

· 综述 ·

骨髓间质干细胞在胰腺疾病和糖尿病治疗中的应用

姬坤祥, 孙儒雅, 孙鹏, 徐玉清*

(哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科, 哈尔滨 150001)

【摘要】 胰腺疾病的发病率正在逐年增加, 治疗以控制症状为主, 但恢复胰腺细胞功能的研究进展缓慢。骨髓间质干细胞(BMSCs)是存在于骨髓中的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的干细胞群, 具有特殊的生物学特性和肿瘤趋向性。它在治疗胰腺疾病和糖尿病方面的体内外研究成果显著, 为干细胞治疗应用于胰腺疾病和糖尿病的临床治疗奠定了理论和实践基础, 为此本文综述了 BMSCs 在此方面的研究进展。

【关键词】 间质干细胞; 胰腺肿瘤; 胰腺炎; 糖尿病

【中国分类号】 R576

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.089

Application of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of pancreatic diseases and diabetic mellitus

JI Kun-Xiang, SUN Ru-Ya, SUN Peng, XU Yu-Qing*

(Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 The incidence of pancreatic disease is increasing year by year. Current treatments for these diseases are mainly control of symptoms, but there were not enough studies on pancreatic function recovery. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are a group of stem cells with high self-renewal capacity and multipotent stromal cells that can differentiate into a variety of cell types in bone marrow. The cells have special biological characteristics and tumor tropism. Great achievements have been obtained *in vitro* and *in vivo* for pancreatic diseases and diabetes mellitus, and these studies provide a theoretical and practical basis for the application of stem cell therapy. In the article, we reviewed the research progress of BMSCs in this field.

【Key words】 mesenchymal stem cells; pancreatic cancer; pancreatitis; diabetes mellitus

Corresponding author: XU Yu-Qing, E-mail: xyqingx@126.com

细胞治疗是近年发展迅速的一种治疗方法, 它在一些传统治疗难以达到理想效果的领域, 如治疗恶性肿瘤^[1]、逆转心脏重构^[2]和神经组织^[3]方面, 展现出了特有优势。在细胞治疗中干细胞的应用很广, 它是一类具有自我更新和多项分化增殖能力的原始细胞, 能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞, 既具有生理性的更新能力, 又对损伤与疾病导致的组织有修复功能^[4,5], 研究表明, 骨髓间质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在胰腺疾病治疗方面成果显著^[6,7]。

1 BMSCs 治疗胰腺恶性肿瘤

胰腺癌是一种恶性程度很高、诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤, 约 90% 为起源于腺管上皮的导管腺癌, 其发病率和死亡率近年明显上升。目

前 BMSCs 在晚期胰腺肿瘤的应用中已取得一定成果, Kaczorowski 等^[8]将致瘤腺病毒转染的 BMSCs 与胰腺肿瘤细胞共培养, 发现 BMSCs 可迁移到导管腺癌细胞中而不影响其归巢能力, 表明 BMSCs 可作为胰腺癌靶向治疗的载体。Błogowski 等^[9]还发现胰腺癌患者较健康人群高表达白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-10、IL-23 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 且细胞因子高表达与 BMSCs 密切相关。

2 BMSCs 治疗胰腺炎

胰腺炎是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病, 胰腺有水肿、充血、出血及坏死等。BMSCs 在治疗胰腺炎尤其是重症胰腺炎及控制其并发症方面有显著疗效。

2.1 BMSCs通过抑制炎症因子释放治疗慢性胰腺炎

慢性胰腺炎是以胰腺慢性炎症损伤及纤维化为主要病理特征的慢性进展性疾病, BMSCs可能具有潜在治疗价值,但目前研究尚不多见。刘传江等^[10]通过观察 BMSCs对慢性胰腺炎大鼠炎症因子水平的影响,发现同种异体 BMSCs移植可降低促炎症因子水平,提高抗炎因子浓度,有助于减轻慢性胰腺炎的炎症反应,减缓甚至阻止其发展。刘红斌等^[11]通过研究发现, BMSCs对大鼠慢性胰腺炎的胰腺损伤有显著修复作用,除抑制炎症因子释放外,其机制可能和抑制结缔组织生长因子、转化生长因子- β 产生、抑制炎症反应、减少胶原增生有关。

2.2 BMSCs治疗重症急性胰腺炎

急性胰腺炎是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应。大鼠研究结果已得出 BMSCs移植对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)急性炎症反应的修复机制,移植的 BMSCs不但能改善大鼠预后,而且在治疗 SAP的同时还具有归巢、迁移以及种植能力^[12]。Jung等^[13]观察到患 SAP的小鼠移植 BMSCs后血清淀粉酶和脂肪酶水平降低,腺泡细胞坏死、胰腺水肿和炎症浸润得到改善。此项研究证明 BMSCs作为治疗 SAP的有效药物,能有效减轻胰腺炎的损伤。

2.3 BMSCs治疗胰腺炎并发症

SAP常导致严重的全身并发症,尤其是既往共存疾病的恶化,如冠心病和肺部疾病的发生。BMSCs在治疗 SAP全身并发症尤其是肺部并发症方面存在极大潜力^[14]。陈进玲等^[15]通过实验证明, BMSCs可通过修复胰腺和肺组织及减轻炎症反应来治疗损伤。

3 BMSCs治疗糖尿病

糖尿病是以血糖升高为特征的代谢性疾病,严重危害身体健康,胰岛素的分泌细胞主要是胰岛细胞,目前研究主要集中于诱导 BMSCs分化成胰岛细胞。

3.1 BMSCs分化为胰岛细胞治疗糖尿病

Marappagounder等^[16]发现 BMSCs要优于从皮下脂肪组织分离的间质干细胞,在治疗糖尿病方面效果更优。李艳华等^[17]在体外将人类 BMSCs成功诱导分化为胰岛样细胞团,经过 RT-PCR检测,该胰岛细胞团可表达胰岛素启动子因子-1(insulin promoter factor-1, IPF-1)、胰岛素和神经元素 3

(neurogenin 3, Ngn3)。而后 Moriscot等^[18]发现,人 BMSCs中的角蛋白 18 和 19 可增强胰岛素分泌,并且能够低水平表达 NK6 同源框蛋白 1(NK6 homeobox protein 1, NKX6-1),只是缺乏向 B 细胞分化的其他转录因子。

3.2 体内 BMSCs移植治疗 1 型和 2 型糖尿病

1 型糖尿病是 B 细胞功能受损的结果,这一过程为自身免疫反应,恢复自身免疫耐受功能可能会保护 B 细胞的功能。大量数据表明,针对严重的自身免疫反应, BMSCs移植可取得理想效果^[19]。研究人员将自体 BMSCs移植于 1 型糖尿病患者,移植后 B 细胞的保护功能明显改善^[20]。不过研究人员在试验中发现,这一治疗可能增加严重并发症的风险。因此,对于年轻的 1 型糖尿病患者,这一方法仍存在争议。2 型糖尿病的病因包括代谢紊乱、胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能障碍,其中胰岛 B 细胞功能障碍是主要因素。一项临床试验对 10 例受试者进行了自体 BMSCs移植^[21],未出现严重不良反应。这些受试者均采用三联口服降糖药和胰岛素 $[\geq 0.7 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$,治疗时间 ≥ 1 年,但患者口服药物没有明显效果。移植 BMSCs后,7 例受试者在 48 d 内胰岛素用量减少。3 例受试者在一段时间内停用胰岛素。此外,有 3 例糖化血红蛋白水平降低超过 7%,空腹 C 肽水平升高。

