

间充质干细胞联合胰岛移植治疗 I 型糖尿病的研究进展

崔君鹏, 张敏健, 刘宝林

崔君鹏, 张敏健, 刘宝林, 中国医科大学附属盛京医院普外六胆道血管外科 辽宁省沈阳市 110001

崔君鹏, 主要从事胆道血管外科方面的研究。

作者贡献分布: 刘宝林规划综述及试验方向; 论文由崔君鹏书写; 张敏健负责收集信息。

通讯作者: 刘宝林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院普外六胆道血管外科。18941651469@163.com

收稿日期: 2016-03-14

修回日期: 2016-04-07

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Research progress of mesenchymal stem cells combined with islet transplantation in treatment of type I diabetes mellitus

Jun-Peng Cui, Min-Jian Zhang, Bao-Lin Liu

Jun-Peng Cui, Min-Jian Zhang, Bao-Lin Liu, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Bao-Lin Liu, Professor, Chief Physician, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. 18941651469@163.com

Received: 2016-03-14

Revised: 2016-04-07

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

The most significant feature of type I diabetes is

β -cell loss, which results in a series of complications. While β -cell loss occurs, β -cells are ultimately damaged by macrophages and T cells in the presence of inflammatory mediators. Because of this characteristic, five kinds of antibodies are commonly used in clinical practice to diagnose and evaluate β -cell loss, including islet cell antibody, insulin antibody, GAD65, IA-2 and IA-2b. In addition to the HLA gene related factors, environmental factors, such as infection, diet and physiological and psychological factors, are suspected to be causes of this disease. At present, there are many treatments for type I diabetes, and the clinical goal is to control blood glucose, prevent further damage of β cells and control patients' own immune response. In 1992, the discovery of insulin, which converts the fatal diabetes into a chronic disease, to some extent, delayed the progression of microvascular complications; however, it is not able to delay the progression of the disease. β -cell transplantation is currently the only minimally invasive means for reasonable control of blood glucose control disease related complications. Although whole pancreas transplantation can achieve a promising effect to some extent, it is accompanied by high incidence and mortality, as well as lifelong mandatory immune suppression. Bone marrow mesenchymal stem cells transplantation, lipopolysaccharideon (LPS) bone marrow mesenchymal stem cell pretreatment and islet cell exendin-4 liquid preservation reduce warm ischemia time damage and provide new avenues for islet cell transplantation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

胰岛移植应用临床后, 受排斥反应的影响, 遭受移植成活率低, 远期异位凋亡等影响, 远期效果不佳。胰岛移植基础方面取得的进展与骨髓间充质干细胞与胰岛细胞共移植能够增加胰岛移植物的存活效率及作用。

同行评议者

安增梅, 副主任医师, 上海市第二人民医院内分泌科

■ 研发前沿

“共移植”新观念深入人心也取得了相当大的研究成果, 为胰岛移植早期血管形成及免疫抑制、缺血、缺氧等指明了解决途径。近期刘宝林等已经证实共移植血管再生优势, 下一步将研究共移植对免疫方面的影响, 还有胰岛异种来源的探索以及移植物保存液的研究。

Key Words: Islet transplantation; Type I diabetes mellitus; Immune mechanism

Cui JP, Zhang MJ, Liu BL. Research progress of mesenchymal stem cells combined with islet transplantation in treatment of type I diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2213-2218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2213>

摘要

I 型糖尿病最显著的特征是β细胞的减少缺失, 因此带来一系列的并发症, 越来越多的患者深受其害。β细胞作为自身免疫靶点, 最终在炎性介质的诱导下被巨噬细胞和T细胞所损害。由于这种特性, 临床上一般应用5类抗体即胰岛细胞抗体、胰岛素抗体、GAD65及IA-2和IA-2b来诊断及评价。除了HLA基因相关因素外, 环境因素例如感染及饮食和生理心理均为该病的可疑病因。目前I型糖尿病有多种治疗途径, 临床目标定位在控制血糖, 阻止β细胞的进一步损伤凋亡及控制自身免疫反应。1992年, 胰岛素的发现, 使得致命性的糖尿病变成慢性疾病, 在一定程度上延缓了微血管并发症的进展, 然而这并不能够延缓病情的进展。β细胞移植是目前唯一的一种能够合理自行调控血糖控制疾病相关并发症发展的微创手段。全胰腺移植虽然在某种程度上可以达到预期相当的效果, 然而他却伴随着更高的发病率及死亡率, 以及终身强制性的免疫抑制。骨髓间充质干细胞联合移植, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)对骨髓间充质干细胞预处理及胰岛细胞Exendin-4液体保存减轻热缺血时间损害等最新研究为胰岛细胞移植提供新的价值。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰岛移植; I 型糖尿病; 免疫机制

