

胚胎干细胞体外分化为造血干细胞

卢霞 赵小立*

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310058)

摘要 造血干细胞移植已成为治疗白血病、再生障碍性贫血、重症免疫缺陷征、地中海贫血、急性放射病、某些恶性实体瘤和淋巴瘤等造血及免疫系统功能障碍性疾病的成熟技术和重要手段, 另外这一技术还被尝试用于治疗艾滋病, 已取得积极的效果。但是由于移植需要配型相同的供体, 并且过程复杂, 使得造血干细胞移植因缺少配型相同的供体来源以及费用昂贵而不能被广泛应用。胚胎干细胞是一种能够在体外保持未分化状态并且能进行无限增殖的细胞, 在适合条件下能够分化为体内各种类型的细胞, 研究胚胎干细胞分化为造血干细胞, 不仅可作为研究动物的早期造血发生的模型, 而且可以增加造血干细胞的来源, 还可以通过基因剔除、治疗性克隆等方法来解决移植排斥的问题, 从而为造血干细胞移植的发展扫除了障碍, 因此有着重要的研究价值和应用前景。现对胚胎干细胞体外分化为造血干细胞的诱导方法, 诱导过程中的调控机制, 并对胚胎干细胞分化为造血干细胞的存在问题和发展前景进行讨论。

关键词 胚胎干细胞; 造血干细胞; 分化

造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)是一种能够分化产生各种血细胞和免疫细胞的成体干细胞, 它是当前应用于细胞疗法最多的一类细胞。当把它注射到患有白血病、再生障碍性贫血、重症免疫缺陷征、地中海贫血、急性放射病、恶性实体瘤或者淋巴瘤等造血及免疫系统功能障碍性疾病的患者体内, 它能够发挥功能, 重建患者体内的造血系统和免疫系统, 从而达到治疗的目的, 这就是造血干细胞移植疗法, 它是当前治疗恶性血液疾病和免疫疾病的最佳手段。最近几年来, 造血干细胞移植疗法还被尝试用于治疗艾滋病, 也有着积极的效果。目前用于移植的造血干细胞主要有三种来源: 骨髓、外周血和脐带血, 由于这些组织中造血干细胞含量稀少以及移植排斥等问题的存在, 导致2/3的潜在患者缺乏合适配型的造血干细胞, 另外体内来源的造血干细胞在体外培养一段时间后, 其治疗功效也会大打折扣。而胚胎干细胞来源的造血干细胞, 经体外实验和动物模型实验, 已充分证明具有进一步分化为红系细胞、髓系细胞以及淋巴系细胞的潜能, 是治疗造血及免疫系统功能障碍性疾病前景看好的细胞来源。

胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)是由哺乳动物囊胚的内细胞群(inner cell mass, ICM)或原始生殖细胞(primordial germ cells, PGCs)分离出来的,

能够在体外建系的多能干细胞。它具有如下特征: (1)具有非特异性, 它不具有特异的组织特征, 不能行使特异的组织功能, 例如胚胎干细胞不能像红细胞那样携带氧气; (2)能够进行长期的增殖和自我更新; (3)具有分化能力, 能够分化为多种特异的细胞, 它能够分化为心肌细胞、造血细胞以及神经细胞等。近年来, 定向诱导胚胎干细胞分化为造血干细胞的研究已取得重大突破, 此法极可能成为获取大量造血干细胞的重要途径, 因此该途径对于临床治疗中的造血干细胞移植有着十分重要的意义。

1 胚胎干细胞向造血干细胞的分化

1.1 小鼠胚胎干细胞分化为造血干细胞

小鼠胚胎干细胞的研究已有了20多年的历史, 在诱导分化产生造血干细胞的研究上也已经积累许多的经验。目前, 胚胎干细胞体外定向诱导分化为造血干细胞(CD34⁺)的方法, 主要分为两种: (1)拟胚体法(embryoid bodies, EBs); (2)与造血基质细胞共培养法。在图1中概括了胚胎干细胞分化为造血

收稿日期: 2006-02-27 接受日期: 2006-08-08

浙江省“十五”重大科技攻关计划资助项目(No.J20020579-30116)

* 通讯作者。Tel: 0571-88273604, Fax: 0571-88273423, E-mail: zhaoxiaoli@zju.edu.cn

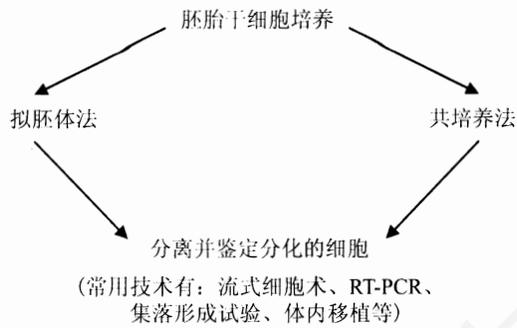


图1 胚胎干细胞分化为造血干细胞的基本原理以及分析方法^[4,5,7,28,32]

干细胞的基本原理以及分析方法。

1.1.1 拟胚体形成法 此法的具体过程为: 第一阶段, 将未分化的小鼠胚胎干细胞转移到不含白血病抑制因子(LIF), 无饲养层的培养体系中, 经悬滴培养或者甲基纤维素悬浮培养, 胚胎干细胞可自发形成球状的拟胚体。第二阶段, 把拟胚体分散成单个细胞, 使用一些外源细胞因子, 如干细胞因子(stem cell factor, SCF)、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、IL-1、IL-3等, 培养1~3天, 胚胎细胞会形成悬浮的细胞集落, 这种集落是造血干细胞和内皮细胞的共同前体原始血细胞集落形成细胞(blast cell colony-forming cells, BL-CFC), 把这些细胞集落转移到液体培养液中, 并且添加合适的细胞因子, 这些细胞集落会产生造血干细胞和贴壁的基质样细胞^[1]。

1.1.2 与造血基质细胞共培养法 这种方法最大的特点是不需要经过拟胚体阶段, 即可诱导小鼠胚胎干细胞直接分化为造血干细胞。将未分化的小鼠胚胎干细胞与丝裂霉素处理后的贴壁造血基质细胞共培养, 这些基质细胞可以分泌多种细胞因子, 诱导胚胎干细胞向造血干细胞分化。常用于进行诱导的造血基质细胞包括OP9、S17、C166、MS5、RP010等。对于不同的共培养体系, 有的需要添加外源细胞因子, 有的不需要添加。

ES/OP9共培养体系是目前最为成功的诱导体系, 它能在短期内诱导产生大量的CD34⁺细胞。OP9细胞系建于1994年^[2], 它来源于石骨征(osteopetrosis, OP)小鼠的颅骨细胞, 其特征是该小鼠的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的基因发生突变而失去功能。因为M-CSF不仅抑制胚胎干细胞向中胚层分化, 而且还抑制中胚层向造血干细胞分化。

但是, 基质细胞并非绝对可以诱导胚胎干细胞直接分化成造血细胞, 王晓燕等^[3]研究发现使用小鼠骨髓间充质干细胞与胚胎干细胞共培养时, 在既

无LIF, 同时又添加了促进造血相关因子(SCF和EPO)的双重作用下, 仍不能诱导胚胎干细胞直接分化为造血干细胞, 而是可以形成拟胚体。

上述方法为目前最常用的两种诱导分化方法, 它们的机制相差并不大, 都是谋求胚胎干细胞在不同时间和空间状态下进行分化的过程中, 选出最合适的细胞因子等外在诱导条件, 以获得高比例的造血干细胞。有人同时利用这两种方法进行诱导分化比较, 结果表明, 在添加不同的细胞因子, 并且使用拟胚体形成法能更有效的诱导产生造血干细胞, 而采用与OP9等造血基质细胞共培养的方法, 在促进内皮细胞成熟方面更加有效^[4]。

本实验室目前也正在从事体外诱导小鼠胚胎干细胞定向分化造血干细胞的研究, 为了最大限度地降低诱导成本, 并且提高分化效率, 采取了与胎肝细胞或者骨髓间充质干细胞等细胞共培养, 以及采用这些细胞的培养液进行诱导的方法, 加入少量细胞因子或者不加细胞因子, 结果发现, 在5~7天时, 即可得到由小鼠胚胎干细胞分化而来的造血集落, 并检测到CD34抗原的表达, 并且具有较高的诱导效率, 相关研究成果即将发表。

