

间充质干细胞在 1 型糖尿病胰岛移植中的应用进展

朱淑芳 牟丽莎

【摘要】 胰岛移植被认为是治疗 1 型糖尿病的有效方法之一，但其疗效受到多种因素限制。胰岛在分离、培养和移植过程中的缺氧、应激及排斥反应，都会影响胰岛移植的结局。间充质干细胞（MSC）因其抗炎、促进血管生成和调节免疫代谢等生物特性，一直备受研究者关注。此外，MSC 的衍生物如外泌体在调节缺氧诱导的氧化应激、促进机体血管形成和调节免疫方面也具有重要作用。基于 MSC 的胰岛移植可能是 1 型糖尿病的有效治疗方法。因此，本文就 MSC 在胰岛移植前后发挥的潜在作用进行综述，并探讨其临床应用及局限性，以期为今后胰岛移植治疗 1 型糖尿病的相关研究提供新的思路和见解。

【关键词】 间充质干细胞；1 型糖尿病；胰岛移植；外泌体；免疫耐受；血管生成；排斥反应；氧化应激

【中图分类号】 R617, R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 02-0008-06

Application progress of mesenchymal stem cells in islet transplantation for type 1 diabetes mellitus Zhu Shufang*,

Mou Lisha. *Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Corresponding author: Mou Lisha, Email: lishamou@gmail.com

【Abstract】 Islet transplantation is considered as one of the most effective approach for type 1 diabetes mellitus, although its efficacy is limited by several factors. Anoxia, stress and rejection occurring during the isolation, culturing and transplantation of islets may have impact on the outcome of the islet transplantation. Due to the biological properties such as anti-inflammation, angiogenic promotion and immune regulation, mesenchymal stem cells (MSCs) are all the way focused by researchers. Additionally, exosome, a derivative of MSC, also plays an import role in regulating anoxia-induced oxidative stress modulation, angiogenic promotion, and immune regulation. MSC-based islet transplantation may be a useful therapeutic tool in treating type 1 diabetes. Therefore, in this review, the potential effect of MSC prior and posterior to the operation of the islet transplantation, its clinical application as well as its limitations were reviewed, aiming to offer insights into the future application of islet transplantation in treating type 1 diabetes.

【Key words】 Mesenchymal stem cell; Type 1 diabetes; Islet transplantation; Exosome; Immune tolerance; Angiogenesis; Rejection; Oxidative stress



作者简介: 牟丽莎，理学博士，基础医学副研究员，硕士研究生导师，在医学研究方面专注于免疫排斥与免疫耐受的深入研究，对这一领域有着丰富的学术贡献和创新发现。现任深圳市第二人民医院（深圳大学第一附属医院）转化医学研究院副研究员，深圳市高层次领军人才。兼任《器官移植》杂志编委。主持国家重点研发计划子课题、国家自然科学基金等 12 项国家级、省、市级基金，在 *Cell Research*、*International Journal of Surgery*、*Human Genetics* 等杂志上发表 SCI 论文 100 余篇，在国际学术界产生了广泛的影响，为免疫学和医学研究领域做出了重要贡献。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023194

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1103704); 深圳市科技计划 (GJHZ20200731095207021)

作者单位: 530200 南宁, 广西中医药大学 (朱淑芳、牟丽莎); 深圳市第二人民医院 (深圳大学第一附属医院) 深圳市转化医学研究院 (牟丽莎)

作者简介: 朱淑芳 (ORCID 0009-0000-0357-3558), 硕士研究生, 研究方向为胰岛移植, Email: 1905959883@qq.com

