

·临床研究·

造血干细胞移植治疗儿童白血病的临床研究

周敦华, 黄绍良, 方建培, 黎阳, 陈纯, 吴燕峰, 包蓉

(中山大学附属第二医院儿科, 广东 广州 510120)

摘要: 【目的】评价造血干细胞移植(HSCT)治疗儿童白血病的疗效及合并症。【方法】非血缘相关脐血移植(UD-UCBT)治疗儿童白血病5例(AML 4例, HR-ALL 1例); 同胞外周血造血干细胞移植(allo-PBSCT)治疗 CML 及 HR-ALL 各1例; 自体外周血造血干细胞移植(auto-PBSCT)治疗 AML 2例。UD-UCBT 中4例为 HLA 5/6 相合, 1例为全相合。输入的脐血(UCB)平均有核细胞数(NC)为 $6.29 \times 10^7/\text{kg}$, CFU-GM 为 $0.17 \times 10^5/\text{kg}$, CD34⁺ 细胞数为 $4.6 \times 10^5/\text{kg}$ 。预处理主要以马利兰(Bu)、环磷酰胺(CY)、氟达拉滨(Flu)和马法兰(Mel)等组成的方案。【结果】4例可评价的 UD-UCBT 患儿中3例完全植入, 1例未植入者自体造血恢复, 2例 allo-PBSCT 患儿均完全植入。UCBT 后外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为 +21 d, 血小板(PLT) $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为 +40 d。2例 allo-PBSCT 患儿外周血 ANC $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的中位时间分别为 +10 d 和 +12 d, PLT $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为 +11 d 和 +14 d。3例植入的 UCBT 者2例分别发生 I 度和 III 度 aGVHD。2例 allo-PBSCT 患儿分别发生 II 度和 III 度 aGVHD。随访 25 个月, 2例 auto-PBSCT 患儿均复发, allo-HSCT 7 例中 2 例复发, 2 例死于移植合并症, 3 例无病存活至今。【结论】HSCT 是治疗白血病的有效手段, 但对供体选择、移植时疾病状态及移植后的免疫治疗均为移植是否成功及降低复发的关键因素, 值得深入探讨。

关键词: 造血干细胞移植; 白血病; 移植预处理

中图分类号: R733.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)06-0433-05

Hematopoietic Stem Cells Transplantation for Children with Leukaemia ZHOU Dun-hua, HUANG Shao-liang, FANG Jian-pei, CHEN Chun, WU Yan-feng, BAO Rong. (Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract 【Objective】To explore the efficacy of hematopoietic stem cells transplantation(HSCT) in children with leukemia. 【Methods】5 children with leukemia were treated by unrelated umbilical cord blood transplantation (UD-UCBT)(4 cases with AML, 1 case with HR-ALL); Allogeneic peripheral blood stem cells transplantation (allo-PBSCT) for 2 children; Autogeneic peripheral blood stem cells transplantation(auto-PBSCT) for 2 children. In the UD-UCBT patients, 4 donor-recipient pairs were HLA 1 locus mismatched and the other one was HLA-identical; 2 cases of allo-PBSCT were HLA-identical. In the UD-UCBT, patients received a median UCB nucleated cells(NC) of $6.29 \times 10^7/\text{kg}$, CFU-GM of $0.17 \times 10^5/\text{kg}$, CD34⁺ cells of $4.6 \times 10^5/\text{kg}$. The conditioning regimen mainly consisted of busalphan(Bu), cyclophosphamide(CY), fludarabine(Flu) and melphalan(Mel). 【Result】3 cases of UD-UCBT were engrafted, 1 case died of interstitial pneumonia(IP) on day +66 and 1 case died of sepsis on day +53. The 2 cases of allo-PBSCT were all engrafted. In UD-UCBT, the ANC $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ at day +21, PLT $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ at day +40. 2 cases of the 3 engrafted patients of UD-UCBT developed I and III aGVHD respectively. 2 cases of allo-PBSCT developed II and III aGVHD respectively. Following up for 25 months, 2 cases of auto-PBSCT were all relapsed; 2 cases of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) relapsed. 【Conclusion】HSCT is an effective treatment for children with leukaemia, but how to reduce the rate of relapse remains to be resolved.

