

胰岛 β 细胞再生: 糖尿病治疗学的机遇与挑战

李健 魏蕊 洪天配

北京大学第三医院内分泌科, 北京 100191

通信作者: 洪天配, Email: tpho66@bjmu.edu.cn

【摘要】 恢复功能性胰岛 β 细胞数量(β 细胞再生)是治疗糖尿病的重要策略。诱导干细胞定向分化、促进体细胞重编程、修复原有 β 细胞表型和功能是促进 β 细胞再生的重要路径, 有望改变糖尿病的自然病程。然而, 目前大多数干预方案面临 β 细胞再生效率低、难以获得功能完全成熟的 β 细胞、安全性尚待检验等挑战, 未来需要进一步优化干预方案, 并积累高质量的临床研究证据。

【关键词】 糖尿病; 胰岛素分泌细胞; 干细胞; 体细胞重编程; 细胞去分化

基金项目: 国家自然科学基金(81830022, 81970671, 82270843)

Pancreatic β cell regeneration: the opportunities and challenges in diabetes therapies

Li Jian, Wei Rui, Hong Tianpei

Department of Endocrinology and Metabolism, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Tianpei, Email: tpho66@bjmu.edu.cn

功能性胰岛 β 细胞数量减少是 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)和 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)重要的病理生理学基础。T1D 通常由于 β 细胞数量显著减少而出现胰岛素分泌绝对不足, T2D 也存在 β 细胞功能障碍并随病程进行性加重。外源性补充胰岛素是治疗糖尿病的重要手段, 但无法完全模拟生理性胰岛素分泌的精细调控, 故难以维持血糖控制的长期稳定达标, 且低血糖风险增加。恢复功能性 β 细胞数量有助于重建胰岛素分泌的生理调节机制, 是改善糖尿病临床疗效甚或治愈糖尿病的潜在希望。目前恢复 β 细胞数量的方法主要包括两种方法: 胰腺或胰岛移植、 β 细胞再生。胰腺或胰岛移植已被证明是一种有效的治疗手段, 但供体胰腺来源缺乏、免疫排斥等问题严重制约了其临床推广。随着再生医学研究和谱系示踪技术的发展, 目前认为 β 细胞再生可通过下列路径来实现: (1) 多能干细胞和成体干细胞在体内或体外定向分化为 β 细胞; (2) 其他类型的体细胞直接重编程为 β 细胞; (3) β 细胞本身的表型变化调控, 包括促进 β 细胞自我复制(增殖)、抑制 β 细胞凋亡、诱导去分化 β 细胞再分化为表型和功能成熟的 β 细胞等。再生的 β 细胞可完全或部分恢复糖尿病个体的内源性胰岛素分泌功能, 从而重建血糖稳态。然而, 大多数干

预方案面临 β 细胞再生效率低、难以获得功能完全成熟的 β 细胞、安全性尚待检验等挑战。本文就目前 β 细胞再生的各种策略进行评述。

一、诱导干细胞定向分化为胰岛 β 细胞

干细胞具有自我更新和多谱系分化的潜能, 是胰岛 β 细胞再生的重要种子细胞。通过体内或体外诱导干细胞定向分化为胰岛素分泌细胞(insulin-producing cells, IPCs), 可重建糖尿病个体的胰岛功能。截至 2023 年 5 月, 在美国临床试验网站(<https://clinicaltrials.gov/>)注册的干细胞治疗糖尿病及其并发症的临床试验共有 258 项, 涉及的干细胞种类主要包括人类胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)、人类诱导性多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)、间充质干细胞、其他成体干细胞等。

(一) 干细胞体外诱导定向分化

hESCs 是目前研究最广泛、最成熟的干细胞体系, 居于再生医学的舞台中央。理论上, hESCs 具有无限增殖和自我更新的潜能, 可为再生医学提供充足的细胞来源。目前体外诱导 hESCs 定向分化为 IPCs 最主流的方案是通过模拟胰岛胚胎发育过程, 在培养体系中序贯添加相关的小分子化合物和生长因子, 兴奋或抑制相关信号通路, 经过定型内

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230309-00144

收稿日期 2023-03-09 本文编辑 赵景辉

引用本文: 李健, 魏蕊, 洪天配. 胰岛 β 细胞再生: 糖尿病治疗学的机遇与挑战[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(9): 1046-1051. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230309-00144.



