

文章编号:1000-5404(2014)15-1543-05

专家述评

2型糖尿病基础研究中的难题与突破

甘立霞 (400038 重庆,第三军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室)

[关键词] β -细胞质量;胰岛素抵抗;肥胖;2型糖尿病

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A



Basic research frontiers of type 2 diabetes: the nuts and cuts

Gan Lixia (Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] In recent years, tremendous progress has been made on beta cell dysfunction and insulin resistance, 2 fundamental pathological mechanisms of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Reduced beta-cell mass has been widely accepted as the main cause leading to insulin secretion decline, the mechanism of which has been attributed to enhanced beta-cell apoptosis, beta-cell dedifferentiation, and decreased beta-cell proliferation. Also having made a great breakthrough is the study on insulin resistance, particularly in obesity condition. Chronic systemic inflammation has now been recognized as the link between obesity, insulin resistance and T2DM. The enlarged adipose tissue is now recognized as the major source for the enhanced release of various bioactive adipokines and proinflammatory factors, such as leptin, resistin and TNF- α , which act as mediators for impaired insulin signaling in the liver, muscles and central nervous system. Supported in evidence, weight-loss by bariatric surgery has achieved great success in reducing the metabolic risk factors for T2DM and is the most effective treatment for morbid obese patients. These studies and clinical practice underscore adipose tissue and the gastrointestinal tract as important endocrine organs in maintenance of glucose homeostasis. Besides, the role of gut microbiota in the development of insulin resistance and metabolic disorders has been established. This review highlighted these recent progresses in mechanisms of T2DM with emphasis on the loss of beta cell mass and obesity-associated insulin resistance.

[Key words] beta cell mass; insulin resistance; obesity; type 2 diabetes mellitus

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30971082, 81270482). Corresponding author: Gan Lixia, E-mail: ganlixia@yahoo.com

[基金项目] 国家自然科学基金(30971082,81270482)

[通信作者] 甘立霞,女,博士,教授,博士生导师。担任国家自然科学基金一审同行评议专家,《第三军医大学学报》编委,《J Neurochem》、《J Endocrinol》、《J Diabetes Complicat》、《中国生物化学与分子生物学报》等杂志审稿专家。承担国家、军队、重庆市等科研项目10余项,其中国家自然科学基金5项。获军队院校“育才银奖”,军队优秀专业技术人才(三类)。培养博士研究生2名,硕士研究生6名。副主编或参编教材及专著6部,以第一作者或通信作者发表论文50余篇,其中SCI论文12篇。主要从事胰岛素抵抗与糖尿病、瘦素的功能与肥胖方面的研究。E-mail: ganlixia@yahoo.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131121.1716.002.html> (2013-11-21)

近年来,糖尿病研究进展迅速,从刚结束的第5届国际前驱糖尿病及代谢综合征大会^[1]就可见一斑。糖尿病是以临床高血糖为特征的常见病,其中以2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占绝大多数(90%~95%)。糖尿病常导致心血管和微血管并发症。我国糖尿病患者约9400万。T2DM的发病过程经历了正常糖耐量→糖调节受损→T2DM,主要发病机制涉及胰岛 β 细胞功能障碍和外周胰岛素抵抗。 β 细胞功能发生障碍时,不能分泌足够的胰岛素,而外周组织胰岛素抵抗则导致机体无法有效利用胰岛素。目前,临床上针对T2DM发病机制的治疗药物中有改善胰岛素抵抗的二甲双胍和格列酮类,有胰岛素促泌剂

磺脲类和格列奈类,抑制胃肠道葡萄糖吸收的 α -糖苷类抑制剂、肠促胰岛素类降糖药物如胰高糖素样多肽-1(GLP-1)类似物或受体激动剂、二肽酶4(DDP-IV)抑制剂以及胰岛素。但这些药物都不能有效遏止T2DM患者 β 细胞功能的慢性衰竭及病情进展,因此,深入研究T2DM发病机制对于开发新的治疗药物、防治并发症具有重要意义。

