

干细胞移植联合免疫抑制治疗1型糖尿病的应用前景

李芳, 陈慧

Prospects of immunologic intervention combined with stem cells transplantation for the treatment of type 1 diabetes

Li Fang, Chen Hui

Abstract

BACKGROUND: Recent studies show that the combination of immunological intervention and stem cells transplantation can maintain a comparatively long time of insulin-independent period and ease the occurrence of diabetic complications, but the mechanisms are still unknown.

OBJECTIVE: To comprehensively analyze the prospects of immunologic intervention combined with stem cells transplantation for the treatment of type 1 diabetes.

METHODS: The articles were retrieved in PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), CNKI database (<http://www.cnki.net>), Weipu database (<http://www.cqvip.com/index.shtml>) and Wanfang database (<http://g.wanfangdata.com.cn/>) with the key words of "Stem Cells, Diabetes Mellitus, Immunosuppression" in English or "Stem Cells, Diabetes Mellitus" in Chinese. Among 1676 related literatures, articles closely related with stem cells or immunologic intervention in the treatment of diabetes mellitus and doctoral articles were selected. The older literatures and repetitive researches were excluded, a total of 29 English articles were included for further analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Based on the present status of the research on stem cells transplantation combined with immunologic intervention in the treatment of type 1 diabetes, 29 related literatures at home or abroad were used to research. The results showed that the combination of immunologic intervention and stem cells transplantation for the treatment of type 1 diabetes could increase the efficiency of the therapy, reduce the occurrence of complications, and has a good prospect.

Li F, Chen H. Prospects of immunologic intervention combined with stem cells transplantation for the treatment of type 1 diabetes. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(6): 1099-1102. [<http://www.crter.cn> <http://en.zglckf.com>]

Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Li Fang, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
lifang199093@163.com

Corresponding author: Chen Hui, Doctor, Professor, Chief physician, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
chenhui02@sohu.com

Received: 2011-08-01
Accepted: 2011-11-27

摘要

背景: 最近许多研究报道, 干细胞移植联合免疫干预可维持较长的胰岛素非依赖时间并减少糖尿病并发症的发生, 但其机制尚不清楚。

目的: 探讨应用于干细胞移植联合免疫抑制治疗 1 型糖尿病的前景。

方法: 应用计算机检索了 Pubmed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)、CNKI 数据库(<http://www.cnki.net>)、维普数据库(<http://www.cqvip.com/index.shtml>)、万方数据库(<http://g.wanfangdata.com.cn/>), 检索范围为各数据库中的全部文章, 英文检索词为 "stem cells, diabetes mellitus, immunosuppression", 中文检索词为 "干细胞, 糖尿病"。从检索出的 1 676 篇文章中选择出文章内容与干细胞移植、免疫抑制治疗 1 型糖尿病密切相关、较为权威的文章, 排除较陈旧文献及重复研究, 共纳入中英文文章共 29 篇进一步分析。

结果与结论: 就目前干细胞移植联合免疫抑制治疗 1 型糖尿病的研究现状, 对国内外 29 篇相关文献和报道进行研究总结。结果显示干细胞移植联合免疫抑制治疗 1 型糖尿病可提高治疗效果, 减少并发症的出现, 具有良好的应用前景。

关键词: 免疫抑制; 1 型糖尿病; 干细胞移植; 并发症; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.06.032

李芳, 陈慧. 干细胞移植联合免疫抑制治疗 1 型糖尿病的应用前景[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(6):1099-1102. [<http://www.crter.org> <http://cn.zglckf.com>]

兰州大学第二医院, 甘肃省兰州市 730000

李芳, 女, 河南省林州市人, 汉族, 兰州大学在读学士。
lifang199093@163.com

通讯作者: 陈慧, 博士, 教授, 主任医师, 兰州大学第二医院, 甘肃省兰州市 730000
chenhui02@sohu.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)06-01099-04

收稿日期: 2011-08-01
修回日期: 2011-11-27
(20110705014/G·C)

0 引言

1 型糖尿病是由免疫介导的, 以胰岛 B 细胞选择性破坏导致胰岛素绝对缺乏为特征的自身免疫性疾病。临床上对于 1 型糖尿病的治疗方法主要为: 药物治疗和胰岛素替代疗法。由于 1 型糖尿病的主要致病机制是自身免疫性疾病引起的胰岛 B 细胞进行性破坏, 故临床广泛应用的促胰岛素分泌剂和胰岛素增敏剂难以达到治疗目的, 目前临床多使用胰岛素替代治疗。但其长期使用过程中具体剂量常常难以准确把