胚层、肠管内胚层、胰腺内胚层及胰腺内分泌前体细胞,最终分化为 IPCs^[1]。

hESCs 衍生细胞移植主要有两种方案:植入分化的胰腺内胚层细胞或胰腺内分泌前体细胞、植入分化较成熟的 IPCs。体外诱导 hESCs 分化至胰腺内分泌前体细胞的技术方案目前已经比较成熟,国际上多数课题组均能成功获得大量高纯度的胰腺内分泌前体细胞。将这些分化细胞植入体内,利用体内微环境使其进一步分化为功能更成熟的胰岛细胞。该方案的优势在于:胰腺内分泌前体细胞氧需求量较低,有利于其在体内的存活。此外,与 β 细胞一起分化的其他胰岛细胞类型有助于共同维持血糖稳态。然而,胰腺内分泌前体细胞在体内一般需要数月才能分化至功能成熟的 β 细胞从而发挥降糖疗效,且分化细胞通常表现出较大的表型异质性,如存在多激素细胞和不成熟的胰岛素分泌颗粒。尽管如此,该方案为开展后续的临床试验提供了技术支撑。2014 年,美国食品和药品监督管理局(food and drug administration, FDA)首次批准 ViaCyte 公司应用 hESCs 来源的胰腺内胚层细胞 PEC-01 和 Encaptra 胶囊封装设备组合的产品 VC-01 治疗 T1D 患者,这是干细胞治疗糖尿病领域的里程碑。这项 I/II 期临床试验(注册号: NCT02239354)显示,VC-01 植入 T1D 患者体内 2 年后被证实仍存在免疫组化染色的胰岛素阳性细胞,且安全性和耐受性良好。然而,由于 VC-01 封装设备存在的异物反应,细胞存活不一,并且研究者也未提供移植植物在体内具有胰岛素分泌能力的相关证据^[2]。为减少该设备纤维化所致的细胞损失,2017 年 ViaCyte 公司又启动了另一项 I/II 期临床试验(注册号: NCT03163511),以评估 PEC-01 细胞在无免疫保护设备下的安全性、耐受性及 C 肽产生能力,改良产品 VC-02 可使植入的移植植物直接血管化,但同时使用免疫抑制剂。该项临床试验显示,移植后 PEC-01 细胞能够存活并分化为具有葡萄糖反应性、胰岛素分泌能力成熟的 β 细胞,可降低 T1D 患者的胰岛素治疗剂量、改善血糖控制及减少未感知性低血糖的风险,患者的耐受性良好^[3-4]。

第二种移植方案是体外诱导 hESCs 分化至 IPCs 再植入体内。该方案的优势包括:移植的细胞产物更明确、功能更好、总体积更小,且植入后 IPCs 较胰腺内分泌前体细胞的成熟期更短,可更快缓解高血糖状态。然而, β 细胞对氧气和营养物质需求较大,较胰腺内分泌前体细胞更容易出现植入早期死亡。该方案的重要研究方向包括:方向一,是通过联合内皮细胞移植增加移植植物的血供。目前暂时没有 hESCs 来源的 IPCs 联合内皮细胞共移植的研究报道,但通过既往的胰腺内分泌前体细胞或供体胰岛联合内皮细胞共移植的研究结果^[5],不难推断出血管形成在 IPCs 移植植物存活过程中的重要性。内皮细胞的来源选择和植入方式是未来需要探索的研究方向。此外,内皮细胞植入在糖尿病患者中形成功能性血管的有效性也需要进一步加以关注。方向二,是进一步诱导 hESCs 分化为功能完全成熟的 β 细胞,

以缩短缓解高血糖的时间。本研究团队的研究显示,叉头盒因子 O1(forkhead box O1, FoxO1)抑制剂 AS1842856 通过诱导分化细胞中 FoxO1 核浆转位,促进 Pdx1 核浆转位,从而促进分化细胞的功能成熟,表现为 β 细胞标志物表达上调,葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力增强^[6]。Nair 等^[7]通过分离、重新聚集未成熟的 IPCs,形成胰岛大小的富集 β 细胞簇,模拟内分泌细胞簇,该细胞簇表现出类似于原代人类 β 细胞的生理特性,包括强劲的动态胰岛素分泌、增强的钙信号通路、改善的线粒体能量代谢等;将 hESCs 来源的富集 β 细胞簇移植到非糖尿病小鼠体内 3 d 后,移植植物即可显示出葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力。基于 hESCs 来源的 IPCs 移植方案在基础研究中取得的良好结果,2021 年 Vertex 制药公司启动了一项 I/II 期临床试验(VX-880 疗法,注册号: NCT04786262),应用 hESCs 来源的分化完全的胰岛细胞并且长期联合免疫抑制疗法,在 T1D 合并未感知性低血糖和严重低血糖的患者中评估移植治疗的安全性、耐受性及有效性。该项临床试验在首例 T1D 患者中获得了积极的效果。VX-880 治疗 90 d 后,该患者部分恢复胰岛素分泌能力,每日胰岛素剂量降低 91%,血糖控制显著改善,且治疗耐受性良好。治疗 270 d 后,该患者甚至无需胰岛素治疗^[8]。2023 年 3 月 Vertex 制药公司又获批了一项 I/II 期临床试验(VX-264 疗法,注册号: NCT05791201),该疗法同样应用了 hESCs 来源的分化完全成熟的胰岛细胞,不同的是增加了该公司开发的专有的免疫保护装置(通道阵列装置)。由于该疗法不需要使用免疫抑制剂,这可能会扩大可以覆盖的 T1D 患者群体。

hESCs 体外诱导定向分化可获得足量可供移植的胰腺内分泌前体细胞或 β 细胞,解决了胰岛供体来源缺乏的问题。然而,该方案除存在伦理学争议外,还具有其他的局限性,如分化效率低、畸胎瘤风险、免疫排斥等。hiPSCs 可避免 hESCs 建系的伦理学争议,且因其来源于患者的自体细胞,有望解决免疫排斥难题^[9]。目前已有多项 hiPSCs 的临床试验正在进行。由于 hiPSCs 的特性与 hESCs 相似,故诱导其向 β 细胞定向分化和体内移植方案均可参照 hESCs 的研发路径。2022 年,北京大学邓宏魁教授团队建立了一种简单、安全、易于操控和标准化的 hiPSCs 制备技术,完全使用小分子化合物诱导人类体细胞转变为 hiPSCs(即化学重编程技术)^[10];该 hiPSCs 在体外可定向诱导分化为胰岛细胞,后者在非人灵长类 T1D 模型中验证了移植治疗的安全性和有效性^[11]。2023 年 6 月,该团队与天津市第一中心医院合作,在 T1D 患者中启动了一项移植治疗的探索性临床试验,并获得国家干细胞临床研究正式备案(备案号: MR-12-23-017130)。此外,该团队还探讨了腹直肌前鞘下移植作为体内植入的新策略^[12]。与肝脏门静脉内移植相比,新的移植部位具有下列优势:手术操作简单安全,移植植物容易通过影像学技术进行监控,可支持移植物的早期存活及其功能的长期维持。

除多能干细胞外,胰腺干细胞、肝脏干细胞、间充质干

细胞等多种成体干细胞也可在体外诱导分化为 IPCs^[13]。然而,成体干细胞的增殖能力有限,难以保证有足量的细胞来源。此外,诱导成体干细胞向 β 细胞分化同样也存在分化效率低、分化细胞不够成熟等难题,故成体干细胞体外诱导分化后用于体内移植并非当前的研究热点。

(二)成体干细胞体内诱导定向分化

相较之下,成体干细胞体内诱导分化为 IPCs 从而发挥降糖疗效更具有吸引力。成体干细胞是存在于已分化器官(组织)中的前体细胞,其自我更新和分化潜能有限,成瘤性低,具有较高的安全性。胰腺内分泌前体细胞,又称为胰腺干细胞,具有自发分化为胰岛细胞的潜能,且有望实现胰腺原位再生。然而,胰腺内分泌前体细胞在胰腺胚胎发育过程中一过性出现,在正常的成年组织中几乎检测不到。因此,激活胰腺内分泌前体细胞是促进胰岛再生的一个重要思路。本研究团队的研究显示,胰高糖素受体阻滞剂或钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂达格列净可激活糖尿病小鼠的胰腺内分泌前体细胞,并促进其原位分化为 β 细胞,从而增加 β 细胞数量^[14-15]。然而,胰腺内分泌前体细胞来源的 β 细胞新生与 β 细胞增殖、 α 细胞向 β 细胞转分化等再生路径并存,故其在 β 细胞再生的贡献度难以精准评估。此外,目前尚缺乏人类 β 细胞新生的相关研究证据。

肠道是与胰腺发育路径相近的器官。从胎儿直至成年的肠道中均存在大量前体细胞,从而维持肠道较快的细胞更新周期。值得关注的是,肠道内分泌前体细胞与胰腺内分泌前体细胞表达相似的标志物,如神经元素 3(neurogenin 3, Ngn3),故肠道内分泌前体细胞理论上可被诱导分化为胰岛 β 细胞。敲除 FoxO1 基因可诱导肠道内分泌前体细胞分化为具有葡萄糖反应性的 IPCs^[16]。FoxO1 抑制剂单独应用或联用 Notch、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)信号通路阻滞剂也可诱导肠道内分泌前体细胞分化为 IPCs,从而重建糖尿病小鼠的血糖稳态^[17-18]。值得注意的是,肠道前体细胞来源的 IPCs 虽然具有类似 β 细胞的表型和功能,但其在肠道内通常是散在分布的,并不具有典型的胰岛结构。在 hiPSCs 来源的人类肠道类器官中,利用显性抑制或短发夹 RNA 方法抑制 FoxO1 同样也可诱导 IPCs 产生,这些细胞可表达成熟 β 细胞标志物,葡萄糖等刺激后可释放 C 肽,提示抑制 FoxO1 也可诱导人类肠道前体细胞向 β 细胞分化^[19]。通过胶囊胃镜或口服药物等方式,容易实现肠道定向干预,如 RNA 干扰或药理学干预抑制 FoxO1。因此,诱导肠道前体细胞向 β 细胞分化是一个具有临床转化前景的研发方向。

肝脏和胆管与胰腺发育路径也比较相近。虽然肝脏干细胞可在体外诱导分化为 IPCs,但目前尚无体内诱导分化为 IPCs 的证据。其他成体干细胞在体内直接分化为 β 细胞亦未见报道。

二、诱导体细胞向胰岛 β 细胞转分化

体细胞转分化又称为体细胞重编程,是指一种分化成熟的细胞类型直接变为另一种成熟的细胞类型。研究显

示,多种体细胞均具有直接分化为 β 细胞的潜能。然而,发育路径相近的细胞与 β 细胞具有更相似的基因表达谱,转分化形成的 β 细胞拥有更成熟的表型和功能,故可作为 β 细胞良好的细胞来源。

(一)胰岛 α 细胞是 β 细胞功能重建的理想细胞来源

各种类型的胰岛细胞均来源于胰腺内分泌前体细胞,彼此之间具有相似的发育路径、表观遗传图谱及转录因子表达谱,故不同类型的胰岛细胞之间相互转化比较容易实现。其中 α 细胞(主要分泌胰高糖素)具有下列诸多优势: α 细胞在胰岛胚胎发育过程中最早出现,故更容易向其他细胞类型转分化;胰岛 α 细胞占比约为 15%~20%,仅次于 β 细胞的 70%~80%,且在人类和啮齿动物 β 细胞损伤时, α 细胞数量通常保持不变甚至代偿性增加,故细胞来源较充足; α 细胞和 β 细胞具有相似的激素分泌相关元件,如 ATP 敏感性 K^+ 通道、葡萄糖激酶等,转分化获得的 IPCs 功能较成熟;这两种细胞类型均邻近血管,有利于激素释放入血。因此, α 细胞是 β 细胞功能重建的理想细胞来源。

通过抑制 α 细胞特异性转录因子(如 Arx)和过表达 β 细胞特异性转录因子(如 Pdx1、Pax4 等),可诱导 α 细胞向 β 细胞转分化,逆转糖尿病小鼠的高血糖^[20-21]。上述基因修饰小鼠的研究不仅证实了 α 细胞向 β 细胞转分化的可行性,还揭示了转分化的关键分子机制,为后续药物筛选提供了理论依据。在四氧嘧啶诱导的 T1D 小鼠和自身免疫介导的 T1D 小鼠中,将携带 β 细胞特异性转录因子 Pdx1 和 MafA 的腺相关病毒注入胰管,可将 α 细胞重编程为 β 细胞,从而重建 T1D 小鼠的血糖稳态。此外,该腺相关病毒在四氧嘧啶处理的人类原代胰岛中也可诱导 α 细胞向 β 细胞转分化,将其移植到重症联合免疫缺陷的糖尿病小鼠体内可重建小鼠的血糖稳态^[22]。胰管内注入病毒方式使临床转化往前又推进一步。

药理学干预策略因药物浓度可控、操作便捷、成本低、可重复性高等优势而日益受到重视。2017 年,两个独立的研究团队同时报道,小分子化合物青蒿素(抗疟药)和 γ -氨基丁酸(神经递质)可诱导糖尿病小鼠 α 细胞向 β 细胞转分化^[23-24]。然而,另外两个研究团队于 2018 年对青蒿素和 γ -氨基丁酸在 α 向 β 细胞转分化中的作用提出质疑^[25-26]。这些矛盾的结果可能源于药物干预时间、剂量、谱系示踪技术等方法学的不同。本研究团队在 α 细胞谱系示踪小鼠中证实,胰高糖素受体阻滞剂可诱导 T1D 和 T2D 小鼠 α 细胞显著增生,促进 α 细胞转分化为 β 细胞,且该转分化包括直接和间接两种方式,间接转分化表现为 α 细胞首先退回到胰腺内分泌前体细胞,然后再分化为 β 细胞^[14, 27]。

(二)其他体细胞转分化为胰岛 β 细胞

胰岛 δ 细胞(主要分泌生长抑素)约占胰岛细胞总量的 5%。青春期前小鼠在糖尿病发生后可见大量 δ 细胞向 β 细胞转分化,该过程涉及 δ 细胞去分化为胰腺内分泌前体细胞、前体细胞增殖、前体细胞再分化为 β 细胞等环节。值得关注的是,该转分化效率非常高,通常可完全逆转高血糖状

态。因此,在青春期前的糖尿病患者,或许可通过促进 δ 细胞向 β 细胞转分化,从而减轻或逆转糖尿病。遗憾的是,成年后 δ 细胞无法向 β 细胞转分化^[28],且目前尚缺乏人类 δ 细胞向 β 细胞转分化的直接证据。

腺泡细胞是最丰富的胰腺细胞类型,占胰腺细胞总量的80%以上。巨大的细胞数量和相似的组织微环境使其成为一个有吸引力的重编程 β 细胞的细胞来源。利用腺病毒载体将Ngn3、Pdx1及MafA三种 β 细胞发育的关键转录因子注入到成年小鼠胰腺,可诱导腺泡细胞转分化为IPCs^[29]。另有研究显示,在人类胰腺腺泡细胞中活化的丝裂原活化蛋白激酶/转录激活因子3信号通路的异位表达可激活Ngn3,从而诱导腺泡细胞去分化为胰腺内分泌前体细胞,随后再分化为IPCs^[30]。然而,该转分化策略的临床转化似乎存在明显的技术障碍。

肝细胞也是重编程 β 细胞的细胞来源之一。肝脏和胰腺均起源于内胚层的同一细胞群,且肝细胞数量大、再生能力强,故肝细胞作为 β 细胞再生的种子细胞具有巨大的潜力。多项研究表明,肝细胞可通过异位表达胰腺特异性转录因子从而转分化为 β 细胞。需要注意的是,只有部分肝细胞可被成功重编程为 β 细胞^[31],且许多重编程方案获得的 β 细胞并非功能完全成熟的细胞表型,未来需要进一步完善重编程 β 细胞的技术。此外,肠道上皮细胞、皮肤成纤维细胞等其他体细胞也具有向 β 细胞转分化的潜能,但由于存在原有体细胞的基因残留表达、表观遗传记忆,可能形成不完全性或混合性表型的 β 细胞,且转分化效率低,故目前难以预测其临床转化前景。

三、促进残存胰岛 β 细胞的存活和修复

胰岛 β 细胞数量减少是糖尿病的核心发病机制,但多数糖尿病患者胰腺中仍残存或多或少的 β 细胞。与其他类型的体细胞相比,残存 β 细胞与正常生理状态下的 β 细胞在功能和表型上最为接近。因此,促进残存 β 细胞的存活和修复是 β 细胞再生的重要研究方向。

间充质干细胞和造血干细胞移植治疗糖尿病的临床试验表明,获得较好疗效的原因包括:(1)改善胰岛素抵抗;(2)通过调节免疫反应、分泌细胞因子等机制,抑制胰岛炎症、改善胰岛微循环、提供营养因子,进而改善胰岛微环境,促进胰岛 β 细胞再生^[32-33]。 β 细胞存活和修复主要包括下列途径。

(一)阻止胰岛 β 细胞去分化和/或促进 β 细胞再分化

胰岛 β 细胞去分化是T2D个体 β 细胞功能障碍的主要原因之一。Accili团队的研究显示,在高血糖或其他代谢应激时,部分 β 细胞可发生去分化,转化为具有多向分化潜能的胰腺内分泌前体细胞,且丧失胰岛素分泌能力^[34]。去分化 β 细胞还可进一步转分化为 α 、 δ 、PP等类型细胞。可喜的是,去分化 β 细胞具有可塑性,在一定条件下可再分化为成熟 β 细胞,如体外培养添加干细胞诱导定向分化方案中常用的细胞因子、撤除体内的生理性或病理性代谢应激、应用某些降糖治疗方案(如胰岛素强化治疗)等,均可部分或

完全恢复 β 细胞的某些特性^[35]。转录因子FoxO1参与介导 β 细胞去分化的过程^[34],故调控FoxO1的表达和活性可能是抑制 β 细胞去分化的重要干预策略^[36]。当然, β 细胞再分化的前提条件是暂时丢失功能表型的 β 细胞仍有一定的数量。因此,通过该途径诱导 β 细胞再生,或许仅能在糖尿病早期发挥作用,而疾病晚期大量 β 细胞发生凋亡后就很难奏效了。

(二)促进胰岛 β 细胞自我复制

业已证实,一些新型降糖药物可在体内和体外诱导糖尿病小鼠胰岛 β 细胞自我复制(增殖)^[15, 37-38],但其促进人类 β 细胞增殖的能力有限甚至缺如。成年小鼠 β 细胞始终存在一定的增殖比率,但人类 β 细胞自我复制的时间窗较短,从出生前后开始到出生后1年达到峰值,随后迅速降低。值得关注的是,在某些生理和病理条件下,如妊娠、胰岛素抵抗等,成人 β 细胞也可代偿性增殖,提示成人 β 细胞具有自我复制的潜能。探寻促进成人 β 细胞增殖的有效方法,一直是糖尿病研究的热点。研究显示,MYC家族成员Myc1可刺激成人尸体胰腺分离的原代胰岛细胞的增殖,增加功能性 β 细胞数量^[39]。另有研究通过高通量化学筛选技术发现,双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A(dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A, DYRK1A)小分子抑制剂可诱导成人 β 细胞增殖,但诱导率并不高(约2%),且其对 β 细胞的特异性有限^[40]。值得注意的是,DYRK1A抑制剂与胰高糖素样肽1受体激动剂联合应用可进一步增强成人 β 细胞自我复制(5%~6%)^[41]。目前促进 β 细胞增殖面临的重要难题仍是促增殖效率较低,难以使 β 细胞数量恢复正常。此外,还需关注胰腺外分泌(尤其是导管)细胞增殖和成瘤的潜在风险。因此,未来需进一步筛选特异性高、促增殖效率高的小分子化合物。

(三)抑制胰岛 β 细胞损伤和死亡

阻止胰岛 β 细胞进行性丢失是 β 细胞再生策略中需要考虑的重要因素。高水平的内源性活性氧产生和低丰度的抗氧化酶表达,使 β 细胞本身极易受到氧化应激的损伤^[42]。研究显示,乙酸盐和丁酸盐可防止活性氧过度产生,有助于 β 细胞在氧化应激条件下的生存^[43],提示抗氧化应激在维持或增加功能性 β 细胞数量中具有一定作用。

胰岛 β 细胞凋亡、铁死亡、坏死等多种死亡方式是 β 细胞功能障碍的主要机制之一。研究显示,再生胰岛衍生蛋白3 α 重组蛋白可保护小鼠 β 细胞系MIN6和小鼠原代胰岛抵抗链脲菌素诱导的 β 细胞凋亡^[44]。另有研究显示,内分泌干扰物镉通过阻断抗氧化轴,触发 β 细胞铁死亡,从而降低 β 细胞活力和胰岛素分泌能力^[45]。此外,胰腺纤维化可导致 β 细胞衰竭,胰腺星状细胞活化是胰腺纤维化的关键机制之一。研究显示,谷胱甘肽可通过阻断活性氧/TGF- β /Smad信号通路,从而抑制胰腺星状细胞激活所致的胰腺纤维化,提示其在 β 细胞保护中具有潜在的作用^[46]。

