

间充质干细胞替代治疗 1 型糖尿病的潜在机制研究进展

温京辉, 鲁红云*

暨南大学附属珠海医院 (珠海市人民医院) 广东珠海

【摘要】 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是由于自身免疫导致 β 细胞的损伤及破坏, 最终引起内源性胰岛素绝对缺乏的一种自身免疫性疾病。虽然胰腺或胰岛移植可重建 T1DM 患者的正常血糖调节机制, 但却存在供体短缺、移植相关并发症发生等问题。而间充质干细胞的再生及免疫调节等特性, 对于 T1DM 的治疗提供了一种全新的方案。本综述主要从 T1DM 的可能发病机制出发, 探讨间充质干细胞治疗 T1DM 的主要作用机制。

【关键词】 1 型糖尿病; 间充质干细胞; 发病机制; 潜在机制

Research progress on the potential mechanism of mesenchymal stem cell replacement in type 1 diabetes mellitus

Jinghui Wen, Hongyun Lu*

Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University (Zhuhai People's Hospital), Guangdong Zhuhai

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease caused by autoimmune damage and destruction of the β -cell, which ultimately leads to the absolute absence of endogenous insulin. At present, the first-line treatment is insulin replacement therapy supplemented with exogenous insulin, but it can not prevent the occurrence of related complications. Although pancreas or islet transplantation can reconstruct the normal blood glucose regulation mechanism in T1DM patients, there are some problems, such as donor shortage, transplantation related complications and so on. The regeneration and immune regulation of mesenchymal stem cells provide a new scheme for the treatment of T1DM. This review mainly discusses the main mechanism of mesenchymal stem cells in the treatment of T1DM.

【Keywords】 Type 1 Diabetes Mellitus, Mesenchymal Stem Cells, Pathogenesis, Underlying Mechanisms

糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 是一组由多种病因导致胰岛素分泌和 (或) 利用障碍引起的以高血糖为特征的慢性代谢性疾病, 是严重威胁人类健康的全球性公共卫生问题。其主要分为 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM)、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病。第 10 版国际糖尿病联合会 (IDF) 2021 年数据显示全球糖尿病患者人数 (20-79 岁) 约为 5.366 亿, 其中约 10% 为 1 型糖尿病。

1 T1DM 的发病机制

至今 1 型糖尿病的发病机制仍未完全阐明, 但发病机理主要是 β 细胞的损伤和破坏导致胰岛素分泌的绝对缺乏。多种遗传和环境因素共同参与了 T1DM 的发生。T1DM 的大概致病机制可描述如下: (1) 在胸

腺中, 由于 INS 基因变异致胰岛素原的表达水平较低, 自身抗原特异性 T 细胞未被破坏而逃逸到外围; (2) 由于对胰岛素需求的增加 (如感染期间) 或病毒和细菌导致胰岛炎而引起 β 细胞的应激, 使新抗原形成和 I 类 HLA 分子在 β 细胞和巨噬细胞表面表达; (3) 巨噬细胞转运至胰腺淋巴结中, 由自身抗原特异性 T 淋巴细胞识别并形成 CD8+ 细胞毒性 T 细胞, 随后分裂增殖并迁移至胰岛造成 β 细胞的进一步损伤。

2 T1DM 的目前治疗方法

基于 T1DM 患者胰岛素的绝对缺乏, 需依赖于每日胰岛素注射。尽管采用了现代胰岛素疗法 (如胰岛素泵), 但外源性胰岛素的应用相对于内源性 β 细胞分泌胰岛素来说欠缺准确性和动态性, 因此只能部分降低发生微血管疾病风险 (即肾病、视网膜病等) 或

*通讯作者: 鲁红云

大血管疾病的风险（即冠状动脉疾病、外周动脉疾病、脑血管疾病等）并发症。

有研究表明成功的胰腺移植有益于改善糖尿病的其他继发性并发症如视网膜病变，动脉粥样硬化性心血管疾病和神经病变。肝内胰岛移植可恢复内源性胰岛素的分泌，不仅能纠正 1 型糖尿病的高血糖，还能使游离脂肪酸代谢正常化从而改善胰岛素敏感性，同时可减缓糖尿病微血管并发症的进展。同种异体胰岛移植被认为是治疗 1 型糖尿病的有效方法。相对于全胰腺移植而言，虽然同种异体胰岛移植避免了大手术风险，但可能引发门静脉血栓及门脉高压的风险。

综上所述，目前 T1DM 的标准治疗方法是外源性胰岛素治疗。同时该疗法不能阻止糖尿病的主要并发症的发生，如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变及严重低血糖等。对于胰腺或胰岛移植，其主要障碍是供体短缺、费用高昂以及需要终身免疫抑制。根据 T1DM 的发病机制，针对 1 型糖尿病的治疗，主要围绕两方面：1、保护残余的 β 细胞；2、恢复 β 细胞的数量与功能。间充质干细胞（MSCs）对上述治疗方面的解决提供了可能。

