

蒋超,王超,任晓楠,等. 浅述干细胞治疗慢性肾疾病的潜力 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 138-144.
Jiang C, Wang C, Ren XN, et al. A brief review on the development of stem cells as therapeutics for chronic kidney disease [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 138-144.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 021

浅述干细胞治疗慢性肾疾病的潜力

蒋 超,王 超,任晓楠,周晓辉*

(复旦大学附属公共卫生临床中心,上海 201508)

【摘要】 慢性肾疾病具有高发病率、高致死率的特点并且在全球范围内流行,但除了血液透析和肾移植外,迄今尚无其他有效方法治愈,因此是当前严重危害人类生命健康的重大疾病之一。干细胞是一类具有自我更新和分化为多种谱系能力的细胞,近年来研究提示,干细胞具有作为慢性肾疾病潜在治疗方法的可能。本文对间充质干细胞、胚胎干细胞和诱导多潜能干细胞三种干细胞在治疗慢性肾疾病方面的潜力进行了一个简要综述。

【关键词】 慢性肾疾病;间充质干细胞;胚胎干细胞;诱导多潜能干细胞

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2022) 02-0138-07

A brief review on the development of stem cells as therapeutics for chronic kidney disease

JIANG Chao, WANG Chao, REN Xiaonan, ZHOU Xiaohui*

(Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China)

【Abstract】 Chronic kidney disease (CKD) is prevalent worldwide and represents a serious threat to human life and health with a high morbidity and mortality. Currently, there are no effective curative therapeutics for CKD except hemodialysis and renal transplantation. Stem cells, which are able to self-renew and differentiate into multiple lineages, have been explored as a potentially viable treatment for CKD in recent years. In this review, the potential applications of three types of stem cells for treatment of CKD are briefly summarized, including embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, and mesenchymal stem cells.

【Keywords】 chronic kidney disease; mesenchymal stem cell; embryonic stem cell; induced pluripotent stem cell

慢性肾疾病 (chronic kidney disease, CKD) 是当前一个全球性的疾病,严重危害人类的生命健康,成为了卫生健康和经济领域的巨大负担。根据国际肾病预后组织 (kidney disease improving global outcomes, KDIGO) 的定义,肾功能减退,肾小球滤过率不到 $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或者具有肾损伤的

标志物,如蛋白尿、电解质紊乱、尿沉渣异常、组织学异常和影像学检测结构异常等,并且症状至少持续 3 个月即可被认为是 CKD^[1]。CKD 可由多种疾病及相关因素引起,造成肾功能和结构进行性丧失和不可逆的损伤,其中高血压和糖尿病等疾病占据主要原因,除此之外还包括单基因、多基因遗传因

【基金项目】上海市科学技术委员会实验动物专项 (19140905301);上海市卫生健康委员会项目 (20204Y0335);上海市公共卫生临床中心院级科研课题 (KY-GW-2021-05, KY-GW-2021-38);上海实验动物安全控制管理信息平台研究及应用示范 (21140900200);生物安全实验室实验动物信息可追溯系统应用评价研究 (21140900202)。

【作者简介】蒋超 (1997—),男,硕士研究生,研究方向:肾脏病动物模型。E-mail: 20211300004@fudan.edu.cn

【通信作者】周晓辉 (1973—),男,博士,研究员,硕士生导师,研究方向:感染免疫学与实验动物模型。E-mail: zhouxiaohui@shphc.org.cn

素、表观遗传因素和不良环境因素影响等^[1]。对于 CKD 的患病率及危险因素的调查分析也表明年龄、高血压和糖尿病等与 CKD 有着密切的关系^[2]。目前分布在全球各个地区和国家 CKD 患者的患病率约在 3.0%~18.0%,患者分布各个年龄层,其中老年人居多。造成患病率的差异因素包括年龄、收入、地理位置、环境、饮食和气候影响等^[3]。

