

间充质干细胞对糖尿病相关病变治疗作用的研究进展

Research progress in effect of mesenchymal stem cells in treatment of diabetes mellitus related diseases

宋媛媛¹, 陈香润², 吕 欣¹, 于清香³, 王 瑞¹, 高春时¹, 任 明², 李 波¹

(1. 吉林大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学第二医院骨科, 吉林 长春 130041; 3. 吉林省长春市二道区社区卫生服务管理中心, 吉林 长春 130031)

[摘 要] 糖尿病 (DM) 是由胰岛素缺乏或功能障碍导致糖代谢紊乱引起的代谢性疾病。间充质干细胞 (MSCs) 具有强大的自我更新能力、多向分化潜能和免疫调节能力, 并且可以从多种组织中获取, 目前已经被用于治疗 1 型或 2 型 DM, 成为治疗 DM 的研究热点。本文就 MSCs 在 DM 及其并发症治疗方面所起作用的研究进展进行概括并提出展望。

[关键词] 间充质干细胞; 糖尿病; 细胞治疗; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病周围神经病变; 糖尿病心肌病

[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是威胁人类健康的三大慢性非传染性疾病之一, 随着病情逐步加重, 还伴有其他严重并发症, 对人类生存质量产生一定影响。目前 DM 患者数量呈逐年递增趋势, 2013 年全球成人 DM 患者约为 3.84 亿, 到 2035 年预计将达 5.92 亿^[1], 据世界卫生组织^[2]预测: 到 2030 年时, DM 将成为第七大人类致死原因。当前 DM 的主要治疗措施为采用降糖药和胰岛素替代疗法, 但不能从根本上治疗 DM。胰岛移植是最有效的治疗方法, 但由于胰腺供体匮乏、胰岛分离费用高和移植后可引起较强免疫排斥反应, 从而限制了其在临床上的应用^[3]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 因其自我更新和可分化为 3 个胚层细胞的能力, 而成为糖尿病 β 细胞替代治疗的另一可供选择的细胞来源。MSCs 作为治疗 DM 的新型代表方法, 具有胰岛素分泌细胞潜能、免疫调控、抗炎和组织损伤修复等功能^[4]。由于 MSCs 具有多向分化能力, 可以分泌多种细胞因子, 参与免疫调节、血管再生等病理生理作用, 且伦理问题较少, MSCs 已经成为一种具有良好前景的 DM 治疗方法^[5]。MSCs 研究多为关于体外分化方面的研究。近年来国外不断通过小样本人

群试验进行 MSCs 治疗, 以获取更多临床资料。本文对 MSCs 治疗 DM 的研究进展进行简要综述并提出展望。

1 不同来源 MSCs 的异同点

MSCs 来源于成体组织的多能干细胞, 可以从骨髓、脂肪组织和脐带血等组织器官中培养出来^[6]。MSCs 具有促进组织再生、免疫抑制、纠正 DM 代谢紊乱和胰岛素抵抗的功能, 且各种来源的 MSCs 在一定条件下均可以分化为 β 样细胞^[7]。近年来有多项研究对不同来源的 MSCs 进行了分析。研究^[8-9]显示: 人脐带 MSCs 对初发 1 型 DM 的治疗效果较好; 人脐带 MSCs 较骨髓 MSCs 具有更强的胰岛素分泌细胞分化能力, 并且其来源相对稳定、免疫原性低, 是治疗 DM 的理想细胞来源。与骨髓 MSCs 比较, 脂肪 MSCs 来源广、含量大且易获得^[10]。脂肪 MSCs 可在早期保护移植胰岛供体, 并改善随后植入受体的器官^[11]。

2 MSCs 移植对 DM 动物血糖的调节作用

1 型 DM 是机体产生异常自身免疫应答而造成胰岛 β 细胞损伤、胰岛素分泌减少的一类疾病^[12]。与 2 型 DM 比较, 1 型 DM 主要对儿童和青少年产生影响, 且发病后需要终身依赖胰岛素进行治疗。2 型 DM 住院患者的急性并

