

诱导性多潜能干细胞的研究进展和应用前景

刘国强, 洪天配

刘国强, 洪天配, 北京大学第三医院内分泌科 北京市 100083
洪天配, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事干细胞分化研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 30771032, No. 30700879
国家973、863重大项目子课题资助项目, No. 2006CB503900, No. 2006AA02A112
高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20050001146
作者贡献分布: 本文设计和指导由洪天配完成; 写作由刘国强完成.
通讯作者: 洪天配, 100083, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院内分泌科. tpho66@bjmu.edu.cn
电话: 010-62017691 传真: 010-62017700
收稿日期: 2008-03-05 修回日期: 2008-03-27

Research progress and application prospect of induced pluripotent stem cells

Guo-Qiang Liu, Tian-Pei Hong

Guo-Qiang Liu, Tian-Pei Hong, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30771032, No. 30700879; the National Major Fund Program (973, 863 Program), No. 2006CB503900, No. 2006AA02A112; and the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20050001146

Correspondence to: Tian-Pei Hong, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, 49 Huanyuan North Road, Haidian District, Beijing 100083, China. tpho66@bjmu.edu.cn

Received: 2008-03-05 Revised: 2008-03-27

Abstract

Recent reports demonstrate that mouse somatic cells can be directly reprogrammed into pluripotent embryonic stem (ES) cell-like cells by in vitro introduction of four transcription factors, Oct4, Sox2, c-Myc and Klf4. These cells are designated as induced pluripotent stem (iPS) cells. Similarly, the transfection with these four transcription factors or a cocktail of Oct4, Sox2, Nanog and LIN28 has been shown to be sufficient to reprogram human somatic cells to iPS cells that are indistinguishable from human ES cells. Since reactivation of the c-Myc transgene has been reported to increase tumorigenicity in the chimeras and progeny mice, a modified protocol with only three factors (Oct4, Sox2 and Klf4) has been recently used to make mouse and human iPS cells from adult dermal fibroblasts. Based upon the data from recent publications,

human iPS cell lines should be useful in the establishment of new disease models and in drug development, and might require further investigation about the feasibility in transplantation medicine.

Key Words: Gene transfection; Somatic cell reprogramming; Stem cell; Transcription factor

Liu GQ, Hong TP. Research progress and application prospect of induced pluripotent stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(12): 1255-1259

摘要

研究证实采用体外导入Oct4、Sox2、c-Myc和Klf4等4个转录因子可将小鼠体细胞直接重构成成为ES细胞样的多潜能细胞, 这类细胞被命名为诱导性多潜能干细胞(iPS细胞)。同样, 转染上述因子或Oct4、Sox2、Nanog、LIN28等4个因子也能够使人类体细胞重构成iPS细胞, 后者与人类ES细胞的基本特征相似。据报道, 由于转染基因c-Myc的重新激活可使嵌合体子代小鼠的肿瘤发生增加, 故近期建立了一种仅使用3个因子(Oct4、Sox2和Klf4)的改良方案, 也可将成年小鼠和成人皮肤成纤维细胞诱导转化为iPS细胞。近期文献资料表明, 人类iPS细胞系对于制备疾病的新模型和药物研究有帮助, 但其用于移植治疗的应用前景则需要进一步加以考证。

关键词: 基因转染; 体细胞重构; 干细胞; 转录因子

刘国强, 洪天配. 诱导性多潜能干细胞的研究进展和应用前景. *世界华人消化杂志* 2008; 16(12): 1255-1259

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1255.asp>

0 引言

干细胞(stem cells)是人体及其各种组织细胞的初始来源, 其最显著的生物学特征是既有自我更新和不断增殖的能力, 又有多向分化的潜能。干细胞根据不同的来源分为成体干细胞(somatic stem cells)和胚胎干细胞(embryonic stem cells, ES细胞)。成体干细胞包括骨髓间充质干细胞、胰腺干细胞、神经干细胞等成体组织中存在的

