

干细胞与胰腺疾病

江学良, 李兆申

江学良, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化科
上海市 200433

项目负责人: 李兆申, 200433, 上海市长海路 174 号, 中国人民解放军第二
军医大学长海医院消化科. jiangxueliang678@126.com

收稿日期: 2004-08-17 接受日期: 2004-09-04

摘要

干细胞研究无疑是当今生命科学研究最活跃的领域之一, 但目前遇到的一系列问题和挑战也是前所未有的. 随着干细胞研究的深入和技术的发展, 干细胞治疗必将为胰腺疾病治疗开辟新的途径. 本文针对干细胞的定义、干细胞的来源和类型、胰腺干细胞及干细胞与胰腺疾病的关系作一介绍.

江学良, 李兆申. 干细胞与胰腺疾病. 世界华人消化杂志 2004;12(10):
2438-2441

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2438.asp>

0 引言

1998-11, 美国生物学家 Thomson 与 Gearhart 分别从流产胎儿和经体外受精技术得到的多余胚胎中分离得到多能干细胞, 并成功地在体外进行了培养^[1]. 这些干细胞在体外具有无限或者较长期地进行自我更新和多向分化的潜能, 这使得他们不仅成为很多生物医学领域的重要研究工具, 而且用干细胞移植来治疗各种难治性疾病也成为可能. 由于这些新的研究课题可以使人类直接受益, 1999 年和 2000 年连续两次被美国《Science》杂志评为世界十大科技成果之一, 成为当今生命科学研究最活跃的领域之一. 关于干细胞的定义, 目前尚不统一, 但多数研究者认为, 干细胞是一类具有自我更新和多向分化增生能力的原始细胞, 能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞, 既具有生理性的更新能力, 又具有对损伤与疾病导致的反应与修复功能的细胞^[2]. 根据这一定义, 在个体发育的不同阶段及成体的不同组织中都存在着干细胞, 只是随着年龄的增长, 干细胞的数量逐渐减少, 其分化潜能也逐渐变窄. 在干细胞的发育过程中, 还有一种中间类型的细胞称为祖细胞, 也具有有限的增生和分化能力, 但没有自我更新的能力, 在经过几轮细胞分裂周期后产生的两个分裂细胞均为终末分化细胞.

干细胞有 2 个重要的特点: 一是通过分裂在很长一段时间内可以自我区分和进行自我更新; 二是在正常的生理或实验条件下, 能被诱导分化成具有特殊功能的细胞, 如: 胰岛分泌细胞、肝细胞、肌细胞、神经

细胞、心肌细胞和血细胞等^[3-5], 但目前对引起干细胞分化的细胞内和细胞外的信号研究还有很多未知, 比如这些信号如何检测? 各种信号的相互关系和作用如何?

1 干细胞的分类和特点

1.1 干细胞的分类 目前常用的干细胞分类方法有 2 种, 一种是按其分化潜能的差异来分类, 可分为 3 种类型: 一类是全能干细胞, 可分化形成机体所有细胞类型, 如胚胎干细胞; 第二类是多能干细胞, 可以产生两种以上不同类型的分化细胞, 如间充质干细胞通常只能分化形成骨、肌肉、软骨、脂肪及其他结缔组织; 第三类是单能干细胞, 只能分化一种细胞, 如神经干细胞只能分化成神经元, 不能分化成显形胶质或少突胶质. 另一种是根据干细胞的来源分类, 可分为胚胎性干细胞和特定组织的干细胞(即成体干细胞). 胚胎性干细胞通常指来源于囊胚内细胞团的 ES 细胞(embryonic stem cells), 他们可以分化成成年机体所需的数百种特定的细胞, 在发育过程中, 可以分化成诸多特殊类型的细胞, 形成各种组织器官, 如: 心、肺、皮肤及其他组织器官^[6]. 成体干细胞来源于一些成体组织, 如骨髓、肌肉、脑、肝等^[7-9], 他们可连续不断地分化, 以补充正常损耗、损伤和疾病所引起的细胞消耗.

