



胰岛 β 细胞发育相关转录因子研究进展

相磊, 袁记方, 黄丽洁

(中国人民解放军总医院医学实验动物中心, 北京 100853)

【摘要】 胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的, 具有调节血糖浓度、促进合成代谢、调节细胞分化和生长发育的一种激素。胰岛素或者胰岛 β 细胞的绝对或相对不足, 将导致糖尿病的发生。胰岛 β 细胞发育过程中有许多转录因子的参与, 它们在胚胎 β 细胞的分化、发育、成熟以及正常功能维持等方面发挥了重要的作用。因此, 探讨这些转录因子在胰岛 β 细胞发育中所起的作用对糖尿病的发病机制和治疗具有重要的意义。

【关键词】 胰岛 β 细胞; 转录因子; 糖尿病

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 11-0067-05

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2014. 011. 014

Transcription factors related to Islet β cell development

XIANG Lei, YUAN Ji-fang, HUANG Li-jie

(Animal Experiment centers, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Insulin is a hormone produced by islet β cells, which plays an important role in regulating cell division, cell differentiation, cell growth and regulating blood glucose levels. Decreased insulin and islet β cell dysfunction are vital fundamental characteristics of diabetes. There are many transcription factors involved in the development and maintaining of islet β cells. This review focuses on the transcription factors about β cell development.

【Key words】 Islet β cells; Transcription factors; Diabetes mellitus

胰腺是人体内唯一同时具有内分泌与外分泌两种分泌功能的器官。胰腺的内分泌功能由 Langerhans 小岛(即胰岛)中的许多不同类型的内分泌细胞完成, 这些内分泌细胞主要包括 α 细胞、 β 细胞、 δ 细胞和 PP 细胞等。内分泌细胞在胰腺细胞总数中占较小的比例, 研究显示在成年大鼠中内分泌细胞约占 4%^[1]。胰岛 β 细胞主要具有分泌胰岛素的功能, 胰岛素是调节血糖浓度、促进合成代谢、调节细胞分化和生长发育的重要激素, 体内胰岛素的绝对或相对不足, 将导致糖尿病的发生。糖尿病目前在我国的发病率高达 11.6%, 已经成为我国的一项严重公共健康问题。胚胎期胰腺的正常发育关系着成年期生物学功能的发挥, 因此, 对胰岛 β 细

胞发育的研究可以为糖尿病的临床治疗提供基础资料。

1 胰腺 β 细胞的胚胎发育

胰腺起源于肠管内胚层(gut endoderm), 它是脊椎动物原肠胚形成后三个胚层之一, 经过一系列的信号调节和逐级转录因子调节最终发育为成熟的器官。大鼠的胰腺产生最早是在胚胎的 E8 ~ E8.5 d, 在胚胎的第 E13.5 d 大部分分泌激素细胞(α 、 β 、 δ 和 PP 细胞)开始出现并组成内分泌胰岛^[2]。胰腺 β 祖细胞的发育成熟需要经过两次的细胞跃迁, 首先在 Sox9、Sox4、NKx2.2、NKx6.1、GATA4、GATA6、Hlx9、Pdx1、Ptf1 α 、Tcf2、Foxa2 与

HNF6 等因子的调控下形成第一代胰腺祖细胞。继而经过 Sox9、Sox4、GATA6、Pdx1、Tcf2、Foxa2 与 HNF6 等转录因子的调控形成第二代胰腺祖细胞,第二代胰腺祖细胞在 Ngn3、Pdx1、Arx、Pax4、Pax6、NKx2.2 和 NKx6.1 的调控下发育为幼稚型的胰腺 β 细胞,最后幼稚型胰腺 β 细胞在 Nkx6.1、Pdx1、ISI、MafA、Pbx1、Hlxb9 等转录因子的调控下发育为成熟的胰腺 β 细胞。

2 胰腺 β 细胞的发育调控

2.1 Pdx1

Pdx1 基因 (pancreatic-duodenal homeobox 1 gene, Pdx1) 中文译名为胰十二指肠同源盒基因-1,是同源盒家族中的一员,Pdx1 还有许多其它命名,如胰岛素启动子因子-1 (IPF-1)、胰岛/十二指肠同源盒-1 (IDF-1)、生长激素抑制激素转录因子-1 (STF-1)、胰岛素上游因子-1 (IUF-1) 和葡萄糖敏感因子。

