

多能干细胞在治疗1型糖尿病中的应用现状与挑战

周丽鹏¹ 金雪儿¹ 纪猛^{2*} 齐念民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 糖尿病是一类慢性代谢性疾病, 表现特征是长期血糖升高。其主要分为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2型糖尿病、妊娠糖尿病和其他特定类型的糖尿病。其中, T1DM的核心病理特征是β细胞因免疫介导被破坏而导致胰岛素绝对缺乏, 因此, T1DM患者需要终身接受外源性胰岛素治疗。胰岛移植有望使糖尿病患者实现外源性胰岛素独立, 但供体胰岛大量短缺, 人多能干细胞衍生胰岛(hPSC-islets)理论上可以产生无限细胞来源, 为胰岛移植提供新的细胞来源。该文对1型糖尿病的发病机制进行了详细阐述, 梳理了hPSC-islets的分化策略及其治疗1型糖尿病的临床试验进展, 并分析了该治疗方式面临的风险与挑战。

关键词 多能干细胞; 1型糖尿病; 胰岛β细胞; 临床转化

The Current Status and Challenges of the Application of Pluripotent Stem Cells in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus

ZHOU Lipeng¹, JIN Xueer¹, JI Meng^{2*}, QI Nianmin², 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 is a category of chronic metabolic diseases characterized by prolonged elevation of blood glucose levels. It is mainly classified into T1DM (type 1 diabetes mellitus), type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, and other specific types of diabetes. Among these, the core pathological feature of T1DM is the absolute deficiency of insulin due to immune-mediated destruction of β-cells. Therefore, patients with T1DM require lifelong exogenous insulin therapy. Islet transplantation holds promise for enabling diabetic patients to achieve freedom from exogenous insulin therapy. However, the severe shortage of donor islets has prompted the exploration of alternative cell sources. hPSC-islets (human pluripotent stem cell-derived islets) can theoretically provide an unlimited cell supply, offering a new source for islet transplantation. This article provides a detailed explanation of the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus, reviews the differentiation strategies of hPSC-islets and the progress of clinical trials for treating type 1 diabetes mellitus, and analyzes the risks and challenges associated with this therapeutic approach.

Keywords pluripotent stem cells; type 1 diabetes mellitus; pancreatic β cells; clinical translation

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一类代谢性疾病, 主要表现为血糖浓度升高, 分为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2型糖尿病、妊娠糖尿

病和其他特定类型的糖尿病^[1]。T1DM约占全部糖尿病的5%~10%, 其核心病理特征是β细胞因免疫介导被破坏而导致胰岛素绝对缺乏^[2]。T1DM的发生

收稿日期: 2026-03-03

接受日期: 2026-06-01

企业委托项目(批准号: 21040400-J)和浙江理工大学科研启动基金(批准号: 15042016-Y)资助的课题

*通信作者。Tel: 18626851027, E-mail: jimengcaas@163.com; Tel: 0571-86843190, E-mail: wuyuehong2003@163.com

Received: March 3, 2026

Accepted: June 1, 2026

This work was supported by the Industry-Academia Collaboration Project (Grant No.21040400-J) and the Research Startup Fund of Zhejiang Sci-Tech University (Grant No.15042016-Y)

*Corresponding authors. Tel: +86-18626851027, E-mail: jimengcaas@163.com; Tel: +86-571-86843190, E-mail: wuyuehong2003@163.com

是遗传、免疫及环境因素共同作用的结果,免疫介导的发病机制早期研究可追溯到1965年,Gepts^[3]通过对急性发病的青少年糖尿病患者进行病理学研究,发现其胰岛存在显著的炎症浸润,因此在以往的研究中T1DM也被称为“免疫介导性糖尿病”或者是“青少年糖尿病”。 β 细胞的破坏是一个复杂的过程,一方面涉及针对胰岛素等抗原的自身抗体产生,另一方面则由T细胞的细胞毒性反应介导^[4]。在遗传方面,除罕见的单基因糖尿病外,T1DM与超过60个易感基因位点相关^[5]。环境因素在其中扮演重要角色,它们可能引发抗胰岛细胞抗体的初始血清转阳,并加速自身抗体阳性个体的疾病进程^[6]。

由于内源性胰岛素分泌缺失,T1DM患者需要终身接受外源性胰岛素治疗,治疗方式不仅降低了生活质量,在健康与治疗费用上也给患者们带来了巨大的负担。如果血糖控制不佳,患者容易产生心理问题并患上长期并发症,比如视网膜病变、神经病变、肾病等^[7],严重时还可能发生昏迷、神志不清,甚至可能因未经治疗的酮症酸中毒或非酮症高渗综合征而死亡^[8]。

国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)第11版《糖尿病图谱》数据显示,全球成人糖尿病患病率约为11.11%,但存在显著的地区与收入差异:中等收入国家患病率(11.46%)高于高收入(10.21%)和低收入国家(7.47%),中东和北非地区患病率居全球首位(19.91%),预计未来增长集中在中低收入国家^[9]。T1DM作为糖尿病的重要亚型,其流行病学特征同样呈现出差异性增长趋势,在高收入国家糖尿病病例中占5%~15%,中等收入和低收入国家约占2%^[10]。据报道,2025年全球有950万T1DM患者,预计2040年T1DM患者人数为1 470万,T1DM人口正逐年增加^[11]。根据现有的治疗方案,糖尿病的标准管理可结合多种模式干预以维持血糖稳定,包括严格监测血糖、外源性胰岛素注射、调整患者生活方式^[12]以及胰岛移植^[13]。然而,外源性胰岛素注射难以精准控制血糖稳定,胰岛移植作为糖尿病治疗的一大途径,存在供体短缺、免疫排斥和移植后存活低等缺点^[14]。

干细胞技术的快速发展,为突破上述治疗瓶颈带来了多元化的新策略。成体干细胞(如间充质干细胞)的策略侧重于利用其免疫调节和组织修复功能,其安全性已在多项临床试验中得到证实,但主要

起到辅助支持作用^[15]。基于内胚层干细胞的策略通过缩短分化路径提高了分化效率,但其分化谱系受限且同样面临供体来源的问题^[16]。通过造血干细胞移植重建免疫耐受来保护胰岛细胞的方案在动物模型中已取得积极的结果,但其临床转化方面仍面临预处理毒性和移植物抗宿主病等挑战^[17]。相比之下,人多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)能够源源不断地为胰岛移植提供功能性胰岛细胞,从根本上解决了供体短缺问题^[18]。此外,其可控的分化体系为基因编辑技术增强其免疫逃逸能力及促进移植微环境优化提供了理想平台,从而有望实现真正意义上的精准细胞治疗^[19]。因此,多能干细胞来源的胰岛细胞不仅为研究人类发育和疾病特异性方面提供了重要的理论依据,同时为糖尿病治疗开拓了更具前景的新路径。

尽管hPSCs来源的胰岛细胞为糖尿病治疗带来了新的希望,但这一治疗策略从实验室走向临床仍需要对T1DM发病机制有深入了解。本综述将从T1DM的发病机制与现有治疗方式出发,系统阐述hPSCs来源胰岛细胞的分化策略、临床研究进展及面临的风险与挑战。