早期阶段的 CKD 症状不容易发现,因此一旦发现症状一般都在 CKD 较严重阶段。常规治疗不能阻止大多数 CKD 病情进展到终末期肾疾病(end stage kidney disease, ESKD)阶段,最后通常需要肾透析或者肾移植。肾透析虽然能够提高患者的生存率,但这与透析前后细心护理有很大关系,而且还需要考虑昂贵的医疗费用和病人的生活质量。肾移植是治疗 ESKD 的有效方法,但是由于缺少供体来源的器官而受到限制,而且移植肾的病人需要长期使用免疫抑制药物,这容易导致病人感染其它疾病^[4]。因此仍需要探索更有效的 CKD 治疗方案。

干细胞(stem cells, SCs)是一种具有自我更新和多向分化能力的细胞,根据其来源可以分为 3 类:胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)、诱导多潜能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)和成体干细胞(somatic stem cell, SSC)。其中 SSC 包括间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)和神经干细胞(neural stem cell, NSC)等^[5-6]。近年来,对 SCs 深入和突破性的研究给临床上多种疾病的治疗带来了希望,包括 CKD^[7]。SCs 治疗 CKD 的机制如旁分泌作用、促进细胞自噬、抗炎症、抗凋亡和介导免疫调节等已经被逐渐阐明,同时 SCs 自身也具有多向分化潜能。正因为 SCs 的自身优势,故可通过体外培养形成肾类器官,然后移植入体内,修复替代损伤肾;或者直接将 SCs 移植入宿主体内发挥多向分化潜能、旁分泌作用、抗炎症和介导免疫调节等方面的功能,促进肾功能改善和结构修复^[7-8]。本文将从 MSC、ESC 和 iPSC 在治疗 CKD 方面的应用潜力进行阐述。

1 SCs 治疗 CKD 的潜力

1.1 MSC 治疗 CKD 的潜力

MSC 属于多能成体干细胞,具有强大的自我更新和多谱系分化潜能,能够从骨髓、脂肪组织、外周

血和脐带血等部位分离出来^[9]。近年来一些研究已经逐渐发现了 MSC 的一些功能特点,如 MSC 定位于受损组织器官部位,定向分化为器官特异性细胞,修复受损组织或者通过旁分泌和内分泌作用产生生物活性因子,如细胞因子、趋化因子、生长因子和胞外泡(extracellular vesicles, EV)发挥促细胞增殖、抗纤维化、抗炎、抗凋亡和调节免疫反应等作用^[10-11]。这些功能特点使 MSC 在治疗 CKD 方面显示出强大的潜力。

目前不少研究已经成功的将 MSC 培养成为肾小球系膜细胞、足细胞和肾小管上皮细胞等^[12-13]。Machiguchi 等^[13]将人类 MSC 诱导培养成肾小管上皮细胞,然后将其移植入免疫缺陷大鼠的肾皮质,可检测到新生的肾小球和肾小管结构。也有研究表明 MSC 能够延缓 CKD 进一步发展,保护肾功能、减轻组织损伤和肾纤维化等^[14-15]。现在大多数研究认为 MSC 主要是通过旁分泌生物活性因子发挥对肾的保护作用。日本研究小组利用细胞片工程技术(cell sheet engineering technology),把能够分泌人肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的间皮细胞片移植到单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)大鼠的肾包膜表面,发现移植的细胞片能够较长时间存活于体内,且能够不断分泌 HGF 抑制肾小管和肾盂的扩张,维持肾小管周围毛细血管密度和肾血流量,从而控制大鼠肾纤维化进展^[16]。然后又将骨髓间充质干细胞片(bone marrow mesenchymal stem cell sheets, BM-MSC sheets)移植到大鼠缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)模型肾表面,发现 BM-MSC sheets 也能够存活在肾表面且能够分泌 HGF 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),从而保护肾小管、减轻内皮损伤、维持微血管密度和控制肾纤维化进展。该研究第 1 个将 BM-MSC sheets 应用于肾疾病治疗,证明了细胞片疗法具有治疗肾疾病包括 CKD 的潜力^[17]。