握。胰岛植入虽能达到不依赖胰岛素的效果, 但排斥反应和供体来源不足同样使其难以开展。干细胞移植通过诱导干细胞生成新的健康胰岛 B 细胞后, 移植入糖尿病患者体内, 使患者的血糖调节能力恢复正常, 为根治糖尿病带来了希望, 但患者体内自身免疫炎症反应会继续破坏移植入体内的健康 B 细胞, 影响了疗效。近来有研究报道免疫抑制联合干细胞移植能够减少机体对移植干细胞的破坏, 维持较长的胰岛素非依赖时间, 减少糖尿病并发症的发生, 但目前仍处于探索当中, 本文将其进展进行综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 本文第一作者于 2011-01 应用计算机检索了 Pubmed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)、CNKI 数据库(<http://www.cnki.net/>)、维普数据库(<http://www.cqvip.com/index.shtml>)、万方数据库(<http://g.wanfangdata.com.cn/>), 检索范围为各数据库中的全部文章, 英文检索词为“stem cells, diabetes mellitus, immunosuppression”, 中文检索词为“干细胞, 糖尿病”。

1.2 纳入标准 阐述干细胞、免疫抑制或干细胞联合免疫抑制治疗 1 型糖尿病的机制或实验结论的文献。

1.3 排除标准 ①较陈旧的文献。②重复研究。

1.4 质量评估 所纳入文献均与本文有较强相关性, 且在该领域具有先进性和权威性, 能及时准确地反映和报道干细胞移植联合免疫抑制治疗 1 型糖尿病的研究进展。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 初次检索得到 1 676 篇文献, 其中中文 1 565 篇, 英文 111 篇。通过阅读标题和摘要进行初步筛选, 排除与本文研究目的无关或重复性研究 1 562 篇, 共保留 114 篇中英文文献进行进一步分析。从中选出 29 篇符合要求的文章, 英文 22 篇, 中文 7 篇。

2.2 结果描述

2.2.1 干细胞移植 干细胞是一类具有自我更新、自我复制能力的多潜能细胞, 在一定条件下具有分化为各种细胞、组织、器官的全能性^[1], 包括胚胎干细胞和成体干细胞。现将胚胎干细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)以及脐血干细胞的特点及在 1 型糖尿病中的应用情况做一综述。

胚胎干细胞移植: 胚胎干细胞在体内和体外具有多向分化能力, 能够在体外诱导分化为具有功能的胰岛素分泌细胞。并且可通过在体外进行基因修饰避免自身免疫反应性破坏, 使其在体内不引起免疫排斥反应。其在体外向胰腺细胞系的分化和增殖为胰岛细胞的移植提供了足够的细胞来源^[2]。

2001 年 Assady 等^[3]首次报道将人胚胎干细胞进行体外诱导获得胰岛素分泌细胞取得成功。Soria 等^[4]在体外将胰岛素调控基因(pGKhygro 和 βgeo)和耐药基因一同转染至胚胎干细胞, 通过在含有潮霉素的培养基中进行筛选, 分化出具有分泌胰岛素分泌功能的细胞, 将此功能的干细胞团(1×10^6 cells)注入糖尿病小鼠的脾脏内, 小鼠血糖在移植后的 1 周内得到纠正, 体质量在 4 周内得到恢复, 并且发现腹膜糖耐量试验和负荷餐后血

糖正常化过程都较对照组有所恢复, 证明了胚胎干细胞移植治疗 1 型糖尿病的良好疗效。但胚胎干细胞巨大的分化潜能使其同样具有无限增殖等癌细胞特性, 加之分化得到的胰岛素分泌细胞所占比例较小, 使胚胎干细胞移植治疗 1 型糖尿病的临床应用受到限制。

MSCs 移植: 在成体干细胞中, MSCs 有特殊的可塑性, 在体外可诱导分化为类胰岛素细胞, 且能诱导免疫耐受^[5], 对于治疗 1 型糖尿病具有无限的潜能。Lee 等^[6]对此进行了随机对照研究, 他们将人 MSCs 注入实验组糖尿病小鼠体内, 发现实验组小鼠血糖低于对照组, 胰岛素水平(血液 ELISA 测定)高于对照组。此外, 在移植小鼠胰腺和肾脏组织的 DNA 中检测到了人类基因序列, 并且发现其胰岛中大部分的 B 细胞具有了分泌鼠胰岛素的功能。同时观察到, 实验组小鼠的肾小球中出现了人类细胞, 肾脏中系膜增厚和巨噬细胞浸润均有改善。说明 MSCs 除了具有提高胰岛分泌功能, 还有改善糖尿病肾病的作用。Di Nicola 等^[7]则通过将骨髓 MSCs 加入受多克隆活化因子刺激的 T 细胞中, 观察到 T 细胞增殖受到抑制, 且证实 T 细胞数量的减少并非其凋亡所致, 再次受到刺激后 T 细胞仍可增殖, 即说明 MSCs 还具有免疫调节功能。

HSC 移植: HSC 是所有免疫细胞(包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、NK 细胞)的祖细胞。造血干细胞是人体内最独特的体细胞群, 具有极高的自我更新、多向分化和重建造血潜能^[8]。是目前在糖尿病方面研究最多的干细胞, 在临床实践中的应用也较成熟。应用最多的是骨髓和外周造血干细胞。

骨髓 HSC 除了很强的自我更新和多向分化潜能, 其易于获取, 易于体外增殖和易于基因修饰的特点使它成为研究的热点。Oh 等^[9]将体外诱导骨髓干细胞得到的胰岛素分泌细胞聚集体移植入小鼠体内后, 发现了类胰岛的朗格汉斯细胞。同时发现, 细胞聚集体表达了胰岛素、胰高血糖素、生长抑素和胰多肽的基因。并且观察到移植鼠的血糖水平连续 90 d 维持正常, 移植入的细胞聚集体去除后小鼠很快死亡。电子镜检查也证实移植入小鼠体内的细胞聚集体中出现了 B 细胞的超微结构。还有研究发现, 骨髓干细胞能够介导胰岛 B 细胞的再生。Hess 等^[10]报道骨髓干细胞移植能够转化为血管内皮细胞, 分泌某些未知生长分化因子, 使移植受者自身 B 细胞增殖, 降低了链脲霉素诱导的胰腺损伤小鼠的高血糖。骨髓干细胞是目前研究最多的干细胞, 在临床实践中的应用也较成熟。但仍需进一步探讨它的跨胚层分化, 以及分化后的细胞在体内的功能维持时间等问题。

外周血干细胞也是目前研究的热点, 通过将造血干细胞从骨髓动员到外周血, 从循环血中收集 HSC。与骨髓移植相比采集方便, 移植后造血恢复快。实验研究方面, Zhao 等^[11]在人全血中发现了外周血产胰岛素细胞,

并且报道, 外周血产胰岛素细胞具有胰岛 B 细胞的部分特点, 包括表达胰岛 B 细胞特异性转移因子, 形成胰岛素颗粒, 分泌胰岛素等。经尾静脉将外周血产胰岛素细胞回输入糖尿病小鼠体内后能够移行成胰岛组织并发挥降血糖功能。

脐血干细胞: 脐血中 CD34⁺ 细胞所占比例与骨髓相似, 高于外周血, 约占核细胞的 1%, 具有更强的增殖和分化能力^[12]。其中的 T 淋巴细胞比较原始, 淋巴细胞的细胞毒性较低, 较少发生移植物抗宿主病和宿主抗移植物病反应^[13]。这使得脐血干细胞在治疗 1 型糖尿病中前景广阔。但由于目前还没有有效的手段预防移植遗传性疾病, 脐血的配型难以及时高效地完成等原因, 脐血干细胞移植治疗 1 型糖尿病还未在临床广泛开展, 需进一步探讨完善。

2.2.2 免疫抑制措施治疗 1 型糖尿病 近年有研究报道免疫抑制在糖尿病的预防和治疗方面起着十分重要的作用。根据干预“靶点”的免疫学特性, 分为抗原特异性和抗原非特异性免疫干预。抗原特异性免疫干预可阻止或延缓 1 型糖尿病动物模型非肥胖糖尿病(NOD)小鼠体内自身免疫性胰岛炎的发生。其免疫治疗的机制主要是: 大剂量单种抗原对致病性 T 细胞有较强的抑制效应, 而多种抗原均参与 1 型糖尿病的发生, 因此, 可通过联合接种多种抗原活化体内 Treg 细胞, 而活化的 Treg 细胞通过发挥“旁观者抑制效应”, 减少自身免疫炎症反应, 达到治疗 1 型糖尿病的目的。Treg 发挥“旁观者抑制效应”的途径有: ①表达且分泌抗炎性细胞因子, 如白细胞介素 10、转化生长因子 β 等。借此阻止抗原递呈细胞激活致病性 T 细胞。②通过细胞与细胞之间的“缝隙连接”, 直接抑制致病性 T 细胞。③部分 Treg 细胞可通过高表达 CD25(白细胞介素 2 受体)降低外周白细胞介素 2 水平, 抑制效应性 T 细胞的增殖^[14]。动物实验还发现, 抗原特异性免疫干预治疗 1 型糖尿病患者的疗效可通过如下途径得以提高: ①增加活化的 Treg 细胞总数。②提高 Treg 细胞抑制自身免疫反应的活性。③实现 Treg 细胞亚型的“多元化”^[15]。目前已有临床试验报道, 使用泼尼松、硫唑嘌呤、环孢素 A、热休克蛋白和抗胸腺球蛋白等免疫抑制剂可抑制受体自身免疫反应, 保护剩余胰岛 B 细胞功能^[16-17]。其中, 胰岛素免疫治疗的疗效强弱取决于 1 型糖尿病患者体内是否存在较强的胰岛素特异性自身免疫反应, 对于体内胰岛素自身抗体强阳性的 1 型糖尿病患者, 此方法可显著改善胰岛功能, 达到良好疗效^[18]。GAD65 通过延缓 1 型糖尿病患者体内胰岛功能的衰减速度控制 1 型糖尿病的进一步发展, 并且不良反应较少, 应用前景广阔。HSP60 在体内具有免疫调节功能, 可显著减少外源性胰岛素的注射量, 达到辅助治疗 1 型糖尿病的效果, 但其对儿童的疗效尚未确定^[19], 需进一步探讨。抗原非特异性免疫

干预主要包括抗体相关性免疫干预和系统性免疫调节剂。近年来发现, 抗原特异性免疫干预不仅可选择性阻止胰岛 B 细胞的免疫损伤, 还可避免非特异性抑制剂带来的不良反应, 较抗原非特异性免疫干预在 1 型糖尿病中的应用更具前景^[20]。

Saudek 等^[17]设计了一个前瞻性的随机对照试验来研究免疫抑制在治疗 1 型糖尿病方面的作用。发现使用了抗胸腺免疫球蛋白组的 C 肽水平较安慰剂有所恢复, 血糖水平较安慰剂组降低。并且发现, 短疗程的免疫抑制能够保留剩余胰岛功能, 减少胰岛素依赖。French 等^[21]建立了由主要组织相同性复合体(MHC) II 类启动子操控的胰岛素原转因子 NOD 小鼠模型。通过促使小鼠体内直接表达耐受 MHC II 类分子细胞的转因子, 即对胸腺免疫耐受的转因子, 消除 T 细胞对胰岛素原的排斥反应。结果显示 NOD 小鼠体内胰岛炎几近消失, 糖尿病被成功预防。临床试验方面, 曾报道 12 例早发 1 型糖尿病患者使用抗-CD3 抗体治疗后, 与安慰剂组相比, 其 B 细胞功能较好, 并且外源性胰岛素的使用量降低。另有研究表明, 抗-CD3 抗体治疗可有效保护剩余 B 细胞功能并可维持 18 个月低剂量胰岛素注射^[22-23]。可见免疫抑制能够通过减少机体的自身免疫性反应, 保护剩余胰岛功能, 起到治疗糖尿病的作用。

然而, 临床研究发现, 由于不同 1 型糖尿病患者体内参与致病的抗原种类存在异质性, 故抗原特异性免疫干预的疗效常不尽人意。抗体相关性免疫干预会导致患者体内出现中和抗体, 降低其免疫疗效, 系统性免疫调节剂(如环磷酰胺、卡介苗、尼克酰胺等)虽疗效肯定但不良反应明显。因此, 目前主张将抗原特异性与抗原非特异性免疫干预相联合, 以作用于 1 型糖尿病病程进展的不同阶段, 增强 Treg 细胞的活化与功能稳定性, 同时, 降低抗体或系统性免疫调节剂所带来的不良反应^[24]。应用此方案针对 1 型糖尿病的主要致病因素——自身免疫性疾病进行干预和治疗, 可取得良好疗效。

2.2.3 干细胞移植联合免疫抑制治疗糖尿病 通过干细胞移植可在患者体内得到新的健康的胰岛素分泌细胞; 应用免疫抑制的方案可减少或阻止患者体内的免疫炎症反应, 防止健康的胰岛 B 细胞进一步被破坏, 将这两种治疗方法联合, 可从根本上阻止 1 型糖尿病的进一步发展, 收到较为满意的治疗效果, 各国学者正在进行进一步的探索。

实验方面, 对自发性糖尿病的 NOD 小鼠进行免疫干预联合骨髓干细胞移植, 形成的嵌合体可克服组织相容性复合物(MHC)的障碍, 起到治疗糖尿病作用, 然而诱导受体 NOD 小鼠 T 细胞免疫耐受的机制尚未清楚^[25]。Nikolic 等^[24]研究发现, 免疫干预联合骨髓干细胞移植形成嵌合体成立后, 尽管宿主 T 细胞还发挥免疫作用, 然而 NOD 小鼠可接受同种异体干细胞移植, 从而起到治疗糖尿病

的作用。可见, 通过同种异体骨髓移植诱导受者对供者移植的胰岛产生特异性的免疫耐受, 能够阻断自身免疫性胰岛破坏, 重建自身免疫耐受。通过将免疫耐受与干细胞移植相结合, 达到更显著的治疗糖尿病的作用^[26]。在临床研究中, Voharelli 等^[27]对 15 例早发 1 型糖尿病患者实施了免疫干预联合造血干细胞移植的治疗方案, 用大剂量环磷酰胺联合抗淋巴细胞球蛋白预处理自体造血干细胞后再将其静脉回输入患者体内。在 7~36 个月的随访中, 14 例患者可达到并维持不同时间的胰岛素非依赖状态。首次采用高剂量免疫抑制联合自体造血干细胞移植治疗人类 1 型糖尿病, 并取得了令人鼓舞的治疗效果。国内景华等^[28]采用 T 淋巴系统清除和自体造血干细胞重建的方法治疗 1 型糖尿病, 纳入的 2 例患者分别于干细胞回输后第 14 天、第 20 天停用胰岛素, 康复出院, 随访 7 个月, 各项检查指标均正常。

3 讨论

免疫干预联合干细胞移植治疗 1 型糖尿病的机制尚不清楚, 已报道免疫抑制联合造血干细胞移植可延长胰岛素非依赖时间。可能与以下因素有关: ①免疫抑制可抑制自身免疫反应, 阻止胰岛炎症反应的破坏作用。②免疫抑制可诱导移植免疫耐受, 阻止自身反应性糖尿病的发生^[29]。但其机制复杂, 还需深入探讨。免疫抑制联合造血干细胞移植治疗 1 型糖尿病已在临床取得令人鼓舞的成果。脐血干细胞、胚胎干细胞和 MSCs 的临床应用还在研究阶段。免疫抑制联合干细胞移植为 1 型糖尿病的临床治疗提供了新的思路和方案。

4 参考文献

[1] 那春鑫, 王彦红, 王麟, 等. 干细胞治疗糖尿病的研究进展[J]. 生物医学工程进展, 2010, 31(2): 110-113.
 [2] 陈春华, 秦莹. 胚胎干细胞定向分化为胰岛素分泌细胞的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2006, 29(2): 96-100.
 [3] Assady S, Maor G, Amit M, et al. Insulin production by human embryonic stem cells. Diabetes. 2001;50:1691-1697.
 [4] Soria B, Roche E, Berná G, et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. Diabetes. 2000;49(2): 157-162.
 [5] Patel SA, Sherman L, Munoz J, et al. Immunological properties of mesenchymal stem cells and clinical implications. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2008;56(1):1-8.
 [6] Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(46):17438-17443.
 [7] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. Blood. 2002;99(10):3838-3843.
 [8] 王晶, 欧阳建. 造血干细胞移植治疗 1 型糖尿病[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2008, 6(3): 41-43.
 [9] Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, et al. Adult bone marrow-derived cells transdifferentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. Lab Invest. 2004;84: 607-617.
 [10] Hess D, Li L, Martin M, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. Nat Biotechnol. 2003;21(7): 763-770.

[11] Zhao Y, Huang Z, Lazzarini P, et al. A Unique human blood-derived cell population displays high potential for producing insulin. Biochem Biophys Res Commun. 2007;360(1):205-211.
 [12] Hao QL, Shah AJ, Thiemann FT, et al. A functional comparison of CD34⁺CD38⁻ cells in Cordblood and bone marrow. Blood. 1995; 86:3745-3753.
 [13] Risdon G, Gaddy J, Stehman FB, et al. Broxmeyer Proliferative and cytotoxic responses of human cord blood T lymphocytes following allogeneic stimulation. Cell Immunol. 1994;154(1):14-24.
 [14] Cemea S, Pozzilli P. New potential treatments for protection of pancreatic B-cell function in Type 1 diabetes. Diabet Med. 2008; 25:1259-1267.
 [15] 朱大龙, 李莉蓉. 1 型糖尿病的免疫干预及其干细胞治疗[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(5): 289-293.
 [16] Ogawa N, Minamimura K, Kodaka T, et al. Short administration of polyclonal anti-T cell antibody (ALS) in NOD mice with extensive insulinitis prevents subsequent development of autoimmune diabetes. J Autoimmun. 2006;26:225-231.
 [17] Saudek F, Havnlova T, Boucek P, et al. Polyclonal anti-T-cell therapy for type I diabetes mellitus of recent onset. Rev Diabet Stud. 2004;1(2):80-88.
 [18] Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care. 2005;28(5):1068-1076.
 [19] Eldor R, Kassem S, Raz I. Immune modulation in type 1 diabetes mellitus using DiaPep277: A short review and update of recent clinical trial results. Diabetes Metab Res Rev. 2009;25:316-320.
 [20] Pozzilli P, Leslie RD. New prospects for immunotherapy at diagnosis of type I diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2009; 25:299-301.
 [21] French MB, Allison J, Cram DS, et al. Transgenic expression of mouse proinsulin II prevents diabetes in nonobese diabetic mice. Diabetes. 1997;46(1):34-39.
 [22] Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new onset type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2002;346:1692-1698.
 [23] Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type I diabetes. N Engl J Med. 2005;352(25):2598-2608.
 [24] Nikolic B, Takeuchi Y, Leykin I, et al. Mixed hematopoietic chimerism allows cure of autoimmune diabetes through allogeneic tolerance and reversal of autoimmunity. Diabetes. 2004; 53:376-383.
 [25] 杨军, 陈曦, 宁光. 免疫干预联合骨髓干细胞移植治疗早发 1 型糖尿病的前景[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2008, 28(6): 403-406.
 [26] 蒋晶晶, 刘超. 骨髓移植与 1 型糖尿病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(6): 403-405.
 [27] Voharelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloblastic hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2007;297(14): 1568-1576.
 [28] 景华, 陈文怡, 李克良, 等. 自体造血干细胞回输治疗 1 型糖尿病 2 例[J]. 东南国防医药, 2009, 11(3): 202-206.
 [29] Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. Bone Marrow Transplant. 2005;35(9):869-879.

作者贡献: 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 经通讯作者审核, 第一作者对本文负责。
利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。
伦理批准: 无涉及伦理冲突的内容。
此问题的已知信息: 最近许多研究报道, 干细胞细胞移植联合免疫干预可维持较长的胰岛素非依赖时间并减少糖尿病并发症的发生, 但其机制尚不清楚。
本综述增加的新信息: 干细胞移植联合免疫抑制治疗 1 型糖尿病可提高治疗效果, 减少并发症的出现, 具有良好的应用前景。
临床应用的意义: 免疫抑制联合造血干细胞移植治疗 1 型糖尿病已在临床取得了令人鼓舞的成果。脐血干细胞、胚胎干细胞和间充质干细胞的临床应用还在研究阶段。免疫抑制联合干细胞移植为 1 型糖尿病的临床治疗提供了新的思路和方案。