

骨髓间充质干细胞移植对糖尿病相关并发症 治疗作用的研究进展^{*}

廖一飞^{1,2}, 张宇^{1,2}, 明江², 廖益东^{2,3△}

(1. 贵州医科大学附属医院影像科, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学, 贵阳 561113;

3. 贵阳市第一人民医院胸心外科, 贵阳 550002)

[摘要] 糖尿病(DM)是由于胰岛素抵抗伴生成障碍或缺乏导致糖代谢紊乱引起的内分泌疾病。常规治疗 DM 的药物对于其并发症的疗效有限,并存在许多药物的局限性,因此寻找创新、高效的治疗手段迫在眉睫。骨髓间充质干细胞(MSCs)具有多项分化潜能,并能减轻胰岛素抵抗、促进微血管修复、改善氧化应激和抑制纤维化,还可转移至脾脏调节体内的免疫微环境和移植健康线粒体恢复受损细胞功能等特性,对治疗 DM 并发症具有重要意义。该文就目前 MSCs 对 DM 引发的各类并发症的治疗及病理生理机制进行简要综述,有望为今后 DM 的临床治疗提供参考和理论依据。

[关键词] 骨髓间充质干细胞;免疫调控;隧道纳米管道;糖尿病心肌病;糖尿病肾病;糖尿病视网膜病变

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-0960-06

Research progress of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of diabetes related complications^{*}

LIAO Yifei^{1,2}, ZHANG Yu^{1,2}, MING Jiang², LIAO Yidong^{2,3△}

(1. Department of Imaging, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang,

Guizhou 550004, China; 2. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 561113,

China; 3. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, the First People's

Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] Diabetes mellitus (DM) is a systemic endocrine disease associated with a disorder or deficiency of glucose metabolism caused by the obstruction or lack of insulin resistance. Conventional drugs for the treatment of DM have limited efficacy for its complications, and there are many drugs side effects, so it is urgent to find innovative and efficient treatment methods. Mesenchymal stem cells (MSCs) have multiple differentiation potentials, can reduce insulin resistance, promote microvascular repair, improve oxidative stress and inhibit fibrosis, and can also regulate the immune microenvironment in the body. They can also be transferred to the spleen to regulate the immune microenvironment in vivo and transplant healthy mitochondria to restore the function of damaged cells, among other properties, which hold great promise for the treatment of DM complications. This article briefly reviews the current treatment and pathophysiological mechanisms of MSCs on various complications caused by DM, which is expected to provide a reference and theoretical basis for the clinical treatment of DM in the future.

[Key words] bone marrow mesenchymal stem cells; immune regulation; tunneling nanotubes; diabetes cardiomyopathy; diabetes nephropathy; diabetes retinopathy

近年来糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病率和发病率急剧上升,血糖控制不良的 DM 与并发症的发生息息相关,目前治疗 DM 的主要策略是对生活饮食进行控制^[1-2]。近年来认为,新型降糖药物如钠-葡萄糖转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose trans-

porters-2, SGLT-2)抑制剂和胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA)具有肾脏保护作用,但是药物的临床应用疗效时间短,不良反应多且存在诸多局限性,具体的疗效机制仍不清楚^[2]。除了传统的口服降糖药物和

胰岛素治疗外,临床医生试图使用骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)治疗 DM^[3]。尽管干细胞具有分化为胰岛 β 细胞的潜力,但其临床应用仍存在伦理风险,以及类似神经干细胞移植的致瘤风险^[4]。MSCs 的安全性和疗效已在众多动物实验及临床试验中得到证实,其具有免疫原性低、自我更新能力和多向分化潜能,并能通过迁移至脾脏发挥免疫调控作用,针对 DM 引起的内分泌系统疾病具有一定的治疗效果^[5-6]。本文通过探讨 DM 的并发症包括糖尿病心脏病(diabetic cardiomyopathies, DCM)、胰岛功能失调、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等发病机制,重点阐述 MSCs 治疗 DM 相关疾病的研究进展,见图 1。

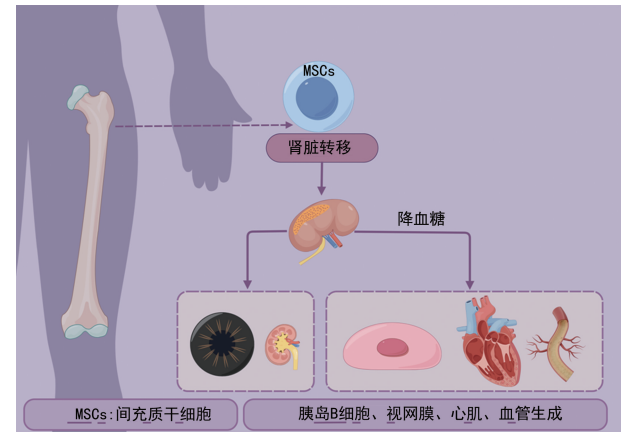


图 1 MSCs 移植到体内后对 DM 并发症的治疗作用

1 MSCs 治疗疾病的优势

MSCs 作为可治疗多种疾病的独特方法,引起了人们的广泛关注^[7]。MSCs 具有自我更新和多谱系分化能力、免疫调节能力和抗炎特性,能够在再生医学

中发挥疗效^[8]。此外, MSCs 的免疫原性和致瘤性极低,这允许患者可以使用异体 MSCs 进行治疗^[9]。此外有研究^[10]表明, MSCs 还具有迁移能力,能通过淋巴管系统转移至脾脏,发挥免疫治疗作用,调控体内的免疫炎症微环境,为 DM 造成的内分泌紊乱提供良好的恢复基础。还有研究^[11-12]表明,干细胞可以通过细胞与细胞之间的连接等作用修复损伤的胰岛,保护胰岛的功能和活性,在体外延长胰岛的存活时间。

另有研究^[13]发现, MSCs 还具有保护胰岛功能的作用。胰岛在体外时功能与活力会明显下降,失去血液供应后,冷缺血时间延长会导致缺氧和炎症反应发生,这是胰岛的内外分泌功能受损的重要原因。越来越多的研究表明, MSCs 与胰岛共培养可以保护胰岛的功能与活力,进而改善移植的效果。在自体骨髓基质干细胞(human bone marrow-derived mesenchymal stem cell, hBMSC)与人胰岛共培养中,可以观察到细胞中形成隧道纳米管道(tunneling nanotube, TNT)部分的线粒体可以通过 TNT 转移至受损胰岛细胞中,从而恢复胰岛细胞活力及胰岛素分泌功能^[14-15]。有研究^[12]也发现, hBMSC 通过 TNT,把自身线粒体移植进入受损的皮层神经元中,从而保护了神经元功能,这表明 hBMSC 可以通过将线粒体经由 TNT 转移到与它们直接接触的细胞中来发挥保护作用。如果颅内移植 MSCs 的线粒体可以通过 TNT 转移到受损的神经元中,并通过抑制由线粒体损伤触发的内源性凋亡途径来抑制神经元凋亡,由此可以推测,胰岛 β 细胞也可以接受干细胞输送的线粒体,来恢复胰岛的功能。这一发现可能为糖尿病治疗的远期预后提供了新的思路^[16-17],见图 2。

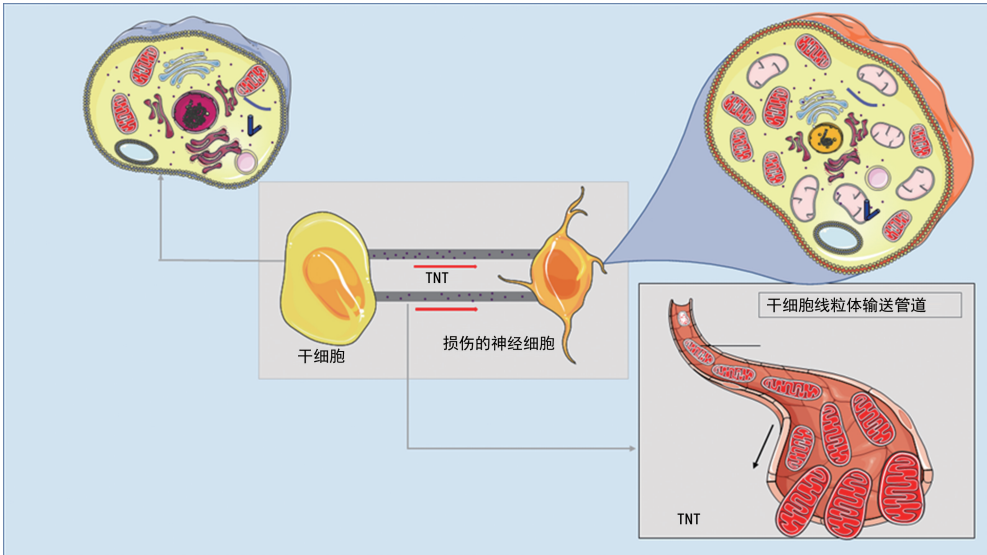


图 2 MSCs 通过 TNT 转运线粒体修复细胞

2 MSCs 移植对 DM 血糖的调节作用

自身免疫性 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者胰岛 β 细胞缺失, 需要每天注射胰岛素以控制血糖。运用外源性胰岛素准确性较低, 且缺少动态调节过程, 因此只能控制微血管并发症的发生^[18]。迄今为止, 胰岛 β 细胞在发病前的保护策略成效有限, 因此, 恢复内源性胰岛素分泌是调节血糖的重要环节, 也是避免糖尿病并发症发生的重要目的。目前有研究表明, MSCs 移植控制高血糖的主要机制可能是直接分化为胰岛素分泌细胞, 通过免疫调节作用抑制内源性 T 细胞对胰岛 β 细胞的损伤, 可能还有未知的其他机制^[19-20]。另有研究者将 MSCs 移植进入小鼠, 降低了胰腺的损伤, 推测干细胞可能促进了胰岛的损伤修复^[21]。有研究^[22]发现, 胰岛病变后进行胰岛移植, 移植后其携带的组织因子会引发凝血与补体的双重激活, 被视为血液介导的炎症反应 (immediate blood-mediated inflammatory reaction, IBMIR), 通过一系列级联反应诱发炎症及血栓等不良反应, 最终影响胰岛分泌胰岛素和胰岛细胞线粒体活性。研究^[23]发现, MSCs 共同移植可以减轻此类炎症反应的发生率, 从而更好地控制血糖, 改善糖耐量, 更好地刺激胰岛素的产生。此外, 在 DM 小鼠模型中, 与从猪中提取的胰岛素相比, 经过干细胞移植的胰岛素能够更快恢复小鼠的血糖, 表现出控制血糖和增强胰岛内分泌功能的优势^[24]。因此, 干细胞可以激活自身免疫系统, 降低胰岛细胞炎症反应及移植并发症, 为胰岛损伤的提供了理论依据, 并为糖尿病患者的血糖控制及远期治疗提供依据。

3 MSCs 对 DM 相关病变的治疗作用

3.1 MSCs 对 DR 的治疗作用

DR 是 DM 常见的微血管并发症, 1/3 的 DM 患者可能出现 DR, 并与危及生命的系统性血管并发症的风险增加有关, 包括卒风、冠心病和心力衰竭。有研究显示, 视网膜屏障功能变化是 DR 过程中最明显的变化之一, 利用视网膜周细胞和视网膜星形胶质细胞和内皮细胞建立体外模型, 能够更好地对 DM 引起的视网膜病变进行研究。MSCs 也可对其内皮细胞、星形胶质细胞损伤进行修复, 替代受损细胞, 最终恢复视网膜屏障功能^[25]。IMAIZUMI 等^[26]研究结果显示, MSCs 增加了屏障功能相关成分的表达水平, 调节了这些成分的定位, 改善了角膜屏障功能。此外, 在眶内泪腺切除的大鼠模型中, 通过眼部灌注 MSCs 可改善角膜屏障功能从而抑制角膜上皮损伤。因此, 从动物实验结果来看, 移植 MSCs 可对视网膜病恢复有一定作用, 但具体的机制及安全性仍需进一步讨论。有研究^[27]发现, MSCs 旁分泌产生的外泌体似乎

