

DOI: 10.13376/j.cbls/20250126

文章编号: 1004-0374(2025)10-1312-10

胰岛类器官治疗1型糖尿病: 前沿探索与临床应用

陈枕枕, 宋小平, 王雅洁, 蔡晶晶*

(安徽第二医学院药学院, 合肥 230000)

摘要: 胰岛类器官 (pancreatic islet organoids, PIOs) 可以在体外由干细胞诱导分化获得, 其在受到高浓度葡萄糖刺激时能够分泌胰岛素, 因此被认为是治疗 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 的可行方案。本文通过系统梳理 PIOs 治疗 T1DM 的前沿探索和临床应用, 旨在为后续研究提供全面参考, 推动该领域不断发展, 加速 PIOs 治疗 T1DM 的临床应用转化, 以期为患者带来更有效的治疗选择, 改善其生活质量和预后。

关键词: 胰岛类器官; 1 型糖尿病; 干细胞治疗; 临床转化

中图分类号: Q81; R587 **文献标志码:** A

Pancreatic islet organoids for type 1 diabetes mellitus treatment: frontier exploration and clinical application

CHEN Zhen-Zhen, SONG Xiao-Ping, WANG Ya-Jie, CAI Jing-Jing*

(School of Pharmacy, Anhui Institute of Medicine, Hefei 230000, China)

Abstract: Pancreatic islet organoids (PIOs), which can be derived *in vitro* through the induced differentiation of stem cells, are capable of secreting insulin in response to high-glucose stimulation. Consequently, they are regarded as a promising therapeutic strategy for type 1 diabetes mellitus (T1DM). This article systematically reviews the current research advancements and clinical applications of PIOs in treating T1DM, aiming to provide a comprehensive reference for future studies, promote ongoing progress in this field, accelerate the clinical translation of PIO-based therapies for T1DM, and ultimately offer patients more effective treatment options to improve their quality of life and prognosis.

Key words: pancreatic islet organoids; type 1 diabetes mellitus; stem cell therapy; clinical translation

1 T1DM的治疗现状与挑战

1.1 T1DM概述

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是一种由胰岛 β 细胞被破坏引起胰岛素绝对缺乏而导致的自身免疫性疾病, 常见于儿童和青少年, 但也可发生在成人中。其发病机制与遗传和环境因素密切相关, 导致患者需要终身依赖胰岛素治疗。根据最新研究, 2021 年全球约有 840 万人患有 T1DM, 这一数字预计到 2040 年将增加至 1 350 万~1 740 万人^[1]。这一增长反映了 T1DM 的发病率和患病率的上升趋势, 尤其是在资源有限的国家中, 情况更为严重^[2, 3]。然而, 许多国家因缺乏相关数据, 导致

对全球负担的理解存在差距^[4, 5]。大多数新发和现有病例为成年人, 这与以往认为的 T1DM 主要发生在儿童和青少年时期的观点有所不同^[6]。T1DM 的负担不仅体现在发病率上, 还包括与之相关的死亡率和生活质量的下降。研究显示, 由于对 T1DM 管

收稿日期: 2025-04-23; 修回日期: 2025-06-10

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(2024AH-050852); 安徽医专王建华科研创新团队研究项目(WJH2023YWJS006); 安徽医专高层次人才启动项目(2024RC017); 高校优秀青年人才支持项目重点项目(gxyqZD2022103)

*通信作者: E-mail: caijingjing@ahyz.edu.cn

理不足, 许多患者面临早逝的风险。据推测, 2021年约有310万人因未能获得适当护理而早逝, 这进一步强调了改善糖尿病护理的重要性^[7]。T1DM的管理需要持续的医疗资源投入, 包括胰岛素、监测设备和定期医疗检查。这对患者及其家庭、医疗系统和国家经济造成了巨大的压力^[8]。

1.2 T1DM现有治疗方法的局限性与不足

现有的治疗方法主要集中在胰岛素替代疗法和相关技术上, 这些方法各有其局限性。胰岛素疗法是T1DM的主要治疗方法, 患者需要通过皮下注射或使用胰岛素泵来持续提供胰岛素。这种方法的核心目的是控制血糖水平, 防止高血糖的发生^[9,10]。尽管胰岛素治疗是标准疗法, 但它并不能治愈T1DM。患者必须终身依赖胰岛素, 同时需要不断监测自身的血糖水平以防止并发症的发生^[10,11], 如心脏病、肾病、视力丧失等, 这些并发症不仅影响患者的生活质量, 也增加了医疗负担^[12,13]。T1DM患者在管理疾病时常常会经历心理压力和生活质量的下降。长期的胰岛素使用和血糖监测可能导致患者感到疲惫和焦虑^[12,13]。

T1DM患者胰岛中的 β 细胞被免疫系统攻击破坏, 导致胰岛素绝对缺乏。胰岛 β 细胞位于胰腺的胰岛中, 其主要功能为合成、储存及分泌胰岛素, 以调节血糖水平。当血糖升高, 如进食后, β 细胞迅速响应, 释放储存的胰岛素, 并同时加速合成。该过程通过葡萄糖进入 β 细胞代谢, 升高ATP/ADP比值, 关闭 K^+ 通道, 使细胞膜去极化, 促使钙离子内流, 触发胰岛素释放, 同时在转录和翻译水平促进胰岛素合成^[14,15]。移植的 β 细胞若能在受体内存活并对血糖变化产生正常的糖刺激反应, 可有效改善患者血糖控制^[16]。

细胞移植治疗T1DM, 即通过移植干细胞来源的具有胰岛素分泌功能的胰岛 β 细胞或胰岛类器官(pancreatic islet organoids, PIOs), 有望恢复胰岛素分泌及血糖调节能力。胰岛 β 细胞和PIOs替代疗法或许是未来的研究方向^[17-19]。

2 PIOs的研究进展: 从基础构建到疾病建模

2.1 PIOs的起源与早期关键研究

PIOs的研究起源于对胰腺发育机制的深入解析。胰腺胚胎发育中关键转录因子(如Pdx1、Ngn3、Pax4/6)的级联调控网络的解析, 为体外模拟胰岛发育奠定了基础^[20]。2006年, D'Amour团队^[21]采用邓宏魁研究组^[22]报道的Actinvin A和维A酸胰

