

小鼠胰腺大部分切除后再生集中区来源的初步探索*

赵 冶 王 法 张立新 杨小荣 朴善花 滕春波[△]

(东北林业大学生命科学学院发育生物学研究室 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 目的 探讨胰腺在某些损伤或病理条件下,由于细胞活跃增殖产生再生集中区域的细胞来源。方法 将 27 只成年 ICR 系小鼠分为 9 组,每组 3 只,其中 1 组进行假手术,其余 8 组进行小鼠胰腺大部分切除,分别在切除后 12h、24h、36h、48h、3d、5d、7d、10d 取材及冰冻切片,采用 H-E 染色、免疫荧光染色方法检测损伤后各时间段胰腺组织的形态变化和细胞增殖率。结果 H-E 染色发现,胰腺手术 72h 后,剩余胰腺中就出现由细胞角蛋白阳性导管样结构组成的再生集中区,此区域细胞随后分化为功能性细胞类型,10d 后消失检测不到。对胰腺再生集中区的定位研究表明,它们仅出现于切除后的伤口边缘。BrdU 标记表明,胰腺再生集中区为细胞快速增殖区域,其出现与总导管增殖率提高同时发生,主/大导管和小导管增殖率上升都晚于再生集中区的出现。结论:小鼠胰腺大部分切除后再生集中区可能来源于腺泡细胞的快速增殖,而不是经由总-主/大-小导管-快速增殖区这一途径引起的来源于导管上皮细胞。

关键词 小鼠,胰腺,大部分切除,再生集中区,导管,H-E 染色,免疫荧光染色

中图分类号 R322.491, Q95-3 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 01-26-04

Preliminary Study on the Cell Source of Focal Areas in Residual Mouse Pancreata after Partial Pancreatectomy*

ZHAO Ye, WANG Fa, ZHANG Li-Xin, YANG Xiao-Rong, PIAO Shan-Hua, TENG Chun-Bo[△]

(Laboratory of Animal Development Biology, College of Life Science, Northeast Forestry University, 150040, Harbin, China)

ABSTRACT **Objective:** To investigate the cell source of focal areas in residual mouse pancreata after partial pancreatectomy. **Methods:** Pancreata after partial pancreatectomy was performed in ICR mouse. The rats were sacrificed at 12hours, 24hours, 36hours, 48hours, 3days, 5days, 7days, 10days after operation respectively. H-E staining and immunofluorescence was used to detect the changes in pancreata cell morphology and cell proliferation rate after partial pancreatectomy. **Results:** The H-E staining analysis showed that there were focal areas full of cytokeratin-positive duct-like structures at 72h after surgery, then these areas differentiated rapidly and disappeared after 10 days. Localizing the focal areas in residual pancreata showed that they only situated nearby the cut edge, but not uninjured portion. BrdU labeling tests showed that focal areas were rapidly proliferating areas, and they appeared simultaneously with the increase of common ducts cell proliferation. The focal areas was earlier than the increase of main/large and small ducts cell proliferation. **Conclusion:** Focal areas in residual mouse pancreata maybe come from the rapid proliferation of acinar cells, but not from the common ducts-main/large ducts-small ducts-focal areas pathway in partial pancreatectomized mice.

Key words: mouse; pancreas; partial pancreatectomy; focal areas; ducts; H-E staining; immunofluorescence staining;

Chinese Library Classification: R322.491, Q95-3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)01-26-04

前言

胰腺是一个具有内、外分泌双重功能的器官,主要由腺泡、导管和胰岛组成,其中胰岛 β 细胞缺乏引起胰岛素分泌不足或胰岛素功能障碍会导致糖尿病。一些研究发现,在糖尿病病人体内,胰腺组织可以再生,产生新胰岛^[1]。用链脲佐菌素处理新生大鼠制作的糖尿病动物模型,在一段时间内血糖能够恢复正常,原因在于胰腺能通过细胞新生而使 β 细胞数量恢复^[2]。此外,在导管结扎^[3]、玻璃纸包裹^[4]或胰腺切除^[5]等物理性破坏,以及过表达干扰素 γ (IFN γ)^[6]或转化生长因子 α (TGF α)^[7]等转基因动物模型中也观察到胰腺内分泌和外分泌细胞的再

