

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.006

遗传性疾病专题

干细胞肝内移植治疗高氨血症Ⅱ型6例临床疗效观察

杜侃 栾佐 屈素清 杨辉 杨印翔 汪兆艳 金慧玉 刘卫鹏

(中国人民解放军海军总医院儿科, 北京 100048)

【摘要】 为探讨使用CD133⁺细胞、脐带间充质干细胞肝动脉内移植对高氨血症Ⅱ型患儿的临床治疗效果和可能存在的作用机制,通过采集健康胎儿脐血,分离得干细胞悬液,或应用重组人粒细胞集落刺激因子动员患儿父亲外周血5d后采集单个核细胞,从中分离得到CD133⁺细胞后,再利用导管介入经皮穿刺肝动脉将上述细胞缓慢输入患儿肝脏,观察患儿临床表现及实验室检查指标如血氨、肝功能、精氨酸、瓜氨酸的改善情况。结果显示,6例患儿移植后血氨水平均呈现明显下降,1~2周之后缓慢回升,但始终低于移植前波动的高水平;谷丙转氨酶同血氨水平变化趋势相类似;血瓜氨酸和精氨酸水平移植后明显增加,且瓜氨酸的增幅超过精氨酸。其中1例典型病例经8个月随访,发现患儿体重身高均较术前增长,睡眠改善,夜啼消失;由对逗引淡漠变为主动追视感兴趣物品,产生简单词汇,精细运动由手眼不协调到拇指中指捏取东西等,大运动方式也有很大进步;GESELL法测评该患儿术后各能区进步平均3.82个月。由此可见,高氨血症患儿移植后血氨下降、肝功能稳定改善,血瓜氨酸、精氨酸稳定增高,在运动、语言、环境适应性等方面都呈现进步趋势。推测干细胞肝动脉移植至少部分激活或补充了鸟氨酸氨甲酰转移酶,从而使血瓜氨酸、精氨酸水平增高,尿素循环障碍在一定程度上得到纠正。[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 948-953]

【关键词】 高氨血症Ⅱ型;鸟氨酸氨甲酰转移酶;干细胞移植;儿童

Clinical effect of stem cell transplantation via hepatic artery in the treatment of type II hyperammonemia: a report on 6 cases

DU Kan, LUAN Zuo, QU Su-Qing, YANG Hui, YANG Yin-Xiang, WANG Zhao-Yan, JIN Hui-Yu, LIU Wei-Peng. Department of Pediatrics, Navy General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100048, China (Luan Z, Email: luanzuo@yahoo.com.cn)

Abstract: This study aimed to investigate the clinical effect of transplantation of CD133⁺ peripheral blood stem cells or umbilical cord mesenchymal stem cells via the hepatic artery in children with type II hyperammonemia and its possible action mechanism. Umbilical cord mesenchymal stem cells were obtained by collecting cord blood (100-150 mL) from healthy fetuses and separating stem cell suspension (5 mL) from the cord blood by hydroxyethyl starch sedimentation. CD133⁺ peripheral blood stem cells were obtained by mobilizing peripheral blood from the fathers of sick children using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for 5 days, collecting mononuclear cells (120 mL), and separating out CD133⁺ cells by sorting. With catheterization and percutaneous puncture, the obtained stem cells were slowly injected into the liver of sick children via the hepatic artery. The changes in clinical symptoms and laboratory indices such as blood ammonia, liver function, and arginine and citrulline concentrations were observed. After stem cell transplantation via the hepatic artery, the 6 children showed significantly decreased blood ammonia levels, and their blood ammonia levels slowly increased 1 to 2 weeks later, but remained below 100 μmol/L, and changes in glutamic-pyruvic transaminase levels were similar to blood ammonia. Plasma citrulline and arginine concentrations increased significantly after transplantation and the increase in citrulline level exceeded the increase in arginine level. An 8 months follow-up visit for one typical patient showed that the weight and height increased after transplantation and sleep was improved without night crying. The child could actively gaze at interesting objects instead of responding indifferently and started to say simple words. With regard to fine motor skills, the child could pinch things with the thumb and middle finger instead of displaying a lack of hand-eye coordination and progress was also made in gross motor skills. Gesell test showed that the child made progress for an average of 3.82 months in all areas. It was

[收稿日期] 2013-02-28; [修回日期] 2013-05-20

[作者简介] 杜侃,女,主治医师,博士。

[通信作者] 栾佐,主任医师。

concluded that after stem cell transplantation, children with type II hyperammonemia have decreased blood ammonia levels, stable and improved liver function and steadily increased plasma citrulline and arginine concentrations. They display a progressive trend in such aspects as movement, language and environmental adaptability. It is hypothesized that stem cell transplantation via the hepatic artery partially or totally activates, or provides supplementary ornithine carbamoyl transferase, so that plasma citrulline and arginine concentrations increase and urea cycle disorder can be corrected to some extent. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 948-953]

Key words: Type II hyperammonemia; Ornithine carbamoyl transferase; Stem cell transplantation; Child

高氨血症 II 型（鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症）是因鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷导致瓜氨酸合成障碍，尿素循环中断，氨在体内异常蓄积，引起惊厥、智力损害、意识障碍等严重神经系统症状的一类遗传代谢病。该病在婴幼儿期病死率极高，存活者因高氨血症频繁发作脑损伤严重，IQ 多低于 70^[1-2]。目前的低蛋白饮食控制和药物干预不能彻底消除高氨血症的反复发作，肝脏移植虽然能控制血氨但不仅供体不易获得，而且移植失败或移植相关死亡的风险较高^[3]，而最有潜力的基因疗法目前应用于临床尚存在困难。大量的实验研究证明干细胞对于肝脏功能的修复具有确切疗效，因此本研究尝试对确诊高氨血症 II 型的 6 例

患儿进行干细胞肝动脉内移植，经随访观察 8 个月，对此治疗方法进行安全性和有效性的评价和探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集的 6 例患儿，男 4 例，女 2 例，被确诊时年龄 0.5~9 个月，部分为第 2 胎 / 第 2 产。均在北大妇儿医院诊断为尿素循环障碍高氨血症（II 型），确诊之后均在 1~3 个月后进行手术。6 例患儿均有血氨升高、呕吐、精神萎靡的发作病史，其中 3 例存在明确的脑损伤，5 例肝功能损害，2 例出现抽搐。见表 1。

表 1 患儿一般资料

病例	性别	诊断年龄 (月)	移植年龄 (月)	移植细胞	细胞数量 ($\times 10^7/5$ mL)	移植前后肝脏横径差 (cm)	移植次数	移植途径
1	男	9.0	18.0	CD133 ⁺	2.2	0.7	1	肝动脉
2	男	0.5	1.6	MSC	2.2	1.2	2	肝动脉
3	男	1.5	3.4	MSC	2.2	0.9	3	肝动脉、门静脉
4	女	4.3	6.8	MSC	2.2	0	2	门静脉
5	女	3.0	3.4	MSC	2.2	1.0	1	门静脉
6	男	2.3	3.0	MSC	2.2	1.5	1	门静脉

注：MSC 为间充质干细胞。

确诊标准：根据患儿血浆氨基酸、尿有机酸谱等检验资料及临床症状进行。其中：血浆氨基酸采用氨基酸分析仪分析，尿有机酸采用气相色谱-质谱分析；血液酯酰肉碱谱采用高效液相色谱-串联四极杆质谱法分析。患儿血浆瓜氨酸低于 10 mg/L、尿乳清酸高于 10 mmol/mL 为高氨血症（II 型）。

本研究是实验性治疗。患有高氨血症而不做手术的患儿，大部分在门诊通过口服药物补充精氨酸、严格限制蛋白摄入，而当血氨爆发性升高时则住院进行降氨治疗。他们无法享受正常饮食、每天服药、并由于蛋白摄入不足而体格发育落后致极度虚弱多病。参与本研究的患儿都是药物控制不理想，饮食无法完全限制蛋白或者已经造成神经系统损害的严重病例。在无有效治疗方法可供选择的特殊情况下，由家长自愿申请，本院伦

理委员会许可，方得到批准进入本研究行干细胞治疗。本研究得到海军总医院伦理委员会许可，各患者术前均由其监护人签署干细胞移植治疗同意书。

1.2 干细胞采集分离和制备

脐血干细胞：来自本院健康分娩的孕妇 [检测人类免疫缺陷病毒抗体、梅毒螺旋体抗体、丙型肝炎病毒抗体及 HBV 标志物（HBsAg、HBeAg、抗-HBe 及抗-HBc）均阴性]，严格按照脐血采集标准和要求进行操作，共采集健康胎儿脐血 100~150 mL，采用羟乙基淀粉沉降分离法从脐血中分离出干细胞悬液 5 mL，每份干细胞数量为 2.2×10^7 个。

外周血干细胞：先进行供者外周血干细胞动员：为细胞供者（患儿父亲）应用重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF 特尔金，厦门特宝生物技

术有限公司)每日5 μg/kg,皮下注射5 d;再进行外周血CD133⁺细胞采集:第6日晨用COBE 6.1 Spectra Version(美国Genbro公司)采集单个核细胞120 mL,然后用德国美天旎公司CD133⁺细胞分选试剂进行分离,分离得到的CD133⁺细胞经流式细胞术确定其阳性率后准备移植。

1.3 移植途径及方法

6例患儿中1例为2个移植途径,其余5个均为1个。移植方法如下:

1.3.1 经肝固有动脉途径移植 应用改良Seldinger技术经肝固有动脉途径移植脐血干细胞2例及外周血干细胞1例。具体方法为左侧股动脉处切开一小口,微穿刺针穿刺股动脉成功后,送入微导丝,再引入13F微导管至腹主动脉,造影明确肝动脉走向,在微导丝的引导下将微导管插至肝动脉内造影,确认后将制备好的干细胞悬液通过导管向肝动脉内缓慢匀速注入,随后用5 mL生理盐水冲洗管腔。手术结束加压包扎右侧大腿根部股动脉处,平卧制动24 h。

1.3.2 经门静脉途径移植 经门静脉途径移植脐血干细胞4例,采取B超定位或在透视下经皮经肝穿刺门静脉右支,穿刺成功后放置导管端于门静脉主干造影,造影后经门静脉主干灌注脐血干细胞悬液10 mL,缓慢灌注20~30 min。

1.4 观察指标

术前及术后2~4周内检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血氨总水平、血中瓜氨酸及精氨酸水平等;监测术后不良反应及患儿食欲、呕吐等临床症状;完成体格发育及智力心理测试等(Gesell发育量表法)。

1.5 血氨总水平、瓜氨酸及精氨酸测定方法

血氨总水平:干化学微扩散直接显色测定法:采用血氨测定仪及专用试纸“血氨试纸ii”测定。取静脉血2 mL,用Berthelot(酚-次氯酸盐)试剂显色,上机,参照标准,直接读取并计算氨的含量。

血中瓜氨酸及精氨酸浓度:反相高效液相色谱(RP-HPLC)法(同时测定血浆精氨酸和瓜氨酸浓度):取静脉血2 mL,加入三氯乙酸,75℃保温15 min除蛋白,离心取上清液,经苯基异硫氰酸酯(PITC)衍生化后重组溶液,以HPLC测定之。[HPLC参数:梯度洗脱;流动相A:500 mL超纯水中含4.77 g醋酸钠、12.5 mL乙腈及125 μL 10 mmol/L EDTA;流动相B:75 mL甲醇,225 mL乙腈及200 mL超纯水混合组成;PICO-TAG色谱柱(250×3.9 mm, 5 μm);紫外检测器检测于

254 nm处进行检测]。

2 结果

2.1 整体治疗结果

2.1.1 移植的安全性 6例患儿肝内干细胞移植手术成功率为100%,术后1例患儿发热,为术中着凉所致;术后6~12 h 2例患儿出现腹痛,未见外周血白细胞升高,穿刺部位无出血及渗出,B超结果显示除肝脏略微肿胀,未发生与移植相关的严重并发症。术中术后监测血压、血氧及肝脏大小、心率均无明显变化。本研究患儿均经B超、CT或MRI检查排除肝内占位性病变。经介入及静脉回输脐血干细胞3个月后,受体肝脏内未见新生物或肿瘤样病变。

