

DOI:10.19538/j.nk2024070105

慢性胰腺炎干细胞治疗研究进展

周筱雨,胡良峰,李兆申

摘要:慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的发病机制复杂,目前仍缺乏针对性的有效治疗方式。干细胞具有调节炎症和免疫反应、促进损伤组织修复和再生的能力,目前已在多个器官或组织中有所应用。近年来干细胞治疗在CP中越来越受重视,已有动物试验证明其在抗炎和抗纤维化方面有一定作用,但针对CP疼痛症状和糖尿病、胰腺外分泌功能不全等并发症治疗的研究仍未见报道。目前,CP领域干细胞的研究仅停留在细胞和动物阶段,尚未有临床试验开展。文章就CP中干细胞治疗在胰腺炎症和纤维化、腹痛、胰腺外分泌功能不全、糖尿病等方面的研究作一综述。

关键词:慢性胰腺炎;干细胞治疗;糖尿病;间充质干细胞

中图分类号:R576 **文献标识码:**A

Advances in stem cell therapy in chronic pancreatitis. ZHOU Xiao-yu, HU Liang-hao, LI Zhao-shen. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author:LI Zhao-shen, E-mail:zhaoshen-li@hotmail.com

Abstract: Chronic pancreatitis (CP) has a complex pathogenesis and still lacks a targeted and effective treatment. Stem cells have the ability to regulate inflammation and immune response, and promote repair and regeneration of damaged tissues, which have been applied in many organs or tissues. In recent years, stem cell therapy has received increasing attention in CP, and studies have demonstrated its role in anti-inflammation and anti-fibrosis. However, there is still a lack of research on the treatment of painful symptoms of CP and complications such as diabetes mellitus and pancreatic exocrine insufficiency. Currently, stem cell research in CP is only at the cellular and animal level, and no clinical trials have yet been performed. This paper summarizes the research progress of stem cell therapy in CP in pancreatic inflammation and fibrosis, abdominal pain, pancreatic exocrine insufficiency, and diabetes mellitus.

Keywords: chronic pancreatitis; stem cell therapy; diabetes mellitus; mesenchymal stem cells

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是胰腺进行性纤维化的慢性炎症性疾病,其病因和发病机制十分复杂,病理特征主要为胰腺实质组织萎缩、间质淋巴细胞和浆细胞浸润,目前常用的治疗方式包括药物、内镜或外科手术,尚缺乏有效的修复胰腺损伤、抗胰腺纤维化的治疗手段。近年来,干细胞治疗受到极大关注,已在多种疾病中开展了相关研究并取得成效。在CP领域,越来越多学者聚焦于干细胞治疗,腹痛、胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)和糖尿病(diabetes

mellitus, DM)或许是最具有应用前景的3个方面。目前,干细胞治疗CP尚处于动物研究阶段,已初步证明了其在抗炎和抗纤维化方面的作用,针对腹痛和PEI疗效的研究仍十分缺乏。对于DM,已有多项动物及临床试验表明干细胞治疗有明显作用,但这些研究仅在1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)中开展,仍缺乏CP相关DM的数据^[1]。本文从胰腺炎症和纤维化、腹痛、PEI、DM等方面总结干细胞治疗在CP中的研究进展。

1 干细胞简介

1.1 干细胞分类 干细胞是一类存在于高等多细胞生物体内、存在自我更新能力和多向分化潜能的细胞,具有未分化或低分化特性^[2]。根据分化潜能

基金项目:国家自然科学基金(82070664, 82270679);上海市曙光计划(20SG36);上海申康医院发展中心新兴前沿项目(SHDC12021107)

