

脐带间充质干细胞对 2 型糖尿病的免疫调节作用

陈春兰¹, 叶美仪¹, 潘雨薇², 袁佳³, 周朋君^{1, 4}<https://doi.org/10.12307/2025.507>

投稿日期: 2024-03-27

采用日期: 2024-05-14

修回日期: 2024-06-03

在线日期: 2024-06-25

中图分类号:

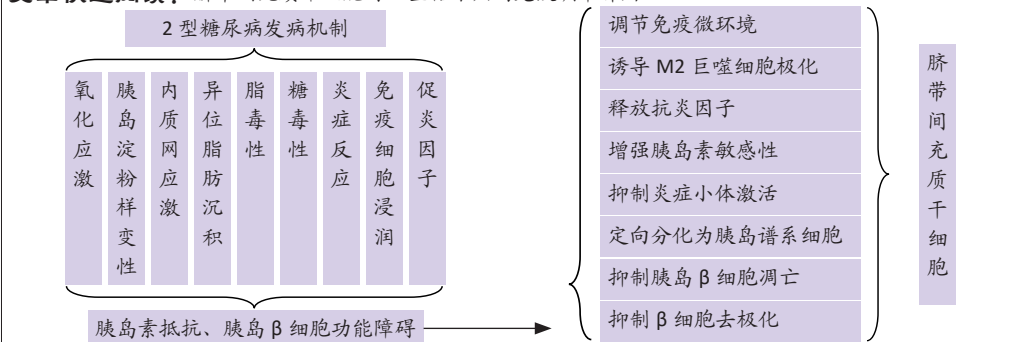
R459.9; R318; R587.1

文章编号:

2095-4344(2025)23-05031-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 脐带间充质干细胞对 2 型糖尿病的免疫调节作用



文题释义:

2型糖尿病: 是一种严重的慢性代谢疾病, 其特征为高血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗和胰腺β细胞衰竭(高达50%的细胞凋亡)。长期高血糖可能导致失明、肾脏衰竭、糖尿病酮症酸中毒、四肢血流不畅而需截肢等并发症。

人脐带间充质干细胞: 是存在于新生儿脐带组织中的一种多功能干细胞, 具有免疫调节功能和多向分化潜能, 其来源丰富、易于收集、增殖能力强、免疫原性低, 能够分泌多种细胞因子及细胞外囊泡参与调节机体免疫炎症反应。

摘要

背景: 脐带间充质干细胞具有免疫调节功能和多向分化潜能, 能够积极改善2型糖尿病的慢性低度炎症状态, 对阻止2型糖尿病疾病进展具有重要意义。

目的: 综述脐带间充质干细胞通过免疫调节作用治疗2型糖尿病的研究进展。

方法: 以“脐带间充质干细胞, 间充质干细胞, 2型糖尿病, 免疫, 胰岛素抵抗, 炎症”等为中文检索词, 以“umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs, mesenchymal stem cells, MSCs, type 2 diabetes mellitus, T2DM, immunity, insulin resistance, inflammation”等为英文检索词, 在中国知网、Web of Science和PubMed数据库筛选相关的综述、研究型论文和论著, 根据纳入标准和排除标准整理出88篇论文进行归纳总结。

结果与结论: 脐带间充质干细胞可通过免疫调节作用降低机体炎症反应、诱导巨噬细胞向M2型极化, 增加靶器官对胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗, 缓解胰岛β细胞功能障碍等, 进而有效延缓2型糖尿病发生发展。但在脐带间充质干细胞移植成为常规治疗手段之前, 还需要进行大规模的基础与应用基础研究以确定其最佳治疗方案及疗效。

关键词: 脐带间充质干细胞; 2型糖尿病; 免疫; 胰岛素抵抗; 炎症; 巨噬细胞

Immunomodulatory effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on type 2 diabetes mellitus

Chen Chunlan¹, Ye Meiyi¹, Pan Yuwei², Yuan Jia³, Zhou Pengjun^{1, 4}

¹Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China; ²Department of Preventive Healthcare, Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510130, Guangdong Province, China; ³Department of Rehabilitation Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Foshan 528200, Guangdong Province, China; ⁴Biomedical Base, College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Corresponding author: Zhou Pengjun, Lecturer, Master's supervisor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China; Biomedical Base, College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Co-corresponding author: Yuan Jia, Chief physician, Department of Rehabilitation Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Foshan 528200, Guangdong Province, China

¹ 广东药科大学药学院药理系, 广东省广州市 510006; ² 广州医科大学附属中医医院治未病科, 广东省广州市 510130; ³ 广东省中西医结合医院康复科, 广东省佛山市 528200; ⁴ 暨南大学生物医药基地, 广东省广州市 510632

第一作者: 陈春兰, 女, 1999年生, 江西省赣州市人, 汉族, 广东药科大学在读硕士, 主要从事2型糖尿病相关研究。

通讯作者: 周朋君, 讲师, 硕士生导师, 广东药科大学药学院药理系, 广东省广州市 510006; 暨南大学生物医药基地, 广东省广州市 510632

共同通讯作者: 袁佳, 主任中医师, 广东省中西医结合医院康复科, 广东省佛山市 528200

<https://orcid.org/0009-0007-3247-121X> (陈春兰)

基金资助: 广州市基础与应用基础一般项目 (2023A04J1143), 项目负责人: 周朋君; 广东省中医药重点学科(临床类)建设项目 ([2021] No. 129), 项目负责人: 袁佳; 佛山市“十四五”医学高水平重点专科建设项目 (FSGSP145086), 项目负责人: 袁佳

引用本文: 陈春兰, 叶美仪, 潘雨薇, 袁佳, 周朋君. 脐带间充质干细胞对 2 型糖尿病的免疫调节作用 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(23):5031-5040.



Abstract

BACKGROUND: Umbilical cord mesenchymal stem cells present immunomodulatory function and multidirectional differentiation potential. Umbilical cord mesenchymal stem cells can actively improve the chronic low-grade inflammation state in type 2 diabetes mellitus and which is important for preventing the development of type 2 diabetes mellitus progression.

OBJECTIVE: To review the research progress of umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of type 2 diabetes mellitus through immunomodulatory effect.

METHODS: Using “umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs, mesenchymal stem cells, MSCs, type 2 diabetes mellitus, T2DM, immunity, insulin resistance, inflammation” as Chinese and English search terms, articles were searched on CNKI, Web of Science and PubMed databases. Relevant reviews, research papers and theses were screened and 88 papers were collected for summarization based on the inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Umbilical cord mesenchymal stem cells can effectively delay the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus by reducing inflammatory response, inducing macrophages to M2 polarization, increasing the sensitivity of target organs to insulin, improving insulin resistance, and alleviating the dysfunction of islet beta cells through immune regulation. However, before umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation can become a routine treatment, large-scale basic and applied basic research is needed to determine the optimal treatment regimen and efficacy.

Key words: umbilical cord mesenchymal stem cell; type 2 diabetes mellitus; immunity; insulin resistance; inflammation; macrophage

Funding: Guangzhou Basic and Applied Basic General Project, No. 2023A04J1143 (to ZPJ); Guangdong Province Key Discipline of Traditional Chinese Medicine (Clinical) Construction Project, No. [2021]129 (to YJ); Foshan City “14th Five-Year Plan” Medical High-level Key Specialized Construction Project, No. FSGSP145086 (to YJ)

How to cite this article: CHEN CL, YE MY, PAN YW, YUAN J, ZHOU PJ. Immunomodulatory effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on type 2 diabetes mellitus. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(23):5031-5040.

0 引言 Introduction

糖尿病是一种常见的慢性内分泌代谢性疾病，现已成为继心血管病和肿瘤之后，第三位威胁人们健康的非传染性疾病^[1]。糖尿病主要分为1型糖尿病、2型糖尿病、其他特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病等。2021年全球20-79岁人群的糖尿病患病率约为10.5%(5.366亿人)，到2045年将上升至12.2%(7.832亿人)^[2]。2型糖尿病的治疗策略包括饮食调整、药物治疗、胰岛移植及胰腺移植等。其中治疗药物包括胰岛素、胰岛素增敏药、促胰岛素分泌药、双胍类、葡萄糖苷酶抑制药、胰高血糖素样肽1受体激动药、肠促胰岛素增强剂，钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制药、胰岛淀粉素类似物等^[3-6]。尽管新的降糖药和治疗策略不断增加，为2型糖尿病治疗提供了新选择，但其仍不能有效阻滞2型糖尿病疾病进程，因此迫切需要新的更有效的策略治疗2型糖尿病。