1.2 人胚胎干细胞分化为造血干细胞

研究人胚胎干细胞具有广阔的临床应用前景, 自从1998年人胚胎干细胞成功建系以来, 人胚胎干细胞的研究近年来迅速发展成为国际上的研究热点。人们在研究小鼠胚胎干细胞体外分化的基础上, 推断人胚胎干细胞也应当具有分化为造血干细胞的潜能, 大量的实验证明了这一推断。在诱导过程中, 人们借鉴了诱导小鼠胚胎干细胞分化为造血干细胞的成功经验, 一般采用拟胚体形成法, 以及与造血基质细胞共培养法。

2001年, Kaufman等^[5]用小鼠骨髓基质细胞系S17和卵黄囊内皮细胞系C166与人ES共培养, 在诱导分化体系中, 仅添加胎牛血清, 没有添加任何细胞因子, 诱导分化17天后, 发现获得的造血前体细胞表达CD34抗原和TAL-1、LMO-2、GATA-2等造血转录因子。在集落形成实验中, 把这些细胞在甲基纤维素半固体培养基中培养时, 这些细胞会继续分化为髓系、红系、巨核系细胞集落, 这些细胞集落也表达各自的特征抗原, 红系细胞表达血红蛋白A, 髓系细胞表达CD15, 巨核细胞表达CD41。

2003年, Chadwick等^[6]采用拟胚体形成法诱导人胚胎干细胞分化为造血干细胞, 用人生长因子包

括 SCF、Flt-3、IL-3、IL-6、G-CSF 以及骨形态发生蛋白(BMP)-4 作用于拟胚体, 通过检测 CD45 的表达和集落形成试验, 发现培养了 22 天的拟胚体细胞中有 90% 表达 CD45 抗原。研究发现, 加入 BMP-4 并没有显著促进胚胎干细胞分化为造血干细胞, 而是能显著促进了造血干细胞的自我更新, 并且 BMP-4 的作用与其他细胞因子的作用互不干扰。

2005 年, Vodyanik 等^[7]比较了小鼠 OP9、S17、MS5 三种基质细胞对人胚胎干细胞的造血刺激作用, 发现 OP9 在诱导造血分化上的能力高于 S17 和 MS5。将未分化的人胚胎干细胞移到 OP9 细胞上与之共培养, 第四天出现中胚层细胞, 第四、五天首次出现包括红细胞集落(erythroid, E-CFC)、粒细胞-红细胞-巨噬细胞-巨核细胞集落(GEMM-CFC)、粒细胞-巨噬细胞集落(GM-CFC)、巨噬细胞集落(M-CFC)等 CFCs, 一周时间这些 CFCs 的数量达到顶峰, 然后渐渐减少。在共培养 8 至 9 天后, CD34⁺ 细胞的比例达到 20%, 分离所得的 CD34⁺ 细胞富含集落形成细胞, 这些细胞表达造血相关基因, 包括 GATA-1、GATA-2、SCL/TAL1 和 Fli1。OP9 细胞的不足之处就是对于环境变化非常敏感, 包括培养液和血清, 它们都会影响到 OP9 细胞诱导造血的能力。

同年, Qiu 等^[8]将人胚胎干细胞与人胎肝细胞系 FH-B-hTERT 和小鼠骨髓基质细胞 S17 共培养, 来诱导促进 ES 细胞向造血细胞分化。发现人胎肝

细胞诱导体系获得的 CD34⁺ 细胞数量和细胞数达 250 000 个的集落超过 S17 体系。分析单个大型红细胞集落生成单位和红细胞集落的 β 球蛋白的表达, 发现共培养 8~21 天人胚胎干细胞会分化成为红细胞, 在此过程中, 产生了与 β 球蛋白数量相似的 ε 与 γ 球蛋白。

2 胚胎干细胞分化为造血干细胞过程中的调控因素

胚胎干细胞分化为造血干细胞的过程受到多种内源因素和外源因素的互相作用: 细胞内基因的差异性表达, 是调控胚胎干细胞分化为造血干细胞中不可替代的内在因素。外源细胞因子的作用, 也进一步推进了胚胎干细胞向造血干细胞分化。

