

综述

干细胞改善糖尿病的分子机制及临床研究进展

陈飞 王晓冰 徐增辉* 钱其军*

(上海细胞治疗工程技术研究中心 上海 201800)

摘要 糖尿病是各种因素导致的高血糖慢性代谢疾病,已发展成为流行疾病之一。化学抗糖药虽能控制血糖水平,延缓病程进展,但需长期服用;胰岛移植能从根本上治愈糖尿病,但胰岛来源不足,且需终生应用免疫抑制剂,故并没有得到广泛应用;干细胞是一类能够自我复制的细胞,具有多向分化潜能和旁分泌特性,近年来的研究证明,干细胞在糖尿病治疗方面有着积极的效果,被认为是有效治疗糖尿病的理想细胞类型。因此,就干细胞治疗糖尿病的分子机制和临床研究现状进行简要阐述。

关键词 糖尿病 干细胞 干细胞分化 旁分泌

中图分类号 Q813

随着全球化经济的发展,人类环境、行为和生活方式发生了显著变化,导致肥胖和糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率不断攀升,糖尿病已经上升到最为紧迫和普遍的流行病之一^[1-3]。研究表明,糖尿病是心血管疾病发生发展的主要危险因素,后者是最终导致糖尿病患者死亡的最常见原因^[4-5],糖尿病还可能引起微血管并发症、肾病、眼底视网膜病变、神经系统疾病和糖尿病足等一系列并发症^[6-8]。

世界卫生组织(WHO)将糖尿病分为4种类型:1型糖尿病(T1DM),这种类型的糖尿病仅占5%~10%,是一种免疫介导的器官特异性自身免疫病,其主要病因是T淋巴细胞攻击胰岛β细胞,导致胰岛β细胞功能损伤,胰岛素生成不足,需长期注射胰岛素控制血糖或胰岛移植进行有效治疗;2型糖尿病(T2DM),又称胰岛素抵抗型糖尿病,所占比例高达90%~95%,是由多种因素导致的组织器官对胰岛素不敏感,长期的胰岛素过度分泌,导致胰岛功能下降,甚至造成损伤;此外,还有妊娠糖尿病和其他特殊类型糖尿病(包括其他特殊类型的β细胞遗传缺陷型糖尿病、某些基因缺失引起的糖尿病,或是药物引起的糖尿病等)^[9]。根据国

际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)统计,全球糖尿病患者人数从2000年患病人数的1.5亿上升到2010年的2.2亿,2025年预计将达到3亿,有些地区的增长率高达到156%。中国是世界人口大国,也是糖尿病患病人数最多的国家^[10];我国从1980年不到1%升至2013年高达10%^[11],然而只有32.2%的患者得到有效治疗;2017年统计,我国糖尿病患病人数高达1.2亿,所占比例10.9%(图1, DM),糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)人数约有5000万人,占比4.6%(图1, IGT)。据推算,2045年我国糖尿病患病人数将呈上升的趋势。糖尿病严重影响患者的身体健康和生活质量,治疗产生的巨额医疗费也将给我国经济也带来巨大压力^[12]。国际糖尿病协会制定了药物联级治疗法,从生活习惯、药物多级连用、实时血糖监测、胰岛素使用频率、剂量等方面进行血糖控制^[13]。随着患病人数的不断增多,传统的胰岛素补充、药物控制已不能实现根本性治疗,对并发症的控制也严重不足,因此,近年来干细胞成为治疗糖尿病研发的热点。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一类具有自我复制能力的多能干细胞,在一定条件下可分化成多种细胞类型,在体内发挥重要的组织修复与再生作用。Friedenstein等^[14]首次发现了骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC),即骨

收稿日期:2020-01-20 修回日期:2020-04-23

* 通讯作者,电子信箱:zenghuixu@163.com; qianqj@163.com

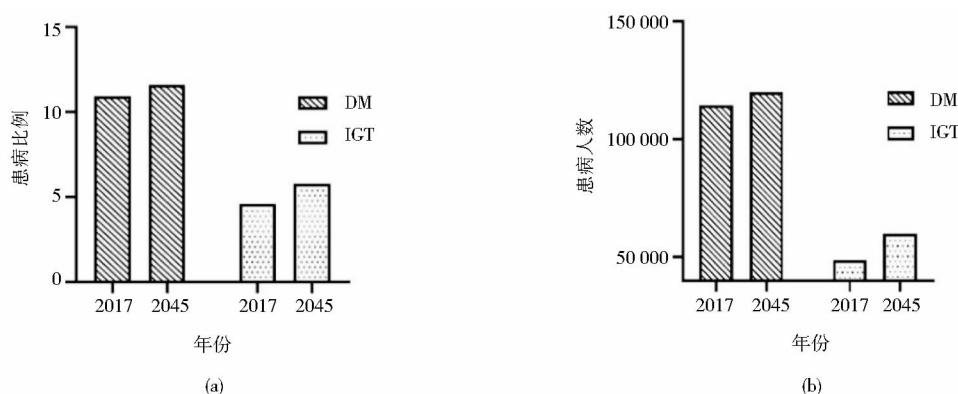


图1 2017年我国糖尿病患糖尿病、IGT的比例及人数统计,以及2045年患糖尿病、IGT的比例及人数的预测

Fig. 1 Statistics on the proportion and number of diabetics with diabetes and IGT in China in 2017.

