

血管内皮细胞与胰岛发育和干细胞分化的关系

魏蕊, 杨进, 洪天配

魏蕊, 杨进, 洪天配, 北京大学第三医院内分泌科 北京市 100191

洪天配, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事糖尿病、干细胞分化的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070701, 81000315, 81270858

国家973计划基金资助项目, No. 2012CB517502

高等学校博士学科点新教师基金资助项目, No. 20120001120063, No. 20120001120076

作者贡献分布: 本文设计与指导由洪天配完成; 写作由魏蕊与杨进完成。

通讯作者: 洪天配, 教授, 主任医师, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院内分泌科。tpho66@bjmu.edu.cn

电话: 010-82265515 传真: 010-62017700

收稿日期: 2013-06-14 修回日期: 2013-07-12

接受日期: 2013-08-13 在线出版日期: 2013-09-08

Relationship between vascular endothelial cells and pancreatic islet development and stem cell differentiation

Rui Wei, Jin Yang, Tian-Pei Hong

Rui Wei, Jin Yang, Tian-Pei Hong, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070701, 81000315, 81270858; the Major National Basic Research Program of China, No. 2012CB517502; and the Young Scientist Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20120001120063, No. 20120001120076

Correspondence to: Tian-Pei Hong, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. tpho66@bjmu.edu.cn

Received: 2013-06-14 Revised: 2013-07-12

Accepted: 2013-08-13 Published online: 2013-09-08

Abstract

As the main components of the pancreatic islet niche, endothelial cells participate in many processes of pancreatic development, including pancreatic cell fate decision, endocrine pancreatic cell differentiation and proliferation, and spatial distribution of the pancreas. On different occasions, endothelial cells play disparate roles by cross-talking with islet cells to influence endocrine pancreatic cell differentiation and islet morphology and function. Cytokines such as hepatocyte growth factor and sphingosine-1-phos-

phate as well as the extracellular matrixes such as laminin and collagen IV, which are produced and/or secreted by endothelial cells, play important roles in the regulation of islet development and function. Furthermore, endothelial cells are involved in the balance between self-renewal and differentiation of stem cells. Application of endothelial cells to induce the differentiation of stem cells into functional islet cells may be one of the most promising approaches to cell replacement therapy for diabetes.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Endothelial cells; Islet development; Stem cell differentiation

Wei R, Yang J, Hong TP. Relationship between vascular endothelial cells and pancreatic islet development and stem cell differentiation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(25): 2493-2499 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i25.2493>

摘要

血管内皮细胞是构成胰岛微环境的重要组成部分。内皮细胞参与胰腺的发生、胰腺内分泌细胞的分化和增殖、胰腺的空间分布等各个方面,其作用贯穿于胰腺的整个发育过程。不同状态的内皮细胞在不同的作用时间窗所起的作用不同,可影响内皮细胞与胰岛细胞之间的信号交互,进而影响胰腺内分泌细胞的分化、胰岛的形态及其功能。内皮细胞可分泌肝细胞生长因子、1-磷酸-鞘氨醇等细胞因子,并且可产生层粘连蛋白、IV型胶原等细胞外基质成分,这些分子在胰岛的发育和功能调控中发挥重要作用。此外,内皮细胞还可参与调控干细胞的自我更新和定向分化。内皮细胞在促进干细胞向胰岛细胞分化方面的作用是糖尿病再生医学领域备受关注的研究方向。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 血管内皮细胞; 胰岛发育; 干细胞分化

核心提示: 内皮细胞参与胰腺的发生、胰岛的分

■背景资料

胰岛的生长发育和功能调控离不开其赖以存在的土壤-微环境的稳定。微环境主要由微循环决定,是胰岛进行物质交换、能量代谢和信息传递的重要场所。组成微循环屏障的胰岛微血管内皮细胞在维持胰岛结构和功能中发挥重要作用。不同状态的内皮细胞在不同的作用时间所起的作用不同,可影响内皮细胞与胰岛细胞之间的信号交互,进而影响胰腺内分泌细胞的分化、胰岛的形态及其功能。

■同行评议者

于璐, 主任医师, 天津医科大学代谢病医院

■ 研发前沿

本文就内皮细胞在胰岛发育和干细胞分化的作用及其可能的机制进行阐述。亟待研究的问题如下：在干细胞分化方面，不同类型、不同状态的内皮细胞的作用、与干细胞共培养的方式和时机等关键技术问题都有待于探讨。在作用机制方面，内皮细胞分泌的其他细胞因子和细胞外基质分子有待分析，他们在胰岛发育、增殖及功能调控中的作用尚需进一步探讨。

化和增殖、胰腺的空间分布等环节，其作用贯穿于胰腺的整个发育过程，还可参与调控干细胞的自我更新和定向分化。内皮细胞产生的细胞因子和细胞外基质成分在胰岛的发育和功能调控中发挥重要作用。