Key words: hematopoietic stem cells transplantation; leukaemia; transplantation conditioning

近 10 多年来脐血及动员的外周血造血干细胞移植(hematopoietic stem cells transplantation, HSCT)发展迅速。自 1998 年 1 月作者等在国内首先成功地应用 HLA 相合的同胞脐血移植(umbilical cord blood transplantation, UCBT)治疗重症 β -地中海贫血(β -Thal)以来^[1,2], 至 2002 年 2 月已进行 UCBT

20 例, 自体 and 异基因外周血造血干细胞移植(auto-PBSCT); allogeneic peripheral blood stem cells transplantation, allo-PBSCT) 7 例^[3]。现将 9 例造血干细胞移植治疗儿童白血病的资料加以总结从而探讨 HSCT 治疗儿童白血病的有效性和并发症。

收稿日期: 2002-06-17

基金项目: 美国中华医学基金会基金资助项目(96630); 广东省“五个一”重点工程基金资助项目(1997)

作者简介: 周敦华(1967-), 女, 安徽寿县人, 博士生, 主治医师, 黄绍良, 导师, 教授。

1 对象和方法

1.1 病例

HSCT 患儿 9 例, 其中 AML 6 例(M3b-CR1、M2a-NR、M2b-CR1、M4-CR1、M4-NR 及 M5-PR 各 1 例), CML 1 例, ALL 2 例。男 7 例, 女 2 例。年龄 7.3(1.5~11)岁。确诊至移植的时间为 13.5(9~25)月。5 例 UD-UCBT 患儿中 AML 4 例: M3b-CR1、M2a-NR、M5-PR 和 M4-CR1 各 1 例, 其中例 2 和例 3 为第一次复发后难治型。HR-ALL 1 例, 该患儿为维持治疗阶段出现中枢神经系统白血病。2 例 allo-PBSCT 患儿中 1 例为 CML 患儿, 该患儿在诱导缓解期予干扰素治疗 1 个月, 总剂量为 50 万 U/kg, 于 CR2 后 3 个月停干扰素 6 月后行 HSCT。另 1 例为 HR-ALL 患儿, 于 CR1 时移植。2 例 Auto-PBSCT 患儿均为 AML 患者, 其中 1 例为复发难治性, 合并中枢神经系统白血病, 另 1 例

为 M2b-CR1(表 1)。

1.2 供体情况

7 例异基因移植的 HLA 相合情况: 5 例 UCBT 中除 1 例混合移植为 6/6 外, 其余皆为 5/6。2 例 allo-PBSCT 供体皆为 HLA 全相合的同胞, 2 例 auto-PBSCT 的外周血干细胞皆于首次缓解时动员、采集。UD-UCB 分别由广州脐血库和山东脐血库提供(表 1)。

1.3 预处理及移植输注

9 例患者主要以马利兰(Bu)、环磷酰胺(CY)、氟达拉滨(Flu)和马法兰(MeI)等组成的方案。其中例 3、4、6 加抗人胸腺球蛋白(ATG); 例 2 加全身放疗(TBI)7.5 Gy 及鬼臼 16(Vp16)1.5 g/m²; 例 3 加阿糖胞苷(Ara-c)6 g/m²; 例 5 加去甲氧柔红霉素(IDA)30 mg/m² 及 Ara-c 4 g/m²; 例 8 加 Ara-c 6 g/m² 及 TBI 6.5 Gy 及头颅放疗 4 Gy; 例 9 加柔红霉素(DNR)30 mg/m² 及 Ara-c 2.5 g/m²(表 1)。

表 1 9 例 HSCT 的临床资料

Table 1 The clinical data of the 9 HSCT cases

Patients No.	Age (year)	Diagnosis	HLA match	Conditioning regimen					The transplanted substance			Donor
				Bu (mg/kg)	CY (mg/kg)	ATG (mg/kg)	M elph (mg/m ²)	Fluda (mg/m ²)	NC (×10 ⁷ /kg)	CFU-GM (×10 ⁵ /kg)	CD34 ⁺ (×10 ⁵ /kg)	
1	9	AML M3b-CR	5/6	12	150		90	120	5.5	0.58	6.9	UD-UCB
2	10	AML M2a-NR	5/6		120		140	150	2.6	0.3		UD-UCB
3	1.5	AML M5-PR	5/6	10	180	60	90	100	19.47	1.17	7.98	UD-UCB
4	9.5	AML M4-CR	5/6	16	120	40		150	6.85	1.09	5.4	UD-UCB
5	10.2	ALL HR-CR2	6/6		120		100	150	3.4	0.42	2.7	UD+R D-UCB
6	7.3	ALL HR-CR1	6/6	16	120	90		150	20.2	2.96	13.8	Allo-PB SC
7	10.9	CML CR2	6/6	14	160			150	29.5	3.47	29.5	Allo-PB SC
8	11.1	AML M4-NR		12				120	20	1.7	69	Auto-P BSC
9	8.1	AML M2b-CR					140		17.5	2.6	46	Auto-P BSC

Conditioning regimen: No. 2+TBI 7.5 Gy and Vp1 61.5 g/m²; No. 3+Ara-c 6 g/m²; No. 5+IDA 30 mg/m² and Ara-c 4 g/m²; No. 8+Ara-c 6 g/m², TBI 6.5 Gy and head radiation 4 Gy; No. 9+DNR 90 mg/m² and Ara-c 2.5 g/m²

移植经融冻后于 0 d 1 次或 0、+1 d 分 2 次静脉输注。细胞参数(见表 1): UCBT 者 NC 数为

6.29(2.6~19.47)×10⁷/kg, CFU-GM 为 0.17(0.42~1.17)×10⁵/kg, CD34⁺ 细胞数为 4.6(2.7

~7.88)×10⁵/kg。

1.4 HSCT 后的免疫治疗

为避免白血病移植后的复发,HSCT 后的部分病例进行了免疫治疗。例4和例6于植后30~45 d起予IL-2 2~5 U/(kg·d),每周用4 d停3 d,1周为1个疗程。连续用4个疗程。对allo-PBSCT患者于移植后30 d,80 d分别予供体淋巴细胞输注(DLI),输注淋巴细胞量为(1~2)×10⁷/kg。

1.5 并发症的防治

急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease; aGVHD)的预防:环孢素(CS)+小剂量甲泼尼龙(MP)+短程甲氨蝶呤(MTX)3例,CS+MTX+霉酚酸酯(MMF)2例,FK506+MTX+MP2例。采用低剂量肝素[100 U/(kg·d)]预防肝静脉阻塞综合征(HVOD),美丝那(mesna)及碱化水化预防出血性膀胱炎。以阿昔洛韦或丽科伟预防病毒感染。+2~+4 d起用G-CSF 5~10 μg/(kg·d)直至(WBC)≥5.0×10⁹/L。

1.6 植入证据的检测

异基因移植患者于移植后WBC≥2.0×10⁹/L时采患儿外周血或骨髓细胞做以下检查:①性染色体核型(性别不同者)及ABO血型(血型不合者)转换;②微卫星指纹图;DNA短串联重复序列多态(VNTR)分析;③白细胞染色体易位及融合基因变化;④骨髓形态学。

2 结果

2.1 造血重建

可评价的4例UCBT中,除例1自体造血恢复外,外周血中性粒细胞绝对计数(ANC)≥0.5×10⁹/L的时间分别为16、18和18 d,血小板(PLT)≥20×10⁹/L的中位时间为25、40和43 d。2例allo-PBSCT患儿外周血ANC≥0.5×10⁹/L的中位时间分别为移植后10 d和12 d,PLT≥20×10⁹/L的中位时间为11 d和14 d。2例auto-PBSCT患儿外周血ANC≥0.5×10⁹/L的中位时间分别为移植后8 d和9 d,PLT≥20×10⁹/L的中位时间为24 d和42 d。除例5外骨髓象恢复正常的时间为+62(47~123) d(见表2)。

2.2 植入证据

从表2可见,7例异基因HSCT患儿5例植入,1例为自体恢复,另1例于+23 d未植入时死于败血症,总植入率为71%。经微卫星指纹图及性染色体证实皆为全供体型。例7为CML患儿,其ph⁺细胞及bcr/abl(蛋白融合基因)消失。