生现象。对一些胰腺物理损伤和转基因损伤动物模型研究发现,胰腺再生过程中出现再生集中区域(focal regions/focal areas),这些区域由密集的导管样结构组成,它们瞬时存在,几天内就可以分化为包括胰岛和腺泡的新胰腺小叶^[3,5,6]。然而,再生集中区的细胞来源还不清楚。本实验利用手术切除大部分胰腺制作损伤模型,研究胰腺损伤后再生集中区的定位及来源,为探索胰腺再生机制提供线索。

1 材料方法

1.1 动物分组及胰腺大部分切除

ICR 品系 4~6 周龄的健康雄性小白鼠购自吉林大学医学

* 基金项目 国家自然科学基金面上项目 (No.30670304)

作者简介 赵冶 (1984),男,主要研究方向 胰腺干细胞与胰腺发育

[△]通讯作者 滕春波,电话 0451-82191785, E-mail: chunboteng@yahoo.com

(收稿日期 2010-10-06 接受日期 2010-10-30)

院实验动物中心。术前饥饿处理 12h。手术时首先打开腹腔,找到胰腺连接脾的部位,将连脾的部分轻轻移除,仅留连肠系膜部分,缝合腹腔。对照小鼠同样进行麻醉及打开腹腔,但不去除胰腺。胰腺切除后 12h、24h、36h、48h、3d、5d、7d、10d 等几个时间点处死小鼠,取出剩余胰腺称重及分析胰腺的增殖和再生,其中每个时间点至少取 3 只小鼠进行分析。

1.2 组织切片及染色

胰腺组织包埋后进行冰冻切片。H-E 染色用切片首先在 4%的多聚甲醛中室温固定 30 min,苏木精染色 10~20 min 后盐酸分色,0.5%伊红染色 10~15 min 后系列酒精脱水,二甲苯透明,加拿大树胶封片,镜检照相。

对在 H-E 染色中观察到增生区域切片的邻片按照常规方法进行免疫荧光染色。I 抗包括兔抗淀粉酶 (Rabbit & Amylase, Sigma-Aldrich, 1 :1000), 兔抗细胞角蛋白 (Rabbit & Pan-ck, Zymed, 1:100) 和鼠抗 BrdU (mouse&BrdU, Zymed, 1 :

80), II 抗为羊抗兔 -FITC (北京中杉金桥, 1:100) 和羊抗鼠 -Rodamine (北京中杉金桥, 1 : 200), 免疫染色后 DAPI 复染显示细胞核。

1.3 BrdU 标记及细胞增殖率分析

称量手术及假手术小鼠体重, 然后按 100μ g/g 体重比例给小鼠腹腔注射 BrdU, 注射 12h 后取材, 制作 5μ m 厚度冰冻切片。

首先对 12h、24h、36h、48h、3d 和 5d 取材的手术及假手术小鼠胰腺切片, 通过 H-E 染色鉴别各级导管。含有不同大小导管的胰腺切片按照 Teng 等发表的方法进行 Brdu 免疫荧光染色^[8], DAPI 复染。根据各级导管上的 BrdU 阳性细胞占总细胞的比值计算导管细胞的增殖情况, 每个时间点做 3 个重复实验, 对实验结果进行统计学分析。

导管类型的区分参考 Bonner-weir 等的标准, 定义于表 1 :

表 1 小鼠胰腺中各级导管的分级
Table 1 Classification of mouse pancreatic ducts

总导管 total duct	主导管 main duct	大导管 large duct	小导管 small duct
> 100 细胞 > 100 cells	20-100 细胞 20-100 cells	20-100 细胞 20-100 cells	5-10 细胞 5-10 cells
低柱状或立方上皮, 有中量结缔组织包围			
有小外突, 有大量结缔组织包围 A small protrusion surrounded by a large number of connective tissue	Low columnar or cuboidal epithelium, surrounded by the amount of connective tissue	Low columnar or cuboidal epithelium, surrounded by the amount of connective tissue	立方上皮, 少量结缔组织包围 Cuboidal epithelium, surrounded by a small amount of connective tissue

2 实验结果

2.1 组织化学染色观察胰腺再生过程

正常 6-8 周小鼠经手术切除连接脾和胃上的胰腺, 保留十二指肠内侧胰头部分。将切除的胰腺和剩余的胰腺进行称量和比较发现, 手术切除的胰腺为胰腺总重的 80%, 因而本实验为胰腺大部分切除。在胰腺切除 24h, 残余胰腺充血、水肿, 偶有组织坏死改变, 第 3d 水肿和充血现象明显减轻, 第 5d 时胰腺基本恢复正常形态。

我们对胰腺大部分切除 24h、3d、5d、7d 及 10d 后剩余胰腺样品切片后进行 H-E 染色。结果发现, 胰腺切除后 24h 样品中不同区域胰腺组织学染色与正常胰腺相似, 细胞均匀分布, 细胞较大, 包括深染的腺泡、单层扁平上皮或立方上皮包围的导管, 及浅染的大小不同的圆形胰岛 (图 1A) 然而, 在胰腺切除 3d 的剩余样品中发现有苏木精染色淡染区域, 此区域包含密集的管状结构, 管状结构中细胞排列紧密, 较周围正常胰腺细胞体积小 (图 1B、C), 免疫荧光染色发现, 这些管状区域细胞为细胞角蛋白阳性 (图 1D-E), 此区域与前人报道的再生集中区一致。在胰腺切除 5d 和 7d 的样品中也发现了类似的再生集中区域, 但在切除后 10d 和正常样品中没发现类似区域。

为了进一步分析胰腺再生集中区开始出现的时间和位置, 我们将 9 只小鼠胰腺大部分切除后 3d 和 5d 的剩余胰腺样品分为两部分, 一部分为切口到十二指肠回弯处, 另一部分为十二指肠上剩余胰腺, 每隔 100μ m 厚度的样品中抽取一张切片

进行苏木精染色观察。结果发现, 胰腺切除 3d 和 5d 样品中, 再生集中区域仅出现在靠近切口边缘处 (图 2), 远离切口处的胰腺组织中没有发现再生集中区域。

对再生集中区进行连续切片染色观察发现, 其一侧边缘呈现未分化状态 细胞密度不均匀, 密集区域呈小管状分布, 稀疏区域无明显结构 (图 2A) ; 再生集中区的中间区域逐渐开始分化 : 出现典型的组织形态结构, 一些细胞围成有腔的管状 (图 2B、C), 利用淀粉酶免疫染色发现, 部分管状细胞开始表达淀粉酶, 表明它们为刚刚开始分化的腺泡细胞 (图 2D)。

胰腺切除不同样品中的再生集中区域大小相差较大, 小的再生集中区域基本为快速增殖并未分化状态, 大再生集中区均出现典型分化胰腺组织结构。

上述 H-E 及苏木精染色结果表明, 在胰腺大部切除后 3d 开始, 胰腺伤口附近开始出现胰腺再生集中区, 此后再生集中区逐渐分化, 到 10d 完全消失。

2.2 胰腺大部分切除后增殖情况分析

为了进一步对再生集中区细胞增殖率进行分析, 我们对胰腺切除后 3d、5d 和假手术小鼠注射 BrdU, 在注射后 12h 处死小鼠取出胰腺, 通过苏木精染色定位再生集中区后, 利用免疫荧光染色分析细胞增殖比率变化。从 BrdU 和 DAPI 共染结果发现, 切除 3d 样品再生集中区中细胞增殖率为 12.752% ; 胰腺切除 5d 出现的再生集中区域细胞增殖率为 13.636% ; 而假手术对照组相应区域的细胞增殖率仅为 2.941% 左右。上述结果表明, 胰腺再生集中区为一个细胞增殖非常迅速的区域。

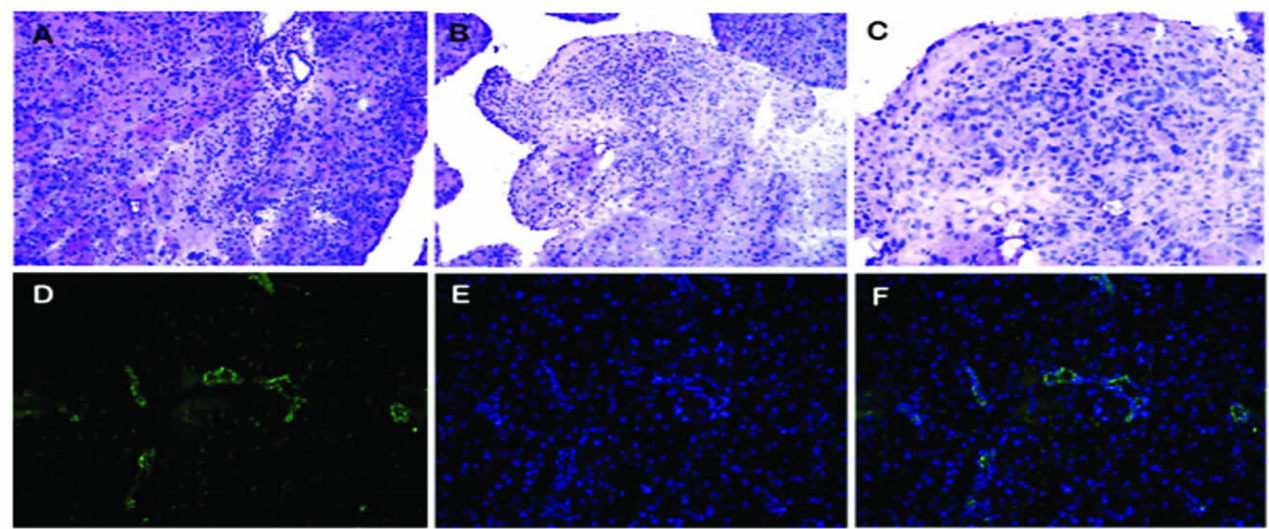


图1 胰腺大部分切除 5 天后剩余胰腺及假手术对照胰腺切片的 H-E 染色 :A. 对照胰腺切片 H-E 染色代表性结果 ;B. 胰腺切除 5d 切片观察到的再生集中区域 ;C. B 图中再生集中区域的放大 ;D. 对再生集中区域利用细胞角蛋白进行免疫染色代表性结果 ;E. DAPI 染色显示细胞核 ;F. D 和 E 图的叠加图 (100×)

A. Fig.1: H-E staining of sections from the sham controls or the residual pancreata after pancreatectomy for 5 days ;The representative result of H-E staining of section from the sham controls; B. The representative result of H-E staining of sections from the residual pancreata after pancreatectomy for 5 days; C. The representative result of immunofluorescence staining of sections from the residual pancreata after pancreatectomy for 5 days; D. DAPI staining (blue) represents cell nuclei; F. Merge of D and E (100×) .