And the prediction of the proportion and number of people suffering from diabetes and IGT in 2045

(a) Statistics the proportion of Diabetes and IGT in China in 2017 and 2045 (b) Statistics the number of Diabetes and IGT in China Data from IDF in 2017 and 2045

髓中能够分化为骨黏附性成纤维细胞样的细胞群,随后发现MSCs也可以从脐带(UC-MSCs)、胎盘(PMSCs)、外周血(PB-MSCs)、脂肪(ADSCs)等组织中分离获得^[15-16];2006年,国际细胞治疗学会制定了MSCs细胞的鉴定标准:(1)MSCs必须在标准的组织培养条件下,黏附于塑料培养容器上贴壁生长;(2)MSCs必须表达CD73、CD90、CD105等细胞表面标志物,缺乏CD45、CD34、CD14、CD11b、CD79 α 、CD19及HLA-DR表面分子的表达;(3)MSCs在体外条件下必须具有分化为骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞的能力^[17-18]。MSCs的主要功能可概括为(图2):(1)具有分化为多种细胞类型的能力,能够分化为脂肪细胞、骨细胞、神经细胞等;(2)MSCs的旁分泌作用,能够分泌各种细胞因子,包括各类生长因子、抗炎因子、趋化因子、外泌体等。简而言之,MS Cs能够趋向于炎症部位,分泌生长因子,进行线粒体转移等对受损细胞组织进行能量营养的供给,修复受损的细胞组织。同时MS Cs还能分泌抗炎介质作用于免疫细胞:一方面MS Cs能够促进激活抗炎巨噬细胞,调节T细胞、B细胞等去抑制免疫的进行,同时使得有的免疫细胞处于不成熟状态,如DC细胞;另一方面,MS Cs分泌的抗炎介质能够直接作用于已经活化的免疫细胞,使细胞组织免于过度免疫的伤害。

干细胞治疗各类疾病已有诸多报道,研究表明,糖尿病是由于胰岛细胞受损,机体不能正常控制血糖,从而引起一系列并发症的一种慢性代谢性疾病,T2DM还可能是因为机体长期处于低度炎症所引起的^[19]。利用

干细胞的以上特性,为改善糖尿病开辟了一条新的路径。因此,本文对干细胞治疗糖尿病的分子机制以及相关临床研究进行阐述。

1 干细胞治疗糖尿病的分子机制

干细胞在糖尿病治疗中的机制如下:(1)能够分化为胰岛 β 细胞。(2)旁分泌功能:①干细胞与胰岛共培养增强胰岛移植的存活;②免疫抑制作用;③干细胞能够保护内源性 β 细胞,改善胰岛 β 细胞功能;④干细胞能够改善胰岛素抵抗。

1.1 干细胞能够直接分化为胰岛 β 细胞

干细胞具有多向分化潜能,干细胞通过诱导能够分化成为胰岛 β 细胞;胰岛细胞的诱导分为三个阶段进行,有研究者使用BM-MSCs进行胰岛 β 细胞的诱导(表1),诱导的细胞高表达胰十二指肠同源异体基因(PDX1),其仅在 β 细胞表达,是胰岛素分泌不可或缺的基因;诱导后分泌胰岛素和胰高血糖素的细胞分别占 $68\% \pm 14\%$ 和 $55\% \pm 16\%$,产胰岛素细胞以葡萄糖依赖的方式产生胰岛素^[20]。该方法也被用于ADSCs向产胰岛素细胞的诱导^[21]。对UC-MSCs进行诱导培养较上述方法有所差异:研究者将细胞培养至80%~90%的融合度,3步诱导分化为胰岛素分泌细胞(表1),观察三维胰岛样细胞团的形成、胰腺内分泌细胞发育相关基因的表达和胰岛素的产生来检测细胞是否分化^[22]。使用外源添加诱导因子的方法进行诱导是比较常用的方法,但是也有文章报道体外诱导的 β 细胞移

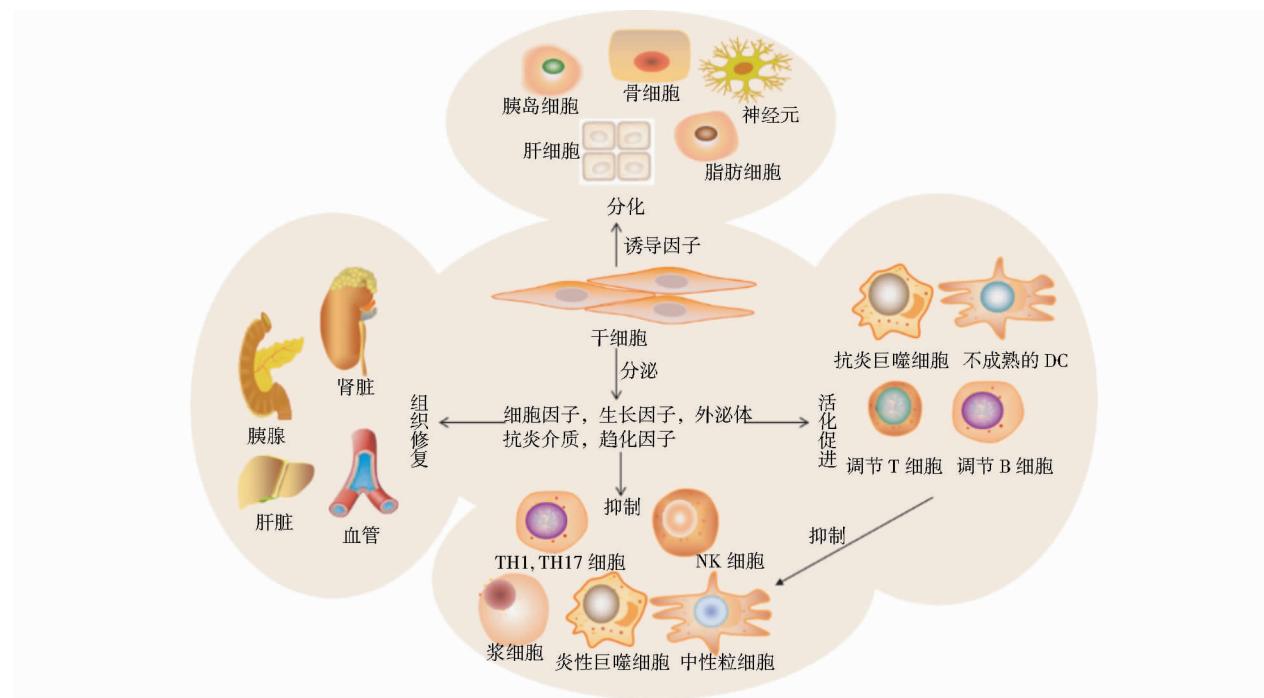


图 2 干细胞功能简介

Fig. 2 Introduction the function of mesenchymal stem cells

植到糖尿病小鼠体内有高度的致瘤性,尤其是在体外扩增多代以后^[23]。此外诱导培养时间较长,步骤较多,为了更加有效地获得能够分泌胰岛素的细胞,有研究者通过使用慢病毒转染的方式在干细胞中过表达 miR-375 (胰腺细胞中表达量最高的 microRNA, 调控胰腺细胞的胰岛素分泌),研究结果发现,转染携带 *miR-375* 基因的慢病毒能够使 ADSCs 分化为胰岛样簇, *PDX1* 的表达水平增加了数十倍,胰岛素的分泌量增加了数百倍^[24];使用慢病毒载体存在插入突变和免疫原性的风险,有研究改用 *PDX-1* mRNA 转染脐带间充质干细胞,

并联合使用化学诱导的方法进行产胰岛素细胞的诱导。研究结果显示,联合法较普通化学诱导法的胰岛簇形成时间较短,且胰岛簇较大;与单独使用化学诱导相比,转染 *PDX-1* mRNA 显著增加了产胰岛素细胞 (IPCs) 的比例;并且分化的细胞能够表达与 β 细胞功能相关的基因,以葡萄糖依赖的方式产生胰岛素、C 肽^[25]。综上,干细胞在外源添加细胞诱导因子、慢病毒过量表达、mRNA 转染等方法都能够分化成为 IPCs,并且具有一定的生物学功能。

表 1 间充质干细胞体外诱导为产胰岛素细胞的过程

Table 1 The processes of mesenchymal MSCs induction into insulin producing cell *in vitro*

细胞来源	诱导程序	基础培养基	诱导剂	培养天数	参考文献
BM-MSCs	第一步	无血清 H-DMEM	0.5 mmol/L β -巯基乙醇	2 天	[20-21]
	第二步	无血清 H-DMEM	1% 非必需氨基酸、20ng/ml β -FGF、2% B27、2mmol/L L-谷氨酰胺	8 天	
	第三步	无血清 H-DMEM	10ng/ml β -FGF、10ng/ml 激活素 A、2% B27、10mmol/L 烟酰胺	8 天	
UC-MSCs	第一步	10% FBS H-DMEM	6mmol/L 维甲酸	2 天	[22]
	第二步	10% FBS L-DMEM	10mmol/L 烟酰胺、20ng/ml 表皮生长因子	6 天	
	第三步	10% FBS L-DMEM	10nmol/L 肠促胰岛素类似物-4	6 天	
ADSCs	一步法诱导	DMEM/F12	10mmol/L 烟酰胺、2nmol/L 激活素-A、10nmol/L 肠促胰岛素类似物-4、100pmol/L HGF、10nmol/L 五肽促胃酸激素、B27 血清替代物、N-2 添加剂	3 天	[26-27]

根据研究,ADSCs 使用外源诱导因子诱导 3 天(表 1),可以激活胰腺相关基因的表达^[26],Trivedi 等^[27]使用该方法将 ADSCs 短暂诱导之后与 BM-MSCs 混合,进行 5 例 1 型糖尿病患者的治疗观察,后续 2 个月的随访结果显示,受试者输注后无不良反应发生,胰岛素需求下降 30% ~ 50%,血清 C 肽水平升高 4 ~ 26 倍;2014 年,该团队使用该方法进行了 2 例 T1DM 患者对照临床试验,病例 1 输注骨髓(BW) 和造血干细胞(HSC),病例 2 输注 BW、HSC 和胰岛素分泌细胞(ISC);随访 24 个月,发现血糖控制得到持续改善,胰岛素需求下降;研究者认为 ISC 和 HSC 联合输注在糖尿病或其他自身免疫性疾病患者中是可行的,但仍需进一步随访、扩大临床试验以确定输注后产生的胰岛素持续时间和发挥作用的机制^[28];2015 年,在该团队发表的临床研究结果中,诱导时间改为 4 天,ISC 在输注前进行了系统的细胞扩增率、数量、相关转录因子表达、在葡萄糖梯度培养下检测胰岛素的分泌量、C 肽的水平等指标的检测。ISC 与 BM-MSCs 混合培养 14 天后静脉回输;24 个月的随访结果显示,联合注射第 1 组,平均胰岛素需求量由 (63.9 ± 20.9) IU/d 降至 (38.6 ± 8.5) IU/d,第 2 组由 (57.56 ± 21.82) IU/d 降至 (40.5 ± 15.99) IU/d;研究者认为该诱导方法较简便,为治疗 T1DM 提供了一种安全可行的方法^[29]。但对于诱导后的 IPCs 进行 T1DM 的临床治疗还面临诸多挑战。例如,没有一个标准规定外源诱导因子的添加剂量、种类、诱导方法以及在 GMP 标准条件下生产出 IPCs;移植的 IPCs 的细胞数量没有确切的依据;IPCs 在体内的有效时间、是否成瘤等问题需要大量的临床试验数据验证。

1.2 干细胞的旁分泌作用

1.2.1 干细胞与胰岛共移植增强胰岛存活 胰岛移植是治疗糖尿病的有效途径之一^[30],但是胰岛移植未得到广泛应用的主要原因是胰岛供应有限,同时预防胰岛移植排斥反应的手段不足,长期使用药物进行免疫抑制对机体也会造成损伤^[31-32]。有研究显示,MSCs 能够保护胰岛细胞的完整性,MSCs 分泌的血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、转化生长因子(TGF)等,能够促进血管生成和细胞增殖分裂,增强胰岛细胞的存活^[33-34]。MSCs 与胰岛细胞共培养,发现葡萄糖刺激胰岛素分泌水平和胰岛细胞存活率都较高,胰岛细胞显示出更高水平的抗凋亡信号分子、血管内皮生长因子受体 2 和黏着斑激酶等。移植与 MSCs 共培养的胰岛细胞能够显著降低小鼠的血糖水平,并