Pdx1 在胚胎发育过程中促进胰腺的早期发育和晚期 β 细胞分化,在成熟 β 细胞中,Pdx1 具有维持 β 细胞的形态和正常功能,尤其是维持胰岛素分泌基因的正常运行。它也是胰腺发育必要的转录因子以及 β 细胞形成和成熟的标志。Pdx1 表达于小鼠胚胎 E8 ~ E9 d 的前肠管上皮,在 E9 ~ E10 d 胰腺前体与胰腺上皮细胞内均有表达,人类在孕后 3 ~ 4 周 Pdx1 开始表达,7 周有胰岛素的产生,12 ~ 13 周胰岛生成。在 Pdx1 基因敲除的小鼠与其单基因突变的人中均表现为胰腺发育不良^[3-4]。敲除 Pdx1 基因的模型胰腺,其向外生长和近十二指肠的分化完全消失,但仍有胰芽内分泌 α 细胞的分化,而且对胰腺间质不产生影响^[5]。在妊娠中期无内分泌细胞出现的时候,Pdx1 呈现低水平的表达,但是在妊娠的中后期胰腺 β 细胞出现时,Pdx1 呈现高水平的表达。这也证实了 Pdx1 在胰腺的形成与 β 细胞分化方面都起着重要的作用。此外,Pdx1 还是胰腺 β 细胞内调节葡萄糖反应的重要因子,通常情况下低血糖可以抑制 Pdx1 基因表达。短期的血糖升高可以一定程度地刺激 Pdx1 基因表达,但长期的高血糖则使 Pdx1 基因表达明显受抑。

2.2 Ngn3

神经元素 3 (neurogenin 3, Ngn3) 是 NOTCH 信号通路下游的一种 BHLH 转录因子,在 CNS 和胰腺中都有表达,Ngn3 是胰腺内分泌细胞分化的重要调

控因子,研究证实胰腺所有内分泌细胞的发育均需要 Ngn3 的调控。Ngn3 缺失的小鼠出生后无胰岛^[6]。然而最近在斑马鱼的研究中胰腺与 Ngn3 缺失的胚胎中 Asclb 与 Neuro1 替代了 Ngn3 的功能,胰腺发育并不表现出缺陷,这提示在脊椎动物中存在其他内分泌细胞分化调节因子^[7]。Ngn3 最早在小鼠胚胎中表达于 E9 d,在 E15 d 时达到峰值,然而在 E17.5 d 时 Ngn3 在胰腺内几乎消失。Ngn3 的表达受到 Notch 信号的抑制,Notch 信号能够促进 Sox9 基因的表达,当 Sox9 基因表达的时候能够激活胰腺内分泌前体细胞 Ngn3 基因的表达,然而当 Notch 信号高水平表达的时候则会激活 Sox9 的抑制物 HES-1D 的表达从而终止 Sox9 基因的表达,进而抑制了 Ngn3 的表达^[8]。Ngn3 调控着与胰岛发育相关的 3755 个基因,其中有 317 个基因对胰腺内分泌细胞的发育起正向调节作用,175 个基因起负向调节作用,757 个基因在内分泌细胞发育中是否具有表达还没有确定^[9]。

2.3 Pax

2.3.1 Pax4

胰岛 β 细胞功能密切相关的胰岛特异性转录因子-配对盒 4 (paired box4, Pax4) 属于编码促进胚胎细胞增殖、分化及存活的转录因子家族。这类因子参与细胞内信号传导的高级调控,在胚胎发育过程中对细胞分化、更新、凋亡等都起着十分重要的调控作用。Pax4 生理条件下对胰岛 β 细胞的生存和增殖具有至关重要的作用,同时 Pax4 基因的多态性与糖尿病的发生相关。

Pax4 是早期内分泌祖细胞的标志,他主要指导 β/δ 系细胞的分化。胚胎发育过程中,Pax4 转录最初在 E9.5 d 的胰腺胚芽中出现,胚胎 E13.5 ~ E15.5 d 时达到高峰,然后下降至低表达水平。通过基因打靶技术提示,Pax4 的缺乏可以导致胰岛 β 细胞和 δ 细胞的成熟障碍和胰岛 α 细胞的大量增加^[10]。其中胰岛 α 细胞的增加一方面由于胚胎时期被 Pax4 抑制的 α 细胞特异性转录因子 Arx 的表达增加。另一方面,Pax4 的缺乏可以促使成体 β 细胞向 α 细胞和 PP 细胞转化。Pax4 还能提高成熟 β 细胞的数量,通过抑制 Pax6 减少 α 细胞分化从而减少胰岛高血糖素的分泌。