魏磊, 杨进, 洪天配. 血管内皮细胞与胰岛发育和干细胞分化的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(25): 2493-2499 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i25.2493>

0 引言

胰岛的生长发育和功能调控离不开其赖以存在的土壤-微环境的稳定。微环境主要由微循环决定，是胰岛进行物质交换、能量代谢和信息传递的重要场所。组成微循环屏障的胰岛微血管内皮细胞在维持胰岛结构和功能中发挥重要作用。内皮细胞在发育生物学上与胰腺内分泌细胞存在密切的时间和空间联系，并且内皮细胞可影响干细胞向胰岛细胞分化。本文就内皮细胞在胰岛发育和干细胞分化的作用及其可能的机制进行阐述。

1 内皮细胞与胰岛的微循环

胰岛被密集的毛细血管网包绕，形成类似肾小球的高度血管化的微器官^[1,2]，其毛细血管网的密度大约是外分泌腺的5倍。虽然胰岛仅占整个胰腺体积的1%-2%，但其血流量却占胰腺全部血流量的10%-20%^[3]。丰富的血供一方面满足了胰岛自身对氧气和营养物质的需求，另一方面保证了胰岛能够迅速感知体内代谢环境的变化，以便快速分泌各种激素，并通过血液循环分布至相应的靶组织，调节机体的代谢平衡，这意味着胰岛微血管在胰岛生理功能的调节中发挥重要的作用。胰岛微血管内皮细胞是构成微血管组织屏障最主要的成分。胰岛微血管内皮细胞的窗孔样结构是外分泌腺的10倍，故胰岛毛细血管具有高通透性。此外，胰岛微血管内皮细胞与外分泌腺血管内皮细胞之间的表面标志物表达存在高达80%的差别，并且可分泌一些细胞因子^[4,5]。

2 内皮细胞对胰腺发育、胰岛细胞分化和增殖的影响

器官发育与血管发育是协调一致的过程。已有研究表明，源于内胚层的实质细胞与源于中胚层的血管内皮细胞之间相互诱导、相互作用。一方面，内皮细胞向组织细胞发出信号，确定器

官的定位、形态和分化状态^[3]；另一方面，受组织细胞的影响，内皮细胞获得器官特异性的特征，以适应器官的生长发育，并与全身血液循环相连通。胰岛的发育同样也遵循相似的模式：血管内皮细胞诱导与血管邻近的胰岛细胞发育；继而胰岛细胞向内皮细胞发出信号，促使其在胰岛内部创建毛细血管网，并且与循环系统相连通^[6]。胰腺胚胎发育的各个阶段和出生后的胰岛功能调控均需要来自内皮细胞的信号^[7]。

2.1 内皮细胞诱导胰腺的发生 胰腺的发育源于前肠内胚层，在小鼠胚胎E8.5-9.5 d，内胚层上皮在与大血管接触处启动了胰腺发育，其中在与胚胎背侧主动脉接触处长出背侧胰芽，而在与胚胎腹侧卵黄静脉接触处长出两个腹侧胰芽^[8,9]。该阶段的血管仅由内皮细胞组成，缺少平滑肌细胞和其他支持细胞，提示内皮细胞可能对胰腺发育具有重要的诱导作用。研究发现，背侧胰腺中胰腺特异性转录因子1a(pancreas specific transcription factor 1a, Ptf1a)和胰十二指肠同源盒因子1(pancreas duodenal homeobox 1, Pdx1)表达的调控均需要源自主动脉内皮细胞的信号^[9]。在非洲爪蟾的胚胎中，去除背侧主动脉后可阻碍内分泌胰腺的发育^[10]。个案病例报道显示，1例主动脉缩窄的患者伴有胰腺体尾部(背侧胰芽发育而来)特异性缺失，而胰腺头部(腹侧胰芽发育而来)则发育正常，提示背侧胰芽的发育需要来自主动脉内皮细胞的信号^[11]。

2.2 内皮细胞对胰腺空间分布的影响 在胰腺整个发育过程中，胰腺细胞与内皮细胞在空间位置上关系密切^[12]：小鼠胚胎E8.5-9.5 d，大血管的内皮细胞与内胚层上皮接触；E11.5 d，内皮细胞形成不规则的网络结构包绕胰芽周围；E13.5-15.5 d，内皮细胞形成血管结构以密集的蜂房样形式包绕原始上皮分支的底部。血管的分布可影响胰腺的空间分布。在小鼠胚胎发育早期，血管对称排列，背侧胰芽和腹侧胰芽的排列亦对称；E9.5-10.5 d，血管系统变得不对称时，胰芽的对称排列同时发生变化，腹外侧邻近右侧卵黄静脉(门静脉)内皮细胞的胰芽发育成为终末期的腹侧胰腺，而另一个腹侧胰芽随邻近的左侧卵黄静脉一同退化^[10]。随后，内皮细胞作为内脏中胚层的小血管或作为门静脉这样的大血管继续与发育中的胰腺内胚层接触，参与之后胰腺发育各个阶段的调控^[13]。

2.3 内皮细胞对胰岛细胞发育和分化的调控作用 在胰腺发育早期，来自中胚层的脊索可促进胰腺特化^[14,15]，但是脊索对已完成特化的胰腺向

内分泌细胞的分化并无作用. 在非洲爪蟾的胚胎中, 去除背侧主动脉后虽可检测到胰腺前体细胞标志物Pdx1的表达, 但却无内分泌细胞的产生^[10]. 因此, 内皮细胞对于胰腺前体细胞向内分泌细胞的分化可能是不可或缺的.

