

GLP-1及受体激动剂联合间充质干细胞对1型糖尿病胰岛β细胞的保护作用

王颜刚, 于江苏

■背景资料

近年来,随着干细胞研究的深入,人们开始应用干细胞来治疗糖尿病,并取得了一定疗效,但仍存在一些不足,如体内存活时间短、转化效率低等。

王颜刚, 于江苏, 青岛大学医学院附属医院内分泌科 山东省青岛市 266003

王颜刚, 主任医师, 主要从事干细胞治疗糖尿病及并发症研究。

作者贡献分布: 王颜刚与于江苏对此文贡献均等, 共同参与了文献查阅及文章撰写。

通讯作者: 王颜刚, 主任医师, 266003, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院内分泌科。

wangyg1966@yahoo.com.cn

电话: 0532-82911740

收稿日期: 2012-02-20 修回日期: 2012-03-13

接受日期: 2012-03-28 在线出版日期: 2012-05-08

GLP-1 or GLP-1R agonists combined with mesenchymal stem cells protect islet β-cells in patients with type 1 diabetes mellitus

Yan-Gang Wang, Jiang-Su Yu

Yan-Gang Wang, Jiang-Su Yu, Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Yan-Gang Wang, Chief Physician, Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. wangyg1966@yahoo.com.cn

Received: 2012-02-20 Revised: 2012-03-13

Accepted: 2012-03-28 Published online: 2012-05-08

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is the result of autoimmune-mediated destruction and apoptosis of pancreatic β-cells and dysfunction of pancreatic α-cells to inappropriately secrete glucagons to aggravate hyperglycemia. Early induction of immune tolerance, promoting β-cell regeneration and inhibiting the secretion of glucagons by α-cells are therefore the key to the treatment of T1DM. In addition to drug therapy, mesenchymal stem cells (MSCs) are also used to treat T1DM, because they can secrete anti-inflammatory and immunomodulatory factors to induce immune tolerance, inhibit T cell proliferation, and repair damaged tissue; and secrete several cytokines and biologically active substances to promote β-cell proliferation

and differentiation. However, while pancreatic β-cells proliferate after MSC therapy, pancreatic α-cells also show different degrees of proliferation. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists can inhibit the secretion of glucagons by pancreatic α-cells, promote β-cell proliferation and regeneration, inhibit β-cell apoptosis, and induce stem cells to differentiate into insulin-producing cells. Thus, combined use of MSCs with GLP-1 or GLP-1R agonists has synergistic effects in protecting β-cells.

Key Words: Glucagon-like peptide 1; Mesenchymal stem cells; Type 1 Diabetes Mellitus

Wang YG, Yu JS. GLP-1 or GLP-1R agonists combined with mesenchymal stem cells protect islet β-cells in patients with type 1 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(13): 1118-1122

摘要

1型糖尿病(type 1 diabetes Mellitus, T1DM)由于自身免疫介导引起胰岛β细胞破坏、凋亡增加,同时α细胞功能失调,不恰当分泌胰高血糖素,进一步加重高血糖。因而,早期诱导免疫耐受,刺激β细胞再生,抑制α细胞分泌胰高血糖素,将是治疗T1DM关键。目前T1DM除药物治疗外,由于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能分泌抗炎和免疫调节因子,诱导免疫耐受,抑制T细胞的增殖,趋化并修复受损组织;同时分泌多种营养因子,促进β细胞增殖分化,从而治疗糖尿病。但MSCs治疗后胰岛β细胞增生的同时,α细胞也出现了不同程度的增生。胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)及受体激动剂能抑制α细胞分泌胰高血糖素,且有一定的促进胰岛β细胞增殖及再生,抑制β细胞凋亡,诱导干细胞向胰岛素分泌细胞分化的能力。两者联用,对胰岛β细胞保护方面具有协同作用。

关键词: 胰高血糖素样肽1; 间充质干细胞; 1型糖尿病

王颜刚, 于江苏. GLP-1及受体激动剂联合间充质干细胞对1型糖尿病胰岛β细胞的保护作用. 世界华人消化杂志 2012;