间充质干细胞是一种具有自我复制能力和多向分化潜能的成体干细胞，广泛存在于脐带、骨髓、脂肪、牙髓、胎盘等组织^[7]。其中，脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)具有来源广泛、免疫原性低、非侵入式、无伦理问题及低致瘤性等特点^[8]。与骨髓间充质干细胞相比，UC-MSCs在前10代传代中能够保持稳定的倍增时间^[9]；脂肪间充质干细胞和骨髓间充质干细胞扩增至11-12代就强烈表达衰老相关蛋白^[10]，而UC-MSCs在扩增至14-16代时才开始表达衰老相关蛋白；骨髓中间充质干细胞获取率为0.001%-0.01%，每克脂肪组织能收获 5×10^3 个间充质干细胞^[11-13]，而每厘米脐带可获得 1×10^4 - 5×10^4 个间充质干细胞。UC-MSCs表现出比骨髓间充质干细胞更高的细胞器表达和线粒体空间分布，具有更高的能量与适应性，UC-MSCs还具有更高的向活化或非活化淋巴细胞的迁移效力^[14-15]。随着基础与应用基础研究的不断深入，UC-MSCs因各项潜能已广泛应用于糖尿病治疗研究领域，其或可成为治疗2型糖尿病的新策略。

近年来，以UC-MSCs为基础治疗2型糖尿病的研究不断被报道，UC-MSCs可以通过阻断炎症小体激活、减少炎症因子释放、降低全身炎症水平等途径改善免疫微环境进而缓解胰岛素抵抗。在糖尿病炎症微环境中，UC-MSCs

可促进巨噬细胞极化为抗炎型M2型巨噬细胞，降低炎症活性，改善胰岛素靶组织的胰岛素敏感性^[16-17]。由于UC-MSCs强大的免疫调节能力，它被认为是治疗2型糖尿病的理想候选细胞治疗平台。文章就UC-MSCs通过免疫调节作用改善2型糖尿病胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能等方面进行阐述，为UC-MSCs临床治疗2型糖尿病提供理论支持。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2024年5月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2018年1月至2024年3月，以及纳入少量2018年以前的经典文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、Web of Science 和 PubMed 数据库。

1.1.4 检索途径 标题/摘要检索。

1.1.5 检索词 中文检索词：“脐带间充质干细胞，间充质干细胞，2型糖尿病，免疫，胰岛素抵抗，炎症”；英文检索词：“umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs, mesenchymal stem cells, MSCs, type 2 diabetes mellitus, T2DM, immunity, insulin resistance, inflammation”。

1.1.6 检索文献类型 综述、研究原著和论著。

1.1.7 手工检索情况 未进行手工检索。

1.1.8 检索策略 以PubMed数据库检索策略为例，见图1。

```
#1 umbilical cord mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#2 UC-MSCs [Title/Abstract]
#3 mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#4 MSCs [Title/Abstract]
#5 type 2 diabetes mellitus [Title/Abstract]
#6 T2DM [Title/Abstract]
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 AND #5
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 AND #6
#9 insulin resistance
#10 immunity
#11 inflammation
#12 #9 OR #10 AND #11
#13 #7 OR #8 AND #12
```

图1 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.9 检索文献量 初步检索文献 299 篇, 其中中文文献 61 篇, 英文文献 238 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①关于 2 型糖尿病或与免疫相关的发病机制和治疗策略的文献; ② UC-MSCs 通过调节免疫在疾病治疗领域的综述和论著; ③ UC-MSCs 通过免疫调节作用在 2 型糖尿病治疗方面的基础与应用基础研究; ④逻辑清晰, 思路严谨的文献。

1.2.2 排除标准 ①与研究内容无关的文献; ②重复性研究; ③过早发表的文献。

1.3 质量评估和数据获取 初步检索文献 299 篇, 依据纳入排除标准, 排除低质量及重复性研究文献, 纳入高质量文献 88 篇, 其中中文文献 4 篇, 英文文献 84 篇, 下载这些文献全文进行总结, 见图 2。

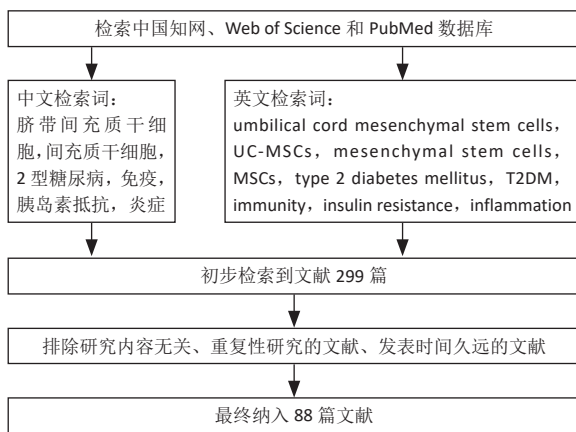


图 2 | 文献筛查流程图

2 结果 Results

2.1 2 型糖尿病的发病机制 2 型糖尿病是一种以全身低度炎症为特征的慢性代谢性疾病, 其发病机制与炎症反应、氧化应激、胰岛淀粉样变性、内质网应激、肌肉与肝脏及胰腺部位异位脂肪沉积、脂毒性以及糖毒性等引起的胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能障碍密切相关, 研究显示免疫细胞浸润、炎症反应等是导致胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能障碍的主要诱因^[18]。

胰岛 β 细胞是胰腺中产生和释放胰岛素的细胞, 机体持续高血糖和胰岛素合成异常将引起胰岛 β 细胞耗竭, 同时免疫环境损伤将导致胰岛 β 细胞丢失, 这使得胰岛素分泌不足并使靶器官对胰岛素敏感性降低, 机体出现葡萄糖耐受受损, 最终导致显性高血糖和 2 型糖尿病的发生^[19]。胰岛素抵抗是一种复杂的病理生理学状态, 其特点是靶器官对胰岛素敏感性及利用率降低, 机体不能有效地促进骨骼肌、心肌及脂肪组织摄取葡萄糖和抑制肝脏的糖原分解及糖异生^[20], 从而加速胰岛 β 细胞功能衰竭, 导致糖尿病的发生。

在胰岛 β 细胞受损和胰岛素抵抗过程中, 免疫细胞数量、比例、浸润、炎症因子释放因素发挥至关重要的作用。脂肪组织包含大多数类型的免疫细胞, 在肥胖条件下, 脂肪组织中促炎免疫细胞的激活和浸润形成复杂的炎症

和胰岛素抵抗交互网络, 包括巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、NK 细胞、MAIT 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、Treg 细胞和 B 细胞以及促炎性细胞因子高水平状态^[21], 其中, 巨噬细胞在胰岛素抵抗中的募集、积聚和激活可促使慢性低度炎症的形成^[22]。

巨噬细胞是一种广泛分布于全身血液和组织的免疫细胞, 具有异质性和可塑性^[23], 其表型和功能受特定组织微环境刺激和信号的调节^[24], 巨噬细胞可分为经典激活的促炎 M1 型巨噬细胞和交替激活的抗炎 M2 型巨噬细胞, M1/M2 巨噬细胞的平衡决定着器官在炎症中的损伤程度^[25]。研究发现, 正常胰岛的巨噬细胞表现出 M2 表型, 而在 2 型糖尿病胰岛中巨噬细胞浸润程度增加并且巨噬细胞极化为 M1 表型^[26-27], M1 型巨噬细胞可引起促炎细胞因子大量分泌, 如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 等, 从而促进炎症发展并导致胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能障碍^[28]。而选择性激活的 M2 型巨噬细胞可通过限制适应性免疫激活和抗炎作用拮抗 M1 型巨噬细胞的促炎作用, 在胰岛 β 细胞保护、修复和再生过程中发挥重要作用^[29]。

2.2 2 型糖尿病的一般治疗策略 目前针对 2 型糖尿病的治疗策略主要包括饮食调整、运动治疗、药物治疗及胰岛移植等^[30]。饮食管理是糖尿病治疗的基础, 包括有效的饮食控制、限制摄取糖分和糖类物质、食物的合理搭配、控制总热量摄入量等^[31]。运动疗法被广泛应用于降低血糖水平及提升身体代谢能力等方面, 运动对于降低血糖水平具有积极作用^[32]。适度的有氧运动可以促进肌肉对葡萄糖的吸收和利用, 从而有助于调节血液中的葡萄糖含量。此外, 长期坚持运动还可提高胰岛素敏感性, 使机体更有效地利用胰岛素控制血糖水平^[33]。药物治疗有胰岛素增敏药、促胰岛素分泌药、肠促胰岛素增强药、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制药、双胍类降糖药、 α -葡萄糖苷酶抑制药和外源性胰岛素供给等^[34]。胰岛素增敏药即噻唑烷二酮类降糖药物, 能增强胰岛素敏感性, 促进胰岛素充分利用, 改善糖代谢^[35]; 磺脲类和格列奈类药物都属于促胰岛素分泌药, 其降糖机制主要是通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 增加体内的胰岛素水平而降低血糖, 对有一定胰岛功能的患者疗效较好^[36]; 肠促胰岛素增强药如二肽基肽酶 4 抑制剂和胰高血糖素样肽 1 受体激动剂能够增强肠促胰岛素水平^[37]; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制药可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 使过量的葡萄糖从尿液中排出, 降低血糖^[38]; 双胍类降糖药抑制肝糖原异生, 减少葡萄糖的来源, 增强组织对葡萄糖的摄取和利用, 增强胰岛素敏感性, 抑制胰高血糖素的释放^[39]; α -葡萄糖苷酶抑制药可逆性地抑制小肠黏膜上的 α -葡萄糖苷酶, 延缓碳水化合物分解为葡萄糖的速度^[40]; 对于 2 型晚期胰岛功能显著衰退类型患者, 可通过胰岛移植改善 2 型糖尿病进展。

2.3 UC-MSCs 在 2 型糖尿病中的作用 近年来, 随着基础与应用基础研究的深入, 发现注射 UC-MSCs 可有效改善 2 型糖尿病高血糖症状、降低炎症活性、改善胰岛 β 细胞功能、缓解胰岛素抵抗进而延缓 2 型糖尿病的进

展^[41-42]；同时，研究表明同种异体 UC-MSCs 移植是一种安全的 2 型糖尿病治疗策略^[43-44]。表 1 为间充质干细胞发展进程及 UC-MSCs 改善 2 型糖尿病相关重点事件。在一项单中心、双盲、随机、安慰剂对照的试验中，ZANG 等^[43]将 91 例患者随机分配为 UC-MSCs 治疗组 ($n=45$) 及安慰剂组 ($n=46$)，UC-MSCs 组每 4 周静脉输注 1 次，每次输注总数为 $1 \times 10^6/\text{kg}$ ，输注 3 次，在第 48 周时，UC-MSCs 组有 20% 的患者达到了糖化血红蛋白水平 $< 7.0\%$ 和每日所需胰岛素减少 $\geq 50\%$ 的治疗效果，而安慰剂组只有 4.55% 的患者达到该效果 ($P < 0.05$)。此外，与安慰剂组相比，UC-MSCs 组每日所需胰岛素减少百分比显著增加 (27.78% vs. 15.62%， $P < 0.05$)，UC-MSCs 移植后患者糖化血红蛋白水平明显下降，并且在治疗期间未发生任何相关重大不良事件，这项研究结果表明 UC-MSCs 移植治疗 2 型糖尿病在有效性和安全性方面具备优势。LIAN 等^[45]招募 34 例 2 型糖尿病患者随机分为 UC-MSCs 治疗组 24 例及安慰剂组 10 例，UC-MSCs 组每周静脉注射 1 次，每次输注总数为 $1 \times 10^6/\text{kg}$ ，输注 3 次，结果显示 UC-MSCs 移植治疗 2 型糖尿病具有良好的耐受性和较高的安全性，为 UC-MSCs 作为一种 2 型糖尿病新型治疗技术的未来临床应用奠定了一定的基础。

基础研究表明，UC-MSCs 可以调节先天性和适应性免疫系统中各种免疫细胞的活化和功能，并广泛应用于治疗各种免疫介导的炎症性疾病^[46]。UC-MSCs 的免疫调节能力取决于其所暴露的炎症环境，在促炎细胞因子如 γ 干扰素和肿瘤坏死因子 α 高表达或 Toll 样受体 3 被配体激活的情况下^[47]，UC-MSCs 会发生免疫抑制作用，可抑制 T 细胞的增殖和活化，抑制受刺激 B 细胞的增殖，诱导 Treg 的增殖，促进巨噬细胞向抗炎 M2 表型的极化。另一方面，在炎症细胞因子水平较低或炎症早期阶段，UC-MSCs 通过分泌趋化因子，将淋巴细胞募集到炎症部位，从而显示出促炎症效应^[48]。除了炎症刺激外，UC-MSCs 的免疫调节还会受到缺氧因素的影响，事实上，缺氧是病理炎症组织微环境的典型特征，病理性缺氧可以通过免疫细胞失调驱动组织功能障碍和疾病发展，对炎症过程产生深远影响^[49]。UC-MSCs 在缺氧条件下会促进细胞增殖和迁移，增强免疫调节因子人类白细胞抗原 G、前列腺素 E2 和吲哚胺 2,3- 双加氧酶表达，同时抑制细胞凋亡^[50]。综上，免疫调节在 UC-MSCs 治疗 2 型糖尿病中发挥着重要作用，为疾病治疗机制提供新的见解。图 3 为 UC-MSCs 在炎症中的作用机制。

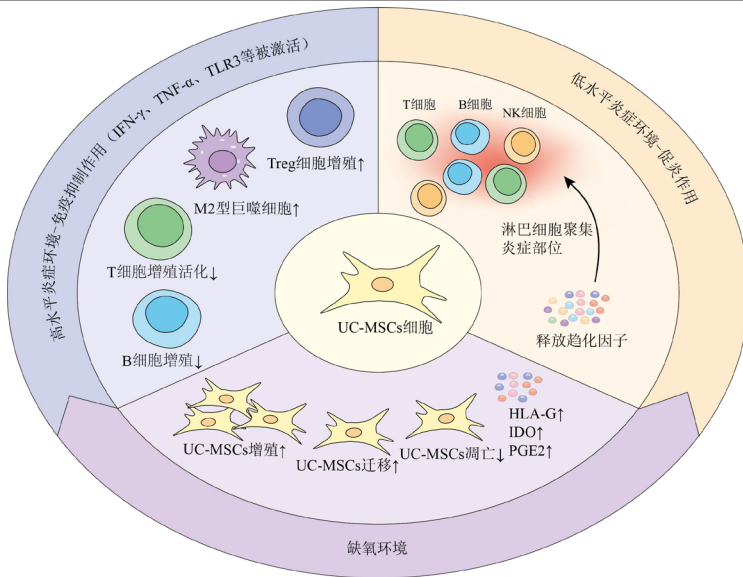
2.3.1 UC-MSCs 改善胰岛素抵抗 全身炎症是 2 型糖尿病等相关代谢性疾病的常见病理状态，其特征为在疾病过程中持续性出现慢性轻微炎症，与胰岛素抵抗相关的全身性炎症被认为在 2 型糖尿病的发病机制中起着核心作用^[51]。因此，改善胰岛素抵抗对于延缓 2 型糖尿病进展具有重要意义。图 4 为 UC-MSCs 改善胰岛素抵抗的作用机制，表 2 为 UC-MSCs 改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究汇总^[52-59]。