在Pdx1启动子引导下过表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可导致胰腺高度血管化和胰岛增生^[10,13], 而VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)的主要亚型VEGFR2在胰岛中并不表达, 提示胰岛增生是继发于血管新生之后而非VEGF的直接作用^[10,16,17]. 另有研究显示, 过表达VEGF可通过增加内皮细胞总量而抑制腺泡细胞发育; 相反, 在Pdx1启动子引导下敲除VEGF基因则可减少内皮细胞的数量, 进而促进腺泡细胞发育^[12]. 上述结果表明, 内皮细胞可参与调控已经特化的胰腺向胰腺内外分泌细胞谱系的分化. 此外, 在Pdx1启动子引导下过表达VEGF的小鼠中, 在胃和十二指肠与异位产生的内皮细胞直接作用的部位中, 可呈现胰芽状的结构, 表达胰岛素基因, 并且胰岛素表达量的高低与血管化程度密切相关^[10], 提示来自内皮细胞的信号也有助于非胰腺谱系的前体细胞分化为胰岛素分泌细胞.

在大鼠胰岛素启动子引导下过表达VEGF, 虽可显著增加内皮细胞总量, 但过多的内皮细胞排列紊乱, 抑制胰岛细胞增殖, 降低胰岛细胞总量, 导致胰岛素和胰高血糖素含量降低, 并且阻碍了内分泌胰腺的分化, 导致 α 和 β 细胞散在分布, 不能聚集形成胰岛团样结构. 上述结果提示, 不同水平的VEGF在不同的作用时间窗可导致内皮细胞的结构、密度、成熟和功能的不同, 可影响胰腺内分泌细胞与内皮细胞之间的信号交联, 进而影响胰岛细胞的分化和胰岛的形态^[18].

2.4 内皮细胞促进胰岛细胞的增殖 在胰腺内分泌前体细胞发育为成熟胰岛细胞的过程中, 伴随着胰岛的高度血管化^[10]. 研究显示, 在体外培养的小鼠胚胎E12.5 d的胰腺组织中, 添加VEGFR抑制剂可抑制内皮细胞的增殖, 从而显著降低胰腺内分泌前体细胞标志物Sox9、神经元素3和配对盒因子6的表达^[12]. 胰腺内分泌细胞与内皮细胞的密切关联持续到出生后, 以调控胰岛细胞的扩增. 大鼠生后1 wk, 胰岛细胞显著增多, 而胰岛内皮细胞增殖则更为显著, 从而导致胰岛内毛细血管的密度显著增加, 并且增殖的胰腺内分泌细胞位于内皮细胞周围^[19], 提示内皮细胞对胰岛细胞增殖可能具有促进作用. 此

外, 在成年期胰岛 β 细胞总量和功能的代偿性增高与内皮细胞的增殖亦密切相关, 例如妊娠大鼠胰岛微血管内皮细胞的增殖可促进胰岛增殖, 以代偿妊娠期对胰岛素需求的增加^[20]. 值得注意的是, 内皮细胞在胰腺早期发育和后期转化过程中的调控作用则有所不同^[21,22]. 因此, 要促进胰腺内分泌细胞的分化和增殖, 必须严格掌握内皮细胞增殖的时机, 合理控制血管的密度.

总之, 内皮细胞与胰腺发育之间在时间和空间上存在密切的联系, 内皮细胞参与调控胰腺的发生、胰腺的空间分布、胰腺前体细胞的维持和扩增、胰腺内分泌细胞的分化成熟和增殖等胰腺发育的各个环节. 内皮细胞在不同的作用时间窗所起的作用不同, 可影响内皮细胞与胰岛细胞之间的信号交联, 进而影响胰腺内分泌细胞的分化、胰岛的形态和功能.

3 内皮细胞对干细胞定向分化的影响

从干细胞获得目的组织细胞类型需将干细胞沿特定方向诱导分化, 各种体外分化方案都是基于对体内器官或组织发育规律的认识, 模拟其胚胎发育的过程, 从而在体外产生具有某种特性的组织细胞类型^[23-25]. 目前体外诱导干细胞定向分化方案均存在分化效率低、分化细胞的成熟度差等问题. 内皮细胞参与器官的发育、成熟和功能调控. 因此, 内皮细胞在改进体外诱导干细胞定向分化方案中可能具有重要的意义.

