

脐血干细胞移植治疗 1 型糖尿病的研究进展

张丽欣, 孙丽芳, 邢利和

【摘要】 1 型糖尿病是由于胰岛 β 细胞破坏所致的胰岛素绝对缺乏。脐血干细胞具备的增殖和分化能力使其成为胰岛素分泌细胞的潜在来源。脐血干细胞可定向诱导分化为胰岛 β 细胞, 进而发挥治疗糖尿病作用。脐血干细胞治疗糖尿病研究已取得了一定进展, 部分实验已纠正糖尿病动物的高血糖状态。

【关键词】 脐血干细胞; 移植; 1 型糖尿病

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3296 (2011) 04-0125-04

Progress in Research of Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplantation in Treatment of Type I Diabetes ZHANG Li-xin, SUN Li-fang, XING Li-he. PLA No. 261 Hospital Stem Cell Treatment Center, Beijing 100094, China

【Abstract】 Type I diabetes is absolute lack of insulin due to destruction of islet β -cells, which the proliferative and differential ability of umbilical cord blood stem cells (UCBSC) can turn into a potential source of insulin-secreting cells. UCBSC can be induced and differentiated orientedly into islet β -like cells, thus to play a role in treating diabetes. Some progress has been made in research of UCBSC in treating diabetes. High blood sugar status has been corrected in diabetic animals in some experiments.

【Key words】 Umbilical cord blood stem cell; Transplantation; Type 1 diabetes

1 型糖尿病 (T1DM) 是一种 T 细胞介导的自身免疫性疾病, 以胰岛 β 细胞选择性破坏, 导致患者体内胰岛素分泌绝对不足为特征^[1]。目前, T1DM 患者需要终生依赖外源性胰岛素, 而且这种替代治疗只是延缓疾病的发展却并不能从根本上治愈糖尿病。恢复胰岛 β 细胞功能是治疗 T1DM 最理想的方法。研究发现: 干细胞具备很强的增殖能力和分化潜能, 在一定条件下, 脐血干细胞可分化为胰岛 β 细胞进而起到治疗糖尿病作用。

1 人脐血干细胞的特性

1.1 人脐血干细胞的生物学特性 脐血中含有丰富的造血干细胞和间充质干细胞。CD34⁺ 抗原是造血干细胞分离纯化的主要标志。脐血中 CD34⁺ 细胞所占比例与骨髓相似, 高于外周血, 约占有核细胞的 1%, 这类细胞具有更强的增殖和分化能力^[2]。脐血中的高增殖潜能集落形成细胞 (HPP-CFC) 更为原始^[3]。脐血中传代达 5 代, 并且在第 5 代仍可见到混合形成集落单位, 在骨髓中也可检测到 HPP-CFC, 但其检出频率只有脐血的 1/8。脐血造血干细胞的自我复制、增殖能力、刺激后进入细胞周期的速度以及自分泌生长因子的能力也均较骨髓和外周血强, 其端粒及端粒酶活性均长于和高于骨髓及外周血, 并且低表达或不表达细胞凋亡配基 CD95Fas, 因此其寿命更长^[4]。脐血中的间充质干细胞与骨髓间充质干细胞不仅在形态和细胞表面标志方面十分相似, 而且都具有非常相似的分

化潜能, 可以向内、中、外三个胚层的组织细胞分化。在体外, 脐血间充质干细胞具有向胰岛 β 样细胞分化的潜能^[5]。

1.2 人脐血干细胞的免疫学特性 脐血免疫系统相对不成熟, 脐血中 T 淋巴细胞比较原始, 缺乏 T 淋巴细胞活化 P 生长因子, 所以其表型和免疫功能均不成熟, 表达白介素 2 (IL-2) 受体及人类白细胞分化抗原 DR (HLA-DR) 能力低下; 脐血中已接触抗原或记忆细胞极少 (<5%), 其淋巴细胞对有丝分裂原、植物血球凝集素 (PHA) 或异种抗原及 IL-2 反应差, B 细胞不能转化为能产生抗体的浆细胞, 亦不能产生 IgA 和 IgG, 只产生一定量的 IgM; 细胞间的信号传导通路不完善; 自然杀伤细胞 (NK) 活性较弱, CD34⁺CD45RO⁺ 细胞在脐血中明显高于骨髓, 且 CD45RO⁺ 以抑制性亚群为主, 因此淋巴细胞的细胞毒性较低, 较少发生移植物抗宿主病 (GVHD) 和宿主抗移植物病 (HVGD) 反应^[6]。由于脐血免疫系统的原始性, 从而可以进行人类白细胞分化抗原 (HLA) 1~3 个位点不合的同胞间及无关供者间的移植, 使更多的患者及时得到脐血干细胞移植。

