

## 利用成体干细胞治疗糖尿病

张丽新, 滕春波, 安铁洙

东北林业大学生命科学学院, 哈尔滨 150040

**摘要:** 糖尿病是一类严重的代谢疾病, 正危害着世界上越来越多人口的健康。胰岛移植是一种治疗糖尿病的有效方法, 却因供体缺乏和移植后免疫排斥问题制约了其广泛应用。干细胞为具有强增殖能力和多向分化潜能的细胞, 是利用细胞替代疗法治疗重大疾病的细胞来源之一, 其中成体干细胞因不存在致癌性及伦理道德问题而被人们寄予厚望。成体胰腺干细胞在活体损伤及离体培养条件下均能产生胰岛素分泌细胞, 肝干细胞、骨髓干细胞和肠干细胞等在特定离体培养条件下或经过遗传改造后也均可产生胰岛素分泌细胞, 将这些干细胞来源的胰岛素分泌细胞移植到模型糖尿病小鼠中可以治疗糖尿病。因而, 成体干细胞可以为细胞替代疗法治疗糖尿病提供丰富的胰岛供体来源。

**关键词:** 糖尿病, 成体干细胞, 胰腺干细胞, 肝干细胞, 骨髓干细胞, 肠干细胞

## Progress in Treating Diabetes Mellitus with Adult Stem Cells

Lixin Zhang, Chunbo Teng, and Tiezhu An

College of Life Sciences, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

**Abstract:** Diabetes mellitus is a metabolic diseases, mainly including type 1 and type 2 diabetes. Treatment for type 1 and part of type 2 often involves regular insulin injection. However, this treatment neither precisely controls the blood sugar levels, nor prevents the diabetes complications. Transplantation of islets of Langerhans offers an attractive strategy for diabetes therapies, but its wide application has been limited by donor shortage and immunological rejection after transplantation. Stem cells with strong proliferation capacity and multipotential may be potential cell sources in diabetes therapies. For this, adult stem cells are interesting because of absence of teratoma formation and ethnical problems. Adult pancreatic stem cells (PSCs) really exist and could produce insulin-secreting cells both under the condition of pancreatic injury and in vitro culture, but lack of effective markers to enrich PSCs hampers the studies of exploring the expanding and differentiating conditions in vitro. Some other adult stem cells, such as hepatic stem cells, marrow stem cells or intestine stem cells, were also suggested to transdifferentiate into insulin-producing cells under special culture conditions in vitro or by genetic modifications. Moreover, transplanting these adult stem cells-derived insulin-secreting cells into the diabetic mouse could cure diabetes. Thus, adult stem cells would supply the abundant beta-cell sources for cell replacement therapy of diabetes

**Keywords:** diabetes mellitus, adult stem cell, pancreatic stem cell, hepatic stem cell, marrow stem cell, intestine stem cell

糖尿病是由于胰岛素分泌不足或胰岛素功能障碍引起的一类代谢疾病, 主要包括 I 型和 II 型糖尿病。近年来, 糖尿病发病率呈上升趋势, 而且更趋年轻化。预计截止到 2025 年, 世界范围内将有 3.34 亿

**Received:** May 8, 2007; **Accepted:** June 12, 2007

**Supported by:** the National Natural Science Foundation of China (No. 30670304) and the Initiative Scientific Research Foundation of Northeast Forestry University.

**Corresponding author:** Chunbo Teng. Tel: +86-451-82191784; E-mail: chunboteng@yahoo.com

国家自然科学基金面上项目(No. 30670304), 东北林业大学引进人才资助项目。

人患有糖尿病<sup>[1]</sup>。糖尿病的治疗多采用胰岛素注射来维持血糖,但胰岛素注射既不能精确调节体内血糖水平,也不能阻止糖尿病并发症的发生。胰岛移植是一种新兴而有效治疗糖尿病的方法,不仅可以避免胰岛素注射引起的低血糖或胰岛素抵抗,更重要的是能减少和改善糖尿病并发症。然而胰岛移植治疗糖尿病目前受到胰腺供体严重缺乏的限制,并且移植后出现的免疫排斥问题也无法解决。