来自以色列的研究小组将人脐静脉内皮细胞或人胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)来源的内皮祖细胞和小鼠胚胎成纤维细胞与人ESC分化形成的心肌样细胞在体外三维支架上共培养, 可提高心脏组织的血管密度, 形成稳定的血管结构, 显著增加心肌样细胞的增殖能力, 上调心肌细胞分化和成熟相关标记物的表达. 将体外构建的心肌组织移植到大鼠心脏后, 移植细胞可以存活, 并可与宿主的心肌整合, 移植体内的心肌样细胞可进一步成熟, 移植物的血管化程度较高, 形成的血管结构可发挥功能, 并且可与宿主的循环系统整合^[26,27]. 上述结果提示, 内皮细胞在体外和体内均可促进干细胞的定向分化和功能成熟.

另一方面, 血管微环境可促进干细胞的自我更新, 例如, 神经干细胞、脂肪前体细胞、精原细胞等干细胞多潜能状态的维持, 都与局部的血管微环境密切相关^[28]. 内皮细胞的状态可影响干细胞自我更新和分化能力间的平衡, 例如,

■创新盘点

胰岛微循环在胰岛的生长发育和功能调控中发挥重要的调控作用, 目前有不少研究报道了在生理和病理状态下胰岛微循环与胰岛功能的关系, 然而, 关于其与胰岛发育和分化的关系则未见报道. 本文阐述了内皮细胞在胰岛发育的不同时期发挥的作用, 总结了内皮细胞在干细胞分化中的作用及可能的作用机制, 该报道有助于明确胰岛的发育过程, 为体外干细胞的定向分化提供理论依据.

■应用要点

理解内皮细胞在胰岛发育中的作用及机制有助于明确胰岛的发育过程,为体外干细胞的定向分化提供理论依据。应用内皮细胞共培养或共移植的策略,可能有助于大量产生成熟的功能性胰岛 β 细胞,有望为糖尿病的治疗奠定基础。

在造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)中, Akt-mTOR信号通路激活的内皮细胞可促进HSC长期自我更新,而p42/44 MAPK信号通路激活的内皮细胞则可促进HSC分化为成熟的血细胞^[29];在神经干细胞中, Notch和Pten信号通路激活的内皮细胞可促进神经干细胞的增殖和分化^[30]。此外,共培养的内皮细胞可促进神经上皮的相互接触,从而激活Notch和Hes 1信号通路,促进神经干细胞的自我更新^[31]。

有关内皮细胞在干细胞向胰岛细胞分化中的作用,迄今报道比较有限。已有研究显示,将小鼠ESC分化来的胰腺内分泌前体细胞与原代大鼠心脏微血管内皮细胞共培养,可上调胰岛素、胰岛淀粉样多肽、葡萄糖转运蛋白2等胰岛 β 细胞特异性基因的表达,促进胰岛素分泌^[32]。同样,将人ESC分化来的胰腺内分泌前体细胞与原代大鼠心脏微血管内皮细胞共培养,也可获得类似的结果^[33]。此外,将小鼠ESC分化形成的包含3个胚层的拟胚体与人皮肤微血管内皮细胞系共培养,内皮细胞可促进胰腺前体细胞和胰岛细胞标志物的表达,内皮细胞分泌的骨形态形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等可溶性因子可能在其中扮演重要的角色^[34]。然而,关于共培养的方式和时机、内皮细胞的类型等关键技术问题都有待于进一步探讨,可能的作用机制亦需深入研究。

4 可能的作用机制

内皮细胞可促进胰岛细胞发育和分化,刺激胰岛细胞增殖,其作用可能与下列机制有关。

4.1 促进血管形成和改善血供 在成年胰岛中,要满足胰岛自身对氧气和营养物质的需求、感知体内代谢环境的变化、调节机体代谢平衡等功能,必须要保证充足的血流。因此,内皮细胞改善胰岛功能在很大程度上依赖于其改善血供的作用^[35,36]。此外,在胰岛发育后期,尤其是出生后的胰岛发育,随着血管密度的增多,内分泌细胞的增殖迅速,且内分泌细胞主要位于内皮细胞周围,提示成血管作用在胰岛发育中的重要性。

然而,在胚胎发育早期,内皮细胞促进血管形成和改善血供的作用就显得并不重要。内皮细胞可表达一些重要信号分子,如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)家族、Wnt家族、Notch配体、神经营养素以及各种基底膜成分^[13],这些信号分子也可能

