医学前景无限

让瘫痪的人起床行走，让皮肤细胞“转行”做人工肝……这些不是神话，而是我国干细胞科学家们正在进行的实验。

“理论上，所有组织都可能再生。”中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员戴建武说，干细胞是一种未充分分化、尚不成熟的细胞，具有再生各种组织器官的潜在功能，被称为“万用细胞”，是再生医学的核心成分。未来，当再生医学技术高度发达以后，我们可以用干细胞在体外制造各种有功能的组织和器官，像汽车换零件一样，为人体更换器官。

戴建武刚做完一份安全评估报告。今年1月中下旬，研究团队先后在3家临床医院进行了5例脊髓损伤修复手术，术后4周观察结果显示，未见相关不良反应。“这5例手术中，支架材料与干细胞移植的复合运用，利用电生理技术探测并手术清除会阻碍神经再生的瘢痕组织，都是世界上首次用于人体脊髓损伤修复手术。”

当然，清瘢和支架这两种技术都已在动物实验中获得成功。曾有一条比格犬，脊髓神经被切断了整整5毫米，毫无疑问地瘫痪了。之后，研究人员给它做手术，在它脊髓缺损处填上一种束状的滴有脊髓干细胞的白色生物材料——神经再生胶原支架，以引导神经再生。大约5个月后，奇迹出现，比格犬可以重新站起来走了。

像这样的小狗不只一条。戴建武团队在5个批次的170多条狗身上，做过修复各种类型脊髓损伤的试验，并在今年初开始了临床实验。

此前，国际上用干细胞修复人体脊髓损伤的尝试均未获成功。戴建武的新方案有望完成世界首例使瘫痪病人恢复运动或感知能力的临床试验，但奇迹能否出现，尚需一年的术后观察期。

实验中用到的支架材料是我国的独门绝活，有国际专利。从2003年回国起，戴建武就在做这类胶原支架材料，让它与干细胞技术结合，引导组织再生。“人体不同组织损伤后都会分泌生长因子，我们的胶原支架可与近10种生长因子结合，作为桥梁更好引导不同组织的再生。”

他们做过骨、心肌、膀胱、外周神经等多种组织再生的动物实验，其中活性骨材料已完成多中心临床实验。目前更具影响的是2006年由南京鼓楼医院副院长胡娅莉提出并被列入合作研究计划的课题“子宫内膜再生治疗不育症”。每月都会脱落再生一次的女性子宫内膜，看起来比复杂脆弱的中枢神经细胞再生简单，真做起来还是一波三折，足足花了好几年。

做大型动物实验时，猪牛羊三牲中，戴建武最先排除了猪。“因为猪是多胎，牛羊都是单胎，跟人更接近。”结果，因子宫太深难以达到损伤部位，羊的实验首先失败。接着失败的是牛。“实验发现牛不孕是因为子宫内膜太厚，与人的不孕原因相反。”最终，大型动物实验还是在猪身上获得了成功。

到临床实验阶段，难题又出现了：子宫内膜再生，需在特制的纸片状支架材料上，滴上病人自体骨髓干细胞，再放进子宫内。而人类子宫宫颈口仅6毫米孔径，怎么把材料放进去再展开？合作医院的临床专家想出了办法，把“纸片”卷成细圆筒插入后，用导尿管充水，就可以展开成球状贴住子宫壁了。

2013年至今，11例参与临床实验的患者已有6人怀孕，其中3人产下健康宝宝，其余3人待产。“这个课题是医院提出的，手术中技术难题也是他们解决的。这说明，再生医学的发展，需要科学家与医生的紧密协作。”戴建武说。

中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略先导专项支持了一大批干细胞与再生医学研究课题，如神经、心肌、骨、子宫内膜等重要组织的再生，以及干细胞治疗艾滋病、肝病、帕金森病等重大疾病的研究。

“目前关系人民健康问题的几种重大疾病，再生医学都可能提供解决方案。”中科院动物研究所副所长周琪表示，再生医学需要多专业人才的合作，“我国在大团队合作攻克重大项目上有独特优势，理应在干细胞领域获得更大突破，形成中国品牌”。

基础：全新领域大有作为

干细胞的研究历史并不短，欧美国家数十年前就在研究干细胞，早在1968年就开始了首例临床应用。但现代干细胞技术的几个关键突破都是在近10几年内获得，所以，干细胞是一个老名词，也是一个新领域。

“我国对干细胞的成规模研究，大约也就10来年的历史，但这10来年进步非常大。”中科院院士、同济大学校长裴钢说，近10年来，973计划、863计划、重大新药创制专项、国家自然科学基金等国家级的项目里均设置了干细胞方向。近10年间，我国干细胞研究人员增长近16倍，年发表论文数增长近17倍，论文总数仅次于美国位居世界第二，专利排名位居世界第三。

周琪也深有同感。他2003年从法国留学归来。“刚回国时，法国实验室水平高高在上，连实验室用的试剂都要从法国捎。现在，我们比原有水平高很多，甚至会让法国人感到羡慕。这种转换发生得非常迅速。”

回国10多年间，周琪团队取得多项世界级成果。他们曾用iPS细胞培育出多只具有繁殖能力的小鼠，这是人类历史上首次从非胚胎来源的细胞中获取的生命。此前，各国科学家一直无法证明iPS细胞能够像胚胎干细胞一样发育成完整健康的动物，这些小鼠漂亮地终结了大家对iPS细胞多功能性的质疑。周琪团队发表在《自然》杂志的这项成果，被《时代周刊》评为2009年世界医学十大突破，并在今年年初获得国家自然科学奖二等奖。此外，他们还开发出获得人类胚胎干细胞系的新方法，发现了能快速判断干细胞发育能力的分子标记，这些都是世界领先的突破。

现任中科院广州生物医药与健康研究院院长的裴端卿研究员，在国内率先建立了iPS技术平台，为我国在该领域的发展起到了引领作用。

早期研究中，iPS细胞诱导效率低、成功率不高是最大瓶颈。裴端卿团队的两个基础发现，将iPS细胞的成功率大幅度提高，并对iPS技术的完善与疾病治疗具有指导意义——

第一个发现是在培养基中加维生素C能大幅度提高成功率。裴端卿说，研究其作用机理时，他们发现维C调控了组蛋白去甲基化和降低衰老基因水平。这个发现移除了世界iPS细胞诱导研究的重要“路障”。

第二个成果是揭示了体细胞逆转为多能干细胞的启动机制。早期研究中，iPS起始细胞是间质成纤维细胞。“我以前一直研究细胞生物学，对细胞形态很敏感。在显微镜下观看，发现成纤维细胞经过几天后就变成上皮细胞的样子。”裴端卿就此推测间质细胞先转换为上皮细胞、再转换为iPS的转换规则。随后的实验不仅证实了这个规则，也为世界iPS研究开启了新方向。

“一个成纤维细胞要变成上皮细胞再变成iPS细胞，为什么不直接让上皮细胞变成iPS细胞？”依据这个原理，裴端卿团队作了很多尝试，比如将尿液中的上皮细胞成功转化为iPS细胞再分化成牙齿细胞，或直接将尿液上皮细胞变成神经干细胞。著名神经生物学家、美国科学院院士弗莱德·如斯提·盖奇对此评论说：“这是干细胞领域中的一大重要突破，尤其是利用病人尿液细胞在体外获得具有增殖能力和体内外分化能力的神经干细胞，在干细胞领域具有重要的价值。”

面对未来，裴端卿充满雄心：“这是一个很年轻的领域，也是最活跃的领域。非成熟领域的好处就是，我们可以跟发达国家站在同一起跑线，有弯道超车的可能。中国科学家在这个领域努力，肯定会有所作为。”

蓝图：同舟共济有容乃大

裴钢把干细胞的研究比作3个馒头，并强调三者之间的协作。“基础研究是第一个馒头，转化研究是第二个馒头，应用研究是第三个。要想吃饱饭，3个馒头一个不能少。”

这与周琪的“大树论”异曲同工。

“干细胞研究是一棵大树，基础原理研究是它的根系，核心技术突破是它的树干，最终的产品和治疗方案就是它的枝叶和果实。”周琪说，“干细胞研究是一个庞大课题，从基础到技术、从材料到设备，都应该具备自主知识产权，所以也就应该吸收各专业的人才参与。”

