

引文格式:涂雅丽,雷谊宁,席玉馨,等.脐带间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2025,39(2):172-178.

脐带间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症的研究进展^{*}

涂雅丽^{1,2},雷谊宁^{2,3},席玉馨^{1,2},彭铁^{1,3},苏延停²,朱丹^{1,3**}

(1. 湖北科技学院糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室,湖北 咸宁 437100;

2. 湖北科技学院医学部基础医学院;3. 湖北科技学院医学部药学院)

摘要: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,能分化为许多种组织细胞,因其数量丰富、伦理争议小、感染风险低、增殖分化能力强等优点,已广泛应用于糖尿病及其并发症的基础和临床研究。本文通过查阅近年来相关文献,对脐带间充质干细胞在糖尿病及其并发症的作用机制以及临床应用面临的挑战进行了系统阐述,为脐带间充质干细胞在糖尿病患者中的应用提供更多理论依据,以期对脐带间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症等相关疾病指明方向。

关键词:脐带间充质干细胞;1型糖尿病;2型糖尿病;糖尿病并发症;再生医学

中图分类号:R587

文献标识码:A

文章编号:2095-4646(2025)02-0172-007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

DOI:10.16751/j.cnki.2095-4646.2024080809



Research Progress of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Diabetes and its Complications

TU Ya-li, LEI Yi-ning, ZHU Dan, et al

(Hubei Key Laboratory of Diabetes and Angiopathy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei 437100, China)

ABSTRACT: Umbilical cord mesenchymal stem cells, a kind of multifunctional stem cells existing in the umbilical cord tissue of newborn babies and capable of differentiating into many kinds of tissue cells, have been widely used in the basic and clinical research of diabetes mellitus and its complications due to their abundant number, low ethical controversy, low risk of infection, and strong proliferative and differentiation ability. In this paper, we reviewed the relevant literature in recent years and systematically elaborated the mechanism of the role of umbilical cord mesenchymal stem cells in diabetes mellitus and its complications, as well as the challenges of clinical application, to provide more theoretical basis for the application of umbilical cord mesenchymal stem cells in diabetes mellitus patients, with the aim of pointing out the direction of further research on the treatment of diabetes mellitus and its complications by umbilical cord mesenchymal stem cells.

KEY WORDS: Umbilical cord mesenchymal stem cells; Type 1 diabetes; Type 2 diabetes; Diabetic complications; Regenerative medicine

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,国际糖尿病联合会最新数据显示,2045年世界糖尿病人口数将达到7.83亿^[1]。1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus,

T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是两种最常见的糖尿病类型。T1DM患者主要接受胰岛素替代治疗以缓解胰岛素缺乏,但可能存在低血糖和肿瘤发生的风险。胰岛移植是

^{*} 基金项目:湖北省自然科学基金(2024AFB1025);湖北科技学院医学科研专项基金(2022YKY18);湖北科技学院博士启动基金(BK202414);湖北科技学院横向合作项目(2023HX121)

^{**} 通信作者, E-mail: zhudan@hbust.edu.cn

T1DM 的有效治疗方法^[2],然而,由于供体胰岛的缺乏和免疫排斥反应,胰岛移植的临床应用受到很大限制。药物治疗是 T2DM 患者的主要治疗方式^[3],但其副作用(如腹泻、恶心、呕吐和贫血)和对个体的作用差异仍有待研究。同时,持续性高血糖还会导致眼睛、肾脏、心脏、血管和神经的慢性损伤或功能障碍,这表明我们对 DM 及其并发症的干预迫在眉睫^[4]。

干细胞由于具有自我更新、多向分化以及组织损伤修复能力等诸多优点,因此,在各种细胞疗法中具有广泛的应用前景。根据发育潜能的不同,干细胞可被分为全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞 3 种类型。脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)是存在于脐带组织中的多功能干细胞,具有取材方便、免疫原性低以及增殖能力强等优点。研究^[5]表明,UC-MSCs 在糖尿病治疗中展现出多方面的潜在作用,包括改善胰岛功能、控制血糖水平以及治疗糖尿病并发症等特点。我们就 UC-MSCs 的生物学特征及其在糖尿病治疗中的作用进行综述,期望能为 DM 及其并发症的治疗提供更多的选择。

