DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240199

· 综述 ·

间充质干细胞治疗糖尿病的研究进展

金恺萌, 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] 糖尿病已成为影响人类健康的重大慢性疾病, 目前控制血糖的主要手段仍依赖于口服和注射各类降糖药物。近年来, 干细胞疗法作为一种新兴治疗手段备受关注, 其中间充质干细胞以其低免疫原性、免疫调节功能、多向分化潜能成为重点研究对象。目前间充质干细胞治疗糖尿病及其并发症的临床研究较为广泛, 多项研究证明了治疗的有效性和安全性。间充质干细胞治疗糖尿病的可能机制包括归巢效应及改善 β 细胞功能、间充质干细胞的分化、胰岛的再生与存活、免疫调节功能、改善胰岛素抵抗等。基因改造、联合治疗、外泌体应用、封装技术等手段可能有助于改善间充质干细胞的治疗效果。目前干细胞治疗糖尿病仍存在许多风险和挑战, 有待深入研究。

[关键词] 间充质干细胞; 糖尿病; 并发症; β 细胞; 免疫调节; 胰岛功能

[引用本文] 金恺萌, 鲁瑾. 间充质干细胞治疗糖尿病的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(5): 644-652. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240199.

Mesenchymal stem cells in the treatment of diabetes mellitus: research progress

JIN Kaimeng, LU Jin*

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

[Abstract] Diabetes mellitus is a serious chronic disease globally. However, the main methods for controlling blood glucose are still injections and oral hypoglycemic drugs. Stem cell therapy as a novel treatment is gaining attention, especially mesenchymal stem cells (MSCs), which are widely studied due to their low immunogenicity, immunomodulatory properties, and multi-lineage differentiation potential. Clinical research on MSC therapy for diabetes mellitus and its complications is extensive, with multiple studies demonstrating the effectiveness and safety of the treatment. The potential mechanisms of MSC therapy for diabetes mellitus include homing effects and improvement of β -cell function, differentiation of MSCs, regeneration and survival of islets, immune modulation, and improvement of insulin resistance. Possible methods to enhance the therapeutic effects of MSCs in the future could include genetic modification, combination therapies, application of exosomes, and encapsulation techniques. There are still many risks and challenges associated with stem cell therapy for diabetes mellitus that require further in-depth research.

[Key words] mesenchymal stem cells; diabetes mellitus; complications; β cells; immune regulation; islet function

[Citation] JIN K, LU J. Mesenchymal stem cells in the treatment of diabetes mellitus: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(5): 644-652. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240199.

糖尿病已成为全球范围内的重大慢性疾病, 随着病情发展, 持续的高血糖会损害身体多个器官, 引发多种严重并发症。根据2021年国际糖尿病联盟发布的全球糖尿病地图, 全球约有5.4亿20~79岁的糖尿病患者, 然而仍有大量病例因未被确诊而未予统计; 全球有43个国家和地区的糖尿病年龄标

化患病率超过10%, 到2050年全球糖尿病患者人数可能达到13.1亿^[1-2]。中国是人口大国, 随着人民生活质量的提高和社会老龄化的加剧, 糖尿病患者人数持续增多, 约占全球糖尿病患者总数的1/4以上^[1]。目前, 控制血糖的主要方式还是注射和口服各类降糖药物, 许多患者难以坚持长期服药, 致

[收稿日期] 2024-03-28 [接受日期] 2024-09-05

[基金项目] 海军军医大学第一附属医院“十四五”学科固海计划项目. Supported by “14th Five-Year” Discipline Guhai Plan of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University.

[作者简介] 金恺萌, 硕士生. E-mail: 353740811@qq.com

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

使日常血糖控制不佳。胰岛移植是一种有效的治疗方法,但由于胰腺供体缺乏、移植费用高、术后排斥反应等缺陷难以在临床广泛应用。干细胞治疗作为一种新兴的治疗手段,为糖尿病患者带来新的曙光。干细胞是具有自我更新和分化为多种功能性体细胞潜能的无性系细胞。根据其起源、发育阶段和潜能,干细胞可大致分为成体干细胞、胚胎干细胞和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)三大类。目前在糖尿病及其并发症的治疗中,干细胞的应用主要有两大策略:一是利用干细胞的分化能力培养分化功能性胰岛细胞,通过移植实现细胞器官替代,分泌胰岛素;二是移植间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC),主要通过调节免疫、保护未损伤的 β 细胞、改善胰岛环境等方式改善糖尿病症状^[3]。

1991年Caplan等^[4]首次提出“成年间充质干细胞”的概念,后被研究者广为应用。由于MSC缺乏独特的表面标志物,国际细胞治疗学会制订了一套用于识别MSC的标准:(1)具有可塑的黏附能力;(2)表达CD73、CD90和CD105,不表达造血干细胞表面标志物CD14、CD19、CD31、CD34、CD45和人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR);(3)具有多向分化潜能,能分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞;(4)具有免疫调节功能^[5]。MSC表面不表达主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex class II, MHC-II)而表现出低免疫原性,表达C-C基序趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptor type 2, CCR2)、C-X-C基序趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor type 4, CXCR4)等黏附分子而具有特异性迁移至炎症部位的特性,这2个基本特性对MSC的细胞治疗潜能至关重要。MSC来源广泛,具有很强的自我更新能力、多向分化潜能、低免疫原性、免疫调节功能、抗凋亡作用、分离效率高等特点,成为改善糖尿病症状及控制血糖的优质选择。本文对MSC治疗糖尿病及其并发症的现状及相关机制进行文献回顾,总结其目前进展并展望未来发展趋势。

1 MSC治疗1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)

T1DM是一种以胰腺 β 细胞自身免疫破坏为特

征的代谢性疾病。移植MSC治疗T1DM的安全性已得到证明, MSC治疗T1DM主要有以下4种潜在途径。

1.1 免疫抑制潜能 MSC拥有很强的免疫调节能力。一项将人骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSC)与纯化的免疫细胞亚群共培养的细胞实验发现,自体或异体BMMSC能够以剂量依赖的方式抑制由细胞、非特异性有丝分裂原或抗原肽触发的T细胞增殖,同时增加调节性T细胞的比例;BMMSC能够通过调节树突状细胞分泌的TNF- α 及IL-10水平从而调节其抗炎能力,也影响自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的增殖、细胞因子分泌和细胞毒性潜能^[6]。同时, MSC也能够抑制 β 细胞增殖和产生抗体的能力,从而多方位抑制免疫^[7]。这种特异性的免疫调节特性能够减少T1DM中由于免疫失调导致的细胞破坏,改善血糖和胰岛素水平。在基因不匹配的情况下, MSC可能会失去其免疫抑制潜能^[5]。另外一项非肥胖糖尿病小鼠模型实验发现,与对照组相比, MSC输注组小鼠的胰腺炎减轻,并且大剂量MSC的作用时间更长,说明MSC保护 β 细胞和调节炎症的作用倾向于剂量依赖^[8]。

1.2 分化转移潜能 MSC能够在体外分化为有功能的胰岛素生产细胞(insulin producing cell, IPC)^[5]。研究者在BMMSC分化形成的IPC团簇中发现了多个与胰岛 β 细胞发育或功能相关的基因,同时观察到胰岛素和C肽共表达,从而改善T1DM^[7]。一项比较IPC和MSC治疗效果的动物实验发现, T1DM大鼠经MSC治疗后第15天血糖水平降低,而经IPC治疗后第7天血糖就恢复到正常水平,并且大鼠的胰岛素分泌功能得到改善, β 细胞及其他细胞分布也趋于正常,这说明IPC的治疗效果更胜一筹^[9]。另外,有研究发现胚胎干细胞分化的祖细胞在移植到免疫缺陷小鼠后可进一步分化为胰腺细胞^[10]。

1.3 再生能力 干细胞具有很强的再生能力,在合适的培养条件下可以迭代再生,在T1DM的治疗中可以作为 β 细胞再生的有效来源^[7]。MSC在静脉输送时可以归巢到损伤组织中。有学者通过对成年小鼠胰岛进行高通量单细胞转录组测序,发现了一种表达蛋白C受体的胰岛干细胞(pancreatic stem cell, PSC),它在体内可以分化为胰岛的全部类型细胞,在体外与血管细胞共培养可获得有功能的胰

岛类细胞^[11]。研究发现,与胰岛干细胞共培养后,BMMSC中的PSC标志物水平升高,表明BMMSC能够被靶向诱导为PSC,且给糖尿病大鼠静脉注射诱导后的BMMSC能够改善血清糖化白蛋白水平及胰岛形态,说明其对模型动物的胰岛有修复作用^[12]。

1.4 基因改造促进转分化 利用基因工程改造的MSC或许能针对性增强T1DM的治疗效果^[13]。通过基因改造调控参与早期内分泌发育的转录因子和参与 β 细胞成熟的生长因子的表达,结合适当的分化培养,可以在体外诱导MSC进入胰腺系统,产生胰岛样球体^[7]。在MSC内过表达配对盒基因4 (paired box 4, *PAX4*)、胰十二指肠同源异型盒基因1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, *PDX1*)和神经元素3等基因,能够增加从MSC分化而来的胰岛样球体数量^[14]。胰岛移植是治疗T1DM的一项有效手段,胰岛移植的成功与否不仅取决于胰岛的数量,还取决于胰岛的质量,包括生存能力、代谢活性和功能。一项有关食蟹猴胰岛移植的研究表明,相比对照组,MSC与胰岛共移植增强了移植后1个月的胰岛存活和功能,表明MSC与胰岛的共移植可以提高胰岛移植的成功率与效果^[15]。