作者单位:海军军医大学第一附属医院消化内科,上海 200433

通信作者:李兆申,电子邮箱:zhaoshen-li@hotmail.com

的差异可以分为以下3类:(1)全能干细胞:具有最高的分化潜能,能够形成机体所有组织细胞和胚外组织,例如受精卵、早期胚胎细胞;(2)多能干细胞:能够分化形成不同细胞类型,例如造血干细胞,目前研究中常用的胚胎干细胞无法分化为胚外组织,也被归属于这类;(3)单能干细胞:常指特定谱系的干细胞,仅能分化为1种类型的细胞,例如表皮干细胞。按所处的发育阶段可以分为:(1)胚胎干细胞:具有发育全能性,特定条件下能够分化为机体所有的细胞和组织;(2)成体干细胞:存在已分化组织中的未分化细胞,其不仅能分化为特定谱系细胞,还可跨系、跨胚层分化为其他组织细胞。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是多能干细胞中的一类,其最早从骨髓中分离提取,后逐渐发现也存在于脂肪、脐带等多种组织中。MSCs来源广泛、易提取分离,有强大的体外增殖和多向分化潜能,同时具有低免疫原性,能够分泌各类细胞因子、生长因子等活性物质,起到免疫调节、促进组织再生修复的作用。目前, MSCs已被广泛运用于各类临床研究中,例如骨、皮肤、神经损伤等组织器官损伤、某些退行性疾病和自身免疫疾病^[13]。

1.2 干细胞的来源及移植途径 干细胞的自体移植和同种异体移植均广泛开展。自体移植具有无免疫排斥反应的优点,但受限于患者疾病、年龄等因素,很多情况下自体干细胞并不适用于移植。同种异体移植则具有免疫排斥风险,但由于发现MSCs的低免疫原性,目前异体间移植采用MSCs是安全且有效的^[4]。此外,近年来研究发现通过基因编辑可将体细胞转化为诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs),其具有和胚胎干细胞类似的分化能力,也可以有效避免移植后的免疫排斥。目前在胰腺相关研究中, iPSCs已经可以分化为不同类型的胰腺细胞,包括胰岛 α 细胞、胰岛 β 细胞、腺泡细胞、导管细胞^[5]。

干细胞移植最主要采用静脉输注,在CP和糖尿病的相关研究中多采用外周静脉。干细胞(尤其是MSCs)具有归巢特性,可以通过血液循环向血流丰富部位或者受损的器官和组织进行迁移,但也有研究报道MSCs在静脉输注后无法通过肺部毛细血管,在损伤部位无法分离出活体MSCs,因此在应用中需根据治疗目的选择理想的使用途径^[6-7]。

2 干细胞治疗胰腺炎症和纤维化

MSCs是CP研究中最常用的干细胞类型,其可通过独特的抗炎和免疫调节作用,减轻CP相关的炎症反应,抑制胰腺纤维化进展。研究表明对CP大鼠输注脂肪来源的MSCs,可以从多个方面改善CP:(1)抑制胰腺星状细胞的炎症相关信号通路的活化,从而减轻胰腺纤维化;(2)修复胰腺形态,胰腺体积和重量显著增加;(3)减少促凋亡蛋白的表达,增加抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,进而减少细胞死亡;(4)MSCs迁移至受损胰腺,并分化为淀粉酶腺泡样细胞^[8-9]。脐带和骨髓来源的MSCs也可产生类似效应,能够减少透明质酸和纤连蛋白的表达,影响细胞外基质的代谢^[10-11]。

3 干细胞治疗CP腹痛

疼痛是CP最常见的症状,与炎症反应、胰管高压、外周和中枢神经敏感化等多种机制相关,主要通过药物治疗(止痛药、抗氧化剂、抗惊厥药等)、内镜或手术治疗(胰管取石、胰腺切除等)^[12]。干细胞对CP疼痛或许有改善作用,然而目前相关研究非常少。Chow等^[13]进行了一项动物试验,对两组CP小鼠分别输注人骨髓MSCs(MSC组)和过表达人 α -抗胰蛋白酶的MSCs(hAAT-MSC组),采用von Frey测痛试验评估其内脏痛程度,发现和对照组(未输注MSCs的CP小鼠)相比,两组腹部疼痛敏感性均显著下降,且hAAT-MSC组对疼痛的缓解更明显。炎症性和神经性疼痛与辣椒素受体(TRPV1)激活相关,Chow等^[13]进一步研究发现,CP小鼠中TRPV1的表达较健康小鼠增加,而MSC和hAAT-MSC处理后TRPV1在背根神经节中的表达显著降低;肥大细胞聚集于周围神经末梢,可介导炎症反应并引起相关疼痛,输注MSC和hAAT-MSC可降低胰腺的肥大细胞密度。MSCs在CP疼痛的治疗上具有一定潜力,其可能通过调节痛觉传导通路(如抑制TRPV1等伤害性感觉感受器)和炎症反应(如抑制肥大细胞迁移或脱颗粒)来发挥镇痛作用。

