

doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.11.025

间充质干细胞治疗急性胰腺炎机制的研究进展

孙晓莉, 金世柱

哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 黑龙江 哈尔滨 150000

【摘要】 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上一种高死亡率的胰腺自身消化性疾病,病死率高,发病机制复杂,目前尚无特殊的有效治疗方法。近年来,随着干细胞研究的兴起,干细胞治疗 AP 已成为消化领域中一个新的研究热点。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因易于分离培养、扩增迅速、多向分化能力及抗炎、归巢功能成为治疗 AP 的理想种子细胞。目前, MSCs 移植治疗 AP 仍处于动物研究阶段,在 MSCs 移植治疗 AP 进行临床试验之前,仍需要进行大量实验研究,改良治疗方案,保障治疗效果。本文将从 MSCs 的生物学特征,治疗 AP 的分子机制及现阶段在动物实验阶段遇到的问题等方面作一概述,为 AP 的干细胞治疗提供新的思路和见解。

【关键词】 急性胰腺炎;间充质干细胞;移植;机制

中图分类号: R576

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2020)11-1317-04

收稿日期: 2019-12-17

Progress on mechanism of mesenchymal stem cells therapy for acute pancreatitis

SUN Xiaoli, JIN Shizhu

Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

【Abstract】 Acute pancreatitis (AP) is an autodigestive pancreatic disease with high mortality and complex pathogenesis. At present, there is no particular effective therapy for AP. In recent years, with the upsurge of stem cell tissue engineering, stem cells has become a new hotspot in the treatment of AP. Mesenchymal stem cells (MSCs) have become ideal cells in the treatment of AP because it is easy to isolate, culture and amplify, and have the ability of multidirectional differentiation, anti-inflammatory and homing. At present, MSCs transplantation for AP is still under the stage of animal experiment. Before MSCs transplantation for AP clinical trials, a large number of experimental studies are necessary to ensure the treatment effect. This article reviewed the biological characteristics and the molecular mechanism of MSCs in AP therapy and summarized the difficulties encountered in animal experiments, so as to provide new possibilities for stem cell therapy in AP.

【Key words】 Acute pancreatitis; Mesenchymal stem cells; Transplantation; Mechanism

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种高死亡率的胰腺无菌性炎症,是临床中常见急性腹痛症之一^[1]。据统计^[2], AP 的全球年发病率约 33.74/10 万人,且呈逐年增长的趋势。其中 90%~95% 的患者为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)或中-度重症胰腺炎,病情较轻、预后较好。其中 5%~10% 患者可进展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),除了危重的临床表现外,通常合并严重的并发症,如休克、全身炎症反应综合征及多器官功能衰竭,病死率为 25%~50%,严重危及患者生命。迄今为止,对于 AP 的治疗,仅局限于常规的补液、对症支持、营养支持、预防胰腺感染、坏死、手术等,仍无合适的治疗方案。AP 的治疗一直是临床与基础的研究重点,根据目前的研究进展^[3],间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因多种特殊的生物学特性被认为是

治疗 AP 的一种很有前途的手段。在本文中,我们对目前已发现的 MSCs 治疗 AP 的相关机制作一概述。

MSCs 是一种来源广泛的(如骨髓、脂肪组织、胎盘和脐带组织等)多能干细胞^[4],同时具有强大的自我更新及多项分化的潜能。MSCs 无人主要组织相容性复合体 II 抗原,避免了免疫排斥反应,这使得 MSCs 在组织工程学中得以广泛应用。鉴于其多向分化的能力, MSCs 已被广泛地应用于永久性细胞的替代治疗^[5-6]。同时 MSCs 具有免疫抑制功能,可通过调控炎症微环境进而发挥独特的免疫调节潜能。近年来, MSCs 治疗已经在多种疾病的临床试验^[7]及多种消化系疾病的动物模型中成功开展,如肝硬化^[8]、肝衰竭^[9]、结肠炎^[10]等。