更具有稳定性。本课题组从脂肪间充质干细胞内提取出外泌体 (ADSCs-derived mesenchymal exosomes, ADSCs-Exos), 经过基础实验论证^[28], ADSCs-Exos 具有抗细胞凋亡作用, 同时可以下调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 及上调相关连接蛋白, 促进角膜基质细胞增生, 由此, ADSCs-Exos 可能在角膜基质细胞重塑及活力调节方面有着重要作用。同时还可以将该物质运用于白内障的治疗, HONG 等^[29]发现, 在体外构建人晶状体损伤模型, ADSCs-Exos 可逆转线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平上升, 减缓细胞凋亡, 此过程是通过上调 miR-10a-5p 和下调软骨酸蛋白 1 (cartilage acidic protein 1, CRTAC1) 的表达水平而实现的。总的来说, ADSCs-Exos 比单纯干细胞移植治疗 DM 诱发的眼部疾病更具有稳定性。陈红等^[30]研究中, 通过注射链脲佐菌素法构建 DM 视网膜动物模型, 采用 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶联合骨髓间充质干细胞移植, 移植后大鼠血糖、血清中白细胞介素 (interleukin, IL)- β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 等炎症指标水平下降, 其机制有可能与调控 p38/丝裂原活化蛋白激酶/核因子- $\kappa\beta$ 信号通路有关。因此, 单纯运用干细胞移植可能并不能达到理想的效果, 目前部分研究者均联用一些特殊材料, 将更多的干细胞输送进入受损部位, 期待能够获得更大的疗效^[31]。

3.2 MSCs 对 DCM 的治疗

DCM 以心肌肥大和纤维化为特征, 独立于高血压、冠状动脉疾病或其他特发性心脏病^[32]。此外, 自 DM 确诊以来代谢异常在临床上 DM 患者的主要治疗靶点。由于 DCM 在无症状的 2 型 DM 患者中非常普遍, 在疾病发展的最早阶段对其进行筛查可以防止进展为慢性心力衰竭。以往的治疗通过药物来控制血糖, 已达到延缓心肌病进展的目的。有研究^[33]提出, MSCs 可以减轻心脏炎症, 氧化应激和纤维化结果, 并可改善 DM 患者的心功能从而恢复。目前 PURNAMA 等^[34]利用人干细胞来源的心肌细胞在体外建立细胞模型, 并在科学研究中替代动物模型模拟 DM 心脏, 为更好了解 DCM 的治疗开辟了新的途径。同时还有研究^[35]发现, MSCs 通过分泌前列腺素 E2 改善 DCM 的心肌纤维化。线粒体损伤导致的 DCM 也被认为是 DM 患者心力衰竭增加的潜在原因, 一些有关线粒体机制的研究有助于 DCM 的治疗。成熟的机制包括由于三磷酸腺苷合成受损和线粒体解耦联而导致的心肌能量消耗, 以及线粒体氧化应激增加。有研究^[36]表明, MSCs 能移植自身线粒体进入受损细胞内, 对细胞功能的恢复有远期作用。最近 LIU 等^[37]研究表明, 静脉注射人脐带间充质细胞可

改善短期和长期 DM 雄性小鼠 DCM 的关键功能和结构特征。总体来说,无论应用何种干细胞,研究者可能需要控制体内的炎症指标,恢复受损细胞的线粒体能量,才有可能发挥 MSCs 免疫治疗 DCM 的最大疗效^[38]。