2.3.2 Pax6

Pax6 在脊椎动物的眼、脑和胰腺的发育过程中起着重要的作用。在 Pax6b 缺失的斑马鱼研究中证

实在胰腺内分泌细胞分化过程 Pax6b 缺失的胚胎中不会发育生成 β 细胞, δ 细胞大量减少, ϵ 细胞呈现明显的增多。对 Pax6b 功能不全的胚胎适度注射 Pax6b 吗琳代能够显著提高 α 细胞的数量与胰高血糖素的水平^[11]。在 小鼠胚胎的 E10 d, Pax6 表达于内分泌祖细胞, Pax6 能够调控内分泌激素的转录, 能够刺激内分泌细胞特别是 α 细胞的增值。此外 Pax6 还能够抑制胃饥饿素的分泌。

2.4 Nkx

2.4.1 Nkx6.1 与 Nkx6.2

同源异性框基因 Nkx6.1 与 Nkx6.2 在胰腺 β 细胞的发育与功能执行中发挥着重要的作用。研究显示 Pdx1 与 Ngn3 双阳性前体细胞是内分泌细胞共同的前体细胞群, 但缺少 Nkx6.1 在胚胎发育时期会导致 β 细胞形成异常, 而不影响胰腺中其他细胞的分化与发育^[12], 该研究提示 β 细胞分化可能也需要 Nkx6.1 因子在 Pdx1 阳性前体细胞中持续表达。Nkx6.1 在成熟 β 细胞表达, 以此维持着 β 细胞的正常功能, 与此相比 Nkx6.2 仅表达于胰高血糖素与淀粉酶阳性细胞内, 在胚胎发育的 E15.5 d Nkx6.2 的表达将会终止。在 Nkx6.1 缺失的突变体小鼠中胚胎发育 E13 d 后无胰岛素阳性细胞产生, 致使 β 细胞的形成降低了 85%^[13]。在 Nkx6.1 与 Nkx6.2 双基因缺失的小鼠中 95% 的胰腺 β 细胞丧失, 这充分的证实了 Nkx6.1 在胰腺 β 细胞发育中的作用, 同时证实在胰腺祖细胞形成 β 细胞过程中 Nkx6.2 能够代偿部分 Nkx6.1 的功能。通过转基因技术在 Nkx6.1 基因缺失的小鼠中含有 Pdx1 启动子而无 Ngn3 启动子下表达 Nkx6.1 或 Nkx6.2 能够有效的修复 β 细胞的损失。该项研究也证实了 Nkx6.2 能够代偿 Nkx6.1 的功能^[14]。

小鼠中研究证实 Nkx6 在胰腺 α 细胞与 β 细胞的分化中扮演着重要的角色。Binot 等在斑马鱼中研究证实 Nkx6.1 与 Nkx6.2 共表达于胰腺初级内分泌祖细胞内, 但是他们表达的层次不同, Nkx6.1 主要表达于形成胰岛的腹侧, Nkx6.2 主要表达与胰腺 β 细胞内。在斑马鱼中敲除 Nkx6.1 或 Nkx6.2 则表现为 α 细胞的完全缺失, 而对 β 细胞, δ 细胞和 ϵ 细胞没有产生影响。Nkx6.1 或 Nkx6.2 全部敲除时则表现为 β 细胞会呈现剧烈的减少^[15]。

Nkx6.1 与 Nkx6.2 在胚胎的 E9.5 d 表达于所有的上皮细胞。E11-E13 天 Nkx6.1 表达于所有 Pdx1 阳性细胞, 但是 Nkx6.2 不表达。Nkx6.2 在胚

胎发育的 E15 d 表达于腺细胞与部分胰高血糖素细胞内。Pdx1 阳性细胞在 Nkx6.1 与 Nkx6.2 调控下才能转化为胰腺 β 细胞。Nkx6.1 是 β 细胞成熟与增值必不可少的一个调控因子。在 α 细胞的发育过程中 Nkx6.1 与 Nkx6.2 也是必不可少的调控因子。

