·综述·

# 老化与人类β细胞量和功能

吴锦林[1,2],刘东方[1*]

([1]重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010;[2]重庆市中医院内分泌科,重庆 400021)

【摘 要】 2型糖尿病(T2DM)的病理生理机制复杂,最核心的发病机制是胰岛素抵抗以及伴随的β细胞量(BCM)和功能的下降。老化会导致葡萄糖稳态的精确调节逐渐下降,使T2DM的患病率随着年龄的增长而增加。已有研究表明老化会导致外周胰岛素敏感性下降。然而,现目前对老化过程中BCM和功能的改变尚无充分的了解。对老化过程中β细胞生物学的研究,将有助于我们深入了解其对年龄相关的T2DM的贡献。本文综述了β细胞在分子、形态和功能水平上与年龄相关的改变,为T2DM的防治提供更多的角度和治疗思路。

【关键词】 糖尿病,2型;老化;β细胞量;β细胞功能

【中图分类号】 R339.3+8;R335+.6 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.169

# Ageing and human β-cell mass and function

Wu Jinlin[1,2], Liu Dongfang[1*]

([1]Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; [2]Department of Endocrinology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

【Abstract】 The pathophysiological mechanism of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is quite complicated, and its core pathogenesis is insulin resistance along with the decrease of β-cell mass (BCM) and function. Ageing will lead to a gradual decrease in the precise regulation of glucose homeostasis, and thus, the prevalence of T2DM increases with ageing. Evidence shows that ageing can lead to decreased peripheral insulin sensitivity. However, the changes in BCM and function during ageing have not been fully understood till now. The study about β-cell biology during ageing will help us to understand its contribution to age-related T2DM deeply. In this article, we review the age-related changes in β cells at the molecular, morphological and functional levels, in order to provide more aspects and therapeutic ideas for the prevention and treatment of T2DM.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; ageing; β-cell mass; β-cell function

*This work was supported by the Joint Project of Medical Scientific Research of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission* (2022MSXM158) *and the Project of Chongqing Science and Technology Commission* (cstc2021ycjh-bgzxm0050).

*Corresponding author: Liu Dongfang, E-mail: 300306@hospital.cqmu.edu.cn*

老化是一种复杂的现象,其特征是生理完整性逐渐恶化,导致功能受损,最终增加死亡的易感性。它是人类慢性疾病的主要危险因素,包括心血管疾病、代谢性疾病、神经退行性病变和癌症。因此,人们对"健康老龄化"的日益重视引出了生命和社会科学领域的一系列重要问题[1]。在糖代谢水平上,年龄是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)最重要的危险因素之一,T2DM的患病率随着年龄的增长而增加。老化的一个通常后果是葡萄糖稳态的精确调节逐渐下降[2],并逐渐导致糖耐量异常(impaired glucose tolerance,IGT)和T2DM[3-5]。围绕胰腺β细胞在糖尿病中的发病机制始终是糖代谢的研究热点,而了解老化过程中β细胞的相应改变对于阐明与年龄相关的血糖稳态变化至关重要。因此,本文综述了目前关于人类β细胞量(β-cell mass,BCM)和功能在老化过程中的相应变化,以期深入了解β细胞在年龄相关的T2DM发病中的作用,探索T2DM新的治疗方法。

## 1 老化和BCM

为了调节血糖稳态,血浆胰岛素水平必须适应机体的需要。胰岛素水平和需求在一生中可能不

收稿日期:2023-01-18;接受日期:2023-02-22

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2022MSXM158);重庆市科学技术局重庆英才计划"包干制"项目(cstc2021ycjh-bgzxm0050)

通信作者:刘东方,E-mail:300306@hospital.cqmu.edu.cn

同,特别是在肥胖、怀孕或衰老情况下[6-8]。功能性 BCM 的高度可塑性使其能适应不同的胰岛素需求,受到机体的精确调控[7]。BCM 的上调包括增殖、新生、转分化和细胞肥大,下调包括细胞凋亡、去分化和细胞萎缩。

