

诱导性多潜能干细胞的应用前景***★

刘康¹, 易强英¹, 宋桂芹², 冯刚¹

Application prospect of induced pluripotent stem cells

Liu Kang¹, Yi Qiang-ying¹, Song Gui-qin², Feng Gang¹

Abstract

BACKGROUND: Differentiated somatic cells can be reprogrammed into induced pluripotent stem cells (iPS) by transduction of defined transcription factors. Undoubtedly, iPS technology is a great breakthrough of stem cell research in recent years. iPS breaks away from restrictions on source material and ethics. iPS technology elicits a great promise for patient-specific cell therapy and regenerative medicine.

OBJECTIVE: To review iPS preparation procedures, limited conditions and mechanisms, collection and application prospect.

METHODS: The first author retrieved PubMed database (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) for literatures concerning iPS preparation and production mechanisms published from January 2006 to March 2010. The key words were "induced pluripotent stem cells" in English. Simultaneously, some articles were retrieved by hand. Duplicated articles were excluded. Finally, 34 literatures were included.

RESULTS AND CONCLUSION: The establishment of iPS mainly contains following procedures: ① choice of recombinant factors; ② choice of target cells; ③ introduction of recombinant factors; ④ expression of recombinant factors in target cells; ⑤ production of iPS; ⑥ identification of recombinant cells. DNA methylation, histone modification and methylation and p53 gene expression play important roles in the process of somatic cells reprogrammed into iPS. The study of iPS technique was still in an early phase, but it has a broad application prospect. In particular, the acquisition of patient-specific and disease-specific iPS provides great cell seed source for understanding the onset mechanism of diseases and for evaluating drug safety.

Liu K, Yi QY, Song GQ, Feng G. Application prospect of induced pluripotent stem cells. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*. 2010;14(40):7543-7546. [<http://www.crter.cn> <http://en.zgckf.com>]

摘要

背景: 通过基因转染的方式将已分化的体细胞重编程为诱导性多潜能干细胞, 是近年来干细胞领域一项令人瞩目的新技术。由于诱导性多潜能干细胞摆脱了材料来源和伦理学的限制, 因此其出现为特异的细胞治疗, 特别是再生医学带来新的曙光。**目的:** 从诱导性多潜能干细胞的制备流程、产生的限制条件与机制、患者诱导性多潜能干细胞的获得及应用前景等方面做一评述。

方法: 由第一作者检索 PubMed 数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)2006-01/2010-03 有关诱导性多潜能干细胞制备、产生机制的文章, 检索词 "induced pluripotent stem cells", 限定语言种类为 English; 同时手工检索部分文章。排除重复性研究, 最终纳入 34 篇符合标准的文献。

结果与结论: 诱导性多潜能干细胞系的建立主要包括以下几个步骤: ①重组因子的选择。②目的细胞的选择。③重组因子的导入。④重组因子在目的细胞内的表达。⑤诱导性多潜能干细胞的产生。⑥重组细胞的鉴定。DNA 甲基化、组蛋白的修饰作用和甲基化以及 p53 基因的表达在体细胞重编程为多潜能干细胞的过程中具有重要作用。虽然诱导性多潜能干细胞技术的研究仍然处于初级阶段, 但是毫无疑问其具有广阔的应用前景。特别是患者特异性和疾病特异性诱导性多潜能干细胞的获得对于更好地理解疾病的发病机制及药物安全性评价提供了巨大的细胞种子资源。

关键词: 诱导性多潜能干细胞; 体细胞; 重编程; 胚胎干细胞; 应用前景

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.40.030

刘康, 易强英, 宋桂芹, 冯刚. 诱导性多潜能干细胞的应用前景[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(40):7543-7546. [<http://www.crter.org> <http://cn.zgckf.com>]

0 引言

胚胎干细胞具有体外培养无限增殖、自我更新和多向分化的特性^[1], 因此其在再生医学、组织工程和药物发现与评价等领域极具应用价值^[2], 但是胚胎干细胞在细胞来源、免疫排斥、伦理、宗教和法律等方面存在诸多限制。诱导性多潜能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS 细胞)技术的出现使人们从上述争论中解脱出来, 因其在形态学、干细胞标志物表

达、表观遗传学、基因表达谱以及细胞类型特异的分化潜能方面与胚胎干细胞极其相似, 并且个体特异来源的 iPS 细胞不涉及免疫排斥问题, 所以 iPS 细胞成为细胞治疗以及组织器官再生最有前景的种子细胞。

