

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250231

• 综述 •

胰腺内外分泌相互影响的研究进展

朱欢, 鲁瑾*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院内分泌科, 上海 200433

[摘要] 传统观点认为胰腺外分泌部与内分泌部相互独立,各司其职。近年来研究发现,两者在结构与功能上联系紧密,导致胰腺外分泌疾病与胰腺内分泌疾病(主要是糖尿病)相互影响。慢性胰腺炎、急性胰腺炎、胰腺癌等胰腺外分泌疾病可引起胰源性糖尿病,糖尿病患者较非糖尿病患者更易发生胰腺外分泌功能不全从而导致胰腺外分泌疾病,进一步增加了疾病管理的复杂性。本文以胰腺内分泌疾病和胰腺外分泌疾病为主线,对胰腺内分泌与胰腺外分泌之间相互影响及其机制的最新研究进展进行综述。

[关键词] 胰腺疾病; 糖尿病; 胰源性糖尿病; 胰腺外分泌功能不全

[引用本文] 朱欢, 鲁瑾. 胰腺内外分泌相互影响的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2026, 47(4): 553-558. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250231.

Interplay between exocrine and endocrine functions of pancreas: research progress

ZHU Huan, LU Jin*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] The traditional view is that the exocrine and endocrine parts of the pancreas are independent and perform separate functions. In recent years, studies have found that pancreatic exocrine and endocrine are closely related in structure and function. Thus, pancreatic exocrine diseases and pancreatic endocrine diseases (mainly diabetes mellitus) interact with each other. Pancreatic exocrine diseases such as chronic pancreatitis, acute pancreatitis, and pancreatic cancer can cause pancreatic diabetes. Diabetic patients are more likely than non-diabetic patients to develop pancreatic exocrine insufficiency, which can lead to pancreatic exocrine disease, further complicating disease management. This article takes pancreatic endocrine diseases and pancreatic exocrine diseases as the main clues, and reviews the latest research progress on the interaction between pancreatic endocrine and exocrine parts and the underlying mechanisms.

[Key words] pancreatic diseases; diabetes mellitus; pancreatic diabetes; exocrine pancreatic insufficiency

[Citation] ZHU H, LU J. Interplay between exocrine and endocrine functions of pancreas: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2026, 47(4): 553-558. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250231.

传统认为,胰腺的外分泌部和内分泌部是不同的功能系统。1893年Gustave Édouard Laguesse等提出胰岛具有内分泌功能,腺泡具有外分泌功能^[1]。后续大量研究发现胰腺内分泌部的胰岛细胞分泌胰岛素,有控制血糖的作用;胰腺外分泌部的腺泡细胞产生胰酶,有消化食物的作用。1973年,Fujita^[2]提出“胰岛-腺泡门脉系统”(insulo-acinar portal system),证明胰岛血流优先供应腺泡,提示内分泌激素能够调控外分泌功能。20世纪80年代,Williams和Goldfine^[3]提出“胰岛素-

腺泡轴”,认为胰岛素是胰腺腺泡细胞维持正常功能所必需的。2020年,Dybala等^[4]提出开放循环模型,通过整合的血管网络将胰腺的内分泌部和外分泌部从物理上连接为一个器官,解释了胰腺外分泌与胰腺内分泌的相互影响。2023年,Rizk等^[5]提出胰岛和胰腺外分泌组织之间的双向血流模型,支持Dybala等^[4]的观点。在临床上,胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)的患者易患糖尿病^[6],且PEI在糖尿病患者中比在非糖尿病患者中更常见^[7],提示胰腺内分泌疾病(主

[收稿日期] 2025-04-10 [接受日期] 2025-06-23

[基金项目] 海军军医大学校级基础研究项目(2022MS020)。Supported by Basic Research Project of Naval Medical University (2022MS020).