干细胞是具有巨大增殖潜能的细胞,还可分化为多种细胞类型,因而为组织器官的再造移植和重大疾病的治疗提供了希望,利用干细胞也是彻底解决胰岛移植过程中供体来源缺乏和免疫排斥问题最有可能的途径。干细胞分为胚胎干细胞(ES)和成体干细胞两类。已有实验证明,ES能被诱导分化为产生胰岛素的细胞,但ES低分化效率、有致瘤性、存在伦理道德问题等都限制了ES的使用。近年来对成体干细胞的大量研究为开发胰岛 $\beta$ 细胞的新来源提供了思路。能够用于产生胰岛素的成体干细胞包括:胰腺干细胞、肝干细胞、骨髓干细胞和肠干细胞等。本文对利用成体干细胞治疗糖尿病的研究现状作一综述。

## 1 胰腺干细胞

胰腺干细胞作为 $\beta$ 细胞的一个最可能来源而倍受人们关注。上个世纪90年代初人们就发现,通过大部分切除、药物处理或转基因等方法人为损伤动物的胰腺,其内分泌和/或外分泌组织都发生了相当程度的再生,这种再生可能的机制之一就是胰腺干细胞受到刺激发生了增殖和分化<sup>[2]</sup>。

离体研究的结果证明了成体胰腺干细胞的存在,及其增殖和分化潜能。Ramiya等将成体NOD小鼠胰腺富含导管部分离体培养,发现培养的细胞可以在体外增殖达两年之久,并能被诱导分化形成“胰岛祖细胞”(islet progenitor cells, IPCs)。IPCs能进一步增殖、分化产生包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\delta$ 细胞的胰岛,将这些胰岛移植到糖尿病NOD小鼠肾包囊下,能逆转其胰岛素依赖的糖尿病<sup>[3]</sup>。还有研究证明,成体小鼠胰岛消化为单细胞后在无血清条件下培养可出现单克隆集落,这些单克隆集落能够分化为胰腺(包括胰腺内分泌 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 细胞以及胰腺外分泌细胞和星形细胞)和神经的不同世系细胞类型,其中胰腺 $\beta$ 样细胞表现出葡萄糖依赖的 $\text{Ca}^{2+}$ 应答和胰岛素分泌<sup>[4]</sup>。而人

胰岛分离后剩余的非内分泌胰腺部分在离体条件下培养,通过G418去除间充质来源细胞可得到非内分泌来源胰腺上皮细胞(NEPECs),这些NEPECs被遗传标记后和胚胎来源的胰岛样细胞团共移植于免疫缺陷鼠的肾包囊下,3个月后可以向胰腺内分泌世系分化,并产生胰岛素阳性细胞<sup>[5]</sup>。

活体研究也发现,小鼠和大鼠胰岛及腺泡间存在一些内分泌激素阴性的慢周期细胞<sup>[6,7]</sup>。胰岛中的慢周期细胞为Pdx-1阳性,能分化为功能性的 $\beta$ 细胞,因而被认为可能是胰岛干细胞<sup>[7]</sup>。Teng等(2007)发现腺泡间的慢周期细胞不表达Pdx-1和任何分化细胞的标识性分子,它们也可能代表一群胰腺干/祖细胞,但需要进一步的离体研究证明<sup>[6]</sup>。

