

张芮,司维. 干细胞移植治疗 1 型糖尿病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 128-132.
Zhang R, Si W. Progress in the treatment of type 1 diabetes mellitus with stem cell transplantation [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 128-132.
doi: 10. 3969/ j. issn. 1671-7856. 2021. 06. 020

干细胞移植治疗 1 型糖尿病的研究进展

张 芮^{1,2}, 司 维^{1,2*}

(1.昆明理工大学灵长类转化医学研究院,昆明 650500;2.省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室,昆明 650500)

【摘要】 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种器官特异性的胰岛 β 细胞不可逆损伤而导致的自身免疫疾病,目前尚无有效的根治方法。每日注射外源胰岛素是 1 型糖尿病患者维持生命的主要方法。胰岛移植是目前治疗 1 型糖尿病的有效方法,但受到供体严重缺乏以及需要终身免疫抑制等的限制。利用干细胞诱导生成胰岛 β 细胞移植治疗 1 型糖尿病是一种旨在恢复胰岛功能,取代外源胰岛素的新型生物疗法。对近年来诱导干细胞分化为胰岛 β 细胞开展治疗的研究进展进行综述,为干细胞移植治疗糖尿病的临床应用研究提供参考。

【关键词】 干细胞;诱导分化;胰岛 β 细胞;1 型糖尿病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0128-05

Progress in the treatment of type 1 diabetes mellitus with stem cell transplantation

ZHANG Rui^{1,2}, SI Wei^{1,2*}

(1. Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China.
2. State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming 650500)

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an organ-specific autoimmune disease caused by irreversible damage to pancreatic β cells. No effective cure for T1DM has been established. Daily injection of exogenous insulin is the primary way to maintain quality of life in patients with T1DM. Although islet transplantation is an effective therapy for T1DM, it is limited by the severe shortage of donors and permanent immunosuppression. The replacement of pancreatic β cells by stem cells is an innovative biomedical therapy that aims to restore the function of the islets and replace exogenous insulin in patients with T1DM. This review summarizes the progress in the research of stem cell-differentiated pancreatic β cell treatment in recent years and provides references for the clinical application of stem cell therapy in the treatment of T1DM.

【Keywords】 stem cells; induced differentiation; pancreatic β cells; type 1 diabetes mellitus

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是由于胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起的以高血糖为特征的一组慢性代谢疾病,主要分为 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM)、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 和单基因糖尿病^[1]。根据国际糖尿病联盟 (<http://www.diabetesatlas.org/>) 的统计,截至 2019 年全球糖尿病患者超 4.63 亿,预计

[基金项目] 国家自然科学基金(31872973)。
[作者简介] 张芮(1996—),女,硕士研究生,主要从事 1 型糖尿病细胞治疗研究。E-mail: 183066742@qq.com
[通信作者] 司维(1976—),男,教授,博士生导师,主要从事人类疾病的灵长类动物模型建立和/或基因治疗的有效性和安全性评价的临床前研究等。E-mail: siw@lphr.cn

2045 年将增至 7 亿。中国已成为糖尿病第一大国,患者超过 1.16 亿。其中,T1DM 是一种由 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病。由于胰岛 β 细胞受损而导致胰岛素分泌不足^[1],T1DM 患者需要完全依赖外源胰岛素治疗。虽然胰岛素治疗已从过去的“每日餐前一针”发展到“人工智能控制的胰岛泵”^[2],但并不能根治,也不能防止包括视网膜病变、神经病变等一系列并发症的发生^[3]。近年来,胰岛移植结合免疫抑制已成功应用于 T1DM 的治疗^[4],但由于供体器官严重缺乏、需要终身免疫抑制以及胰岛移植后难以长期存活等问题限制了临床应用^[5]。因此,干细胞替代疗法有望成为治疗 T1DM 的医学发展新途径^[6],就应用于干细胞诱导分化产生功能性胰岛 β 细胞或胰岛类器官替代治疗 T1DM 的研究进展作一综述,为干细胞治疗 T1DM 的临床转化提供参考和借鉴。