2.1.2 移植的疗效 移植后患儿的血氨水平在短期内均呈现出不同程度的下降趋势,1到2周后缓慢回升,但始终低于移植前波动的高水平。取各患儿移植前后的血氨指标典型值进行配对t检验,其中谷丙转氨酶变化有显著性差异(P=0.047)。术后患儿蛋白摄入量小幅增长后未出现剧烈的血氨波动,而且当患儿疲劳或感染后血氨波动引起的临床发作表现,如恶心、呕吐、烦躁、嗜睡等也较术前减轻。即术后患儿蛋白摄入量小幅增长后未出现因剧烈的血氨波动相对应的临床表现,干细胞移植对患儿肝内尿素循环的完整进行有明显的改善作用。此外,谷丙转氨酶亦如同血氨水平的变化趋势一样,6例患儿中,仅1例出现反跳,但经过对症治疗后,仍在移植后的第4个月起,逐步回归较低水平(表2)。6例患儿中,仅收集到4例患儿移植前后的完整氨基酸检测结果,其中4例患儿移植前瓜氨酸(3.2±1.8 mg/L)和精氨酸(1.9±1.2 mg/L)均处于较低水平;而移植后分别升高到18.5±6.4 mg/L和8.2±6.3 mg/L,且瓜氨酸的增幅超过精氨酸,但因病例数较少,未对移植前后瓜氨酸和精氨酸数据进行统计学分析。

表2 6例患儿谷丙转氨酶和血氨水平治疗前后的变化

	(x̄ ± s)	
	谷丙转氨酶(U/L)	血氨(μmol/L)
治疗前	461 ± 365	95 ± 66
治疗后	88 ± 55	65 ± 44
t值	2.62	1.24
P值	0.047	0.271

2.2 某典型病例的详细资料

6例中,比较典型的为第1例,其详细资料报

告如下:

2.2.1 病史 该病例为男性,2008年2月出生,系第2胎第2产,30周早产,Apgar评分不详,生后反应正常。有一姐健康,生长发育同正常同龄儿。患儿2个月时偶尔出现难以安抚的哭闹、吐奶、嗜睡;3个月抬头,5个月翻身;不足6个月时患儿多次出现双眼上翻凝视,双手上举抽动症状,持续数秒钟可自行缓解;8个月大时发现患儿智力、运动倒退,追视不灵活、肢体无力,竖头不能;9个月时查血氨230 μmol/L,尿代谢筛查提示乳清酸、尿嘧啶显著增高,血代谢结果提示精氨酸、瓜氨酸水平显著降低,瓜氨酸/精氨酸比值降低,鸟氨酸/瓜氨酸比值增高。头颅MRI示脑白质髓鞘化相对落后,胼胝体较细小;视觉诱发电位(VEP)、脑干听觉诱发电位(BEAP)正常。确诊“高氨血症II型”。经低蛋白饮食,补充左卡尼汀、瓜氨酸、精氨酸、乳果糖降氨治疗后病情稳定,激惹哭闹减少,抽搐发作消失。1岁时进食鱼汤后血氨升高至201 μmol/L,临床出现激惹、吐奶、呼吸增快、

意识障碍等急性脑病表现,精神运动发育继续倒退,不能独坐,主动活动减少,伴尖足、剪刀步等异常姿势。至我院时患儿已1岁6个月,坚持严格低蛋白饮食(每日1 g/kg),补充瓜氨酸、精氨酸(每日500 mg/kg),7个月以来未再出现激惹、吐奶、嗜睡或惊厥等发作表现,但体重不增,身高不长,睡眠浅易惊醒,夜间哭闹较多,GESELL测定发育商(DQ)为23.6,提示重度智力损害,运动倒退至4个月左右水平。

2.2.2 治疗情况 移植后一般情况较移植前有明显变化(好转),例如大运动能力,精细动作能力,语言、视听及智力表现都比过往有明显提高。见表3。

2.2.3 GESELL发育量表检测结果 通过GESELL发育月龄(DA)观察,患儿术后在运动、语言、精细动作及环境适应性等方面平均进步3.82个月,尽管DQ结果提示患儿在术后仍存在重度落后,但可以看出移植后智力、运动不再倒退,而且有所进步。见表4。

