

· 综述 ·

胰岛 β 细胞再生治疗糖尿病的研究进展

申其玲 李春君

【摘要】 胰岛 β 细胞功能进行性衰退及胰岛素抵抗是导致糖尿病发生、发展的主要原因。胰岛移植及人胚胎干细胞移植是一种治疗糖尿病的有效方法,但因供体来源缺乏、免疫排斥及癌变等问题限制了其在临床上的应用。内源性胰岛 β 细胞再生为糖尿病治疗提供了新思路。目前常见的内源性再生方法有 β 细胞自我复制、成体干细胞及胚胎干细胞诱导分化为胰岛素阳性细胞、终末分化细胞转分化为胰岛素分泌细胞。

【关键词】 糖尿病; β 细胞再生; 复制; 新生; 转分化

基金项目: 天津市科技基金项目(2015KZ092)

Research progress of islet β cell regeneration in the treatment of diabetes Shen Qiling, Li Chunjun.
Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Disease, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Li Chunjun, Email: li_chunjun@126.com

【Abstract】 Progressive function failure of islet β cells and insulin resistance are the main causes of the occurrence and development of diabetes mellitus. Islet transplantation and human embryonic stem cell transplantation are effective methods for the treatment of diabetes. However, the lack of donor sources, immune rejection and canceration limit their clinical applications. The regeneration of endogenous islet β cells provides a new way to treat diabetes. At present, common methods of endogenous regeneration include self-replication of β cells, differentiation of adult stem cells and embryonic stem cells into insulin-positive cells, and differentiation of terminal differentiated cells into insulin-secreting cells.

【Key words】 Diabetes mellitus; β cell regeneration; Replication; Neogenesis; Transdifferentiation

Fund program: Tianjin Science and Technology Fund Projects of China(2015KZ092)

胰岛 β 细胞通过分泌胰岛素维持血糖稳态,此功能在机体内分泌代谢调节中发挥重要作用。而胰岛 β 细胞功能受损和数量减少是糖尿病病理生理机制的中心环节。因此,理论上而言,阻止或逆转胰岛 β 细胞数量减少和功能进行性丧失,促进 β 细胞再生,应该能够“治愈”糖尿病。然而,现有降糖药物并不能阻止胰岛 β 细胞功能的进行性下降。传统观念认为,胰岛细胞是不能再分化的终末期细胞,这使糖尿病再生治疗的研究裹足不前。但随后有研究发现,胰岛细胞在一些特殊的条件下,如短期高糖状态、妊娠、胰岛素抵抗等情况下仍能增殖、分化。目前主要有两个恢复功能性胰岛 β 细胞数量的方

法:(1)替代治疗,包括胰岛移植和人胚胎干细胞移植。(2)内源性再生。但因胰腺供体来源不足、移植后胰岛死亡及免疫排斥反应等因素限制了胰岛移植在临床上的应用,同样人胚胎干细胞移植也存在免疫排斥反应和癌变等问题而限制了其临床应用。因此,近年有关内源性胰岛 β 细胞再生成为研究热点。本文定义胰岛 β 细胞再生为胰岛 β 细胞的新形成,包括 β 细胞的增殖、新生、转分化。

1 促进胰岛 β 细胞增殖的相关机制

β 细胞的自我复制是胰岛 β 细胞再生的重要方式之一。以前的观念认为, β 细胞在胎儿和幼年时仍保留有一定的增殖能力,随着年龄的增长, β 细胞的这种增殖能力逐渐下降,成年后 β 细胞的增殖能力已降至很低。但在部分胰腺切除术构建的胰腺再生动物模型中发现,成年动物的胰腺仍有再生能力,可以形成新的胰腺小叶,并且剩余的 β 细胞及腺泡细胞的增殖能力增强,同时观察到胰腺导管细胞的

增殖,随后形成新的胰腺小叶^[1]。但有研究表明,12 月龄实验动物胰腺导管的可塑性已丧失^[2]。

现已在动物研究中发现多种因子可以促进 β 细胞增殖,如胰岛 β 细胞增殖而不是再生需要转录因子叉头框 M1 (Forkhead Box M1, FoxM1) 参与^[3]。2013 年 Zhou 等^[4] 研究发现,随着小鼠年龄的增长,Zeste 基因增强子同源物 (Ezh2) 表达减少,随后组蛋白-赖氨酸甲基转移酶也减少,导致对 p16Ink4a 基因的抑制作用减弱,从而使 β 细胞复制受抑制。在高脂饮食诱导的糖尿病小鼠中发现,红景天甙可以通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路,增加胰岛 β 细胞的复制^[5]。

