胰岛细胞环路

林婧宇, 程杰, 王进, 于晓*

山东大学基础医学院生理与病理生理学系, 济南 250012

* 联系人, E-mail: yuxiao@sdu.edu.cn

收稿日期: 2018-09-06; 接受日期: 2018-10-30; 网络版发表日期: 2018-11-15

摘要 胰岛由分泌胰岛素的 β 细胞、分泌胰高血糖素的 α 细胞以及分泌生长抑素的 δ 细胞等多种细胞组成, 其组织内的细胞环路对胰岛稳态和血糖维持有重要的调控作用, 是目前胰岛功能和糖尿病研究的热点. 最近的研究表明, α - β 细胞对话对胰岛环路的建立以及正常 β 细胞的功能的发挥起着重要的调节作用, 而且无论是 β - δ 环路功能障碍, 还是 δ - β 环路的过度激活, 都会导致胰岛稳态的破坏和血糖紊乱. 这些研究为胰岛环路如何调节胰岛稳态和血糖水平提供了初步的线索, 但更全面详细的研究尚未充分开展. 因此, 深入阐明胰岛环路的构成与功能, 及其如何在生理和病理过程中发挥作用, 不仅可以更好地理解胰岛如何作为一个组织在血糖代谢中维持自身稳态并发挥其功能, 也可为通过调节和塑造胰岛环路, 开发新型的糖尿病防治策略奠定基础.

关键词 胰岛细胞环路, α 细胞, β 细胞, δ 细胞, 胰岛稳态, 糖代谢

胰岛作为体内唯一分泌胰岛素的组织, 与糖尿病的发生发展密切相关. 长期以来, 胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗被认为是糖尿病发生的重要机制. 因此, 针对分泌胰岛素的胰岛 β 细胞的研究长期以来受到人们的广泛关注. 已有研究表明, 人的胰岛 β 细胞约占胰岛总量的70%^[1]. 在正常生理过程中, 血糖升高会诱导 β 细胞分泌胰岛素来降低血糖. 胰岛中所占比例为第二位的细胞为 α 细胞, 约占胰岛细胞总数的20%. 当血糖降低时, α 细胞分泌胰高血糖素, 通过内分泌作用在肝脏等组织促进血糖的升高. 目前已知, 胰岛素是体内唯一直接降糖的激素, 而胰高血糖素与糖皮质激素、生长激素、肾上腺素、去甲肾上腺素等激素或神经递质都有促进血糖升高的作用, 共同调控血糖稳态. 胰岛中第三种主要类型细胞是胰岛 δ 细胞, 最近国际上以及本实验室的研究表明, 分泌生长抑素的胰岛 δ 细胞通过胰

岛内的旁分泌作用调控血糖稳态^[2~5].

同一个胰岛细胞团中 α , β , δ 等不同种类的细胞之间, 或者 β 细胞之间通过旁分泌等形式相互对话, 构成胰岛细胞的信号转导环路, 使胰岛可以作为一个整体来面对复杂的生理和病理生理刺激, 来调节其分泌胰岛素和胰高血糖素等功能, 从而适应复杂的环境变化. 除胰岛内不同内分泌细胞之间的相互对话外, 胰岛细胞环路还受到交感神经或副交感神经支配, 从而响应神经环路, 来精细调控胰岛的功能^[6,7]. 胰岛在发育的不同阶段和糖尿病的发生发展过程中, 细胞环路会发生变化. 近年来, 胰岛细胞环路如何维持胰岛稳态, 以及胰岛细胞环路与糖尿病发生发展的相关性是糖尿病领域研究的热点和难点. 本文结合本实验室最近的相关研究, 对近期关于胰岛细胞环路的研究进展进行介绍.

引用格式: 林婧宇, 程杰, 王进, 等. 胰岛细胞环路. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1180–1186

Lin J Y, Cheng J, Wang J, et al. Article title (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1180–1186, doi: 10.1360/N052018-00163

1 胰岛 α - β 细胞环路

作为胰岛中最多的两类细胞, α 细胞分泌的胰高血糖素和 β 细胞分泌的胰岛素在血糖调节中发挥拮抗作用. 在相互调节方面, 胰岛 α 细胞分泌的胰高血糖素在一定程度上刺激胰岛 β 细胞的增殖, 增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌. 反过来, 胰岛 β 细胞分泌的胰岛素、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和锌离子均对 α 细胞分泌起到抑制作用, 使 β 细胞分泌的胰岛素更有效地发挥降糖作用(图1A)^[8-10]. 同时, 血糖水平是调控胰岛 α - β 细胞环路的重要因素. 在生理状态下, 低血糖时 α 细胞分泌胰高血糖素, 促进血糖升高, 同时促进 β 细胞的分泌胰岛素功能. 高血糖时 β 细胞分泌胰岛素, 使血糖降低, 同时抑制 α 细胞分泌胰高血糖素的功能(图1B).

1.1 胰岛 α 细胞对话 β 细胞

胰岛 α 细胞和 β 细胞具有同源性, 都是从胰岛前体细胞发育而来. 目前的研究显示, 未成熟的 β 细胞对葡萄糖的响应较差, 胰岛素基础分泌量相对较高, 胰岛 α - β 细胞间的环路并未完全建立^[11,12]. 大麻素类小分子在胰岛细胞分布以及胰岛环路建立的过程中发挥了重要的作用. 例如, α 细胞和 β 细胞都能产生内源性大麻素(anandamide, AEA), 可以激活相邻细胞的膜上瞬时受体电位香草酸亚型1通道(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1), 引起 α 和 β 细胞的增殖; 同时 α 细胞还产生2-花生酰基甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG), 作用于相邻 β 细胞的大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1R), 调节其迁移过程, 决定胰岛的结构, 最终促进胰岛环路的形成^[13]. 还有研究发现, 胰高血糖素在 β 细胞的分化、增殖中发挥了重要的作用. 胰高血糖素的前体胰高血糖素原1-61(proglucagon 1-61)也调控胰岛素的分泌^[14]. 这些结果都表明, 在发育过程和正常生理状态下, 胰岛 α 细胞通过旁分泌对胰岛环路的建立和稳定发挥了至关重要的作用(图1A). 值得注意的是, 在糖尿病发展过程中, 尤其是1型糖尿病病人的胰岛 β 细胞被自身免疫攻击后数目减少, 胰岛 α 细胞增殖明显^[15,16]; 但是这些新增殖的 α 细胞并不具有正常的分泌胰高血糖素的功能, 因此对于重建胰岛 α - β 细胞环路没有作用^[17]. 因此, 如何恢复糖尿病病人中胰岛 α - β 细胞环路的正常功能, 对于能否控制或者逆转糖尿病的病程至关重要.

1.2 胰岛 β 细胞对话 α 细胞

在胰岛 β 细胞与 α 细胞的对话中, β 细胞分泌胰岛素抑制 α 细胞分泌胰高血糖素, 这样胰岛素能够更有效地降低血糖. 值得注意的是, 在胰岛素抵抗中, 胰岛素对胰岛 α 细胞的抑制作用不明显, 使体内同时存在较高水平的胰高血糖素和胰岛素, 使血糖稳态发生紊乱^[18]. 胰岛 β 细胞分泌的GABA和锌离子也能抑制 α 细胞功能. 但是最近的研究表明, 长时间GABA刺激能使 α 细胞向 β 细胞转分化并促进胰岛 β 细胞新生, 改善糖代谢, 对胰岛稳态起到非常重要的维持作用^[19]. 因此在 α 细胞与 β 细胞环路中, 两种细胞分泌的物质, 分泌的时间和分泌量, 以及两种细胞在胰岛中的位置对胰岛稳态和血糖稳态起到非常重要的作用.

1.3 神经递质与激素对胰岛 α - β 细胞环路的调控

交感神经主要释放去甲肾上腺素, 而肾上腺分泌大量的肾上腺素, 二者对胰岛功能有重要的调节作用, 它们共同调节 α 和 β 细胞间的对话. 它们通过 β -肾上腺素能受体促进 α 细胞分泌^[20], 同时通过 α 2A-肾上腺素能受体抑制 β 细胞分泌^[21]; 二者的协同作用促进血糖的升高(图1F). 研究表明, 2型糖尿病病人的 β 细胞中 α 2A-肾上腺素能受体表达增加, 进一步抑制胰岛素分泌^[22]. 但是近期的研究却发现低浓度的肾上腺素或者 α 细胞上 β -肾上腺素能受体表达减少, α 细胞的分泌功能会受到抑制, 将造成糖尿病病人的持续低血糖^[23]. 因此在生理状态下, 肾上腺素能系统调控 α - β 细胞对话从而促进 α 细胞功能, 抑制 β 细胞功能; 而在糖尿病状态下, α 细胞和 β 细胞的功能都被抑制.

副交感神经主要分泌乙酰胆碱, 对胰岛功能也有重要的调控作用. 目前研究表明, 乙酰胆碱对不同种属的 α 细胞作用不同, 但是能直接诱导胰岛 β 细胞的分泌, 进而抑制 α 细胞. 在人的进食过程中, 血糖没有升高之前, 乙酰胆碱对于胰岛 β - α 细胞环路的作用对于后续的血糖调节至关重要. 例如, 如果使用N2-乙酰胆碱受体阻断剂咪唑吩, 人进食后5 min左右, 其胰岛素分泌下降, 并且30 min到1 h的血糖比对照组高^[24]. 近期的研究还发现, 人的 α 细胞也能分泌乙酰胆碱, 直接与 β 细胞对话^[25].

除神经递质外, 血液中由其他组织分泌的激素对胰岛环路也有重要的调控作用^[26,27]. 例如, 胃肠激素

图1 胰岛细胞环路及调控机制

A: 胰岛 α 细胞分泌乙酰胆碱(acetylcholine, ACH)、内源性大麻素(AEA)、胰高血糖素原1-61(proglucagon 1-61)和胰高血糖素(glucagon); 胰岛 β 细胞分泌胰岛素(insulin)、 γ -氨基丁酸(GABA)和内源性大麻素。B: 胰岛在葡萄糖(glucose)刺激下, 胰高血糖素、生长抑素(somatostatin, SST)和胰岛素的分泌变化。C: 胰岛 β 细胞分泌尿皮质素3(urocortin-3, UCN3)促进胰岛 δ 细胞功能; 胰岛 δ 细胞分泌生长抑素和未确定激素(factor X)。D: 胰岛 δ 细胞中CRL4B/PRC2复合体通过 δ 细胞特异性转录因子造血表达同源异型盒(HHEX), 定位于电压依赖型L型钙通道 α 1C亚基(Cav1.2)和腺苷酸环化酶6(Adcy6)的启动子区域, 抑制Cav1.2和AC6的转录, 进而抑制生长抑素分泌; 而UCN3通过抑制CRL4B/PRC2复合物中Cul4B和EZH2的表达, 适应性增强 δ 细胞分泌, 进一步抑制胰岛 β 细胞功能。组蛋白赖氨酸N-甲基转移酶EZH2损伤DNA结合蛋白1(DNA damage-binding protein 1, DDB1)。E: 胰岛 α - β - δ 细胞环路形成负反馈环路。F: 肾上腺素(epinephrine, Epi)通过 β 肾上腺素能受体(beta-adrenergic receptors, β -AR)促进 α 和 δ 细胞功能, α_{2A} 肾上腺素能受体(alpha2A-adrenergic receptors, α_{2A} AR)抑制 β 细胞功能。

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)对胰岛 α - β 细胞环路有重要的调控作用, 它抑制 α 细胞分泌, 增强高糖诱导的胰岛素分泌, 总的来说, 促进 β 细胞功能^[20], 抑制 α 细胞功能^[27]。目前, 许多GLP-1受体的激动剂都是治疗糖尿病的一线药物。

2 胰岛 β - δ 细胞环路

在胰岛中, 除了 α 细胞和 β 细胞之间的对话外, δ 细胞也直接与 α 细胞和 β 细胞对话, 调节着胰岛细胞稳态

和血糖稳态。由于胰岛 δ 细胞分泌的生长抑素作用于靶细胞上的生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTTR), 通过Gi信号途径抑制靶细胞的激素分泌, 因此我们和国际上的一些同行认为, δ 细胞可能类似于中枢神经系统的抑制性中间神经元, 在胰岛局部发挥作用。

2.1 胰岛 δ 与 β 细胞对话

胰岛 δ 细胞和 β 细胞一样, 葡萄糖和氨基酸等代谢产物可以诱导其分泌相应的激素(图1B)。葡萄糖浓度升高时, δ 细胞分泌生长抑素, β 细胞分泌胰岛素, 同时

生长抑素通过 β 细胞的生长抑素受体抑制胰岛素的分泌(图1C)。目前认为, δ 细胞分泌的生长抑素主要作用于 β 细胞上的SSTR5,在胰岛素分泌过程中起到抑制作用。但是长期以来,对于胰岛 δ 细胞和 β 细胞对话的精确机制,以及 δ - β 细胞环路对胰岛稳态的调节作用一直缺乏深入的研究。部分原因是由于,尽管生长抑素基因敲除的小鼠胰岛素和胰高血糖素的分泌会升高,但是这些小鼠(*Mus musculus*)的生长发育、胰岛的结构以及糖代谢均表现正常,所以胰岛 δ 细胞在胰岛细胞环路和血糖稳态中的作用一直被人们低估。

值得注意的是,在先天性高胰岛素血症(congenital hyperinsulinism, CHI)患者胰岛中,人们发现胰岛 β 细胞与 δ 细胞的比例高于正常,导致婴儿时期的胰岛素分泌过多和持续性的低血糖^[28-30]。与此现象密切相关的是,我们最近将小鼠中表达生长抑素的细胞敲除后,新生小鼠胰岛 β 细胞的数目增加,胰岛素的合成和分泌增强,血糖降低,最后导致围产期小鼠死亡。如果对这些新生鼠补充葡萄糖,能显著延长新生小鼠的生存期。进一步研究表明,胰岛 δ 细胞除了分泌生长抑素外^[5],仍分泌其他激素防止胰岛素分泌过多,导致低血糖。我们这一部分研究结果说明了胰岛 δ 细胞功能的重要性。

另一方面,在胰岛 β 细胞对 δ 细胞的对话中, β 细胞分泌的激素包括胰岛素、尿皮质素3(UCN3)和GABA;其相应的受体在胰岛 δ 细胞上均有表达。最近的研究还表明,胰岛 β 细胞和 δ 细胞之间存在缝隙连接(gap junction),传递从 β 细胞到 δ 细胞的兴奋性^[31]。因此胰岛 β 细胞对 δ 细胞的调控作用最近被人们广泛关注。

胰岛素对于 δ 细胞的作用在不同实验条件下结果不同。通过灌流胰岛素抗体^[32]发现胰岛生长抑素的释放量增加20倍,但是直接给予胰岛素刺激发现既有增强生长抑素分泌的现象,也有对生长抑素分泌具有抑制作用或者没有影响的现象^[33-35];而长时间24 h的胰岛素刺激导致胰岛 δ 细胞分泌功能下降(未发表数据)。尿皮质素3是一种压力激素,在成熟的胰岛 β 细胞中表达,随着胰岛素的分泌而释放到细胞间隙中作用于 δ 细胞^[31]。最近的研究表明,糖尿病病人的尿皮质素3含量明显减少,而尿皮质素3敲除的小鼠会导致糖代谢异常。

本实验室近期发现短期的尿皮质素3刺激能够促进生长抑素分泌,同时4个小时以上的尿皮质素3刺激通过降低CRL4B/PRC2转录抑制复合物中的关键蛋白Cul4B和EZH2的表达,使胰岛 δ 细胞中的钙离子通道

Cav1.2和腺苷酸环化酶AC6的表达增加,增强 δ 细胞的分泌功能,使胰岛 δ - β 细胞环路受到适应性调节。进一步将Cul4B在胰岛 δ 细胞中敲除,能显著抑制胰岛素的正常分泌功能,破坏胰岛和血糖稳态(图1D)^[4]。研究表明,胰岛 δ - β 环路的缺失或者过度激活都会导致胰岛功能的紊乱,充分说明了胰岛 δ - β 环路在胰岛稳态和血糖稳态调节中的重要性。

总的来说,胰岛 δ - β 细胞环路是一个负反馈环路, β 细胞分泌的激素一般情况下使 δ 细胞分泌增强,而 δ 细胞分泌的激素反过来抑制 β 细胞分泌功能。

2.2 胰岛 δ - β 细胞环路的调节

神经系统和多种激素对胰岛 δ - β 环路具有调节作用,但相关研究仍然较少。我们最近的研究表明, β 肾上腺素受体在胰岛 δ 细胞中表达,促进 δ 细胞中生长抑素的合成与分泌,促进 δ 细胞对 β 细胞的抑制作用(图1F)。肾上腺素激活胰岛中的 β 1/2-肾上腺素受体后,会通过Gs-PKA-CREB以及 β -arrestin-1-ERK-Pax6信号通路促进生长抑素的合成,对胰岛稳态有重要的调节作用^[2]。

乙酰胆碱对胰岛 δ - β 细胞环路的调节较复杂。在小鼠和大鼠(*Rattus norvegicus*)胰岛中,乙酰胆碱作用于胰岛 δ 细胞的M3和M4型乙酰胆碱受体,其中M3型受体激活Gq信号途径,促进生长抑素的分泌,而M4型受体激活Gi信号途径,抑制生长抑素的分泌;但是作用于胰岛 β 细胞的M3和M5型乙酰胆碱受体都促进胰岛素的分泌^[36]。而在人的胰岛中,乙酰胆碱作用于 δ 细胞上的M1受体和 β 细胞上的M3和M5乙酰胆碱受体,同时刺激生长抑素和胰岛素的产生^[25,37],但是对胰岛 δ - β 细胞环路和血糖稳态的调节还需要进一步探索。

3 胰岛 α - δ 细胞环路

胰岛 α 细胞和 δ 细胞之间的对话研究较少,但是研究胰岛 α 细胞如何被 δ 细胞调控对理解血糖稳态至关重要。糖尿病病人在低血糖时,胰高血糖素分泌受损,通过使用生长抑素拮抗剂可以改善低血糖时的胰高血糖素分泌不足的现象,暗示糖尿病病人低血糖时胰岛 δ 细胞分泌功能过强,并且通过旁分泌作用于 α 细胞^[38](图1E)。生长抑素作用于胰岛 α 细胞生长抑素受体SSTR,进而通过Gi抑制腺苷酸环化酶活性,降低cAMP水平,

抑制胰高血糖素分泌; 同时抑制电压门控性 Ca^{2+} 通道, 激活G蛋白偶联调节的内向整流 K^{+} 通道, 从而抑制 α 细胞的电生理活动^[39]。此外, 还有研究报道, β 细胞首先与 δ 细胞对话, 接着 δ 细胞抑制 α 细胞功能。通过光遗传学方法特异性光刺激 β 细胞, 从而激活与 β 细胞缝隙连接偶联的 δ 细胞产生电活动, 分泌生长抑素, 然后通过旁分泌方式作用于 α 细胞上, 抑制胰高血糖素的分泌。这种缝隙连接/旁分泌的方式约占高糖抑制胰高血糖素分泌总体效果的23%^[31]。胰岛 δ 细胞同时还调控胰岛 α 细胞的增殖和胰高血糖素的合成。本实验室的近期工作表明, 胰岛 δ 细胞敲除的新生小鼠胰岛中 α 细胞增多, 胰高血糖素合成增加, 但是血浆中胰高血糖素的水平并没有升高, 而血浆中胰岛素的水平明显增加^[5]。这些研究说明胰岛 δ 细胞调控 α 细胞的方式多样, 在不同发育时期, 不同血糖浓度下调控方式不同, 但具体调控机制仍有待研究。

另一方面, 胰岛 α 细胞如何调控胰岛 δ 细胞目前知之甚少。胰高血糖素可以作用于 δ 细胞膜上受体, 导致胞内cAMP增加, 增强钙诱发的钙释放(calcium-in-

duced calcium release, CICR), 触发生长抑素的释放^[40]。但是, δ 细胞膜上的胰高血糖素受体表达较少, 在生理状态及疾病状态下胰岛 α 细胞如何与 δ 细胞进行对话仍不清楚。

4 展望

胰岛由多种细胞组成, 除了人们研究较多的胰岛 β 细胞和 α 细胞外, 胰岛 δ 细胞、 ϵ 细胞和PP细胞也逐渐引起人们的兴趣。胰岛内不同细胞之间的对话构成了胰岛环路, 对胰岛稳态的维持和正常血糖的调节发挥重要作用。然而, 由于胰岛 δ 细胞、 ϵ 细胞和PP细胞数目较少, 其相关研究相对较少, 是目前胰岛功能研究的热点和难点。应用特异的细胞标记技术, 我们和国内外同行在胰岛环路的研究中取得了初步的进展, 尤其是较深入地了解了胰岛 δ 细胞与 β 细胞之间的对话。希望将来可以通过更深入地对胰岛环路的研究, 更好地阐明胰岛环路在胰岛功能和稳态中的调节作用, 并以此为基础, 发展出防治糖尿病的新策略。