1 MSCs 的定义

20 世纪 50 年代, MSCs 被 Friedenstein 等在大鼠骨髓抽取物中发现并成功分离培养。国际细胞治疗协会提出了以下几点 MSCs 定义标准^[11]: (1) 不表达造血干细胞标志物 CD45、CD34、CD33、CD14、CD117; (2) 体外可诱导成骨、软骨及脂肪细胞; (3) 体外培养时具有成纤维样贴壁生长的细胞形态。

第一作者简介: 孙晓莉, 硕士, 住院医师, 研究方向: 干细胞移植治疗消化系疾病的基础研究

通讯作者: 金世柱, 博士, 主任医师, 副教授, 博士生导师, 研究方向: 干细胞移植治疗消化系疾病的基础研究

2 MSCs 的生物学特性

2.1 多向分化的潜能及去分化的功能 MSCs 在体内及体外可分化为神经祖细胞、平滑肌细胞、肝样细胞、成骨细胞、髓核样细胞等。Zhang 等^[12]证明了 HGF 过表达的大鼠牙髓 MSCs 移植入大鼠体内后可定植并分化为肝样细胞。Han 等^[13]发现,体外在模拟微重力条件下转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 的诱导下骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 可分化成为髓核样细胞。Zhang 等^[14]使用大鼠牙髓 MSCs 移植治疗大鼠放射性食管炎,证明移植的牙髓 MSCs 可在损伤的食管黏膜处定植分化,并发现大鼠移植 MSCs 后食管黏膜细胞损伤和炎症反应均明显减轻。

MSCs 不仅具有多项分化的潜能,已分化的 MSCs 还具有回复为原始 MSCs 的能力,即去分化能力。在改变分化后 MSCs 的培养条件后,已分化的 MSCs 能够回复到未分化时的原始 MSCs,并可再次诱导分化为其他类型的细胞^[15],且与未分化的 MSCs 相比,抗凋亡相关基因表达增多、生存期延长。

2.2 低免疫原性 MSCs 是一种免疫缺陷细胞,具有低免疫原性,可以用于不同个体间的移植。效应 T 细胞的活化依赖于 MHC-II 类分子和共刺激分子,因此,当 MSCs 在活化效应 T 细胞时,由于 MSCs 缺乏 MHC-II 类分子和共刺激分子,T 细胞对异种抗原的识别受阻,难以产生有效的排异反应,从而提高 MSCs 移植的存活率。

2.3 归巢特性 归巢通常指 MSCs 向靶组织、靶器官定向趋化,穿过毛细血管壁至靶组织、靶器官并定植分化为特异性组织细胞的过程,是干细胞治疗的初始环节。当机体组织发生损伤时,会释放多种趋化因子、炎症因子、黏附因子等。MSCs 表面相应受体结合以上这些细胞因子后,可驱动 MSCs 向损伤部位迁移与定植。基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 与其相应的 CXCL 趋化因子配体 4 (CXCL4) 形成的 SDF-1/CXCL4 轴,是调控 MSCs 向损伤部位迁移归巢最重要的生物轴^[16]。SDF-1/CXCL4 可抑制 MSCs 凋亡,提高 MSCs 的活化率及增殖率。提高 MSCs 的归巢率是保障其治疗效果的关键步骤,但目前 MSCs 归巢、定植、分化的具体机制尚未阐明,且不同组织来源的 MSCs 显示出不同的归巢分子表达谱^[17],这使 MSCs 的组织工程学研究进一步增加了难度。