近年来, MSC 分泌的 EV 在一些疾病治疗中也具有重要的作用。EV 中包含蛋白质、MicroRNA 和脂质分子等, MSC 可旁分泌 EV 作用于其它细胞传递细胞信号,从而在损伤组织中发挥一定的作用^[18]。Nassar 等^[19]临床研究实验证明脐血 MSC 来源的 EV 能够改善整体肾功能,包括肾小球滤过率、血肌酐和血尿素氮水平都有所改善,同时还能减轻

炎症免疫反应,而且通过一年的临床评估表明该治疗方法是安全的。血管钙化是 CKD 的常见并发症,实验表明来源于 BM-MSC 的外泌体(exosomes, EV 的一种类型)具有改善人主动脉血管平滑肌细胞钙化的功能,因此研究推测外泌体也可能改善 CKD 引起的血管钙化^[20]。Wang 等^[21]也发现来源于 MSC 的 EV 包含了相关 MicroRNA 分子,这些小分子可能通过影响 TGF- β 分子介导下游信号传递,从而在肾纤维化进展中起到关键作用。

但是 CKD 引起的病理生理状况和体内不良环境会影响 MSC 的植入和存活,从而影响 MSC 的治疗效果。近年来已经有研究策略来解决这些问题,如低氧预处理 MSC 可以提高其对体内不良环境的抵抗力、促进其存活增殖和增强促血管生成的能力^[22]。一些生物活性因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等预处理 MSC 也可提高其存活增殖率、迁移能力和旁分泌活性^[23]。此外,用激素如褪黑素(melatonin)预处理 MSC 对其抵抗体内恶劣微环境有着重要作用^[24]。一项研究证明褪黑素预先处理 BM-MSC 可以增强其归巢和存活能力,并增强对肾的保护作用^[25]。另一项研究也认为褪黑素刺激细胞产生的外泌体可增强 CKD 病人 MSC 的功能,包括提高其线粒体功能、抑制其衰老、促进其增殖和增强产生血管生成细胞因子的能力。通过小鼠体内实验也验证该方法能够提高移植的 MSC 存活率,并保护小鼠的肾血管^[26]。因此基于这些预处理策略可进一步提高 MSC 的治疗效果。

可见 MSC 在保护肾结构、改善肾功能和控制肾纤维化等方面显示出强大的潜能。虽然 MSC 具有多向分化潜能,但是以上研究表明 MSC 主要是通过旁分泌多种生物活性因子发挥保护和修复肾的作用。

1.2 ESC 治疗 CKD 的潜力

ESC 是来源于囊胚时期内细胞团的一种多潜能干细胞,具有自我更新和分化为所有细胞类型的细胞,被广泛研究并用于再生医学方面^[27]。

ESC 可分化为肾各种类型的细胞,具有再生能力^[28]。许多研究学者也证实了 ESC 的强大再生能力。Narayanan 等^[29]将人类 ESC 体外培养分化成

具有肾近端小管功能特征的细胞,然后移植到严重联合免疫缺陷小鼠皮下,可以形成简单的肾上皮。来自日本研究小组两项研究分别将鼠和人的 ESC 体外诱导形成肾小管细胞,经过培养也产生了肾小管结构^[30-31]。Takasato 等^[32]通过在特定培养条件下分阶段添加骨形态发生蛋白 4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)、激活素 A(activin A)、成纤维细胞生长因子 9(fibroblast growth factor 9, FGF9)、维甲酸(retinoic acid, RA)和骨形态发生蛋白 7(bone morphogenetic protein 7, BMP7)等体外诱导人类 ESC 形成后原始条纹(posterior primitive streak)和中间中胚层(intermediate mesoderm, IM),然后发现了肾祖细胞(nephron progenitor cells, NPCs)和相关肾结构的形成。而且用另外 2 种因子 CHIR99021(Wnt 信号通路激动剂)和 FGF9,诱导效果更好,并且认为在形成肾结构过程中细胞间能够相互影响,自组织形成早期肾单位。这与其它的两项研究结果相似^[33-34],其中 Morizane 等^[34]以更加有效的方案将人类 ESC 诱导为 NPCs,有效率达到 90.0%,并通过 2 D 或者 3 D 培养 NPCs 形成了具有足细胞、近端小管、Henle 环和远端小管的肾类器官。由于体外研究证明了 ESC 的分化潜能,因此也有体内实验研究将人 ESC 经过 2 D 培养形成 NPCs,皮下移植到免疫缺陷鼠中,形成的结构基本上包含了肾单位各组分,包括毛细血管网、足细胞、基底膜和系膜细胞等,并且形成的肾小球也具有滤过功能。相比于体外 2 D 和 3 D 培养,体内的环境可以更好的促进 NPCs 形成较为成熟和完整的肾单位结构^[35]。但是要产生完全成熟的肾还需要更多的研究。最近一项新的研究将 ESC 培养产生未完全成熟的肾类器官,该研究描述了肾类器官每个发育阶段的基因转录表达变化,概括了肾发育的过程,并表明基因调控对肾发育至关重要,对未来研究肾发育和体外产生成熟的肾提供了重要的参考策略^[36]。

除了以上将 ESC 通过分化培养为具有肾单位结构的肾类器官的研究,也有研究将载有 ESC 的细胞明胶(gelatin microcryogels, GMs)植入 5/6 肾切除 CKD 的大鼠肾中,发现可以减缓大鼠 CKD 的进展,其中血浆尿素氮水平、肾小管损伤和肾小球硬化指数都有不同程度的改善^[37]。此外, Tan 等^[38]将小鼠来源的 ESC 分化为输尿管芽(ureteric bud, UB)祖细胞,然后与后肾间充质(metanephric mesenchyme,

MM) 细胞培养产生肾类器官,并将该肾类器官用于药物和化学物质的毒性检测。

虽然 ESC 为 CKD 以及其它多种疾病的治疗带来了希望,但是 ESC 需要从胚胎中分离,从而限制了其获取来源;另外移植的 ESC 也会形成畸胎瘤和产生机体免疫排斥的问题,因此限制了其临床应用^[39]。

综上所述,这些实验研究说明 ESC 能够被诱导分化为肾谱系细胞,通过培养可产生肾类器官,并用于移植和肾药物毒性检测等。这为 ESC 治疗 CKD 提供了坚实的数据和理论基础。

1.3 iPSC 治疗 CKD 的潜力

日本科学家用 4 种因子 Oct3/4、Sox2、c-Myc 和 Klf4 成功的诱导出 iPSC。该 iPSC 能够表现出 ESC 的形态和生长特性,并且能够产生三胚层各种组织,因此与 ESC 一样具有多系分化能力^[40]。

目前已经有一些方案将 iPSC 分化为肾谱系细胞,进行肾发育和肾重建的研究^[41]。Takasato 等^[42]用 CHIR9902 和 FGF9 两种因子诱导出 UB 和 MM,经过 3 D 培养形成了具有肾皮质、肾髓质、肾小球、肾近端小管、远端小管和集合管等结构,表明 iPSC 可形成较成熟的肾成分。Morizane 等^[43]用更加有效、特异和简化的诱导方案体外将 iPSC 诱导成为 NPCs,通过培养也产生了包含近端小管、远端小管和 Henle 环等多节段类似于体内的肾单位结构。Tsujimoto 等^[44]用人类 iPSC(hiPSC)来源的 NPCs 与 UB 体外培养产生了肾类器官,形成的肾小球、肾小管和集合管能够自组织相互连接。移植到免疫缺陷小鼠肾包膜下产生的血管化网络可与宿主肾相互连接。此外,也有研究用 hiPSC 建立肾类器官疾病模型,如先天性肾病综合征(congenital nephrotic syndrome)和常染色体隐性遗传性多囊肾(ARPKD)等。这些模型可用于肾疾病药物的开发及治疗效果的评估检测^[41,45]。

目前大多数研究是将 iPSC 诱导成 NPCs 进而形成肾类器官,从而修复和重建肾。而将 iPSC 细胞直接用于治疗 CKD 的动物模型研究报道较少。研究发现促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)对治疗 CKD 引起的肾贫血具有一定的疗效^[46]。Hitomi 等^[46]将肝来源的 hiPSC 细胞诱导为能够产生 EPO

的细胞(hiPSC-EPO),该类细胞在体内和体外都具有产生 EPO 的能力,并且能够改善小鼠的肾贫血。因此,hiPSC-EPO 可以作为治疗肾贫血一个方法策略。也有研究表明直接移植 hiPSC 能够保护 CKD 大鼠肾、减轻肾间质纤维化、肾小管萎缩和肾小球硬化等,从而抑制 CKD 进展^[47]。另外 iPSC 来源的 MSC(iPSC-MSC)也可以保护 CKD 大鼠肾功能,经过 iPSC-MSC 治疗的大鼠尿肌酐水平和尿蛋白都有所降低,残余肾部分和肾小管损伤也得到了保护和改善^[48]。

综上,用 iPSC 进行肾再生是一个很好的策略方法。这些再生的肾类器官可用于移植、构建疾病模型进行药物开发检测等方面。但是当前存在的不足之处是体外形成肾类器官在大小、组别和功能等方面都不够成熟,而且体内不能有效的连接到血管,从而无法发挥与宿主肾相同的作用。因此我们仍然需要探索有效的肾重建方案来解决当前的问题,如种间囊胚互补、将细胞种植到肾支架上和 3D 生物打印技术等。这些方案也可能为重建结构功能成熟的肾提供了技术路线^[49]。

2 总结和展望

CKD 严重危害人类的生命健康,成为全球卫生健康和经济领域一个巨大的负担,目前还没有有效的治疗手段来应对 CKD。近年来研究发现细胞疗法在治疗 CKD 方面有一个很好的应用前景。本文总结了 MSC、ESC 和 iPSC 3 种 SCs 治疗 CKD 的应用潜力。MSC 主要是通过旁分泌各种细胞因子和 EV 促进肾修复、肾功能改善、抑制肾纤维化和钙化等,但因 MSC 易受到体内环境影响而降低了其治疗效果。ESC 和 iPSC 更多用于体外和体内形成肾类器官修复损伤肾,研究肾发育机制,建立疾病模型用于开发和评估治疗药物等。3 种 SCs 优缺点及应用潜力详见表 1。虽然现在大多数研究还不能够产生完全和体内大小、功能相同的肾用于移植,但是这些方法策略为以后的研究打下了坚实的基础。因此,随着未来对干细胞治疗研究的更加深入,干细胞技术有很大希望能够治疗 CKD 以及其它肾相关类型的疾病。

表 1 三种 SCs 优缺点的比较
Table 1 Comparison of the advantages and disadvantages of three kinds of stem cells

