

# 造血干细胞自我更新的相关信号分子：作用及途径\*

李娜, 石增立, 王跃嗣

## Signal molecules related to self-renewal of hemopoietic stem cells: Effects and pathways

Li Na, Shi Zeng-li, Wang Yue-si

Department of  
Pathophysiology,  
Binzhou Medical  
College, Yantai  
264003, Shandong  
Province, China

Li Na★, Studying for  
master's degree,  
Department of  
Pathophysiology,  
Binzhou Medical  
College, Yantai  
264003, Shandong  
Province, China  
lina\_200703@163.  
com

Received: 2009-08-24  
Accepted: 2009-12-05

### Abstract

**BACKGROUND:** There are small amount of hematopoietic stem cells, which are easy to divide *in vitro* and show the difficulty in applying to transplantation.

**OBJECTIVE:** This paper has focused on the role and means of the Wnt, Notch, Bmi\_1, Shh, HOXB4 signaling molecule in the maintenance of hematopoietic stem cell self-renewal and regulation.

**METHODS:** With the key words of "HSC, Wnt, Notch, Bmi\_1, Shh, HOXB4" for the search, we searched PubMed database (2002-01/2008-12) in English. Literatures closely related to the hematopoietic stem cell self-renewal related signaling molecules were included. Repetitive research and Meta analysis were excluded.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The computer initially retrieved 216 documents, of which 30 documents for research. Hematopoietic stem cells are self-renewing, have strong differentiation and growth and regeneration capacities, can produce various types of blood cells ancestor cells, are widely used to treat blood diseases, but the hematopoietic stem cell differentiation *in vitro* demonstrated that the difficulties used in transplantation. How to make hematopoietic stem cells *in vitro* amplification and processing, while maintaining hematopoietic stem cell self-renewal characteristics is of a key issue. In recent years, different signaling pathways to enhance the ability of hematopoietic stem cell self-renewal signaling molecule have been a research hotspot. The article focused on the role and means of the Wnt, Notch, Bmi\_1, Shh, HOXB4 in the maintenance of hematopoietic stem cell self-renewal and regulation and found that both the above-mentioned five signaling molecules can enhance hematopoietic stem cell self-renewal function. There are also a number of factors playing an important role in the maintenance of hematopoietic stem cell self-renewal process, such as endogenous factors, a series of transcription factors Oct-4, EhoX, Nanog, SCL, Runx1 and so on, to explore how their regulatory networks formed by the interaction control self-renewal of hematopoietic stem cells will become a key point in the research of self-renewal of hematopoietic stem cells.

Li N, Shi ZL, Wang YS. Signal molecules related to self-renewal of hemopoietic stem cells: Effects and pathways. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(6): 1084-1087. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 造血干细胞数目少,且在体外容易分化,这对应用于移植存在很大的困难。

**目的:** 文章集中阐述了 Wnt、Notch、Bmi\_1、Shh、HOXB4 信号分子在维持造血干细胞自我更新调控中的作用及其途径。

**方法:** 以 HSC、Wnt、Notch、Bmi\_1、Shh、HOXB4 为检索词,检索 PubMed 数据库(2002-01/2008-12)。文献检索语种限制为英文。纳入与造血干细胞自我更新相关信号分子密切相关的文献。排除重复性研究和 Meta 分析。

**结果与结论:** 计算机初步检索到 216 篇文献,对其中 30 篇文献进行研究。造血干细胞是具有自我更新、较强分化发育和再生能力、可以产生各种类型血细胞的始祖细胞,被广泛应用于治疗血液系统疾病,但是造血干细胞在体外容易分化,这对应用于移植存在很大的困难。如何使造血干细胞在体外扩增和处理的同时保持造血干细胞的自我更新特性成为关键问题。近年来通过不同信号通路增强造血干细胞自我更新能力的信号分子成为研究热点。文章集中阐述了 Wnt、Notch、Bmi\_1、Shh、HOXB4 在维持造血干细胞自我更新调控中的作用及其途径,发现上述 5 种信号分子均具有增强造血干细胞自我更新的功能。此外还有一些因素在维持造血干细胞自我更新的过程中起重要作用,如作为内源性因素的一系列转录因子 Oct-4、EhoX、Nanog、SCL、Runx1 等,探讨它们相互作用形成的调控网络如何调控造血干细胞的自我更新,将成为造血干细胞自我更新领域研究的一个重点。