1 UC-MSCs 的生物学性质

UC-MSCs 是从脐带周围 Wharton's Jelly(WJ)中分离出来的,主要来源三个不同区域:绕血管区、血管间区以及胎盘下区^[6-7],这些细胞的交互作用在胎儿发育过程中起着重要作用。UC-MSCs 还具有以下优点:①为“围产期废物”,获取过程无伦理和道德约束;②获取成功率高;③细胞工程技术的无创操作使得我们能够充分利用人体“废弃组织”,这些组织来源丰富且具有强大的增殖能力;④进行治疗的风险低,因为细菌和病毒感染的风险极低;⑤细胞工程技术具有多分化潜能,且没有致畸致胎瘤的风险,它可以将 UC-MSCs 分化为脂肪细胞、成骨细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、神经细胞、肝细胞样细胞以及胰岛样细胞等;⑥具有低免疫原性,即具有免疫抑制和免疫豁免特征。免疫调节分子、协同刺激表面抗原以及 HLA-G6 共同决定了人脐带基质细胞的免疫抑制作用,因此,免疫抑制作用表现出一定的特异性。而人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)在经过一些途径的激活后可以表达 MHC I 类和 II 类分子,诱发免疫反应。综上所述,UC-MSCs 是糖尿病细胞治疗的理想细胞来源。

2 UC-MSCs 在糖尿病治疗中的应用

2.1 UC-MSCs 在糖尿病治疗中的治疗现状

糖尿病是一种由多种病因引起的以高血糖为特点的代谢性疾病,患者机体内葡萄糖不能被充分利用,产生大量的热量进而引起全身性代谢紊乱综合征^[8]。虽然已经存在多种治疗糖尿病的方法,但医学界仍未能彻底治愈这一疾病,只能在一定程度上调节患者的血糖水平,减缓病情恶化的速度。UC-MSCs 具有出色的分化能力,能够转化为多种组织细胞,与骨髓间充质干细胞相比,UC-MSCs 具有更高的活性和数量,同时,其免疫原性也相对更低^[9]。因此,在体外培养细胞时,研究者更倾向于选择 UC-MSCs。更重要的是,静脉注射 hUC-MSCs 不仅可以改善糖尿病大鼠的血糖,通过自噬介导的抗衰老机制改善糖尿病大鼠的肾病并发症^[10],还可以通过抑制炎症和纤维化来预防早期糖尿病肾病^[11]。因此,UC-MSCs 在治疗糖尿病及其并发症等方面具有潜在重要性。

在特定条件下,UC-MSCs 可以转化为胰岛 β 细胞,进而协助调节血糖处于正常水平。研究^[12]表明,UC-MSCs 具有出色的增殖与分化能力,当在特定的分化条件下培养时,它们可以成功分化成胰岛 β 细胞并治疗糖尿病。

2.2 UC-MSCs 治疗糖尿病的机制

随着研究的深入,发现注射 UC-MSCs 可有效改善糖尿病患者高血糖症状、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糖尿病^[13],其作用机制是多方面的,其中包括但不限于以下几点^[5]:①定位受损的胰腺,利用其局部营养支持作用和分泌性旁分泌因子来发挥治疗效果;②经过适当培养后,分化为胰岛素生成细胞直接参与到血糖调节中;③提高靶组织对胰岛素敏感性,减少其对胰岛素抵抗的影响;④对胰岛 β 细胞的再生具有推动作用;⑤逆转 β 细胞去分化减轻 β 细胞的功能障碍,从而保护胰岛 β 细胞;⑥分泌抗炎细胞因子,调节巨噬细胞表型,减轻胰岛 β 细胞炎症,抑制炎症小体激活。在 1 型糖尿病治疗中,由于 β 细胞功能严重受损,传统的治疗方法往往难以取得良好效果,而 UC-MSCs 由于具有良好的自我更新和分化的能力,有望通过直接替代受损胰腺细胞的方式,改善血糖控制^[14-15]。而在 2 型糖尿病患者中,虽然 β 细胞功能未完全丧失,

但由于胰岛素抵抗导致的胰岛素利用不足,也需要新的治疗策略。UC-MSCs 的加入,不但可以增强胰岛 β 细胞的功能,而且可以通过其独特的旁分泌因素对周围组织产生作用,从而实现整体胰岛素敏感性的改善^[16-17]。

