

DOI: 10.13376/j.cblls/2020105

文章编号: 1004-0374(2020)08-0837-08

脐带间充质干细胞在糖尿病治疗中的研究进展

谢田琴, 刘建萍*

(南昌大学第二附属医院, 南昌 330006)

摘要: 糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 胰岛 β 细胞功能衰竭和胰岛素抵抗是糖尿病的主要病因。然而, 目前的治疗方法, 如口服抗糖尿病药物及胰岛素注射, 尚不能逆转胰岛 β 细胞功能衰竭, 而胰腺移植又受到供体来源的限制。随着干细胞与再生医学的发展, 脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)由于来源丰富、免疫原性低、无伦理问题等, 成为治疗糖尿病的理想细胞类型。现就 UC-MSCs 在糖尿病治疗中的研究进展进行综述, 为 UC-MSCs 移植治疗糖尿病的临床应用研究提供参考。

关键词: UC-MSCs; 糖尿病; 胰岛素抵抗; 胰岛素分泌细胞

中图分类号: Q813; R587.1 **文献标志码:** A

Advances in the study of umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of diabetes mellitus

XIE Tian-Qin, LIU Jian-Ping*

(The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Diabetes is a metabolic disease characterized by hyperglycemia. Islet cell failure and insulin resistance are the main causes of diabetes. However, current treatments such as oral antidiabetic drugs and insulin injections cannot reverse islet cell failure, and pancreas transplantation is limited by donor sources. With the development of stem cell and regenerative medicine, umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs), due to rich resources, low immunogenicity, and no ethical issues, become ideal cell types for the treatment of diabetes. This paper reviews the research progress of UC-MSCs in the treatment of diabetes, and provides references for the clinical application of UC-MSCs transplantation in the treatment of diabetes.

Key words: UC-MSCs; diabetes mellitus; insulin resistance; insulin-producing cells

糖尿病是以多种因素引起的慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 其中 95% 的糖尿病患者为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1]。目前, 许多研究表明, 胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能衰竭是导致 DM 的主要原因^[2]。胰岛素抵抗被认为是大多数 T2DM 发病的初始因素, 而胰岛 β 细胞功能衰竭在 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 发病中起着重要的作用。因此, 胰岛 β 细胞功能衰竭的改善或延迟是治疗糖尿病的关键。随着器官移植技术的发展, 人们试图通过胰腺或胰岛细胞移植, 来代替功能衰竭的胰腺, 达到改善或延迟胰岛细胞衰竭的目的。但是, 供体的稀缺、异种移植的免疫排斥

反应和受体长期服用免疫抑制药物等限制了其临床应用。

干细胞由于其自我更新和多向分化潜能, 在医学界被誉为“万能细胞”。干细胞根据来源不同分为以下三种: 胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)、成体干细胞 (adult stem cells, ASCs) 和诱导

收稿日期: 2020-02-22; 修回日期: 2020-04-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760150, 815-60554); 江西省自然科学基金项目(20151BAB205019)

*通信作者: E-mail: liujpnfm@163.com; Tel: 0791-86300469

多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs)。由于 ESCs 和 iPSCs 的应用受到伦理问题和致癌性风险的限制, 近年来, 来自不同组织的成体间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 在治疗糖尿病方面引起了极大的关注。而 UC-MSCs 作为成体间充质干细胞中的一种, 拥有采集方便、免疫原性低、增殖能力强等优势, 成为治疗糖尿病的新型种子细胞。本文就 UC-MSCs 的生物学特性、优势、治疗糖尿病的现状及其机制方面进行阐述, 为 UC-MSCs 的临床应用提供理论支持。

1 UC-MSCs的生物学特性及功能

脐带 (umbilical cord, UC) 代表母亲和胎儿在怀孕期间的联系。脐带外层覆盖了一层羊膜上皮, 它包裹着一条静脉和两条动脉, 周围环绕着一种黏液瘤状物质, 称为华通氏胶 (Wharton's jelly, WJ)^[3]。WJ 主要由蛋白多糖和各种类型的胶原蛋白组成, 形成海绵样组织, 内嵌基质细胞。其中的基质细胞也被称为脐带基质 (UCM) 细胞, 被认为是在胚胎发生早期从主动脉-促性腺激素-中肾区迁移到 WJ 的细胞^[4]。UC-MSCs 是从 WJ 的三个相对模糊的区域分离出来的: 血管周围区、血管间区和羊膜下区^[5], 来自这些区域的细胞具有成纤维细胞样形态、高增殖率和多能分化的能力, 如成骨、成脂、成软骨^[6-7]。UC-MSCs 可表达 MSCs 中常见的遗传和表面标记, 如阳性表达 CD105、CD73 和 CD90, 阴性表达造血干细胞标志物 CD45、CD34 和人类白细胞抗原 HLA-DR^[8]。UC-MSCs 具有低免疫原性, 低表达 MHC I 类分子, 不表达 MHC II 类分子及共刺激分子 CD40、CD80、CD86^[9-11], 这将有助于异基因及异种移植。UC-MSCs 是一种比较原始的细胞, 表型介于成体干细胞和胚胎干细胞之间, 表达多种胚胎干细胞特有的分子标记如 OCT4、SOX2、NANOG 等^[12-13], 故 UC-MSCs 不存在随着年龄增长分化潜能下降的问题。

