

低免疫原性胰岛 β 细胞治疗糖尿病的进展与挑战

刘青青¹ 周泽林¹ 柯敏霞^{2*} 吴月红^{1*}

(¹浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018; ²浙江泉生生物工程有限公司, 杭州 310018)

摘要 糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的内分泌代谢性疾病, 其长期高血糖状态可引发多种严重的慢性并发症, 影响患者生活质量并对生命健康构成重大威胁。糖尿病及其并发症的致病机制复杂。目前糖尿病的治疗方法主要侧重于控制血糖水平, 难以实现疾病的根治。近年来, 细胞治疗成为糖尿病治疗的新方向, 其中供体胰岛移植和人多能干细胞衍生的胰岛 β 细胞疗法在临床试验中显示出稳定血糖水平的潜力。然而, 同种异体移植引起的免疫排斥反应仍是细胞治疗面临的主要障碍之一。该文综述了糖尿病及其并发症的危害, 探讨了当前糖尿病治疗方法的进展, 并重点总结了低免疫原性胰岛 β 细胞在糖尿病治疗中的研究进展。该文旨在为相关领域的研究提供理论支持和参考, 推动糖尿病细胞治疗的临床转化和应用。

关键词 糖尿病; 细胞治疗; 免疫排斥; 低免疫原性胰岛 β 细胞

Advances and Challenges in Hypoimmunogenic Islet β -Cells for Diabetes Therapy

LIU Qingqing¹, ZHOU Zelin¹, KE Minxia^{2*}, WU Yuehong^{1*}

(¹College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

²Asia Stem Cell Therapeutics Co., Ltd., Hangzhou 310018, China)

Abstract Diabetes mellitus is a chronic endocrine and metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia. Prolonged hyperglycemia can lead to severe chronic complications, seriously impacting patients' quality of life and posing a major threat to their health and well-being. The pathogenic mechanisms underlying diabetes and its complications are complex. Current therapeutic strategies primarily focus on glycemic control, yet achieving a definitive cure remains challenging. In recent years, cell-based therapies have emerged as a novel direction for diabetes treatment. Both donor islet transplantation and human pluripotent stem cell-derived islet β -cells therapies have demonstrated potential in stabilizing blood glucose levels in clinical trials. However, immune rejection triggered by allogeneic transplantation remains a major obstacle in cell-based therapies. This review summarizes the detrimental effects of diabetes and its complications, discusses advancements in current therapeutic approaches, and highlights recent progress in the development of hypoimmunogenic islet β -cells for diabetes treatment. The aim of this review is to provide theoretical insights and references for related research fields, ultimately promoting the clinical translation and application of cell-based therapies for diabetes.

Abstract diabetes; cell therapy; immune rejection; hypoimmunogenic islet β -cells

收稿日期: 2025-03-24 接受日期: 2025-06-17

企业委托横向课题(批准号: 21040400-J)资助的课题

*通信作者。Tel: 0571-86843190, E-mail: keminxia2019@sinh.ac.cn; wuyuehong2003@163.com

Received: March 24, 2025

Accepted: June 17, 2025

This work was supported by the Enterprise Commissioned R&D Project (Grant No.21040400-J)

*Corresponding authors. Tel: +86-571-86843190, E-mail: keminxia2019@sinh.ac.cn; wuyuehong2003@163.com

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的内分泌代谢性疾病, 由于胰岛素绝对或相对不足而引起机体糖代谢、蛋白质和脂肪代谢紊乱^[1]。糖尿病是最常见的慢性疾病之一, 全球糖尿病患者率呈现快速增长趋势^[2], 其常被称为“不死的癌症”。2025年4月7日, 国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布了最新的《IDF Diabetes Atlas (11th edition)》^[3], 数据显示目前全球20~79岁成人糖尿病患者达5.89亿; 2024年中国糖尿病患者达1.48亿, 居世界首位。糖尿病造成的全球卫生支出已超过1万亿美元, 这一数字在2008至2025这17年间增长了338%, 糖尿病的发生给全球经济带来巨大的负担。

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)糖尿病分型标准, 糖尿病主要可分为以下四大临床类型: 1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、其他特殊类型糖尿病、妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)等^[4]。T1DM是一种由胰岛β细胞遭受自身免疫性破坏或功能性丧失, 导致胰岛素(insulin, INS)分泌绝对不足而引起的慢性代谢性疾病^[5]。T2DM则最为常见, 主要是由胰岛素抵抗导致INS分泌相对不足所致的糖尿病^[6]。GDM是指在妊娠期首次发生或确诊的糖尿病, 本质上是一种具有显著异质性的代谢紊乱综合征^[7]。根据WHO分型标准, 特殊类型糖尿病主要包括单基因糖尿病、胰腺外分泌疾病相关糖尿病、药物或化学诱导性糖尿病三大亚类。糖尿病患者长期处于慢性高血糖状态, 导致碳水化合物、脂类及蛋白质代谢紊乱, 可损害全身多器官功能, 引发一系列糖尿病并发症。糖尿病早期症状常不明显, 易被忽视, 待出现并发症时方被重视, 往往延误最佳治疗时机。

糖尿病前期的临床管理主要围绕药物干预、胰岛素替代及生活方式管理三大主要方式展开。这些传统疗法本质上均属于“血糖控制”而非“病因治疗”, 无法逆转β细胞的进行性功能衰退。随着生物医学的进步, 糖尿病治疗策略已从传统的药物干预逐步拓展到胰腺或胰岛移植技术^[8]。然而, 供体胰岛的短缺仍是制约该技术推广的核心瓶颈。随着再生医学的进一步发展, 细胞治疗为糖尿病治疗带来革命性突破——通过干细胞分化实现胰岛细胞再生, 有望实现功能性β细胞的修复与重建, 从源头上恢复机体自主血糖调控能力, 为治愈糖尿病提供了新的科学

途径^[9]。

近年来, 干细胞技术, 特别是多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)的研究, 已成为再生医学领域的研究焦点, PSCs主要包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)两大类。PSCs可在体外无限扩增并分化为多种功能细胞类型, 如视网膜色素上皮细胞^[10]、心肌细胞^[11]和胰岛细胞^[12]等, 为视网膜疾病、心血管疾病和糖尿病等疾病治疗中面临的供体细胞短缺问题提供了潜在解决方案。iPSCs通过向体细胞内引入四种因子(如Oct4、Sox2、c-Myc、Klf4), 可将其重编程为具有ESCs形态、生长特性并表达相应多能性标记基因的多能干细胞^[13]。由于iPSCs主要来源于终末分化的体细胞, 可规避ESCs相关的伦理问题, 并且其多能性远高于间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs), 因此备受研究者关注。对于1型糖尿病患者, 基于细胞替代治疗的策略, 通过工程化改造获得低免疫原性的胰岛β细胞已成为当前研究热点。该方向致力于克服移植后免疫排斥等关键挑战, 对推动糖尿病细胞治疗的发展至关重要。

