

T2DM 胰岛 β 细胞去分化相关转录因子的研究进展

何风英 孙琳楠 王玉洁 杨孟迪 丁雨露 甄东户

摘要 糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,其病因很复杂。目前关于糖尿病发病机制的研究更多地关注于胰岛 β 细胞去分化。多项研究证实,胰岛 β 细胞在高血糖状态下能够去分化为类似祖细胞的状态,而不是凋亡。本文综述了 2 型糖尿病患者发生胰岛 β 细胞去分化的相关研究进展,包括胰岛 β 细胞去分化的证据及去分化相关的转录因子和调节因子,这些发现有望阻止 β 细胞去分化或者促进去分化后的 β 细胞再分化,为 2 型糖尿病的治疗提供新的思路。

关键词 糖尿病 胰岛 β 细胞 转录因子 去分化 转分化

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.08.039

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病的患病率在全球范围内迅速上升,中国的一项全国性调查研究显示,成年人患病率达 11.2% (根据世界卫生组织诊断标准)^[1]。糖尿病的病因很复杂。起初,人们认为胰岛素抵抗是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 发病的主要原因,而且胰岛素抵抗被认为是肥胖的标志并且可能是导致胰岛 β 细胞衰竭的原因。然而,基于大多数肥胖人群并没有发展成 T2DM 的事实,目前关于 T2DM 发病机制的研究更多地关注胰岛 β 细胞功能障碍。动物实验和临床研究都证实了胰岛 β 细胞在高血糖状态下能够去分化为类似祖细胞的状态,而不是凋亡^[2, 3]。在此,笔者综述了 T2DM 患者发生 β 细胞去分化的机制的相关研究,这些发现有望阻止 β 细胞去分化或者促进去分化后的 β 细胞再分化,为 T2DM 的治疗提供新思路。

一、胰岛 β 细胞去分化的证据

胰岛 β 细胞去分化是指成熟的胰岛 β 细胞在高糖、氧化应激、脂毒性等环境下向原始祖细胞退化,变成内分泌祖细胞样细胞,丧失部分或全分泌胰岛素的能力^[4]。起初,人们只是在糖尿病模型小鼠中观察到内分泌祖细胞标志物的存在,而后在 15 例糖尿病遗体捐献者的胰腺中,发现 β 细胞发生了去分化,

并向 α 细胞、 δ 细胞转化^[2]。有研究者对多例器官捐献者 (包括儿童、健康成人、1 型和 2 型糖尿病患者) 的胰岛进行了单细胞 RNA 测序,结果显示,来自儿童的胰岛 α 和 β 细胞表现出的基因特征不如成年人,值得注意的是,来自 T2DM 的胰岛 α 和 β 细胞具有在儿童中可见的表达谱,表明部分细胞发生了去分化^[5]。之后,日本的一项研究证实人体胰腺活检组织中也存在 β 细胞去分化的现象,该研究的组织标本来自于 26 例糖尿病患者和 11 例非糖尿病患者行胰胆管肿瘤切除边缘部分,通过荧光免疫组化检测到糖尿病组胰岛的内分泌细胞数量与对照组比较差异无统计学意义,但 β 细胞数量明显减少, α 细胞明显增加,之后研究者将增加的这一部分 α 细胞,即嗜铬粒蛋白 A 表达阳性,而 4 种主要胰岛激素 (胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胰多肽) 表达阴性的细胞,认为是 β 细胞发生去分化后的细胞,并证实这类细胞在糖尿病病程中大幅上升^[6]。

二、胰岛 β 细胞去分化后相关转录因子表达变化

成熟的胰岛 β 细胞表达特定谱系的转录因子,如叉头盒转录因子 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1)、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 A (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A, MafA)、胰腺/十二指肠同源盒蛋白 1 (pancreas/duodenum homeobox protein 1, PDX1)、人类配对盒 N 基因 (paired-box gene 6, PAX6)、NK6 同源框 1 (NK6 homeobox 1, NKX6.1)、NK2 同源框 2 (NK2 homeobox 2, NKX2.2) 等,这些转录因子对维持 β 细胞身份和特异性有重要作用^[2, 7]。研究表明,在高糖、高脂、炎症、氧化应激等因素下,胰岛 β 细胞内的转录因子发生变化,胰岛 β 细胞发生去分化,表现为特异性的转

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(21JR1RA096);甘肃省内分泌疾病临床医学研究中心项目(20JR10FA667);上海市医药卫生发展基金会糖尿病临床研究项目(I 期 10 研究);标准化代谢性疾病管理中心(MMC)专项研究基金资助项目(2018-mmeczjj-3)