[作者简介] 朱欢,硕士生。E-mail: 1016612420@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。E-mail: lujin-sh@139.com

要是糖尿病)与胰腺外分泌疾病之间存在相互影响^[8]。当前普遍认为胰腺内分泌与胰腺外分泌相互影响,探索两者之间的相互关联及机制已成为研究热点^[9]。本文将对这一领域的相关研究进展进行综述,并探讨胰腺内分泌疾病及胰腺外分泌疾病治疗的潜在靶点及新思路。

1 胰腺内、外分泌部的发育与功能

胰腺是一个复杂的腺体,由外分泌部和内分泌部两部分组成。内分泌细胞和外分泌细胞由共同的祖细胞群发育而来,即胚胎期十二指肠区域的内胚层上皮产生胰腺的内分泌部和外分泌部。Schaffer等^[10]通过免疫荧光分析发现人NK6同源框蛋白在内分泌细胞发育过程中起关键作用,胰腺转录因子1 α (pancreatic transcription factor 1 α , PTF1 α)在外分泌细胞发育过程中起关键作用;进一步通过转基因技术发现NK6同源框蛋白和PTF1 α 之间的相互抑制能够引导祖细胞选择性分化为内分泌或外分泌细胞(即低水平的PTF1 α 促进祖细胞更多分化为内分泌细胞,而高水平的PTF1 α 促进祖细胞更多分化为外分泌细胞^[11])。

胰腺的外分泌部由腺泡和胰管组成,腺泡分泌胰液,胰管是胰液排出的通道。胰液中含有碳酸氢盐、胰蛋白酶原、脂肪酶、淀粉酶等。胰液通过胰管排入十二指肠,有消化蛋白质、脂肪和碳水化合物的作用。胰腺的内分泌部由大小不同的细胞团——胰岛所组成,其分散于胰腺外分泌部的腺泡组织内。胰岛由多种产生内分泌激素的细胞组成,包括 α 细胞(产生胰高血糖素)、 β 细胞(产生胰岛素)、 δ 细胞(产生生长抑素)、PP细胞(产生胰多肽)和 ϵ 细胞(产生生长素释放肽)等。

2 胰腺外分泌部与内分泌部相互影响的可能机制

2.1 细胞发育同源性奠定了胰腺内、外分泌部结构与功能关联的基础 胰腺外分泌与胰腺内分泌相互影响,其机制尚不明确。胰腺的内分泌细胞和外分泌细胞由共同的祖细胞群发育而来,这些祖细胞群来源于胚胎的前肠内胚层细胞,并在特定信号分子作用下向胰腺谱系分化,随后胰腺发育形成内分泌部和外分泌部2个隔室,之间通过血管、神经和细胞间相互作用形成强大的结构连接^[12]。因此,胰岛内分泌细胞的发育形成受到周围胰腺外分泌腺

泡细胞的影响^[13]。

2.2 开放循环血管网络介导的双向血流机制 Dybala等^[4]提出开放循环模型,认为胰腺的内分泌和外分泌部通过整合的血管网络连接为1个器官,从而导致胰腺外分泌与胰腺内分泌相互影响。既往研究认为胰腺的血供首先流向胰岛,然后通过胰岛流向腺体的外分泌部^[14]。而近年研究表明胰岛和外分泌细胞之间的血流是双向的^[5],不同于封闭的肾小球样结构,小鼠和人类胰岛均呈现开放特征,其毛细血管网络与外分泌胰腺毛细血管持续相通。近期有研究通过使用1,1'-双十八烷基-3,3',3'-四甲基吡啶菁高氯酸盐标记红细胞,并使用图像分析软件对个体红细胞进行捕获及运动跟踪,证明了胰岛并不是封闭的,胰腺外分泌部和内分泌部之间的血流能够相互流通^[15]。

2.3 胰岛素对胰腺外分泌功能的调控作用 胰岛素可以调节胰腺外分泌功能。研究表明,胰岛素可以与胰腺外分泌部腺泡细胞上的胰岛素受体结合,从而刺激腺泡细胞分泌淀粉酶^[16],增强胰腺外分泌功能。

2.4 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)介导的内、外分泌功能交互调控作用 PSC在胰腺炎和胰腺癌的发病机制中起着不可或缺的作用,其机制是PSC激活介导慢性胰腺炎和胰腺癌的病理纤维化^[17]。胰岛内也存在PSC,其激活会引起胰岛纤维化,从而减少 β 细胞的胰岛素分泌,在慢性胰腺炎相关糖尿病中发挥作用^[18]。而胰腺内分泌功能不全导致的高葡萄糖水平又会增强PSC激活,从而加重慢性胰腺炎和胰腺癌等胰腺外分泌疾病^[19]。研究表明,PSC可以分化为胰岛素分泌细胞^[20],为 β 细胞再生提供来源。2024年Xu等^[21]将小鼠胰岛内PSC与间充质干细胞对小鼠胰岛分泌胰岛素的影响进行对比,结果表明PSC可能参与胰岛素分泌的调节,或许能成为预防和治疗糖尿病的潜在靶点。