2.1 胚胎干细胞体外分化为造血干细胞过程中的转录因子

胚胎干细胞结合转基因动物技术, 为研究发育过程基因时空调控的分子机制提供了一个理想的研究体系。对胚胎干细胞基因组中某一基因进行基因打靶, 或者诱导高表达, 或者转染新基因及报道基因, 可以研究单个转录因子对胚胎干细胞造血分化的影响。为了更好了解整个造血过程, 图 2 中总结了在造血发育中起调控作用的主要转录因子。因为本文主要讨论的是造血干细胞的分化, 所以在下文中只介绍与造血干细胞的分化及自我更新相关的几

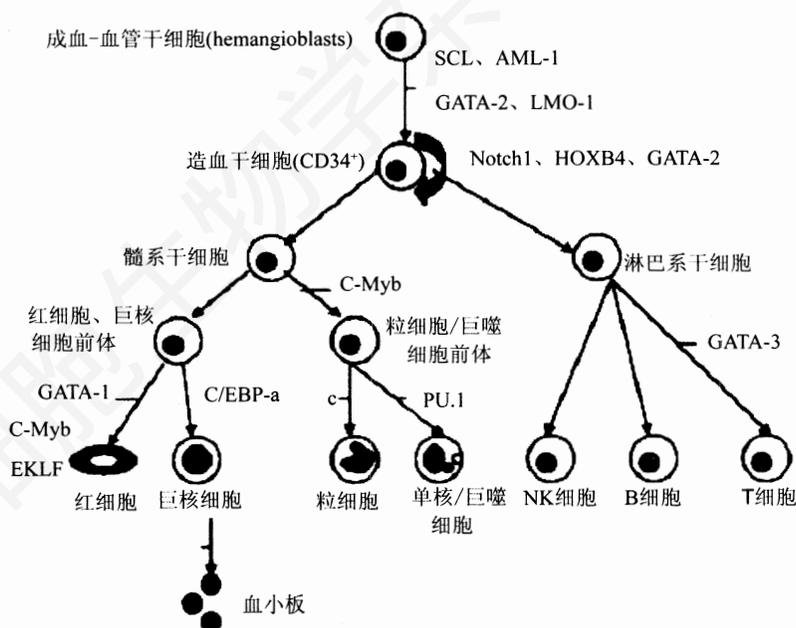


图 2 造血发育过程中起调控作用的转录因子^[10,15,16,18,22]

种转录因子, 包括 SCL、LMO-2、AML-1、GATA-2 和 HOXB4。

2.1.1 SCL SCL 基因(stem cell leukemia), 又称 TAL-1, 最初是在一例 t(1; 14) 染色体易位的 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T- cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)的病例中发现并克隆得到^[9]。它是一种编码螺旋-环-螺旋状(bHLH)结构转录因子的基因, 存在于小鼠胚胎造血发育的起始阶段和成熟造血细胞中, 对于小鼠胚胎的早期和晚期的造血发育起着调控作用^[10]。使用基因剔除技术剔除胚胎干细胞中的 SCL 基因, 研究发现 SCL 基因对于所有造血细胞的形成都非常重要, SCL^{-/-} 嵌合小鼠在胚胎发育的早期(9.5~10.5 天)就已经死亡, 而且不能形成任何的造血细胞, 没有获得淋巴系、粒细胞/巨噬细胞系前体, 以及红细胞/巨核细胞系中的任何细胞^[11]。在体外, SCL^{-/-} 胚胎干细胞形成的拟胚体, 也不能分化成造血干细胞, 仅有一些过渡性的集落包含有少数的红细胞前体以及一些早期定向造血相关的集落^[12]。

2.1.2 LMO2 LMO2 (LIM domain only 2)是LMO 家族的成员之一。LMO 家族因为仅含有一个或者多个 LIM 结构域, 基本不含有其他结构域, 因此被称为 LIM-only 蛋白。LMO2 转录因子是一种 T 细胞癌蛋白, 是由 T 细胞白血病中的染色体易位激活, 对造血发育和血管形成都起着重要的调控作用^[13]。LMO2^{-/-} 的胚胎干细胞形成的嵌合体小鼠, 胚胎和成体的造血都不能进行^[14]。LMO2 和 SCL 基因编码的转录因子对于早期的造血和正常的内皮发育很必要, 由此推断 LMO2 和 SCL 基因可能是造血干细胞和内皮干细胞的共同前体细胞——成血血管细胞 hemangioblasts 的表面标志^[15]。

2.1.3 AML-1 AML1(acute myelogenous leukemia 1)基因又称为 CBF α 或 RUNX1, 其编码的产物是一种重要的转录因子, 参与体内多种重要物质转录表达的调节。研究发现, AML1 基因剔除的纯合子小鼠(AML1^{-/-})死于胚胎发育第 12.5 天, 其主动脉旁脏壁(para-aortic splanchno pleural, P-Sp)及主动脉-性腺-中期肾(aorta-gonad-mesonephros, AGM)等造血部位的造血祖细胞数目缺乏或显著减少, 导致成熟血细胞生成极度减少, 小鼠于胚胎期间因贫血而死亡^[16]。另外, 研究发现, AML1 基因缺陷的嵌合体小鼠胎肝没有造血发生, 而且后期定向造血也不能进行, 但是早期的卵黄囊造血活动没有受到影响

^[17]。这些结果都表明, AML1 基因对于造血干/祖细胞的分化成熟起着重要的调控作用。

2.1.4 GATA-2 GATA 家族是研究最多的与造血相关的转录因子, 因为它是在分子水平上控制造血过程的主要因素之一。GATA 家族的共同点是该家族蛋白的锌指结构可以与基因调控序列(启动子、增强子)上特定的 GATA 元件结合。GATA 家族共有 6 个成员, 其中前三者 GATA-1、GATA-2、GATA-3 一般在造血细胞中表达, 因此通常被认为是造血 GATA 因子。GATA-2 调控个体所有时期的造血发育, 包括卵黄囊造血时期, 胎肝、胎脾造血, 以及成体骨髓造血。GATA-2 基因缺陷的胚胎, 由于发育早期的造血缺陷, 导致表现严重的贫血, 致使大部分缺失了 GATA-2 基因的胚胎在 10.5 天就会死亡^[18]。在造血干细胞发育过程中, GATA-2 调控 AGM 造血区域中造血干细胞的发生与增殖, 并且调节骨髓中造血干细胞的增殖^[19]。GATA-2 还和另一种造血转录因子 PU.1 协同作用, 共同作用于巨核细胞和红系细胞的分化过程^[20]。

2.1.5 HOXB4 HOXB4 (homeobox B4)是homeobox 家族 39 个成员之一。Homeobox 是调节胚胎发育的一个转录因子家族, 其中的部分成员, 包括 HOXB4, 在造血干细胞中大量表达, 但是随着造血干细胞进一步向成熟血细胞分化的进行, HOXB4 的表达下降^[21]。HOXB4 基因控制造血系统的早期发育, 与后期的造血发育关系不大, 它调节着造血干细胞的自我更新和造血祖细胞的高效增殖。HOXB4^{-/-} 小鼠有着正常的造血发育, 但是造血干细胞的增殖会有缺陷^[22]。将 HOXB4 基因转到小鼠胚胎干细胞内, 在体外分析 HOXB4 高表达对胚胎干细胞分化的影响, 发现 HOXB4 基因的高表达还可以提高胚胎干细胞的造血潜能, 促进胚胎干细胞向造血干细胞分化, 促进造血干细胞向红系、粒系、巨核系分化^[23]。

2.2 胚胎干细胞体外分化为造血干细胞中的外源因子

外源造血因子在诱导胚胎干细胞体外分化形成造血干细胞的过程中起着一定的调控作用, 它是通过与胚胎干细胞表面受体结合而介导胚胎干细胞的分化, 胚胎干细胞向造血干细胞的分化与细胞因子的组合以及添加的浓度有关。外源因子不仅包括添加在培养体系中的细胞因子, 也包括与胚胎干细胞共培养的基质细胞分泌的细胞因子, 它们都具有促