参与胰岛细胞与内皮细胞之间的相互作用。

4.2 细胞因子的作用 内皮细胞可分泌生长因子,诱导实质细胞的增殖,例如在肝脏发育和肝损伤后的细胞再生中,内皮细胞均可通过促进血管形成以外的机制而发挥作用^[37,38]。因此,内皮细胞可能通过同样的方式参与出生后胰岛 β 细胞总量的动态调节。研究显示,纯化的大鼠胰岛微血管内皮细胞在大鼠胰岛细胞条件培养基中培养,可获得胰岛-内皮条件培养基,其中存在肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),用后一种条件培养基处理原代大鼠胰岛 β 细胞,可刺激 β 细胞增殖。此外,妊娠大鼠胰岛微血管内皮细胞的增殖要早于胰岛细胞的增殖,内皮细胞HGF的高表达与 β 细胞增殖的高峰相一致,而此时胰岛血流量并无明显变化,提示内皮细胞与 β 细胞之间在体内的相互作用可能是通过HGF介导的^[20]。在非人灵长类动物的离体胰岛中过表达HGF后进行移植,可显著改善胰岛移植的疗效^[39]。上述结果提示, HGF可促进胰岛细胞增殖并且改善其功能。

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)可由内皮细胞、胰腺导管细胞和发育中的 β 细胞所分泌,在胰腺内分泌前体细胞向成熟胰岛细胞分化中发挥作用。在CTGF基因敲除小鼠中, β 细胞增殖显著降低,胰腺内分泌细胞的比例失调,胰岛形态学异常^[40]。

内皮细胞特异性表达的1-磷酸-鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)对于前肠内胚层来源的器官(如胃、肝脏、胰腺等)的发育是必需的。内皮细胞通过S1P直接或间接发挥作用,诱导间质细胞增殖,促进背侧胰腺细胞的增殖^[41]。在S1P基因敲除小鼠中,Pdx1阳性的胰腺前体细胞数量降低,背侧胰腺和腹侧胰腺体积明显减小,提示S1P对胰腺内胚层的增殖具有非常重要的作用。然而S1P对胰腺内分泌细胞的分化则无影响^[22]。

4.3 细胞外基质的作用 特定组织的基底膜所分泌的信号分子是构成上皮细胞微环境的重要组成部分,决定上皮细胞的可塑性^[42]。在Pdx1启动子引导下敲除VEGF,引起胰岛的内皮细胞全部缺失,导致胰岛不能形成基底膜,提示胰岛 β 细胞基底膜的形成依赖于内皮细胞^[43]。内皮细胞是许多细胞外基质蛋白的主要来源。

内皮细胞的层黏连蛋白(laminin, Ln)表达水平比胰岛细胞更高。内皮细胞制备的条件培养基可促进离体大鼠胰岛的胰岛素分泌、提高细

胞内胰岛素含量, 添加Ln抗体后可逆转上述效应, 而添加外源性Ln后, 胰岛素分泌和胰岛素含量的增加则更加显著^[44]。特定的Ln亚型对胰岛 β 细胞的增殖和分化发挥重要作用。Ln-111表达在发育期的胎儿胰岛中较丰富, 而在成人胰岛中表达则非常有限^[45]。富含Ln-111的Matrigel对于人胰腺导管细胞向胰岛细胞的分化非常重要^[46,47], 对小鼠胚胎胰腺前体细胞分化也具有促进作用^[48], 并且可促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[49]。在成年小鼠血管内皮细胞所产生的基底膜成分中, Ln亚型主要是Ln-411和Ln-511, 其以整合素 $\beta 1$ 依赖性的方式促进小鼠 β 细胞的增殖和胰岛素基因的表达^[49]。

胰岛微血管内皮细胞分泌的IV型胶原可作用于 β 细胞的受体整合素 $\alpha 1\beta 1$, 调控胰岛素分泌^[50]。硫酸乙酰肝素是正常胰岛微血管基底膜组成成分, 对于维持正常胰岛素释放和葡萄糖耐量是必需的^[51]。此外, 胰岛微血管内皮细胞还可分泌多种其他的细胞外基质分子, 他们在胰岛发育、增殖及功能调控中的作用尚需进一步探讨。

5 结论

内皮细胞与胰腺内分泌细胞存在密切的时间和空间联系, 内皮细胞参与调控胚胎胰腺的发生、胰腺的空间分布、胰岛细胞分化、成熟和增殖等各个方面, 还参与出生后胰岛发育成熟和功能调控。内皮细胞可分泌HGF、SIP等细胞因子, 还可产生Ln、IV型胶原等细胞外基质成分, 这些分子对于胰岛的发育、分化和功能调控发挥重要作用。此外, 不同状态的内皮细胞调控干细胞的自我更新和分化潜能之间的平衡。应用内皮细胞共培养或共移植的策略, 可能有助于大量产生成熟的功能性胰岛 β 细胞, 有望为糖尿病的细胞替代治疗奠定基础。