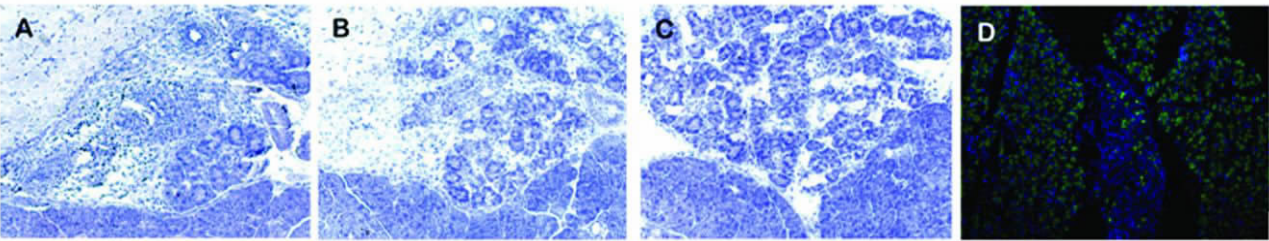


图2 胰腺切除 5d 剩余部分再生集中区的定位及分化分析 :A-C 胰腺剩余部分边缘再生集中区连续切片苏木精染色代表性结果 ;D 淀粉酶染色分析再生集中区分化情况 ;(100×)

Fig.2: Localization and differentiation analysis of focal areas in the residual pancreata after pancreatectomy for 5 days; A-C: The representative hematoxylin staining result of the focal areas located in the fringe of the residual pancreas after pancreatectomy for 5 days; D. Immunofluorescence staining analysis using the antibody against amylase to determine the differentiation of the focal areas

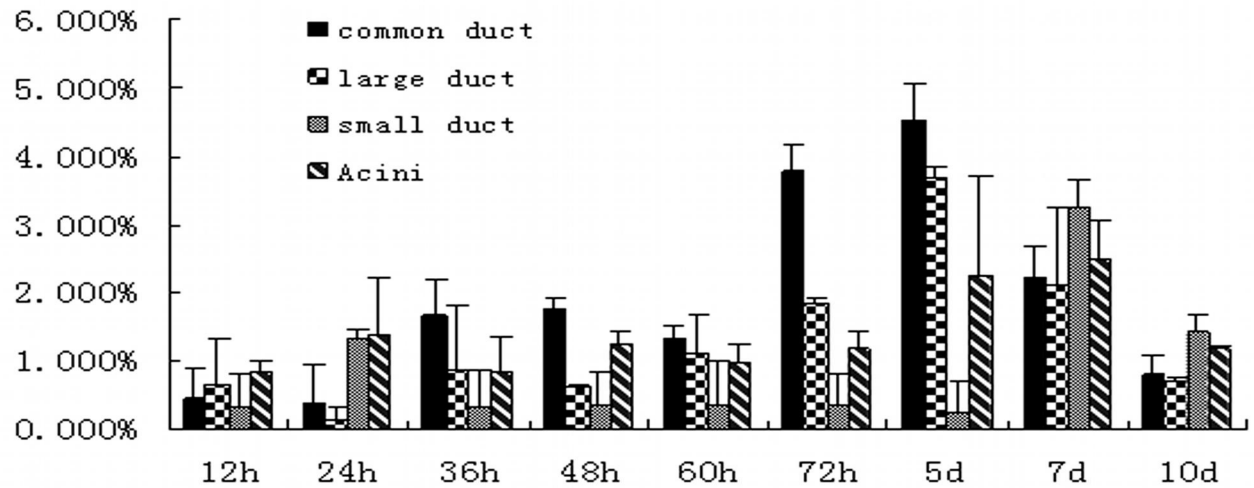


图3 胰腺各级导管胰腺大部切除后不同时间增殖率统计
Fig.3 Analysis of proliferation rate in pancreatic ductal cells after partial pancreatectomy at different time points.

