

干细胞与组织工程在肠道的研究进展

胡建昆 陈心足 周总光

【摘要】 **目的** 了解干细胞和组织工程在肠道的研究进展。 **方法** 查阅近年相关文献, 总结干细胞和组织工程在肠道的研究现状。 **结果** 干细胞和组织工程在肠的研究近年来是个十分令人关注的领域, 亦取得一定的进展。特别是在肠道上皮干细胞的特性、增殖、分化、小肠黏膜下层作为体内组织工程支架等方面的研究有一定的突破。但困扰研究的关键问题是小肠上皮干细胞的标记物仍未得到解决, 组织工程肠的研究亦刚刚起步。 **结论** 干细胞和组织工程在肠道的研究有十分广阔的应用前景, 有望在肠道炎症性疾病、肿瘤发生机制、组织工程肠的研究方面取得较好的研究成果。

【关键词】 组织工程 肠上皮干细胞 小肠黏膜下层

中图分类号: R 318 R 656 7 **文献标识码:** A

INTESTINAL STEM CELLS AND TISSUE ENGINEERING TECHNIQUE USED IN TREATING INTESTINAL DISEASES/HU Jiankun, CHEN Xinzhu, ZHOU Zongguang. Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041, P. R. China. E-mail: hujkwch@126.com

Corresponding author: HU Jiankun, E-mail: hujkwch@126.com

【Abstract】 **Objective** To review the development of researches on the stem cells and the tissue engineering technique used in the intestines. **Methods** We comprehensively reviewed the literature related to the stem cells and the tissue engineering technique used in the intestines, and summarized the conclusions made by the researches concerned. **Results** The researches on the stem cells and the tissue engineering technique used in the intestines were attractive topics in the recent years and obtained some developments, especially in the field dealing with the characteristics, proliferation and differentiation of the intestinal stem cells as well as the tissue engineering framework of the small intestinal submucosa *in vivo*. However, the markers for the differentiation of the intestinal stem cells were still a critical problem, which had not been solved yet, and besides, the researches on the intestinal tissue engineering were still in the initial stage. **Conclusion** There is a broad prospective application of the intestinal stem cells and the tissue engineering technique to the intestinal problem solution. Substantial achievements can be obtained in the treatment of the inflammatory bowel disease, in an exploration on the oncogenesis mechanism, and in the clinical application of the intestinal tissue engineering.

【Key words】 Tissue engineering Intestinal stem cell Small intestinal submucosa

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (30600591)

肠上皮干细胞和组织工程是 21 世纪的研究热点, 肠上皮干细胞的分离、鉴定、增殖分化的调控以及组织工程肠的研究, 均有可能在胃肠肿瘤的发病机制、肠损伤修复和组织工程肠的临床应用方面取得突破性进展。肠上皮干细胞属成体干细胞, 能够自我更新和复制, 具有维持胃肠道黏膜更新和保持组织内环境稳定的功能, 但同时, 肠上皮干细胞可能由于其基因突变并累积而致肿瘤发生^[1]。目前已证明干细胞、组织工程植入物在组织器官的愈合、再生中发挥了重要作用^[2]。如在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, BD)的再生修复研究成为近年来消化系统领域研究的热点, 肠

上皮干细胞具有终身自我更新的能力, 有望在 BD 治疗中取得一定效果^[3]。现有的研究结果尚缺乏特异性高的肠上皮干细胞标志物, 这成为肠上皮干细胞的分离与鉴定的主要困难^[1], 而组织工程肠的研究亦处于初始阶段。因此需要更多更深入的研究来探索肠上皮干细胞与胃肠肿瘤发生的关系, 以及组织工程肠在短肠综合征和肠损伤性疾病中应用的可行性。我们对现有肠上皮干细胞、体内组织工程支架材料——小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS), 以及组织工程肠的相关研究进展进行综述。

1 肠上皮干细胞的研究

1.1 概述

人肠黏膜上皮是机体代谢最为活跃的場所, 上皮细胞终生进行着不间断的自我更新, 肠道干细胞在维持肠道屏障结构和功能以及损伤后的修复中扮演重要

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30600591)