3.3 BMSCs治疗糖尿病并发症

周虹等^[22]发现 BMSCs体外扩增培养后移植入大鼠体内,能趋化到受损肾脏。移植后大鼠血糖、肌酐清除率和肾脏肥大指数均降低,证实这一方法可暂时改善糖尿病肾病。小鼠模型研究表明 BMSCs可促进血运重建并迁移到损坏的视网膜,可用于治疗缺血性视网膜病变如糖尿病性视网膜病变^[23]。另外, BMSCs可参与组织修复过程,促进伤口愈合。研究发现 BMSCs可促进糖尿病大鼠筋膜创面愈合,伤口部位经 BMSCs治疗后,创面的伤口断裂强度(wound breaking strength, WBS)增加,同时伤口附近 IV 型胶原蛋白水平显著增加,表皮生长因子、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子的表达亦增加^[24]。且国内外大量动物实验表明体外扩增自体 BMSCs移植用于治疗糖尿病足有良好效果^[25]。

综上所述, BMSCs在胰腺疾病治疗方面取得了巨大进步,已形成了 BMSCs统一提取、纯化和保存方法,而 BMSCs体内移植后细胞定向迁徙至受损部位的调节机制亦已被证实,为疾病的治疗提供了新机遇。但干细胞治疗的主要瓶颈在于其安全性,除了细胞治疗的安全性之外,细胞产品的监管与处理

亦可能存在潜在问题,临床应用中仍需建立严格的产品标准,并配备专门的安全审核人员。未来干细胞可能大规模应用于胰腺疾病的治疗实践中,但临床医师仍需谨慎应用。

【参考文献】

- [1] Gazdic M, Simovic Markovic B, Jovicic N, *et al.* Mesenchymal stem cells promote metastasis of lung cancer cells by downregulating systemic antitumor immune response [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 6294717. DOI: 10.1155/2017/6294717.
- [2] 李慧萍, 曹帅, 王恩阳, 等. 骨髓间充质干细胞及 *Klotho* 基因移植对慢性缺氧大鼠心脏重构的影响 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(8): 609 – 614. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.143.
Li HP, Cao S, Wang EY, *et al.* Effects of bone marrow mesenchymal stem cells and *Klotho* gene transplantation on cardiac remodeling in chronic hypoxic rats [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2017, 16(8): 609 – 614. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.143.
- [3] Behnan J, Stangeland B, Langella T, *et al.* Identification and characterization of a new source of adult human neural progenitors [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2991. DOI: 10.1038/cddis.2017.368.
- [4] Zhou HX, Liu ZG, Liu XJ, *et al.* Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation combined with hyperbaric oxygen treatment for repair of traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(1): 107 – 113. DOI: 10.4103/1673-5374.175054.
- [5] Li X, Yuan Z, Wei X, *et al.* Application potential of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) based tissue-engineering for spinal cord defect repair in rat fetuses with spina bifida aperta [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27(4): 77. DOI: 10.1007/s10856-016-5684-7.
- [6] Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, *et al.* Effect of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell transplantation in rats with acute and chronic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2016, 45(5): 707 – 713. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000541.
- [7] Lu F, Wang F, Chen Z, *et al.* Effect of mesenchymal stem cells on small intestinal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 12. DOI: 10.1186/s13287-017-0471-z.
- [8] Kaczorowski A, Hammer K, Liu L, *et al.* Delivery of improved oncolytic adenoviruses by mesenchymal stromal cells for elimination of tumorigenic pancreatic cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9046 – 9059. DOI: 10.18632/oncotarget.7031.
- [9] Błogowski W, Deskur A, Budkowska M, *et al.* Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97613. DOI: 10.1371/journal.pone.0097613.
- [10] 刘传江, 秦涛, 刘健康, 等. 骨髓间充质干细胞对大鼠慢性胰腺炎炎症因子的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(9): 1506 – 1508. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2011.09.039.
Liu CJ, Qin T, Liu JK, *et al.* Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on inflammatory factors of rats with chronic pancreatitis [J]. *Chin J Exp Surg*, 2011, 28(9): 1506 – 1508. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2011.09.039.
- [11] 刘洪斌, 杨静, 李东华, 等. 骨髓间充质干细胞移植修复大鼠慢性胰腺损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2010, 14(23): 4257 – 4261. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.23.018.
Liu HB, Yang J, Li DH, *et al.* Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells for repair of chronic pancreatic injury in rats [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2010, 14(23): 4257 – 4261. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.23.018.
- [12] Zhao H, He Z, Huang D, *et al.* Infusion of bone marrow mesenchymal stem cells attenuates experimental severe acute pancreatitis in rats [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7174319. DOI: 10.1155/2016/7174319.
- [13] Jung KH, Yi T, Son MK, *et al.* Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(5): 742 – 751. DOI: 10.1007/s12272-014-0465-7.
- [14] Papazova DA, Oosterhuis NR, Gremmels H, *et al.* Cell-based therapies for experimental chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(3): 281 – 293. DOI: 10.1242/dmm.017699.
- [15] 陈进玲, 陈艳霞, 张志勇. 骨髓间充质干细胞移植治疗重症急性胰腺炎肺损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(45): 6774 – 6781. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.45.013.
Chen JL, Chen YX, Zhang ZY. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of severe acute pancreatitis-associated lung injury [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2016, 20(45): 6774 – 6781. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.45.013.
- [16] Marappagounder D, Somasundaram I, Dorairaj S, *et al.* Differentiation of mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and subcutaneous adipose tissue into pancreatic islet-like clusters *in vitro* [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2013, 18(1): 75 – 88. DOI: 10.2478/s11658-012-0040-5.
- [17] 李艳华, 白慈贤, 谢超, 等. 成人骨髓间充质干细胞体外定向诱导分化为胰岛样细胞团的研究 [J]. *自然科学进展*, 2003, 13(6): 593 – 597. DOI: 10.3321/j.issn:1002-008X.2003.06.006.
Li YH, Bai CX, Xie C, *et al.* Differentiation of adult bone marrow mesenchymal stem cells into islet like cell clusters *in vitro* [J]. *Prog Nat Sci*, 2003, 13(6): 593 – 597. DOI: 10.3321/j.issn:1002-008X.2003.06.006.
- [18] Moriscot C, de Fraipont F, Richard MJ, *et al.* Human bone marrow mesenchymal stem cells can express insulin and key transcription factors of the endocrine pancreas developmental pathway upon genetic and/or microenvironmental manipulation *in vitro* [J]. *Stem Cells*, 2005, 23(4): 594 – 603. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0123.
- [19] Martino G, Franklin RJ, Baron Van Evercooren A, *et al.* Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(5): 247 – 255. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.35.
- [20] Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, *et al.* C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1

- diabetes mellitus [J]. JAMA, 2009, 301 (15): 1573 - 1579. DOI: 10.1001/jama.2009.470.
- [21] 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. DOI: 10.1089/scd.2009.0164.
- [22] 周虹, 高赞, 田浩明. 骨髓间充质干细胞治疗大鼠糖尿病肾病初探 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2009, 40 (6): 1024 - 1028. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2009.06.013.
Zhou H, Gao Y, Tian HM. Bone marrow mesenchymal stem cell therapy on diabetic nephropathy in rats [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2009, 40 (6): 1024 - 1028. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2009.06.013.
- [23] Chang LK. Stem Cell Biology and Regenerative Medicine in Ophthalmology [M]. New York: Springer, 2013: 99 - 105.
- [24] Li M, Ikehara S. Bone marrow stem cell as a potential treatment for diabetes [J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 329596. DOI: 10.1155/2013/329596.
- [25] 高延明, 张路. 骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病足过程中血管内皮生长因子的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(40): 7169 - 7174. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2013.40.023.
Gao YM, Zhang L. Expression of vascular endothelial growth factor in the treatment of diabetic foot using bone marrow mesenchymal stem cell transplantation [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2013, 17(40): 7169 - 7174. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2013.40.023.
- (编辑: 王彩霞)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论 (Clinicopathological Conference, CPC) 是临床实践中的一个重要环节, 是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式, 尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果, 一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案, 使患者受益, 另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路, 提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论, 往往是教科书上找不到的活教材, 也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目, 深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结, 旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中, 我们根据广大读者和作者的建议, 对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1) 作者在文题下署名 (而非仅在文末注明由何人整理), 作者拥有本文的著作权。(2) 文章正文为中文, 正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。(3) 所选病例可以是疑难、罕见病例, 也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例, 亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010 - 66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn