

· 综述 ·

胰岛 β 细胞去分化、再分化与转分化的调控与功能胡欣¹ 韦晓² 孙胜禄³ 陈煜² 刘超¹¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028; ²江苏省中医药研究院癯病证治重点研究室, 南京 210028; ³南京中医药大学附属中西医结合医院放射科 210028

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfm.cn

【摘要】 胰岛 β 细胞功能衰竭是 2 型糖尿病 (T2DM) 发生及进展的中心环节, β 细胞去分化可能是导致 β 细胞数量下降及功能障碍的核心机制。预防 β 细胞去分化和 (或) 促进去分化细胞再分化为 β 细胞是 T2DM 治疗的关键策略。通过诱导胚胎干细胞或多潜能干细胞分化或 β 细胞增殖、再分化及转分化可促进 β 细胞数量或体积的增加。深入理解 β 细胞去分化、再分化及转分化的调控过程有助于维持 β 细胞稳态, 从而为 T2DM 的治疗提供新思路。

【关键词】 胰岛 β 细胞功能; 去分化; 再分化; 转分化

基金项目: 江苏省中医药领军人才 (SLJ0209); 国家自然科学基金 (81800756)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201026-10030

Regulation and function of β cell dedifferentiation, redifferentiation and transdifferentiation Hu

Xin¹, Wei Xiao², Sun Shenglu³, Chen Yu², Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Key Laboratory of TCM Syndrome & Treatment of Yingbing of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ³Department of Radiology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn

【Abstract】 β cell failure plays a crucial role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, and β cell dedifferentiation has been shown to be one of the main causes leading to decreased β cell mass and β cell dysfunction. Preventing β cell dedifferentiation and (or) increasing β cell redifferentiation is a critical way in the management of diabetes. Increased β -cell mass or volume could be achieved via differentiation of embryonic stem (ES) cells or pluripotent stem cells or through β -cell renewal, including proliferation, redifferentiation, and transdifferentiation. Understanding pancreatic β -cell dedifferentiation, dedifferentiation and transdifferentiation could provide important information on developing effective strategies to cure diabetes.

【Keywords】 β cell function; Dedifferentiation; Redifferentiation; Transdifferentiation

Fund program: Leading Talents of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province (SLJ0209); National Natural Science Foundation of China (81800756)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201026-10030

胰岛 β 细胞功能障碍与胰岛素抵抗是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的重要发病机制。既往研究认为, 胰岛 β 细胞数量减少是引起胰岛功能障碍的主要原因, 而 β 细胞凋亡增加则是导致 β 细胞数量下降的关键因素。然而, 2017 年班廷奖得主 Accili 教授指出, 糖尿病动物模型的胰岛 β 细

胞发生去分化, 继而失去胰岛素分泌功能, 并转化为具有多向分化潜能的内分泌前体细胞, 最终造成功能性成熟 β 细胞数量减少^[1]。因此, 胰岛 β 细胞功能衰竭的主要原因是胰岛 β 细胞去分化而非凋亡。

改善胰岛 β 细胞功能和 (或) 增加 β 细胞数量是当前糖尿病领域的研究重点之一。目前, 恢复功

能性 β 细胞数量的策略如下: (1) 将胚胎干细胞/诱导性多潜能干细胞在体外诱导分化为胰岛素分泌细胞后进行细胞移植。(2) 内源性细胞的转分化。(3) 诱导内源性 β 细胞再生, 包括通过药物或物理/化学方法促进 β 细胞增殖、再分化或抑制 β 细胞去分化^[2]。所以, 深入理解胰岛 β 细胞去分化、转分化及再分化的调控过程将有助于恢复 β 细胞稳态平衡, 从而为糖尿病的治疗提供新思路。

1 胰岛 β 细胞去分化

胰岛 β 细胞去分化是指基因表达及结构和功能蛋白的变化引起胰岛 β 细胞的表型发生改变, 促使已经分化或部分分化成熟的正常胰岛 β 细胞反向褪去成熟细胞的特征, 进而丧失部分或全部胰岛素分泌功能。 β 细胞去分化包括以下特征: (1) β 细胞内高表达基因下调, 如关键转录因子、胰岛素、糖代谢相关基因与蛋白质加工及分泌相关基因。(2) 内分泌前体细胞基因上调。(3) 成熟 β 细胞表达量极低或表达缺失基因的上调或出现。上述变化最终导致 β 细胞关键特征消失, 进而呈现胰岛素分泌障碍。近年来, 胰岛 β 细胞去分化被认为是胰岛 β 细胞功能衰竭的核心机制。

相比于其他终末分化细胞, 胰岛 β 细胞具备较高的可塑性, 在特定的病理生理条件下可发生去分化, 而 β 细胞特征的维持依赖于多种转录因子的调控^[3]。叉头盒 O1 (fork head box O1, FoxO1) 敲除的 β 细胞在老化或多胎条件下缺乏 β 细胞特异性基因表达, 神经元素 (neurogenin 3, Ngn3)、Y 染色体性别区相关 HMG 盒转录因子 9、八聚体结合转录因子 (octamer-binding transcription factor, Oct4)、L-Myc 等胰腺祖细胞标志物表达增加^[1]。胰十二指肠同源盒因子 1 (pancreatic and duodenal homeobox factor 1, Pdx1) 可同时上调 β 细胞身份相关基因与抑制 α 细胞身份相关基因, 在调控 β 细胞特征方面发挥至关重要的作用^[4]。深入探索诱发胰岛 β 去分化的因素、 β 细胞身份的调控机制与改善 β 细胞去分化的治疗有助于维持 β 细胞的数量及功能。

β 细胞去分化是 β 细胞功能衰竭的中心环节。在糖尿病状态下, β 细胞发生去分化而回归祖细胞样状态。2012 年, Accili 团队首次揭示了 β 细胞去分化是糖尿病发病机制中的关键环节, 其在 FoxO1

敲除小鼠上观察到 β 细胞特异性转录因子 Pdx1、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 (v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue, Maf) A、Nk6 转录因子相关 1 (NK6 homeobox, Nkx6.1) 及葡萄糖转运蛋白 2 表达下降, 而胰腺祖细胞标志物 Ngn3、Oct4、Nanog 等表达增加, 胰岛 β 细胞发生去分化, 反向褪去成熟细胞的特征, 继而返至内分泌前体细胞状态, 并可向 α 细胞、PP 细胞等其他内分泌细胞转分化^[1]。另外, ATP 敏感性钾通道亚单位 Kir6.2 基因突变所致的糖尿病小鼠胰岛 β 细胞内胰岛素基因表达下降, 内分泌前体细胞标志物 Ngn3 表达显著上升, 提示胰岛 β 细胞发生去分化而回归为多潜能祖细胞^[5]。Tersey 等^[6]采用乙醛脱氢酶家族 1-A3 及 FoxO1 抗体对高脂饲养小鼠胰腺进行免疫染色发现, 胰岛 β 细胞发生了去分化, 其结果进一步证实了肥胖与 β 细胞去分化密切关联。除了动物研究外, T2DM 患者的胰岛 β 细胞亦存在去分化现象。2016 年, Cinti 等^[7]对 15 例 T2DM 患者及 15 例非糖尿病器官捐献者的胰腺组织进行研究的结果显示, T2DM 患者胰岛 β 细胞去分化, 而且转变为 α 及 δ 样细胞, 胰岛 β 细胞去分化程度愈高, 胰岛素分泌功能愈加低下。新近研究表明, T2DM 患者 β 细胞内 Pdx1、MafA、MafB 及 Nkx6.1 表达水平降低, 提示 T2DM 病程中 β 细胞去分化与 β 细胞特征缺失紧密联系^[8]。

2 胰岛 β 细胞再分化

尽管近年来胰岛或 β 细胞移植的成功率大幅提高, 但其来源的短缺仍是限制该方案治疗胰岛素依赖型糖尿病的主要原因。再者, 移植的胰岛/ β 细胞可能随时间推移而逐渐失去功能。此外, 对胰岛 β 细胞进行体外扩增虽能增大胰岛素阳性细胞的体积, 但体内移植后扩增的 β 细胞功能往往丧失。因此, 探寻获得功能性 β 细胞的方法对糖尿病治疗至关重要。迄今, β 细胞的替代方案有两种: (1) 胚胎干细胞或诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 分化。(2) 促进 β 细胞增殖、再分化和/或转分化以诱导内源性 β 细胞再生^[9-10]。

再分化指的是去分化的内分泌前体细胞重新分化为功能成熟的胰岛 β 细胞。促进 β 细胞再分化对获得功能性胰岛 β 细胞尤为重要。然而, 提高干

细胞衍生的 β 样 (β -cell-derived, BCD) 细胞的再分化至少存在 3 大障碍。首先,增殖的 BCD 细胞在体内合成释放胰岛素的效能远低于源于健康胰岛的细胞。其次,体外增殖的 β 细胞易于发生去分化而引起 β 细胞功能丧失。将培养基内的血清移除可诱导 BCD 细胞再分化,但将其移植至小鼠体内时,这些细胞则无法维持 β 细胞的成熟特征。此外,体外增殖的 BCD 细胞结构与健康胰岛 β 细胞的结构有所不同。深刻理解 β 细胞再分化的调控机制将有助于为功能性胰岛 β 细胞的替代治疗提供新策略。

现已发现 Notch 与 Wnt 信号通路参与了 β 细胞再分化的调控过程。激活 Notch 信号通路可诱导 β 细胞增殖及去分化,而利用 shRNA 抑制 Notch 信号效应因子 Hes 家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1 的表达,可明显降低胰岛 β 细胞的增殖与去分化,促进 β 细胞恢复功能性成熟状态,这揭示了 Notch 信号通路可能是调控胰岛 β 细胞再分化的潜在靶点^[11]。此外, Wnt 信号通路被证实参与 β 细胞的增殖与分化过程。Lenz 等^[12] 采用 shRNA 抑制 β -联蛋白的表达导致 BCD 细胞生长停滞及再分化,进而证明了 BCD 细胞去分化与 β -联蛋白入核及 Wnt 信号通路激活密切相关。更为关键的是,同时抑制 Wnt 及 Notch 信号通路对 β 细胞再分化具有协同作用,提示抑制 Wnt 及 Notch 信号通路可能是功能性 β 细胞再生的有效手段^[13]。

3 胰岛 β 细胞转分化

转分化被定义为已分化细胞经去分化后再分化成另一种细胞的变化过程。尽管胰腺干细胞是否存在仍有争议,但通过转分化以重新形成功能性成熟的 β 细胞已受到广泛关注。转分化是一种具有广阔前景的内源性 β 细胞再生策略,其安全性显著优于胰岛/ β 细胞移植。转分化的细胞类型、相关因子及其临床适用性已成为胰腺 β 细胞转分化研究中亟需回答的关键问题。

3.1 胰岛内 α 细胞与 β 细胞的转分化 在特定条件下,胰岛 β 细胞与 α 细胞之间可发生转分化。胰腺导管结扎术 (pancreatic duct ligation, PDL) 及部分胰腺切除术不仅可促使小鼠胰岛内 α 细胞转分化为 β 细胞,亦可诱导腺管细胞及腺泡细胞发生转分化^[14]。Thorel 等^[15] 通过谱系追踪试验证实,在白喉

毒素条件性诱发 β 细胞几乎完全耗竭时,胰岛内 α 细胞可发生转分化为 β 细胞。在过表达 Pdx1 及 MafA 的人胰岛 α 细胞中亦可观察到向 β 细胞转分化的现象^[16]。胰腺 β 细胞特异性敲除 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, Dnmt) 3a 或 Nk2 转录因子相关 2 (NK2 homeobox, Nkx2.2) 突变可导致 β 细胞转分化为 α 细胞,这依赖于 α 细胞特异性转录因子无芒相关同源框蛋白 (aristaless-related homeobox protein, Arx)^[17]。Chakravarthy 等^[18] 揭示了 Dnmt1 及 Arx 维持 α 细胞特性的调控作用,而 Dnmt1 及 Arx 缺失可诱发胰腺 α 细胞向功能性 β 细胞转化。Lu 等^[19] 利用激活及抑制胰岛素样生长因子信号通路证实,胰岛素样生长因子结合蛋白 1 通过增强 α 细胞向 β 细胞的转分化过程,从而促进胰岛 β 细胞再生。Parajuli 等^[20] 的最新研究发现,配对盒同源基因 (paired boxed, Pax) 4 不仅可提高胰岛 β 细胞存活率,而且能够诱导 α 细胞向 β 细胞转分化。