6 参考文献

- Olsson R, Carlsson PO. The pancreatic islet endo-
thelial cell: emerging roles in islet function and dis-
ease. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 492-497 [PMID:
16162421 DOI: 10.1016/j.biocel.2005.06.021]
- Bonner-Weir S, Orci L. New perspectives on the
microvasculature of the islets of Langerhans in the
rat. *Diabetes* 1982; 31: 883-889 [PMID: 6759221 DOI:
10.2337/diabetes.31.10.883]
- Nikolova G, Lammert E. Interdependent develop-
ment of blood vessels and organs. *Cell Tissue Res*
2003; 314: 33-42 [PMID: 12898210 DOI: 10.1007/
s00441-003-0739-8]
- Zanone MM, Favaro E, Camussi G. From endothe-
lial to beta cells: insights into pancreatic islet micro-
endothelium. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 1-9 [PMID:
18220689 DOI: 10.2174/157339908783502415]
- Lidington EA, Moyes DL, McCormack AM, Rose
ML. A comparison of primary endothelial cells and
endothelial cell lines for studies of immune inter-
actions. *Transpl Immunol* 1999; 7: 239-246 [PMID:
10638837 DOI: 10.1016/S0966-3274(99)80008-2]
- Konstantinova I, Lammert E. Microvascular devel-
opment: learning from pancreatic islets. *Bioessays*
2004; 26: 1069-1075 [PMID: 15382139 DOI: 10.1002/
bies.20105]
- Villasenor A, Cleaver O. Crosstalk between the de-
veloping pancreas and its blood vessels: an evolving
dialog. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 685-692 [PMID:
22728668 DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.06.003]
- Jacquemin P, Yoshitomi H, Kashima Y, Rousseau
GG, Lemaigre FP, Zaret KS. An endothelial-mes-
enchymal relay pathway regulates early phases of
pancreas development. *Dev Biol* 2006; 290: 189-199
[PMID: 16386727 DOI: 10.1016/j.ydbio.2005.11.023]
- Yoshitomi H, Zaret KS. Endothelial cell interactions
initiate dorsal pancreas development by selectively
inducing the transcription factor Ptf1a. *Development*
2004; 131: 807-817 [PMID: 14736742 DOI: 10.1242/
dev.00960]
- Lammert E, Cleaver O, Melton D. Induction of pan-
creatic differentiation by signals from blood vessels.
Science 2001; 294: 564-567 [PMID: 11577200 DOI:
10.1126/science.1064344]
- Kapa S, Gleeson FC, Vege SS. Dorsal pancreas
agenesis and polysplenia/heterotaxy syndrome:
a novel association with aortic coarctation and a
review of the literature. *JOP* 2007; 8: 433-437 [PMID:
17625295]
- Pierreux CE, Cordi S, Hick AC, Achouri Y, Ruiz de
Almodovar C, Prévot PP, Courtoy PJ, Carmeliet P,
Lemaigre FP. Epithelial: Endothelial cross-talk regu-
lates exocrine differentiation in developing pan-
creas. *Dev Biol* 2010; 347: 216-227 [PMID: 20807526
DOI: 10.1016/j.ydbio.2010.08.024]
- Lammert E, Cleaver O, Melton D. Role of endothe-
lial cells in early pancreas and liver development.
Mech Dev 2003; 120: 59-64 [PMID: 12490296 DOI:
10.1016/S0925-4773(02)00332-5]
- Kim SK, Hebrok M, Melton DA. Notochord to
endoderm signaling is required for pancreas devel-
opment. *Development* 1997; 124: 4243-4252 [PMID:
9334273]
- Hebrok M, Kim SK, Melton DA. Notochord repres-
sion of endodermal Sonic hedgehog permits pan-
creas development. *Genes Dev* 1998; 12: 1705-1713
[PMID: 9620856 DOI: 10.1101/gad.12.11.1705]
- Brissova M, Shostak A, Shiota M, Wiebe PO, Pof-
fenberger G, Kantz J, Chen Z, Carr C, Jerome WG,
Chen J, Baldwin HS, Nicholson W, Bader DM, Jet-
ton T, Gannon M, Powers AC. Pancreatic islet pro-
duction of vascular endothelial growth factor--a is
essential for islet vascularization, revascularization,
and function. *Diabetes* 2006; 55: 2974-2985 [PMID:
17065333 DOI: 10.2337/db06-0690]
- Christofori G, Naik P, Hanahan D. Vascular en-
dothelial growth factor and its receptors, flt-1 and
flk-1, are expressed in normal pancreatic islets and
throughout islet cell tumorigenesis. *Mol Endocrinol*
1995; 9: 1760-1770 [PMID: 8614412 DOI: 10.1210/
me.9.12.1760]
- Cai Q, Brissova M, Reinert RB, Pan FC, Brahmach-
ary P, Jeansson M, Shostak A, Radhika A, Poffen-