表3 移植前后一般情况对比

	移植前	移植后
身高(cm)	93.5	95
体重(kg)	11	12
大运动能力	翻侧身,肘支撑,不会爬,不能独站,扶走、尖足、剪刀步态。	可翻身,四点后退爬,可自行拉站起,扶物独站片刻,扶一手可独走,无剪刀(穿矫形鞋)步态。
精细动作	被动抓握,手眼协调不能。	拇指、中指拿东西,可捏起小丸拉绳,拿笔乱画。
语言功能	偶尔发“en ba”音。	可发“妈妈、爸爸、要”音。
视听反应	追视不灵活,淡漠。	追视灵活,喜欢上街看事物。
智力反应	认识亲人,逗引会笑,注意力分散,唤名无反应。	唤名反应欠佳,听指令较差,玩具丢失知道寻找。
睡眠	易醒,哭闹不止。	能够深睡,夜啼减少。

表4 移植前后GESELL测查结果

GESELL	大运动	语言表达	适应性	精细动作	应人能力	言语理解
术前						
DA(月)	4	5	3.5	3.7	4	3.8
DQ	25	35	25	26	28	28
术后						
DA(月)	6.9	8	7	8	8	9
DQ	31	36	32	36	36	38

2.2.4 血氨、肝功能及氨基酸变化趋势 血氨、肝功能及氨基酸数据变化参见图1~2。患儿移植后血氨水平明显下降,2周之后出现缓慢回升,但始终低于100 μmol/L。约1岁与2岁时患儿曾两次进食浓稠鱼汤,其中一次是移植前,致血氨骤升达200 μmol/L,而后一次是在移植后,血氨仅升高至95 μmol/L。从而看出,虽然进食较多蛋白质仍引起血氨波动,但移植后尿素循环障碍还是得到了

部分改善。

与此同时,瓜氨酸、精氨酸水平在移植后稳健增高接近正常水平,瓜氨酸增幅更超过精氨酸。而患儿自确诊高氨血症II型后严格坚持每天口服精氨酸、瓜氨酸,而且移植后2个月,家长自行将瓜氨酸、精氨酸减量至每日250 mg/kg。但即使减少摄入,血中瓜氨酸、精氨酸水平仍出现上升趋势。以上结果均提示患儿情况趋于好转。

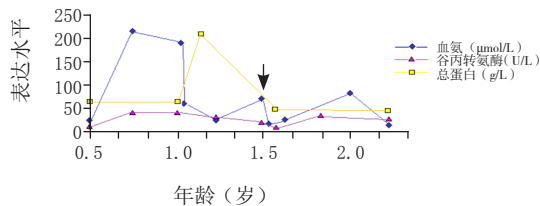


图1 移植前后血氨、谷丙转氨酶、总蛋白变化趋势 箭头所示为移植时间点。

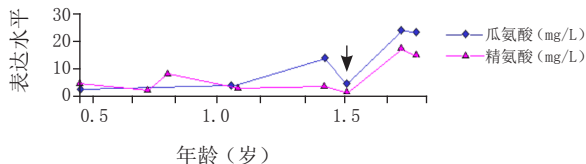


图2 移植前后瓜氨酸、精氨酸变化趋势 箭头所示为移植时间点。

3 讨论

高氨血症Ⅱ型临床症状与血氨浓度密切相关。血氨可因高蛋白饮食或感染、应激等诱发间歇性爆发性血氨增高^[4]。本患儿所缺乏的OTC是参与氨甲酰基、鸟氨酸合成瓜氨酸的重要活性物质，仅在肝脏和小肠黏膜表达^[5]。因此，改善肝脏细胞状态和内环境，激活尿素循环中缺陷环节可能是治疗此型高氨血症的突破点。

