

on drug-naive patients with Parkinson's disease and with depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(6):675-683.

[13] 屈洪颖,高勇安,张 苗,等. 帕金森伴发抑郁的尾状核静息态 fMRI 研究[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(6): 901-905.

[14] Liao H, Yi J, Cai S, et al. Changes in degree centrality of network nodes in different frequency bands in Parkinson's disease with depression and without depression[J]. Front Neurosci, 2021, 15:638554.

[15] 张学敏,贺 娟,王莹飞,等. 经颅超声在帕金森病诊断中的应用进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(18):28-31.

[16] Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Generation of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography[J]. Neurology, 1995, 45(1):182-184.

[17] 王才善,张迎春,盛余敬,等. 帕金森病合并抑郁患者的经颅超声神经影像学特点分析[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(7):484-488.

[18] Toomsoo T, Rene Randver, Liepelt-Scarfone I, et al. Prevalence of depressive symptoms and their association with brainstem raphe echogenicity in patients with Parkinson's disease and non-PD controls[J]. Psychiatry Res, 2017, 268(10):45-49.

[19] 张 英,王才善,盛余敬,等. 帕金森病患者经颅超声中缝核回声变化与抑郁的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(7):697-699.

[20] 徐 雯. 经颅超声下帕金森病伴抑郁患者抑郁程度与中缝核回声的相关性分析[D]. 2020.

[21] 包才华,贺 娟,舒意凯. PET/CT 多巴胺受体显像早

期诊断帕金森病的研究发展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(18):1650-1656.

[22] Mailliet A, Krack P, Lhommée E, et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease[J]. Brain, 2016, 139(Pt 9):2486-2502.

[23] Politis M, Wu K, Loane C, et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures[J]. Neurology, 2010, 75(21):1920-1927.

[24] Ballanger B, Klinger H, Eche J, et al. Role of serotonergic 1A receptors dysfunction in depression associated with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2012, 27(1):84-89.

[25] Park SB, Kwon KY, Lee JY, et al. Lack of association between dopamine transporter loss and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a detailed PET analysis of 12 striatal subregions[J]. Neurol Sci, 2019, 40(2):311-317.

[26] Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [<sup>123</sup>I] FP-CIT binding in the caudate nucleus[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(2):159-164.

[27] Ceravolo R, Frosini D, Poletti M, et al. Mild affective symptoms in de novo Parkinson's disease patients: relationship with dopaminergic dysfunction[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(3):480-485.

[28] Frosini D, Unti E, Guidoccio F, et al. Mesolimbic dopaminergic dysfunction in Parkinson's disease depression: evidence from a 123I-FP-CIT SPECT investigation[J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122(8):1143-1147.

[收稿日期:2022-08-12 编校:孟玲玲]

## 间充质干细胞在 2 型糖尿病治疗中的应用

张 扬<sup>1</sup>, 秦 洁<sup>2</sup>, 张 宏<sup>2</sup>, 石 宇<sup>2</sup> (1. 南方医科大学, 广东 广州 510515; 2. 北京大学深圳医院, 广东 深圳 518036)

[关键词] 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗;  $\beta$  细胞; 间充质干细胞

干细胞的自我再生、分化潜能和免疫抑制性质已被证明显示在 2 型糖尿病的治疗效果。间充质干细胞避免了胚胎干细胞的伦理问题和诱导多能干细胞的致癌风险这些缺点, 是目前 2 型糖尿病治疗中研究最多的细胞。2 型糖尿病动物机制探索和间充质干细胞治疗研究都显示出间充质干细胞具备的修复胰岛  $\beta$  细胞、改善胰岛素抵抗、调节肝糖代谢、促进免疫抑制等作用可能转化为临床应用, 但仍需更大的、随机的、双盲的和更好控制的实验以及更长的后续研究。

2 型糖尿病是在胰岛素应答组织的胰岛素抵抗

和胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌受损, 随着疾病的发展,  $\beta$  细胞功能以 6% ~ 8% 的速率逐年减少, 在 2 型糖尿病的发生和发展中起关键作用<sup>[1-4]</sup>。因此, 探索治疗糖尿病和维持治疗效果的替代方法迫在眉睫。干细胞治疗、胰岛细胞移植、胰腺移植和抗 CD3 单克隆抗体作为替代方式来治愈糖尿病, 已被批准用于临床两种 1 型糖尿病和 2 型糖尿病<sup>[5]</sup>。

近年来已证明干细胞具有自我更新、分化成其他细胞系和免疫调节的特点<sup>[6]</sup>, 已经测试了多种类型的干细胞再生功能性胰岛素产生细胞的能力——早期或胚胎干细胞、诱导多能干细胞以及成熟或成