作者单位: 四川大学华西医院普外科(成都, 610041)

通讯作者: 胡建昆, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 胃肠外科疾病的基础与临床、胃肠上皮干细胞的基础, E-mail: hujkwch@126.com

角色。肠上皮干细胞的研究始于上世纪80年代,对干细胞的概念,人们更强调从功能上定义,认为肠上皮干细胞是位于肠黏膜隐窝内的具有自我更新与增殖分化功能的细胞,不一定必须是未分化细胞,故将那些已部分分化但仍具有干细胞功能的细胞也称之为肠上皮干细胞^[4]。肠上皮干细胞是一种多能干细胞^[5],其由陷窝底部向肠腔内移行、分化并逐渐衰老、脱落是一连续的过程,陷窝内不同位置的细胞处于不同的分化时期,肠上皮干细胞随着向肠腔内移行,其分裂产生的子细胞逐渐失去干细胞功能^[6]。

关于小肠干细胞的数目,一些学者认为小肠隐窝是单克隆性的,即每个隐窝只含有1个干细胞,此隐窝的所有其他细胞都来源于它;而另一种观点认为小肠隐窝总共约250个,约60%(即150个)的增生细胞均是干细胞^[2]。目前较为普遍接受的看法为每个隐窝大约存在4~6个实际的干细胞,另外还含有约30~40个潜在的干细胞,这也是多克隆学说的一种观点^[7]。

目前关于小肠上皮干细胞的分离和鉴定,尚无确切的小肠上皮干细胞标记物,所有研究均基于对核酸染色荧光显微检测。一种RNA结合蛋白Mushashi-1(Msi-1),被认为可能是鸡小肠上皮干细胞的标志物^[8],其稳定状态下仅在少数肠道干细胞区域表达,与干细胞发育中不对称分裂有关^[6]。Dekaney等^[9]将DNA结合染料烟酸己可碱染色的鼠小肠上皮细胞用荧光激活细胞分选术的方法,分离出了Msi-1、 β -整合素和细胞角蛋白阳性的富含小肠上皮干细胞的细胞群。

关于分离小肠上皮细胞的研究方法,目前认为最有前景的是建立体外干细胞培养模型。在体外短期培养获得成功模型已有报道,如离体完整的陷窝分离培养成功,以及散在陷窝细胞分离培养成功,但目前体外小肠上皮干细胞培养存活的时间较短,阻碍了对小肠上皮干细胞增殖和分化调控机制的深入研究。我们正通过流式细胞术分选分离小肠上皮干细胞并进行体外群落培养,用RT-PCR、免疫细胞化学、免疫组织化学来鉴定其多能分化特性;并且在此基础上检测Notch信号系统(受体/配体)在小肠黏膜上皮干细胞的表达特征和水平。

1.2 肠上皮干细胞的增殖与分化

肠黏膜上皮细胞终生进行着不断的自我更新,位于肠道隐窝部位的肠道干细胞及定向祖细胞保持着旺盛的增殖分化能力,细胞的凋亡及坏死与干细胞增殖、分化之间保持着动态平衡。小肠干细胞的增殖与分化是以对称及不对称的两种分裂方式,究竟以何种方式为主,决定于干细胞所处的内环境^[10]。小肠干细胞的

增殖是通过隐窝的分裂来实现的,在正常生理状态下,成年小鼠的小肠干细胞一般不通过分裂成2个子代细胞的方式来增殖,不对称分裂是其完成增殖分化的方式^[10]。但在放射或化疗毒性等损伤后,一些隐窝发生坏死,残存的潜在干细胞便开始行使干细胞潜能,发生对称性分裂以再生隐窝,隐窝也发生分裂产生更多的隐窝,直至肠黏膜恢复正常。在小肠上皮干细胞的分化过程中,干细胞首先分化为两种定向祖细胞,一种保持干细胞的特性,而另一种则会向功能细胞分化,形成潘氏细胞、M细胞、吸收细胞、内分泌细胞和杯状细胞。