■背景资料

干细胞分为成体干细胞和胚胎干细胞(ES)细胞, ES细胞是从囊胚内细胞团中分离得到的一种二倍体细胞, 具有发育和分化成为机体内几乎所有组织细胞类型的潜能。但ES细胞的研究一直存在激烈的伦理学争论, 为避免伦理学争论, 国外学者通过体细胞体外基因转染技术建立诱导性多潜能干(iPS)细胞系。

■同行评议者

唐晓鹏, 教授, 中南大学肝病研究所/中南大学湘雅二医院感染科; 朴云峰, 教授, 吉林大学第一医院临床医消化科

■相关报道

Hanna *et al*近期已经进行了iPS细胞应用基础研究的首次尝试,利用人类镰状细胞性贫血的小鼠动物模型,取其尾尖部皮肤的成纤维细胞,通过导入Oct4、Sox2、Klf4及c-Myc基因,获得自体iPS细胞。

干细胞,理论上在特定条件下可分化为特定的组织器官,是修复和再生的基础。ES细胞是从着床前的早期胚胎(囊胚)内细胞团中分离得到的一种二倍体细胞,理论上具有发育和分化成为机体内几乎所有组织细胞类型的潜能。治疗性克隆是开展ES细胞研究的终极目标,但有关ES细胞和治疗性克隆的研究一直存在激烈的伦理学争论^[1-2]。近1年来,为避开伦理学争论,国外学者通过体细胞体外基因转染技术建立诱导性多潜能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS细胞)系。本文简要介绍iPS细胞的研究概况和应用前景。

1 胚胎干细胞研究的应用前景及面临的困难

1981年,ES细胞的分离和培养首先在小鼠中获得成功,是至今研究最广泛、最成熟的干细胞体系。随后,牛、羊等大动物的ES细胞分离和培养也相继获得成功。1995年,美国威斯康辛大学Thomson *et al*从恒河猴囊胚中分离并建立了第一个灵长类的ES细胞系。1998年,该研究小组从体外受精形成的囊胚中首次分离并建立了人类ES(hES)细胞系^[3],由此推动了干细胞研究热潮的兴起。hES细胞具有以下特征:(1)体外扩增培养条件下具有强大的增殖能力,并且保持稳定的正常二倍体染色体核型和带型;(2)具有较高的端粒酶活性和碱性磷酸酶表达;(3)具有转录因子Oct4的表达;(4)具有阶段特异性胚胎抗原-3(stage-specific embryonic antigen-3, SSEA-3)、SSEA-4等特异性表面抗原的表达;(5)具有分化的多潜能性,将hES细胞注射到小鼠皮下可形成畸胎瘤,其中含3个胚层的组织细胞。上述特征可用于hES细胞建系的鉴定^[3-4]。

治疗性克隆是指采用体细胞核转移(somatic cell nuclear transfer, SCNT)技术将患者体细胞核与供体去核卵母细胞重构形成克隆囊胚,分离带有患者基因型的hES细胞,进而在体外诱导分化为特定的自体组织细胞用于疾病治疗。治疗性克隆是开展hES细胞建系和诱导定向分化研究的根本意义所在。2004年,韩国首尔大学黄禹锡 *et al*报道利用SCNT技术获得人类克隆囊胚来源的hES细胞系^[5],通过该技术方案可制备患者特异性的ES细胞^[6],但这些研究结果后来被证实为学术造假。2007-11-22,美国科学家Mitalipov领导的研究团队报道采用纺锤体显像系统直视下的改良SCNT技术建立猕猴ES细胞系^[7],这是在灵长类动物中通过克隆技术成功建立ES细胞