细胞类型 Cell type	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	应用潜力 Application potential	参考文献 References
间充质干细胞 Mesenchymal stem cell (MSC)	来源方便、易于分离培养;免疫原性低;促细胞增殖、修复损伤组织、抗氧化压力、抗纤维化、抗炎、抗凋亡和调节免疫反应等。 Convenient source, easy to separate and cultivate. Low immunogenicity. Promoting cell proliferation, repairing damaged tissues, anti-oxidative stress, anti-fibrosis, anti-inflammation, anti-apoptosis, regulating immune response, etc.	难以有效定位到特定组织器官部位且容易受到环境影响从而限制了其治疗效果。 It is difficult to effectively locate specific tissues and organs, and it is easily affected by the environment, which limits its therapeutic effect.	细胞治疗:保护肾,促进器官组织修复和再生。 Cell therapy: protect kidney, promote the repair and regeneration of organs and tissues.	[7, 11-17, 22]
胚胎干细胞 Embryonic stem cell (ESC)	具有全能性,无限增殖能力,保持高度未分化状态和稳定的二倍体核型。 Totipotent, infinite proliferation capacity, maintain a highly undifferentiated state and a stable diploid karyotype.	来源受限、是否规范化研究、伦理问题;易形成畸胎瘤;移植免疫排斥。 Restricted sources, whether to standardize research, ethical issues. Form teratomas. Transplantation immune rejection.	形成肾谱系的细胞和肾类器官,用于移植。 Form the cells and kidney organoids of the kidney lineage, which is used for transplantation.	[32 - 35, 38-39]
诱导多潜能干细胞 Induced pluripotent stem cell (iPSC)	自我增殖与分化能力与 ESC 特性相近;能够无限增殖、来源广泛、避免了胚胎分离等伦理问题。 Ability of self-proliferation and differentiation is similar to the characteristics of ESC. It can proliferate indefinitely, have a wide range of sources, and avoid ethical issues such as embryo separation.	重编程 iPSC 效率不高;致癌性。 Reprogramming iPSC is not efficient. There is a risk of tumor formation.	形成肾类器官,用于移植;构建肾疾病模型,用于肾药物开发和评估。 Formation of kidney organoids for the study of kidney transplantation. Construction of kidney disease models for the development and evaluation of kidney drugs.	[40 - 45]

参考文献:

[1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease [J]. The Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252.

[2] 卓琳, 蔡卿卿, 刘丁阳, 等. 慢性肾脏病的患病率及危险因素荟萃分析 [J]. 中国老年医杂志, 2015, 38(9): 2125-2138.

[3] Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(2): 104-114.

[4] Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(11): ITC1-ITC16.

[5] Yuan BZ, Wang J. The regulatory sciences for stem cell-based medicinal products [J]. Front Med, 2014, 8(2): 190-200.

[6] Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 125.

[7] 高舒平, 曲春辉, 周瑞, 等. 干细胞与转化医学研究进展浅析 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(4): 439-442.

[8] Liu D, Cheng F, Pan S, et al. Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 249.

[9] Jin HJ, Bae YK, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(9): 17986-18001.

[10] Peired AJ, Sisti A, Romagnani P. Mesenchymal stem cell-based therapy for kidney disease: a review of clinical evidence [J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 4798639.

[11] Kim HK, Lee SG, Lee SW, et al. A Subset of paracrine factors as efficient biomarkers for predicting vascular regenerative efficacy of mesenchymal stromal/stem cells [J]. Stem Cells, 2019, 37(1): 77-88.

[12] Zhang L, Li K, Yan X, et al. MicroRNA-498 inhibition enhances the differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells into podocyte-like cells [J]. Stem Cells Dev, 2015, 24(24): 2841-2852.

[13] Machiguchi T, Nakamura T. Nephron generation in kidney cortices through injection of pretreated mesenchymal stem cell-differentiated tubular epithelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 518(1): 141-147.

[14] Villanueva S, Ewertz E, Carrión F, et al. Mesenchymal stem cell injection ameliorates chronic renal failure in a rat model [J]. Clin Sci (Lond), 2011, 121(11): 489-499.

- [15] Villanueva S, Carreno JE, Salazar L, et al. Human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue reduce functional and tissue damage in a rat model of chronic renal failure [J]. Clin Sci (Lond), 2013, 125(4): 199–210.
- [16] Oka M, Sekiya S, Sakiyama R, et al. Hepatocyte growth factor-secreting mesothelial cell sheets suppress progressive fibrosis in a rat model of CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(2): 261–276.
- [17] Imafuku A, Oka M, Miyabe Y, et al. Rat mesenchymal stromal cell sheets suppress renal fibrosis via microvascular protection [J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(12): 1330–1341.
- [18] Baglio SR, Pegtel DM, Baldini N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy [J]. Front Physiol, 2012, 3: 359.
- [19] Nassar W, El-ansary M, Sabry D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases [J]. Biomater Res, 2016, 21: 3.
- [20] Guo Y, Bao S, Guo W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate high phosphorus-induced vascular smooth muscle cells calcification by modifying microRNA profiles [J]. Funct Integr Genomics, 2019, 19(4): 633–643.
- [21] Wang Y, Guo YF, Fu GP, et al. Protective effect of miRNA-containing extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells of old rats on renal function in chronic kidney disease [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 274.
- [22] Beegle J, Lakatos K, Kalomoiris S, et al. Hypoxic preconditioning of mesenchymal stromal cells induces metabolic changes, enhances survival, and promotes cell retention *in vivo* [J]. Stem Cells, 2015, 33(6): 1818–1828.
- [23] Xinaris C, Morigi M, Benedetti V, et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion [J]. Cell Transplant, 2013, 22(3): 423–436.
- [24] Zhao L, Hu C, Zhang P, et al. Melatonin preconditioning is an effective strategy for mesenchymal stem cell-based therapy for kidney disease [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 25–33.
- [25] Saberi K, Pasbakhsh P, Omid A, et al. Melatonin preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes their engraftment and improves renal regeneration in a rat model of chronic kidney disease [J]. J Mol Histol, 2019, 50(2): 129–140.
- [26] Yoon YM, Lee JH, Song KH, et al. Melatonin-stimulated exosomes enhance the regenerative potential of chronic kidney disease-derived mesenchymal stem/stromal cells via cellular prion proteins [J]. J Pineal Res, 2020, 68(3): e12632.
- [27] Young RA. Control of the embryonic stem cell state [J]. Cell, 2011, 144(6): 940–954.
- [28] Becherucci F, Mazzinghi B, Allinovi M, et al. Regenerating the kidney using human pluripotent stem cells and renal progenitors [J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18(7): 795–806.
- [29] Narayanan K, Schumacher KM, Tasnim F, et al. Human embryonic stem cells differentiate into functional renal proximal tubular-like cells [J]. Kidney Int, 2013, 83(4): 593–603.
- [30] Morizane R, Monkawa T, Fujii S, et al. Kidney specific protein-positive cells derived from embryonic stem cells reproduce tubular structures *in vitro* and differentiate into renal tubular cells [J]. PLoS One, 2014, 8(6): e64843.
- [31] Yamaguchi S, Morizane R, Homma K, et al. Generation of kidney tubular organoids from human pluripotent stem cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 38353.
- [32] Takasato M, Er PX, Becroft M, et al. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(1): 118–126.
- [33] Lam AQ, Freedman BS, Morizane R, et al. Rapid and efficient differentiation of human pluripotent stem cells into intermediate mesoderm that forms tubules expressing kidney proximal tubular markers [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(6): 1211–1225.
- [34] Morizane R, Lam AQ, Freedman BS, et al. Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury [J]. Nat Biotechnol, 2015, 33(11): 1193–1200.
- [35] Bantounas I, Ranjzad P, Tengku F, et al. Generation of functioning nephrons by implanting human pluripotent stem cell-derived kidney progenitors [J]. Stem Cell Reports, 2018, 10(3): 766–779.
- [36] Chow T, Wong FTM, Monetti C, et al. Recapitulating kidney development *in vitro* by priming and differentiating mouse embryonic stem cells in monolayers [J]. NPJ Regen Med, 2020, 5: 7.
- [37] Geng XD, Zheng W, Wu CM, et al. Embryonic stem cells? loaded gelatin microcryogels slow progression of chronic kidney diseases [J]. Chinese Medical Journal, 2016, 129(4): 392–398.
- [38] Tan Z, Rak-raszewska A, Skovorodkin I, et al. Mouse embryonic stem cell-derived ureteric bud progenitors induce nephrogenesis [J]. Cells, 2020, 9(2): 329.
- [39] Hentze H, Graichen R, Colman A. Cell therapy and the safety of embryonic stem cell-derived grafts [J]. Trends Biotechnol, 2007, 25(1): 24–32.
- [40] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. Cell, 2006, 126(4): 663–676.
- [41] Osafune K. iPSC technology-based regenerative medicine for kidney diseases [J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(6): 574–584.
- [42] Takasato M, Er PX, Chiu HS, et al. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis [J]. Nature, 2015, 526(7574): 564–568.
- [43] Morizane R, Bonventre JV. Generation of nephron progenitor cells and kidney organoids from human pluripotent stem cells [J]. Nat Protoc, 2017, 12(1): 195–207.
- [44] Tsujimoto H, Kasahara T, Sueta SI, et al. A modular