不同专业的协作，让重大成果时时涌现。最近的一个例子出现在今年3月5日，国际顶尖的干细胞权威杂志《细胞—干细胞》用封面文章刊发重要成果，发现“RNA分子上m6A甲基化修饰”的形成受到microRNA的调控，并且参与促进诱导多能性干细胞的形成。该成果由中科院动物所周琪、北京基因组所杨运桂和遗传与发育所王秀杰3个研究组合作完成，整合了他们各自在干细胞、RNA修饰和生物信息学方面的研究优势，是一个开创性突破。

参与干细胞研究的团队，来自生物、基因、纳米材料、近代物理、化学、力学、动物、药物等多类研究所和一些临床医院。这样庞杂的资源，要整合起来，显然需要不拘一格的体制机制突破。

裴端卿负责的广州健康院就出了这么一个破格的例子。

2010年末，广州健康院聘请的西班牙学者米格尔·艾斯特班被科技部批准担任一个973项目的首席科学家，这是非华裔外国人首次成为中国重大科研项目的首席科学家。

“科学探索需要多样化思维，引进各国人才有助于中国的强大。”裴端卿说，“科技部的支持，给我们开了创新的绿灯。”

这种充满包容的协作精神，是我国干细胞研究领域的“传统特色”。

“干细胞从2000年一路走来，有国家的大力支持，也有很多机制体制创新。”裴钢回忆说，本世纪初，在国家重大科研项目较少时，干细胞并未立项，是在其他项目名下获得了资金和发展。“干细胞早年并不是一个独立的国家重大科学计划，但发育生殖专家组一直都把干细胞作为发育生殖的重要内容，在‘发育与生殖研究’这个重大计划中容纳了干细胞的工作。”为此，裴钢常笑称自己是半路转行的干细胞“票友”。

裴钢当时是发育生殖重大科学研究计划专家组的组长，裴端卿、周琪等很多干细胞研究专家，当年都是这个专家组的成员。当干细胞研究与发育生殖研究计划分开后，两个研究计划专家组的成员们也经常互相沟通。“每次开会都像回家一样，大家非常高兴地一起讨论问题。”

“创新来自包容和团结。”作为中国干细胞领域的创建者和领头人之一，裴钢对未来充满信心，“判断一个领域在科学上的发展前景，一是看该领域是否有大量年轻人进入，年轻人辈出的领域，就有前途、希望和成果；二是看该领域是否有宽阔胸怀，能否吸纳不同专业学科的人才。中国干细胞研究，吸纳了大量不同学科背景的年轻人才，做到了同舟共济、有容乃大，前景必将一片光明。”

补上政策法规的短板

采访中，几位专家都不约而同地提到，我国干细胞前沿研究处于国际前列，但由于相关监管政策法规的滞后和缺位，临床应用研究进展缓慢。

我国对干细胞治疗各种疾病的研究，尤其是那些在大型动物实验中已经取得良好效果的研究，为什么不尽快开展临床实验，也去占领制高点？这是因为我国干细胞临床管理法规的滞后导致iPS等最具潜力的前沿干细胞技术还不能投入临床试验。这在当前是我国干细胞研究的最大短板，必须尽快接上。

采访札记

或许，对干细胞临床研究的限制与干细胞治疗乱象有关。事实上，目前除了造血干细胞治疗血液疾病以外，中国卫计委没有批准任何一家医疗机构用干细胞临床治疗任何一种疾病，但非法的干细胞治疗依然遍地开花。单纯的限制不能减少乱象，反而会影响正常的科研进度。临床应用可以验证基础研究路线是否可行，二者本可相互促进，绑住一条腿的结果，是另一条腿也跑不好。

据了解，国家卫计委即将公布关于干细胞临床试验的管理规定，并会鼓励各地出台细化管理条例。这个短板有望很快补上。我们期待相关规定尽快出台，让干细胞临床试验在必要的监管下有序进行。不急功近利，也不谨小慎微，科学的态度，才是人类探索未知的最重要凭仗。

中国梦 我的梦

乡村『中医』

本报记者 刘成 通讯员 刘伟

出生于中医世家，19岁独立行医，通过自考取得执业医师资格，年近半百依然挑灯研习传统中医理论——山东省胶州市中云街道办事处黄埠岭村乡医赵敬龙坚守基层医疗岗位28年，在默默奉献中追寻着自己的“中医梦”。