2.3 并发症

2.3.1 GVHD UCBT 3例植入者2例发生aGVHD,1例为I度皮肤aGVHD,另1例为III度,表现为全身弥漫性皮疹、水样便、腹痛及肝功能损害。予ATG及全静脉营养5 d后控制。2例同胞PBSCT分别发生II度及III度皮肤aGVHD,发生于供体淋巴细胞输注后2~3 d,予MP5~10 mg/(kg·d),3~5 d后控制,例4、例6及例7移植2~3月后皆改用MP和/或CS+MMF治疗均未见慢性GVHD(cGVHD)(表2)。

表2 HSCT 后患儿的临床结果
Table 2 The results of HSCT patients

Patient No.	The days of the recovery of		GVHD		Engraftment	The present condition
	WBC and PLT		acute	chronic	evidences	
	ANC≥0.5×10 ⁹ /L	PLT≥20×10 ⁹ /L				
1	32	53	0	0	—	Relapsed after CR for 12 months
2	16	43	II ^o		+	Died of IP on day+66
3	18	40	I ^o	0	+	Relapsed on day+53
4	18	25	0	0	+	EFS for 7 months now
5			0			Died of sapremia on days+23
6	12	14	III ^o	0	+	EFS for 6 months now
7	10	11	II ^o	0	+	EFS for 10 months now
8	13	42				Relapsed after CR for 4 months
9	15	24				Relapsed after CR for 20 months

No. 8 and No. 9 used auto-PBSCT; GVHD: graft versus host disease.

2.3.2 其他并发症 +60 d 内发热 8 例, 败血症 2 例, 1 例为绿脓杆菌败血症, 予泰能治疗 14 d 治愈。另 1 例血中培养出大肠埃希氏菌, 该菌产生超广谱 β -内酰胺酶, 药敏实验对泰能、马斯平和特治星均敏感, 但我们分别予泰能、特治星正规治疗均无效, 患儿于 +23 d 死于感染性休克, 多脏器功能衰竭, 死亡时 WBC 仍为 0。1 例患儿 WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 5 d 后, 无诱因情况下出现臀部深部脓肿, 病灶扩散迅速, 全身中毒症状重, 局部不能局限形成脓肿, 予大剂量丙球及抗感染治疗 2 周后, 感染控制。牙龈感染 4 例。肛周感染 1 例。上呼吸道感染 4 例, 主要表现为咽喉部充血, 扁桃体肿大或伴有咳嗽。肺部感染 3 例, 1 例为 CMV 间质性肺炎(IP), 该患儿肺部感染于 +25 d 出现, CMV-DNA-PCR(+), 予丙氧鸟苷治疗 2 周后发热及咳嗽症状控制, CMV-DNA-PCR(-), 因经济问题停用丙氧鸟苷, +46 d 起再次发热、咳嗽, +65 d 死于 IP。1 例为支原体感染, 予因培康 1 周治愈。2 例放疗患儿(剂量分别为: 7.5 Gy 和 6.5 Gy), 于放疗 1 周后口腔及咽部黏膜广泛性水肿、糜烂, 患儿 7~10 d 口腔分泌物多, 疼痛, 不能进食。其中 1 例颜面部及双侧腮腺明显肿胀。心律不齐 2 例, 肝功能异常 3 例。

2.4 随访

随访时间自 1999 年 11 月至 2002 年 2 月, 共 25 个月。5 例 UD-UCBT 患儿中例 5 死于移植后骨髓抑制期的败血症, 另 1 例死于 IP。2 例复发, 其中 1 例 M5-PR 者于移植后 53 d 复发, 予 IL-2 治疗 2 个疗程后骨髓完全缓解, 但 2 周后再次复发。1 例 M3b 未植入者于移植后 12 个月复发, 予砷剂治疗后部分缓解, 目前仍继续治疗。2 例 allo-PBSCT 患儿目前均无病生存, 1 例 EFS 6 个月, 另 1 例 EFS 10 个月, CML 患儿细胞遗传学及分子生物学均持续缓解。2 例 auto-PBSCT 患儿均已复发, 其中 1 例于移植后 4 个月复发, 1 例于移植后 20 个月复发, 死亡。

3 讨论

白血病是儿童最常见的恶性疾病, 目前标危和中危 ALL 的化疗 5 年以上无病生存率(EFS)理想, 但高危 AML、高危 ALL(HR-ALL)及 CML 的化疗效果较差。HSCT 已成为高危 AML、HR-ALL 及 CML 的主要治疗手段之一。但我国 HLA 相合的

亲缘关系的供体来源极为困难。因此无关供体的 UCBT 治疗白血病近年发展较快。本文 5 例 UD-UCBT, 除 1 例死于造血未恢复期之外, 仅 1 例未植入, 表明 1 个位点不相合的 UD-UCBT 在白血病患者植入率高, 16~18 d $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$ 和 25~43 d $PLT \geq 20 \times 10^9/L$, 与作者报道的同胞 CBT 资料相同³⁾。文献报道 UCBT $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$ 为 +28 d, $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 为 +90 d^{4,5)} 较本文 UCBT ANC 及 PLT 的恢复延迟, 可能与本文病例移植后早期应用 G-CSF, 刺激 UCB 中 HSC 进入 G1/S 期增殖、分化及移植物分次输注有关, 仍需大样本观察。本文 3 例 UD-UCBT 移植成功的患儿 1 例发生 III 度皮肤及消化道 aGVHD, 1 例发生 I 度皮肤 aGVHD, 另 1 例无 aGVHD 且目前已无病存活 7 个月仍未见 cGVHD, 这与文献报道相似⁶⁾。但 2 例 allo-PBSCT 患儿皆于 DLI 时发生 II~III 度 aGVHD, 但这 2 例患儿目前分别无病存活 6 月和 10 月, 均无 cGVHD, 可能与我们使用 MMF 预防 cGVHD 有关。

HSCT 特别是 CBT 后的肿瘤复发是人们关注的问题, Rubinstein⁷⁾ 报道 363 例接受 RD-UCBT 的白血病患者有 51 例复发(14%), 其中 177 例 ALL 有 20 例复发; 124 例 AML 有 23 例复发; 28 例 CML 有 4 例复发。经统计学分析, ALL、AML 及 CML 患者的复发与移植时疾病所处状态有关。疾病早期进行移植者 1 年复发率为 19%; 疾病中期进行移植者 1 年复发率为 24%; 疾病晚期进行移植者 1 年复发率为 35%。在 AML 患者复发率较 ALL 及 CML 患者高, 可能与接受移植的 AML 患者 50% 处于疾病的晚期有关。欧洲脐带血移植中心应用 UCBT 治疗 102 例儿童急性白血病, 其中 ALL 70 例, AML 32 例。RD-UCBT 42 例, UD-UCBT 60 例, 影响 2 年 EFS 及复发率的主要因素为移植时疾病所处的状态有关⁶⁾。本文 5 例 UD-UCBT 患儿中例 1 和例 4 为疾病第一次缓解期进行移植, 虽例 1 未能植入但其 EFS 12 个月复发, 另 1 例目前仍无病存活。例 2、例 8 和例 3 皆为疾病进展期移植, 例 3 于 +53 d 复发; 例 8 于 4 个月后复发, 例 2 于 +66 d 死于 IP。本文复发率高的主要原因可能与所选择的受体所处的疾病状态有关。以上资料提示: AML、CML 和高危 ALL 患儿应力争于第一次缓解时行 HSCT 治疗以减少复发危险。目前的经验已证实自体 HSCT 复发率

高,本文2例均复发,故儿童肿瘤的自体 HSCT 应慎重。

文献报道和本文资料提示:allo-HSCT 治疗白血病的复发问题是患者死亡的首要问题,儿童白血病的任何治疗手段的目的是根治,延长生命是无任何意义的。因此,如何降低复发率,达到治愈是令人关注的焦点之一。移植后的免疫治疗以最终杀灭残留肿瘤细胞有可能是提高疗效的重要手段之一。目前 CML 移植后的免疫治疗主要是过继免疫治疗(DLI),已有大量的报道表明 DLI 是预防和治疗 CML 移植后复发的有效方法,但对 ALL 和 AML 患者疗效欠佳。我们对能找到供体淋巴细胞的患儿皆采取分次 DLI。2例 allo-PBSCT 患儿(AML、CML)在首次 DLI 后出现 aGVHD,但很快控制。至于 DLI 的疗效,本文例数少,时间短,尚无法评价。但对于 UD-UCBT,无法进行移植后 DLI,因此必须寻找其它的免疫治疗方法。有意义的是本文中的例 3,于移植后 53 d 复发,予 2 个疗

程 IL-2 后骨髓象示完全缓解,但 4 周后再次复发。这可能与该患儿属预后差者,以及 IL-2 使用的时间或剂量不足有关。因此 IL-2 的用量及疗程尚须进一步探索。

参考文献:

- [1] 黄绍良, 方建培, 周敦华, 等. 脐血造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(11): 671.
- [2] 黄绍良, 方建培, 周敦华, 等. 脐血造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血 1 例[J]. 中山医科大学学报, 1998, 19(2): 封 2.
- [3] 黄绍良, 方建培, 陈 纯, 等. 脐血造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血[J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(4): 182.
- [4] Gluckman E, Rocha V, Chastang C L, *et al.* Cord blood hematopoietic stem cell biology and transplantation[J]. Hematology, 1998, 36(1): 1.
- [5] Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, *et al.* Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors [J]. N Engl J Med, 1998, 339(11): 1565.
- [6] Gluckman E, Rocha V, Chastang C, *et al.* Cord blood banking and transplant in Europe[J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 22 (Suppl 1): 68.

(编辑 张思健)

(上接第 410 页 from page 410)

主要分布于成熟神经元内,而低相对分子质量 MAP-2 主要分布于发育的神经元内。Nestin 为神经前身细胞的中间丝蛋白,可作为神经干细胞的标记物,当它分化为神经元或神经胶质细胞后,这种中间丝蛋白逐渐消失。星形胶质细胞标志物 GFAP 染色为阴性。表明三七总皂甙诱导间质干细胞为神经元样细胞而不是星形胶质细胞。细胞形态变化可能与刺激因子引起细胞骨架结构(微丝、微管及中间丝等)重排有关。项鹏等^[9]首次报道用中药丹参注射液在体外可诱导人骨髓间质干细胞分化为神经元样细胞,他们认为可能与丹参的抗氧化作用有关。过去的研究表明三七总皂甙是特异性钙离子通道阻断剂。有实验提示三七总皂甙可抑制钙离子内流,减轻脊髓和视神经损伤过程中由于钙离子内流所引起的损伤,对神经元有保护作用^[4~6]。它能诱导 rMSCs 向神经元样细胞分化是否与阻断钙离子通道有关呢?至于其诱导分化的机理及其信号传导通路,诱导分化后的神经元样细胞是否具有神经元的功能等问题仍有待今后进一步研究。

(本文图 1, 2 见插页 1. Fig 1, 2 shown in back coloured page 1)

参考文献:

- [1] Watt F M, Hogan B L. Out of Eden; stem cells and their niches [J]. Science, 2000, 287(5457): 1427.
- [2] Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. Science, 1999, 284(5411): 143.
- [3] Woodbury D, Schwarz E J, Prockop D J, *et al.* Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons[J]. J Neurosci Res, 2000, 61(4): 364.
- [4] Guan Y Y, Kwan C Y, He H, *et al.* Effects of panax notoginseng saponins on receptor-operated Ca^{2+} channels in vascular smooth muscle[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1994, 15(5): 392.
- [5] 何颖红, 李海标. 三七总皂甙对成年地鼠视网膜节细胞存活的影响[J]. 中山医科大学学报, 1998, 19(3): 175.
- [6] 何凤慈, 龙在云, 周 立, 等. 三七总皂甙对大鼠脊髓损伤组织总钙和脂质过氧化的作用[J]. 第三军医大学学报, 1993, 15 (15): 426.
- [7] Prockop D J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues[J]. Science, 1997, 276(5309): 71.
- [8] Kopen G C, Prockop D J, Phinney D G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(19): 10711.
- [9] 项 鹏, 夏文杰, 王连英, 等. 丹参注射液诱导间质干细胞分化为神经元样细胞. 中山医科大学学报[J]. 2001, 22(5): 321.

(编辑 张思健)