且有较强的血管生成能力^[35]。将 MSCs 与胰岛细胞共移植到小鼠肾包膜下,发现 MSCs 能够将胰岛细胞包裹在一个“囊”中,周围有丰富的毛细血管生成,供给胰岛细胞所需养分、促进胰岛细胞的存活、保护胰岛结构;研究还发现,MSCs 阳性细胞其 VEGF 也呈阳性,这佐证了间充质干细胞能够产生 VEGF,促进移植胰岛的血管重建^[36]。同样,日本学者 Yoshiaki 等^[37]研究发现,使用 200 个胰岛细胞与 2×10^5 个 MSCs 联合移植,与单独 400 个胰岛移植的存活率相似,验证了共移植能够减少胰岛细胞的需求量,并且在共移植后的第一天检测到干细胞抗原-1 阳性的存在。说明 MSCs 能够较快的释放细胞因子,供给胰岛细胞所需养分,促进毛细血管、内皮细胞的生成;在移植 7 天之后,单独移植的细胞周围有大量的淋巴细胞浸润,联合移植的细胞周围则较少,说明 MSCs 发挥了免疫抑制作用保护胰岛细胞免受排斥。MSCs 与胰岛的共移植在临床试验中也有报道,研究者进行了 3 例受试者胰岛移植与自体 BM-MSCs 的联合输注临床试验,12 个月的随访期间,受试者没有出现不良反应;较常规的胰岛移植,受试者胰岛素的使用剂量下降,在输注 6 个月后实现胰岛素的停用;空腹血糖水平以及 C 肽水平也有所改变;而且能够缓解疼痛、相对提高患者生活质量;但试验受试者较少,需要大样本量以进行临床数据的分析统计,同时也需要验证 MSCs 的输注是否有增加胰岛移植患者血栓形成的可能性^[38]。

1.2.2 免疫抑制作用 MSCs 表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 而不表达 MHC II,也缺乏共刺激分子 CD14、CD86、CD40L 和 CD95L,使得 MSCs 具有较低的免疫原性,MSCs 分泌的细胞因子使树突细胞处于休眠状态,不识别抗原,从而“沉默”后续的一系列细胞免疫反应^[39]。研究发现,MSCs 可产生前列腺素 E2(PGE2)^[40]、肿瘤坏死因子刺激基因 6 蛋白(TSG6)^[41-42]、乳酸^[43]、亚精胺酸等免疫抑制分子和代谢产物^[44],促进巨噬细胞从促炎表型向抗炎表型转化,同时抑制巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞以 TSG6 依赖性方式进入炎症部位。处于激活状态的免疫细胞,MSCs 能够分泌一氧化氮、色氨酸代谢酶吲哚胺 2,3 加双氧酶 1、前列腺素、转化生长因子 β 、血红素加氧酶 1、白血病抑制因子、程序性细胞死亡配体 1、肝细胞生长因子和半乳糖凝集素等^[45-52]免疫抑制分子抑制炎症的发生。有研究发现,在 MSCs 与胰岛共移植的小鼠实验中,肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白

白、IL-1 β 这些免疫细胞因子的表达量较单独胰岛移植的小鼠低, 而免疫耐受标志物 (IL-4、IL-10、转录因子- β 3) 较单独胰岛移植高, 这结果说明 MSCs 的免疫调节有利于胰岛细胞的移植, 避免胰岛细胞受到免疫排斥反应而影响移植的效率^[53]。也有研究发现金属蛋白酶复合物 (matrix metalloproteinases, MMPs)、MMP-2 和 MMP-9 参与了 MSCs 在体内外介导的抑制作用的分子机制, 在与 MSCs 共培养的 T 细胞表面缺少 CD25, T 细胞的增殖能力下降; 通过添加 SB-3CT (MMP-2 和 MMP-9 的特异性抑制剂) 发现 T 细胞恢复增殖, 进一步验证发现这两种蛋白质能够特异性的抑制 T 细胞表面 CD25 的表达, 发挥免疫抑制物的功能^[54]。

1.2.3 干细胞能够保护内源性 β 细胞, 改善胰岛 β 细胞功能 MSCs 能够改善胰岛 β 细胞功能, 主要包括以下几种机制假说。(1) MSCs 归巢至胰腺并分化为 IPCs: MSCs 具有向损伤组织归巢的能力, 但有研究表明, MSCs 在体内归巢至胰腺的数量极少, 有研究者提出质疑, MSCs 并没有通过体内分化和迁移直接修复胰腺损伤, 而是以一种未知的方式诱导内源性胰腺组织修复。(2) MSCs 促进胰岛 β 细胞的再生, 对于细胞的再生也存在两种可能性推测: ①现有 β 胰岛细胞进行增殖复制; ②从前体细胞库里分化出新的 β 细胞。

Yoshihiko 等^[55] 研究发现, 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病小鼠经过 BMSCs 输入后 7 天, 检测中发现有少量 β 细胞复制, 对 β 细胞的总量没有太大贡献; 但是发现胰岛细胞簇数量显著增加。进一步实验结果显示, 外源性 BMSCs 分泌的 HGF 能够诱导胰岛上皮细胞分化为 β 细胞, 形成新胰岛或补充现有胰岛。此外, 研究者还推测 BMSCs 也可能促进局部的 β 细胞祖细胞聚集, 通过 HGF 与 c-Met 调节 β 细胞祖细胞进一步分化成为 β 细胞^[56]。有研究者对 STZ 小鼠回输 MSCs, 发现小鼠的内源胰岛细胞增多, 胰岛结构得到修复; MSCs 分泌的 VEGF、HGF、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、血小板生长因子 (PDGF) 等细胞因子对 β 细胞的再生均起到了促进作用, 同时构建了适合内源胰岛细胞增殖并分泌胰岛素的微环境^[57-60]。有研究发现, 异位表达胰岛特异性转录因子配对盒 4 (paired box4, Pax4) 能使成熟的胰岛 α 细胞发挥类似于 β 细胞的功能作用从而逆转 STZ 诱导的糖尿病^[61], 对于 MSCs 能够保护内源性 β 细胞, 改善胰岛 β 细胞的功能也可能参与到自身胰岛组织的转分化, 这也是后续研究的一个新通路; 此外在高糖环境下引起的氧化应激损伤