2 人脐血干细胞的选择、采集、分离、培养、诱导分化、鉴定及输注

2.1 脐血的选择 脐血的筛选严格, 对提供脐血的产妇和胎儿都有标准要求。产妇必须是 35 岁以下, 身体健康, 无各种急、慢性疾病及传染病、家族遗传性疾病, 妊娠期内无严重合并症, 分娩过程顺利; 既往有输血史、多胎妊娠、孕期少于 37 周或大于 42 周者均不能作为脐血采集对象。胎儿则要求无任何畸形、体质量超过 2 500 g。此外, 胎盘剥离距分娩时间超过 12 h, 胎膜早破超过 24 h, 羊水内有胎粪, 胎儿呼吸窘迫者脐血亦不能采用。

2.2 脐血的采集 目前脐血常采用密闭式采集法, 该方法使

* 作者单位: 100094 北京市, 中国人民解放军第 261 医院干细胞治疗中心 (张丽欣, 邢利和); 天津河北工业大学医院 (孙丽芳)

通讯作者: 邢利和, 100094 北京, 中国人民解放军第 261 医院干细胞治疗中心;

E-mail: zhanglixinlx422@sina.com

用方便,污染机会少。采集时间为新生儿娩出后即刻采血,即在胎盘尚未娩出时,采血完毕时间不超过分娩后5 min。采集方法为在距新生儿脐部5~7 cm处,用两把血管钳夹住脐带,在两钳中间断脐,包扎处理新生儿脐带后,以采血袋针穿刺胎盘侧脐带较粗脐静脉,脐血随产妇子宫收缩,直接流入采血袋中,轻轻摇匀,在胎盘剥离前轻压宫底,胎盘娩出后轻轻挤压胎盘及脐带,以使残存血液流入袋内,以增加采集血,直至脐血不流为止。每只胎盘的脐血作为一个包装单位,每份脐血采集的量60~120 ml,其中单个核细胞约为 $1.6 \times 10^6/\text{ml}$ 。采集后对脐血进行生物学检测(单个核细胞、活细胞计数、CD34⁺计数等)、细菌污染检查、血型及HLA分型检测、血清学病毒检查(艾滋病病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒、梅毒螺旋体、弓形体病毒等)以及遗传疾病的检测。只有在各项检查中合格的脐血才会被用来移植。

2.3 脐血的分离及保存 脐血的分离通常使用的方法包括:密度梯度离心法及贴壁细胞分离法:首先从脐血中分离出单个核细胞,再依据其体外培养中贴壁生长的特性,使用贴壁筛选法将其从造血系统细胞中分离出来。此法简单有效,成本低廉,对细胞的损伤小,能较好的保持细胞活性,但成分复杂,纯度不高^[7]。流式细胞仪分离法:依据干细胞的大小或细胞表面的特殊标志,采用流式细胞仪进行分离,获得的干细胞纯化度高,但对细胞活性影响大,且实验条件要求高,需要的标本量大。免疫磁珠分离法:利用表面覆有特异性抗体的磁珠与干细胞结合,再用永久磁铁吸出干细胞,可获得较为纯化的干细胞,不过分离过程中会影响细胞的活性。也有学者采用单细胞克隆技术获取纯的干细胞株^[8]。国内外多采用平衡慢冷冻法冷冻保存脐血干细胞^[9],但在降温过程中会对细胞造成损伤。陈光明等^[10]引入非晶态物理学玻璃化方法冷冻保存脐带血干细胞,并通过理论模拟计算及实验结果证明细胞在冷冻前后均得以维持其完整形态。