1 胰岛 β 细胞受损是T2DM发病机制的核心

1.1 β 细胞通过自我复制维持其动态平衡

胰岛 β 细胞是血糖调节的核心,约占胰岛细胞总数的80%。因此, β 细胞发育分化、功能及数量调节的分子机制是糖尿病基础研究领域的重要科学问题。计算机断层扫描(computed tomography, CT)的结果显示,人体胰腺总量从出生后至青年期(0~20岁)随年龄增大而增加,成人阶段(>20~60岁)维持相对稳定,之后随年龄增大(>60~100岁)而逐年下降^[2]。正常生理状态下, β 细胞的数量经过胚胎期和新生儿阶段的快速发育和增殖后,成人阶段维持动态平衡,仅有少量的自我更新。在小鼠体内,更新的 β 细胞数低于0.5%/d^[3]。传统认为, β 细胞的更新来源于胰岛干细胞或组织存留的少量胰岛前体细胞,甚至胰腺腺泡细胞等其他非胰岛素分泌细胞的转分化。应用细胞谱系追踪(cell-lineage tracing)技术发现,新生的 β 细胞主要来自 β 细胞的自我复制。细胞谱系追踪是一种通过永久标记一种细胞来跟踪这个细胞和它的子细胞的技术。Dor等^[4]将碱性磷酸酶蛋白作为标记物,将该酶蛋白编码基因置于可诱导型胰岛素启动子的下游,建立了转基因小鼠(tamoxifen-inducible Cre/lox transgenic mice),采用药物诱导基因表达的方式将成体小鼠的 β 细胞打上标记(又称为 β 细胞脉冲标记),之后通过观察小鼠正常生长过程及胰腺手术切除后已标记细胞数目的变化,追踪新生 β 细胞的来源。发现体内新生的 β 细胞主要来源于已标记 β 细胞的自我复制,而非干细胞的分化。这一成果结束了该领域关于 β 细胞稳态机制的纷争。目前知道,新生儿阶段的 β 细胞数量的快速扩增主要是通过这一机制实现。在少数极端条件下(如小鼠胰腺损伤),少量胰岛前体细胞(adult progenitor cell)也能分化产生 β 细胞^[5]。

除了维持自稳, β 细胞功能和数量还具有高度适应性的特点。当机体处于妊娠、高血糖、胰腺受损、肥胖及外周胰岛素抵抗等生理或病理状态时, β 细胞数量能代偿性增多,分泌能力适应性增强,以满足机体对胰岛素的需求。研究发现,在上述代谢应激状态下,机

体可通过提高 β 细胞复制增殖率以增强代偿^[6]。因此,围绕 β 细胞复制增殖相关分子信号途径的研究是 β 细胞生物学及糖尿病基础研究领域的前沿及热点,包括阐明不同应激状态下的内分泌信号分子、生长因子、相关受体及转录因子、细胞周期调控蛋白、信号通路分子等。近年从胰岛素抵抗小鼠模型中分离出一种新的激素,称为促胰岛生长素(betatrophin)^[7]。该激素主要来源于肝脏和脂肪组织,并在妊娠及肥胖(ob/ob, db/db)等多种胰岛素抵抗状态下,其mRNA表达水平增强20倍,并能特异性地促进胰岛 β 细胞复制增殖,代偿性增加 β 细胞的数量。人体血浆中也能检测出该激素。但 β 细胞中是否存在该激素特异的受体?其作用机制是通过激素/受体的直接机制,还是其他间接途径等亟待深入研究。随着基因芯片技术及组学技术的广泛开展,相信更多的分子信号机制将被揭示。

1.2 β 细胞数量减少可能存在多种机制:凋亡、去分化、转分化

β 细胞数量减少是糖尿病发生的决定因素。无论是1型还是2型糖尿病,最终都因 β 细胞数量减少导致胰岛素的绝对或相对缺乏,导致血糖升高。1型糖尿病由于自身免疫反应,破坏 β 细胞导致其数量减少;T2DM由于外周组织胰岛素抵抗,导致胰岛素的相对不足,胰岛 β 细胞的数量经历了从代偿性增多→失代偿→直至数量减少和功能衰竭的过程。英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS)显示,T2DM诊断时 β 细胞数量已减少了50%^[8]。因此, β 细胞数量减少是糖尿病发生的决定因素的理论广为接受,但造成这一结果的机制尚未完全阐明。对T2DM死者的胰岛检测发现存在大量的凋亡细胞,新生及增殖的 β 细胞很少,大量实验证据也显示高糖、高脂、慢性炎症、血管损伤等多种因素能够促进 β 细胞凋亡,因此人们普遍认为 β 细胞凋亡增强是导致T2DM β 细胞数量减少的主要机制。

但这一机制无法解释为什么部分T2DM患者常同时伴有 α 细胞数量增多及胰高血糖素分泌增强(hyperglucagonemia)的现象。近期,研究人员在 β 细胞Foxo1特异敲除的T2DM小鼠模型中,不仅模拟了这一现象,并且提出了解释这一现象的新机制^[9]。他们发现,在经历多次妊娠及衰老等生理性代谢压力下,模型小鼠胰岛 β 细胞数量显著减少,胰岛素水平下降,同时 α 细胞数量增多,胰高血糖素水平升高,但胰岛细胞总数并没有减少,甚至显著增加。采用细胞谱系追踪技术,将Rosa26-绿色荧光蛋白(GFP)作为报告基因使Foxo1缺陷的 β 细胞带上标记,研究者进一步

发现,在妊娠及衰老过程中这些有标记的细胞并未死亡。结合 β 细胞谱系分化不同阶段的标记分子,如Pdx1、MafA、Insulin(成熟 β 细胞)、ChgA(前 β 细胞)、Neurog3(祖细胞)、Sox9(前祖细胞),研究者发现大量的成熟 β 细胞回到了未分化的祖细胞阶段。去分化的祖细胞表达多能干细胞标记蛋白(Oct4、Nanog、L-myc),并且具有向 α 细胞分化的潜能。其他不存在Foxo1基因缺陷的T2DM小鼠模型中,也存在Foxo1表达降低及 β 细胞去分化的现象,如肥胖T2DM小鼠(db/db)、肌肉及脂肪组织胰岛素受体缺陷的T2DM小鼠^[9]。 β 细胞去分化的新机制拓展了已有的理论,提示阻止 β 细胞去分化或诱导它们再次分化的策略可能恢复 β 细胞数量,改善T2DM患者的葡萄糖平衡。同时提示,对胰岛 β 细胞损伤及其分子机制的研究应从单纯关注 β 细胞凋亡,到全面考察 β 细胞去分化、转分化以及相应分子信号途径。目前尚不知道这一机制是否存在于人体。如果存在,体内调节该过程的分子信号机制是什么?去分化的祖细胞是否能够被再次诱导分化为 β 细胞?今后应结合RNA组学、表观遗传学等新研究技术方法,深入认识高糖、高脂、炎症等内外环境因素如何通过对关键基因的修饰参与上述重要的分子病理过程。

1.3 改善/恢复 β 细胞功能尚无良策

胰岛 β 细胞是血糖调节的核心,保护/提高 β 细胞功能是缓解或治愈糖尿病的根本。有关T2DM中 β 细胞功能的保护研究,包括解除高糖、高脂毒性,减少 β 细胞分泌负荷,促进 β 细胞增殖、再生与修复,减少 β 细胞凋亡。有关的药物包括强化胰岛素治疗、GLP-1的研究与临床应用,噻唑烷二酮类药物对 β 细胞功能的保护以及近年来一些血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)与血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)类药物通过肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断对 β 细胞功能的保护研究等。但不论何种用药,多在疾病确诊后才启动,而 β 细胞功能损害早在临床高血糖症状发生前已经存在。因此,未来将加强对糖代谢异常的早期(前驱糖尿病)的诊断、预防以及干预的研究,并加强对提高 β 细胞功能的新药研发。

近年,干细胞研究为糖尿病的治疗提供了新的发展方向。通过干细胞的定向诱导分化及定植以补充损失的胰岛 β 细胞有望使糖尿病得到治愈。目前,得到可分泌胰岛素的细胞途径有:胚胎干细胞和成体干细胞,其中成体干细胞包括胰腺导管上皮细胞、巢蛋白(nestin)阳性胰岛前体细胞、肝脏干细胞、骨髓间充质细胞,还有其他组织干细胞的转分化或基因工程技术

产物^[10]。国内外都曾经开展过自体骨髓干细胞以及外周干细胞移植治疗1型及2型糖尿病的临床研究,但总体上样本量少、缺乏严格的对照、随访时间短、长期疗效尚不确定。这可能与缺乏适宜的胰腺微环境、干细胞分化率低、免疫排斥等因素有关。一旦解决上述问题,将会为糖尿病的治疗带来希望。