■同行评价

本文就糖尿病研
究前沿领域-内皮
细胞在胰岛发育
和干细胞分化的
作用进行系统评
述, 并阐述了可能
的作用机制, 对临
床和科研有较强
的指导意义。

- berger G, Quaggin SE, Jerome WG, Dumont DJ, Powers AC. Enhanced expression of VEGF-A in β cells increases endothelial cell number but impairs islet morphogenesis and β cell proliferation. *Dev Biol* 2012; 367: 40-54 [PMID: 22546694 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.04.022]
- 19 Johansson M, Andersson A, Carlsson PO, Jansson L. Perinatal development of the pancreatic islet microvasculature in rats. *J Anat* 2006; 208: 191-196 [PMID: 16441563 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2006.00520.x]
 - 20 Johansson M, Mattsson G, Andersson A, Jansson L, Carlsson PO. Islet endothelial cells and pancreatic beta-cell proliferation: studies in vitro and during pregnancy in adult rats. *Endocrinology* 2006; 147: 2315-2324 [PMID: 16439446 DOI: 10.1210/en.2005-0997]
 - 21 Magenheimer J, Ilovich O, Lazarus A, Klochendler A, Ziv O, Werman R, Hija A, Cleaver O, Mishani E, Keshet E, Dor Y. Blood vessels restrain pancreas branching, differentiation and growth. *Development* 2011; 138: 4743-4752 [PMID: 21965615 DOI: 10.1242/dev.066548]
 - 22 Sand FW, Hörnblad A, Johansson JK, Lorén C, Eds-bagge J, Ståhlberg A, Magenheimer J, Ilovich O, Mishani E, Dor Y, Ahlgren U, Semb H. Growth-limiting role of endothelial cells in endoderm development. *Dev Biol* 2011; 352: 267-277 [PMID: 21281624 DOI: 10.1016/j.ydbio.2011.01.026]
 - 23 陆长富. 发育重演律与干细胞研究. 自然杂志 2009; 31: 285-289
 - 24 Zhang D, Jiang W, Liu M, Sui X, Yin X, Chen S, Shi Y, Deng H. Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. *Cell Res* 2009; 19: 429-438 [PMID: 19255591 DOI: 10.1038/cr.2009.28]
 - 25 魏蕊, 洪天配. 干细胞技术治疗糖尿病的研究进展与应用前景. 世界华人消化杂志 2011; 19: 441-450
 - 26 Caspi O, Lesman A, Basevitch Y, Gepstein A, Arbel G, Habib IH, Gepstein L, Levenberg S. Tissue engineering of vascularized cardiac muscle from human embryonic stem cells. *Circ Res* 2007; 100: 263-272 [PMID: 17218605 DOI: 10.1161/01.RES.0000257776.05673.ff]
 - 27 Lesman A, Habib M, Caspi O, Gepstein A, Arbel G, Levenberg S, Gepstein L. Transplantation of a tissue-engineered human vascularized cardiac muscle. *Tissue Eng Part A* 2010; 16: 115-125 [PMID: 19642856 DOI: 10.1089/ten.TEA.2009.0130]
 - 28 Cleaver O, Dor Y. Vascular instruction of pancreas development. *Development* 2012; 139: 2833-2843 [PMID: 22833471 DOI: 10.1242/dev.065953]
 - 29 Kobayashi H, Butler JM, O'Donnell R, Kobayashi M, Ding BS, Bonner B, Chiu VK, Nolan DJ, Shido K, Benjamin L, Rafii S. Angiocrine factors from Akt-activated endothelial cells balance self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 1046-1056 [PMID: 20972423 DOI: 10.1038/ncb2108]
 - 30 Sun J, Zhou W, Ma D, Yang Y. Endothelial cells promote neural stem cell proliferation and differentiation associated with VEGF activated Notch and Pten signaling. *Dev Dyn* 2010; 239: 2345-2353 [PMID: 20730910 DOI: 10.1002/dvdy.22377]
 - 31 Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, Vincent P, Pumiglia K, Temple S. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 2004; 304: 1338-1340 [PMID: 15060285 DOI: 10.1126/science.1095505]
 - 32 Banerjee I, Sharma N, Yarmush M. Impact of co-culture on pancreatic differentiation of embryonic stem cells. *J Tissue Eng Regen Med* 2011; 5: 313-323 [PMID: 20717889 DOI: 10.1002/term.317]
 - 33 Jaramillo M, Banerjee I. Endothelial cell co-culture mediates maturation of human embryonic stem cell to pancreatic insulin producing cells in a directed differentiation approach. *J Vis Exp* 2012; (61): 3759 [PMID: 22491132 DOI: 10.3791/3759]
 - 34 Talavera-Adame D, Wu G, He Y, Ng TT, Gupta A, Kurtovic S, Hwang JY, Farkas DL, Dafeo DC. Endothelial cells in co-culture enhance embryonic stem cell differentiation to pancreatic progenitors and insulin-producing cells through BMP signaling. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 532-543 [PMID: 21298405 DOI: 10.1007/s12015-011-9232-z]
 - 35 李新, 袁莉. 胰岛微循环与胰岛功能. 国际内科学杂志 2008; 35: 709-712
 - 36 Eberhard D, Kragl M, Lammert E. 'Giving and taking': endothelial and beta-cells in the islets of Langerhans. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 457-463 [PMID: 20359908 DOI: 10.1016/j.tem.2010.03.003]
 - 37 Matsumoto K, Yoshitomi H, Rossant J, Zaret KS. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science* 2001; 294: 559-563 [PMID: 11577199 DOI: 10.1126/science.1063889]
 - 38 LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP, Hillan KJ, Ferrara N. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science* 2003; 299: 890-893 [PMID: 12574630 DOI: 10.1126/science.1079562]
 - 39 Fiaschi-Taesch NM, Berman DM, Sicari BM, Takane KK, Garcia-Ocaña A, Ricordi C, Kenyon NS, Stewart AF. Hepatocyte growth factor enhances engraftment and function of nonhuman primate islets. *Diabetes* 2008; 57: 2745-2754 [PMID: 18820214 DOI: 10.2337/db08-1085]
 - 40 Crawford LA, Guney MA, Oh YA, Deyoung RA, Valenzuela DM, Murphy AJ, Yancopoulos GD, Lyons KM, Brigstock DR, Economides A, Gannon M. Connective tissue growth factor (CTGF) inactivation leads to defects in islet cell lineage allocation and beta-cell proliferation during embryogenesis. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 324-336 [PMID: 19131512 DOI: 10.1210/me.2008-0045]
 - 41 Eds-bagge J, Johansson JK, Esni F, Luo Y, Radice GL, Semb H. Vascular function and sphingosine-1-phosphate regulate development of the dorsal pancreatic mesenchyme. *Development* 2005; 132: 1085-1092 [PMID: 15689381 DOI: 10.1242/dev.01643]
 - 42 Otonkoski T, Banerjee M, Korsgren O, Thornell LE, Virtanen I. Unique basement membrane structure of human pancreatic islets: implications for beta-cell growth and differentiation. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 Suppl 4: 119-127 [PMID: 18834439 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00955.x]
 - 43 Nikolova G, Jabs N, Konstantinova I, Domogatskaya A, Tryggvason K, Sorokin L, Fässler R, Gu G, Gerber HP, Ferrara N, Melton DA, Lammert E. The vascular basement membrane: a niche for insulin gene expression and Beta cell proliferation. *Dev Cell* 2006; 10: 397-405 [PMID: 16516842 DOI: 10.1016/j.devcel.2006.01.015]
 - 44 Johansson A, Lau J, Sandberg M, Borg LA, Magnus-

- son PU, Carlsson PO. Endothelial cell signalling supports pancreatic beta cell function in the rat. *Diabetologia* 2009; 52: 2385-2394 [PMID: 19669728 DOI: 10.1007/s00125-009-1485-6]
- 45 Virtanen I, Gullberg D, Rissanen J, Kivilaakso E, Kiviluoto T, Laitinen LA, Lehto VP, Ekblom P. Laminin alpha1-chain shows a restricted distribution in epithelial basement membranes of fetal and adult human tissues. *Exp Cell Res* 2000; 257: 298-309 [PMID: 10837144 DOI: 10.1006/excr.2000.4883]
- 46 Gao R, Ustinov J, Pulkkinen MA, Lundin K, Korsgren O, Otonkoski T. Characterization of endocrine progenitor cells and critical factors for their differentiation in human adult pancreatic cell culture. *Diabetes* 2003; 52: 2007-2015 [PMID: 12882917 DOI: 10.2337/diabetes.52.8.2007]
- 47 Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkiewicz K, Song KH, Sharma A, O'Neil JJ. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7999-8004 [PMID: 10884429 DOI: 10.1073/pnas.97.14.7999]
- 48 Jiang FX, Cram DS, DeAizpurua HJ, Harrison LC. Laminin-1 promotes differentiation of fetal mouse pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1999; 48: 722-730 [PMID: 10102687 DOI: 10.2337/diabetes.48.4.722]
- 49 Labriola L, Montor WR, Krogh K, Lojudice FH, Genzini T, Goldberg AC, Eliaschewitz FG, Sogayar MC. Beneficial effects of prolactin and laminin on human pancreatic islet-cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 263: 120-133 [PMID: 17081683 DOI: 10.1016/j.mce.2006.09.011]
- 50 Kaido T, Yebra M, Cirulli V, Montgomery AM. Regulation of human beta-cell adhesion, motility, and insulin secretion by collagen IV and its receptor alpha1beta1. *J Biol Chem* 2004; 279: 53762-53769 [PMID: 15485856 DOI: 10.1074/jbc.M411202200]
- 51 Takahashi I, Noguchi N, Nata K, Yamada S, Kaneiwa T, Mizumoto S, Ikeda T, Sugihara K, Asano M, Yoshikawa T, Yamauchi A, Shervani NJ, Urano A, Kato I, Unno M, Sugahara K, Takasawa S, Okamoto H, Sugawara A. Important role of heparan sulfate in postnatal islet growth and insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383: 113-118 [PMID: 19336225 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.03.140]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。