1.2 胚胎性干细胞与成体干细胞的异同 虽然成体干细胞与胚胎性干细胞一样, 都可在体外进行自我更新, 并且在适宜条件下, 都可分化成具有特殊形态和特定功能的子代细胞, 但二者之间有许多不同. 首先是来源不同, 这是最根本的区别. 胚胎性干细胞起源清楚, 多来自囊胚的内细胞团或胎儿的生殖嵴, 因此分离、纯化都比较容易进行, 但存在伦理学上的巨大争议; 成体组织中的干细胞数量很少, 很多成体干细胞尚未找到特有的细胞表面标志, 分离、纯化相对困难得多, 但不存在伦理问题. 其次, 成体干细胞与胚胎干细胞相比, 除了来源的不同和成体干细胞可以避免伦理之争外, 另一个优点是易于管理, 成体干细胞体外培养时不象胚胎性干细胞那样容易自发分化^[10], 后者植入免疫缺陷小鼠的皮下或肾囊肿中可形成畸胎瘤, 而成体干细胞参与病理情况下细胞的适度更新, 不会癌变. 另外, 应用成体干细胞的一大潜在优点是细胞来源于患者, 在体外扩增再移入患者的体内, 不会产生免疫排斥, 而胚胎性干细胞从供者引入患者, 可引起移植排异, 受者是否对胚胎性干细胞产生排异在人类的研究中尚

未被很好的解决^[11-12]. 当然, 胚胎性干细胞与成体干细胞在他们能分化的细胞的类型数量也是不同的. 因此, 胚胎性干细胞与成体干细胞在细胞再生治疗方面各有优缺点, 二者均需进行进一步研究, 取长补短.

1.3 成体干细胞的可塑性 传统观点认为, 成体组织干细胞是组织特异性干细胞, 即只能分化为所在组织的多种细胞类型, 如造血干细胞只能分化为各种血液细胞, 但最近研究发现, 组织中干细胞的分化潜能比人们预想的大得多, 如神经、肌肉组织中的成体干细胞还可以分化为血液细胞等, 许多报道证明存在于成年机体组织中的干细胞不仅向该组织细胞类型分化, 以不断补充修复该组织器官, 而且可向其他不相关细胞类型分化, 因而认为成体干细胞的分化具有可塑性^[13-14]. 但目前对各种组织干细胞的确切定位和分化标志仍知之甚少. 每种组织器官都需要进行生理更新和病理损伤后的修复, 但每种组织都拥有自身的干细胞吗? 他们在分化为成熟组织细胞之前各不相同吗? 可以在体内循环吗? 这些问题目前尚无定论.

2 胰腺干细胞

2.1 胰腺干细胞存在的证据 在更新较快的组织(如皮肤的上皮组织、肠上皮组织)中有干细胞存在已经得到证实, 但更新较慢的组织和器官(如胰腺)中是否存在干细胞, 过去一直有争议. 现在认为成年人胰腺存在胰腺干细胞, 主要证据有: (1)切除 90% 的胰腺组织后有自发的 β 细胞产生、复制^[15], β 细胞来源于导管前体细胞. (2)利用链脲霉素破坏鼠胚胎胰岛 β 细胞后发现胚胎胰岛胰十二指肠同源异型基因盒基因-1(PDX-1)阳性细胞出现^[16], 而 PDX-1 是干细胞的标志之一, 提示胰岛内部可能有干细胞存在.

2.2 胰腺干细胞的鉴别与分子标记 尽管胰腺干细胞表达某些细胞分子, 但至今尚未发现十分特异的胰腺干细胞标志, 以下是一些研究较多的鉴定胰腺干细胞的方法: (1)形态学方法. 胰腺干细胞是一种嗜碱性的单核细胞, 直径 8 μm , 呈圆形, 细胞核圆形或肾形, 胞核较大, 多含 2 个核仁, 染色质细腻而分散, 胞质中不含颗粒, 在形态上与小淋巴细胞相似, 单体积较小, 染色质浓染, 核仁不明显且有细胞器. (2)TH(tyrosine hydroxylase)是一种神经元标志物, 在大鼠胰腺发育中表现出发育依赖性变化. 成年大鼠胰腺中仅在 β 细胞中表达, 提示可用 TH 来鉴别内分泌前体细胞. (3)GLUT-2(glucose transporter)可在大鼠胚胎的胰芽细胞中检出. (4)CK20(cytokeratin)是成熟导管细胞的特异标志. (5)PDX-1 是胰腺干细胞发育过程中表达的第一个分子标志, PDX-1 阳性细胞可分化为胰腺组织的 3 种细胞: 内分泌细胞、外分泌细胞和导管细胞. 成年人及鼠的胰腺导管上皮细胞表达 PDX-1, 经诱导可分化成胰腺的内分泌细胞, 被认为是胰腺干细胞^[17-20]. (6)Bcl-2 是一种线粒体原癌蛋白, 又称凋亡抑制因子, 表达于胚胎和成人胰