3.3 MSCs 对 DN 的治疗作用

DN 是 DM 的主要并发症之一,也是 DM 死亡率最高的并发症。高血糖、高血压和蛋白尿、血脂异常等均是 DN 的危险因素,可以通过饮食、药物等干预措施进行改善,从而降低 DN 的发生率^[39]。目前研究表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断能够改善 DN 患者的肾小球功能和心血管病发生风险,在此基础上,MSCs 治疗也备受期待。研究显示,MSCs 能够准确迁移到受损的肾脏中,分泌营养因子,并调节免疫功能,修复受损伤的肾脏,起到治疗作用。同时 MSCs 还能改善肾脏的血液供应,生成微血管,清除细胞毒性,对肾脏起到保护作用^[40]。MSCs 还可以纠正糖代谢紊乱,降低纤维化的细胞因子,可能机制为 MSCs 分化成胰岛素分泌细胞,有效降低了血糖^[41-42]。肾脏发生 DN 损伤的本质是氧化应激和 mTOR 信号传导^[43],其中产生 ROS 和活性氮、解偶联一氧化氮合酶和干扰线粒体是氧化应激的 3 个主要机制^[44-45]。ROS 影响干细胞更新、增殖和分化、正常的免疫反应和患者寿命。此外,mTOR 通路在肾细胞的细胞代谢、生长和增殖的调节中起着中心作用^[46-47]。MSCs 的内在特性包括减轻炎症、缓解氧化应激及抑制细胞凋亡。这些特性表明,MSCs 可能有助于修复慢性肾脏病患者的肾损伤,尤其是炎症级联反应导致肾损伤修复功能降低的情况^[48-50]。全身注射 MSCs 可能对 DN 的进展有积极的影响,但目前注册和完成的临床试验较少,治疗有效性仍需确定,还需要继续探索 MSCs 传递的理想来源、剂量和时间,同时 DN 相关的有效生物标志物也待进一步研究^[51]。

4 小结与展望

本文详细阐述了 MSCs 移植治疗与 DM 并发症发生和发展的关系,并指出 MSCs 对肾功能及血糖的调节作用可能在 DM 并发症的预防和治疗中发挥关键作用。总之,MSCs 表现出强大的免疫调节特性,对 DM 并发症有明显的治疗作用,能够有效调控由血糖升高引发的机体内炎症反应和病理损伤,为 DM 的治疗提供了潜在的靶点。随着干细胞治疗的推广和应用,有望为更多 DM 患者带来新的希望。

未来应更加重视 MSCs 移植在临床中的应用。选用 MSCs 是为了更好地服务于临床需求,但其在免疫排斥、生物相容性和伦理等方面仍面临巨大挑战。目前,国际细胞与基因治疗学会设定的 MSCs 最低标

准主要基于细胞表型特征,未能充分考虑 MSCs 的来源和功能特征及血管相容性,难以满足临床要求。因此,在将 MSCs 应用于临床前,需仔细评估细胞特征,全面收集患者病史,延长随访期,并谨慎设计临床多中心研究。

此外,单独使用 MSCs 治疗 DM 并发症可能并不完全有效,体内可能出现低免疫源性或免疫抑制等问题,这与基础实验效果和临床疗效之间的明显差异有关。因此,在制订治疗策略时,应将干细胞移植与现有临床治疗手段相结合,个性化治疗可能是未来的发展方向。同时,如何通过影像学手段稳定、精确地追踪干细胞在体内的迁移位置和数量,这也是亟待解决的难题。

参考文献

- [1] SIDIK S M. Diabetes and obesity are rising globally-but some nations are hit harder[EB/OL]. Nature(2023-03-07)[2024-08-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36890314/>.
- [2] MÜLLER-WIELAND D,SCHÜTT K,BRANDTS J,et al. New oral antidiabetic drugs[J]. Herz,2020,45(5):493-503.
- [3] KASSEM D H,KAMAL M M. Wharton's Jelly MSCs:potential weapon to sharpen for our battle against DM[J]. Trends Endocrinol Metab,2020,31(4):271-273.
- [4] LEDFORD H. How stem cells make a human brain[J]. Nature,2023,615(7954):776-777.
- [5] YAN L,LI J,ZHANG C. The role of MSCs and CAR-MSCs in cellular immunotherapy[J]. Cell Commun Signal,2023,21(1):187.
- [6] LIAO Y,MING J,SONG W,et al. Mitochondrial transplantation and immune response of human bone marrow mesenchymal stem cells for the therapeutic of ischemic stroke[J]. Curr Stem Cell Res Ther,2024,19(5):678-687.
- [7] THANASKODY K,JUSOP A S,TYE G J,et al. MSCs vs. iPSCs:potential in therapeutic applications[J]. Front Cell Dev Biol,2022,10:1005926.
- [8] WANG Z,WANG X,LIAO Y,et al. Immune response treated with bone marrow mesenchymal stromal cells after stroke[J]. Front Neurol,2022,13:991379.
- [9] BORLONGAN C V,NGUYEN H,LIPPERT

- T, et al. May the force be with you; transfer of healthy mitochondria from stem cells to stroke cells[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(2):367-370.
- [10] XU K, LEE J Y, KANEKO Y, et al. Human stem cells transplanted into the rat stroke brain migrate to the spleen via lymphatic and inflammation pathways [J]. *Haematologica*, 2019, 104(5):1062-1073.
 - [11] LANZONI G, RICORDI C. Transplantation of stem cell-derived pancreatic islet cells[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(1):7-8.
 - [12] JONES A G, MCDONALD T J, SHIELDS B M, et al. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(6):1243-1251.
 - [13] RACKHAM C L, HUBBER E L, CZAJKA A, et al. Optimizing beta cell function through mesenchymal stromal cell-mediated mitochondria transfer[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(4):574-584.
 - [14] LIN R Z, IM G B, LUO A C, et al. Mitochondrial transfer mediates endothelial cellengraftment through mitophagy[J]. *Nature*, 2024, 629(8012):660-668.
 - [15] DE SOUZA B M, RODRIGUES M, DE OLIVEIRA F S, et al. Improvement of human pancreatic islet quality after co-culture with human adipose-derived stem cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 505:110729.
 - [16] BORCHERDING N, BRESTOFF J R. The power and potential of mitochondria transfer[J]. *Nature*, 2023, 623(7986):283-291.
 - [17] MING J, LIAO Y, SONG W, et al. Role of intracranial bone marrow mesenchymal stem cells in stroke recovery; a focus on post-stroke inflammation and mitochondrial transfer [J]. *Brain Res*, 2024, 1837:148964.
 - [18] AZIZI Z, LANGE C, PARONI F, et al. β -MSCs: successful fusion of MSCs with β -cells results in a β -cell like phenotype[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31):48963-48977.
 - [19] DANG LE Q, RODPRASERT W, KUNCORO-JAKTI S, et al. In vitro generation of transplantable insulin-producing cells from canine adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):9127.
 - [20] GHONEIM M A, GABR M M, REFAIE A F, et al. Transplantation of insulin-producing cells derived from human mesenchymal stromal/stem cells into diabetic humanized mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):350.
 - [21] SAHA B, ROY A, BELTRAMO E, SAHOO O S. Stem cells and diabetic retinopathy: from models to treatment[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(5):4517-4526.
 - [22] HUBBER E L, RACKHAM C L, JONES P M. Protecting islet functional viability using mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(5):674-680.
 - [23] 朱淑芳, 牟丽莎. 间充质干细胞在 1 型糖尿病胰岛移植中的应用进展[J]. *器官移植*, 2024, 15(2):214-219.
 - [24] KUPPAN P, SEEBERGER K, KELLY S, et al. Co-transplantation of human adipose-derived mesenchymal stem cells with neonatal porcine islets within a prevascularized subcutaneous space augments the xenograft function[J]. *Xenotransplantation*, 2020, 27(4):e12581.
 - [25] FRESTA C G, FIDILIO A, CARUSO G, et al. A new human blood-retinal barrier model based on endothelial cells, pericytes, and astrocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1636.
 - [26] IMAIZUMI T, HAYASHI R, KUDO Y, et al. Ocular instillation of conditioned medium from mesenchymal stem cells is effective for dry eye syndrome by improving corneal barrier function[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):13100.
 - [27] 闫瑾, 赵景花. 脂肪间充质干细胞来源外泌体在眼科疾病中的研究进展[J]. *科技视界*, 2021, 11(8):97-98.
 - [28] SHEN T, ZHENG Q Q, SHEN J, et al. Effects of adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes on corneal stromal fibroblast viability and extracellular matrix synthesis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(6):704-712.
 - [29] HONG Y Y, SUN Y, RONG X F, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate UVB-induced apoptosis, ROS, and the Ca^{2+} level in HLEC cells[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396

- (2):112321.
- [30] 陈红,李春花,王文军,等. $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶联合骨髓间充质干细胞通过 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路调节糖尿病大鼠视网膜病变的研究[J]. 海南医学院学报,2021,27(1):11-17.
- [31] QIU J,LIU X J,YOU B A,et al. Application of nanomaterials in stem cell-based therapeutics for cardiac repair and regeneration[J]. *Small*, 2023,19(11):e2206487.
- [32] LORENZO-ALMORÓS A,CEPEDA-RODRIGO J M,LORENZO Ó. Diabetic cardiomyopathy[J]. *Rev Clin Esp (Barc)*,2022,222(2):100-111.
- [33] 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.
- [34] PURNAMA U,CASTRO-GUARDA M,SAHOOS,et al. Modelling diabetic cardiomyopathy:using human stem cell-derived cardiomyocytes to complement animal models[J]. *Metabolites*,2022,12(9):832.
- [35] GOLLMER J,ZIRLIK A,BUGGER H. Mitochondrial mechanisms in diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes Metab J*,2020,44(1):33-53.
- [36] WADE S,KHACHO M. Mitochondria: mitochondrial dynamics in the regulation of stem cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2022,144:106158.
- [37] LIU B,WEI Y,HE J,et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells improve myocardial fibrosis and restore miRNA-133a expression in diabetic cardiomyopathy[J]. *Stem Cell Res Ther*,2024,15(1):120.
- [38] PELLE M C,PROVENZANO M,BUSUTTI M,et al. Up-date on diabetic nephropathy[J]. *Life (Basel)*,2022,12(8):1202.
- [39] CHEN Y,SHEN H,DING Y,et al. The application of umbilical cord-derived MSCs in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Mol Med*,2021,25(17):8103-8114.
- [40] WONG C Y. Current advances of stem cell-based therapy for kidney diseases[J]. *World J Stem Cells*,2021,13(7):914-933.
- [41] TSUJI K,KITAMURA S,WADA J. Potential strategies for kidney regeneration with stem cells: an overview[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:892356.
- [42] DE CARVALHO RIBEIRO P,OLIVEIRA L F,et al. Differentiating induced pluripotent stem cells into renal cells: a new approach to treat kidney diseases[J]. *Stem Cells Int*,2020,2020:8894590.
- [43] SURESHBABU A,RYTER S W,CHOI M E. Oxidative stress and autophagy: crucial modulators of kidney injury[J]. *Redox Biol*,2015,4:208-214.
- [44] DENU R A,HEMATTI P. Effects of oxidative stress on mesenchymal stem cell biology[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2016,2016:2989076.
- [45] BIGARELLA CL,LIANG R,GHAFFARI S. Stem cells and the impact of ROS signaling[J]. *Development*,2014,141:4206-4218.
- [46] LIEBERTHAL W,LEVINE J S. The role of the mammalian target of rapamycin(mTOR) in renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*,2009,20:2493-2502.
- [47] PALMA F R,GANTNER B N,SAKIYAMA M J,et al. ROS production by mitochondria: function or dysfunction? [J]. *Oncogene*,2024,43(5):295-303.
- [48] LU B,LERMAN L O. MSC therapy for diabetic kidney disease and nephrotic syndrome[J]. *Nat Rev Nephrol*,2023,19(12):754-755.
- [49] HABIBA U E,KHAN N,GREENE D L,et al. The therapeutic effect of mesenchymal stem cells in diabetic kidney disease[J]. *J Mol Med (Berl)*,2024,102(4):537-570.
- [50] GUPTA S,DOMINGUEZ M,GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease: an update[J]. *Med Clin North Am*,2023,107(4):689-705.
- [51] BHARTIYA D,MOHAMMAD S A. Which stem cells will eventually translate to the clinics for treatment of diabetes? [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):211.

(收稿日期:2024-09-28 修回日期:2024-12-30)

(编辑:管佩钰)