2 MSC治疗2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)

T2DM是胰岛素应答组织的胰岛素抵抗和胰腺 β 细胞的胰岛素分泌受损而导致的代谢疾病^[16]。有学者认为,在T2DM中由于代偿失效、内质网压力的增加等多种机制诱发了 β 细胞的凋亡^[17]。然而越来越多的研究提示 β 细胞的去分化是T2DM的主要诱因,输注了MSC的动物模型 β 细胞数量增加的主要原因是部分逆转了 β 细胞的去分化^[16,18]。将T2DM患者和未患糖尿病者的胰岛与BMMSC共培养,结果发现MSC能改善T2DM患者胰岛的 β 细胞功能,但未患糖尿病者胰岛的 β 细胞功能没有改善。这是因为MSC在T2DM患者中通过表达IL-1 β 和TNF- α 从而分泌白细胞介素1受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R)拮抗剂,后者作用于炎症胰岛并逆转 β 细胞去分化^[19]。在糖尿病重症联合免疫缺陷小鼠中,将MSC与T2DM胰岛共移植,相较于对照组,以荧光标记的去分化 β 细胞数量减少;在纯合子糖尿病小鼠中静脉输注MSC也得到类似结果。这表明MSC可以逆转 β 细胞去

分化,改善血糖水平^[20]。

MSC可促进巨噬细胞从M1(促炎)型向M2(抗炎)型转变,从而缓解胰岛素抵抗^[13]。Kong等^[21]发现脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UC-MSC)输注后,T2DM患者血浆C肽水平和调节性T细胞数量比对照组明显上升,血糖水平明显降低,这表明UC-MSC可能恢复了组织中胰岛素的敏感性。在一项单中心、双盲、随机、安慰剂对照II期临床试验中,UC-MSC治疗降低了每日胰岛素需求量和糖化血红蛋白水平,并以时间依赖的方式改善了胰岛素抵抗,未发生移植相关不良事件^[20]。以上结果提示UC-MSC移植治疗T2DM具有潜在的有效性和安全性。

殷浩团队通过体外重编程自体外周血单核细胞,使其转化为iPSC并继续定向分化为内胚层特异性干细胞(endoderm stem cell, EnSC),再以EnSC为种子细胞在体外再造胰岛组织(E-islets);通过糖尿病小鼠及猴验证了E-islets移植后的有效性及安全性后,将其通过经皮肝门静脉介入输注方式移植到1例胰岛素依赖型T2DM患者肝脏内,最终患者的血糖控制随时间持续改善,于移植第11周后完全脱离外源性胰岛素,其他降糖药逐步实现脱离,胰岛功能也得到了恢复^[22]。

另外,MSC可通过降低IL-6、TNF- α 等炎症因子水平缓解T2DM引起的慢性炎症^[13]。一项动物对照实验发现,BMMSC治疗组小鼠在移植后第42天胰岛的大小和 β 细胞的数量均优于对照组;利用抗胰岛素抗体对治疗组的小鼠胰腺进行免疫染色,未发现明显的胰岛素分泌细胞,这说明胰腺的修复并非是细胞分化引起的^[23]。体外对照研究发现,MSC条件培养基处理促进了胰岛细胞的增殖,这说明旁分泌机制可能是MSC修复胰岛从而改善血糖的原因^[23]。

3 MSC治疗糖尿病并发症

糖尿病对患者的危害在于难以预测的低血糖和长期高血糖引起的各类急慢性并发症,因此对于难治性高血糖患者来说,如何治疗已产生的并发症是亟需解决的难题。

3.1 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR) DR主要由高血糖引起,毛细血管周细胞数量减少,视网膜神经元和神经胶质细胞数量减少,

导致视网膜完整性中断和视力逐渐丧失。MSC具有强大的免疫调节特性,可以抑制病变视网膜的有害炎症反应和促凋亡基因的表达,减少凋亡细胞的数量^[24]。另外,各种类型干细胞可以通过旁分泌功能产生大量的生长因子和神经营养及保护因子,支持残余视网膜细胞的生存生长,并抑制炎症,从而达到视网膜神经保护的作用^[24]。MSC还能分化为内皮样细胞,分泌血管生成相关因子调节视网膜相关血管形成,起到保护视网膜的作用;MSC来源的外泌体也具有延迟炎症反应和血管形成、修复和保护视网膜等作用^[24-25]。将脂肪来源的MSC经尾静脉注射干预糖尿病大鼠,实验组的视网膜外层有大量MSC,并明显向光感受器细胞及胶质细胞方向分化,这说明MSC对于修复大鼠血视网膜屏障有积极作用^[26]。

3.2 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) DN是糖尿病微血管病变中危害最大的并发症^[27]。MSC对DN的治疗作用通过多种方式实现,包括促进肾小球结构的再生、减轻肾小球损伤、修复肾脏损伤细胞、减少白蛋白尿和清除细胞毒性分子等,从而改善肾脏纤维化^[28]。MSC治疗DN可能与巨噬细胞极化和外泌体诱导的自噬保护作用有关^[26]。研究显示,UC-MSC可归巢至受损的肾脏,通过分泌细胞因子、调节免疫反应、抑制炎症和纤维化阻止病情的进展^[27];MSC通过清除细胞的毒性分子减轻对肾脏的损害,促进血管再生改善肾脏血供^[28];MSC还可分化为胰岛素分泌细胞,降低血糖、尿糖水平及损害肾细胞的重要因子^[29]。动物实验发现,多次应用间充质干细胞外泌体 (mesenchymal stem cell exosome, MSC-Exo) 可改善肾小球肥大、基底膜增厚和纤维化等,减缓DN的进展^[30]。

3.3 糖尿病足 (diabetic foot, DF) MSC可通过以下方式治疗DF:(1)归巢效应直接分化伤口组织促进伤口愈合^[28];(2)通过抑制T细胞及其激活、在伤口处分泌免疫球蛋白、促进巨噬细胞极化、减少活性氧等途径抑制伤口处炎症反应^[28];(3)通过自分泌及旁分泌多种细胞因子,直接或间接促进血管新生,恢复血供、刺激肉芽组织增生^[31];(4)分化为内皮细胞及角化细胞,促进上皮细胞再生,通过趋化因子受体及蛋白激酶信号通路迁移到伤口修复损伤组织^[31];(5)分泌外泌体,通过减轻炎症、加强伤口细胞增殖、促进血管

生成等方式促进伤口愈合,有时效果优于单独干细胞应用^[28,31]。陈高扬等^[32]通过比较不同来源的干细胞发现,BMMSC能更好地修复已损伤的血管和神经,恢复微循环的血供,使肢体缺血症状得以改善、血流量增加、疼痛减轻。一项纳入14例患者的I期临床试验初步研究结果支持局部和静脉给予UC-MSC对DF和外周动脉疾病患者的安全性:治疗后1.5个月内伤口愈合,慢性肢体缺血症状缓解;治疗后3年内的复发率和无截肢生存率表明长期预后良好^[33]。目前看来,干细胞移植治疗DF安全、有效,其远期效果等仍有待观察。

3.4 其他 UC-MSC可有效调节巨噬细胞的极化,抑制肝组织炎症反应的持续发生,改善肝功能及脂代谢,从而治疗T2DM小鼠非酒精性脂肪肝^[34];MSC可改善糖尿病周围神经的神经传导,有效缓解周围神经病变;MSC也可减弱糖尿病诱导的心脏重构,减少心肌纤维化,改善收缩期和舒张期功能^[35];高糖环境下糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)对BMMSC的成骨作用具有负向调控作用,而一定浓度的氯化锂可抑制GSK3 β 的作用,为糖尿病骨质疏松的治疗提供了一种新的策略^[36]。

4 MSC治疗糖尿病的可能机制

4.1 MSC归巢及改善 β 细胞功能 外源性MSC已被证明可以迁移到多种组织,特别是炎症和病理部位,这个迁移过程称为MSC归巢。有研究表明,损伤部位的免疫细胞产生的细胞因子和趋化因子吸引MSC迁移到损伤部位,参与调控炎症反应的消退^[37]。MSC可以特异性迁移至胰岛部位,且具有修复胰岛的作用,使胰岛内 β 细胞数量增加;MSC虽然不能直接分化为 β 细胞,但能促进胰岛祖细胞分化为 β 细胞,进一步的研究发现MSC是通过上调AKT通路来发挥作用的^[23]。MSC能够逆转 β 细胞的去分化,通过旁分泌细胞因子减轻 β 细胞功能障碍、保护内源性胰岛 β 细胞^[16,18,23]。

4.2 MSC的分化 在特定的诱导条件下,MSC可向IPC分化。荧光蛋白示踪实验发现,人沃顿胶间充质干细胞 (Wharton's jelly mesenchymal stem cell, WJMSC)可在非肥胖型糖尿病小鼠体内产生胰岛样细胞簇和分泌人C肽的功能性IPC^[7]。但越来越多的证据表明,一小部分MSC来源的IPC

可能不足以使糖尿病长期缓解^[9,37]。因此,一些研究致力于促进干细胞分化为胰腺祖细胞,并通过添加细胞因子等方法使后者向胰岛 β 细胞转化,从而实现替代治疗^[38-39]。