- differentiation system maps multiple human kidney lineages from pluripotent stem cells [J]. *Cell Rep*, 2020, 12(1): 195–207.
- [45] Orbes TA, Howden SE, Lawlor K, et al. Patient-iPSC-derived kidney organoids show functional validation of a ciliopathic renal phenotype and reveal underlying pathogenetic mechanisms [J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(5): 816–831.
- [46] Hitomi H, Kasahara T, Katagiri N, et al. Human pluripotent stem cell-derived erythropoietin producing cells ameliorate renal anemia in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(409): 2300.
- [47] Rota C, Morigi M, Cerullo D, et al. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 220.
- [48] Sheu JJ, Sung PH, Wallace CG, et al. Intravenous administration of iPS-MSC (SPIONs) mobilized into CKD parenchyma and effectively preserved residual renal function in CKD rat [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3593–3610.
- [49] Osafune K. Regenerative treatments for kidney diseases: the closest and fastest strategies to solving related medical and economic problems [J]. *Artif Organs*, 2021, 45(5): 447–453.
- [收稿日期] 2021-07-21

(上接第 137 页)

- [39] 李建生, 李素云, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 (2011 版) [J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 80–84.
- [40] 李建生. 正虚积损为慢性阻塞性肺疾病的主要病机 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(8): 710–713.
- [41] Li SY, Li JS, Wang MH, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a fourcenter, open-label, randomized, controlled study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 197.
- [42] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 调补肺肾三法治疗慢性阻塞性肺疾病大鼠疗效及远后效应 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(12): 3116–3121.
- [43] Dong Y, Li Y, Sun Y, et al. Bufe Jianpi granules improve skeletal muscle and mitochondrial dysfunction in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 51.
- [44] Mao J, Li Y, Li S, et al. Bufe Jianpi granules reduce quadriceps muscular cell apoptosis by improving mitochondrial function in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1216305.
- [45] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠膈神经放电和膈肌功能的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(6): 812–816.
- [46] 据星萌, 宋雅芳, 雷孝文, 等. 四君子汤对脾虚大鼠骨骼肌 SDH 活性及 PGC-1 α 基因和蛋白表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(4): 802–804.
- [47] 据星萌. 基于 SDH 和 PGC-1 α 探讨健脾益气法对脾虚证线粒体能量代谢的调控机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [48] 李中华, 梁炳生. 川芎嗪对大鼠失神经骨骼肌细胞凋亡及 bcl-2、bax 表达的影响 [J]. *中国医疗前沿*, 2012, 7(8): 18–20.
- [49] Zhang M, Tang J, Li Y, et al. Curcumin attenuates skeletal muscle mitochondrial impairment in COPD rats: PGC-1 α /SIRT3 pathway involved [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 277: 168–175.
- [收稿日期] 2021-01-14