2.2.1 UC-MSCs 治疗 T1DM

T1DM 是一种由 T 细胞介导的自身免疫性疾病,其发病与遗传因素密切相关,并可能受到其他外界因素比如微生物、化学物质、食物成分等的影响,导致胰岛产生炎症反应,损害胰岛 β 细胞,进而引发糖代谢紊乱。患者自身不能产生胰岛素,需外源胰岛素终身治疗。

UC-MSCs 在 T1DM 的治疗中展示了广泛的潜力。首先,采用 3D 培养技术获得的 UC-MSCs 在治疗 T1DM 的小鼠模型中表现出更好的效果,其免疫调节功能更为强大^[18]。其次,UC-MSCs 具有独特的免疫调节特性,还可以引导免疫系统产生耐受性,无需依赖免疫抑制剂。此外,这些细胞还具备出色的自我更新能力、高度的可塑性以及多样性的分化潜能。为了治疗 T1DM,需要诱导 UC-MSCs 定向分化为胰岛素分泌细胞(insulin-producing cells, IPCs),接着把这些细胞移植到患者体内,替代受损的胰岛 β 细胞重建胰岛的内分泌功能以调节血糖水平。研究^[19]表明,将 hUC-MSCs 诱导分化的 IPCs 细胞作为胰岛的可再生来源,是 T1DM 的细胞替代疗法,为增加胰岛细胞量提供了更多可能。El-Badawy 等^[14]从 4122 个临床相关的项目中筛选了 22 个项目,对其中含有符合标准 T1DM 病例的 524 个进行 Meta 分析,结果表明,采用 UC-MSCs 比骨髓间充质干细胞对治疗 T1DM 更具有优势。

除了在降低血糖方面的作用,UC-MSCs 还在改善 T1DM 患者的生殖功能方面展现出潜力。研究^[20]发现,通过尾静脉注射 UC-MSCs 可以改善 4-乙烯基-1-环己烯二环氧化物造成的卵巢功能损害,减少部分颗粒细胞凋亡,从而挽救卵巢储备。靳红章^[21]发现移植 UC-MSCs 到 T1DM 小鼠体内,可以提高 T1DM 小鼠的生育率、产仔量以及精子活动率,从而改善 T1DM 小鼠的生育能力。除此之外,Wu 等^[22]通过移植 UC-MSCs 到糖尿病大鼠的海绵体,发现大鼠勃起功能明显增强,并且海绵体内多种生长因子表达水平均提高。这一结果直接表明 UC-MSCs 能通过旁分泌生长因子的增加来改善男性因糖尿病导致的勃起功能障碍,从而提高患者的生活质量。

2.2.2 UC-MSCs 治疗 T2DM

T2DM 临床症状不仅有典型的“三多一少”,还有乏力疲劳,没有精神,四肢麻木、针刺感等症状的出现。长期的高血糖甚至会导致急性酮症酸中毒继而引发头疼恶心、食欲不振、皮肤干燥、嗜睡,最后导致昏迷。研究^[23]表明,经腹腔途径注射 hUC-MSCs 可以改善 β 细胞功能,修复胰腺组织,从而有效治疗 T2DM 大鼠。另外,Xue 等^[24]发现 UC-MSCs 通过分泌 IL-10 来促进 M2 巨噬细胞极化,这是 UC-MSCs 减轻胰岛素抵抗的一种机制。

随着 T2DM 患者数量的不断增加,医疗成本不断上升,迫切需要开发新型有效的治疗手段来满足临床治疗的需求,基因治疗为 T2DM 的治疗提供了新的方向。研究^[25]表明,GLP-1 修饰 hUC-MSCs 注射入 T2DM 小鼠,可以降低 T2DM 小鼠的空腹血糖值,提高空腹胰岛素水平,从而说明采用基因工程方法,利用 GLP-1 基因修饰 UC-MSCs 对 T2DM 的治疗作用及机制进行研究也具有科研价值。另外,胰岛素抵抗是 T2DM 的主要病理特征之一,发现胰岛素抵抗同样与全身性慢性炎症的关系非常密切。Sun 等^[26]采用跨孔培养系统,在棕榈酸(palmitic acid, PA)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的体外胰岛素抵抗条件下,对 hUC-MSCs 和人肝癌细胞系 HepG2 细胞的抗炎机制进行了研究。PA-LPS 刺激导致肝脏葡萄糖摄入不足,引发炎症和胰岛素抵抗,而共培养 hUC-MSCs 时,可以减轻炎症和葡萄糖耐受不良等反应,原因之一是 hUC-MSCs 可有效控制 NLRP3 炎性小体激活,从而使炎性细胞因子数量减少,促进胰岛素刺激的 IRS-PI3K-Akt 通路的表达,从而改善胰岛素抵抗。Li 等^[16]将 UC-MSC 注射到 T2DM 小鼠体内,可明显改善 T2DM 小鼠血糖稳态,逆转 β 细胞去分化,从而说明 UC-MSC 治疗是逆转 T2DM β 细胞去分化的一种有前途的策略。此外,临床研究^[27]表明,UC-MSCs 移植可能是治疗中国成人 T2DM 的一种潜在方法。综上,这些研究证实了 UC-MSCs 对 T2DM 及其合并症具有一定的治疗作用。