为了探明胰腺再生集中区产生与胰腺导管细胞增殖的关系,我们对胰腺大部分切除后不同时间点各级导管细胞增殖情况进行了分析。结果发现,在胰腺大部切除 60h 内胰腺剩余部分各级导管中 Brdu 阳性细胞比率与假手术对照相似,均小于

2% (图3)。在胰腺大部切除 72h, 胰腺总导管和主导管上 BrdU 阳性细胞比率增加 (总导管 $3.79 \pm 0.36\%$; 主导管 $1.85 \pm 0.56\%$), 在第 5 天达到最高 (总导管 $4.52 \pm 0.54\%$; 主导管 $3.68 \pm 0.18\%$), 而小导管直到切除手术的第 7 天细胞增殖率明显增加到 $3.25\% \pm 0.38\%$, 此后 BrdU 阳性细胞减少。对腺泡细胞分析发现, 其细胞增殖情况变化与小导管相似。虽然实验动物 (小鼠和大鼠) 和切除胰腺的比例不同, 我们的实验发现, 与 Bonner 等对胰腺进行 90% 切除的结果相似, 小鼠胰腺大部分切除后各级导管细胞增殖率也随着切除时间延长呈现增加趋势, 但与胰腺再生集中区的出现与各级导管增殖变化没有明显相关性。

3 讨论

胰腺部分或大部分切除是一个广泛用于研究胰腺再生的模型。本研究通过对小鼠胰腺大部分切除后再生情况研究发现, 在切除后 3d 至 7d, 除了胰腺各级导管和腺泡细胞增殖率上升, 残留胰腺中均出现富含密集导管样结构的再生集中区域。这些再生集中区域中细胞呈现高 BrdU 阳性, 随着切除时间的延长逐渐向功能细胞分化, 到切除 10d 后再生集中区完全分化消失。这些再生集中区域与 Bonner-Weir 等对青年大鼠胰腺进行 90% 切除后发现的局部区域一致^[5], 类似的再生集中区在过表达干扰素 γ (IFN γ) 的小鼠胰腺损伤模型^[6], 胰导管结扎模型^[3], 及糖灌注的大鼠胰岛再生模型^[9]中都被观察到。

有研究认为, 胰腺损伤后再生集中区的出现起源于胰腺导管上干细胞的增殖和分化。Bonner-Weir 在 90% 胰腺切除模型中观察到, 胰腺切除后 24h 总导管细胞首先快速增殖, 随后主 / 大导管和小导管相继发生快速增殖, 最后细胞增殖发生在再生集中区的导管样结构上, 他们认为, 这种胰腺各级导管增殖波动是位于导管上的干细胞通过增殖和分化重演了早期胚胎胰腺发育过程^[5]。在本研究中也发现, 从切除 3d 到 7d, 胰腺总导管、主导管和小导管呈现类似的增殖波动现象。然而, 与 Bonner-Weir 等结果不同的是, 胰腺再生集中区出现于切除手术的第 3 天, 与总导管增殖率提高同时发生, 主 / 大和小导管增殖峰的出现都晚于再生集中区的出现, 暗示小鼠大部分胰腺切除后再生集中区的形成不是经由总 - 主 - 小导管 - 快速增殖区这一途径产生。进一步的, 我们通过对剩余胰腺样品进行连续切片后 H-E 染色观察首次发现, 胰腺切除后再生集中区域仅出现在靠近切口附近, 而不出现于未损伤部分, 暗示再生集中区域可能源于伤口附近部位细胞增殖分化形成。一些研究显示, 腺泡、导管或内分泌细胞通过退分化和转分化形成其它的细胞类型^[10-12]。Lipsett 等 (2002) 对糖灌注大鼠模型研究认为, 再生集中区可能源于腺泡细胞退分化产生^[8]。Blaine 等 (2010) 最近通过细胞世系追踪研究发现, 腺泡细胞能够对生长因子做出应答, 转分化为胰腺导管样结构^[13]。进一步暗示胰腺大部分切除后再生集中区不是来自导管细胞, 而是源于腺泡细胞^[14-16]。然而, 由于胰腺再生集中区出现时间短, 没有合适的细胞分子标记, 目前无法通过细胞世系追踪手段直接对再生集中区的来源进行追踪。

目前, 胰腺再生集中区是来源于干 / 祖细胞增殖和分化, 还是来源于损伤部位细胞退分化后的增殖再生还不清楚。胰腺中存在干 / 祖细胞, 它们在胰腺损伤或病理条件下能够进行活

跃的增殖和分化, 以适应机体对病理因子的刺激也已被实验所证实^[17,18], 但胰腺干 / 祖细胞在活体的具体定位及在损伤再生过程中起到何种程度的作用还有争议。Dor 等通过世系追踪研究认为, 胰腺干 / 祖细胞在胰腺大部分切除后的再生过程中不起主要作用^[16], 而是胰腺的胰岛和腺泡细胞自身增殖分裂在损伤后再生过程中起作用^[16,19,20]。本研究利用反转录病毒对大部分胰腺切除后再生细胞的世系追踪研究也发现, 胰腺分化细胞 (尤其是腺泡细胞) 自身分裂增殖在损伤后再生过程中起作用, 这与 Zhang L 等人的报道一致^[21]。因而, 胰腺损伤后再生集中区的来源还有待于进一步探索。

参考文献 (References)

- [1] Butler PC, Meier JJ, Butler AE, et al. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3:758-768
- [2] Bonner WS, Trent DF, Honey RN, et al. Responses of neonatal rat islets to streptozotocin: limited B-cell regeneration and hyperglycemia [J]. Diabetes, 1981, 30(1):64-69
- [3] Wang RN, Kloppel G, Bouwens L. Duct- to islet-cell differentiation and islet growth in the pancreas of duct-ligated adult rats [J]. Diabetologia, 1995, 38(12):1405-1411
- [4] Rao MS, Dwivedi RS, Yeldandi AV, et al. Role of periductal and ductular epithelial cells of the adult rat pancreas in pancreatic hepatocyte lineage. A change in the differentiation commitment [J]. Am J Pathol, 1989, 134:1069-1086
- [5] Bonner-weir S, Baxter LA, Schuppin GT et al. A second pathway for reegeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development [J]. Diabetes, 1993, 42(12):1715-1720
- [6] Gu D, Arnush M, Sarvetnick N. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-IFN-gamma transgenic mice [J]. Pancreas, 1997, 15(3):246-250
- [7] Sandgren EP, Luetke NC, Palmiter RD, et al. Overexpression of TGF α in transgenic mice: induction of epithelial hyperplasia, pancreatic metaplasia, and carcinoma of the breast [J]. Cell, 1990, 61 (6):1121-1135
- [8] Teng CB, Guo YS, Zhang H, et al. Identification and characterization of label-retaining cells in mouse pancreas [J]. Differentiation, 2007, 75 (8):702-712
- [9] Lipsett M, Finegood DT. β -cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats [J]. Diabetes, 2002, 51(6):1834-1841
- [10] Rooman I, Heremans Y, Heimberg H, et al. Modulation of rat pancreatic acinoductal transdifferentiation and expression of PDX-1 in vitro [J]. Diabetologia, 2000, 43:907-914
- [11] Bouwens L. Transdifferentiation versus stem cell hypothesis for the regeneration of islet beta-cells in the pancreas [J]. Microsc Res Tech, 1998, 43(4):332-336
- [12] Thorel F, Né pote V, Avril I, et al. Conversion of adult pancreatic α -cells to β -cells after extreme β -cell loss [J]. Nature, 2010, 464 (7292):1149-1154
- [13] Blaine SA, Ray KC, Anunobi R, et al. Adult pancreatic acinar cells give rise to ducts but not endocrine cells in response to growth factor signaling [J]. Development, 2010, 137(14):2289-2296

(下转第 55 页)

