

脐带间充质干细胞治疗代谢综合征的作用机制

胡爽爽^{1,2}, 潘兴华¹(¹成都军区昆明总医院细胞生物治疗中心、细胞生物医药技术国家地方联合工程实验室、云南省干细胞工程实验室、昆明市干细胞与再生医学重点实验室, 云南省昆明市 650032; ²昆明医科大学成都军区昆明总医院临床学院, 云南省昆明市 650031)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 干细胞移植可以从根本上明显改善代谢综合征的脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、高血糖、动脉粥样硬化、慢性炎症等症状。
- 2 文章增加的信息: 干细胞移植虽然可以在治疗代谢综合征的临床症状中发挥良好的作用, 但还需在作用机制方面加以研究完善, 方能使干细胞移植治疗代谢综合征得到更加广泛的应用。
- 3 临床应用的意义: 代谢综合征是以糖和脂代谢紊乱、向心性肥胖、高血压、慢性炎症状态为特征的系列症候群。目前临床治疗尚不能从根本上改善、治愈代谢综合征。干细胞的主要功能有直接参与损伤修复、分泌生长因子促进损伤修复、促血管再生改善血液循环、调节免疫和炎症、抗氧化应激等, 不仅能缓解代谢综合征的临床症状, 还能从根本上进行治疗。

关键词:

干细胞; 脐带脐血干细胞; 代谢综合征; 干细胞移植; 胰岛素抵抗; 高血糖; 高血脂

主题词:

脐带; 间质干细胞; 代谢综合征 X

基金资助:

973 计划(2012CB518106)

摘要

背景: 研究表明, 干细胞的主要功能有直接参与损伤修复、分泌生长因子促进损伤修复、促血管再生改善血液循环、调节免疫和炎症、抗氧化应激等, 可用于治疗多种慢性疾病。

目的: 综述脐带间充质干细胞治疗代谢综合征的作用机制。

方法: 以“干细胞, 脐带间充质干细胞, 代谢综合征, 胰岛素抵抗, 高血糖, 高血脂”为中文检索词, 以“stem cells, mbilical cord-derived mesenchymal stem cells, stem cells transplantation, metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes, hyperlipidemia”为英文检索词, 在维普、中国知网(CNKI)期刊全文数据库和PubMed 数据库检索 2004 年 1 月至 2014 年 10 月有关干细胞移植治疗代谢综合征的文献。排除陈旧性和重复性研究, 最终纳入 42 篇文献进行综述。

结果与结论: 脐带间充质干细胞具有自我复制能力和多向分化潜能, 是细胞替代治疗的理想种子细胞, 同时它还具有旁分泌和免疫调节功能。目前脐带间充质干细胞的分离、培养、鉴定以及体外扩增等技术已相当成熟, 且有动物实验研究证实脐带间充质干细胞治疗代谢综合征安全有效, 可从根本上治疗靶器官损伤, 改善胰岛素抵抗和糖、脂代谢紊乱, 但应用于临床仍然有很多问题尚待解决。

胡爽爽, 潘兴华. 脐带间充质干细胞治疗代谢综合征的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(1):146-150.

Mechanism of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for metabolic syndrome

Hu Shuang-shuang^{1,2}, Pan Xing-hua¹ (¹Cell Biological Therapy Center of Kunming General Hospital of Chengdu Military Area of Chinese PLA, Cell Biological Medicine Integrated Engineering Laboratory of State and Regions in Yunnan Province, Stem Cell Engineering Laboratory of Yunnan Province, Key Laboratory of Stem Cells and Regenerative Medicine of Kunming City, Kunming 650032, Yunnan Province, China; ²Kunming Medical University's Clinical College in Kunming General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650031, Yunnan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Studies have shown that stem cells are directly involved in injury repair, secretion of growth factors to promote wound healing, improvement of blood circulation and promotion of angiogenesis, regulation of immune and inflammation, oxidative resistance, which may be used to treat a variety of chronic diseases.

OBJECTIVE: To review the mechanism of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for metabolic syndrome.

METHODS: A computer-based search of VIP, CNKI and PubMed was performed for articles concerning stem cell transplantation therapy for metabolic syndrome published from January 2004 to October 2014. The search terms were “stem cells, umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, stem cells transplantation, metabolic syndrome,

胡爽爽, 女, 1989 年生, 山东省济宁市人, 汉族, 昆明医科大学在读硕士, 主要从事脐带间充质干细胞研究。

通讯作者: 潘兴华, 博士后, 主任医师, 硕士生导师, 成都军区昆明总医院细胞生物治疗中心、细胞生物医药技术国家地方联合工程实验室、云南省干细胞工程实验室、昆明市干细胞与再生医学重点实验室, 云南省昆明市 650032

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2015.01.026

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2015)01-00146-05

稿件接受 2014-11-22

Hu Shuang-shuang, Studying for master's degree, Cell Biological Therapy Center of Kunming General Hospital of Chengdu Military Area of Chinese PLA, Cell Biological Medicine Integrated Engineering Laboratory of State and Regions in Yunnan Province, Stem Cell Engineering Laboratory of Yunnan Province, Key Laboratory of Stem Cells and Regenerative Medicine of Kunming City, Kunming 650032, Yunnan Province, China; Kunming Medical University's Clinical College in Kunming General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650031, Yunnan Province, China

Corresponding author: Pan Xing-hua, M.D., Chief physician, Master's supervisor, Cell Biological Therapy Center of Kunming General Hospital of Chengdu Military Area of Chinese PLA, Cell Biological Medicine Integrated Engineering Laboratory of State and Regions in Yunnan Province, Stem Cell Engineering Laboratory of Yunnan Province, Key Laboratory of Stem Cells and Regenerative Medicine of Kunming City, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Accepted: 2014-11-22

insulin resistance, diabetes, hyperlipidemia" in Chinese and English, respectively. Finally, 42 articles were included in result analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Umbilical cord mesenchymal stem cells have the ability of self replication and differentiation, which are ideal seed cells for cell replacement therapy. Meanwhile, umbilical cord mesenchymal stem cells also have paracrine and immunomodulatory functions. Currently, technologies for isolation, culture, identification and in vitro amplification of umbilical cord mesenchymal stem cells are quite mature. Moreover, stem cell transplantation as a new method for the treatment of metabolic syndrome can fundamentally make the target organ damage better as well as improve insulin resistance and glucose and lipid metabolism disorder, which have been proved in animal experiments. However, there are still many clinical problems to be solved.

Subject headings: Umbilical Cord; Mesenchymal Stem Cells; Metabolic Syndrome X

Funding: the National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2012CB518106

Hu SS, Pan XH. Mechanism of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for metabolic syndrome. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(1):146-150.

0 引言 Introduction

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以胰岛素抵抗为核心的多种代谢成分异常聚集的病理状态,其临床特点为肥胖、血脂异常、高血压、糖耐量异常和2型糖尿病、炎症等,它同时又被称为死亡四重奏、X综合征和胰岛素抵抗综合征,是心脑血管疾病和2型糖尿病的一组代谢危险因素^[1]。代谢综合征的年龄标准化发病率非常高,在修订基础上的NCEP ATP III, IDF和CDS标准的定义分别为21.3%, 18.2%和10.5%^[2]。尽管近年来代谢综合征的病理生理学和危险因素的划分有所进步,但许多关键方面仍不清楚,目前认为它是多基因和多种环境相互作用的结果,危险因素包括遗传、种族、年龄、饮食、缺乏运动、吸烟等。虽然肥胖和胰岛素抵抗为代谢综合征的病理生理学核心,其他一些因素,如慢性应激和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)和自主神经系统(ANS)的调节异常、细胞氧化应激的增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性,固有组织糖皮质激素的代谢与调节异常,以及目前发现的分子如微RNA也可参与其发病^[3]。代谢综合征与发生心血管疾病^[4]、2型糖尿病和癌症的风险及病死率呈明显正相关,受到国内外医学界的广泛关注。目前常规的饮食与运动调节和药物治疗措施尚不能从根本上治愈代谢综合征。干细胞是一类具有自我复制能力和多向分化潜能的细胞,可在特定环境中诱导分化为特定的组织细胞,是细胞替代治疗的种子细胞。研究证实,干细胞可以安全有效地治疗代谢综合征。最近的研究表明,干细胞的主要功能有直接参与损伤修复、分泌生长因子促进损伤修复、促血管再生改善血液循环、调节免疫和炎症、抗氧化应激等,不仅能缓解代谢综合征的症

状,还能从根本上进行治疗。本文主要就脐带间充质干细胞治疗代谢综合征可能的作用机制进行讨论,以期为临床治疗代谢综合征提供一种新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者使用计算机检索2004年1月至2014年12月Pubmed数据库及中国学术期刊全文数据库(CNKI)。英文检索词为“stem cells, umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, stem cells transplantation, metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes, hyperlipidemia”,中文检索词为“干细胞,脐带间充质干细胞,代谢综合征,胰岛素抵抗,高血糖,高血脂”。

1.2 资料筛选及评价

纳入标准: ①文章所述内容为干细胞治疗代谢综合征的应用种类以及脐带间充质干细胞治疗代谢综合征、胰岛素抵抗、高血糖、高血脂等的作用机制。②同一领域选择选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 与纳入标准无关,陈旧性文献,重复性文献。

1.3 资料提取与文献质量评价 计算机检索得到457篇文献,阅读标题和摘要进行初筛,排除中英文文献重复报道和与纳入标准无关的文献。查阅全文,判断与纳入标准一致的文章,最后保留42篇文献做进一步分析。

2 结果 Results

2.1 目前应用于治疗代谢综合征的干细胞 干细胞是生命的起源细胞,组织器官生长发育的原始细胞,成体组织细胞更新换代、损

伤修复的种子细胞, 具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能。临床前和临床研究的证据表明, 在许多情况下用干细胞治疗是安全并且有效的。在临床研究中, 干细胞移植可用于治疗多种慢性疾病, 如肌肉和骨骼疾病、心血管疾病、肝病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、脑损伤、肾损伤、2型糖尿病及其并发症等^[5-9]。

目前应用于治疗代谢综合征的干细胞主要有胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞和脐带间充质干细胞等。胚胎干细胞(embryo stem cell, ES)是来源于植入前胚泡的内细胞团的细胞和原始生殖细胞, 具有体外培养无限增殖、自我更新和多向分化特性的全能干细胞。成体干细胞可来源于骨髓、脐带和脂肪组织等。骨髓间充质干细胞是一群广泛存在于造血系统以及结缔组织中的干细胞, 主要存在于骨髓非造血组织, 它具有分化成多种细胞类型的潜能^[10]。脐带间充质干细胞主要来自中胚层, 是从出生后废弃的胚外组织中分离获得的一种具有多向分化潜能的干细胞, 可以分化成几种特定类型的细胞如脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞, 也反分化为其他细胞系如肌肉细胞和神经元^[11]。脂肪干细胞是从脂肪组织中分离得到的一种具有多向分化潜能的干细胞, 其单位质量干细胞含量是骨髓的500倍^[12]。

胚胎干细胞由于道德伦理问题, 临床研究和应用很少。骨髓间充质干细胞来源于骨髓, 容易取材、免疫原性低, 但在骨髓中的含量极低, 仅占骨髓有核细胞总数的0.001%, 并且随着年龄的增加或体质的衰弱, 细胞数目和分化潜能逐渐降低^[13]。

脐带间充质干细胞主要来自于脐带或胎盘组织, 取材更为方便, 细胞来源充足, 是一种更原始的间充质干细胞群, 更适合异基因移植^[14], 与胚胎干细胞相比较不受伦理限制以及移植后转化为肿瘤细胞的危险等困扰, 比一般的成体干细胞具有更高的分化潜能和增殖能力, 故脐带间充质干细胞可以作为治疗代谢综合征的首选种子细胞。

2.2 脐带间充质干细胞治疗代谢综合征可能作用机制 代谢综合征的临床症状包括腹部肥胖或超重、脂代谢异常、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗和糖耐量异常。目前的调查研究表明, 超重/肥胖个体倾向于胰岛素抵抗^[15], 胰岛素抵抗是代谢综合征的核心发病机制。代谢综合征主要涉及心血管、代谢、肝脏、胰腺和肾脏的病理改变, 容易诱发高血压病、冠心病、2型糖尿病、动脉粥样硬化、肝代谢异常、肾损伤等。现阶段的研究证实, 干细胞移植可以降低高血糖、高血脂, 改善外周组织对胰岛素介导的葡萄糖的摄取^[16], 不仅能改善代谢综合征的临床症状, 而且能从根本上对其进行治疗。

2.2.1 脐带间充质干细胞对损伤细胞的修复及再生作用 目前应用于代谢综合征治疗的干细胞为全能或多能干细胞, 干细胞经静脉进入机体后归巢至损伤部位,

通过多种方式直接或通过分泌细胞因子间接参与损伤组织细胞的修复, 补充被代谢综合征破坏的细胞库, 改善甚至逆转靶器官损害。当机体的组织和细胞受到损伤时, 吞噬细胞释放炎症分子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 、自由基和趋化因子。受损的细胞、血管以及这些炎症分子激活免疫细胞和炎性细胞如巨噬细胞、中性粒细胞、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞和B细胞。这些免疫细胞、炎症分子、成纤维细胞和内皮细胞改变受损组织的微环境, 使得干细胞被招募到此并且分化, 替换受损组织细胞^[17-20]。此外, 包括肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 , γ -干扰素和缺氧等许多因素可以刺激干细胞分泌生长因子, 如表皮生长因子(EGF), 成纤维细胞生长因子(FGF), 血小板衍生的生长释放因子(PDGF), 转化生长因子 β (TGF- β), 胰岛素样生长因子1(IGF-1)和血管生成素1(Ang-1)等^[21-23]。这些生长因子反过来促进成纤维细胞、内皮细胞等进行组织再生和修复的发展。

2.2.2 脐带间充质干细胞促血管再生改善血液循环的作用 临床前和临床证据表明, 干细胞移植治疗可促进血管再生和更换受损心肌细胞, 从而改善血液循环。干细胞可以通过直接分化和旁分泌机制造成血管再生。干细胞可以直接定植于伤口组织并进入脉管系统改善血管生成。干细胞还可以分泌生物活性水平量的促血管生成分子, 如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子 β 和胰岛素样生长因子1, 促进血管的自我修复^[24]。干细胞不仅能直接修复损伤的心肌细胞, 增强心肌细胞的收缩性, 还可以促进血管生成因子的表达促进新生血管形成, 改善心脏功能的多种参数, 包括左室短轴缩短率和室壁运动积分指数等^[25]。

2.2.3 脐带间充质干细胞对胰岛素抵抗的作用 胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官如肝脏、肌肉、脂肪等对胰岛素作用的敏感性下降, 即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。干细胞来源的 β 细胞补充破坏的胰岛细胞库 β 细胞, 不仅可以恢复原来的胰岛素分泌模式, 也可以阻断自身免疫定向破坏 β 细胞的免疫调节作用的恶性循环^[26]。干细胞移植可以促进 β 细胞的功能, 还可以增加GLUT4的表达和胰岛素受体底物1(IRS-1)和Akt(蛋白激酶B)磷酸化, 促进胰岛受体与胰岛素的结合, 降低胰岛素的抵抗作用^[27]。

2.2.4 脐带间充质干细胞参与免疫调节与抗炎 近年来有证据表明, 干细胞除了分化能力和参与组织修复, 还具有强效的免疫调节功能。脐带间充质干细胞与骨髓间充质干细胞有相似的免疫表型、分化能力和免疫抑制能力, 在静息状态和受 γ -干扰素刺激后, 脐带间充质干细胞表达HLA-I的水平显著降低, 与骨髓间充质干细胞比较能生产更多的致耐受性的转化生长因子 β 和白细胞介素 10 ^[28-29]。干细胞自身可以作为抗原呈递细胞, 具

有吞噬功能和诱导T细胞应答能力的功能。干细胞可以通过产生的可溶性因子改变树突状细胞的分泌曲线,使白细胞介素10、抗炎细胞因子的产量增加, γ -干扰素和白细胞介素12的产量减少。干细胞可以通过抑制T细胞的产生,增加CD4⁺、CD25⁺、FoxP3⁺的T调节细胞的数量,从而抑制免疫反应^[30-32]。干细胞可促进B细胞的增殖、终末分化为浆细胞和抗体分泌^[33]。最近的研究表明,未受刺激的干细胞无法抑制免疫反应,当活化淋巴细胞的上清液,或者用 γ -干扰素和肿瘤坏死因子 α ,白细胞介素1 α 或白细胞介素1 β 结合刺激时,它们的免疫抑制效应增强^[33]。间充质干细胞免疫原性差,适合自体 and 异体移植,同样适用于自身免疫性疾病的治疗^[34],并且已被用于治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1型糖尿病及其相关并发症^[34-40]。

最近的研究表明,脐带间充质干细胞移植可以通过增加抗炎因子白细胞介素10的表达和降低促炎因子肿瘤坏死因子 α 、巨噬细胞炎症蛋白2和 γ -干扰素的表达来控制炎症状态^[41]。

2.2.5 脐带间充质干细胞与抗氧化应激 在应激反应和能量代谢中,活性氧具有调节诱导细胞增殖生长信号的作用。然而,由于不断的氧化应激或不可挽回的DNA损伤,活性氧积累在细胞中,其可通过p53途径导致细胞凋亡或衰老。为了防止活性氧的积聚,细胞有几种抗氧化系统包括酶和氧化还原敏感分子(Trx, APE1/Ref-1),它保护细胞免受氧化应激。Bassiouny等^[42]的研究证明,脐血单个核干细胞可以维持APE1的高水平,保护细胞免受氧化应激的损害。

3 小结与展望 Conclusions and prospects

随着代谢综合征的发病率逐年增高,人们对其及其并发症的认识也逐渐深刻,其预防和治疗方式的研究也越来越深入。间充质干细胞具有的多向分化潜能和旁分泌血管生成因子、细胞因子以及免疫调节物质,被称为充满希望的再生疗法。虽然人们对脐带间充质干细胞治疗代谢综合征的研究很少,但已经证实其安全并且十分有效,处于动物实验阶段,尚未进入临床。目前脐带间充质干细胞的分离、培养、鉴定以及体外扩增等技术已相当成熟,对于其在代谢综合征中的应用,仍然有很多问题尚待解决:①干细胞治疗代谢综合征研究的仅仅是表象,尚需在基因和转录表达调控方面深入研究其更具体的作用及关系。②现阶段的研究重点是代谢综合征症状的单一研究,当各种症状汇集在一个个体时,脐带间充质干细胞治疗代谢综合征的机制是否也相同,仍需进一步研究探索。③脐带间充质干细胞经尾静脉移植入代谢综合征树鼯后发现其肝脏定植最多,能否说明干细胞经血液循环进入体内后首先到达并定植到肝脏上,再通过其他方式发挥其在代谢综合征中的治疗作用?④干

细胞治疗代谢综合征尚未进行人体试验,虽然在动物实验中有效,临床试验会不会有同样的效果?这些都需要通过改进细胞培养技术和更多的动物、临床前和临床试验来进一步更细致的研究探索。

致谢:感谢成都军区昆明总医院临床实验科老师们的辛勤付出和指导。

作者贡献:第一作者和通讯作者构思并设计综述,分析并解析相关数据,所有作者共同起草,经通讯作者进行审校,第一作者对文章负责。

利益冲突:文章不涉及相关利益冲突。

伦理要求:没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语:代谢综合征-是以胰岛素抵抗为核心的多种代谢成分异常聚集的病理状态,其临床特点为肥胖、血脂异常、高血压、糖耐量异常和2型糖尿病、炎症等,它同时又被称为死亡四重奏、X综合征和胰岛素抵抗综合征,是心脑血管疾病和2型糖尿病的一组代谢危险因素。

作者声明:文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev.* 2012; 33(10):459-466.
- [2] Xi B, He D, Hu Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: the China Health and Nutrition Survey in 2009. *Prev Med.* 2013;57(6): 867-871.
- [3] Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:48.
- [4] Mahalle N, Garg MK, Naik SS, et al. Association of metabolic syndrome with severity of coronary artery disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(5):708-714.
- [5] Farini A, Sitzia C, Erratico S, et al. Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic diseases. *Stem Cells Int.* 2014;2014:306573.
- [6] Ruan GP, Han YB, Wang TH, et al. Comparative study among three different methods of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation following cerebral infarction in rats. *Neurol Res.* 2013;35(2):212-220.
- [7] Ruan GP, Xu F, Li ZA, et al. Induced autologous stem cell transplantation for treatment of rabbit renal interstitial fibrosis. *PLoS One.* 2013 Dec 18;8(12):e83507.
- [8] Pan XH, Song QQ, Dai JJ, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of type 2 diabetes in a macaque model. *Cells Tissues Organs.* 2013; 198(6):414-427.
- [9] Pan XH, Yang XY, Yao X, et al. Bone-marrow mesenchymal stem cell transplantation to treat diabetic nephropathy in tree shrews. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(5):453-463.
- [10] Ohishi M, Schipani E. Bone marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem.* 2010;109(2):277-282.
- [11] Seo MS, Jeong YH, Park JR, et al. Isolation and characterization of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *J Vet Sci.* 2009;10(3):181-187.

- [12] Nae S, Bordeianu I, Stăncioiu AT, et al. Human adipose-derived stem cells: definition, isolation, tissue-engineering applications. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(4):919-924.
- [13] Zucconi E, Vieira NM, Bueno DF, et al. Mesenchymal stem cells derived from canine umbilical cord vein—a novel source for cell therapy studies. *Stem Cells Dev.* 2010;19(3):395-402.
- [14] De Schauwer C, Goossens K, Piepers S, et al. Characterization and profiling of immunomodulatory genes of equine mesenchymal stromal cells from non-invasive sources. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(1):6.
- [15] Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):875-892.
- [16] Hughey CC, Ma L, James FD, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for the infarcted heart: therapeutic potential for insulin resistance beyond the heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12:128.
- [17] Willenborg S, Eming SA. Macrophages - sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(3):214-221.
- [18] Hihhorst M, Shirai T, Berry G, et al. T cell-macrophage interactions and granuloma formation in vasculitis. *Front Immunol.* 2014;5:432.
- [19] Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(10):647-661.
- [20] Shi Y, Su J, Roberts AI, et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol.* 2012; 33(3):136-143.
- [21] Ma XL, Liu KD, Li FC, et al. Human mesenchymal stem cells increases expression of α -tubulin and angiopoietin 1 and 2 in focal cerebral ischemia and reperfusion. *Curr Neurovasc Res.* 2013;10(2):103-111.
- [22] Aguilar S, Scotton CJ, McNulty K, et al. Bone marrow stem cells expressing keratinocyte growth factor via an inducible lentivirus protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2009;4(11):e8013.
- [23] Hung SP, Yang MH, Tseng KF, et al. Hypoxia-induced secretion of TGF- β 1 in mesenchymal stem cell promotes breast cancer cell progression. *Cell Transplant.* 2013;22(10):1869-1882.
- [24] Kong P, Xie X, Li F, et al. Placenta mesenchymal stem cell accelerates wound healing by enhancing angiogenesis in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;438(2):410-419.
- [25] Acosta SA, Franzese N, Staples M, et al. Human Umbilical Cord Blood for Transplantation Therapy in Myocardial Infarction. *J Stem Cell Res Ther.* 2013;(Suppl 4). pii: S4-005.
- [26] Calafiore R, Montanucci P, Basta G. Stem cells for pancreatic β -cell replacement in diabetes mellitus: actual perspectives. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(2):162-168.
- [27] 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. *Diabetes.* 2012;61(6):1616-1625.
- [28] Deuse T, Stubbendorff M, Tang-Quan K, et al. Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2011;20(5):655-667.
- [29] Manochantr S, U-pratya Y, Kheolamai P, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cells derived from amnion, placenta, Wharton's jelly and umbilical cord. *Intern Med J.* 2013;43(4):430-439.
- [30] Manochantr S, U-pratya Y, Kheolamai P, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cells derived from amnion, placenta, Wharton's jelly and umbilical cord. *Intern Med J.* 2013;43(4):430-439.
- [31] Kim YJ, Broxmeyer HE. Immune regulatory cells in umbilical cord blood and their potential roles in transplantation tolerance. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(2):112-126.
- [32] Chhabra P, Brayman KL. Stem cell therapy to cure type 1 diabetes: from hype to hope. *Stem Cells Transl Med.* 2013; 2(5):328-336.
- [33] Ji YR, Yang ZX, Han ZB, et al. Mesenchymal stem cells support proliferation and terminal differentiation of B cells. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30(6):1526-1537.
- [34] Shi Y, Hu G, Su J, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res.* 2010;20(5):510-518.
- [35] 孔维霞, 江小霞, 毛宁. 间充质干细胞的免疫调节功能及间充质干细胞在治疗自身免疫疾病中的应用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(6): 1605-1608.
- [36] Liu Y, Mu R, Wang S, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R210.
- [37] Wang D, Li J, Zhang Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R79.
- [38] Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2467-2475.
- [39] Wu H, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 diabetes. *Discov Med.* 2014;17(93):139-143.
- [40] Hu MJ, Ruan GP, Yao X, et al. Induced autologous stem cell transplantation for treatment of rabbit type 1 diabetes. *Cell Biol Int.* 2013;37(6):624-632.
- [41] Sun J, Han ZB, Liao W, et al. Intrapulmonary delivery of human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates acute lung injury by expanding CD4+CD25+ Forkhead Boxp3 (FOXP3)+ regulatory T cells and balancing anti- and pro-inflammatory factors. *Cell Physiol Biochem.* 2011;27(5):587-596.
- [42] Bassiouny AR, Zaky AZ, Abdulmalek SA, et al. Modulation of AP-endonuclease1 levels associated with hepatic cirrhosis in rat model treated with human umbilical cord blood mononuclear stem cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011; 4(7):692-707.