腺导管上皮细胞, 说明这些细胞可能是胰腺干细胞. (7)波形蛋白在胰岛形态发生过程中与 CK20 短暂同时表达于胚胎导管上皮细胞, 也是组织再生和胚胎发生中上皮干细胞的一种标志蛋白. 在胚胎发生期, 定位在人胰腺上皮细胞基底层的上皮干细胞通过向导管腔壁移动形成导管细胞, 通过出芽方式游离于导管之外形成胰岛细胞. CK20, Bcl-2 和波形蛋白可看作是胰岛干细胞的标记蛋白. (8)nestin 系一种高分子质量中间丝蛋白, 是中枢神经系统神经干细胞的标志之一, 胰腺内 nestin 阳性细胞经体外培养诱导可分化形成胰岛 β 细胞, 胰腺内 nestin 阳性细胞还可分化为胰腺的其他细胞, 因此, 胰岛 nestin 阳性细胞被认为是胰腺干细胞, nestin 是胰腺干细胞的重要标志之一^[21-24]. (9)Ngn 是 bHLH 转录因子家族的成员之一, 研究发现 PDX-1 阳性细胞同时表达 Ngn3, 因此, Ngn3 可能是胰腺干细胞标志物之一^[25]. (10)MSX-2 是同源异型转录基因盒家族的成员之一, 而 β -gal 即 β -半乳糖苷酶, 在人胚胎胰腺导管上皮细胞高水平表达, 且 β -gal 阳性未分化细胞有很强的增生、分化能力.

2.3 胰腺干细胞的来源与定位 现已证明, 内胚层既产生内分泌组细胞又产生外分泌组细胞, 在肠上皮形成中, 有些内皮细胞优先形成胰腺壶腹, 胰腺的形态发生和分化就从这里开始. 胰岛细胞来源于个体发生期的胰腺导管干细胞, 通过胰腺导管上皮出芽和内分泌细胞积聚, 最终形成胰岛. 胚胎期胰腺再生来自于未分化的祖细胞或者干细胞, 在特定条件下, 成年胰腺的导管细胞能够被刺激分化成胰岛细胞, 然而, 仍不清楚是否所有的导管细胞都保留有干细胞的潜能. 关于胰腺干细胞在成人胰腺中的定位存在着争议, 但多数研究认为胰腺干细胞来源于胰腺导管上皮的基底层, 因为: (1)胰腺导管上皮细胞表达干细胞标志基因 PDX-1^[26]; (2)分离的胰腺导管上皮细胞经体外培养可分化为胰岛的各种细胞, 并可生成成熟的胰腺组织^[27-28]; (3)将人或鼠胰腺导管上皮细胞体外培养产生的胰腺移植到糖尿病鼠可使鼠血糖水平降至正常. Zulewski *et al*^[17]发现给鼠应用胰岛营养因子(糖或胰高血糖素样肽)后 1-48 h 胰岛数量增加一倍, 他们还发现鼠和人的胰岛均存在一种表达 nestin 的细胞, 体外培养的 nestin 阳性细胞可不断增生克隆, 且具有向多种细胞分化的潜能, 在一定条件下能分化为肝细胞和胰腺细胞, 因此胰岛内可能存在干细胞.