迄今,业已发现个别药物可促进 α 细胞转分化为 β 细胞。胰高血糖素样肽-1 可促进小鼠胰岛内 α 细胞向 β 细胞的转化^[10]。Tanday 等^[21] 对转基因小鼠的胰岛 β 细胞进行谱系追踪试验表明,利拉鲁肽可促使 α 细胞向 β 细胞发生转分化。在 β 细胞严重缺乏的情况下,胆囊收缩素类似物雨蛙素可诱导 α 细胞向 β 细胞转化,然后再转分化为 δ 细胞,由此可见,雨蛙素在胰岛 β 细胞的转分化过程中具有促进作用^[22]。Li 等^[23] 的研究结果显示,青蒿素或 γ -氨基丁酸能够改变人或小鼠胰岛 α 细胞的特征并促进 α 细胞转分化为 β 细胞。然而,近期研究表明,长期应用青蒿琥酯或 γ -氨基丁酸无法促使 α 细胞向 β 细胞转化^[24-25]。

值得注意的是, α 细胞向 β 细胞转化不仅是 β 细胞再生的关键来源,同时亦是减少 α 细胞数量的潜在策略。而这对于维持胰岛内 β 细胞与 α 细胞数量的平衡具有重要意义。由此可见,探寻促进 α 细胞向 β 细胞转分化的关键靶点仍是今后糖尿病治疗的重要方向。

3.2 导管细胞、腺泡细胞、肝细胞转分化为 β 细胞 通过上调胰岛 β 细胞特异性转录因子的表达与改变特定信号通路,可诱导腺泡细胞、导管细胞及肝细胞转分化为类胰岛 β 样细胞,提高胰岛素的合成和

分泌,进而为糖尿病的治疗提供新思路。

在胰腺损伤的前提下,导管细胞可转分化为 β 细胞。在 PDL 大鼠及小鼠模型中, β 细胞可由导管细胞转分化生成,而重新编码的导管细胞可作为慢性胰腺炎及 1 型糖尿病中 β 细胞的新来源^[26]。在小鼠胰腺导管中注射促炎性细胞因子可激活 Ngn3 的表达,进而促进胰腺导管细胞转化为 β 细胞^[27]。在高糖培养基中加入激活素 A 及艾塞那肽或短期暴露于胰岛新生相关蛋白时,导管细胞可转分化为功能性成熟的胰岛素阳性 β 细胞^[28-29]。此外, Ngn3、MafA 及 Pdx1 的表达可促使小鼠导管细胞转化为 β 样细胞,但在人导管细胞却未观察到类似现象,提示转化过程可能因物种及细胞类型而有所差异^[30]。然而, Pax6、Ngn3、MafA 及 Pdx1 共表达时,人腺泡细胞可转化为 β 细胞,提示 Pax6 是人导管细胞重新编码为 β 细胞的关键因素^[31]。

由于腺泡细胞在胰腺组织中的占比最高且其具有高度可塑性,故可作为胰岛 β 细胞的潜在来源。过表达 β 细胞转录因子可诱导腺泡细胞向 β 细胞转化。Zhou 等^[29]发现,胰腺内注射编码 Pdx1、Ngn3 及 MafA 的腺病毒可促使腺泡细胞转化为功能性 β 细胞。Baeyens 等^[32]的研究资料显示,表皮生长因子及睫状神经营养因子可刺激胰腺腺泡细胞转分化为 β 样细胞,而重新生成的 β 样细胞具备功能性成熟以及对葡萄糖的应答效应。