基于动物研究的初步结果, ClinicalTrials上已注册了一项随机对照研究(尚未进行招募),拟对40例CP患者注射MSCs或安慰剂,从而探究MSCs在CP疼痛治疗中的安全性和有效性。

4 干细胞治疗胰腺外分泌功能不全

PEI是指胰酶或碳酸氢盐分泌不足,从而引起消化不良、脂肪泻、营养不良、骨质疏松等一系列症状和并发症,和CP时腺泡细胞萎缩、破坏有关,主要通过饮食调整和胰酶替代疗法进行控制。由于CP导致胰腺外分泌功能损伤是不可逆转的,有学者提出了胰腺外分泌组织移植这一新的治疗策略。已有研究报道了在体外可将人类干细胞诱导为胰腺外分泌细胞(腺泡细胞和导管细胞),并在其中检测到淀粉酶、胰蛋白酶和弹性蛋白酶的活性,然而目前通过细胞替代恢复胰腺外分泌功能的报道较少^[14-15]。Ito等^[16]在大鼠中尝试了同种异体的胰腺外分泌细胞移植,首先将正常大鼠胰腺切碎并通过开腹手术注射到试验组大鼠的胃黏膜下间隙,再通过制造胃溃疡以消除黏膜肌层(黏膜肌层阻碍了胰酶分泌入胃腔,导致胰腺组织自我消化),最终成功在移植后的大鼠胃液中检测到了大量淀粉酶。该研究初步证实了胰腺外分泌组织移植的可行性,但植入部位的选择仍然是最大的难点,既要实现外分泌组织有效植入,又要确保胰酶能分泌并递送至肠道中。胃壁或许可作为胰腺外分泌组织移植的部位,但胃内酸性环境会极大影响胰酶的活性,应用质子泵抑制剂、增加抑制细胞数量、在十二指肠进行移植等策略或许有助于改善移植的效果。

5 干细胞治疗CP相关糖尿病

随着胰腺纤维化进展,CP患者的胰岛组织也会受到一定程度的破坏,导致糖代谢异常,从而引起DM。约30%的CP患者会出现新发DM,相关的危险因素包括饮酒、脂肪泻、胆道狭窄、远端胰腺切除术史、DM家族史等^[17-19]。在分类上,美国糖尿病协会将这类DM归于3c型糖尿病(type 3c diabetes mellitus, T3cDM),其具有特殊的发生机制和临床特征。近年来,多项动物试验和临床研究均表明干细胞移植可改善胰岛功能,促进胰岛素分泌并有效控制血糖,但离完全替代外源性降糖药物治疗仍有一定距离。目前相关研究均针对T1DM或T2DM,但鉴于干细胞在DM中通过多种机制发挥作用,未来T3cDM相关的干细胞治疗也十分具有潜力。

5.1 T3cDM的发生机制 CP患者在多种机制的协同作用下发生DM。第一,慢性炎症和纤维化直接

损伤胰岛组织,胰岛β细胞数量减少、功能下降,导致胰岛素分泌绝对缺乏^[20]。第二,胰多肽细胞也被大量破坏,胰多肽分泌不足而导致肝脏胰岛素受体表达下降,引起肝脏胰岛素抵抗^[21]。第三,胰腺长期处于炎症环境下,释放的大量促炎因子抑制了胰岛素的分泌,同时也加强了机体的胰岛素抵抗^[22]。此外,由于消化吸收功能异常,导致肠促胰素等胃肠道激素分泌不足,餐后胰岛素分泌下降^[23]。因此,针对T3cDM,干细胞治疗可从以下几个方面开展:(1)修复损伤胰岛组织,改善胰岛β细胞、PP细胞等内分泌细胞数量及功能,促进内源性胰岛素和胰多肽分泌;(2)抑制胰腺炎症反应,改善胰岛素抵抗;(3)修复胰腺实质组织,改善外分泌功能和激素分泌。