2.4 脐血干细胞的培养、诱导分化及鉴定 脐血干细胞在培养方面还没有统一的方案,培养的条件也各不相同。Romanov等^[11]用含10%胎牛血清培养基培养出优质生长良好的间充质干细胞。Lee等^[12]用含20%胎牛血清,L-谷氨酰胺的IMDM培养基,并加入碱性成纤维生长因子,也培养出生长良好的干细胞。李启明等^[13]利用DMEM/F12培养基进行培养得到了形态较为均一脐血间充质干细胞群。陈镭等^[14]采用偏酸性的MesencultTM培养基更好的促进了脐血间充质干细胞的生长。迟作华等^[15]研究发现, $5 \times 10^6/\text{cm}^2$ 是脐血间充质干细胞的适宜接种密度。王茜等^[16]认为,人脐血间充质干细胞与骨髓间充质干细胞培养上清液共孵育,对脐血间充质干细胞体外培养及扩增有支持作用。金玮等^[17]选用自体血浆加胎牛血清的DMEM/F12培养基为脐血间充质干细胞提供较好的生长条件,在促进脐源性间充质干细胞增殖的同时还使之保持未分化状态。脐血间充质干细胞在不同的诱导条件下能够向不同的谱系分化,不仅分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞和胰岛β样细胞等,还可以跨胚层分化。

2.5 脐血干细胞的输注 临床上,干细胞移植一般是通过静脉注射途径,细胞注入受者体内后需要通过归巢到达其骨髓的造血微环境才能存活、自我更新、增殖、分化,进而重建造血系统。不过,Mazurier等^[18]将人CD34⁺细胞通过股骨内注射

的方式移植到非肥胖糖尿病-严重联合免疫缺陷(NOD-SCID)鼠,发现一类可以快速产生高水平髓系和红系细胞的造血干细胞亚群。Christopherson等^[19]发现去除或抑制CD26细胞表面的1种二肽基肽酶,可以提高鼠造血干细胞在致死量放射后小鼠体内的归巢和再植。因此,采用股骨内注射或改变经静脉注射的细胞的表面成分可以提高脐带血内部分细胞再植能力,从而提高单份脐血的利用率。有报道证明同时移植两份及以上脐血是可行的,不仅可获得稳定的造血重建、持久植入,弥补单份脐血细胞数不足的缺点,而且未增加GVHD的发生率和严重程度,进一步扩大了脐血移植的适用人群,尤其对体质量较大的成人患者^[20]。另外,多份脐血移植时,扩增后回输是可以临床尝试的又一克服单份脐血移植干细胞数量少的方法。关于脐血干细胞移植治疗1型糖尿病输注方法暂无报道。

3 脐血干细胞移植治疗T1DM的实验研究

T1DM是一种T细胞介导的自身免疫性疾病,以胰腺β细胞选择性破坏,导致患者体内胰岛素分泌绝对不足。T1DM的最终治疗需要去除免疫介导的β细胞破坏和恢复胰岛素分泌细胞功能。脐血干细胞移植作为一种治疗T1DM的新方法越来越受到人们的关注。脐血干细胞移植后,多种免疫细胞、免疫调节因子、抗体、补体等发生改变,原先的免疫网络被打破,机体重建新的免疫网络,并在体内分化为胰岛细胞或促进胰腺内源性胰岛细胞再生。

研究发现:糖尿病高危人群和NOD鼠抗糖尿病等位基因存在结构上的差异,但相同的是它们的组织相容性抗原(MHC)Ⅱ类分子β链57位均缺少一个带电氨基酸,以致不能与α链76位精氨酸形成盐键,这一结构上的异常影响肽链的结合和暴露,同时将影响那些可以控制糖尿病的T细胞的阳性选择^[21]。Tian等^[22]认为干细胞移植可以改良MHCⅡ类分子β链表达,其中约15%细胞共同表达保护性β链和疾病倾向性β链,而这已足够恢复中心耐受并阻止胰腺炎及糖尿病的发展。表达糖尿病抵抗MHCⅡ类分子干细胞输注使存在自身反应性糖尿病基因的T细胞发生负性选择,使得机体对自身和同种异体抗原产生免疫耐受,从而预防胰岛炎发生及β细胞的损伤。Norman等^[23]分离脐血单个核细胞,经静脉注入2型糖尿病小鼠体内后,能缓解糖尿病症状,改善肾小球肥大及肾小管扩张,延长存活时间。而注入T1DM小鼠体内后,显著降低血糖,且随着移植细胞数的增多,血糖下降幅度增大,减少胰腺炎的发生,延长存活时间^[24]。Chao等^[25]将人脐血来源的间充质干细胞进行体外诱导分化,得到胰岛样细胞团,在这些细胞群中可以检测到胰岛素和其他胰岛β细胞相关基因的表达,将其移植到改良链脲佐菌素(STZ)处理的大鼠体内,高血糖显著改善。脐血单个核细胞^[26],原代培养第8天的贴壁细胞,24 h的悬浮细胞,表达多个与胰腺Langerhans岛发育相关的分子,如巢蛋白(Nestin)、胰岛素基因启动子结合蛋白(Isl-1)等,这些基因与胰腺祖细胞、胰腺的内分泌及外分泌细胞的发育都有一定的关系,但是脐血细胞不表达胰岛素的转录因子,究竟是单个核细胞中的哪一种细胞表达这些胰腺相关分子尚不能确定,但在单个核细胞中肯定有一部分是间充质干细胞。有报道将人的骨髓和小鼠、大鼠骨髓间充质干细胞在体外诱导分化为胰岛样结构,在糖刺激下可分泌胰岛素,从胚胎