核心提示: 胰岛移植治疗 I 型糖尿病的优势不仅体现在血糖维持, 更能较胰岛素应用具有减少糖尿病微血管和周围神经病变的特点。有较胰腺移植创伤小, 排斥易于控制及操作简便, 近年来骨髓干细胞共移植增加移植物存活率, 减轻免疫排斥反应, 更能通过血管再生等促进移植物存活, 为此领域进一步发展增加新希望。

崔君鹏, 张敏健, 刘宝林. 间充质干细胞联合胰岛移植治疗 I 型糖尿病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2213-2218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2213>

0 引言

I 型糖尿病主要是由机体自身免疫系统介导的胰腺β细胞损害减少导致^[1]。1992年胰岛素的发现, 使得致命性的糖尿病变成慢性疾病, 在一定程度上延缓了微血管并发症的进展, 但却无法扭转疾病的最终结局。胰腺β细胞移植较胰腺移植具有简易、微创等优势^[2-5]。1999年Shapiro小组的成功实验将胰岛移植拖入新的高度^[6]。本文主要探讨胰岛移植过程中一些共移植植物对存活率的影响。我们查阅近几年有关文献对共移植植物及培养液对存活率的影响进行分析归纳。当前骨髓间充质干细胞联合移植, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)对骨髓间充质干细胞预处理及胰岛细胞Exendin-4液体保存减轻热缺血时间损害等最新研究为胰岛移植提供新的价值^[7]。共移植及器官保存液的理论发展为胰岛移植治疗 I 型糖尿病甚至其并发症的治疗提升到新的高度^[8-10]。

1 供体来源及维护

胰岛细胞的来源已经着眼于遗体捐赠者的胰腺, β细胞的体外繁殖, 以及干细胞的诱导转化增殖等, 具有更加丰富的来源供应途径。从猪体中获得的胰岛细胞已经成为一种人类组织替代品, 他们具有巨大的供体潜能、生理上与人类胰岛的相似性和转基因操作性与基因修饰的供体来源^[11-14]。猪胰岛素在糖尿病患者中应用的已经得到部分肯定^[15-18]。事实上, 从猪胰腺胰岛移植打开进行的异种胰岛移植的门, 遇到问题包括更强移植排斥及可能的猪内源性逆转录病毒感染等, 都限制了该领域的研究进展^[19-21]。当然, 新出现的基因编辑技术已经激活异种移植领域, 异种胰岛移植成为临床的现实和最近的研究有望推进的项目。目前已经有相关研究表明体质质量指数较高的患者可以获得较高质量的胰岛。当然, 不论何种移植, 宿主年龄、营养与手术者能力与移植效果息息相关。

器官从供体供血停止到冷灌注(冷保存)开始的这段时间及热缺血时间, 他与器官移植的后果息息相关。有研究^[22]表明, 热缺血时间超过30 min, 对大鼠胰岛分离纯化产生明显影响, 胰岛产量会减少, 可以导致自体移植胰岛的功能衰竭。因此, 关于移植器官保存液尤为重要, Exendin-4是从一种生物唾液腺中提取出来的

一种活性肽,他的作用机制为具有与胰高血糖素肽1相似药理作用及生物学特性。胰高血糖素样1是由小肠产生的一种激素,能够通过促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,延缓胃排空抑制食欲来行使其生物学作用。Exendin-4除了具有与胰高血糖素肽1促进胰岛 β 细胞增殖,控制其凋亡的途径外^[23,24],尚具有更长的半衰期促使其在临床上促进胰岛细胞移植方面发挥着巨大作用。目前,有实验证明,Exendin-4对不同热缺血时间心脏死亡供体大鼠胰岛具有保护作用,改善胰岛的存活与功能,尤其是在30 min以上的热缺血损伤时,这种保护作用更为显著,使其对胰岛移植缺血边缘供体预处理提供有效的方法。刘宝林等也正在进行胰岛移植器官预存液等领域的探索及制备。