基于细胞的可塑性,肝细胞能够通过胰岛素分泌细胞相关转录因子的过表达而重新编码。胰腺转录因子在肝细胞的异位表达将促使肝细胞转化为 β 样及胰岛素分泌细胞,而这种转分化的倾向性及效率由 Wnt/ β -联环蛋白信号通路所决定^[33]。小鼠肝脏内 Pdx1 过表达可提高肝脏免疫反应性胰岛素含量及血清胰岛素水平,而肝细胞向 β 细胞的转分化过程受血小板衍生生长因子诱导的 Pdx1 及 Ngn3 表达所影响^[34]。

4 总结

胰岛 β 细胞去分化是糖尿病 β 细胞衰竭的重要机制之一。遏制 β 细胞去分化可增加 β 细胞体积或数量,这对于维持葡萄糖稳态及糖尿病治疗至关重要。通过其他类型细胞的再分化和(或)转分化以促进内源性 β 细胞的再生是糖尿病的潜在治

疗策略。尽管 β 细胞再分化和(或)转分化的重要性日益凸显,但仍需开展更多研究以探索更为有效的举措。再分化和(或)转分化的细胞类型、相关转录因子及其临床适用性已成为未来研究的关键要点。深刻理解 β 细胞去分化、再分化及转分化的机制将为糖尿病的有效治疗提供崭新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Lu TT, Heyne S, Dror E, et al. The polycomb-dependent epigenome controls beta cell dysfunction, dedifferentiation, and diabetes[J]. Cell Metab, 2018, 27(6):1294-1308. e7. DOI:10.1016/j.cmet.2018.04.013.
- [4] Gao T, McKenna B, Li C, et al. Pdx1 maintains beta cell identity and function by repressing an alpha cell program[J]. Cell Metab, 2014, 19(2):259-271. DOI:10.1016/j.cmet.2013.12.002.
- [5] 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. DOI:10.1016/j.cmet.2014.03.010.
- [6] Tersey SA, Levasseur EM, Syed F, et al. Episodic beta-cell death and dedifferentiation during diet-induced obesity and dysglycemia in male mice[J]. FASEB J, 2018, 32(11):fj201800150RR. DOI:10.1096/fj.201800150RR.
- [7] Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, et al. Evidence of beta-cell dedifferentiation in human type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(3):1044-1054. DOI:10.1210/jc.2015-2860.
- [8] Guo S, Dai C, Guo M, et al. Inactivation of specific beta cell transcription factors in type 2 diabetes[J]. J Clin Invest, 2013, 123(8):3305-3016. DOI:10.1172/JCI65390.
- [9] Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, et al. Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro[J]. Cell, 2014, 159(2):428-439. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.040.
- [10] Lee YS, Lee C, Choung JS, et al. Glucagon-like peptide 1 increases beta-cell regeneration by promoting alpha-to beta-cell transdifferentiation[J]. Diabetes, 2018, 67(12):2601-2614. DOI:10.2337/db18-0155.
- [11] Bar Y, Russ HA, Knoller S, et al. HES-1 is involved in adaptation