吉西他滨低甲基化特性已经被 FAD 认可批准,该特性可抑制 DNA 甲基转移酶(DNMT),通常被广泛应用在恶性血液肿瘤的抗肿瘤治疗中^[28]。然而,有研究^[29]指出,低剂量使用吉西他滨可发挥强大的免疫调节作用,从而促进实体肿瘤的免疫检查点治疗。此外,该药物能通过促进巨噬细胞 M2 极化,预防和治疗某些炎症性疾病,

如急性肺损伤和动脉粥样硬化^[30]。Gao等^[31]对T2DM小鼠模型进行了实验,在吉西他滨和hUC-MSC联合治疗下,他们发现MSCs具有明显缓解小鼠胰岛素抵抗和降血糖的作用,并且认为,hUC-MSCs在治疗2型糖尿病中效果显著的原因之一是增加了过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- γ 的表达,继而导致M2巨噬细胞的极化。Xue等^[32]还评估了低剂量吉西他滨联合hUC-MSCs输注对STZ/hfd诱导的T2DM小鼠的影响,结果表明,与单独输注hUC-MSCs相比,hUC-MSCs联合吉西他滨对胰岛内巨噬细胞向M2表型的极化有明显的影响,因此,血糖水平的改善和M2巨噬细胞极化在一定程度上降低了胰岛中IL-1 β 的积累,通过改善抗炎环境使T2DM小鼠的愈后效果良好。

2.3 UC-MSCs治疗糖尿病并发症

2.3.1 糖尿病神经系统并发症

糖尿病是急性卒中的危险因素,由于多种复杂的原因,使缺血性卒中的风险上升,还会导致预后不良。糖尿病小鼠中风后可能出现严重的脑出血、神经功能缺损和白质损伤,UC-MSCs具有多向分化潜能和免疫调节功能,是一种潜在的细胞治疗方法。Liu等^[33]建立大鼠脑缺血再灌注损伤模型,确定hUC-MSCs治疗可降低脑缺血面积,促进神经功能恢复,提高大鼠术后生存率,减轻术后应激反应,最终促手术期并发症的恢复。Yang等^[34]发现,过表达HO-1的UC-MSCs对小鼠中风后的过度炎症损伤表现出显著的治疗作用,最终可以促进缺血性中风后的恢复。Yang等^[35]发现,干扰素 γ 处理UC-MSCs具有增强成骨分化、成脂分化及增殖潜能的作用,可增强hUC-MSCs减轻糖尿病神经纤维及雪旺细胞损伤的能力,改善糖尿病小鼠的神经功能。

2.3.2 糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病最严重的并发症之一,是患者发生终末期慢性肾脏病的主要原因。UC-MSCs在其生物学功能中,主要依赖于促进旁分泌机制的作用。这种机制涉及多种生物过程,包括促进细胞的有丝分裂以维持和更新组织,抵抗细胞外基质过度积累导致的纤维化,以及对抗炎症反应、自由基损伤以及防止细胞凋亡等,UC-MSCs的移植有望成为防治糖尿病肾病的有效治疗手段。Zhang等^[36]发现,UC-MSCs通过递送外泌体并靶向Hedgehog/SMO信号传导来抑制EMT和肾

纤维化,这表明UC-MSCs及其外泌体是治疗糖尿病肾病的新颖抗纤维化疗法。其次,Zheng等^[37]发现UC-MSC衍生的miR-342-3p通过靶向NL-RP3/Caspase1通路抑制肾小管上皮细胞焦亡。这些发现将为使用miRNA修饰细胞治疗肾脏疾病提供一种新的干预策略。另外,Zhang等^[38]发现,UC-MSCs衍生的miR-146a-5p有可能通过靶向TRAF6促进M2巨噬细胞极化,从而恢复糖尿病肾病大鼠的肾功能,这将为使用miRNA修饰细胞治疗肾脏疾病铺平道路。上述研究揭示了UC-MSCs对糖尿病肾病治疗作用的潜在机制,并为未来基于UC-MSCs糖尿病肾病的细胞治疗提供了一些依据。