[收稿日期] 2016-07-09

[基金项目] 国家自然科学基金资助课题 (81503531); 吉林省教育厅“十二五”科学技术研究项目资助课题 (吉教科合字 [2015] 第 536 号); 吉林省卫计委科技计划项目资助课题 (2015Q024); 吉林大学白求恩计划项目资助课题 (2015404); 吉林大学研究生创新基金资助课题 (2016111)

[作者简介] 宋媛媛 (1990—), 女, 吉林省四平市人, 在读医学硕士, 主要从事流行病学调查方面的研究。

[通信作者] 李 波, 教授, 硕士研究生导师 (Tel: 0431-85619451, E-mail: li_bo@jlu.edu.cn);

任 明, 讲师 (Tel: 0431-88796667, E-mail: renming2014@jlu.edu.cn)

发病、糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 及并发症的发生率逐年下降, 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA_{1c}) 水平呈逐年下降趋势, 但其总体水平仍然较高, 中青年人群仍要加强重视^[13]。临床前动物研究^[14]结果显示: MSCs 移植控制高血糖的机制可能是直接分化成胰岛素分泌细胞, 通过免疫调节机制阻止内源性 T 细胞对胰岛 β 细胞的损伤, 或通过某些未知因素影响胰岛素的分泌。研究者^[15]通过对 DM 小鼠进行骨髓 MSCs 移植发现: 这些细胞并未明显降低血糖水平, 而是降低了胰腺损伤程度。

3 MSCs 对 DM 相关病变的治疗作用

3.1 MSCs 对糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的治疗作用 DR 是 DM 患者主要的微血管并发症, 损害视网膜, 严重影响患者视力。李丽^[16]对影响 DR 的相关因素进行分析发现: 年龄、文化程度、血压、血糖和遗传因素均与 DR 的发病有关联。目前增殖性 DR 主要采用激光光凝术进行治疗, 该方法可破坏缺氧的视网膜, 避免产生新生血管, 并使其消退, 保护部分视网膜, 挽救视力^[17], 但可能会导致视野缺损及视力丧失等严重后果。玻璃体切割术主要用于玻璃体严重出血的治疗, 其可有效解除玻璃体视网膜牵拉、清除积血、维持和提高患者视力, 但其术后可导致白内障、角膜水肿及青光眼等并发症^[18]。研究^[19]显示: MSCs 能够有效改善模型大鼠视网膜屏障功能, 对修复大鼠视网膜屏障损伤起积极作用, 可明显降低模型动物的血糖水平。动物模型实验结果提示: 移植 MSCs 可对视网膜病变起一定的治疗作用, 但其具体治疗方式及安全性仍需进一步探讨。

3.2 MSCs 对 DN 的治疗作用 DN 是 DM 常见的并发症和主要死亡原因之一, 在 1 型或 2 型 DM 人群中 DN 发病率均较高。高血糖、高血压、肥胖和血脂异常等均是目前已知的促进 DN 发生发展的危险因素^[20]。在这些危险因素中, 很多都可以通过改善生活习惯等进行改善起到良好的效果, 减少或延迟 DN 的发生^[21]。DN 的发病与多种因素有关, 包括遗传、糖代谢紊乱、致纤维化细胞因子、炎症反应和氧化应激等^[22], 但尚未完全清楚。研究^[23]显示: 骨髓 MSCs 可定向迁移至受损的肾脏, 分泌细胞因子, 并调节免疫反应, 保护肾功能和结构, 修复肾脏损伤。MSCs 能清除细胞的毒性分子或促进血管再生, 减轻对肾脏的损害, 改善肾脏血供; MSCs 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^[24]。

3.3 MSCs 对糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 的治疗作用 DPN 为常见 DM 慢性并发症之一, 临床症状表现较早, 易误诊, 主要表现为双下肢感觉减退或缺失, 随病情加重可导致坏疽而进行截肢^[25]。目前 DPN 的治疗效果并不理想, 主要治疗方式是控制血糖、改善微循环、提高组织和神经细胞的血供及氧供以及营养神经^[26]。郑培等^[27]通过观察移植人脐带 MSCs 的疗效发现: 人脐带间充质移植可改善 DPN 周围神经的神经传导、临床症状及血糖水平, 且未见明显不良反应。因

此, MSCs 可作为 DPN 治疗的可行手段。

3.4 MSCs 对糖尿病足 (diabetic foot, DF) 的治疗作用

DF 是 DM 最常见且严重的慢性并发症。感觉、运动和自主神经病变、周围血管病变、局部压力增加、关节活动受限和其他慢性并发症均可能导致 DF 的发生^[28]。足溃疡和下肢血管病变是 DM 患者截肢的最主要原因, 因此要积极控制血糖和血压、调脂、抗感染、改善微循环、纠正低蛋白血症、消除水肿及控制影响预后的各种不良因素等, 对溃疡创面进行及时恰当的清创、介入、外科处理, 加速愈合, 降低截肢率, 改善患者的生活质量^[29]。Qin 等^[30]发现: 采用人脐带血 MSCs 移植治疗 DF 能有效地促进 DF 血管形成和溃疡愈合。陈高扬等^[31]通过比较不同来源的干细胞发现: 骨髓 MSCs 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。干细胞移植是一种治疗 DF 的安全有效方法, 而其远期效果等仍待观察。

3.5 MSCs 对糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 的治疗作用 DCM 包括微血管病变和心肌细胞代谢紊乱, 是排除了高血压、冠状动脉粥样硬化、心脏瓣膜病和其他心脏病变造成的心肌病变, 与 DM 患者心力衰竭的发病率有关。DCM 发病机制复杂, 治疗方式目前主要包括基础治疗、心肌细胞保护治疗及相关临床症状治疗^[32]。基础治疗主要为控制“三高”及改善胰岛素抵抗, 改善高血糖是治疗 DCM 的重要环节。心肌细胞自我修复增殖能力较差, 一般药物难以修复, 而干细胞由于其较强的增殖分化能力逐渐成为研究热点^[33]。骨髓 MSCs 能够在梗死的心肌细胞中分化为心肌细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞, 改善心肌收缩力及血流灌注情况, 改善心脏功能; 动物实验^[34-35]结果表明: 骨髓 MSCs 不仅对心脏组织可进行再生性修复, 还可调节基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的活性, 抑制心肌纤维化。因此, 进一步研究 MSCs 功能作用, 可能为 DCM 提供更为有效的治疗手段。

4 展望

综上所述, MSCs 具有多分化潜能、免疫调节作用、易获取和无伦理学问题等优势, 对 DM 的治疗效果良好。MSCs 移植有望成为一种高效、理想的治疗 DM 及其并发症的方法, 且其应用领域将逐步扩大。

[参考文献]

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103 (2): 137-149.
- [2] Maiese K. Programming apoptosis and autophagy with novel approaches for diabetes mellitus [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12 (2): 173-188.
- [3] Cogger K, Nostro MC. Recent advances in cell replacement therapies for the treatment of type 1 diabetes [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (1): 8-15.