是糖尿病进展的重要病因之一, MSCs 的抗氧化能力保护内源 β 细胞免受损伤; 有研究结果显示 MCSs 与胰岛细胞共培养 48h 后, 胰岛细胞内的活性氧 (ROS)、一氧化氮、超氧离子的浓度有所降低, 使得胰岛细胞免受细胞过度氧化的影响^[62]; Ohkouchi 等^[63] 指出, MSC 分泌的锡钙质 1 能够调控 ROS 引起的细胞凋亡, 以保护细胞免受氧化损伤; 也有研究发现, 在脂多糖诱导的急性肺损伤的模型中, MSC 的植入增强了抗氧化酶血红素加氧酶-1 的表达, 同时降低了丙二醛的表达^[64]。MSCs 分泌的细胞因子, 能够修复受损细胞, 促进细胞增殖分化, 具有抗氧化能力, 保护内源性 β 细胞, 从而改善了胰岛 β 细胞的功能。

1.2.4 干细胞能够改善胰岛素抵抗 T2DM 是胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 导致的高血糖, IR 的产生有炎症假说和信号转导假说。炎症假说认为炎症产生的炎症因子干扰了胰岛素信号转导系统导致了 IR^[65], 炎症导致内皮功能异常引起了 IR^[66-67]; 信号转导假说认为: T2DM 患者胰岛素相关信号通路受损都会影响到胰岛素的功能, 主要是胰岛素水平、胰岛素受体水平及胰岛素受体后水平三个反应部位受到影响^[68]。这两个假说并不是对立的单独存在, 而在一定程度上互相交融、互为补充。

机体在炎症状态下, 炎症因子分泌的增加会影响胰岛素受体酪氨酸磷酸化的速度, 降低胰岛素受体水平的生物作用, 也会影响葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4) 基因的 mRNA 水平的表达, 降低细胞葡萄糖的转运; MSCs 释放免疫抑制因子, 使得免疫细胞处于未成熟状态; 或是释放免疫抑制代谢物抑制活化的免疫细胞, 从而改善糖尿病患者的炎症状态, 增强胰岛素敏感性。对大鼠进行早期 (7 天) 或晚期 (21 天) 阶段注射 STZ 之后再进行 MSCs 的输入治疗。MSCs 输入后, 胰岛素靶组织中的 GLUT4 表达增加, 胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 和蛋白激酶 B (AKT-B) 的磷酸化也有得到促进, 早期输入不仅能够改善 β 细胞的功能, 还能改善胰岛素的抵抗; 而晚期注射 MSCs 只能改善胰岛素抵抗, 说明糖尿病的治疗需要及时、及早进行控制^[69]。有研究发现 Mitsugumin 53 蛋白 (MG53 蛋白) 通过促进骨骼肌 IRS-1 泛素化而使得胰岛素抵抗加重, MSCs 能改善 T2DM 大鼠的高血糖和胰岛素抵抗状态, 抑制骨骼肌 MG53 的升高, 逆转 GLUT4、IRS-1 和 AKT-B 磷酸化水平的下降^[70]。此外, 在 Shree 等^[71] 建立的 3T3L1 和 C2C12 细胞的胰岛素抵抗模型中, 经脂肪间充质干细

胞条件培养基(ADSCs-CM)处理的细胞可恢复胰岛素产生并刺激细胞摄取葡萄糖,这说明了ADSC-CM对胰岛素有增敏作用,处理后 $GLUT4$ 基因表达水平显著升高, $IL-6$ 和纤溶酶原激活物抑制剂基因表达水平显著降低,这可能是葡萄糖摄取与炎症反应同时降低的机制, $GLUT4$ 和磷酸化AKT-B表达的增强说明了葡萄糖摄取的增加和胰岛素信号的增强。

综上,MSCs不表达MHCII具有较低的免疫原性;MSCs的旁分泌作用可以维持移植胰岛细胞的活性、保护外源移植的胰岛细胞不被自身免疫清除;MSCs的免疫抑制作用还能够调控体内免疫细胞的状态,缓解高糖环境下的慢性炎症;MSCs分泌的细胞因子保护内源 β 细胞、促进胰岛 β 细胞生成、调节修复受损信号通路、改善胰岛素抵抗。目前大多数研究认为,输注的MSCs的旁分泌作用是改善糖尿病最主要的作用机制。

3 干细胞改善糖尿病的临床研究

基于MSCs的功能,在Clinical trials (<http://www.clinicaltrials.gov>)中检索发现,MSCs有用于糖尿病、中风、肝纤维化、肌萎缩性侧索硬化症、实体器官移植排

斥反应和自身免疫性疾病等疾病的治疗,使用“Diabetes Mellitus, Mesenchymal Stem Cells”关键词搜索MSCs用于糖尿病的临床研究,目前登记注册使用间充质干细胞进行糖尿病及相关疾病的有46例。对不同来源的间充质干细胞的试验效果进行了统计分析,结果显示,不同来源的干细胞应用于1型糖尿病(表1)、2型糖尿病(表3)的临床研究,试验中未发现恶性肿瘤等严重不良反应,有研究者在回访期间只出现轻微的低血糖^[80],或者轻微的短暂发热^[81];回输的细胞数量为 $1.1 \times 10^6 \sim 180 \times 10^6$ cells/kg,输注方式主要是静脉回输。也有研究者通过肝穿刺^[73]、胰背动脉^[76]、12指肠^[77]等方式输注,这样的方式可以避免细胞被肺部毛细血管拦截导致细胞利用率降低的情况。临床的试验结果显示,C肽反应曲线下的平均总面积(AUC_{c-pep})上升,FPG、PPG、HbA1C下降之后长时间保持不变,说明干细胞的回输能够改善高血糖;受试者C肽水平、C肽/葡萄糖值(CPGR)的升高说明干细胞的输注改善了 β 细胞功能和胰岛素敏感性;同时受试者在随访期间胰岛素使用剂量下降、胰岛的“独立性”时间延长等使得糖尿病症状得到改善。

表2 不同组织来源的干细胞对I型糖尿病的临床治疗效果统计

Table 2 Effect of MSCs from different sources on clinical study of type 1 diabetes