在人群试验中也发现很多促进 β 细胞增殖的物质,包括 WS6 (通过调节 Erb3 结合蛋白-1 和核因子- κ B 抑制因子激酶激酶通路诱导 β 细胞增殖)^[6]、GNF7156 和 GNF4877 (糖原合酶激酶-3 β 和双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶的抑制剂)^[7]、osteoprotegerin 和 denosumab (核因子- κ B 受体活化因子配体抑制剂)^[8]、Serp1B1 (蛋白酶抑制剂)^[9]。Dai 等^[10] 研究发现,在被移植于小鼠体内的青年人的胰岛中,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (如 exendin-4) 可以通过作用于活化 T 细胞核因子 1 (NFATC1)、FOX M1 和细胞周期蛋白 A1 (CCNA1) 基因,促进胰岛 β 细胞的增殖^[10]。

2 促进干细胞或祖细胞分化为胰岛 β 细胞的相关分子

干细胞或祖细胞具有独特的生物学特性,具有自我更新的能力及分化成其他类型细胞的潜能,并在特定的条件下能诱导分化为胰岛素分泌细胞。研究发现,大鼠 95% 胰腺切除术后应用胃泌素可以诱导胰腺导管细胞的去分化,并使其表达胰腺发育相关基因神经元素 3 (Ngn3) 及胰岛 β 细胞特异性转录因子 Nk 同源异形盒基因家族 6.1 (Nkx6.1),使 β 细胞的数量增多^[11]。另有研究发现,成纤维细胞生长因子-2b 和人胎盘催乳素 (h-PL) 共同调节关键性内分泌基因,诱导导管细胞及胰腺非内分泌细胞去分化并再分化为胰岛素分泌细胞^[12]。肿瘤坏死因子 (TNF) 样弱凋亡因子 (TWEAK) 是 1997 年由 Chicchepartiche 等发现的一种新的 TNF 超家族成员,它是一种 II 型跨膜蛋白。TWEAK 的组织分布较广泛,具有多种生物学功能,包括诱导细胞凋亡,参与炎症反应、调节免疫、调节血管内皮细胞的生成等。在健康成年小鼠中用细胞谱系示踪技术发现,TWEAK 作用于 Fn14 受体,介导胰腺导管上皮细胞来源的胰岛 β 细胞再生^[13]。Ghaye 等^[14] 在斑马鱼研

究中发现,Nkx6.1 阳性的胰腺祖细胞可以分化为 β 细胞。

腺泡中心细胞 (CACs) 是一种存在于终末胰腺导管与腺泡细胞交界处的特殊类型细胞。已证明斑马鱼中 CACs 是一种祖细胞,并且发现视黄酸信号通路和 Notch 信号通路的共同下游分子 sox9b 调节 CACs 的分化^[15]。另有研究发现,在中度高血糖的状态下,sox9 阳性的导管细胞可以被诱导成胰岛 β 细胞,并且低剂量的胃泌素和表皮生长因子可以促进 sox9 阳性导管细胞分化成 β 细胞缓解糖尿病^[16]。

3 非胰岛素分泌细胞转分化为胰岛素分泌细胞

在葡萄糖灌注和导管结扎大鼠的模型中,都发现胰腺腺泡细胞可以转分化为胰岛 β 细胞,但转化效率比较低。研究表明,表皮生长因子可以激活细胞外信号调节激酶信号通路,使小鼠和人来源的胰腺腺泡细胞高效的转分化为胰岛 β 细胞^[17]。胰-十二指肠同源盒因子 (Pdx) 1 又称胰岛素启动因子,在胰腺发育中有重要作用,是胰腺发育的重要转录因子之一。最近有研究表明,诱导腺泡细胞表达 Pdx1,可以使腺泡细胞去分化为内分泌前体细胞,然后再分化为产生胰岛素的 β 细胞、产生生长抑素的 δ 细胞和产生胰多肽的 γ 细胞,而且诱导腺泡表达 Pdx1 转分化为其他细胞的机制涉及 miRNA^[18]。胰岛 α 细胞和 β 细胞在表观遗传特性上相似,表达的转录因子配对盒 4 (Pax4)、胰岛因子 1 (Isl1) 等也类似,并且在某些激素相关元件中也有共同点。Arx 蛋白是一种核转录因子,在胰腺中也有表达且对其发育进程具有重要的调控作用。内源性 Arx 主要分布在细胞核,当细胞进入分化状态时,Arx 逐渐出核并主要分布在细胞质中。Courtney 等^[19] 在动物研究中发现,当胰岛 α 细胞中的 Arx 失活时,可以持续动员导管前体细胞分化为 α 细胞并转化为 β 样细胞,即使缺失 Pax4 也不影响该过程,说明 Arx 是 α 细胞介导的 β 样细胞再生的主要触发者。研究发现,抗疟疾药物青蒿素 (Artemisinins) 可以使转录因子 Arx 由细胞核转到细胞质,使 Arx 保持 α 细胞特性的作用被抑制,并稳定桥尾蛋白 (Gephyrin),而桥尾蛋白可以加强 γ -氨基丁酸受体的信号,诱导 α 细胞转分化为 β 细胞^[20-21]。但青蒿素的衍生物蒿甲醚却不具有刺激 α 细胞转化为 β 细胞的作用^[22]。有趣的是,有动物研究发现,通过食物补充 γ -氨基丁酸也可以刺激 α 细胞介导的 β 样细胞再生^[23]。在胰腺形成过程中,转录因子 Pax4 对胰岛 α 和 β 细胞的分化也很重要。Zhang 等^[16] 在动物研究中发现,异位表达 Pax4 基因可以诱导 α 细胞转化为 β 细胞。Pax4 介

导的 α 细胞向 β 细胞转化过程中,胰腺导管前体细胞可以持续被动员,并形成上皮细胞间质过渡态,重新表达 Ngn3 基因,最后分化为胰高血糖素和胰岛素双表达的细胞^[24]。另有学者研究发现,在 Ngn3 阳性内分泌前体细胞中表达 Pdx1 可以使 α 细胞转化为 β 细胞,并且 Mafa + Pdx1 对于使 Ngn3 阳性内分泌前体细胞分化为 β 细胞的作用比单一 Pdx1 诱导的作用强,且也可以使 α 细胞转分化为 β 细胞^[25]。

在人胚发育过程中,前肠尾端腹侧靠近卵黄囊管处内胚层增厚称肝憩室,即肝和胆道的原基;同时前肠尾侧端内胚层增厚形成胰的原基。多项研究表明,小鼠静脉注射携带 Pdx1、神经分化因子 (NeuroD)、Ngn3、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 A (MafA)、Pax4 基因的腺病毒可以让肝细胞转化为胰岛 β 样细胞并减轻由链脲佐菌素诱导形成的糖尿病^[26]。

其他可以转化为胰岛 β 细胞的还有成纤维细胞、肌细胞、角质细胞、胃肠道细胞、神经细胞、胆管细胞等。在胰岛 β 细胞的生长、发育过程中,转录因子 Pdx1、NeuroD、Ngn3、MafA、Pax4 发挥重要作用,上述大部分细胞可以通过基因转导的方式表达上述转录因子,进而转化为胰岛 β 细胞^[27]。

综上所述,胰岛 β 细胞可以通过各种生物因子或信号通路加强自我增殖,补充 β 细胞数量,也可以通过基因诱导某些因子的表达,或抑制一些因子的表达,使干细胞或祖细胞及非胰岛素分泌细胞分化或转分化为胰岛素阳性细胞。现在对于胰岛 β 细胞再生的研究已取得不少成就,但这些研究尚不成熟,且现在的研究大多以小鼠为研究对象,人类体内是否有相同的内源性再生方式还有待进一步探究。在胰岛 β 细胞再生形成新的 β 细胞后,这些细胞是否对血糖变化产生相应的反应,并产生足够的、有功能的胰岛素也是不清楚的,而且在胰岛 β 细胞再生的过程中,是否还有其他不良反应如是否会增加肿瘤风险等问题同样是未知的。相信随着研究的深入,胰岛 β 细胞再生治疗将会为糖尿病患者带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Li WC, Rukstalis JM, Nishimura W, et al. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats [J]. J Cell Sci, 2010, 123 (Pt 16): 2792-2802. DOI: 10.1242/jcs.065268.
- [2] Téllez N, Vilaseca M, Martí Y, et al. β -Cell dedifferentiation, reduced duct cell plasticity, and impaired β -cell mass regeneration in middle-aged rats [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 311 (3): E554-E563. DOI: 10.1152/ajpendo.00502.2015.
- [3] Ackermann Misfeldt A, Costa RH, Gannon M. Beta-cell proliferation, but not neogenesis, following 60% partial pancreatectomy is impaired in the absence of FoxM1 [J]. Diabetes, 2008, 57 (11): 3069-3077. DOI: 10.2337/db08-0878.
- [4] Zhou JX, Dhawan S, Fu H, et al. Combined modulation of polycomb and trithorax genes rejuvenates β cell replication [J]. J Clin Invest, 2013, 123 (11): 4849-4858. DOI: 10.1172/JCI69468.
- [5] Ju L, Wen X, Wang C, et al. Salidroside, a natural antioxidant, improves β -cell survival and function via activating AMPK pathway [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 749. DOI: 10.3389/fphar.2017.00749.
- [6] Shen W, Tremblay MS, Deshmukh VA, et al. Small-molecule inducer of β cell proliferation identified by high-throughput screening [J]. J Am Chem Soc, 2013, 135 (5): 1669-1672. DOI: 10.1021/ja309304m.
- [7] Shen W, Taylor B, Jin Q, et al. Inhibition of DYRK1A and GSK3B induces human β -cell proliferation [J]. Nat Commun, 2015, 6: 8372. DOI: 10.1038/ncomms9372.
- [8] Kondegowda NG, Fenutria R, Pollack IR, et al. Osteoprotegerin and denosumab stimulate human beta cell proliferation through inhibition of the receptor activator of NF- κ B ligand pathway [J]. Cell Metab, 2015, 22 (1): 77-85. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.021.
- [9] El Ouaamari A, Dirice E, Gedeon N, et al. SerpinB1 promotes pancreatic β cell proliferation [J]. Cell Metab, 2016, 23 (1): 194-205. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.001.
- [10] Dai C, Hang Y, Shostak A, et al. Age-dependent human β cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling [J]. J Clin Invest, 2017, 127 (10): 3835-3844. DOI: 10.1172/JCI91761.
- [11] Téllez N, Montanya E. Gastrin induces ductal cell dedifferentiation and β -cell neogenesis after 90% pancreatectomy [J]. J Endocrinol, 2014, 223 (1): 67-78. DOI: 10.1530/JOE-14-0222.
- [12] Donadel G, Pastore D, Della-Morte D, et al. FGF-2b and h-PL transform duct and non-endocrine human pancreatic cells into endocrine insulin secreting cells by modulating differentiating genes [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (11): pii: E2234. DOI: 10.3390/ijms18112234.
- [13] Wu F, Guo L, Jakubowski A, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) promotes beta cell neogenesis from pancreatic ductal epithelium in adult mice [J]. PLoS One, 2013, 8 (8): e72132. DOI: 10.1371/journal.pone.0072132.
- [14] Ghaye AP, Bergemann D, Tarifeño-Saldivia E, et al. Progenitor potential of nkx6.1-expressing cells throughout zebrafish life and during beta cell regeneration [J]. JPBMC Biol, 2015, 13: 70. DOI: 10.1186/s12915-015-0179-4.
- [15] Huang W, Beer RL, Delaspre F, et al. Sox9b is a mediator of retinoic acid signaling restricting endocrine progenitor differentiation [J]. Dev Biol, 2016, 418 (1): 28-39. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.08.019.
- [16] Zhang Y, Fava GE, Wang H, et al. PAX4 gene transfer induces α -to- β cell phenotypic conversion and confers therapeutic benefits

- for diabetes treatment [J]. *Mol Ther*, 2016, 24 (2): 251-260. DOI:10.1038/mt.2015.181.
- [17] 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. DOI:10.1038/nbt.2747.
- [18] Teichenne J, Morro M, Casellas A, et al. Identification of miRNAs involved in reprogramming acinar cells into insulin producing cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0145116. DOI: 10.1371/journal.pone.0145116.
- [19] Courtney M, Gjernes E, Druelle N, et al. The inactivation of Arx in pancreatic α -cells triggers their neogenesis and conversion into functional β -like cells [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9 (10): e1003934. DOI:10.1371/journal.pgen.1003934.
- [20] Li J, Casteels T, Frogne T, et al. Artemisinins target GABAA receptor signaling and impair α cell identity [J]. *Cell*, 2017, 168 (1-2): 86-100. e15. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.010.
- [21] 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.
- [22] van der Meulen T, Lee S, Noordeeloos 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.
- [23] Napolitano T, Avolio F, Vieira A, et al. GABA signaling stimulates α -cell-mediated β -like cell neogenesis [J]. *Commun Integr Biol*, 2017, 10 (3): e1300215. DOI: 10.1080/19420889.2017.1300215.
- [24] Al-Hasani K, Pfeifer A, Courtney M, et al. Adult duct-lining cells can reprogram into β -like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes [J]. *Dev Cell*, 2013, 26 (1): 86-100. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.05.018.
- [25] Matsuoka TA, Kawashima S, Miyatsuka T, et al. MafA enables Pdx1 to effectively convert pancreatic islet progenitors and committed islet α -cells into β -cells *in vivo* [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (5): 1293-1300. DOI:10.2337/db16-0887.
- [26] Tang DQ, Shun L, Koya V, et al. Genetically reprogrammed, liver-derived insulin-producing cells are glucose-responsive, but susceptible to autoimmune destruction in settings of murine model of type 1 diabetes [J]. *Am J Transl Res*, 2013, 5 (2): 184-199.
- [27] 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.

(收稿日期:2017-11-29)

(上接第 256 页)

- [16] Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data [J]. *J Nutr*, 2007, 137 (11 Suppl): 2547S-2551S.
- [17] 张秀英, 韩学尧, 陈颖丽, 等. 阿卡波糖对糖尿病前期患者肠道菌群的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4 (增刊): 31-32.
- [18] 肖党生, 王招娣, 杨云梅, 等. 糖尿病患者肠道菌群研究 [J]. *中国微生物学杂志*, 2006, 18 (4): 275-276. DOI:10.3969/j.issn.1005-376X.2006.04.006.
- [19] Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes*, 2015, 7 (5): 729-739. DOI:10.1111/1753-0407.12232.
- [20] 刘海霞, 李晶, 刘奔, 等. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者粪便中双歧杆菌数量的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27 (11): 47-50. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.11.015.
- [21] 徐杰, 苏本利, 关玉峰, 等. 阿卡波糖对糖尿病患者肠道双歧杆菌的影响 [J]. *中国医学创新*, 2013, (9): 37-38. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2013.09.018.
- [22] Weaver GA, Tangel CT, Krause JA, et al. Acarbose enhances human colonic butyrate production [J]. *J Nutr*, 1997, 127 (5): 717-723. DOI:10.1093/jn/127.5.717.
- [23] 吕庆国, 李益, 童南伟. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者体重的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52 (12): 1079-1081. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.12.024.
- [24] Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (7): 2365-2370. DOI:10.1073/pnas.0812600106.
- [25] Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (12): 3049-3057. DOI:10.2337/db10-0253.
- [26] Kong LC, Tap J, Aron-Wisniewsky J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98 (1): 16-24. DOI:10.3945/ajcn.113.058743.
- [27] Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13 (6): 514-522. DOI:10.1038/tpj.2012.43.
- [28] Pallega A, Kashani A, Allin KH, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota [J]. *Genome Med*, 2016, 8 (1): 67. DOI:10.1186/s13073-016-0312-1.
- [29] Murphy R, Tsai P, Jüllig M, et al. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission [J]. *Obes Surg*, 2017, 27 (4): 917-925. DOI:10.1007/s11695-016-2399-2.

(收稿日期:2017-10-18)