- [4] Tang DQ, Cao LZ, Burkhardt BR, et al. *In vivo* and *in vitro* characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (7): 1721-1732.
- [5] Davey GC, Patil SB, O' Loughlin A, et al. Mesenchymal stem cell-based treatment for microvascular and secondary complications of diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5 (86): 95-100.
- [6] Heo JS, Choi Y, Kim HS, et al. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (1): 115-125.
- [7] Rekitke NE, Ang M, Rawat D, et al. Regenerative therapy of type 1 diabetes mellitus: From pancreatic islet transplantation to mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016 (3764681).
- [8] Montanucci P, Alunno A, Basta G, et al. Restoration of t cell subsets of patients with type 1 diabetes mellitus by microencapsulated human umbilical cord Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells: An *in vitro* study [J]. *Clin Immunol*, 2016, 163: 34-41.
- [9] 柴树宏, 鲍艳春. 人脐带间充质干细胞与骨髓间充质干细胞分化为胰岛素分泌细胞的能力比较 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30 (1): 52-54.
- [10] Nakao N, Nakayama T, Yahata T, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis *in vitro* and *in vivo*: advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177 (2): 547-554.
- [11] Paek HJ, Kim C, Williams SK. Adipose stem cell-based regenerative medicine for reversal of diabetic hyperglycemia [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5 (3): 235-243.
- [12] 梁梦璐, 胡永华. 1型糖尿病病因流行病学研究进展 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17 (4): 349-353.
- [13] 彭 聪. 2型糖尿病住院患者血糖控制现状及慢性并发症的流行病学调查 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24 (21): 3153-3155.
- [14] 杨艳辉, 陈莉明. 间充质干细胞治疗糖尿病微血管并发症研究进展 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 23 (9): 702-705.
- [15] Mathews V, Hanson PT, Ford E, et al. Recruitment of bone marrow-derived endothelial cells to sites of pancreatic beta-cell injury [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (1): 91-98.
- [16] 李 丽. 影响糖尿病视网膜病变相关因素临床研究 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8 (24): 110-111.
- [17] 张晓阳. 糖尿病视网膜病变的中西医治疗 [J]. *中国临床医生*, 2011, 39 (11): 22-24.
- [18] 蹇文渊, 段俊国. 糖尿病视网膜病变的中西医治疗现状 [J]. *中医耳鼻咽喉杂志*, 2013, 3 (2): 93-96.
- [19] 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.
- [20] Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis [J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12 (1/2): 110-118.
- [21] 范文君, 祝菁菁, 黄韻宇, 等. 我国糖尿病肾病的流行现状及其危险因素 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2013, 21 (6): 748-751.
- [22] Qian Y, Feldman E, Pennathur S, et al. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (6): 1439-1445.
- [23] Morigi M, Rota C, Remuzzi G. Mesenchymal stem cells in kidney repair [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1416: 89-107.
- [24] Griffin TP, Martin WP, Islam N, et al. The promise of mesenchymal stem cell therapy for diabetic kidney disease [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16 (5): 42.
- [25] 蚁 淳, 陈佩仪, 陈琳莹. 糖尿病周围神经病变诊断、治疗和护理的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23 (12): 1363-1366.
- [26] 赵 岐, 李晶玉, 王红艳. 糖尿病患者周围神经病变的特点及危险因素分析 [J]. *中国民康医学*, 2010, 22 (24): 3107-3108.
- [27] 郑 培, 安沂华, 王晓东, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 [J]. *武警医学*, 2013, 24 (5): 398-401.
- [28] 许樟荣. 糖尿病足病的诊治与预防 [J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2014, 9 (2): 118-122.
- [29] 高 赞, 冉兴无. 糖尿病足病治疗进展 [J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11 (1): 10-13.
- [30] Qin HL, Zhu XH, Zhang B, et al. Clinical evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation after angioplasty for diabetic foot [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124 (8): 497-503.
- [31] 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.
- [32] 郑锡锋, 吴 铿. 糖尿病心肌病临床诊治进展 [J]. *中国医学创新*, 2014, 11 (14): 149-152.
- [33] 赵娜娜. 糖尿病心肌病的治疗进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19 (3): 502-504.
- [34] Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML, et al. Concise review: Mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus [J]. *Stem Cells*, 2011, 29 (1): 5-10.
- [35] 郭 明, 王 镁, 于世家, 等. 5种检查方法在糖尿病周围神经病变诊断中的效能评估 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2015, 36 (4): 568-570.