诱导性多潜能干细胞因其在分化潜能方面与胚胎干细胞极其相似, 其潜在的临床价值日益引起人们的关注, 国内外学者不断探索提高 iPS 诱导效率的方法及其产生机制, 以期应用于临床, 解决人类面临的各种疾患。本文主要从 iPS 细胞的发展历程与制备流程、iPS 细胞产生限制

¹Research Institute of Tissue Engineering and Stem Cells, Second Clinical Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ²Department of Medical Biology, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, Sichuan Province, China

Liu Kang★, Master, Research Assistant, Research Institute of Tissue Engineering and Stem Cells, Second Clinical Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China
kangliu2009@gmail.com

Correspondence to: Feng Gang, Doctor, Professor, Master's supervisor, Research Institute of Tissue Engineering and Stem Cells, Second Clinical Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China
lssmd18@gmail.com

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30872614*; the Science and Technology Support Program of Sichuan Province, No. 2008SZ0103*; the Grant for Outstanding Youth Leader of Sichuan Province, No. 2009-05-396*

Received: 2010-04-01
Accepted: 2010-05-27

¹川北医学院附属第二临床医学院组织工程与干细胞研究所, 四川省南充市 637000; ²川北医学院医学微生物学教研室, 四川省南充市 637007

刘康★, 男, 1983年生, 山东省泰安市人, 汉族, 2009年四川大学毕业, 硕士, 研究实习员, 主要从事干细胞方向的研究。kangliu2009@gmail.com

通讯作者: 冯刚, 博士, 教授, 硕士生导师, 川北医学院附属第二临床医学院组织工程与干细胞研究所, 四川省南充市 637000 lssmd18@gmail.com

中图分类号: R394.2
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)40-07543-04

收稿日期: 2010-04-01
修回日期: 2010-05-27
(20091228007/G·Q)

条件与机制、患者特异性 iPS 细胞的获得及应用前景等方面做一简要评述。

1 资料和方法

资料来源: 由第一作者检索 PubMed 数据库 (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)2006-01/2010-03 有关诱导性多潜能干细胞制备、产生机制的文章, 检索词 “induced pluripotent stem cells”, 限定语言种类为 English。同时手工检索部分文章。

纳入标准: 内容与诱导性多潜能干细胞的制备、产生机制等研究相关。

排除标准: 重复性研究。

数据的提取: 共检索到文献 403 篇, 对资料进行初选, 排除重复及类似的研究, 纳入 34 篇符合标准的文献。

质量评价: 34 篇文献全部为基础性研究论著。

2 结果

2.1 iPS 细胞发展历程 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 和 Klf4 等 4 个转录因子, 通过反转录病毒将上述 4 个转录因子导入小鼠成纤维细胞, 经过 G418 药物筛选成功获得了 Fbx15⁺ 的多潜能干细胞系, 并将该类干细胞命名为 iPS 细胞^[3]。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胚胎干细胞非常相似。2007 年 Yamanaka 小组和 Thomson 小组先后将人的体细胞重编程为 iPS 细胞^[4-5]。所不同的是, Yamanaka 利用上述同样的 4 个转录因子, 而 Thomson 等则利用 Oct4, Sox2, Nanog 和 Lin28 等 4 个基因。随后, 国内外多实验室利用转基因方法完成了多种类型成体细胞向 iPS 细胞的重编程与 iPS 细胞向特定组织类型细胞的再分化研究。围绕着进一步提高 iPS 细胞的生产效率、基因导入载体的优化、患者特异性 iPS 细胞的获得和临床应用及 iPS 细胞的机理等方面的研究性论文层出不穷。

2.2 iPS 细胞的制备流程

iPS 细胞系的建立主要包括以下几个步骤: ① 重组因子的选择。② 目的细胞的选择。③ 重组因子的导入。④ 重组因子在目的细胞内的表达。⑤ iPS 细胞的产生。⑥ 重组细胞的鉴定。以下

是对 iPS 细胞系建立关键步骤的评述。

重组因子的选择原则: Oct4, Sox2, c-Myc 和 Klf4 等 4 个基因最先成功用于重编程小鼠的各种细胞、恒河猴成纤维细胞及人的细胞^[6-12]。Thomson 等^[5]采用 Oct4, Sox2, Nanog 和 Lin28 等 4 个基因证实其同样可以重编程人的成纤维细胞。基于一些细胞高水平表达内生性的重组基因, 因此在这类细胞上就可以减少外源基因导入数量使之发生重组, 例如, 2008 年 Kim 研究小组利用慢病毒载体携带 Oct4 和 c-Myc 或 Oct4 与 Klf4 两种转录因子就可以将成人的神经干细胞诱导为 iPS 细胞^[13]; 2009 年 Kim 等^[14]仅用 Oct4 基因成功将小鼠神经干细胞诱导为 iPS 细胞。一些小分子化合物如 VPA, BIX, 5-azacytidine, Wnt3a 等被用于体细胞的重编程, 明显提高了 iPS 细胞的产生效率^[15-18]。