- of adult human beta-cells to proliferation in vitro [J]. *Diabetes*, 2008, 57(9):2413-2420. DOI:10.2337/db07-1323.
- [12] Lenz A, Toren-Haritan G, Efrat S. Redifferentiation of adult human beta cells expanded in vitro by inhibition of the WNT pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112914. DOI: 10.1371/journal.pone.0112914.
- [13] Russ HA, Sintov E, Anker-Kitai L, et al. Insulin-producing cells generated from dedifferentiated human pancreatic beta cells expanded in vitro [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25566. DOI: 10.1371/journal.pone.0025566.
- [14] Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. Pancreatic beta cell regeneration as a possible therapy for diabetes [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1):57-67. DOI:10.1016/j.cmet.2017.08.007.
- [15] Thorel F, Népoté 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. DOI:10.1038/nature08894.
- [16] 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.
- [17] Papizan JB, Singer RA, Tschen SI, et al. Nkx2.2 repressor complex regulates islet beta-cell specification and prevents beta-to-alpha-cell reprogramming [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(21):2291-2305. DOI:10.1101/gad.173039.111.
- [18] Chakravarthy H, Gu X, Enge M, et al. Converting adult pancreatic islet alpha cells into beta cells by targeting both Dnmt1 and Arx [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3):622-634. DOI:10.1016/j.cmet.2017.01.009.
- [19] Lu J, Liu KC, Schulz N, et al. IGFBP1 increases β -cell regeneration by promoting α -to β -cell transdifferentiation [J]. *EMBO J*, 2016, 35(18):2026-2044. DOI:10.15252/embj.201592903.
- [20] Parajuli KR, Zhang YQ, Cao AM, et al. Pax4 gene delivery improves islet transplantation efficacy by promoting β cell survival and α -to- β cell transdifferentiation [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29:963689720958655. DOI:10.1177/0963689720958655.
- [21] Tanday N, Flatt PR, Irwin N, et al. Liraglutide and sitagliptin counter beta-to alpha-cell transdifferentiation in diabetes [J]. *J Endocrinol*, 202, 245(1):53-64. DOI:10.1530/JOE-19-0451.
- [22] Piran R, Lee SH, Li CR, et al. Pharmacological induction of pancreatic islet cell transdifferentiation; relevance to type I diabetes [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1357. DOI:10.1038/cddis.2014.311.
- [23] Li J, Casteels T, Frogne T, et al. Artemisinins target GABAA receptor signaling and impair alpha cell identity [J]. *Cell*, 2017, 168(1-2):86-100. e15. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.010.
- [24] van der Meulen T, Lee S, Noordeloos E, et al. Artemether does not turn alpha cells into beta cells [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1):218-225. e4. DOI:10.1016/j.cmet.2017.10.002.
- [25] Ackermann AM, Moss NG, Kaestner KH. GABA and artesunate do not induce pancreatic alpha-to-beta cell transdifferentiation in vivo [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(5):787-792. e3. DOI:10.1016/j.cmet.2018.07.002.
- [26] El-Gohary Y, Wiersch J, Tulachan S, et al. Intraislet pancreatic ducts can give rise to insulin-positive cells [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(1):166-175. DOI:10.1210/en.2015-1175.
- [27] Valdez IA, Dirice E, Gupta MK, et al. Proinflammatory cytokines induce endocrine differentiation in pancreatic ductal cells via STAT3-dependent NGN3 activation [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(3):460-470. DOI:10.1016/j.celrep.2016.03.036.
- [28] Kim HS, Hong SH, Oh SH, et al. Activin A, exendin-4, and glucose stimulate differentiation of human pancreatic ductal cells [J]. *J Endocrinol*, 2013, 217(3):241-252. DOI:10.1530/JOE-12-0474.
- [29] Assouline-Thomas B, Ellis D, Petropavlovskaya M, et al. Islet neogenesis associated protein (INGAP) induces the differentiation of an adult human pancreatic ductal cell line into insulin-expressing cells through stepwise activation of key transcription factors for embryonic beta cell development [J]. *Differentiation*, 2015, 90(4-5):77-90. DOI:10.1016/j.diff.2015.10.008.
- [30] 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.
- [31] Lee J, Sugiyama T, Liu Y, et al. Expansion and conversion of human pancreatic ductal cells into insulin-secreting endocrine cells [J]. *Elife*, 2013, 2: e00940. DOI:10.7554/eLife.00940.
- [32] 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.
- [33] Cohen H, Barash H, Meivar-Levy I, et al. The Wnt/beta-catenin pathway determines the predisposition and efficiency of liver-to-pancreas reprogramming [J]. *Hepatology*, 2018, 68(4):1589-1603. DOI:10.1002/hep.29827.
- [34] Chang FP, Cho CH, Shen CR, et al. PDGF facilitates direct lineage reprogramming of hepatocytes to functional beta-like cells induced by Pdx1 and Ngn3 [J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(10):1893-1909. DOI:10.3727/096368916X691439.

(收稿日期:2020-10-26)