胰腺中分离的 Nestin + 祖细胞与骨髓来源的间充质干细胞有很多相同的表型^[27], 脐血及骨髓间充质干细胞又有很相似的形态和标志, 所以脐血间充质干细胞也有这种潜能。Zhao 等^[28]在成人外周血单个核细胞中发现一种全新的细胞群——外周血产胰岛素细胞 (PB-IPC), 研究发现 70% 左右的 PB-IPC 表达 CD45 并分泌胰岛素。通过流式分析发现, PB-IPC 细胞标记 CD45、CD117 为强阳性, 但并不表达 CD34。糖尿病小鼠尾静脉回输 PB-IPC, 发现 PB-IPC 可以很好的归巢定位于胰腺, 小鼠血糖明显下降。Ruhnker 等^[29]将贴壁分选的单核细胞予 M-CSF 和白介素-3 共培养 6 d 后, 予胰岛细胞条件培养基培养一段时间后, 发现经诱导的细胞可以分泌胰岛素, 白介素-3 等刺激 6 d 后的单核细胞 CD45 为强阳性。CD45 是一种造血源细胞标志物仅表示造血细胞谱系, 而不是间质干细胞或多潜能成人祖细胞^[30]。这表明 PB-IPC 及体外诱导分泌胰岛素的细胞是由造血干细胞分化而来的细胞。Hess 等^[31]发现移植骨髓造血干细胞能使内源性胰腺细胞再生, 胰腺中出现的移植使得受者的胰腺细胞迅速增殖并新生出胰岛素阳性细胞, 这些新生的细胞并非移植细胞转化而来。Hess 推测移植可能转化为血管内皮细胞, 并分泌某些未知生长分化因子, 使得移植受者自身 β 细胞增殖。脐血造血干细胞的自我复制、增殖能力、刺激后进入细胞周期的速度以及自分泌生长因子的能力也均较骨髓和外周血强, 所以相信脐血造血干细胞也有这种潜能。2003 年 11 月—2006 年 7 月, 共有 15 例新近诊断的 T1DM 患者在巴西圣保罗大学附属医院进行了自体干细胞移植治疗, 2007 年 Voltarelli 等^[32]报道了这 15 例接受自体造血干细胞治疗的患者中, 14 例患者治疗后停用胰岛素, 最长已达 35 个月。2006 年 8 月南京大学医学院附属鼓楼医院进行了国内首例造血干细胞移植治疗 T1DM, 迄今患者已停用胰岛素 20 个月余, 血糖一直维持在正常水平。脐血干细胞移植治疗 T1DM 仍需进一步的临床试验来证明其疗效。

4 问题与展望

综上所述, 脐血干细胞移植是一种治疗 1 型糖尿病的新兴治疗手段, 脐血干细胞有着自己天然的优势: (1) 来源丰富、易于采集保存; (2) 免疫源性相对较低; (3) 由于胎盘的屏障作用, 疾病传染的几率下降; (4) 脐血含有的干细胞种类丰富, 而且可能是更早期的干细胞。但是毕竟目前脐血干细胞移植治疗 T1DM 还处于实验阶段, 治疗过程中的许多问题还尚待解决: (1) 尽管脐血来源广泛, 但是当前的存储量还不能满足实际需要, 必须提高脐血的保存技术及加大脐血库的建立; (2) 现今还无有效的手段来防止移植遗传性疾病的可能; (3) 多份脐血输注、脐血输注方法及治疗的远期疗效尚待长期观察。但是由于脐血造血干细胞的自我复制、增殖能力、刺激后进入细胞周期的速度以及自分泌生长因子的能力也均较骨髓和外周血强, 所以我们相信随着研究的深入, 脐血干细胞移植在 1 型糖尿病治疗中的应用前景将会越来越广阔。

参考文献

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes [J]. Diabetes Care, 2008, 31 (suppl 1): S55-S60.
- Hao QL, Shah AJ, Thiemann FT. A functional comparison of CD34⁺CD38⁻ cells in Cord blood and bone marrow [J]. Blood, 1995, 86: 3745-3753.
- Lu L, Xiao M, Shen RN. Enrichment, characterization and responsiveness of single primitive CD34 human umbilical cord hematopoietic progenitors with high proliferative and replanting potential [J]. Blood, 1993, 81: 41-48.
- Lansdorp PM, Dragowska, Mayani H. Onto-geny-related changes in proliferative potential of human hematopoietic cells [J]. J Exp Med, 1993, 178: 787-791.
- 迟作华, 陆琰, 张涇. 体外诱导脐血间充质干细胞向胰岛 β 样细胞分化的初步研究 [J]. 细胞生物学杂志, 2008, 30: 383-386.
- Risdon G, Gaddy J, Stehman FB. Proliferative and cytotoxic responses of human cord blood T lymphocytes following allogeneic stimulation [J]. Cell Immunol, 1994, 154: 14-24.
- 金光鑫、吴德全. 脐带血间充质干细胞研究进展 [J]. 国际移植与血液净化杂志, 2006, 4 (5): 45-48.
- Mohyeddin Bonab MA, Alimoghaddam KA, Goliaei ZA, et al. Which factors can affect cord blood variables? [J]. Transfusion, 2004, 44 (5): 690-693.
- Makino S, Harada M, Akashi K, et al. A simplified method for cryopreservation of peripheral blood stem cells at -80 degrees C without rate-controlled freezing [J]. Bone Marrow Transplant, 1991, 8 (4): 239-244.
- 陈光明, 王海鹰, 张绍志, 等. 脐带血干细胞玻璃化保存研究 [J]. 浙江大学学报 (工学版), 2007, 41 (5): 804-808.
- Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord [J]. Stem Cells, 2003, 21 (1): 105-110.
- Lee OK, Kuo TK, Chen WM, et al. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood [J]. Blood, 2004, 103 (5): 1669-1675.
- 李启明, 程天民, 李宁, 等. 脐血间充质干细胞分离、培养与鉴定 [J]. 重庆医学, 2005, 34 (6): 879-884.
- 陈镭, 苗宗宁, 张东强, 等. 人脐血源性间充质干细胞的体外培养及生物学鉴定 [J]. 江苏医药, 2005, 31 (7): 481-483.
- 迟作华, 张涇, 何冬梅, 等. 脐血间充质干细胞培养条件的优化 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26 (5): 372-375.
- 王茜, 哈小琴, 北海, 等. 成人骨髓间充质干细胞培养上清对人脐血间充质干细胞体外培养及扩增的支持作用 [J]. 西北国防医学杂志, 2006, 27 (6): 447-449.
- 金玮, 杨安怀, 邢怡桥. 人脐血间充质干细胞的体外培养及生物学特性 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2007, 28 (4): 488-491.
- Mazurier F, Doedens M, Gan O I, et al. Rapid myeloerythroid repopulation after intrafemoral transplantation of NOD-SCID mice reveals a new class of human stem cells [J]. Nat Med, 2003, 9 (7): 959-963.
- Christopherson KW, Hangoc G, Mantel CR, et al. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26 [J]. Science, 2004, 305 (5686): 1000-1003.
- 张丽萍, 沈柏均, 侯怀水, 等. 混合脐血移植中 HLA 差异对植入的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2002, 12 (6): 624-625.
- Lühder F, Katz J, Benoist C, et al. Major histocompatibility complex class II molecules can protect from diabetes by positively selecting T cells with additional specificities [J]. J Exp Med, 1998, 187 (3): 379-387.