本文旨在系统阐述糖尿病的发病机制、现有治疗方法及其局限性, 并重点综述细胞治疗领域的前沿进展。文章详细介绍了PSCs在解决免疫排斥和供体短缺问题上的优势与挑战, 并展望了开发低免疫原性胰岛细胞的未来方向。通过上述系统的阐述, 本文旨在为研究者和临床医生提供该领域全面且前沿的学术视角, 为推动糖尿病细胞治疗技术的发展并最终实现糖尿病治愈提供理论依据。

1 糖尿病发病机制及现有治疗策略

1.1 糖尿病的发病机制及并发症

糖尿病的发病机制涉及多因素相互作用, 其中T1DM的核心发病机制是自身免疫系统对胰岛β细胞的特异性破坏, 其过程涉及遗传与环境两种因素的共同作用, 导致免疫系统失衡。CD8⁺ T细胞通过穿孔素、颗粒酶B介导胰岛β细胞的直接杀伤, 同时Th1/Th17细胞的异常极化与调节性T细胞(Treg)的功能缺陷, 会形成促炎微环境; β细胞破坏涉及FAS-FASL介导的凋亡、内质网应激及氧化应激等多重分子机制, 最终导致胰岛素绝对缺乏^[14]。T2DM的核心发病机制是胰岛素抵抗与β细胞功能障碍^[15], 胰岛素抵抗表现为外周组织对胰岛素信号响应能力下

降,导致胰岛素不能有效促进葡萄糖的摄取和利用。在T2DM中, β 细胞去分化是胰岛素分泌缺陷的核心机制之一。这一过程是指在慢性高血糖、脂毒性、氧化应激等病理条件下,原本功能成熟的胰岛 β 细胞逐渐丧失其特异性功能标志(如胰岛素合成与分泌能力),并退化为未分化状态,甚至转化为其他类型的内分泌细胞(如 α 细胞或 δ 细胞)^[16]。空腹血糖升高是多种病理机制共同作用的结果。脂毒性、糖毒性及炎症因子共同促使 β 细胞功能障碍,并引发代谢失衡;遗传与环境因素则通过表观遗传修饰加剧这一过程,其中常伴随胰岛素分泌由亢进转向衰竭的现象。妊娠期间母体的生理状态会发生变化,胎盘分泌的激素会诱导胰岛素抵抗,这会直接导致血糖升高,引起GDM^[17]。特殊类型糖尿病是一组病因明确的糖尿病亚型,其发病机制多样,涵盖遗传缺陷、胰腺损伤、激素异常、药物作用等多种因素^[18]。

糖尿病的发生通常伴随着一系列大血管与微血管的变化,糖尿病出现并发症的概率非常高,一旦并发症控制效果不理想,会导致较高致残率和致死率,会给患者及其家属日常生活造成较大负面影响。糖尿病并发症高达100多种,根据其发病部位的不同,主要分为:糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DC)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcers, DFU)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)和糖尿病骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DO)等^[19](表1)。这些慢性疾病平均每9秒就夺走一人生命,造成巨大的社会经济负担^[3]。本文旨在通过概述几种典型糖尿病并发症的发病机制,为其治疗策略提供新思路。

1.2 糖尿病现有治疗手段

传统的糖尿病并发症治疗方法在一定程度上改善了患者症状,但其疗效仍存在局限性(表1)。口服降糖药^[20]可通过调节糖代谢发挥作用,虽具有给药便捷、依从性高的优势,但存在肝肾代谢负担与药效衰减的局限性。饮食控制与运动疗法等生活方式干预^[21],虽能从源头改善胰岛素抵抗,但受限于患者自律性和长期依从性的不足。胰岛素于1921年被发现,科学家从狗胰腺中提取出具有降糖作用的物质,并且成功将其用于治疗糖尿病犬^[22]。该物质被命名为胰岛素,且其外源有效性首次得到了证实。

1922年胰岛素首次应用于糖尿病患者并成功达到降血糖作用^[23]。胰岛素注射作为1型糖尿病患者的生存必需手段^[24],尽管能精准调控血糖水平,却面临注射痛苦、低血糖风险以及难以模拟生理性胰岛素分泌的困境。另外,胰岛素生产使用的纯度以及安全性监测也尤为重要。同时,胰岛素笔和胰岛素泵的开发,极大减轻了注射的痛苦与不便,提升了治疗便利性和患者生活质量。从动物源性胰岛素到人源胰岛素^[25],各种新型胰岛素产品和给药方式的出现,极大地提高了糖尿病患者的治疗效果和生活质量。但由于外源胰岛素治疗难以精准匹配体内实际需求、给药方式相对不便以及可能引发低血糖等不足,科学家们一直在探索其他治疗方法。

胰岛移植对糖尿病患者血糖控制有明显效果^[26],被视为一种潜在的治愈性疗法。近年来该领域取得了显著进展,胰岛移植已在特定条件下用于临床治疗^[27]。值得注意的是,2023年6月28日,一款同种异体胰岛细胞疗法——Lantidra,成功获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,正式上市用于治疗成人1型糖尿病患者^[28]。Lantidra的获批标志着细胞治疗在糖尿病领域取得重大突破性进展,其也是全球首款获批上市的同种异体胰岛细胞疗法,进一步证明了该治疗策略的临床可行性。然而,胰岛移植仍面临诸多挑战:手术相关风险、移植后细胞缺氧坏死,以及患者因免疫排斥需长期服用免疫抑制剂等。这些问题均阻碍着该技术的进一步发展和广泛应用。

鉴于糖尿病并发症的高发病率与致死率,医学界迫切需要开发更具针对性、疗效更持久的创新治疗策略。近年来,干细胞治疗作为再生医学的前沿技术,备受研究者关注。该技术旨在通过体外诱导干细胞分化为功能性胰岛 β 细胞,重建患者的胰岛素分泌功能,并正逐步突破实验室研究的瓶颈,向临床转化迈进。

2 PSCs衍生的胰岛细胞的技术进展与临床应用

2.1 PSCs衍生的胰岛细胞

同种异体胰岛移植是一种具有潜力的糖尿病疗法,但受限于供体短缺问题。目前,研究者正尝试利用多能干细胞分化的胰岛细胞来替代传统供体来源,以治疗血糖控制不佳的糖尿病。早期利用多能干细胞衍生的胰腺内胚层细胞或胰腺祖细胞来逆转糖尿

表1 糖尿病并发症的发病机制及治疗策略

Table 1 Pathogenic mechanisms and therapeutic strategies for diabetic complications

并发症 Complications	发病机制 Pathogenic mechanisms	治疗策略 Therapeutic strategies	参考文献 References
Diabetic cardiomyopathy	Hyperglycemia-induced aberrant glucose and fatty acid metabolism in cardiomyocytes; accumulation of ROS (reactive oxygen species), leading to myocardial cell injury; elevated levels of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF-α, IL-6), triggering myocardial inflammation; myocardial interstitial fibrosis, resulting in impaired cardiac function; abnormal mitochondrial energy metabolism and reduced ATP production	Glycemic and blood pressure control; use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists; antioxidants (e.g., alpha-lipoic acid)	[2,29-30]
Diabetic retinopathy	Hyperglycemia-induced aberrant retinal glucose metabolism and accumulation of AGEs (advanced glycation end-products); intraretinal ROS accumulation, causing microvascular damage; elevated levels of pro-inflammatory factors (e.g., VEGF), inducing retinal inflammation; hyperglycemia-activated PKC via increased DAG (diacylglycerol) synthesis, leading to retinal microvascular damage and neurodegeneration	Glycemic and blood pressure control; anti-VEGF therapy; laser photocoagulation; antioxidant and anti-inflammatory agents	[31-33]
Diabetic peripheral neuropathy	Chronic hyperglycemia leads to overactivation of the polyol pathway and accumulation of AGEs; buildup of ROS, resulting in nerve fiber damage; elevated levels of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF-α, IL-6), triggering neuroinflammation; nerve fiber demyelination and axonal degeneration	Glycemic control; antioxidants (e.g., alpha-lipoic acid); analgesic agents (e.g., pregabalin); neurotrophic drugs	[34-36]
Diabetic foot ulcers	Hyperglycemia-induced impairment of wound healing; microvascular and macrovascular complications leading to circulatory disorders; sensory neuropathy resulting in reduced foot sensation; impaired immune function increasing susceptibility to bacterial infections	Glycemic control; improvement of blood circulation; anti-infective therapy; foot care and off-loading measures	[37-39]
Diabetic nephropathy	Early stages (I-II): hyperglycemia-induced increased glomerular filtration rate; intra-glomerular ROS accumulation causing basement membrane and podocyte injury Intermediate stage (III): elevated pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF-α, IL-6) triggering glomerular inflammation Advanced stages (IV-V): glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis	Glycemic and blood pressure control; use of ACE inhibitors/ARBs; SGLT2 inhibitors; GLP-1 receptor agonists	[40-41]
Diabetic osteoporosis	Hyperglycemia disrupting bone metabolism, leading to decreased bone mineral density; elevated pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-1, IL-6) suppressing osteogenesis; aberrant levels of insulin and bone metabolism-related hormones (e.g., osteocalcin)	Glycemic control; calcium and vitamin D supplementation; bisphosphonates; anti-RANKL antibodies (e.g., denosumab)	[42-44]

病^[45-46]。而2014年,为促进胰岛能更快发挥降血糖功能, MELTON团队^[12]利用多种小分子模拟体内分化环境,开发出一种能诱导多能干细胞在体外分化的方案,得到能够对葡萄糖连续刺激做出正确反应的胰岛细胞,推进成熟胰岛更快发挥降血糖功能。同年 REZANIA等^[47]汇总了一个七阶段的方案,能有效地将hESCs转化为产生胰岛素的细胞,该细胞会出现葡萄糖刺激后的胰岛素分泌,类似于人类胰岛在静态下的情况。值得注意的是, HOGREBE等^[48]开发一种新

的六阶段平面分化方法,用于生成人类多能干细胞衍生的胰腺β细胞(SC-β细胞),这些细胞在葡萄糖刺激下可分泌大量胰岛素。与悬浮培养方案相比, SC-β细胞数量增加,并成功产生了功能成熟的β样细胞,其胰岛素分泌功能在静态和动态葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)实验中均得到验证。目前,利用hPSCs模拟体内分化过程,多个研究团队均已成功获得功能成熟、对葡萄糖应答迅速的胰岛β细胞^[47,49-51],并且方法仍在不断优化中。我国

邓宏魁研究组^[52]利用化学重编程得到hCiPSC(human chemically induced pluripotent stem cell), 进一步将该细胞定向诱导分化为胰岛细胞(hCiPSC-islets), 证明其在治疗1型糖尿病中的有效性。有研究表明胰岛细胞对缺氧非常敏感, 移植后若无法快速建立血管网络, 细胞会因缺氧而大量死亡^[53]。将细胞移植至腹部腹直肌前鞘下, 该部位能够有效促进胰岛细胞的功能性植入、成熟与血管化^[54]。此外, 封装技术也展现出促进血管化和实现长期血糖控制的潜力^[55]。

2.2 PSCs衍生的胰岛细胞的临床转化

针对糖尿病的细胞替代治疗已进入临床转化, 其主要策略包括多能干细胞定向分化和供体胰岛移植。表2汇总了I/II期临床试验的关键进展。干细胞胰岛产品进入临床为干细胞分化技术的可行性提供了关键验证。ViaCyte证明了干细胞分化的胰岛细胞可在人体内功能存活, 并开创了免疫保护装置的工程化路径。Vertex则以显著疗效验证了功能性治愈的可能性, 推动了行业向规模化、标准化发

展。CRISPR Therapeutics通过结合基因编辑技术为糖尿病治疗开辟了革命性路径。为避免免疫排斥, VCTX210疗法利用CRISPR基因编辑技术修饰干细胞。在此基础上分化而成的胰腺细胞已被移植入人体, 这属全球首次。需指出的是, Sernova Cell Pouch的细胞来源为供体胰岛, 其细胞袋系统设计支持进行多次胰岛细胞移植, 未来可能结合iPSC技术, 解决供体短缺问题。近年来, 中国在干细胞治疗糖尿病领域的研究与临床转化方面取得了显著进展。其中, 北京大学邓宏魁教授团队获得国家干细胞临床研究备案(备案号: MR-12-23-017130), 是该领域的一个重要标志。

干细胞衍生的胰岛细胞治疗糖尿病已取得重要临床突破, 但仍面临多项关键挑战, 包括免疫细胞攻击风险、基因编辑脱靶效应、移植物血管化不足、规模化生产成本高昂及长期安全性监管等。其中长期免疫抑制治疗的风险仍是推广的主要障碍, 封装技术或基因编辑技术的优化方案成为当前重点研究

表2 胰岛细胞移植治疗糖尿病的临床试验

Table 2 Clinical trials of islet cell transplantation for treating diabetes

机构/名称 Organization/name	细胞来源 Cell source	适应症 Indication	研究阶段 Trial phase	关键进展 Key progress	临床编号 NCT number
ViaCyte PEC-Encap (VC-01)	Embryonic stem cells (pancreatic endoderm cells)	T1D	Phase I/II	Physical encapsulation device eliminates the need for immunosuppression but shows insufficient vascularization, leading to cell hypoxia, delayed functional maturation, and some fibrotic responses; increased C-peptide levels, reduced insulin requirements, and decreased glycemic fluctuations observed in patients	NCT02239354 NCT04678557
ViaCyte PEC-Direct (VC-02)	Embryonic stem cells (pancreatic endoderm cells)	T1D	Phase I Phase I/II	Semi-permeable encapsulation device allows vascular ingrowth but requires immunosuppression; some patients showed improved insulin secretion	NCT03162926 NCT03163511
CRISPR Therapeutics (VCTX210/ VCTX211)	Embryonic stem cells (pancreatic endoderm cells)	T1D	Phase I Phase I/II	CRISPR/Cas9 gene editing to promote immune evasion and cell survival; cells encapsulated in a durable, retrievable, perforable device; specific clinical data not yet disclosed	NCT05210530 NCT05565248
Vertex VX-880	Embryonic stem cells (pancreatic endoderm cells)	T1D	Phase III	Three out of six patients achieved insulin independence with HbA1c<7%; some patients reduced exogenous insulin usage; requires long-term immunosuppression	NCT04786262
Vertex VX-264	Embryonic stem cells (pancreatic islet beta cells)	T1D	Phase I/II	Similar to VX-880, utilizes a novel encapsulation device to protect implanted cells from immune attack while allowing nutrient/oxygen exchange, avoiding long-term immunosuppression; specific clinical data not yet disclosed	NCT05791201
Sernova Cell Pouch	Donor islets	T1D	Phase I/II	The Cell Pouch device promotes vascularization and cell survival; preliminary results indicate functional improvement	NCT01652911 NCT03513939

方向。

3 低免疫原性胰岛β细胞治疗糖尿病的策略与前沿进展

当前糖尿病细胞治疗面临的核心矛盾是移植物与宿主之间的免疫排斥反应——这一过程主要由于免疫细胞识别攻击,并伴随炎症因子风暴及补体系统激活,最终导致胰岛功能丧失。因此,我们归纳总结了胰岛移植中存在的免疫排斥问题及应对策略,同时重点总结了当前常用的以下三类低免疫原性胰岛β细胞。(1) 直接工程化改造的供体β胰岛:通过对成人胰岛进行人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因编辑或物理封装,实现快速临床转化;(2) MSCs分化的胰岛β细胞:利用MSCs天然低免疫原性及旁分泌功能,降低局部免疫应答强度;(3) PSCs定向分化为胰岛β细胞:结合基因编辑与分化技术,构建可规模化生产的“通用型”细胞库。

3.1 免疫排斥的挑战及应对策略

免疫排斥是细胞治疗的核心壁垒,移植细胞被宿主免疫系统识别为外来抗原,激活T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞及巨噬细胞等介导的免疫反应,导致移植物损伤^[56]。目前,可通过服用免疫抑制剂、利用封装技术以及基因编辑技术等手段,有效抑制免疫系统的识别功能及其攻击性反应^[57]。阐明移植胰岛在宿主体内遭遇的免疫识别与攻击机制,可为开发靶向性免疫调控策略提供关键理论依据。已提出几种解决方案克服同种异体移植中的免疫排斥障碍,包括构建HLA型干细胞生物库^[58]和低免疫原性细胞库^[59]等。移植胰岛的免疫排斥反应主要由T细胞、NK细胞及巨噬细胞等免疫细胞协同驱动。T细胞作为适应性免疫的关键组成部分,有多种类型,主要包括细胞毒性T细胞(CD8⁺ T细胞)、辅助T细胞(CD4⁺ T细胞)。CD8⁺ T细胞释放的穿孔素在靶细胞膜形成孔道,颗粒酶则进入细胞诱导其凋亡^[60]。CD4⁺ T细胞分泌细胞因子调控免疫应答,不同的辅助T细胞亚群发挥着不同的功能。其中Th1分泌IFN-γ激活巨噬细胞,介导细胞免疫,Th2分泌IL-4/IL-5/IL-13促进体液免疫^[61]。NK细胞是先天免疫系统的关键效应细胞,通过其细胞毒性作用和分泌细胞因子等方式对移植的器官产生排斥反应^[62]。巨噬细胞通过分泌促炎因子(如TNF-α、IL-1β)、呈递异体抗原激

活适应性免疫应答,并介导抗体依赖性细胞吞噬(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)及炎症性组织损伤,在细胞移植中驱动早期炎症反应并加剧同种异体免疫排斥^[63]。当前主流的低免疫原性改造策略聚焦于HLA系统的调控与免疫检查点分子的协同干预。核心策略包括:通过基因编辑技术敲除*B2M*、*CIITA*基因抑制经典HLA-I类和II类分子表达,阻断CD8⁺ T细胞和CD4⁺ T细胞的直接识别^[64-67];同时过表达免疫调节分子以抑制吞噬细胞及T细胞活化^[59,68]。值得注意的是,HLA-I类分子的完全缺失会触发NK细胞的“缺失自我”识别机制^[69]。为此研究者开发了精准编辑策略:选择性仅敲除经典*HLA-A/B*基因,保留*HLA-C*基因,抑制NK细胞和T细胞应答^[70]。或在敲除*B2M*基因的前提下,过表达的非经典HLA-E或HLA-G1分子可分别与NK细胞表面的抑制性受体CD94/NKG2A或ILT2(LIR1)结合,从而传递抑制信号,该策略能有效逃逸NK细胞的杀伤作用^[71-72]。

3.2 供体胰岛来源的低免疫原性胰岛β细胞

作为最接近临床转化的方案,供体胰岛的低免疫原性改造主要聚焦于*B2M*、*CIITA*和*CD47*基因,其中细胞适应性免疫反应主要是通过宿主同种异体反应性T细胞介导的^[73]。HU等^[74]利用CRISPR/Cas9基因编辑技术使*B2M*和*CIITA*基因失活,再利用慢病毒过表达CD47,最终得到HLA-I和HLA-II分子消除且过表达CD47的低免疫原性胰岛β细胞(图1)。以野生型(WT)-胰岛β细胞与双敲除(double knockout, DKO)-胰岛β细胞作为对照,功能验证结果表明,T细胞能有效杀死WT-胰岛β细胞,而NK细胞和巨噬细胞对DKO-胰岛β细胞表现出细胞毒性,相比之下,低免疫原性胰岛β细胞周围未见明显的免疫细胞浸润,说明其成功逃逸T细胞、NK细胞以及巨噬细胞的攻击(图1)。经低免疫原性编辑后,原代恒河猴胰岛实现了长达40周的长期存活,相比之下,野生型胰岛在1周内便被排斥^[75]。

3.3 间充质干细胞(MSCs)来源的低免疫原性胰岛β细胞

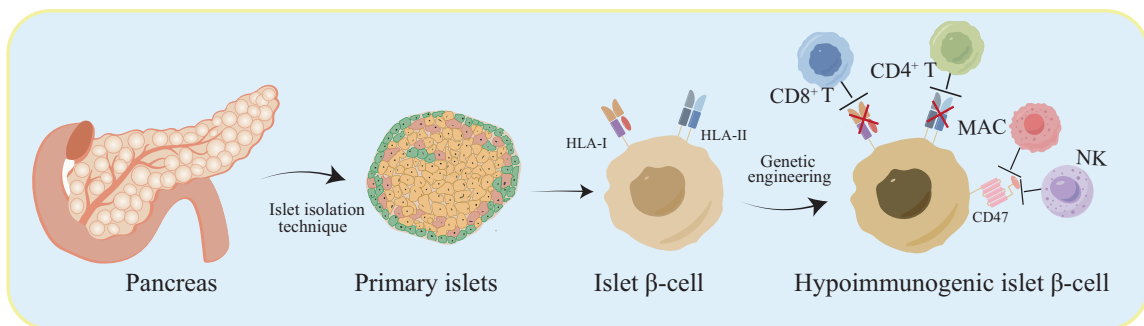
相比于供体胰岛,MSCs具有天然低免疫原性和免疫调节功能,但分化效率有待提升。同种异体间充质干细胞(MSCs)在体外具有较低的免疫原性,但体内移植后其免疫原性明显增强。通过基因编辑技术敲除MSCs中的*B2M*基因,可抑制HLA-I类分子

表达,从而减少 $CD8^+$ T细胞的识别和攻击;并敲入程序性死亡配体1(*PD-L1*)基因,过表达PD-L1分子,使其与T细胞表面的程序性死亡受体(PD-1)结合,进一步抑制 $CD8^+$ T细胞活化,显著降低免疫排斥反应(图2)。构建的低免疫原性MSC进一步分化为胰岛 β 细胞,移植到糖尿病犬体内后,其免疫原性降低,免疫逃逸能力增强^[76]。由于MSCs有限的分化能力促使研究者转向更具可塑性的PSCs。

3.4 PSCs来源的低免疫原性胰岛 β 细胞

作为细胞治疗的关键技术,PSCs凭借无限增殖和定向分化能力,可规模化生产胰岛 β 细胞。虽将患者自身体细胞重编程为iPSCs并分化为胰岛 β 细胞,可在一定程度上降低免疫排斥风险,但花费时间长且分化所得的细胞群存在功能不成熟、纯度不均一等问题,因此,该策略用于急性病治疗的可行性极低。针对供体胰岛严重短缺的临床困境,当前研究主要聚焦

于通过基因编辑技术构建低免疫原性多能干细胞系,在保留其自我更新与多向分化潜能的前提下实现免疫逃逸。研究表明,胰岛内PD-L1缺乏不影响胰岛功能^[77],并且YOSHIHARA等^[78]发现健康的胰岛中的细胞亚群包括少量 β 细胞表达少量PD-L1,作为一种跨膜蛋白,其可以保护靶细胞免受T细胞的免疫排斥。因此使用慢病毒系统生成表达PD-L1($PD-L1^+$)的hiPSCs细胞克隆,该克隆随后分化为代谢成熟的人类胰岛样器官(human islet-like organoids, HILOs),研究显示,5天内PD-L1的过表达($PD-L1^+$)并不影响胰岛素表达;且无论HILOs是否过表达PD-L1,其在免疫活性健全的糖尿病小鼠模型中均能恢复血糖稳态。但5天后,未过表达PD-L1($PD-L1^-$)的HILOs功能会逐渐丧失,血糖水平升高。PD-L1⁺的HILOs正常血糖水平能维持超过50天,在移植后27天进行的检测显示,在PD-L1⁺ HILOs组中, $CD45^+$ 免疫细胞(包括 $CD8^+$ T细胞)的浸

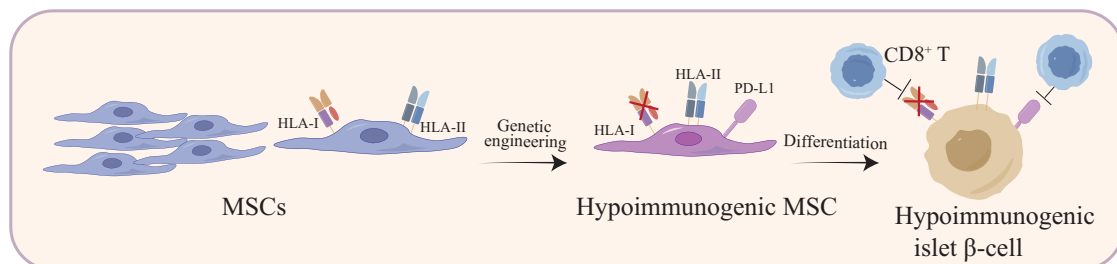


从供体胰腺获得原代胰岛后,通过抑制HLA-I/II类分子的表达,同时促进CD47的过表达,成功构建低免疫原性胰岛 β 细胞,以逃逸 $CD8^+$ T细胞、 $CD4^+$ T细胞、NK细胞和巨噬细胞。

After isolating primary islets from donor pancreases, the cells were modified to knockdown HLA class I/II molecules and overexpress CD47, successfully generating hypoimmunogenic islet β -cells capable of evading attacks from $CD8^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, NK cells, and macrophages.

图1 低免疫供体来源胰岛 β 细胞构建策略示意图

Fig.1 Schematic of the hypoimmunogenic primary islet β -cells engineering strategy



MSCs经改造抑制HLA-I类分子表达且过表达PD-L1分子后,进一步分化为低免疫胰岛 β 细胞,可发挥降血糖功能和逃逸 $CD8^+$ T细胞攻击。

Genetically modified MSCs with eliminated HLA class I expression and overexpressed PD-L1 were further differentiated into hypoimmunogenic islet β -cells, which not only exhibited blood glucose-lowering function but also evaded attacks by $CD8^+$ T cells.

图2 低免疫MSCs来源胰岛 β 细胞的构建策略示意图

Fig.2 Schematic diagram of construction strategy of hypoimmunogenic MSCs-derived islet β -cells

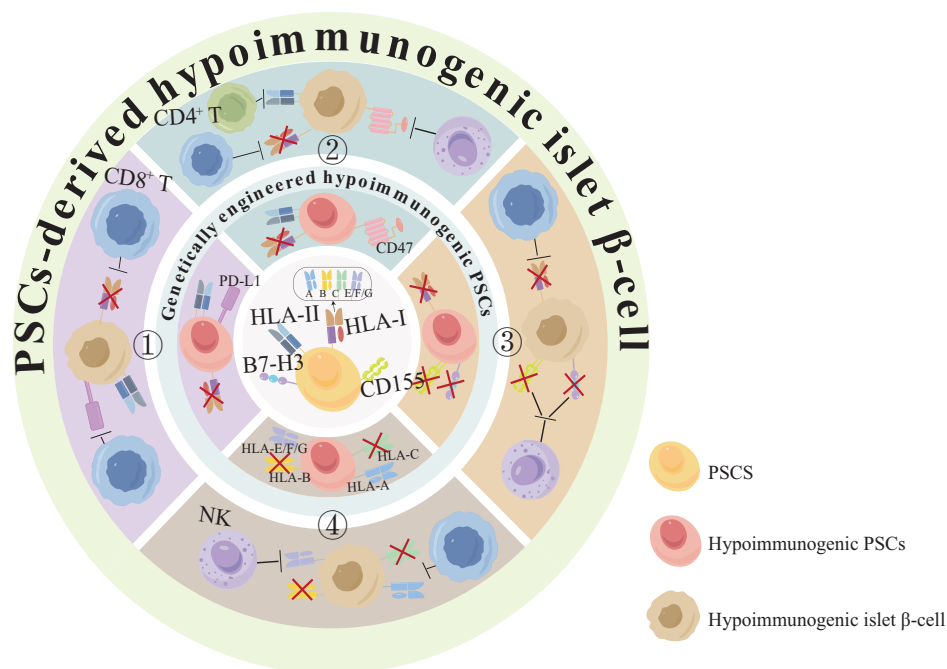
润显著减少;相比之下,该组移植物内存活的胰岛素阳性细胞数量则显著多于PD-L1⁻ HILOs组;而PD-L1⁻ HILOs组中几乎未见存活的胰岛素阳性细胞。因此过表达PD-L1,可显著提高异体移植胰岛的生存率,减少了免疫浸润。在同种异体干细胞衍生β样细胞(stem cell-derived beta-like cell, sBC)的移植中,HLA-I类分子被CD8⁺ T细胞识别,引发β细胞破坏和糖尿病进展^[79]。CASTRO-GUTIERREZ等^[80]通过基因工程修饰使sBC的HLA-I表达水平降低、PD-L1表达水平升高;与未修饰细胞相比,这些变化导致其对CD8⁺ T细胞的刺激减少(图3)。

HU等^[81]为异体细胞疗法的基因工程创造了又一个里程碑。该研究团队基于供体胰岛移植中积累的免疫调控经验,进一步将技术路线系统性优化并拓展至多能干细胞。通过去除HLA-I类和HLA-II类分子、过表达CD47(B2M⁻CIITA⁻CD47⁺)可得到低免疫多能干细胞。为了评估该策略在非人灵长类动物中的有效性,在恒河猴PSCs中进行工程化改造(B2M⁻CIITA⁻CD47⁺),将改造后的细胞植入同种异体

恒河猴的股四头肌中后,其能够无限存活16周,在同步实施的实验中,经同样修饰的原代胰岛移植甚至存活长达40周^[75]。相比之下,未经改造的同种野生型细胞则受到强烈排斥(图3)。将这些低免疫原性PSCs-胰岛β细胞移植到同种异体人源化糖尿病小鼠中,可在不激活同种免疫反应的情况下改善小鼠糖尿病。

CHIMIENTI等^[82]研究发现尽管HLA-I细胞能逃逸CD8⁺ T细胞,但其缺失自我识别机制,仍会被NK细胞识别并杀伤。进一步研究发现干细胞衍生的胰腺祖细胞(pancreatic progenitors, PPs)表达B7-H3和CD155;敲除这两个分子可有效阻止NK细胞在体外对HLA-I细胞的杀伤,因此,经三重基因敲除的胰腺祖细胞能够逃避NK细胞介导的自我识别,也能够逃逸T细胞攻击,从而显著提高移植后的细胞存活率(图3)。

另一策略也可用于降低CD8⁺ T细胞与NK细胞的免疫识别,单个HLA基因的缺失可以保护胰岛β细胞免受T细胞介导的排斥反应。PARENT等^[83]发现



4种构建策略: ①敲除HLA-I相关基因、过表达PD-L1, 逃逸CD8⁺ T细胞; ②敲除HLA-I、HLA-II相关基因以及过表达CD47, 逃逸CD8⁺ T细胞、CD8⁺ 4细胞、NK细胞; ③敲除B7-H3、CD155和HLA-I相关基因, 逃逸CD8⁺ T细胞、NK细胞; ④经典HLA-I分子敲除, 保留HLA-A2, 逃逸CD8⁺ T细胞、NK细胞。

Four strategies: ① knocked out HLA-I related genes and overexpressed PD-L1, evading CD8⁺ T cells; ② knocked out HLA-I and HLA-II related genes and overexpressed CD47, evading CD8⁺ T cells, CD8⁺ 4 cells, and NK cells; ③ knocked out B7-H3, CD155 and HLA-I related genes; evading CD8⁺ T cells and NK cells; ④ classic HLA-I molecules knockout, retaining HLA-A2, evading CD8⁺ T cells and NK cells.

图3 低免疫PSCs来源胰岛β细胞的构建策略示意图

Fig.3 Schematic of the construction strategy for hypoimmunogenic PSCs-derived islet β-cells

敲除编码HLA-A、HLA-B、HLA-C的基因并选择性保留编码HLA-A2的基因,可产生双重免疫保护作用:一方面直接消除了CD8⁺ T细胞识别的关键靶点,另一方面通过促进HLA-E的表达来抑制NK细胞的活性(图3),且干细胞经基因组编辑不影响其分化胰岛β细胞的潜能。

4 挑战与展望

随着再生医学的突破,人原代胰岛细胞移植为部分患者提供了“功能性治愈”的可能,移植供体胰岛可恢复内源性胰岛素分泌,显著减少血糖波动。然而,供体短缺、免疫排斥及长期免疫抑制剂依赖等问题限制了其广泛应用。多能性干细胞技术的兴起为糖尿病治疗带来革命性前景。人多能干细胞具有无限增殖和分化为胰岛细胞的潜能,各项研究进展显示了人多能干细胞在糖尿病治疗领域的潜力和前景,特别是在胰岛细胞替代疗法和糖尿病功能性治愈方面。当前,提高人多能干细胞向胰岛β细胞分化的效率及稳定性仍是研究重点,主要包括以下方向:利用单细胞转录组学技术优化分化条件,促进β细胞功能成熟;开发无血清、化学成分明确的培养基,以满足GMP级别生产要求。与此同时,该过程仍面临诱导步骤复杂、分化周期长、成本高昂及规模化生产困难等问题,需进一步解决。

胰岛制剂和疗法不断创新,连续葡萄糖监测和胰岛素泵等技术的发展,为糖尿病患者提供了更多的治疗选择。当前技术的发展水平,尚无法复制天然胰岛β细胞的功能,即对体内血糖波动作出快速响应、并迅速分泌适量胰岛素以精确维持血糖平衡。未来一个极具前景的方向是:将低免疫原性胰岛与闭环胰岛素泵系统相整合,利用内、外源性胰岛素的双重协同调控,实现更生理化的血糖管理。

利用基因编辑技术构建低免疫原性胰岛β细胞,应通过优化编辑体系设计以降低脱靶风险,并提高对HLA基因敲除的精准性;同时实时监控编辑效率,确保HLA双等位基因敲除。在此基础上,可进一步探索多重基因编辑策略,例如联合敲除*B2M*、*CIITA*并过表达CD47和PD-L1,从而构建具备“全免疫逃逸”功能的胰岛β细胞。根据免疫排斥机制发现新靶点,BENDER等^[84]发现趋化因子配体10[chemokine (C-X-C motif) ligand 10, CXCL10]可能局部影响胰岛移植物的细胞组成,从而在自身免疫中发挥作用。

因此,CXCL10可能成为延长胰岛移植存活的治疗靶点。

胰岛移植在体内长期存活并维持功能目前看来仍然是一个挑战。研究人员正在开发新的移植策略,例如:改变移植部位,探索免疫豁免区域;利用这些部位血管丰富的特性以提升细胞存活率和确定最佳的移植细胞数量。目前封装装置能一定程度上解决移植后细胞存活的问题,通过物理屏障实现免疫隔离,保护移植的胰岛或干细胞衍生β细胞免受宿主免疫系统攻击,同时允许氧气、营养物质和胰岛素等小分子自由扩散。但是植入装置可能引发宿主免疫反应并形成纤维化瘢痕,这会阻碍装置与周围组织之间的物质交换,进而影响植入装置里细胞功能的持续性,这仍是一大挑战。因此需要开发生物相容性更强的材料以降低纤维化风险。利用3D生物打印技术构建仿生胰岛微环境,并同步整合血管网络与免疫调节功能,可显著提高移植物的存活率与功能,从而提高整体移植效率^[85]。胰岛移植封装装置的发展正从单一物理隔离向多功能集成迈进,材料科学与基因工程的交叉创新为其临床转化提供了新路径。

在低免疫原性胰岛的临床转化进程中,必须重视PSCs衍生胰岛类器官的未充分成熟特性所引发的潜在致癌风险。我们受CAR-T细胞疗法中安全开关策略(如敲入自杀基因(*iCasp9*基因)或过表达截短的表皮生长因子受体(truncated epidermal growth factor receptor, tEGFR))的启发,提出可借鉴类似方法降低PSCs衍生物致癌性风险的想法^[86-87]。通过基因编辑技术在PSCs中定向引入安全开关系统,可在其发生异常增殖或PSCs及其衍生细胞出现成瘤倾向时,及时激活清除机制,从而提高PSCs临床应用的安全性。

参考文献 (References)

- [1] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835.
- [2] HUYNH K, BERNARDO B C, MCMULLEN J R, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(3): 375-415.
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2025 [EB/OL]. (2024-04-07) [2025-05-10]. <https://diabetesatlas.org/>.
- [4] AMERICAN DIABETES A. Diagnosis and classification of dia-

- betes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(Suppl 1): S62-9.
- [5] ATKINSON M A, EISENBARTH G S, MICHELS A W. Type 1 diabetes [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 69-82.
 - [6] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98.
 - [7] RETNAKARAN R, YE C, HANLEY A J, et al. Subtypes of gestational diabetes and future risk of pre-diabetes or diabetes [J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 40: 101087.
 - [8] WANG Q, HUANG Y X, LIU L, et al. Pancreatic islet transplantation: current advances and challenges [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1391504.
 - [9] HOGREBE N J, ISHAHAK M, MILLMAN J R. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 530-48.
 - [10] WOOD H. Retinal implants show promise in macular degeneration [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(6): 317.
 - [11] EWOLDT J K, DEPALMA S J, JEWETT M E, et al. Induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte *in vitro* models: benchmarking progress and ongoing challenges [J]. *Nat Methods*, 2025, 22(1): 24-40.
 - [12] PAGLIUCA F W, MILLMAN J R, GÜRTLER M, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro* [J]. *Cell*, 2014, 159(2): 428-39.
 - [13] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-76.
 - [14] ILONEN J, LEMPAINEN J, VEIJOLA R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 635-50.
 - [15] STUMVOLL M, GOLDSTEIN B J, VAN HAEFTEN T W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy [J]. *Lancet*, 2005, 365(9467): 1333-46.
 - [16] KHIN P P, LEE J H, JUN H S. A brief review of the mechanisms of β -cell dedifferentiation in type 2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1593.
 - [17] LEE J, LEE N K, MOON J H. Gestational diabetes mellitus: mechanisms underlying maternal and fetal complications [J]. *Endocrinol Metab*, 2025, 40(1): 10-25.
 - [18] KIM S H. Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians need to know [J]? *Diabetes Metab J*, 2015, 39(6): 468-77.
 - [19] 张云琪, 许宵钰, 马郭薇, 等. 糖尿病并发症发病机制及治疗药物研究进展[J]. *中国药理学通报*(ZHANG Y Q, XU X Y, MA G W, et al. Research advances on pathogenesis and treatment of diabetic complications [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*), 2024, 40(10): 1808-13.
 - [20] YAO L, WANG L, ZHANG R, et al. The direct targets of metformin in diabetes and beyond [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2025, 36(4): 364-72.
 - [21] UUSITUPA M, KHAN T A, VIGUILIOUK E, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2611.
 - [22] BANTING F G, BEST C H, COLLIP J B, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus [J]. *CMAJ*, 1922, 12(3): 141-6.
 - [23] DE LEIVA-HIDALGO A, DE LEIVA-PÉREZ A. Experiences of first insulin-treated patients (1922-1923) [J]. *Am J Ther*, 2020, 27(1): e13-e23.
 - [24] MARCHAL I. Glucose-responsive insulin for diabetes [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, 42(11): 1650.
 - [25] KEEFER L M, PIRON M A, DE MEYTS P. Human insulin prepared by recombinant DNA techniques and native human insulin interact identically with insulin receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78(3): 1391-5.
 - [26] RICKELS M R, PELECKIS A J, MARKMANN E, et al. Long-term improvement in glucose control and counterregulation by islet transplantation for type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4421-30.
 - [27] SHAPIRO A M, LAKEY J R, RYAN E A, 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): 230-8.
 - [28] HARRIS E. FDA greenlights first cell therapy for adults with type 1 diabetes [J]. *JAMA*, 2023, 330(5): 402.
 - [29] RITCHIE R H, ABEL E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1501-25.
 - [30] TAN Y, ZHANG Z, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9): 585-607.
 - [31] ZONG H, WARD M, STITT A W. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(4): 244-52.
 - [32] GERALDES P, HIRAOKA-YAMAMOTO J, MATSUMOTO M, et al. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy [J]. *Nat Med*, 2009, 15(11): 1298-306.
 - [33] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-36.
 - [34] ZHU J, HU Z, LUO Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1265372.
 - [35] VINCENT A M, CALLAGHAN B C, SMITH A L, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(10): 573-83.
 - [36] PPOP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-54.
 - [37] ARMSTRONG D G, BOULTON A J M, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24): 2367-75.
 - [38] SHAW J E, BOULTON A J. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview [J]. *Diabetes*, 1997, 46(Suppl 2): S58-61.
 - [39] VAS P, RAYMAN G, DHATARIYA K, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): e3284.
 - [40] KANWAR Y S, SUN L, XIE P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 395-423.
 - [41] THOMAS M C, BROWNLEE M, SUSZTAK K, et al. Diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15018.
 - [42] MARINO S, BELLIDO T. PTH receptor signalling, osteocytes and bone disease induced by diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(11): 661-72.
 - [43] YAMAGISHI S, NAKAMURA K, INOUE H. Possible partici-

- pation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients [J]. *Med Hypotheses*, 2005, 65(6): 1013-5.
- [44] WU B, FU Z, WANG X, et al. A narrative review of diabetic bone disease: characteristics, pathogenesis, and treatment [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1052592.
- [45] KROON E, MARTINSON L A, 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): 443-52.
- [46] REZANIA A, BRUIN J E, RIEDEL M J, et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2012, 61(8): 2016-29.
- [47] REZANIA A, BRUIN J E, 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): 1121-33.
- [48] HOGREBE N J, MAXWELL K G, AUGSORNWORAWAT P, et al. Generation of insulin-producing pancreatic β cells from multiple human stem cell lines [J]. *Nat Protoc*, 2021, 16(9): 4109-43.
- [49] SIEHLER J, BLÖCHINGER A K, MEIER M, et al. Engineering islets from stem cells for advanced therapies of diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(12): 920-40.
- [50] MILLMAN J R, XIE C, VAN DERVORT A, et al. Generation of stem cell-derived β -cells from patients with type 1 diabetes [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11463.
- [51] VELAZCO-CRUZ L, SONG J, MAXWELL K G, et al. Acquisition of dynamic function in human stem cell-derived β cells [J]. *Stem Cell Rep*, 2019, 12(2): 351-65.
- [52] WANG S, DU Y, ZHANG B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient [J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6152-64, e18.
- [53] MASOUD G N, LI W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5): 378-89.
- [54] LIANG Z, SUN D, LU S, et al. Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 29-40.
- [55] KEYMEULEN B, DE GROOT K, JACOBS-TULLENEERS-THEVISSSEN D, et al. Encapsulated stem cell-derived β cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, 42(10): 1507-14.
- [56] CHEN Q D, LIU L, ZHAO X H, et al. Challenges and opportunities in the islet transplantation microenvironment: a comprehensive summary of inflammatory cytokine, immune cells, and vascular endothelial cells [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1293762.
- [57] WATANABE T, OKITSU T, OZAWA F, et al. Millimeter-thick xenoislet-laden fibers as retrievable transplants mitigate foreign body reactions for long-term glycemic control in diabetic mice [J]. *Biomaterials*, 2020, 255: 120162.
- [58] TAYLOR C J, PEACOCK S, CHAUDHRY A N, et al. Generating an iPSC bank for HLA-matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(2): 147-52.
- [59] DEUSE T, HU X, GRAVINA A, et al. Hypoimmunogenic derivatives of induced pluripotent stem cells evade immune rejection in fully immunocompetent allogeneic recipients [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(3): 252-8.
- [60] VOSKOBOINIK I, WHISSTOCK J C, TRAPANI J A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(6): 388-400.
- [61] ZHU J, PAUL W E. CD4 T cells: fates, functions, and faults [J]. *Blood*, 2008, 112(5): 1557-69.
- [62] VIVIER E, REBUFFET L, NARNI-MANCINELLI E, et al. Natural killer cell therapies [J]. *Nature*, 2024, 626(8000): 727-36.
- [63] WYBURN K R, JOSE M D, WU H, et al. The role of macrophages in allograft rejection [J]. *Transplantation*, 2005, 80(12): 1641-7.
- [64] WANG D, QUAN Y, YAN Q, et al. Targeted disruption of the β 2-microglobulin gene minimizes the immunogenicity of human embryonic stem cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(10): 1234-45.
- [65] NORBNOP P, INGRUNGRUANGLERT P, ISRASENA N, et al. Generation and characterization of HLA-universal platelets derived from induced pluripotent stem cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8472.
- [66] PETRUS-REURER S, WINBLAD N, KUMAR P, et al. Generation of retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells lacking human leukocyte antigen class I and II [J]. *Stem Cell Rep*, 2020, 14(4): 648-62.
- [67] MATTAPALLY S, PAWLIK K M, FAST V G, et al. Human leukocyte antigen class I and II knockout human induced pluripotent stem cell-derived cells: universal donor for cell therapy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(23): e010239.
- [68] RONG Z, WANG M, HU Z, et al. An effective approach to prevent immune rejection of human ESC-derived allografts [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(1): 121-30.
- [69] LIAO N S, BIX M, ZIJLSTRA M, et al. MHC class I deficiency: susceptibility to natural killer (NK) cells and impaired NK activity [J]. *Science*, 1991, 253(5016): 199-202.
- [70] XU H, WANG B, ONO M, et al. Targeted disruption of HLA genes via CRISPR-Cas9 generates iPSCs with enhanced immune compatibility [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(4): 566-78, e7.
- [71] BRAUD V M, ALLAN D S, O'CALLAGHAN C A, et al. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C [J]. *Nature*, 1998, 391(6669): 795-9.
- [72] NAVARRO F, LLANO M, BELLÓN T, et al. The ILT2(LIR1) and CD94/NKG2A NK cell receptors respectively recognize HLA-G1 and HLA-E molecules co-expressed on target cells [J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(1): 277-83.
- [73] BAAS M, BESANÇON A, GONCALVES T, et al. TGF β -dependent expression of PD-1 and PD-L1 controls CD8 $^{+}$ T cell anergy in transplant tolerance [J]. *eLife*, 2016, 5: e08133.
- [74] HU X, GATTIS C, OLROYD A G, et al. Human hypimmune primary pancreatic islets avoid rejection and autoimmunity and alleviate diabetes in allogeneic humanized mice [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(691): eadg5794.
- [75] HU X, WHITE K, OLROYD A G, et al. Hypoimmune induced pluripotent stem cells survive long term in fully immunocompetent, allogeneic rhesus macaques [J]. *Nat. Biotechnol*, 2024, 42(3): 413-23.
- [76] DAI P, WU Y, DU Q, et al. Knockout of B2M in combination

- with PD-L1 overexpression protects MSC-derived new islet β cells from graft rejection in the treatment of canine diabetes mellitus [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 458.
- [77] MA D, DUAN W, LI Y, et al. PD-L1 deficiency within islets reduces allograft survival in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152087.
- [78] YOSHIHARA E, O'CONNOR C, GASSER E, et al. Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes [J]. *Nature*, 2020, 586(7830): 606-11.
- [79] PINKSE G G, TYSMA O H, BERGEN C A, et al. Autoreactive CD8 T cells associated with beta cell destruction in type 1 diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(51): 18425-30.
- [80] CASTRO-GUTIERREZ R, ALKANANI A, MATHEWS C E, et al. Protecting stem cell derived pancreatic beta-like cells from diabetogenic T cell recognition [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 707881.
- [81] HU X, WHITE K, YOUNG C, et al. Hypoimmune islets achieve insulin independence after allogeneic transplantation in a fully immunocompetent non-human primate [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(3): 334-40, e5.
- [82] CHIMIENTI R, BACCEGA T, TORCHIO S, et al. Engineering of immune checkpoints B7-H3 and CD155 enhances immune compatibility of MHC-I^{-/-} iPSCs for β cell replacement [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(13): 111423.
- [83] PARENT A V, FALEO G, CHAVEZ J, et al. Selective deletion of human leukocyte antigens protects stem cell-derived islets from immune rejection [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(7): 109538.
- [84] BENDER C, CHRISTEN S, SCHOLICH K, et al. Islet-expressed CXCL10 promotes autoimmune destruction of islet isografts in mice with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 113-26.
- [85] CHEN S, LUO J, SHEN L, et al. 3D printing mini-capsule device for islet delivery to treat type 1 diabetes [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(20): 23139-51.
- [86] LIU Y, YANG Y, SUO Y, et al. Inducible caspase-9 suicide gene under control of endogenous oct4 to safeguard mouse and human pluripotent stem cell therapy [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 24: 332-41.
- [87] WANG Q, HE F, HE W, et al. A transgene-encoded truncated human epidermal growth factor receptor for depletion of anti-B-cell maturation antigen CAR-T cells [J]. *Cell Immunol*, 2021, 363: 104342.