1 体外诱导干细胞分化为胰岛素分泌细胞

胰岛 β 细胞的再生和替代治疗被认为是治愈 T1DM 的有效途径,目前研究多为基于动物模型的临床前研究,主要以人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)、人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)和成体干细胞(adult stem cells, ASCs)等为种子细胞定向诱导分化,并通过细胞移植修复或替代受损胰腺组织^[7]。

1.1 胚胎干细胞的替代疗法

自 2001 年首次发现 hESCs 能在体外自发分化为产胰岛素的细胞以来^[8],许多分化方案被陆续报道,产生了多激素细胞的混合群体,但整体分化效率低下且胰岛素含量低。2006 年 D'Amour 等^[9]模拟胰腺发育,使用五步诱导法分化出含有 7% 胰岛素阳性细胞的内分泌细胞团,但缺乏对葡萄糖刺激产生反应的功能。Kroon 等^[10]诱导 hESCs 定向分化为胰腺祖细胞,移植到免疫缺陷小鼠体内进一步成熟为功能性的胰岛 β 样细胞,并可以维持 3 个月的体内葡萄糖稳态。2014 年 Rezanian 等^[11]取得重大突破,采用七步诱导法从 hESCs 中分化出表达胰岛 β 细胞关键标志物包括 *MAFA* 和 *INS* 等的胰岛 β 样细胞,移植后 2~6 周就能成功逆转 DM 小鼠血糖。此外,Pagliuca 等^[12]开发了悬浮培养系统能大规模生产 hESCs 衍生的胰岛 β 细胞(SC- β 细胞)。鉴别分化过程中形成的细胞类型对提高 β 细胞的分化比例尤为重要,最近一项研究利用单细胞 RNA 测序

技术对 hESCs 诱导分化产生的细胞类型进行了分析,鉴定出了胰岛 β 细胞、 α 样多激素细胞、非内分泌细胞和未曾报道过的肠嗜铬细胞,而且用携带 CD49a 抗体的微珠磁性分选成功富集到 80% 以上的 SC- β 细胞^[13-14],为进一步的临床转化应用奠定了基础。

目前,所有 hESCs 诱导分化胰岛 β 细胞的方案都依赖于对生长因子以及分子信号通路激活或抑制的调控,例如最近提出的优化方案:抑制 YAP 促进胰岛 β 细胞生成,改善胰岛素分泌功能^[15];抑制 WNT 通路提高分化效率,增加内分泌细胞的比例^[16]等。尽管利用 hESCs 分化生产胰岛 β 细胞已经取得了显著进展,但仍存在如 hESCs 的伦理限制以及异体细胞排斥反应等障碍,而且不同的 hESCs 细胞系分化能力也存在差异,限制了其临床应用^[17]。

1.2 诱导多能干细胞的替代疗法

利用患者自体细胞通过重编程获得 hiPSCs,定向诱导分化获得遗传背景一致的胰岛 β 细胞,在治疗 T1DM 方面有巨大潜力^[18]。2008 年 Tateishi 等^[19]首先证明了皮肤成纤维细胞来源的 hiPSCs 能够通过模拟胰腺发育在体外产生胰岛样簇,随后 Zhang 等^[20]诱导分化的胰岛素生成细胞能检测到 *PDX1* 的表达和 C 肽的合成。针对 hESCs 开发的胰岛 β 细胞分化方案已成功应用于 hiPSCs^[11]。值得注意的是,胰腺祖细胞中 *PDX1* 和 *NKX6.1* 的共表达对于有效生成功能性胰岛 β 细胞是必不可少的, Russ 等^[21]去除了常用的 BMP 抑制剂,使用维甲酸联合 EGF/KGF,有效地诱导出 *PDX1*⁺/*NKX6.1*⁺ 胰腺祖细胞群,产生对葡萄糖刺激有反应的胰岛 β 样细胞,降低 DM 小鼠血糖,在短期移植后仍保持功能。

hiPSCs 来源的胰岛 β 细胞结合基因编辑技术是细胞疗法的一个主要方向。Maxwell 等^[22]利用 Wolfram 综合征患者的 hiPSCs 诱导分化为胰岛 β 细胞,使用 CRISPR-Cas9 技术纠正细胞 *WFS1* 基因的突变后移植到 DM 小鼠体内逆转了血糖,这是 CRISPR 首次被用于修复 DM 患者的遗传缺陷,开启了基因编辑结合细胞治疗 DM 的新篇章。CRISPR 基因诱导系统(CRISPR-on)是一种新型的 RNA 引导的转录激活系统, Giménez 等^[23]用融合了转录激活因子(dCas9-VP160)的 CRISPR-ON 系统转染 T1DM 患者的成纤维细胞,激活胰岛 β 细胞发育基