2.4 胰腺干细胞与其他细胞的关系 肝脏和胰腺细胞的相互转化^[29]. 肝脏和胰腺不仅有相似的组织结构和相同的起源, 而且他们的细胞可以发生相互转化. 动物实验发现, 肝脏干细胞能发育成胰腺和小肠等其他内脏器官, 如把鼠肝脏干细胞大量的移植到老鼠的胰管里, 3 mo 后, 肝脏干细胞变成了胰腺细胞, 并能分泌特有的消化酶, 甚至能形成可分泌胰岛素的细胞. 通过将鼠胰腺上皮细胞前体细胞移植到肝或者注入到肝门静脉, 移植

后6 wk和3 mo分别取材检验发现,胰腺上皮细胞前体细胞转变成了肝细胞,表达肝脏特异性蛋白质,细胞完全融入肝实质中^[30]. 2001年Shen *et al*^[31]在体外采用地塞米松、制瘤素M将分泌性胰腺肿瘤细胞诱导为表达肝细胞表型的细胞. 2002年Tosh *et al*^[32]将小鼠胚胎期胰腺细胞或者分泌胰多肽的胰腺细胞系AR42J-B13诱导分化为肝细胞,后者表达白蛋白、运铁蛋白、甲状腺运载蛋白等肝细胞标志. 胰腺干细胞和神经细胞的关系^[29]. 二者在分化过程中显现相同的基因表达程序,一些胰腺干细胞能够表达nestin,这是神经细胞发生的特征,暗示两类细胞可能有起源上的类似关系.

3 干细胞与胰腺疾病

3.1 干细胞与胰腺肿瘤 尽管胰腺癌的组织发生过程还不清楚,但实验表明,大部分胰腺癌发生在胰岛,可能从干细胞发生. 对发生在导管细胞之间的肿瘤来说,肿瘤细胞可能起源于祖细胞,而且实验也证实,胰岛干细胞有转化成恶性细胞的潜能^[29]. 胰腺干细胞在胰腺肿瘤的发生发展过程中起十分重要的作用^[33-34]. 应用免疫组织化学技术对57例胰腺内分泌肿瘤进行上皮膜抗原(EMA)的染色并对肿瘤中外分泌细胞成分的存在和分布进行观察,结果发现21例(36.8%)胰腺内分泌肿瘤中具有EMA阳性染色,阳性细胞多为导管或腺泡样组织学结构,部分阳性细胞具有与正常外分泌细胞不一致的组织学形态和EMA染色特征,提示胰腺内分泌肿瘤中具有一些胰腺外分泌组织学结构和细胞成分,胰腺肿瘤可能起源于同一种细胞—胰腺多能干细胞. 尽管胰腺肿瘤干细胞目前还没有被分离鉴定,但是肿瘤干细胞研究对阐明胰腺肿瘤发生机制、发现新的治疗靶点等都具有重要意义.

3.2 干细胞治疗糖尿病 近年来干细胞研究为糖尿病治疗带来了新的希望. 尽管尚未发现胰腺干细胞的确切的特异标志,但人们就几种候选的胰腺干细胞进行了不断的探索和研究. Ramiya *et al*从尚未发病的糖尿病小鼠的胰腺导管中分离出胰岛干细胞,并在体外诱导分化为能产生胰岛素的 β 细胞,他们将这些细胞移植到糖尿病小鼠的肾背膜下,经过55 d的观察发现,接受细胞移植的糖尿病小鼠血糖控制良好,而对照小鼠死于糖尿病^[29]. 胚胎干细胞在体外可被成功诱导分化成为胰腺组织,为胚胎干细胞移植治疗糖尿病提供了依据. Lumelsky *et al*^[35]以小鼠胚胎 nestin 阳性细胞为研究对象,先用无血清培养,再以碱性成纤维细胞生长因子干预,然后应用碱性成纤维细胞生长因子进行终止,结果发现31.5%的细胞分泌胰岛素,将这些细胞移植到糖尿病小鼠的皮下,定期测定该小鼠的血糖水平及体重,分别于细胞移植后7, 12, 28及42 d收集并检测标本,结果12 d移植部位细胞开始出现毛细血管化并产生胰岛素,而且产生胰岛素的细胞不断增加.可以预测,随着干细胞技术的不断发展和完善,将成为治疗糖尿病的

最有效手段.