系的首次报道,说明SCNT的关键技术难题在非人灵长类中已经被破解。2008-2-21, French *et al*^[8]报道采用传统的抽吸或挤压去核方法的SCNT技术,将青年女性的去核卵母细胞与成人男性成纤维细胞的细胞核进行融合,从而建立了人类克隆胚胎,其中发育成为囊胚的比率为23%。然而,在所建立的5个克隆囊胚中,只有1个囊胚被证实同时具有供体细胞核的基因组DNA和卵母细胞的线粒体DNA,另外2个囊胚仅被证实具有供体细胞核的基因组DNA。此外,该研究小组目前尚未建立相应的hES细胞系。提示SCNT技术距离临床应用还有一些关键技术环节需要得到破解。

截止2007-12底,全世界已在美国国立卫生研究院(NIH)注册的hES细胞系共有78个。hES细胞研究的应用前景主要是移植治疗,在组织工程学领域中以hES细胞作为种子细胞,可为临床上细胞、组织或器官的移植治疗提供大量的材料。通过控制hES细胞分化培养环境、转染能够促进ES细胞定向分化的关键分子基因等体外诱导分化策略,可获得特异性的组织细胞类型。这类细胞用于移植治疗,将给糖尿病、帕金森氏病、脊髓损伤、白血病、心肌损伤、肾衰竭、肝硬化等疾病的治疗带来新的希望。此外,利用基因打靶技术使外源性DNA与ES细胞中的相应区域基因进行重组,或靶向破坏ES细胞等位基因造成基因纯合子失效的方法^[9-10],可能用于治疗某些遗传性疾病。hES细胞还可用于研究人类胚胎发育、疾病的发生机制、药物筛选与药物研发等。

一直以来, hES细胞研究面临着许多难题和争议,主要包括以下几个方面:(1)供体卵母细胞的来源困难, hES细胞建系效率低。在一项美国学者的研究中,来自12名供卵者的162个卵母细胞有110个(68%)体外受精成功,其中101个受精卵有50个(50%)发育至扩张的囊胚阶段,40个囊胚采用免疫手术处理形成18个内细胞团,最终仅建立了3个hES细胞系^[11]。此外, SCNT技术的不成熟必将需要进一步耗费更多的人类卵母细胞,故其来源难以得到保证。(2)免疫排斥反应,除非采用SCNT技术,否则患者对hES细胞分化而来的各种细胞和组织仍然存在免疫排斥反应。(3)hES细胞具有成瘤性,移植到受体的体内后有发展为肿瘤的可能性,即使采用SCNT技术、给移植细胞设置自杀基因等应对措施,也不一定能够很好地解决这个问题^[12-14]。(4)体外保持hES

细胞全能性的条件非常复杂, hES细胞在体外发育分化成为完整的器官目前也难以做到。(5)伦理学争论, 与上述困难相比, 伦理问题是hES细胞研究面临的障碍, 由于hES细胞研究必须摧毁人类早期胚胎, 并且治疗性克隆研究存在导向生殖性克隆的潜在风险, 这些已经触及了人类伦理观念甚至宗教和法律问题, 从而引起社会各界激烈的争议, 以至于美国总统布什曾两度否决了有关放宽美国联邦政府资助ES细胞研究的提案。

2 诱导性多潜能干细胞的研究进展

为避免hES细胞和治疗性克隆研究的伦理学争论, 需要找到一种替代途径, 以便将人类的体细胞直接转化为多潜能干细胞, 为患者提供“个性化”的自体干细胞。2003年, Gurdon研究小组发现, 将已完全分化的小鼠胸腺细胞或成人外周血淋巴细胞的细胞核注入爪蟾卵母细胞后, 哺乳动物细胞核的分化标志物丧失, 而哺乳动物干细胞中最具特征性的标志物Oct4则呈高表达, 提示哺乳动物细胞核可直接被两栖动物卵母细胞核泡所重构从而表达Oct4^[15], 这项研究开启了诱导人类体细胞转变成干细胞的新思路。2006年, 日本京都大学Yamanaka研究小组采用体外基因转染技术, 从24个因子中筛选出Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4等4个转录因子, 通过逆转录病毒将上述4个转录因子导入胚胎小鼠成纤维细胞或成年小鼠尾部皮肤成纤维细胞, 在小鼠ES细胞的培养条件下获得了Fbx15⁺的多潜能干细胞系, 该细胞系在细胞形态、生长特性、表面标志物、形成畸胎瘤等方面与小鼠ES细胞非常相似, 而在基因表达谱、DNA甲基化方式及形成嵌合体动物方面却不同于小鼠ES细胞, 故将其命名为iPS细胞^[16]。