因如内源性人胰岛素基因(*INS*),增强了胰岛素分泌。但目前患者来源的 hiPSCs 分化效率较低^[24],还存在肿瘤转化风险、基因组不稳定及成本高等诸多不利因素。

1.3 成体干细胞的替代疗法

ASCs 是存在于成年后各组织器官中具有自我更新能力和分化潜能的细胞。可从 T1DM 患者中分离出成体干细胞,在体外定向诱导分化为胰岛 β 细胞,再移植回患者体内达到长期治疗的目的。具有强大免疫调节特性、多向分化潜能、自我更新能力的间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)在临床试验中得到了广泛的应用^[25]。MSCs 调控促炎症作用的效应 T 细胞,抑制自身免疫反应,单独或与胰岛 β 细胞联合移植可有效逆转 T1DM 患者的高血糖状况^[26],使 T1DM 患者体内剩余的胰岛 β 细胞功能得以部分恢复或延迟细胞损伤^[27]。近年来,许多研究团队把不同来源的人 MSC 诱导分化为胰岛 β 细胞,在 DM 小鼠体内可分泌胰岛素,表现出与人胰岛 β 细胞相似的 Ca^{2+} 变化和 L 型 Ca^{2+} 通道活性^[28]。另一方面,将胰腺关键转录因子如 *PDX-1* 等基于病毒介导转染 MSC 也能获得具有胰岛 β 细胞功能的细胞^[29]。

脂肪组织来源的间充质干细胞(adipose tissue-derived MSCs, ADMSCs)因其来源丰富且易于分离成为目前研究的焦点之一。使用 ADMSCs 治疗 T1DM 的方法大致可以分为以下四类:(1)ADMSCs 诱导分化胰岛素分泌细胞(Insulin-producing cells, IPCs)用于移植治疗 T1DM^[30],在分化过程中 ADMSCs 的免疫调节特性能得到维持^[31],与未分化的 ADMSCs 相比,IPCs 可以耐受移植排斥反应。(2)单独移植 ADMSCs 治疗 T1DM 能改善胰岛功能,增加血清胰岛素水平^[32],其治疗有效性在 T1DM 动物模型中已得到认可,但单独使用 ADMSCs 治疗还局限于 T1DM 患者发病早期^[33]。(3)许多研究小组阐明使用 ADMSCs 联合胰岛移植的有效性和多功能性,发现 ADMSCs 联合移植治疗可以逆转 T1DM 小鼠血糖,明显抑制炎症细胞浸润,促进移植血管生成,延长存活时间^[34]。(4)ADMSCs 还被用于培养胰岛,在移植前将 ADMSCs 与胰岛共培养有助于提高胰岛的生存能力,增加胰岛素释放,能显著改善 DM 小鼠的高血糖症状^[35]。

此外,Wang 等^[36]对成年小鼠胰岛进行单细胞 RNA 测序,发现了特异表达蛋白 C 受体(Procr)的

胰岛成体干细胞,在体内正常生理状态下可分化形成四种类型的内分泌细胞,进一步培养可形成稳定的胰岛类器官,该研究回答了长期以来成体胰岛是否存在干细胞这一争议性问题,是干细胞基础研究的重大突破。未来,胰岛成体干细胞将有望应用于 T1DM 的治疗。