通信作者: 牟丽莎 (ORCID 0000-0001-6232-8341), Email: lishamou@gmail.com

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是一种慢性自身免疫性疾病, 其特征是胰岛 β 细胞破坏, 胰岛素严重缺乏, 从而导致高血糖。国际糖尿病联合会的数据显示, 2021 年全球 20~79 岁人群糖尿病发病率约为 10.5% (5.366 亿人), 预计到 2045 年将上升至 12.2% (7.832 亿人)^[1]。血糖控制不佳可能导致心血管疾病等大血管并发症以及视网膜、神经和肾脏等微血管并发症的发生。因此, T1DM 患者通常需要强化的血糖控制^[2]。传统的治疗是给予外源性胰岛素, 可使大多数 T1DM 患者的血糖维持在相对正常范围内, 但部分患者可能会有危及生命的低血糖反应等不良事件。相比于传统的胰岛素治疗, 胰岛移植是一种安全有效的方法, 可以改善血糖控制并降低低血糖的发生率^[3]。因此, 胰岛移植可能成为治疗 T1DM 的一种有前景的选择^[4]。然而, 胰岛移植在治疗 T1DM 的广泛应用中面临诸多挑战, 包括胰岛来源的限制、胰岛培养期间 β 细胞死亡以及移植后排斥反应等^[5]。

近年来, 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 与胰岛共移植在治疗 T1DM 方面表现出有益的作用。MSC 是一种来源于中胚层和神经外胚层的成体多能干细胞, 具有自我更新和多向分化的潜力, 并且在体外大规模扩增后仍能保持其原有的生物学特性^[6-7]。MSC 可以从多种成人组织中分离出来, 如骨髓、脂肪组织、腹股沟疝囊、新生儿脐带和胎盘组织等^[8]。其中骨髓来源的 MSC (bone marrow-derived MSC, BM-MSC) 扩增能力相对较低, 脐带来源的 MSC (umbilical cord-derived MSC, UC-MSC) 扩增能力相对较高, 脂肪来源的 MSC (adipose-derived MSC, AD-MSC) 扩增能力较强, 3 种 MSC 的免疫原性均很低。

越来越多的证据表明, MSC 在胰岛移植治疗 T1DM 中发挥着至关重要的作用。它通过抑制免疫反应和提高移植耐受性, 保护胰岛移植体免受排斥反应和自身免疫反应的影响^[9]。MSC 分泌的可溶性免疫因子对免疫细胞进行调节, 抑制排斥反应, 并创造出免疫耐受的环境^[9]。MSC 还通过其外泌体的分泌功能促进组织修复和血管生成, 这对于改善胰岛移植的生存和功能至关重要^[10-11]。本文通过综述近期 MSC 及其衍生物在胰岛移植中的应用研究进展, 以期改善 T1DM 患者的治疗和预后提供新的思路和见解。

1 MSC 在胰岛移植前的潜在作用

1.1 改善机体内部微环境

T1DM 是一种慢性自身免疫性疾病, 与自身免疫性发作或非典型慢性病毒性 β 细胞感染引起的慢性炎症状态有关, 胰岛 β 细胞与先天免疫系统和适应性免疫系统之间复杂的相互作用可能导致 β 细胞的完全损失^[2]。通过对实验性自身免疫性糖尿病的动物模型进行 MSC 移植治疗发现, 糖尿病的发作有一定程度的延迟, 且胰岛炎症在保护期内显著减少, 表明 MSC 对胰岛细胞具有潜在的保护作用^[12]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病发育大鼠的早期阶段, 基于 MSC 的治疗可恢复 β 细胞功能并维持血糖稳定^[13]。此外, MSC 有助于减轻高血糖、胰岛素缺乏和血脂异常, 恢复正常的肝肾功能^[14]。以上研究表明, MSC 能够改善糖尿病患者体内的内部环境。

1.2 保护胰岛功能

胰岛在体外分离和培养过程中活力和功能往往会急剧下降。在胰岛分离过程中, 将其从富含血管系统的环境中移除会导致缺氧和炎症应激, 这是胰岛功能受损的主要原因。特别需要注意的是, 人类胰岛分离和培养过程中, 冷缺血时间的延长往往会导致缺氧诱导因子-1 α 调节基因的上调, 而人类胰岛对促炎因子干扰素 (interferon, TNF) - γ 、白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 的敏感性较高, 这可能与人类胰岛固有的更高水平的细胞应激有关^[15]。这往往会引起胰岛在临床移植前大量消失。因此, 在胰岛分离和培养过程中采取有效措施保护胰岛对胰岛移植的成功有重要意义。