3 间充质干细胞（Mesenchymal stem cells, MSCs）

3.1 MSCs 的定义及来源

间充质干细胞，也被称为基质细胞或间充质祖细胞，是一种多能祖细胞，能够支持造血和分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等多种中胚层细胞。存在于多种组织中，如骨髓（BM）、脂肪组织、羊膜组织、脐带血等。根据国际细胞治疗学会（ISCT）提出的标准，符合 MSCs 的最低标准是可塑性贴壁，表达 CD73、CD90、CD105，缺乏造血和内皮标志物 CD11b、CD14、CD19、CD34、CD45、CD79a 和 HLA-DR 表达，并能够在体外分化为脂肪细胞、软骨细胞和成骨细胞。由于间充质干细胞可分化为多种细胞，如心肌细胞、神经元、肝细胞、骨骼肌细胞等的巨大潜能，使得其治疗效果的初步临床数据主要集中于再生和分化能力上。随着对研究的进一步深入，MSCs 的免疫调节特性越发凸显，同时在免疫和炎症性疾病的应用的研究越来越多。

3.2 间充质干细胞治疗 T1DM 的潜在机制

（1）再生与修复能力

在 Boumaza 等人的实验中，用链脲佐菌素诱导 β 细胞损伤糖尿病小鼠模型中，静脉注射的间充质干细胞在 7 天内出现在胰腺内，并逆转了高血糖状态。这表明间充质干细胞可选择性地迁移到损伤部位并参与

修复。而这种定向迁移依赖于某些功能性趋化因子受体/配体对，如 CX3CL1-CX3CR1 和 CXCL12-CXCR4。归巢的间充质干细胞通过调节胰岛基因的表达对胰腺的发育和分化发挥作用，如 XIAP、Bcl2、Bclxl、PDX-1 等。作为调节胰岛素基因表达的转录因子，PDX-1 的表达和激活可刺激 β 细胞的生长、存活及分化，从而增强 β 细胞的功能。间充质干细胞同时还可以通过旁分泌多种具有生物活性的细胞因子和生长因子协助胰岛的生成和分化，比如血红素加氧酶-1（HO-1）、白细胞介素-6（IL-6）、肝细胞生长因子（HGF）等，IL-6 可诱导 β 细胞表达抗凋亡信号分子 Bcl2 和 Bclxl，SDF-1 参与了胰腺内干细胞的胰岛生成和分化，并增强 HGF 对 β 细胞的再生能力。多项研究结果表明，不管是体内还是体外试验，间充质干细胞与胰岛共移植/共培养可促进胰岛的血运重建，改善胰岛的存活和功能。

（2）分化为胰岛样胰岛素分泌细胞（IPCs）

间充质干细胞是一种具有自我更新、快速增殖和多潜能的干细胞。对于分化能力，胚胎干细胞（ESC）、诱导多能干细胞（iPSC）和间充质干细胞（MSCs）都具有细胞可塑性，但 ESC 和 iPSC 存在致癌风险，同时 ESC 因来自胚胎而备受伦理关注，而 MSCs 具有来源广及低致瘤性等明显优势。

基因转染即通过体外基因导入细胞，然后移植到受体体内进行，也可以通过直接在体内传递基因来进行。Guo 等人用腺病毒载体将 PDX-1、Neurod-1 和 Mafk 三种转录因子转染小鼠骨髓间充质干细胞，然后移植到化学诱导的糖尿病小鼠的肝实质中，观察发现在移植后 7 天，干预组表现出与正常对照组相似的葡萄糖耐量曲线。Karnieli 等人将 PDX-1 转染间充质干细胞后移植到 β 细胞毒性化合物--链脲佐菌素（STZ）诱导的糖尿病小鼠体内，然后发现使糖尿病小鼠的高血糖降低，同时神经元基因-3（NGN-3）、配对盒基因-4（PAX-4）、葡萄糖转运蛋白-2（GLUT-2）胰高血糖素样肽-1（GLP-1）等，在 MSCs 转化为 IPCs 过程中起着重要作用。间充质干细胞（MSCs）已被证明能够通过特定的培养基分化为胰岛样胰岛素分泌细胞（IPCs）。

（3）免疫调节

间充质干细胞通过其免疫调节的特性调节组织再生和各种免疫紊乱。可与 T 细胞、B 细胞、树突状细胞（DC）及巨噬细胞等免疫细胞直接或间接通过其特定的分泌体（如各种生长因子和免疫调节因子等）接