2.4 免疫调节功能 MSCs 对 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、树突状细胞及单核/巨噬细胞等均能发挥独特的免疫抑制作用,进而显著抑制排斥反应的发生,这是 MSCs 异体移植的前提。大量研究表明,MSCs 在体内可分泌多种细胞因子,如前列腺素 2 (PGE2)、肿瘤坏死因子、吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、白介素-6 (IL-6)、肝细胞生长因子 (hepato-

cyte growth factor, HGF)、一氧化碳 (NO) 等,调节多种免疫细胞的增殖、分化。

2.5 抗炎功能 MSCs 能通过调节免疫系统,活化调节性 T 细胞、抑制 NK 细胞活化、诱导巨噬细胞向 M2 型分化等途径抑制血液循环与损伤组织中的促炎因子的生成,如 IL-6、IL-1、TNF、干扰素 γ (IFN- γ) 等,同时 MSCs 分泌的抗炎因子,如 IL-4、IL-10、TGF- β 等可有效减轻局部或全身炎症反应,从而减少炎症细胞和炎症因子对组织造成的急性损伤。

2.6 促进血管新生 MSCs 具有成血管作用,对组织损伤^[18]、心肌梗死等缺血性疾病均有较好疗效。MSCs 不仅可以自身分化,表达内皮细胞标志物参与损伤组织新生血管形成,还可以直接整合到血管上^[19]。整合后的细胞大部分可以分泌促进新生血管生成生长因子,如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素 (angiopoietin, Ang) 等调节内皮系的干/祖细胞向成熟的血管内皮细胞分化,通过分泌功能促进血管再生。

2.7 旁分泌功能 MSCs 的旁分泌功能首先在心梗死的小鼠模型提出^[20],MSCs 移植后心肌梗死面积显著缩小,然而损伤的心肌部位未发现 MSCs 分化的心肌细胞,且进入体循环的 MSCs 大多数滞留在肺部和肝脏,只有很少部分到达损伤的心肌组织。MSCs 可旁分泌多种生物活性因子发挥强大的治疗作用,例如 HGF、TGF- β 等。近年来研究证实,MSCs 衍生的外泌体同样具有强大的抗炎、促进血管生成、抗凋亡等作用,同时外泌体的免疫原性及移植不良反应远低于其他给药方式,规避了 MSCs 细胞治疗的安全性及细胞存活率等问题,未来 MSCs 的旁分泌功能或许会成为新的研究热点,但仍需要大量的研究和临床试验。

3 MSCs 治疗 AP 的作用机制

MSCs 治疗 AP 的具体机制尚不明确,目前的基础研究提示其主要机制包括直接修复和间接修复两个方面。

3.1 直接修复

3.1.1 MSCs 向损伤部位趋化、定植、分化:目前有研究^[21]证实,MSCs 可作为“种子细胞”在 AP 中向损伤部位趋化,定植于受损的胰腺并可分化成为胰腺“靶组织细胞”、胰腺干细胞、腺泡细胞、导管细胞、胰岛细胞而发挥组织修复作用。目前多采用荧光染料标记技术、基因转染标记技术、CM-Dil 等进行 MSCs 体内示踪。Qu 等^[21]将荧光染料 PKH26 标记的 MSCs 移植到 AP 大鼠体循环内,在胰腺组织发现 PKH26 标记 MSCs,同时移植的 MSCs 表达胰腺干细胞表面分子标记 (Pax-4、Nkx-6、Ngn3),证明 MSCs 归巢到损伤组织后分化为有功能的胰腺干细胞,对损伤的组织进行修复,同时证明了体内注射粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 可以促进 MSCs 向损伤胰腺组织的归巢、定

植、分化。

MSCs 的归巢受到多种因素的调控,目前认为 SDF-1/CXCR4 轴是促进 MSCs 向损伤组织归巢最重要的生物轴。Gong 等^[22]发现,给予抗趋化因子受体 4 (CXCR4) 抗体干预后 MSCs 的归巢率及胰腺组织的修复水平明显降低。有研究^[23]将 MSCs 的 CXCR4 基因过表达后应用于急性心肌梗死大鼠模型,结果显示, CXCR4 过表达组 MSCs 的归巢细胞数量是未转染组的 3 倍。以上研究均证实了 SDF-1/CXCR4 轴在 MSCs 体内归巢中的重要地位。

3.2 间接修复

3.2.1 MSCs 抗炎及免疫调节作用:AP 中局部的炎症会使各种炎症细胞趋化,不同的促炎细胞因子数量急剧增加,如 IL-6、TNF- α 等。大量研究证实, MSCs 移植后可以显著降低血清及组织的促炎因子 (TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 的数量,增加抗炎因子 (IL-4、IL-10) 的数量。Qian 等^[24]研究发现, microRNA-9 修饰的 BMSCs 可以通过抑制 NF- κ B 信号通路降低局部组织及血清中促炎因子 [TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、髓过氧化物酶 (MPO)] 的水平,增加抗炎细胞因子 (IL-4、IL-10、TGF- β) 的水平,减轻 SAP 胰腺组织损伤程度,减轻局部或全身炎症反应。

3.2.2 MSCs 保护腺泡细胞、抗凋亡:腺泡细胞死亡是 AP 疾病发生、发展中重要的病理变化,胰腺腺泡细胞死亡方式一直是 AP 研究的热点。Nagaishi 等^[25]证明了人羊膜 MSCs 能减轻牛黄胆酸钠诱导的大鼠 SAP 模型胰腺组织腺泡细胞损伤或坏死。关于 MSCs 减轻腺泡细胞凋亡与坏死的机制还有待进一步研究,最近研究表明^[26], MSCs 分泌的 miR-181a-5p 可通过张力蛋白同源物基因 (PTEN)/蛋白激酶 (Akt)/TGF- β 1 通路,发挥抗凋亡作用,促进损伤的胰腺组织再生。Song 等^[27]发现,过表达 miR-9 的 BMSCs 移植后可显著减轻 SAP 大鼠胰腺组织的程序性死亡。以上研究均证明 MSCs 能减少 AP 模型中胰腺腺泡细胞凋亡。

3.2.3 MSCs 促进组织血管新生:MSCs 能通过促进损伤胰腺血管新生,加速胰腺组织修复。Qian 等^[24]研究发现, SDF-1 α 能显著刺激 BMSCs 中 Ang-1 和 CXCR4 的表达,证明了 MSCs 在 SAP 大鼠中通过 SDF-1/CXCR4 轴促进胰腺组织血管新生进而促进损伤胰腺组织修复。He 等^[28]同样证明 BMSCs 促进脱氧胆酸钠诱导 SAP 模型损伤胰腺血管新生,同时发现 BMSCs 敲除 TSG-6 基因后对胰腺组织的修复作用消失。

3.2.4 MSCs 对胰岛的保护作用:AP 时,由于胰岛 β 细胞受损,胰岛细胞功能失调甚至丧失,导致糖耐量受损或胰岛功能抵抗,且机体血糖升高与 AP 严重程度密切相关。高血糖可导致继发性感染恶化,而难以控制的感染常诱发机体胰岛素抵抗^[29],形成恶性循环,加速疾病进展。MSCs 能通过提供由旁分泌作用改善胰岛细胞微环境,减少内源性胰岛 β 细胞坏死及凋

亡,促进胰岛 β 细胞的修复再生^[30],从而改善外周组织的胰岛素抵抗。

4 提高 MSCs 治疗效果的可行方案

尽管 MSCs 在临床上已应用于治疗多种疾病,但 MSCs 在体内归巢率和存活率较低,治疗效果尚不满意。目前已有多种研究尝试通过不同的方法增强 MSCs 的治疗效果,包括体外对 MSCs 急性基因编辑和预处理等。

