

胰岛 β 细胞群的变化规律

薛莹 刘超

【提要】 胰岛 β 细胞群是动态变化的, 可通过其功能和大小数量的改变来适应环境的变化。当机体不能精确调控 β 细胞群的大小数量时, 就会促发糖尿病。因此, 了解 β 细胞群的分化发育、病理改变及实验条件下的代偿变化, 有助于 β 细胞群再生机制的研究, 对糖尿病治疗新领域的开拓也具有重要意义。

【中图分类号】 R58 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-3685(2007)06-0603-03

传统观念认为, 出生时就拥有了终生的胰岛 β 细胞群, 然而, 现有证据表明, β 细胞群是动态变化的, 可与生理需求相适应。一般认为, β 细胞群大小数量变化(包括增加或减少)的机制可能包括三个方面: (1) 细胞增殖率和死亡率的变化; (2) 细胞大小即肥大与萎缩的变化, 而不改变其数量; (3) 保留于成年胰腺导管的干细胞分化率的变化。胰岛 β 细胞群在生理条件、病理情况及实验环境下均有着独特的变化规律, 本文主要简述此领域的研究进展。

一、生理条件下胰岛 β 细胞群的变化规律

1 胚胎胰腺发育 胚胎胰腺发育对一生的胰岛功能都有着深远的影响, 胚胎时期 β 细胞群发育过程中任何一个因素出现异常, 都可能导致出生后糖耐量异常甚至糖尿病的发生^[1]。

大鼠胚胎胰腺源于原肠内胚层, 由内、外分泌部组成。内分泌部就是胰岛, 其中含有至少 4 种不同类型的内分泌细胞, 即 α 、 β 、 δ 和 PP 细胞, 它们分别分泌胰高血糖素、胰岛素、生长抑素和胰多肽。胚胎胰腺的发育主要经历了 3 个阶段的发展。第一阶段: 胰腺内外分泌细胞形成及初步分化。胚胎发育第 8.5 天时内分泌细胞开始分化, 9.5 天至 10.5 天时, 背侧及腹侧胰腺胚芽形成, 10.5 天时始有胰岛素和胰高血糖素基因表达, 12 天时开始有胰岛素的分泌。胚胎发育至 15.5 天时, 内分泌细胞分化已基本完成, 但尚未聚集成胰岛, 此时外分泌腺泡结构也已开始形成^[2]。第二阶段: 典型胰岛样结构形成。大鼠胚胎 15.5 天至 18.5 天是胰岛细胞增生分化以及胰腺结构形成的关键阶段, 在这段时期中 β 细胞激增, α 细胞形成套索样围绕在其周围, δ 细胞也开始出现^[3]。这一阶段已经形成了典型的胰岛样结构, 但仍需进一步成熟才能具有典型胰岛的功能。此时, 外分泌腺泡、导管结构亦基本形成。第三阶段: 胰岛功能成熟。大鼠胚胎 18.5 天至出生前胰岛才完全形成, 并且在出生后的 2~3 周还要经历进一步的塑性和成熟过程。有学者发现, 新生大鼠未成熟的 β 细胞体积较成熟的小, 且在生后 3 周内胰岛细胞发生大量凋亡。Hill 等^[4] 对此进行了解释: 胎儿时期胰岛

β 细胞对葡萄糖刺激的胰岛素的反应能力很微弱, 但对氨基酸刺激的反应很强; 直至出生后不久这些胰岛 β 细胞凋亡, 代之以新生的胰岛, 这才真正具备对葡萄糖刺激的反应。根据胚胎胰腺发育的规律, 还有学者提出, 大鼠胚胎第 18.5 天、新生期、成年期分别代表了胰腺发育过程的功能前期、功能期、功能成熟期。

2 胚胎期及新生期胰岛 β 细胞群的变化 近来, β 细胞再生是很多学者关注的重点, β 细胞再生的主要机制可分为两个方面: β 细胞增生(通过已分化的 β 细胞有丝分裂, 包括数量增多和细胞肥大)和 β 细胞新生(通过干细胞或前体细胞分化), 这两种途径在整个生命过程中都有存在, 但主要发生在胚胎期及新生期胰岛的发育过程中。

妊娠晚期是胚胎胰岛 β 细胞群增殖最快的时期, 对胎鼠来说, 在孕 16 天后, 其 β 细胞群每天都以接近一倍的速度增长。这一过程包括了增生和新生两种机制, 其中已分化的 β 细胞群通过有丝分裂自我复制约占 10%~20%, 胰腺导管干细胞分化为 β 细胞则占 80%^[5]。研究证实, 人类胚胎时期胰岛 β 细胞群的增长也有着相似的规律。

