

· 综述 ·

胰岛细胞包封技术治疗糖尿病的研究进展

潘志浩¹ 易昕¹ 王裕康¹ 王洁¹ 周振宇² 王淑芳¹

【摘要】 糖尿病是因胰岛素分泌不足或作用缺陷导致血糖持续高水平的代谢性疾病。在现有治疗手段中,胰岛素注射需频繁操作,严重影响患者生活质量;胰腺移植虽能根治,但供体稀缺且易引发强烈免疫排斥。为克服这些挑战,越来越多的研究集中于移植用水凝胶包封的胰岛细胞治疗糖尿病。因此,本综述总结水凝胶包封胰岛细胞用于糖尿病细胞治疗的有关策略,并从细胞来源、材料选择、包封方法及当前挑战 4 个方面展开详细介绍,探讨胰岛包封技术的发展前景。

【关键词】 糖尿病; 包封; 胰岛移植; 干细胞; 类器官

Advances in islet cell encapsulation technology in diabetes treatment Pan Zhihao¹, Yi xin¹, Wang Yukang¹, Wang Jie¹, Zhou Zhenyu², Wang Shufang¹. ¹Key Laboratory of Bioactive Materials for the Ministry of Education College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China; ²Department of Orthopedics, The 960th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Jinan 250031, China

Corresponding author: Zhou Zhenyu, Email: 90guke@163.com; Wang Shufang, Email: wangshufang@nankai.edu.cn

【Abstract】 Diabetes is a metabolic disease characterized by persistently high blood glucose levels due to insufficient insulin secretion or impaired insulin effects. Among the current treatment options, insulin requires frequent injection, which seriously reduces the quality in life of patients; although pancreatic transplantation may cure the disease, the scarcity of donors and potential risk of strong immune rejection pose significant challenges. To overcome these obstacles, an increasing number of studies have focused on transplanting insulin-producing islet cells encapsulated in hydrogels for the treatment of diabetes. Therefore, this review summarizes the relevant strategies for using hydrogel-encapsulated islet cells in the cellular therapy of diabetes and elaborates in detail from four aspects: cell sources, material selection, encapsulation methods, and current challenges. Finally, the development prospects of islet encapsulation technology are also discussed.

【Key words】 Diabetes mellitus; Encapsulation; Islet transplantation; Stem cells; Organoids

糖尿病的发病率快速增长已对全球公共卫生构成严峻挑战,现阶段全球范围内患者超过 5 亿人,预计将在 2045 年超过 7 亿^[1-2]。按生理学发病机制可将糖尿病分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病,其中 1 型糖尿病占糖尿病患者总数的 5%~10%,是由自身免疫和炎症反应破坏胰岛 β 细胞引起,从而影响血糖的有效调节;2 型糖尿病是胰岛素抵抗以及胰

岛 β 细胞功能障碍导致的补偿性胰岛素分泌减少,通常起病更缓慢^[3-5]。长期高血糖水平会导致严重的健康问题,并伴有多种并发症^[6-10]。

现有治疗手段中,胰岛素注射需频繁操作,严重影响患者生活质量;胰腺移植虽能根治,但供体稀缺且易引发强烈免疫排斥^[11]。为克服当前糖尿病治疗的局限性,人们开发新的基于细胞治疗方法,即将各种来源的细胞(原代胰岛、胰岛 β 细胞的细胞系或干细胞衍生胰岛细胞)包封于生物相容性良好的材料(海藻酸盐、肝素和胶原蛋白等水凝胶)中植入体内,既保护治疗性细胞免受宿主免疫攻击,又能维持其响应血糖释放胰岛素的功能,有望成为天然胰岛的功能性替代方案^[12-13]。

本综述系统总结水凝胶包封胰岛细胞在糖尿病细胞治疗中的研究进展,重点从以下 4 个维度展开分析:对比不同

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.06.005

基金项目: 科技部重大专项(2020YFA0803701);天津市重点项目(S22ZDF291, 22JCZJC00080, 24JCZDJC01310);天津市研究生科研创新项目(2022SKYZ084);济南市临床医学科技创新计划(202225066)

作者单位: 300071 天津,南开大学生命科学学院生物活性材料教育部重点实验室¹; 250031 济南,中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院骨科²

通信作者: 周振宇, Email: 90guke@163.com; 王淑芳, Email: wangshufang@nankai.edu.cn

来源的胰岛细胞(原代胰岛细胞、胰岛 β 细胞的细胞系和干细胞衍生的胰岛细胞)的优缺点,评述天然高分子材料(如海藻酸盐和透明质酸等)和合成高分子材料(如聚乳酸和聚乙二醇等)的特性,讨论各种常见封装技术(如宏观封装和微观封装等)的适用场景,并探讨封装装置植入后面临的问题(免疫排斥、氧供应不足及长期功能维持)及应对方法。

1 细胞来源及其特点

胰岛封装技术的核心是功能稳定的胰岛素分泌细胞,目前主要分为以下3类:(1)分离得到的原代胰岛:有原始细胞组成和结构,分泌激素能力强;(2)胰岛 β 细胞的细胞系:细胞数量充足,容易通过细胞封装技术形成类胰岛;(3)干细胞衍生的胰岛细胞:具备可控性和诱导分化的能力^[14]。各类细胞的特性及应用现状如下:

1.1 原代胰岛

埃德蒙顿方案的提出是胰岛移植领域的里程碑事件,利用不含糖皮质激素的免疫抑制方案改善了7例1型糖尿病患者的血糖,将胰岛移植从实验室推向临床应用^[15]。2023年,美国食品药品监督管理局批准首个同种异体胰腺胰岛细胞疗法Lantidra用于治疗1型糖尿病,其中21%~30%的参与者治疗1年后不再需要胰岛素^[16]。但是该方法仍然受到供体来源的限制,因此,探索可用于移植的分泌胰岛素的 β 细胞已成为一种替代方案。

1.2 胰岛 β 细胞的细胞系

采用永生化的人胰岛 β 细胞系研究胰岛生理的相关研究正在迅速发展,现阶段多种胰岛 β 细胞的细胞系已被用于糖尿病动物的移植实验并取得良好的效果^[17-19]。细胞系的优势在于细胞来源丰富、具备分泌胰岛素功能,且可通过基因编辑工具进行操作^[20-21]。但由于细胞系生长不受控制,可能存在致癌和胰岛素大量分泌造成低血糖的风险,因此该类细胞多作为原代胰岛的代替来源用于移植策略的初步评估,难以应用于临床^[22]。

1.3 干细胞衍生的 β 细胞

另一种有前景的方案是使用由胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)或其他多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)衍生产生胰岛素的 β 细胞,这些细胞为 β 细胞替代疗法提供无限细胞来源^[23]。许多研究通过将各种生长因子和转录因子加入干细胞培养体系,成功诱导出干细胞衍生胰岛细胞(stem cell-derived islet cells, SC-islets),广泛用于胰岛类器官的构建^[24]。图1展示SC-islets的分化流程:从PSCs开始逐步诱导,最终形成干细胞衍生胰岛,各类细胞的特征标志物如图所示。

MSCs存在于肠道、肌肉、骨髓和脂肪组织等多种组织或器官中,具备可获得性高、致畸风险低和多向分化的特性,已被广泛应用于临床的再生治疗^[25]。而诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是由Takahashi等^[26]于2006年建立,是干细胞领域的一项重大突破,他的研究

团队通过过表达4种转录因子(OCT3/4、SOX2、C-MYC和KLF4),成功将人成纤维细胞重编程为PSCs,由此产生的PSCs具有与ESCs相似的特性,并且避免伦理问题。

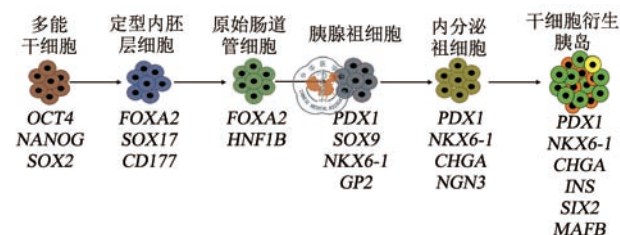


图1 SC-islets 分化的代表性示意^[24]

SC-islets 虽然在胰岛类器官中具备显著优势,但其固有的多能性却带来挑战:因无法在分化的每一个环节精确调控其向特定细胞类型转化,导致未分化细胞容易发生脱靶分化,进而增加肿瘤发生的风险^[27]。同时,单细胞转录组谱分析表明,尽管SC-islets与原代胰岛相似,但它们既无法完全重现原位胰岛的功能,也不能表达所有相同的标志物^[28-29]。目前SC-islets虽已经有较为成熟的方法应用于临床试验,但治疗效果仍然存在不确定性^[30]。因此,需要不断优化诱导方法和体系,得到结构和功能更成熟的SC-islets。

2 用于胰岛细胞封装的生物材料

用于细胞封装的生物材料来源广泛,涵盖天然生物材料、合成生物材料和脱细胞基质材料中的一种或多种。天然生物材料与天然细胞外基质的成分相似,生物相容性优异,能提供潜在的细胞与细胞、细胞与基质间的信号传导通路,进而影响细胞的活力及其他代谢活动^[31];合成生物材料的力学性能更好,具备高度可重复性,多以组织支架的形式用于细胞封装^[32];脱细胞基质材料对各种细胞类型的增殖和分化无毒性,在组织工程和再生医学方面有应用潜力^[33]。每种材料各有特点及应用场景,本文重点论述前两类(表1)。

2.1 天然生物材料

天然生物材料已广泛应用于胰岛细胞治疗领域,海藻酸盐生物相容性良好、刚度可调,具有防止免疫细胞浸润的优点,是目前最常用的材料之一^[34]。海藻酸盐来源于褐藻,是天然存在的多糖,当与多价阳离子反应时(如 Ca^{2+}),分子之间快速反应交联,形成稳定的三维凝胶网络结构,并将细胞封装在内,提供良好的存活环境并维持其生理功能。通过改性设计,可进一步提升海藻酸钠水凝胶的性能,Liu等^[35]设计磺基甜菜碱和羧基甜菜碱改性的海藻酸盐,这些修饰能够减轻植入的海藻酸盐微胶囊附近的异物反应,改善胰岛封装的效果。