4.3 胰岛的再生与存活 MSC的再生活性依赖于其旁分泌特征。MSC分泌的可溶性旁分泌因子促进了内源性胰岛 β 细胞的再生和存活,在很大程度上介导了MSC对糖尿病的治疗作用^[23]。例如BMMSC通过分泌血管内皮生长因子抑制内皮细胞凋亡,促进血管生成,促进胰岛血管重建^[33]。另外,在移植胰岛或 β 细胞时, MSC能够有效控制自身免疫排斥反应^[40]。在动物研究中发现,人多能干细胞分化而成的胰腺内胚层细胞在封装移植后,改善了患者C肽水平、降低了胰岛素用量,证明了其转化为胰岛细胞的可能性^[41-42]。还有研究试图制造出临床级人iPSC来源的 β 细胞^[43],从而实现胰岛的再生利用。

4.4 发挥免疫调节功能,改善炎症微环境 许多研究利用体外T细胞增殖试验证明了MSC能够抑制T细胞增殖,同时细胞因子在MSC旁分泌引起的免疫抑制作用中发挥关键作用^[6,13,23]。研究表明MSC能通过分泌细胞因子抑制 β 细胞增殖和IgG的分泌,发挥免疫抑制功能,还可以抑制NK细胞的增殖^[6]。MSC不仅能减少促炎因子TNF- α 和干扰素 γ 的释放,还能促进免疫细胞分泌IL-4和IL-10等抗炎因子^[37]。人UC-MSC释放的IL-6和单核细胞趋化蛋白1诱导脂肪和胰腺巨噬细胞从促炎M1型向抗炎M2型极化^[37]。

4.5 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗的分子机制主要是胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)和PKB磷酸化受损。上调胰岛素靶组织中葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)的表达、影响GLUT4的位移、上调IRS-1和PKB的磷酸化有助于改善小鼠的胰岛素抵抗^[37]。Bhansali等^[44]对自体骨髓间充质干细胞(autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell, ABM-MSC)和自体骨髓单核细胞移植治疗T2DM的效果比较发现,ABM-MSC治疗组IRS-1基因表达上调,胰岛素敏感指数改善,胰岛素用量降低。

5 增强MSC治疗效果的策略

MSC作为一种基于细胞的再生疗法,因其易

于分离、具有多分化潜能和免疫调节特性,在治疗糖尿病方面具有巨大的潜力。MSC表达低水平的MHC I且在未分化状态下不表达MHC II,具有非常低的免疫原性和一定的免疫特权^[5]。然而,目前临床应用尚未取得令人满意的结果, MSC在糖尿病患者中的应用效果差异很大。以下创新策略被应用于增强MSC的治疗效果。

5.1 预处理 高糖环境可通过提高活性氧水平抑制MSC的增殖和生存,最终导致MSC缓解疾病的能力受损^[37]。内源性MSC在生理生态位下停留在氧浓度为1%~11%的低氧微环境中,而传统的MSC的分离和培养是在氧浓度为21%的环境中进行的,这可能在一定程度上损害了MSC的特性^[37]。缺氧预处理可促进人BMMSC血管内皮生长因子A及抗炎因子IL-4、IL-6等细胞因子的分泌,提高细胞的抗氧化能力和增殖能力,在动物模型中可引起更强的降糖作用^[37]。动物对照研究发现,红景天苷预处理可以促进MSC的旁分泌功能,还可降低高血糖诱导的MSC内活性氧水平、提高MSC存活率,同时改善在高糖下受损MSC的迁移能力,促进伤口愈合^[45]。

5.2 基因改造 通过基因改造使MSC过表达一些关键基因,如生长因子、细胞因子、抗氧化基因等,能够更好地发挥干细胞的作用,提高治疗效果。线粒体中的超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)是一种抗氧化应激的关键酶,动物实验发现,过表达SOD2的脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cell, AdMSC)可改善小鼠糖耐量、降低体重,并增强MSC的抗炎作用^[37]。添加了肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的脂肪干细胞在糖尿病小鼠模型中可有效缓解并逆转肝纤维化^[46]。胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、betatrophin、艾帕素(apelin)、 β 细胞素(betacellulin)等细胞因子或激素蛋白的过表达可提高干细胞治疗糖尿病的效果^[37]。另外,过表达血管内皮生长因子和IL-1R拮抗剂的BMMSC可以与人胰岛共移植,通过增加移植胰岛的 β 细胞数量和促进胰岛血管化降低T1DM小鼠的血糖水平;在体外,过表达人HGF和IL-1R拮抗剂的人BMMSC可以有效地防止炎症因子诱导的胰岛死亡^[37]。

5.3 联合治疗 为了提高以MSC为基础的治疗在逆转高血糖和维持正常血糖方面的疗效,研究人员探索了MSC和其他药物的联合治疗途径。人UC-MSC联合低剂量地西他滨能延长T2DM小鼠的高血糖抑制,改善胰岛素敏感性和分泌^[47-48];西格列汀和人WJMSC联合治疗可通过增强 β 细胞再生和减少胰腺 α 细胞数量抑制T2DM模型大鼠的高血糖,并下调胰高血糖素水平^[49]。随机对照临床研究发现,对比利拉鲁肽单独治疗组,UC-MSC和利拉鲁肽联合治疗组T2DM患者糖化血红蛋白降低,C肽、GLP-1水平升高,胰高血糖素水平降低^[50]。还有研究发现白藜芦醇和MSC联合治疗可通过改善高糖环境影响MSC的治疗效果^[51]。

5.4 MSC-Exo的应用 外泌体是杯状的脂质双层包裹的生物纳米颗粒,将人UC-MSC来源的外泌体静脉输注到T2DM小鼠模型中,不仅可以缓解高血糖和外周胰岛素抵抗,还可以通过增强肝糖原储存、抑制胰岛 β 细胞凋亡和促进肌肉葡萄糖代谢来促进胰岛素分泌^[37]。MSC-Exo富含多种生长因子、修复蛋白和治疗性非编码RNA,可通过调节炎症、血管化和抗凋亡机制,促进糖尿病及其并发症损伤器官的修复,改善 β 细胞质量^[52]。MSC-Exo也可以降低移植胰岛的早期死亡率,改善胰岛素抵抗^[28],并通过减轻缺氧诱导的内质网应激和p38 MAPK信号通路来缓解缺氧损伤^[53]。MSC-Exo具有与MSC相似的修复功能,但不存在MSC促肿瘤形成风险和存储困难的缺点,因此成为一种有效治疗糖尿病及其并发症的策略。

5.5 其他 MSC封装等新技术设计了一种特殊的可渗透聚合物膜,作为物理屏障,它允许氧气、营养物质和胰岛素自由转运,而不允许受体免疫细胞和分子通行,使皮下包裹装置起到生物人工胰岛的作用^[37]。

6 MSC治疗糖尿病的挑战

MSC治疗糖尿病及其并发症是一种相对新兴的手段和方法,在动物实验和临床研究阶段还有许多风险和挑战。移植到糖尿病患者体内后,MSC面临着严重的高血糖和炎症环境^[47]。MSC的免疫调节作用强烈依赖于细胞因子环境,具有免疫抑制功能的MSC被转移到有促炎细胞因子存在的环境中,可以变成支持侵袭性促炎Th17细胞发展的细胞群^[24]。不同器官系统中由于MSC介导的血管

生成紊乱,而导致并发症的不同结果;在糖尿病内环境中,MSC诱导脂肪生成而非骨生成的趋势增加,脂肪细胞因子可损伤MSC的多能性^[54]。此外,干细胞因为分化未完全还有致畸胎瘤的风险。临床研究发现,MSC在输注过程中容易吸引血液中的补体,并受到膜侵蚀复合体的攻击,从而影响功效^[55]。

除MSC外,目前的人类多能干细胞分化方案成功地生成了与真正的 β 细胞许多表型和功能特性相似的类 β 细胞,但其并不具有异质性,要达到完全功能成熟仍然具有挑战性^[43]。干细胞来源的 β 细胞临床应用的另一个主要障碍是人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)错配引起的移植免疫排斥。一项II期先导研究评估了同种异体AdMSC的有效性,输注3个月后试验组T1DM患者报告了短暂轻度不良反应^[56]。另一项研究将原代人胰岛细胞编辑为低免疫HLA表型并将其聚集成假胰岛,移植至同种异体糖尿病人源化小鼠中可存活并缓解了糖尿病^[57]。移植患者特异性iPSC衍生物可以防止异体移植排斥反应,这保证了完美的HLA匹配。然而,为个别患者生产这种个性化的细胞非常昂贵且耗时,不太可能在短期内成为糖尿病的普遍解决方案^[57]。另外,许多常用的预防移植排斥反应的免疫抑制药物并不能有效诱导糖尿病缓解,而且患者对于多能分化干细胞移植治疗效果的认可度也较低。

综上所述,本文阐述了MSC治疗糖尿病及并发症的现状、可能的机制、新兴技术及存在的不足,也对未来改进MSC治疗的技术进行了总结和梳理。许多研究对MSC治疗糖尿病做了深入探讨,证实了其有效性和安全性,但仍存在许多风险和挑战,有待深入研究。

[参考文献]

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 10th edition[R/OL]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021(2021-11-08)[2024-03-20]. <https://diabetesatlas.org/data/en/>.
- [2] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.