Yang 等^[31]证明,血管紧张素 II 预处理人脐带间充质干细胞 (Ang-II-MSCs) 后可通过分泌 VEGF 促进损伤胰腺组织血管新生。研究证明,将 MSCs 与巨噬细胞共培养后通过增加 MSCs 的 PGE2 分泌能力增强其免疫调节能力。Hua 等^[32]证明了 Ang-1 基因过表达的 MSCs 较过表达前的 MSCs 更能有效促进胰腺组织新生血管的形成。Qian 等^[33]证明, miR-9 修饰的 BMSCs 通过诱导胰腺组织血管生成治疗 SAP。

5 结论及展望

综上, MSCs 移植作为一种新型的治疗方法,治疗 AP 可能成为一种革命性的新治疗手段。但目前 MSCs 治疗 AP 仍局限于动物实验阶段,尚未进行临床转化,动物实验中发现 AP 的治疗中可以通过抗炎、抗凋亡、抗氧化、再生胰腺细胞、增加胰腺组织血管密度来改善 AP 预后,然而仍有许多有待解决的问题在不断探索中,如建立 MSCs 的规范化生产流程,包括 MSCs 的组织来源、鉴定手段、培养、传代等;细胞移植的时间、数量、频率、给药间隔时间、途径等; MSCs 的动员与归巢; MSCs 的远期预后及安全性等。因此,了解 MSCs 治疗 AP 的具体机制是未来广泛使用 MSCs 治疗 AP 的前提和基础。

参考文献

- [1] 李建生. 急性胰腺炎诊治指南——2002 年世界胃肠病大会工作组报告介绍 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2002, 11(2): 171-176. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2002.02.024.
- [2] Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(1): 45-55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8.
- [3] Song G, Zhou J, Song R, et al. Long noncoding RNA H19 regulates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis by sponging miR-138-5p and miR-141-3p [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 420. DOI: 10.1186/s13287-020-01940-z.
- [4] Salehi-Pourmehr H, Hajebrahimi S, Rahbarghazi R, et al. Stem cell therapy for neurogenic bladder dysfunction in rodent models: a systematic review [J]. Int Neurourol J, 2020, 24(3): 241-257. DOI: 10.5213/inj.2040058.029.
- [5] Lim M, Wang W, Liang L, et al. Intravenous injection of allogeneic umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells reduces the infarct area and ameliorates cardiac function in a porcine model of acute myocardial infarction [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1):