促红细胞生成素治疗急性心肌梗死的研究进展

杨巍, 蔡彦, 梅育嘉, 周燕

【摘要】 促红细胞生成素是一种造血细胞生长因子, 主要用于治疗多种原因引起的贫血。近来研究表明其具有多种非促造血方面的细胞保护作用, 包括抗细胞凋亡、促血管生成等, 在心肌梗死中发挥心肌细胞保护作用, 这些作用可能是其治疗心肌梗死的治疗学基础。为临床心肌梗死的研究提供了新的思路 and 方向。

【关键词】 心肌梗死; 红细胞生成素; 贫血

【中图分类号】 R 543.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3296 (2011) 04-0128-04

Study of Erythropoietin in Treatment of Myocardial Infarction Disease YANG Wei, CAI Yan, MEI Yu-jia, et al. Heart Medical department of Red Cross Hospital of Nanning, Nanning, Nanning 530012, China

【Abstract】 Erythropoietin is known as a classical hematopoietic cell growth factor, which has been used to treat anemia caused by different factors. But recent evidence demonstrated that erythropoietin has several non-hematopoietic effects including anti-apoptosis, angiogenesis promotion, etc., providing myocardial protection which may be a therapeutical base to treat myocardial infarction, to provide new ideas and direction fro clinical myocardial infarction.

【Key words】 Myocardial infarction; Erythropieyin; Anemia

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是一种主要由肾脏分泌的糖蛋白。以往认为 EPO 在体内的主要作用是与红系祖细胞膜表面特异性 EPO 受体 (EPO receptor, EPO-R) 结

合从而刺激其增殖与分化, 临床上也仅用于慢性贫血的治疗, 特别是慢性终末期肾性贫血和慢性心力衰竭伴贫血或慢性贫血伴心力衰竭的患者。新近研究认为 EPO 是细胞生长因子超家族成员之一, 广泛分布于人体各个系统, 具有潜在的细胞保护作用, 广泛应用于神经系统和心血管系统疾病的细胞保

基金项目: 南宁市科技局科技基金资助课题项目 (2010JJ4007)

* 作者单位: 530012 广西南宁市, 红十字会医院

- 22 Tian C, Bagley J, Cretin N, et al. Prevention of type 1 diabetes by gene therapy [J]. J Clin Invest, 2004, 114 (7): 969-978.
- 23 Norman E, Ruifeng C, Alluru SR. Tran-splantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular hypertrophy in type 2 diabetic mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 321: 168-171.
- 24 Norman E, Ruifeng C, Alluru SR. Effect of human umbilical cord blood cells on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 321: 168-171.
- 25 Chao KC, Chao KF, Fu YS, et al. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in wharton's jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes [J]. PLOS ONE, 2008, 3 (1): e1451.
- 26 Pessina A, Eletti B, Croera C, et al. Pancreas developing markers expressed on human mononucleated umbilical cord blood cells [J]. Biochem Biophys Commun, 2004, 323: 315-322.
- 27 Zhang L, Hong TP, Hu J, et al. Nestin-positive progenitor cells isolated from human fetal pancreas have phenotypic markers identical to mesenchymal stem cells [J]. World J Gastroenterol. 2005, 11 (19): 2906-2911.
- 28 Zhao Y, Huang ZH, Lazzarp, et al. A unique human blood-derived cell population displays high potential for producing insulin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 360 (1): 205-211.
- 29 Ruhnker M, Ungefroren H, Nussler A, et al. Differentiation of in Vitro-modified human peripheral blood monocyte into hepatocyte-like and pancreatic islet-like cells [J]. Gastroenterology, 2005, 128 (7): 1774-1786.
- 30 Camargo FD, Green R, Capetenaki Y, et al. Single hematopoietic-stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates [J]. Nat Med, 2003, 9 (12): 1520-1527.
- 31 HessD, Li L, Martin M, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration [J]. Nat Biotechnol, 2003, 21 (7): 763-770.
- 32 Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus [J]. JAMA, 2007, 297 (14): 1568-1576.

(收稿日期: 2010-12-21; 修回日期: 2011-02-19)