**关键词:** 信号分子; HSC; Wnt; Notch; Bmi\_1; Shh; HOXB4; 造血干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.06.028

李娜, 石增立, 王跃嗣. 造血干细胞自我更新的相关信号分子: 作用及途径[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(6):1084-1087. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

滨州医学院病理  
生理学专业,山东  
省烟台  
市  
264003

李娜★,女,  
1982年生,山东  
省滨州市人,汉  
族,滨州医学院  
病理生理学专业  
2007级在读硕  
士,主要从事造  
血干细胞发育、  
扩增调控方面的  
研究。  
lina\_200703@  
163.com

中图分类号:R394.2  
文献标识码:A  
文章编号:1673-8225  
(2010)06-01084-04

收稿日期:2009-08-24  
修回日期:2009-12-05  
(20090624010/  
WJY-Q)

## 0 引言

干细胞是具有自我更新能力的多潜能细胞,造血干细胞又称多能造血干细胞,是干细胞中的一种,具有高度自我更新与多向分化、重建长期造血的潜能以及损伤后的修复能力<sup>[1]</sup>。

造血干细胞移植是目前根治白血病的最主

要治疗方式<sup>[2]</sup>。如今随着血液系统疾病发病率的逐年上升,骨髓和脐血来源的造血干细胞移植得到日益广泛的应用。然而,造血干细胞数目少,且在体外容易分化,这对应用于移植存在很大的困难,从而使造血干细胞的体外维持成为关键<sup>[3]</sup>。近年来一些通过不同信号通路增强造血干细胞自我更新能力的信号分子成为研究热点,如Wnt、Notch、Bmi\_1、Shh、

HOXB4等。文章将重点介绍造血干细胞自我更新相关信号分子方面的最新研究与进展。

## 1 资料和方法

纳入与排除标准:

设计类型: 动物实验。

研究对象: 小鼠等动物。

干预类型: 纳入与造血干细胞自我更新相关信号分子密切相关的文献。排除重复性研究和Meta分析。

结局测量指标: 造血干细胞在体外的自我更新和在体内的造血重建能力。

检索策略: 以HSC、Wnt、Notch、Bmi\_1、Shh、HOXB4为检索词, 检索PubMed数据库(2002-01/2008-12)。

文献检索语种限制为英文。

资料提取与文献质量评价: 由3名评价员分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文, 以确定符合纳入标准的文献, 并交叉核对, 如有分歧, 则通过讨论解决。

## 2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价 计算机初步检索到216篇文献, 中文130篇, 英文86篇, 阅读摘要后进行初步筛选, 排除与研究目的相关性差的文献92篇, 内容重复的94篇, 共保留30篇文献进行综述。

2.2 文献证据综合提炼 Wnt信号分子在造血干细胞自我更新中的作用: Wnt基因所编码的蛋白是一类分泌型糖蛋白, 广泛表达于多种组织, 进化上高度保守, 迄今为止已发现至少有19个家族成员, 具有分泌型生长因子的特点<sup>[4]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -连环素蛋白通路是Wnt信号中研究最清楚的一条通路, 在整个进化过程中有高度的保守性。分泌的Wnt配体与细胞表面受体Frz(Frizzled家族)或低密度脂蛋白5和6(LDL5/6)受体结合形成复合物。受体复合物引起 $\beta$ -连环素蛋白在细胞内的积累, 并转运到核中, 同转录因子TCF/LEF家族相连接, 从而控制下游靶基因的转录和表达。目前已经证实的靶基因包括c-myc, c-myb, cyclinD1, ETS, 骨形态发生蛋白4, EPHB2, EPHB3, CD44, 多克隆抗体7和白细胞介素28等<sup>[5]</sup>。

体外小鼠或人造血前体细胞与Wnt蛋白共培养实验发现未成熟克隆形成增加<sup>[6]</sup>, 此外, 纯化的Wnt蛋白和有活性的 $\beta$ -连环素蛋白能增强鼠类造血干细胞在体外的自我更新和在体内的造血重建能力。Reya等<sup>[7]</sup>将Ser33位发生突变的 $\beta$ -连环素蛋白转入纯化的小鼠造血干细胞中, 在体外Ser33位突变的 $\beta$ -连环素蛋白可促进造血干细胞的增殖并在长期培养中维持其未成熟表型。

将感染突变 $\beta$ -连环素蛋白的造血干细胞回输至给予致死剂量照射的小鼠体内, 能够比未感染组更有效的重建造血并出现多个造血谱系。由此推断, 活化的 $\beta$ -连环素蛋白或Wnt1的过量表达能抑制造血干细胞的分化, 同时促进造血干细胞的增殖。

Nemeth等<sup>[8]</sup>加入转染了Wnt1, Wnt5a和Wnt10b细胞的条件培养液后, 能够使胎肝干细胞扩增数量比对照组分别增加7, 8和11倍。而用免疫沉淀法去除Wnt5a, 胎肝干细胞的扩增倍数即明显下降, 而先去除Wnt5a再加入部分纯化的Wnt5a, 细胞扩增数量再次增加, 为对照的5倍。由此推断Wnt作为造血的调控因子能够刺激造血干/祖细胞的增殖。

Murdoch等<sup>[9]</sup>证明, 把含Wnt5a的条件培养液注入小鼠腹腔内, 能够使人的脐血造血细胞在NOD/SCID小鼠体内的植入率提高3倍多, CD34<sup>+</sup>细胞的水平增加50%, 并且能产生表型更原始、功能更强的后代。由此可见Wnt5A能够有效地提高人的造血细胞, 尤其是原始细胞在小鼠体内的植入, 这一体内试验结果提示Wnt有望用于提高脐带血等造血干细胞移植, 提高植入率和缩短造血重建时间。

Willert等<sup>[10]</sup>设计出一种化学方法能够提纯出具有活性的Wnt蛋白, 并且证明用这种方法纯化得到的Wnt3a能够使小鼠HSC的扩增能力提高100倍而并不诱导其分化。这一试验证明Wnt蛋白是HSC又一个重要的生长因子, Wnt途径在HSC的发育、自我更新中具有重要的调控作用。

Notch信号分子在造血干细胞自我更新中的作用: Notch基因在无脊椎动物至脊椎动物的多个物种中表达, 最早在果蝇发现并被克隆, 其编码一分子质量约300 ku的单链跨膜蛋白。现在哺乳动物中已发现4个Notch同源体, 即Notch1-4。Notch蛋白是一个结构在进化过程中高度保守的细胞表面受体, 又是基因转录的调节因子。Notch蛋白主要包括胞外区、跨膜区和胞内区<sup>[11]</sup>。已有研究表明, Notch通路在造血细胞发育的不同阶段影响其生存、增殖及分化, 包括造血干细胞的自我更新及分化<sup>[12]</sup>。

Notch信号通路由Notch受体、Notch配体和CSL DNA结合蛋白3部分组成。当Notch结合邻近细胞表面的配体后, Notch受体进行连续的蛋白水解过程, 释放胞内区, 胞内区是受体的活化形式, 进入核内, 直接与转录因子CSL(哺乳动物的CBF-1/果蝇的Su(H)/线虫的Lag-1)结合, 形成复合体, 特定地与Notch诱导基因的启动子GTFFFAA序列结合, 从而促进靶基因Hes和Herp的表达, Hes和Herp蛋白作为转录抑制子, 抑制其他特异靶基因的转录<sup>[13]</sup>。

Varnum-Finney等<sup>[14]</sup>研究发现, 过量表达活化的Notch1, 导致造血干细胞在细胞因子(c-kit配体, flt-3配

体, IL-6和IL-11)存在的条件下避免了凋亡和分化, 从而建立了多能干细胞系(HSCN1cl10), 这种细胞仍然具有原始造血祖细胞的表型和功能, 表达sca-1和c-kit, 没有种系限制性抗原, 在体外能够在白细胞介素7或粒细胞集落刺激因子作用下分别向淋巴系或髓系分化, 并且能够重建经致死剂量照射的小鼠的造血功能。

Burns等<sup>[15]</sup>通过对斑马鱼发育的研究分析了Notch信号通路对造血干细胞调控的分子机制, 胚胎发育过程中, Notch突变可以显示正常的胚胎造血, 但是不能分化为造血干细胞, 通过转染活化的Notch信号, 可导致AGM区Runx1依赖的造血干细胞的扩增, 并且能够增加多系造血祖细胞的数量, 为实现体内扩增造血干细胞提供了可能。

Duncan等<sup>[16]</sup>通过检测Notch信号被阻断的造血干细胞重建造血系统的能力, 发现Notch信号的阻断导致了更高的分化率, 从而阻断了造血干细胞未分化状态的维持。所以认为活化的Notch信号能抑制造血干细胞分化, 维持其多潜能性, 并可进一步促进其增殖。

Bmi<sub>1</sub>信号分子在造血干细胞自我更新中的作用: Bmi<sub>1</sub>基因属Polycomb(PcG)基因家族成员, Polycomb是一个在机体发育过程中控制基因活性的基因家族, Polycomb家族基因在非性染色体基因的沉寂中发挥作用。Polycomb家族包括RAE28, Bmi<sub>1</sub>和EZH2等, 调节染色质的改造, 充当转录抑制物并与正常干细胞功能和癌干细胞有关<sup>[17]</sup>。近年来发现, Bmi<sub>1</sub>在正常干细胞(HSC)的自我更新中起重要作用<sup>[18]</sup>。

Bmi<sub>1</sub>蛋白的靶基因是Ink4a位点, 在不同启动子的作用下, Ink4a通过基因重叠编码p16Ink4a与p19Arf两种蛋白。在细胞周期中, 由于cyclinD/CDK4/6复合物的作用, pRb是高度磷酸化的, 使它不能结合并抑制E2F转录因子, 允许E2F靶基因转录, 使细胞由G<sub>1</sub>期进入S期, 促进细胞生长和增殖。当Bmi<sub>1</sub>高表达时, p16Ink4a表达下调, 促进cyclinD与CDK4/6形成复合物, 通过p16Ink4a/cyclinD/Rb通路, 促进细胞的生长和增殖; 同时Bmi<sub>1</sub>高表达还抑制p19Arf, 通过p19Arf/MDM2/p53通路, 阻止细胞周期停滞和细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

Park等<sup>[20]</sup>利用RT-PCR和基因表达谱分析方法发现Bmi-1基因在纯化的人和小鼠HSC中高表达, 以Bmi<sub>1</sub><sup>-/-</sup>小鼠模型研究Bmi-1基因对造血干细胞自我更新的调控作用, 发现Bmi<sub>1</sub><sup>-/-</sup>小鼠HSC数量较野生型显著减少, 长期造血重建能力也显著下降。Bmi<sub>1</sub>敲除(Bmi<sub>1</sub><sup>-/-</sup>)小鼠在胚胎期(胎肝)造血干细胞数量正常, 但小鼠出生后, 骨髓造血干细胞数量迅速下降, 体外培养二次集落形成明显减少, 移植Bmi<sub>1</sub><sup>-/-</sup>小鼠骨髓给同基因受体小鼠只能短暂支持造血, 没有观测到成年期造血干细胞的自我更新, 标志着Bmi<sub>1</sub><sup>-/-</sup>小鼠造血干细胞存在自身缺陷。研究结果显示, 缺乏Bmi<sub>1</sub>的造血干细胞

不能持续到成年期。

Iwama等<sup>[21]</sup>研究发现增加Bmi<sub>1</sub>的表达能促进造血干细胞自我更新, Bmi<sub>1</sub>表达能增强造血干细胞的对称分裂并通过干细胞分裂调高遗传概率。重新转染Bmi<sub>1</sub>能导致体内祖细胞多种潜能的扩增并使造血干细胞在体内再植入能力显著增加。因此Bmi<sub>1</sub>是造血干细胞自我更新的一个中心角色。

Shh信号分子在造血干细胞自我更新中的作用: Hedgehog基因是一种分节极性基因, 哺乳动物中存在3个Hedgehog的同源基因: SHH、IHH和DHH, 分别编码Shh、Ihh和Dhh蛋白<sup>[22]</sup>。

许多Hh家族成员信号分子参与体外培养时血细胞及内皮细胞的产生, Hh蛋白可刺激定向造血干/祖细胞的增殖。Shh信号途径由Shh、2个跨膜蛋白质受体Ptc和Smo组成的受体复合体, 蛋白激酶A以及下游转录因子Gli家族Gli1、Gli2、Gli3等组成。在无信号刺激时, Ptc抑制Smo; 信号转导时, Shh与Ptc结合, Ptc对Smo的抑制解除, 释放Smo, Smo进入胞内, 激活下游转录因子Gli家族。Gli1, 2, 3是一种锌指转录因子, 通过激活或抑制靶基因的表达来调节Shh靶基因的转录。Shh信号的靶基因包括: Ptc、Wnt、Bmp、Msk、Hip等<sup>[23]</sup>。

体外造血干细胞培养试验中, 抗Hedgehog抗体的加入使细胞增值速度降低, 而Hedgehog的加入使增值速度升高。在小鼠毛囊干细胞及其祖细胞, 也检测到了高表达的Ptc<sup>[24]</sup>。

Bhardwaj等<sup>[25]</sup>通过实验发现, 加Hh及Shh中和抗体含1个SCID重建细胞(SRC)103CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>Lin<sup>-</sup>细胞培养体系, 然后将这些细胞以有限稀释法注入NOD/SCID小鼠体内, 7 d后, 仍只含1个SRC。用可溶性Shh处理的细胞可在体内产生大量的人造血细胞, 表明HSCs应答Hh信号进行自我更新分裂。

HoxB4信号分子在造血干细胞自我更新中的作用: HoxB4基因属同源盒基因(homeobox gene, HOX)家族成员, 编码一类具有同源盒DNA依赖的结构域核蛋白, 是一种特异性的转录因子。HoxB4是造血细胞分化早期的重要调控因子, 对于调节HSC自我更新与分化间的平衡起到重要作用<sup>[26]</sup>。

Schmittwolf等<sup>[27]</sup>认为HoxB4过表达通过上调JunB, Fra-1蛋白水平, 从而增加AP-1的活性, 这些特异性的改变共同作用使细胞周期D1蛋白(Cyclin D1)增加, 而细胞周期D1蛋白作为一种非常有效的细胞周期调控因子从多重信号途径来调节细胞的扩增信号, 最终缩短细胞周期并增加了活化的HPC的比例。

Amsellem等<sup>[28]</sup>研究发现移植HoxB4过度表达造血干细胞的小鼠, 其产生的竞争性再植单位(CRU)的数量比正常小鼠高1.4倍, 更比未经HoxB4转导的小鼠高47倍。而且通过连续移植研究证明了只需要5个HoxB4



转导的就可于次级受体中重建正常规模的干细胞池。

Buske等<sup>[29]</sup>研究发现HoxB4表达水平升高, 导致具有干/祖细胞特性人脐血细胞的数量明显增加, 并增强了造血干/祖细胞的增殖活性。

Antonchuk等<sup>[30]</sup>在实验中也证明: HoxB4可以在体外大量扩增造血干细胞。其中未转染HoxB4的小鼠造血干细胞, 经过10~14 d的培养后, 大部分丧失干细胞特性, 而转染了HoxB4的小鼠造血干细胞却出现大量增殖。转染基因后, 经过培养的造血干细胞数量可增加40~50倍; 与空载体转染对照组相比, 造血干细胞增加了1 000倍。不仅如此, Antonchuk等<sup>[30]</sup>还发现HoxB4的过表达可以加快造血干细胞的扩增速度, 但是不影响其正常分化。

### 3 结论

上述五种信号分子均具有增强造血干细胞自我更新的功能, 此外还有一些因素在维持造血干细胞自我更新的过程中起重要作用, 如作为内源性因素的一系列转录因子Oct-4、Ehox、Nanog、SCL、Runx1等, 探讨它们相互作用形成的调控网络如何调控造血干细胞的自我更新, 将成为造血干细胞自我更新领域研究的一个重点。

### 4 参考文献

- [1] 陈永锋, 祝彼得. 造血干细胞的研究进展[J]. 四川解剖学杂志, 2005, 13(3):26-29.
- [2] Cozzio A, Passegué E, Ayton PM, et al. Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev.* 2003;17(24):3029-3035.
- [3] 韩姝, 师伟. Wnt基因对造血干细胞增殖、分化调控的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(6):379-381.
- [4] Nusse R, Fuerer C, Ching W, et al. Wnt signaling and stem cell control. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2008;73:59-66.
- [5] Campbell C, Risueno RM, Salati S, et al. Signal control of hematopoietic stem cell fate: Wnt, Notch, and Hedgehog as the usual suspects. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(4):319-325.
- [6] Van Den Berg DJ, Sharma AK, Bruno E, et al. Role of members of the Wnt gene family in human hematopoiesis. *Blood.* 1998; 92(9):3189-2202.
- [7] Reya T, Duncan AW, Ailles L, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature.* 2003; 423(6938):409-414.
- [8] Nemeth MJ, Bodine DM. Regulation of hematopoiesis and the hematopoietic stem cell niche by Wnt signaling pathways. *Cell Res.* 2007;17(9):746-758.
- [9] Murdoch B, Chadwick K, Martin M, et al. Wnt-5A augments repopulating capacity and primitive hematopoietic development of human blood stem cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(6):3422-3427.
- [10] Willert K, Brown JD, Danenberg E, et al. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature.* 2003;423(6938):448-452.
- [11] Zalzman M, Anker-Kitai L, Efrat S. Differentiation of human liver-derived, insulin-producing cells toward the beta-cell phenotype. *Diabetes.* 2005;54(9):2568-2575.
- [12] Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood.* 2008;111(2):492-503.
- [13] Wilson JJ, Kovall RA. Crystal structure of the CSL-Notch-Mastermind ternary complex bound to DNA. *Cell.* 2006;124(5):985-996.

- [14] Varnum-Finney B, Brashem-Stein C, Bernstein ID. Combined effects of Notch signaling and cytokines induce a multiple log increase in precursors with lymphoid and myeloid reconstituting ability. *Blood.* 2003;101(5):1784-1789.
- [15] Burns CE, Traver D, Mayhall E, et al. Hematopoietic stem cell fate is established by the Notch-Runx pathway. *Genes Dev.* 2005; 19(19):2331-2342.
- [16] Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, et al. Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance. *Nat Immunol.* 2005;6(3):314-322.
- [17] Nakauchi H, Oguro H, Negishi M, et al. Polycomb gene product Bmi-1 regulates stem cell self-renewal. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2005;(54):85-100.
- [18] 龚辉, 张义成, 刘文励. Bmi-1基因调控造血干细胞自我更新的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2006, 14(2):413-415.
- [19] Park IK, Morrison SJ, Clarke MF. Bmi1, stem cells, and senescence regulation. *J Clin Invest.* 2004;113(2):175-179.
- [20] Park IK, Qian D, Kiel M, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature.* 2003;423(6937):302-305.
- [21] Iwama A, Oguro H, Negishi M, et al. Enhanced self-renewal of hematopoietic stem cells mediated by the polycomb gene product Bmi-1. *Immunity.* 2004;21(6):843-851.
- [22] Cohen MM Jr. The hedgehog signaling network. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):5-28.
- [23] Zhao Y, Tong C, Jiang J. Transducing the Hedgehog signal across the plasma membrane. *Fly (Austin).* 2007;1(6):333-336.
- [24] Gering M, Patient R. Hedgehog signaling is required for adult blood stem cell formation in zebrafish embryos. *Dev Cell.* 2005; 8(3):389-400.
- [25] Bhardwaj G, Murdoch B, Wu D, et al. Sonic hedgehog induces the proliferation of primitive human hematopoietic cells via BMP regulation. *Nat Immunol.* 2001;2(2):172-180.
- [26] Miyake N, Brun AC, Magnusson M, et al. HOXB4-induced self-renewal of hematopoietic stem cells is significantly enhanced by p21 deficiency. *Stem Cells.* 2006;24(3):653-661.
- [27] Schmittwolf C, Porsch M, Greiner A, et al. HOXB4 confers a constant rate of in vitro proliferation to transduced bone marrow cells. *Oncogene.* 2005;24(4):561-572.
- [28] Amsellem S, Fichelson S. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells by passive transduction of the HOXB4 homeoprotein. *J Soc Biol.* 2006;200(3):235-241.
- [29] Buske C, Feuring-Buske M, Abramovich C, et al. Deregulated expression of HOXB4 enhances the primitive growth activity of human hematopoietic cells. *Blood.* 2002;100(3):862-868.
- [30] Antonchuk J, Sauvageau G, Humphries RK. HOXB4-induced expansion of adult hematopoietic stem cells ex vivo. *Cell.* 2002; 109(1):39-45.

#### 来自本文课题的更多信息--

**关于作者:** 第一作者构思并设计本综述, 第一作者解析相关数据, 经 2 次修改 2 次审校, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

**利益冲突:** 无利益冲突。

**伦理批准:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 造血干细胞是具有自我更新、较强分化发育和再生能力、可以产生各种类型血细胞的始祖细胞, 被广泛应用于治疗血液系统疾病, 但是造血干细胞在体外容易分化, 这对应用于移植存在很大的困难。如何使造血干细胞在体外扩增和处理的同时保持造血干细胞的自我更新特性成为关键问题。

**本综述增加的新信息:** Wnt、Notch、Bmi\_1、Shh、HOXB4 五种信号分子均具有增强造血干细胞自我更新的功能。此外还有一些因素在维持造血干细胞自我更新的过程中起重要作用, 如作为内源性因素的一系列转录因子 Oct-4、Ehox、Nanog、SCL、Runx1 等。