

胰岛 β 细胞去分化、转分化在糖尿病发病中的作用

任惠珠,王珊珊 综述,单春艳 审校

(天津医科大学朱宪彝纪念医院肾病内科,天津市内分泌研究所,国家卫健委激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室,天津 300314)

摘要 胰岛素分泌受损的关键因素是胰岛 β 细胞去分化和转分化。慢性高血糖、脂毒性、氧化应激和内质网应激、炎症和缺氧导致胰岛 β 细胞去分化和转分化。深入了解 β 细胞去分化及转分化的机制有利于改善胰岛 β 细胞功能和增加 β 细胞数量,为糖尿病的治疗提供新思路。

关键词 糖尿病;胰岛 β 细胞;去分化;转分化

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

既往研究认为,胰岛 β 细胞数量减少是引起胰岛素分泌受损的主要原因,因胰岛 β 细胞的再生能力差, β 细胞凋亡增加是导致 β 细胞数量减少的关键因素。但尸检发现2型糖尿病(T2DM)患者胰岛 β 细胞数量减少与功能减退程度不成比例^[1]。2017年Banting奖获得者Accili^[2]提出,胰岛素分泌受损的关键因素是胰岛 β 细胞去分化而非凋亡。 β 细胞去分化后将失去分泌胰岛素的功能,并转化为具有多向分化潜能的内分泌前体细胞,导致成熟的 β 细胞数量减少。本文就胰岛 β 细胞去分化和转分化的过程以及在糖尿病发病中的作用作一综述,旨在寻找糖尿病治疗新思路。

1 胰岛 β 细胞去分化、转分化的概念

胰岛中存在 α 、 β 、 δ 和PP4种不同类型的内分泌细胞,均为终末分化形态的成熟细胞。 α 细胞约占胰岛细胞总数的30%,主要分泌胰高血糖素,升高血糖。 β 细胞占胰岛细胞总数的60%,其主要功能是合成和分泌胰岛素,降低血糖。胰岛 β 细胞起源于胚胎干细胞,成熟代谢表型在出生后几周即获得。与体重匹配的正常受试者相比,确诊糖尿病时,患者的 β 细胞功能减少25%~60%,但 β 细胞死亡的程度相对较低,无法完全解释T2DM患者 β 细胞功能的受损。1999年有学者提出了 β 细胞去分化的概念^[3]。2004年Gershengorn等^[4]在体外培养的人胰岛细胞中观察到胰岛 β 细胞去分化现象。胰岛 β 细胞去分化是指成熟的 β 细胞在不同程度上失去其分化的表型和细胞特性,并退化到分化程度较低或类

似前体的状态,出现祖细胞的特征,丧失部分或全部的胰岛素分泌功能。 β 细胞去分化表现为 β 细胞中高表达基因表达下调,还表现为成熟 β 细胞中表达量极低或表达缺失的基因表达上调或出现前体内分泌细胞的基因表达上调。除细胞死亡外, β 细胞去分化被认为是糖尿病患者 β 细胞功能受损的另一个主要原因。细胞分化不是一个单向的过程,发育成熟的胰岛细胞也具有一定的可塑性,在多种因素的作用下能够与其他类型胰岛细胞相互转分化,从而引起胰岛细胞类型的重构^[5]。 β 细胞转分化是指在一定条件下, β 细胞失去其特有的表型,并且获得新的表型而转化为其他类型的内分泌细胞,其细胞形态、表型及功能均发生了转变^[6]。胰岛 β 细胞去分化和转分化都将引起体内成熟 β 细胞数量的减少,胰岛素分泌受损,导致糖尿病的发生、发展。

2 胰岛 β 细胞去分化、转分化的机制

2.1 慢性高血糖引起胰岛 β 细胞去分化、转分化 葡萄糖是 β 细胞功能的主要生理调节剂。大鼠胰岛和纯化的 β 细胞在10 mmol/L葡萄糖培养基中功能最佳,在过低或过高的葡萄糖培养基中功能差。适宜浓度的生理葡萄糖刺激与胰岛素和胰岛素分泌触发途径在内的几种关键基因的mRNA水平增加有关。除代谢基因外,生理葡萄糖刺激通过调节几种应激反应和促生存/促凋亡效应物,改善和维持 β 细胞分化表型。