作者单位:730030 兰州大学第一临床医学院

通信作者:甄东户,主任医师,硕士生导师,电子信箱:zhhdh8279@

163.com

录因子如 FoxO1、MafA、PDX1 表达下调,而出现内分泌祖细胞的标志物如神经生成素 3 (neurogenin 3, NGN3)、八聚体结合转录因子 4 (octamer - binding transcription factor 4, OCT4) 和醛脱氢酶 1 家族成员 A3 (aldehyde dehydrogenase 1 A3, Aldh1a3)^[4, 8, 9]。近年来,一项研究发现,小鼠和人类胰岛内分泌细胞都表达 CD81,在出生成长的过程中 β 细胞表面的 CD81 表达水平逐渐降低,但在糖尿病小鼠模型中 CD81 表达上调,揭示 CD81 上调是 β 细胞不成熟的标志,认为 CD81 可以作为一种新型表面标志物,用以标记成年小鼠和人类胰岛中的去分化的 β 细胞,进一步研究 β 细胞的异质性^[10]。

表 1 胰岛 β 细胞去分化相关转录因子的调节因子

研究对象	调节因子	相关转录因子变化	调节效果
β 细胞系 MIN6 细胞	miR - 24 ↑	MafA、PDX1 ↓ Ngn3、Oct4、Sox2 ↑	促进 β 细胞去分化
miR - 483 缺陷小鼠模型	miR - 483 ↓	Aldh1a3 ↑	防止 β 细胞去分化
β 细胞系 MIN6 细胞	lncRNA	MafA ↑	维持 β 细胞功能稳定
30 例糖尿病患者	lncRNA - p3134	PDX1、MafA ↑	-
Cyb5r3 缺陷小鼠模型	Cyb5r3 ↓	FoxO1 ↓	防止 β 细胞去分化
T2DM 遗体胰岛	HMG20A ↓	MafA ↓、Pax4 ↑	防止 β 细胞去分化
βEedKO 小鼠模型	PRC2 ↓	MafA、PDX1、NKX6.1、NKX2.2 ↓	防止 β 细胞去分化

1. 微核糖核酸:微核糖核酸 (microRNAs, miRNAs) 是一种内源性的小分子单链 RNA,长度为 18 ~ 24 个核苷酸,通过与靶 mRNA 的 3' 端非编码区 (UTR) 结合,降解 mRNA 或抑制 mRNA 翻译,从而调控基因的表达,胰岛 β 细胞中的 miRNAs 在维持胰岛 β 细胞发育、增殖、胰岛素合成和分泌中起着重要作用^[12]。棕榈酸盐是一种已知的诱导 β 细胞内质网应激的因子,无论是棕榈酸盐还是内质网应激激活物诱导的 MIN6 细胞,其细胞中 microRNA - 24 (miR - 24) 表达升高,而且内质网应激激活物处理的 MIN6 细胞中的 Ngn3、Oct4 和性别决定基因相关转录因子 (sry - related HMGbox - containing transcription factor - 2, SOX2) 的表达水平也提升, MafA 的表达明显降低, PDX1 的表达较小程度下降^[13]。但是,在近年来的一项研究中,高脂饮食诱导的敲除 microRNA - 483 (miR - 483) 的模型小鼠表现出高血糖和糖耐量下降,且表现出 Aldh1a3 的表达升高,而 Aldh1a3 是胰岛 β 细胞发生去分化的标志,这表示 miR - 483 可能在保护 β 细胞不发生去分化方面具有潜在作用^[14]。

2. 长链非编码 RNA:长链非编码 RNA (long non - coding RNA, lncRNA) 在细胞中含量丰富,在细胞分化过程中发挥着关键作用^[15]。有研究显示,30

三、相关转录因子的调节因子

转录因子通过与特定的增强子序列结合来调节基因表达。MafA、PDX1、NGN3 是对胰岛 β 细胞发育和成熟至关重要的转录因子。如 NGN3 在内分泌祖细胞中表达并控制胰岛分化和再生;PDX1 对胰腺外分泌和内分泌细胞的发育至关重要,还与调节元件结合并促进胰岛素基因转录;MafA 与胰岛素基因的增强子或启动子区域结合并在葡萄糖驱动下促进胰岛素基因表达^[11]。有一些特殊的调节因子如微核糖核酸、长链非编码 RNA、细胞色素 b5 还原酶 3、HMG20A、多梳抑制复合物 2 等调控上述 β 细胞相关转录因子表达,进而影响胰岛 β 细胞功能状态 (表 1)。