参考文献

- 1 Cabrera O, Berman D M, Kenyon N S, et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 2334–2339
- 2 Andersen M K, Sterner M, Forsén T, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*, 2014, 57: 1859–1868
- 3 van der Meulen T, Donaldson C J, Cáceres E, et al. Urocortin3 mediates somatostatin-dependent negative feedback control of insulin secretion. *Nat Med*, 2015, 21: 769–776
- 4 Li Q, Cui M, Yang F, et al. A cullin 4B-RING E3 ligase complex fine-tunes pancreatic δ cell paracrine interactions. *J Clin Invest*, 2017, 127: 2631–2646
- 5 Li N, Yang Z, Li Q, et al. Ablation of somatostatin cells leads to impaired pancreatic islet function and neonatal death in rodents. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 682
- 6 Borden P, Houtz J, Leach S D, et al. Sympathetic innervation during development is necessary for pancreatic islet architecture and functional maturation. *Cell Rep*, 2013, 4: 287–301
- 7 Perry R J, Peng L, Barry N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 2016, 534: 213–217
- 8 Braun M, Ramracheya R, Bengtsson M, et al. γ -Aminobutyric acid (GABA) is an autocrine excitatory transmitter in human pancreatic β -cells. *Diabetes*, 2010, 59: 1694–1701
- 9 Gyulkhandanyan A V, Lu H, Lee S C, et al. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn^{2+} in pancreatic α -Cells. *J Biol Chem*, 2008, 283: 10184–10197
- 10 Slepchenko K G, Daniels N A, Guo A, et al. Autocrine effect of Zn^{2+} on the glucose-stimulated insulin secretion. *Endocrine*, 2015, 50: 110–122
- 11 Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al. *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells. *Nature*, 2008, 455: 627–632
- 12 van der Meulen T, Mawla A M, DiGrucio M R, et al. Virgin beta cells persist throughout life at a neogenic niche within pancreatic islets. *Cell*