近些年来, 干细胞被越来越多地应用到各种临床疾病的治疗中, UC-MSCs 作为干细胞的新兴细胞也被广泛研究, 其发挥治疗作用的功能主要有以下几种。(1) 归巢作用: 归巢是指 MSCs 在血管内主动或被动阻滞, 然后移行至内皮细胞的过程。大量研究证实, MSCs 具有向炎症或损伤部位归巢的特性; 进一步研究发现, MSCs 的归巢作用可能与趋化因子、黏附分子及调节内皮基膜迁移和侵袭、降解细胞外基质 (ECM) 的蛋白酶有关, 其归巢后主要通过局部营养和分泌旁分泌因子来发挥作用^[14-16]。

(2) 分泌细胞因子: 既往大量研究证实, MSCs 可分泌一系列细胞因子和生长因子, 如 IL-6、IL-8、IL-12、HGF、EGF、VEGF、TGF- β 和 FGF 等, 这些信号分子在调节组织损伤修复与再生的过程中发挥关键作用^[17-19]。(3) 免疫调节: MSCs 能通过改变树突状细胞 (DCs)、T 细胞、自然杀伤细胞 (NK) 分泌的细胞因子, 从而诱导产生更多的抗炎和耐受表型^[20-21], 对免疫排斥和炎症起着调节作用。(4) 细胞分化与转分化: 干细胞是一类具有多项分化潜能的细胞, 其除了向成脂、成骨、成软骨分化外, 还可以通过诱导试剂将其定向分化为某一特定的细胞以治疗某种疾病, 如使用微系统联合生化因子将 MSCs 诱导分化为心肌细胞^[22], 多种小分子化合物联合运用诱导胰岛素分泌细胞^[23]等。虽然这些诱导分化而来的细胞是否具有功能还需要进一步的研究, 但也为临床疾病的治疗提供了一种新的思路。

2 UC-MSCs是治疗糖尿病的潜在候选细胞

MSCs 是属于中胚层的一类多能干细胞, 具有自我复制能力和多向分化潜能, 广泛分布于各种组织, 如骨髓、脂肪、骨骼肌、胎盘及脐带等。最近, UC-MSCs 引起了广泛关注。UC-MSCs 有几大优势: 首先, UC-MSCs 是通过非侵入性的方式来获取的, 可以预防感染; 其次, 在生物学特性上, UC-MSCs 在体外表现出比骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 更高的增殖潜能。一项研究表明, UC-MSCs 在代代传代中 (第 10 代前) 能保持稳定的倍增时间 (DT), 而 BM-MSCs 仅传代 6 次, DT 明显升高^[24]; 且 UC-MSCs 扩增到 14~16 代时才开始表达衰老相关蛋白, 较其他间充质干细胞扩增代数更长, 衰老更晚, 而脂肪间充质干细胞 (adipose tissue-derived stromal cells, AD-MSCs) 和 BM-MSCs 扩增至 11~12 代时强烈表达衰老相关蛋白^[25]。UC-MSCs 是从废弃的胎盘中获得的, 相对于其他的 MSCs 更容易获得, 而且脐带中含有丰富的 MSCs (每根脐带大约 50~60 cm), 从脐带中获得的 MSCs 数为 $1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 个/cm^[26]; 而骨髓中获得的 MSCs 的数量非常有限, 只有 0.001%~0.01%^[27], 1 g 脂肪组织也只能产生大约 5×10^3 个干细胞^[28]。从 MSCs 的扩增方面来看, UC-MSCs 具备更大的经济效益。表 1 总结了 UC-MSCs、BM-MSCs 和 AD-MSCs 的特点。UC-MSCs 的相关特性使其具有极大的吸引力, 并成为间充质干细胞的潜在候选细胞。

表1 UC-MSCs、BM-MSCs和AD-MSCs特点的比较

	UC-MSCs	BM-MSCs	AD-MSCs	参考文献
获取过程	非侵入性	侵入性	侵入性	[29-30]
扩增代数	14~16代	11~12代	11~12代	[25]
衰老相关蛋白p53、p16、p21的表达	低表达	高表达	高表达	[25]
成脂潜能	最低/中等	中等/最低	最高	[31-32]
成骨潜能	最高	最低	中等	[32]
增殖速度	最快	最低	中等	[32]