例糖尿病患者及 30 例健康人外周血中 lncRNA - p3134 的表达比较,差异有统计学意义,在 MIN6 细胞和 db/db 小鼠中过表达^[16]。接着将 MIN6 细胞分别暴露在 5.0mmol/L 或 33.3mmol/L 葡萄糖下持续 48h,由于糖毒性的作用,PDX1、MafA 的表达显著低于对照组,而 lncRNA - p3134 过表达逆转了高糖刺激下 MafA 和 PDX1 表达的下降^[16]。在 β 细胞系 MIN6 细胞中, lncRNA Meg3 通过 Rad21、Smc3 和 Sin3α 启动子中组蛋白 H3K27 的三甲基化与 zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 结合,进而抑制这些转录因子的表达,后续研究表明,这 3 个转录因子抑制 MafA 表达,影响胰岛素基因的表达和胰岛素的合成^[17]。

3. 细胞色素 b5 还原酶 3:细胞色素 b5 还原酶 3 (cytochrome b5 reductase 3, Cyb5r3) 是去分化的 β 细胞的 RNA 图谱中确定的候选基因之一,参与线粒体电子传递链活化、抗氧化还原、脂肪酸去饱和和胆固醇的生物合成等过程^[18]。研究发现, FoxO1 缺陷型小鼠中胰岛 β 细胞内的 Cyb5r3 的表达降低,而 Cyb5r3 基因缺陷型小鼠则表现出对葡萄糖的反应迟钝和胰岛素分泌受损,而且 FoxO1 无法维持 β 细胞特性的关键标志物表达,这说明 Cyb5r3 是 FoxO1 依

赖的维持谱系稳定性所必需的^[19]。

4. HMG20A: HMG20A 是高迁移率族蛋白 (high mobility group proteins, HMG) 的一员, 通过组蛋白去甲基酶复合物 LSD1 - CoREST 激活或沉默染色质, 在抑制神经祖细胞分化、促进表皮细胞间质转化方面具有重要作用^[20]。有研究将 T2DM 遗体捐献者的胰岛与非糖尿病的遗体捐献者的胰岛比较, 结果显示, T2DM 遗体捐献者胰岛中的 HMG20A 转录水平降低了约 60%, 且葡萄糖刺激胰岛素分泌功能显著降低, 随着 HMG20A 的表达下降, MafA 表达减少了 50%, 且证实 HMG20A 通过与 Pax4 基因启动子直接结合实现对 Pax4 的负调控^[21]。

5. 多梳抑制复合物 2: 多梳抑制复合物 (polycomb repressive complex, PRC), 是对细胞命运重要的染色质调节系统, 其中 PRC2 使组蛋白赖氨酸残基 H3K27 甲基化, 介导沉默基因表达^[22]。在 β 特异性 PRC2 缺陷小鼠 (β EedKO) 中, 8 周龄的 β EedKO 小鼠具有葡萄糖耐受性, 并出现胰岛素过度分泌的趋势, 在 16 周龄时, 表现出明显的葡萄糖不耐受, 到 25 周龄时, 全部表现出明显的糖尿病, 并且 β 细胞成熟标志物 MafA、PDX1、NKX6.1 和 NKX2.2 表达水平降低, 认为 PRC2 通过基因沉默这一方式稳定 β 细胞功能和特性^[23]。

四、胰岛 β 细胞去分化后转分化

细胞转分化是指终末分化细胞转化为其他细胞类型, 而不返回祖细胞样状态。研究表明, 通过减重、强化降糖、代谢手术恢复个人脂肪阈值、解除糖脂毒性或改善肠道激素和肠道菌群, 使去分化的胰岛 β 细胞重新具备分泌胰岛素的能力, 也可以通过诱导胰岛内其他类型的内分泌细胞或干细胞形成类 β 细胞来补充 β 细胞数量, 增加胰岛素的合成和分泌^[24, 25]。

在体外培养的人类多能干细胞 (human pluripotent stem cells, hPSC), 其中就可以产生数亿个对葡萄糖有反应的 β 细胞, 而且表达成熟 β 细胞的标志物, 将这些干细胞来源的 β 细胞移植到小鼠的体内, 发现这类细胞能以葡萄糖调节的方式将胰岛素分泌到小鼠的血清中, 证实这类 β 细胞可以改善糖尿病小鼠的高血糖^[26]。骨髓的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 通过介导 Wnt - β - 连环蛋白信号通路, 促进受损的内皮细胞恢复, 并改善胰岛微循环^[27]。研究表明, 人 T2DM 胰岛中 IL - 1 β 和 TNF - α 表达升高可以激活骨髓 MSCs 分泌 IL - 1Ra,