进胚胎干细胞分化的作用。常用的外源造血因子有 SCF、IL-3、IL-6、VEGF、EPO 和 BMP-4 等。

BMP-4 是目前发现的最有效的外源因子, 它是一种中胚层的诱导因子, 能显著地促进造血干细胞的增殖^[6], 它能模拟胚胎干细胞分化形成造血细胞过程中所需的生理信号^[24]。当使用 BMP-4 和中胚层诱导剂如活化素、FGF 作用于中胚层, 能使其分化产生大量的造血细胞^[25]。在与基质细胞 S17 的培养体系中添加 BMP-4 之后, 产生的造血细胞集落增加了 15 倍, RT-PCR 分析表明, BMP-4 添加到胚胎干细胞之后, 在分化的最初几天内, 与胚胎的血细胞和血管形成相关的基因的表达量增加^[24]。将 VEGF 与 BMP-4 协同使用, 可以极大地提高 BMP-4 在胚胎干细胞分化为造血干细胞过程中的作用^[26]。

3 来源于胚胎干细胞的造血干细胞的生物学特征

在胚胎干细胞分化形成造血干细胞及其后代细胞系的过程中, 不同时期的不同细胞表面都有特异的标记基因和标记蛋白, 因此可以采用流式细胞仪、RT-PCR 等技术手段对分化产生的细胞进行分析。在表 1 中列举了一些分化过程中常用的鉴定标记^[27~31]。

胚胎干细胞来源的造血干细胞与体内来源的造血干细胞相比, 具有相似的特性^[32], 另外, 胚胎干细胞来源造血干细胞比来源于体内的造血干细胞具有更强的增殖能力、发育潜能以及移植抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 发生率低等优点。

4 问题与展望

人胚胎干细胞分化为造血干细胞的研究虽然已经取得了很大的进展, 但是距离临床应用还有很大的差距, 主要存在着如下几个问题:

4.1 人胚胎干细胞的培养问题

人胚胎干细胞本身的培养不容易, 为了保持其

未分化的状态, 目前最常用的方法是采用小鼠胚胎制备的饲养层来培养人 ES 细胞, 这就导致了小鼠细胞中的基因污染人 ES 细胞的可能, 使人 ES 细胞不再纯净。虽然目前已经有研究抑制人 ES 细胞分化的 LIF 因子和人胚胎细胞制备的饲养层以及无饲养层培养技术, 但是, 这些培养方法还不够成熟, 离普及应用还有一段时间。

4.2 研究成本昂贵, 诱导效率不高

虽然人 ES 细胞分化为造血干细胞是十分重要并有发展前景的课题, 但是一般体外分化中使用的细胞因子都相当昂贵, 且分化为造血干细胞的效率不高, 因此需要建立起高效率低成本的研究平台, 使得胚胎干细胞分化为造血干细胞能够大规模展开, 最终服务于临床。

4.3 得到的细胞难于纯化

来源于胚胎干细胞的造血干细胞中存在着很多亚群, 因此具体应用哪个时期的造血干细胞用于移植以及如何把不同类型的细胞分离开来目前还是个难题。另外, 诱导获得的细胞中还可能含有少量未分化的胚胎干细胞, 这些细胞如果混杂在造血干细胞中注射到体内, 会导致畸胎瘤的发生。

人胚胎干细胞建系的成功, 提供了一个早期胚胎发育的模型, 结合基因打靶技术, 可以发现细胞内调控造血发育的不同基因, 进而可推动人胚胎干细胞向造血干细胞的分化研究。人胚胎干细胞是一种可塑性强的细胞, 可以运用基因剔除、治疗性克隆等手段得到合适的人胚胎干细胞, 使其分化而成的造血干细胞不会在患者体内发生免疫排斥, 同时发挥作用, 修复或重建患者体内的造血及淋巴系统。因此, 为了充分发挥人胚胎干细胞的潜能, 科学家们要进行坚持不懈的努力, 争取早日实现把人胚胎干细胞来源的造血干细胞用于临床治疗。

参考文献 (References)