越来越多的研究表明, 胰岛与 MSC 共培养可提高胰岛的功能和存活能力, 从而改善移植结果。在人 MSC 与人胰岛共培养的实验中, 研究人员观察到 MSC 向胰岛延伸出由 F-肌动蛋白组成的纤维状突起, 形成隧道纳米管 (tunneling nanotube, TNT) 样结构。部分线粒体可以通过 TNT 样结构或 MSC 衍生的细胞外囊泡向人胰岛 β 细胞发生转移, 从而确保了胰岛 β 细胞线粒体的氧耗供应和葡萄糖诱导胰岛素分泌的能量供应, 最终改善体外胰岛的胰岛素分泌功能, 这与在实验小鼠胰岛中观察到的结果一致^[16]。一系列实验研究表明, 与单独培养的胰岛相比, 将胰岛与 MSC 共培养可改善胰岛的胰岛素分泌功能并提高

胰岛的活力,从而改善移植结果^[17]。此外,AD-MSC 预处理的培养基对缺氧的人胰岛的存活和功能表现出有益的影响,这与移植前临床胰岛培养中的边际缺氧情况相似^[18]。

2 MSC 在胰岛移植后的潜在作用

2.1 减轻即刻经血液介导的炎症反应

胰岛移植为 T1DM 患者提供了可能的胰岛素独立性,但在胰岛移植后,缺氧、细胞应激、免疫排斥反应以及胰岛注射部位的限制等因素都会导致胰岛数量减少和植入功能不佳。常见的胰岛移植部位是肝门静脉,通过该途径输注的胰岛或携带组织因子的其它细胞会引起凝血和补体途径的双重激活,被称为即刻经血液介导的炎症反应(immediate blood-mediated inflammatory reaction, IBMIR),这会导致非特异性炎症和血栓反应等不良事件的发生,最终造成胰岛细胞的低植入率和存活细胞的线粒体损伤^[15]。MSC 与胰岛共移植可以减轻与移植相关的细胞应激源对 β 细胞的影响^[15]。此外,在糖尿病小鼠的动物模型中,与单独的新生猪胰岛相比,新生猪胰岛和人 AD-MSC 的联合移植能够更快地恢复糖尿病小鼠的血糖控制,改善糖耐量,表现出更好的胰岛素刺激效果^[9]。

2.2 抑制排斥反应

胰岛移植后,体内免疫细胞的攻击或免疫抑制药的毒性作用可能会导致存活胰岛的进一步损失。MSC 主要通过分泌可溶性免疫因子来发挥免疫调节作用,抑制免疫细胞引起的排斥反应。在应用 MSC 进行胰岛移植时,当体内炎症因子如 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 受到刺激时,MSC 会产生多种免疫调节因子,如前列腺素 E₂、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、肝细胞生长因子、吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、一氧化氮、基质金属蛋白酶、CC 趋化因子配体(CC chemokine ligand, CCL2)、IL-10、可溶性人类白细胞抗原-G(soluble human leukocyte antigen G, sHLA-G)和半乳糖凝集素等。同时,IL-10、sHLA-G、TGF- β 和 IDO 还能够诱导产生和激活调节性 B 细胞(regulatory B cell, Breg)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg),从而抑制排斥反应^[9]。此外,MSC 具有良好的免疫调节特性,能够诱导移植耐受,从而避免排斥反应的发生^[20]。将异种 BM-MSC 和从 Wistar 大鼠获得的胰岛联合移

植给非肥胖糖尿病(non-obese diabetic, NOD)小鼠模型中,研究人员检测到在 NOD 小鼠中与排斥反应相关的炎症标志物表达减少,如 TNF- α 、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1,而免疫耐受标志物表达增多^[21]。MSC 还可以通过细胞间直接接触或线粒体转移等方式与先天免疫系统和适应性免疫系统的免疫细胞相互作用,起到抑制免疫反应和实现免疫耐受的作用,最终实现保护胰岛移植体免受排斥反应和自身免疫反应的目标^[9]。