降低了胰岛炎性反应, 促进胰岛功能恢复^[28]。随后, 有研究者将 T2DM 患者的 MSCs 移植入到 db/db 模型小鼠中, 结果显示与对照组比较, MSCs 处理组中的去分化的 β 细胞数量显著降低, 表明 MSCs 可能逆转了 β 细胞去分化^[28]。之后, 研究者将脐带 MSCs 移植到 db/db 模型小鼠中, 发现在胰岛 β 细胞去分化的早期阶段移植 MSCs 能显著改善葡萄糖稳态, 并逆转去分化, 而在晚期移植只能轻度改善葡萄糖稳态和部分地逆转去分化, 因此, 认为 MSCs 移植治疗在 β 细胞去分化的早期阶段逆转作用大于晚期^[29]。

五、展 望

本文主要探讨了 T2DM 胰岛 β 细胞去分化后的相关转录因子如 FoxO1、MafA、PDX1 表达下调, 而出现内分泌祖细胞的标志物 NGN3 和 OCT4, 以及相关转录因子的调节因子。然而, 要完全破解胰岛 β 细胞功能障碍的机制, 尤其胰岛 β 细胞去分化方面, 还有很多研究要做: (1) 这些调节因子通过何种信号通路进行调控转录因子还不明确。(2) 如何将去分化后的胰岛 β 细胞诱导成成熟的细胞也是目前研究的热点。(3) 目前临床胰岛移植技术逐渐成熟, 其长期疗效逐渐接近胰腺移植, 而干细胞移植还只停留在动物实验上, 且这类研究较少, 干细胞移植术在未来能否成为糖尿病的治疗手段之一还有待于进一步研究^[30]。

参考文献

- Li Y, Teng D, Shi X, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997
- 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
- 刘婵, 郑晓雅, 夏佳佳, 等. 高糖通过下调 FoxO1 磷酸化诱导 β 细胞去分化 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32(1): 74 - 79
- 姜含蕾, 蒋潇婷, 李小曼, 等. 2 型糖尿病中的胰岛 β 细胞去分化研究进展 [J]. *上海医学*, 2019, 42(5): 300 - 303
- Wang YJ, Schug J, Won KJ, *et al.* Single - cell transcriptomics of the human endocrine pancreas [J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3028 - 3038
- Amo - Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, *et al.* Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of long - standing progression of type 2 diabetes [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(1): e143791
- Conrad E, Stein R, Hunter CS. Revealing transcription factors during human pancreatic beta cell development [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(8): 407 - 414

- 8 Moin ASM, Butler AE. Alterations in beta cell identity in type 1 and type 2 diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(9): 83
- 9 韦晓, 张少红, 张梦潇, 等. 胰岛 β 细胞去分化转分化的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16): 3151–3155
- 10 Salinno C, Büttner M, Cota P, *et al.* CD81 marks immature and dedifferentiated pancreatic β – cells[J]. Mol Metab, 2021, 49: 101188
- 11 Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, *et al.* PDX1, Neurogenin – 3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 240
- 12 LaPierre MP, Stoffel M. MicroRNAs as stress regulators in pancreatic beta cells and diabetes[J]. Mol Metab, 2017, 6(9): 1010–1023
- 13 Zhu Y, Sun Y, Zhou Y, *et al.* MicroRNA – 24 promotes pancreatic beta cells toward dedifferentiation to avoid endoplasmic reticulum stress – induced apoptosis[J]. J Mol Cell Biol, 2019, 11(9): 747–760
- 14 Wang Z, Mohan R, Chen X, *et al.* MicroRNA – 483 protects pancreatic β – cells by targeting ALDH1A3[J]. Endocrinology, 2021, 162(5): bqab031
- 15 You L, Wang N, Yin D, *et al.* Downregulation of long noncoding RNA Meg3 affects insulin synthesis and secretion in mouse pancreatic beta cells[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(4): 852–862
- 16 Ruan Y, Lin N, Ma Q, *et al.* Circulating lncRNAs analysis in patients with type 2 diabetes reveals novel genes influencing glucose metabolism and islet β – cell function[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(1): 335–350
- 17 Wang N, Zhu Y, Xie M, *et al.* Long noncoding RNA Meg3 regulates Mafa expression in mouse beta cells by inactivating Rad21, Smc3 or Sin3 α [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 2031–2043
- 18 Martin – Montalvo A, Sun Y, Diaz – Ruiz A, *et al.* Cytochrome b(5) reductase and the control of lipid metabolism and healthspan[J]. NPJ Aging Mech Dis, 2016, 2: 16006
- 19 Fan J, Du W, Kim – Muller JY, *et al.* Cyb5r3 links FoxO1 – dependent mitochondrial dysfunction with β – cell failure[J]. Mol