5.2 干细胞治疗 DM的机制根据既往研究,干细胞治疗DM主要通过其旁分泌和分化功能。一方面,干细胞可分泌多种细胞因子和生长因子,调节机体免疫应答和炎症反应、促进组织修复和再生,从而改善胰岛功能和胰岛素抵抗。另一方面,干细胞在体外定向分化为胰岛组织或类胰岛β细胞的胰岛素分泌细胞(insulin-producing cells, IPCs),再移植到患者体内,直接补充缺少的胰岛β细胞、增加胰岛素分泌。

5.2.1 干细胞的旁分泌功能 通过旁分泌,干细胞可以发挥免疫抑制作用。MSCs具有较低的免疫原性,并且可调节细胞因子的表达(例如抑制促炎细胞因子IL-6、IL-1β和TNF-α、增加抗炎细胞因子IL-10),抑制T细胞、巨噬细胞的增殖和活化,从而阻断或减缓炎症反应^[24-25]。DM并发症也与长期、慢性的免疫系统激活和炎症反应相关,研究表明对T2DM大鼠多次输注MSCs,可以减轻慢性肾脏病、非酒精性脂肪性肝炎、肺纤维化和白内障,并且血脂水平降低、心功能改善^[26]。

干细胞治疗可以修复胰岛损伤、改善胰岛功能。由于干细胞的归巢特性,有学者提出一种假说:MSCs可能是定向迁移至受损胰岛后分化为IPCs,从而弥补胰岛素的分泌不足。然而在静脉输注MSCs后,其大部分归巢至淋巴器官,分布于胰腺的数量极少,体内MSCs的迁移和分化并非改善血糖的主要途径^[27]。另一种假说是MSCs分泌的细胞因子、生长因子改变了体内的微环境,并促进内源性胰岛组织的修复和再生^[28]。Lee等^[29]的研究支持

了这一假说,给DM小鼠注射人骨髓来源的MSCs,发现其血液中胰岛素的水平较未治疗小鼠更高,经检测胰岛中的大部分β细胞表达小鼠胰岛素,极少数细胞含有人类胰岛素。此外,MSCs可以保护胰岛β细胞,减少其凋亡和损伤^[30]。Song等^[31]将CP患者的脂肪ACSs与胰岛联合移植入DM小鼠体内,发现能够增加胰岛素样生长因子-1的表达、减少胰岛移植中巨噬细胞浸润和胰岛β细胞死亡,从而改善移植后胰岛的功能并使小鼠血糖恢复正常,ACSs和胰岛共移植可能是胰岛切除术后患者新的治疗方案。

干细胞可以影响胰岛素作用通路上的不同位点,从而改善机体对胰岛素的敏感性。正常情况下,当胰岛β细胞分泌胰岛素后,其会与骨骼肌、肝脏、脂肪细胞上的胰岛素受体结合,激活胰岛素受体底物,进而启动下游信号通路(PI3K-Akt/PKB等),促进葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)对葡萄糖的摄取^[32]。Deng等^[33]对T2DM大鼠输注脂肪组织来源的MSCs,发现可以阻断胰岛素受体底物的泛素化,从而增加胰岛素受体、磷酸化Akt的表达水平。另一项类似的研究也发现MSCs会使胰岛素受体和下游信号分子磷酸化增加,同时外周靶细胞膜上的GLUT4表达升高^[28]。人脐带间充质干细胞来源的外泌体也可以改善胰岛素抵抗,其可恢复胰岛素受体底物的磷酸化位点,促进肌肉细胞上GLUT4的表达和膜转位,并增加肝脏中糖原的储存^[30]。此外,体外研究也证明了MSCs对胰岛素抵抗的改善作用,用脂肪MSCs条件培养基处理胰岛素抵抗的细胞模型(3T3L1和C2C12细胞)可使其对葡萄糖的摄取增加,即胰岛素敏感性提升^[34];另一项研究则发现这与细胞内活性氧生成降低、内质网应激和炎症反应减轻有关^[35]。

5.2.2 干细胞分化为IPCs 目前已有多项研究成功在体外将骨髓、脐带或脂肪来源的MSCs诱导分化为IPCs。其中,最常用的方法是添加外源性化学诱导剂,但其步骤繁琐、效率较低;而通过慢病毒转染、mRNA转染或联合多种方法可以显著提高分化为IPCs的比例,并显著增加其胰岛素的分泌量^[36-37]。将体外诱导的IPCs移植入DM大鼠体内,可以分泌胰岛素和C肽并降低血糖,且无明显的细胞凋亡^[38];然而有研究对移植安全性提出质疑,化学诱导分化的IPCs移植到小鼠体内会使部分抑癌基因失活,可能具有较高的致癌风险^[39]。不同于

MSCs分化,有研究将人iPSCs定向诱导分化为胰岛细胞,再输入患T1DM的恒河猴体内,结果表明能够有效恢复内源性胰岛素分泌,餐后C肽释放增加,空腹血糖、糖化血红蛋白显著下降^[40-41]。

5.3 干细胞治疗 DM的临床研究输注MSCs对DM的治疗效果已在多项动物试验中得到验证,近年来逐渐运用于临床研究中。MSCs移植对于T1DM的疗效仍有争议,Li等^[42]进行的一项Meta分析纳入了10项临床研究(T1DM患者92例,T2DM患者147例),统计表明MSCs治疗使患者的空腹血糖和餐后血糖较基线显著下降,T1DM变化更为明显,且其空腹C肽水平也有升高;12个月随访发现患者胰岛素需求量均减少,且T1DM患者的HbA_{1c}水平显著降低。然而Hwang等^[43]对6项T1DM的临床研究进行meta分析,发现在MSCs治疗组和对照组中C肽、外源性胰岛素使用并无显著差异。此外,有研究表明不同来源的MSCs对DM的治疗效果具有差异,CD34⁺造血干细胞在改善C肽和HbA_{1c}水平方面优于来自骨髓和脐带的MSCs^[44]。

胰岛移植作为β细胞替代疗法已经用于治疗胰岛素严重缺乏,包括T1DM、T2DM终末期、胰腺切除术后和DM肾病肾移植等患者,但其中仍存在许多困难,例如胰岛供体极其缺乏、移植过程中胰岛组织丢失(约25%)、移植后机体出现炎症和免疫排斥反应等。目前,用干细胞体外分化的IPCs替代胰岛组织进行移植已逐渐成为新的研究方向,已在多项动物试验中取得良好效果。相关的临床研究正在开展,Vertex公司研发的VX-880是一种来源于同种异体干细胞、完全分化的胰岛细胞替代疗法,目前正在进行I/II期临床试验,在2023年6月美国糖尿病协会科学会议上研究者披露了该临床试验的最新数据^[45]。目前已有6例T1DM患者进行了VX-880治疗(半剂量或全剂量),这些患者入组前1年发生过严重低血糖,在基线时均检测不到C肽,长期依赖外源性胰岛素;治疗后6例患者恢复了不同程度的胰岛素分泌,糖化血红蛋白下降且葡萄糖目标范围内时间增加,外源性胰岛素使用量减少。其中,2例患者在最后一次输注VX-880治疗后接受了12个月的随访,其糖化血红蛋白分别从8.6%下降至5.3%、7.6%下降至6%,显著低于指南建议的目标(7%),并且不再依赖胰岛素;3例患者接受全剂量VX-880单次输注治疗,目前短期随访结果与长期