1 T1DM

1.1 T1DM的发病机制

T1DM通常分为三个阶段,第一阶段表现为胰腺中的 β 细胞开始被自身免疫性破坏,但无临床症状,第二阶段为 β 细胞自身免疫,此时已出现糖代谢紊乱,但仍处于症状前期,大多数患者在第三阶段被诊断出来,此时 β 细胞已被免疫系统破坏,并伴随着“三多一少”(多饮、多尿、多食和体重减轻)症状出现^[20]。对于T1DM的发病机制存在两种说法:一是在T1DM临床症状显现期,胰岛中存在明显的慢性炎症浸润,即被广泛定义的胰岛炎^[21];二是在长期患病者体内,胰腺会完全缺乏可产生胰岛素的细胞,且残留的 β 细胞不具备再生能力^[22]。有研究对T1DM患者胰腺的分析表明,约70%的患者胰岛完全缺乏胰岛素^[22-23]。近20%的患者含胰岛素胰岛存在炎症,而无胰岛素胰岛中仅有约1%出现炎症^[24]。

T1DM自身免疫过程主要由 $CD8^+$ T细胞、 $CD68^+$ 巨噬细胞和 $CD4^+$ T细胞等共同介导^[25],在饮食环境等因素的作用下,通过改变肠道黏膜屏障、影响胰岛素分泌和身体免疫调控等多种机制, β 细

胞发生应激、损伤或凋亡,自身抗原(如胰岛素前体、谷氨酸脱羧酶)被暴露或修饰^[26]。自身抗原被来源于胰腺引流淋巴结中的树突状细胞捕获、处理并提呈,驱动自身抗原特异性CD4⁺ T细胞发生克隆扩增,并激活处于沉默状态的CD8⁺ T细胞和B细胞,胰岛被自身反应性免疫细胞占据,胰岛炎由此产生^[27]。此外,CD5⁺ B细胞在T1DM患者中扩增,其中表达FasL的亚群被认为可能参与自身免疫调控^[28]。干扰素- α (interferon- α , IFN- α)通过调节炎症和内质网应激反应,在T1DM先天免疫反应中发挥关键作用^[29]。 β 细胞感染及任何组织应激或损伤都会诱导产生IFN- α ,从而促进致糖尿病环境的形成,这进一步激活了黏附和共刺激分子、人类白细胞抗原I(human leukocyte antigen class I, HLA I)类分子、细胞因子和趋化因子的表达,并召集抗原提呈细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和T细胞来到损伤部位^[27]。随着大量 β 细胞失活,未受损的 β 细胞在功能上承受更大的压力,并且在T1DM中的胰岛素抵抗加剧^[30]。同时,位于6号染色体上高度多态性的HLA区域(即IDDM1位点)是主要的遗传易感决定因素,可能提供了约一半导致T1DM患病风险的遗传易感性^[31]。T1DM患者体内受损胰岛的内分泌细胞表面HLA I类分子表达水平升高,这一现象通常早于胰岛炎的发生,从而促进自身反应性CD8⁺ T细胞介导的 β 细胞靶向攻击^[32]。综上所述,T1DM的发病机制是一个从遗传易感性到环境因素触发,最终导致免疫系统逐步失控的过程。

1.2 T1DM的治疗方式

目前,T1DM和晚期T2DM的基本治疗方式为胰岛素替代疗法,患者需要通过终身补充外源性胰岛素将血糖维持在接近正常范围。但由于给药时间不灵活、剂量调整复杂且注射次数频繁^[33],该疗法存在诱发严重低血糖风险^[34]。胰岛素泵的出现改善了血糖难以控制的现状,其可通过连续向患者输送胰岛素,相比每日多次注射,在血糖控制稳定性方面具有明显优势^[35]。闭环胰岛素泵这一设备还可以无线连接胰岛素泵,根据血糖监测设备(continuous glucose monitor, CGM)提供的血糖数据为个体注射适量的胰岛素来控制血糖^[36]。但其费用高昂,存在日常维护繁琐、穿刺点易产生感染、长久佩戴不适等问题,难以广泛应用。在胰岛素替代与输送技术之外,新型辅助药物为T1DM治疗提供了补充策略。

以钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)为例,SGLT2蛋白选择性分布于肾脏近端小管起始段管腔膜侧,负责重吸收肾小球滤液中约90%的葡萄糖,SGLT2i通过与该转运蛋白结合阻断葡萄糖的重吸收,促使过剩葡萄糖经尿液排出,实现非胰岛素依赖性的血糖控制^[37]。近期荟萃分析和临床试验表明,SGLT2i可有效降低T1DM患者HbA1c水平和体重,兼具肾脏保护潜力,但因伴随糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)风险升高,其广泛的临床应用仍有待安全性突破^[38-40]。

利用同种/异种胰腺移植治疗糖尿病的设计,其历史可追溯至1973年,Kemp等^[41]成功分离出完整且有功能的胰岛,并将其移植到啮齿动物模型中。该研究为人体胰岛移植的初步概念验证奠定了基础,于1977年成功实现首例T1DM患者胰岛移植^[42]。这些开创性研究使胰岛移植技术迅速发展,根据埃德蒙顿方案(Edmonton protocol)^[43],从多个供体胰腺中分离胰岛并制备成胰岛制剂^[44],通过微创手术将其移植到患者体内,辅以终身免疫抑制疗法实现胰岛素独立。

数十年的临床研究表明,胰岛移植为部分患有T1DM和难治性低血糖的患者提供了有效的治疗方法,部分患者可长期不需要外源性胰岛素注射^[45-46]。然而,由于缺乏合适的人类供体胰岛,且同种异体移植需长期依赖免疫抑制药物,人类供体胰岛移植在临床应用中受到诸多限制^[47]。同时,外源性胰岛素或药物仍然无法模拟天然 β 细胞的生理功能, β 细胞的移植可能是T1DM患者理想的治疗方式^[48]。 β 细胞替代疗法在未来几十年很有可能成为糖尿病治疗新的希望,移植胰岛可发挥内源性胰岛素的作用,从而减少乃至免除患者对外源性胰岛素的需求^[49]。为突破供体来源与免疫排斥的限制,hPSCs的自我更新和向胰岛谱系定向分化的能力为 β 细胞替代疗法提供了新的突破口(表1)。

2 hPSC-islets

2.1 hPSCs

hPSCs具有自我更新及多向分化的潜能,可分化为来自内胚层、中胚层和外胚层的各种成体细胞,主要分为人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)和人诱导多能干细胞(human induced