- Metab*, 2017, 25: 911–926.e6
- 13 Malenczyk K, Keimpema E, Piscitelli F, et al. Fetal endocannabinoids orchestrate the organization of pancreatic islet microarchitecture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: E6185–E6194
 - 14 Wewer Albrechtsen N J, Kuhre R E, Hornburg D, et al. Circulating glucagon 1-61 regulates blood glucose by increasing insulin secretion and hepatic glucose production. *Cell Rep*, 2017, 21: 1452–1460
 - 15 Lam C J, Cox A R, Jacobson D R, et al. Highly proliferative α -cell related islet endocrine cells in human pancreata. *Diabetes*, 2018, 67: 674–686
 - 16 Willcox A, Richardson S J, Bone A J, et al. Evidence of increased islet cell proliferation in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2010, 53: 2020–2028
 - 17 Ye L, Robertson M A, Hesselton D, et al. Glucagon is essential for alpha cell transdifferentiation and beta cell neogenesis. *Development*, 2015, 142: 1407–1417
 - 18 Kawamori D, Kurpad A J, Hu J, et al. Insulin signaling in α cells modulates glucagon secretion *in vivo*. *Cell Metab*, 2009, 9: 350–361
 - 19 Rutter G A. GABA signaling: a route to new pancreatic β cells. *Cell Res*, 2017, 27: 309–310
 - 20 De Marinis Y Z, Salehi A, Ward C E, et al. GLP-1 inhibits and adrenaline stimulates glucagon release by differential modulation of *N*- and *L*-type Ca^{2+} channel-dependent exocytosis. *Cell Metab*, 2010, 11: 543–553
 - 21 Lehner Z, Stadlbauer K, Adorjan I, et al. Mechanisms of antihyperglycaemic action of efaroxan in mice: time for reappraisal of α_{2A} -adrenergic antagonism in the treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*, 2012, 55: 3071–3082
 - 22 Rosengren A H, Jokubka R, Tojjar D, et al. Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. *Science*, 2010, 327: 217–220
 - 23 Cryer P E. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, 45: 937–948
 - 24 Ahren B, Holst J J. The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and noncholinergic mechanisms and is important for postprandial glycemia. *Diabetes*, 2001, 50: 1030–1038
 - 25 Rodriguez-Diaz R, Dando R, Jacques-Silva M C, et al. Alpha cells secrete acetylcholine as a non-neuronal paracrine signal priming beta cell function in humans. *Nat Med*, 2011, 17: 888–892
 - 26 Ning S, Zheng W, Su J, et al. Different downstream signalling of CCK_1 receptors regulates distinct functions of CCK in pancreatic beta cells. *Br J Pharmacol*, 2015, 172: 5050–5067
 - 27 Andersen A, Lund A, Knop F K, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 390–403
 - 28 Stanley C A. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 815–826
 - 29 Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 3785–3793
 - 30 Rahier J, Fält K, Müntefering H, et al. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia*, 1984, 26: 282–289
 - 31 Briant L J B, Reinbothe T M, Spiliotis I, et al. δ -cells and β -cells are electrically coupled and regulate α -cell activity via somatostatin. *J Physiol*, 2018, 596: 197–215
 - 32 Samols E, Stagner J I, Ewart R B, et al. The order of islet microvascular cellular perfusion is B—A—D in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*, 1988, 82: 350–353
 - 33 Hauge-Evans A C, Anderson R L, Persaud S J, et al. Delta cell secretory responses to insulin secretagogues are not mediated indirectly by insulin. *Diabetologia*, 2012, 55: 1995–2004
 - 34 Gerber P P G, Trimble E R, Wollheim C B, et al. Effect of insulin on glucose- and arginine-stimulated somatostatin secretion from the isolated perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 1981, 109: 279–283
 - 35 Honey R N, Fallon M B, Weir G C. Effects of exogenous insulin, glucagon, and somatostatin on islet hormone secretion in the perfused chicken pancreas. *Metabolism*, 1980, 29: 1242–1246
 - 36 Hauge-Evans A C, Reers C, Kerby A, et al. Effect of hyperglycaemia on muscarinic M3 receptor expression and secretory sensitivity to cholinergic receptor activation in islets. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 947–956
 - 37 Molina J, Rodriguez-Diaz R, Fachado A, et al. Control of insulin secretion by cholinergic signaling in the human pancreatic islet. *Diabetes*, 2014, 63: 2714–2726
 - 38 Rorsman P, Huising M O. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 404–414

- 39 Cheng-Xue R, Gómez-Ruiz A, Antoine N, et al. Tolbutamide controls glucagon release from mouse islets differently than glucose: involvement of KATP channels from both α -Cells and δ -Cells. *Diabetes*, 2013, 62: 1612–1622
- 40 Zhang Q, Bengtsson M, Partridge C, et al. R-type Ca^{2+} -channel-evoked CICR regulates glucose-induced somatostatin secretion. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 453–460

Islet cell circuit

LIN JingYu, CHENG Jie, WANG Jin & YU Xiao

Department of Physiology & Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Pancreatic islets consist of insulin-producing β cells, glucagon-secreting α cells and somatostatin-secreting δ cells. The islet cell circuit plays an important role in regulating islet homeostasis and maintaining blood glucose levels, which is the hotspot in nowadays study of pancreatic islet function and diabetes mellitus. Recent studies have shown that α - β cell crosstalk plays critical roles in establishing the islet cell circuit and maintaining β cell at a physiological context, and that both dysfunction and excessive activation of β - δ cell loop can lead to destruction of islet homeostasis and disorder of glucose metabolism. These studies provide preliminary clues as to how the islet circuit regulates islet homeostasis and blood glucose levels, but more detailed studies have not been fully investigated. Therefore, in-depth clarification of the architecture and function of islet circuit, and elucidation of how it plays a role in the physiological and pathological process, will not only help us to understand how islets act as a functional tissue for blood glucose metabolism, but also lay the foundation for the development of new diabetes therapeutic strategies by regulating and shaping the islet circuit.

islet cell circuit, α cells, β cells, δ cells, islet homeostasis, glucose metabolism

doi: [10.1360/N052018-00163](https://doi.org/10.1360/N052018-00163)