从出生到成年,人类的 BCM 可能增加约 30 倍[9]。这种增加主要是由于 β 细胞数量的增加并由此导致的胰岛面积的扩大。在出生后的 2 年内,BCM 增长率最高,每年接近 600%,然后在接下来的 20 年中逐渐下降,即使在青春期前后也没有因为生长发育而出现第 2 次加速增长[9],但也有报道称在 10~20 岁时 BCM 仍有明显的增长[10]。相反,成年人胰腺的形态学变化较少。成人在怀孕[11]或肥胖[10,12]等高胰岛素需求条件下,BCM 和(或)β 细胞体积显著增加。

老化的过程对成年人的 BCM 不会产生实质性影响。根据一项对 20~102 岁受试者尸检的研究发现,虽然胰腺外分泌萎缩,伴随纤维化和脂肪堆积相对增加,但 BCM 随着时间的推移保持不变[13]。同样来自尸检的研究发现,非糖尿病人群的 BCM 与年龄呈微弱负相关,与 40~60 岁的人群相比,70~90 岁的人群 BCM 只下降了 18%[12]。另外,一个日本人群(0~79 岁)的研究提示 BCM 在 20 岁前逐渐增加并能维持到 60 岁,在 80 岁时仍能保留 80%以上,提示老年人 BCM 只有轻微的下降[10]。因此,以上研究表明 BCM 在老化过程中相对保存良好(图 1)。

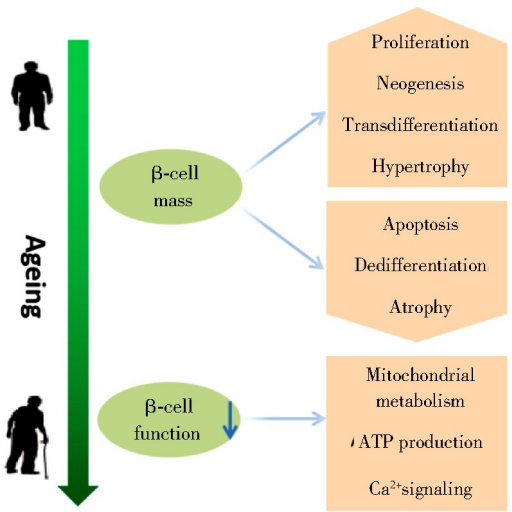



**图 1 老化与人类 β 细胞量和功能变化**

Figure 1 Ageing-related changes of human β-cell mass and function

### 1.1 β 细胞的增殖

β 细胞的增殖能力在生命早期就会显著下降。胰岛素和增殖标记物 Ki67 的胰腺双重染色显示在胎儿时期 β 细胞增殖达到最大峰值[14,15],而在出生 2 年后更新率显著下降[9,16,17]。同前所述,亦有报道称在 10~20 岁仍有一定的增殖能力,20 岁以后才明显下降[10]。此外,Perl 等[18]在小于 20 岁(而非大于 30 岁)的年轻受试者的样本中检测到 BrdU/IdU 共染色的 β 细胞核,且 β 细胞 DNA $^{14}C$ 含量测量进一步表明 β 细胞在生命的前 30 年发生增殖。同样,使用转录组学和表观遗传学研究方法也证实,随着时间的推移,成年人(19~66 岁)的胰腺 β 细胞的增殖能力较青少年(0.5~9.0 岁)相比明显下降[19]。虽然有报道称人类 β 细胞的增殖率随年龄增长(7~66 岁)而下降[20],但更多的研究表明,在成年期和老年期 β 细胞增殖率保持不变,其更新率非常小[13,14,21]。