目前研究发现 UC-MSCs 可通过免疫调节作用释放可溶性因子，降低 2 型糖尿病患者体内的炎症反应，改善

表 1 | 间充质干细胞发展进程及脐带间充质干细胞改善 2 型糖尿病相关重点事件

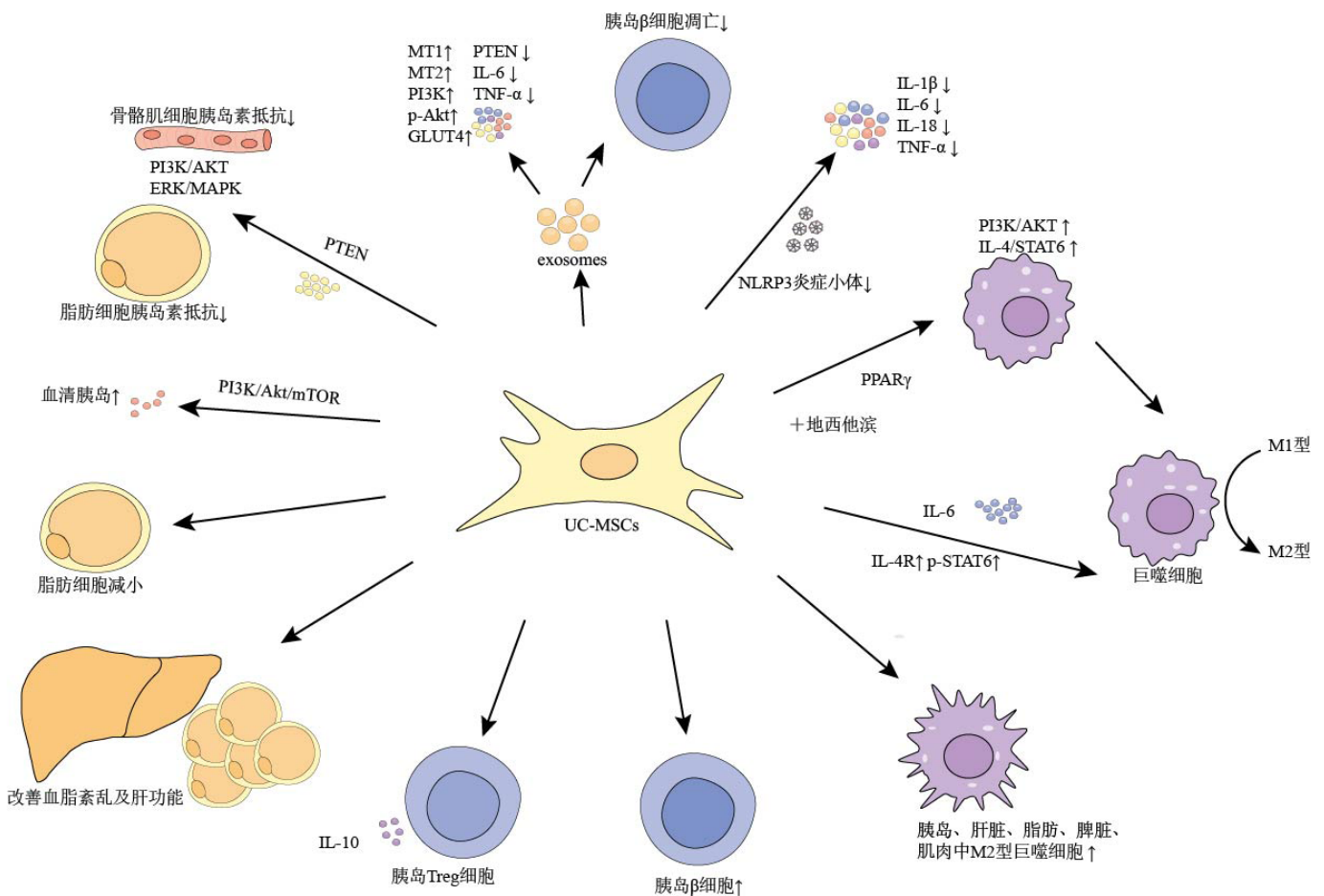
时间	具体事件内容
1968 年	FRIEDENSTEIN 教授首次证实了骨髓中存在间充质干细胞，并通过贴壁法将骨髓间充质干细胞在体外进行分离培养
1991 年	MCELREAVEY 等首次从脐带华通氏胶中培养出间充质干细胞，由于当时认识受限，称为“成纤维细胞样细胞”
	ARNOLD CAPLAN 教授将 MSCs 命名为间充质干细胞，并且被称为“间充质干细胞之父”
1995 年	ARNOLD CAPLAN 教授从恶性血液病患者骨髓中分离培养间充质干细胞后进行回输，这是首次使用间充质干细胞治疗人类疾病
1999 年	PITTENGER 首次证明间充质干细胞在体外同时具有向脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞分化的能力
2002-2003 年	BARTHOLOMEW 教授和 DI NICOLA 教授证明了间充质干细胞有强大的免疫抑制能力
	LE BLANC 教授发现间充质干细胞具有低免疫原性，在异体或跨物种使用，均不易引起免疫排斥反应
2005 年	国内韩忠朝教授和赵春华教授在脐带组织中分离出间充质干细胞，最早发表多篇有关脐带间充质干细胞分离、鉴定和分化的文章
2006 年	国际细胞治疗协会 (ISCT) 规范了间充质干细胞的定义，即全球范围的最低鉴定标准
2011 年	韩国食品药品监督管理局准许由 FCB-Pharmicell 公司开发的急性心肌梗死药物 Hearticellgram-AMI 在韩国上市，成为世界首例干细胞治疗药物
2012 年	欧美首个干细胞治疗药物 Prochymal 被加拿大卫生部批准上市，由 Osiris 公司申报用于移植植物抗宿主病
2014 年	安沂华干细胞团队临床研究证实脐带间充质干细胞治疗可以改善 2 型糖尿病患者的代谢控制和 β 细胞功能，其治疗机制可能涉及全身炎症和 / 或免疫调节的改善
2015 年	YUNTING ZHOU 基础研究证实脐带间充质干细胞通过抗凋亡机制促进胰岛 B 细胞的存活
2016 年	ZONGYAN XIE 基础研究证明脐带间充质干细胞可以诱导巨噬细胞向 M2 型极化，缓解胰岛素抵抗
2016 年	Hongmei Xu 教授临床研究表明，输注脐带间充质干细胞可改善胰岛 β 细胞的功能并降低糖尿病并发症的发生率
2017 年	XIAOYA SUN 基础研究证实脐带间充质干细胞能有效抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3) 炎症小体活化，降低促炎症因子表达，从而改善胰岛素抵抗
2018 年	中国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 重新放开细胞产品的注册申请
2021 年	朱大龙教授团队临床研究证实脐带间充质干细胞治疗保护糖尿病患者的胰岛 β 细胞功能，并使部分患者 3-12 个月内保持不使用胰岛素
2021 年	BING LI 基础研究证实脐带间充质干细胞逆转 2 型糖尿病 β 细胞去分化，改善葡萄糖和脂质代谢紊乱
2022 年	JING XUE 基础研究证明脐带间充质干细胞可通过促进脾脏调节性 T 细胞产生白细胞素 10 来缓解附睾脂肪组织中的胰岛素抵抗
2022 年	母文明教授团队临床研究表明通过静脉输注脐带间充质干细胞是一种安全有效的方法，可以减少外源性胰岛素需求，缓解 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗

靶器官胰岛素抵抗。可溶性因子 (如细胞因子) 是巨噬细胞与其靶细胞串联过程中最具特征性的信号分子，细胞因子和趋化因子可与特定细胞表面受体结合并激活细胞内相关信号通路的蛋白。细胞因子具有自分泌或旁分泌效应，巨噬细胞会根据其活化状态产生不同的细胞因子^[60]。白细胞素 6 是一种与肥胖和胰岛素抵抗有关的促炎细胞因子^[61]，但由于免疫系统的复杂性，白细胞素 6 被认为是 UC-MSCs 在巨噬细胞极化过程中的一个重要因子，可促进巨噬细胞向 M2 型极化，抑制肝脏的过度炎症，在预防肥胖相关的胰岛素抵抗中起到了有益的作用^[62-63]。XIE 等^[52]发现 UC-MSCs 输注可通过增加 2 型糖尿病大鼠白细胞素 6 的表达水平，上调白细胞素 4 受体的表达，促进巨噬细胞中 STAT6 的磷酸化，将脂肪组织巨噬细胞极化为 M2 抗炎表型；此外 CHEN 等^[53]选择 db/db 小鼠作为研究对象，发现 UC-MSCs 能够降低外周血中肿瘤坏死因子 α 和白细胞素 6 水平，并且通过 PTEN 调节 PI3K/Akt 和 Erk/MAPK 信号通路之间的平衡，显著降



图注：在促炎细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 、TLR3 等被激活的情况下，UC-MSCs 通过免疫抑制作用抑制 T 细胞的增殖和活化，抑制 B 细胞的增殖，诱导 Treg 增殖，并促进 M2 型巨噬细胞极化；炎症早期或促炎因子水平较低时，UC-MSCs 分泌趋化因子，将淋巴细胞募集到炎症部位，从而显示出促炎症效应；在缺氧条件下促进 UC-MSCs 增殖和迁移，抑制细胞凋亡，上调 HLA-G、PGE2、IDO 等表达水平。IFN- γ ： γ -干扰素；TNF- α ：肿瘤坏死因子 α ；TLR3：Toll 样受体 3；HLA-G：免疫调节因子人类白细胞抗原 G；PGE2：前列腺素 E2；IDO：吡哆胺 2,3-双加氧酶。

图3 | 脐带间充质干细胞 (UC-MSCs) 在炎症微环境中的作用机制



图注：UC-MSCs 可上调 IL-6 的表达水平，上调 IL-4R 以及磷酸化 STAT6，诱导巨噬细胞极化为 M2 抗炎表型；UC-MSCs 与地西他滨联用增加 PPAR γ 的表达，通过影响 PI3K/AKT 及 IL-4/STAT6 通路，促进 M2 型巨噬细胞极化；UC-MSCs 可阻断 NLRP3 炎症小体激活，降低 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α 等促炎因子水平；UC-MSCs-Exos 上调 MT1、MT2、PI3K、p-AKT 和 GLUT4 的表达，下调 PTEN、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子的表达水平；UC-MSCs-Exos 上调 IRS-1 及 AKT 表达，抑制链脲佐菌素诱导的胰岛 β 细胞凋亡；UC-MSCs 通过 PTEN 调节 PI3K/AKT 和 ERK/MAPK 信号通路之间的平衡，改善脂肪及骨骼肌组织炎症状态及胰岛素抵抗；UC-MSCs 调节 PI3K/AKT/mTOR 表达，增加血清胰岛素水平；减小脂肪细胞大小；改善血脂紊乱及肝功能；UC-MSCs 促进胰岛 Treg 细胞释放 IL-10；UC-MSCs 增加胰岛 β 细胞数量；UC-MSCs 促进胰岛、肝脏、脂肪、脾脏、肌肉中巨噬细胞极化为 M2 表型。IL-6：白细胞介素 6；IL-4R：白细胞介素 4 受体；STAT6：信号转导及转录激活蛋白 6；PPAR γ ：过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ；PI3K：胞内磷脂酰肌醇激酶；AKT：丝氨酸/苏氨酸激酶；IL-4：白细胞介素 4；NLRP3：NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3；IL-1 β ：白细胞介素 1 β ；IL-18：白细胞介素 18；TNF- α ：肿瘤坏死因子 α ；UC-MSCs-Exos：脐带间充质干细胞外泌体；MT1：褪黑素 1 型受体；MT2：褪黑素 2 型受体；p-AKT：磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶；GLUT4：葡萄糖转运蛋白 4；PTEN：人第 10 号染色体缺失的磷酸酶；IRS-1：胰岛素受体底物 1；ERK：细胞外信号调节激酶；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；Treg 细胞：调节性 T 细胞；IL-10：白细胞介素 10。

图4 | 脐带间充质干细胞 (UC-MSCs) 改善胰岛素抵抗的作用机制

表 2 | UC-MSCs 改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究汇总

第一作者	发表年份	输入途径	实验结果	实验结论
XIE ^[52]	2016	SD 大鼠尾静脉注射 UC-MSCs	M1 型巨噬细胞刺激 UC-MSCs 使白细胞介素 6 表达增加, 上调白细胞介素 4 受体, 促进巨噬细胞 STAT6 磷酸化, 最终诱导巨噬细胞向 M2 表型极化	UC-MSCs 可以通过产生白细胞介素 6 诱导 M2 极化缓解胰岛素抵抗
CHEN ^[53]	2020	db/db 小鼠腹腔、尾静脉或骨骼肌注射 UC-MSCs	白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α、PTEN 水平下调; PI3K、p-Akt、葡萄糖转运蛋白 4 上调; JNK、c-Fos、C-myc mRNA 表达下调	UC-MSCs 可以稳定骨骼肌组织的定位和分化, 通过 PTEN 调节 PI3K/Akt 和 ERK/MAPK 信号通路之间的平衡, 显著改善胰岛素抵抗
YIN ^[54]	2018	C57BL/6J 小鼠尾静脉注射 UC-MSCs	改善血脂紊乱和肝功能; 增加胰岛数量; PI3K、p-Akt 上调; 胰岛、肝脏、脂肪、脾脏和肌肉中 M2 型巨噬细胞增加	UC-MSCs 输注显著恢复胰岛形态, 可能通过调节免疫器官中的巨噬细胞在 2 型糖尿病中发挥全身性作用
XUE ^[55]	2022	C57BL/6J 小鼠尾静脉注射 UC-MSCs	心外膜脂肪组织中脂肪细胞减小; 白细胞介素 10 水平上调; 白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 水平下调	UC-MSCs 可通过促进脾脏 Treg 细胞产生白细胞介素 10 来缓解心外膜脂肪组织中的胰岛素抵抗
SUN ^[56]	2017	SD 大鼠尾静脉注射 UC-MSCs	白细胞介素 1β、白细胞介素 18、肿瘤坏死因子 α、NLRP3 下调; 葡萄糖转运蛋白 4、PI3K、p-AKT、胰岛素受体底物上调	UC-MSCs 能有效抑制 NLRP3 炎症小体活化, 降低促炎症因子表达, 从而改善胰岛素抵抗, 并且还调节胰岛素敏感性
GAO ^[57]	2019	C57BL/6J 小鼠尾静脉注射 UC-MSCs 联合地西他滨	脂肪细胞减小; 白细胞介素 4、白细胞介素 10、转化生长因子 β、白细胞介素 4 受体、PPARγ 表达增加; 单核细胞趋化蛋白 1、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β、白细胞介素 6、γ-干扰素降低; STAT6 磷酸化增加	地西他滨联合 UC-MSCs 能通过增加 PPARγ 的表达, 影响白细胞介素 4/STAT6 信号轴, 使巨噬细胞向 M2 表型极化, 更有效地改善胰岛素抵抗
XUE ^[58]	2020	C57BL/6J 小鼠尾静脉注射 UC-MSCs 联合地西他滨	白细胞介素 1β、诱导型一氧化氮合酶、肿瘤坏死因子 α 减少; PI3K 和 p-AKT 的表达明显增加	UC-MSCs 联合地西他滨通过激活 PI3K/Akt 通路, 更有效地促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化
AIERKEN ^[59]	2022	雄性昆明小鼠尾静脉注射 UC-MSCs 联合褪黑素	金属硫蛋白 1G 和金属硫蛋白 2A 的表达水平上调; 肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6 下调; 血清胰岛素、胰岛素受体底物 1、葡萄糖转运蛋白 4 水平升高	UC-MSCs 通过影响 PI3K/Akt/mTOR 通路中信号因子的表达来控制 2 型糖尿病小鼠的胰岛素耐受和血清胰岛素水平

备注: UC-MSCs 为脐带间充质干细胞; STAT6 为信传导和转录激活因子 6; PTEN 为人第 10 号染色体缺失的磷酸酶; PI3K 为胞内磷脂酰肌醇激酶; Akt 为丝氨酸 / 苏氨酸激酶; JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶; c-Fos 为原癌基因; C-myc 为核蛋白类癌基因; ERK 为细胞外信号调节激酶; MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶; NLRP3 为 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; PPARγ 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶点。

低骨骼肌组织及脂肪组织的炎症反应, 改善胰岛素抵抗。YIN 等^[54]研究还发现 UC-MSCs 可增加 2 型糖尿病小鼠胰岛、肝脏、脾脏和肌肉中 M2 型巨噬细胞数量。白细胞介素 10 被认为是一种强效抗炎细胞因子, 能够诱导巨噬细胞极化为 M2 表型^[64], 多项研究证实, 肥胖会导致全身白细胞介素 10 水平下降^[65], 而多次 UC-MSCs 输注可增加胰岛素抵抗肥胖小鼠模型脾脏中 Treg 细胞分泌白细胞介素 10^[55], 也可促进巨噬细胞极化为 M2 表型, 从而缓解胰岛素抵抗, 增加靶器官对胰岛素的敏感性。此外, NLRP3 炎症小体在 2 型糖尿病和胰岛素抵抗的发病机制中尤为重要, 慢性炎症与葡萄糖代谢异常激活和 NLRP3 炎症小体活化密切相关^[66]。慢性高血糖小鼠的胰岛细胞受到细胞外高浓度血糖的刺激, 激活 NLRP3 炎症小体, 诱导白细胞介素 1β 生成和分泌, 从而引起胰岛素抵抗^[67-68]。SUN 等^[56]研究进一步发现通过 2 型糖尿病大鼠尾静脉注射 UC-MSCs 可阻断 NLRP3 炎症小体激活, 降低白细胞介素 1β、白细胞介素 6、白细胞介素 18 和肿瘤坏死因子 α 等炎症细胞因子水平, 产生抗炎作用, 有效缓解棕榈酸和脂多糖诱导的胰岛素抵抗, 进而改善 2 型糖尿病大鼠的高血糖状态。UC-MSCs 还可通过增加小鼠肝脏中 LC3 II / I 水平, 增强肝脏自噬作用, 改善胰岛素抵抗^[69]。

同时, 一系列与 UC-MSCs 相关的联合治疗策略不断被报道, GAO 等^[57]通过联合使用 UC-MSCs 与地西他滨治疗 2 型糖尿病小鼠, 发现地西他滨可延长 UC-MSCs 在体内的作用时间, 促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达, 更有效地维持 2 型糖尿病小鼠巨噬细胞极化为 M2 表型的作用。同时, UC-MSCs 与低剂量地西他滨联合治疗, 通过增强 PI3K/AKT 通路促进 M1 型巨噬细胞极化为 M2 表型, 从而降低组织炎症反应, 并延长 UC-MSCs 的抗糖尿病作用, 更有效地缓解 2 型糖尿病小鼠的胰岛素抵

抗^[58]。AIERKEN 等^[59]研究发现, 褪黑素能有效缓解 UC-MSCs 的衰老, 促进 UC-MSCs 增殖和分化^[70-71], 褪黑素与 UC-MSCs 联合治疗亦可通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 上调金属硫蛋白 1G 和金属硫蛋白 2A 的表达, 下调胰岛细胞中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 的表达, 达到改善 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的效果。

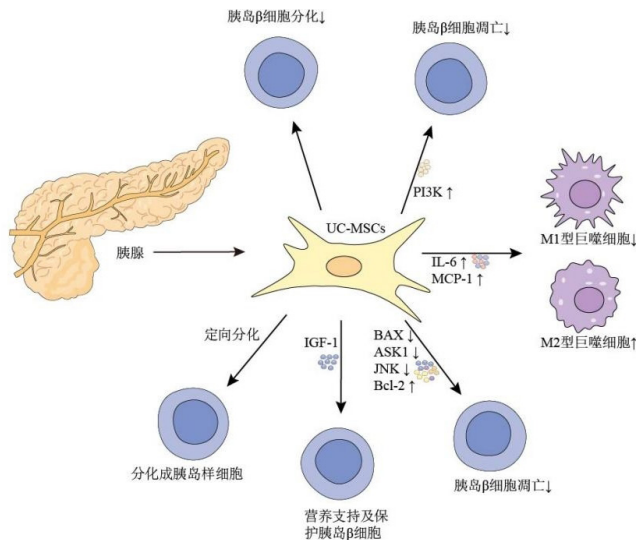
UC-MSCs 分泌的外泌体 (UC-MSCs-Exos) 是直径 30–200 nm 的小囊泡, 作为关键的旁分泌效应物之一, UC-MSCs-Exos 可通过携来自亲本细胞的生物活性物质在细胞间通讯中发挥重要作用^[72]。最近研究发现 UC-MSCs-Exos 对参与先天性和适应性免疫反应的不同效应细胞具有明显的抑制作用, 可通过调节免疫作用改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗^[73-74]。CHEN 等^[75]将 UC-MSCs-Exos 作用于胰岛素抵抗脂肪细胞模型, 发现 UC-MSCs-Exos 可通过上调脂联素和 Sirtuin-1(SIRT1) 的表达、下调瘦素 (Leptin)、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 等促炎因子的表达水平, 增强慢性炎症和高血糖损伤脂肪细胞的胰岛素敏感性。此外, SUN 等^[76]研究表明给 2 型糖尿病大鼠静脉注射 UC-MSCs-Exos 可抑制链脲佐菌素诱导的胰岛 β 细胞凋亡, 上调胰岛素受体底物 1、蛋白激酶 B 表达并增强下游信号通路的激活, 降低 2 型糖尿病大鼠血清中促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α 的表达, 提示 UC-MSCs-Exos 可通过调节炎症因子的分泌来减轻 2 型糖尿病大鼠炎症反应与胰岛素抵抗。