透明质酸是胰腺细胞外基质的主要成分之一,具备良好的生物相容性,相较于传统海藻酸盐微胶囊,透明质酸可以模拟天然细胞外基质的功能,有研究表明海藻酸盐-透明质酸混合的微胶囊可以提高封装细胞的活力,减少细胞早期凋亡的比例,同时维持胰岛素的稳定产生,且并未改变对葡萄糖刺激进行反应的能力^[36]。

表 1 用于包封细胞的常见生物材料分类及其特点

材料类型	具体例子	优势	局限性
天然生物材料	海藻酸盐 ^[34]	离子交联成胶,易于改性修饰	降解产物体内积累
	透明质酸 ^[36]	生物相容性好,调控细胞行为	稳定性差
	肝素 ^[37]	稳定生长因子,促血管生成	供应有限,有出血风险
	胶原蛋白 ^[40]	可制备温度响应性凝胶	机械强度有限
合成生物材料	PLA ^[43]	应用场景广,常用于 3D 打印	降解产物为酸性
	PLGA ^[44]	生物可降解,多孔结构支持细胞定植	
	PLCL ^[45]	机械性能可调节	
	PEG ^[46]	降低免疫反应,促进分子交换	部分降解性差,需手术移除
脱细胞外基质材料	胰腺脱细胞外基质 ^[33]	保留天然结构和多种蛋白,为胰岛提供良好生长环境	质量控制标准不统一

注: PLA 为聚乳酸; PLGA 为聚乳酸-乙醇酸共聚物; PLCL 为聚己内酯-聚乳酸共聚物; PEG 为聚乙二醇

肝素也是一种常见的天然生物材料,在人体内充当多种蛋白质、细胞和组织的调节者,是不可或缺的生物活性大分子。有研究发现,肝素与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)连用能促进胰岛血管生成,肝素模拟肽纳米纤维凝胶在改善胰岛功能并促进血管生成方面的潜力也得到证明^[37-38]。

天然的胶原蛋白也是用于胰岛细胞包封的常见材料。胶原蛋白在人体组织中广泛分布,具备生物相容性、低免疫原性和成胶时的温度响应性^[39-40]。胶原蛋白负载胰岛的可注射水凝胶已获得广泛的成功,Stephens 等^[41]利用 I 型胶原包封胰岛,在 90 d(同种异体)和 40 d(异种异体)内胰岛细胞结构得以维持,实现血管重建,同时缓解异物反应。

2.2 合成生物材料

合成生物材料具有更高的可重复性和机械性能的可控性,并且一定程度上避免天然生物材料自身的免疫原性结构,能够大规模合成并具有一致的机械和物理性能。与天然水凝胶相比,合成生物材料多以组织工程支架的形式用于包封体系^[42]。

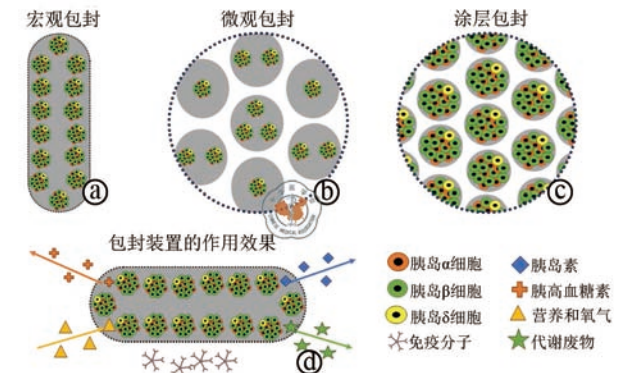
聚乳酸(PLA)是常见的合成生物材料,具备生物相容性、可降解性和可打印性,但其降解过程伴随酸性副产物产生,引发组织炎症和细胞坏死,通过与其他材料共聚可发掘其应用潜力^[43]。例如,聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)由乳酸和乙醇酸两种单体合成,Blomeier 等^[44]利用 PLGA 包封胰岛,提高肝外移植胰岛的功能,证实该支架有助于输送生物活性分子,以修饰移植胰岛周围的微环境,从而增强胰岛的存活和功能。而聚己内酯-聚乳酸共聚物(PLCL)可通过调节二者比例定制材料的刚度和弹性,在软组织再生方面具有巨大潜力^[45]。聚乙二醇(PEG)具备免疫保护的 特性,通过逐层包封可实现抗蛋白质吸附和降低免疫反 应的功能,同时保证物质的交换速率。通过采用这种方法 逐层包封 PEG 将胰岛包封在超薄胶囊中,可以提升分子跨 膜交换的速率^[46]。

3 胰岛细胞的包封策略

传统的胰岛移植治疗普遍存在细胞丢失和免疫抑制剂 长期使用的问题,限制临床应用,而胰岛细胞包封技术有望 缓解甚至解决上述问题。利用前文所述的各种细胞及材料, 研究者们依据装置大小创造各种包封体系,与此同时,越来 越多研究也关注胰岛β细胞与其他种类细胞、药物或多肽的 共同包封效果。