表1 T1DM治疗方式及挑战

Table 1 Treatment methods and challenges for T1DM

治疗类型 Treatment types	治疗方式 Treatment modalities	治疗策略 Treatment strategies	局限性 Limitations	参考文献 References
Exogenous insulin replacement therapy	Subcutaneous injection	Supplement exogenous insulin to maintain blood glucose within the near-normal range	Frequent injections, cumbersome operation, higher risk of hypoglycemia, and frequent blood glucose monitoring are required	[33-34]
	Insulin infusion system	Continuous basal insulin infusion via catheter, wireless connectivity to an insulin pump, and individualized dosing based on CGM data for glycemic control	High cost, cumbersome daily maintenance, infection risk at the puncture site, and discomfort with prolonged wear	[35-36]
Cell replacement therapy	Allogeneic islet transplantation	By transplanting functional islet tissue, patients can recover physiological and autonomous insulin secretion and blood glucose regulation	Scarcity of donor islets and long-term immunosuppression	[45-47]
	HPSC-derived islet cells (under clinical investigation)	Generation of unlimited, standardized functional islet cells via stem cell technology to restore physiological glycemic regulation	Insufficient functional maturity and potential risks of tumorigenicity and immune rejection	[48]

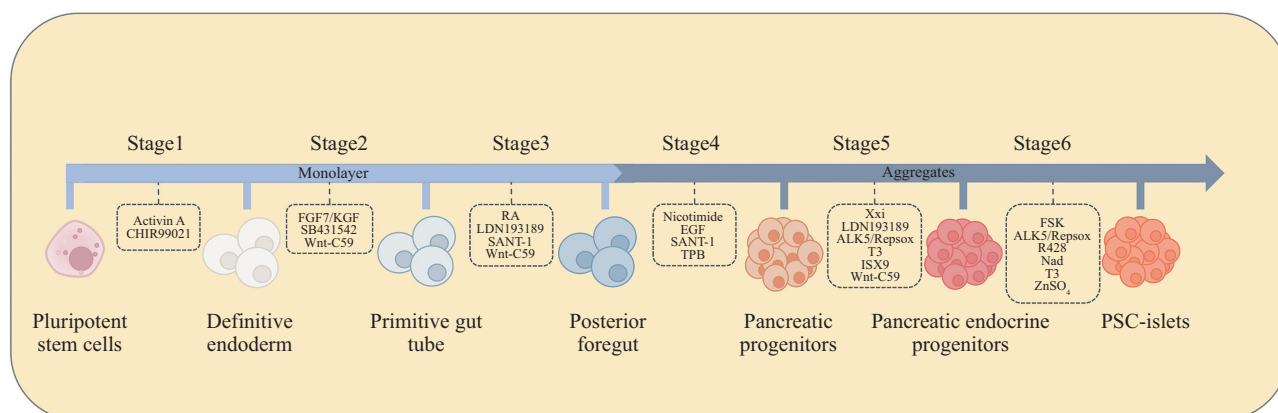
pluripotent stem cells, hiPSCs)^[50]。hESCs细胞来源于早期哺乳动物胚胎的内细胞团,具有在体外无限增殖的能力,且保持未分化状态^[51]。体细胞经八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, OCT4)、性别决定区Y盒转录因子2(SRY-box transcription factor 2, SOX2)、Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)和骨髓细胞瘤癌基因(myelocytomatosis oncogene, MYC)四个特定因子重编程后,可产生具有分化能力的hiPSCs^[52],因与hESCs相比较不涉及伦理问题,其在应用上更具有优势。近年来,利用hiPSCs分化出具有降低血糖功能的胰岛细胞已成为研究热点。

2.2 hPSC-islets分化策略

hPSCs的发现为生成患者特异性细胞产物提供了新的来源。2001年,Assady等^[53]发现hESCs可以在体外自发分化为产生胰岛素的细胞,初步验证了hESCs分化为人 β 细胞或其他前体细胞谱系的潜能。Lumelsky等^[54]在研究中发现,利用小鼠ESCs可成功诱导分化表达胰岛素和其他胰腺内分泌激素细胞,这些细胞能形成胰岛样结构,并且可响应葡萄糖刺激,将其移植至糖尿病模型小鼠体内后,细胞团能迅速血管化并长期维持稳定的胰岛样组织结构与功能。2005年,D'Amour等^[55]发现hESCs体外分化可控性低,其分化产物中常含有非目标谱系,这严重阻碍了研究进展,无法为胰腺等内胚层衍生器官的分化

提供均一的起始细胞。为解决这一问题,该研究利用高浓度激活素A(activin A, 100 ng/mL)模拟Nodal信号,并结合低血清培养以降低维持多能性的PI3K信号强度,成功将hESCs高效、同步地诱导为定型内胚层(SOX17⁺细胞比例达80%以上)。同时鉴定可富集定型内胚层的首个细胞表面标志物CXCR4,并利用荧光激活细胞分选(fluorescence-activated cell sorting, FACS)技术将纯度进一步提升,为胰腺等内胚层衍生器官奠定了研究基础。在解决定型内胚层来源问题后,2006年,D'Amour等^[56]设计了一种五阶段分步方案,通过模拟体内胰腺器官生成,添加视黄酸并持续抑制Hedgehog信号以上调关键的胰腺标志物胰十二指肠同源异形盒1(pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1)表达,引导hESCs细胞经历五个诱导阶段(定型内胚层、肠道内胚层、胰腺内胚层、内分泌祖细胞和 β 样细胞)进行分化,然而受细胞系和培养条件的影响,分化所得细胞GSIS(glucose-stimulated insulin secretion)功能极弱,这一“功能不成熟”问题至今仍是该领域面临的核心挑战。尽管存在上述局限,但该研究首次在体外模拟胰腺发育获取内分泌细胞,成为后续干细胞分化与胰岛功能调控研究的基石(图1)。

基于上述五阶段分化框架,后续研究逐步推进了该领域的发展。2008年ViaCyte研究者Kroon等^[57]发现将来源于hESCs的胰腺内胚层植入小鼠,其在体



RA: 视黄酸; FGF7: 成纤维细胞生长因子7; T3: 三碘甲状腺原氨酸; FSK: 福司可林; Nad: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; CHIR99021、SB431542、Wnt-C59、LDN193189、SANT-1、TPB、Xxi、Repsox、ISX9、R428、ZnSO₄为分化诱导小分子试剂。

RA: retinoic acid; FGF7: fibroblast growth factor 7; T3: triiodothyronine; FSK: forskolin; Nad: nicotinamide adenine dinucleotide; CHIR99021, SB431542, Wnt-C59, LDN193189, SANT-1, TPB, Xxi, Repsox, ISX9, R428 and ZnSO₄ are small-molecule reagents for differentiation induction.

