

研究报告

一种新型生物反应器在造血干/祖细胞体外扩增中的应用

周美琴, 蔡海波, 谭文松

华东理工大学生物反应器工程国家重点实验室, 上海 200237

摘要: 针对造血干/祖细胞体外扩增对培养环境的需求, 结合静/动态培养的特点, 开发了一种新型的生物反应器用于造血干/祖细胞的体外扩增。在该生物反应器内, 采用 SCF+TPO+Flt-3 细胞因子组合, 比较了静态和循环培养两种方式体外扩增脐血 CD34⁺细胞的效果。培养 7 d 后, 总细胞分别扩增了(13.86 ± 4.26)和(7.23 ± 2.67)倍, 显示静态培养有利于总细胞的扩增; CD34⁺细胞扩增倍数、培养物中 CD34⁺细胞含量均相近, 无显著性差异; 而 CD34⁺CD38⁻细胞扩增倍数以及培养物中 CD34⁺CD38⁻细胞的百分含量分别为(1.82 ± 0.58)和(3.90 ± 0.85)倍以及(9.45 ± 4.85)和(37.47 ± 14.06)%, 循环培养明显高于静态培养。可见, 在该生物反应器内, 采用静态和循环两种培养方式, 均能实现造血干/祖细胞的体外扩增, 但静态培养促使造血干细胞向定向祖细胞分化, 而循环培养则更有利于早期造血干细胞的扩增。

关键词: 造血干/祖细胞, CD34⁺细胞, 体外扩增, 生物反应器

The Application of a New-type Bioreactor in the *ex vivo* Expansion of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells

Meiqin Zhou, Haibo Cai, and Wensong Tan

State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

Abstract: Based on the requirement of culture conditions for hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) *ex vivo* expansion, we developed a new-type bioreactor by combining superiorities of static and stirred culture models. Stem cell factor(SCF), thrombopoietin(TPO), FLT-3 ligand(Flt-3) were used as the cytokines cocktails. The effects of the static and cyclic culture on the expansion characteristics of CD34⁺ selected cells were compared in the new-type bioreactor. After 7 d cultures, the expansion of total cells in the static culture was 13.86 ± 4.26 fold, higher than that in the cyclic culture (7.23 ± 2.67 fold). The analysis of the fold expansion and the proportion of CD34⁺ cells showed that there was no marked difference between the static culture and the cyclic culture. However, the fold expansion and the proportion of CD34⁺CD38⁻ cells were higher in the cyclic culture than those in the static culture (3.90 ± 0.85 versus 1.82 ± 0.58), which reflected more primary CD34⁺CD38⁻ cells were obtained in the cyclic culture. The above results demonstrated that both the static culture and the cyclic culture could be used in *ex vivo* expansion of CD34⁺ cells with the new-type bioreactor. In static culture hematopoietic stem cells differentiated into progenitor cells, whilst the cyclic culture favored the expansion of primary HSPCs.

Key words: hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs), CD34⁺ cell, *Ex vivo* expansion, bioreactor

Received: October 19, 2007; **Accepted:** January 16, 2008

Supported by: National Natural Science Foundation of China(No. 20776043).

Corresponding author: Haibo Cai. Tel: +86-21-64253394; E-mail: caihaibo@ecust.edu.cn

国家自然科学基金(No. 20776043)资助。

脐血造血干/祖细胞可用于治疗白血病等多种疾病，与骨髓、外周血来源相比，脐血中原始干/祖细胞的比例更高，且具有来源广泛、采集方便、移植抗宿主病(GVHD)发生率低等优点。但由于单份脐血中造血干/祖细胞含量较少，不能满足成人移植的需要，因此有必要进行造血干/祖细胞的体外扩增。