3 胰腺外分泌与内分泌之间的相互影响

3.1 胰腺外分泌疾病导致的胰腺内分泌疾病 胰腺外分泌疾病主要包括成人慢性胰腺炎、儿童囊性纤维化、急性胰腺炎、胰腺肿瘤等疾病^[22],所导致的胰腺内分泌疾病中最常见的是糖尿病。完全由胰腺外分泌功能受损引起的糖尿病称为胰源性糖尿

病,又称为3c型糖尿病(type 3c diabetes mellitus, T3cDM),约占糖尿病的9%^[23]。T3cDM更依赖于胰岛素治疗。一项回顾性研究显示急性胰腺炎后糖尿病患者5年内胰岛素使用率为20.9%,慢性胰腺炎后糖尿病患者5年内胰岛素使用率为45.8%^[24]。这可能是因为急性胰腺炎常为短暂性炎症,多数为可逆性损害,炎症发生时影响 β 细胞功能导致血糖升高,而炎症消退后 β 细胞功能可能恢复正常,从而使血糖水平恢复正常(但急性重症胰腺炎可能导致 β 细胞功能不可逆的损害);而慢性胰腺炎的长期炎症可刺激胰腺发生不可逆纤维化,从而导致胰腺内分泌功能受损,因此胰岛素使用率更高。

胰腺外分泌疾病导致糖尿病的原因尚未定论,可能原因如下:(1)胰腺外分泌部纤维化导致胰岛纤维化,使胰岛素分泌减少。(2)胰腺内炎症细胞因子诱导 β 细胞功能障碍。胰腺炎的反复炎症浸润可能引起遗传高危患者的 β 细胞产生自身免疫,导致糖尿病^[25]。(3)胰腺外分泌部产生的蛋白酶影响 β 细胞生成。研究表明,通过在斑马鱼胚胎中过表达蛋白酶可增加 β 细胞数量,而抑制蛋白酶表达则能减少 β 细胞生成^[26]。这提示慢性胰腺炎等胰腺外分泌疾病可能通过减少蛋白酶产生降低 β 细胞数量,最终导致糖尿病发生。

囊性纤维化也是引起T3cDM的常见原因。囊性纤维化是一种由囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)突变引起的常染色体隐性遗传病。研究表明,在Min6细胞(一种与新鲜分离的 β 细胞具有许多共同特征、广泛用于糖尿病研究的纯细胞系)模型中CFTR功能缺失会降低葡萄糖刺激的胰岛素分泌,并增加 β 细胞对氧化应激的敏感性,然而单纯 β 细胞CFTR缺失并不引起血糖异常^[27]。这提示囊性纤维化相关糖尿病的发病机制可能涉及:(1)胰腺外分泌破坏引发 β 细胞丢失和炎症反应^[27];(2)胰岛血流灌注减少导致功能障碍^[28]。值得注意的是,尽管囊性纤维化患者存在广泛的胰腺外分泌功能损伤,但胰岛结构却相对完整,进一步支持胰岛微循环障碍而非直接 β 细胞缺失是囊性纤维化相关糖尿病的主要致病因素^[28]。

3.2 胰腺内分泌疾病导致的胰腺外分泌疾病

3.2.1 糖尿病中的PEI 胰腺内分泌疾病主要指糖尿病,现有研究提示糖尿病会引起PEI。PEI通

常定义为胰酶和/或碳酸氢盐分泌减少到营养物质正常消化和吸收所需的阈值以下,其诊断性检测方法主要包括3d粪便脂肪定量和脂肪吸收系数检测、直接检测胰腺功能、¹³C混合甘油三酯呼气试验、粪弹性蛋白酶1检测等^[22,29-30]。Ewald等^[31]通过粪弹性蛋白酶1检测评估糖尿病患者的PEI,发现1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者均存在PEI,但两者患病率有所差异。一项涵盖17项研究(3662例糖尿病患者和940例非糖尿病对照)的系统综述进一步证实,相较于非糖尿病患者,糖尿病患者PEI(粪弹性蛋白酶1<200 $\mu\text{g/g}$)的患病率更高,且T1DM患者的PEI患病率(39%)高于T2DM患者(28%)^[7]。2024年一项对T1DM或T2DM患者胰头、胰体、胰尾组织切片进行系统分析的研究结果显示,T1DM患者的胰管周围纤维化更常见,而T2DM患者的胰岛纤维化更常见^[32],这或许是T1DM患者PEI患病率高于T2DM患者的原因。

T2DM患者发生PEI的可能机制有:(1)由胰岛素抵抗引起的高胰岛素水平增强了胰腺腺泡细胞中内质网应激未折叠蛋白反应,从而加快PEI的病理过程^[33]。(2)糖尿病患者由于其胰岛素分泌不足,导致胰岛素与腺泡细胞上的胰岛素受体结合减少,从而减弱了胰岛素对淀粉酶分泌的刺激和增强作用,包括调节淀粉酶基因转录^[14],最终导致淀粉酶分泌减少,引起PEI。

T1DM是一种由胰岛 β 细胞自身免疫破坏导致的胰岛素绝对缺乏性疾病,PEI是T1DM的重要但常被忽视的特征。早在1940年就有学者发现T1DM患者普遍存在亚临床胰腺外分泌功能异常及腺泡萎缩,这可能与T1DM特有的自身免疫机制相关^[34]。例如,自身免疫性胰腺炎的标志物——淀粉酶 α -2A自身抗体在暴发性T1DM患者中阳性率高达88%^[35],提示自身免疫攻击可能是T1DM合并PEI的关键机制^[36]。这或许也是T1DM患者PEI患病率明显高于T2DM患者的原因之一。

一项针对T1DM和T2DM患者的研究通过评估心率变异性、压力反射敏感性和直立性低血压,比较了合并PEI与未合并PEI患者的自主神经功能。结果显示,PEI患者的压力反射敏感性和心率变异性降低,提示自主神经功能障碍可能与PEI相

关^[37]。自主神经病变是糖尿病的一个常见并发症,有研究发现在糖尿病患者中,心脏自主神经功能障碍程度与粪弹性蛋白酶1水平相关($P=0.001$),由此认为自主神经功能异常可能通过影响胰腺外分泌功能促进PEI发展^[38]。

3.2.2 胰腺内分泌功能影响胰腺癌变 Chen等^[39]通过单细胞转录组测序、空间转录组测序和多重免疫组织化学技术分析胰腺导管腺癌中内分泌细胞的变化过程,发现胰腺癌微环境可诱导胰岛 α 细胞和 β 细胞发生谱系重编程,转分化为胰腺多肽阳性内分泌细胞。这一转分化过程通过激活神经肽Y受体Y4-蛋白激酶C-MAPK信号级联反应,以旁分泌依赖方式促进胰腺上皮内瘤变和癌变进程。

Zhang等^[40]研究揭示了高胰岛素血症促进胰腺癌发生、发展的分子机制。该研究构建了胰腺腺泡细胞特异性胰岛素受体敲除小鼠模型,并通过高脂饮食喂养诱导高胰岛素血症,观察小鼠是否发生胰腺癌。与对照组相比,腺泡细胞胰岛素受体敲除小鼠在高脂饮食条件下胰腺癌发生率降低,提示腺泡细胞胰岛素受体信号通路激活是高胰岛素血症促进胰腺癌发生的关键环节。进一步通过蛋白质组学分析发现,腺泡细胞中胰岛素受体缺失导致其消化酶合成和分泌减少,从而减轻胰酶自我消化导致的胰腺炎,提示高胰岛素血症可通过腺泡细胞胰岛素受体促进消化酶的产生及炎症,最终导致胰腺癌的发生。

4 临床干预对胰腺内、外分泌功能的影响

代谢手术是治疗肥胖及相关代谢疾病的有效手段,可改善胰岛素敏感性和 β 细胞功能,缓解糖尿病。部分患者术后会出现PEI,可能与消化吸收改变或胰腺刺激减少有关。对于此类患者,胰酶替代疗法(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT)可有效纠正胰腺外分泌功能缺陷^[41]。

胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)对胰腺内分泌和外分泌功能均具有正向调节作用。在内分泌方面,GLP-1可促进胰岛素分泌,还可增强胃泌素对 β 细胞新生的诱导作用^[42];也有证据表明,人工合成酰化人GLP-1类似物利拉鲁肽可诱导成年T2DM小鼠的胰腺新生^[43]。在外分泌方面,GLP-1受体表达于胰腺腺泡细胞中,GLP-1与其结合可以促进淀粉酶分泌,提示GLP-1

可能维持胰腺外分泌功能^[44]。

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)在胰腺功能调控中也发挥着重要作用。在内分泌方面,GIP能够促进胰岛素释放,对胰岛细胞具有保护作用,或许能用于治疗糖尿病^[45];在外分泌方面,GIP可增强胆囊收缩素对胰酶分泌的刺激作用,但目前尚缺乏GIP对胰腺外分泌功能作用的相关研究。

5 总结和展望

胰腺内分泌与外分泌的相互影响打破了传统内分泌疾病(如糖尿病)与外分泌疾病(如消化系统疾病)分治的模式。一方面,继发于胰腺外分泌疾病的T3cDM日益受到关注。与T2DM相比,T3cDM患者的血糖波动更为显著、临床管理难度更高,成为糖尿病治疗的新挑战。另一方面,糖尿病患者PEI的发生率高于非糖尿病患者,提示糖代谢异常可能加剧PEI从而导致消化不良,所以糖尿病患者PEI的预防和治疗值得关注。

从疾病预防角度,粪弹性蛋白酶1作为反映胰腺外分泌功能的指标,是否可以与胰腺内分泌功能检测指标联合应用从而更好地预警糖尿病或消化系统疾病,值得进一步探讨。从疾病治疗角度,“内分泌疾病与外分泌疾病共治”是否优于“内分泌疾病与外分泌疾病分治”,仍需要更多的研究探讨。值得注意的是,研究显示PERT不仅能改善慢性胰腺炎患者的消化吸收障碍^[46],还可能通过调节肠道激素分泌、减轻胰腺炎症等机制间接优化血糖控制效果^[47],对糖尿病合并PEI患者行PERT治疗有助于改善有胃肠道症状患者的胃肠道症状^[48]和血糖波动^[49]。虽缺乏足够的临床证据指出PERT可改善糖尿病患者的血糖控制效果,但现有研究为糖尿病治疗提供了新思路。同时GLP-1作为可同时改善胰腺内、外分泌功能的药物,在T3cDM或糖尿病合并PEI患者治疗中可能有重要作用。此外,PSC在胰腺外分泌疾病和内分泌疾病中都扮演着重要角色,可能成为这两类疾病的潜在治疗靶点。

[参考文献]

- [1] GOET J P. Gustave Edouard Laguesse; his demonstration of the significance of the islands of Langerhans[J]. *Diabetes*, 1953, 2(4): 322-324. DOI: 10.2337/diab.2.4.322.

- [2] FUJITA T. Insulo-acinar portal system in the horse pancreas[J]. *Nihon Soshikigaku Kiroku*, 1973, 35(2): 161-171. DOI: 10.1679/aohc1950.35.161.
- [3] WILLIAMS J A, GOLDFINE I D. The insulin-pancreatic acinar axis[J]. *Diabetes*, 1985, 34(10): 980-986. DOI: 10.2337/diab.34.10.980.
- [4] DYBALA M P, KUZNETSOV A, MOTOBU M, et al. Integrated pancreatic blood flow: bidirectional microcirculation between endocrine and exocrine pancreas[J]. *Diabetes*, 2020, 69(7): 1439-1450. DOI: 10.2337/db19-1034.
- [5] RIZK A A, DYBALA M P, RODRIGUEZ K C, et al. Pancreatic regional blood flow links the endocrine and exocrine diseases[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(15): e166185. DOI: 10.1172/JCI166185.
- [6] ZHU X, LIU D, WEI Q, et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreas*, 2019, 48(7): 868-875. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001359.
- [7] BOLADO F, ZABALZA L, DE-CARLOS J, et al. Longitudinal assessment of pancreatic exocrine dysfunction in type 1 diabetes[J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(12): 112799. DOI: 10.4239/wjdv16.i12.112799.
- [8] LI L, PANDOL S J. Editorial: interaction between endocrine and exocrine pancreas[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 967066. DOI: 10.3389/fendo.2022.967066.
- [9] OVERTON D L, MASTRACCI T L. Exocrine-endocrine crosstalk: the influence of pancreatic cellular communications on organ growth, function and disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 904004. DOI: 10.3389/fendo.2022.904004.
- [10] SCHAFFER A E, FREUDE K K, NELSON S B, et al. Nkx6 transcription factors and Ptf1a function as antagonistic lineage determinants in multipotent pancreatic progenitors[J]. *Dev Cell*, 2010, 18(6): 1022-1029. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.05.015.
- [11] DONG P D, PROVOST E, LEACH S D, et al. Graded levels of Ptf1a differentially regulate endocrine and exocrine fates in the developing pancreas[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(11): 1445-1450. DOI: 10.1101/gad.1663208.
- [12] VILLACA C B P, MASTRACCI T L. Pancreatic crosstalk in the disease setting: understanding the impact of exocrine disease on endocrine function[J]. *Compr Physiol*, 2024, 14(2): 5371-5387. DOI: 10.1002/cphy.c230008.
- [13] WYNNE K, DEVEREAUX B, DORNHORST A. Diabetes of the exocrine pancreas[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(2): 346-354. DOI: 10.1111/jgh.14451.
- [14] BARRETO S G, CARATI C J, TOOULI J, et al. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(1): G10-G22. DOI: 10.1152/ajpgi.00077.2010.
- [15] SLAK RUPNIK M, HARA M. Local dialogues between the endocrine and exocrine cells in the pancreas[J]. *Diabetes*, 2024, 73(4): 533-541. DOI: 10.2337/db23-0760.
- [16] GOSLINE S J C, VELIČKOVIĆ M, PINO J C, et al. Proteome mapping of the human pancreatic islet microenvironment reveals endocrine-exocrine signaling sphere of influence[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2023, 22(8): 100592. DOI: 10.1016/j.mcpro.2023.100592.
- [17] PANG T C Y, WILSON J S, APTE M V. Pancreatic stellate cells: what's new?[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(5): 366-373. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000378.
- [18] ZHA M, LI F, XU W, et al. Isolation and characterization of islet stellate cells in rat[J]. *Islets*, 2014, 6(2): e28701. DOI: 10.4161/isl.28701.
- [19] YANG Y, KIM J W, PARK H S, et al. Pancreatic stellate cells in the islets as a novel target to preserve the pancreatic β -cell mass and function[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(2): 268-280. DOI: 10.1111/jdi.13202.
- [20] ZHOU Y, SUN B, LI W, et al. Pancreatic stellate cells: a rising translational physiology star as a potential stem cell type for beta cell Neogenesis[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 218. DOI: 10.3389/fphys.2019.00218.
- [21] XU W, ZHOU Y, WANG T, et al. Mouse islet-derived stellate cells are similar to, but distinct from, mesenchymal stromal cells and influence the beta cell function[J]. *Diabet Med*, 2024, 41(6): e15279. DOI: 10.1111/dme.15279.
- [22] DIÉGUEZ-CASTILLO C, JIMÉNEZ-LUNA C, PRADOS J, et al. State of the art in exocrine pancreatic insufficiency[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(10): 523. DOI: 10.3390/medicina56100523.
- [23] HART P A, BELLIN M D, ANDERSEN D K, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 226-237. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- [24] WOODMANSEY C, MCGOVERN A P, MCCULLOUGH K A, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11): 1486-1493. DOI: 10.2337/dc17-0542.
- [25] YADAV D, WHITCOMB D C, TANG G, et al. Autoimmunity may explain diabetes in a subset of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis: a pilot study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(1): 226-228.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.11.011.
- [26] HOSTELLEY T L, NESMITH J E, LARKIN E, et al. Exocrine pancreas proteases regulate β -cell proliferation in zebrafish ciliopathy models and in murine systems[J]. *Biol Open*, 2021, 10(6): bio046839. DOI: 10.1242/bio.046839.
- [27] NTIMBANE T, MAILHOT G, SPAHIS S, et al. CFTR silencing in pancreatic β -cells reveals a functional impact