生理葡萄糖刺激在维持 β 细胞分化表型中起关键作用, β 细胞分化程度与胰岛素分泌功能之间关系密切。暴露于超生理葡萄糖水平(如糖尿病)会导致 β 细胞去分化^[7]。与细胞凋亡类似,慢性高血糖对 β 细胞表型造成损害,是 β 细胞去分化的主要原因。与糖毒性相关的 β 细胞特性丧失归因于许多基

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-032A);中华国际医学交流基金会(Z-2017-26-1902-3);天津市卫生局基金(2011KZ89)

作者简介 任惠珠(1978-),女,副主任医师,硕士,研究方向:糖尿病肾病;通信作者:单春艳,E-mail:chunyanshan@hotmail.com。

因表达的改变: β 细胞中高表达基因(如关键转录因子、胰岛素、糖代谢相关基因以及蛋白质加工和分泌相关基因)表达下调。早期对 β 细胞系以及离体的啮齿动物和人胰岛的研究表明,长时间暴露于高浓度的葡萄糖中将显著降低胰岛素的 mRNA 表达。在 ZDF 大鼠和 90%胰腺切除小鼠中也有同样的发现^[8-9]。在这些动物模型中,应用钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT2)抑制剂可以恢复胰岛素的 mRNA 表达使血糖正常,也印证了葡萄糖毒性的作用。T2DM 患者 β 细胞的胰岛素 mRNA 表达降低,与 β 细胞特异性转录因子胰-十二指肠同源盒基因(PDX1)、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 A(MAFA)表达下降有关。PDX1 作为胰岛 β 细胞表型的主要调节因子,具有激活 β 细胞和抑制 α 细胞的作用。特异性敲除小鼠胰岛 β 细胞 PDX1 基因,小鼠在数天后出现严重的高血糖,同时大多数 PDX1 基因缺失的 β 细胞迅速获得 α 细胞的超微结构和生理特征,提示 PDX1 缺失的胰岛 β 细胞转分化为 α 细胞^[10]。MAFA 是一种具有亮氨酸结构的转录因子,可调控胰岛素的合成、分泌和糖代谢等相关基因的表达,对维持成年胰腺结构和功能稳定发挥重要作用,并且 MAFA 是唯一能将内分泌祖细胞分化成 β 细胞的激活因子。Rattanaamnuaychai 等^[11]发现胰岛 β 细胞发生去分化与转录因子 MAFA 的减少有一定相关性。有研究发现,1 型糖尿病患者的胰岛大小和分布情况与非糖尿病患者无差异,但胰岛密度明显下降,且胰岛中以胰高血糖素阳性的细胞为主。单纯的胰岛 β 细胞缺失会导致胰岛体积缩小,但不会影响胰岛密度,因此认为 1 型糖尿病患者 β 细胞缺乏的同时, β 细胞转分化为 α 细胞也增加^[12]。叉头转录因子 O1(FoxO1)基因敲除小鼠世系追踪法发现, β 细胞数量减少并不是因为单纯的细胞死亡,而是细胞发生去分化,去分化后的 β 细胞成为具有多项分化潜能的祖细胞样细胞,失去其特异性的细胞表型和分泌能力,最终导致胰岛 β 细胞功能下降,部分细胞会进一步转分化为 α 细胞^[13]。Accili^[14]教授团队发现 FoxO1 敲除小鼠由于长期的代谢压力, β 细胞发生去分化,回归内分泌前体细胞状态,胰岛 β 细胞特异性转录因子 PDX1、MAFA、NK6 转录因子相关 1(NKX6.1)及葡萄糖转运蛋白 2 表达下降,而胚胎期的转录因子 Ngn3、Oct4、Nango 等表达增加, β 细胞向 α 细胞、PP 细胞等其他内分泌细胞转分化。

胰岛 β 细胞通过转分化为其他类型的内分泌细胞来逃避高血糖的负荷,在糖尿病患者和糖尿病动物模型中均有 β 细胞转分化为 α 细胞的证据。胰

岛 β 细胞转分化虽然不会引起 β 细胞的直接死亡,但其分泌胰岛素的功能丧失,大量胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,加重糖尿病的进展。在糖尿病患者使用降糖药物或消除实验动物高血糖刺激,使其血糖恢复正常后,两者间的转变能部分逆转^[14]。

2.2 脂毒性引起胰岛 β 细胞去分化、转分化 最近的研究显示,在脂代谢紊乱情况下胰岛 β 细胞发生去分化、转分化,导致细胞功能障碍。游离脂肪酸能降低 PDX1 基因的表达,体外棕榈酸培养 Wistar 大鼠胰岛细胞的实验发现,培养 48 h 后,PDX1 的 mRNA 水平明显下降,而缺乏 PDX1 的胰岛 β 细胞转分化为 α 细胞^[15]。有研究显示,软脂酸通过阻止 PDX1 和 MAFA 的结合能力,以及阻止 PDX1 的核转运,阻断葡萄糖对 MAFA mRNA 和蛋白表达的刺激,从而影响胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能^[16]。

2.3 氧化应激、内质网应激、炎症和缺氧引起胰岛 β 细胞去分化、转分化 转录因子不仅在胰腺形成的过程中发挥作用,而且对胰腺内分泌细胞的表型分化和维持具有重要作用。维持胰岛 β 细胞特性的转录因子主要有 PDX1、FoxO1 和 NKX6.1、MAFA 等。经过氧化氢处理后的 β 细胞系和离体的胰岛改变了 MAFA 和 PDX1 的表达水平和 DNA 结合活性,证明了抗氧化剂可以阻止因氧化应激所导致的胰岛素基因表达的改变。通过应用抗氧化基因 Gpx1,可恢复糖尿病 db/db 小鼠胰岛中表达降低的 MAFA 水平。使用谷胱甘肽过氧化物酶模拟物可显著阻止糖尿病 ZDF 大鼠胰岛中 PDX1 和 MAFA 表达的改变。慢性内质网应激可能影响核糖核酸内切酶活性,从而导致内质网相关 RNA 的裂解,包括胰岛素的裂解。氧化应激、内质网应激、缺氧使 FoxO1 活性降低,促进了 β 细胞的去分化。NKX6.1 是维持胰岛 β 细胞功能的关键蛋白,有研究表明 T2DM 患者胰腺 β 细胞数量和非糖尿病患者相比明显减少,而 α/β 的比例和胰岛素及胰高血糖素双阳性细胞比例在糖尿病组中更高,且两组整体的胰岛大小无显著差异,其中近一半双阳性细胞表现为 β 细胞特异性核转录因子 NKX6.1 阴性^[17]。

3 基于 β 细胞去分化、转分化的糖尿病治疗新思路

慢性高血糖、脂毒性、氧化应激和内质网应激、炎症和缺氧等导致胰岛 β 细胞去分化,成熟 β 细胞丧失部分或全部的胰岛素分泌功能。改善胰岛 β 细胞功能和增加 β 细胞数量是当前糖尿病治疗领域的热点。

笔者可以利用胰岛细胞间动态转化、促进胰岛中其他内分泌细胞向成熟 β 细胞转分化,从而补充

胰岛 β 细胞数量,维持正常的胰岛素分泌需求,治疗糖尿病。研究发现, γ -氨基丁酸(GABA)旁分泌作用于 α 细胞,可抑制胰高血糖素的分泌,以自分泌方式作用于 β 细胞,增加胰岛素的分泌^[18]。此外,可以利用干细胞具备的增殖能力和分化潜能,定向诱导胰腺干细胞、胚胎干细胞、骨髓干细胞、脐血干细胞等分化为胰岛 β 细胞。有研究证实,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)能通过促进 α 细胞的转分化而导致 β 细胞新生^[14]。过表达转录因子 PDX1 和 NKX6.1 能促进 α 细胞向 β 细胞转分化,在一定程度上达到补充胰岛 β 细胞数量的作用^[19]。在 1 型糖尿病中发现单个肽能诱导胰岛细胞的转分化,短肽两蛙素在 β 细胞缺乏的情况下,能诱导 α 细胞向 β 细胞转分化^[13]。在特定条件下,胰岛 β 细胞与胰岛 α 细胞之间可以发生转分化。胰腺导管结扎术及部分胰腺切除术不仅可使小鼠胰岛内 α 细胞转分化为 β 细胞,也可诱导腺管细胞和腺泡细胞发生转分化^[20]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中,体育锻炼对细胞因子诱导的胰岛 β 细胞死亡具有潜在的保护作用,可促进胰腺非 β 细胞向 β 细胞转分化^[21]。

深入了解胰岛 β 细胞去分化和转分化的机制有利于改善胰岛 β 细胞功能和增加 β 细胞数量,为糖尿病的治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] BUTLER A E, JANSON J, BONNER-WEIR S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 102-110.
- [2] ACCILI D. Insulin action research and the future of diabetes treatment; the 2017 Banting medal for scientific achievement lecture[J]. *Diabetes*, 2018, 67(9): 1701-1709.
- [3] ZIMMER Y, MILO-LANDESMAN D, SVETLANOV A, et al. Genes induced by growth arrest in a pancreatic beta cell line: identification by analysis of cDNA arrays[J]. *FEBS Lett*, 1999, 457(1): 65-70.
- [4] GERSHENGORN M C, HARDIKAR A A, WEI C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition generates proliferative human islet precursor cells[J]. *Science*, 2004, 306(5705): 2261-2264.
- [5] BENSELLAM M, JONAS J C, LAYBUTT D R. Mechanisms of beta-cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research directions[J]. *J Endocrinol*, 2018, 236(2): R109-R143.
- [6] MEZZA T, CINTI F, CEFALO C M A, et al. beta-Cell fate in human insulin resistance and type 2 diabetes: a perspective on islet plasticity[J]. *Diabetes*, 2019, 68(6): 1121-1129.
- [7] RORSMAN P, ASHCROFT F M. Pancreatic beta-cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 117-214.
- [8] EFRAT S. Beta-cell dedifferentiation in type 2 diabetes: concise review[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(10): 1267-1272.
- [9] CHAE H, AUGUSTIN R, GATINEAU E, et al. SGLT2 is not expressed in pancreatic alpha- and beta-cells, and its inhibition does not directly affect glucagon and insulin secretion in rodents and humans[J]. *Mol Metab*, 2020, 42: 101071.
- [10] 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.
- [11] RATTANAAMNUAYCHAI P, ROSHORM Y M, WILASRUSMEE C, et al. Direct suppression of human islet dedifferentiation, progenitor genes, but not epithelial to mesenchymal transition by liraglutide[J]. *Heliyon*, 2020, 6(9): e04951.
- [12] SEIRON P, WIBERG A, KURIC E, et al. Characterisation of the endocrine pancreas in type 1 diabetes: islet size is maintained but islet number is markedly reduced[J]. *J Pathol Clin Res*, 2019, 5(4): 248-255.
- [13] CASTEELS T, ZHANG Y, FROGNE T, et al. An inhibitor-mediated beta-cell dedifferentiation model reveals distinct roles for FoxO1 in glucagon repression and insulin maturation[J]. *Mol Metab*, 2021, 54: 101329.
- [14] ZHANG Z, HU Y, XU N, et al. A new way for beta cell neogenesis: transdifferentiation from alpha cells induced by glucagon-like peptide 1[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 2583047.
- [15] YOSHIKAWA H, TAJIRI Y, SAKO Y, et al. Effects of free fatty acids on beta-cell functions: a possible involvement of peroxisome proliferator-activated receptors alpha or pancreatic/duodenal homeobox[J]. *Metabolism*, 2001, 50(5): 613-618.
- [16] HUANG C, YUAN L, CAO S. Endogenous GLP-1 as a key self-defense molecule against lipotoxicity in pancreatic islets[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(1): 173-185.
- [17] SPIJKER H S, SONG H, ELLENBROEK J H, et al. Loss of beta-cell identity occurs in type 2 diabetes and is associated with islet amyloid deposits[J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2928-2938.
- [18] ACREMAN S, ZHANG Q. Regulation of alpha-cell glucagon secretion: the role of second messengers[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2022, 8(1): 7-18.
- [19] MEMON B, KARAM M, AL-KHAWAGA S, et al. Enhanced differentiation of human pluripotent stem cells into pancreatic progenitors co-expressing PDX1 and NKX6.1[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 15.
- [20] HAMAD A, HYER J M, THAYAPARAN V, et al. Pancreatogenic diabetes after partial pancreatectomy: a common and understudied cause of morbidity[J]. *J Am Coll Surg*, 2022, 235(6): 838-845.
- [21] VILLACA C B P, DE PAULA C C, DE OLIVEIRA C C, et al. Beneficial effects of physical exercise for beta-cell maintenance in a type 1 diabetes mellitus animal model[J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(7): 1482-1497.

(2022-11-27 收稿)