造血干/祖细胞的体外培养方式主要有静态和动态培养两种方式。静态培养是造血干/祖细胞体外培养中最常用的一种方式，它在较简单的培养装置中进行，包括孔板、方瓶、透气培养袋等，具有操作简单、细胞容易收获等优点。但由于该种培养方式物质传递及混合效果较差，使得 pH、溶氧、营养物和代谢物等存在局部浓度梯度^[1]，影响了造血干/祖细胞的扩增效果。动态培养方式克服了静态培养的传质限制，消除了局部浓度梯度，可以提供比较均一的生长环境，现已有转瓶和搅拌式生物反应器等成功地应用于造血干细胞的培养^[2]。但是由于造血干/祖细胞对剪切力相当敏感，可能会受到悬浮搅拌培养系统中流体剪切力的损伤，而且搅动可能会影响包括细胞因子受体在内的表面标志的表达^[3]，在一定程度上会影响造血干/祖细胞的增殖与分化。同时搅拌会使细胞处于相对分散的状态，不利于细胞之间的相互作用。所以低剪切力、低局部浓度梯度以及适度的细胞间通讯是造血干/祖细胞体外扩增所需要的。为此，本研究开发了一种新型的用于造血干/祖细胞体外扩增的生物反应器。该生物反应器底部内表面设有肋条，用于截留细胞，使细胞聚集在一定的空间范围内，加强了细胞间的通讯，克服了动态搅拌式反应器细胞分散，难以相互作用的缺点；在该生物反应器中采用循环培养方式，可改善传质限制，维持主体培养基相对均一性，克服静态培养存在局部浓度梯度的缺点；而且培养过程中没有搅动，消除了动态搅拌式反应器中剪切力可能对造血干/祖细胞造成的机械损伤。本文分别采用静态和循环两种培养方式，考察了该生物反应器体外扩增造血干/祖细胞的效果。

1 材料与方法

1.1 生物反应器系统

生物反应器系统由自行设计的截面积为矩形的

管状反应器、补料瓶和气体混合装置组成(见图 1)(已申请专利，专利申请号为 200710044747.7)。其中管状反应器(1)(见图 2)长度为 6.5 cm，宽度为 1.5 cm，高度为 0.5 cm，肋条间隔为 1.0 cm，高度为 0.1 cm，培养时培养基充满该生物反应器，其工作体积为 4.875 cm³。管状反应器一端的靠下部处设有进液口(2) 另一端靠上部处设有出液口(3)，用于培养液循环流动；靠近进液口一端的上表面设有接种口(4)，培养初始，细胞从该接种口接入生物反应器内。管状反应器内部底表面上设有肋条(5)，当培养基循环流动时，这些肋条可起到截流细胞的作用，以避免细胞在培养过程中被流动的培养基带出生物反应器。进液口与出液口分别通过管线与补料瓶(6)相连通。补料瓶体积为 100 mL，培养基装液量为 10 mL。由于补料瓶中气体的体积远大于液体所占的体积，很好地起到缓冲的作用，减少了由于细胞呼吸带来的氧分压的波动，从而弥补了较小型的反应器无法对氧分压进行在线检测、控制的缺陷。气体混合装置(7)通过管线与补料瓶相连接以提供培养所需要的气体环境。通过流量计可控制氮气、氧气、二氧化碳和空气的流量，来调节培养所需的气体分压。

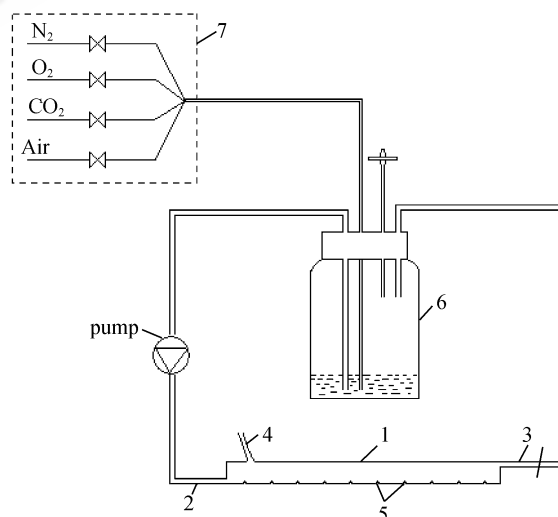


图 1 生物反应器系统结构示意图

Fig. 1 Bioreactor system

1: grooved culture chamber; 2: medium inlet; 3: medium outlet; 4: cell inoculation port; 5: surface protuberance; 6: complementary flask; 7: gas mixture appliance

在该生物反应器内，可采用循环培养方式体外扩增造血干/祖细胞。培养基的循环流动加强了培养系统的传质效果，减少了营养物、代谢副产物以及 pH 和 DO 的局部浓度梯度，起到均一培养环境的作用。

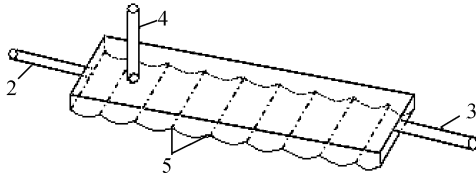


图2 生物反应器结构示意图

Fig. 2 Bioreactor

2: medium inlet; 3: medium outlet; 4: cell inoculation port;
5: surface protuberance

用。而设置在生物反应器底面的肋条,可起到细胞截留的作用,从而使细胞较好地聚集在一定空间范围内,加强了细胞之间的通讯,这对造血干/祖细胞的体外扩增和功能维持是有益的^[4]。这是该生物反应器的特点。

采用该生物反应器进行静态培养时,在补料瓶中加入液体培养基,将细胞经接种口接种于管状反应器,调整培养所需气体环境,放入培养箱培养。

采用该生物反应器动态培养时,接种同静态培养。静置1 h后,通过蠕动泵使培养基从进液口经过管状反应器后,由出液口回流到补料瓶,不断循环直到培养过程结束。

1.2 CD34⁺细胞的来源与分离

脐血由上海国际和平妇幼保健院提供。利用淋巴细胞分离液(1.077 g/mL)采用密度梯度离心法分离得单个核细胞(Mononuclear cells, MNC)。洗涤后,采用 MiniMACS 免疫磁性吸附柱分离装置以及 CD34⁺细胞选择试剂盒(Miltenyi Biotech 公司),按其说明书进行 CD34⁺细胞的分离与纯化。具体操作时,将单个核细胞用 MACS 缓冲液(PBS+0.5% BSA+2 mmol/L EDTA)洗涤后,加 20 μ L 偶联于磁珠的小鼠抗人 CD34 抗体和(适量)遮蔽剂,4 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,洗涤一遍后悬浮于 0.5 mL 的 MACS 缓冲液,将细胞加入固定于高强度磁场中的 MiniMACS 吸附柱中进行分离,未与磁珠结合的 CD34⁻细胞随缓冲液流出,与磁珠结合的 CD34⁺细胞保留在吸附柱中,将吸附柱移出磁场后用 MACS 缓冲液冲洗吸附柱即获得纯化的 CD34⁺细胞。

1.3 CD34⁺细胞培养

体外培养基本培养基用 IMDM(Gibco),使用时添加 20%(V/V)胎牛血清(FBS)。细胞因子组合为 SCF+TPO+Flt-3(STF),其浓度分别为: 50 ng/mL、50 ng/mL 和 20 ng/mL。CD34⁺细胞以 1×10^5 cells/mL 密度由接种口接种入生物反应器内。分别采用循

环与静态两种方式培养,循环培养时培养基流速为 1 mL/min,在含 5% CO₂ 的 37 $^{\circ}$ C 恒温培养箱中培养 7 d。

1.4 造血干/祖细胞集落检测

采用半固体培养法。将 1×10^4 个细胞接种于 0.5 mL 含 0.9%甲基纤维素及相应细胞因子(50 ng/mL SCF, 20 ng/mL G-CSF, 14 ng/mL GM-CSF, 20 ng/mL IL-3, 20 ng/mL IL-6 和 2 u/mL EPO)的 IMDM 半固体培养基中,在含 5% CO₂ 的 37 $^{\circ}$ C 恒温培养箱中培养 14 d 后进行集落检测,大于 50 个细胞为一个集落形成单位(CFU)。

1.5 细胞表型分析

1×10^6 个细胞用 PBS 洗涤 2 次后,重悬于 50 μ L PBS 中,加入 20 μ L PE-CD34 和 20 μ L FITC-CD38 单克隆抗体,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min, PBS 洗涤 2 次后采用流式细胞仪分析。流式细胞仪为 Becton Dickinson FACSCalibur(BD 公司),用 CellQuest 软件分析(BD 公司)获取 10 000 个细胞,结果用 Lysrs-II 软件处理。

1.6 统计学分析

数据以平均值 \pm 标准方差 ($\bar{x} \pm s, n \geq 3$)表示;差异性显示采用 *t* 检验, $P \leq 0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 生物反应器中的细胞截留效果