3.3 干细胞与胰腺再生 胰腺损伤、急、慢性胰腺炎等导致组织和器官修复性再生,一般会有两种结果,一是损伤细胞被新的同类细胞所取代,功能和结构完全恢复;二是损伤细胞不能再生,组织损伤被纤维瘢痕代替,功能和结构都不能完全恢复到损伤前水平,导致纤维化. 由于成体胰腺细胞分裂增生困难,要想在胰腺损伤后功能和结构都获得理想修复,胰腺组织中必须有成体的多能干细胞或者类似细胞,这才能从根本上解决再生问题. 遗憾的是,目前这方面的研究还没有突破^[29].

总之,随着干细胞研究的深入和技术的发展,干细胞治疗必将为胰腺疾病治疗开辟新的途径.

4 参考文献

- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-1147
- Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sanchez-Pernaute R, Bankiewicz K, McKay R. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002;418:50-56
- Fiegel HC, Kluth J, Lioznov MV, Holzhtuter S, Fehse B, Zander AR, Kluth D. Hepatic lineages isolated from developing rat liver show different ways of maturation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305:46-53
- Okumoto K, Saito T, Hattori E, Ito JJ, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S. Differentiation of bone marrow cells into cells that express liver-specific genes in vitro: implication of the Notch signals in differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:691-695
- Austin TW, Lagasse E. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells. *Mech Dev* 2003;120:131-135
- Xu C, Police S, Rao N, Carpenter MK. Characterization and enrichment of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Circ Res* 2002;91:501-508
- McKinney-Freeman SL, Jackson KA, Camargo FD, Ferrari G, Mavilio F, Goodell MA. Muscle-derived hematopoietic stem cells are hematopoietic in origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:1341-1346
- Vassilopoulos G, Wang PR, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003;422:901-904
- Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, Meyer EM, Morel L, Petersen BE, Scott EW. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416:542-545
- Yamada T, Yoshikawa M, Kanda S, Kato Y, Nakajima Y, Ishizaka S, Tsunoda Y. *In vitro* differentiation of embryonic stem cells into hepatocyte-like cells identified by cellular uptake of indocyanine green. *Stem Cells* 2002;20:146-154
- Priller J, Persons DA, Klett FF, Kempermann G, Kreutzberg GW, Dirnagl U. Neogenesis of cerebellar Purkinje neurons from gene-marked bone marrow cells in vivo. *J Cell Biol* 2001;155:733-738
- Capron AM. Stem cell politics: the new shape to the road ahead. *Am J Bioeth* 2002;2:35-37
- Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, Lendahl U, Frisen J. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000;288:1660-1663
- Soria B, Roche E, Berna G, Leon-Quinto T, Reig JA, Martin F. Insulin secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000;49:157-162
- Plachot C, Movassat J, Portha B. Impaired beta-cell regeneration after partial pancreatectomy in the adult Goto-Kakizaki

