

胰腺上皮细胞可能成为胰岛 β 细胞再生的新来源

曹书义 袁莉

【摘要】 促进 β 细胞再生, 维持功能性 β 细胞的数量, 是治疗糖尿病的根本。胰腺上皮细胞包括 β 细胞、导管细胞、腺泡细胞及 α 细胞。研究表明, 与多能干细胞相比, 这些成体细胞具有更明显的优势, 可能通过不同途径重新生成 β 细胞从而实现 β 细胞的再生。已分化的 β 细胞可以被诱导增殖或者退回至祖细胞状态重新分化为 β 细胞。而在胰腺受损、代谢应激、基因操作等条件下, 其他胰腺上皮细胞可能直接转分化为 β 细胞或者成为内分泌兼性祖细胞再分化为 β 细胞。

【关键词】 糖尿病; 胰腺上皮细胞; 胰岛 β 细胞; 再生

Pancreatic epithelium may be a new source of islet β cells regeneration Cao Shuyi, Yuan Li.

Department of Endocrinology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Yuan Li, Email: yuanli18cn@yahoo.com.cn

【Abstract】 Promoting β cells regeneration and increasing the number of functional β cells is crucial to treat diabetes. Pancreatic epithelial cells include β cell, duct cell acinar cell, and α cell. Compared with pluripotent stem cells, the adult cells have a clear advantage to realize the regeneration of β cells through different pathways. The differentiated β cells can be induced to proliferation or lost to dedifferentiation. Then the dedifferentiated cells may redifferentiate to β cells. Under specific conditions such as damaged pancreas, metabolic stress, genetic operation, other cells in pancreatic epithelium also exhibit the plasticity to go directly to β cells or become endocrine facultative progenitor cells to reprogramme into β cells.

【Key words】 Diabetes mellitus; Pancreatic epithelial cells; Islet β cells; Regeneration

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 114-116)

糖尿病是一种复杂的多病因疾病, 以 β 细胞功能异常和(或)数量不足为特征, 最终导致机体代谢异常、多器官结构及功能受损。因此, 恢复功能性 β 细胞数量, 有望从根本上治疗糖尿病。目前研究的主要目标是使已存在的 β 细胞或者生成新的 β 细胞。理论上拥有无限分化潜能的胚胎干细胞及诱导性多能干细胞, 能够定向分化产生新的 β 细胞。但是, 应用干细胞治疗糖尿病, 机体内可能会形成肿瘤或者发生免疫排斥反应。在这种情况下, 胰腺上皮细胞(导管上皮细胞、腺泡细胞、 α 细胞)成为多能干细胞的潜在替代品。一方面, 它们拥有被原位利用的潜能, “引入”肿瘤疾病的风险也更低; 另一方面, 这些胰腺上皮细胞起源于共同的祖细胞, 拥有相似的表观遗传学图谱, 更容易向 β 细胞转化^[1]。本文对胰腺本身作为 β 细胞再生来源的相关进展进行探讨。

1 分化的 β 细胞自身增殖

β 细胞是一种增殖能力较低的细胞类型。人 β 细胞增殖主要发生在新生儿时期, 两岁以后几乎不再增殖^[2]。而近来的一项研究发现, 经手术切除的年长者胰腺内存在 $(0.22 \pm 0.03)\% \text{ Ki67}^+/\text{insulin}^+$ 细胞, 表明在尸体解剖和尸体捐赠者胰腺内 Ki67 的活性可能被人降低, 意味着 β 细胞的更新率比普遍认为的更高^[3]。在病理或者生理状态下如胰岛素抵抗或者妊娠、肥胖, 成体 β 细胞复制能力提高。有研究将人胰岛移植入肥胖的免疫缺陷小鼠体内, 证明在肥胖条件下人胰岛 β 细胞发生增殖^[4]。