腺 β 细胞诱导策略, 并进一步加上其他诱导因子分步处理, 首次实现人胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESC)向胰腺内分泌细胞的分化, 标志着人胰岛体外再生研究的开端。2014年, Pagliuca等^[23]通过时序调控Wnt、TGF- β 和Notch等信号通路, 成功将hESC分化为葡萄糖响应性 β 样细胞, 其胰岛素分泌量达到原代胰岛细胞的10%~50%。这一突破性工作确立了“三步分化法”: 定型内胚层 $\rightarrow$ 胰腺前体 $\rightarrow$ 内分泌祖细胞, 成为后续研究的范式^[24]。

2018年, Rezanian团队通过优化分化方案, 在体外获得功能更成熟的 β 细胞, 其葡萄糖刺激胰岛素分泌指数(高糖/低糖比值)达到3.5, 接近成人胰岛水平(4.0~5.0)^[25]。这一进展得益于对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的改进, 利用latrunculin A在内分泌诱导过程中解聚细胞骨架, 开发了一种二维分化方案, 用于生成干细胞衍生的 β (stem cell derived β cell, SC- β)细胞。这些细胞在体内和体外均具有分泌胰岛素、稳定血糖的功能, 将类似胰岛大小的SC- β 细胞团移植到糖尿病小鼠中, 可以改善小鼠糖尿病的表型, 其功效接近人胰岛移植, 并至少维持正常血糖9个月^[26]。值得注意的是, m⁶A甲基化修饰通过调控NeuroD1等关键基因的可变剪接, 在 β 细胞终末分化中发挥重要作用^[27]。

2.2 技术革新推动PIOs功能成熟

2.2.1 3D培养体系的突破

天然胰岛是胰腺中高度组织化的微型内分泌器官, 由多种激素分泌细胞组成, 包括 β 细胞(分泌胰岛素)、 α 细胞(分泌胰高血糖素)、 δ 细胞(分泌生长抑素)、PP细胞(分泌胰多肽)及少量 ϵ 细胞(分泌饥饿素)。在人胰岛中, β 细胞约占60%~80%, 通常聚集形成核心区域, 而 α 、 δ 和PP细胞则分布于外周^[28]。这种空间排列具有重要生理意义, β 细胞的核心定位可能通过紧密的细胞间连接(如缝隙连接蛋白Cx36)实现电耦合, 从而协调脉冲式胰岛素分泌以响应血糖波动^[29]。与此同时, 外周 α 细胞与 β 细胞的邻近分布促进了激素分泌的精准调控, 例如 α 细胞释放的胰高血糖素可被 β 细胞通过旁分泌信号(如 γ -氨基丁酸, GABA)抑制, 形成负反馈环路^[30]。

胰岛的物种间差异显著影响其功能研究。例如, 小鼠胰岛以 β 细胞为核心、 α 细胞分散其中, 而人类胰岛的 α 细胞更集中于外周, 这种结构差异可能导致不同物种对葡萄糖刺激的响应模式不同^[30]。此

外,胰岛内丰富的血管网络(每个胰岛由1~3条微动脉供血)和神经支配也进一步优化了激素释放的时空特异性,确保胰岛素快速进入循环系统^[31]。这种高度有序的结构-功能关系为PIOs的构建提供了关键设计原则:模拟天然细胞空间分布与微环境互作,可能是实现类器官功能成熟的重要策略。

传统2D培养无法模拟胰岛三维结构,导致细胞间通讯缺失。采用悬滴法形成的3D PIOs显示出更接近天然胰岛的细胞空间排布:中央为 β 细胞,外围分布 α 和 δ 细胞,再现了天然胰岛的“微器官”结构^[32]。GravityTRAP技术通过离心力控制细胞聚集体大小,使PIOs直径稳定在150~200 μm (接近人胰岛尺寸),其胰岛素分泌量较随机聚集体系提高2.3倍^[33]。

2.2.2 器官芯片整合与多器官互作

微流控技术的引入实现了PIOs的动态培养。2022年,肝-胰岛共培养芯片通过建立葡萄糖-胰岛素反馈环路,成功模拟T2DM病理状态下肝糖异生异常:当PIOs胰岛素分泌不足时,肝类器官的磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)表达上调3.8倍,葡萄糖输出量增加2.5倍^[34]。此类系统为研究多器官代谢交互提供了新平台。

2.2.3 成体干细胞的突破性应用

2020年,曾艺团队报道了小鼠胰岛Procr⁺成体干细胞,其3D培养形成的PIOs包含 α (28%)、 β (62%)、 δ (8%)、PP(2%)细胞,移植至T1DM模型后3周内使血糖恢复正常^[35]。2022年,该团队进一步开发了鼠源Procr⁺细胞的扩增方案,在含FGF2/HGF的培养基中可稳定传代20次以上,解决了供体稀缺难题^[36]。

Procr⁺成体干细胞不仅能分化出多种胰岛细胞,构建接近天然胰岛细胞比例的类器官,还实现了体外稳定扩增,这一成果有望打破胰岛移植供体短缺的瓶颈。然而目前尚未在人胰岛中鉴定出同源Procr⁺细胞,该技术仍处于动物模型验证阶段。若能进一步明确人体胰岛中的成体干细胞,且将该技术成功转化至人体应用,或可革新T1DM的治疗格局,使更多患者受益于精准有效的细胞治疗方案,助力实现T1DM从长期药物依赖到功能性治愈的跨越。

2.3 功能优化与临床转化挑战

2.3.1 血管化与免疫排斥

天然胰岛的毛细血管密度达2000个/ mm^2 ,而现有PIOs血管化程度不足导致移植后存活率低。

生物打印血管网络与PIOs共移植技术使移植植物氧分压提高4倍,胰岛素分泌峰值提前30 min^[37]。此外,基因编辑技术(如过表达PD-L1)可使PIOs在异种移植后存活时间延长至60天^[38]。