- on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(3): E200-E212. DOI: 10.1152/ajpendo.00333.2015.
- [28] CASTILLO J J, APLIN A, AKTER R, et al. 13-OR: cystic fibrosis donors exhibit striking decrease in pancreatic islet and exocrine capillaries[J]. *Diabetes*, 2022, 71 (Suppl_1): 13-OR. DOI: 10.2337/db22-13-or.
- [29] DE LA IGLESIA D, AGUDO-CASTILLO B, GALEGO-FERNÁNDEZ M, et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase-1 test for pancreatic exocrine insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2025, 13(8): 1571-1582. DOI: 10.1002/ueg2.70061.
- [30] SØFTELAND E, POULSEN J L, STARUP-LINDE J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus: prevalence and characteristics[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 68: 18-22. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.07.021.
- [31] EWALD N, RASPE A, KAUFMANN C, et al. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus[J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14(3): 118-122. DOI: 10.1186/2047-783x-14-3-118.
- [32] WRIGHT J J, ESKAROS A, WINDON A, et al. Exocrine pancreas in type 1 and type 2 diabetes: different patterns of fibrosis, metaplasia, angiopathy, and adiposity[J]. *Diabetes*, 2024, 73(7): 1140-1152. DOI: 10.2337/db23-0009.
- [33] YATCHENKO Y, HORWITZ A, BIRK R. Endocrine and exocrine pancreas pathologies crosstalk: insulin regulates the unfolded protein response in pancreatic exocrine acinar cells[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 375(2): 28-35. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.01.004.
- [34] ATKINSON M A, MIRMIRA R G. The pathogenic “symphony” in type 1 diabetes: a disorder of the immune system, β cells, and exocrine pancreas[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(9): 1500-1518. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.018.
- [35] ENDO T, TAKIZAWA S, TANAKA S, et al. Amylase α -2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 732-737. DOI: 10.2337/db08-0493.
- [36] BRUGGEMAN B S, SCHATZ D A. Type 1 diabetes: a disorder of the exocrine and endocrine pancreas[J]. *J Cell Immunol*, 2023, 5(4): 120-126. DOI: 10.33696/immunology.5.177.
- [37] SANGNES D A, SANDVIK BERGMANN E, MOSS R M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(10): 1222-1228. DOI: 10.1080/00365521.2021.1957496.
- [38] SAYINER Z A, UYAR N, YILDIRIM A E. Relationship between pancreas exocrine insufficiency and cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2021, 32(5): 481-487. DOI: 10.5152/tjg.2021.19373.
- [39] CHEN Y, YIN X, XU R, et al. Cancer-associated endocrine cells participate in pancreatic carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(6): 1167-1182.e23. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.07.016.
- [40] ZHANG A M Y, XIA Y H, LIN J S H, et al. Hyperinsulinemia acts via acinar insulin receptors to initiate pancreatic cancer by increasing digestive enzyme production and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(12): 2119-2135.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.10.003.
- [41] OZMEN M M, GUNDOGDU E, GULDOGAN C E, et al. The effect of bariatric surgery on exocrine pancreatic function[J]. *Obes Surg*, 2021, 31(2): 580-587. DOI: 10.1007/s11695-020-04950-1.
- [42] LIU Q K. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1431292. DOI: 10.3389/fendo.2024.1431292.
- [43] DENG H, YANG F, MA X, et al. Long-term liraglutide administration induces pancreas neogenesis in adult T2DM mice[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720927392. DOI: 10.1177/0963689720927392.
- [44] HOU Y, ERNST S A, HEIDENREICH K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(1): G26-G33. DOI: 10.1152/ajpgi.00293.2015.
- [45] MÜLLER T D, ADRIAENSSENS A, AHRÉN B, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)[J]. *Mol Metab*, 2025, 95: 102118. DOI: 10.1016/j.molmet.2025.102118.
- [46] TŁUSTOCHOWICZ K, KRAJEWSKA A, KOWALIK A, et al. Treatment strategies for chronic pancreatitis (CP)[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(3): 311. DOI: 10.3390/ph18030311.
- [47] PERANO S J, COUPER J J, HOROWITZ M, et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): 2486-2493. DOI: 10.1210/jc.2013-4417.
- [48] ALEXANDRE-HEYMANN L, YAKER F, LASSEN P B, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: a real-life, case-control study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 39. DOI: 10.1186/s13098-024-01265-4.
- [49] LEWIS D M, SHAHID A. Glycemic variability assessment in newly treated exocrine pancreatic insufficiency with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2024, 18(2): 430-437. DOI: 10.1177/19322968221108414.