将单个核细胞以 1×10^6 cells/mL 密度经接种口接种于生物反应器,静置 1 h 后,以 1.0 mL/min 的培养基流速循环培养 4 h 后,测定补料瓶中细胞密度,按以下公式计算细胞截留率,考察该生物反应器中的细胞截留效果,结果见表 1。可以看出,在此流速下细胞截留率在 94%以上,能很好地被本生物反应器截留。

细胞截留率=(接种密度 \times 接种体积-培养后补料瓶中细胞密度 \times 培养体系总体积) \div

$$(\text{接种密度} \times \text{接种体积}) \times 100\% \quad (\text{公式 1})$$

2.2 细胞在生物反应器中的分布

进一步考察了培养 7 d 后细胞在生物反应器底表面的分布,结果见图 3。从中可以看出,培养后细胞在生物反应器中的分布较为均一。

2.3 总细胞的扩增效果

培养 7 d 后总细胞数的扩增倍数如图 4 所示。静态和循环培养方式下总细胞扩增倍数分别为

表 1 生物反应器中细胞的截留情况
Table 1 The retention of cells in bioreactor

No.	Inoculated cells density /($\times 10^5$ cells/mL)	Seeding volume /mL	Cells density in flask after culture/($\times 10^4$ cells/mL)	Total volume of the system/mL	The efficiency of cell retention/%
1	10.0	5	1.8	14.3	94.85
2	10.6	4.8	1.58	14.2	95.59
3	8.475	4.9	0.844	14.4	97.07
4	9.525	4.9	1.306	14.2	96.03
5	9.863	4.9	0.703	14.2	97.93

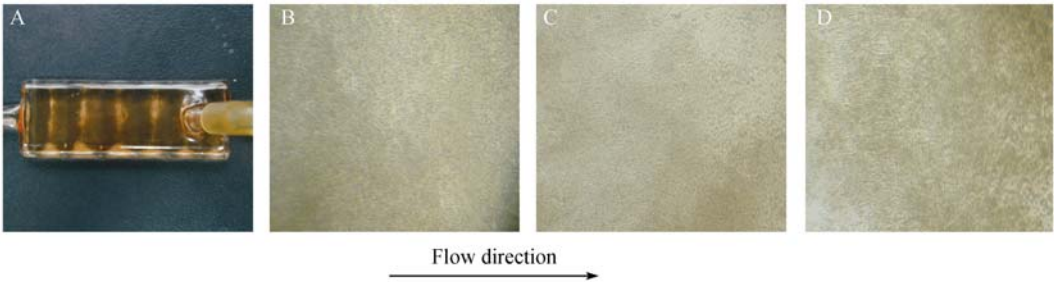


图 3 培养 7 d 后细胞在生物反应器中的分布

Fig. 3 The distribution of cells in bioreactor after 7-day cultivation

A: a sketch map of cell distribution in bioreactor; B, C, D: pictures of day 7 cultures in the grooved chambers, they were taken at 100 \times magnification of the front one-third (B; closest to the inlet), middle one-third (C), and last one-third (D; closest to the exit) of the grooved chamber

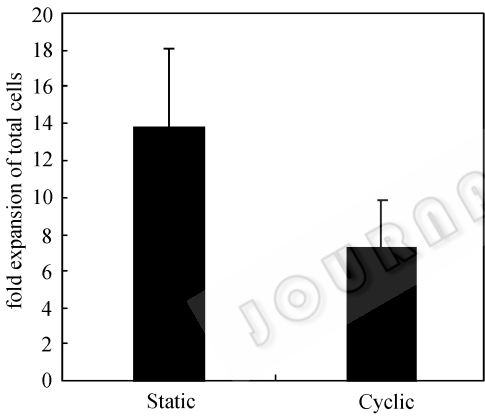


图 4 总细胞扩增倍数

Fig. 4 The expansion folds of total cells

(13.86 \pm 4.26)和(7.23 \pm 2.67)倍，静态培养明显优于循环培养且两者之间存在显著差异($P < 0.05$)。

2.4 造血干/祖细胞的扩增

鉴于 CD34 抗原是造血干/祖细胞的表面标记，CD34⁺细胞的扩增反映了造血干/祖细胞的扩增效果。结果如图 5、6 所示，分别表示培养 7 天后培养物中 CD34⁺细胞的百分含量和 CD34⁺细胞扩增倍数。从中可以看出：采用静态和循环培养，培养物中 CD34⁺细胞百分含量分别为(34.59 \pm 17.20)%和(41.96 \pm 13.77)%，两者之间不存在显著性差异($P > 0.05$)；而 CD34⁺细胞的扩增倍数为(6.32 \pm 4.25)倍和(3.62 \pm 0.65)