2.3.2 规模化生产与质控标准

在规模化生产方面,垂直轮生物反应器的出现为PIOs的规模化生产带来了新突破^[39]。该反应器通过优化微载体培养和动态悬浮分化,可在单次运行中生成数亿个功能成熟的胰岛细胞,产量较传统方法提升数倍。其叶轮旋转产生的层流环境可避免传统搅拌对细胞的物理损伤,显著提高细胞存活率和功能完整性。同时,系统集成pH、溶氧和温度监测模块,可实时调节培养参数,确保细胞在最适条件下生长,且封闭式设计支持从研发到商业化生产的无缝过渡,符合药品生产质量管理规范要求。

PIOs的质控标准尚不完善。虽然有研究通过单细胞测序等技术对PIOs的细胞组成和基因表达进行了分析,但这些标准仍不够统一和全面,难以完全满足临床应用的需求^[40]。因此,尽管有上述先进技术,但目前并非所有PIOs生产技术都能达到规模化水平,传统的生产方法仍存在产量低、成本高、质量不稳定等问题,限制了PIOs的大规模临床应用。

3 PIOs治疗T1DM的研究现状

从结构上看,PIOs与传统的二维细胞培养相比呈现出复杂的三维结构,并且具有良好的生长和存活能力,能够响应葡萄糖刺激分泌胰岛素。这一特性使得它们在糖尿病治疗中具有潜在的应用价值,特别是在T1DM的治疗中^[41,42]。

3.1 干细胞来源的PIOs构建及动物模型验证

多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)具备无限增殖特性以及分化为生物体所有功能细胞类型的能力,堪称再生医学领域的关键“种子细胞”。借助重编程技术,研究人员成功将体细胞转化为诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)^[43,44],并进一步分化为功能性PIOs。

啮齿类动物模型常被用于评估PIOs的移植和功能。在啮齿类模型实验中,iPSC来源的PIOs展现出与天然胰岛极为相似的葡萄糖响应性,移植后血糖达标率超过90%^[45]。ViaCyte公司开发的VC01和VC02疗法利用hESC分化为胰岛祖细胞,将这些细胞皮下植入糖尿病小鼠后,能够成熟为功能性 β 细胞,显著降低小鼠对血糖的依赖程度^[46,47]。

VC01 聚焦完全封装和免疫保护, 适合预防性治疗, 而 VC02 则侧重快速血管化和高效胰岛素分泌, 需联合免疫抑制, 二者共同揭示体内微环境(血管化、细胞互作)是干细胞衍生细胞功能成熟的决定性因素。除啮齿类动物外, 猪因其皮肤在细胞成分和各皮肤层厚度等多个方面与人类相似, 因此也成为评估糖尿病治疗的有效模型^[48]。

在众多动物模型中, 非人灵长类动物模型在遗传学、解剖学、代谢和生理学方面表现出与人高度的相似性, 使其成为了更为理想的模型系统, 极大支持了临床转化。以邓宏魁团队的研究为例, 他们通过化学小分子诱导人成体细胞重编程为 iPSC, 随后在灵长类糖尿病模型中展开验证^[49, 50]。实验结果显示, 分化出的胰岛细胞能够有效恢复血糖调控功能, 移植后动物模型的空腹血糖以及糖化血红蛋白水平得到显著改善^[50]。

这些动物模型的研究成果意义重大, 不仅有力证明了干细胞来源 PIOs 的可行性, 还通过动物模型明确了其分化效率和功能成熟度的关键参数, 为后续临床转化奠定了坚实基础。

3.2 移植部位与微环境优化策略

门静脉肝作为传统移植部位, 因直接接触肝脏代谢环境而被广泛采用, 但其低氧张力、血液介导的炎症反应及免疫抑制药物毒性易导致胰岛细胞早期丢失^[51]。Edmonton 方案虽通过门静脉移植实现短期胰岛素非依赖, 但长期存活率不足 30%, 主要归因于肝脏微环境中促炎因子(如 TNF- α)的激活及血管化延迟^[51]。

宾夕法尼亚大学团队研发出一种新型胶原基质包裹技术, 将胰岛细胞植入糖尿病啮齿动物模型皮下后, 通过改善局部血管生成和氧气扩散, 成功使移植物存活时间延长至 6 个月以上, 并且能够维持正常胰岛素分泌功能^[52]。

近年研究显示, 大网膜的丰富血管网络和免疫豁免特性可显著改善 PIOs 存活。哈佛团队通过生物工程化大网膜构建纤维蛋白支架, 将 PIOs 固定于网膜表面, 其血管密度较肝脏提高 2.5 倍, 且局部免疫细胞浸润减少, 术后灵长类动物模型血糖稳定率达 100%^[53]。大网膜的免疫调节作用可能与间充质干细胞分泌抗炎因子(如 IL-10)及抑制 T 细胞活化相关^[53]。

皮下及肌肉组织移植虽操作简便, 但缺氧微环境导致胰岛坏死率高达 60%。通过预血管化策略(如联合内皮细胞移植或 ECM 支架修饰), 可提升局部

氧分压和营养扩散效率。例如, 脱细胞 ECM 支架可模拟胰岛天然基底膜结构, 促进 VEGF-A 分泌, 使皮下移植的 PIOs 血管化时间缩短至 7 天, 胰岛素分泌量增加 40%^[51]。

腹膜前直肌鞘下移植结合了机械保护性与血管再生优势。中国学者在 *Cell* 报道的临床研究中, 首次证明了由化学诱导多能干细胞(chemically induced pluripotent stem cell, CiPSC)制备的胰岛细胞疗法安全有效, 患者在移植后 75 天内实现胰岛素不依赖, 并维持血糖稳定超过一年^[49]。糖化血红蛋白水平从 7.57% 改善至 5.7% 以下, 持续血糖监测显示目标血糖范围内时间指标显著增加, 超过 98%。重要的是, 在随访期间未观察到任何不良事件, 如畸胎瘤形成或移植物相关并发症。

移植部位的微环境对于 PIOs 的存活以及功能维持起着至关重要的作用, 其微环境优化需综合血管生成、免疫调节及代谢支持等多维度工程化策略, 未来研究可聚焦于仿生支架设计与局部免疫调控技术的联合应用。