2.3 减轻氧化应激

胰岛移植后,血管重建需要一段时间,但在此之前,由于氧气供应有限,胰岛在移植部位容易受到低氧张力的影响^[15]。在最近的体外研究中,人 UC-MSC 衍生的外泌体可以通过微小 RNA(miRNA, miR)-21 保护小鼠 β 细胞免受凋亡,减轻缺氧介导的内质网应激,并抑制 p38/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的激活^[22]。另一项研究表明,人 UC-MSC 衍生的外泌体在缺氧条件下能够抑制活性氧的产生,降低新生猪胰岛细胞簇(neonatal porcine islet cell cluster, NICC)的凋亡率,并激活促进 NICC 存活的信号通路^[23]。与不含外泌体的 MSC 相比,缺氧条件下,含有外泌体的 MSC 能够更好地保护 NICC 免受缺氧诱导的细胞死亡,同时,该研究首次表明,MSC 来源的外泌体在减少胰岛死亡和促进胰岛功能方面与母体 MSC 具有相同的效果^[23]。在缺氧条件下,人 UC-MSC 还可通过调节磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路增加 NICC 的自噬能力,同时促进 MSC 增殖以及促血管生成因子和生长因子的分泌,如血管生成素、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 IL-6^[24-25]。

2.4 促进免疫耐受

胰岛移植后的存活和长期胰岛素独立性密切相关。为了实现这一目标,诱导移植体免疫耐受是一个具有前景的方法^[26]。有证据表明,MSC 具有良好的免疫调节特性和体外自我更新能力,并且其免疫调节功能在进行简单的工程改造后会有所增强^[6]。目前的研究发现,基于 MSC 的治疗可以通过多种方式来提高胰岛移植体的存活率和功能。

淋巴细胞嵌合的程度与移植物的免疫耐受密切相关。在 NOD 小鼠模型中, 研究人员观察到, 将异基因胰岛和 BM-MS C 联合移植能够使供体淋巴细胞嵌合体水平显著上升^[27]。这有助于实现胰岛的免疫耐受, 保护转化的胰岛免受免疫干扰, 提高胰岛移植的效果。此外, MSC 能够诱导胰岛异种移植物免疫耐受标志物表达, 如 IL-4、IL-10 和 Foxp3, 表明 MSC 在免疫耐受中发挥重要作用^[21]。

MSC 能够通过调节免疫细胞 (如 T 细胞和 Treg) 的增殖和活化来维持体内免疫稳态^[9]。一项体外研究表明, 浆母细胞具有抗原提呈作用, 它主要通过促进 CD4⁺T 细胞的活化来进一步引起 T 细胞介导的 β 细胞破坏^[28]。Treg 是一种维持外周耐受的淋巴细胞亚群, 它可以调节 CD4⁺T 细胞 [辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1、Th2、Th17] 的活性, 同时还能产生抗炎因子 (IL-10、TGF- β 、IL-35), 具有“抑制”其它细胞效应活性的重要作用^[29]。在 NOD 小鼠模型中, 基于 BM-MS C 和 UC-MS C 的治疗都能够减少脾脏和胰腺淋巴结中的 Th17, 并增加 Treg^[30]。此外, MSC 可以通过以人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 依赖的方式将线粒体转移到异基因 Treg 中, 提高其免疫抑制活性和移植物耐受^[31]。

2.5 促进血管生成与组织修复

胰岛分离后, 由于胰岛脱离了原有血供丰富的脉管系统而失去了血管化。同时, 这一过程引起的 IBMIR、缺氧、细胞应激和缺血-再灌注损伤会导致胰岛细胞凋亡坏死和植入不良。因此, 快速血管再生和细胞外基质重塑对于胰岛的存活和功能至关重要。研究表明, MSC 能够通过胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 1 信号刺激人胰腺祖细胞的分化和增殖, 可用于 T1DM 的胰岛修复^[32]。与单独的胰岛移植相比, 胰岛与 MSC 的共同移植能够保留其天然形态和组织, 同时, MSC 具有的血管生成特性可以改善胰岛的植入和功能^[33]。在体外实验中, AD-MS C 能够诱导人脐静脉内皮细胞上的促血管生成转录程序, 导致血管生成相关基因的表达增加, 如 IL-1 α 、VEGF、IL-8/CXCL8 及 IL-6 等^[34]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中, β 细胞和 MSC 共移植可以在移植区域启动血管生成并最终形成新生血管^[35]。此外, 体内研究结果表明, 透明质酸能够通过激活 CD44 并抑制 miR-139-5p 途径, 有助