2.4.2 Nkx2.2

Nkx2.2 最先表达于胚胎发育的 E9.5 d, 至 E10.5 d 半数胰腺上皮细胞均有 Nkx2.2 的表达, 在以后的发育阶段中 Nkx2.2 主要表达于除 δ 细胞的 Ngn3 阳性细胞内。值得注意的是在 Nkx2.2 缺失的小鼠中无胰腺 β 细胞的产生, α 细胞减少 80%, PP 细胞适量减少, δ 细胞不能执行正常生理功能^[16]。有研究证实 Nkx2.2 能够结合与激活 MafA 基因从而对胰腺 β 细胞的分化与形成起到重要的作用^[17]。在斑马鱼研究中证实 Nkx2.2 能够增强导管细胞的形成。

2.5 Arx

磺胺异二甲嘧啶相关同源异型盒 (Arx) 基因首先是在小鼠神经系统内发现的。最初在 E9.5 d 胰腺上皮细胞中表达, Arx 的表达限制了胰腺内分泌细胞的类型。如果 Ngn3 敲除则不会表达 Arx, 这证实 Ngn3 是位于 Arx 上游的基因。Arx 在形成 α 、 β 、 δ 与 pp 细胞正常的比例中起到重要的作用。当 Arx 基因缺失时, δ 细胞数量会明显增高, α 细胞明显减少^[18]。Arx 基因主要是促进 α 细胞的分化并且抑制 β 与 δ 细胞的分化, Arx 与 Pax 蛋白的相互抑制作用, 在 Arx 基因缺失的突变小鼠中无 α 细胞的分化, α 前体细胞倾向于转化为 β 与 δ 细胞^[19]。与此相反在 Pdx1 阳性细胞中 Arx 基因过表达则会使 β 与 δ 前体细胞倾向于转化为 α 与 PP 细胞。

2.6 MafA 与 MafB

Maf 蛋白属于巨噬细胞激活因子 (macrophage-activating factor, Maf) 家族, 是 API 家族在胚胎发育和肿瘤生成中发挥不同功能的一种基本的亮氨酸拉链转录因子 (bZIP)。

MafA 是 v-maf 原癌基因家族的成员, 是唯一特异存在于胰岛 β 细胞的转录因子。在胚胎形成时期, MafA 与 MafB 共同表达于胰岛素阳性的 β 细胞, 而在成人胰腺中, 仅 MafA 表达于 β 细胞, 参与调节胰岛素合成、分泌和糖代谢等相关基因的表达。MafA 蛋白的分布和其他转录因子有所不同, 它是 β 细胞胰岛素基因活化转录因子, 胰腺 β 细胞的

成熟和功能的维持都有赖于 MafA 蛋白的正常表达。MafA 不是 β 细胞形成所必须的一转录因子,但却是 β 细胞作为胰岛素调控基因功能的必需因子。MafA 在血糖调节胰岛素基因表达的过程中发挥着重要作用,葡萄糖浓度的变化可在多个水平调节 MafA 的表达水平及功能活性。在糖尿病状态下, MafA 的表达和(或)活性减低,抑制了胰岛素的生物合成和分泌。MafA 与胰岛素阳性细胞是从 MafB 与胰岛素阳性祖细胞分化而来的^[20]。在第二次细胞跃迁中 MafA 首先表达于胰岛素阳性细胞内。当 β 细胞从未成熟状态转化为成熟的细胞后, MafB 将终止表达。在 MafB 基因缺失的突变体中胰岛素阳性细胞与胰高血糖素阳性细胞的发育将会延迟,并且这两种细胞的数量将会减少 50%,这些研究证实 MafB 是调控 α 、 β 细胞成熟的一个重要因子。

3 胰岛 β 细胞发育相关转录因子的应用

近年来,人们利用与胰岛发育相关的转录因子将胰腺干细胞定向分化为 β 细胞,或将非胰岛素分泌细胞转分化为胰岛素或类胰岛素分泌细胞,这在糖尿病治疗方面表现出了巨大的潜力。

构建含有 Pdx1 基因的真核表达载体,转染介质 Superfect 介导重组载体转染骨髓间充质干细胞(MSCs),能增强大鼠 MSCs 体外分化为功能性胰岛素分泌细胞的能力,对开展胰岛移植治疗 1 型糖尿病有重要价值^[21]。经 Ngn3 蛋白诱导的大鼠骨髓间充质干细胞出现细胞聚集生长现象,并有形状类似胰岛 β 的细胞团出现^[22]。

胰岛的发育是许多转录因子在时空上选择性表达的结果,通常用一种转录因子并不能将非 β 细胞很好地诱导分化为成熟的、能够替代 β 细胞的胰岛素分泌细胞,因此,目前的常用方法是将几种关键的转录因子共转染非 β 细胞,使其定向分化为成熟的 β 细胞。如构建含 Pdx1 与 Nkx6.1 双基因的重组腺病毒载体,用该载体分别感染人胎肝间充质干细胞和骨髓间充质干细胞(BMSCs),并联合相应的细胞因子分步诱导,研究显示诱导后的细胞能够持续稳定的表达胰岛素。胰岛 β 样细胞移植能有效恢复 STZ 糖尿病小鼠的血糖正常水平,维持小鼠良好的生存状态^[23-24]。Pdx1 与 Ngn3 协同作用诱导肝实质细胞向胰腺 β 样细胞分化,证实 Pdx1 与 Ngn3 双基因联合在诱导细胞转分化为 β 样细胞方面具有协同作用,可启动部分 β 细胞功能相关的基

因表达,具体机制尚不清楚^[25]。胰岛素转录关键调控因子 Pdx1,神经分化因子 1(NeuroD1)和 MafA 三者能协同作用使小鼠 iPS 细胞分化为具有显著胰岛素合成和分泌能力的胰岛素分泌细胞^[26]。Ngn3 与 Pax4 对 Pdx1 诱导间充质干细胞向胰腺分泌细胞分化具有促进作用^[27]。

尽管通过广泛的研究,已经明确了胰腺发育的形态学标志,但是我们只是刚刚开始了解负责决定胰腺细胞命运的众多调节因子和细胞间信号分子。胰腺 β 细胞发育的基因转录是一个具有等级或级联反应的过程,每一个阶段都不是单独的基因在起作用,而是很多基因共同作用的结果。了解胰腺细胞的发育机制可以更好地控制其再生,更加准确地诱导胰腺细胞的发育,从而应用于胰腺组织的再生研究以及糖尿病的临床治疗。但要使诱导形成的胰岛素分泌细胞达到临床治疗的要求,还需解决许多的问题。目前,利用转录因子将非 β 细胞诱导为胰岛素分泌细胞的研究时间较短,其分子机制尚不清楚,诱导形成 β 细胞的比率低,且不成熟;人为导入这些转录因子,是否会引起细胞的其他癌变;诱导形成的胰岛素分泌细胞是否同样会遭到免疫攻击,这类问题尚无定论。但随着胰岛 β 细胞发育相关转录因子研究的深入,必将为糖尿病的治疗提供更为广阔前景。

参考文献:

- [1] 唐鹏,秦茂林. 胰腺发育学研究进展[J]. 局解手术学杂志. 2005,14(4):341-345.
- [2] 王洪刚,马玉珍. 胰腺发育不同阶段转录因子表达的研究进展[J]. 解放军医学院学报. 2013,34(2):194-196.
- [3] Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, *et al.* Insulin promoter factor 1 is required for pancreas development in mice[J]. Nature 1994, 317:606-609.
- [4] Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, *et al.* Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence[J]. Nat Genet. 1997,15(1):106-110.
- [5] 吴军德. 胚胎胰腺发育调控机制的研究进展[J]. 国际分泌代谢杂志. 2006,26(4):57-59.
- [6] Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, *et al.* Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas[J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2000,97(4):1067-1611.
- [7] Flasse LC, Pirson JL, Stern DG, *et al.* Ascl1b and Neurod1, instead of Neurog3, control pancreatic endocrine cell fate in zebrafish[J]. BMC biology 2013(7),11:78.
- [8] Shih HP, Kopp JL, Sandhu M, *et al.* A Notch-dependent molecular circuitry initiates pancreatic endocrine and ductal cell

- differentiation[J]. *Development*. 2012,139(14):2488–2499.
- [9] Nagaraja P, Parashivamurthy K, Sidnal N, *et al.* Analysis of gene expression on *ngn3* gene signaling pathway in endocrine pancreatic cancer[J]. *Bioinformation* 2013,9(14):739–747.
- [10] Wang J, Elghazi L, Parker SE, *et al.* The concerted activities of Pax4 and NK2.2 are essential to initiate pancreatic β cell differentiation[J]. *Dev Bio*. 2004,266(1):178–199.
- [11] Verbruggen V, EK O, Georlette D, *et al.* The Pax6b homeodomain is dispensable for pancreatic endocrine cell differentiation in zebrafish [J]. *The Journal of biological chemistry*. 2010,285(18):13863–13873.
- [12] Hald J, Sprinkel AE, Ray M, *et al.* Generation and characterization of Ptf1a antiserum and localization of Ptf1a in relation to Nkx6.1 and Pdx1 during the earliest stages of mouse pancreas development[J]. *J Histochem Cytochem*. 2008,56(6):587–595.
- [13] Sander M, Sussel L, Connors J, *et al.* Homeobox gene Nkx6.1 lies downstream of Nkx2.2 in the major pathway of β cell formation in the pancreas[J]. *Development*. 2000,127(24):5533–5540.
- [14] Nelson SB, Schaffer AE, Sander M. The transcription factors Nkx6.1 and Nkx6.2 possess equivalent activities in promoting β cell fate specification in Pdx1 + pancreatic progenitor cells[J]. *Development*. 2007,134(13):2491–5000.
- [15] Binot AC, Manfroid I, Flasse L, *et al.* Nkx6.1 and nkx6.2 regulate alpha- and beta-cell formation in zebrafish by acting on pancreatic endocrine progenitor cells [J]. *Developmental biology*. 2010,340(2):397–407.
- [16] Sussel L, Kalamaras J, Hartigan-O'Connor DJ, *et al.* Mice lacking the homeodomain transcription factor Nkx2.2 have diabetes due to arrested differentiation of pancreatic β cells[J]. *Development*. 1998,125(12):2213–2221.
- [17] Raum JC, Gerrish K, Artner I, *et al.* FoxA2, Nkx2.2, and PDX-1 regulate islet β -cell-specific *mafa* expression through conserved sequences located between base pairs – 8118 and – 7750 upstream from the transcription start site[J]. *Molecular and cellular biology*. 2006,26(15):5735–5743.
- [18] Mastracci TL, Wilcox CL, Arnes L, *et al.* Nkx2.2 and Arx genetically interact to regulate pancreatic endocrine cell development and endocrine hormone expression [J]. *Developmental biology*. 2011,359(1):1–11.
- [19] Collombat P, Hecksher-Sorensen J, Broccoli V, *et al.* The simultaneous loss of Arx and Pax4 genes promotes a somatostatin-producing cell fate specification at the expense of the alpha- and β -cell lineages in the mouse endocrine pancreas [J]. *Development*. 2005,132(13):2969–2980.
- [20] Artner I, LeLay J, Hang Y, *et al.* MafB: an activator of the glucagon gene expressed in developing islet alpha- and β -cells [J]. *Diabetes*. 2006,55(2):297–304.
- [21] 孙吉平, 卢钟, 赵申. 促进大鼠骨髓间质干细胞体外分化为胰岛素分泌细胞[J]. *中国现代普通外科进展*. 2009,12(1):12–17.
- [22] 毋慧铃, 李戈, 陈静, 等. 神经元素 3 蛋白 (Ngn3) 诱导大鼠骨髓间充质干细胞向胰岛素表达细胞分化的初步研究[J]. *复旦学报*. 2008,47(5):585–592.
- [23] 唐小龙, 张涓, 朱康儿. PDX1 联合 Nkx6.1 促进骨髓间充质干细胞分化为胰岛 β 样细胞[J]. *中国病理生理杂志*. 2009,25:1591–1599.
- [24] 唐小龙, 张荣波, 汪雪峰. Nkx6.1 协同 PDX1 诱导人胎肝间充质干细胞分化为胰岛 β 样细胞[J]. *第二军医大学学报*. 2010,31(3):258–263.
- [25] 郭敏, 唐小龙, 张涓. Pdx1 与 Ngn3 协同诱导 LO2 细胞分化为胰腺 β 样细胞[J]. *暨南大学学报*. 2008,29(4):351–356.
- [26] 范向军, 王雷, 陆玉华, 等. 多基因修饰小鼠诱导多潜能干细胞分化为胰岛素分泌细胞[J]. *第二军医大学学报*. 2013,34(7):700–707.
- [27] 唐小龙, 肖瑞, 王云秀, 等. 神经元素 3 与成对盒基因 4 促进胰腺十二指肠同源框蛋白 1 诱导间充质干细胞向胰腺分泌细胞分化[J]. *北京大学学报 (医学版)*. 2011,43(3):421–426.

[修回日期]2014-10-22