倍，也没有显著性差异($P > 0.05$)。可见，培养方式不影响造血干/祖细胞的扩增效果。

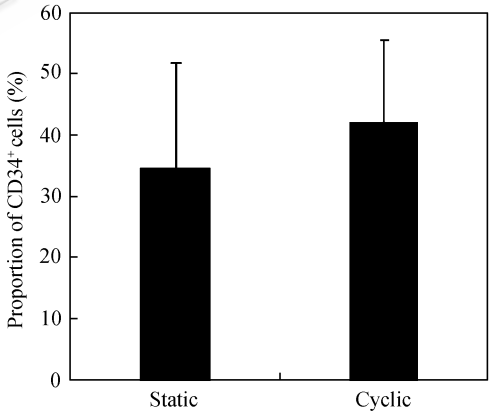


图 5 培养物中 CD34⁺细胞的百分含量

Fig. 5 The proportion of CD34⁺ cells in culture

集落形成单位(CFU)也是反映造血干/祖细胞数量的一个指标，培养物中 CFU 的密度以及 CFU 的扩增倍数在一定程度上也可反映造血干/祖细胞的扩增效果。采用静态和循环培养方式培养 7 d 后，培养物中集落形成单位的密度以及扩增倍数如图 7、8 所示。两种培养方式收获的培养物中无论是 CFU 扩增倍数还是培养物中 CFU 的密度，都不存在显著性差异($P > 0.05$)。这与 CD34⁺细胞的扩增状况相一致，进一步说明了培养方式的改变不影响造血干/祖细胞的扩增。

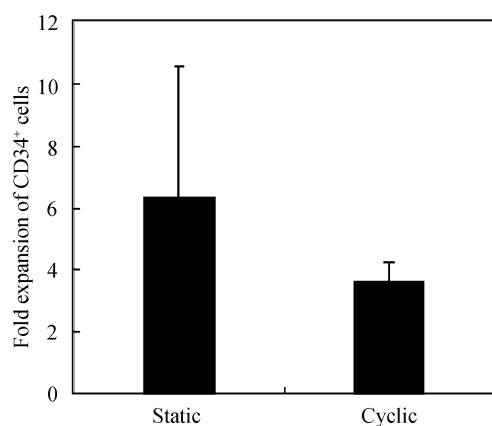
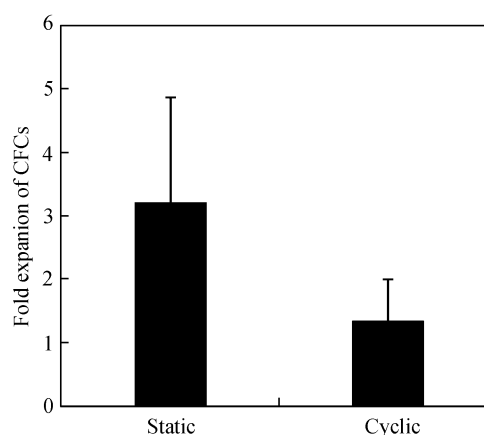
图 6 CD34⁺细胞扩增倍数Fig. 6 The expansion fold of CD34⁺ cells

图 8 CFC 扩增倍数

Fig. 8 The expansion fold of CFCs

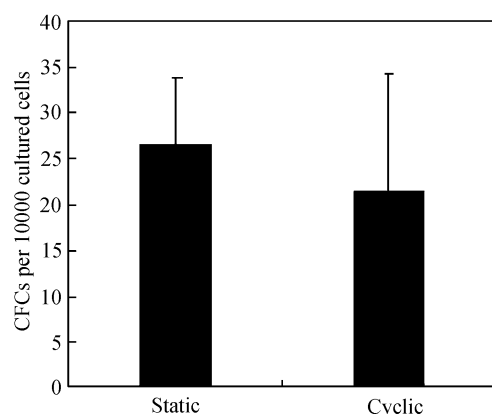


图 7 培养物中 CFU 的密度(CFU 个/10000 个细胞)

Fig. 7 The numbers of CFCs per 10000 cultures cells

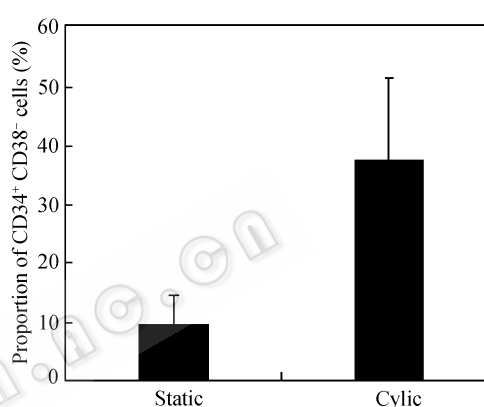
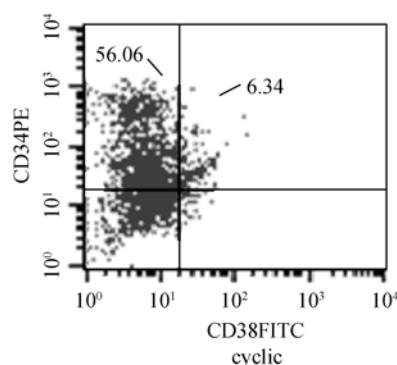
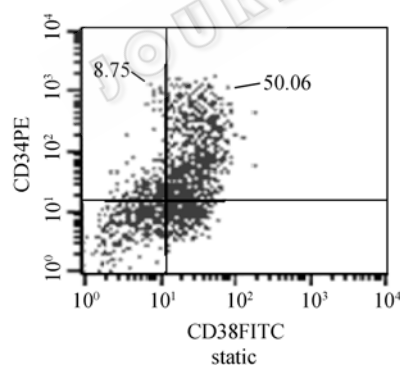
图 9 培养物中 CD34⁺CD38⁻细胞百分含量Fig. 9 The proportion of CD34⁺CD38⁻ cells in cultures

图 10 培养细胞中 CD34、CD38 抗原流式检测图

Fig. 10 The expression of CD34, CD38 in cultured cells by flow cytometry

2.5 早期造血干细胞的扩增

CD38 抗原被认为是一种活化抗原, 根据 CD38 抗原表达与否, 可将 CD34⁺细胞分为 CD34⁺CD38⁻和 CD34⁺CD38⁺两个亚型, CD34 分子如果与 CD38 共同表达, 则提示细胞已开始向定向祖细胞分化, 故通常认为 CD34⁺CD38⁻是更原始的造血干细胞^[5]。

检测培养物中 CD34⁺CD38⁻细胞的含量, 结果如图 9。尽管静态和循环培养所获得的培养物中 CD34⁺细胞含量相近, 但培养物中 CD34⁺CD38⁻细胞的含量却存在着明显差别, 分别为(9.45±4.85)%和(37.47±14.06)%, 循环培养明显高于静态培养($P<0.01$)。从图 10 的流式细胞检测图中也可以直观

地看出地这一点。

根据总细胞的扩增倍数以及培养物中 $CD34^+CD38^-$ 细胞的百分含量, 计算出 $CD34^+CD38^-$ 细胞的扩增倍数, 结果如图 11 所示。采用循环培养方式, $CD34^+CD38^-$ 细胞扩增倍数(3.90 ± 0.85)倍, 明显高于静态培养时的(1.82 ± 0.58)倍, 统计学分析显示, 两者之间存在显著差别($P < 0.01$)。可见, 循环培养更有利于未分化的早期造血干细胞的维持及扩增。

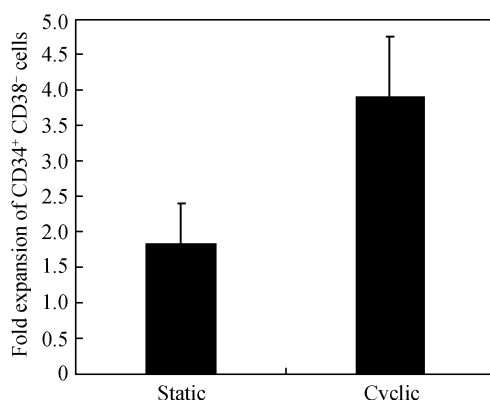


图 11 $CD34^+CD38^-$ 细胞扩增倍数

Fig. 11 The expansion fold of $CD34^+CD38^-$ cells

3 讨论

通常, 造血干细胞居于骨髓内, 其发育受到骨髓微环境的调控, 这些骨髓微环境包括骨髓基质细胞、胞外基质、自分泌和旁分泌产生的生长因子、细胞因子、趋化因子以及骨髓造血腔内的生化参数如 pH 和氧分压(pO_2)等。造血干细胞和骨髓微环境相互作用, 调节造血干细胞的各项生理行为^[6,7]。

造血干细胞体外培养主要分为静态和动态培养方式。静态培养时细胞聚集在培养装置的底部, 有利于细胞与细胞之间的相互作用以及造血干/祖细胞扩增所需要微环境的维持, 但由于营养物质和代谢副产物的传质效果较差, 致使培养基中 pH、溶氧、营养物和代谢物存在浓度梯度, 影响了造血干细胞的扩增效果。动态培养虽能提供均一的生长环境, 消除局部浓度梯度, 但搅拌会使细胞与细胞间处于相对分散的状态, 不利于造血干细胞与成熟细胞、胞外基质、细胞因子等周围环境的相互作用。而且造血干细胞对剪切力相当敏感, 搅动会影响表面标志、细胞因子受体等的表达, 这在一定程度上也会影响造血干细胞的增殖和分化。

本文所设计的生物反应器, 通过设置在培养装

置底面的肋条起到截流细胞的作用, 从而使细胞较好地聚集在一个有限的空间范围内, 加强了细胞间的通讯, 更好地发挥细胞间的相互作用, 克服了动态搅拌式生物反应器的缺点。由生物反应器对细胞的截留率以及细胞在生物反应器中的分布可以看出本生物反应器能有效地截留细胞, 且细胞在生物反应器中的分布较均一, 并没有堆积在液体流动方向上的肋条的一侧, 而是积累在两条肋条间的凹槽中。这可能是因为细胞是通过静态接种的方式接种于生物反应器中, 经过一定时间的静置后, 细胞已在重力作用下沉入生物反应器两肋条之间的凹槽中, 且循环培养基流速较低, 故细胞在整个培养过程中能较均一地分布于生物反应器中。同时通过培养液循环流动加强了物质的传递效果, 减少了局部浓度梯度, 有利于为造血干/祖细胞的体外培养提供均一的培养环境, 还能减少搅拌式生物反应器中流体剪切力对悬浮细胞的影响。

造血干/祖细胞体外培养时, 不可避免地会分化为其他的成熟的血细胞。因此, 能否在总细胞数量扩增的同时维持较高比例的早期造血干细胞, 是衡量体外扩增效果的指标之一。尽管 $CD34$ 抗原仍是公认的造血干/祖细胞的表面标记之一, 但 $CD34^+CD38^-$ 细胞被认为是早期的造血干细胞。体内造血重建实验中也发现, $CD34^+CD38^-$ 细胞展现出在免疫缺陷小鼠中重建造血的能力, 而 $CD34^+CD38^+$ 细胞则只表现出短暂的重建^[8]。因此, 通过体外扩增使脐血中 $CD34^+CD38^-$ 细胞数目增加更具有临床意义。

本文以静态和循环培养两种方式考察了自行研制的生物反应器体外扩增造血干/祖细胞的效果。结果发现: 在该生物反应器中, 采用静态和循环两种培养方式, $CD34^+$ 细胞扩增倍数以及培养物中 $CD34^+$ 细胞含量均相近, 但静态培养有利于总细胞的扩增, 而循环培养时, 培养物中 $CD34^+CD38^-$ 细胞含量的平均值约为静态培养时的 4 倍, 具显著性差异。说明静态培养促使造血干细胞向定向祖细胞分化, 而循环培养则更有利于早期造血干细胞的扩增。

REFERENCES

- [1] Liu Y, Liu TQ, Fan XB, *et al.* Ex vivo expansion of hematopoietic stem cells derived from umbilical cord

- blood in rotating wall vessel. *Journal of Biotechnology*, 2006, **124**: 592–601.
- [2] Cabrita GJM, Ferreira BS, Gibcalves R, *et al.* Hematopoietic stem cells: from the bone to the bioreactor. *TRENDS in Biotechnology*, 2003, **21**(5): 233–240.
- [3] Carswell KS, Papoutsakis ET. Culture of human T cells in stirred bioreactors for cellular immunotherapy applications: shear, proliferation, and the IL-2 receptor. *Biotechnology and Bioengineering*, 2000, **68**(3): 328–338.
- [4] Jung YH, Wang JH, Havens A, *et al.* Cell-to-cell contact is critical for the survival of hematopoietic progenitor cells on osteoblasts. *Cytokine*, 2005, **32**: 155–162.
- [5] Dao MA, Creer MH, Nolta JA, *et al.* Biology of umbilical cord blood progenitors in bone marrow niches. *Blood*, 2007, **110**(1): 74–81.
- [6] Zhang JW, Niu C, Ye L, *et al.* Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature*, 2003, **425**(6960): 836–841.
- [7] Nilsson SK, Simmons PJ, Bertoncello I. Hemopoietic stem cell engraftment. *Experimental Hematology*, 2005, **34**: 123–129.
- [8] Hogan CJ, Shpall EJ, Keller G. Differential long-term and multilineage engraftment potential from subfractions of human CD34⁺ cord blood cells transplanted into NOD/SCID mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(1): 413–418.

爱思唯尔生物医学工程专业图书推荐



ISBN: 0123735831
ISBN-13: 9780123735836
Publication Date: 08/17/2007

Biomedical Information Technology

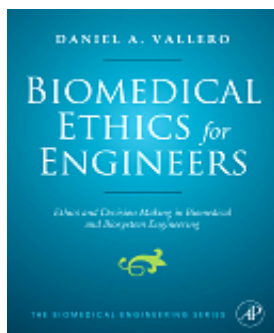
By Feng

Product Type: Hardcover

Price: \$99.95

Subject Area: Engineering / Electronics - Biomedical Engineering

The enormous growth in the field of biotechnology necessitates the utilization of information technology (IT) for the management, flow and organization of data. As such, the IT field continues to evolve with the development of new applications to fit the needs of the biomedicine. From molecular imaging to healthcare knowledge management, IT contributes significantly to biomedical research and practice. This comprehensive book aims to fill the incredible need in this blossoming field which has become increasingly important to our understanding of biology and plays an integral role in improving the quality of health care. Information Technology in Biomedicine covers a complete set of theories and techniques in biomedicine data compression, management, modelling, processing, registration, visualization, communication, security, and large-scale biological computing. The book contains a broad range of practical integrated clinical applications for disease detection, diagnosis, surgery, therapy, and biomedical knowledge discovery, including the latest advances in the field, such as ubiquitous M-Health systems and molecular imaging applications.



ISBN: 0750682272
ISBN-13: 9780750682275
Publication Date: 03/30/2007

Biomedical Ethics for Engineers

Ethics and Decision Making in Biomedical and Biosystem Engineering

By Vallero

Product Type: Hardcover

Price: \$49.95

Subject Area: Engineering / Electronics - Biomedical Engineering

In high-profile emerging fields such as biotechnology and green engineering, public concerns and attitudes become especially crucial factors given the inherent uncertainties and high stakes involved. Ethics thus means more than a commitment to abide by professional norms of conduct. It also requires an understanding of the impact of engineering solutions in a global and societal context. Technical professionals must recognize and address ethical questions involving institutional design, stakeholder relations, culture, and governance. Recent publications by the National Academy of Engineering have called for greater social responsibility on the part of engineers. Several professional and scientific societies including American Medical Association, National Society of Professional Engineers, Biomedical Engineering Society, American Institute of Mechanical Engineers, American Society of Civil Engineers, and Institute for Electrical and Electronics Engineers are showing a growing interest in improving ethics among their members. This book will provide professional engineers, scientists and researchers as well as engineering students with a comprehensive primer in response to this calling for greater responsibility.

以上为爱思唯尔经典生物医学工程图书信息，如果您对您的研究工作有所帮助，请向所在图书馆推荐。谢谢！