3.1 依据包封系统大小的包封

根据包封系统的大小,将胰岛包封装置分为:(1)将大 量胰岛包封在一个装置中的宏观包封,尺寸一般>1 cm; (2)一个或几个胰岛包封在囊中的微观包封,尺寸一般在 300~1 000 μm;(3)对单个胰岛的涂层包封,尺寸一般< 50 μm^[47]。(图 2)



注: a 图为宏观包封装置示意图。装置内包含大量胰岛,通常皮下植入; b 图为微观包封装置示意图。胰岛被包封在半透性的微胶囊中; c 图为 涂层包封装置示意图。在单个胰岛表面形成纳米级屏障层; d 图为胰岛 装置允许胰岛素、胰高血糖素和代谢废物从装置中扩散,同时允许气体 交换、营养摄入,并阻止免疫分子进入

图 2 胰岛细胞包封的示意^[47]

宏观包封具备容量大,尺寸大的优势,通常只需 1 个或 几个装置即可满足治疗所需的胰岛数量。Citro 等^[48]开发 生物工程化血管化胰岛器官,装置内的胰岛从血流中获得充

足的氧气和营养,从而保证胰岛存活,成功控制血糖。也有些装置不依赖于装置内血管化类器官的重建,最早出现是由 Baxter 公司研发的 TheraCyte 装置,它加强移植物与被移植部位之间的融合,但也提升取出时的难度^[49]。有研究人员将胰岛包封在高纯度藻酸盐层内,并完全夹在两层无细胞藻酸盐层之间,使得植入物易于取出,在保证物质进出的同时缓解细胞免疫排斥反应^[50]。

微观包封与宏观包封相比,通常尺寸较小,比表面积大,保证氧气和营养物质的扩散,且多数以微球的形式存在,形状均一的微球能通过稳定的气体微流控技术制造,还能通过微创手术植入体内。微包封技术用于包封胰岛由 Lim 等^[51]首创,使糖尿病大鼠维持 3 周的正常血糖。此后,许多生物相容性良好的材料如琼脂糖、胶原蛋白、壳聚糖和 PEG 等,已广泛用于胰岛微观包封^[52]。

涂层包封是通过在单个胰岛表面形成纳米级屏障层包封和保护细胞,体积更小,氧气的扩散性更高^[53]。微流控技术同样可以用于纳米包封,例如 Tomei 等^[54]用厚度均一的 PEG 涂层包封胰岛,在体外培养过程中提供结构支持和保护。利用逐层包封技术包被胰岛可扩大应用范围,Haque 等^[55]用 3 层 PEG 分子逐层包封非人灵长类胰岛,并与免疫抑制剂一同使用,有效避免免疫排斥反应,移植物在体内存活长达 150 d,但存在回收难度大的问题。

3.2 共包封

胰岛细胞常与药物、多肽和蛋白质等共同包封以提升包封效果。Dang 等^[56]用多种药物进行筛选,发现地塞米松和姜黄素对抑制在宿主皮下移植后炎症蛋白酶和活性氧的活性最有效。Lei 等^[57]将胰岛和链霉素亲和素共包封并移植到网膜中也证明利用雷帕霉素单药治疗是可行的,并成功实现 6 个月的血糖控制。Lew 等^[58]证明在海藻酸盐胶囊中,胰岛与载有艾塞那肽的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒共包封后,体外存活率和功能的完整性可提高至 21 d,显示出血管化的有益效果。Llacua 等^[59]将层粘连蛋白、精氨酸甘氨酸天冬氨酸肽、I 型胶原蛋白、IV 型胶原蛋白等与胰岛共包封,提高细胞存活率并显示出葡萄糖诱导分泌的效果。

将胰岛细胞与辅助细胞共包封是共包封的另一种方式。与 MSCs 共包封是常见的方式,利用 MSCs 可释放多种促血管生成因子、抗纤维化因子、免疫调节因子和抗炎因子的特性,改善血管再生、调节宿主免疫的同时增强胰岛素分泌功能,同时提高胰岛的活力^[60]。Sun 等^[61]将 MSCs 和 β 细胞与致孔剂 PEO 包封在一起,形成的多孔结构不但为营养物质输送提供适宜的微环境,同时其抑制凋亡和免疫调节作用进一步为 β 细胞存活提供有利环境,证明这些包封装置在降低糖尿病小鼠高血糖和实现持续血糖控制方面的治疗效果。Huan 等^[62]研究成功将 MIN-6 和 INS-1 两种细胞共同包封,该装置具备高/低血糖的双重响应能力,有效避免低血糖的发生。调节性 T 细胞也是共包封的常用细胞,能提高胰岛存活率并增强免疫耐受性,与胰岛细胞共包封应用前景广阔^[63]。

4 移植过程中的挑战与应对方法

人工胰岛移植用于治疗糖尿病已取得很大进步,考虑移植部位的选择也至关重要,同时也应解决包封装置植入后面临的氧气供应不足、血管化程度不高以及免疫排斥造成的纤维化包裹植入物等问题,目前已有多种策略针对性解决这些问题。