- [3] AYDIN S, SAĞRAÇ D, ŞAHİN F. Differentiation potential of mesenchymal stem cells into pancreatic β -cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1247: 135-156. DOI: 10.1007/5584_2019_476.
- [4] CAPLAN A I. Mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 1991, 9(5): 641-650. DOI: 10.1002/jor.1100090504.
- [5] 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[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
- [6] AGGARWAL S, PITTENGER M F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1815-1822. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559.
- [7] MABED M, SHAHIN M. Mesenchymal stem cell-based therapy for the treatment of type 1 diabetes mellitus[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2012, 7(3): 179-190. DOI: 10.2174/157488812799859829.
- [8] LI L, HUI H, JIA X, et al. Infusion with human bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves β -cell function in patients and non-obese mice with severe diabetes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37894. DOI: 10.1038/srep37894.
- [9] DOMOUKY A M, HEGAB A S, AL-SHAHAT A, et al. Mesenchymal stem cells and differentiated insulin producing cells are new horizons for pancreatic regeneration in type I diabetes mellitus[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 87: 77-85. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.03.018.
- [10] HELMAN A, MELTON D A. A stem cell approach to cure type 1 diabetes[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(1): a035741. DOI: 10.1101/cshperspect.a035741.
- [11] WANG D, WANG J, BAI L, et al. Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident procr⁺ progenitors[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1198-1211.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.048.
- [12] ZHANG J, MAO R, WANG X, et al. Targeted induction of bone marrow mesenchymal stem cells to have effectiveness on diabetic pancreatic restoration[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(6): 453-461. DOI: 10.1007/s11626-019-00364-1.
- [13] 郭庆, 李冠琳, 李丹, 等. 间充质干细胞治疗糖尿病的研究进展[J]. *医疗装备*, 2023, 36(6): 161-164. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2023.06.052.
- [14] XU L, XU C, ZHOU S, et al. PAX4 promotes PDX1-induced differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 874-886.
- [15] BERMAN D M, WILLMAN M A, HAN D, et al. Mesenchymal stem cells enhance allogeneic islet engraftment in nonhuman primates[J]. *Diabetes*, 2010, 59(10): 2558-2568. DOI: 10.2337/db10-0136.
- [16] ZANG L, HAO H, LIU J, et al. Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 36. DOI: 10.1186/s13098-017-0233-1.
- [17] SALIB A, CAYABYAB F, YOSHIHARA E. Stem cell-derived islets for type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5099. DOI: 10.3390/ijms23095099.
- [18] 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): 510-520. DOI: 10.1016/j.jcyt.2021.01.005.
- [19] 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[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102615. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102615.
- [20] 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. DOI: 10.1186/s13287-022-02848-6.
- [21] KONG D, ZHUANG X, WANG D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion ameliorated hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(12): 1969-1976. DOI: 10.7754/clin.lab.2014.140305.
- [22] WU J, LI T, GUO M, et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 45. DOI: 10.1038/s41421-024-00662-3.
- [23] GAO X, SONG L, SHEN K, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the repair of islets from diabetic mice through paracrine actions[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 388(1/2): 41-50. DOI: 10.1016/j.mce.2014.03.004.
- [24] HOLAN V, PALACKA K, HERMANKOVA B. Mesenchymal stem cell-based therapy for retinal degenerative diseases: experimental models and clinical trials[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 588. DOI: 10.3390/cells10030588.
- [25] LECHNER J, MEDINA R J, LOIS N, et al. Advances in cell therapies using stem cells/progenitors as a novel approach for neurovascular repair of the diabetic retina[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 388. DOI: 10.1186/s13287-022-03073-x.
- [26] 周金文, 利焕廉, 左炜. 间充质干细胞对糖尿病病变模

- 型大鼠视网膜屏障的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(23): 10-12.
- [27] 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. DOI: 10.1186/s13287-020-01852-y.
- [28] 杜婧,魏翠英. 间充质干细胞治疗2型糖尿病及其相关并发症的可能机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(22): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.22.022.
- [29] GRIFFIN T P, MARTIN W P, ISLAM N, et al. The promise of mesenchymal stem cell therapy for diabetic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(5): 42. DOI: 10.1007/s11892-016-0734-6.
- [30] YANG M, CHEN J, CHEN L. The roles of mesenchymal stem cell-derived exosomes in diabetes mellitus and its related complications[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1027686. DOI: 10.3389/fendo.2022.1027686.
- [31] RAI V, MOELLMER R, AGRAWAL D K. Stem cells and angiogenesis: implications and limitations in enhancing chronic diabetic foot ulcer healing[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2287. DOI: 10.3390/cells11152287.
- [32] 陈高扬,常非,李锐,等. 不同来源干细胞治疗糖尿病性足病的原理与效果比较[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(41): 6718-6724. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.41.028.
- [33] ZHANG C, HUANG L, WANG X, et al. Topical and intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: a phase I pilot study with a 3-year follow-up[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 451. DOI: 10.1186/s13287-022-03143-0.
- [34] 高杰清,薛婧,李冰,等. 间充质干细胞治疗2型糖尿病小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(12): 1298-1303. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.12.013.
- [35] DA SILVA J S, GONÇALVES R G J, VASQUES J F, et al. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cells*, 2022, 11(2): 240. DOI: 10.3390/cells11020240.
- [36] CHEN Y, CHEN L, HUANG R, et al. Investigation for GSK3 β expression in diabetic osteoporosis and negative osteogenic effects of GSK3 β on bone marrow mesenchymal stem cells under a high glucose microenvironment[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 727-733. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.11.010.
- [37] LI H, ZHU H, GE T, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for diabetes mellitus: enhancement strategies and future perspectives[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(5): 1552-1569. DOI: 10.1007/s12015-021-10139-5.
- [38] BOURGEOIS S, SAWATANI T, VAN MULDER S A, et al. Towards a functional cure for diabetes using stem cell-derived beta cells: are we there yet?[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 191. DOI: 10.3390/cells10010191.
- [39] MALOY M H, FERRER M A, PARASHURAMA N. *In vivo* differentiation of stem cell-derived human pancreatic progenitors to treat type 1 diabetes[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(6): 1139-1155. DOI: 10.1007/s12015-020-10018-5.
- [40] SNEDDON J B, TANG Q, STOCK P, et al. Stem cell therapies for treating diabetes: progress and remaining challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 810-823. DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.016.
- [41] JAMES SHAPIRO A M, THOMPSON D, DONNER T W, et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(12): 100466. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100466.
- [42] RAMZY A, THOMPSON D M, WARD-HARTSTONGE K A, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2047-2061.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2021.10.003.
- [43] TAN L S, CHEN J T, LIM L Y, et al. Manufacturing clinical-grade human induced pluripotent stem cell-derived beta cells for diabetes treatment[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(8): e13232. DOI: 10.1111/cpr.13232.
- [44] BHANSALI S, DUTTA P, KUMAR V, et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell and mononuclear cell transplantation in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled comparative study[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(7): 471-481. DOI: 10.1089/scd.2016.0275.
- [45] ARIYANTI A D, ZHANG J, MARCELINA O, et al. Salidroside-pretreated mesenchymal stem cells enhance diabetic wound healing by promoting paracrine function and survival of mesenchymal stem cells under hyperglycemia[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(4): 404-414. DOI: 10.1002/sctm.18-0143.
- [46] GHARBIA S, NAZARIE S R, DINESCU S, et al. Adipose-derived stem cells (ADSCs) supplemented with hepatocyte growth factor (HGF) attenuate hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting the TGF- β /smad signaling pathway in chemical-induced liver fibrosis associated with diabetes[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3338. DOI: 10.3390/cells11213338.
- [47] 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. DOI: 10.1186/s13287-019-1338-2.
- [48] 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. DOI: 10.1155/2020/4689798.
- [49] HU J, WANG F, SUN R, et al. Effect of combined therapy of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from umbilical cord with sitagliptin in type 2 diabetic rats[J]. *Endocrine*, 2014, 45(2): 279-287. DOI: 10.1007/s12020-013-9984-0.
- [50] 陈频,黄勤,徐向进,等. 利拉鲁肽联合人脐带间充质干细胞治疗对2型糖尿病患者糖代谢及胰岛 β 细胞功能的作用[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(5): 349-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.05.004.
- [51] YANG Y, LEI T, BI W, et al. The combined therapy of mesenchymal stem cell transplantation and resveratrol for diabetes: future applications and challenges[J]. *Life Sci*, 2022, 301: 120563. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120563.
- [52] XIONG J, HU H, GUO R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as a new strategy for the treatment of diabetes complications[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 646233. DOI: 10.3389/fendo.2021.646233.
- [53] CHEN J, CHEN J, CHENG Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect beta cells against hypoxia-induced apoptosis via miR-21 by alleviating ER stress and inhibiting p38 MAPK phosphorylation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 97. DOI: 10.1186/s13287-020-01610-0.
- [54] FIJANY A, SAYADI L R, KHOSHAB N, et al. Mesenchymal stem cell dysfunction in diabetes[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(1): 1459-1475. DOI: 10.1007/s11033-018-4516-x.
- [55] MISHRA V K, SHIH H H, PARVEEN F, et al. Identifying the therapeutic significance of mesenchymal stem cells[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1145. DOI: 10.3390/cells9051145.
- [56] ARAUJO D B, DANTAS J R, SILVA K R, et al. Allogenic adipose tissue-derived stromal/stem cells and vitamin D supplementation in patients with recent-onset type 1 diabetes mellitus: a 3-month follow-up pilot study[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 993. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00993.
- [57] HU X, GATTIS C, OLROYD A G, et al. Human hypoimmune primary pancreatic islets avoid rejection and autoimmunity and alleviate diabetes in allogeneic humanized mice[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(691): eadg5794. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg5794.

[本文编辑] 尹 茶