1.3 肠上皮干细胞增殖分化的调控

小肠干细胞的增殖和分化受到细胞基因控制和干细胞所处为环境的双重因素影响,Blanpain等^[11]提出了“壁龛”结构的概念,它提供了干细胞的增殖和分化必要的物质基础,对于细胞的增殖、分化起了决定性作用。结肠和小肠隐窝“壁龛”相似,小肠干细胞有丝分裂率与结肠干细胞相近或更慢;隐窝“壁龛”与年龄相关的甲基化水平可能记录了体细胞的历史^[12]。人小肠隐窝底部细胞上皮钙黏蛋白表达下调与定向祖细胞的功能维持有密切的联系^[13]。胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, IGF-2)的缺失导致鼠肠上皮细胞突变和肿瘤形成^[14]。IGF-1转基因鼠能降低自发性和辐射引起的凋亡^[15]。小窝蛋白缺失导致肠隐窝干细胞的高度增殖,并对 γ 辐射的敏感性增加^[16]。转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)控制着人小肠肥大细胞的生长^[17]。c-myc基因在增殖扩增的肠隐窝中表达,被认为是经典Wnt通路的作用靶点,对小肠隐窝和小肠黏膜的形成十分重要,但对维持成熟小肠上皮内环境并非必需^[18]。骨形成蛋白信号通路在肠干细胞数量的调控上起重要的作用,它通过限制Wnt/ β 连环蛋白的活性直接控制小肠干细胞的自我更新。“壁龛”在肠干细胞的维持上起到重要的作用^[19]。Wnt/ β 连环蛋白信号通路在控制肠上皮干细胞的增殖和分化中起重要的作用,能维持正常肠隐窝干细胞的表现型^[20]。Foxf1和Foxf2通过限制间质Wnt信号和促进细胞外基质的产生来控制鼠的肠管发育^[21]。近年来,Notch信号通路对肠上皮干细胞调控的研究得到学者们的重视。Notch是一个Notch基因编码的保守的细胞表面跨膜受体,通过与周围细胞表达的配体相结合而被激活,胞内段在蛋白酶作用下裂解并转移至核内,与转录因子结合激活分化拮抗基因的表达,进而阻碍分化效应基因的表达。Notch信号通路通过邻近细胞间的相互作用来精确调控各谱系细胞的增殖与分化,可以调节免疫系统、造血系统、神经系统、胰腺以及肠道干细胞的增殖分化,主要作用是传递

细胞分化抑制信号。最近已有研究发现,Notch 信号通路能够直接调控小肠上皮细胞的不同分化结局,控制分泌细胞与吸收细胞之间的平衡^[22]。Notch 信号控制着未成熟小肠定向祖细胞的命运^[23]。

Kylarova 等^[24]分析了6~18周引产胎儿的十二指肠c-myc、p53、Bcl-2 家族的表达情况,结果发现胎儿早期十二指肠的发育中,增殖细胞核抗原的阳性与十二指肠绒毛底部的干细胞池形成有关,并且该处有大量的Bcl-2 蛋白阳性表达细胞,而c-myc 蛋白仅在隐窝上皮内表达。Sattar 等^[25]建立了SCID 鼠模型来研究小肠上皮细胞的再生,发现在再生的早期阶段,Bcl-2 和 Ki67 表达增高,提示了凋亡的抑制和增殖的增强,并且与干细胞的扩张一致,p53 基因可能在再生过程中影响分化的途径。APC 基因缺失扰乱了肠上皮细胞、杯状细胞、肠上皮内分泌细胞的分化,通过 β 连环素/Tcf4 介导的转录控制,促进定向祖细胞向潘氏细胞分化^[26]。

TGF- β 可能通过缩短干细胞周期,从而预防氨甲喋呤引起的小肠损伤^[27]。肠成纤维细胞来源的白介素-10 可抑制生长因子丧失和Fas 介导的凋亡,从而增加黏膜T 细胞的生存^[28]。谷胱甘肽S 转移酶P1-1对由脱氧胆酸引起的隐窝细胞凋亡有保护作用^[29]。CD 44 通过线粒体途径负性调节鼠结肠上皮凋亡^[30]。

2 SIS 作为体内组织工程支架材料的研究

体内组织工程生物材料必须具有良好的组织相容性、可降解性和降解速率可控性,无抗原作用,维持生长其上的细胞形态和表型,并增进细胞的黏附和增殖,诱导组织再生,有一定孔隙率,有一定的机械强度^[31]。SIS 作为一种新的体内组织工程支架材料,近年来受到极大的关注。SIS 是一种异种膜组织,从猪小肠中得到,是一种富含胶原的约0.1 mm 厚的膜^[32]。SIS 植入宿主体内后,能够作为一种生物支架,实现血管生成和宿主细胞长入和分化,这些再生过程使再生组织从结构和功能上均恢复到原有组织^[32]。SIS 中存在成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)和转化生长因子 β (transforming growth factor β TGF- β),FGF-2 和 TGF- β 相关蛋白在组织重建和创面愈合方面起重要作用^[33]。FGF-2 能刺激毛细血管内皮细胞的增殖和迁移,并创造其他血管再生长入的条件。TGF- β 能增加愈合物的成熟度和机械强度,并调节多种基质蛋白的转录。SIS 无血管且不含上皮细胞,作为异体移植体植入体内不会引起明显的免疫排斥反应^[32]。

SIS 作为支架与骨髓间充质干细胞(mesenchymal

stem cells, MSCs) 在体外共同培养,构建出与天然类似的骨膜组织^[34]。SIS 用于修补腹壁缺损,在组织相容性和粘连形成方面优于聚丙烯网状补片^[35]。在干细胞种植的SIS 膀胱修补组,1 个月后,胶原纤维与周围细胞紧密连接,并与膀胱修补对照组的形态学相似;干细胞种植的SIS 能尽快修补膀胱,其基因表达与对照组一致^[36]。SIS 治疗内侧副韧带损伤,4 周后发现胶原纤维排列整齐,直径增粗,V 型/I 型胶原的比率下降;改善了胶原纤维的形态学特征和生物化学成分^[37]。纤维结合素处理的SIS、维生素C 和皮肤成纤维细胞共同培养,能促进新生组织的形成^[38]。SIS 亦用在血管组织工程重建上^[39]。

3 组织工程肠的研究

组织工程肠一直是人们研究的热点问题,虽然取得一些进展,但总体来讲效果并不满意。利用组织工程肠进行短肠综合征的治疗是学者们多年追逐的梦想。

Hori 等^[40]将自体MSCs 种植在胶原海绵支架上,植入成熟小猎犬体内,能诱导 α -平滑肌肌动蛋白阳性细胞的短暂分布,但不能诱导肌层的再生。Lloyd 等^[41]将管状的多丙交酯-乙醇酸交酯泡沫支架植入Lewis 鼠皮下,5 周后将“细胞器单位”注射入支架腔内,9 周时在支架腔内表面出现明显的小肠黏膜和黏膜下层结构。Wang 等^[42]将2 cm 长的SD 鼠管状SIS 支架移植入6 cm 长的Lewis 鼠回肠造瘘肠段中间,4 周后移植支架表面出现一层黏膜上皮层,并在12 周后腔内生成完整的新生黏膜,该新生黏膜有典型的小肠形态学特征,其内含有柱状上皮细胞、杯状细胞、潘氏细胞、吸收细胞、肠内分泌细胞等;24 周后移植肠段的黏膜厚度、绒毛高度及隐窝深度与12 周时有明显的区别,并在移植SIS 外出现形态良好的平滑肌样细胞和一些纤维血管组织;提示利用SIS 的组织工程能产生正常小肠的结构特征。Grikscheit 等^[43]研究Lewis 鼠组织工程结肠能保持体重、粪便传输时间延长、血清胆汁酸升高,并能较好地维持血钠、血清尿素氮、粪短链脂肪酸的水平。Avansino 等^[44]切取成熟Lewis 鼠15 cm 长度的回肠,保留其完整的血供系统,并用3 mmol/L 的EDTA 溶液进行腔内快速灌注,仅留部分束状的肠细胞。从新生Lewis 鼠提取回肠干细胞群,并将其植入上述切取的束状肠管,培育“新生回肠”;4 周后,切除受体的回肠,并将“新生回肠”植入受体鼠;8 周后,移植组鼠的粪的胆汁丢失低于对照的回肠切除组,移植组鼠的回肠胆汁酸载体mRNA 数量与正常鼠的回肠相似,提示回肠干细胞移植能改善胆汁吸收不良综合征。