序列	细胞来源	回输细胞数量	受试者数	注射方式	随访时间	治疗效果	参考文献
1	HSC	11.0×10^6 cells/kg	28	静脉	36个月	AUC _{c-pep} ↑, GAD↓, HbA1C↓, 胰岛素需求量↓	[72]
2	BM-MNC	180×10^6 cells/kg	3	肝穿刺	12个月	ICA、GAD、抗胰岛素抗体水平为阴性,C肽水平↑,HbA1c↓	[73]
3	UC-MSCs	$2.6 \pm 1.2 \times 10^7$ cells	29	—	24个月	FPG↓,PPG↓,HbA1c↓,C肽水平↑,CPGR↑,胰岛素需求量↓	[74]
4	BM-MSC	2.75×10^6 cells/kg	20	静脉	12个月	C肽水平↑或者—	[75]
5	AD-MSC and BM-HSC	—	20	门脉+胸腺循环及皮下组织	24个月	HbA1c↓,C肽水平↑,胰岛素需求量↓,GAD↓	[29]
6	UC-MSCs and aBM-MNC	1.1×10^6 cells/kg and 106.8×10^6 cells/kg	42	胰背动脉	12个月	AUC _{c-pep} ↑,胰岛素面积↑,HbA1C↓,胰岛素需求量↓	[76]

4 展望

根据所述临床研究结果显示,MSCs治疗糖尿病的临床研究取得了较大的进展,但是仍有许多问题亟待解决。首先,干细胞的制备工艺需要统一,临床用药的干细胞需要符合GMP统一标准。其次,干细胞的来源。虽然不同来源的干细胞具有相似的干细胞基本生物学功能,但是差异仍然存在,如不同个体、不同组织

来源的细胞扩增能力的差异,分泌细胞因子的差异,免疫调控的能力差异,后续确定临床应用最适的来源是必要的。再次,在治疗过程中,最为有效的干细胞输注途径、输注次数、输注频率、输注的细胞数量、输注的安全性、长期有效性等都需要进一步的研究确定。最后,MSCs主要通过旁分泌发挥作用,但是输注后在体内旁分泌的效率、如何改善胰岛素抵抗、促进 β 细胞再生、修复受损胰岛等还需要大量的临床试验研究。

对于糖尿病的治疗,胰岛修复是最有效的治疗方法。有研究报道,CD49a蛋白能够提高干细胞向 β 细胞分化,通过携带CD49a抗体的藻红蛋白微珠成功富集 β 细胞,提高了 β 细胞的纯度,扩大了来源^[83]。也有研究报道,通过调整诱导配方使产胰岛素细胞对葡萄糖的波动更敏感^[84]。此外,Fanny Lebreton研究团队

还开发了“新式胰岛”干细胞疗法;使用间充质干细胞与胰岛细胞共同聚集培养形成三维细胞团,三维细胞团的移植可以减免免疫排斥药物的使用,同时较好的保护了胰岛细胞,该团队正在准备FDA的新药申报,“超级胰岛”等研究也在进行。随着科学的研究发展,相信MSCs对糖尿病的治疗应用将会有更广阔前景。

表3 不同组织来源的干细胞对2型糖尿病的临床治疗效果统计

Table 3 Effect of MSCs from different sources on clinical study of type II diabetes

序列	细胞来源	细胞回输数量	受试者数	注射方式	随访时间	治疗效果	参考文献
1	BM-MSCs	$3.5 \pm 1.4 \times 10^8$ cells	10	12 指肠	6 个月	HbA1c ↓, 胰岛素需求量 ↓	[77]
2	BM-MSCs	$2.8 \pm 1.9 \times 10^9$ cells	118	胰背动脉	33 个月	FPG ↓, HbA1c ↓, C 肽水平 ↑, CPGR ↑, 胰岛素需求量 ↓	[78]
3	UC-MSCs	1.0×10^6 cells/kg	61	静脉	36 个月	FPG ↓, HbA1c ↓, PPG ↓, C 肽水平 ↑, CPGR ↑, HOMA-β ↑, 胰岛素需求量 ↓	[79]
4	UC-MSCs	1.8×10^6 cells/kg	18	静脉	6 个月	FPG ↓, PPG ↓, C 肽水平 ↑, Tregs ↑	[80]
5	PDSC	1.35×10^6 cells/kg	10	静脉	3 个月	胰岛素需求量 ↓, C 肽水平 ↑	[81]
6	ADSCs	NA	40	静脉	3 个月	FPG ↓, HbA1c ↓, 胰岛素需求量 ↓, C 肽水平 ↑	[82]

Abbreviations. AUCC-pep: The curve of C-peptide levels; HbA1C: Hemoglobin A1c; FPG: Fasting plasma glucose; PPG: Postprandial blood glucose; ICA: Anti-islet cell antibody; GAD: Glutamate decarboxylase antibody; CPGR: C-peptide/glucose ratio; HOMA-β: Function analysis of islet cells; Tregs: Regulatory T cells

参考文献

- [1] Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: Can the doomsday scenario be averted. *Journal of Internal Medicine*, 2000, 247(3): 301-310.
- [2] Amos A F, McCarty D J, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Medicine*, 1997, 14(S5): S7-S85.
- [3] King H, Aubert R E, Herman W H. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998, 21(9): 1414-1431.
- [4] Shafir E. Development and consequences of insulin resistance: lessons from animals with hyperinsulinaemia. *Diabetes & Metabolism*, 1996, 22(2): 122-131.
- [5] Benjamin E J, Virani S S, Callaway C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [6] Beckman J A, Creager M A, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, 287(19): 2570-2581.
- [7] Margaret Chan. Global report on diabetes. [2020-06-25]. <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
- [8] WHO. Global Strategy on diet, physical activity and health. *Scandinavian Journal of Nutrition*, 2009, 48(2): 292-302.
- [9] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): S67-S74.
- [10] International Diabetes Foundation. *Diabetes Atlas 8th Edition*. [2020-06-25]. <http://www.diabetesatlas.org>.
- [11] 张波, 杨文英. 中国糖尿病流行病学及预防展望. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 7-10.
Zhang B, Yang W Y. Outlook for the epidemiology and prevention of diabetes in China. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2019, 11(1): 7-10.
- [12] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1): S1-S193.
- [14] Friedenstein A J, Petrakova K V, Kurolesova A I, et al. Heterotopic of bone marrow, analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*, 1968, 6(2): 230-247.
- [15] Anker P S, Scherjon S A, Kleijburg-van Dder K C, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells*, 2004, 22(7): 1338-1345.
- [16] Zu P A, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Engineering Part A*, 2001, 7(2): 211-228.
- [17] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for

