

· 论著 · 罕见病研究 ·

人脐带充质干细胞治疗2型糖尿病的一例报告并文献复习

黄才浩 张 帆*

安徽医科大学第五临床医学院(安徽 合肥 230032)

【摘要】目的 评估静脉输注人脐带间充质干细胞治疗2型糖尿病的有效性和安全性。**方法** 回顾性研究了1例确诊为2型糖尿病患者。在该研究对象的糖化血红蛋白仍旧不达标的基础上静脉输注人脐带间充质干细胞3次,并随访12周。在随访阶段通过血糖、胰岛功能情况及降糖方案的调整来评估治疗效果。记录随访期间的不良事件及肝肾功能及肿瘤等进行安全性评估。**结果** (1)在随访过程中,患者4、12周糖化血红蛋白均控制达标;(2)患者空腹血糖持续下降。餐后2小时血糖均小于基线水平,实现了减药;(3)一定程度上恢复了胰岛功能,改善了胰岛素抵抗;(4)患者随访12周内未见不良反应。**结论** 本病例研究表明,hUC-MSCs可能为治疗T2DM提供新的途径。

【关键词】人脐带充质干细胞;2型糖尿病;病例报告

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.7.002

A Case Report of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

HUANG Cai-hao, ZHANG Fan*

The Fifth Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of intravenous infusion of hUC-MSCs for the treatment of T2DM. **Methods** A retrospective study was conducted on one diagnosed T2DM patient. Three intravenous infusions of hUC-MSCs were administered to the patient, who had not achieved the target level of glycated hemoglobin. The patient was followed up for 12 weeks, and the treatment effectiveness was evaluated through adjustments in blood sugar levels, pancreatic function, and hypoglycemic regimens. Adverse events during the follow-up period, as well as liver and kidney function and tumor development, were recorded for safety evaluation. **Results** (1) During the follow-up period, the patient achieved target control of glycated hemoglobin at 4 weeks and 12 weeks. (2) Fasting blood sugar levels continued to decrease, and postprandial blood sugar levels were lower than baseline levels, leading to a reduction in medication. (3) Pancreatic function partially recovered, and insulin resistance improved. (4) No adverse reactions were observed in the patient during the 12-week follow-up. **Conclusion** This case study suggests that hUC-MSCs may offer a new approach for the treatment of T2DM.

Keywords: Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells; Type 2 Diabetes Mellitus; Case Report

据流行病学统计报告,目前全世界20至79岁患糖尿病的人数达到了4.15亿,患病率为8.8%^[1],如此一来,至2030年糖尿病人数将超过3.6亿^[2]。在疾病的进展过程中,机体通过增加胰岛素的分泌量来应对胰岛素抵抗,然而,随着时间推移,人们的胰岛功能逐渐减弱,最终导致2型糖尿病的出现^[3]。因此,胰岛素抵抗已成为T2DM进展最重要的预测指标之一,是潜在的治疗靶点^[4]。根据糖尿病的治疗指南,2型糖尿病的常规治疗应基于生活方式干预,包括健康饮食、减肥和定期体育锻炼^[5]。尽管如此,这些常规治疗应该与降糖药物一起进行,以巩固维持正常血糖。世界上已经有了8类降糖药获批,包括一线药物二甲双胍和新开发的胰高血糖素样肽-1受体激动剂^[6],以及多种药物治疗方案,如单药治疗、双药治疗和多药治疗提高T2DM治疗疗效^[7]。然而,T2DM的某些病理,如β细胞耗竭、肝功能障碍、胰岛素抵抗和全身炎症,仍然难以通过传统药物治疗恢复。此外,这些药物还伴有大量的风险和副作用,包括低血糖、腹泻和肝损害,这表明开发一种理想的治疗糖尿病药物以增强胰岛素敏感性和逆转胰腺β细胞衰竭是必不可少的^[7]。

最近,细胞疗法已成为解决T2DM复杂生理病理的新一代

药物^[8-10]。从人脐带提取的间充质干细胞在动物研究和临床研究中都显示了其治疗作用,因此为治疗2型糖尿病提供了一种成熟的模式。MSCs能够自我更新并在体外分化为多种间充质谱系。此外,由于主要组织相容性复合体(MHC) I类的中间表达,以及MHC II类在其细胞表层的缺失,它们表现出低免疫原性^[11-12]。此外, MSCs分泌的过多的细胞因子、生长因子和外泌体在胰岛素敏感性和β细胞功能障碍的调节中起着关键作用^[13-14]。人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)因其独特的生物学特性而成为糖尿病及其并发症治疗的新兴策略。这些细胞来源丰富,具有高增殖潜能和强大的细胞活力,且低免疫原性,使其在临床应用中展现出显著优势。hUC-MSCs的取材不仅便捷,且伴随的污染风险较小,因而在医疗废弃物转化利用中也显示了潜在的价值,并避免了伦理法律争议。据有关文献报道,脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)作为糖尿病治疗的新策略,其作用机制可能包括以下几个方面^[15]: (1)定向迁移: hUC-MSCs能定向迁移至受损的胰腺组织,通过局部营养支持和旁分泌因子的分泌发挥作用。(2)分化为胰岛素生成细胞: hUC-MSCs可以分化为胰岛素生成细胞(IPCs),从而直接促进胰岛素的产生。(3)逆转β细胞去分化进程: hUC-MSCs有助于

【第一作者】黄才浩,男,住院医师,主要研究方向:2型糖尿病。E-mail: 2510097196@qq.com

【通讯作者】张 帆,女,主任医师,主要研究方向:糖尿病。E-mail: szneifenmi@sina.com

逆转 β 细胞的去分化进程,改善 β 细胞功能障碍,并促进胰腺 β 细胞的再生。(4)抗炎作用:HUC-MSCs能够分泌抗炎细胞因子,调控巨噬细胞表型,减轻胰腺的炎症反应。(5)提高胰岛素敏感性:HUC-MSCs还可以增强靶组织的胰岛素敏感性,从而改善胰岛素抵抗。目前全世界已经开展多项脐带间充质干细胞治疗2型糖尿病及其并发症的临床研究^[16-21]。其中Li Zang团队的试验中表明^[22]:在48周结束后,治疗组主要终点达成率(20%)显著高于对照组(4.55%),这为T2DM的治疗提供了一种新的治疗方式。本研究报道1例人脐带间充质干细胞治疗的2型糖尿病案例,意在评估该疗法对2型糖尿病患者的有效性与安全性,为其临床应用转化提供实践依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究严格按照《赫尔辛基宣言》进行,并经医院伦理审查委员会批准。本研究已于中国临床试验中心注册。对患者做到知情同意,签署了知情同意书。

1.2 研究对象 1名确诊为2型糖尿病60岁男性患者,因20年前口干、多饮、多尿,血糖升高,诊断为2型糖尿病,有高血压病史。6年前因血糖控制不佳,调整治疗方案为门冬胰岛素30注射液18U三餐前、甘精胰岛素注射液8U睡前、曲格列汀100mg每日1次+饮食运动治疗,血糖控制差,HbA1C:8.5%,空腹C肽:807pmol/L,2022年6月19号于北京大学深圳医院内分泌科第一次注射hUC-MSCs(连续3次,每次间隔1周)。

1.2.1 体格检查 患者体重71kg,身高173cm,体重指数23.7kg/m²,血压120/69mmHg,脉搏98次/min,血氧饱和度99%。

1.2.2 实验室检查(基线) 外周血显示如下特征:白细胞计数:5.84 $\times 10^9$ /L;红细胞计数:4.33 $\times 10^{12}$ /L,血红蛋白:145g/L;中性粒细胞比例,55.0%;丙氨酸氨基转移酶(ALT):22U/L;天门冬氨酸转移酶(AST):22U/L;L- γ -谷氨酰基转肽酶(GGT):23U/L;D-二聚体(DD):0.26mg/L;肌酐(Cr):47 μ mol/L;空腹血糖:8.5mmol/L;餐后2小时血糖:27.35mmol/L;糖化血红蛋白:8.5%,糖尿病抗体及术前四项均阴性。肝胆脾胰彩超:轻度脂肪肝声像。眼底荧光造影检查:双眼糖尿病视网膜病变1期,心电图、胸片、感觉阈值未见明显异常。

1.2.3 诊断 基于这些结果,我们确诊患者为2型糖尿病 糖尿病视网膜病变1期、高血压、脂肪肝。

1.3 材料 本次所使用的hUC-MSCs注射液由北科生物科技公司(深圳)提供。本品以足月妊娠胎儿脐带为原料,通过分离华通氏胶并采用组织块贴壁培养法进行干细胞分离。经传代培养获取第2-4代hUC-MSCs后,实施系统性质量检测:包括HLA分型、表面标志物鉴定、端粒酶活性与甲基化状态分析、体外三系分化验证、癌基因/抑癌基因检测、核型分析及病原学筛查。符合标准细胞制品经程序降温后冻存于-196 $^{\circ}$ C液氮环境,临床使用前需经室温复苏 $\rightarrow$ 冻存液洗涤 $\rightarrow$ 质检验证 $\rightarrow$ 保存液重悬流程,全程操作须在12小时内完成。最终制剂符合国际细胞治疗学会(ISCT)质量标准。

1.4 方案设计 贯穿研究需要全程实施健康教育与常规药物治疗。所有受试者需维持稳定药物剂量至少8周(筛查期:-56 $\pm$ 3天至基线日0 $\pm$ 3天),规范药物治疗结束时完成实验室及影像学评估,所得数据作为研究的基线水平。随后予以hUC-MSCs静脉输注治疗(1×10^6 cells/kg/次,每周1次 $\times$ 3周)。在基础治疗同时,每次输注后需住院观察24小时,确认无不

良事件后准予离院。有效性及安全性评估按预设时间点执行:常规治疗结束日(W0)、首次输注次日(W1)、第2次输注次日(W2)、第3次输注次日(W3)、第4周(W4)、第12周(W12)。鉴于实际随访可能存在偏差,经知情同意后设定弹性访视时间窗(± 3 天),具体评估节点为:W0(0 ± 3 天)、W1(7 ± 3 天)、W2(14 ± 3 天)、W3(21 ± 3 天)、W4(28 ± 3 天)、W12(84 ± 3 天)。研究期间要求患者维持糖尿病标准化饮食及生活方式管理。医师根据临床实践指南调整降糖方案,控制目标:空腹血糖4.4~7.0mmol/L,餐后血糖4.4~10mmol/L。若患者日胰岛素总量 ≤ 0.2 U/kg,则停用;当口服降糖药降至最小剂量且血糖持续达标时,终止口服药物。

1.5 研究结局

1.5.1 有效性评估 有效性评估:包括空腹血糖(FBG)、餐后血糖(2小时)、糖化血红蛋白、空腹C肽(FCP)、餐后2小时C肽(PCP)、IR指数[IR稳态模型评估(HOMA-IR)](以CP计)=1.5+FCP $\times$ FBG/2800,胰岛 β 细胞功能[β 细胞功能HOMA(HOMA- β)](以CP计)=0.27 $\times$ FCP/(FBG-3.5)等。

1.5.2 安全性评估 安全评估:所有接受hUC-MSCs输注后出现的不良事件均需系统记录并上报。根据预设访视方案实施全面安全性监测,涵盖输注即刻发生的生命体征异常(如血压波动、心动过速、呼吸频率改变)、过敏反应、注射部位不良事件及发热等急性症状;同时包含实验室检测相关异常(涉及炎症指标、肝肾功能、凝血功能、肿瘤标志物及血常规参数)以及心电图、胸片等影像学检查异常;特别监测严重不良事件(SAE),包括新发感染、恶性肿瘤、血糖值 < 3.9 mmol/L的严重低血糖事件及死亡病例。

2 结果

2.1 有效性

2.1.1 血糖控制情况 在随访过程中,患者第4、12周糖化血红蛋白均控制达标,其中在第12周,糖化血红蛋白降至最低,为5.3%;在随访过程中,患者空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)持续下降。餐后2小时血糖(2-hour postprandial blood glucose, PBG)均低于基线水平(见图1)。

2.1.2 胰岛情况 静脉输注脐带间充质干细胞后,患者FCP在第4周下降至最低,随后上升;而PCP在输注脐带间充质干细胞后,在4周后开始上升至12周;就HOMA- β 而言,在4周后开始上升,于12周到达高值;而HOMA-IR,在输注hUC-MSCs后持续下降至12周,胰岛功能恢复与胰岛素抵抗减轻均于12周到达最佳效果;见图2。

2.1.3 降糖药物调整 患者在前三次输注脐带间充质干细胞后逐渐实现降糖药物减量,到第4周实现了减停口服降糖药物,到4周胰岛素用量较基线胰岛素用量下降大于50%。具体降糖方案调整见表1。

2.2 安全性 输注过程中无皮肤过敏及其他局部异常症状或体征,随访12周中血、尿、便检查及生化检查(包括凝血功能、炎症指标、肿瘤标志物、肝肾功能)正常,见表2。除肝胆脾胰彩超提示轻度脂肪肝声像及眼底检查提示糖尿病视网膜病变1期外。余心电图、胸片、感觉阈值未见明显异常,未见肺部、肝胆脾胰等脏器出现新发结节/肿瘤等情况,随访过程中未出现感染、严重低血糖及急性心脑血管等事件。

3 讨论

3.1 有效性

3.1.1 静脉输注hUC-MSCs改善血糖控制。糖化血红蛋白(HbA1c)作为评估2~3个月平均血糖水平的关键指标,能有效反映长期血糖控制状态,是本研究的核心疗效观察终点。Li Zang等开展的II期随机双盲对照试验(n=91)表明^[22]:接受3次UC-MSCs静脉输注的治疗组(n=45),其HbA1c水平在移植后第9周出现最大幅度下降,虽在20、32及48周随访时小幅回升,但仍显著低于基线值。该趋势与Lian团队的研究结果一致^[23]:16例接受hUC-MSCs治疗(1×10^6 cells/kg/周 $\times$ 3周)的患者,在第84 $\pm$ 3天时HbA1c显著降低,且空腹血糖(FBG)呈持续下降趋势。本案例中患者HbA1c动态变化与上述研究高度吻合,证实静脉输注hUC-MSCs能持续改善T2DM患者的HbA1c及FBG水平。值得注意的是,该疗法达到的HbA1c降幅与传统降糖药物相当,进一步支持hUC-MSCs治疗T2DM的潜在临床价值。目前一般认为细胞治疗代谢周期为3~6月,从本例患者的HbA1c及FBG来看,患者12周前持续下降,考虑静脉输注hUC-MSCs起到降糖作用,说明静脉输注hUC-MSCs前期作用明显,但目前尚未有大型研究静脉注射hUC-MSCs的最佳剂量、次数及最佳间隔时长等,未来仍需要更多的临床试验来研究hUC-MSCs相关的临床使用问题。

3.1.2 hUC-MSCs可能改善胰岛β细胞功能 动物实验证实,间充质干细胞(MSCs)移植可通过多重机制提升糖尿病模型胰岛素及C肽水平:促进残余胰岛β细胞增殖活性、改善胰岛自噬功能、诱导β细胞表型去分化,并通过调控胰岛局部巨噬细胞极化实现免疫微环境修复。该效应在1型与2型糖尿病模型中均得到验证^[24-25]。本例hUC-MSC 静脉输注对改善胰岛β细胞功能效果初始效果不明显,于4周开始上升至12周。这点在PCP也得以体现,证明静脉输注

hUC-MSCs后能改善患者胰岛β细胞功能。

3.1.3 hUC-MSCs改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗作为2型糖尿病(T2DM)的核心病理基础,表现为肝脏、骨骼肌及脂肪等胰岛素敏感组织中葡萄糖摄取障碍,本质是胰岛素信号通路受抑制的过程。研究表明人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)通过多靶点机制改善胰岛素敏感性:首先,动物实验证实MSCs输注可激活胰岛素受体底物1/蛋白激酶B(IRS1/Akt)信号轴,直接缓解T2DM模型胰岛

表1 随访期间患者降糖方案

降糖方案(每日总量)	
0w	门冬胰岛素30注射液 54U+甘精胰岛素8U+曲格列汀0.1g
1w	门冬胰岛素30注射液 54U+曲格列汀0.1g
2w	德谷门冬胰岛素注射液 22U+西格列汀0.1g+达格列净10mg
3w	德谷门冬胰岛素注射液 20U+西格列汀0.1g+达格列净10mg
4w	德谷门冬胰岛素注射液 20U
12w	德谷门冬胰岛素注射液 20U

表2 随访相关重点数据

	0w	4w	12w
WBC计数($\times 10^9$)	5.84	7.07	5.54
ALT	22	20	18
Cr	47	47	52
D-D	0.26	0.38	0.41
AFP	3.4	3.3	3.2
CEA	3.5	3.6	3.8
CA199	29.8	18.2	16.6

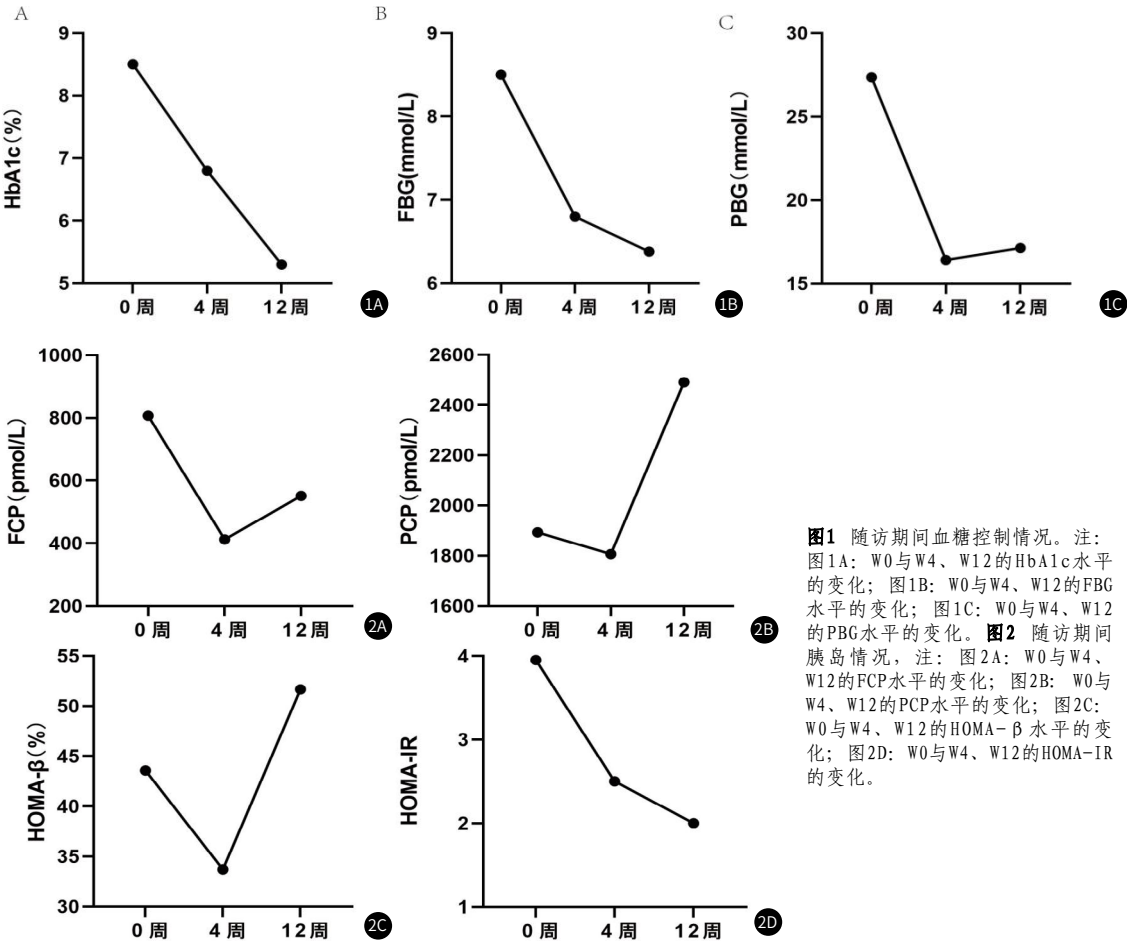


图1 随访期间血糖控制情况。注:图1A: W0与W4、W12的HbA1c水平的变化;图1B: W0与W4、W12的FBG水平的变化;图1C: W0与W4、W12的PBG水平的变化。图2 随访期间胰岛情况,注:图2A: W0与W4、W12的FCP水平的变化;图2B: W0与W4、W12的PCP水平的变化;图2C: W0与W4、W12的HOMA-β水平的变化;图2D: W0与W4、W12的HOMA-IR的变化。

素抵抗^[26]；同时通过抑制NLRP3炎症小体介导的炎症级联反应，显著提升T2DM大鼠肝脏与脂肪组织胰岛素敏感性^[27]；此外在肝硬化模型中，hUC-MSCs移植上调胰岛素信号关键效应分子(磷脂酰肌醇3-激酶/PI3K、蛋白激酶B/Akt、蛋白激酶C-ζ/PKC-ζ)，并抑制糖异生限速酶葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇丙酮酸激酶(PEPCK)表达，通过代谢重编程有效改善胰岛素抵抗状态^[28]。这些研究共同证实MSCs治疗对胰岛素抵抗具有明确改善效应。从本例患者HOMA-IR来看，其随访期间数值均低于基线，其中在12周到达最低。可见静脉输注hUC-MSCs可改善胰岛素抵抗。

3.1.4 静脉输注hUC-MSCs能减少降糖药物用量 临床研究显示不同输注方案下UC-MSCs对T2DM的疗效存在差异：一项采用静脉联合胰腺血管内注射(间隔5天)的研究表明^[29]，治疗6个月后患者HbA1c及胰岛素用量显著下降(41%实现胰岛素撤除，29%减量≥50%)，但疗效在后续3~6个月内逐渐减退。与之对比，18例接受三次静脉输注(间隔2周)的患者中，6个月随访时仅8例表现为空腹及餐后血糖下降，且胰岛素用量无统计学差异。另有试验对6例患者实施两次静脉输注(间隔2周)^[30]，在≥24个月随访期内3例于25~43个月间完全停用胰岛素，其余患者虽需持续注射但剂量减少。综合表明UC-MSCs治疗T2DM具有潜在临床价值，但各研究中胰岛素需求改善程度及维持时长存在显著异质性。在本病例中，患者输注hUC-MSCs后实现缓慢减药，到第四周实现了减停口服降糖药物，到4周胰岛素用量较基线胰岛素用量下降>50%。hUC-MSCs治疗降低T2DM患者外源性胰岛素需求的潜在机制具有多靶点特性：一方面通过归巢效应定向迁移至受损胰腺组织，分化为胰岛素生成细胞(IPCs)并促进局部组织修复；另一方面分泌抗炎因子与免疫调节因子，通过旁分泌途径改善胰岛微环境。同时可能通过三重协同作用减少降糖药物依赖：缓解β细胞功能障碍、增强胰岛β细胞保护效应、系统性改善胰岛素抵抗状态。

3.2 安全性 新型疗法的临床转化必然面临安全性优先的考量。胚胎干细胞因存在畸胎瘤形成风险，其临床应用受到严格限制^[31]。尽管间充质干细胞(MSCs)在炎症性疾病中展现治疗潜力，且部分研究证实其无恶性转化倾向^[27,32]，但潜在致癌性风险仍是该疗法不可忽视的重大安全隐患。在本例患者随访过程中，患者无皮肤过敏及其他局部异常症状或体征，随访12周中血、尿、便检查及生化检查正常。除肝胆脾胰彩超提示轻度脂肪肝声像及眼底检查提示糖尿病视网膜病变1期外。余心电图、胸片、感觉阈值未见明显异常，未见新发结节/肿瘤等，随访过程中未出现感染、严重低血糖及急性心脑血管等事件，由此我们推断静脉输注hUC-MSCs可能是安全可靠的。

4 结 论

通过本例静脉输注hUC-MSCs的患者，我们探究了hUC-MSCs治疗2型糖尿病的有效性和安全性。本例病例表明，静脉输注人脐带间充质干细胞(UC-MSCs)可能成为2型糖尿病的安全有效干预策略，其通过改善糖化血红蛋白(HbA1c)水平、部分性恢复胰岛β细胞功能及减轻胰岛素抵抗三重机制，为疾病管理提供新型治疗选择。但仍需要更多临床试验进一步研究。

参考文献

- [1] da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2016, 117: 48-54.
- [2] Whiting D R, Guariguata L, Weil C, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011, 94(3): 311-321.
- [3] Ogiwara T, Mirmira R G. An islet in distress: β cell failure in type 2 diabetes[J]. *J*

- Diabetes Investig*, 2010, 1(4): 123-133.
- [4] Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(4): 778-779.
- [5] 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S32-S36.
- [6] Meneses M J, Silva B M, Sousa M, et al. Antidiabetic drugs: mechanisms of action and potential outcomes on cellular metabolism[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(25): 3606-3620.
- [7] Colberg S R, Albright A L, Blissmer B J, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42(12): 2282-2303.
- [8] Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic M L, et al. Concise review: mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus[J]. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 2011, 29(1): 5-10.
- [9] Dominguez-Bendala J, Lanzoni G, Inverardi L, et al. Concise review: mesenchymal stem cells for diabetes[J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2012, 1(1): 59-63.
- [10] Cho J, D'Antonio M, Glicksman M, et al. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Stem Cells*, 2018, 7(4): 82-93.
- [11] Si Y-L, Zhao Y-L, Hao H-J, et al. MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns[J]. *Ageing Research Reviews*, 2011, 10(1): 93-103.
- [12] Zhang Y, Cai W, Huang Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate bacteria-induced liver injury in mice by inducing regulatory dendritic cells[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2014, 59(2): 671-682.
- [13] Sivanathan K N, Rojas-Canales D M, Hope C M, et al. Interleukin-17A-induced human mesenchymal stem cells are superior modulators of immunological function[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(9): 2850-2863.
- [14] Su T, Xiao Y, Xiao Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal MiR-29b-3p regulates aging-associated insulin resistance[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 2450-2462.
- [15] Zang L, Hao H, Liu J, et al. Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2017, 9: 36-36.
- [16] 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]. *Endocrine Journal*, 2012, 59(11): 1031-1039.
- [17] Wu Z, Cai J, Chen J, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell infusion and hyperbaric oxygen therapy in type 2 diabetes mellitus: an open-label, randomized controlled clinical trial[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(2): 258-265.
- [18] Guan L-X, Guan H, Li H-B, et al. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 9(5): 1623-1630.
- [19] Zhang Y, Chen W, Feng B, et al. The clinical efficacy and safety of stem cell therapy for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing and Disease*, 2020, 11(1): 141-153.
- [20] He J, Kong D, Yang Z, et al. Clinical efficacy on glycemic 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-e0247662.
- [21] Kamal M M, Kassem D H. Therapeutic potential of wharton's jelly mesenchymal stem cells for diabetes: achievements and challenges[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 16-16.
- [22] Zang L, Li Y, Hao H, et al. Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Chinese adults with type 2 diabetes: a single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2022, 13(1): 180-180.
- [23] Lian X-F, Liu D-H, Liu H-L, et al. Effectiveness and safety of human umbilical cord-mesenchymal stem cells for treating type 2 diabetes mellitus[J]. *World Journal of Diabetes*, 2022, 13(10): 877-887.
- [24] Zhao K, Hao H, Liu J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic high glucose-induced β-cell injury through modulation of autophagy[J]. *Cell Death & Disease*, 2015, 6(9): e1885-e1885.
- [25] 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 & Disease*, 2018, 9(7): 760-760.
- [26] 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.
- [27] Sun X, Hao H, Han Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in type 2 diabetes rats[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2017, 8(1): 241-241.
- [28] Yin S-V. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis[J]. *International Journal of Oncology*, 2011.
- [29] Liu X, Zheng P, Wang X, et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2014, 5(2): 57-57.
- [30] Kong D, Zhuang X, Wang D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion ameliorated hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clinical Laboratory*, 2014, 60(12/2014).
- [31] Xie Z, Hao H, Tong C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in type 2 diabetic rats[J]. *Stem Cells*, 2015, 34(3): 627-639.
- [32] Xie M, Hao H J, Cheng Y, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia through regulating hepatic glucose metabolism in type 2 diabetic rats[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 483(1): 435-441.

(收稿日期：2024-04-13)

(校对编辑：翁佳鸿 赵望淇)