成体 β 细胞复制的过程尚未完全揭示, 但是大量的研究证实血糖是控制 β 细胞复制的关键性系统因素。在接受人胰岛移植的免疫缺陷小鼠体内, 高血糖可刺激人胰岛 β 细胞的增殖^[5]。而 Porat 等^[6]认为, 高糖状态下糖代谢活动增强及 β 细胞反应性胰岛素分泌增加, 可诱导 β 细胞的分裂及增殖。因此, β 细胞的工作负荷即 β 细胞为了维持正常血糖水平所分泌胰岛素的量, 是 β 细胞复制的主要决定因素。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.02.011

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科

通信作者: 袁莉, Email: yuanli18cn@yahoo.com.cn

增加 β 细胞工作负荷的化合物,如葡萄糖激酶催化剂可通过激活糖酵解途径,明显提高老龄小鼠 β 细胞的增殖能力^[7]。

2 由其他胰腺上皮细胞重编为 β 细胞

导管上皮细胞、腺泡细胞、 α 细胞与 β 细胞共存于同一胰腺环境内,且含量丰富。这些胰腺内非 β 细胞若能原位转化为 β 细胞,将会极大改善糖尿病的治疗,因此备受研究者们关注。

2.1 导管上皮细胞 在胰腺发育过程中,顶部的细胞最终发育为腺泡细胞,导管上皮细胞则为内分泌前体细胞提供来源,使其分层聚集形成胰岛。而且有研究发现严重破坏小鼠腺泡细胞及内分泌腺组织后,导管上皮细胞重现胚胎胰腺发育程序,重编为内分泌细胞和腺泡细胞^[8]。说明在特定的环境下,胰腺导管上皮细胞能够作为兼性内分泌前体细胞。对人胰腺的研究也发现,糖耐量减低者胰腺导管内的胰岛素阳性细胞比例增加,表明作为对糖耐量减低的代偿,胰腺内可能出现来源于导管祖细胞的 β 细胞^[9]。

然而,Rankin 等^[10]采用胰腺导管结扎方案,发现胰腺组成发生改变,导管上皮细胞增殖增加,诱导了神经元素 3 的表达,但是 β 细胞数量并没有增加,也未出现导管内分泌祖细胞向 β 细胞谱系的转化。但是这并不能否定导管祖细胞在 β 细胞再生过程中的重要作用。因为不同的物种可能演变出不同的再生机制,而且所有的部分胰腺损伤模型并不完全相同。损伤的程度和精确的类型可能依手术的细微差别而不同,从而影响了随后发生的信号转导。

2.2 腺泡细胞 成体腺泡细胞是胰腺内含量最多的细胞类型。近来研究表明,特定环境下腺泡细胞可能重新获得自我更新和向导管细胞及内分泌细胞分化的潜力。Pan 等^[11]发现将小鼠胰腺导管结扎后腺泡细胞内多潜能性因子被重新活化,重编为胰岛素阳性细胞,最终表达成熟 β 细胞标记物,而联合链脲佐菌素破坏已存在的 β 细胞可促进腺泡细胞向内分泌细胞的转化。对成人胰腺的研究发现,外分泌腺泡中普遍出现产胰岛素细胞,推测外分泌腺具有产胰岛素的潜力,这些腺泡细胞可能为 β 细胞的内源性祖细胞^[12]。固有的或外在的信号通路因子也能够使腺泡细胞向 β 细胞转化,成为 β 细胞再生的重要途径。Baeyens 等^[13]发现,用细胞因子(表皮生长因子和睫状神经营养因子)处理糖尿病小鼠,可刺激完全分化的腺泡细胞转化为有功能的 β 细胞样细胞,使其血糖水平恢复正常。

2.3 α 细胞 相对于外分泌腺细胞,胰岛各内分泌细胞型之间具有较为密切的谱系关系,更可能发生胰岛内相互转化。人表观基因组学研究发现,许多与基因调控相关的 β 细胞特异性基因也被二价标记于 α 细胞,说明 α 细胞的表现遗传可塑性更强,更容易向 β 细胞转化^[14]。因此,一些研究采用单基因操作诱导胰岛 α 细胞向 β 细胞的转化。Yang 等^[15]证明在胚胎期神经元素 3 阳性祖细胞内胰-十二指肠同源盒因子表达增强,而出生后几乎所有表达胰-十二指肠同源盒因子的 α 细胞短期内均转化为类似正常 β 细胞的胰岛素阳性细胞。在 α 细胞内异常表达成对盒基因 4,可启动 α 细胞向 β 细胞样细胞转化^[16]。

环境诱因导致 β 细胞过度破坏,可促使成熟 α 细胞自发转变。Thorel 等^[17]用白喉毒素将 RIP-DTR 小鼠的胰岛 β 细胞几乎全部破坏,诱发糖尿病,并应用遗传谱系追踪技术监测到新的再生 β 细胞包含 α 细胞的谱系追踪标记物,说明 α 细胞可自发转化为 β 细胞。然而,这些实验中尽管来源于 α 细胞的 β 细胞在总 β 细胞中所占比例较为明显,但是功能性 β 细胞的实际数量很少。因为过度破坏 β 细胞的情况下,小鼠体内几乎没有 β 细胞残留。而且 α 细胞向 β 细胞的自发转化仍有待证实。有研究用链脲佐菌素破坏非人类灵长目动物的 β 细胞,并没有激发 α 细胞的复制及 β 细胞的再生^[18]。

3 去分化的 β 细胞重新分化

对 β 细胞去分化的广义解释为分化状态的丧失,即基因表达及结构、功能方面的变化。尽管 β 细胞去分化的具体定义尚不明确,但是其作为 2 型糖尿病的部分病因已引起重视。Talchai 等^[19]通过构建胰岛 β 细胞特异性敲除转录因子 FoxO1 小鼠模型,证实在应激诱发的高血糖状态下, β 细胞可去分化为内分泌祖细胞样细胞。同时糖耐量减低者体内出现共表达间充质细胞与 α 细胞表型标记物的胰岛 β 细胞^[20]。另一项研究则发现,高脂饮食猴子体内 β 细胞数量减少,特异性转录因子消失, α 细胞数量增多。表明代谢应激状态下, β 细胞可能发生去分化,重编为 α 细胞^[21]。

Weir 等^[22]认为 β 细胞去分化可能是由高血糖引起,通过治疗恢复正常血糖可以使去分化的 β 细胞重新获得 β 细胞表型。最近,Wang 等^[23]研究发现,糖尿病小鼠 β 细胞去分化为神经元素 3 阳性而胰岛素阴性的细胞;遗传谱系标记追踪显示,经胰岛素治疗降低血糖后,去分化的 β 细胞重新分化为

神经元素 3 阴性而胰岛素阳性的细胞。通过扩增这些祖细胞样细胞并使其再分化,去分化的 β 细胞可能被用于重构功能性 β 细胞团。然而,重新利用去分化 β 细胞再生 β 细胞的方案仍存在很多问题。一方面 β 细胞去分化在人糖尿病中的作用有待证实,另一方面,实现体内再分化的途径尚未确定。

4 结语与展望

在适当条件下,胰腺上皮细胞,不管是已分化细胞还是兼性祖细胞,都可能作为 β 细胞再生的巨大储备资源。因此,在未来几年,胰腺本身可能作为 β 细胞再生继而治疗糖尿病的细胞来源。然而,操纵成体胰腺上皮细胞的可塑性用于临床治疗,仅处于初步探索中。对控制 β 细胞命运的分子机制及影响胰腺上皮细胞身份的因素的深入研究,将会为胰腺上皮细胞重编为 β 细胞提供新的线索。

参 考 文 献

- [1] Avrahami D, Kaestner KH. Epigenetic regulation of pancreas development and function[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(6): 693-700.
- [2] Gregg BE, Moore PC, Demozay D, et al. Formation of a human beta-cell population within pancreatic islets is set early in life [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3197-3206.
- [3] Caballero F, Siniakowicz K, Hollister-Lock J, et al. Birth and death of human beta-cells in pancreases from cadaver donors, autopsies, surgical specimens, and islets transplanted into mice [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(2): 139-151.
- [4] Gargani S, Thevenet J, Yuan JE, et al. Adaptive changes of human islets to an obesogenic environment in the mouse [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(2): 350-358.
- [5] Levitt HE, Cyphert TJ, Pascoe JL, et al. Glucose stimulates human beta cell replication *in vivo* in islets transplanted into NOD-severe combined immunodeficiency (SCID) mice [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(3): 572-582.
- [6] Porat S, Weinberg-Corem N, Tornovsky-Babaey S, et al. Control of pancreatic beta cell regeneration by glucose metabolism [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 440-449.
- [7] Stolovich-Rain M, Hija A, Grimsby J, et al. Pancreatic beta cells in very old mice retain capacity for compensatory proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(33): 27407-27414.
- [8] Criscimanna A, Speicher JA, Houshmand G, et al. Duct cells contribute to regeneration of endocrine and acinar cells following pancreatic damage in adult mice [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1451-1462, 1462.e1-6.
- [9] Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, et al. Predominance of beta-cell neogenesis rather than replication in humans with an impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5): 2053-2061.
- [10] Rankin MM, Wilbur CJ, Rak K, et al. beta-Cells are not generated in pancreatic duct ligation-induced injury in adult mice [J]. *Diabetes*, 2013, 62(5): 1634-1645.
- [11] Pan FC, Bankaitis ED, Boyer D, et al. Spatiotemporal patterns of multipotentiality in Ptf1a-expressing cells during pancreas organogenesis and injury-induced facultative restoration [J]. *Development*, 2013, 140(4): 751-764.
- [12] Yu L, Luo JX, Wei JL, et al. Insulin-producing acinar cells in adult human pancreas [J]. *Pancreas*, 2014, 43(4): 592-596.
- [13] Baeyens L, Lemper M, Leuckx G, et al. Transient cytokine treatment induces acinar cell reprogramming and regenerates functional beta cell mass in diabetic mice [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(1): 76-83.
- [14] Bramswig NC, Everett LJ, Schug J, et al. Epigenomic plasticity enables human pancreatic alpha to beta cell reprogramming [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1275-1284.
- [15] Yang YP, Thorel F, Boyer DF, et al. Context-specific alpha-to-beta-cell reprogramming by forced Pdx1 expression [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(16): 1680-1685.
- [16] Al-Hasani K, Pfeifer A, Courtney M, et al. Adult duct-lining cells can reprogram into beta-like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes [J]. *Dev Cell*, 2013, 26(1): 86-100.
- [17] Thorel F, Nepote V, Avril I, et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss [J]. *Nature*, 2010, 464(7292): 1149-1154.
- [18] Saisho Y, Manesso E, Butler AE, et al. Ongoing beta-cell turnover in adult nonhuman primates is not adaptively increased in streptozotocin-induced diabetes [J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 848-856.
- [19] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure [J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1223-1234.
- [20] White MG, Marshall HL, Rigby R, et al. Expression of mesenchymal and α -cell phenotypic markers in islet β -cells in recently diagnosed diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3818-3820.
- [21] Fiori JL, Shin YK, Kim W, et al. Resveratrol prevents beta-cell dedifferentiation in nonhuman primates given a high-fat/high-sugar diet [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3500-3513.
- [22] Weir GC, Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. beta-cell dedifferentiation in diabetes is important, but what is it? [J]. *Islets*, 2013, 5(5): 233-237.
- [23] Wang Z, York NW, Nichols CG, et al. Pancreatic beta cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 872-882.

(收稿日期: 2014-10-23)