随访患者类似;另有1例患者主动退出研究(非副反应原因)。在安全性方面,仅出现部分轻度或中度的不良事件(腹泻、皮疹、血清镁下降等),并未发现VX-880相关的严重不良事件。除了寻找新的胰岛来源,探索更优的移植途径也有助于提高胰岛移植的效果。胰岛移植目前采用埃德蒙顿方案,即通过门静脉将胰岛细胞输送至肝脏。肝脏中丰富的血循环为胰岛细胞的生存提供了微环境,使其在肝窦内分泌胰岛素;然而肝脏中含有大量凝血因子和补体系统成分,在移植后会导致胰岛移植早期大量丧失、功能进行性下降,不利于iPSCs诱导胰岛的功能成熟,也有较高的出血风险^[46]。Liang等^[41]建立了腹直肌前鞘下移植,已利用这一途径在DM猴模型中移植了人iPSCs分化的胰岛,并验证了其能支持胰岛细胞存活并发挥功能,安全、易操作、便于监测,有望成为新的移植策略。此外,腹膜、大网膜、胃肠壁等部位也可用于胰岛移植,但是否适合iPSCs分化的胰岛仍有待探索。

6 结语

近年来,干细胞治疗在CP领域已取得了一定进展,对于抑制胰腺炎症及纤维化效果良好,具有广阔的应用前景。然而目前研究尚停留在细胞和动物试验阶段,未有相关临床试验开展,针对腹痛、PEI、DM的研究也十分缺乏,干细胞治疗CP的有效性和安全性有待进一步探索。目前,干细胞治疗仍有许多问题亟待解决,包括寻找最适合移植的干细胞来源、规范干细胞的制备标准、探索干细胞输注最佳的用法用量等。随着干细胞相关技术的不断发展和对CP发病机制的深入研究,未来干细胞有望成为CP治疗的新方案。

参考文献

[1] Páth G, Perakakis N, Mantzoros CS, et al. Stem cells in the treatment of diabetes mellitus – Focus on mesenchymal stem cells [J]. *Metabolism*, 2019, 90:1–15.

[2] Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):68.

[3] Fu X, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair [J]. *Cells*, 2019, 8(8):784.

[4] Han Y, Li X, Zhang Y, et al. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine [J]. *Cells*, 2019, 8(8):886.

[5] Gaertner B, Carrano AC, Sander M. Human stem cell models:

lessons for pancreatic development and disease [J]. *Genes Dev*, 2019, 33(21–22):1475–1490.

[6] Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion [J]. *Front Immunol*, 2012, 3:297.

[7] 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 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60:235–245.

[8] Sun Z, Gou W, Kim DS, et al. Adipose Stem Cell Therapy Mitigates Chronic Pancreatitis via Differentiation into Acinar-like Cells in Mice [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(11):2490–2501.

[9] Xu X, Yu H, Sun L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(4):1833–1840.

[10] Kong L, Xu X, Zhang H, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve chronic pancreatitis in rats via the AKT–mTOR–S6K1 signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):1986–1996.

[11] Taha HS, Moustafa EM, Moawed FS, et al. Curative role of mesenchymal stromal cells in chronic pancreatitis: Modulation of MAPK and TGF-β1/SMAD factors [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35:20587384211054036.

[12] Schneider A, Hirth M. Pain Management in Chronic Pancreatitis: Summary of Clinical Practice, Current Challenges and Potential Contribution of the M-ANNHEIM Classification [J]. *Drugs*, 2021, 81(5):533–546.

[13] Chow RP, Nguyen K, Gou W, et al. A Novel Cellular Therapy to Treat Pancreatic Pain in Experimental Chronic Pancreatitis Using Human Alpha-1 Antitrypsin Overexpressing Mesenchymal Stromal Cells [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11):1695.

[14] Huang L, Holtzinger A, Jagan I, et al. Ductal pancreatic cancer modeling and drug screening using human pluripotent stem cell- and patient-derived tumor organoids [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11):1364–1371.

[15] Hohwieler M, Illing A, Hermann PC, et al. Human pluripotent stem cell-derived acinar/ductal organoids generate human pancreas upon orthotopic transplantation and allow disease modelling [J]. *Gut*, 2017, 66(3):473–486.

[16] Ito K, Matsuura K, Mihara Y, et al. Delivery of pancreatic digestive enzymes into the gastrointestinal tract by pancreatic exocrine tissue transplant [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5922.