4 展望

随着研究手段的不断更新, 肠道干细胞和组织工程的研究必将得到极大的发展, 肠道干细胞标志物的进一步明确, 对于研究肠道干细胞的特性、增殖分化和调控、干细胞在肿瘤发生中所扮演的角色等十分重要; SIS 作为体内组织工程支架材料的研究, 亦会进一步深入; 组织工程肠的研究, 必将使组织工程肠的技术应用于临床。

5 参考文献

- 赵向阳, 陈凇. 胃肠干细胞与胃肠肿瘤关系研究进展. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(3): 272-274
- 杨志明. 干细胞、组织工程与再生医学. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(2): 95-97.
- 魏亚明, 聂玉强, 李瑜元, 等. 炎症性肠病及其干细胞移植再生修复. 世界华人消化杂志, 2006, 14(13): 1314-1317.
- Loeffler M, Roeder I. Tissue stem cells: definition, plasticity, heterogeneity, self-organization and models—a conceptual approach. Cells Tissues Organs, 2002, 171(1): 8-26
- Booth C, Potten CS. Gut instincts: thoughts on intestinal epithelial stem cells. J Clin Invest, 2000, 105(11): 1493-1499.
- 郑永波, 吴承堂. 肠上皮干细胞研究进展. 细胞生物学杂志, 2004, 26(1): 6-8
- 韩际奥, 陈其奎. 小肠干细胞的生物学特性及调控. 国外医学 消化系疾病分册, 2005, 25(1): 57-59
- A sai R, Okano H, Yasugi S. Correlation between Musashi-1 and c-hairy-1 expression and cell proliferation activity in the developing intestine and stomach of both chicken and mouse. Dev Growth Differ, 2005, 47(8): 501-510
- Dekaney CM, Rodriguez JM, Graul MC, et al. Isolation and characterization of a putative intestinal stem cell fraction from mouse jejunum. Gastroenterology, 2005, 129(5): 1567-1580
- 赵京禹, 付小兵, 陈伟, 等. 肠道干细胞的研究进展. 中国临床康复, 2004, 8(11): 2098-2099
- Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, et al. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. Cell, 2004, 118(5): 635-648
- Kim JY, Siegnund KD, Tavaré S, et al. Age-related human small intestine methylation: evidence for stem cell niches. BMC Med, 2005, 3(1): 10
- Escaffit F, Perreault N, Jean D, et al. Repressed E-cadherin expression in the lower crypt of human small intestine: a cell marker of functional relevance. Exp Cell Res, 2005, 302(2): 206-220
- Sakatani T, Kaneda A, Iacobuzio-Donahue CA, et al. Loss of imprinting of Igf2 alters intestinal maturation and tumorigenesis in mice. Science, 2005, 307(5717): 1976-1978
- Wilkins HR, Ohneda K, Keku TO, et al. Reduction of spontaneous and irradiation-induced apoptosis in small intestine of IGF-I transgenic mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(2): G457-464
- Li J, Hassan GS, Williams TM, et al. Loss of caveolin-1 causes the hyperproliferation of intestinal crypt stem cells, with increased sensitivity to whole body gamma-radiation. Cell Cycle, 2005, 4(12): 1817-1825
- Gebhardt T, Lorentz A, Detmer F, et al. Growth, phenotype, and function of human intestinal mast cells are tightly regulated by transforming growth factor beta1. Gut, 2005, 54(7): 928-934
- Bettess MD, Dubois N, Murphy MJ, et al. c-Myc is required for the formation of intestinal crypts but dispensable for homeostasis of the adult intestinal epithelium. Mol Cell Biol, 2005, 25(17): 7868-7878
- He XC, Zhang J, Li L. Cellular and molecular regulation of hematopoietic and intestinal stem cell behavior. Ann N Y Acad Sci, 2005, 1049: 28-38
- He XC, Zhang J, Tong WG, et al. BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling. Nat Genet, 2004, 36(10): 1117-1121
- Ommestad M, Astorga J, Landgren H, et al. Foxf1 and Foxf2 control murine gut development by limiting mesenchymal Wnt signaling and promoting extracellular matrix production. Development, 2006, 133(5): 833-843
- Stanger BZ, Datar R, Murtaugh LC, et al. Direct regulation of intestinal fate by Notch. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(35): 12443-12448
- Fre S, Huyghe M, Mourikis P, et al. Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. Nature, 2005, 435(7044): 964-968
- Kylarova D, Vrchovecky J, Holinka M, et al. The occurrence of c-myc, p53 and Bcl-2 family proteins in the early phase of development of duodenal epithelium. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2004, 148(2): 229-232
- Sattar A, Robson SC, Patel HR, et al. Expression of growth regulatory genes in a SCID mouse-human model of intestinal epithelial regeneration. J Pathol, 1999, 187(2): 229-236
- Andreu P, Colnot S, Godard C, et al. Crypt-restricted proliferation and commitment to the Paneth cell lineage following Apc loss in the mouse intestine. Development, 2005, 132(6): 1443-1451
- van't Land B, Meijer HP, Frerichs J, et al. Transforming Growth Factor-beta2 protects the small intestine during methotrexate treatment in rats possibly by reducing stem cell cycling. Br J Cancer, 2002, 87(1): 113-118
- Ina K, Kusugami K, Kawano Y, et al. Intestinal fibroblast-derived IL-10 increases survival of mucosal T cells by inhibiting growth factor deprivation- and Fas-mediated apoptosis. J Immunol, 2005, 175(3): 2000-2009
- Nobuoka A, Takayama T, Miyayoshi K, et al. Glutathione-S-transferase P1-1 protects aberrant crypt foci from apoptosis induced by deoxycholic acid. Gastroenterology, 2004, 127(2): 428-443
- Lakshman M, Subramaniam V, Jothy S. CD44 negatively regulates apoptosis in murine colonic epithelium via the mitochondrial pathway. Exp Mol Pathol, 2004, 76(3): 196-204
- 张开刚, 曾炳芳, 张长青. 小肠粘膜下层用作组织工程支架材料