基因导入方式的选择: 有学者采用反转录病毒作为载体获得 iPS 细胞后, 人们不断地探索基因导入的方法, 反转录病毒、慢病毒、腺病毒、质粒等都被作为基因导入的载体^[3-5, 19-20]。2009 年 Woltjen 等^[21]采用转座子进行转导, 可获得无载体和转基因的 iPS 细胞, 提高了安全性。最近, Zhou 等^[22]利用 4 个转录因子的重组蛋白 (Oct4, Sox2, c-Myc 和 Klf4) 就诱导出多能干细胞, 这两项技术的突破无疑拉近了 iPS 细胞走向临床的距离。

2.3 iPS 细胞产生的限制条件 要实现体细胞到胚胎干细胞的重编程, 必须要满足两个条件: 第一, 这 4 个基因必须在一个有效的模式下正确地表达。第二, 外源基因消失以后目的细胞仍然能够保持多功能性。基于以上两点, 下列因素可能会影响体细胞重编程为 iPS 细胞的效率。

第一、4 个基因的转录数量可能会影响重编程的效率。iPS 细胞产生所需的高拷贝数的病毒提示在重编程的起始阶段大量表达重组因子是必须的。c-Myc 基因在成纤维细胞中高表达, 所以在缺少外源 c-Myc 的情况下也能将体细胞的重组成 iPS 细胞^[23]; 同样因为成纤维细胞中 Klf4 表达量不足, 因此其不足以诱导 iPS 细胞的产生。

第二、iPS 细胞的产生也有可能依赖于 4 个转录因子的化学计量的平衡性。例如, 过量表达 Oct-3/4 和 Sox2 不利于细胞多能性的保持^[24-25]。Eminili 等^[26]证实, 在神经干细胞中, 由于其内源性的 Sox2 基因表达量很高, 因此使用不含 Sox2 基因的 3 基因转录比 4 基因转

录有更高的 iPS 细胞生成率。对于过量表达这些癌相关基因引起的细胞凋亡和衰老, c-Myc 和 Klf4 的平衡性也是极其重要的。这 4 个因子不相称的平衡性可能会引起重组细胞的编程性死亡。

第三、转录因子表达的连续性及时沉默也起着至关重要的作用。在重编程诱导起始的前 10 d 到第 14 天, 转入的基因必须能够连续表达^[27]; 另一方面, 为了能够实现完全重编程, 在起始阶段以后转录基因要最终沉默并被内生基因取代。转录因子不能够及时沉默可能会导致所谓的局部性重编程细胞的产生, 这种细胞具有胚胎干细胞的形态学特征并且能够表达一些胚胎干细胞的标志基因, 但是只有有限的分化能力^[1,17, 28]。

以上所说的基因的转录数量、化学计量的平衡性、表达的连续性及时沉默性在很大程度上受到基因传递方法的影响。反转录病毒或者慢病毒的基因整合位点对于上述几个方面可能会有很大影响。因为每一个转导细胞其基因整合位点不同, 也许这就是只有很少一部分细胞能够实现完全重编程的原因。

2.4 iPS 细胞产生的机制 DNA 的甲基化在体细胞到 iPS 细胞的重编程过程中起着重要的作用。在成纤维细胞和体细胞中, 很多多能性相关基因的启动子区域是高度甲基化的。而在胚胎干细胞和 iPS 细胞中, 这一区域则是低甲基化的。因此, 在重编程过程中应当伴随着这些区域的 DNA 去甲基化。因为这 4 个基因不存在内在性的 DNA 去甲基化活性, 因此这一过程有可能是细胞分裂引起的次级反应。这也许是 iPS 细胞产生速度慢和效率低的原因之一。Mikkelsen 等^[17]发现利用去甲基化促进因子如 5-azacytidine 能够提高 iPS 细胞的产生效率也支持这一观点。

iPS 细胞的生成同样需要组蛋白的修饰作用。胚胎干细胞和 iPS 细胞中, 在多能性相关基因的启动子区域组蛋白 H3 和 H4 是高乙酰化的。而终末分化细胞中却只有低乙酰化的 H4。因此, 在 iPS 细胞产生的过程中, 这一区域的 H4 应当被乙酰化。因为 Oct4, Sox2, Klf4 这 3 个转录因子不具有组蛋白的修饰活性, 因此就需要其他因子完成这一过程。招募组蛋白乙酰转移酶到靶基因可能就是 c-Myc 的作用之一。丙戊酸作为组蛋白乙酰酶抑制因子的使用能够提高 iPS 细胞的产生效率这一事实说明了重组过程中组蛋白乙酰化的重要性^[15]。