[17] Pan J, Xin L, Wang D, et al. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,011 Patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(14):e3251.

[18] Zhu X, Liu D, Wei Q, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Pancreas*, 2019, 48(7):868–875.

[19] Liu Y, Wang D, Guo HL, et al. Risk factors and nomogram for diabetes mellitus in idiopathic chronic pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(2):343–352.

[20] Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3):226–237.

[21] Brunnicardi FC, Chaiken RL, Ryan AS, et al. Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(10):3566–3572.

[22] Hart PA, Bradley D, Conwell DL, et al. Diabetes following acute pancreatitis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(8):668–675.

[23] Qi L, Wei Q, Ni M, et al. Pancreatic and gut hormone responses to mixed meal test in post-chronic pancreatitis diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab, 2022, 48(3):101316.

[24] Gou W, Hua W, Swaby L, et al. Stem Cell Therapy Improves Human Islet Graft Survival in Mice via Regulation of Macrophages [J]. Diabetes, 2022, 71(12):2642–2655.

[25] Barachini S, Biso L, Kolachalam S, et al. Mesenchymal Stem Cell in Pancreatic Islet Transplantation [J]. Biomedicines, 2023, 11(5):1426.

[26] Yu S, Cheng Y, Zhang L, et al. Treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exerts anti-diabetic effects, improves long-term complications, and attenuates inflammation in type 2 diabetic rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):333.

[27] Sordi V. Mesenchymal stem cell homing capacity [J]. Transplantation, 2009, 87(9 Suppl):S42–S45.

[28] Hu J, Fu Z, Chen Y, et al. Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats [J]. Endocr J, 2015, 62(4):339–352.

[29] Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(46):17438–17443.

[30] 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 [J]. ACS Nano, 2018, 12(8):7613–7628.

[31] Song L, Sun Z, Kim DS, et al. Adipose stem cells from chronic pancreatitis patients improve mouse and human islet survival and function [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):192.

[32] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies [J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1):15–37.

[33] 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 [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6):8466–8474.

[34] Shree N, Bhonde RR. Conditioned Media From Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells Reverse Insulin Resistance in Cellular Models [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(8):2037–2043.

[35] Sanap A, Bhonde R, Joshi K. Conditioned medium of adipose derived Mesenchymal Stem Cells reverse insulin resistance through downregulation of stress induced serine kinases [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 881:173215.

[36] Khorsandi L, Khodadadi A, Nejad-Dehbashi F, et al. Three-dimensional differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells into insulin-producing cells [J]. Cell Tissue Res, 2015, 361(3):745–753.

[37] Bai C, Ren Q, Liu H, et al. miR-212/132-Enriched Extracellular Vesicles Promote Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells Into Pancreatic Beta Cells [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:673231.

[38] 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 [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0145838.

[39] Tang DQ, Wang Q, Burkhardt BR, et al. In vitro generation of functional insulin-producing cells from human bone marrow-derived stem cells, but long-term culture running risk of malignant transformation [J]. Am J Stem Cells, 2012, 1(2):114–127.

[40] Du Y, Liang Z, Wang S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates [J]. Nat Med, 2022, 28(2):272–282.

[41] Liang Z, Sun D, Lu S, et al. Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets [J]. Nat Metab, 2023, 5(1):29–40.

[42] Li Y, Wang F, Liang H, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation therapy for type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):273.

[43] Hwang G, Jeong H, Yang HK, et al. Efficacies of Stem Cell Therapies for Functional Improvement of the β Cell in Patients with Diabetes: A Systematic Review of Controlled Clinical Trials [J]. Int J Stem Cells, 2019, 12(2):195–205.

[44] 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.

[45] Reichman TW, Ricordi C, Naji A, et al. 836-P: Glucose-Dependent Insulin Production and Insulin-Independence in Type 1 Diabetes from Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islet Cells—Updated Data from the VX-880 Clinical Trial [J]. Diabetes, 2023, 72(Supplement_1):12–16.

[46] Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions [J]. Endocr Rev, 2019, 40(2):631–668.