- 研究进展 国外医学 骨科学分册, 2004, 25(4): 200-202
- 32 顾延, 戴戎 体内组织工程技术——小肠粘膜下层的应用 临床骨科杂志, 2001, 4(2): 158-160
- 33 Voytik-Harbin SL, Brightman AO, Kraine MR, *et al* Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa J Cell Biochem, 1997, 67(4): 478-491
- 34 张开刚, 曾炳芳, 张长青 骨髓基质干细胞复合小肠粘膜下层体外构建组织工程骨膜的实验研究 中华外科杂志, 2005, 43(24): 1594-1597
- 35 张喜海, 罗静聪, 杨志明, 等 小肠粘膜下层与聚丙烯修复大鼠腹壁缺损的对比研究 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(7): 574-577
- 36 Chung SY, Krivorov NP, Rausei V, *et al* Bladder reconstitution with bone marrow derived stem cells seeded on small intestinal submucosa improves morphological and molecular composition J Urol, 2005, 174(1): 353-359
- 37 Woo SL, Takakura Y, Liang R, *et al* Treatment with bioscaffold enhances the fibril morphology and the collagen composition of healing medial collateral ligament in rabbits Tissue Eng, 2006, 12(1): 159-166
- 38 Cimini M, Boughner DR, Ronald JA, *et al* Dermal fibroblasts cultured on small intestinal submucosa: Conditions for the formation of a neotissue J Biomed Mater Res A, 2005, 75(4): 895-906
- 39 Jernigan TW, Croce MA, Cagiannos C, *et al* Small intestinal submucosa for vascular reconstruction in the presence of gastrointestinal contamination Ann Surg, 2004, 239(5): 733-738
- 40 Hori Y, Nakamura T, Kimura D, *et al* Experimental study on tissue engineering of the small intestine by mesenchymal stem cell seeding J Surg Res, 2002, 102(2): 156-160
- 41 Lloyd DA, Ansari TI, Gundabolu P, *et al* A pilot study investigating a novel subcutaneously implanted pre-cellularised scaffold for tissue engineering of intestinal mucosa Eur Cell Mater, 2006, 11(1): 27-33
- 42 Wang ZQ, Watanabe Y, Noda T, *et al* Morphologic evaluation of regenerated small bowel by small intestinal submucosa J Pediatr Surg, 2005, 40(12): 1898-1902
- 43 Grikscheit TC, Ogilvie JB, Ochoa ER, *et al* Tissue-engineered colon exhibits function *in vivo* Surgery, 2002, 132(2): 200-204
- 44 Avansino JR, Chen DC, Hoagland VD, *et al* Treatment of bile acid malabsorption using ileal stem cell transplantation J Am Coll Surg, 2005, 201(5): 710-720