干细胞(间充质干细胞)来源于中胚层的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞，广泛存在于全身结缔组织和器官间质中。人脐带间充质干细胞(hUCMSCs)在国内外动物试验中均证实具有诱导分化为肝脏细胞的能力，并且具备肝细胞功能和作用^[6]，在一定的实验条件下可分化为肌细胞、成骨细胞、脂肪细胞、神经细胞、肝细胞、心肌细胞等^[7-8]。国内高蕾等^[9]研究亦证实hUCMSCs能够向肝细胞分化，hUCMSCs的生物学特性与骨髓间充质干细胞非常相似，尤其是流式检测结果更是与骨髓、脐血、胎肺等其他组织来源的间充质干细胞(MSCs)免疫表型一致^[10]。

本研究采用经肝固有动脉、门静脉介入途径移植干细胞。为干细胞移植中细胞的“归巢”提供便利条件，为脐血干细胞移植途径提供了新方法。有研究表明，通过肝门静脉植入的干细胞能够在肝内转化成为肝卵圆细胞甚至成熟的肝细胞和胆管细胞，干细胞可以很快融入肝细胞索内，并分化为成熟肝细胞较快地产生治疗效果^[11-12]。

因此，认为MSCs治疗肝脏疾病最理想的移植部位应是肝脏本身，而移植途径的不同可能会直接影响到MSCs在肝内储留、生长及分化过程。

研究过程中，移植后患儿血氨水平明显下降，2周之后缓慢回升，但始终在100 μmol/L以下。国内研究者王平证实BMSCs移植后，细胞大约在1周开始通过血管内皮细胞间隙，并于4周全部散在分部于肝实质内，与肝细胞紧密结合呈索状排列^[15]，本研究观察到的血氨降低时间特征基本与之相符，推测CD133⁺细胞最初进入肝脏停留在汇管区毛细血管床分泌相关营养因子改善局部微环境，快速激活了部分鸟氨酸氨甲酰转移酶；随后逐渐移行替代或修复肝细胞，使瓜氨酸顺利合成，从而使临床表现出持久的血氨稳定状态。例1患儿1岁时进食鱼汤后血氨升高至200 μmol/L，出现抽搐，意识障碍，运动发育停滞；而移植后又进食肉汤，血氨上升至95 μmol/L，临床仅表现为疲乏、肌张力稍高。说明CD133⁺细胞移植对于控制血氨爆发性升高确实有效。而且移植前后该患儿总蛋白和谷丙转氨酶始终处于稳定状态，说明患儿蛋白摄入水平恒定，肝功能不仅未受影响。移植后血代谢提示瓜氨酸、精氨酸水平在一个短暂降低后稳健增高达正常范围，说明CD133⁺移植至少部分补充了鸟氨酸氨甲酰转移酶的缺陷从而使瓜氨酸水平增高，尿素循环得以完整进行。患儿移植后在运动方面、环境适应性方面都呈现出进步趋势，推测移植后血氨控制理想，未再出现严重的高氨血症导致脑功能损伤。而移植前反复血氨波动造成的不能逆转的神经元损伤成为制约患儿获得更高生活品质的主要障碍，CD133⁺移植后随访至今并未发现任何副作用。因此推测干细胞经肝动脉移植入肝脏后可能发生下列机制：(1) 沉积在毛细血管床分泌生物活性因子，激活肝细胞自身的潜在的线粒体酶，弥补OTC的缺陷；(2) 加速肝细胞内源性因子的分泌，增强肝细胞中原有OTC的活性；(3) 体内微环境中的细胞因子(生长因子)或应激(炎性)信号分子刺激或诱导间充质干细胞直接分化为功能完备的肝实质细胞，补充OTC修复部分尿素循环。

本研究结果提示，经肝固有动脉和门静脉行干细胞移植治疗高氨血症Ⅱ型患儿有部分疗效，做为对高氨血症治疗的探索，无疑让我们看到了干细胞在修复肝细胞改善尿素循环方面的潜力和希望。由于此项工作开展不久，病例数量尚少，随访时间也较短，为了进一步证明其有效性和安全性，我们还需要进行更长时间的随访和更多病

例的临床观察进行总的疗效评价,并与单纯药物治疗组进行对照及相关的统计学处理。此外,虽然大量实验研究已证实脐血干细胞可在肝内存活、转化为肝实质细胞并发挥作用,但干细胞的数量及移植手术次数、途径对临床疗效有何影响,均是下一步研究中需要进一步观察和解决的问题。

志谢: 特别感谢北京大学第一医院杨艳玲教授在整个治疗观察过程中给予耐心的指导和无私帮助。

[参 考 文 献]

[1] Nagata N, Matsuda I, Matsuura T, Oyanagi K, Tada K, Narisawa K, et al. Retrospective survey of urea cycle disorders, Part 2: Neurological outcome in forty-nine, Japanese patients with urea cycle enzymopathies[J]. *Am J Met Genet*, 1991, 40(4): 477-481.

[2] 杨艳玲, 张致祥, 戚豫, 顾强, 米春兰, 山口昭弘, 等. 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷所致高氨血症的诊断与分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 1999, 7(5): 25-29.

[3] AASLD 指南: 肝移植患者的评估[EB/OL]. [2013-01-30]. www.0188.com/show.asp?id=67269.

[4] 杜传书, 刘祖洞. 医学遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 468-471.

[5] Matsuda I, Nagata N, Matsuura T, Oyanagi K, Tada K, Narisawa K,

et al. Retrospective survey of urea cycle disorders, Part 1: Clinical and laboratory observation of thirty-nine Japanese male patients with ornithine transcarbamylase(OTC) deficiency[J]. *Am J Med Genet*, 1991, 38(1): 85-89.

[6] Lee OK, Kuo TK, Chen WM, Lee KD, Hsieh SL, Chen TH. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood[J]. *Blood*, 2004, 103(5): 1669-1675.

[7] Ohgushi H, Caplan AI. Stem cell technology and bioeramics: from cell to gene engineering[J]. *J Biomed Mater Res*, 1999, 48(6): 913-927.

[8] Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood[J]. *Br J Haematol*, 2008, 109(1): 235-242.

[9] 高蕾, 刘吉勇, 裴庆山, 孙欣欣. 人脐带间充质干细胞向肝细胞样细胞的分化[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2008, 46(12): 1141-1144.

[10] 张彦, 黄平平. 人脐带间充质干细胞的生物学特性及应用前景[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2007, 5(4): 39-42.

[11] Horslen SP, McCowan TC, Goertzen TC, Warkentin PI, Cai HB, Strom SC, et al. Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(6 Pt 1): 1262-1267.

[12] 王平, 王建华, 颜志平, 胡美玉, 徐鹏举, 周梅玲. 超顺磁性氧化铁标记大鼠骨髓基质细胞经门静脉移植 MRI 活体示踪的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2006, 40(2): 133-138.

(本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

第七届亚洲儿科感染性疾病会议通知

为了促进亚洲,尤其是我国儿科事业的发展,进一步拓展和加强全球儿童感染专业领域的学术交流,中华医学儿科学分会与首都医科大学附属北京儿童医院将联合主办第七届亚洲儿科感染性疾病会议(7th ACPID),于2014年10月12-15日在北京国际会议中心召开。

2002年亚洲儿科感染性疾病学会(ASPID)成立,当年起每两年举办一届ACPID会议。如今,ACPID已成为亚太地区儿科领域最具权威性与代表性的学术平台之一,每届均有超过千人以上专家学者与会,会议规模不断扩大,学术影响不断提升。预计将有2000名国内外相关领域的专家同道参与本届盛会。第七届ACPID以“拯救孩子于感染,得益更多(Save Children from Infections, Save More)”为主题,安排近50场学术议程,包含儿科感染专业常见问题,并增加与感染有关的其它专业的热点,如ENT感染、皮肤感染、外科感染、感染与肿瘤、感染与哮喘等,既有临床和流行病学讲座,又有实验室与基础医学研究内容。大会更将邀请著名专家作专题发言和讲座,并安排有论文交流、壁报展示与卫星会议等,形式多样,内容丰富。会议还将增设青年优秀论文奖,欢迎国内儿科医师踊跃投稿并参加会议。征文要求、截止日期、会议日程、注册、住宿和讲者等详细信息敬请关注会议网站<http://www.acpid2014.org/>。联系人:姚开虎,电话010-59616981。

ACPID 2014 期待您的参与!

中华医学儿科学分会
首都医科大学附属北京儿童医院
2013年10月30日