2 肥胖与胰岛素抵抗的研究取得突破性进展

肥胖与T2DM关系密切,大约80%的T2DM患者存在肥胖或超重现象。但肥胖与T2DM发病机制的联系直到近年才得到突破性的进展,体现在几个方面:①以瘦素(leptin,又称瘦蛋白)为代表的脂肪细胞因子的发现及其分子病理生理学研究的深入;②脂肪组织炎症细胞浸润及肥胖慢性炎症现象的揭示;③胃肠道激素参与糖代谢调节以及胃肠道手术治疗肥胖及T2DM及其机制研究的深入;④肠道菌群失调及基于肠道菌群调节的肥胖治疗。

2.1 以瘦素为代表的脂肪组织内分泌功能的发现

瘦素由167个氨基酸残基组成,由肥胖基因(obese gene, OB)编码,1994年首次被克隆。瘦素通过抑制食欲,促进能量消耗维持机体能量代谢的平衡。在小鼠及人体,瘦素基因缺陷可导致极度肥胖,给予瘦素治疗能够显著降低体质量。瘦素的发现揭示了控制食欲及能量代谢平衡的神经内分泌机制,开创了脂肪内分泌学的新领域。然而,对于大多数的肥胖患者,瘦素的治疗效果并不理想,其原因是大多数肥胖者并不缺乏瘦素,而是血浆瘦素水平普遍升高(高瘦素血症),存在瘦素抵抗。瘦素抵抗的原因目前尚不完全清楚,可能与瘦素受体基因突变、瘦素受体基因表达下调、瘦素通过血脑屏障的转运机制出现障碍、血浆中的瘦素调节蛋白(如可溶性瘦素受体)水平变化、瘦素受体后信号转导障碍等多种机制有关^[11]。瘦素抵抗是肥胖发病机制的关键问题,揭示其机制将为肥胖治疗带来新的突破。

目前从脂肪细胞中发现并分离的包括瘦素在内的各种生物活性分子(包括细胞因子、生长因子、炎症蛋白等)已超过数十种,统称为脂肪细胞因子(adipokines),如脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、网膜素(omentin)、TNF- α 等,其中大多数对胰岛素信号具有负性调节作用。由于脂肪组织的扩增,肥胖者血浆中大多数脂肪细胞因子的水平升高,它们通过干扰胰岛素信号途径、诱导胰岛素信号的抑制因子、升高游离脂肪酸水平、下调葡萄糖转运蛋白等多种机制参与胰岛素抵抗的发生^[12]。目前对脂肪细胞因子与胰岛素抵

抗及其在肥胖相关疾病中的作用研究较多,但对其在机体中的有益作用的研究相对较少。临床上,一种被称为脂肪营养不良症(lipodystrophy)的患者,就是因体内缺少脂肪或脂肪组织分布及含量异常,常常伴有胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱等多种疾病^[13]。因此,全面认识脂肪组织的内分泌功能及其分子生理学机制,将进一步推动脂肪细胞生物学及糖尿病发病机制的研究。

2.2 脂肪组织炎症与胰岛素抵抗

肥胖尤其是内脏脂肪增多与代谢异常疾病的发生密切相关。2003年,美国世界药物公司及哥伦比亚大学糖尿病研究中心同时独立报道肥胖小鼠的内脏脂肪组织中存在大量的巨噬细胞,这些天然免疫细胞能够分泌大量炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等),它们通过干扰胰岛素信号功能导致机体出现胰岛素抵抗,“肥胖慢性炎症”学说由此诞生。其后,动物实验及临床研究均显示,肥胖的脂肪组织中巨噬细胞的数量与肥胖程度(体质量指数)呈正相关。已证实这些巨噬细胞是功能上不均一的群体,从功能上可分为M1型促炎型巨噬细胞,主要分泌TNF- α 、IL-1、IL-6等促炎细胞因子;以及M2型抗炎型巨噬细胞,主要分泌IL-10等抗炎因子。近年发现,不同亚群巨噬细胞的活化及增殖调控,即巨噬细胞的极化(macrophage polarization)受到各种T细胞(Th1、Th2、Th17、Treg)、B细胞及嗜酸性细胞(eosinophils)的调节,这些发现进一步证实和完善了肥胖慢性炎症的理论。