3.3 免疫保护与基因编辑技术的应用

T1DM 的自身免疫特性, 对移植的 PIOs 构成了严峻挑战, 成为影响治疗效果的关键因素。为有效应对这一问题, 科研人员结合基因编辑与免疫工程技术, 开发出多种保护策略。

通过基因编辑手段敲除胰岛细胞的免疫原性抗原, 在非人灵长类模型中成功实现了移植物逃避免疫攻击的目标, 并且在移植后无需长期进行免疫抑制治疗^[54, 55]。美国研究团队通过 CRISPR 基因编辑技术, 敲除了人类胰岛细胞中编码 I 类和 II 类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的基因(如 *B2M* 和 *CIITA*), 同时过表达免疫调节蛋白 CD47, 生成了一种人源低免疫原性原代(human hypimmune primary, HIP)胰岛^[56]。这些编辑后的胰岛细胞能够逃避宿主免疫系统的识别和攻击, 移植后的 HIP 胰岛不仅避免了同种异体免疫排斥, 还能抵抗自身免疫系统的攻击。该技术为“现成”胰岛移植产品开发提供了新思路, 未来可能推动无需配型的通用型胰岛治疗。CRISPR 技术还可以通过调控 PIOs 的基因表达, 提高其成熟度和功能性, 使其更好地响应葡萄糖刺激并分泌胰岛素^[57]。

另一项具有突破性的研究运用合成生物学手段, 将工程化抑制性 T 细胞局部递送至移植部位。这些细胞能够特异性分泌抗炎因子(如 IL-10 和 PD-L1), 在糖尿病小鼠模型中显著减轻了移植物排

斥反应,同时避免了全身免疫抑制带来的副作用^[38]。

这些技术的出现,为PIOs的长期功能维持提供了多维度的解决方案,极大地推动了PIOs移植治疗T1DM的研究进展。

3.4 临床转化研究进展

PIOs治疗T1DM的临床转化呈现多维突破,其核心在于移植部位微环境调控、封装技术革新与细胞制备工艺优化的协同推进。在皮下组织进行血管外植入具有手术操作简便、易于取出和补充移植物、降低重要器官损伤风险等优势^[46]。腹直肌前鞘下移植^[49]具有多种优势,包括炎症减轻、手术风险最小化以及更容易监测移植物功能。虽然肾包膜下移植在啮齿类、猪等模式动物中展现出更显著的血管化优势^[58,59],但从手术角度来看,人肾包膜下的微创移植手术较为困难,而且接受该手术的患者中,较多出现糖尿病肾病,使得该位点的移植效果较差,限制了其在临床中的广泛应用。

物理封装策略面临更根本的悖论:免疫隔离要求与代谢功能难以兼得。Encaptra®装置的ePTFE膜(孔径0.4 μm)虽有效阻隔淋巴细胞浸润^[47],但其造成的葡萄糖扩散延迟导致胰岛素分泌峰值滞后于血糖变化曲线。这一矛盾在海藻酸微胶囊改良方案中获部分突破——Vegas团队采用孔径梯度设计(表层0.4 μm/核心0.8 μm)使3例患者血糖达标时间提升>20%^[60],但离体实验证实该结构使氧扩散效率降低38%,当局部氧分压<5 mmHg时细胞凋亡率呈指数级增长,暴露封装技术无法规避氧胁迫极限。

细胞工程化改造直击PIOs移植后的生存危机。低氧预适应技术^[61]通过间歇性缺氧激活HIF-1α-PDK4轴,将细胞能量代谢从线粒体氧化转向糖酵解,使ATP生成量提高2.3倍并使凋亡率降低58%,本质是重建β细胞的代谢可塑性。而Allison的磁分选策略^[62]则通过EpCAM抗体靶向清除99.8%的未分化细胞,将胰岛素分泌纯度提升至92%,但付出18%功能性β细胞损失的代价。这两项技术揭示未来PIOs设计需平衡生存韧性与功能完整性——例如开发缺氧响应型纳米磁珠实现动态分选,或导入抗凋亡基因(如BCL2)补偿分选损伤。值得注意的是,所有进展均指向终极挑战:如何在免疫豁免前提下重建葡萄糖-胰岛素反馈的生理时间耦合性,这或将依赖仿生脉管系统(如3D打印内皮网络)与智能响应材料(葡萄糖敏感水凝胶)的融合创新。

4 PIOs治疗T1DM的临床转化与挑战

4.1 免疫排斥与封装技术的优化

尽管PIOs在功能上接近天然胰岛,但移植后仍需应对宿主免疫系统的攻击。微囊化技术通过生物相容性材料包裹PIOs形成物理屏障,允许葡萄糖、氧气等小分子自由扩散,同时阻断免疫细胞和抗体对移植物的破坏^[63]。目前常用的封装材料包括天然水凝胶(如海藻酸盐)和合成水凝胶(如聚乙二醇),但两者均存在局限性:天然材料生物相容性高但稳定性差,而合成材料机械性能优异却可能引发慢性炎症反应^[63]。

近年来的研究聚焦于复合材料的开发。例如,海藻酸盐与聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)的复合水凝胶在动物模型中展现出更低的免疫原性和更高的机械强度,其孔径可调控至10 nm以平衡营养交换与免疫隔离需求^[64]。此外,通过基因编辑技术敲除PIOs的MHC-I类分子或过表达PD-L1等免疫检查点蛋白,可进一步降低免疫排斥风险^[65]。然而,封装材料的长期稳定性仍是难题。动物实验显示,移植超过6个月后,微囊周围易形成纤维化包裹,导致移植物缺氧坏死。针对此问题,研究者提出通过局部递送抗纤维化因子(如雷帕霉素)或使用可降解材料(如聚乳酸-羟基乙酸共聚物)来改善微环境^[66]。

4.2 功能成熟与血管网络的构建

体外培养的PIOs常因分化不完全而表现出胰岛素分泌延迟或响应幅度不足,这种分泌功能障碍常源于旁分泌网络缺陷,尤其是δ细胞与α细胞的协调缺失。正常胰岛功能依赖多种细胞协同,如β细胞分泌胰岛素、α细胞分泌胰高血糖素、δ细胞分泌生长抑素,它们通过旁分泌调节维持血糖动态平衡。传统分化方案产生的PIOs中δ细胞占比不足5%(正常人胰岛中δ细胞通常占胰岛细胞的5%~10%),而α细胞比例则普遍升高至38%(正常人胰岛中α细胞通常占25%~50%,且存在个体差异^[67-69]),导致生长抑素对β细胞的脉冲抑制减弱,胰高血糖素对葡萄糖阈值的调节紊乱,最终使葡萄糖刺激胰岛素分泌幅度降低^[23,24,26,70]。近年来,胰岛细胞定向分化技术的突破为解决这一问题提供了新方向。如通过调控转录因子PAX6、ARX的时序表达,结合蛋白激酶C激活剂的筛选,能够成功将人多能干细胞经“前α细胞中间体”诱导为功能接近天然的α细胞^[71]。这一技术填补了PIOs中α细

胞的缺失, 纠正了单一 β 细胞移植可能引发的低血糖风险。

针对 δ 细胞缺失的挑战, 徐涛 / 刘会生团队通过激活 Notch 和 Wnt 信号通路, 模拟胚胎发育中的微环境, 实现了人 PSC 向 δ 细胞的高效诱导分化^[72]。体外诱导生成的 δ 细胞可稳定表达生长抑素, 并在共培养体系中通过旁分泌抑制 β 细胞的基础胰岛素分泌, 恢复葡萄糖刺激下的脉冲式分泌模式。在体外构建的三元细胞体系 ($\beta+\alpha+\delta$) 中, δ 细胞比例的优化 (如占比 5%~8%) 可使 PIOs 的胰岛素分泌幅度大大提升, 接近天然胰岛的动态调节能力^[73]。此外, 单细胞转录组分析显示, 三元细胞体系中细胞间的 Notch、Hedgehog 信号交互可促进 β 细胞成熟标志物 (如 MAFA、INS) 的表达, 同时抑制未成熟祖细胞标记 (如 PDX1)^[74], 为 PIOs 的功能优化提供了分子机制依据。

研究表明, 激活内质网未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 可显著提升 β 细胞的胰岛素合成能力^[75]。例如, 蘑菇来源的甘露半乳糖通过增强 UPR 信号通路, 使移植后的小鼠胰岛素分泌量提高 2 倍^[76]。此外, 三维培养体系中添加血管内皮生长因子或小分子 FTY720, 可促进移植体内血管生成, 缓解因缺氧导致的细胞凋亡^[77, 78]。

基于器官芯片的共培养技术为 PIOs 的功能成熟提供了新思路。例如, 将 PIOs 与内皮细胞共培养可模拟体内胰岛 - 血管交互作用, 使葡萄糖刺激的胰岛素分泌效率提升 40%^[79]。然而, 规模化生产中如何维持血管网络的结构完整性仍是挑战。3D 生物打印技术的引入为解决这一问题提供了可能: 通过逐层沉积含内皮细胞的生物墨水, 可构建具有分支血管的类器官结构, 其移植后存活率较传统方法提高 60%^[80]。

4.3 长期存活与安全性验证

PIOs 的长期存活依赖于移植部位的免疫豁免特性与微环境稳态。临床前研究表明, 大网膜和睾丸鞘膜下等部位因局部免疫抑制因子 (如 TGF- β) 的高表达, 可显著延长移植体存活时间^[53]。此外, 间充质干细胞的共移植通过旁分泌作用抑制 T 细胞活化, 并分泌促存活因子 (如 HGF、IL-10), 使小鼠模型中 PIOs 的功能维持时间从 30 天延长至 90 天^[81]。

安全性方面, 多能干细胞来源的 PIOs 存在致癌风险。首例临床试验显示, 通过化学重编程技术 (非病毒载体) 诱导患者自体 iPSC 分化的 β 细胞前体, 术后 1 年未检测到畸胎瘤形成, 证实了分化质

控的重要性^[49]。同时, CRISPR-Cas9 技术被用于敲除脂质磷酸酶 -2 (lipid phosphatase-2, LPP-2), 敲除 LPP-2 可显著下调 c-Myc 蛋白表达, 抑制癌细胞增殖和裸鼠移植瘤生长 (体积缩小 62%), 并诱导肿瘤细胞凋亡^[82]。虽然还没有相关研究应用于 PIOs, 但这可能是未来解决 PIOs 致癌风险的一个有力工具。

4.4 标准化生产与个体化治疗的平衡

PIOs 的大规模临床应用需解决细胞来源异质性与生产工艺标准化之间的矛盾。日本 RIKEN 研究所开发的自动化分化平台, 结合 AI 算法优化培养条件, 将 iPSC 向视网膜色素上皮细胞的分化效率提升至 95%, 且批次间差异小于 5%^[83], 这提示该平台或许可以用于 PIOs 的标准化生产过程, 以解决大规模生产 PIOs 时批次间的差异问题。然而, 患者特异性 iPSC 的定制化生产仍面临高成本问题 (单例治疗费用约 50 万美元)。通用型 PIOs (来源于 HLA 匹配的供体细胞) 的研发成为折中方案, 其通过基因编辑消除免疫原性相关位点, 已在灵长类模型中实现 6 个月无排斥存活^[84]。

4.5 面临的伦理、法律与监管问题

PIOs 移植治疗 T1DM 的伦理挑战涉及干细胞来源安全性的潜在风险。CiPSC 分化生成的胰岛细胞在临床试验中已显示出功能性治愈的潜力, 但长期致癌性仍需验证, 例如在北京大学邓宏魁团队的首例人体试验中, 患者移植后一年未检测到畸胎瘤, 但需更多数据支持^[49]。此外, ESC 因涉及胚胎伦理争议在部分国家受限, 而 CiPSC 的非基因组整合特性为解决伦理争议提供了新思路。异种移植虽可缓解供体短缺, 但跨物种病原体 (如猪内源性逆转录病毒) 传播风险仍需严格防控, 目前研究多聚焦于封装技术以隔离免疫反应, 如海藻酸盐-PEG 复合材料的应用可降低纤维化风险^[85]。