4.1 移植部位的选择

移植部位的选择应从以下几方面考虑:(1)移植点靠近血管网络,确保足够的氧气供应,以促进快速血管重建;(2)为大型移植物提供充足的空间,或能通过微创的形式进行移植;(3)移植部位易于检测和寻找。图 3 详细总结常见的移植部位优缺点,如肾包膜下和皮下区域易于移植,大网膜、附睾脂肪垫和肌肉是具备良好的血管化的位点^[64-65]。

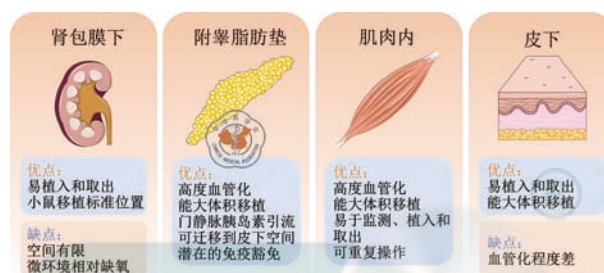


图 3 常见的移植部位优缺点对比^[23]

4.2 氧气供应

胰岛细胞的代谢活动需要大量氧气以保证其存活率并发挥分泌胰岛素的功能,过厚包封材料的阻隔会限制胰岛细胞的氧气吸收,进而导致细胞坏死^[66]。现阶段研究人员主要从使用可释放氧气的包封材料和优化包封材料的几何形状两方面努力。

在包封体系中加入具备产氧功能的化合物可改善细胞周围的缺氧环境, Pedraza 等^[67]开发一种产氧系统,将过氧化钙负载的聚二甲基硅氧烷圆盘加入琼脂糖水凝胶中,实现 6 周氧气连续释放,且在缺氧环境中, MIN6 细胞和大鼠胰岛存活率较传统方式明显提升。以细胞呼吸产生的二氧化碳为原料通过包封装置产生氧气是维持细胞存活的新思路, Wang 等^[68]提出一种新型自调节逆呼吸包封装置,该装置由一根充满空气的薄硅酮管组成,管外覆盖海藻酸盐包封的胰岛,并连接负载过氧化锂/全氟碳油的储备罐,装置内部的过氧化锂反应通过透气膜与细胞隔开,将二氧化碳转化成氧气,并在小型猪身上取得良好效果。近期,有研究人员报道一种在海藻酸盐水凝胶中包封 PD-L1 过表达的 β 细胞微球和小球藻的共包封体系,利用小球藻产生氧气以缓解缺氧,使 PD-L1- β -MCSs 胰腺移植小鼠能够达到持续的正常血糖,缓解巨噬细胞浸润、炎症和纤维化沉积的副作用^[69]。

通过优化装置的几何形状,也能降低缺氧风险。例如 Ernst 等^[70]开发新型环形结构并逐一连接,扩大装置与氧气的接触面,在腹腔移植后实现 12 周糖尿病纠正。近期有

研究利用微流控技术制备力学性能良好的微丝和加快物质交换速率的多孔微球,体现前期材料设计的重要性^[61-62]。

4.3 血管化

氧气、营养物质、代谢产物、激素和免疫细胞都依靠血液系统等输送到全身各处,可见血管对维持机体稳态至关重要,各种包封体系也都依赖与宿主的物质交换和信息传递,但现阶段研究普遍存在血管化程度低的问题。为应对这一挑战,研究人员找到许多策略。Weaver 等^[71]早期研究及制备 PEG 水凝胶并负载 VEGF 评估在皮下、小肠系膜和附睾脂肪垫的移植效果,发现血管化均有改善并减少炎症反应。

体内预血管化是提升细胞存活率的有效方式,Pepper 等^[72]通过临时放置 1 根尼龙血管导管 30 d,将移植部位改造成血管丰富的区域,再移植原始胰岛,取得良好的治疗效果,但需要 2 次手术是该设计的局限性。另一种方法是体外构建血管化类器官,Nalbach 等^[73]研究介绍通过将胰岛细胞与功能性原生微血管融合生成预血管化胰岛类器官的新策略,由于胰岛细胞与微血管之间的旁分泌信号传导,血管生成活性显著升高,且只需较少胰岛移植物就能满足生理需求,提升移植效率。

4.4 抗免疫排斥

免疫排斥会导致材料表面蛋白质非特异性吸附,阻碍物质交换,进而导致移植失败。除前文所述与药物共包封的方法,材料改性是另一种常见策略。例如 Bochenek 等^[74]将海藻酸盐进行多种不同的化学改性并包封胰岛,发现改性方式对装置周围纤维化程度有显著影响。Huang 等^[75]在含胰岛的海藻酸盐中加入乙氧基化聚乙烯亚胺-黑色素,通过调节带负电的海藻酸盐、带正电的聚乙烯亚胺和黑色素比例,平衡水凝胶的整体电荷,防止带电的蛋白质和巨噬细胞聚集。Vaithilingam 等^[76]研究将胰岛与 MSCs 共包封在海藻酸钡微胶囊中,发现纤维化程度较低,再次证明共包封细胞的优势。

5 讨论与展望

利用包封技术包封胰岛细胞是治疗糖尿病一种有前景的策略,但同时存在许多挑战。现阶段,研究人员利用 SC-islets 进行诸多尝试,但由于其自身存在成熟度差异大、不同批次可重复性低等问题,导致其治疗效果存在不确定性;同时,各种包封材料的体内降解情况难以精确掌握,部分材料生物相容性较差,且各种胰岛包封装置也普遍存在异物反应、氧气扩散有限和血管化不良等现象,进一步加剧挑战。

虽然以静电纺丝、微制造和 3D 生物打印技术为代表的生物制造技术取得一定成绩^[42, 77],但仍处于新兴发展阶段,未能从根本上解决上述问题,且许多研究仅停留在啮齿动物,在大型动物(猴、猪)模型中进行评估和证实的研究有限,难以支撑临床转化。可用胰岛的数量不足也是临床转化的困境,目前的标准是从捐赠者的尸体中分离胰岛,但数量有限。此外,干细胞分化技术已显示出越来越高的临床可行性,利用 iPSCs 可避免因异体移植造成的免疫排斥反应,临床应用前景广阔。

综上,未来的研究应更多聚焦于:(1)优化干细胞诱导体系:通过精准调控分化过程,提升 SC-islets 的成熟度与功能稳定性,为移植提供充足、高质量的细胞来源;(2)升级包封材料与装置:优先选择高生物相容性材料,结合氧气缓释、血管化诱导和免疫隔离等多功能设计,进一步提升移植效果与安全性。

相信胰岛包封技术通过不断改进和完善,最终有望代替胰岛,通过移植到体内合适的部位,发挥调控血糖的功能。

参 考 文 献

- 1 GBD 2019 diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258):1204-1222.
- 2 Cayabyab F, Nih LR, Yoshihara E. Advances in pancreatic islet transplantation sites for the treatment of diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:732431.
- 3 Sakran N, Graham Y, Pintar T, et al. The many faces of diabetes. Is there a need for re-classification? A narrative review[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1):9.
- 4 Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(7):349-362.
- 5 胡启桢, 张梅. 胰腺或胰岛移植后 1 型糖尿病复发的预测 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10(6):364-367.
- 6 Bornstein SR, Ludwig B, Steenblock C. Progress in islet transplantation is more important than ever[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(7):389-390.
- 7 Oraibi O, Alameer A, Dalak M, et al. Impaired awareness of hypoglycemia and its risk factors among diabetic patients in Jazan, Saudi Arabia: a cross-sectional study[J]. Curr Diabetes Rev, 2024, 20(8):124-137.
- 8 Hatle H, Skriverhaug T, Bjørgaas MR, et al. Prevalence and associations of impaired awareness of hypoglycemia in a pediatric type 1 diabetes population-the Norwegian Childhood Diabetes Registry[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024, 209:111093.
- 9 Lin YK, Fisher SJ, Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: lessons learned and roles of diabetes technologies[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(6):1388-1402.
- 10 Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:800995.
- 11 Cheng R, Taleb N, Stainforth-Dubois M, et al. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 320(5):E886-E890.
- 12 Opara A, Jost A, Dagogo-Jack S, et al. Islet cell encapsulation-application in diabetes treatment[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(24):2570-2578.
- 13 Ryan AJ, O'Neill HS, Duffy GP, et al. Advances in polymeric islet cell encapsulation technologies to limit the foreign body response and provide immunoisolation[J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 36:66-71.
- 14 Huan Z, Li J, Luo Z, et al. Hydrogel-encapsulated pancreatic islet cells as a promising strategy for diabetic cell therapy[J]. Research (Wash D C), 2024, 7:0403.
- 15 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.
- 16 Parums DV. Editorial: first regulatory approval for allogeneic pancreatic islet beta cell infusion for adult patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29:e941918.
 - 17 Balboa D, Prasad RB, Groop L, et al. Genome editing of human pancreatic beta cell models: problems, possibilities and outlook[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(8):1329-1336.
 - 18 Araújo-Gomes N, Zoetebier-Liszka B, van Loo B, et al. Microfluidic generation of thin-shelled polyethylene glycol-tyramine microgels for non-invasive delivery of immunoprotected β -cells[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(25):e2301552.
 - 19 Long R, Liu Y, Wang S, et al. Co-microencapsulation of BMSCs and mouse pancreatic β cells for improving the efficacy of type I diabetes therapy[J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(4):169-175.
 - 20 Jain C, Ansarullah S, Bilekova HL, et al. Targeting pancreatic beta cells for diabetes treatment[J]. *Nat Meta*, 2022, 4(9):1097-1108.
 - 21 Bevacqua RJ, Dai X, Lam JY, et al. CRISPR-based genome editing in primary human pancreatic islet cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2397.
 - 22 Pellegrini S, Zamarian V, Sordi V. Strategies to improve the safety of iPSC-derived β cells for β cell replacement in diabetes[J]. *Transpl Int*, 2022, 35:10575.
 - 23 Yang J, Yan Y, Yin X, et al. Bioengineering and vascularization strategies for islet organoids: advancing toward diabetes therapy[J]. *Metabolism*, 2024, 152:155786.
 - 24 Maestas MM, Bui MH, Millman JR. Recent progress in modeling and treating diabetes using stem cell-derived islets[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(10):949-958.
 - 25 Huang RL, Li Q, Ma JX, et al. Body fluid-derived stem cells-an untapped stem cell source in genitourinary regeneration[J]. *Nat Rev Urol*, 2023, 20(12):739-761.
 - 26 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4):663-676.
 - 27 Mooranian A, Jones M, Ionescu CM, et al. Artificial cell encapsulation for biomaterials and tissue bio-Nanoengineering: history, achievements, limitations, and future work for potential clinical applications and transplantation[J]. *J Funct Biomater*, 2021, 12(4):68.
 - 28 Hogrebe NJ, Maxwell KG, Augsornworawat P, et al. Generation of insulin-producing pancreatic β cells from multiple human stem cell lines[J]. *Nat Protoc*, 2021, 16(9):4109-4143.
 - 29 Schmidt MD, Ishahak M, Augsornworawat P, et al. Comparative and integrative single cell analysis reveals new insights into the transcriptional immaturity of stem cell-derived β cells[J]. *BMC Genomics*, 2024, 25(1):105.
 - 30 Jiang L, Shen Y, Liu Y, et al. Making human pancreatic islet organoids: progresses on the cell origins, biomaterials and three-dimensional technologies[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4):1537-1556.
 - 31 Cao H, Duan L, Zhang Y, et al. Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):426.
 - 32 Foster GA, García AJ. Bio-synthetic materials for immunomodulation of islet transplants[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114:266-271.
 - 33 Kim BS, Das S, Jang J, et al. Decellularized extracellular matrix-based bioinks for engineering tissue and organ-specific microenvironments[J]. *Chem Rev*, 2020, 120(19):10608-10661.
 - 34 Mohammadi P, Habibzadeh M, Amirian R, et al. An alginate-based construct for improved regeneration of tissues by angiogenesis promotion: a review[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2025, 11(9):5210-5227.
 - 35 Liu Q, Chiu A, Wang LH, et al. Zwitterionically modified alginates mitigate cellular overgrowth for cell encapsulation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):5262.
 - 36 Cambiano-Hernández A, Saenz Del Burgo L, Espona-Noguera A, et al. Hyaluronic acid enhances cell survival of encapsulated insulin-producing cells in alginate-based microcapsules[J]. *Int J Pharm*, 2019, 557:192-198.
 - 37 He C, Ji H, Qian Y, et al. Heparin-based and heparin-inspired hydrogels: size-effect, gelation and biomedical applications[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(8):1186-1208.
 - 38 Uzunalli G, Tumas Y, Delibasi T, et al. Improving pancreatic islet in vitro functionality and transplantation efficiency by using heparin mimetic peptide nanofiber gels[J]. *Acta Biomater*, 2015, 22:8-18.
 - 39 Cen L, Liu W, Cui L, et al. Collagen tissue engineering: development of novel biomaterials and applications[J]. *Pediatr Res*, 2008, 63(5):492-496.
 - 40 Moss SP, Shiwarski DJ, Feinberg AW. FRESH 3D bioprinting of collagen types I, II, and III[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2025, 11(1):556-563.
 - 41 Stephens CH, Orr KS, Acton AJ, et al. In situ type I oligomeric collagen macroencapsulation promotes islet longevity and function *in vitro* and *in vivo*[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(4):E650-E661.
 - 42 Dayoon K, Jaewook K, Jinah J. Advancements in biomaterials and biofabrication for enhancing islet transplantation[J]. *Int J Bioprint*, 2023, 9(6):1024.
 - 43 Vanaei S, Parizi MS, Vanaei S, et al. An overview on materials and techniques in 3D bioprinting toward biomedical[J]. *Eng Regen*, 2021, 2:1-18.
 - 44 Blomeier H, Zhang X, Rives C, et al. Polymer scaffolds as synthetic microenvironments for extrahepatic islet transplantation[J]. *Transplantation*, 2006, 82(4):452-459.
 - 45 Liu W, Feng Z, Ou-Yang W, et al. 3D printing of implantable elastic PLCL copolymer scaffolds[J]. *Soft Matter*, 2020, 16(8):2141-2148.
 - 46 Teramura Y, Kaneda Y, Iwata H. Islet-encapsulation in ultra-thin layer-by-layer membranes of poly (vinyl alcohol) anchored to poly (ethylene glycol)-lipids in the cell membrane[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(32):4818-4825.
 - 47 White AM, Shamul JG, Xu J, et al. Engineering strategies to improve islet transplantation for type 1 diabetes therapy[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(5):2543-2562.
 - 48 Citro A, Moser PT, Dugnani E, et al. Biofabrication of a vascularized islet organ for type 1 diabetes[J]. *Biomaterials*, 2019, 199:40-51.
 - 49 Brauker J, Martinson LA, Young SK, et al. Local inflammatory response around diffusion chambers containing xenografts. Nonspecific destruction of tissues and decreased local vascularization[J]. *Transplantation*, 1996, 61(12):1671-1677.
 - 50 Nguyen TT, Emami F, Yook S, et al. Local release of NECA (5'-(N-ethylcarboxamido) adenosine) from implantable polymeric sheets for enhanced islet revascularization in extrahepatic transplantation site[J]. *J Control Release*, 2020, 321:509-518.
 - 51 Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas[J]. *Science*, 1980, 210(4472):908-910.
 - 52 Wu S, Wang L, Fang Y, et al. Advances in encapsulation and delivery strategies for islet transplantation[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(20):e2100965.

- 53 Grimus S, Sarangova V, Welzel PB, et al. Immunoprotection strategies in β -cell replacement therapy: a closer look at porcine islet xenotransplantation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(31):e2401385.
- 54 Tomei AA, Manzoli V, Fraker CA, et al. Device design and materials optimization of conformal coating for islets of Langerhans[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(29):10514-10519.
- 55 Haque MR, Kim J, Park H, et al. Xenotransplantation of layer-by-layer encapsulated non-human primate islets with a specified immunosuppressive drug protocol[J]. *J Control Release*, 2017, 258:10-21.
- 56 Dang TT, Thai AV, Cohen J, et al. Enhanced function of immuno-isolated islets in diabetes therapy by co-encapsulation with an anti-inflammatory drug[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(23):5792-5801.
- 57 Lei J, Coronel MM, Yolcu ES, et al. FasL microgels induce immune acceptance of islet allografts in nonhuman primates[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(19):eabm9881.
- 58 Lew B, Kim IY, Choi H, et al. Sustained exenatide delivery via intracapsular microspheres for improved survival and function of microencapsulated porcine islets[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(3):857-862.
- 59 Llacua A, de Haan BJ, Smink SA, et al. Extracellular matrix components supporting human islet function in alginate-based immunoprotective microcapsules for treatment of diabetes[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(7):1788-1796.
- 60 Chaudhary D, Nguyen TT, Yook S, et al. Advances in alginate encapsulation of pancreatic islets for immunoprotection in type 1 diabetes[J]. *J Pharm Investig*, 2023, 53:601-626.
- 61 Sun J, Li J, Huan Z, et al. Mesenchymal stem cell-laden composite β cell porous microgel for diabetes treatment[J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33:2211897.
- 62 Zhikun Huan, Jingbo Li, Jiahui Guo, et al. Pancreatic islet cells in microfluidic-spun hydrogel microfibers for the treatment of diabetes[J]. *Acta Biomater*, 2024, 187:149-160.
- 63 Pathak S, Meyer EH. Tregs and mixed chimerism as approaches for tolerance induction in islet transplantation[J]. *Front Immunol*, 2021, 11:612737.
- 64 Nijns JR, De Mesmaeker I, Suenens KG, et al. Comparison of omentum and subcutis as implant sites for device-encapsulated human iPSC-derived pancreatic endoderm in nude rats[J]. *Cell Transplant*, 2023, 32:9636897231167323.
- 65 Maxwell KG, Kim MH, Gale SE, et al. Differential function and maturation of human stem cell-derived islets after transplantation[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11(3):322-331.
- 66 Iwata H, Arima Y, Tsutsui Y. Design of bioartificial pancreases from the standpoint of oxygen supply[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(8):E168-E185.
- 67 Pedraza E, Coronel MM, Fraker CA, et al. Preventing hypoxia-induced cell death in beta cells and islets via hydrolytically activated, oxygen-generating biomaterials[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(11):4245-4250.
- 68 Wang LH, Ernst AU, Flanders JA, et al. An inverse-breathing encapsulation system for cell delivery[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(20):eabd5835.
- 69 Jing ZY, Li XH, Fang WL, et al. Artificial pancreas with engineered β cell microspheres overexpressing PD-L1 and algae ameliorate type 1 diabetes[J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2025, 6(5):102549.
- 70 Ernst AU, Wang LH, Ma M. Interconnected toroidal hydrogels for islet encapsulation[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(12):e1900423.
- 71 Weaver JD, Headen DM, Aquart J, et al. Vasculogenic hydrogel enhances islet survival, engraftment, and function in leading extrahepatic sites[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(6):e1700184.
- 72 Pepper AR, Gala-Lopez B, Pawlick R, et al. A prevascularized subcutaneous device-less site for islet and cellular transplantation[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(5):518-523.
- 73 Nalbach L, Roma LP, Schmitt BM, et al. Improvement of islet transplantation by the fusion of islet cells with functional blood vessels[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(1):e12616.
- 74 Bochenek MA, Veisoh O, Vegas AJ, et al. Alginate encapsulation as long-term immune protection of allogeneic pancreatic islet cells transplanted into the omental bursa of macaques[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(11):810-821.
- 75 Huang L, Xiang J, Cheng Y, et al. Regulation of blood glucose using islets encapsulated in a melanin-modified immune-shielding hydrogel[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(11):12877-12887.
- 76 Vaithilingam V, Evans MDM, Lewy DM, et al. Co-encapsulation and co-transplantation of mesenchymal stem cells reduces pericapsular fibrosis and improves encapsulated islet survival and function when allografted[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10059.

(收稿日期: 2025-08-28)

(本文编辑: 蔡晓珍)

潘志浩, 易昕, 王裕康, 等. 胰岛细胞封装技术治疗糖尿病的研究进展[J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2025, 15(6): 354-360.