目前,人们普遍接受M1型巨噬细胞在肥胖胰岛素抵抗的发生中起关键作用,支持这一理论的证据^[14]:①单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是趋化因子CC亚家族的一员,在募集巨噬细胞等炎性细胞参与炎症反应中扮演重要角色。敲除其特异受体2(CCR2)的动物能够免于肥胖诱导的炎症和胰岛素抵抗的发生。②选择性破坏M1型巨噬细胞(CD11c⁺)的小鼠,高脂膳食喂养后虽然仍可诱导肥胖,但其脂肪组织炎症水平下降,胰岛素敏感性增强。③将骨髓细胞中促炎信号调控分子IKK β 基因敲除,或将JNK基因缺陷小鼠的骨髓移植给正常小鼠进行的功能恢复实验,均可降低高脂诱导的脂肪组织炎症,保护胰岛素敏感性。④肥胖者血浆中升高的游离脂肪酸可通过激活Toll样受体4(TLR4)从而激活脂肪细胞及巨噬细胞的炎症信号途径,促进炎症反应。

目前证实,诱导肥胖胰岛素抵抗的信号除了来源于细胞外(炎症因子、脂肪细胞因子、脂肪酸等),也可来自细胞内部,如线粒体功能障碍、氧化应激、内质网

应激以及异位脂质沉积。脂肪组织炎症的最初意义可能与调动机体天然免疫系统及适应性免疫系统,清除机体因脂质过载、组织或细胞缺氧、线粒体功能障碍及氧化应激失衡而死亡的脂肪细胞有关。但持续的慢性炎症诱导的胰岛素抵抗最终打破了糖脂代谢的稳态,导致疾病发生。因此,深入探讨病理生理条件下肥胖炎症中M1/M2型巨噬细胞平衡失调的分子信号机制及免疫调控机制对控制肥胖炎症及相关代谢疾病具有重要意义。

2.3 胃肠道是糖代谢调控的重要器官

近年研究发现体内存在肠-胰岛轴,即胃肠道通过分泌多种激素调节胰岛功能,参与糖代谢调控。这些由肠道细胞分泌的激素包括:GLP-1、抑胃多肽(GIP)、胆囊收缩素(CCK)、生长激素释放肽(Ghrelin)等。研究者们对GLP-1的了解最多,它由肠道L细胞分泌,能以葡萄糖依赖性方式促进胰岛素原合成与分泌,又称为肠促胰岛素(incretin)。研究表明,进餐后人体产生的胰岛素中60%源于肠促胰岛素的作用,它们通过增强胰岛素的分泌在调节餐后血糖水平中具有重要作用。GLP-1还能抑制胰高血糖素的分泌、延迟胃排空、诱导产生饱腹感。此外,GLP-1还能诱导胰岛 β 细胞的新生、抑制 β 细胞凋亡、保护胰岛功能。目前基于肠促胰岛素开发的新型药物已经用于T2DM的治疗,如人GLP-1类似物(利拉鲁肽)、GLP-1受体激动剂(百密达)和二肽酶4抑制剂(格列汀类-西格列汀、沙格列汀、维格列汀等)。GLP-1还可通过其受体保护肾脏功能、减少外周神经退变、改善心肌功能、刺激血管舒张、改善内皮功能。此外,传统的肠道消化液成分胆汁酸(bile acids),包括胆酸(CA)、脱氧胆酸(DCA)、鹅脱氧胆酸(CDCA)和石胆酸(LCA),目前发现也是重要的多功能信号分子,通过其细胞膜受体(TGR5)及多种核受体(FXR、PXR、CAR)参与糖脂代谢调控、能量平衡、胃肠功能、炎症、肝脏再生与肝癌发生^[15]。胃肠激素、胆汁酸及其受体信号途径已经成为肥胖、T2DM治疗的新靶点。

减肥手术(bariatric surgery)原本用于难治型病态肥胖患者的治疗,近年发现对肥胖相关的代谢综合征(如T2DM、高血压、高血脂等)也收到了显著的疗效,因此把这类手术也称为代谢手术(metabolic surgery)。代谢手术治疗肥胖糖尿病进一步证实了胃肠道在糖代谢调控中的重要意义。通过对患者胃肠道结构的重建,研究发现,与摄食及代谢相关的多种胃肠激素、胆汁酸及其种类和水平、肠道菌群等都发生了深刻的变化^[16]。未来,随着蛋白质组学及代谢组学等技术的发