触,从而平衡机体免疫反应,进而可以发挥抗 1 型糖尿病的作用。

MSCs 通过释放转化生长因子 β (TGF- β) 和肝细胞生长因子 (HGF),抑制细胞周期蛋白 D2 表达及增强 p27^{kip1} (细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制物) 表达,导致 T 细胞 G1 期增殖停滞。同时 MSC 还可改变 T 细胞的活化和分化过程,通过拮抗辅助性 T 细胞 1 (Th1) 和辅助性 T 细胞 17 (Th17) 的分化,抑制干扰素 γ (IFN- γ) 和白细胞介素 17 (IL-17) 的分泌,从而促进白介素 10 (IL-10) 的产生,进而诱导调节性 T 细胞 (Tregs, 维持机体免疫耐受) 的产生。由 MSCs 分泌的细胞外小泡 (Extracellular Vesicles, EV) 与 MSCs 有着同样抑制 T 细胞的功能。

MSCs 也能抑制 B 细胞的增殖、分化、活化及减少免疫球蛋白的分泌。在与 MSCs 一同培养的 B 细胞,出现细胞周期停滞、浆细胞生成受阻、免疫球蛋白分泌减少及趋化作用下降。与诱导 Tregs 相似, MSCs 可通过诱导调节性 B 细胞 (Bregs) 生成,分泌 IL-10 而抑制免疫反应。同时, EV 在 B 细胞的增殖、分化及抗体产生方面也起着重要作用。

MSCs 可抑制树突状细胞 (DC) 的活化,下调其吞噬作用,降低其激活反应性 T 细胞的能力,同时可抑制单核细胞向 DC 的分化,并通过抑制 MHCII、CD1- α 、CD80 和 CD86 的表达以及抑制其 IL-12 的产生使成熟的树突状细胞向未成熟状态倾斜。

综上所述, MSCs 不仅可调节固有免疫,还调节适应性免疫。在自身免疫性疾病方面有着巨大的治疗前景。

4 MSCs 与 T1DM 的相关临床研究

有研究表明,通过注射自体 MSCs 治疗 T1DM 的临床试验中,在一年后的随访观察到,相对于对照组,自体 MSCs 治疗的患者对 MMTT (混合膳食耐量试验) 的 C 肽反应保留甚至增加。在最近一项研究表明,重复静脉注射同种异体的脐带间充质干细胞 (UC-MSCs) 治疗 T1DM 患者的方案是可行及安全的,在随访 1 年后观察,相对于对照组, MSCs 治疗组 40.7% 的受试者达到临床缓解 (空腹和/或餐后 C 肽水平较基线升高 10%), 甚至有患者可维持 3-12 个月的无胰岛素状态。同时在该研究者等人的临床缓解预测模型中表明 UC-MSCs 的注射剂量比其他参数发挥了更大的作用,提供了 MSCs 治疗疗效的剂量依赖性。

5 未来展望

间充质干细胞由于来源广,易于获得及低致瘤性

等特点,在干细胞治疗中脱颖而出。同时 MSCs 在再生及免疫调节方面的巨大潜力,对于自身免疫紊乱的 T1DM 的治疗有着无限前景,不仅在初诊断的 T1DM,还是终末期 T1DM 需胰腺/胰岛移植方面。前期对于 MSCs 治疗 T1DM 的研究主要集中于糖尿病小鼠中。随着对 MSCs 研究的深入,近年来逐渐开展了 MSCs 的临床试验。

总之, MSCs 作为新兴的再生医学治疗手段,在未来或许可成为治愈 T1DM 的手段。

参考文献

- [1] 李爱.间充质干细胞治疗 2 型糖尿病和强直性脊柱炎的临床研究[D].山东大学,2017.DOI:10.7666/d.Y3336647.
- [2] 周娜.Wip1 调控间充质干细胞治疗小鼠 1 型糖尿病的机制研究[D].天津医科大学,2019.
- [3] 刘可娜,李栋,杨光升等.3D 培养脐带间充质干细胞治疗 1 型糖尿病及其免疫调控机制[J].中国组织工程研究,2018,22(5):692-697.
- [4] 樊欣.光动力调节脂肪源间充质干细胞治疗高脂饮食小鼠下肢缺血的研究[D].西南医科大学,2020.
- [5] 白博乾.间充质干细胞治疗幼龄鼠 1 型糖尿病模型的实验研究[D].天津医科大学,2018.
- [6] 苏菲娅,郑荣秀,张毅等.1 型糖尿病发病及应用间充质干细胞治疗机制的研究进展[J].军事医学,2020, 44(11): 869-874.
- [7] 赵一婷.脂肪间充质干细胞及其外泌体对炎症状态脂肪细胞及 2 型糖尿病大鼠的作用及机制[D].北京协和医学院中国医学科学院,2017.
- [8] 李翰宇.不同剂量下腹腔注射人脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病大鼠的有效性研究[D].安徽医科大学,2019.

收稿日期: 2022 年 7 月 1 日

出刊日期: 2022 年 9 月 13 日

引用本文: 温京辉, 鲁红云, 间充质干细胞替代治疗 1 型糖尿病的潜在机制研究进展[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(8): 1-3

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220343

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS