

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.04.050

免疫耐受在胰岛移植中的研究进展

高庆坤 孔 娜 宋春芳 周 毅[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院甲状腺乳腺外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:胰岛移植已经被公认为治疗胰岛素依赖型糖尿病(IMDD)的有效手段,而现如今胰岛移植的最大障碍是移植排斥反应。目前控制胰岛移植的免疫抑制治疗因其对胰岛细胞的毒性作用及长期应用带来的全身并发症而无法在临床推广,诱导移植术后受体的免疫耐受是防止排斥反应的最理想方法。本文综述了诱导免疫耐受的途径及胰岛移植的最新实验进展。随着研究的深入和免疫学的发展,相信在未来的胰岛移植治疗糖尿病领域,移植排斥现象将能得到高效可靠的解决。

关键词:糖尿病;胰岛移植;免疫耐受

中图分类号:R657.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)04-795-03

The Research Progress of Immunological Tolerance in Islet Transplantation

GAO Qing-kun, KONG Na, SONG Chun-fang, ZHOU Yi[△]

(Harbin medical university hospital affiliated first Thyroid breast surgical, Harbin, Heilongjiang, 100501, China)

ABSTRACT: Islet transplantation is an effective treatment method of insulin dependent diabetes mellitus (IMDD). Transplant rejection is the biggest obstacle of Islet transplantation. At present, immunosuppressive therapy popularize in the clinical because of the islet cell toxicity and systemic complications caused by long-term application. Inducing transplantation receptor immunological tolerance is the most ideal method to prevent rejection. This paper evaluates recent progress in promoting long-term survival and tolerance in animal models of islet transplantation. With the deepening of the research and the development of immunology, we believed islet transplantation for diabetes, graft rejection phenomenon will be soluted.

Key words: Diabetes; Islet Transplantation; Immunological Tolerance

Chinese Library Classification(CLC): R657.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)04-795-03

免疫耐受是指受体在不应用免疫抑制剂的情况下,长期接受移植,但对其它抗原免疫应答。对于应用胰岛移植治疗糖尿病而言,理想的免疫耐受状态必须具有3个标准:①不会对供者胰岛产生特异性抗原的免疫反应;②不需要长期使用广谱的免疫抑制剂;③自身免疫系统不会攻击自身β细胞。本文就诱导免疫耐受的途径及方法的研究进展综述如下。

1 中央耐受诱导

向受体的胸腺内输入供体抗原是诱导中央耐受最早的方法,这种供体抗原包括有主要组织相容性复合物短肽、淋巴细胞或脾细胞等。其主要机制是胸腺的皮质毛细血管内存在血-胸腺屏障,这种屏障可以阻止标记的细胞和分子抗原渗出血管外,致使胸腺内未成熟的T细胞接触到抗原而发生针对抗原的T细胞克隆丢失,从而产生免疫耐受。Ali^[1]等人研究表明,在未使用任何免疫抑制剂的情况下通过向大鼠胸腺内接种供体的MHC类抗原可以成功诱导出胰岛移植后供体的免疫耐受。然而胸腺内免疫耐受在临床上的应用却面临很多挑战,因为它

是一种有创操作,并且随着年龄的增长胸腺内免疫耐受能力会减弱,所以不宜用在成年患者身上^[2]。

另一种可以达到中央免疫耐受的方法是同种异体骨髓移植,即使宿主和供体的造血细胞嵌合^[3]。其诱导供体特异性免疫耐受的主要机制是通过克隆性清除中枢性免疫细胞来完成的。所以,造血干细胞嵌合体的存在是维持新生T细胞库对供体和自身特异性免疫耐受的关键因素。Beihack^[4]等人将供体小鼠用抗CD154和亚致死剂量照射短期治疗后,再将其骨髓和胰岛细胞先后移植到受体小鼠体内,结果成功在受体小鼠体内诱导出完全的同种异体源性嵌合,并使移植胰岛细胞长期存活。但越来越多的研究表明,这种方法可能会增加恶性肿瘤、致死性感染和移植抗宿主病(GVHD)的患病风险。最近研究表明异基因混合嵌合是一种更安全的免疫耐受方法。Elkin^[5]等用小剂量放射,静脉注射环磷酰胺以及静脉输注野生小鼠的骨髓成功诱导混合嵌合并且无GVHD发生,同时也证明了通过静脉输注供体骨髓的方法可以成功诱导免疫耐受。

2 供体反应性T细胞清除诱导免疫耐受

同种异体移植耐受的机制涉及T细胞清除、细胞因子网络及调节性T细胞作用等。理论上讲,诱导免疫耐受首先需清除供体反应性T细胞,然后实用从胸腺中新迁徙出来的同种异体反应性T细胞或残留的可控制的反应性T细胞来占据免疫调

作者简介:高庆坤(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:胰岛细胞移植,电话:0451-85555293, E-mail: gqk333@163.com

△通讯作者:周毅(1973-),男,硕士生导师,副主任医师、副教授,研究方向:乳腺癌;胰岛细胞移植

(收稿日期:2013-03-06 接受日期:2013-03-30)

节的主导地位,从而维持免疫耐受状态,这种清除可以通过照射、淋巴细胞清除及药物等。抗 CD3 单克隆抗体可以激发或阻断 T 细胞活化信号的转导,清除效应 T 细胞或诱导调节 T 细胞的产生,为治疗器官移植排斥和自身免疫性疾病提供新的方法。ChaTenoud^[6]等用抗 CD3 单克隆抗体诱导同种异体胰岛移植免疫耐受模型移植,结果发现其可以长期存活。抗胸腺细胞球蛋白是另一种清除效应 T 细胞的药物。其疗效的作用机制目前尚不清楚,抗胸腺细胞球蛋白与抗 CD20 单克隆抗体联用可以显著延长非人灵长类动物模型移植胰岛细胞的存活时间^[7]。

3 调节共刺激通路诱导免疫耐受

目前在动物模型上短期调节正向或负向共刺激通路的诱导耐受是一个研究热点。CD154/CD40 或 CD28/ B7 是与 T 细胞激活有关的两个关键性共刺激通路,最近研究表明通过联合抑制 CD154/CD40 通路,或阻断 CD28/B7 通路上的 T 细胞抗原(CTLA)4-Fc 并联合输注供者特异性血液,均可以诱导同种异体胰岛移植的供体特异性免疫耐受^[8]。CTLA4Ig 是 CD28 的拮抗剂,在体内具有高度特异性、代谢稳定性和低毒性等优点。应用在啮齿类动物中可以导致 T 细胞的无反应性和凋亡,抑制同种异体移植免疫排斥反应,而且通过全身应用重组 CTLA-4Ig 还可以诱导长期的供体特异性免疫耐受,防止人胰岛移植的排斥反应^[9]。CD40-CD40L 是另一个重要的共刺激通路,CD40 和 CD40L 主要表达在滤泡状树突细胞、单核细胞和 B 淋巴细胞和 CD4⁺T 细胞表面,Keyon 等^[10]等在同种异体灵长类动物胰岛移植的实验中,用抗 CD154 单克隆抗体选择性阻断 CD40-CD40L 共刺激通道,结果显示受体不依赖胰岛素存活的时间大于 200d 天。

4 DC 诱导免疫耐受

DC(树突状细胞)是一种极强的抗原提呈细胞,其可以呈递自身抗原。DC 诱导的免疫耐受的类型和程度与 DC 的成熟状态密切相关,未成熟的 DC 通过分泌多种细胞因子如 CD80、CD86 和 IL210 来参与机体的免疫反应,进而维持外周的免疫耐受。近年研究发现将诱导的供者耐受性 DC 静脉注射至受者的大鼠体内,能够建立良好供者抗原特异性免疫耐受,并明显延长供者大鼠脾脏移植物的存活时间^[11]。DC 诱导免疫耐受的主要机制有以下四个方面。①诱导 T 淋巴细胞无能:T 细胞无能状态是指抗原特异性 T 细胞分泌特征 IL212 的量少且增殖率低,对 DC 所呈递的抗原反应性减低,使机体对该抗原不会产生有效的免疫反应^[12]。②分泌细胞因子:研究表明在免疫应答过程中细胞因子有着非常重要的作用,DC 能够分泌多种细胞因子,所以 DC 分泌模式的改变对维持免疫耐受起着关键作用^[13]。③DC 介导 T 细胞的克隆清除:DC 在摄取抗原后,将该抗原呈递给特异性 T 细胞克隆,并诱导 T 细胞凋亡^[14]。④DC 与调节性 T 细胞:近年对调节性 T 细胞研究相当活跃,均发现调节性 T 细胞具有免疫抑制功能。有研究证实 DC 可以诱导调节性 T 细胞的产生,如 CD4⁺、CD8⁺以及调节性 Tr1 细胞 T 细胞^[15]。

5 MDSCs 诱导免疫耐受

MDSCs 最早发现于癌症患者,其来源于骨髓祖细胞和未

成熟髓细胞,在癌症、炎症和感染中大量扩增,是巨噬细胞、树突状细胞和粒细胞的前体。MDSCs 主要通过释放一系列炎症介质和免疫因子来诱导免疫耐受,其机制分为两个方面。一方面,MDSCs 释放大量的活性氧 (Ros)、诱导性一氧化氮合酶 (iNOS)和精氨酸酶 1(ARG-1),从而抑制 T 细胞介导的特异性抗移植免疫;另一方面,MDSCs 还可以表达并释放基质金属蛋白酶(MMPs)、血管内皮生长因子 (VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)等多种促血管形成因子促进移植血管的形成^[16]。Dugast 等人通过抗 CD28 抗体诱导兔子同种肾移植耐受发现了 MDSCs 释放的 NO 对免疫耐受的维持有重要作用,并发现 MDSCs 主要积聚在移植受者的血液和移植物内^[17]。MDSCs 作为一类具有免疫抑制作用的细胞,其机制尚不清楚。相信,随着对 MDSCs 的深入了解,它将会给胰岛移植的临床应用带来新的希望。

6 Treg 诱导免疫耐受

近年来 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的研究已成为免疫学界的热门课题之一。CD4⁺CD25⁺Treg 细胞是一群具有主动调节活性的 T 细胞,自然形式存在于人体、小鼠、大鼠机体中,对维持机体的免疫耐有着重要作用。免疫无反应性和免疫抑制性是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的两大功能特征。免疫无反应性表现在体外无论用抗 CD3 和抗 CD28 单抗的联合刺激还是高浓度的 IL22 的单独刺激 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,均不分泌 IL22 并且呈无应答状态;而当接受高浓度外源性 IL22 联合 TCR 介导的信号共同刺激后,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞活化并增殖,但与 CD4⁺CD25⁺T 细胞相比其增殖程度弱得多。免疫抑制性则表现在当 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞与 CD4⁺/CD8⁺T 细胞的直接接触时所产生的对 CD4⁺/CD8⁺T 细胞活化和增殖的抑制作用。此外,在体内 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞也可以通过抑制抗原提呈细胞而间接发挥其免疫抑制功能。近年来体内外研究表明,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的调控基因 Foxp3 细胞因子(TGF2 β 、IL210、IL22、IL26)和某些共刺激分子(CT2LA2 等)在 CD4⁺CD25⁺Treg 功能的发挥中起了重要的作用。Zheng 等^[18]在同种异体胰岛移植的实验中通过给受体小鼠输注供体来源的 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,成功诱导免疫耐受,结果显示移植胰岛存活超过 30 天。Ikemoto 等人^[19]通过将同种异体 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞和胰岛细胞联合移植于受体小鼠的肝实质内,同样成功诱导出供体的特异性免疫耐受。

7 器官的基质细胞诱导免疫耐受

最近的研究表明,HSC 是位于肝细胞与肝窦内皮细胞之间的 Disse 间隙中的非实质细胞,活化 HSC 表面的共刺激分子 B7-H1,使其表达上调,可以产生多种细胞因子和化学因子,募集白细胞,进而诱导移植免疫耐受,并抑制免疫反应。但 HSC 诱导移植免疫耐受不是通过诱导 T 细胞无能,而主要是通过选择性扩增 CD4⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞(Treg)以及诱导效应性 T 细胞凋亡。有研究发现正常小鼠的 Treg 占 CD4⁺T 细胞总量不足 10%,胰岛移植后 Treg 比例侧增加至 13%左右,而胰岛细胞与 HSC 联合移植后 Treg 比例会增加至 40%左右,并且发现在移植周围引流淋巴结及脾脏内均有分布^[20]。Chen 等人发现胰

岛细胞单独移植后很快就发生严重的排斥反应,而 HSC 与胰岛细胞联合移植能够有效地保护同种异体胰岛移植物不被排斥^[21]。种种研究均说明 HSC 能够诱导同种异体胰岛移植免疫耐受。

近期的研究发现,骨髓间充质干细胞(MSC)作为来源于骨髓基质系统的非造血干细胞,具有独特的免疫学特征。MSC 通过产生一系列细胞因子,作用于抗原提呈细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞等而抑制机体免疫功能的发挥^[22]。MSCs 在体外对同种抗原刺激产生的 T 细胞增殖具有明显的抑制作用,可使 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞分泌的细胞因子 IFN 水平明显下降,体外阻断 MMP-2 和 MMP-9 的活性后,可以完全抑制白细胞介素 2 的表达和 MSCs 介导的 T 细胞增殖^[23]。在体内 MSCs 也可以通过下调炎性细胞因子的表达和对 T 细胞及 DCs 的调节来发挥抑制胰岛移植后急性排斥反应的作用,从而延长胰岛移植物的存活时间^[24]。近年来, MSC 在免疫调节作用机制方面的研究取得了较大的进展。同种异体胰岛细胞联合自体来源的大鼠骨髓 MSC 移植后不仅可以促进胰岛中胰岛素及 PDX.1 的表达,还可以改变 T 细胞细胞因子的分泌模式,保持外周血中的 CD4⁺ / CD8⁺ Foxp3 调节性 T 细胞活性,从而达到免疫耐受状态,维持受体血糖长时间的稳定。Solari 等^[25]通过胰岛细胞与 MSC 联合移植,发现联合移植后不仅可以减少所需移植的胰岛细胞的数量,而且 MSC 也可以促进 CD4⁺ T 细胞分泌白细胞介素 10,从而避免免疫应答的产生,诱导完全的免疫耐受。

近年来对于免疫耐受的研究已经取得了长足的进展,若能建立起受体对移植胰岛的有效、完全的耐受将会给糖尿病的治疗带来美好的前景。新型免疫药物的应用,细胞因子的调节,协同刺激分子的阻断及诱导免疫细胞凋亡均为异体和异种移植的免疫耐受提供了强有力的工具。相信,有效的免疫耐受诱导方案的建立,会使得众多糖尿病患者在进行胰岛移植后完全脱离胰岛素,不再终身服用免疫抑制药物。

参考文献(References)

- [1] Ali A, Garrvillo M, Jin MX, et al. Major histocompatibility complex class II peptide pulsed host dendritic cells induce antigen specific acquired thymic tolerance to islet cell[J]. Transplantation, 2000, 69(2): 221-226
- [2] O.O.Oluwole, H. A. Depaz, R. Gopinathan, et al. Indirect allorecognition in acquired thymic tolerance[J]. Diabetes, 2001, 50(7): 1546-1552
- [3] Taira M, Inaba M, Takada K, et al. Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats by transplantation of islet cells from two major histocompatibility complex disparate rats in combination with intra bone marrow injection of allogeneic bone marrow cells[J]. Transplantation, 2005, 79: 680-687
- [4] Beihack GF, Scheffold YC, Weissman IL, et al. Purified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation blocks disease pathogenesis in NOD mice[J]. Diabetes, 2003, 52: 59-68
- [5] G. Elkin, T. B. Prighozina, O. Gurevitch, S. Slavin. Nonmyeloablative bone marrow transplantation based on deletion of host-anti-donor alloreactive cells prevents autoimmune insulinitis and diabetes in nonobese diabetic mice [J]. Transplantation Proceedings, 2002, 34 (4):

- 1303-1306
- [6] L. Chatenoud, CD3-specific antibody-induced active tolerance: from bench to bedside[J]. Nature Reviews Immunology, 2003, 3(2):123-132
- [7] C. Liu, H. Noorchashm, J. A. Sutter, et al. B lymphocytedirected immunotherapy promotes long-term islet allograft survival in nonhuman primates[J]. Nature Medicine, 2007, 13(11): 1295-1298
- [8] Zheng XX, Markees TG, Hancock WW, et al. CTLA-4 signals are required to optimally induce allograft tolerance with combined donor specific transfusion and antiCD154 monoclonal antibody treatment[J]. Immunol, 1999, 162: 4983-4990
- [9] Gainer AL, Suarez -Pinzon WL, Min WP, et al. Improved survival of biologically transfected mouse islet allografts expressing CTLA4lg or soluble Fasligand[J]. Transplantation, 1998, 66(2): 194-199
- [10] Keyon N, Fernandez LA, Leumann K, et al. Longterm survival and function of intrahepatic islet allografts in Baboos treated with humanized Anti-CD4[J]. Diabetes, 1999, 48(7): 1473-1481
- [11] Jiang H, Hou L, Qiao H, et al. Administration of tolerogenic dendritic cells induced by interleukin210 prolongs rat splenic allograft survival[J]. Transplant Proc, 2004, 36(10): 3255-3259
- [12] Setinbrink K, Graulich E, Kubsch S, et al. CD4⁺ and CD8⁺ anergic T cells induced by interleukin210 treated human dendritic cells display antigen specific suppressor activity[J]. Blood, 2002, 99 (7): 2468-2476
- [13] Akbari O, Dekruyff RH, Umet su DT. Pulmonary dendritic cells producing IL210 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen[J]. Nat Immunol, 2001, 2(8): 725-731
- [14] J. I. Youn, S. Nagaraj, M. Collazo, and D. I. Gabrilovich, "Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice"[J]. The Journal of Immunology, 2008, 181(8): 5791-5802
- [15] Sigeton TE, Massari P, Wetzler LM. Neisseria porin2 induced dendritic cell activation is MyD88 and TLR2 dependent [J]. Immunol, 2005, 174 (1): 3545-3550
- [16] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(3): 162-174
- [17] Dugast AS, Haudebourg T, Coulon F, et al. Myeloid-derived suppressor cells accumulate in kidney allograft tolerance and specifically suppress effector T cell expansion[J]. Immunol, 2008, 180(12): 7898-7906
- [18] Zheng SG, Wang JH. TGF2 beta requires CT LA2 4 early after T cell activation to induce FoxP3 and generate adaptive CD4⁺ CD25⁺ regulatory cells[J]. Immunol, 2006, 176 (6): 3321-3329
- [19] Ikemoto T, Tashiro S, Yasutomo K, et al. Donor-specific tolerance induced by simultaneous allogeneic islet transplantation with CD4⁺ CD25⁺ T-cells into hepatic parenchyma in mice[J]. Med Invest, 2004, 51: 178-185
- [20] Yang HR, Chou HS, Gu X, et al. Mechanistic insights into immunomodulation by hepatic stellate cells in mice: a critical role of interferon-signaling[J]. Hepatology, 2009, 50(6): 1981-1991
- [21] Chen CH, Kuo LM, Chang Y, et al. In vivo immune modulatory activity of hepatic stellate cells in mice[J]. Hepatology, 2006, 44(5): 1171-1181

- in children with refractory functional constipation [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2012, 112(5): 725-729
- [6] 严淑芬, 杨茜, 张颖. 中药湿热敷毛巾放置方法改进后应用观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2002, 23(6): 38-39
Yan Shu-fen, Yang Qian, Zhang Ying. Effects of improving method with placed towels for traditional chinese medicine fomentation[J]. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 2002, 23(6): 38-39
- [7] 马继征, 刘绍能, 吴泰相. 中药治疗慢性功能性便秘效果的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(10): 1213-1221
Ma Ji-zheng, Liu Shao-neng, Wu Tai-xiang. Efficacy of Chinese Herbal Medicines in Treating Chronic Functional Constipation: A Systematic Review[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2010, 10(10): 1213-1221
- [8] Zhao YF, Ma XQ, Wang R, et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC) [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(8): 1020-1029
- [9] Shen F, Zhou HQ, Chen GY, et al. An epidemiologic study on functional constipation among adult communities in Shanghai [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2012, 33(3): 296-300
- [10] Furnari M, Savarino E, Bruzzzone L, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21(2): 157-163
- [11] Amir AA. Etiological factors of constipation in the elderly, with emphasis on functional causes [J]. *East Mediterr Health J*, 2011, 17(8): 708-711
- [12] Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(8): 955-963
- [13] Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children[J]. *Am Fam Physician*, 2006, 73(3): 469-477
- [14] Whiting RL, Ford AC. Efficacy of traditional chinese medicine in functional constipation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(5): 1003
- [15] Cheng CW, Bian ZX, Zhu LX, et al. Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1): 120-129
- [16] Jong MS, Hwang SJ, Chen YC, et al. Prescriptions of Chinese herbal medicine for constipation under the national health insurance in Taiwan[J]. *J Chin Med Assoc*, 2010, 73(7): 375-383
- [17] Wang PX, Li XM, Zhang L. Moving cupping on abdomen for functional constipation[J]. *ZhongguoZhenJiu*, 2012, 32(8): 712
- [18] 黄琼. 神阙穴的临床运用[J]. *针灸临床杂志*, 2006, 22(7): 63-65
Huang Qiong. Clinical application of Shenque acupoint[J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2006, 22(7): 63-65
- [19] 陆金英. 生大黄贴敷神阙穴联合红外线脐部照射预防胸腰椎骨折后腹胀便秘的效果观察[J]. *护理学报*, 2012, 19(6B): 48-49
Lu Jin-ying. Effects of rhubarb sticking point combined with infrared irradiation on the prevention of abdominal distension and constipation after fractures of thoracic and lumbar vertebrae umbilicus[J]. *Journal of Nursing*, 2012, 19(6B): 48-49
- [20] 鲁剑萍, 朱建平. 自制通腹膏外敷神阙穴治疗帕金森病患者便秘[J]. *护理学杂志*, 2008, 23(17): 15-16
Lu Jian-ping, Zhu Jian-ping. Application of Self-made Tongfu Plaster on Shenque Acupoint for Constipation of Patients with Parkinson's Disease[J]. *Journal of Nursing Science*, 2008, 23(17): 15-16

(上接第 797 页)

- [22] Abdi R, Fiorina P, Adra CN, et al. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: A potential therapeutic strategy for type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(7): 1759-1766
- [23] Ding Y C, Xu D M, Feng G, et al. Mesenchymal stem cells prevent the rejection of fully allogenic islet grafts by the immunosuppressive activity of matrix metalloproteinase-2 and -9[J]. *Diabetes*, 2009, 58(8): 1797-1806
- [24] Li F R, Wang X G, Deng C Y, et al. Immune modulation of cotransplantation mesenchymal stem cells with islet on T and dendritic cells [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2010, 16: 1357-1363
- [25] Solari MG, Srinivasan S, Boumaza I, et al. Marginal mass islet transplantation with autologous mesenchymal stem cells promotes long-term islet allograft survival and sustained normoglycemia [J]. *Autoimmun*, 2009, 32(2): 116-124