129. DOI: 10.1186/s13287-018-0888-z.
- [6] Wu S, Cui G, Shao H, et al. The cotransplantation of olfactory ensheathing cells with bone marrow mesenchymal stem cells exerts anti-apoptotic effects in adult rats after spinal cord injury [J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 516215. DOI: 10.1155/2015/516215.
- [7] Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(1):11-22. DOI: 10.1016/j.stem.2015.06.007.
- [8] Noorwali A, Faidah M, Ahmed N, et al. Tracking iron oxide labelled mesenchymal stem cells (MSCs) using magnetic resonance imaging (MRI) in a rat model of hepatic cirrhosis [J]. *Bioinformation*, 2019, 15(1): 1-10. DOI: 10.6026/97320630015001.
- [9] Shi M, Zhang Z, Xu R, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(10): 725-731. DOI: 10.5966/sctm.2012-0034.
- [10] Yang HM, Song WJ, Li Q, et al. Canine mesenchymal stem cells treated with TNF- α and IFN- γ enhance anti-inflammatory effects through the COX-2/PGE2 pathway [J]. *Res Vet Sci*, 2018, 119: 19-26. DOI: 10.1016/j.rvsc.2018.05.011.
- [11] Dominici M, Blanc KL, 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.
- [12] Zhang Y, Li R, Rong W, et al. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells on CCl4-induced hepatocirrhosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1186. DOI: 10.1038/s41419-018-1239-9.
- [13] Han C, Jiang C, Yu C, et al. Differentiation of transforming growth factor β 1-induced mesenchymal stem cells into nucleus pulposus-like cells under simulated microgravity conditions [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2015, 61(2): 50-55. PMID: 26025402.
- [14] Zhang C, Zhang Y, Feng Z, et al. Therapeutic effect of dental pulp stem cell transplantation on a rat model of radioactivity-induced esophageal injury [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 738. DOI: 10.1038/s41419-018-0753-0.
- [15] Tian H, Xu JY, Tian Y, et al. A cell culture condition that induces the mesenchymal-epithelial transition of dedifferentiated porcine retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 177: 160-172. DOI: 10.1016/j.exer.2018.08.005.
- [16] Khorramdelazad H, Bagheri V, Hassanshahi G, et al. New insights into the role of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) in the pathophysiology of multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 290: 70-75. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.021.
- [17] Liu Y, Chen XD, Yu J, et al. Deletion of XIAP reduces the severity of acute pancreatitis via regulation of cell death and nuclear factor- κ B activity [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2685. DOI: 10.1038/cddis.2017.70.
- [18] Wong SP, Rowley JE, Redpath AN, et al. Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 151: 107-120. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.03.006.
- [19] Liang L, Li Z, Ma T, et al. Transplantation of human placenta-derived mesenchymal stem cells alleviates critical limb ischemia in diabetic nude rats [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(1): 45-61. DOI: 10.3727/096368916X692726.
- [20] Wang C, Cheng L, Xu H, et al. Towards whole-body imaging at the single cell level using ultra-sensitive stem cell labeling with oligo-arginine modified upconversion nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(19): 4872-4881. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.047.
- [21] Qu B, Chu Y, Zhu F, et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the therapeutic efficacy of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in rats with experimental acute pancreatitis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21305-21314. DOI: 10.18632/oncotarget.15515.
- [22] Gong J, Meng HB, Hua J, et al. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1575-1582. DOI: 10.3892/mmr.2014.2053.
- [23] Cheng Z, Ou L, Zhou X, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 gene to infarcted myocardium improves cardiac performance [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(3): 571-579. DOI: 10.1038/sj.mt.6300374.
- [24] Qian D, Wei G, Xu C, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) repair acute necrotized pancreatitis by secreting microRNA-9 to target the NF- κ B1/p50 gene in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 581. DOI: 10.1038/s41598-017-00629-3.
- [25] Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, et al. Umbilical cord extracts improve diabetic abnormalities in bone marrow-derived mesenchymal stem cells and increase their therapeutic effects on diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8484. DOI: 10.1038/s41598-017-08921-y.
- [26] Li HY, He HC, Song JF, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repair severe acute pancreatitis by secreting miR-181a-5p to target PTEN/Akt/TGF- β 1 signaling [J]. *Cell Signal*, 2020, 66: 109436. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.109436.
- [27] Song G, Ma Z, Liu D, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate severe acute pancreatitis via regulation of microRNA-9 to inhibit necroptosis in rats [J]. *Life Sci*, 2019, 223: 9-21. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.03.019.
- [28] He Z, Hua J, Qian D, et al. Intravenous hMSCs ameliorate acute pancreatitis in mice via secretion of tumor necrosis factor- α stimulated gene/protein 6 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38438. DOI: 10.1038/srep38438.
- [29] Pendharkar SA, Asrani VM, Xiao AY, et al. Relationship between pancreatic hormones and glucose metabolism: A cross-sectional study in patients after acute pancreatitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(1): G50-G58. DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2016.
- [30] Hao H, Liu J, Shen J, et al. Multiple intravenous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(3): 418-423. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.05.117.
- [31] Yang J, Su J, Xi SS, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells pretreated with Angiotensin-II attenuate pancreas injury of rats with severe acute pancreatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109052. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109052.
- [32] Hua J, He ZG, Qian DH, et al. Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 3580-3595. PMID: 25120736.
- [33] Qian D, Song G, Ma Z, et al. MicroRNA-9 modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) repair severe acute pancreatitis (SAP) via inducing angiogenesis in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 282. DOI: 10.1186/s13287-018-1022-y.