图1 多能干细胞来源的胰岛细胞分化示意图

Fig.1 Schematic of pancreatic islets β -cell differentiation from pluripotent stem cells

内经历3~4个月逐渐成熟,可产生葡萄糖反应性胰岛素分泌细胞并且预防链脲佐菌素诱导的高血糖症。随后Schulz等^[58]等又提出了基于悬浮液的可扩展方法用于临床前研究的PEC-01制造。因此,如何在体外直接生成功能性 β 细胞,以替代体内漫长的成熟过程,成为亟需解决的问题。2014年该领域取得了突破性进展, Pagliuca等^[59]系统筛选调控Wnt、activin和视黄酸等通路的11种因子,建立了一种可规模化的分化方案,分化周期通常在28~35 d,通过三维(3D)悬浮培养系统,在胰腺祖细胞阶段可获得超过55%的PDX1⁺/NKX6.1⁺共表达细胞,SC- β 核心功能亚群占比可达到33% $\pm$ 2%,成功分化出了葡萄糖反应性的成熟 β 细胞。同期, Rezania等^[60]建立了贴壁联合气-液界面的七阶段分化方案,联合使用ALK5抑制剂、BMP抑制剂、甲状腺激素和Notch抑制剂进行诱导,经27~43 d,可使细胞逐步分化为内分泌细胞,并利用AXL抑制剂R428联合抗氧化剂使成熟核心因子MAFA高表达,最终生成的成熟胰岛细胞中胰岛素阳性率可达50%左右,生成的第七阶段的细胞在40 d内可逆转糖尿病。两项研究同时揭示SC- β 细胞的动态GSIS响应仍弱于成人胰岛,说明代谢-分泌耦合尚未完全成熟,为此后分化方案的优化指明了方向。

此后,分化方案的优化开始向胰腺祖细胞和内分泌细胞的精准调控方面探索。Russ等^[61]为解决早熟内分泌细胞过早形成会导致多激素细胞占比过高的问题,通过在胰腺早期发育的定型阶段去除

BMP抑制剂并使用视黄酸处理,再联合使用表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和角质形成细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF),可有效避免早熟内分泌细胞的形成,从而能高效诱导PDX1⁺/NKX6.1⁺胰腺祖细胞群,双阳性表达率可提高至约90%。这表明内分泌特化的启动时机必须精准控制,过早激活将导致多激素细胞增多。在工艺优化上,2019年Nair等^[62]通过分离未成熟的 β 样细胞,并重新聚集形成胰岛大小的 β 簇来使内分泌细胞的聚集,提高其响应不同葡萄糖浓度的能力。2021年Liu等^[63]建立了高效生成胰腺祖细胞(pancreatic progenitor, PP) 3D集群的方法,通过优化内分泌祖细胞、未成熟 β 细胞及功能性 β 细胞分化阶段,最终实现了不同来源的hPSCs高效生成 β 细胞。Hogrebe等^[64]发现,2D培养体系中高度聚合的丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)将Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)滞留于细胞核内,抑制神经元素3(neurogenin 3, NEUROG3)表达并阻断内分泌分化,利用latrunculin A在内分泌分化起始阶段短暂解聚F-actin细胞骨架,解除YAP对NEUROG3的抑制,使内分泌分化程序高效启动,成功在单层培养中生成功能成熟的SC- β 细胞,显著简化了分化流程。2022年Ma等^[65]通过小分子化合物筛选,发现BET溴结构域(bromodomain and extra-terminal domain)抑制剂I-BET151能够高效、长期地扩增由hPSCs分化而来的PDX1⁺/NKX6.1⁺胰腺祖细胞,从而在分化过程中

实现了祖细胞的大量扩增,为胰岛细胞的规模化生产提供了关键策略。

以上通过胰腺祖细胞精准调控、培养体系简化和规模化扩增等关键环节的优化,hPSCs来源胰岛细胞在纯度、功能性和可重复性等方面均取得了显著进展,为人体移植奠定了技术基础,并推动了该疗法从动物模型迈入临床试验阶段。

3 hPSC-islets临床应用研究进展

3.1 hESC-islets临床应用研究进展

2008年Kroon等^[57]的研究首次证实通过四阶段分化方案从hESCs获得的胰腺内胚层细胞,通过小鼠附睾脂肪垫、肾被膜或皮下方式植入 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个至免疫缺陷小鼠后可分化为葡萄糖响应型胰岛素分泌细胞,其功能与成人胰岛类似。2013年Bruin等^[66]通过优化hESCs分化方案,探究移植前细胞聚集物制备以及宿主高血糖环境对移植功能的影响,并验证Theracyte大胶囊装置的有效性,发现祖细胞在该装置中无需直接接触宿主即可高效分化为葡萄糖反应性胰岛素分泌细胞,3个月内逆转糖尿病,该装置可提供免疫隔离,为糖尿病干细胞疗法的临床转化提供了“优化分化+胶囊移植”的可行路径(图2)。2018年Saber等^[67]等通过hESCs衍生的胰腺祖细胞和内分泌细胞在小鼠体内的成熟及功能影响因素,探究妊娠与

宿主性别的作用,结果显示妊娠对第四阶段细胞的体内成熟无显著促进作用,宿主性别显著影响hESCs衍生细胞成熟:雌性加速早期成熟,雄性后期分泌功能更强,提前将hESCs分化至更成熟的第七阶段,可减弱宿主性别对细胞功能的影响。这些结果为干细胞疗法在糖尿病临床应用中针对性别差异提供了研究依据。

ViaCyte公司已在T1DM干细胞疗法领域进行了超过十年的研究,采用胰腺前体移植治疗,并在啮齿类动物模型中表现出调节血糖的功能^[68]。该公司在2014年针对T1DM开发了第一代封装装置细胞疗法(VC-01复合产品,商业化名称为“PEC-Encap”)(注册号:NCT02239354、NCT04678557)。该装置装填有来源于CyT49 hESCs的胰腺内胚层细胞(PEC-01),其半透膜允许氧气和营养物质进入,同时阻挡免疫细胞,从而保护内部的PEC-01免受免疫攻击。理论上患者无需使用免疫抑制剂,在移植后逐渐成熟,旨在测试该产品是否可以皮下植入T1DM患者并安全维持两年^[14],该研究包含体内分化策略,移植使用了4 000万个胰腺前体细胞,细胞被分配至2个封装装置中,皮下植入患者腹部,随后在患者体内原位逐渐发育成熟为功能性的胰岛组织,为了动态监测细胞的存活与成熟,将6个更小的封装装置植入患者手臂皮下,作为可定期取出的监测样本。研究观察到装

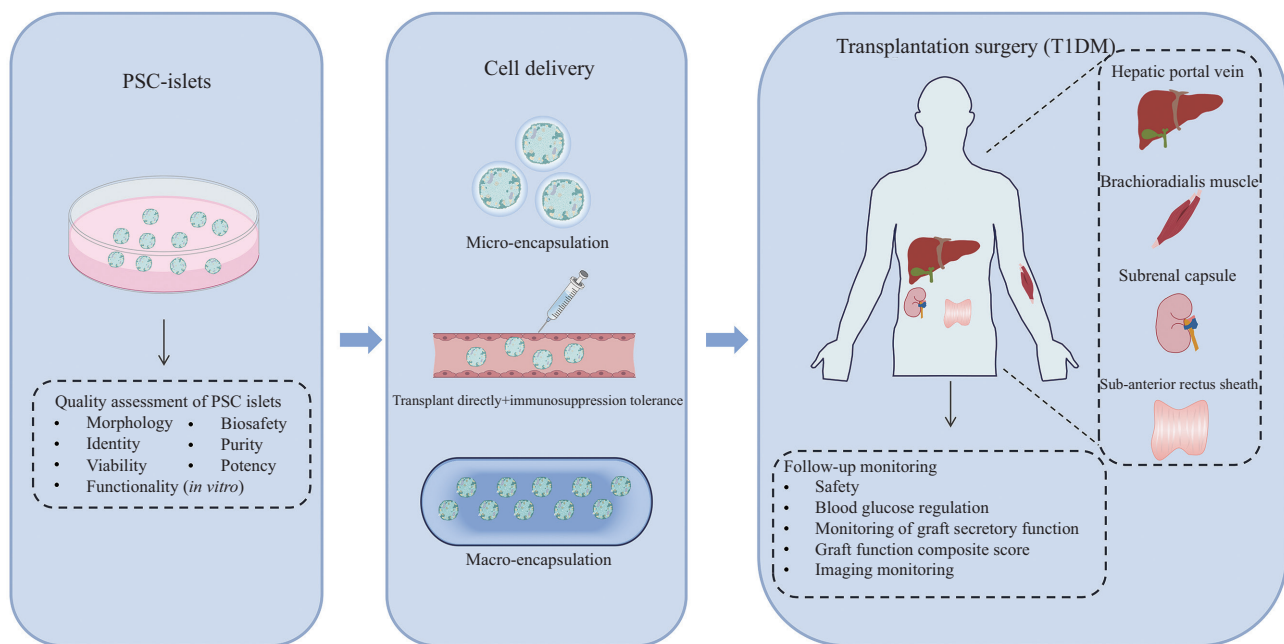


图2 多能干细胞来源的胰岛治疗糖尿病策略示意图

Fig.2 Schematic of strategies for treating diabetes with pancreatic islets derived from pluripotent stem cells

置受到异物反应影响, 血管形成受阻, 细胞植入情况较差, 试验暂停, 封装装置亟需优化(表2)^[69]。

ViaCyte于2017年启动了第二项临床试验(注册号: NCT03163511、NCT03162926)^[70-71], 优化后的封装装置允许毛细血管直接渗透至装置内部(VC-02组合产品, 商业化名称为“PEC-Direct”), 无免疫保护作用, 患者需要系统性免疫抑制方案以防止排斥反应, 旨在研究封装于非免疫保护性装置中的PEC-01细胞的安全性、耐受性及C肽分泌情况。数据显示, PEC-01细胞在植入后26周内存活并分化为具有葡萄糖反应性的胰岛素分泌细胞, 约35%的候选者在移植6个月后表现出分泌C肽的能力, 且患者血糖处于目标范围内的时间显著延长。

Vertex于2022年7月以约3.2亿美元现金正式收购ViaCyte, 后者成为其全资子公司Vertex Pharmaceuticals公司。在2023年宣布, FDA已经许可该公司的在研疗法VX-264启动临床试验(注册号: NCT05791201)。VX-264是一款干细胞分化产生的胰岛细胞疗法, 包装在Vertex开发的独有免疫保护医疗器械中, 具有在不需要使用免疫抑制剂的情况下, 功能性治愈T1DM的潜力, 目前临床数据未公布。Vertex公司研究者Reichman等^[72]通过VX-880研究评估了异体干细胞衍生胰岛细胞疗法治疗T1DM的安全性和有效性, 将试验分成半剂量组(4×10^8 个细胞)和全剂量组(8×10^8 个细胞), 通过肝门静脉向T1DM患者体内输送, 通过至少一年时间随访, 14名参与者均在接受治疗后检测到C肽, 无严重低血糖事件发生, 10名患者在一年后实现胰岛素独立, 该研究含三例中性粒细胞减少引起的严重不良事件。结果表明异体干细胞胰岛疗法可恢复T1DM患者胰岛功能, 解决了传统胰岛移植供体短缺问题, 为胰岛细胞来源提供了更加广泛的途径, 结果支持开展更大规模、长期的研究(注册号: NCT04786262)。

3.2 hiPSC-islets临床应用研究进展

2024年Wang等^[73]首次开展了一项由hiPSCs衍生胰岛细胞治疗T1DM的试验, 该试验的hiPSCs由患者脂肪间充质干细胞化学重编程生成, 采用六阶段分化过程形成胰岛细胞簇(CiPSC-islets), 约60% β 细胞、10% α 样细胞和10% δ 样细胞的胰岛大小聚集体^[74]。临床前安全试验中胰岛细胞移植至244只免疫缺陷小鼠, 未发现形成畸形瘤或恶性肿瘤。通过腹直肌前鞘下注射方案, 将19 843 IEQ/kg的胰岛

细胞向患有T1DM的25岁女性患者体内输送, 治疗期间使用免疫抑制剂他克莫司、霉酚酸酯和甲泼尼龙片维持。术后两周内, 患者每日外源性胰岛素需求剂量开始下降, 通过一年时间随访, 该患者在移植后75天实现持续胰岛素独立, 120 d监测患者的糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)(一种衡量平均血糖的指标)值降至5.37%, 并维持在非糖尿病范围(<5.7%), 胰岛素独立后空腹C肽稳定在407.1~721.6 pmol/L, 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)显示患者血糖耐量恢复正常, 2 h血糖降至83~87 mg/dL, 血糖指标显著改善, 移植后未出现严重低血糖事件, 超声和磁共振成像未监测有异常移植物生长、畸胎瘤或肿瘤(注册号: ChiCTR2300072200)。试验初步证明了CiPSC-islets治疗的有效性与安全性。该团队中杭州瑞普晨创科技有限公司研发的RGB-5088的临床试验申请于2026年1月29日获国家药监局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)正式批准, 未来他们还将在糖尿病领域布局多条产品管线。

Wu等^[75]报道了一项自体体内胚层干细胞衍生的胰岛组织(E-islets)移植的研究, 通过经皮经肝门静脉移植向一名59岁患有T2DM的男性患者体内输送120万胰岛当量的自体E-islets, 主要疗效评估指标为C肽、胰岛素和HbA1c水平, 检查时间点为术后第一个月每周一次, 术后第二至六个月每月一次, 此后每三个月一次, 总共复查12个月。通过27个月的随访显示, 该治疗安全性良好, 无肿瘤形成, 患者治疗期间血糖水平显著降低, HbA1c从基线6.6%降至第85周的5.5%和116周的4.6%, 术后11周停用外源性胰岛素, 后续逐步停用口服降糖类药物, 术后空腹C肽的平均水平(0.68 nmol/L)相较术前(0.23 nmol/L)提高了3倍, 该研究首次证实了胰岛移植对胰岛功能受损晚期的临床价值, 拓展了胰岛移植的适应症, 为干细胞源性治疗糖尿病提供了关键数据(注册号: NCT05294822)。

2025年初京都大学医院发起一项单臂、开放标签的早期临床研究(阶段1/1b), 旨在评估异体iPSCs细胞来源的胰岛细胞片OZTx-410移植治疗T1DM患者的安全性。该试验在日本临床试验注册中心注册(编号: jRCT2053240146), 并获得了日本医疗研究开发机构的支持(资助编号: JP24ym0126125)^[76]。产品OZTx-410的细胞来源于京都大学iPSC细胞研究所

表2 hESC-islets移植治疗糖尿病临床试验

Table 2 Clinical trial of hESC-islets transplantation therapy for diabetes

临床编号 Clinical number	管线 Pipeline	状态 Status	疾病类型 Disease type	参与者数量 Number of participants	细胞来源 Cell source	随访时间/月 Follow-up time /months	初步临床结果 Preliminary clinical results	参考文献/来源 References/source
NCT02239354 NCT04678557	VC-01 (PEC-Encap)	Terminated (2014.09.09-2022.03.24)	T1DM	19	PEC-01 (pancreatic endoderm cells derived from human embryonic stem cells) with Encaptra® drug delivery system	24	Macroencapsulation devices are affected by foreign body response and impaired vascularization, leading to inconsistent cell survival and undetectable insulin secretion	[14,69]
NCT02939118	VC-01 (PEC-Encap)	Completed (2016.11.07-2024.02.08)	T1DM	51	PEC-01 (pancreatic endoderm cells derived from human embryonic stem cells) with Encaptra® drug delivery system	12	This trial aims to evaluate the long-term safety of subjects previously implanted with the VC-01 combination product	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02939118 ?term=NCT02939118&rank=1
NCT04678557	VC01-103	Terminated (2019.06.25-2021.11.29)	T1DM	31	Combination product: PEC-01 cells in Encaptra® system	12	Insufficient functional product engraftment, favorable device safety but poor cell survival and differentiation under encapsulation, leading to inadequate insulin output	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04678557 ?cond=NCT04678557%20&rank=1&tab=results
NCT03162926	VC-02 (PEC-Direct)	Completed (2017.07.05-2018.02.15)	T1DM	3	PEC-01 (pancreatic endoderm cells) with direct encapsulation device	4	Safely implanted subcutaneously with a foundation for future large-scale trials	[71]
NCT03163511	VC02-101 (PEC-Direct)	Completed (2017.07.06-2023.10.19)	T1DM	49	PEC-01 (pancreatic endoderm cells) with direct encapsulation device	12	Upon subcutaneous implantation of the vascularized macroencapsulation device in T1DM patients, encapsulated PEC-01 cells survive and mature into functional beta-like cells	[70]
NCT04786262	VX-880	Ongoing	T1DM	14	Islet cells derived from hESCs	12	Ten participants (83%) achieved insulin independence at day 365 without exogenous insulin	[72]

表3 hiPSC-islets移植治疗糖尿病临床试验

Table 3 Clinical trial of hiPSC-islets transplantation therapy for diabetes

临床编号 Clinical number	开展机构 Institution	参与者数量 Number of participants	细胞来源 Cell source	移植部位 Transplantation site	细胞剂量 Cell dose	随访时间/月 Follow-up time /months	初步临床结果 Preliminary clinical results	参考文献/来源 References/source
ChiC-TR2300072200	Tianjin First Central Hospital, Peking University School of Basic Medical Sciences, et al	3	Autologous	Below the anterior rectus sheath	19 843 IEQ/kg	12	Achieved insulin independence at 75 days post-transplant and maintained it for one year	[73]
NCT05294822	Shanghai Changzheng Hospital, et al	1	Autologous	Percutaneous transhepatic portal vein	1.2×10 ⁶ IEQ	27	Significant improvement in glycemic control at 2 weeks post-operatively, with gradual discontinuation of insulin and medications by 11 weeks	[75]
jRCT2053240146	Kyoto University Hospital	3	Allogeneic iPSCs-derived islet cells	Subcutaneous injection	/	/	No major safety concerns observed in one patient within 1 month post-transplant	https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2053240146

/: 未公开。IEQ: 胰岛当量。
/: not disclosed. IEQ: islet equivalent.

(CiRA)提供的临床级 iPSCs, 由 Orizuru Therapeutics 公司生产, 是一种异体 iPSC 细胞来源的胰腺内分泌细胞(iPICs)经工程设计以模拟胰岛天然结构的胰岛细胞片, 结构轻薄便于皮下植入, 旨在减轻植入创伤并降低手术风险。该试验计划对三名胰岛素分泌衰竭且伴有严重低血糖的 T1DM 患者进行移植, 首例移植患者是一名 40 多岁、自 2001 年起确诊并依赖胰岛素治疗的女性, 已于 2025 年初在京都大学医院通过腹部小切口成功植入细胞片, 术后将接受免疫抑制剂治疗, 并通过门诊护理接受长达五年的监测。根据京都大学医院 2025 年 4 月 15 日发布的新闻稿, 移植后一个月内未发现重大安全问题, 研究团队已准备开展第二例患者的移植, 并进行为期一年的主要安全性评估, 随后将继续跟进长达五年的长期安全性与初步疗效监测, 包括胰岛素生成、血糖控制和代谢功能等指标(表3)。

4 hPSC-islets 治疗的风险与挑战

hPSC-islets 疗法的研究为糖尿病治疗提供了无限胰岛细胞来源的途径, 有望解决传统胰岛移植供体短缺的问题, 极大地推动了干细胞在糖尿病领域

的进程。虽然临床研究展现了 hPSC-islets 疗法的转化潜力, 但该疗法要从实验室走向广泛应用, 仍需克服安全性、功能性及免疫排斥等多重障碍。

首先, hPSC-islets 疗法主要存在致癌性和纯度控制等安全性问题。Movahed 等^[77]提出残留的未分化细胞具有致癌风险, 且分化产物存在异质性, 并表明基因编辑技术可用于引入自杀基因或荧光报告系统, 以特异性地清除未分化细胞。当前还可通过精确调控小分子化合物、生长因子添加时序, 从分子层面抑制非目标细胞谱系的分化, 实现目的细胞的纯化, 并利用表面标志物(如 CD49a)结合磁珠分选等技术富集目的细胞^[78-79]。

其次, 移植后 β 细胞的存活率以及 hPSC-islets 的功能成熟度对糖尿病治疗效果起决定性作用^[80]。移植早期缺氧是导致移植大量死亡的主要原因, 而现有分化方案产生的 β 细胞多处于不成熟状态, 难以精确响应血糖波动^[81-82]。针对这些问题, 目前的研究一方面利用生物材料构建促血管化、抗缺氧的 3D 培养体系以改善微环境, 另一方面通过调控代谢通路或小分子化合物促进 β 细胞成熟^[82-83]。同时, 结合单细胞转录组学、代谢组学和钙离子成像等, 建

立功能成熟度全面的“金标准”也至关重要^[84]。

最后,免疫排斥和高昂的治疗费用亦是该疗法面临的一大挑战。ViaCyte曾使用封装装置(VC-01)进行物理免疫隔绝来降低免疫反应,但试验未显示好的结果。目前部分研究正转向免疫逃逸策略,通过过表达免疫检查点蛋白程序死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1),向宿主体内的免疫T细胞传递“别攻击我”的信号,或通过基因编辑构建低免疫原性的“通用型”胰岛细胞^[85-86]。这类低免疫原性胰岛β细胞可从供体细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)或hPSCs等多种来源获得^[87]。与此同时,研究人员正在探索能够匹配大多数HLA型的基因组稳定iPSC生物库,这种模式通过HLA匹配降低免疫原性,实现个性化治疗,并降低个体化制备带来的高昂成本^[88]。

综上, hPSC-islets疗法的临床转化需突破安全控制、功能优化、免疫调控等多重瓶颈,未来的研究需融合发育生物学、基因编辑、生物工程等学科,通过优化胰腺谱系命运调控、创新培养体系,以及工程化改造,逐步建立从高纯度细胞制备到标准化量产的严格体系,才能进一步推动该疗法的广泛应用。

参考文献 (References)

- [1] Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023) [J]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2023, 135(S1): 7-17.
- [2] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes: 2022 [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(S1): S17-S38.
- [3] Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus [J]. *Diabetes*, 1965, 14(10): 619-633.
- [4] Du M H, Li S H, Jiang J, et al. Advances in the pathogenesis and treatment strategies for type 1 diabetes mellitus [J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 148: 114185.
- [5] Xie Z G, Chang C, Zhou Z G. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review [J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2014, 47(2): 174-192.
- [6] Barker J M, Barriga K J, Yu L P, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89(8): 3896-3902.
- [7] Nathan D M. Long-term complications of diabetes mellitus [J]. *The New England Journal of Medicine*, 1993, 328(23): 1676-1685.
- [8] 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]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1835.
- [9] Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050 [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2026, 14(2): 149-156.
- [10] Green A, Hede S M, Patterson C C, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(12): 2741-2750.
- [11] Ogle G D, Wang F, Haynes A, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0 [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2025, 225: 112277.
- [12] Antar S A, Ashour N A, Sharaky M, et al. Diabetes mellitus: classification, mediators, and complications; a gate to identify potential targets for the development of new effective treatments [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 168: 115734.
- [13] Grattoni, Korbitt G, Tomei A A, et al. Harnessing cellular therapeutics for type 1 diabetes mellitus: progress, challenges, and the road ahead [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2025, 21(1): 14-30.
- [14] Mu-U-Min R B A, Diane A, Allouch A, et al. Immune evasion in stem cell-based diabetes therapy-current strategies and their application in clinical trials [J]. *Biomedicine*, 2025, 13(2): 383.
- [15] Zeinhom A, Fadallah S A, Mahmoud M. Human mesenchymal stem/stromal cell based-therapy in diabetes mellitus: experimental and clinical perspectives [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2024, 15(1): 384.
- [16] Yu X M, Liu C K, Kuang Z, et al. Islet organoids: a new hope for islet transplantation in diabetes [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1540209.
- [17] Bhagchandani P, Ramos S A, Rodriguez B, et al. Curing autoimmune diabetes in mice with islet and hematopoietic cell transplantation after CD117 antibody-based conditioning [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2026, 136(1): e190034.
- [18] Chen J T, Dadheech N, Tan E H P, et al. Stem cell therapies for diabetes [J]. *Nature Medicine*, 2025, 31(7): 2147-2160.
- [19] Kim M, Kim M, Jang J. Engineering immune-evasive islet replacement: cell-intrinsic and peri-graft strategies [J]. *Biomaterials Science*, 2026, 14(11): 2805-2823.
- [20] Syed F Z. Type 1 diabetes mellitus [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2022, 175(3): ITC33-ITC48.
- [21] In't Veld P. Insulinitis in human type 1 diabetes: the quest for an elusive lesion [J]. *Islets*, 2011, 3(4): 131-138.
- [22] Gregg B E, Moore P C, Demozay D, et al. Formation of a human β-cell population within pancreatic islets is set early in life [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97(9): 3197-3206.
- [23] Keenan H A, Sun J K, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β-cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2846-2853.
- [24] Foulis A K, Liddle C N, Farquharson M A, et al. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom [J]. *Diabetologia*, 1986, 29(5): 267-274.
- [25] Willcox A, Richardson S J, Bone A J, et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2020, 21(5): 1835.

- mental Immunology, 2009, 155(2): 173-181.
- [26] Huang S N, Li F F, Quan C H, et al. Intestinal flora: a potential pathogenesis mechanism and treatment strategy for type 1 diabetes mellitus [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2423024.
 - [27] Houeiss P, Luce S, Boitard C. Environmental triggering of type 1 diabetes autoimmunity [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 933965.
 - [28] Ahmed R, Omidian Z, Donner T, et al. Hiding in plain sight: time to unlock autoimmune clues in human CD5⁺ B cells by using nextgen technology [J]. *Discovery Medicine*, 2018, 26(142): 79-83.
 - [29] Lundberg M, Krogvold L, Kuric E, et al. Expression of interferon-stimulated genes in insulinitic pancreatic islets of patients recently diagnosed with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3104-3110.
 - [30] Xu P, Cuthbertson D, Greenbaum C, et al. Role of insulin resistance in predicting progression to type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9): 2314-2320.
 - [31] Noble J A, Valdes A M, Varney M D, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the type 1 diabetes genetics consortium [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2972-2979.
 - [32] Zirpel H, Roep B O. Islet-resident dendritic cells and macrophages in type 1 diabetes: in search of bigfoot's print [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 666795.
 - [33] Hirsch I B, Juneja R, Beals J M, et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices [J]. *Endocrine Reviews*, 2020, 41(5): 733-755.
 - [34] Kukla A, Ventura-Aguilar P, Cooper M, et al. Transplant options for patients with diabetes and advanced kidney disease: a review [J]. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2021, 78(3): 418-428.
 - [35] Zhou K, Isaacs D. Closed-loop artificial pancreas therapy for type 1 diabetes [J]. *Current Cardiology Reports*, 2022, 24(9): 1159-1167.
 - [36] Boughton C K, Hovorka R. Automated insulin delivery in adults [J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2020, 49(1): 167-178.
 - [37] Bou Antoun M T, Borghol A H, Souvalian L, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease: mechanistic insights and therapeutic promise [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2026, 37(4): 861-880.
 - [38] Wang S W, Zhang Y Q, Balati A, et al. Effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2025, 110(7): 2071-2081.
 - [39] Mahmud F H, Bjornstad P, Clarson C, et al. Adjunct-to-insulin therapy using SGLT2 inhibitors in youth with type 1 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Nature Medicine*, 2025, 31(7): 2317-2324.
 - [40] Liu Y, Yang S W, Jiang A, et al. Risk of diabetic ketoacidosis caused by sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15: 1453067.
 - [41] Kemp C B, Knight M J, Scharp D W, et al. Transplantation of isolated pancreatic islets into the portal vein of diabetic rats [J]. *Nature*, 1973, 244(5416): 447.
 - [42] Sutherland D E, Matas A J, Najarian J S. Pancreatic islet cell transplantation [J]. *The Surgical Clinics of North America*, 1978, 58(2): 365-382.
 - [43] 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]. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343(4): 230-238.
 - [44] Latres E, Finan D A, Greenstein J L, et al. Navigating two roads to glucose normalization in diabetes: automated insulin delivery devices and cell therapy [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 29(3): 545-563.
 - [45] Marfil-Garza B A, Imes S, Verhoeff K, et al. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2022, 10(7): 519-532.
 - [46] Hering B J, Clarke W R, Bridges N D, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1230-1240.
 - [47] Zhou Q, Melton D A. Pancreas regeneration [J]. *Nature*, 2018, 557(7705): 351-358.
 - [48] Lee J, Yoon K H. β cell replacement therapy for the cure of diabetes [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2022, 13(11): 1798-1802.
 - [49] Sakurai T, Kubota S, Kato T, et al. Advances in insulin therapy from discovery to β -cell replacement [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2023, 14(1): 15-18.
 - [50] Daley G Q. Stem cells and the evolving notion of cellular identity [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 2015, 370(1680): 20140376.
 - [51] Brivanlou A H, Gage F H, Jaenisch R, et al. Stem cells. Setting standards for human embryonic stem cells [J]. *Science*, 2003, 300(5621): 913-916.
 - [52] 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.
 - [53] Assady S, Maor G, Amit M, et al. Insulin production by human embryonic stem cells [J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1691-1697.
 - [54] Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, et al. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets [J]. *Science*, 2001, 292(5520): 1389-1394.
 - [55] D'Amour K A, Agulnick A D, Eliazer S, et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm [J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(12): 1534-1541.
 - [56] D'Amour K A, Bang A G, Eliazer S, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells [J]. *Nature Biotechnology*, 2006, 24(11): 1392-1401.
 - [57] 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]. *Nature Biotechnology*, 2008, 26(4): 443-452.
 - [58] Schulz T C, Young H Y, Agulnick A D, et al. A scalable system for production of functional pancreatic progenitors from human embryonic stem cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37004.
 - [59] Pagliuca F W, Millman J R, Gürtler M, et al. Generation of func-

- tional human pancreatic β cells *in vitro* [J]. *Cell*, 2014, 159(2): 428-439.
- [60] Rezanian A, Bruin J E, Arora P, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived *in vitro* from human pluripotent stem cells [J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(11): 1121-1133.
- [61] Russ H A, Parent A V, Ringler J J, et al. Controlled induction of human pancreatic progenitors produces functional beta-like cells *in vitro* [J]. *The EMBO Journal*, 2015, 34(13): 1759-1772.
- [62] Nair G G, Liu J S, Russ H A, et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived β cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2019, 21(2): 263-274.
- [63] Liu H S, Li R H, Liao H K, et al. Chemical combinations potentiate human pluripotent stem cell-derived 3D pancreatic progenitor clusters toward functional β cells [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 3330.
- [64] Hogrebe N J, Maxwell K G, Augsornworawat P, et al. Generation of insulin-producing pancreatic β cells from multiple human stem cell lines [J]. *Nature Protocols*, 2021, 16(9): 4109-4143.
- [65] Ma X J, Lu Y K, Zhou Z Y, et al. Human expandable pancreatic progenitor-derived β cells ameliorate diabetes [J]. *Science Advances*, 2022, 8(8): eabk1826.
- [66] Bruin J E, Rezanian A, Xu J, et al. Maturation and function of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors in macroencapsulation devices following transplant into mice [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9): 1987-1998.
- [67] Saber N, Bruin J E, O'Dwyer S, et al. Sex differences in maturation of human embryonic stem cell-derived β cells in mice [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(4): 1827-1841.
- [68] Schulz T C. Concise review: manufacturing of pancreatic endoderm cells for clinical trials in type 1 diabetes [J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2015, 4(8): 927-931.
- [69] de Klerk E, Hebrok M. Stem cell-based clinical trials for diabetes mellitus [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 631463.
- [70] Ramzy A, Thompson D M, Ward-Hartstonge K A, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2047-2061, e5.
- [71] Shaprio A M J, Thompson D, Donner T W, et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device [J]. *Cell Reports Medicine*, 2021, 2(12): 100466.
- [72] Reichman T W, Markmann J F, Odorico J, et al. Stem cell-derived, fully differentiated islets for type 1 diabetes [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2025, 393(9): 858-868.
- [73] Wang S S, Du Y Y, Zhang B Y, 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): 6152-6164, e18.
- [74] Du Y Y, Liang Z, Wang S S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates [J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(2): 272-282.
- [75] Wu J Y, Li T, Guo M, et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue [J]. *Cell Discovery*, 2024, 10(1): 45.
- [76] Fujikura J, Anazawa T, Toyoda T, et al. Toward a cure for diabetes: iPSC and ESC-derived islet cell transplantation trials [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2025, 16(3): 384-388.
- [77] Movahed A Y, Bagheri R, Savatier P, et al. Elimination of tumorigenic pluripotent stem cells from their differentiated cell therapy products: an important step toward ensuring safe cell therapy [J]. *Stem Cell Reports*, 2025, 20(7): 102543.
- [78] Kelley A B, Shunkarova M, Maestas M M, et al. Controlling human stem cell-derived islet composition using magnetic sorting [J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2025, 122(8): 2206-2217.
- [79] Yu X X, Qiu W L, Yang L, et al. Defining multistep cell fate decision pathways during pancreatic development at single-cell resolution [J]. *The EMBO Journal*, 2019, 38(8): e100164.
- [80] Usama M, Deng Y, Chen Y R, et al. Navigating challenges in human pluripotent stem cell-derived islet therapy for type 1 diabetes [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1625439.
- [81] Wang Z Y, Xu M L, Hu R, et al. Pre-adaptation of stem cell-derived islet organoids to hypoxia via zinc transportation inhibition drives angiogenesis [J]. *Cell Stem Cell*, 2026, 33(4): 676-694. e10.
- [82] Lin H P, Liu X, Chen L H, et al. Glucose metabolism and regulation in establishing human stem cell-derived β cell maturation [J]. *Cell Reports*, 2025, 44(7): 115892.
- [83] Hossain M K, Kim H R. Reconstructing the islets: advances in 3D pancreatic organoid models for functional β -cell replacement [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2026, 27(3): 1280.
- [84] Sali S, Azzam L, Jaro T, et al. A perfect islet: reviewing recent protocol developments and proposing strategies for stem cell derived functional pancreatic islets [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2025, 16(1): 160.
- [85] Yoshihara E, O'Connor C, Gasser E, et al. Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes [J]. *Nature*, 2020, 586(7830): 606-611.
- [86] Shalaby K E, Abdelalim E M. Hypoimmune stem cells and islets: hype or a true breakthrough in diabetes treatment? [J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2025, 30(1): 112.
- [87] 刘青青, 周泽林, 柯敏霞, 等. 低免疫原性胰岛 β 细胞治疗糖尿病的进展与挑战[J]. *中国细胞生物学学报*, 2025, 47(10): 2682-2693.
- Liu Q Q, Zhou Z L, Ke M X, et al. Advances and challenges in hypoimmunogenic islet β -cells for diabetes therapy [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2025, 47(10): 2682-2693.
- [88] Escribá R, Beksac M, Bennaceur-Griscelli A, et al. Current landscape of iPSC haplobanks [J]. *Stem Cell Reviews and Reports*, 2024, 20(8): 2155-2164.