2007-07, Yamanaka研究小组进一步用Nanog代替Fbx15进行筛选, 得到了Nanog⁺的iPS细胞系, 该iPS细胞不仅在细胞形态、生长特性、标志物表达、移植到小鼠皮下可形成包含3个胚层组织细胞结构的畸胎瘤等方面与小鼠ES细胞非常相似, 而且在DNA甲基化方式、基因表达谱、染色质状态、形成嵌合体动物等方面也与小鼠ES细胞几乎完全相似。此外, 研究还发现重新激活原癌基因c-Myc是嵌合体动物出现肿瘤形成的原因; 而转染的上述4个基因在iPS细胞中并没有表达, 表明这些基因只在诱导过程中起作用, iPS细胞保持多潜能性状态的原因是内源性转录因子Nanog基因的表达^[17]。同时独立发

表的另一篇来自美国科学家的研究论文同样证实了上述4个转录因子足以使小鼠成纤维细胞在体外诱导重构成为类似小鼠ES细胞的iPS细胞^[18]。新近, Yamanaka研究小组报道了小鼠肝细胞和胃上皮细胞同样也可被重构成为iPS细胞, 遗传学细胞谱系示踪分析显示, iPS细胞源自谱系定型的体细胞的直接重构, 而未发现逆转录病毒整合到特定的基因位点与细胞核重构相关^[19]。

2007-11, Yamanaka研究小组利用相同的技术, 将上述同样的4个转录因子导入到人类皮肤成纤维细胞中, 也成功获得了iPS细胞。原代人类成纤维细胞样滑膜细胞和源自新生儿成纤维细胞的细胞系同样也可被重构成为iPS细胞。这类iPS细胞在细胞形态、增殖能力、表面抗原标志、基因表达谱、多潜能干细胞特异性基因的表观遗传学状态、端粒酶活性等方面与hES细胞相似, 并且在体外培养时和在小鼠体内畸胎瘤形成中均可分化为3个胚层的不同细胞类型^[20]。与此同时, 威斯康辛大学Thomson研究小组也报道了成功诱导胎儿成纤维细胞转化为具有hES细胞基本特征的人类iPS细胞, 所不同的是他们使用慢病毒作为载体, 并在14个候选基因中选择了Oct4、Sox2、Nanog、Lin28等4个基因进行转导^[21]。Park *et al*^[22]利用来自胎儿、新生儿及成人的皮肤或肺部的原代成纤维细胞, 其中包括来自1名健康男性皮肤活检得到的成纤维细胞, 采用Yamanaka研究小组的策略也获得了相同的结果。他们还发现Oct4和Sox2在诱导重构为iPS细胞过程中是必需的, 正是这两个转录因子维持了人类iPS细胞的多潜能性, 而Klf4和c-Myc的作用是改变染色质的结构, 从而有利于Oct4和Sox2的结合, 以提高诱导的效率。此外, 这项研究的重要意义在于将取自皮肤活检的成纤维细胞诱导为iPS细胞。上述研究表明, 从活检人类皮肤组织中提取体细胞后进行诱导以制备患者特异性的干细胞是可行的, 因而有望克服细胞移植治疗中存在的免疫排斥反应。

鉴于导入c-Myc基因可使嵌合体小鼠的肿瘤发生率高达20%, 可能会阻碍其未来的临床应用^[17]。因此, Yamanaka研究小组新近报道, 小鼠和人类皮肤成纤维细胞转染c-Myc以外的其余3个基因, 在调整培养条件后也可得到iPS细胞。去除c-Myc基因尽管可使未来临床应用的安全性显著提高, 但形成iPS细胞的效率却明显降低。虽然嵌合体小鼠在100 d内没有肿瘤发生, 但逆转录病毒的再激活仍有导致肿瘤发生的潜在

■应用要点

人类iPS细胞系可为患者提供“个性化”的自体干细胞, 为许多退行性或损伤性疾病的治疗学发展带来巨大的希望, 对于制备疾病的新模型和药物研发也有帮助, 但其用于移植治疗则需要进一步加以考证。

■名词解释

iPS细胞: 通过基因转染技术将某些因子导入动物或人的体细胞, 可将体细胞直接重构成ES细胞样的多潜能细胞, 该类细胞在细胞形态、生长特性、表面标志物和形成畸胎瘤等方面与ES细胞非常相似。

风险^[23]。同样, 慢病毒转染技术可能也存在类似的风险。

3 诱导性多潜能干细胞的应用前景

Hanna *et al*^[24]近期已经进行了iPS细胞应用基础研究的首次尝试, 利用人类镰状细胞性贫血的小鼠动物模型, 取其尾尖部皮肤的成纤维细胞, 通过导入Oct4、Sox2、Klf4及c-Myc基因, 获得自体iPS细胞; 进一步采用基因特异性打靶技术对人类镰状血红蛋白等位基因进行纠正后, 将体外培养的自体iPS细胞诱导为造血干细胞, 移植后可治疗动物模型的镰状细胞性贫血。此外, 人类iPS细胞目前可能用于制备疾病的新模型以研究发病机制, 还可能用于药物研发中以鉴定药物治疗反应^[21]。

iPS细胞研究成果在干细胞研究领域无疑是具有里程碑意义的突破, 多种体细胞经过体外的培养和诱导均可转变成具有多向分化潜能的干细胞, 并且证明了几种已知的转录因子可以使已分化的体细胞逆转为未分化的状态, 从而阐明了细胞的巨大可塑性。由于iPS细胞研究不再使用人类早期胚胎, 故卵母细胞来源的难题得到了合理的解决, 伦理学的争论将随之平息, 自体iPS细胞来源的细胞移植给患者自身也将使免疫排斥反应的难题迎刃而解。尽管如此, iPS细胞在应用于临床之前, 还面临许多问题; (1)逆转录病毒和慢病毒载体导致肿瘤发生的潜在风险需要加以克服; (2)需进行深入的研究, 比较iPS细胞和hES细胞在细胞生物学特性、定向分化机制等方面是否具有显著的差异; (3)需建立一种新的方法以避免基因转染带来的潜在风险, 如通过某些药物或因子激活体细胞中业已存在的上述转录因子的方式以替换外源性基因转染的方式, 或者用某些因子的短暂性表达代替永久性导入^[25]; (4)提高制备iPS细胞的效率。

需指出的是, iPS细胞研究的突破并不意味着ES细胞研究的衰亡, 因为iPS细胞所使用的转录因子正是来源于ES细胞长期研究的积淀, 并且治疗性克隆在近期也取得某些非常重要的进展。尽管iPS细胞研究的突破为许多退行性或损伤性疾病的治疗学发展带来巨大的希望, 但其真正的临床应用前景尚需进一步观察和考证。