体干细胞,例如脐带血(UCB)、外周血单核细胞(PB-MNCs)和骨髓单核细胞(BM-MNCs),主要含有骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)和骨髓造血干细胞(BM-HSCs),还测试了胰腺和肝脏干细胞<sup>[7]</sup>。通过制造无数的产生胰岛素的细胞、修复 $\beta$ 细胞功能、调节代谢和改善免疫功能紊乱等机制,基于细胞的治疗为 2 型糖尿病的管理提供了新的范例<sup>[8]</sup>。糖尿病动物模型中的干细胞治疗在恢复胰岛功能和改善糖尿病控制方面显示出令人鼓舞的结果,其机制可能与干细胞迁移至胰腺炎症部位和促进自体干细胞再分化有关<sup>[9]</sup>。由于存在多种类型的具有不同效力和来源的干细胞,因此,治疗效果和作用是不同的。本研究旨在综述在治疗 2 型糖尿病方面具有最成功证据的干细胞类型,并评估不同类型干细胞治疗 2 型糖尿病的安全性和有效性。

## 1 干细胞

干细胞是具有克隆基因潜能的,可以自我更新并分化成多种类型的生物细胞,他们负责器官和组织的再生和发展,有 3 种类型的干细胞,包括胚胎干细胞(ES 细胞),成体干细胞(ASCs)和诱导多能干细胞(iPS 细胞)。根据分化潜能,干细胞可分为全能、多潜能、多能、寡能和单能干细胞<sup>[10-11]</sup>,人类多能干细胞包括胚胎干细胞和诱导多能干细胞,来源于囊胚的胚胎干细胞是多能干细胞,可以分化成几乎所有类型的细胞,这些细胞用于组织生成是很好的选择。胚胎干细胞由于其来源是人类胚胎,会有伦理和法律问题。此外,胚胎干细胞承受畸胎瘤和在体自身免疫反应的临床风险<sup>[12]</sup>。诱导多能干细胞是多能干细胞的另一个来源,诱导多能干细胞是由多能因子异位表达所致,如 OCT4, NANOG, SOX2, c-Myc 和 KLF44,并得到病毒载体或非病毒重编程因子加强,从而可能具有基因组不稳定<sup>[13]</sup>。此外,诱导多能干细胞可诱导 T 细胞依赖性免疫应答,因此自体诱导多能干细胞移植前应评估免疫原性<sup>[14]</sup>。与前两种干细胞类型相比,从几乎所有器官和组织能得到的成体干细胞具有较低分化成多种细胞类型的能力<sup>[15]</sup>。成体干细胞通常是多能的,尽管其中一些表达多能标志,而一些成体干细胞甚至是寡能或单能的,成体干细胞可以避免与诱导多能干细胞相关的突变和潜在不良反应,同时成体干细胞的免疫原性是 3 种干细胞类型当中最低的<sup>[16]</sup>。此外,因为成体干细胞可以从自体组织中分离出来,其应用可以克服伦理和法律问题,表明成体干细胞是临床应用最有利的选择。

中胚层来源的间充质干细胞,也称为“间充质基质细胞”,是具有多向分化潜能的成体干细胞<sup>[17]</sup>。间充质干细胞可以源自几乎所有类型的组织,包括骨髓、脐带、脂肪组织、牙齿组织、骨骼肌组织、肝组织、肺组织和经血<sup>[18]</sup>。间充质干细胞的特点是:①弹性黏附和纺锤形;②在其表面表达抗原标志物(CD73 + CD90 + CD105 + CD45-CD34-CD14-CD79-HLA-DR-);③分化为脂肪细胞、骨细胞和软骨细胞的潜能<sup>[19]</sup>。尽管多潜能干细胞被认为仅分化为一个胚层,已被证明间充质干细胞能在体外分化为非中胚层细胞,包括胰岛细胞样细胞、神经元样细胞和肝细胞<sup>[20]</sup>。近年来,越来越多的实验和临床前证据证明了间充质干细胞移植在糖尿病中的有效性。Si 等<sup>[21]</sup>发现骨髓间充质干细胞输注通过增加 GLUT4 和胰岛素受体的表达来改善胰岛素敏感性,从而改善 2 型糖尿病大鼠的高血糖。此外,潘等<sup>[22]</sup>观察到 2 型糖尿病猕猴模型的显著变化,与对照组相比,骨髓间充质干细胞移植后空腹血糖 FPG 水平降低,血清 C 肽水平升高。除了间充质干细胞的单药治疗外,间充质干细胞与胰岛联合移植也受到了更多的关注。王等<sup>[23]</sup>证明自体骨髓间充质干细胞降低了空腹血糖 FPG 并提高了特定类型糖尿病患者的胰岛移植成功率。这些和其他研究现在允许研究间充质干细胞输注对人类血糖控制的影响。

## 2 间充质干细胞在 2 型糖尿病中的临床应用

胚胎干细胞的伦理问题和诱导多能干细胞的致癌风险限制了它们在临床中的应用,间充质干细胞避免了这些缺点,是目前 2 型糖尿病治疗中研究最多的细胞。间充质干细胞通过间接方式支持胰岛健康和存活,潜在的作用机制包括通过分泌生长因子产生旁分泌作用、调节细胞外基质、清除活性氧(ROS)的能力、通过源自外泌体的微小 RNA(miRNA)防止缺氧诱导的细胞凋亡的能力。以及调节免疫系统的能力通过抑制 T 细胞增殖和促进调节性 T 细胞<sup>[24]</sup>,或通过与其他免疫细胞类型的相互作用,如巨噬细胞、B 细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞。最近,一些使用不同来源的间充质干细胞的 I/II 期小样本临床试验已用于治疗 2 型糖尿病,骨髓干细胞是最早被发现并得到充分研究的干细胞,早期的重点是更容易获得的骨髓单核细胞(BM-MNCs),其中包含各种干细胞类型,包括造血干细胞、间充质干细胞和内皮祖细胞。2 型糖尿病的第一项研究是一项前瞻性 I 期研究,胰内骨髓单核细胞输注联合高压氧治疗(HOT)<sup>[25]</sup>,该试验表

明,在 1 年的随访中联合治疗逐渐改善了 2 型糖尿病患者的代谢指标并降低了胰岛素需求。然而,一项随机、非盲、对照临床试验显示,高压氧治疗与骨髓单核细胞输注没有协同作用,几项研究确实证明了单独干细胞移植对 2 型糖尿病的疗效。Bhansali 等<sup>[26]</sup>同样发现 70% 的接受移植的患者胰岛素需求量减少  $\geq 50\%$ , 30% 的患者在接受胰内骨髓单核细胞移植后能够完全停止使用胰岛素,并伴有体重减轻和  $\beta$  细胞功能改善。Bhansali 等<sup>[27]</sup>此后进行了一项随机安慰剂对照研究,并通过两次治疗改进了干细胞治疗方法,干预组患者通过胰内注射接受骨髓单核细胞,12 w 后通过肘前静脉给予第二次外周单核细胞注射,干预组中 82% 的患者的胰岛素需求减少了  $\geq 50\%$ , 而常规组中没有一个患者做到;最近, Bhansali 等人比较了骨髓间充质干细胞和骨髓单核细胞移植在 2 型糖尿病中的疗效和安全性。它研究了两组大约 67% 持续胰岛素需求减少的患者,是由于间充质干细胞提高了胰岛素敏感性并伴随着 IRS-1 基因表达的增加,而单核细胞在高血糖钳夹试验提升了第二阶段 C-肽反应。为了观察间充质干细胞治疗的长期效果, Hu 等<sup>[28]</sup>进行的大样本研究发现糖化血红蛋白(HbA1c)水平逐渐下降,在单核细胞治疗后第一年末达到最低水平(基线  $7.95\% \pm 0.64\%$ , 12 个月  $6.70\% \pm 0.70\%$ )。但在接下来的两年中出现了轻微的波动,同时 C-肽在植入后 1 年有所改善,在接下来的 2 年中 C-肽呈下降趋势。Wang 等<sup>[29]</sup>发现了类似的结果。还值得注意的是,骨髓单核细胞/骨髓间充质干细胞是通过侵入股骨或髂嵴提取的,该过程痛苦、量少、感染风险增加<sup>[30]</sup>。

间充质干细胞的独特特性是再生,包括再生细胞、组织和器官。免疫调节和免疫抑制作用是间充质干细胞的另一个重要特性,这使得基于间充质干细胞的疗法可用于炎症和自身免疫性疾病。