- defining multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [18] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 2008, 8(9): 726-736.
- [19] Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*, 2010, 53(1): 10-20.
- [20] Sun Y, Chen L, Hou X G, et al. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from diabetic patients into insulin-producing cells *in vitro*. *Chinese Medical Journal*, 2007, 120(9): 771-776.
- [21] Khorsandi L, Khodadadi A, Nejad-Dehbashi F, et al. Three-dimensional differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells into insulin-producing cells. *Cell and Tissue Research*, 2015, 361(3): 745-753.
- [22] Gao F, Wu D Q, Hu Y H, et al. *In vitro* cultivation of islet-like cell clusters from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Translational Research*, 2008, 151(6): 293-302.
- [23] Tang D Q, Wang Q, Burkhardt B R, 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. *Am J Stem Cell*, 2012, 1(2): 114-127.
- [24] Piran M, Enderami S E, Piran M, et al. Insulin producing cells generation by overexpression of miR-375 in adipose-derived mesenchymal stem cells from diabetic patients. *Biologicals*, 2017, 46(5): 23-28.
- [25] Van P P, Thi-My N P, Thai-Quynh N A, et al. Improved differentiation of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into insulin-producing cells by PDX-1 mRNA transfection. *Differentiation*, 2014, 87(5): 200-208.
- [26] Timper K, Seboek D, Eberhardt M, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiate into insulin, somatostatin, and glucagon expressing cells. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2006, 341(4): 1135-1140.
- [27] Trivedi H L, Vanikar A V, Thakker U, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells combined with hematopoietic stem cell transplantation synthesize insulin. *Transplantation Proceedings*, 2008, 40(4): 1135-1139.
- [28] Dave S D, Trivedi H L, Gopal S C, et al. Combined therapy of insulin-producing cells and haematopoietic stem cells offers better diabetic control than only haematopoietic stem cells' infusion for patients with insulin-dependent diabetes. *Bmj Case Reports*, 2014, 8(1): 38-41.
- [29] Thakkar U G, Trivedi H L, Vanikar A V, et al. Co-infusion of insulin-secreting adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells: novel approach to management of type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 2016, 36(4): 426-432.
- [30] Shapiro A M. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343(4): 230-238.
- [31] Ryan E A, Paty B W, Senior P A, et al. Five years follow up after clinical islet transplantation. *Diabetes*, 2005, 54(7): 2060-2069.
- [32] Scharp D W, Lacy P E, Santiago J V, et al. Results of our first nine intraportal islet allografts in type 1, insulin-dependent diabetic patients. *Transplantation*, 1991, 51(1): 76-85.
- [33] Hayek A, Beattie G M, Cirulli V, et al. Growth factor matrix-induced proliferation of human adult beta-cells. *Diabetes*, 1995, 44(12): 1458-1460.
- [34] Yoshihiko I, Takeshi A, Dausuke Y, et al. Hepatocyte growth factor is constitutively produced by donor-derived bone marrow cells and promotes regeneration of pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(1): 273-282.
- [35] Hess D, Li L, Martin M, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nature Biotechnology*, 2003, 21(7): 763-770.
- [36] Park K S, Kim Y S, Kim J H, et al. Trophic molecules derived from human mesenchymal stem cells enhance survival, function, and angiogenesis of isolated islets after transplantation. *Transplantation*, 2010, 89(5): 509-517.
- [37] Yoshiaki O, Masahiro T, Naomasa K, et al. Combined transplantation of pancreatic islets and adipose tissue-derived stem cells enhances the survival and insulin function of islet grafts in diabetic mice. *Transplantation*, 2010, 90(12): 1366-1373.
- [38] Wang H, Strange C, Nietert P J, et al. Autologous mesenchymal stem cell and islet cotransplantation: safety and efficacy. *Stem Cells Translational Medicine*, 2017, 7(1): 11-19.
- [39] Ryan J M, Barry F P, Murphy J M, et al. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *Journal of Inflammation*, 2005, 2(1): 8-19.
- [40] Vasandan A B, Jahnnavi S, Shashank C, et al. Human mesenchymal stem cells program macrophage plasticity by altering their metabolic status via a PGE2-dependent mechanism. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-17.
- [41] Mittal M, Tiruppathi C, Nepal S, et al. TNF α -stimulated gene-6 (TSG6) activates macrophage phenotype transition to prevent inflammatory lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(50): e8151-e8158.
- [42] Wang G, Cao K, Liu K, et al. Kynurenic acid, an IDO

- metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *Cell Death & Differentiation*, 2018, 25(7): 1209-1223.
- [43] Selleri S, Bifsha P, Civini S, et al. Human mesenchymal stromal cell-secreted lactate induces M2-macrophage differentiation by metabolic reprogramming. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30193-30210.
- [44] Yang Q, Zheng C, Cao J, et al. Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages. *Cell Death and Differentiation*, 2016, 23(11): 1850-1861.
- [45] Su J, Chen X, Huang Y, et al. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death and Differentiation*, 2014, 21(3): 388-396.
- [46] Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 2005, 105(4): 1815-1822.
- [47] Chabannes D, Hill M, Merieau E, et al. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood*, 2007, 110(10): 3691-3694.
- [48] Cao W, Yang Y, Wang Z, et al. Leukemia inhibitory factor inhibits T helper 17 cell differentiation and confers treatment effects of neural progenitor cell therapy in autoimmune disease. *Immunity*, 2011, 35(2): 273-284.
- [49] Augello A, Tasso R, Negrini S, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *European Journal of Immunology*, 2005, 35(5): 1482-1490.
- [50] Sioud M, Mobergslien A, Boudabous A, et al. Evidence for the involvement of galectin-3 in mesenchymal stem cell suppression of allogeneic T-cell proliferation. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2010, 71(4): 267-274.
- [51] Hsu W T, Lin C H, Chiang B L, et al. Prostaglandin E-2 potentiates mesenchymal stem cell-induced IL-10 (+) IFN-gamma(+) CD4(+) regulatory T cells to control transplant arteriosclerosis. *The Journal of Immunology*, 2013, 190(5): 2372-2380.
- [52] Groh M E, Maitra B, Szekely E, et al. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells. *Experimental Hematology*, 2005, 33(8): 928-934.
- [53] Corradiperini C, Santos T M, Nos C, et al. Co-transplantation of xenogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates rejection of pancreatic islets in non-obese diabetic mice. *Transplantation Proceedings*, 2017, 49(4): 902-905.
- [54] Ding Y, Xu D, Feng G, et al. Mesenchymal stem cells prevent the rejection of fully allogenic islet grafts by the immunosuppressive activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Diabetes*, 2009, 58(8): 1797-1806.
- [55] Yoshihiko I, Takeshi A, Dausuke Y, et al. Hepatocyte growth factor is constitutively produced by donor-derived bone marrow cells and promotes regeneration of pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(1): 273-282.
- [56] Movassat J, Saulnier C, Portha B. Insulin administration enhances growth of the cell mass in streptozotocin treated newborn rats. *Diabetes*, 1997, 46(9): 1445-1452.
- [57] Hao H J, Liu J J, Shen J. Multiple intravenous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 436(3): 418-423.
- [58] Moshtagh P R, Emami S H, Sharifi A M. Differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cell into insulin-producing cells: an *in vitro* study. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2013, 69(3): 451-458.
- [59] Si Y, Zhao Y, Hao H, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1616-1625.
- [60] Lee R H, Seo M J, Reger R L, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103(46): 17438-17443.
- [61] Collombat P, Xu X, Ravassard P, et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into α and subsequently β Cells. *Cell*, 2009, 138(3): 449-462.
- [62] Chandravanshi B, Bhone R R. Shielding engineered islets with mesenchymal stem cells enhance survival under hypoxia. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(9): 2672-2683.
- [63] Ohkouchi S, Block G J, Katsha A M, et al. Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the warburg effect by secreting STC1. *Molecular Therapy*, 2012, 20(2): 417-423.
- [64] Li J, Li D, Liu X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats. *Journal of Inflammation*, 2012, 9(1): 9-33.
- [65] Lesley G E, Andrew J, Jerrold M O. Obesity, inflammation, and insulin resistance. New York: Springer, 2013: 1-23.
- [66] Jurrissen T J, Dylan O T, Winn N C, et al. Endothelial dysfunction occurs independently of adipose tissue inflammation and insulin resistance in ovariectomized Yucatan miniature-swine. *Adipocyte*, 2018, 7(1): 35-44.

- [67] Chen T, Xing J, Liu Y. Effects of telmisartan on vascular endothelial function, inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15 (1): 909-913.
- [68] Bhakta H K, Paudel P, Fujii H, et al. Oligonol promotes glucose uptake by modulating the insulin signaling pathway in insulin-resistant HepG2 cells via inhibiting protein tyrosine phosphatase 1B. *Archives of Pharmacal Research*, 2017, 40 (11): 1314-1327.
- [69] Si Y, Zhao Y, Hao H, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1616-1625.
- [70] 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. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(6): 8466-8474.
- [71] Shree N, Bhonde R R. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118 (8): 2037-2043.
- [72] Voltarelli J C, Couri C, Stracieri A, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *The Journal of the American Medical Association*, 2007, 297(14): 1568-1576.
- [73] Mesples A, Majeed N, Zhang Y, et al. Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: preliminary results. *Medical Science Monitor*, 2013, 19 (14): 852-857.
- [74] Hu J, Yu X, Wang Z, et al. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, 2013, 60(3): 347-357.
- [75] Carlsson P O, Schwarcz E, Korsgren O. Preserved β -Cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes*, 2015, 64(2): 587-592.
- [76] 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. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 149-157.
- [77] Bhansali A, Upreti V, Khandelwal N, et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells and Development*, 2009, 18(10): 1407-1416.
- [78] Hu J, Li C, Wang L, et al. Long term effects of the implantation of autologous bone marrow mononuclear cells for type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, 2012, 59(11): 1031-1039.
- [79] Hu J, Wang Y, Gong H, et al. Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 12 (3): 1857-1866.
- [80] Kong D, Zhuang X, Wang D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion ameliorated hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Laboratory*, 2014, 60 (12): 1969-1976.
- [81] Jiang R, Han Z, Zhuo G, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Frontiers of Medicine*, 2011, 5(1): 94-100.
- [82] Purwito P, Wibisono S, Sutjahjo A, et al. Adipose derived mesenchymal stem cells for treatment tertiary failure diabetes mellitus type 2. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering*, 2017, 31(3): 91-95.
- [83] Veres A, Faust A L, Bushnell H L, et al. Charting cellular identity during human *in vitro* β -cell differentiation. *Nature*, 2019, 569(7756): 368-373.
- [84] Velazco C L, Song J, Maxwell K G, et al. Acquisition of dynamic function in human stem cell derived β cells. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(2): 351-365.

Molecular Mechanism and Clinical Research Progress of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Diabetes Mellitus

CHEN Fei WANG Xiao-bing XU Zeng-hui QIAN Qi-jun

(Shanghai Cell Therapy Engineering Technology Research Center, Shanghai 200000, China)

Abstract Diabetes is a chronic metabolic disease of hyperglycemia caused by various factors, which has developed into one of the epidemic diseases. Chemical anti-diabetic drugs can control the blood glucose and delay the progress of the disease, which needs to be taken for a long time to be effectively controlled. The current gold standard therapy for pancreas transplantation, but it has not been widely used because of the shortage of pancreas and the need for long-term use of immunosuppressive drugs. Mesenchymal stem cells (MSCs) are a kind of self-proliferation cells with the potential of multi-directional differentiation and paracrine characteristics. Recent studies have proved that MSCs have positive effects in the treatment of diabetes, and are considered as the ideal cell type for treatment of diabetes. Therefore, this review The molecular mechanisms and clinical research of MSCs for diabetes mellitus were briefly described.

Key words Diabetes mellitus Mesenchymal stem cells Mesenchymal stem cells differentiation Paracrine