虽然大量的证据表明存在成体胰腺干细胞,但其特异的表面分子还不清楚。Zulewski等曾在胰岛中发现了一群Nestin阳性,内分泌激素阴性的细胞,这些细胞在离体条件下能够增殖,并具有向胰腺内、外分泌及肝细胞分化的能力<sup>[8]</sup>,但有的研究认为,胰腺中的nestin阳性细胞为间充质或血管内皮来源的细胞<sup>[9-11]</sup>,并非真正意义的胰腺干细胞。Suzuki等利用c-Met作为标识性分子,从初生及成体小鼠胰腺中均分离得到具有较强增殖能力的细胞,单个克隆来源的c-Met阳性细胞在离体培养条件下能够向胰腺的不同世系分化<sup>[12]</sup>,但c-Met在血管内皮及其它一些细胞类型中也表达,单独不适合作为胰腺干细胞的标识分子。最近又有研究发现,人胰岛来源的CXCR4阳性细胞能表达胰腺内分泌祖细胞标志分子(Ngn3)以及多潜能干细胞标志分子(Oct-4, Nanog, ABCG2, CD133, CD177),离体诱导分化这些细胞,能形成胰岛样细胞团,并产生胰岛素等内分泌激素<sup>[13]</sup>。基于此发现,CXCR4与其它细胞表面标志分子的联合使用,可能会用于鉴定和分离胰腺干细胞。

## 2 肝干细胞

已有实验证明,一些多能成体干细胞有跨世系分化-即转分化的能力。例如,神经干细胞可以形成血细胞<sup>[14]</sup>,骨髓间充质细胞可以产生骨骼肌,心肌和肝卵圆细胞等<sup>[15]</sup>。肝干细胞也具有向胰腺细胞世系转分化的能力。成体肝脏中的肝干细胞样细胞在离体条件下具有向胰腺内分泌细胞分化的潜能。

对成体肝脏中的小肝细胞(Small hepatocytes SHCs)研究发现, 它们除能自我更新和分化成肝实质细胞, 在合适的培养条件下也能被诱导分化生成胰岛素产生细胞, RT-PCR 研究表明, 这些分化的细胞表达胰岛 $\beta$ 细胞和肝细胞分化相关的基因产物, 在促胰岛素分泌因子的刺激下表现出胰岛素释放增强<sup>[16]</sup>。另外, 高度纯化的Thy-1.1阳性大鼠肝卵圆细胞在高浓度葡萄糖培养环境下也能分化为胰岛素分泌细胞, 并且能逆转NOD-SCID小鼠的糖尿病<sup>[17]</sup>。

对肝干细胞进行遗传操作也能使其获得跨世系分化的能力。Kojima等发现NeuroD-beta-cellulin基因治疗能够诱导肝中新生胰岛并逆转糖尿病小鼠的糖尿病, 这些位于肝门管区的新生胰岛可能来自于沿着Hering氏管的肝干细胞<sup>[18]</sup>。近来又有研究表明, 用慢病毒载体介导的Pdx-1或Pdx1-VP16转导给大鼠肝干细胞样WB细胞, 利用有限稀释方法获得稳定表达Pdx-1或Pdx1-VP16的单克隆来源细胞系, 这两种细胞系都能有效的将肝干细胞转化为胰腺内分泌前体细胞, 表达胰腺发育相关的基因、表现出 $\beta$ 细胞的功能, 并能逆转糖尿病小鼠的高血糖; 而且, 在短期表达Pdx-1或Pdx1-VP16的细胞系中, Pdx1-VP16的表达更能有效的启动肝向胰腺内分泌方向的转分化<sup>[19]</sup>。

虽然肝干细胞能通过多种途径形成胰岛素分泌细胞, 但肝干细胞向胰腺细胞转分化的机制还不清楚。有人认为可能肝、胰腺和小肠共同来源于内胚层的干细胞, 或者存在有这样一个相邻的区域, 在发育过程中或在某种刺激条件下, 这个区域的细胞能够被重编程或退分化再转分化形成完全不同于正常组织的表型<sup>[20]</sup>。这不排除另一种可能: 成体组织中存在一小群多能的干细胞, 它们具有向多个世系分化的能力。

### 3 骨髓干细胞

骨髓干细胞包括造血干细胞(HSC)和骨髓间充质干细胞(MSC)等, 其中造血干细胞是最先被发现和研究而得以应用于临床治疗的干细胞。近年来, 骨髓间充质干细胞被证明具有向多种世系细胞分化的能力<sup>[15]</sup>, 成为干细胞研究的一个热点。

在胰腺损伤条件下, 来源于骨髓的细胞可以被募集到胰腺中, 分化为表达胰岛素的细胞<sup>[21]</sup>。Lee

等报道, 低剂量STZ诱导NOD/Scid小鼠高血糖模型后, 在第10天和第17天心脏内灌注人骨髓间充质干细胞(hMSCs), 能在第32天降低糖尿病小鼠的血糖水平, 并且hMSCs灌注鼠的胰岛和 $\beta$ 细胞数量增加, 血液胰岛素水平也得到提高<sup>[22]</sup>。这表明发生了骨髓来源的干细胞向胰腺的转移。将携带有Cre-Loxp系统和报告基因EGFP的雄鼠骨髓细胞移植给致命辐射的受体雌鼠, 4~6周后, 受体鼠胰岛中就出现了Y染色体和EGFP双阳性细胞, 这些纯化的EGFP阳性细胞表达胰岛素、GLUT2及胰腺 $\beta$ 细胞特异的转录因子, 而且, 它们像胰腺 $\beta$ 细胞一样表现出葡萄糖依赖和肠降血糖素增强的胰岛素分泌<sup>[23]</sup>。

在小鼠的新生阶段, 骨髓中的干细胞也能转移到胰腺中, 并分化成复杂的器官特有结构。Wang等将转基因GFP雄性成体小鼠骨髓细胞注射给出生24小时的小鼠(NOD/SCID/ $\beta$ 2 microglobulin-null mice)后2个月, 受体鼠中40%的导管中含有供体骨髓来源的上皮细胞, 在胰岛中也发现有少许细胞共表达GFP和胰岛素<sup>[24]</sup>。

在合适的离体处理条件下, 骨髓干细胞也能转变为胰岛素分泌细胞。Thatava等发现, 培养基中加入组蛋白脱乙酰酶抑制剂Trichostatin A(TSA)能使骨髓干细胞分化成胰岛样细胞簇, 这些细胞簇与胰岛细胞相似, 并表达典型的胰腺 $\beta$ 细胞发育和功能的内分泌基因和胰岛素等胰腺特异表达激素, 其胰岛素分泌受葡萄糖调控<sup>[25]</sup>。骨髓间充质干细胞(MSC)在特定的离体培养条件下, 也能分化成胰岛样功能细胞, 并能控制糖尿病大鼠的血糖水平<sup>[26]</sup>。此外, 利用含有小鼠IPF1, HLXB9和FOXA2基因(为早期内分泌发育过程的转录因子)的腺病毒转染人类间充质干细胞(hMSCs), 无论是否与胰岛共培养(或使用胰岛条件培养基)都会导致hMSCs胰岛素基因的表达<sup>[27]</sup>。李艳华和裴雪涛等利用人骨髓来源的间充质干细胞(MSC), 通过体外扩增和定向诱导分化研究发现, MSC经第一个阶段的诱导后可分化成nestin阳性的祖细胞, 继续诱导6天后变圆的细胞逐渐增多, 并聚集成团, 双硫腺染色阳性; 经两个阶段诱导后的细胞表达胰岛素、胰高血糖素、生长抑素等内分泌激素, 放免分析表明诱导的胰岛样细胞团可分泌胰岛素, 糖反应性较弱<sup>[28]</sup>。

此外, 还可以利用骨髓造血干细胞通过免疫途

径治疗或改善糖尿病。最新的研究发现,对6周内刚被诊断为I型糖尿病的15个病人(年龄14~31岁)施行高剂量免疫抑制后,通过静脉注射进行自体非清髓性外周血来源造血干细胞移植,在7~36个月的追踪过程中发现,除一个病人外其他所有病人细胞功能都得到增强,大多数病人对胰岛素的不依赖时间都延长了(其中不依赖胰岛素的时间最长达35个月,最短的也达1个月)<sup>[29]</sup>。

## 4 肠干细胞

肠干细胞是动物体内最大的干细胞群之一,然而作为潜在的治疗细胞来源长期以来一直被人们所忽视。近几年来,肠来源细胞因其在形成胰腺内分泌 $\beta$ 细胞、治疗糖尿病方面的研究才进入人们的视野,受到研究人员的关注。

Yoshida 等研究发现,在肠上皮来源细胞系 IEC-6 中异源表达 Pdx-1 基因时,可以启动多种 $\beta$ 细胞特有基因表达,将这些细胞移植到大鼠肾包囊下后,可检测到这些细胞中胰岛素基因的表达<sup>[30]</sup>。Kojima 等也发现,Pdx-1 和 Isl-1 的联合表达可诱导 IEC-6 产生胰岛素,移植分泌胰岛素的 Isl-YK-14 细胞于糖尿病模型大鼠腹腔内,能降低大鼠血浆葡萄糖水平<sup>[31]</sup>。最近 Koizumi 等又发现,在回肠上皮细胞中异位强表达腺病毒介导的 Pdx-1(Ad-pdx-1),也能启动这些细胞表达胰岛素,改善糖尿病模型小鼠的高血糖<sup>[32]</sup>,证明了在非 $\beta$ 细胞中,Pdx-1 具有驱动其向 $\beta$ 样细胞分化的能力。

Suzuki 等报道,无论在活体还是离体条件下,GLP-1(1-37)都能在一定程度上诱导成体肠上皮细胞转变成胰岛素产生细胞;离体条件下,GLP-1 诱导的产生胰岛素的肠上皮细胞能对葡萄糖刺激应答;并且,移植这些细胞后能逆转胰岛素依赖的糖尿病,重塑糖尿病小鼠血糖平衡<sup>[33]</sup>。

因而,肠干细胞在糖尿病基因/细胞治疗中也具有巨大的潜能,利用病人自身肠细胞重塑其受进餐调节的胰岛素分泌途径的方法,可能成为一个能最终治愈糖尿病的引人注目的途径。

## 5 其他干细胞

来源于脂肪组织的间充质干细胞(MSC)和来源于骨髓的 MSC 可能代表了非常相似的细胞类群。近

年来,研究人员们对脂肪组织来源 MSC 在治疗糖尿病方面的潜能也进行了探索。Timper 等利用健康人脂肪组织来源 MSC 进行离体培养,在增殖过程中,细胞表达 nestin、ABCG2、SCF 及 Thy-1 等干细胞标志分子的同时,也表达胰腺内分泌转录因子 Isl-1;在特定的培养条件下,这些细胞还能被诱导分化成胰腺内分泌表型,定量 PCR 结果也显示了胰腺发育相关转录因子 Isl-1、Ipf-1 和 Ngn3 的上调,以及胰岛素、胰高血糖素和生长抑素这些胰岛激素基因的表达<sup>[34]</sup>。

外胚层来源的神经元细胞与内胚层来源的细胞有许多共同的特征:如拥有相同的转录因子、生物合成酶类、代谢过程的各种蛋白质,以及分泌途径,因而可以通过一些途径使神经干细胞重塑成胰岛素分泌细胞,Hori 等研究把人大脑来源神经祖细胞置于一系列调控活体胰岛发育的信号系统中时,发现它们能形成葡萄糖应答的胰岛素产生细胞(IPCs);在神经祖细胞向 $\beta$ 细胞离体分化的过程中,表达编码活体胰岛发育的必需调控因子基因;将 IPCs 移植于免疫耐受小鼠肾包囊下时,它们对葡萄糖刺激表现出胰岛素和 C-肽的释放,保持分化状态,没有形成可检测到的肿瘤<sup>[35]</sup>。这种不用遗传操作、只用胞外因子调节得到 IPCs 的方法,可能促进使用人类神经干细胞及其他多潜能人类干细胞转变为可移植胰岛来治疗糖尿病的研究进程。

## 6 小结

综上所述,在探索可做为胰岛供体来源的成体干细胞方面已做了大量的研究工作。现有证据表明:成体胰腺干细胞在离体培养或活体损伤刺激条件下,具有自动向胰腺 $\beta$ 细胞分化的能力,因而,胰腺干细胞是胰岛供体的最佳来源。但通过基因工程方法或适宜离体培养条件诱导,也可使肝干细胞、骨髓干细胞、肠干细胞、脂肪间充质干细胞、神经干细胞等转分化成胰岛素分泌细胞,这为糖尿病的细胞替代疗法提供了丰富的胰岛供体来源。

然而,要利用成体干细胞治疗糖尿病还有很多问题没有解决,如:首先要找到成体胰腺干细胞的特异性标志分子从而对其分离纯化;成体胰腺干细胞的增殖与定向分化调控机制是什么;如何得到能够长期体外培养并稳定传代的各种成体干细胞细胞

系; 肝、骨髓、肠、脂肪以及神经来源干细胞向胰岛素分泌细胞转分化的机制以及条件摸索、效率提高等问题都需要进一步研究。但随着研究的进一步深入, 这些问题将很快被解决, 使成体干细胞在糖尿病治疗上得以临床应用。

## REFERENCES

- [1] Bodnar CA, Sen A, Kallos MS, Behie LA, Petropavlovskaja M, Rosenberg L. Characterization of Human Islet-Like Structures Generated from Pancreatic Precursor Cells in Culture. *Biotechnology and Bioengineering*, 2005, **93**(5): 980–988.
- [2] Bouwens L. Transdifferentiation versus stem cell hypothesis for the regeneration of islet beta-cells in the pancreas. *Microsc Res Tech*, 1998, **43**: 332–336.
- [3] Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated *in vitro* from pancreatic stem cells. *Nat Medicine*, 2000, **6**(3): 278–282.
- [4] Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, Enikolopov G, Asghar Z, Wheeler MB, Korbitt G, Van der Kooy D. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages. *Nat Biotechnol*, 2004, **22**: 1115–1124.
- [5] Hao E, Tyrberg B, Itkin-Ansari P, Lakey JRT, Geron I, Monosov EZ, Barcova M, Mercola M, Levine F. Beta-cell differentiation from nonendocrine epithelial cells of the adult human pancreas. *Nature Medicine*, 2006, **12** (3): 310–316.
- [6] Teng CB, Guo YS, Zhang H, Zhang H, Ding MX, Deng HK. Identification and characterization of LRCs in mouse pancreas. *Differentiation*, 2007, **75**(8): 702–712.
- [7] Duvillie B, Attali M, Aiello V, Quemeneur E, Scharfmann IR. Label-retaining cells in the rat pancreas location and differentiation potential *in vitro*. *DIABETES*, 2003, **52**: 2035–2042.
- [8] Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, Daniel PB, Moritz W, Müller B, Vallejo M, Thomas MK, Habener JF. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate *ex vivo* into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes*, 2001, **50**: 521–533.
- [9] Selander L, Edlund H. Nestin is expressed in mesenchymal and not epithelial cells of the developing mouse pancreas. *Mechanisms of Development*, 2002, **113**(2): 189–192.
- [10] Eberhardt M, Salmon P, von Mach MA, Hengstler JG, Brulport M, Linscheid P, Seboek D, Oberholzer J, Barbero A, Martin I, Müller B, Trono D, Zulewski H. Multipotential nestin and Isl-1 positive mesenchymal stem cells isolated from human pancreatic islets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, **345**: 1167–1176.
- [11] Treutelaar MK, Skidmore JM, Dias-Leme CL, Hara M, Zhang L, Simeone D, Martin DM, Burant CF. Nestin-lineage cells contribute to the microvasculature but not endocrine cells of the islet. *Diabetes*, 2003, **2**(10): 2503–2512.
- [12] Suzuki A, Nakauchi H, Taniguchi H. Prospective isolation of multipotent pancreatic progenitors using flow-cytometric cell sorting. *Diabetes*, 2004, **53**: 2143–2152.
- [13] Koblas T, Zacharovová K, Berková Z, Mindlová M, Girmán P, Dovolilová E, Karasová L, Saudek F. Isolation and Characterization of Human CXCR4-Positive Pancreatic Cells. *Folia Biologica (Praha)*, 2007, **53**: 13–22.
- [14] Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells *in vivo*. *Science*, 1999, **283**: 534–537.
- [15] Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood*, 2003, **102**: 3483–3493.
- [16] Nakajima-Nagata N, Sakurai T, Mitaka T, Katakai T, Yamato E, Miyazaki J, Tabata Y, Sugai M, Shimizu A. *In vitro* induction of adult hepatic progenitor cells into insulin-producing cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, **318**: 625–630.
- [17] Yang LJ, Li SW, Hatch H, Ahrens K, Cornelius JG, Petersen BE, Peck AB. *In vitro* trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *PNAS*, 2002, **99**(12): 8078–8083.
- [18] Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Younan P, Imaeda H, Maeda M, Chan L. NeuroD-beta-cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nat Med*, 2003, **9**: 596–603.
- [19] Tang DQ, Lu S, Sun YP, Rodrigues E, Chou W, Yang C, Cao LZ, Chang LJ, Yang LJ. Reprogramming liver-stem WB cells into functional insulin-producing cells by persistent expression of Pdx-1 and Pdx1-VP16 mediated by lentiviral vectors. *Laboratory Investigation*, 2006, **86**: 83–93.
- [20] Zhang YQ, Sarvetnick N. Development of cell markers for the identification and expansion of islet progenitor cells. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, **19**: 363–374.
- [21] Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, Thyssen S, Gray DA, Bhatia M. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol*, 2003, **21**: 763–770.
- [22] Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson S D, Prockop DJ. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *PNAS*, 2006, **103** (46): 17438–17443.
- [23] Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA. *In vivo* derivation of glucose competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, **111**(6): 843–850.
- [24] Wang X, Ge S, Gonzalez I, McNamara G, Rountree CB, Xi KK, Huang G, Bhushan A, Crooks GM. Formation of pancreatic duct epithelium from bone marrow during neonatal development. *Stem Cells*, 2006, **24**(2): 307–314.

- [25] Thatava T, Ma B, Rhode M, Mayer H. Chromatin-remodeling factors allow differentiation of bone marrow cells into insulin-producing cells. *Stem Cells*, 2006, **24**(12): 2858–2867.
- [26] Chen LB, Jiang XB, Yang L. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells. *World J Gastroenterol*, 2004, **10**(20): 3016–3020.
- [27] Moriscot C, De Fraipont F, Richard MJ, Marchand M, Savatier P, Bosco D, Favrot M, Benhamou PY. Human bone marrow mesenchymal stem cells can express insulin and key transcription factors of the endocrine pancreas developmental pathway upon genetic and/or microenvironmental manipulation *in vitro*. *Stem Cells*, 2005, **23**: 594–604.
- [28] LI YH, Bai CX, Xie C, Chen L, Pei XT. Research on induction of adult bone marrow derived mesenchymal stem cells differentiating into islet-like cell clusters *in vitro*. *Progress in Natural Science*, 2003, **13**(6): 593–597.  
李艳华, 白慈贤, 谢超, 陈琳, 裴雪涛. 成人骨髓间充质干细胞体外定向诱导分化为胰岛样细胞团的研究. *自然科学进展*, 2003, **13**(6): 593–597
- [29] Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri ABPL, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, Coutinho M, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Foss MC, Squiers E, Burt RK. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA(Reprinted)*, 2007, **297**(14): 1568–1576.
- [30] Yoshida S, Kajimoto Y, Yasuda T, Watada H, Fujitani Y, Kosaka H, Gotow T, Miyatsuka T, Umayahara Y, Yamasaki Y, Hori M. PDX-1 Induces differentiation of intestinal epithelioid IEC-6 into insulin-producing cells. *DIABETES*, 2002, **51**: 2505–2513
- [31] Kojima H, Nakamura T, Fujita Y, Kishi A, Fujimiya M, Yamada S, Kudo M, Nishio Y, Maegawa H, Haneda M, Yasuda H, Kojima I, Seno M, Wong NC, Kikkawa R, Kashiwagi A. Combined expression of pancreatic duodenal homeobox 1 and islet Factor 1 induces immature enterocytes to produce insulin. *DIABETES*, 2002, **51**: 1398–1408
- [32] Koizumi M, Nagai K, Kida A, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Doi R. Forced expression of PDX-1 induces production in intestinal epithelia. *Surgery*, 2006, **140**(2): 273–280
- [33] Suzuki A, Nakauchi H, Taniguchi H. Glucagon-like peptide 1 (1–37) converts intestinal epithelial cells into insulin-producing cells. *PNAS*, 2003, **100**(9): 5034–5039
- [34] Timper K, Seboek D, Eberhardt M, Linscheid P, Christ-Crain M, Keller U, Müller B, Zulewski H. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiate into insulin, somatostatin, and glucagon expressing cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, **341**: 1135–1140.
- [35] Hori Y, Gu XY, Xie XD, Kim SK. Differentiation of insulin-producing cells from human neural progenitor cells. *Plos Medicine*, 2005, **2** (4): 0347–0356

### 《生物工程学报》英文版简介

为了加快期刊的国际化进程, 扩大国际交流, 本刊与国际知名的爱思唯尔出版公司(Elsevier)达成协议, 合作出版英文电子版《Chinese Journal of Biotechnology》, 该刊与中文版同步, 月刊。出版后置于爱思唯尔庞大的 ScienceDirect 网络出版平台上, 我刊网址: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/18722075>。

爱思唯尔是国际著名的出版公司, 《Cell》等知名杂志便出自该公司。ScienceDirect 是爱思唯尔建立的世界最全面的服务于多学科研究型图书馆的电子数据库。研究人员通过它能在线访问超过 1800 种期刊和 400 万篇电子版全文。《生物工程学报》英文版借助这个庞大而成熟的平台, 将可以大大地提高文章的浏览量, 扩大期刊及作者在国内外的影响, 提高文章的被引频次。同时, 出版英文电子版将可克服与国外文字沟通的障碍, 使作者的科研成果能在第一时间为国际同行所了解。

我刊的栏目有综述、研究报告、研究简报和技术与方法等, 范围包括基因工程、细胞工程、酶工程、蛋白质工程、发酵工程、生化工程、代谢工程、组织工程、生物制药、生物芯片、生物反应器及生物信息学等, 涉及生物技术各个领域, 非常欢迎广大科研人员踊跃投稿。直接投英文稿件而被录用的, 也将同时发表在中文印刷版上。我刊将增加英文稿件的刊出量, 并邀请国外专家对录用英文稿件进行英文润色, 部分优质稿件将参考专家意见予以优先发表。英文版不再另收版面费。

具体做法是: 每期从中文版中精选出 5~10 篇稿件译成英文, 凡具备以下条件之一者即可入选: 1. 在理论方面有新发现或新见解。2. 在应用方面取得新进展, 达到新水平。3. 在技术方面建立新方法或改进已有的方法。选中后通知作者译成英文, 经编辑部审核送爱思唯尔出版公司进行文字加工, 再返回作者进行内容确证。

投稿时请注意以下事项: 1. 稿件撰写时, 应力求叙述清楚, 避免语法错误和用词不当。2. 突出创新点, 用具体材料、数据加以说明与论证。3. 加强图表注释, 使读者在不读正文的情况下能正确理解图表的涵义。

欲了解更详细的信息, 请关注我们网页的更新或联络编辑部:

电话: 010-64807509; 传真: 010-64807327; E-mail: [cjb@im.ac.cn](mailto:cjb@im.ac.cn)