新生大鼠仍保持着胰岛 β 细胞群的增多趋势, 但其增殖速度比出生前有所下降。然而, 与胚胎期不同的是, 在此期间主要是 β 细胞群增生发挥主导作用。此外, 大鼠在出生后还有一个胰岛重塑的过程, 约发生在出生后 3 周左右(断奶时), 在该过程之后, 胰岛 β 细胞群才真正具备葡萄糖刺激的胰岛素的分泌功能。有学者认为, 这一阶段是胰岛 β 细胞群成熟的重要时期, 在这一时期会发生胰岛 β 细胞的一过性凋亡及胰岛 β 细胞群增殖速度的短暂下降^[4]。

3 成年期 β 细胞群的变化 在成年期, 虽然 β 细胞的增殖率较低, 但机体仍保留了形成胰岛的能力, 正常情况下已分化的 β 细胞仍具有增殖潜能, 可以精确维持 β 细胞的大小数量。据推测大鼠 β 细胞的寿命大约为 60 天。

正常情况下, β 细胞群的大小数量与其体重呈正相关, 有学者发现, 雄性大鼠 β 细胞群的大小数量随年龄增大而增加。另有报道, 4 周至 6 月龄小鼠 β 细胞群的大小数量与其体重呈线性关系^[6]。

在妊娠期, β 细胞群有着特殊的变化规律, 这可能与孕

期的胰岛素抵抗有关。随着孕周的增长, 胎盘产生的胰岛素拮抗激素如泌乳素、雌激素、孕激素及皮质激素等逐渐增多, 加上妊娠后体重增加及组织对胰岛素的敏感性降低, 故孕妇会表现出一种“生理性胰岛素抵抗”。当胰岛素抵抗增加时, 周围组织摄取葡萄糖减少, 导致饭后短暂的血糖升高。中度的血糖升高能够刺激 β 细胞发生代偿, 分泌更多的胰岛素来克服胰岛素抵抗。如果不能代偿, 就会发生妊娠期糖尿病。妊娠期机体存在两种代偿机制: (1) 功能性代偿, 即每个 β 细胞分泌更多的胰岛素。在妊娠期由于“生理性胰岛素抵抗”的存在, 机体会增加胰岛 β 细胞的功能从而分泌较多的胰岛素来满足生理需要。(2) β 细胞群的增殖。如 Svensson 等^[7]发现孕鼠血糖在孕 15 天时开始降低, 并可持续至产后。胰岛容积和质量在孕期也有特殊的改变, 在孕 18 天时达到高峰, 在产后则逐渐恢复到正常水平。Johansson 等^[8]研究了孕鼠血糖和胰岛细胞的增殖变化, 发现在孕 5 天时血糖含量略有增加, 在孕中晚期时(孕 15~20 天)时明显下降, 而在产后则迅速恢复到正常水平。胰岛质量和 β 细胞增殖率在孕期均有增加, 在孕 15 天时达到高峰。

二、病理情况下胰岛 β 细胞群的变化规律

1 胎儿宫内发育迟缓(IUGR) 胎儿在宫内发育的时间与整个生命周期相比是极为短暂的, 但却非常重要。此期的营养不良除直接影响胎儿个体发育的大小, 还与胎儿胰岛 β 细胞群的发育以及内分泌环境的稳定密切相关。宫内营养不良可能导致胎儿基因组表达异常, 与日后内分泌疾病尤其是糖尿病的发生有着密切的关系。自 1992 年 Barker 等学者提出“节俭表现型”假说以来, 越来越多的资料证明了“成人疾病”尤其是糖尿病和心血管疾病起源于胎儿期的事实^[9]。该假说认为, 2 型糖尿病发生的原因之一是早期生长发育受损害后的“程序化”结果, 即胎儿期和婴儿早期营养供给不足, 使胰岛 β 细胞群的发育和功能受到不可逆的损害, 而成年后机体又暴露于高营养状态, 诱发胰岛 β 细胞功能衰竭和胰岛素抵抗, 最终导致糖耐量异常, 甚至 2 型糖尿病的发生。研究证实, IUGR 大鼠出生后起初胰岛 β 细胞群数量与对照组无异, 尚能适应机体所需, 但随着年龄的增长, 其胰岛 β 细胞群就不能继续满足生长所需。有学者发现, 在 15 周时 IUGR 大鼠的胰岛 β 细胞群只有对照组的一半, 26 周时, IUGR 大鼠胰岛 β 细胞群不足对照组的三分之一, 据推测可能与 β 细胞的新生受限有关^[6]。Martin 等^[10]的动物实验揭示: 由于早期宫内营养不良, 大鼠出生后虽然生活在营养正常的环境中, 仍然发生了惊人的胰岛素抵抗。研究提示, 通过限制母鼠饮食制造的 IUGR 大鼠模型在其出生后的各个阶段均有胰岛素分泌的减少: 自受孕 14 天限制母鼠食量, 其幼鼠出生后 4 天和 23 天时胰岛的质量已显著减少; 孕期最后 8 天和哺乳期母鼠营养不良, 其幼鼠 70 天时出现糖耐量降低及葡萄糖刺激后的胰岛素分泌减少。此外, 还有学者对 IUGR 大鼠进行了研究, 给予孕鼠正常需要量 40% 的蛋白质, 研究胎鼠胰岛的发育。结果显示胎鼠的胰岛 β 细胞