组蛋白的甲基化可能也会影响 iPS 细胞的产生。在胚胎干细胞和 iPS 细胞中, H3 组蛋白中的赖氨酸 4 是甲基化的, 而赖氨酸 9 则是去甲基化的, 成纤维细胞中则恰恰相反。

p53 因子的表达在 iPS 细胞的产生过程中起着重要作用。有研究证实转录因子 p53 除了起一个肿瘤抑制因子的作用外, 还构成阻止 iPS 细胞生成的一个障碍, 通过基因沉默或其他方法暂时性的抑制 p53 的表达有可

能会提高重编程的效率^[29-31]。

目前, 体细胞重编程为多潜能干细胞的分子机制尚不完全清楚, 该分子机制的阐明与涉及信号通路的识别将为更安全和更有效地制造 iPS 以及临床治疗提供坚实的理论基础。

3 讨论

iPS 细胞研究的应用前景主要是移植治疗, 将来在组织工程学领域中以 iPS 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 iPS 细胞培养环境、转染能够促进 iPS 细胞定向分化的关键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。

目前已有多项研究报道对 iPS 细胞应用基础研究进行了尝试。例如 Hanna 等^[32]2007 年首次将人类镰状细胞性贫血的小鼠成纤维细胞重编程为 iPS 细胞, 通过同源重组技术将 iPS 细胞中异常 DNA 序列进行纠正后, 获得正常基因型的 iPS 细胞, 进一步体外培养将 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, 以及帕金森症患者和脊髓性肌萎缩症患者特异性 iPS 细胞的获得和进一步诱导分化^[33-34], 这些研究数据对 iPS 细胞在遗传疾病治疗方面具有重要的指导意义。

虽然 iPS 细胞技术的研究仍然处于初级阶段, 但是毫无疑问其具有广阔的应用前景。特别是患者特异性和疾病特异性 iPS 细胞的获得对于更好地理解疾病的发病机制及药物安全性评价提供了巨大的细胞种子资源。可以预见, iPS 细胞有朝一日必将应用于临床, 解决人类面临的各种疾患。

4 参考文献

- [1] Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981; 292(9): 154-156.
- [2] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282(5391):1145-1147.
- [3] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126(4):663-676.
- [4] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131(5): 861-872.
- [5] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007; 318(5858): 1917-1920.
- [6] Aoi T, Yae K, Nakagawa M, et al. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science*. 2008; 321(5889): 699-702.
- [7] Eminli S, Utikal JS, Arnold K, et al. Reprogramming of neural progenitor cells into iPS cells in the absence of exogenous Sox2 expression. *Stem Cells*. 2008;26(10): 2467-2474.
- [8] Hanna J, Markoulaki S, Schorderet P, et al. Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell*. 2008; 133(2): 250-264.