4 参考文献

1 洪天配. 干细胞用于治疗糖尿病的研究: 梦想与现实

的距离. 中国糖尿病杂志 2008; 16: 65-67

- 2 洪天配. 胰腺干细胞研究的现状与展望. 世界华人消化杂志 2005; 13: 286-289
- 3 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
- 4 Hong-mei P, Gui-an C. Serum-free medium cultivation to improve efficacy in establishment of human embryonic stem cell lines. *Hum Reprod* 2006; 21: 217-222
- 5 Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, Jeon HY, Lee BC, Kang SK, Kim SJ, Ahn C, Hwang JH, Park KY, Cibelli JB, Moon SY. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 2004; 303: 1669-1674
- 6 Hwang WS, Roh SI, Lee BC, Kang SK, Kwon DK, Kim S, Kim SJ, Park SW, Kwon HS, Lee CK, Lee JB, Kim JM, Ahn C, Paek SH, Chang SS, Koo JJ, Yoon HS, Hwang JH, Hwang YY, Park YS, Oh SK, Kim HS, Park JH, Moon SY, Schatten G. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. *Science* 2005; 308: 1777-1783
- 7 Byrne JA, Pedersen DA, Clepper LL, Nelson M, Sanger WG, Gokhale S, Wolf DP, Mitalipov SM. Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature* 2007; 450: 497-502
- 8 French AJ, Adams CA, Anderson LS, Kitchen JR, Hughes MR, Wood SH. Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells* 2008; 26: 485-493
- 9 Sangiuolo F, Scaldaferrri ML, Filaretto A, Spitalieri P, Guerra L, Favia M, Caroppo R, Mango R, Bruscia E, Gruenert DC, Casavola V, De Felici M, Novelli G. Cftr gene targeting in mouse embryonic stem cells mediated by Small Fragment Homologous Replacement (SFHR). *Front Biosci* 2008; 13: 2989-2999
- 10 Huh CG, Hakansson K, Nathanson CM, Thorgeirsson UP, Jonsson N, Grubb A, Abrahamson M, Karlsson S. Decreased metastatic spread in mice homozygous for a null allele of the cystatin C protease inhibitor gene. *Mol Pathol* 1999; 52: 332-340
- 11 Lanzendorf SE, Boyd CA, Wright DL, Muasher S, Oehninger S, Hodgen GD. Use of human gametes obtained from anonymous donors for the production of human embryonic stem cell lines. *Fertil Steril* 2001; 76: 132-137
- 12 Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 399-404
- 13 Richards M, Fong CY, Chan WK, Wong PC, Bongso A. Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 933-936
- 14 Burdon T, Smith A, Savatier P. Signalling, cell cycle and pluripotency in embryonic stem cells. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 432-438
- 15 Byrne JA, Simonsson S, Western PS, Gurdon JB. Nuclei of adult mammalian somatic cells are directly reprogrammed to oct-4 stem cell gene expression by amphibian oocytes. *Curr Biol* 2003; 13: 1206-1213
- 16 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent

- stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676
- 17 Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 2007; 448: 313-317
- 18 Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 2007; 448: 318-324
- 19 Aoi T, Yae K, Nakagawa M, Ichisaka T, Okita K, Takahashi K, Chiba T, Yamanaka S. Generation of Pluripotent Stem Cells from Adult Mouse Liver and Stomach Cells. *Science* 2008;
- 20 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872
- 21 Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920
- 22 Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, Lerou PH, Lensch MW, Daley GQ. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 2008; 451: 141-146
- 23 Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Okita K, Mochizuki Y, Takizawa N, Yamanaka S. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 101-106
- 24 Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, Beard C, Brambrink T, Wu LC, Townes TM, Jaenisch R. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 2007; 318: 1920-1923
- 25 Lewitzky M, Yamanaka S. Reprogramming somatic cells towards pluripotency by defined factors. *Curr Opin Biotechnol* 2007; 18: 467-473

■同行评价

本文对诱导性多潜能干细胞的研究进展和应用前景进行概述分析, 选题新颖, 不涉及医学伦理, 表述清晰, 文笔流畅, 具有较好的学术价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志英文摘要要求

本刊讯 本刊英文摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致. 具体格式要求如下: (1)题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致; (2)作者 署名一般不超过8人. 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”; (3)单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China; (4)基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801; (5)通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com; (6)收稿及修回日期 格式如: Received: Revised: . (常务副总编辑: 张海宁 2008-04-28)