功能受到明显抑制, 胰岛素的分泌减少 50%; 新生鼠则出现胰岛细胞 β 细胞增殖减少, β 细胞群大小异常以及胰岛素分泌减少。

2 肥胖 肥胖尤其是中心型肥胖是 2 型糖尿病发病的独立危险因素。肥胖不仅促使胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷的发生或加重, 其胰岛 β 细胞群也有着相应的变化。据报道, 肥胖的正常人的胰岛 β 细胞数目较瘦者明显升高。Butler 等^[11]对不同人群胰岛 β 细胞数量进行了系统的研究, 发现正常(非糖尿病)的肥胖人群与消瘦人群相比, β 细胞数量增加了 50%。此外, 还有学者认为, 不管在糖尿病人还是非糖尿病人中, 肥胖人群的胰岛 β 细胞群都有所增加, 可比消瘦人群增多 40%, 推测可能与肥胖引起的胰岛素抵抗有关。

3 糖尿病 糖尿病是当今社会的高发病, 动物实验证实了糖尿病的发生与胰岛 β 细胞群的变化关系密切。在 Zucker 糖尿病肥胖大鼠(ZDF 大鼠)中, 部分大鼠在 8~10 周龄时就存在 β 细胞脱颗粒, β 细胞代偿不足, 故而迅速发生糖尿病^[12]。有学者研究了肥胖沙鼠模型, 发现在发生糖尿病的沙鼠中, 不仅胰岛结构被破坏, β 细胞群也显著减少。研究还发现, 在沙鼠糖尿病发展过程中, β 细胞复制在最初的两周是增加的, 而后复制率就显著下降。相反的, β 细胞的凋亡则呈逐渐上升趋势, 从而导致了 β 细胞群的减少^[13]。

此外, 人类糖尿病一直是社会关注的重点。目前已得到公认的是: 1 型糖尿病的主要特征是胰岛 β 细胞群数目的绝对减少。2 型糖尿病(T2DM)与胰岛 β 细胞群的关系也有很多学者进行了研究, 研究发现, 与年龄体重相匹配的健康人比较, 失代偿期的 T2DM 患者胰岛 β 细胞的总量减少。近来关于尸检的结果显示, β 细胞群在 T2DM 和空腹血糖受损(IFG)、糖耐量减低(IGT)人群中都是显著减少的。在肥胖人群中, 诊断为 IFG 和 T2DM 患者的 β 细胞数量与非糖尿病患者相比分别减少了 40% 和 63%; 而在消瘦人群中, T2DM 患者的 β 细胞数量与非糖尿病患者相比则减少了 41%^[14]。胰岛 β 细胞维持一定的数量是机体分泌足够胰岛素的必要条件。T2DM 中 β 细胞功能受损包括 β 细胞分泌胰岛素的功能下降和细胞数量的减少。有研究显示, β 细胞功能上的改变在发病初期更重要, 而 β 细胞数量减少在整个病程中都起着重要的作用。许多研究表明, 在 T2DM 发病过程中, 胰岛 β 细胞数量呈现进行性减少, 最高可达到 60%~80%^[14]。可见, 无论是否存在胰岛素抵抗, 这种 β 细胞数量的减少都足以导致高血糖。

三、实验条件下胰岛 β 细胞群的变化特点

1 葡萄糖和胰岛素刺激 大量的研究表明, 在葡萄糖的刺激下, 成年大鼠胰岛 β 细胞具有代偿性增生能力, 其数量和体积均可增大。有学者发现, 对成年大鼠进行连续 96 小时的葡萄糖输注后, β 细胞群增加了 50%, β 细胞有丝分裂指数与对照组相比则增加了 5 倍。胰岛素对胰岛 β 细胞的影响也有学者进行了研究。研究证实, 胰岛素治疗可以明显