2 胰岛的分离与纯化

将胰岛从胰腺外分泌腺体分离出来的胶原酶是移植成功的关键物^[25,26],LiberaseHI酶毒素低且纯度较高,是由胶原酶I及II混合而成的一种中性蛋白酶,无疑LiberaseHI酶作为胰岛分离的一个理想选择。然而根据目前最新研究,Liberase MTF C/T优于Liberase HI和胶原酶NB1/NP的消化功效和体外葡萄糖刺激的胰岛素分泌。此外,在非肥胖型糖尿病/重症联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠移植中,Liberase MTF C/T较Liberase HI和胶原酶NB1/NP,有较高的成功率。有研究表明用注射胶原酶的方法,在水浴池中孵育后消化胰腺,分离胰岛,采用不连续的重力梯度纯化方法纯化胰岛,可获得良好的功能和外形。

3 间充质细胞移植及免疫调节

1976年Friedenstein等首次在骨髓中分离出骨髓间充质干细胞,骨髓中的间充质干细胞是骨髓基质中非造血干细胞来源的细胞亚群,具有自我更新及分化的潜能^[27],在不同的诱导下可以分化为除造血细胞外的多种细胞。间充质干细胞广泛存在于胎盘、肝脏、骨骼肌等体内多种组织中,并非单一的细胞群,而是包含了多种干/祖细胞的混合细胞群。有最新间充质细胞通过一系列机制延缓糖尿病的动物及临床实验^[28]。根据国际有关组织对多潜能干细胞最新定义:在标准培养下黏附于塑料制品生长,表达CD105、CD73、CD90而不能表达CD45、CD34、CD14或者CD11b、CD79a或

者CD19及HLA-DR表面分子^[29]。间充质干细胞可通过多种途径来影响 β 细胞,有动物实验已得到证明^[28,30,31]。目前,因为骨髓间充质干细胞的易获得性及伦理要求低等条件,且最早对其进行联合移植研究,因此胰岛共移植间充质干细胞主要来源于骨髓。例如脐带血等来源干细胞在代谢性疾病移植方面的应用及作用,已存在最新相关实验研究^[32],且得到肯定结论。

移植后的血管重建在2 wk之内完成,而移植后约2-3 d,血管重建的密度减少及移植物的缺血、缺氧情况造成了胰岛细胞的凋亡和坏死^[33-37]。氧自由基对移植物的杀伤作用很是明显^[38-40]。因此,保证足够养分供应,防止缺血及缺血再损伤样作用显得尤为重要,而血管再生在移植过程中扮演着重要的一部分。间充质细胞促进胰岛移植血管再生,游离胰岛移植后血管再生和微循环重建是胰岛存活的前提^[41,42],刘宝林等已经在最新的动物实验中得到证明。骨髓间充质干细胞具有向损伤部位迁徙修复的特性,他通过分泌细胞因子,增生及转化来完成相应的损伤修复。新的血管的产生也依赖于骨髓干细胞前血管源性细胞因子的释放作用,移植物也是如此^[43]。实验研究^[44]表明干细胞具有分化为胰岛细胞的潜力,且具有较低的免疫原性及较强的免疫调节功能。有研究表明骨髓间充质干细胞可以产生一些细胞因子和生长因子,通过旁分泌机制来提高周围细胞的存活率。而且一些表皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子等胰岛细胞培养液塑造的微环境可以使骨髓间充质干细胞转化为nestin阳性细胞。且目前已经有实验证明转化为胰岛细胞的外源性间充质干细胞同时具有在肝脏及胰腺内定位存活及表达胰岛素的功能。骨髓间充质干细胞具有免疫调节的作用,这也是近几年发现在器官移植具有巨大潜力的方面,这方面的基础研究表明他能够抑制T细胞、 β 细胞,树突状细胞及一些自然杀伤细胞等。

目前,主要有3种方法来分离骨髓间充质干细胞:(1)密度梯度离心法;(2)贴壁筛选法;(3)细胞表面分子筛选法。而之前误差较大的细胞孔筛选法现如今已很少应用。Transwell细胞共培养技术在体外将间充质干细胞诱导分化为具有功能的胰岛样细胞。此种培养方式产生的胰岛样细胞不但能够分泌胰岛细胞,而且可以合成分泌其他多种营养因子,如胰高血糖