胎儿胎盘来源的间充质干细胞与胚胎干细胞具有更高的相似性,但比其他常见的间充质干细胞类型具有更大的分化潜能,几项研究已经对胎儿胎盘来源的间充质干细胞的有效性和安全性进行了观察。2 型糖尿病患者通过一次静脉注射和一次胰内血管内输注(导管插入术)接受了 Wharton jelly 源间充质干细胞(WJ-MSC)移植,这种疗法不仅改善了代谢控制和  $\beta$  细胞功能,还减少了炎症细胞因子和 T 细胞计数。Guan 等<sup>[31]</sup>表明两次静脉注射 WJ-间充质干细胞通过增加 C 肽和降低糖化血红蛋白水平表明改善了糖尿病状态。有趣的是,调节性 T (T

reg) 细胞数量显示在脐带间充质干细胞(UC-MSC)输注后有增加的趋势,同时伴随胰岛素需求量略有减少。与骨髓间充质干细胞的远期效应相似, WJ-间充质干细胞在随访后期会引起轻微波动。输注 WJ-间充质干细胞的患者糖化血红蛋白逐渐下降,最低水平出现在随访第 6 个月,此后糖化血红蛋白保持稳定 18 个月,随后在剩余随访期间出现轻微波动。空腹血清 C 肽在 3 个月时达到峰值,18 个月后略有下降。WJ-间充质干细胞输注还同时降低了糖尿病并发症的发生率,包括糖尿病视网膜病变、神经病变和肾病<sup>[29]</sup>。Jiang 等<sup>[32]</sup>还研究了长期 2 型糖尿病患者胎盘间充质干细胞(PD-MSC)疗法,3 次静脉输注胎盘间充质干细胞后,40% 的受试者的胰岛素剂量减少  $\geq 50\%$ , 同时肾功能和心功能得到改善。

### 3 脂肪间充质干细胞在 2 型糖尿病中的作用机制

在骨髓间充质干细胞和胎儿胎盘来源的间充质干细胞之后,脂肪来源的间充质干细胞成为临床细胞治疗的替代选择,因为它易于获取、来源丰富、位于皮下和更长的孵育时间<sup>[33-34]</sup>。与骨髓间充质干细胞相比,脂肪间充质干细胞的能力在于采集疼痛更轻,更能延迟衰老,更强的增殖维持能力和分化潜能,且其免疫抑制活性增加了大约三倍<sup>[35]</sup>。基因芯片分析显示,1% 的基因在脂肪间充质干细胞和骨髓间充质干细胞之间差异表达,进一步与胎儿胎盘来源的间充质干细胞相比,脂肪间充质干细胞的伦理问题较少,因此脂肪间充质干细胞可能是理论上更好的临床应用候选者。很少有关于脂肪间充质干细胞治疗 2 型糖尿病的临床研究或正在进行的试验,在中国进行的唯一一项研究发现,脂肪间充质干细胞组的空腹血糖 FPG、餐后 2 h 血糖 2 h-PBG 和糖化血红蛋白 HbA1c 较常规治疗降低更多,C-肽在脂肪间充质干细胞治疗中也有改善<sup>[36]</sup>。此外,动物实验表明,脂肪间充质干细胞输注可以通过恢复胰岛  $\beta$  细胞、减少炎症和改善胰岛素敏感性来改善高血糖。还值得注意的是,一些机制探索提供了脂肪间充质干细胞临床应用的潜力<sup>[37]</sup>,脂肪间充质干细胞在 2 型糖尿病中应用的潜在机制如下

**3.1 促进胰岛素生产:**在 2 型糖尿病中,不同来源的间充质干细胞有分化为胰岛素生成细胞(IPCs)的潜能,高血糖可改善该作用。分化程序通过激活关键转录因子如 Pdx-1、Pax4、Pax6、Ngn-3、NeuroD1 和 Isl-1 来控制<sup>[38]</sup>,包括 Isl-1 和 Pax-6 在内的一些转录因子也在脂肪间充质干细胞中表达,这表明脂肪间充质干细胞能够分化为胰岛素生成细胞以治愈

糖尿病。Chandra 等<sup>[39]</sup>首先使用瑞士白化小鼠的鼠附睾 (mE)-ASCs 将脂肪间充质干细胞诱导为胰岛素生成细胞,用分化混合物培养 10 天后,脂肪间充质干细胞以葡萄糖依赖性方式逐渐分化为表达胰岛素的细胞,这些移植到实验性糖尿病小鼠中的胰岛素生成细胞在 2 w 内使血糖正常。在体外将人眼睑脂肪间充质干细胞分化为胰岛素生成细胞后,将细胞移植到 2 型糖尿病小鼠模型中,与未分化的脂肪间充质干细胞和对照组相比,胰岛素生成细胞组小鼠通过增加循环胰岛素水平和改善包括 IL-6 在内的代谢参数,在改善血糖水平方面表现出更好的治疗效果<sup>[11]</sup>。然而,在间充质干细胞治疗后只有一小部分间充质干细胞归巢到胰腺,并且很少有细胞可以表达胰岛素,这可能不足以解释再生的  $\beta$  细胞<sup>[40]</sup>。脂肪间充质干细胞还促进胰岛功能的恢复和胰岛  $\beta$  细胞的增加,脂肪间充质干细胞通过降低半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 活性降低细胞凋亡率来修复胰岛细胞,同时血管内皮生长因子 (VEGF)、胰岛素生长因子-1 (IGF-1)、肝细胞生长因子 (HGF)、血管性血友病因子 (Vwf) 等旁分泌血管生成因子的释放可促进胰岛血管化,进而参与细胞再生<sup>[10]</sup>。王等<sup>[2]</sup>表明脂肪间充质干细胞输注后胰腺  $\beta$  细胞质量增加,这与通过降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达减少胰腺炎症相关。

**3.2 改善胰岛素抵抗:**除了胰岛  $\beta$  细胞功能障碍外,胰岛素抵抗在 2 型糖尿病的发生过程中也起着至关重要的作用。胡等<sup>[10]</sup>还发现脂肪间充质干细胞移植通过恢复骨骼肌、肝脏和脂肪组织细胞膜上的葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT4) 和胰岛素受体 (INSR) 可以减轻高脂饮食/链脲霉素 (STZ) 诱导的 2 型糖尿病大鼠模型中的高血糖和胰岛素抵抗,并伴有胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 的磷酸化提升。与间充质干细胞类似,源自干细胞条件培养基 (CM) 的分泌组也具有治疗各种疾病的潜力。据报道,脂肪间充质干细胞的条件培养基通过提高胰岛素敏感性来恢复胰岛素水平并刺激葡萄糖摄取。其结果是由于条件培养基治疗后 GLUT4 基因和 p-Akt 蛋白明显增强,胰岛素细胞模型中 IL-6 和 PII1 基因显著降低,C2C12 细胞肌内甘油三酯的积累减少,以及 3T3L1 细胞的脂肪生成抑制<sup>[41]</sup>。

胰岛素抵抗与肥胖相关的慢性炎症有关,炎性细胞因子可能抑制胰岛素信号通路中 IRS 和 PI3K 亚基线/苏氨酸残基磷酸化,导致信号传递受阻和胰岛素抵抗发生。间充质干细胞已被证明可以调节先天性和适应性免疫反应,间充质干细胞可以通过产

生免疫抑制分子和代谢物促进巨噬细胞从促炎表型极化为抗炎表型。在 2 型糖尿病大鼠中,脐带间充质干细胞部分可以通过产生 IL-6 来减轻胰岛素抵抗,该 IL-6 引起 M2 极化<sup>[42]</sup>。此外,间充质干细胞可以抑制巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞以 TSG6 依赖性方式浸润到炎症部位。间充质干细胞还通过调节 T 细胞增殖、存活和分化对适应性免疫反应产生直接或间接影响,这是炎性细胞因子特有的<sup>[43]</sup>。有趣的是,间充质干细胞对 T 细胞的免疫调节是一个双向的,依赖于间充质干细胞驻留微环境的炎症平衡<sup>[44]</sup>。间充质干细胞在强烈促炎症的情况下抑制炎症反应,同时在抗炎分子的存在下削弱间充质干细胞的抑制作用。据报道,在脂肪间充质干细胞输注后,2 型糖尿病大鼠的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  显著降低<sup>[10]</sup>,也测量了脂肪间充质干细胞输注对肝脏脂肪变性的影响。注射脂肪间充质干细胞通过抑制促炎基因包括 IL-6、TNF- $\alpha$  和 F4/80 表达(代表巨噬细胞浸润)来减轻肝脏重量和脂肪变性,并可能通过增加胰岛素受体底物表达来减轻胰岛素抵抗<sup>[2]</sup>。因此,间充质干细胞的免疫调节作用是脂肪间充质干细胞治疗的策略之一。

**3.3 调节肝糖代谢:**脂肪间充质干细胞输注可在 24 h 内迅速缓解 2 型糖尿病大鼠的高血糖,不能完全由通过改善  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗来解释脂肪间充质干细胞在恢复 2 型糖尿病葡萄糖稳态方面的这种急性作用,肝脏通过调节糖原代谢和糖异生在维持正常血糖水平方面发挥重要作用。在脂肪间充质干细胞输注后 24 h 内,2 型糖尿病大鼠肝脏中葡萄糖代谢相关酶水平升高,它依赖于 AMPK 信号通路,通过促进肝糖原合成和抑制肝葡萄糖生成来迅速降低葡萄糖水平。这些数据提醒我们脂肪间充质干细胞在葡萄糖稳态中的快速作用。

#### 4 干细胞治疗糖尿病的安全性

安全性可以定义为治疗后胰岛  $\beta$  细胞功能增强,没有不良反应,这可以通过实验室参数的改善来衡量,例如 HbA1c、C 肽水平、空腹血糖 (FPG)、和胰岛素需求<sup>[5]</sup>。尽管已经注册了许多用于干细胞治疗糖尿病的临床试验,但尚未发表文章来总结随机对照试验 (RCT) 中间充质干细胞的有效性和安全性。为此,何晶晶等<sup>[45]</sup>系统地审查了来自随机对照试验的证据,并进行了荟萃分析,以提供可靠的数值总结和最全面的间充质干细胞治疗糖尿病疗效和安全性评估。在对包括 413 名受试者临床试验数据 Meta 分析结果显示,空腹血糖降低与基线相比无显著差

异。间充质干细胞治疗组治疗后 HbA1c 显著降低[随机效应, MD=-1.32, 95% 可信区间(-2.06, -0.57),  $P < 0.01$ ]。此外,在随访结束时,间充质干细胞治疗组的 HbA1c 降低比对照组更显著[随机效应, MD=-0.87, 95% 可信区间(-1.53, -0.22),  $P < 0.01$ ]。值得注意的是,间充质干细胞治疗组与对照组的不良事件发生率差异无统计学意义[相对风险(RR)=0.98, 95% 可信区间(0.72, 1.32),  $P > 0.05$ ]。间充质干细胞治疗组最常观察到的不良反应是低血糖(29.95%)。该荟萃分析表明,间充质干细胞疗法可能是对糖尿病患者有效且安全的干预措施,与对照组相比,间充质干细胞治疗组空腹 C 肽无显著差异。对纳入的随机对照试验进行安全评估,没有受试者在随访期间发生与间充质干细胞治疗相关的严重不良事件。不良反应轻微,包括低血糖、淀粉酶异常和酮症酸中毒。两组不良事件发生率差异无统计学意义[RR=0.98, 95% 可信区间 CI(0.72, 1.32),  $P > 0.05$ ]<sup>[2]</sup>。间充质干细胞治疗组最常观察到的不良反应是低血糖(29.95%),异质性低,表明安全性令人满意。

Dong-Qui 等人尽管移植了间充质干细胞衍生的胰岛素生成细胞的小鼠的血糖水平最初降低了近 50%,但这些小鼠在 45 d 内患上了肿瘤并患上了糖尿病。肿瘤块最有可能来自未分化的间充质干细胞,因为骨髓来源的间充质干细胞在体外长期培养过程中已显示自发转化为肿瘤细胞。并非在每项研究中都观察到肿瘤倾向<sup>[46-47]</sup>,这可能是由于间充质干细胞的来源、所采用的分化方案或移植细胞的分化阶段不同<sup>[48]</sup>。在 2 型糖尿病干细胞受试者中观察到的不良反应主要是由于给予高剂量免疫抑制所致。然而,几乎所有这些不良反应在治疗后不久都得到解决,并且没有死亡报告。与整个器官和胰岛移植相比,这使得干细胞治疗更加安全,耐受性更好、剂量更低的免疫抑制方案以及使用抗炎药和更强的感染预防与自体干细胞移植相结合可能会带来更好的结果<sup>[49-50]</sup>。

## 5 结论

虽然间充质干细胞治疗糖尿病的安全性和有效性已在动物研究和部分 I/II 期临床试验中得到证实,但在临床应用中仍有许多问题有待解决。间充质干细胞来源的选择是间充质干细胞临床治疗的基础,由于从不同来源分离的间充质干细胞对改善 2 型糖尿病都有一定的作用,因此需要更多地考虑易获取和不存在伦理冲突的间充质干细胞来源。间充

质干细胞具有向 IPCs 分化、修复胰岛  $\beta$  细胞、改善胰岛素抵抗、调节肝糖代谢、促进免疫抑制等作用,需要进一步的长期人体研究以实现临床转化。尚未确定理想的移植途径,全身输注可能比靶向治疗更有效,主要来自其分泌功能的治疗效果,不是来自间充质干细胞在局部的少量归巢和分化。与靶向方法相比,外周静脉注射更容易操作且不良反应更少,尤其是在多次注射方案中。间充质干细胞治疗可能是糖尿病患者,尤其是 2 型糖尿病患者的一种有效且安全的干预措施,并且可以成为治疗糖尿病的新兴且有前景的治疗方式。然而,对于哪种机制起作用、治疗效果的持续时间以及谁最有可能受益,仍然存在相当大的不确定性。需要更大的、随机的、双盲的和更好控制的实验以及更长的后续研究,还需要比较研究来确定对人类患者产生最佳结果的干细胞类型、数量和移植方法,以及进一步研究涉及细胞归巢、微环境改善和相互作用的精确因素和途径,需要干细胞和胰岛祖细胞才能将基于干细胞的疗法确立为治疗糖尿病的护理标准<sup>[10]</sup>。

## 6 参考文献

- [1] Bani Hamad FR, Rahat N, Shankar K, et al. Efficacy of stem cell application in diabetes mellitus: promising future therapy for diabetes and its complications [J]. *Cureus*, 13 (2): e13563.
- [2] Wang M, Song L, Strange C, et al. Therapeutic effects of adipose stem cells from diabetic mice for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Mol Ther*, 2018, 26 (8): 1921-1930.
- [3] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317 (24): 2515-2523.
- [4] U. K. Prospective Diabetes Study Group. U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U. K. Prospective Diabetes Study Group [J]. *Diabetes*, 1995, 44 (11): 1249-1258.
- [5] Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review [J]. *JAMA*, 2002, 287 (3): 360-372.
- [6] Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protege study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 378: 487-497.
- [7] Shi Y, Wang Y, Li Q, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14 (8): 493-507.
- [8] Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution [J]. *Cell*, 2000, 100 (1): 157-168.

- [9] Kalra K, Tomar P. Stem cell: basics, classification and applications[J]. *Am J Phytomed Clin Therapeut*, 2014, 27: 919-930.
- [10] Hu J, Fu Z, Chen Y, et al. Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats[J]. *Endocr J*, 2015, 62(4): 339-352.
- [11] Nam JS, Kang HM, Kim J, et al. Transplantation of insulin-secreting cells differentiated from human adipose tissue-derived stem cells into type 2 diabetes mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 775-381.
- [12] Meredith AL, Meghan FD, Josh EF, et al. Current stem cell based therapies in diabetes[J]. *Am J Stem Cells*, 2016, 5(3): 87-98.
- [13] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells[J]. *Science*, 2007, 318(5858): 1917-1920.
- [14] Zhao TB, Zhang ZN, Rong ZL, et al. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 212-215.
- [15] Chen PM, Yen ML, Liu KJ, et al. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells[J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18: 49.
- [16] Jacobs SA, Roobrouck VD, Verfaillie CM, et al. Immunological characteristics of human mesenchymal stem cells and multipotent adult progenitor cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(1): 32-39.
- [17] Caplan AI. Mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 1991, 9(5): 641-650.
- [18] Teixeira FG, Panchalingam KM, Anjo SI, et al. Do hypoxia/normoxia culturing conditions change the neuroregulatory profile of Wharton jelly mesenchymal stem cell secretome[J]? *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 133.
- [19] Dominici M, Le Blanc K, 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.
- [20] Thakkar UG, Trivedi HL, Vanikar AV, et al. Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic sources for type 1 diabetes mellitus[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(7): 940-947.
- [21] 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[J]. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1616-1625.
- [22] Pan XH, Song QQ, Dai JJ, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of type 2 diabetes in a macaque model[J]. *Cells Tissues Organs*, 2013, 198(6): 414-427.
- [23] Wang H, Strange C, Nietert PJ, et al. Autologous mesenchymal stem cell and islet cotransplantation: safety and efficacy[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(1): 11-19.
- [24] Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, et al. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2010, 5(2): 103-110.
- [25] Estrada EJ, Valacchi F, Nicora E, et al. Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cell Transplant*, 2008, 17(12): 1295-1304.
- [26] Bhansali A, Upreti V, Khandelwal N, et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Stem Cells Dev*, 2009, 18(10): 1407-1416.
- [27] Bhansali A, Asokumar P, Walia R, et al. Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(9): 1075-1085.
- [28] 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[J]. *Endocr J*, 2012, 59(11): 1031-1039.
- [29] 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[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1857-1866.
- [30] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Bone-marrow-derived cells for enhancing collateral development: mechanisms, animal data, and initial clinical experiences[J]. *Circ Res*, 2004, 95(4): 354-363.
- [31] Guan LX, Guan H, Li HB, et al. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1623-1630.
- [32] Jiang R, Han Z, Zhuo G, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study[J]. *Front Med*, 2011, 5(1): 94-100.
- [33] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies[J]. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228.
- [34] Tobita M, Orbay H, Mizuno H. Adipose-derived stem cells: current findings and future perspectives[J]. *Discov Med*, 2011, 11(57): 160-170.
- [35] Sempere JM, Martinez-Peinado P, Arribas MI, et al. Single cell-derived clones from human adipose stem cells present different immunomodulatory properties[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 255-265.
- [36] Zhang X, Zhou YH, Bai Y. Efficacy and safety of autologous adipose-derived stem cells transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J China Med Univ*, 2015, 12: 1137-1141.
- [37] Dave SD, Vanikar AV, Trivedi HL. In-vitro generation of human adipose tissue derived insulin secreting cells: up-regula-

tion of Pax-6, Ipf-1 and Isl-1 [J]. Cytotechnology, 2014, 66(2): 299-307.

[38] Guney MA, Gannon M. Pancreas cell fate [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2009, 87(3): 232-48.

[39] Chandra VGS, Phadnis S, Nair PD, et al. Generation of pancreatic hormone-expressing islet-like cell aggregates from murine adipose tissue-derived stem cells [J]. Stem Cells, 2009, 27(8): 1941-1953.

[40] Ianus A, Holz GG, Theise ND, et al. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion [J]. J Clin Invest, 2003, 111(6): 843-850.

[41] Shree N, Bhonde RR. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(8): 2037-2043.

[42] Yin Y, Hao H, Cheng Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells direct macrophage polarization to alleviate pancreatic islets dysfunction in type 2 diabetic mice [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(7): 760.

[43] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide [J]. Cell Stem Cell, 2008, 2(2): 141-150.

[44] Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a

proinflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype [J]. PLoS One, 2010, 5(4): e10088.

[45] He J, Kong D, Yang Z, et al. Clinical efficacy on glycaemic control and safety of mesenchymal stem cells in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of RCT data [J]. PLoS ONE, 2021, 16(3): e0247662.

[46] Tang DQ, Wang Q, Burkhardt BR, 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 [J]. Am J Stem Cells, 2012, 1(2): 114-127.

[47] Prabakar KR, Dominguez-Bendala J, Molano RD, et al. Generation of glucose-responsive, insulin-producing cells from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells [J]. Cell Transplant, 2012, 21(6): 1321-1339.

[48] Wu LF, Wang NN, Liu YS, et al. Differentiation of Wharton's jelly primitive stromal cells into insulin-producing cells in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Tissue Eng Part A, 2009, 15(10): 2865-2873.

[49] D'Addio F, Valderrama Vasquez A, Ben Nasr M, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in new-onset type 1 diabetes: a multicenter analysis [J]. Diabetes, 2014, 63: 3041-3046.

[50] Sneddon JB, Tang Q, Stock P, et al. Hebrok M: Stem cell therapies for treating diabetes: progress and remaining challenges [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22: 810-823.

[收稿日期: 2021-12-15 编校: 徐强]

## 腹横肌平面阻滞在腹腔镜妇科恶性肿瘤术后镇痛中的应用进展

李文娟, 张艳红 (内蒙古医科大学附属医院麻醉科, 内蒙古 呼和浩特 010010)

[关键词] 腹横肌平面阻滞; 妇科恶性肿瘤; 术后镇痛; 应激

妇科恶性肿瘤(子宫内膜癌、宫颈癌和卵巢癌)严重威胁着女性身心健康, 手术切除是首选治疗方案。腹腔镜妇科恶性肿瘤切除手术时间长, 创伤范围大, 往往会引发术后急性疼痛, 引发患者全身应激反应, 炎性因子大量分泌, 对患者身体和心理造成严重创伤, 导致术后恢复缓慢, 延长住院时间等。腹横肌平面阻滞(TAPB)是一种区域神经阻滞技术, 因其操作简单, 成功率高, 镇痛效果满意, 并发症少, 被越来越多地应用于各类腹腔镜手术和腹部浅表手术的辅助麻醉或术后镇痛。超声引导下TAPB使该项技术更加可视化, 可实时显示针尖的位置, 提高了穿刺成功率, 并能减少副损伤, 减少相关并发症。本文旨在关于腹腔镜妇科恶性肿瘤术后疼痛的性质分析, 术后应激反应对机体的危害, 及TAPB与其他神经阻

滞腹腔镜妇科肿瘤手术术后镇痛安全性和有效性的比较作一综述, 以期为临床应用提供参考依据。

### 1 腹腔镜妇科恶性肿瘤手术疼痛分析

术后疼痛是术后常见并发症, 可引起患者一系列病理生理反应, 如循环波动、耗氧量增加、水电解质代谢紊乱等<sup>[1]</sup>。妇科恶性肿瘤手术部位主要在盆腔, 迷走神经很丰富, 且涉及神经平面广泛, 加上术中牵拉、探查等, 都会对机体造成一定的损伤, 引起机体应激反应, 造成术后疼痛<sup>[2]</sup>。腹腔镜妇科恶性肿瘤手术术后疼痛主要为躯体痛和内脏痛, 躯体痛主要来源于腹壁内的伤害感受器, 它在脊髓节段神经的前支内传播, 通常是T10-L1, 在腹横肌和腹内斜肌层之间的腹壁中横向延伸。内脏子宫伤害性