- rat, a spontaneous model of type II diabetes. *Histochem Cell Biol* 2001;116:131-139
- 16 Fernandes A, King LC, Guz Y, Stein R, Wright CV, Teitelman G. Differentiation of new insulin-producing cells is induced by injury in adult pancreatic islets. *Endocrinology* 1997;138:1750-1762
 - 17 Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, Daniel PB, Moritz W, Muller 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
 - 18 McKinnon CM, Docherty K. Pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1, a major regulator of beta cell identity and function. *Diabetologia* 2001;44:1203-1214
 - 19 Gu G, Dubauskaite J, Melton DA. Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3⁺ cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors. *Development* 2002;129:2447-2457
 - 20 Herrera PL, Nepote V, Delacour A. Pancreatic cell lineage analyses in mice. *Endocrine* 2002;19:267-278
 - 21 Huang H, Tang X. Phenotypic determination and characterization of nestin-positive precursors derived from human fetal pancreas. *Lab Invest* 2003;83:539-547
 - 22 Lechner A, Leech CA, Abraham EJ, Nolan AL, Habener JF. Nestin-positive progenitor cells derived from adult human pancreatic islets of Langerhans contain side population (SP) cells defined by expression of the ABCG2 (BCRP1) ATP-binding cassette transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:670-674
 - 23 Schwitzgebel VM, Scheel DW, Connors JR, Kalamaras J, Lee JE, Anderson DJ, Sussel L, Johnson JD, German MS. Expression of neurogenin3 reveals an islet cell precursor population in the pancreas. *Development* 2000;127:3533-3542
 - 24 Hunziker E, Stein M. Nestin-expressing cells in the pancreatic islets of Langerhans. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;271:116-119
 - 25 Jensen J, Heller RS, Funder-Nielsen T, Pedersen EE, Lindsell C, Weinmaster G, Madsen OD, Serup P. Independent development of pancreatic alpha- and beta-cells from neurogenin3-expressing precursors: a role for the notch pathway in repression of premature differentiation. *Diabetes* 2000;49:163-176
 - 26 Taguchi M, Yamaguchi T, Otsuki M. Induction of PDX-1-positive cells in the main duct during regeneration after acute necrotizing pancreatitis in rats. *J Pathol* 2002;197:638-646
 - 27 Drach KM, Wientzen J, Ricci LR. The diagnostic utility of sexual behavior problems in diagnosing sexual abuse in a forensic child abuse evaluation clinic. *Child Abuse Negl* 2001;25:489-503
 - 28 Schmied BM, Ulrich A, Matsuzaki H, Ding X, Ricordi C, Weide L, Moyer MP, Batra SK, Adrian TE, Pour PM. Transdifferentiation of human islet cells in a long-term culture. *Pancreas* 2001;23:157-171
 - 29 章静波, 宗书东, 马文丽. 干细胞. 第1版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003:170-179
 - 30 Dabeva MD, Hwang SG, Vasa SR, Hurston E, Novikoff PM, Hixson DC, Gupta S, Shafritz DA. Differentiation of pancreatic epithelial progenitor cells into hepatocytes following transplantation into rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7356-7361
 - 31 Shen CN, Slack JM, Tosh D. Molecular basis of transdifferentiation of pancreas to liver. *Nat Cell Biol* 2000;2:879-887
 - 32 Tosh D, Shen CN, Slack JM. Conversion of pancreatic cells to hepatocytes. *Biochem Soc Trans* 2002;30:51-55
 - 33 Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Ishiwata J, Tsuruta K, Okamoto A, Hayashi Y, Koike M, Yamaguchi T. Ductal and acinar differentiation in pancreatic endocrine tumors. *Dig Dis Sci* 2002;47:2254-2261
 - 34 Argani P, Rosty C, Reiter RE, Wilentz RE, Murugesan SR, Leach SD, Ryu B, Skinner HG, Goggins M, Jaffee EM, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Discovery of new markers of cancer through serial analysis of gene expression: prostate stem cell antigen is overexpressed in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001;61:4320-4324
 - 35 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001;292:1389-1394

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

CAB Abstracts 和 Global Health 收录 World Journal of Gastroenterology

本刊讯 CAB International 对 WJG 仔细评阅, 发现 WJG 报到的范围与 CAB International 兴趣范围一致, 因此 CAB International 将 WJG 收录在 CAB Abstracts 和 Global Health 的索引内. CAB International 是一个非盈利的政府之间的组织, 致力于全球范围传播知识. CAB 覆盖全球的优秀杂志, 全球数据库的用户能够获得全文.(世界胃肠病学杂志 2004-06-15)

Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 收录 World Journal of Gastroenterology

本刊讯 在 2004 年 11 月, Nature Publishing Group 将会出版一系列杂志, 题为自然临床实践, 包括肿瘤、心血管、泌尿、胃肠病学和肝脏病学, 这些文章会应用于临床患者和医生. Nature Publishing Group 收录非常有影响的杂志, *World Journal of Gastroenterology* 也被收录. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 为非常繁忙的胃肠病学家和肝脏病学家提供其专业的概况和其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为他们患者提供进一步的帮助. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 提供电子和印刷版, 其主编为 Stephen Hanauer. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)