于进一步促进内皮细胞与 MSC 结合的血管生成^[36]。综上所述, MSC 在胰岛移植中的应用不仅有助于促进血管生成和组织修复, 在体内外均显示出积极的效应。

3 MSC 在胰岛移植中的临床应用及局限性

在 T1DM 动物模型中, MSC 展现出保护胰岛功能并改善胰岛移植结果的潜力。MSC 在胰岛移植前后的应用都有着显著的潜在益处。然而, 目前关于临床胰岛移植的研究仍然相对有限, 同时也存在一些局限性, 包括缺氧、应激、排斥反应和组织损伤等问题。针对这些临床常见问题, 可采用以下方法进行改善: (1) 使用基于 MSC 的可溶性分泌物在供体胰岛移植前进行治疗; (2) 在预培养和 (或) 联合移植中, 通过供体细胞或含有线粒体的外泌体向受损的 β 细胞传递 MSC, 以最大限度地提高治疗效果; (3) 使用 MSC 衍生物对宿主进行移植后治疗^[15-16]。

临床干细胞及其外泌体的应用可能伴随肿瘤形成和免疫原性等严重不良影响^[37-38]。因此, 对接受 MSC 及其衍生物治疗的 T1DM 患者, 需要进行有效的随访。此外, 与尸体胰岛移植相比, 从活体进行的标准化临床胰岛移植可减缓移植胰岛与宿主血管系统植入不良和免疫反应, 对改善 T1DM 患者的症状并延长其寿命具有重要作用^[39]。这提示当供体胰岛受损时, 可能会影响临床胰岛移植的功能和活力。此外, 还应该实现临床胰岛移植的标准化, 以便根据 T1DM 患者的不同体质实现精确的个性化应用和治疗。笔者总结的胰岛与 MSC 联合移植的途径及功能见表 1^[19,40]。

4 小 结

综上所述, MSC 在胰岛移植前后均具有一定的作用效果, 可减轻高血糖、胰岛素缺乏和血脂异常的能力, 有助于恢复体内血糖稳态环境。此外, MSC 及其衍生物具有免疫调节和血管生成特性, 可在分离、培养及移植过程中发挥抗炎、免疫调节和组织修复作用, 减少胰岛损失, 实现胰岛的长期植入。MSC 衍生物可发挥与 MSC 等效的作用, 由于不涉及 MSC 的植入, 一定程度上减少了 MSC 本身可能带来的肿瘤形成和免疫原性等不良事件的风险。然而, MSC 在临床胰岛移植中的应用目前还缺乏经过

表 1 胰岛与 MSC 联合移植的途径及功能

Table 1 Pathways and functions of combined islet and MSC transplantation

移植途径	侵入性	感染率	机制	功能
胰腺内途径	大	高	改善直接接触和共同移植	保护胰岛
静脉途径	大	较高	间接接触, 体液因子	保护胰岛
皮下途径	小	较低	间接接触, 体液因子	通过包裹以防止排斥反应
肾包膜途径	大	高	改变细胞因子产生模式	创造免疫生态位

临床前研究指导的标准化程序, 同时, 由于其来源、输注方法、剂量和安全性等方面的差异, 以及 MSC 来源的可溶性分泌物和外泌体的确切机制尚不清楚, 因此有必要进一步探索 MSC 及其衍生物在 T1DM 胰岛移植中的潜在应用, 以开发新型细胞疗法, 进一步指导实现成功的 T1DM 临床胰岛移植治疗。

参考文献:

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] SYED FZ. Type 1 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(3): ITC33-ITC48. DOI: 10.7326/AITC202203150.
- [3] MARKMANN JF, RICKELS MR, EGGERMAN TL, et al. Phase 3 trial of human islet-after-kidney transplantation in type 1 diabetes[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(4): 1477-1492. DOI: 10.1111/ajt.16174.
- [4] 罗说明, 周智广. 1 型糖尿病治疗新技术的现状与未来[J]. *中国医师杂志*, 2023, 25(3): 321-324. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20230215-00159.
LUO SM, ZHOU ZG. Current status and future of new technologies in the treatment of type 1 diabetes[J]. *J Chin Physician*, 2023, 25(3): 321-324. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20230215-00159.
- [5] MARFIL-GARZA BA, SHAPIRO AMJ, KIN T. Clinical islet transplantation: current progress and new frontiers[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021, 28(3): 243-254. DOI: 10.1002/jhbp.891.
- [6] SONG N, SCHOLTEMEIJER M, SHAH K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(9): 653-664. DOI: 10.1016/j.tips.2020.06.009.
- [7] 张岐剑, 徐希明. 外胚层间充质干细胞的获取及应用[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(6): 928-934. DOI: 10.12307/j.issn.2095-4344.2023.6.xdkf202306020.
ZHANG QJ, XU XM. Acquisition and application of ectodermal mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2023, 27(6): 928-934. DOI: 10.12307/j.issn.2095-4344.2023.6.xdkf202306020.
- [8] LIN AD, TUNG MC, LU CH. The hernia sac-a suitable source for obtaining mesenchymal stem cells[J]. *Surg Open Sci*, 2021, 6: 40-44. DOI: 10.1016/j.sopen.2021.08.002.
- [9] SHRESTHA M, NGUYEN TT, PARK J, et al. Immunomodulation effect of mesenchymal stem cells in islet transplantation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112042. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112042.
- [10] MATSUZAKA Y, YASHIRO R. Therapeutic strategy of mesenchymal-stem-cell-derived extracellular vesicles as regenerative medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6480. DOI: 10.3390/ijms23126480.
- [11] THALAKIRIYAWA DS, JAYASOORIYA PR, DISSANAYAKA WL. Regenerative potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles[J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(2): 98-119. DOI: 10.2174/1566524021666210211114453.
- [12] LACHAUD CC, COBO-VUILLEUMIER N, FUENTE-MARTIN E, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells transplantation delays the onset of hyperglycemia in the RIP-B7.1 mouse model of experimental autoimmune diabetes through multiple immunosuppressive and anti-inflammatory responses[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1089817. DOI: 10.3389/fcell.2023.1089817.
- [13] YOUSEF HN, SAKR SM, SABRY SA. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia in type I diabetic developing male rats[J]. *Stem Cells Int*, 2022: 7556278. DOI: 10.1155/2022/7556278.
- [14] EL-SAWAH SG, RASHWAN HM, ALTHOBAITI F, et al. AD-MSCs and BM-MSCs ameliorating effects on the metabolic and hepato-renal abnormalities in type 1 diabetic rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(2): 1053-1060. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.09.067.
- [15] HUBBER EL, RACKHAM CL, JONES PM. Protecting islet functional viability using mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(5): 674-680. DOI: 10.1002/sctm.20-0466.
- [16] RACKHAM CL, HUBBER EL, CZAJKA A, et al. Optimizing beta cell function through mesenchymal stromal cell-mediated mitochondria transfer[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(4): 574-584. DOI: 10.1002/stem.3134.
- [17] LI X, LANG H, LI B, et al. Change in viability and function of pancreatic islets after coculture with mesenchymal stromal cells: a systemic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes Res*, 2020:5860417. DOI: 10.1155/2020/5860417.
- [18] BRANDHORST H, BRANDHORST D, ABRAHAM A, et al. Proteomic profiling reveals the ambivalent character of the mesenchymal stem cell secretome: assessing the effect of preconditioned media on isolated human islets[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720952332. DOI: 10.1177/0963689720952332.
- [19] 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. DOI: 10.1111/xen.12581.
- [20] LI SW, CAI Y, MAO XL, et al. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells play a critical role in inducing immune tolerance after liver transplantation[J]. *Stem Cells Int*, 2021: 6930263. DOI: 10.1155/2021/6930263.
- [21] CORRADI-PERINI C, SANTOS TM, CAMARA NOS, et al. Co-transplantation of xenogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates rejection of pancreatic islets in non-obese diabetic mice[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(4): 902-905. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.064.
- [22] CHEN J, CHEN J, CHENG Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect beta cells against hypoxia-induced apoptosis via miR-21 by alleviating ER stress and inhibiting p38 MAPK phosphorylation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 97. DOI: 10.1186/s13287-020-01610-0.