2.3.3 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者致盲的首要因素。UC-MSCs正在成为一种有前途的治疗糖尿病相关退行性疾病的新方法。Jo等^[39]发现,他克莫司(tacrolimus)通过抑制DRP1介导的线粒体裂变,提高UC-MSCs治疗DR的治疗效果。据Gao等^[40]报道,hUC-MSCs源性外泌体可将BDNF转运至大鼠视网膜神经细胞,并通过BDNF-TrkB信号途径,抑制神经细胞凋亡。Li等^[41]的研究表明,hUC-MSCs来源的外泌体microRNA-17-3p可靶向调控STAT1,减轻DR动物模型中的炎症反应及抗氧化损伤。上述研究说明hUC-MSCs依赖不同的机制缓解糖尿病视网膜病变。

2.3.4 糖尿病血管并发症

内皮损伤是糖尿病患者大小血管功能障碍的始动环节,也是导致糖尿病血管并发症(如动脉粥样硬化、视网膜病变和神经病变)发生的主要原因之一。然而,临床缺乏针对糖尿病血管并发症的有效治疗方法。在再生医学领域,hUC-MSCs在治疗组织损伤方面具有巨大潜力。血管病变是糖尿病的一种长期并发症,Karaca等^[42]发现,血管病变会影响所有组织,导致灌注明显降低和缺氧,从而使间充质干细胞数量减少。Liu等^[43]发现hUC-MSCs不仅能改善血糖,还能保护血管内皮免受糖尿病损伤,其结果为hUC-MSCs在糖尿病治疗中提供了新的认识,并为糖尿病血管并发症的临床治疗提出了一种有前景的策略。

2.3.5 糖尿病足

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病的主要并发症,且治疗需求尚未得到满足。Chen等^[44]应用hUC-MSCs-透明质酸凝胶以非侵

入性外部方式治疗 T1DM 和 T2DM 大鼠足部伤口,通过 MAPK 和 Akt 通路介导的旁分泌机制发挥伤口愈合作用。Shi 等^[45]利用 CRISPR/Cas9 介导的 MALAT1 递送进行干细胞治疗,可调节 miR-142 并挽救与年龄相关的糖尿病足溃疡大鼠的伤口愈合,为预防和治疗老年糖尿病血管疾病提供新的理论基础和治疗靶点。Yang 等^[46]将 UC-MSCs 来源的细胞外囊泡掺入壳聚糖水凝胶中,对治疗糖尿病足部溃疡具有明显的增强效果,这不仅为 UC-MSCs 衍生的细胞外囊泡在伤口愈合中的作用提供了新的视角,还介绍了一种在皮肤修复中具有实际意义的非侵入性应用细胞外囊泡的方法。

3 结语与展望

本论文从治疗 T1DM、T2DM 和糖尿病并发症三个方面进行总结,说明了 UC-MSCs 在治疗糖尿病中的作用及部分机制。以上研究发现,UC-MSCs 可以分泌多种细胞因子促进受损细胞的修复和再生,改善糖尿病患者的病情。此外,UC-MSCs 还可以降低患者其他有关并发症的发生几率。随着技术的不断发展,科学家们有望在未来更深入地了解 UC-MSCs 在治疗糖尿病中的作用及其机制。总之,UC-MSCs 在治疗 T1DM、T2DM 以及糖尿病并发症中发挥着重要作用。医学界若能完全掌握影响、预处理和重编程间充质干细胞的科学技术,将有望打破间充质干细胞研究和再生医学的障碍,扩展更为广阔的新应用范围。UC-MSCs 作为高增殖、非免疫原性和多能间充质细胞之一,自然具备调节宿主的愈合、防护和免疫反应的能力,从而为基于 MSCs 的生物疗法提供更多可能。