赵敬龙祖父曾是胶州当地颇有名望的中医。赵敬龙自小在祖父身旁耳濡目染，深受传统中医学熏陶，对中医的望闻问切及疗效产生了浓厚兴趣。他平日里随祖父辨别、加工中药，熟读中医古籍经典。1988年高中毕业后，赵敬龙踏上了行医路。

3月28日上午，记者来到黄埠岭村第二卫生室。不大的诊室里，几位候诊村民正在跟老赵拉着家常，气氛轻松愉悦，不太像个医院。

肖克胜家住胶北办事处，虽然距此10余里，但从2010年便一直来这看病。他告诉记者，像他一样慕名前来看病的，每天能来好几拨。“大家除了信赖赵大夫的医术，更多的是看中他的医德。”

无论刮风下雨还是天寒地冻，只要病人需要，赵敬龙总是随叫随到。2010年3月，肖克胜因染发剂过敏，头肿了一大圈，眼睛也睁不开，等到深夜时，实在忍受不了，便拨通了赵敬龙的电话。

“赵大夫接到电话后二话没说，备好可能用到的药品，骑着摩托车直奔过来。”当时的情景肖克胜记忆犹新，赵敬龙为他诊断用药、妥善处理后，天已经快亮了。“随后的几天，每天都要打电话询问我的情况，先后3次来家中复查。”

肖克胜的儿子因早产体质一直很弱，三天两头吃药、打针。认识赵敬龙后，通过他的治疗，儿子一天天健壮起来。肖克胜的儿子对赵敬龙的医术格外佩服，从而萌生了学习中医的想法，并于2014年考入江西中医药大学。

“孩子们感兴趣、愿意学，祖国的传统医学就有了传承者。”赵敬龙无比欣慰和满足。

自小在农村长大的赵敬龙，深知百姓生活的不易，一直笃信“为医者以活人为先，断不可以商贾之为”，坚持做到能吃中药不打针、能打小针不输液。

“赵大夫，快开门，快开门！”2008年3月15日深夜，赵敬龙被急促的敲门声惊醒，当地居民蒋文霞3岁的女儿突发高烧，夫妻二人一进门就拉着他的手说：“孩子烧得厉害，快给输液吧。”

赵敬龙仔细询问孩子的症状、为孩子测完体温后解释说：“39.5℃，先降温观察一下，暂时不要输液。”

言罢，赵敬龙立即采用物理降温法给孩子治疗，15分钟后孩子的体温降到38.2℃，30分钟后体温37.3℃，此时孩子已经睡着，发出均匀的呼吸声，胖乎乎的小手牢牢地抓着赵敬龙的食指。

“如今不管大病小病，输液似乎成了一种普遍的治疗方式。”蒋文霞说，当时赵大夫仔细询问孩子病史后，只开了几副中药。“服药3天后，孩子一切正常，整个疗程才花了10元多。”赵敬龙解释说，不合理的静脉输液不仅增加医药费用，更会破坏人体免疫力、增添医疗风险。

赵敬龙像对待家人一样对待患者，在群众中的口碑越来越好，慕名而来的人越来越多。“这样的大夫给我们看病，我们放心。”蒋文霞说。

面对大家的赞许，赵敬龙显得很平静，“作为一名乡村医生，就是要努力提升自己的业务水平，为乡亲们看好病，让大家不必因小病往大医院跑，这是乡村医生的职责。”

如今，他除了关注中医的传承发展，更想让老百姓在家门口享受中医特色门诊服务。赵敬龙告诉记者，中医在治疗慢性疾病方面有独特的疗效，近几年，胶州基层医疗机构的中医从业人员逐渐增加，各卫生院均建立了国医馆，他看到了中医传承和发展的希望。

“中医是祖辈们留下的丰厚‘财富’，时代在发展，咱也不能原地踏步。”赵敬龙说，为使自己的技术得到进一步提高和完善，他积极参加胶州市卫生局组织的中医适宜技术的培训和考试，连续多年被评为胶州市先进工作者，并在2014年青岛市乡村医生技能大赛中获得个人组一等奖。

赵敬龙没有止步。他希望在中医方面有进一步的发展，在自己的卫生室创建了中医特色门诊，在为乡亲们解除病痛的同时，也能让更多的人认识到中医的博大精深，圆自己的“中医梦”。

更多中国故事系列报道请扫二维码

本版编辑 闫静
美编 高妍
邮箱 jjrbzggs@163.com