- [23] TAN Y, NIE W, CHEN C, et al. Mesenchymal stem cells alleviate hypoxia-induced oxidative stress and enhance the pro-survival pathways in porcine islets[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(9): 781-788. DOI: 10.1177/1535370219844472.
- [24] XU Y, TAN M, MA X, et al. Human mesenchymal stem cells-derived conditioned medium inhibits hypoxia-induced death of neonatal porcine islets by inducing autophagy[J]. *Xenotransplantation*, 2020, 27(1): e12556. DOI: 10.1111/xen.12556.
- [25] YU S, LU J. The potential of mesenchymal stem cells to induce immune tolerance to allogeneic transplants[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 81: 101939. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101939.
- [26] YAN LL, YE LP, CHEN YH, et al. The influence of microenvironment on survival of intraportal transplanted islets[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 849580. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849580.
- [27] CAO XK, LI R, SUN W, et al. Co-combination of islets with bone marrow mesenchymal stem cells promotes angiogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 78: 156-164. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.01.007.
- [28] LING Q, SHEN L, ZHANG W, et al. Increased plasmablasts enhance T cell-mediated beta cell destruction and promote the development of type 1 diabetes[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 18. DOI: 10.1186/s10020-022-00447-y.
- [29] CONTRERAS-KALLENS P, TERRAZA C, OYARCE K, et al. Mesenchymal stem cells and their immunosuppressive role in transplantation tolerance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1417(1): 35-56. DOI: 10.1111/nyas.13364.
- [30] ZHANG W, LING Q, WANG B, et al. Comparison of therapeutic effects of mesenchymal stem cells from umbilical cord and bone marrow in the treatment of type 1 diabetes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 406. DOI: 10.1186/s13287-022-02974-1.
- [31] PIEKARSKA K, URBAN-WÓJCIUK Z, KURKOWIAK M, et al. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria to allogeneic Tregs in an HLA-dependent manner improving their immunosuppressive activity[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 856. DOI: 10.1038/s41467-022-28338-0.
- [32] LI XY, WU SY, LEUNG PS. Human fetal bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote the proliferation and differentiation of pancreatic progenitor cells and the engraftment function of islet-like cell clusters[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4083. DOI: 10.3390/ijms20174083.
- [33] REN G, REZAEI M, RAZAVI M, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells rescue the function of islets transplanted in sub-therapeutic numbers via their angiogenic properties[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 376(3): 353-364. DOI: 10.1007/s00441-019-02997-w.
- [34] BARONE L, PALANO MT, GALLAZZI M, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived soluble factors, produced under hypoxic condition, efficiently support in vivo angiogenesis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 174. DOI: 10.1038/s41420-023-01464-4.
- [35] DUMAN BO, SARIBOYACI AE, KARAOZ E. Bio-engineering of 3-D cell sheets for diabetic rats: Interaction between mesenchymal stem cells and beta cells in functional islet regeneration system[J]. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101919. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101919.
- [36] LUO Y, LIANG F, WAN X, et al. Hyaluronic acid facilitates angiogenesis of endothelial colony forming cell combining with mesenchymal stem cell via CD44/microRNA-139-5p pathway[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 794037. DOI: 10.3389/fbioe.2022.794037.
- [37] ELSHEMY MM, ASEM M, ALLEMAILEM KS, et al. Antioxidative capacity of liver- and adipose-derived mesenchymal stem cell-conditioned media and their applicability in treatment of type 2 diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021: 8833467. DOI: 10.1155/2021/8833467.
- [38] WANG Y, TIAN M, WANG F, et al. Understanding the immunological mechanisms of mesenchymal stem cells in allogeneic transplantation: from the aspect of major histocompatibility complex class I[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(17): 1141-1150. DOI: 10.1089/scd.2018.0256.
- [39] BOWLES AC, ISHAHAK MM, GLOVER SJ, et al. Evaluating vascularization of heterotopic islet constructs for type 1 diabetes using an in vitro platform[J]. *Integr Biol (Camb)*, 2019, 11(8): 331-341. DOI: 10.1093/intbio/zyz027.
- [40] KHATRI R, MAZUREK S, PETRY SF, et al. Mesenchymal stem cells promote pancreatic β -cell regeneration through downregulation of FoxO1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 497. DOI: 10.1186/s13287-020-02007-9.

(收稿日期: 2023-10-03)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)