综上所述,本实验通过对模拟微重力条件下培养 PC12 细胞的研究,发现了模拟微重力对于 PC12 细胞具有诱导细胞衰老的作用,但是关于模拟微重力是如何影响 PC12 细胞衰老的细胞和分子生物学机制还有待更深入的发掘和探讨。

参考文献(References)

- [1] Clement JQ, Yokota H. Genomics in space life sciences [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2008,6(1):1-3
- [2] Russomano T, Cardoso R, Duval V, et al. Space technologies used to improve health care in remote areas [J]. Aviat Space Environ Med, 2009,80(1):62-63
- [3] Stevens SA, Lakin WD, Penar PL. Modeling steady-state intracranial pressures in supine, head-down tilt and microgravity conditions [J]. Aviat Space Environ Med, 2005,76(4):329-338
- [4] Reddi LN, Xiao M, Steinberg SL. Discontinuous pore fluid distribution under microgravity--KC-135 flight investigations [J]. Soil Sci Soc Am J, 2005,69(3):593-598
- [5] Blottner D, Salanova M, Pü ttmann B, et al. Human skeletal muscle structure and function preserved by vibration muscle exercise following 55 days of bed rest [J]. Eur J Appl Physiol, 2006,97(3):261-271
- [6] Sonnenfeld G. Use of animal models for space flight physiology studies, with special focus on the immune system [J]. Gravit Space Biol Bull, 2005,18(2):31-35
- [7] Sonnenfeld G. The immune system in space, including Earth-based benefits of space-based research [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2005,6(4):343-349
- [8] Biolo G, Heer M, Narici M, Strollo F. Microgravity as a model of aging [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003,6(1):31-40
- [9] Stoilova IM, Zdravev TK, Yanev TK. How human sleep in space--investigations during space flights [J]. Adv Space Res, 2003,31(6):1611-1615
- [10] Unsworth BR, Lelkes PI. Growing tissues in microgravity [J]. Nat Med, 1998, 4(8):901-907
- [11] Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci, 1995,92(20):9363-9367
- [12] Debaq CF, Erusalimsky JD, Campisi J, et al. Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA-beta-gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture and in vivo [J]. Nat Protoc, 2009,4(12):1798-1806
- [13] Kwon O, Sartor M, Tomlinson CR, et al. Effect of simulated microgravity on oxidation-sensitive gene expression in PC12 cells [J]. Adv Space Res, 2006,38(6):1168-1176
- [14] Jennings BJ, Ozanne SE, Hales CN. Nutrition, oxidative damage, telomere shortening, and cellular senescence: individual or connected agents of aging [J]? Mol Genet Metab, 2000,71(1-2):32-42.
- [15] Sangiorgi E, Capecchi MR. Bmi1 lineage tracing identifies a self-renewing pancreatic acinar cell subpopulation capable of maintaining pancreatic organ homeostasis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(17):7101-7106
- [16] Dor Y, Brown J, Martinez OI, et al. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation [J]. Nature, 2004, 429:41-46
- [17] Zhang L, Teng C, An T. Progress in treating diabetes mellitus with adult stem cells [J]. Chin J Biotech, 2008, 24(2):177-182
- [18] Xu X, D'Hoker J, Stange G, et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas [J]. Cell, 2008, 132:197-207
- [19] Desai BM, Oliver KJ, De Leon DD, et al. Preexisting pancreatic acinar cells contribute to acinar cell, but not islet beta cell, regeneration [J]. J Clin Invest, 2007, 117(4):971-977
- [20] Sangiorgi E, Capecchi MR. Bmi1 lineage tracing identifies a self-renewing pancreatic acinar cell subpopulation capable of maintaining pancreatic organ homeostasis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(17): 7101-7106
- [21] Zhang L, Ju X, Wang F, et al. Cell lineage tracing of regenerating cells after partial pancreatectomy using pseudo-type retrovirus [J]. Chin J Biotech, 2008, 24(4):604-609

(上接第 29 页)