促进新生糖尿病大鼠以及成年糖尿病小鼠的胰岛 β 细胞再生^[5]。此外, Maryline 等^[16]用成年大鼠研究了胰岛素和葡萄糖对胰岛 β 细胞群的单独作用以及联合影响。通过持续 48 小时分别输注葡萄糖、葡萄糖+二氮嗪、葡萄糖+胰岛素将大鼠分为三组:高糖-高胰岛素组、高糖组、高胰岛素组。对照组大鼠输注 0.9%氯化钠。与对照组相比,所有试验组的 β 细胞群都显著增加,其中高糖-高胰岛素组增加 70%,高糖组增加了 65%,高胰岛素组增加了 50%。

2 基因敲除 研究发现,敲除胰岛素受体和胰岛素受体底物-1(IRS-1)基因的小鼠血浆胰岛素水平较野生型高 400 倍,进一步检测发现,这些小鼠的胰岛明显增大,且 β 细胞群的数量增加了 40 倍,而其他细胞的数量没有明显变化,说明是选择性地增加了 β 细胞^[17]。

3 胰腺切除 还有学者证实,在切除了 90%胰腺的成年大鼠中,其胰岛显示了强大的再生能力。手术后 4 周胰腺重量恢复至对照组的 27%, β 细胞群增加至对照组的 45%,提示通过再生形成了新的胰岛和外分泌组织,其中,以 β 细胞群增生尤为明显。

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,胰岛素分泌量绝对缺乏或相对不足导致血糖升高是其发生的主要原因。胰岛素分泌受很多因素的调节, β 细胞群就是其中的一个主要因素。机体内胰岛 β 细胞数量通过细胞增殖、凋亡、坏死等机制维持动态平衡,当机体不能精确调控 β 细胞群的大小数量时,就会发生糖代谢的异常。因此,研究 β 细胞群的变化规律可以进一步加深对糖尿病的认识。此外,胰岛再生治疗是目前糖尿病治疗的一道曙光,了解 β 细胞群的变化规律为进一步研究 β 细胞群的增殖机制做出了理论铺垫,并为今后胰岛再生治疗的应用和发展奠定了基础。

参 考 文 献

- [1] Holemans K, Aerts L, Van-Assche FA. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development[J]. J Physiol, 2003, 547(Pt 1): 11-20.
- [2] Gu G, Wells JM, Dombkowski D, et al. Global expression analysis of gene regulatory pathways during endocrine pancreatic development[J]. Development, 2004, 131(1): 165-179.
- [3] Stonge L, Wehr R, Guss P. Pancreas development and diabetes[J]. Curr Opin Genet, 1999, 9(3): 295-300.
- [4] Hill DJ, Duvillie B. Pancreatic development and adult diabetes[J]. Pediatr Res, 2000, 48(3): 269-274.
- [5] Luc B, Ilse R. Regulation of pancreatic beta-cell mass[J].

Physiol Rev, 2005, 85(4): 1255-1270.

- [6] Bonner-Weir S. Islet growth and development in the adult[J]. J M of Endocrinol, 2000, 24(3): 297-302.
- [7] Svensson AM, Bodin B, Andersson A, et al. Pancreatic islet blood flow during pregnancy in the rat; an increased islet mass is associated with decreased islet blood flow[J]. J Endocrinol, 2004, 180(3): 409-415.
- [8] Johansson M, Mattsson G, Andersson A, et al. Islet endothelial cells and pancreatic beta-cell proliferation: studies in vitro and during pregnancy in adult rats[J]. Endocrinology, 2006, 147(5): 2315-2324.
- [9] Hales CN, Barker DPJ. The thrifty phenotype hypothesis[J]. Br Med Bull, 2001, 60(5): 15-20.
- [10] Martin JF, Johnston CS, Han CT, et al. Nutritional origins of insulin resistance: a rat model for diabetes-prone human populations[J]. J Nutr, 2000, 130(4): 741-744.
- [11] Butler AE, 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.
- [12] Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, et al. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death[J]. Diabetes, 2001, 50(5): 1021-1029.
- [13] Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, et al. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes[J]. Diabetes, 1999, 48(4): 738-744.
- [14] Yoon KH, Ko SH, Cho JH, et al. Selective β -cell loss and β -cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(5): 2300-2308.
- [15] Guz Y, Nasir I, Teitelman G. Regeneration of pancreatic β -cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes[J]. Endocrinology, 2001, 142(11): 4956-4968.
- [16] Maryline P, Catherine BK, Marie-france B, et al. Specific and combined effects of insulin and glucose on functional pancreatic β -cell mass in vivo in adult rats[J]. Endocrinology, 2003, 144(6): 2717-2727.
- [17] Bruning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, et al. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles[J]. Cell, 1997, 88(4): 561-572.

(收稿日期: 2006-11-30) (供稿编辑: 周宝泉)