ASCs 获取相对容易,不存在伦理问题,同种异体免疫排斥反应与致癌风险低,目前研究多集中在测试其恢复免疫稳态以及再生胰岛 β 细胞的潜力。

2 干细胞衍生的胰岛类器官

天然胰岛是由 α 、 β 、 δ 、 ϵ 和 PP 细胞形成的异质结构,这种 3D 构象产生的细胞间相互作用在调节激素分泌方面发挥着重要作用^[37]。胰岛类器官(pancreatic organoids, POs)是由原代胰腺组织或干细胞形成的与体内胰岛功能和组织类似的三维结构,是研究生理及病理条件下胰岛细胞的增殖分化及其与微环境的相互作用的理想方法。大量研究表明,干细胞可以产生功能性 POs,当植入不同的临床前 DM 动物模型时,能够恢复至正常血糖。2016 年 Kim 等^[38]从 hESCs 衍生的 hPOs 在体内和体外均显示出葡萄糖反应;随后,Wang 等^[39]基于仿生 3D 支架生成的 hPOs 表达高水平的胰岛 β 细胞标志物如 *PDX-1*、*Ngn3*、*Insulin* 等,更重要的是,这些 hPOs 类似于成人胰岛,含有多种胰腺内分泌细胞,对葡萄糖刺激更敏感,高糖条件下胰岛素的分泌急剧增加,这是胰岛 β 细胞成熟的标志之一。此外,一个重大突破是 hPOs 植入 DM 小鼠体内后,3 d 内迅速恢复血糖;相比之下,在之前的研究中,仅移植干细胞诱导分化的胰岛 β 细胞至少需要超过 40 天才能使 DM 小鼠的血糖水平恢复正常^[10-12,21]。研究表明,干细胞衍生的 hPOs 在细胞组成和胰岛微结构等方面都更接近天然胰岛^[40]。

hPOs 移植体内后面临着氧合和宿主免疫反应的激活导致 hPOs 功能逐渐丧失的难题。近年来的研究通过生物材料包封提供免疫分离生物相容性,优化营养扩散和胰岛素释放,使植入的 hPOs 实现长期生存并发挥功能^[41]。海藻酸盐微胶囊能提供更好的细胞氧合促进 hESCs 分化聚集为 hPOs^[40]。Vegas 等^[42]使用经三唑硫代噻啉二氧化物(TMTD)修饰的藻酸盐包封 SC- β 细胞,在没有任何免疫抑制的情况下可为 T1DM 小鼠提供长达 174 d 的血糖校正。TMTD 藻酸盐在非人灵长类动物中也开展了

实验,显著地降低异物反应^[43]。最近,海藻酸钠与免疫调节趋化因子 CXCL12 共包被 SC-β 细胞,移植到 T1DM 小鼠中促进了胰岛素分泌并实现长期的免疫保护,有效地延长 SC-β 细胞的生存时间和功能^[44]。这些发现为进一步开展 T1DM 大动物模型治疗的临床前研究和临床转化奠定了基础。

另外,为了移植能长期存活,可以通过形成新的血管获得宿主的营养和物质支持。Wang 等^[36]建立了 Procr⁺胰岛干细胞与血管细胞共培养的 3D 体系,成功获得与小鼠胰岛功能、形态、超微结构及转录组都相似的 POs,在体外培养能传 20 代以上,移植到 DM 小鼠体内能够恢复血糖水平。内皮化也是解决 hPOs 移植后血供问题的一种方法。通过与内皮祖细胞共培养移植可增强支架血管的形成,研究发现干扰间充质调节因子(PDGF)受体或纤维连接蛋白,可以使 MSCs 向具有内皮潜能的中胚层前体细胞转化,在体内有效诱导新生血管形成^[45]。目前,纳米技术通过使用不同的聚合物和天然 ECM 作为封装平台有巨大潜力,Skrzypek 等^[46]开发的聚醚砜/聚乙烯吡咯烷酮(PES/PVP)平板多孔膜,无需添加水凝胶即可创建早期微血管网络^[47],有望提高 hPOs 存活时间。

3 展望

利用干细胞分化胰岛 β 细胞移植治疗 T1DM,能有效解决器官供体胰岛短缺的问题。然而,目前还没有一种分化方案能够生成功能完备的胰岛 β 细胞以自我调节葡萄糖代谢,因此需要在细胞功能、移植后的存活率、遗传稳定性和生产成本等方面进一步优化研究。另外,干细胞移植治疗 T1DM 向临床过渡要面临的挑战,还包括如何保护移植免疫免受异种排斥,避免自身免疫的反复发生,寻找能最大程度减少细胞损失的移植方式和部位等,这些问题的解决将有效促进干细胞来源的胰岛 β 细胞替代治疗的发展。

参考文献:

- [1] Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17016.
- [2] Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy [J]. Am J Ther, 2020, 27(1): e30-e41.
- [3] Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes [J]. Lancet, 2014, 383(9911): 69-82.
- [4] Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a

- glucocorticoid-free immunosuppressive regimen [J]. N Engl J Med, 2000, 343(4): 230-238.
- [5] Bluestone JA, Tang Q. Treg cells-the next frontier of cell therapy [J]. Science, 2018, 362(6411): 154-155.
- [6] Helman A, Melton A. A stem cell approach to cure type 1 diabetes [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2021, 13(1): a035741.
- [7] Pellegrini S, Piemonti L, Sordi V. Pluripotent stem cell replacement approaches to treat type 1 diabetes [J]. Curr Opin Pharmacol, 2018, 43: 20-26.
- [8] Assady S, Maor G, Amit M, et al. Insulin production by human embryonic stem cells [J]. Diabetes, 2001, 50(8): 1691-1697.
- [9] D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, et al. Production of pancreatic hormone expressing endocrine cells from human embryonic stem cells [J]. Nat Biotechnol, 2006, 24(11): 1392-1401.
- [10] Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells *in vivo* [J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(4): 443-452.
- [11] Rezaei A, Bruin JE, Arora P, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived *in vitro* from human pluripotent stem cells [J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(11): 1121-1133.
- [12] Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro* [J]. Cell, 2014, 159(2): 428-439.
- [13] Velazco-Cruz L, Song J, Maxwell KG, et al. Acquisition of dynamic function in human stem cell-derived β cells [J]. Stem Cell Reports, 2019, 12(2): 351-365.
- [14] Veres A, Faust AL, Bushnell HL, et al. Charting cellular identity during human *in vitro* β-cell differentiation [J]. Nature, 2019, 569(7756): 368-373.
- [15] Rosado-Olivieri EA, Anderson K, Kenty JH, et al. YAP inhibition enhances the differentiation of functional stem cell-derived insulin-producing β cells [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1464.
- [16] Sharon N, Vanderhooft J, Straubhaar J, et al. Wnt signaling separates the progenitor and endocrine compartments during pancreas development [J]. Cell Rep, 2019, 27(8): 2281-2291.
- [17] Laurent LC, Ulitsky I, Slavin I, et al. Dynamic changes in the copy number of pluripotency and cell proliferation genes in human ESCs and iPSCs during reprogramming and time in culture [J]. Cell Stem Cell, 2011, 8(1): 106-118.
- [18] Millman JR, Xie C, Van Dervort A, et al. Generation of stem cell-derived beta-cells from patients with type 1 diabetes [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12379.
- [19] Tateishi K, He J, Taranova O, et al. Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts [J]. J Biol Chem, 2008, 283(46): 31601-31607.
- [20] Zhang D, Jiang W, Liu M, et al. Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-

- producing cells [J]. Cell Res, 2009, 19(4): 429–438.
- [21] Russ HA, Parent AV, Ringler JJ, et al. Controlled induction of human pancreatic progenitors produces functional beta-like cells *in vitro* [J]. EMBO J, 2015, 34(13): 1759–1772.
- [22] Maxwell KG, Augsornworawat P, Velazco-Cruz L, et al. Gene-edited human stem cell-derived β cells from a patient with monogenic diabetes reverse pre-existing diabetes in mice [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(540): eaax9106.
- [23] Giménez CA, Ielpi M, Mutto A, et al. CRISPR-on system for the activation of the endogenous human INS gene [J]. Gene Ther, 2016, 23(6): 543–547.
- [24] Manzar GS, Kim EM, Zavazava N. Demethylation of induced pluripotent stem cells from type 1 diabetic patients enhances differentiation into functional pancreatic beta cells [J]. J Biol Chem, 2017, 292(34): 14066–14079.
- [25] Holmes D. Diabetes: MSC transplant prevents β -cell dysfunction [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(12): 701.
- [26] Gamble A, Pawlick R, Pepper AR, et al. Improved islet recovery and efficacy through co-culture and co-transplantation of islets with human adipose-derived mesenchymal stem cells [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206449.
- [27] Carlsson PO, Schwarcz E, Korsgren O, et al. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells [J]. Diabetes, 2015, 64(2): 587–592.
- [28] Xin Y, Jiang X, Wang Y, et al. Insulin-producing cells differentiated from human bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro* ameliorate streptozotocin-induced diabetic hyperglycemia [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145838.
- [29] Xu L, Xu C, Zhou S, et al. PAX4 promotes PDX1-induced differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(3): 874–886.
- [30] Amer MG, Embaby AS, Karam RA, et al. Role of adipose tissue derived stem cells differentiated into insulin producing cells in the treatment of type I diabetes mellitus [J]. Gene, 2018, 654: 87–94.
- [31] Du WJ, Reppel L, Leger L, et al. Mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and adipose tissue maintain their immunosuppressive properties after chondrogenic differentiation: role of HLA-G [J]. Stem Cells Dev, 2016, 25(19): 1454–1469.
- [32] Kono TM, Sims EK, Moss DR, et al. Human adipose-derived stromal/stem cells protect against STZ-induced hyperglycemia: analysis of hASC-derived paracrine effectors [J]. Stem Cells, 2014, 32(7): 1831–1842.
- [33] Navaei-Nigjeh M, Moloudizargari M, Baeeri M, et al. Reduction of marginal mass required for successful islet transplantation in a diabetic rat model using adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells [J]. Cytotherapy, 2018, 20(9): 1124–1142.
- [34] Takahashi H, Sakata N, Yoshimatsu G, et al. Regenerative and transplantation medicine: cellular therapy using adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells for type 1 diabetes Mellitus [J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 249.
- [35] Rackham CL, Dhadda PK, Le Lay AM, et al. Preculturing islets with adipose-derived mesenchymal stromal cells is an effective strategy for improving transplantation efficiency at the clinically preferred intraportal site [J]. Cell Med, 2014, 7(1): 37–47.
- [36] Wang D, Wang J, Bai L, et al. Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident procr progenitors [J]. Cell, 2020, 180(6): 1198–1211.
- [37] Navarro-Tableros V, Gomez Y, Brizzi MF, et al. Generation of human stem cell-derived pancreatic organoids (POs) for regenerative medicine [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1212: 179–220.
- [38] Kim Y, Kim H, Ko UH, et al. Islet-like organoids derived from human pluripotent stem cells efficiently function in the glucose responsiveness *in vitro* and *in vivo* [J]. Sci Rep, 2016, 6: 35145.
- [39] Wang W, Jin S, Ye K. Development of islet organoids from H9 human embryonic stem cells in biomimetic 3D scaffolds [J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(6): 394–404.
- [40] Chayosumrit M, Tuch B, Sidhu K. Alginate microcapsule for propagation and directed differentiation of hESCs to definitive endoderm [J]. Biomaterials, 2010, 31(3): 505–514.
- [41] Orive G, Santos E, Poncelet D, et al. Cell encapsulation: technical and clinical advances [J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(8): 537–546.
- [42] Vegas AJ, Veisoh O, Gürtler M, et al. Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human stem cell-derived beta cells in immune-competent mice [J]. Nat Med, 2016, 22(3): 306–311.
- [43] Vegas AJ, Veisoh O, Doloff JC, et al. Combinatorial hydrogel library enables identification of materials that mitigate the foreign body response in primates [J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(3): 345–352.
- [44] Alagpulinsa DA, Cao JLL, Driscoll RK, et al. Alginate-microencapsulation of human stem cell-derived β cells with CXCL12 prolongs their survival and function in immunocompetent mice without systemic immunosuppression [J]. Am J Transplant, 2019, 19(7): 1930–1940.
- [45] Ball SG, Worthington JJ, Canfield AE, et al. Mesenchymal stromal cells: inhibiting PDGF receptors or depleting fibronectin induces mesodermal progenitors with endothelial potential [J]. Stem Cells, 2014, 32(3): 694–705.
- [46] Skrzypek K, Nibbelink MG, Karbaat LP, et al. An important step towards a prevascularized islet macroencapsulation device: effect of micropatterned membranes on development of endothelial cell network [J]. J Mater Sci Mater Med, 2018, 29(7): 91.
- [47] Ogoke O, Maloy M, Parashurama N. The science and engineering of stem cell-derived organoids-examples from hepatic, biliary, and pancreatic tissues [J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2021, 96(1): 179–204.