法律规范与责任界定需平衡供体权益与技术标准化。我国《人体器官移植条例》明确禁止器官商业化, 但异体干细胞来源的 PIOs 可能引发知识产权冲突, 例如 CRISPR-Cas9 技术的专利争议可能延缓临床转化^[86]。此外, 技术标准化不足导致不同机构的细胞分化效率差异, 若移植失败, 责任主体 (如医疗机构或材料供应商) 需明确。欧盟《先进治疗医学产品条例》的全周期监管模式可作为参考, 但其在干细胞治疗中的适用性仍需验证。

监管体系与政策挑战聚焦于临床试验审批与数据透明性。我国要求干细胞临床研究需通过国家备

案和伦理审查, CiPSC 移植试验即遵循此流程。国际协作方面, 封装材料需符合各国标准, 例如欧洲药品管理局强调生物相容性, 而美国 FDA 更关注长期稳定性, 标准差异可能阻碍技术推广。长期随访机制需完善以监测迟发性副作用, 尽管《人体器官移植条例》要求数据上报, 但在实际操作中仍存在缺失, 需结合单细胞测序等技术提升监控精度^[49]。

5 未来展望

PIOs 治疗 T1DM 虽展现出巨大潜力, 但其临床转化仍存在多项尚未解决的关键问题。首先, PIOs 的功能成熟度与天然胰岛相比仍有显著差距。尽管三维培养体系联合生长因子 (如 Activin A、FGF2) 可诱导多能干细胞分化为 β 样细胞, 但体外生成的 PIOs 常表现为胰岛素分泌量不足或葡萄糖响应延迟, 提示其表观遗传修饰与代谢通路尚未完全成熟^[87]。此外, 移植后因血管化不足导致移植植物缺氧坏死的问题仍未彻底解决, 目前研究多依赖血管内皮生长因子局部递送, 但长期应用可能诱发异常血管增生, 需探索更精准的促血管化策略^[65]。

其次, 免疫排斥与长期安全性问题亟待突破。尽管基因编辑技术 (如 CRISPR-Cas9) 通过敲除 MHC-I 类分子或过表达 PD-L1 可降低 PIOs 的免疫原性, 但在灵长类动物模型中仍观察到移植后 T 细胞介导的慢性排斥反应, 提示需进一步优化免疫调节方案^[88]。微囊化技术虽能物理隔离免疫攻击, 但现有材料 (如海藻酸盐-PEG 复合物) 的长期稳定性不足, 超过 6 个月后纤维化包裹发生率仍高达 30%, 需开发兼具机械强度与生物可降解性的新型封装材料^[89]。此外, 多能干细胞来源的 PIOs 仍存在致瘤风险, 尽管由 CiPSC 分化得到的 PIOs 在临床试验中未检测到畸胎瘤^[49], 但长期随访数据有限, 需建立终身监测体系并完善单细胞测序质控流程。

最后, 标准化生产与个体化治疗的平衡尚未实现。当前 PIOs 制备流程存在批次间异质性, 不同机构的细胞分化效率差异超过 20%, 严重影响疗效可重复性。通用型 PIOs 虽通过 HLA 配型与基因修饰降低免疫排斥, 但其规模化生产成本高昂 (单例费用约 50 万美元), 限制了中低收入国家的可及性。未来需结合人工智能优化分化参数, 并推动国际协作制定统一的生产与质控标准, 以加速技术普及。

[参 考 文 献]

- [1] Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10: 741-60
- [2] Ehehalt S, Dietz K, Willasch AM, et al. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatric Diabetes*, 2012, 13: 15-20
- [3] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1047-53
- [4] Green A, Hede SM, Patterson CC, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*, 2021, 64: 2741-50
- [5] Yang K, Yang X, Jin C, et al. Global burden of type 1 diabetes in adults aged 65 years and older, 1990-2019: population based study. *BMJ*, 2024, 385: e078432
- [6] Tomic D, Harding JL, Jenkins AJ, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus in older adults. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, 21: 92-104
- [7] Mahase E. Type 1 diabetes: global prevalence is set to double by 2040, study estimates. *BMJ*, 2022, 378: o2289
- [8] Guo SJ, Shao H. Growing global burden of type 1 diabetes needs multitiered precision public health interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10: 688-9
- [9] Bazile C, Abdel Malik MM, Acefi C, et al. TNF- α inhibitors for type 1 diabetes: exploring the path to a pivotal clinical trial. *Front Immunol*, 2024, 15: 1470677
- [10] Weiskorn J, Saboo B, Danne T. Current and future strategies in insulin development and treatment. *Horm Res Paediatr*, 2024, 98: 396-404
- [11] Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. New advances in type 1 diabetes. *BMJ*, 2024, 384: e075681
- [12] Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, et al. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med*, 2021, 19: 137
- [13] Boscarì F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with type 1 diabetes: pharmacological, technical advances and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22: 217-240
- [14] Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic β -cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9: 25-53
- [15] Mohammadi-Motlagh HR, Sadeghalvad M, Yavari N, et al. β cell and autophagy: what do we know? *Biomolecules*, 2023, 13: 649
- [16] Vegas AJ, Veisoh O, Gürtler M, et al. Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human stem cell-derived β cells in immune-competent mice. *Nature medicine*, 2016, 22: 306-11
- [17] Zhang X, Ma Z, Song E, et al. Islet organoid as a promising model for diabetes. *Protein Cell*, 2022, 13: 239-57
- [18] Singh A, Afshan N, Singh A, et al. Recent trends and advances in type 1 diabetes therapeutics: a comprehensive review. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102: 151329
- [19] McCarthy MM, Whittemore R, Gholson G, et al. Diabetes distress, depressive symptoms, and cardiovascular health

- in adults with type 1 diabetes. *Nurs Res*, 2019, 68: 445-52
- [20] Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, et al. Human pancreas development. *Development*, 2015, 142: 3126-37
- [21] D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 1392-401
- [22] Shi Y, Hou L, Tang F, et al. Inducing embryonic stem cells to differentiate into pancreatic beta cells by a novel three-step approach with activin A and all-trans retinoic acid. *Stem Cells*, 2005, 23: 656-62
- [23] Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro*. *Cell*, 2014, 159: 428-39
- [24] Rezanian A, Bruin JE, Arora P, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived *in vitro* from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 1121-33
- [25] Velazco-Cruz L, Song J, Maxwell KG, et al. Acquisition of dynamic function in human stem cell-derived β cells. *Stem Cell Rep*, 2019, 12: 351-65
- [26] Hogrebe NJ, Augsornworawat P, Maxwell KG, et al. Targeting the cytoskeleton to direct pancreatic differentiation of human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 460-70
- [27] Qiu T, Zhang J, Song J, et al. Arsenic inducible islet β -cell dysfunction and ferroptosis through m⁶A-YTHDF2-dependent CHAC1 enhancement. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 289: 117479
- [28] Brissova M, Fowler MJ, Nicholson WE, et al. Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53: 1087-97
- [29] Bosco D, Haeffliger JA, Meda P. Connexins: key mediators of endocrine function. *Physiol Rev*, 2011, 91: 1393-445
- [30] Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 2334-9
- [31] Adams MT, Blum B. Determinants and dynamics of pancreatic islet architecture. *Islets*, 2022, 14: 82-100
- [32] Tremmel DM, Sackett SD, Feeney AK, et al. A human pancreatic ECM hydrogel optimized for 3-D modeling of the islet microenvironment. *Sci Rep*, 2022, 12: 7188
- [33] Fang X, Zhang Y, Miao R, et al. Single-cell sequencing: a promising approach for uncovering the characteristic of pancreatic islet cells in type 2 diabetes. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116292
- [34] Tao T, Deng P, Wang Y, et al. Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: e2103495
- [35] Wang D, Wang J, Bai L, et al. Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident Procr⁺ progenitors. *Cell*, 2020, 180: 1198-211
- [36] Wang J, Wang D, Chen X, et al. Isolation of mouse pancreatic islet Procr⁺ progenitors and long-term expansion of islet organoids *in vitro*. *Nat Protoc*, 2022, 17: 1359-84
- [37] Wang D, Guo Y, Zhu J, et al. Hyaluronic acid methacrylate/pancreatic extracellular matrix as a potential 3D printing bioink for constructing islet organoids. *Acta Biomater*, 2023, 165: 86-101
- [38] Yoshihara E, O'Connor C, Gasser E, et al. Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes. *Nature*, 2020, 586: 606-11
- [39] Dadheech N, Bermúdez de León M, Czarnecka Z, et al. Scale up manufacturing approach for production of human induced pluripotent stem cell-derived islets using Vertical Wheel[®] bioreactors. *NPJ Regen Med*, 2025, 10: 24
- [40] Wang Y, McGarrigle J, Cook J, et al. The future of islet transplantation beyond the BLA approval: challenges and opportunities. *Front Transplant*, 2025, 4: 1522409
- [41] Yin J, Meng H, Lin J, et al. Pancreatic islet organoids-on-a-chip: how far have we gone? *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 308
- [42] Shahjalal HM, Abdal Dayem A, Lim KM, et al. Generation of pancreatic β cells for treatment of diabetes: advances and challenges. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 355
- [43] Yamanaka S, Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblast cultures. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2006, 51: 2346-51
- [44] Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, et al. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc*, 2007, 2: 3081-9
- [45] Nair GG, Liu JS, Russ HA, et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived β cells. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 263-274
- [46] Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Cell Stem Cell*, 2021, 28: 2047-61
- [47] Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Rep Med*, 2021, 2: 100466
- [48] Yamasaki M, Maki T, Mochida T, et al. Xenogenic engraftment of human-induced pluripotent stem cell-derived pancreatic islet cells in an immunosuppressive diabetic Göttingen mini-pig model. *Cell Transplant*, 2024, 33: 9636897241288932
- [49] 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. *Cell*, 2024, 187: 6152-64
- [50] Liuyang S, Wang G, Wang Y, et al. Highly efficient and rapid generation of human pluripotent stem cells by chemical reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 450-9
- [51] Wassmer CH, Lebreton F, Bellofatto K, et al. Bio-engineering of pre-vascularized islet organoids for the treatment of type 1 diabetes. *Transpl Int*, 2022, 35: 10214
- [52] Kinney SM, Ortaleza K, Vlahos AE, et al. Degradable

- methacrylic acid-based synthetic hydrogel for subcutaneous islet transplantation. *Biomaterials*, 2022, 281: 121342
- [53] Deng H, Zhang A, Pang DRR, et al. Bioengineered omental transplant site promotes pancreatic islet allografts survival in non-human primates. *Cell Rep Med*, 2023, 4: 100959
- [54] Niedźwiedzka-Rystwej P, Wołacewicz M, Cywoniuk P, et al. Crosstalk between immunity system cells and pancreas. Transformation of stem cells used in the 3D bioprinting process as a personalized treatment method for type 1 diabetes. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2020, 68: 13
- [55] Allen GM, Frankel NW, Reddy NR, et al. Synthetic cytokine circuits that drive T cells into immune-excluded tumors. *Science*, 2022, 378: eaba1624
- [56] Hu X, Gattis C, Olroyd AG, et al. Human hypimmune primary pancreatic islets avoid rejection and autoimmunity and alleviate diabetes in allogeneic humanized mice. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eadg5794
- [57] Cho EY, Ryu JY, Lee HAR, et al. Lecithin nano-liposomal particle as a CRISPR/Cas9 complex delivery system for treating type 2 diabetes. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17: 19
- [58] Sakata N, Yoshimatsu G, Kawakami R, et al. The porcine islet-derived organoid showed the characteristics as pancreatic duct. *Sci Rep*, 2024, 14: 6401
- [59] Yabe SG, Fukuda S, Takeda F, et al. Efficient generation of functional pancreatic β -cells from human induced pluripotent stem cells. *J Diabetes*, 2017, 9: 168-79
- [60] Keymeulen B, De Groot K, Jacobs-Tulleneers-Thevisen D, et al. Encapsulated stem cell-derived β cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes. *Nat Biotechnol*, 2024, 42: 1507-14
- [61] Wang X, Brielle S, Kenty-Ryu J, et al. Improving cellular fitness of human stem cell-derived islets under hypoxia. *Nat Commun*, 2025, 16: 4787
- [62] Kelley AB, Shunkarova M, Maestas MM, et al. Controlling human stem cell-derived islet composition using magnetic sorting. *Biotechnol Bioeng*, 2025, 112: 2206-17
- [63] Wu S, Wang L, Fang Y, et al. Advances in encapsulation and delivery strategies for islet transplantation. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10: e2100965
- [64] Yang J, Yan Y, Yin X, et al. Bioengineering and vascularization strategies for islet organoids: advancing toward diabetes therapy. *Metabolism*, 2024, 152: 155786
- [65] Lei Y, Wolf-van Buerck L, Honarpisheh M, et al. Neonatal islets from human PD-L1 transgenic pigs reduce immune cell activation and cellular rejection in humanized nonobese diabetic-scid IL2 γ^{null} mice. *Am J Transplant*, 2024, 24: 20-9
- [66] Tian J, Fu D, Liu Y, et al. Rectifying disorder of extracellular matrix to suppress urethral stricture by protein nanofilm-controlled drug delivery from urinary catheter. *Nat Commun*, 2023, 14: 2816
- [67] Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 142-58
- [68] Noguchi GM, Huising MO. Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release. *Nat Metab*, 2019, 1: 1189-201
- [69] Wang YJ, Golson ML, Schug J, et al. Single-cell mass cytometry analysis of the human endocrine pancreas. *Cell Metab*, 2016, 24: 616-26
- [70] Veres A, Faust AL, Bushnell HL, et al. Charting cellular identity during human *in vitro* β -cell differentiation. *Nature*, 2019, 569: 368-73
- [71] Peterson QP, Veres A, Chen L, et al. A method for the generation of human stem cell-derived alpha cells. *Nat Commun*, 2020, 11: 2241
- [72] Chen L, Wang N, Zhang T, et al. Directed differentiation of pancreatic δ cells from human pluripotent stem cells. *Nat Commun*, 2024, 15: 6344
- [73] Huising MO, van der Meulen T, Huang JL, et al. The difference δ -cells make in glucose control. *Physiology (Bethesda)*, 2018, 33: 403-11
- [74] Augsornworawat P, Hogrebe NJ, Ishahak M, et al. Single-nucleus multi-omics of human stem cell-derived islets identifies deficiencies in lineage specification. *Nat Cell Biol*, 2023, 25: 904-16
- [75] Hassler JR, Scheuner DL, Wang S, et al. The IRE1 α /XBP1s pathway is essential for the glucose response and protection of β cells. *PLoS Biol*, 2015, 13: e1002277
- [76] Liu T, Chen S, Qu YH, et al. Mannogalactoglucan from mushrooms protects pancreatic islets via restoring UPR and promotes insulin secretion in T1DM mice. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 13: 1390-401
- [77] Bai Y, Bai L, Zhou J, et al. Sequential delivery of VEGF, FGF-2 and PDGF from the polymeric system enhance HUVECs angiogenesis *in vitro* and CAM angiogenesis. *Cell Immunol*, 2018, 323: 19-32
- [78] Yi Y, Hu WJ, Zhao CR, et al. The protective role of FTY720 in promoting survival of allograft fat in mice. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38: 889-96
- [79] Li G, Craig-Schapiro R, Redmond D, et al. Vascularization of human islets by adaptable endothelium for durable and functional subcutaneous engraftment. *Sci Adv*, 2025, 11: eadq5302
- [80] Fang Y, Guo Y, Wu B, et al. Expanding embedded 3D bioprinting capability for engineering complex organs with freeform vascular networks. *Adv Mater*, 2023, 35: e2205082
- [81] Gooch AM, Chowdhury SS, Zhang PM, et al. Significant expansion of the donor pool achieved by utilizing islets of variable quality in the production of allogeneic "Neo-Islets", 3-D organoids of mesenchymal stromal and islet cells, a novel immune-isolating biotherapy for type 1 diabetes. *PLoS One*, 2023, 18: e0290460
- [82] Tang X, Cromwell CR, Liu R, et al. Lipid phosphate phosphatase-2 promotes tumor growth through increased c-Myc expression. *Theranostics*, 2022, 12: 5675-90
- [83] Kanda GN, Tsuzuki T, Terada M, et al. Robotic search for optimal cell culture in regenerative medicine. *Elife*, 2022, 11: e77007
- [84] Oppler SH, Hocum Stone LL, Leishman DJ, et al. A bioengineered artificial interstitium supports long-term

- islet xenograft survival in nonhuman primates without immunosuppression. *Sci Adv*, 2024, 10: eadi4919
- [85] Zhang Q, Gonelle-Gispert C, Li Y, et al. Islet encapsulation: new developments for the treatment of type 1 diabetes. *Front Immunol*, 2022, 13: 869984
- [86] Cai EP, Ishikawa Y, Zhang W, et al. Genome-scale *in vivo* CRISPR screen identifies RNLS as a target for β cell protection in type 1 diabetes. *Nat Metab*, 2020, 2: 934-45
- [87] Bealer E, Crumley K, Clough D, et al. Extrahepatic transplantation of 3D cultured stem cell-derived islet organoids on microporous scaffolds. *Biomater Sci*, 2023, 11: 3645-55
- [88] Sintov E, Nikolskiy I, Barrera V, et al. Whole-genome CRISPR screening identifies genetic manipulations to reduce immune rejection of stem cell-derived islets. *Stem Cell Rep*, 2022, 17: 1976-90
- [89] Verheyen CA, Morales L, Sussman J, et al. Characterization of polyethylene glycol-reinforced alginate microcapsules for mechanically stable cell immunoisolation. *Macromol Mater Eng*, 2019, 304: 1800679