四、小结与展望

胰岛β细胞再生是糖尿病治疗学领域的重要研发策略。干细胞体外诱导定向分化为胰岛细胞用于移植治疗在临床试验中初步进行了安全性和有效性的验证,但目前仍有一些亟待解决的技术难题,如分化后的 IPCs 成熟度低、移植后存在免疫排斥等。成体干细胞体内诱导分化为β细胞为β细胞再生策略提供了新思路,诱导胰腺内分泌前体细胞激活并转分化为β细胞可实现β细胞的原位再生,但该路径的β细胞再生效率目前尚待进一步提高。其他类型的胰岛细胞(尤其是α细胞)、肝细胞等体细胞均是重编程为β细胞的重要细胞来源,但需要进一步探讨可供临床转化的干预方案。促进残存β细胞的存活和修复可在胰腺组织中增加β细胞数量,且胰腺微环境有利于再生β细胞的功能成熟。此外,将增加β细胞来源和减少β细胞去路的干预方案联合应用,可能更有效促进β细胞再生、改善β细胞功能。尽管β细胞再生的临床转化之路仍将艰辛坎坷,但随着科学技术的不断进步,相信β细胞再生研究的不断突破将为糖尿病治疗学带来新变革和新希望。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(11): 1392-1401. DOI: 10.1038/nbt1259.
- [2] Henry RR, Pettus J, Wilensky J, et al. Initial clinical evaluation of VC-01TM combination product—a stem cell-derived islet replacement for type 1 diabetes (T1D)[J]. *Diabetes*, 2018, 67 Suppl 1: 138-OR. DOI: 10.2337/db18-138-OR.
- [3] Shapiro A, Thompson D, Donner TW, et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(12): 100466. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100466.
- [4] Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2047-2061.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2021.10.003.
- [5] Aghazadeh Y, Poon F, Sarangi F, et al. Microvessels support engraftment and functionality of human islets and hESC-derived pancreatic progenitors in diabetes models [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(11): 1936-1949. e8. DOI: 10.1016/j.stem.2021.08.001.
- [6] Yu F, Wei R, Yang J, et al. FoxO1 inhibition promotes differentiation of human embryonic stem cells into insulin producing cells[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1): 227-234. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.11.022.
- [7] Nair GG, Liu JS, Russ HA, et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived β cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2): 263-274. DOI: 10.1038/s41556-018-0271-4.
- [8] Markmann JF, Naji A, Rickels MR, et al. Stem cell-derived, fully differentiated islet cells for type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2022, 71 Suppl 1: 259-OR. DOI: 10.2337/db22-259-OR.
- [9] Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. Pancreatic β cell regeneration as a possible therapy for diabetes[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 57-67. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.007.
- [10] Guan J, Wang G, Wang J, et al. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2022, 605(7909): 325-331. DOI: 10.1038/s41586-022-04593-5.
- [11] Du Y, Liang Z, Wang S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 272-282. DOI: 10.1038/s41591-021-01645-7.
- [12] Liang Z, Sun D, Lu S, et al. Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 29-40. DOI: 10.1038/s42255-022-00713-7.
- [13] Wei R, Hong T. Lineage reprogramming: a promising road for pancreatic β cell regeneration[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(3): 163-176. DOI: 10.1016/j.tem.2016.01.002.
- [14] Cui X, Feng J, Wei T, et al. Pro-α-cell-derived β-cells contribute to β-cell neogenesis induced by antagonistic glucagon receptor antibody in type 2 diabetic mice[J]. *iScience*, 2022, 25(7): 104567. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104567.
- [15] Wei R, Cui X, Feng J, et al. Dapagliflozin promotes beta cell regeneration by inducing pancreatic endocrine cell phenotype conversion in type 2 diabetic mice[J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154324. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154324.
- [16] Talchai C, Xuan S, Kitamura T, et al. Generation of functional insulin-producing cells in the gut by Foxo1 ablation[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(4): 406-412, S1. DOI: 10.1038/ng.2215.
- [17] Lee YK, Du W, Nie Y, et al. Single-agent FOXO1 inhibition normalizes glycemia and induces gut β-like cells in streptozotocin-diabetic mice[J]. *Mol Metab*, 2022, 66: 101618. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101618.
- [18] Du W, Wang J, Kuo T, et al. Pharmacological conversion of gut epithelial cells into insulin-producing cells lowers glycemia in diabetic animals[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(24): e162720. DOI: 10.1172/JCI162720.
- [19] Bouchi R, Foo KS, Hua H, et al. FOXO1 inhibition yields functional insulin-producing cells in human gut organoid cultures[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4242. DOI: 10.1038/ncomms5242.
- [20] Furuyama K, Chera S, van Gurp L, et al. Diabetes relief in mice by glucose-sensing insulin-secreting human α-cells [J]. *Nature*, 2019, 567(7746): 43-48. DOI: 10.1038/s41586-019-0942-8.
- [21] Chakravarthy H, Gu X, Enge M, et al. Converting adult pancreatic islet α cells into β cells by targeting both dnmt1 and arx[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 622-634. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.01.009.
- [22] Xiao X, Guo P, Shiota C, et al. Endogenous reprogramming of alpha cells into beta cells, induced by viral gene therapy, reverses autoimmune diabetes[J]. *Cell Stem Cell*,

- 2018, 22(1): 78-90.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.11.020.
- [23] Ben-Othman N, Vieira A, Courtney M, et al. Long-term GABA administration induces alpha cell-mediated beta-like cell neogenesis[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 73-85. e11. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.002.
- [24] Li J, Casteels T, Frogne T, et al. Artemisinins target GABA (A) receptor signaling and impair α cell identity[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 86-100. e15. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.010.
- [25] van der Meulen T, Lee S, Noordeloos E, et al. Artemether does not turn α cells into β cells[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 218-225.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.10.002.
- [26] Ackermann AM, Moss NG, Kaestner KH. GABA and artesunate do not induce pancreatic α -to- β cell transdifferentiation in vivo[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(5): 787-792.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.002.
- [27] Wei R, Gu L, Yang J, et al. Antagonistic glucagon receptor antibody promotes α -cell proliferation and increases β -cell mass in diabetic mice[J]. *iScience*, 2019, 16: 326-339. DOI: 10.1016/j.isci.2019.05.030.
- [28] Chera S, Baronnier D, Ghila L, et al. Diabetes recovery by age-dependent conversion of pancreatic δ -cells into insulin producers[J]. *Nature*, 2014, 514(7523): 503-507. DOI: 10.1038/nature13633.
- [29] Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells[J]. *Nature*, 2008, 455(7213): 627-632. DOI: 10.1038/nature07314.
- [30] Lemper M, Leuckx G, Heremans Y, et al. Reprogramming of human pancreatic exocrine cells to β -like cells[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(7): 1117-1130. DOI: 10.1038/cdd.2014.193.
- [31] Cohen H, Barash H, Meivar-Levy I, et al. The Wnt/ β -catenin pathway determines the predisposition and efficiency of liver-to-pancreas reprogramming[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1589-1603. DOI: 10.1002/hep.29827.
- [32] Kawada-Horitani E, Kita S, Okita T, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(7): 1185-1197. DOI: 10.1007/s00125-022-05708-3.
- [33] Ben Nasr M, Robbins D, Parone P, et al. Pharmacologically enhanced regulatory hematopoietic stem cells revert experimental autoimmune diabetes and mitigate other autoimmune disorders[J]. *J Immunol*, 2022, 208(7): 1554-1565. DOI: 10.4049/jimmunol.2100949.
- [34] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure [J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1223-1234. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.029.
- [35] Sachs S, Bastidas-Ponce A, Tritschler S, et al. Targeted pharmacological therapy restores β -cell function for diabetes remission[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2): 192-209. DOI: 10.1038/s42255-020-0171-3.
- [36] Wang K, Cui X, Li F, et al. Glucagon receptor blockage inhibits β -cell dedifferentiation through FoxO1[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(1): E97-E113. DOI: 10.1152/ajpendo.00101.2022.
- [37] Cui X, Feng J, Wei T, et al. Pancreatic alpha cell glucagon-liver FGF21 axis regulates beta cell regeneration in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(3): 535-550. DOI: 10.1007/s00125-022-05822-2.
- [38] Tudurí E, López M, Diéguez C, et al. Glucagon-like peptide 1 analogs and their effects on pancreatic islets[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(5): 304-318. DOI: 10.1016/j.tem.2016.03.004.
- [39] Hirano M, So Y, Tsunekawa S, et al. MYCL-mediated reprogramming expands pancreatic insulin-producing cells[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(2): 254-268. DOI: 10.1038/s42255-022-00530-y.
- [40] Wang P, Alvarez-Perez JC, Felsenfeld DP, et al. A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication[J]. *Nat Med*, 2015, 21(4): 383-388. DOI: 10.1038/nm.3820.
- [41] Ackeifi C, Wang P, Karakose E, et al. GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human β cell regeneration[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(530): eaaw9996. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw9996.
- [42] Wang J, Wang H. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1930261. DOI: 10.1155/2017/1930261.
- [43] Hu S, Kuwabara R, de Haan BJ, et al. Acetate and butyrate improve β -cell metabolism and mitochondrial respiration under oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1542. DOI: 10.3390/ijms21041542.
- [44] Yu L, Li L, Liu J, et al. Recombinant reg3 α prevents islet β -cell apoptosis and promotes β -cell regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10584. DOI: 10.3390/ijms231810584.
- [45] Hong H, Lin X, Xu Y, et al. Cadmium induces ferroptosis mediated inflammation by activating Gpx4/Ager/p65 axis in pancreatic β -cells[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 849: 157819. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.157819.
- [46] Zhang J, Bai J, Zhou Q, et al. Glutathione prevents high glucose-induced pancreatic fibrosis by suppressing pancreatic stellate cell activation via the ROS/TGF β /SMAD pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 440. DOI: 10.1038/s41419-022-04894-7.