展,全面揭示代谢手术与机体内分泌激素的变化、发现新的代谢激素及其作用机制将成为该领域新的生长点。

2.4 肠道菌群失调与肥胖胰岛素抵抗

此外,与胃肠功能密切相关的肠道菌群在代谢紊乱及相关疾病发生中的重要作用也受到越来越多的重视。目前研究认为,不合理的饮食破坏肠道菌群结构,引起全身性低度的慢性炎症是导致肥胖胰岛素抵抗及相关疾病的主要诱因。成人肠道寄居着上千种微生物,除了参与食物和外源性物质(包括短链脂肪酸、胆汁酸、胆碱、食物纤维、维生素、多胺、糖类及糖脂复合物等)的代谢,还在调节肠道pH、通透性、外来物质的解毒、维护肠黏膜屏障功能、防治病原体入侵等方面发挥重要作用。目前发现,有害菌产生的神经毒素、致癌物质和游离抗原进入血液后,能够引起儿童自闭症、老年痴呆、肥胖症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、冠心病,甚至癌症等各种慢性病^[17]。对肠道排泄物中细菌16S rRNA基因序列的快速测序分析,是研究不同饮食结构、特定基因缺陷、抗生素药物等对肠道菌群组成影响的重要手段。我国学者在解析基因、饮食、药物等对肠道菌群的影响、鉴定肥胖致病细菌方面开展了大量前沿工作,发现肥胖、缺乏纤维素等不良饮食结构通过使有益菌群(益生菌)数量的减少乃至被排空、条件致病菌的数量上升,导致肠屏障功能下降、内毒素进入血液(又称代谢性内毒素血症),进而诱发慢性炎症,推动代谢损伤及慢性疾病的发生,并提出了“慢性病的肠源性学说”,受到国内外广泛的重视^[18]。以肠道菌群失调与宿主消化、营养、代谢、免疫等机制的研究已经成为代谢疾病领域的前沿和热点。

3 展望

综上所述,近年围绕 β 细胞生物学及肥胖胰岛素抵抗机制的研究已经取得了突破性进展。 β 细胞去分化、转分化等新机制的发现,为T2DM的靶向治疗开辟了新途径。脂肪细胞因子、胃肠激素、肠道菌群在糖代谢调控中的重要作用,使基于肠道内分泌的T2DM内外科治疗已经收到了显著的疗效,包括代谢手术、GLP-1受体激动剂、二肽酶抑制剂等。以肠道菌群为靶点的肥胖及糖尿病防治已经引起广泛关注。相信随着对T2DM发病机制等基础研究的深入,新的药物及治疗策略将取得突破。

参考文献:

[1] 甘立霞. 追踪糖尿病防治研究的新动态——第五届国际前驱糖尿

病及代谢综合征大会侧记[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(11): 1177-1178.

- [2] Saisho Y, Butler AE, Meier J J, *et al.* Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes[J]. *Clin Anat*, 2007, 20(8): 933-942.
- [3] Teta M, Long S Y, Wartschow L M, *et al.* Very slow turnover of beta-cells in aged adult mice[J]. *Diabetes*, 2005, 54(9): 2557-2567.
- [4] Dor Y, Brown J, Martinez O I, *et al.* Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation[J]. *Nature*, 2004, 429(6987): 41-46.
- [5] Xu X, D'Hoker J, Stange G, *et al.* Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas[J]. *Cell*, 2008, 132(2): 197-207.
- [6] Saisho Y, Butler A E, Manesso E, *et al.* β -cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 111-117.
- [7] Yi P, Park J S, Melton D A. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation[J]. *Cell*, 2013, 153(4): 747-758.
- [8] Eliaschewitz F G, Tambascia M A. Can we prevent beta cell apoptosis in type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012. doi: 10.1002/dmrr.2381. [Epub ahead of print].
- [9] Talchai C, Xuan S, Lin H V, *et al.* Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure[J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1223-1234.
- [10] Efrat S. Recent progress in generation of human surrogate β cells [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(4): 259-264.
- [11] 甘立霞. 瘦蛋白信号转导及瘦蛋白抵抗机制[J]. *生命的化学*, 2011, 31(5): 656-661.
- [12] 黄坤, 缪洪明, 甘立霞. 脂肪细胞因子与胰岛素抵抗[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2009, 29(4): 274-277.
- [13] Feng B, Zhang T, Xu H. Human adipose dynamics and metabolic health[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281: 160-177.
- [14] Chawla A, Nguyen K D, Goh Y P. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 738-749.
- [15] de-Aguiar-Vallim T Q, Tarling E J, Edwards P A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 657-669.
- [16] Miras A D, le-Roux C W. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(10): 575-584.
- [17] Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227-238.
- [18] Shen J, Obin M S, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(1): 39-58.

(收稿:2013-07-19;修回:2013-08-09)

(编辑 龙亮)