鉴于 β 细胞复制在胰腺内分泌对增加的胰岛素需求的适应性反应中起着关键作用,与年龄相关的增殖变化所涉及机制的探索至关重要。叉头盒 M1(forkheadbox M1,FOXM1)是细胞增殖特异性转录因子,参与有丝分裂的正确执行,通过促进 G1/S 和 G2/M 转变刺激增殖,并调节参与细胞周期调控基因的表达。和年龄相关的人类 β 细胞更新下降一致的是,*FOXM1*、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(*CDK1*、*CDK4* 和 *CDK6*)以及增殖相关基因如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)受体 α 和 β 的表达下调[22-24]。此外,$p16^{INK4A}$(以下称为 p16)是一种细胞周期抑制因子和细胞衰老的重要效应因子,在老年人类 β 细胞中上调[19,23,25]。值得注意的是,全基因组研究已经将编码这种蛋白质的 *CDKN2A/B* 基因座与 T2DM 风险联系起来[25]。端粒缩短等其他与年龄相关的因素也对细胞增殖有显著影响。Tamura 等[26]证实了 0~100 岁人类 β 细胞样本中端粒长度和老化之间存在负相关性。

胰高糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1,GLP-1)对人类 β 细胞有促有丝分裂刺激作用。Tian 等[27]将人胰岛移植到糖尿病小鼠中,然后用 GLP-1 受体激动剂 Exendin-4(Ex-4)处理这些小鼠 4 周。与未使用 Ex-4 处理组相比,14~22 岁的胰岛在 Ex-4 处理后有更多的 β 细胞增殖;35~58 岁的胰岛无论 Ex-4 处理与否,β 细胞增殖均低。类似地,Dai 等[24]证实 0.5~9.0 岁捐献者胰岛的 β 细胞增殖率较 20~60 岁捐献者高,其中 0.5~3.0 岁的增殖率相对较高,5~9 岁逐渐下降;Ex-4 刺激后,0.5~9.0 岁的 β 细胞增殖率明显升高,而 20~60 岁的 β 细胞增殖率无变化,提示年龄较大人群的 β 细胞有丝分裂潜

能丧失。同样,PDGF信号能介导8个月至6岁的受试者β细胞增殖,但不能介导39~56岁的受试者β细胞增殖[22]。葡萄糖是β细胞的有丝分裂刺激源,Levitt等[28]将人胰岛移植到STZ诱导的非肥胖型糖尿病-重度联合免疫缺陷(non-obese diabetes-severe combined immune deficiency, NOD-SCID)小鼠中,成人β细胞保持复制能力,以响应高血糖水平诱导的有丝分裂效应。然而,这种效应在7岁捐献者的移植物中较成年人(27~76岁)更为有效,表明随着年龄的增长,人β细胞增殖能力降低。血管系统在胰岛内产生和传递有丝分裂信号和其他增殖因子方面起着关键作用[8]。与年龄相关的人类β细胞增殖下降与胰岛血管网络的减少有关[29]。总体而言,上述发现表明,在基础和有丝分裂源刺激条件下,老年人的β细胞表现出有限的增殖能力。

### 1.2 β细胞的凋亡

人类β细胞在胚胎期时的凋亡率相对较高(约1.5%)[30]。然而,出生后β细胞的凋亡率非常低,甚至在大多数胰腺样本中检测不到[9,10]。据报道,围产期时胎儿β细胞的凋亡率为1.3%,到出生后3个月时降至0.13%[14],且多项研究均没有观察到这种低凋亡率随年龄的变化[9,13,20];此外,将不同年龄段捐献者的胰岛移植到小鼠上,其β细胞的凋亡率均很低且无明显差异[24]。

### 1.3 β细胞的新生

人类β细胞的新生通常发生在发育的胰腺中[15],在出生后和成年后以非常低的速度发生[16,20]。人类BCM从出生到青春期的增加量,只有11.7%来自于β细胞的新生,而88.3%来自于β细胞的复制[9]。此外,Reers等[20]通过对7~66岁的人群的胰岛进行分析,尚未发现年龄与β细胞新生的相关性。孕期[11]、肥胖[31]、T2DM[32]等生理病理情况下可出现胰管上皮细胞的β细胞新生。

### 1.4 β细胞的特性

一项对人类胰腺(1个月至54岁)的单细胞转录分析显示,α和β细胞中存在与年龄相关的命运漂移模式,其中一部分细胞同时表达胰岛素和胰高血糖素,这表明年龄较大的人群胰岛细胞特性已受损。胰岛细胞的这种老化也具有高转录变异性以及可能与氧化应激有关的突变特征[33]。同样,在非人类灵长类动物中,转录噪声与胰腺α和β细胞的老化有关,伴随着增加的未折叠蛋白反应和受损的蛋白稳态[34]。与0.5~14.0岁相比,28~64岁受试者的β细胞中*PDX*1、*NKX*6.1、*FOXA*2和*MAFA*这些标志其成熟度和特性的基因mRNA的表达下降[23]。类似地,β细胞转录因子PDX1在其他2项研究中也发现随着年龄的增长而下调:7~66岁[20]和0~79岁[10]。然而,Arda等[19]发现,与0.5~6.0岁相比,28~66岁的β细胞中*MAFA*的表达水平更高。虽然现目前对于年龄相关β细胞特性改变的研究尚少,但可以肯定的是,β细胞的特性在老年人群中会发生改变,这种改变可能与β细胞的去分化或转分化有关,其对老年人群的生理和病理意义仍有待进一步探索。

### 1.5 β细胞的体积

虽然有报道称β细胞体积在20岁前无明显变化,成年后体积增大且随着年龄的增加而增加[10],但更多的研究提示从出生到成年[9]以及从成年到老年[13]的过程中,老化本身对β细胞的体积无明显影响[20,35]。

## 2 老化与β细胞功能

胰腺BCM是胰岛素分泌的物质基础。胰岛素的分泌需要β细胞葡萄糖转运代谢、细胞膜电活动、钙信号和胞吐等环节的精细耦合调节。此外,外周胰岛素敏感性的变化可调节β细胞的胰岛素分泌。虽然有研究提示老化与人类β细胞胰岛素分泌没有明显相关性[4],但更多的体内研究——特别是使用葡萄糖钳夹技术来评估β细胞功能时——发现β细胞功能可能会随着年龄的增长而下降,特别是当外周胰岛素敏感性下降时[2,3,36]。

由于体内胰岛素的释放依赖于众多的系统调节和影响,因此直接测量胰岛素的分泌对于了解β细胞在老化过程中的功能变化至关重要。一些研究分析了分离的人类胰岛的胰岛素释放,所得结果不尽相同。将分离的胰岛进行灌流(17~65岁)[35]或静态孵育(15~68岁)[25],β细胞的葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)[35]或胰岛素分泌指数(insulin secretory index, ISI)[25]不受年龄的影响。相比之下,Lyon等[37]研究发现,GSIS和ISI随着年龄增长呈下降趋势(18~80岁)。Henquin等[38]用磺脲类药物甲苯磺丁脲刺激分离的人胰岛,发现胰岛素分泌功能也随着年龄增长而降低(20~68岁)。一些研究对β细胞在老化过程中功能下降的机制做了探索。分离胰岛(16~70岁)并进行体外研究表明,相较于≤40岁的人群,GSIS在>40岁的人群中更低,与年龄呈负相关,这种分泌指数的下降与老年β细胞内ATP的产生减少有关,提示β细胞的能量代谢已受损[39]。同时,人类β细胞中线粒体DNA拷贝数(17~75岁)[40]和线粒体

功能(19~64 岁)[41]随年龄增大而减少,并且与年龄相关胰岛素分泌能力下降有关。此外,Westacott 等[42]分离胰岛(11~62 岁)静态孵育发现,年龄越大的 β 细胞其 GSIS 降低,且分泌动力学受损,这与 β 细胞之间的缝隙连接通讯和钙信号协调下降有关。最后,老化还与一些基因的胰岛 DNA 甲基化有关,其中一些与 β 细胞和线粒体功能以及 T2DM 有关(26~74 岁)[3]。

综上体外实验,老年人的 β 细胞功能可能会下降(图 1)。成人 β 细胞寿命很长[21],随着年龄的增长,机体内 β 细胞受到各种长时间的应激,在这个过程中,其可能需要长时间的代偿反应来适应机体对于胰岛素的需要。老年人的 β 细胞有限的适应能力可能更容易在应激条件下出现功能下降,导致其更容易从正常血糖稳态进展到 IGT 和 T2DM。

## 3 β 细胞在老化过程中的研究局限和展望

目前,大量体内外研究都报道了人类胰腺 BCM 和功能随年龄的变化。然而,一些研究在某些方面出现了不同的观察结果,导致了难以解释的结论。重要的是要考虑这种异质性的原因,以便在未来的研究中尽量减少此种情况发生。首先,一些研究的年龄跨度较小,甚至没有囊括衰老期(>65 岁)的成年人。其次,老化与外周胰岛素敏感性的变化有关[5],故老年人群中胰岛素抵抗的存在会影响他们的 β 细胞反应,也会影响葡萄糖稳态,导致分析老化的具体影响变得更加困难[6-8]。其他原因还包括使用不同的实验方法、细胞模型(即整个胰腺、分离的胰岛或 β 细胞)、结局评价指标、性别[43]等。

综上,老化与 BCM 和功能调节有关,这可能对葡萄糖稳态的调节有重要影响。胰腺 BCM 在老年人中相对保存下来。人类成年期的 β 细胞增殖率和凋亡率都很低,对成人 BCM 特别是老化过程中的整体调节应该是有限的。其次,β 细胞的新生和体积改变在人类老化过程中无明显改变。此外,虽然老化可能涉及 β 细胞特性的改变、β 细胞的去分化和成熟丧失,但对 BCM 的整体调节有限,这可能是未来的研究热点。大量的研究也报道了 GSIS 和(或)其调控的关键步骤,如线粒体功能受损、ATP 生成减少、钙信号紊乱和细胞间通讯等与年龄相关的变化。代偿性 β 细胞反应可能会随着年龄的增长而减弱,这种减弱的代偿反应可能部分源于衰老 β 细胞的积累,因为使用抗衰老药物能清除小鼠病理的衰老 β 细胞,进而改善胰岛素的分泌[44],未来的工作应该进一步加快此类治疗方法向临床应用的转化研究。

【参考文献】


[1] Cai Y, Song W, Li J, *et al*. The landscape of aging[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(12): 2354-2454. DOI: 10.1007/s11427-022-2161-3.

[2] Chang AM, Smith MJ, Galecki AT, *et al*. Impaired beta-cell function in human aging: response to nicotinic acid-induced insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9): 3303-3309. DOI: 10.1210/jc.2006-0913.

[3] Bacos K, Gillberg L, Volkov P, *et al*. Blood-based biomarkers of age-associated epigenetic changes in human islets associate with insulin secretion and diabetes[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11089. DOI: 10.1038/ncomms11089.

[4] de Jesús Garduno-Garcia J, Gastaldelli A, DeFronzo RA, *et al*. Older subjects with β-cell dysfunction have an accentuated incretin release[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(7): 2613-2619. DOI: 10.1210/jc.2018-00260.

[5] Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk[J]. Circ Res, 2018, 123(7): 886-904. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806.

[6] Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, *et al*. Natural history of β-cell adaptation and failure in type 2 diabetes[J]. Mol Aspects Med, 2015, 42: 19-41. DOI: 10.1016/j.mam.2014.12.002.

[7] Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, *et al*. Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis[J]. Mol Metab, 2017, 6(9): 943-957. DOI:10.1016/j.molmet.2017.06.019.

[8] Walker JT, Saunders DC, Brissova M, *et al*. The human islet: mini-organ with mega-impact[J]. Endocr Rev, 2021, 42(5): 605-657. DOI: 10.1210/endrev/bnab010.

[9] Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, *et al*. Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1584-1594. DOI: 10.2337/db07-1369.

[10] Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, *et al*. Age-associated changes of islet endocrine cells and the effects of body mass index in Japanese[J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(1): 38-47. DOI: 10.1111/jdi.12118.

[11] Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, *et al*. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy[J]. Diabetologia, 2010, 53(10): 2167-2176. DOI: 10.1007/s00125-010-1809-6.

[12] Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, *et al*. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(Suppl 4): 32-42. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.

[13] Saisho Y, Butler AE, Manesso E, *et al*. β-cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): 111-117. DOI: 10.2337/dc12-0421.

[14] Kassem SA, Ariel I, Thornton PS, *et al*. Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy[J]. Diabetes, 2000, 49(8): 1325-1333. DOI: 10.2337/diabetes.49.8.1325.

[15] Bouwens L, Lu WG, De Krijger R. Proliferation and differentiation in the human fetal endocrine pancreas[J]. Diabetologia, 1997, 40(4): 398-404. DOI: 10.1007/s001250050693.

[16] Gregg BE, Moore PC, Demozay D, *et al*. Formation of a human β-cell population within pancreatic islets is set early in life[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): 3197-3206. DOI: 10.1210/jc.2012-1206.

[17] Wang YJ, Golson ML, Schug J, *et al*. Single-cell mass cytometry analysis of the human endocrine pancreas[J]. Cell Metab, 2016, 24(4): 616-626. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.007.

[18] Perl S, Kushner JA, Buchholz BA, *et al*. Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by *in vivo* thymidine analog incorporation and radiocarbon dating[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(10): E234-E239. DOI: 10.1210/jc.2010-0932.

[19] Arda HE, Li L, Tsai J, *et al*. Age-dependent pancreatic gene regulation reveals mechanisms governing human β cell function[J]. Cell Metab, 2016, 23(5): 909-920. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.002.

[20] Reers C, Erbel S, Esposito I, *et al*. Impaired islet turnover in human donor pancreata with aging[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(2): 185-191. DOI: 10.1530/EJE-08-0596.

[21] Cnop M, Hughes SJ, Igoillo-Esteve M, *et al*. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation[J]. Diabetologia, 2010, 53(2): 321-330. DOI: 10.1007/s00125-009-1562-x.

[22] Chen H, Gu X, Liu Y, *et al*. PDGF signalling controls age-dependent proliferation in pancreatic β-cells[J]. Nature, 2011, 478(7369): 349-355. DOI: 10.1038/nature10502.

[23] Avrahami D, Li C, Zhang J, *et al*. Aging-dependent demethylation of regulatory elements correlates with chromatin state and improved β cell function[J]. Cell Metab, 2015, 22(4): 619-632. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.025.

[24] Dai C, Hang Y, Shostak A, *et al*. Age-dependent human β cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling[J]. J Clin Invest, 2017, 127(10): 3835-3844. DOI: 10.1172/JCI91761.

[25] Kong Y, Sharma RB, Ly S, *et al*. *CDKN2A/B* T2D genome-wide association study risk SNPs impact locus gene expression and proliferation in human islets[J]. Diabetes, 2018, 67(5): 872-884. DOI: 10.2337/db17-1055.

[26] Tamura Y, Izumiyama-Shimomura N, Kimbara Y, *et al*. Telomere attrition in beta and alpha cells with age[J]. Age (Dordr), 2016, 38(3): 61. DOI: 10.1007/s11357-016-9923-0.

[27] Tian L, Gao J, Weng G, *et al*. Comparison of exendin-4 on beta-cell replication in mouse and human islet grafts[J]. Transpl Int, 2011, 24(8): 856-864. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01275.x.

[28] Levitt HE, Cyphert TJ, Pascoe JL, *et al*. Glucose stimulates human beta cell replication *in vivo* in islets transplanted into NOD-severe combined immunodeficiency (SCID) mice[J]. Diabetologia, 2011, 54(3): 572-582. DOI: 10.1007/s00125-010-1919-1.

[29] Chen J, Lippo L, Labella R, *et al*. Decreased blood vessel density and endothelial cell subset dynamics during ageing of the endocrine system[J]. EMBO J, 2021, 40(1): e105242. DOI: 10.15252/embj.2020105242.

[30] Meier JJ, Köhler CU, Alkhatib B, *et al*. Beta-cell development and turnover during prenatal life in humans[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(3): 559-568. DOI: 10.1530/EJE-09-1053.

[31] Hanley SC, Austin E, Assouline-Thomas B, *et al*. Beta-cell mass dynamics and islet cell plasticity in human type 2 diabetes[J]. Endocrinology, 2010, 151(4): 1462-1472. DOI: 10.1210/en.2009-1277.

[32] Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, *et al*. Predominance of β-cell neogenesis rather than replication in humans with an impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(5): 2053-2061. DOI: 10.1210/jc.2012-3832.

[33] Enge M, Arda HE, Mignardi M, *et al*. Single-cell analysis of human pancreas reveals transcriptional signatures of aging and somatic mutation patterns[J]. Cell, 2017, 171(2): 321-330.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.004.

[34] Li J, Zheng Y, Yan P, *et al*. A single-cell transcriptomic atlas of primate pancreatic islet aging[J]. Natl Sci Rev, 2020, 8(2): nwaa127. DOI: 10.1093/nsr/nwaa127.

[35] Almaça J, Molina J, Arrojo E Drigo R, *et al*. Young capillary vessels rejuvenate aged pancreatic islets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(49): 17612-17617. DOI: 10.1073/pnas.1414053111.

[36] Geloneze B, de Oliveira Mda S, Vasques AC, *et al*. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes[J]. Metabolism, 2014, 63(7): 922-929. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.04.004.

[37] Lyon J, Manning Fox JE, Spigelman AF, *et al*. Research-focused isolation of human islets from donors with and without diabetes at the Alberta Diabetes Institute IsletCore[J]. Endocrinology, 2016, 157(2): 560-569. DOI: 10.1210/en.2015-1562.

[38] Henquin JC. Influence of organ donor attributes and preparation characteristics on the dynamics of insulin secretion in isolated human islets[J]. Physiol Rep, 2018, 6(5): e13646. DOI: 10.14814/phy2.13646.

[39] Ihm SH, Matsumoto I, Sawada T, *et al*. Effect of donor age on function of isolated human islets[J]. Diabetes, 2006, 55(5): 1361-1368. DOI: 10.2337/db05-1333.

[40] Cree LM, Patel SK, Pyle A, *et al*. Age-related decline in mitochondrial DNA copy number in isolated human pancreatic islets[J]. Diabetologia, 2008, 51(8): 1440-1443. DOI: 10.1007/s00125-008-1054-4.

[41] Gregg T, Poudel C, Schmidt BA, *et al*. Pancreatic β-cells from mice offset age-associated mitochondrial deficiency with reduced K-ATP channel activity[J]. Diabetes, 2016, 65(9): 2700-2710. DOI: 10.2337/db16-0432.

[42] Westacott MJ, Farnsworth NL, St Clair JR, *et al*. Age-dependent decline in the coordinated [$Ca^{2+}$] and insulin secretory dynamics in human pancreatic islets[J]. Diabetes, 2017, 66(9): 2436-2445. DOI:10.2337/db17-0137.

[43] Moreno-Fernandez ME, Sharma V, Stankiewicz TE, *et al*. Aging mitigates the severity of obesity-associated metabolic sequelae in a gender independent manner[J]. Nutr Diabetes, 2021, 11(1): 15. DOI: 10.1038/s41387-021-00157-0.

[44] Aguayo-Mazzucato C, Andle J, Lee TB Jr, *et al*. Acceleration of β cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes[J]. Cell Metab, 2019, 30(1): 129-142.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.006.

(编辑：温玲玲)