- [1] Choi K *et al.* *Development*, 1998, **125**: 725
- [2] Nakano T *et al.* *Science*, 1994, **265**: 1098
- [3] 王晓燕等. *中国实验血液学杂志*, 2003, **11**: 329
- [4] Zhang WJ *et al.* *Blood*, 2005, **105**: 111
- [5] Kaufman DS *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 10716
- [6] Chadwick K *et al.* *Blood*, 2003, **102**: 906
- [7] Vodyanik MA *et al.* *Blood*, 2005, **105**: 617
- [8] Qiu C *et al.* *Exp Hematol*, 2005, **33**: 1450
- [9] Begley CG *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**: 10128
- [10] Begley CG *et al.* *Blood*, 1999, **93**: 2760
- [11] Robb L *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 7075
- [12] Robertson SM *et al.* *Development*, 2000, **127**: 2447

表1 胚胎干细胞体外分化为造血细胞过程中常用的检测标记

细胞类型	表面标记
中胚层细胞	Flk ⁺ VE ⁻ 钙黏着素 ^[27]
内皮细胞	CD45 VE ⁻ 钙黏着素 ^[27]
造血干细胞	CD34 ⁺ /CD38 ⁻ 、 α 4-整合素 ⁺ 、 α β γ ϵ ζ 球蛋白 ^[27,28]
红系细胞	Ter119 ⁺ 、血红蛋白 ^[29]
髓系细胞	CD45 ⁺ 、CD33 ^[30]
淋巴系细胞	Thy1 ⁺ 、Pgp-1 ⁺ 、c-kit ⁺ 、B-220 ^[31]

- [13] Boehm T *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**: 4367
[14] Yamada Y *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 3890
[15] Minko K *et al.* *Gene Expr Patterns*, 2003, **3**:261
[16] Mukoyama Y *et al.* *Dev Biol*, 2000, **220**: 27
[17] Okuda T *et al.* *Cell*, 1996, **84**: 321
[18] Tsai *et al.* *Nature*, 1994, **371**: 221
[19] Ling KW *et al.* *J Exp Med*, 2004, **200**: 871
[20] Kitajima K *et al.* *Blood*, 2006, **107**: 1857
[21] Sauvageau G *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 12223
[22] Brun AC *et al.* *Blood*, 2004, **103**: 4126
[23] Helgason CD *et al.* *Blood*, 1996, **87**: 2740
[24] Li F *et al.* *Blood*, 2001, **98**: 335
[25] Huber TL *et al.* *Blood*, 1998, **92**: 4128
[26] Nakayama N *et al.* *Blood*, 2000, **95**: 2275
[27] Ogawa M *et al.* *Blood*, 1999, **93**: 1168
[28] Lu SJ *et al.* *Stem Cells*, 2002, **20**: 428
[29] Carotta S *et al.* *Blood*, 2004, **104**: 1873
[30] Yu J *et al.* *Stem Cells*, 2006, **24**: 168
[31] Potocnik AJ *et al.* *EMBO J*, 1994, **13**: 5274
[32] Wang L *et al.* *Exp Hematol*, 2005, **33**: 987

Hematopoietic Stem Cells Derived from Embryonic Stem Cells *in Vitro*

Xia Lu, Xiao-Li Zhao*

(College of Life Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Hematopoietic stem cell (HSC) transplantation is now routinely used to treat patients with cancers and other disorders of the blood and immune systems, which makes the needed compatible HSC on clinical therapy often facing deficiency, therefore, it is urgent to seek new source of HSC. Recently, great progress has been made on research of getting hematopoietic stem cells derived from embryonic stem cells *in vitro*, which is significant to supply abundant source of hematopoietic stem cells in basic research and clinical therapy. This paper reviews the recent advances on hematopoietic stem cells derived from embryonic stem cells *in vitro*.

Key words embryonic stem cells; hematopoietic stem cells; differentiated

Received: February 27, 2006 Accepted: August 8, 2006

This work was supported by the Key Science and Technology Foundation of Zhejiang Province during 10th Five-Year Plan Period (No.J20020579-30116)

* Corresponding author. Tel: 86-571-88273604, Fax: 86-571-88273423, E-mail: zhaoxiaoli@zju.edu.cn