(收稿: 2006-10-10 修回: 2006-10-30)

(本文编辑: 王雁)

· 致读者 ·

《中国修复重建外科杂志》近年检索指标发展趋势

根据《2006年版中国科技期刊引证报告》(CJCR), 《中国修复重建外科杂志》2005年度影响因子为1.311, 总被引频次为1091, 在全部1652种科技期刊中列第42位(平均0.407)和第185位(平均534.2次)。在外科学类39种期刊中列第1位(平均0.609)和第11位(平均888次), 该刊物即年指标为0.066, 均高于外科学类39种期刊的平均值0.056和1652种科技期刊的平均值0.052。

目前该刊物论文地区数覆盖全国28个省、市、自治区, 从统计数据看基金论文比和海外论文比也呈现稳步上升的趋势。经过20年的努力, 该刊已奠定了良好的基础, 已经进入积极发展的时期。为此, 殷切希望广大读者、作者、编委给予《中国修复重建外科杂志》更多的关心和爱护, 为更好地发展作出共同努力, 为实现精品期刊的目标共同奋斗。

本刊2000年~2005年总被引频次及影响因子发展趋势见图1、2。

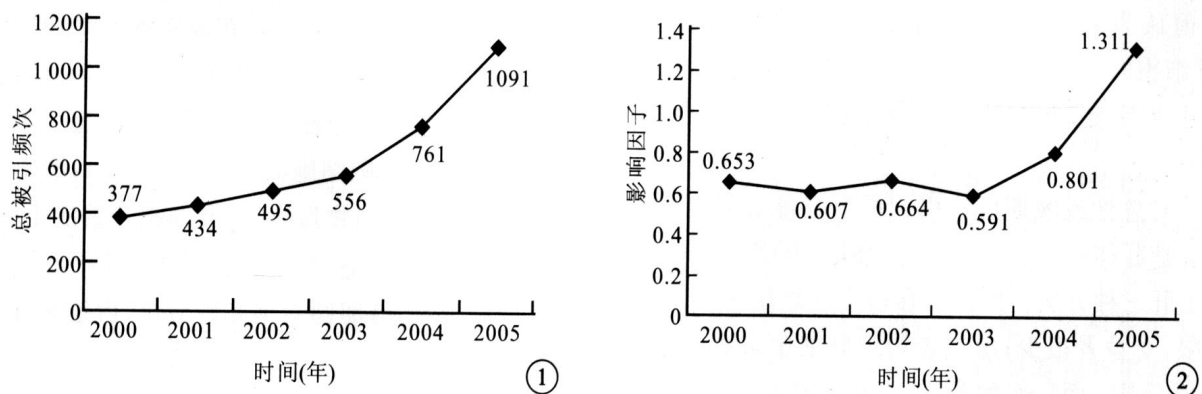


图1 总被引频次发展趋势 图2 影响因子发展趋势