UC-MSCs 在糖尿病治疗方面展示了一定的效果。基于现有的科研成果,UC-MSCs 在糖尿病治疗领域具有巨大的发展潜力。UC-MSCs 移植是安全可行的,但当实际运用临床时我们会发现有许多问题亟待解决,比如如何根据个体差异控制细胞注射剂量、如何最大程度地减少并发症的风险以及如何将它们安全有效地输送到糖尿病患者体内等。此外,由于高血糖、高胰岛素血症和代谢异常所引起的微环境紊乱也会对 UC-MSCs 的功能产生影响,从而降低治疗效果。所以,我们需要实施更有效的方案来最大限度地减少其他因素对 UC-MSCs 移植治疗的影响。为了明确 UC-MSCs 在糖尿病中的作用和可能的机制,需要收集更多

的临床样本,查询更多的研究内容以完善我们的研究。我们有理由相信,UC-MSCs 将有望成为一种极具前景的新疗法,为治疗糖尿病以及其他慢性疾病提供新的可能性。展望未来,我们期待 UC-MSCs 为糖尿病患者带来治愈的希望和治疗的选择。

参考文献:

- [1] KUMAR A, GANGWAR R, ZARGAR A A, et al. Prevalence of diabetes in India: a review of IDF diabetes atlas 10th edition [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024, 20 (1): e130423215752
- [2] ZHOU X, XU Z, YOU Y, et al. Subcutaneous device-free islet transplantation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1287182
- [3] FORETZ M, GUIGAS B, VIOLLET B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(8): 460
- [4] ALI M K, PEARSON-STUTTARD J, SELVIN E, GREGG E W. Interpreting global trends in Type 2 diabetes complications and mortality [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1): 3
- [5] LI L, LI J, GUAN H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells in diabetes mellitus and its complications: applications and research advances [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(11): 1492
- [6] PATEL A A, MOHAMED A H, RIZAEV J, et al. Application of mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord or Wharton's jelly and their extracellular vesicles in the treatment of various diseases [J]. *Tissue Cell*, 2024, 89: 102415
- [7] KARAHUSEYINOGLU S, CINAR O, KILIC E, et al. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 319
- [8] FINNEY M R, FANNING L R, JOSEPH M E, et al. Umbilical cord blood-selected CD133(+) cells exhibit vasculogenic functionality in vitro and in vivo [J]. *Cytherapy*, 2010, 12(1): 67
- [9] HE J, LIU B, DU X, et al. Amelioration of diabetic nephropathy in mice by a single intravenous injection of human mesenchymal stromal cells at early and later disease stages is associated with restoration of autophagy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 66
- [10] LI X, GUO L, CHEN J, et al. Intravenous injection of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorates not only blood glucose but also nephrotic complication of diabetic rats through autophagy-mediated anti-senescence mechanism [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14 (1): 146

- [11] XIANG E, HAN B, ZHANG Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):336
- [12] FENG X, ZHANG H, YANG S, et al. From stem cells to pancreatic β -cells: strategies, applications, and potential treatments for diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(1):173
- [13] SABABATHY M, RAMANATHAN G, ABD RAHAMAN N Y, et al. A 'one stone, two birds' approach with mesenchymal stem cells for acute respiratory distress syndrome and Type II diabetes mellitus[J]. *Regen Med*, 2023, 18(12):913
- [14] EL-BADAWY A, EL-BADRI N. Clinical efficacy of stem cell therapy for diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0151938
- [15] QU H, LIU X, NI Y, et al. Laminin 411 acts as a potent inducer of umbilical cord mesenchymal stem cell differentiation into insulin-producing cells[J]. *J Transl Med*, 2014, 12:135
- [16] 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[J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(6):510
- [17] 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[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3):627
- [18] 张芮. 人脐间充质干细胞3D诱导分化胰岛素分泌细胞治疗1型糖尿病猴模型的研究[D]. 昆明:昆明理工大学, 2021
- [19] 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[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1):149
- [20] 苗雨阳. 脐带间充质干细胞治疗小鼠卵巢早衰作用机理研究[D]. 咸阳:西北农林科技大学, 2022
- [21] 靳红章. 间充质干细胞对1型糖尿病雄鼠生殖功能障碍的改善效果及机制研究[D]. 新乡:新乡医学院, 2022
- [22] WU J H, WANG D Y, SHENG L, et al. Human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cell transplantation could improve diabetic intracavernosal pressure[J]. *Asian J Androl*, 2022, 24(2):171
- [23] 李翰宇, 连晓芬, 孙天慧, 等. 不同剂量下腹腔注射人脐带间充质干细胞对治疗2型糖尿病大鼠的有效性研究[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(24):191
- [24] 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[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):109
- [25] 常影. GLP-1 基因修饰人脐带间充质干细胞抗2型糖尿病机制研究[D]. 延边:延边大学, 2021
- [26] 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[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):241
- [27] 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[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):180
- [28] 车绥艳, 蒋文慧. 地西他滨在恶性血液肿瘤治疗中的应用[J]. *智慧健康*, 2019, 5(6):76
- [29] 吴霞, 蔡奕峰. 不同剂量地西他滨联合CAG方案治疗骨髓增生异常综合征的疗效及安全性[J]. *中国药物经济学*, 2023, 18(11):107
- [30] THANGAVEL J, SAMANTA S, RAJASINGH S, et al. Epigenetic modifiers reduce inflammation and modulate macrophage phenotype during endotoxemia-induced acute lung injury[J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(16):3094
- [31] 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[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):259
- [32] XUE J, CHENG Y, HAO H, et al. Low-dose decitabine assists human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in protecting β cells via the modulation of the macrophage phenotype in Type 2 diabetic mice[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:4689798
- [33] LIU L, LUO Y, XU T, et al. Perioperative complications of middle cerebral artery occlusion in rats alleviated by human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(12):10109
- [34] YANG Y, LIU Q, DENG S, et al. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells overexpressing HO-1 attenuate neural injury and enhance functional recovery by inhibiting inflammation in stroke mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2):e14412
- [35] YANG L F, HE J D, JIANG W Q, et al. Interferon-gamma treatment of human umbilical cord mesenchymal stem cells can significantly reduce damage associated with diabetic peripheral neuropathy in mice[J]. *Curr Stem Cell*

- Res Ther,2024,19(8):1129
- [36] ZHANG K,ZHENG S,WU J,et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate renal fibrosis in diabetic nephropathy by targeting Hedgehog/SMO signaling[J]. Faseb J,2024,38(7):e23599
- [37] ZHENG S,ZHANG K,ZHANG Y,et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit pyroptosis of renal tubular epithelial cells through miR-342-3p/caspase1 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Stem Cells Int,2023,2023:5584894
- [38] ZHANG Y,LE X,ZHENG S,et al. MicroRNA-146a-5p-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance protection against diabetic nephropathy in rats through facilitating M2 macrophage polarization[J]. Stem Cell Res Ther,2022,13(1):171
- [39] JO H H,COH Y S,KIM H J,et al. Tacrolimus improves therapeutic efficacy of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in diabetic retinopathy by suppressing DRP1-mediated mitochondrial fission [J]. Antioxidants (Basel),2023,12(9):1727
- [40] GAO X,HE G H,ZHANG X T,CHEN S. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes on rat retinal neurons in hyperglycemia through the brain-derived neurotrophic factor/TrkB pathway[J]. Int J Ophthalmol,2021,14(11):1683
- [41] LI W,JIN L Y,CUI Y B,XIE N. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-17-3p ameliorates inflammatory reaction and antioxidant injury of mice with diabetic retinopathy via targeting STAT1 [J]. Int Immunopharmacol,2021,90:107010
- [42] KARACA C,BOSTANCI ERI N,OVAYOLU A,KAHRAMAN D T. The effect of vascular complications of diabetes mellitus on human umbilical cord tissue and the number of Wharton Jelly's mesenchymal stem cells [J]. Mol Biol Rep,2020,47(12):9313
- [43] LIU Y,CHEN J,LIANG H,et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling[J]. Stem Cell Res Ther,2022,13(1):258
- [44] CHEN J,LIU Y,ZHANG J,et al. External application of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in hyaluronic acid gel repairs foot wounds of types I and II diabetic rats through paracrine action mode [J]. Stem Cells Transl Med,2023,12(10):689
- [45] SHI R,CHEN C,ZHAO S,et al. Stem cell therapy with CRISPR/Cas9-mediated MALAT1 delivery modulates miR-142 and rescues wound healing in rats with age-associated diabetic foot ulcers [J]. Arch Gerontol Geriatr,2024,118:105283
- [46] YANG S,CHEN S,ZHANG C,et al. Enhanced therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles within chitosan hydrogel in the treatment of diabetic foot ulcers [J]. J Mater Sci Mater Med,2023,34(9):43

(收稿日期:2024-08-08)