■同行评议者

洪天配, 教授, 北京大学第三医院内分泌科

20(13): 1118-1122

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1118.asp>

0 引言

1型糖尿病(type 1 diabetes Mellitus, T1DM)的发生率在全球逐步攀升, 其高致死、致残率对人类健康提出了严峻的考验. T1DM为T淋巴细胞介导的自身免疫性疾病^[1], 在遗传易感因素与环境因素相互作用下, 体内的免疫调节逐渐失衡, 以胰岛β细胞损害导致严重胰岛素分泌障碍为特点, 血糖持续升高为标志^[2]. 由于T1DM患者胰岛β细胞功能差, 血糖难以控制, 容易出现糖尿病微血管病变和酮症酸中毒等危重并发症. 目前治疗仍然以胰岛素为主, 虽能有效缓解糖尿病症状, 但需终生胰岛素替代. 因此, 恢复有功能的胰岛β细胞数量成为治疗糖尿病的一种方法.

T1DM自然病程中胰岛炎症使β细胞经历凋亡至坏死, 最终进展为糖尿病. 因此, 早期干预尤为重要. 早期人类β细胞增殖的代偿性增加发生在T1DM发展的早期阶段. Willcox等^[3]对10名近期发病的T1DM患者捐赠的胰岛素组织研究显示T1DM患者由于自身免疫攻击, 胰岛α和β细胞都出现了明显的增殖; 而此现象在病史较长的T1DM和2型糖尿病(type 2 diabetes Mellitus, T2DM)受试者中并不明显. 这一结果提示早期诱导免疫耐受, 促进胰岛β细胞再生、增殖, 抑制α细胞分泌胰高血糖素, 将是治疗T1DM的关键.

1 间充质干细胞治疗1型糖尿病

目前国内外研究人员已开始使用一些免疫调节剂如环孢霉素、Teplizumab、铝剂疫苗、胰岛B链疫苗、利妥昔单抗等来治疗T1DM, 虽然具有一定的疗效, 然而由于不良反应大、临床效果不明显, 只对部分患者起到了一定的延迟作用, 而且停药后自身免疫反应重新出现, 距离临床推广尚有很长的路要走^[4-8].

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是多潜能、自我更新细胞, 主要功能特征为具有免疫调节、自我更新及向中胚层器官组织分化的能力, 能分泌许多营养因子和免疫调节因子, 进入到受损的组织器官中, 修复各种组织^[9-12]. 目前, 已有报道MSCs治疗移植抗宿主病、克隆氏病、难治性红斑狼疮、自身免疫性脑脊髓炎^[13-16]. 鉴于MSCs在上述领域进展, MSCs治疗糖尿病也引起了全球广泛关注.

MSCs修复胰岛β细胞免疫损伤机制目前尚

未完全阐明. MSCs分泌抗炎和免疫调节因子, 诱导免疫耐受, 抑制T细胞的增殖和抗原递呈细胞的成熟, 下调Th1(T helper 1), 上调Th2(T helper 2)细胞因子的分泌, 促进调节性T细胞的增生, 并且能够向受损伤组织趋化, 在局部微环境的作用下, 向组织修复所需要的细胞的方向转化, 从而最大程度保护胰岛β细胞数量及质量^[17-22], 为T1DM终生治疗、防治并发症的发生奠定基础. Li等^[13]研究表明MSCs能增加CD4⁺T细胞的数量, 减少CD8⁺T细胞的数量, 从而使CD4⁺/CD8⁺比例增加. 通过RT-PCR分析IL-2、IL-4、IL-12、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)等细胞因子的变化, 可推测Th1细胞向Th2细胞转化. MSCs可通过增加调节性T细胞的数量, 提高CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺的水平来改善T1DM的症状^[23]. 此外, MSCs还能分泌多种细胞因子, 通过其营养作用促进β细胞增殖分化^[24]. MSCs能够分泌多种生物活性物质和生长因子, 如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-6、IL-10、TGF-β等, 在胰岛发育、β细胞存活、胰岛微循环和胰岛素分泌中也起重要作用^[25-27].

干细胞治疗糖尿病是一项近年新兴且有广泛应用前景的高新技术, 多家临床研究机构已经开展相关的临床研究工作^[28-31]. 巴西圣保罗大学的Voltarelli等^[32]研究发现, 自体造血干细胞移植联合大剂量免疫抑制剂, 可以在毒性可接受范围内治疗新诊断的T1DM患者. 接受治疗后, 绝大多数患者胰岛β细胞功能增强, 不依赖胰岛素的时间也延长. Haritha等于2007年对19例14-28岁的T1DM患者做脂肪组织来源MSCs的移植, 随访1年, 未出现移植后感染, 严重的免疫抑制等不良反应. 胰岛素的用量平均下降了30%-50%, HbA1c水平也显著下降, C肽水平明显上升, 这为干细胞治疗T1DM提供了临床证据. 目前国内外主要以自体MSCs治疗为主, 但骨髓MSCs只占有核细胞的0.001%-0.01%, 且取材困难、创伤大, 受患者年龄、体内代谢和免疫等因素影响, 临床中难以开展^[33-35]. 此外, Fiorina等^[36]研究显示自体MSCs治疗的NOD(non obese diabetes)鼠身上发现了软组织和内脏肿瘤, 而异体MSCs没有发现肿瘤. 提示异体MSCs被宿主免疫系统所监控, 以确保细胞增殖效应在可控制范围之内. 美国学者Joshua采用多种心随机双盲法等对53例急性心肌

■研究前沿

目前治疗仍然以胰岛素为主, 虽能有效缓解糖尿病症状, 但需终生胰岛素替代. 因此, 恢复有功能的胰岛β细胞数量成为治疗糖尿病的一种方法.

■相关报道

国内外已有干细胞、GLP-1及受体激动剂治疗1型糖尿病的相关报道,但尚无联合治疗的报道。

梗塞患者静脉输入异体骨髓MSCs,随访6 mo,结果显示异体MSCs不仅安全、可靠,而且明显改善心、肺功能。这些重要的数据为异体MSCs治疗T1DM提供了可能。

同骨髓MSCs相比,人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs)具有来源丰富、取材方便、易于获得,不存在伦理问题、体外基因稳定、易于扩增、免疫原性低、异体移植不需要配型等诸多优点,已广泛应用于治疗临床多种疾病^[37-39]。我院内分泌科前期对T1DM模型鼠(NOD鼠),在发病前及发病后1 wk内注入hUCMSCs,观察3 mo。结果显示,与对照组相比,干预组CD4⁺T以及CD4⁺/CD8⁺T细胞的比例均明显下降,IL-2、TNF- α 水平较对照组也明显下降,而IL-10则呈现相反的变化趋势。从而提示hUCMSCs可促进Th1细胞向Th2细胞转化。此外,我们的研究显示, hUCMSCs还可提高CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的数量,胰岛周围的淋巴细胞浸润明显减轻;且干预组血糖明显下降,胰岛素的用量也明显减少;但hUCMSCs治疗后,胰岛 β 细胞增殖的同时,胰岛 α 细胞也出现了增生。课题组进一步在STZ(streptozocin)制备的糖尿病模型中应用hUCMSCs干预,也取得同样结果,而hUCMSCs联合二肽酶(dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV)抑制剂西格列汀治疗组胰岛 β 细胞数量明显增多,血糖下降也优于单用hUCMSCs组。由此推测, T1DM发病初期除胰岛内 β 细胞凋亡、坏死外, α 细胞分泌胰高血糖素,进一步恶化了高血糖。

2 GLP-1及受体激动剂治疗1型糖尿病

GLP-1(glucagon-like peptide 1)是由末端空肠、回肠和结肠的L细胞分泌的一种多肽激素, GLP-1与其受体结合,依赖葡萄糖产生ATP(adenosine triphosphate)转化为cAMP(cyclic adenosine monophosphate)途径增加胰岛 β 细胞内Ca²⁺浓度,促进囊泡释放胰岛素;同时抑制胰高血糖素的分泌,减少肝脏葡萄糖输出。此外, GLP-1还能促进胰岛 β 细胞增殖,抑制胰岛 β 细胞凋亡,保存 β 细胞对血糖的敏感性,抑制胃肠道蠕动和胃液分泌,延迟胃排空等^[40-43]。体内GLP-1水平随年龄增加而下降,由于GLP-1在人体内半衰期短,可被DPP-IV快速降解而失去活性,其生物学效应受到很大限制。近年来,科学家们从毒蜥唾液中分离得到一种多肽类物质Exendin-4,他与GLP-1有53%的同源性, N端的同源性更是高达80%,是天然的GLP-1受体激动剂,含有39个氨基酸,在哺乳动

物体内具有与GLP-1完全相同的功能,且均属于 β 受体家族的G偶联蛋白。Exendin-4 N端的第2个氨基酸为甘氨酸,不会被血浆中的DPP-IV分解, C端比GLP-1多9个氨基酸,不易被肽链内切酶降解,血浆半衰期更长,目前已广泛用于T2DM治疗,但对T1DM治疗处于探索阶段。

由于T1DM患者体内GLP-1分泌显著降低;因此,补充外源性GLP-1或其受体激动剂尤显重要。研究表明^[44-49]肠促胰素如GLP-1及其受体激动剂如Exendin-4可以抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素,促进胰岛 β 细胞增生并分泌胰岛素。美国学者Ellis等^[50]对20例病程15-20年T1DM患者在胰岛素(每天0.83 U/kg)治疗前提下,采用双盲、交叉、随机对照方法,口服DPP-IV抑制剂(西格列汀)100 mg/d,观察2 mo,结果显示西格列汀能明显减低餐后血糖波动,平均血糖下降0.6 mmol/L, HbA1c下降0.27% \pm 0.11%,胰岛素使用剂量减少0.051/(kg·d)。Maki研究发现,连续4-8 wk向NOD小鼠体内注射GLP-1,可诱导 β 细胞再生,增强 β 细胞增殖,减少其凋亡。8 wk后仍可将近60%的小鼠血糖控制在正常范围内。此外,在Suarez-Pinzon等的研究中发现,机体内注入Exendin-4之后,有内分泌前体细胞的成年NOD小鼠的自身免疫性疾病会消除,使胰腺产生新的胰岛结构。Exendin-4可能是通过有效地消除自身免疫性效应T细胞,使自身内分泌前体细胞聚集成团,形成胰岛结构,以维持正常的血糖浓度。当Exendin-4在体内的浓度慢慢减退直至消失的时候,内分泌前体细胞团形成的胰岛结构也会再解散。鉴于Exendin-4尚不能完全使 β 细胞再生,且需多次皮下注射,价格昂贵,开发长效且更方便使用的药物剂型,是亟待解决的问题。

3 GLP-1及受体激动剂联合MSCs治疗1型糖尿病

GLP-1能通过多种细胞信号途径(如cAMP耦联的P38/SAPK2信号通路^[51])共同调节PDX-1(pancreatic-duodenal homeobox-1)基因的表达,促进胰岛素、生长抑素、葡萄糖激酶等胰腺细胞重要基因的表达,调控其特异基因表达,增强葡萄糖刺激性的胰岛素分泌,从而促进干细胞向胰岛素分泌细胞定向分化。目前GLP-1及其受体激动剂定向诱导干细胞分化为胰岛样细胞方面的研究取得了一些进展,诱导分化率和诱导后细胞胰岛素的分泌量相对较高,显示出其在干细胞定向分化及胰腺再生中的潜能和优越性^[52]。

鉴于以上研究,我们提出假设:在MSCs诱

导免疫耐受, 促进β细胞再生, 增加β细胞数量和质量的的基础上, 联合GLP-1或GLP-1受体激动剂以抑制胰岛α细胞分泌胰高血糖素, 进一步促进β细胞增殖与分化, 发挥两者的协同作用。目前二者联合应用的研究较少。2010年Sanz等^[53]在体外研究发现, 分离的hMSCs表达干细胞标记及mRNA和GLP-1受体蛋白。GLP-1能通过MEK和PKC信号通路减少hMSCs中PPAR γ 、C/EBP β 、AP2和LPL的表达, 促进未分化的hMSCs增生及细胞保护, 维持hMSC总量, 还能阻止其分化为脂肪形成, 减轻肥胖, 证实了二者联合治疗的可行性及有效性, 为以后体内研究提供了依据。

4 结论

T1DM的发病特点决定了早期诱导免疫耐受, 促进胰岛β细胞再生、增殖, 抑制α细胞分泌胰高血糖素分泌, 将是治疗T1DM的关键。MSCs和GLP-1及受体激动剂单独治疗T1DM方面的不足及联合治疗的互补性, 为其联合应用提供了可能。GLP-1基因治疗研究及MSCs的特性, 加上其易于提取、分离、纯化、扩增及可植入性等特点, 使之适合作为基因治疗的载体细胞。因而, 我们设想将Exendin-4作为目的基因, 通过基因转染技术, 将其转入MSCs, 然后注入体内, 从而发挥二者的协同作用, 既发挥MSCs诱导免疫耐受及分泌具有营养作用的细胞因子, 促进胰岛β细胞再生, 又发挥Exendin-4抑制α细胞分泌胰高血糖素的作用, 诱导其向胰岛细胞分化的能力, 从而为治疗初发T1DM提供新思路。

5 参考文献

- 1 Roep BO, De Vries RR. T-lymphocytes and the pathogenesis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 697-711
- 2 Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med* 2008; 75: 314-327
- 3 Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Evidence of increased islet cell proliferation in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 2020-2028
- 4 Jones D. Retuning the immune system: the future of type 1 diabetes therapy? *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 600-601
- 5 Parving HH, Tarnow L, Nielsen FS, Rossing P, Mandrup-Poulsen T, Osterby R, Nerup J. Cyclosporine nephrotoxicity in type 1 diabetic patients. A 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 1999; 22: 478-483
- 6 Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, Axelsson S, Chéramy M, Pihl M, Vaarala O, Forsander G, Ivarsson S, Johansson C, Lindh A, Nilsson NO, Aman J, Ortqvist E, Zerhouni P, Casas R. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1909-1920
- 7 Orban T, Farkas K, Jalahej H, Kis J, Treszl A, Falk B, Reijonen H, Wolfsdorf J, Ricker A, Matthews JB, Tcho N, Sayre P, Bianchini P. Autoantigen-specific regulatory T cells induced in patients with type 1 diabetes mellitus by insulin B-chain immunotherapy. *J Autoimmun* 2010; 34: 408-415
- 8 Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Marks JB, McGee PF, Moran AM, Raskin P, Rodriguez H, Schatz DA, Wherrett D, Wilson DM, Lachin JM, Skyler JS. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009; 361: 2143-2152
- 9 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147
- 10 Stewart MC, Stewart AA. Mesenchymal stem cells: characteristics, sources, and mechanisms of action. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2011; 27: 243-261
- 11 杨乃龙, 林鹏. 骨髓间充质干细胞的分化潜能及临床应用价值. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 475-477
- 12 李俊林, 李德华, 赵宝东, 王长辉, 王志云, 裴丹. 人脐带间充质干细胞体外向胰岛样细胞诱导分化及其治疗糖尿病效果. *中国组织工程研究与临床康复* 2009; 13: 2636-2640
- 13 Li H, Guo ZK, Li XS, Hou CM, Tang PH, Mao N. Functional and phenotypic alteration of intrasplenic lymphocytes affected by mesenchymal stem cells in a murine allosplenocyte transfusion model. *Cell Transplant* 2007; 16: 85-95
- 14 Tian Y, Deng YB, Huang YJ, Wang Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells decrease acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. *Immunol Invest* 2008; 37: 29-42
- 15 Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 213-221
- 16 Tyndall A, Houssiau FA. Mesenchymal stem cells in the treatment of autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1413-1414
- 17 Volarevic V, Al-Qahtani A, Arsenijevic N, Pajovic S, Lukic ML. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and IL-1Ra producing mesenchymal stem cells as modulators of diabetogenesis. *Autoimmunity* 2010; 43: 255-263
- 18 Li Y, Qu YH, Wu YF, Wang XP, Wei J, Huang WG, Zhou DH, Fang J, Huang K, Huang SL. Bone marrow mesenchymal stem cells reduce the antitumor activity of cytokine-induced killer/natural killer cells in K562 NOD/SCID mice. *Ann Hematol* 2011; 90: 873-885
- 19 Sa YL, Shen XM, Shi KQ, Tang H, Zhao RB, Lu J, Song JX, Yan XM. [Effects of human bone marrow mesenchymal stem cells on cytokines secretion from allogeneic dendritic cell activated cytokine-induced killer cells]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2010; 26: 988-991
- 20 Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, Roberts AI, Le AD, Shi S, Shao C, Shi Y. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol* 2010; 184: 2321-2328
- 21 Chen X, Armstrong MA, Li G. Mesenchymal stem cells in immunoregulation. *Immunol Cell Biol* 2006; 84: 413-421
- 22 Mabed M, Shahin M. Mesenchymal stem cell-based therapy for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Curr Stem Cell Res Ther* 2012; 7: 179-190

■创新盘点

本文在干细胞、GLP-1及受体激动剂治疗1型糖尿病的基础上, 提出了二者联合治疗的可行性, 为以后的研究提供了方向。

■同行评价

本文对干细胞联合GLP1及受体激动剂治疗1型糖尿病进行了较为系统的综述,具有一定的参考价值。

- 23 Wen Y, Ouyang J, Yang R, Chen J, Liu Y, Zhou X, Burt RK. Reversal of new-onset type 1 diabetes in mice by syngeneic bone marrow transplantation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 282-287
- 24 Xu YX, Chen L, Wang R, Hou WK, Lin P, Soto L, Sun Y, Dong QY. Mesenchymal stem cell therapy for diabetes through paracrine mechanisms. *Med Hypotheses* 2008; 71: 390-393
- 25 Sanvito F, Herrera PL, Huarte J, Nichols A, Montesano R, Orci L, Vassalli JD. TGF-beta 1 influences the relative development of the exocrine and endocrine pancreas in vitro. *Development* 1994; 120: 3451-3462
- 26 Otonkoski T, Cirulli V, Beattie M, Mally MI, Soto G, Rubin JS, Hayek A. A role for hepatocyte growth factor/scatter factor in fetal mesenchyme-induced pancreatic beta-cell growth. *Endocrinology* 1996; 137: 3131-3139
- 27 Ciceri F, Piemonti L. Bone marrow and pancreatic islets: an old story with new perspectives. *Cell Transplant* 2010; 19: 1511-1522
- 28 Godfrey KJ, Mathew B, Bulman JC, Shah O, Clement S, Gallicano GI. Stem cell-based treatments for Type 1 diabetes mellitus: bone marrow, embryonic, hepatic, pancreatic and induced pluripotent stem cells. *Diabet Med* 2012; 29: 14-23
- 29 Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, Li H, Zhang Y, Diao Y, Li Y, Chen Y, Sun X, Fisk MB, Skidgel R, Holterman M, Prabhakar B, Mazzone T. Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med* 2012; 10: 3
- 30 Feng K, Xu YW, Ye FG, Xiao L, Ma XH, Gao Y, Zhang X, Yao SZ, Shi BY. [Autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetic mellitus: a report of 16 cases]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2011; 91: 1966-1969
- 31 Ngoc PK, Phuc PV, Nhung TH, Thuy DT, Nguyet NT. Improving the efficacy of type 1 diabetes therapy by transplantation of immunisolated insulin-producing cells. *Hum Cell* 2011; 24: 86-95
- 32 Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, Coutinho M, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Foss MC, Squiers E, Burt RK. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297: 1568-1576
- 33 Wang L, Zhao S, Mao H, Zhou L, Wang ZJ, Wang HX. Autologous bone marrow stem cell transplantation for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3622-3628
- 34 张传仓, 朱为国, 封志纯. 自体骨髓干细胞移植治疗1型糖尿病的初步研究. *广东医学* 2004; 25: 1398-1399
- 35 胡丽敏, 李莉蓉, 朱大龙. 骨髓干细胞移植治疗1型糖尿病的理论与实践. *医学与哲学(临床决策论坛版)* 2009; 30: 22-24
- 36 Fiorina P, Jurewicz M, Augello A, Vergani A, Dada S, La Rosa S, Selig M, Godwin J, Law K, Placidi C, Smith RN, Capella C, Rodig S, Adra CN, Atkinson M, Sayegh MH, Abdi R. Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes. *J Immunol* 2009; 183: 993-1004
- 37 Ma L, Zhou Z, Zhang D, Yang S, Wang J, Xue F, Yang Y, Yang R. Immunosuppressive function of mesenchymal stem cells from human umbilical cord matrix in immune thrombocytopenia patients. *Thromb Haemost* 2012; 107. [Epub ahead of print]
- 38 Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120
- 39 Shi W, Nie D, Jin G, Chen W, Xia L, Wu X, Su X, Xu X, Ni L, Zhang X, Zhang X, Chen J. BDNF blended chitosan scaffolds for human umbilical cord MSC transplants in traumatic brain injury therapy. *Bio-materials* 2012; 33: 3119-3126
- 40 Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998; 47: 159-169
- 41 Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012; Jan 10. [Epub ahead of print]
- 42 Rajan S, Torres J, Thompson MS, Philipson LH. SUMO downregulates GLP-1-stimulated cAMP generation and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E714-E723
- 43 Monami M. Glucagon-like peptide-1 and diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 901954
- 44 Kielgast U, Asmar M, Madsbad S, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 on alpha- and beta-cell function in C-peptide-negative type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2492-2496
- 45 Tian L, Gao J, Hao J, Zhang Y, Yi H, O'Brien TD, Sorenson R, Luo J, Guo Z. Reversal of new-onset diabetes through modulating inflammation and stimulating beta-cell replication in nonobese diabetic mice by a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. *Endocrinology* 2010; 151: 3049-3060
- 46 于文龙, 高宏, 余霄龙, 王丽, 阎胜利, 王颜刚. 脐带间充质干细胞移植治疗初发1型糖尿病. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 4363-4366
- 47 张学峰, 张美荣, 胡建霞, 王丽, 张桂芝, 邵磊, 李晨刚, 高宏, 苗志敏, 王颜刚. 异种脐带间充质干细胞静脉应用的安全性. *中国组织工程研究与临床康复* 2010; 14: 5971-5975
- 48 孙晓晖, 王颜刚. 干细胞移植定向分化为胰岛 β 细胞治疗糖尿病. *中国组织工程研究与临床康复* 2009; 13: 165-171
- 49 Xu AJ, Zhu W, Tian F, Yan LH, Li T. Recombinant adenoviral expression of IL-10 protects beta cell from impairment induced by pro-inflammatory cytokine. *Mol Cell Biochem* 2010; 344: 163-171
- 50 Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med* 2011; 28: 1176-1181
- 51 Kwon G, Pappan KL, Marshall CA, Schaffer JE, McDaniel ML. cAMP Dose-dependently prevents palmitate-induced apoptosis by both protein kinase A- and cAMP-guanine nucleotide exchange factor-dependent pathways in beta-cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 8938-8945
- 52 闫磊, 慕晓玲. 胰高血糖素样肽1与干细胞定向分化. *中国生物工程杂志* 2007; 27: 115-119
- 53 Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, Barrio PA, Alvarez Mdel M, Blázquez E. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E634-E643

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静