总之, 在 2 型糖尿病中炎症状态与胰岛素抵抗关系密切^[77-78]。UC-MSCs 具有改善系统性炎症和恢复免疫微环境稳态的强大能力, 它们能够逆转 2 型糖尿病引起的促炎因子的表达并促进表皮生长因子和白细胞介素 10 的释放, 抑制 NLRP3 炎症小体激活, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 改善组织炎症反应。促炎递质减少和抗炎细胞因子



升高的现象可能代表着免疫功能正常化到平衡状态，从而减少全身炎症反应，减轻靶器官的胰岛素抵抗，改善2型糖尿病的进展。

2.3.2 UC-MSCs改善胰岛β细胞功能 进行性胰岛β细胞功能障碍是2型糖尿病的另一个主要特征，且同样与胰岛内M1型巨噬细胞的浸润密切相关^[79]。图5为UC-MSCs改善胰岛β细胞功能的作用机制，表3为UC-MSCs改善2型糖尿病胰岛β细胞功能的研究汇总^[80-84]。



图注：UC-MSCs可逆转2型糖尿病胰岛β细胞去分化；激活胰腺PI3K通路抑制β细胞凋亡；上调MCP-1和IL-6表达水平，诱导M2型巨噬细胞极化；调节ASK1/JNK/BAX通路抑制胰岛β细胞凋亡改善胰岛β细胞功能；分泌IGF-1对胰岛β细胞产生营养作用保护细胞；调控Notch信号通路向胰岛素分泌细胞分化。PI3K：胞内磷脂酰肌醇激酶；MCP-1：单核细胞趋化蛋白1；IL-6：白细胞介素6；ASK1：凋亡信号调节激酶1；JNK：c-Jun氨基末端激酶；BAX：BCL2-Associated X的蛋白质；Bcl-2：B淋巴细胞瘤2基因；IGF-1：胰岛素样生长因子。

图5 | 脐带间充质干细胞(UC-MSCs)改善胰岛β细胞功能的作用机制

保护胰岛β细胞功能是延缓2型糖尿病进展的关键，大量研究发现胰岛内的巨噬细胞会影响β细胞的功能、增殖和凋亡。在正常生理条件下，巨噬细胞会在胰岛内持续存在并为β细胞发育和维持胰岛稳态提供适宜的微环境^[85]，然而在2型糖尿病的发展过程中，脂肪酸及胎球蛋白A(AHSG)会刺激胰岛β细胞产生趋化因子，增加M1型巨噬细胞在胰岛内聚集并刺激促炎因子分泌^[86]，最终造成胰岛β细胞损伤。M1型巨噬细胞在胰岛内聚集这一微环境的改变会使胰岛内产生高浓度的白细胞介素1β，由于白细胞介素1β受体在β细胞上大量表达，白细胞介素1β的激增会抑制β细胞的增殖和胰岛素的分泌^[87]，甚至导致β细胞凋亡。新的证据显示，UC-MSCs可通过免疫调节作用促进M2型巨噬细胞极化进而改善胰岛内炎症微环境，在胰岛β细胞的保护、修复和再生过程中发挥重要作用。ZHOU等^[80]发现UC-MSCs分泌的β细胞生长因子具有多营养性，β细胞生长因子可通过激活胰腺PI3K通路及其下游抗凋亡通路，促进胰岛素样生长因子1分泌，对胰岛β细胞产生营养支持、免疫调节和保护作用，进而维持胰岛β细胞存活及其正常功能。YIN等^[81]发现

表3 | 脐带间充质干细胞(UC-MSCs)改善2型糖尿病胰岛β细胞功能的研究汇总

第一作者	发表年份	治疗方式	实验结果	实验结论
ZHOU ^[80]	2015	SD大鼠尾静脉注射UC-MSCs	改善胰岛质量和胰岛素分泌；胰岛素样生长因子1、造血生长因子、PDGFA上调	UC-MSCs激活胰腺PI3K通路及其下游的抗凋亡机制促进胰岛β细胞的存活，并且分泌胰岛素样生长因子1对β细胞产生营养作用
YIN等 ^[81]	2018	C57BL/6J小鼠尾静脉注射UC-MSCs	改善小鼠胰岛素稳态；白细胞介素1β、白细胞介素6、肿瘤坏死因子α下调；白细胞介素4、白细胞介素10、转化生长因子β、单核细胞趋化蛋白1上调	UC-MSCs分泌单核细胞趋化蛋白1和白细胞介素6，抑制炎症并诱导巨噬细胞M2型极化，恢复小鼠胰岛功能
PAN ^[82]	2017	树鼩尾静脉注射UC-MSCs	白细胞介素6、肿瘤坏死因子α下调；激活Notch信号通路	UC-MSCs可降低高血糖水平，增加胰岛素分泌，减轻胰岛素抵抗，促进组织修复；可通过调节炎症因子，调控Notch信号通路向胰岛素分泌细胞分化
LI ^[83]	2021	C57BL/6J小鼠及db/db小鼠尾静脉注射UC-MSCs	逆转β细胞去分化；增加胰岛β细胞的数量	UC-MSCs逆转2型糖尿病β细胞去分化，且在β细胞去分化的早期逆转效果大于晚期
WANG ^[84]	2020	SD大鼠尾静脉注射空白、胰高血糖素、胰岛素联合利拉鲁肽	空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素、胰高血糖素、胰岛素样生长因子1水平上调；胰岛素阳性面积比及Bcl-2表达增加	利拉鲁肽联合UC-MSCs以ASK1/JNK/BAX通路依赖的方式改善糖代谢并抑制胰岛β细胞凋亡

表注：PDGFA为血小板源性生长因子受体α；PI3K为胞内磷脂酰肌醇激酶；ASK1为凋亡信号调节激酶1；JNK为c-Jun氨基末端激酶；BAX为BCL2-Associated X的蛋白质；Bcl-2为B淋巴细胞瘤2基因。

UC-MSCs可通过分泌单核细胞趋化蛋白1和白细胞介素6抑制2型糖尿病小鼠的炎症反应，同时抑制巨噬细胞M1表型的激活并诱导M2极化，能够恢复2型糖尿病小鼠胰岛功能。UC-MSCs除发挥免疫调节功能之外，还可在体内/外定向分化为胰腺谱系细胞，发挥胰岛素分泌细胞的功能^[88]。PAN等^[82]研究表明树鼩UC-MSCs能够在2型糖尿病树鼩体内分化为功能性胰岛样细胞，通过调节炎症因子水平、胰岛素信号通路增加胰岛素的分泌，降低2型糖尿病树鼩血糖水平。LI等^[83]通过对2型糖尿病小鼠胰岛β细胞去分化过程的追踪，发现UC-MSCs可有效逆转胰岛β细胞去分化，显著改善2型糖尿病小鼠葡萄糖稳态，缓解葡萄糖和脂质代谢紊乱。此外，WANG等^[84]研究发现UC-MSCs与利拉鲁肽联用可通过降低凋亡信号调节激酶1、c-Jun氨基末端激酶和Bax蛋白表达水平，增加B淋巴细胞瘤2基因(Bcl-2)表达，抑制胰岛β细胞凋亡，改善2型糖尿病大鼠的葡萄糖代谢。

综上所述，UC-MSCs可通过改善2型糖尿病免疫微环境，促进巨噬细胞M2型极化、抑制胰岛β细胞凋亡和抑制胰岛β细胞去分化等途径对胰岛β细胞起到保护、修复和再生等作用，从而改善胰岛β细胞功能及葡萄糖代谢，有效控制2型糖尿病的血糖水平。大量的基础与临床试验可为UC-MSCs作为一种2型糖尿病新型治疗技术的未来临床应用提供重要依据。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 2型糖尿病进展过程中会持续性出现全身性慢性轻微炎症,而与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能障碍相关的全身性炎症被认为在2型糖尿病的发病机制中起着核心作用。在2型糖尿病脂肪组织中,脂肪分解增加,游离脂肪酸过度释放,大量免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞等的浸润增加,免疫细胞被过度激活,炎症因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、白细胞介素1 β 等的过度释放使炎症反应加重,最终导致胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能障碍。目前针对2型糖尿病的治疗策略主要包括生活方式干预、降糖药物治疗及胰岛移植等,但这些措施仍无法达到理想的治疗效果。间充质干细胞是一类具有自我更新能力及多向分化潜能的成体干细胞,有良好的抗炎及免疫调节作用,并且能够从多种组织中获得。其中,来源于脐带的间充质干细胞是最有应用潜能的间充质干细胞之一,与其他来源的间充质干细胞相比,UC-MSCs具有更高的增殖能力、更快的自我更新能力、更稳定的倍增时间、更低的免疫原性和更可行的收获过程等优势。现如今UC-MSCs已广泛应用于治疗2型糖尿病的基础与临床研究,基础研究表明UC-MSCs可通过改善系统性炎症和恢复免疫微环境稳态,减少促炎因子释放,促进抗炎因子分泌,诱导巨噬细胞M2型极化,抑制胰岛 β 细胞凋亡及去分化,保护胰岛 β 细胞等机制改善2型糖尿病胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能。临床试验结果显示UC-MSCs移植具有安全性和有效性,在2型糖尿病治疗中展现出极大潜力,但目前仍存在一系列问题需要进一步优化,如确定注射细胞的最佳剂量及注射次数、最佳注射时间间隔、最佳注射速率、维持时间、合适的细胞运送途径以及长期移植的不良反等。此外,还需要进一步规范其制备流程及存储条件,确保不同批次、不同供体UC-MSCs的稳定性。尽管以往的临床试验显示UC-MSCs移植不良反应发生率,是一种非常安全的治疗方法,但仍需要重视其潜在的不良反。值得肯定的是,UC-MSCs仍有希望成为2型糖尿病治疗的有效干预策略,基于目前存在的一些问题,在UC-MSCs移植成为常规治疗手段之前,需要进行大规模的基础与应用基础研究以明确其作用机制、最佳治疗方案和疗效等,相信UC-MSCs将会给未来医学带来更多的可能。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 目前大部分综述仅从间充质干细胞与糖尿病之间的关系进行阐述,但糖尿病机制复杂,间充质干细胞分类繁多,通过免疫调节机制参与糖尿病进展的具体机制论述尚不全面。文章就UC-MSCs通过免疫调节作用改善2型糖尿病胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能等方面进行阐述,归纳总结UC-MSCs通过免疫调节作用在治疗2型糖尿病中的作用及机制,并对这一新技术的优势及局限性进行评价,以便其他研究者能够迅速了解该领域。

3.3 综述的局限性 该综述主要阐述了UC-MSCs通过免疫调节作用改善2型糖尿病胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能等方面的研究进展,2型糖尿病的全身低度炎症状态是极为复杂的病理生理状态,UC-MSCs对2型糖尿病的调控

机制较为复杂,目前的研究探讨可能不够全面,并且现阶段基础研究大部分集中在分子层面,仅有部分关于UC-MSCs治疗2型糖尿病的安全性和有效性的临床研究。随着研究的不断深入,UC-MSCs通过免疫调节作用治疗2型糖尿病的具体调控机制可能出现新的发现。

3.4 综述的重要意义 免疫稳态失衡是2型糖尿病的一个重要发病机制,先天性免疫反应和适应性免疫反应的长期激活会导致慢性全身性炎症,造成胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏,UC-MSCs经免疫调节参与治疗2型糖尿病的具体机制较为复杂,相关研究仍处在探索阶段。系统研究UC-MSCs移植对2型糖尿病患者的免疫调节机制将为2型糖尿病新治疗策略设计提供依据。

致谢:感谢周朋君老师在百忙之中对文章设计给予的指导和帮助。

作者贡献:陈春兰负责文章设计和文章撰写,陈春兰和叶美仪负责收集资料,周朋君老师负责文章写作校对及项目指导。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] NCD COUNTDOWN 2030 COLLABORATORS. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet*. 2018;392(10152):1072-1088.
- [2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
- [3] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES MJ. Type 2 Diabetes. *Lancet*. 2017; 389(10085):2239-2251.
- [4] MAJETY P, LOZADA ORQUERA FA, EDEM D, et al. Pharmacological Approaches to the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1118848.
- [5] SIVAKUMAR PM, PRABHAWATHI V, ZARRABI A, et al. Current Trends in the Therapeutic Strategies for Diabetes Management. *Curr Med Chem*. 2021;28(23):4616-4637.
- [6] MARRANO N, BIONDI G, CIGNARELLI A, et al. Functional Loss of Pancreatic Islets in Type 2 Diabetes: How Can We Halt It? *Metabolism*. 2020;110:154304.
- [7] 阮光萍,姚翔,刘高米洋,等. 脐带间充质干细胞移植治疗树鼩创伤性全身炎症反应综合征[J]. *中国组织工程研究*, 2021,25(25): 3994-4000.
- [8] EBRAHIMI F, PIROUZMAND F, COSME PECHO RD, et al. Application of Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine: A New Approach in Modern Medical Science. *Biotechnol Prog*. 2023;39(6):e3374.
- [9] 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(8): 1017-1026.

- [10] 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(9):17986-18001.
- [11] 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(3):781-792.
- [12] PITTENGER MF, MACKAY AM, BECK SC, et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science.* 1999;284(5411): 143-147.
- [13] FRASER JK, WULUR I, ALFONSO Z, et al. Fat Tissue: An Underappreciated Source of Stem Cells for Biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2006; 24(4):150-154.
- [14] VENKATESAN M, ZHANG N, MARTEAU B, et al. Spatial Subcellular Organelle Networks in Single Cells. *Sci Rep.* 2023;13(1):5374.
- [15] HORI A, TAKAHASHI A, MIHARU Y, et al. Superior Migration Ability of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) toward Activated Lymphocytes in Comparison with Those of Bone Marrow and Adipose-Derived MSCs. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1329218.
- [16] WANG J, YIN YQ, CHENG Y, et al. The Impact of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells on the Pancreatic Function of Type 2 Diabetic Mice and Their Regulatory Role on NLRP3 Inflammasomes. *Chin J Intern Med.* 2023;62(9):1077-1084.
- [17] GAO D, JIAO J, WANG Z, et al. The Roles of Cell-Cell and Organ-Organ Crosstalk in the Type 2 Diabetes Mellitus Associated Inflammatory Microenvironment. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;66:15-25.
- [18] DARYABOR G, ATASHZAR MR, KABELITZ D, et al. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:1582.
- [19] RUBIO-NAVARRO A, GOMEZ-BANOY N, STOLL L, et al. A Beta Cell Subset with Enhanced Insulin Secretion and Glucose Metabolism Is Reduced in Type 2 Diabetes. *Nat Cell Biol.* 2023;25(4):565-578.
- [20] ZHAO X, AN X, YANG C, et al. The Crucial Role and Mechanism of Insulin Resistance in Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1149239.
- [21] ASGHAR A, SHEIKH N. Role of Immune Cells in Obesity Induced Low Grade Inflammation and Insulin Resistance. *Cell Immunol.* 2017;315: 18-26.
- [22] ROHM TV, MEIER DT, OLEFSKY JM, et al. Inflammation in Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55.
- [23] MOSSER DM, HAMIDZADEH K, GONCALVES R. Macrophages and the Maintenance of Homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(3):579-587.
- [24] BANU S, SUR D. Role of Macrophage in Type 2 Diabetes Mellitus: Macrophage Polarization a New Paradigm for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2023;23(1):2-11.
- [25] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease. *J Cell Physiol.* 2018;233(9):6425-6440.
- [26] CUENCO J, DALMAS E. Islet Inflammation and Beta Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;274:227-251.
- [27] YING W, FU W, LEE YS, et al. The Role of Macrophages in Obesity-Associated Islet Inflammation and Beta-Cell Abnormalities. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):81-90.
- [28] PENG Y, ZHOU M, YANG H, et al. Regulatory Mechanism of M1/M2 Macrophage Polarization in the Development of Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:8821610.
- [29] ARABPOUR M, SAGHAZADEH A, REZAEI N. Anti-Inflammatory and M2 Macrophage Polarization-Promoting Effect of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *Int Immunopharmacol.* 2021;97:107823.
- [30] SU J, LUO Y, HU S, et al. Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17): 13381.
- [31] JING T, ZHANG S, BAI M, et al. Effect of Dietary Approaches on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients.* 2023;15(14):3156.
- [32] SOO J, RAMAN A, LAWLER NG, et al. The Role of Exercise and Hypoxia on Glucose Transport and Regulation. *Eur J Appl Physiol.* 2023;123(6): 1147-1165.
- [33] MAGKOS F, HJORTH MF, ASTRUP A. Diet and Exercise in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(10):545-555.
- [34] DAHLEN AD, DASHI G, MASLOV I, et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Front Pharmacol.* 2021;12:807548.
- [35] MASTROTOTARO L, RODEN M. Insulin Resistance and Insulin Sensitizing Agents. *Metabolism.* 2021;125:154892.
- [36] LV W, WANG X, XU Q, et al. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(1):37-56.
- [37] GILBERT MP, PRATLEY RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:178.
- [38] POWELL J, GARLAND SG. Ertugliflozin: A New Option in the SGLT-2 Inhibitor Market for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother.* 2019;53(5):478-485.
- [39] GRYSZAI O, MYRGORODSKA I, ROCCHI S, et al. Biguanides Drugs: Past Success Stories and Promising Future for Drug Discovery. *Eur J Med Chem.* 2021;224:113726.
- [40] AGRAWAL N, SHARMA M, SINGH S, et al. Recent Advances of Alpha-Glucosidase Inhibitors: A Comprehensive Review. *Curr Top Med Chem.* 2022;22(25):2069-2086.
- [41] 谢田琴, 刘建萍. 脐带间充质干细胞在糖尿病治疗中的研究进展 [J]. *生命科学*, 2020,32(8):837-844.
- [42] SABABATHY M, RAMANATHAN G, ABD RAHAMAN NY, et al. A 'One Stone, Two Birds' Approach with Mesenchymal Stem Cells for Acute Respiratory Distress Syndrome and Type 1 Diabetes Mellitus. *Regen Med.* 2023;18(12):913-934.
- [43] ZANG L, LI Y, HAO H, et al. Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Chinese Adults with Type 2 Diabetes: A Single-Center, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):180.
- [44] MATHUR A, TAURIN S, ALSHAMMARY S. The Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Type 2 Diabetes- a Literature Review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:769-777.
- [45] LIAN XF, LU DH, LIU HL, et al. Safety Evaluation of Human Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells in Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Phase 2 Clinical Trial. *World J Clin Cases.* 2023;11(21):5083-5096.
- [46] 许玲玉, 张丰姣, 张辉, 等. 间充质干细胞在成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者中免疫抑制作用的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(10):763-773.
- [47] HUANG Y, WU Q, TAM PKH. Immunomodulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells and Their Potential Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10023.
- [48] SHI Y, WANG Y, LI Q, et al. Immunoregulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem and Stromal Cells in Inflammatory Diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(8):493-507.
- [49] SHOBATAKE R, OTA H, TAKAHASHI N, et al. The Impact of Intermittent Hypoxia on Metabolism and Cognition. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21): 12957.
- [50] GUPTA S, RAWAT S, KRISHNAKUMAR V, et al. Hypoxia Preconditioning Elicit Differential Response in Tissue-Specific MSCs Via Immunomodulation and Exosomal Secretion. *Cell Tissue Res.* 2022;388(3):535-548.
- [51] BI S, NIE Q, WANG WQ, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Therapy for Insulin Resistance: A Novel Strategy in Clinical Implication. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13(8):658-664.

- [52] 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(3):627-639.
- [53] CHEN G, FAN XY, ZHENG XP, et al. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Insulin Resistance Via PTEN-Mediated Crosstalk between the PI3K/Akt and Erk/MAPKs Signaling Pathways in the Skeletal Muscles of Db/Db Mice. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):401.
- [54] YIN Y, HAO H, CHENG Y, et al. The Homing of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells and the Subsequent Modulation of Macrophage Polarization in Type 2 Diabetic Mice. *Int Immunopharmacol*. 2018;60:235-245.
- [55] XUE J, GAO J, GU Y, et al. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice Via an Interaction with Splenocytes. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):109.
- [56] SUN X, HAO H, HAN Q, et al. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Insulin Resistance by Suppressing NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Type 2 Diabetes Rats. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):241.
- [57] GAO J, CHENG Y, HAO H, et al. Decitabine Assists Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Improving Glucose Homeostasis by Modulating Macrophage Polarization in Type 2 Diabetic Mice. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):259.
- [58] XUE J, CHENG Y, HAO H, et al. Low-Dose Decitabine Assists Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Protecting Cells Via the Modulation of the Macrophage Phenotype in Type 2 Diabetic Mice. *Stem Cells Int*. 2020;2020:4689798.
- [59] AIERKEN A, LI B, LIU P, et al. Melatonin Treatment Improves Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy in a Mouse Model of Type II Diabetes Mellitus Via the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):164.
- [60] COSENTINO C, REGAZZI R. Crosstalk between Macrophages and Pancreatic Beta-Cells in Islet Development, Homeostasis and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1765.
- [61] KAUR S, BANSAL Y, KUMAR R, et al. A Panoramic Review of IL-6: Structure, Pathophysiological Roles and Inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2020;28(5):115327.
- [62] GURIA S, HOORY A, DAS S, et al. Adipose Tissue Macrophages and Their Role in Obesity-Associated Insulin Resistance: An Overview of the Complex Dynamics at Play. *Biosci Rep*. 2023;43(3):BSR20220200.
- [63] JIA Q, MORGAN-BATHKE ME, JENSEN MD. Adipose Tissue Macrophage Burden, Systemic Inflammation, and Insulin Resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(2):E254-E264.
- [64] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and Therapeutic Potential of Interleukin-10. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20190418.
- [65] MAN K, KALLIES A, VASANTHAKUMAR A. Resident and Migratory Adipose Immune Cells Control Systemic Metabolism and Thermogenesis. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(3):421-431.
- [66] QI Y, DU X, YAO X, et al. Vildagliptin Inhibits High Free Fatty Acid (FFA)-Induced NLRP3 Inflammasome Activation in Endothelial Cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):1067-1074.
- [67] BARRA NG, HENRIKSBO BD, ANHE FF, et al. The NLRP3 Inflammasome Regulates Adipose Tissue Metabolism. *Biochem J*. 2020;477(6):1089-1107.
- [68] LU S, LI Y, QIAN Z, et al. Role of the Inflammasome in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Immunol*. 2023;14:1052756.
- [69] 邹俊彦, 薛婧, 尹雅琪, 等. 脐带间充质干细胞(UC-MSC)通过增强自噬缓解2型糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2021,54(1):30-34.
- [70] LI B, CHENG X, AIERKEN A, et al. Melatonin Promotes the Therapeutic Effect of Mesenchymal Stem Cells on Type 2 Diabetes Mellitus by Regulating TGF- β Pathway. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:722365.
- [71] FANG J, YAN Y, TENG X, et al. Melatonin Prevents Senescence of Canine Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells through Activating NRF2 and Inhibiting ER Stress. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(10):2954-2972.
- [72] SHEN Z, HUANG W, LIU J, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;12:749192.
- [73] WANG S, LEI B, ZHANG E, et al. Targeted Therapy for Inflammatory Diseases with Mesenchymal Stem Cells and Their Derived Exosomes: From Basic to Clinics. *Int J Nanomedicine*. 2022;17:1757-1781.
- [74] YAP SK, TAN KL, ABD RAHAMAN NY, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Ameliorated Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus Rats. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):649.
- [75] CHEN MT, ZHAO YT, ZHOU LY, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Enhance Insulin Sensitivity in Insulin Resistant Human Adipocytes. *Curr Med Sci*. 2021;41(1):87-93.
- [76] 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(8):7613-7628.
- [77] LI H, MENG Y, HE S, et al. Macrophages, Chronic Inflammation, and Insulin Resistance. *Cells*. 2022;11(19):3001.
- [78] PUSCHEL GP, KLAUDER J, HENKEL J. Macrophages, Low-Grade Inflammation, Insulin Resistance and Hyperinsulinemia: A Mutual Ambiguous Relationship in the Development of Metabolic Diseases. *J Clin Med*. 2022;11(15):4358.
- [79] RODRIGUEZ-COMAS J, MORENO-VEDIA J, OBACH M, et al. Alpha1-Antitrypsin Ameliorates Islet Amyloid-Induced Glucose Intolerance and Beta-Cell Dysfunction. *Mol Metab*. 2020;37:100984.
- [80] ZHOU Y, HU Q, CHEN F, et al. Human Umbilical Cord Matrix-Derived Stem Cells Exert Trophic Effects on β -Cell Survival in Diabetic Rats and Isolated Islets. *Dis Model Mech*. 2015;8(12):1625-1633.
- [81] 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(7):760.
- [82] PAN XH, HUANG X, RUAN GP, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Are Able to Undergo Differentiation into Functional Islet-Like Cells in Type 2 Diabetic Tree Shrews. *Mol Cell Probes*. 2017;34:1-12.
- [83] LI B, CHENG Y, YIN Y, et al. Reversion of Early- and Late-Stage β -Cell Dedifferentiation by Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Type 2 Diabetic Mice. *Cytotherapy*. 2021;23(6):510-520.
- [84] WANG W, WU RD, CHEN P, et al. Liraglutide Combined with Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Transplantation Inhibits Beta-Cell Apoptosis Via Mediating the ASK1/JNK/BAX Pathway in Rats with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(2):e3212.
- [85] YING W, LEE YS, DONG Y, et al. Expansion of Islet-Resident Macrophages Leads to Inflammation Affecting Beta Cell Proliferation and Function in Obesity. *Cell Metab*. 2019;29(2):457-474.e455.
- [86] MUKHUTY A, FOUZDER C, KUNDU R. Fetuin-a Secretion from Beta-Cells Leads to Accumulation of Macrophages in Islets, Aggravates Inflammation and Impairs Insulin Secretion. *J Cell Sci*. 2021;134(21):jcs258507.
- [87] ZHOU Y, LIU K, TANG W, et al. Beta-Cell miRNA-503-5p Induced by Hypomethylation and Inflammation Promotes Insulin Resistance and Beta-Cell Decompensation. *Diabetes*. 2024;73(1):57-74.
- [88] XIE T, HUANG Q, HUANG Q, et al. Dysregulated lncRNAs Regulate Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Differentiation into Insulin-Producing Cells by Forming a Regulatory Network with mRNAs. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):22.

(责任编辑: MZH, ZN, QY, LWJ)