3 UC-MSCs在糖尿病治疗中的现状

目前, 利用间充质干细胞治疗糖尿病已经在临床上大量开展, 以“间充质干细胞”、“糖尿病”为关键词在 clinicaltrials.gov 网站上检索, 共检索到 70 篇相关文章, 其中以 BM-MSCs 治疗糖尿病及其并发症居多。近些年来, UC-MSCs 治疗糖尿病的临床试验也在陆续开展, 但其中有些试验正在进行中, 致使 UC-MSCs 治疗糖尿病的临床数据相对缺乏。表 2 总结了已发表的 UC-MSCs 治疗糖尿病的临床数据。从目前已知的数据来看, 临床试验多为小样本单盲试验, 且随访时间较短, 虽副作用较轻, 但缺乏长期跟踪随访, 其潜在的致癌风险还需要长期的观察。另外, 干细胞治疗糖尿病的输入途径对治疗糖尿病起着至关重要的作用。在靶向治疗中, 确定是否通过胰背动脉、胰十二指肠上动脉或脾动脉给药非常重要, 因为理论上这可能比简单的外周干细胞给药有更好的效果。同时, 干细胞治疗起到最佳效应的细胞数也需要大量的研究来确定; 而干细胞治疗后的血糖耐受性是短暂的, 因此, 大剂量

或在规定的时间内多次注射可能会产生持久的效果。总之, 需要更多的研究来确定 UC-MSCs 在糖尿病治疗中的效应, 并对不同病程的糖尿病患者的疗效、长期安全性、持久性、分子机制和成本效益进行研究。

4 UC-MSCs治疗糖尿病并发症

糖尿病是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的终身代谢性疾病, 长期血糖增高会引起大血管、微血管受损, 并危及心、脑、肾、眼、足、周围神经等。有学者认为, MSCs 由于其免疫调节能力、血管修复能力、诱导分化能力及血糖调控能力在糖尿病并发症中起着至关重要的作用。

4.1 UC-MSC治疗糖尿病足

糖尿病足是一种直接由糖尿病引起的足病。由周围神经病变引起的感觉丧失, 由周围动脉疾病引起的缺血, 或两者的结合, 均可导致足溃疡^[37]。传统的治疗, 如药物治疗和手术血运重建, 会导致长期预后不良并降低生活质量。而干细胞在人体和实验动物中的研究进展表明, 干细胞有可能在临床上应

表2 UC-MSC治疗糖尿病的临床试验

DM类型	细胞数量	输入途径	治疗效果	副反应	入组例数(人)	参考文献
T2DM	--	IV	随访1年, BG和HbA1c显著降低	轻中度发热	23	[33]
T2DM	1.0×10^6 MSCs/kg	IV	随访3年, FBG、PBG显著降低	轻度发热	30	[34]
T1DM	1.1×10^6 /kg UC-MSCs和 106.8×10^6 /kg aBM-MNCs	胰背动脉输注	随访1年, 空腹血糖、HbA1c、胰岛素需求量均减少, 胰岛功能显著改善	低血糖	42	[35]
T2DM	aBM-MNCs、利拉鲁肽联合UC-MSCs治疗, 第1、8、15、22天输注 10^6 /kg	第1天胰动脉输注, 第8、15、22天通过外周静脉输注	随访6个月, FBG、2hPG和HbA1c显著减少, C肽分泌功能显著增加, HOMA-IR降低	----	12	[36]

注: BG, 血浆血糖; HbA1c, 糖化血红蛋白; FBG, 空腹血糖; 2hPG, 餐后2小时血糖; HOMA-IR, 胰岛素抵抗指数; PBG, 餐后血糖; IV, 静脉输注; aBM-MNC, 自体骨髓单核细胞。

用于伤口愈合。临床前和临床研究显示, UC-MSCs 可能通过归巢及释放细胞或生长因子(血管内皮生长因子 VEGF、脑源性神经营养因子 BDNF 等)来促进溃疡愈合, 对糖尿病足的治疗能发挥一定的疗效^[38-40], 但目前 MSCs 治疗糖尿病足的临床试验只有 21 项 (clinicaltrials.gov), 且大多数正在试验中, 其中脐带治疗糖尿病足的研究更是稀少, 因此, 还需要更多的研究来确定 UC-MSCs 在临床上的疗效、安全性及持久性等问题。

4.2 UC-MSCs治疗糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (DR) 是一种由高血糖和糖代谢异常引起的多因素微血管疾病。DR 分为非增殖 DR (NPDR) 和增殖 DR (PDR) 两个阶段。高血糖会对视网膜血管系统的基底膜、内皮细胞和视网膜血管周细胞产生损害^[41]。早期治疗为严格控制血糖、血压以控制疾病的风险因素, 晚期可通过激光光凝、眼内抗 VEGF 或糖皮质激素药物来治疗^[42], 但这些治疗存在一定的并发症及疗效不稳定等问题。因此, 干细胞的治疗成为一种可替代的方案。研究发现, 干细胞可通过归巢至损伤部位、分泌细胞因子(如神经生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和神经胶质细胞系衍生的神经营养因子等)以及分化为视网膜神经干细胞等方式缓解糖尿病视网膜病变^[43-46]。目前, UC-MSCs 治疗糖尿病视网膜病变只是进行临床前阶段研究, 临床试验还未见相关报道, 未来还需要开展大量的临床研究来确定其疗效及安全性问题。

4.3 UC-MSCs治疗糖尿病肾病

糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病最常见的肾病大血管并发症, 是一种难治性肾病^[47], 高糖诱导的炎症和线粒体功能障碍是糖尿病肾病的主要致病因素^[48]。DN 的最初特征是功能性肾小球改变, 包括肾小球高灌注和高滤过; 随着疾病的进展, 肾小球基底膜 (GBM) 增厚和系膜扩张, 导致肾小球滤过面逐渐减少^[49]。在肾脏损伤早期控制高血糖和高血压对延缓疾病进展是有效的, 透析或肾移植有助于治疗肾功能衰竭。但由于免疫排斥和肾脏供体的缺乏, 肾脏移植的临床应用受到限制。

而干细胞由于其多种生物学功能已成为一种有吸引力的、新颖的 DN 治疗策略。大量的基础实验表明, MSCs 可以通过促进抗炎细胞因子 IL-10 和 EGF 表达, 抑制炎症相关细胞因子如 IL-6、MCP-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-1 β 等表达, 对 DN 大鼠肾脏起到保护作用^[50]。MSCs 及其分泌的外泌

体对高糖诱发的足细胞、肾小管间质细胞的上皮间质转化 (EMT) 起到延缓作用, 且对 DN 具有抗纤维化作用^[51-53]。此外, MSCs 可将线粒体富含的蛋白 DsRed2-Mt 转移至受损肾小管上皮细胞从而对其起到修复作用, 最终发挥治疗 DN 的作用^[54]。因此, MSCs 在治疗 DN 方面发挥着积极的作用。目前, 临床试验只开展了 6 项 (clinicaltrials.gov), 使用 UC-MSCs 开展的实验有 3 项, 但都还未发表结果, 故 UC-MSCs 治疗 DN 的临床运用还需要一定的时间。

5 UC-MSCs在糖尿病治疗中的机制研究

近几十年间, MSCs 的治疗应用显示出广阔的前景, 其独一无二的特性是再生能力, 包括细胞、组织和器官的再生; 而 MSCs 另一重要的特性是免疫调节和免疫抑制作用, 正是这一特性使得 MSCs 在炎症和自身免疫疾病中发挥了至关重要的作用。而糖尿病与自身免疫相关, 利用 MSCs 治疗糖尿病可能的机制有以下几种 (图 1)。

5.1 保护胰岛 β 细胞及促进 β 细胞再生

UC-MSCs 具有低免疫原性和免疫调节的性质, 能保护胰岛 β 细胞, 减少因自身免疫导致的损伤。越来越多的证据表明, 糖尿病发病的部分原因是胰岛巨噬细胞的急剧增加。有研究表明, MSCs 可以通过将 M1 型巨噬细胞极化成 M2 型巨噬细胞对细胞起到抗炎作用。Yin 等^[55]将 UC-MSCs 注射到 T2DM 小鼠体内, 发现 UC-MSCs 的输注具有抗糖尿病的作用, 并显著促进 T2DM 小鼠胰岛的恢复; 进一步研究发现, 胰腺炎症被显著抑制, 原位 M1 型巨噬细胞向抗炎型 M2 型巨噬细胞转化。Xie 等^[56]发现, 移植 UC-MSCs 能通过增加 IL-6 的表达促进 2 型糖尿病大鼠脂肪组织巨噬细胞 (ATMS) 表达 M2 抗炎表型, 从而保护胰岛 β 细胞。Wang 等^[57]发现, UC-MSCs 在高糖的刺激下可以分泌 IL-1Ra 逆转 β 细胞的去分化, 保护胰岛 β 细胞。MSCs 除了具有抗炎作用外, 还具有修复与再生功能。MSCs 还可通过分泌细胞因子 FGF7、PDGF、VEGFA、EGF、miR-9、TGF- β 等促进 β 细胞的修复与再生^[58-60]。综上所述, UC-MSCs 能通过分泌细胞因子促进胰岛的修复与再生, 并将巨噬细胞极化为 M2 抗炎表型来减轻胰岛 β 细胞炎症, 或通过逆转 β 细胞去分化从而对胰岛 β 细胞起到保护作用。

5.2 改善胰岛素抵抗

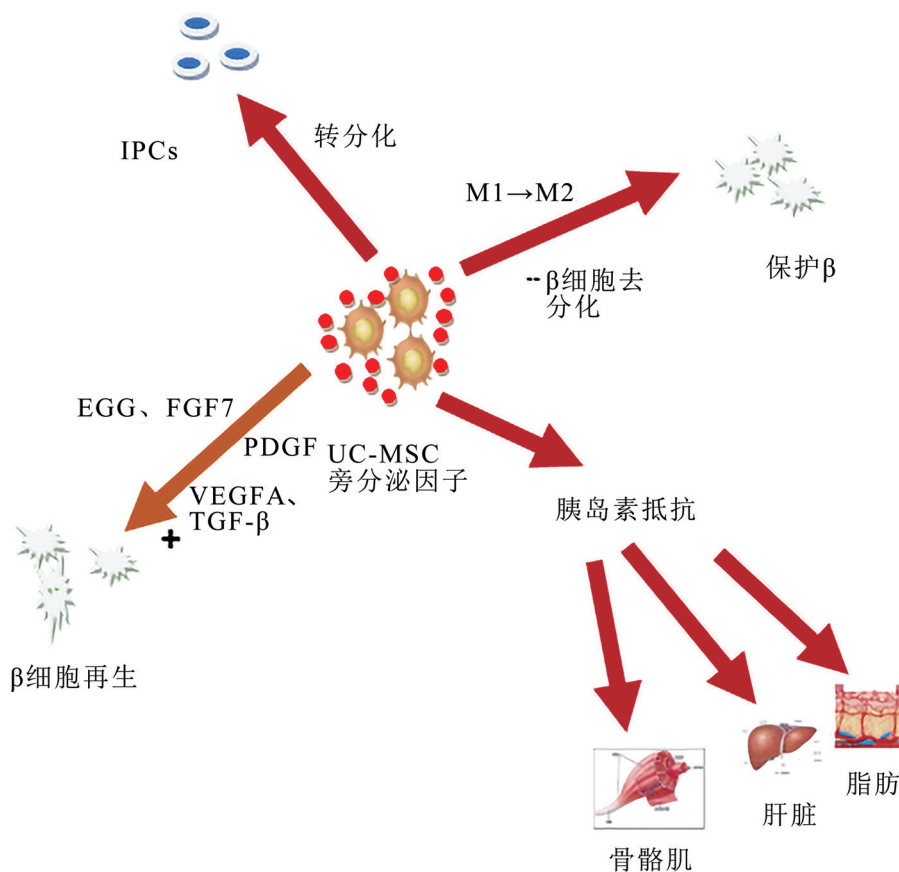
胰岛素抵抗是 T2DM 的主要特征之一, 而胰岛素作用的靶器官主要是肝脏、脂肪和骨骼肌。MSCs

可以通过作用于胰岛素的靶器官从而减轻糖尿病患者的胰岛素抵抗。Sun 等^[61]用骨髓间充质干细胞的条件培养基 (BMSCs-CM) 处理用棕榈酸 (PA) 诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型, 发现 p-IRS、PI3K 和 p-AKT 蛋白的表达增加, 提示 BMSCs-CM 可以通过上调胰岛素信号分子的表达来改善 PA 预处理的 HepG2 细胞的胰岛素敏感性。Deng 等^[62]发现, MSCs 输注抑制了 T2DM 大鼠骨骼肌中 MG53 的升高, 并逆转了 4 型葡萄糖转运蛋白 (GLUT4)、胰岛素受体、IRS-1 和磷酸化 AKT 的下降, 提示间充质干细胞可以改善 T2DM 中骨骼肌介导的胰岛素抵抗。Shree 和 Bhonde^[63]用 3T3L1 细胞建立胰岛素抵抗模型, 然后用脂肪来源的 MSCs 的条件培养基 (ADSCs-CM) 处理该模型, 结果发现 GLUT4 和磷酸化 Akt 蛋白表达增强, 提示 ADSCs-CM 能增强胰岛素转导信号。外泌体是纳米级的细胞外囊泡, 作为 MSCs 旁分泌途径在组织再生和损伤修复方面具有重要的应用前景。研究发现, UC-MSCs 分泌的外泌体也具有改善胰岛素抵抗的作用。Sun 等^[64]发现, 静脉

注射脐带间充质干细胞外泌体 (HUMSCs-ex) 作为 MSCs 的主要旁分泌途径可降低血糖水平, 其可部分逆转 T2DM 患者的胰岛素抵抗, 间接加速糖代谢, 恢复 T2DM 患者胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 和蛋白激酶 B 的酪氨酸位点的磷酸化, 促进肌肉中 GLUT4 的表达和膜转位, 增加肝脏中糖原的储存以维持葡萄糖稳态。综上所述, UC-MSCs 输注可能通过改善肝脏、骨骼肌、脂肪的胰岛素敏感性, 从而改善 T2DM 的高血糖。

5.3 诱导分化为 IPCs

MSCs 具有细胞分化及转分化功能, 越来越多的研究致力于将其转分化为某一特定的细胞来代替受损的细胞, 从而用于疾病的治疗。在糖尿病的治疗中, MSCs 可以诱导分化为胰岛素分泌细胞 (insulin-producing cells, IPCs) 来代替受损的胰岛 β 细胞发挥功能。有研究表明, 使用多种小分子化合物将 MSCs 诱导成 IPCs, 移植入糖尿病小鼠肾包囊或睾丸内, 能恢复糖尿病小鼠血糖 1~3 个月不等^[65-67]。诱导而来的 IPCs 确实能代替受损的细胞发挥一定的作用,



+ : 促进; -- : 减轻

图1 糖尿病的发病机制总结

但 MSCs 诱导为 IPCs 的效率低下, 不足以代替 β 细胞发挥生物学功能, 还需要进一步提高其诱导效率及进一步确定 IPCs 在体内维持活性功能的时间、所需的数量以及植入的最佳位置等。总之, IPCs 真正运用于临床还有很长的一段路要走。

6 UC-MSCs 治疗糖尿病的挑战

高血糖会降低 UC-MSCs 线粒体活性, 增加活性氧 (ROS) 的水平, 并降低抗氧化剂谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 活性^[68-69]。活性氧增加会导致线粒体功能和结构的破坏, 从而影响细胞的分化、增殖和迁移^[70], 致使 UC-MSCs 增殖、分化、迁移能力受到抑制。故 UC-MSCs 移植治疗糖尿病时, 由于糖尿病本身的高糖高脂环境, 甚至缺氧环境, UC-MSCs 并不能完全发挥抗糖尿病的作用。

7 展望

UC-MSCs 在治疗糖尿病方面有着巨大的潜力。与来自骨髓、脂肪组织等来源的 MSCs 相比, UC-MSCs 具有增殖快、自我更新快、DT 稳定、免疫原性低、采集过程方便等特点。目前, 基础研究表明, UC-MSCs 具有分化为 IPCs、保护胰岛 β 细胞、改善胰岛素抵抗等功能。临床试验结果表明细胞移植是安全可行的, 但在临床应用中仍有一些问题有待解决, 如注射细胞的最佳剂量, 合适的细胞运送途径, 可接受的移植时间窗, 以及注射速率、移植频率及长期移植的副作用等, 仍需要进一步地确认。而且由于高血糖、高胰岛素血症和代谢紊乱所导致的微环境紊乱, UC-MSCs 的功能可能受到损害, 还需要寻找更有效的方法来使 UC-MSCs 功能受损降至最低程度。因此, 虽然有一些研究支持 UC-MSCs 治疗糖尿病的潜在疗效, 但在 UC-MSCs 移植成为常规治疗前, 还需要进行大规模的对照研究, 确定其最佳治疗方案和疗效。相信在不久的将来, UC-MSCs 将为糖尿病患者带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. IDF diabetes atlas: worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107842
- [2] Virally M, Blicke JF, Girard J, et al. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab*, 2007, 33: 231-44
- [3] Romanowicz L, Bankowski E. Lipid compounds of human Wharton's jelly and their alterations in preeclampsia. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91: 1-9
- [4] Wang XY, Lan Y, He WY, et al. Identification of mesenchymal stem cells in aorta-gonad-mesonephros and yolk sac of human embryos. *Blood*, 2008, 111: 2436-43
- [5] Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, et al. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: *in situ* and *in vitro* surveys. *Stem Cells*, 2007, 25: 319-31
- [6] Batsali AK, Kastrinaki MC, Papadaki HA, et al. Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2013, 8: 144-55
- [7] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006, 8: 315-7
- [8] Chandravanshi B, Bhonde RR. Human umbilical cord-derived stem cells: isolation, characterization, differentiation, and application in treating diabetes. *Crit Rev Biomed Eng*, 2018, 46: 399-412
- [9] Wang M, Yang Y, Yang D, et al. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells *in vitro*. *Immunology*, 2009, 126: 220-32
- [10] Zhou C, Yang B, Tian Y, et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on lymphocytes. *Cell Immunol*, 2011, 272: 33-8
- [11] Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells*, 2008, 26: 2865-74
- [12] Can A, Karahuseyinoglu S. Concise review: human umbilical cord stroma with regard to the source of fetus-derived stem cells. *Stem Cells*, 2007, 25: 2886-95
- [13] Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells*, 2006, 24: 781-92
- [14] Karp JM, Leng TG. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell*, 2009, 4: 206-16
- [15] Zachar L, Bacenkova D, Rosocha J. Activation, homing, and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment. *J Inflamm Res*, 2016, 9: 231-40
- [16] Nakajima H, Uchida K, Guerrero AR, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 1614-25
- [17] Adamowicz J, Pokrywczynska M, Drewa T. Conditioned medium derived from mesenchymal stem cells culture as a intravesical therapy for cystitis interstitialis. *Med Hypotheses*, 2014, 82: 670-3
- [18] Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different

- culture methods. *J Transl Med*, 2014, 12: 260
- [19] Gao X, Song L, Shen K, et al. Transplantation of bone marrow derived cells promotes pancreatic islet repair in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371: 132-7
- [20] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 2005, 105: 1815-22
- [21] Chen QH, Wu F, Liu L, et al. Mesenchymal stem cells regulate the Th17/Treg cell balance partly through hepatocyte growth factor *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 91
- [22] Sokolowska P, Zukowski K, Lasocka I, et al. Human mesenchymal stem cell (hMSC) differentiation towards cardiac cells using a new microbioanalytical method. *Analyst*, 2020, 145: 3017-28
- [23] Belame SS, Bharti D, Baregundi SR, et al. Pancreatic endocrine-like cells differentiated from human umbilical cords Wharton's jelly mesenchymal stem cells using small molecules. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 3933-47
- [24] Lu LL, Liu YJ, Yang SG, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials. *Haematologica*, 2006, 91: 1017-26
- [25] Jin HJ, Bae YK, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 17986-8001
- [26] Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells*, 2006, 24: 781-92
- [27] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, 284: 143-7
- [28] Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, et al. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol*, 2006, 24: 150-4
- [29] Rong Q, Li S, Zhou Y, et al. A novel method to improve the osteogenesis capacity of hUCMSCs with dual-directional pre-induction under screened co-culture conditions. *Cell Prolif*, 2019, 53: e12740
- [30] Mosna F, Sensebe L, Krampera M. Human bone marrow and adipose tissue mesenchymal stem cells: a user's guide. *Stem Cells Dev*, 2010, 19: 1449-70
- [31] Chi Y, Han ZB, Xu FY, et al. Adipogenic potentials of mesenchymal stem cells from human bone marrow, umbilical cord and adipose tissue are different. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22: 588-94
- [32] Li X, Bai J, Ji X, et al. Comprehensive characterization of four different populations of human mesenchymal stem cells as regards their immune properties, proliferation and differentiation. *Int J Mol Med*, 2014, 34: 695-704
- [33] Liu X, Zheng P, Wang X, et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5: 57
- [34] Kong D, Zhuang X, Wang D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion ameliorated hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab*, 2014, 60: 1969-76
- [35] Cai J, Wu Z, Xu X, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: a pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion. *Diabetes Care*, 2016, 39: 149-57
- [36] Chen P, Huang Q, Xu XJ, et al. The effect of liraglutide in combination with human umbilical cord mesenchymal stem cells treatment on glucose metabolism and β cell function in type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2016, 55: 349-54
- [37] Lazzarini PA, Hurn SE, Fernando ME, et al. Prevalence of foot disease and risk factors in general inpatient populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2015, 5: e008544
- [38] Wang Y, Dan QQ, Wang QP, et al. Human umbilical mesenchymal stromal cells repairs diabetic foot in rats associated with VEGF expressional change. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, 45: 29-33
- [39] Zhao QS, Xia N, Zhao N, et al. Localization of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and their role in repair of diabetic foot ulcers in rats. *Int J Biol Sci*, 2013, 10: 80-9
- [40] Qin HL, Zhu XH, Zhang B, et al. Clinical evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation after angioplasty for diabetic foot. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124: 497-503
- [41] Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1311: 174-90
- [42] Fiori A, Terlizzi V, Kremer H, et al. Mesenchymal stromal/stem cells as potential therapy in diabetic retinopathy. *Immunobiology*, 2018, 223: 729-43
- [43] Cui Y, Xu N, Xu W, et al. Mesenchymal stem cells attenuate hydrogen peroxide-induced oxidative stress and enhance neuroprotective effects in retinal ganglion cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2017, 53: 328-35
- [44] Wang J, Zhang W, He GH, et al. Transfection with CXCR4 potentiates homing of mesenchymal stem cells *in vitro* and therapy of diabetic retinopathy *in vivo*. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11: 766-72
- [45] Zhang W, Wang Y, Kong J, et al. Therapeutic efficacy of neural stem cells originating from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2017, 7: 408
- [46] Ezquer M, Urzua CA, Montecino S, et al. Intravitreal administration of multipotent mesenchymal stromal cells triggers a cytoprotective microenvironment in the retina of diabetic mice. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 42
- [47] Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33: 27457509

- [48] Lee SE, Jang JE, Kim HS, et al. Mesenchymal stem cells prevent the progression of diabetic nephropathy by improving mitochondrial function in tubular epithelial cells. *Exp Mol Med*, 2019, 51: 77
- [49] Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 2007, 27: 195-207
- [50] Li Y, Liu J, Liao G, et al. Early intervention with mesenchymal stem cells prevents nephropathy in diabetic rats by ameliorating the inflammatory microenvironment. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 2629-39
- [51] Rao N, Wang X, Xie J, et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth ameliorate diabetic nephropathy *in vivo* and *in vitro* by inhibiting advanced glycation end product-activated epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 2751475
- [52] Jin J, Wang Y, Zhao L, et al. Exosomal miRNA-215-5p derived from adipose-derived stem cells attenuates epithelial-mesenchymal transition of podocytes by inhibiting ZEB2. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2685305
- [53] Grange C, Tritta S, Tapparo M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep*, 2019, 9: 4468
- [54] Konari N, Nagaishi K, Kikuchi S, et al. Mitochondria transfer from mesenchymal stem cells structurally and functionally repairs renal proximal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy *in vivo*. *Sci Rep*, 2019, 9: 5184
- [55] Yin Y, Hao H, Cheng Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells direct macrophage polarization to alleviate pancreatic islets dysfunction in type 2 diabetic mice. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 760
- [56] Xie Z, Hao H, Tong C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Stem Cells*, 2016, 34: 627-39
- [57] Wang L, Liu T, Liang R, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate β cell dysfunction of human type 2 diabetic islets by reversing β cell dedifferentiation. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102615
- [58] Rooman I, Bouwens L. Combined gastrin and epidermal growth factor treatment induces islet regeneration and restores normoglycaemia in C57Bl6/J mice treated with alloxan. *Diabetologia*, 2004, 47: 259-65
- [59] Luo JZ, Xiong F, Al-Homsi AS, et al. Human BM stem cells initiate angiogenesis in human islets *in vitro*. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46: 1128-37
- [60] Qian D, Wei G, Xu C, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) repair acute necrotized pancreatitis by secreting microRNA-9 to target the NF- κ B1/p50 gene in rats. *Sci Rep*, 2017, 7: 581
- [61] Sun X, Hao H, Han W, et al. Effects of conditioned media for rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells on palmitic acid-induced insulin resistance in HepG2 cells. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2015, 54: 439-44
- [62] Deng Z, Xu H, Zhang J, et al. Infusion of adipose derived mesenchymal stem cells inhibits skeletal muscle mitsugumin 53 elevation and thereby alleviates insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 8466-74
- [63] Shree N, Bhonde RR. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 2037-43
- [64] Sun Y, Shi H, Yin S, et al. Human mesenchymal stem cell derived exosomes alleviate type 2 diabetes mellitus by reversing peripheral insulin resistance and relieving β -cell destruction. *ACS Nano*, 2018, 12: 7613-28
- [65] Xin Y, Jiang X, Wang Y, et al. Insulin-producing cells differentiated from human bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro* ameliorate streptozotocin-induced diabetic hyperglycemia. *PLoS One*, 2016, 11: e0145838
- [66] Gabr MM, Zakaria MM, Refaie AF, et al. Insulin-producing cells from adult human bone marrow mesenchymal stem cells control streptozotocin-induced diabetes in nude mice. *Cell Transplant*, 2013, 22: 133-45
- [67] Zhang Y, Dou Z. Under a nonadherent state, bone marrow mesenchymal stem cells can be efficiently induced into functional islet-like cell clusters to normalize hyperglycemia in mice: a control study. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5: 66
- [68] Kim J, Piao Y, Pak YK, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells affected by gestational diabetes mellitus display premature aging and mitochondrial dysfunction. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 575-86
- [69] Tozour JN, Delahaye F, Suzuki M, et al. Intrauterine hyperglycemia is associated with an impaired postnatal response to oxidative damage. *Stem Cells Dev*, 2018, 27: 683-91
- [70] Bonnard C, Durand A, Peyrol S, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *J Clin Invest*, 2008, 118: 789-800