■创新盘点

本文综述性讲解胰岛移植供体来源及维护,胰岛的分离与纯化,间充质细胞移植及免疫调节等方面的一些基础与前沿性的进展内容,强调共移植目前取得的突破及成果,并有可能作为未来发展的趋势。

应用要点

应用胰岛素注射治疗 I 型糖尿病虽然对机体血糖调节起到很好的作用, 但胰岛移植更具有能控制血管神经并发症的优势, 其在临床应用已经取得较好的近期效果, 且临床应用方便易行, 近期效果确定。

素、葡萄糖转运分子-2及pdx-1等。其他的分离培养及共移植方法也正在探索试用阶段。

Edmonton方案改变了免疫抑制的传统思维, 消除激素等对β细胞的毒性作用, 目前靶向的治疗药物不良反应较小, 白介素-2受体抗体可以提供充分的免疫抑制^[45], 帮助胰岛移植成活。许多新的免疫抑制方案也在进一步研究之中, 比如补充异种移植, 为纳米技术提供了一个良好的模块解决糖尿病的问题检测和治疗的观点。

骨髓间充质干细胞对于移植后的胰岛具有明确的保护作用, 而治疗 I 型糖尿病过程中, 低氧环境使得骨髓间充质干细胞存活率较低。有实验表明, 低剂量的LPS预处理的间充质干细胞对胰岛细胞具有更强的保护作用, 显著提高胰岛的移植效率。低剂量的LPS对骨髓间充质干细胞的作用机制体现在: (1)LPS预处理的间充质干细胞分泌更多的细胞因子, 如VEGF, 在胰岛早期血管形成过程中至关重要, 保护胰岛内皮细胞数量, 保证移植物的成活; (2)LPS预处理的间充质干细胞通过调节B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)、*Bcl-2*相关x蛋白(*bcl-2* associated x protein, *Bax*)、核因子-κB(nuclear factor-κB, *NF-κB*)等癌基因和抑癌基因发挥作用。目前, 肾脏被膜下及门脉内移植作为胰岛移植的选择, 都具有较为相对缺氧的特性, LPS处理过的间充质干细胞具有分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子功能, 使其在抵抗缺氧状态中发挥着重要的作用。

4 结论

目前, 有足够的证据证明骨髓间充质干细胞与胰岛细胞共移植能够增加胰岛移植物的存活效率及作用。Exendin-4作为胰岛细胞保存液能够减少热缺血时间带来的损害, 尤其是当热缺血时间>30 min时, 这种保护效果更为显著。最新药物释放系统局部应用能降低外周血淋巴细胞量的百分比在血CD3、CD8 T淋巴细胞更长的时间比口服药物中的应用^[46]。预处理的间充质干细胞具有抵抗移植低氧带来的损害及加强共移植的正向推动作用。除此外, 尚有最新研究^[47,48]表明多种外源性因素对胰岛素β细胞的再生及生理作用产生影响。经过数年的发展, “共移植”新观念深入人心也取得了相当

大的研究成果, 为胰岛移植早期血管形成及免疫抑制, 缺血、缺氧等指明了解决途径。对于 I 型糖尿病患者难以控制血糖水平, 胰岛移植可能是一种有益的β细胞替代疗法, 以改善糖尿病患者的血糖控制和糖尿病并发症。然而, 目前仍需要进行大量的在体和离体试验, 以推动胰岛移植的发展, 为治疗 I 型糖尿病发挥更为重要的作用^[49-51]。

5 参考文献

- 1 Krishna CS, Srikanta S. Type 1 diabetes pathogenesis - Prevention? *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: S58-S63 [PMID: 25941654 DOI: 10.4103/2230-8210.155404]
- 2 Fazlalizadeh R, Moghadamyeghaneh Z, Demirjian AN, Imagawa DK, Foster CE, Lakey JR, Stamos MJ, Ichii H. Total pancreatectomy and islet autotransplantation: A decade nationwide analysis. *World J Transplant* 2016; 6: 233-238 [PMID: 27011922 DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.233]
- 3 Redfield RR, Rickels MR, Naji A, Odorico JS. Pancreas Transplantation in the Modern Era. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 145-166 [PMID: 26895686 DOI: 10.1016/j.gtc.2015.10.008]
- 4 Ziqiang X, Yunqiang H, Hongxing F, Jinjun W, Yong C. Islet transplantation restores the damage of glomerulus filtration membrane in a rat model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Pak Med Assoc* 2016; 66: 296-301 [PMID: 26968280]
- 5 Niclauss N, Meier R, Bédar B, Berishvili E, Berney T. Beta-Cell Replacement: Pancreas and Islet Cell Transplantation. *Endocr Dev* 2016; 31: 146-162 [PMID: 26824893 DOI: 10.1159/000439412]
- 6 Ricordi C, Strom TB. Clinical islet transplantation: advances and immunological challenges. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 259-268 [PMID: 15057784]
- 7 The Influence of Diabetes Mellitus on Proliferation and Osteoblastic Differentiation of MSCs. *Curr Stem Cell Res Ther* 2015 Oct 1. [Epub ahead of print] [PMID: 26423300]
- 8 Wszola M, Kwiatkowski A, Berman A, Górski Ł, Chmura A. [Islet transplantation as a treatment for complications of type I diabetes]. *Pol Merkuri Lekarski* 2013; 35: 127-132 [PMID: 24224447]
- 9 Lysy PA, Corritore E, Sokal EM. New Insights into Diabetes Cell Therapy. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 38 [PMID: 26983626 DOI: 10.1007/s11892-016-0729-3]
- 10 Pellegrini S, Cantarelli E, Sordi V, Nano R, Piemonti L. The state of the art of islet transplantation and cell therapy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26923700 DOI: 10.1007/s00592-016-0847-z]
- 11 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001; 292: 1389-1394 [PMID: 11326082 DOI: 10.1126/science.1058866]
- 12 Giannoukakis N, Trucco M. Gene therapy for type 1 diabetes. *Am J Ther* 2005; 12: 512-528 [PMID: 16280645 DOI: 10.1097/01.mjt.0000178774.39149.2d]
- 13 Cheng M. Erratum to: Islet Xeno/transplantation and the risk of contagion: local responses from

- Canada and Australia to an emerging global technoscience. *Life Sci Soc Policy* 2016; 12: 2 [PMID: 26886684 DOI: 10.1186/s40504-016-0035-5]
- 14 Hering BJ, Cozzi E, Spizzo T, Cowan PJ, Rayat GR, Cooper DK, Denner J. First update of the International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes-Executive summary. *Xenotransplantation* 2016; 23: 3-13 [PMID: 26940725 DOI: 10.1111/xen.12231]
- 15 Otonkoski T. New tools for experimental diabetes research: Cellular reprogramming and genome editing. *Ups J Med Sci* 2016; 1-5 [PMID: 27007444 DOI: 10.3109/03009734.2016.1149529]
- 16 Matsumoto S, Tomiya M, Sawamoto O. Current status and future of clinical islet xenotransplantation. *J Diabetes* 2016 Mar 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26987992 DOI: 10.1111/1753-0407.12395]
- 17 Lee W, Hara H, Ezzelarab MB, Iwase H, Bottino R, Long C, Ramsoondar J, Ayares D, Cooper DK. Initial in vitro studies on tissues and cells from GTKO/CD46/NeuGcKO pigs. *Xenotransplantation* 2016; 23: 137-150 [PMID: 26988899 DOI: 10.1111/xen.12229]
- 18 Bottino R, Trucco M. Use of genetically-engineered pig donors in islet transplantation. *World J Transplant* 2015; 5: 243-250 [PMID: 26722651 DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.243]
- 19 Forbes S, Oram RA, Smith A, Lam A, Olateju T, Imes S, Malcolm AJ, Shapiro AM, Senior PA. Validation Of The BETA-2 Score: An Improved Tool To Estimate Beta-cell Function After Clinical Islet Transplantation Utilizing A Single Fasting Blood Sample. *Am J Transplant* 2016 Mar 28. [Epub ahead of print] [PMID: 27017888 DOI: 10.1111/ajt.13807]
- 20 Cooper DK, Ezzelarab MB, Hara H, Iwase H, Lee W, Wijkstrom M, Bottino R. The pathobiology of pig-to-primate xenotransplantation: a historical review. *Xenotransplantation* 2016; 23: 83-105 [PMID: 26813438 DOI: 10.1111/xen.12219]
- 21 Hassan S, Bhat A, Bhonde RR, Lone MA. Fighting Diabetes: Lessons from Xenotransplantation and Nanomedicine. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 1494-1505 [PMID: 26675229 DOI: 10.2174/1381612822666151210123342]
- 22 Wakai A. Effect of adenosine on ischaemia-reperfusion injury associated with rat pancreas transplantation. *Br J Surg* 2002; 89: 494; author reply 494 [PMID: 11952608 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.208813.x]
- 23 Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 471-478 [PMID: 12409292 DOI: 10.1074/jbc.M209423200]
- 24 Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Kurima K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M. Islet Culture/Preservation Before Islet Transplantation. *Cell Med* 2015; 8: 25-29 [PMID: 26858905 DOI: 10.3727/215517915X689047]
- 25 Kin T, Zhai X, Murdoch TB, Salam A, Shapiro AM, Lakey JR. Enhancing the success of human islet isolation through optimization and characterization of pancreas dissociation enzyme. *Am J Transplant* 2007; 7: 1233-1241 [PMID: 17359501 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01760.x]
- 26 Pang X, Xue W, Feng X, Tian X, Teng Y, Ding X, Pan X, Guo Q, He X. Experimental studies on islets isolation, purification and function in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20932-20938 [PMID: 26885021]
- 27 Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8407-8411 [PMID: 12815096 DOI: 10.1073/pnas.1432929100]
- 28 Li L, Li F, Gao F, Yang Y, Liu Y, Guo P, Li Y. Transplantation of mesenchymal stem cells improves type 1 diabetes mellitus. *Cell Tissue Res* 2016; 364: 345-355 [PMID: 26650464 DOI: 10.1007/s00441-015-2330-5]
- 29 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8: 315-317 [PMID: 16923606 DOI: 10.1080/14653240600855905]
- 30 Katuchova J, Tothova T, Farkasova Iannaccone S, Toporcer T, Harvanova D, Hildebrand T, Kilik R, Bacenkova D, Frohlichova L, Rosocha J, Bobrov N, Radonak J. Impact of different pancreatic microenvironments on improvement in hyperglycemia and insulin deficiency in diabetic rats after transplantation of allogeneic mesenchymal stromal cells. *J Surg Res* 2012; 178: 188-195 [PMID: 22480834 DOI: 10.1016/j.jss.2012.02.028]
- 31 Rekitke NE, Ang M, Rawat D, Khatri R, Linn T. Regenerative Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus: From Pancreatic Islet Transplantation to Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 3764681 [PMID: 27047547]
- 32 Pan XH, Zhu L, Yao X, Liu JF, Li ZA, Yang JY, Pang RQ, Ruan GP. Development of a tree shrew metabolic syndrome model and use of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation for treatment. *Cytotechnology* 2016 Mar 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27000263 DOI: 10.1007/s10616-016-9966-1]
- 33 Menger MD, Yamauchi J, Vollmar B. Revascularization and microcirculation of freely grafted islets of Langerhans. *World J Surg* 2001; 25: 509-515 [PMID: 11344405 DOI: 10.1007/s002680020345]
- 34 Montazeri L, Hojjati-Emami S, Bonakdar S, Tahamtani Y, Hajizadeh-Saffar E, Noori-Keshkar M, Najar-Asl M, Ashtiani MK, Baharvand H. Improvement of islet engrafts by enhanced angiogenesis and microparticle-mediated oxygenation. *Biomaterials* 2016; 89: 157-165 [PMID: 26970510 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.043]
- 35 Campbell LH, Taylor MJ, Brockbank KG. Survey of Apoptosis After Hypothermic Storage of a Pancreatic β -Cell Line. *Biopreserv Biobank* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26937946]
- 36 Yin N, Han Y, Xu H, Gao Y, Yi T, Yao J, Dong

■名词解释

血管源性生长因子: 体内多种细胞分泌可促进血管再生的一种细胞因子, 在炎症创伤修复等条件下表达增多;
树突状细胞: 机体免疫系统起同巨噬细胞作用的抗原呈递及修饰参与免疫反应的一种固有细胞。

同行评价

本文学术价值佳, 团队在胰岛移植基础领域有所突破建树, 科研思维前沿, 与临床贴合紧密.

- L, Cheng D, Chen Z. VEGF-conjugated alginate hydrogel prompt angiogenesis and improve pancreatic islet engraftment and function in type 1 diabetes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 59: 958-964 [PMID: 26652453 DOI: 10.1016/j.msec.2015.11.009]
- 37 Rodriguez-Brotons A, Bietiger W, Peronet C, Magisson J, Sookhareea C, Langlois A, Mura C, Jeandidier N, Pinget M, Sigrist S, Maillard E. Impact of Pancreatic Rat Islet Density on Cell Survival during Hypoxia. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 3615286 [PMID: 26824040 DOI: 10.1155/2016/3615286]
- 38 Tang K, Xiao X, Liu D, Shen Y, Chen Y, Wang Y, Li B, Yu F, Ma D, Yan J, Liang H, Yang D, Weng J. Autografting of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates streptozotocin-induced diabetes in miniature pigs: real-time tracing with MRI in vivo. *Int J Mol Med* 2014; 33: 1469-1476 [PMID: 24714958 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1729]
- 39 Xiao X, Fischbach S, Song Z, Gaffar I, Zimmerman R, Wiersch J, Prasad K, Shiota C, Guo P, Ramachandran S, Witkowski P, Gittes GK. Transient Suppression of TGF β Receptor Signaling Facilitates Human Islet Transplantation. *Endocrinology* 2016; 157: 1348-1356 [PMID: 26872091 DOI: 10.1210/en.2015-1986]
- 40 Komatsu H, Kang D, Medrano L, Barriga A, Mendez D, Rawson J, Omori K, Ferreri K, Tai YC, Kandeel F, Mullen Y. Isolated human islets require hyperoxia to maintain islet mass, metabolism, and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 534-538 [PMID: 26801563 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.110]
- 41 Cao XK, Li R, Sun W, Ge Y, Liu BL. Co-combination of islets with bone marrow mesenchymal stem cells promotes angiogenesis. *Biomed Pharmacother* 2016; 78: 156-164 [PMID: 26898437 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.01.007]
- 42 Langlois A, Mura C, Bietiger W, Seyfritz E, Dollinger C, Peronet C, Maillard E, Pinget M, Jeandidier N, Sigrist S. In Vitro and In Vivo Investigation of the Angiogenic Effects of Liraglutide during Islet Transplantation. *PLoS One* 2016; 11: e0147068 [PMID: 26974949 DOI: 10.1371/journal.pone.0147068]
- 43 Xu YX, Chen L, Wang R, Hou WK, Lin P, Sun L, Sun Y, Dong QY. Mesenchymal stem cell therapy for diabetes through paracrine mechanisms. *Med Hypotheses* 2008; 71: 390-393 [PMID: 18538944 DOI: 10.1016/j.mehy.2008.03.046]
- 44 Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, LaPlante JM, Hatch HM, Petersen BE. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. *Lab Invest* 2004; 84: 607-617 [PMID: 15034596 DOI: 10.1038/labinvest.3700074]
- 45 Berney T, Secchi A. Rapamycin in islet transplantation: friend or foe? *Transpl Int* 2009; 22: 153-161 [PMID: 18713146 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00743.x]
- 46 Lu B, Gao Q, Liu R, Ren M, Wu Y, Jiang Z, Zhou Y. Effect of a new drug releasing system on microencapsulated islet transplantation. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 12390-12399 [PMID: 26722425]
- 47 Dave S. Extrinsic factors promoting insulin producing cell-differentiation and insulin expression enhancement-hope for diabetics. *Curr Stem Cell Res Ther* 2013; 8: 471-483 [PMID: 23957934 DOI: 10.2174/1574888X113089990056]
- 48 Del Toro-Arreola A, Robles-Murillo AK, Daneri-Navarro A, Rivas-Carrillo JD. The role of endothelial cells on islet function and revascularization after islet transplantation. *Organogenesis* 2016; 1-5 [PMID: 27002241]
- 49 Health Quality Ontario. Pancreas Islet Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Clinical Evidence Review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15: 1-84 [PMID: 26644812]
- 50 Farney AC, Sutherland DE, Opara EC. Evolution of Islet Transplantation for the Last 30 Years. *Pancreas* 2016; 45: 8-20 [PMID: 26658037 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000391]
- 51 Anazawa T, Okajima H, Uemoto S. [Pancreatic islet transplantation]. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 2117-2122 [PMID: 26666162]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