Metab, 2020, 34: 97–111

- 20 桑丽平, 郑栋栋, 郎元君, 等. 高迁移率族蛋白成员 HMG20a/b 的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(5): 997–1000
- 21 Mellado – Gil JM, Fuente – Martín E, Lorenzo PI, *et al.* The type 2 diabetes – associated HMG20A gene is mandatory for islet beta cell functional maturity[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 279
- 22 Liu X. A structural perspective on gene repression by polycomb repressive complex 2[J]. Subcell Biochem, 2021, 96: 519–562
- 23 Lu TT, Heyne S, Dror E, *et al.* The polycomb – dependent epigenome controls β cell dysfunction, dedifferentiation, and diabetes[J]. Cell Metab, 2018, 27(6): 1294–1308, e1297
- 24 杨雪, 陈国芳, 刘超. 逆转 2 型糖尿病的现状与展望[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(7): 666–672
- 25 Bensellam M, Jonas JC, Laybutt DR. Mechanisms of beta – cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research directions [J]. J Endocrinol, 2018, 236(2): R109–R143
- 26 FW P, JR M, M G, *et al.* Generation of functional human pancreatic β cells in vitro[J]. Cell, 2014, 159(2): 428–439
- 27 Wang L, Qing L, Liu H, *et al.* Mesenchymal stromal cells ameliorate oxidative stress – induced islet endothelium apoptosis and functional impairment via Wnt4 – β – catenin signaling[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 188
- 28 Wang L, Liu T, Liang R, *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate beta cell dysfunction of human type 2 diabetic islets by reversing beta cell dedifferentiation[J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102615
- 29 Li B, Cheng Y, Yin Y, *et al.* Reversion of early – and late – stage β – cell dedifferentiation by human umbilical cord – derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetic mice[J]. Cytotherapy, 2021, 23(6): 510–520
- 30 王芳菲, 吕少诚, 贺强. 胰腺移植治疗终末期糖尿病研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(11): 1118–1121, 1135
(收稿日期: 2021–11–13)
(修回日期: 2021–12–21)

(上接第 172 页)

- 23 Annanmaki T, Muuronen A, Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson’s disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(8): 1133–1137
- 24 Younes – Mhenni S, Frih – Ayed M, Kerkeni A, *et al.* Peripheral blood markers of oxidative stress in Parkinson’s disease[J]. Eur Neurol, 2007, 58(2): 78–83
- 25 Mischley LK, Standish LJ, Weiss NS, *et al.* Glutathione as a biomarker in Parkinson’s disease: associations with aging and disease severity[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 1–6
- 26 Coles LD, Tuite PJ, Öz G, *et al.* Repeated – dose oral N – acetylcysteine in Parkinson’s disease: pharmacokinetics and effect on brain glutathione and oxidative stress[J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 58(2): 158–167
- 27 Gan – Or Z, Dion PA, Rouleau GA. Genetic perspective on the role of the autophagy – lysosome pathway in Parkinson disease[J]. Auto-

phagy, 2015, 11(9): 1443–1457

- 28 Avenali M, Cerri S, Ongari G, *et al.* Profiling the biochemical signature of GBA – related Parkinson’s disease in peripheral blood mononuclear cells[J]. Movement Disorders, 2021, 36(5): 1267–1272
- 29 Grigor’Eva EV, Drozdova ES, Sorogina DA, *et al.* Generation of induced pluripotent stem cell line, ICGi034 – A, by reprogramming peripheral blood mononuclear cells from a patient with Parkinson’s disease associated with GBA mutation[J]. Stem Cell Research, 2022, 59: 102651
- 30 Ravanidis S, Bougea A, Karampatsi D, *et al.* Differentially expressed circularRNAs in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson’s disease[J]. Movement Disorders, 2021, 36(5): 1170–1179
(收稿日期: 2022–02–23)
(修回日期: 2022–02–28)