- [9] Wernig M, Lengner CJ, Hanna J, et al. A drug-inducible transgenic system for direct reprogramming of multiple somatic cell types. *Nat Biotechnol.* 2008; 26(8): 916-924.
- [10] Liu H, Zhu F, Yong J, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from adult rhesus monkey fibroblasts. *Cell Stem Cell.* 2008; 3(6): 587-590.
- [11] Park IH, Arora N, Huo H, et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell.* 2008; 134(5): 877-886.
- [12] Lowry WE, Richter L, Yachechko R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(8): 2883-2888.
- [13] Kim JB, Zaehres H, Wu G, et al. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. *Nature.* 2008; 7(24): 646-650.
- [14] Kim JB, Sebastiano V, Wu G, et al. Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell.* 2009;136(3): 411-419.
- [15] Huangfu D, Maehr R, Guo W, et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26(7): 795-797.
- [16] Shi Y, Do JT, Desponts C, et al. A combined chemical and genetic approach for the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 2008; 2(6): 525-528.
- [17] Mikkelsen TS, Hanna J, Zhang X, et al. Dissecting direct reprogramming through integrative genomic analysis. *Nature.* 2008; 454(7200): 49-55.
- [18] Marson A., Levine SS, Cole MF, et al. Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells. *Cell.* 2008; 134(3): 521-533.
- [19] Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J, et al. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. *Science.* 2008; 322(5903): 945-949.
- [20] Okita K, Nakagawa M, Hyunjong H, et al. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science.* 2008; 322(5903): 949-953.
- [21] Woltjen K, Michael IP, Mohseni P, et al. piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2009; 458(7239): 766-770.
- [22] Zhou H, Wu S, Joo JY, et al. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell.* 2009; 4(5): 381-384.
- [23] Wernig M, Meissner A, Cassady JP, et al. c-Myc is dispensable for direct reprogramming of mouse fibroblasts. *Cell Stem Cell.* 2008; 2(1): 10-12.
- [24] Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nature Genet.* 2000; 24(4): 372-376.
- [25] Kopp JL, Ormsbee BD, Desler MA, et al. Small increases in the level of Sox2 trigger the differentiation of mouse embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2008; 26(4): 903-911.
- [26] Eminli S, Utikal JS, Arnold K, et al. Reprogramming of neural progenitor cells into induced pluripotent stem cells in the absence of exogenous Sox2 expression. *Stem Cells.* 2008; 26(10): 2467-2474.
- [27] Stadtfeld M, Maherali N, Breault DT, et al. Defining molecular cornerstones during fibroblast to iPS cell reprogramming in mouse. *Cell Stem Cell.* 2008; 2(3): 230-240.
- [28] Silva J, Barrandon O, Nichols J, et al. Promotion of reprogramming to ground state pluripotency by signal inhibition. *PLoS Biol.* 2008; 6(10): 2237-2247.
- [29] Hong H, Takahashi K, Ichisaka T, et al. Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway. *Nature.* 2009; 460(7259):1132-1135.
- [30] Li H, Collado M, Villasante A, et al. The Ink4/Arf locus is a barrier for iPS cell reprogramming. *Nature.* 2009; 460(7259): 1136-1139.
- [31] Kawamura T, Suzuki J, Wang YV, et al. Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. *Nature.* 2009; 460(7259): 1140-1144.
- [32] Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science.* 2007; 318(5258): 1920-1923.
- [33] Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(15): 5856-5861.
- [34] Ebert AD, Yu J, Rose FF Jr, et al. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature.* 2009; 457(7227): 277-280.

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(30872614); 四川省科技支撑计划项目(2008SZ0103); 四川省杰出青年学科带头人资助计划(2009-05-396)。

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 同时分析并解析相关数据, 经 2 修改, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无涉及伦理冲突的内容。

此问题的已知信息: 已知信息包括诱导性多潜能干细胞的制备流程及产生的限制条件, 以及其在临床应用中的潜在价值。

本综述增加的新信息: 文章介绍了诱导性多潜能干细胞的产生机制, DNA 甲基化、组蛋白的修饰作用和甲基化以及 p53 基因的表达在体细胞重编程为多潜能干细胞的过程中具有重要作用。

临床应用的意义: 虽然 iPS 细胞技术的研究仍然处于初级阶段, 但是毫无疑问其具有广阔的应用前景。特别是患者特异性和疾病特异性 iPS 细胞的获得对于更好地理解疾病的发病机制及药物安全性评价提供了巨大的细胞种子资源。

医学英语单词例句: 本刊英文部

dish:

- n. 盘, 碟, 菜肴, 一道菜, 碟状物
- vt. 装盘, 使成碟状
- vi. 闲谈

词义辨析:

dish, plate
这两个名词都可表示“盘子”之意。
dish: 是盘子的总称。
plate: 指供个人分菜食用的盘子。

英英解释:

名词 dish:

1. a piece of dishware normally used as a container for holding or serving food
2. the quantity that a dish will hold
同义词: dishful
3. a very attractive or seductive looking woman
同义词: smasher, stunner, knockout, beauty, ravisher, sweetheart, peach, lulu, looker, mantrap
4. directional antenna consisting of a parabolic reflector for microwave or radio frequency radiation
同义词: dish aerial, dish antenna, saucer

动词 dish:

1. provide (usually but not necessarily food)
同义词: serve, serve up, dish out, dish up
2. make concave; shape like a dish

本刊例句:

The flat-mounted retinas were fixed in cold, absolute ethanol for 10 minutes and were then placed in PBS in a 24-well tissue culture **dish** at 4 °C.