

间充质干细胞治疗糖尿病肾病的研究进展

张洁 汪蛟 江妍霞 徐积兄

南昌大学第一附属医院内分泌科 330006

通信作者:徐积兄, Email: xujixiong@163.com

【摘要】 现有治疗糖尿病肾病的方法包括降血糖、降血压、调脂及抑制肾素-血管紧张素系统等,均不能有效的阻止糖尿病肾病向终末期肾病进展。近年来研究发现,间充质干细胞可能通过调节炎症反应及免疫反应、旁分泌或内分泌各种营养因子、释放细胞外囊泡以及分化为肾固有细胞或与其融合等机制,促进肾脏的修复,从而为糖尿病肾病的治疗提供了新的希望。

【关键词】 间充质干细胞;糖尿病肾病;治疗

基金项目:国家自然科学基金(81760168,81560154);江西省卫生厅项目(20185092)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.008

Research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of diabetic nephropathy Zhang Jie, Wang Jiao, Jiang Yanxia, Xu Jixiong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Xu Jixiong, Email: xujixiong@163.com

【Abstract】 Existing methods for treating diabetic nephropathy include glucose control, blood pressure control, lipid-lowering, and renin-angiotensin-aldosterone system blockade, etc., which are not effective in preventing the progression of diabetic nephropathy to end-stage renal disease. In recent years, studies have found that mesenchymal stem cells may promote kidney repair by regulating inflammatory and immune responses, paracrine or endocrine trophic factors, releasing extracellular vesicles, and differentiating into or integrating with renal innate cells, thus providing new hope for the treatment of diabetic nephropathy.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Diabetic nephropathy; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81760168,81560154); Health Department Project of Jiangxi Province(20185092)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.008

糖尿病肾病(DN)已成为发达及发展中国家导致终末期肾病(ESRD)的主要原因。DN的发病与遗传易感性、血液动力学改变、晚期糖基化终末产物的形成、炎性细胞因子的分泌及氧化应激等因素有关^[1]。病理上主要表现为结节性肾小球硬化、系膜扩张、肾小管间质纤维化、内皮细胞损伤及足细胞减少^[2]。早期DN主要表现为微量白蛋白尿,随着病变进展,尿白蛋白排泄率持续升高,出现大量白蛋白尿,最终可能发展至尿毒症期^[3]。目前DN的治疗主要是通过控制血糖、血压、血脂及抑制肾素-血管紧张素系统等,但这些措施并不能阻止DN向ESRD进展。近年来,随着再生医学技术的发展,干细胞治疗为DN带来了新的希望。间充质干细胞(MSCs)具有来源广、易获取及避免胚胎干细胞伦理相关问

题等优势,已成为近年治疗糖尿病及其并发症的研究热点。

1 MSCs 概述

MSCs是一种多功能干细胞,可以来自骨髓、脂肪组织、牙髓、脐带、皮肤、羊水和胎盘等多种不同的器官或组织。MSCs具有多向分化潜能,能分化为成骨细胞、软骨细胞或脂肪细胞,在一定条件下,亦能分化为心肌细胞、星形胶质细胞、肝细胞等,并且,MSCs还具有旁分泌血管生成因子、细胞因子和免疫调节物质的能力^[4]。目前用于治疗DN的MSCs有骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)、脂肪间充质干细胞(ADMSCs)及脐带间充质干细胞(UCMSCs)。不同来源的MSCs特性不同,如BM-MSCs具有易于体外扩增、可塑性高的特点^[5]。ADMSCs具有易获取、易

于体外扩增及稳定性高的特点,与BM-MSCs相比有更强的免疫调节作用,可表达更高水平的细胞因子^[4,6]。而UCMSCs具有无创收集、污染性小、抑制肿瘤生长和低免疫原性等优点^[7]。目前在动物及临床研究中,应用MSCs治疗DN都取得了一定的成功。

2 MSCs 治疗 DN 的可能机制

2.1 调节炎症反应及免疫反应

免疫介导的炎症反应是导致DN患者肾脏纤维化和结构重塑的关键,树突状细胞(DC)、巨噬细胞、T淋巴细胞等多种免疫细胞都参与其中^[8]。研究发现, MSCs 能通过多种方式参与免疫调节:(1)调节巨噬细胞的极化状态。巨噬细胞能分泌大量促炎性细胞因子及趋化因子,研究发现, MSCs 可调节巨噬细胞从炎性 M1 表型向抗炎 M2 表型的转化,可能与 MSCs 旁分泌的细胞因子、蛋白酶、趋化因子以及免疫调节剂(如长五肽 3)等多种因子有关。此外, MSCs 也能直接诱导巨噬细胞产生抗炎细胞因子^[9]。(2)抑制 DC 的成熟。研究发现, MSCs 可下调 DC 表面 CD80、CD86、CD40、OX40L 的表达,调节 DC 中信号转导与转录激活因子(STAT)1/STAT 6 磷酸化,从而抑制 DC 的成熟^[10]。(3)调节 T 细胞亚群的存活、激活和分化。MSCs 可通过抑制细胞周期蛋白 D₂ 的表达,以及 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的增殖,介导 T 细胞免疫抑制。其中 MSCs 对 CD4⁺ T 细胞亚群表现出不同的免疫调节作用:首先, MSCs 可通过前列腺素 E₂ (PGE₂) 依赖性方式以及上调程序性死亡受体 1 (PD1) 的表达,分别抑制促炎性辅助性 T 细胞 1 (Th1) 细胞因子的产生和辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分化。其次, MSCs 可通过多种细胞因子来介导抗炎性调节性 T 细胞的分化^[11]。(4) MSCs 通过减少活性氧簇的产生发挥免疫调节作用。循环高葡萄糖环境导致机体产生过多的活性氧簇,随着氧化产物增多可激活核因子- κ B,核因子- κ B 通路被激活后可触

发促炎分子的产生,促进炎症反应^[3, 12]。研究发现,UCMSCs外小体可通过提高细胞活力和降低氧化产物水平,部分逆转活性氧簇对细胞的损伤^[13]。此外, MSCs 也可通过降低血糖来减少活性氧簇的产生^[14-15]。然而也有研究提示,干细胞治疗对血糖水平无明显影响。上述不同研究结果可能与 MSCs 的培养条件、给药途径和剂量等多种因素有关。总之, MSCs 可通过调节炎症反应及免疫,减少肾组织损伤。

2.2 通过旁分泌或内分泌作用促进受损肾脏的修复

基于 MSCs 的多项分化潜能,其肾脏修复作用过去主要被认为因为归巢至受损肾组织,分化为肾固有细胞。但近年的研究显示,糖尿病小鼠经荧光标记的 MSCs 治疗后,肾脏中只检测到少量的 MSCs,提示 MSCs 的旁分泌作用可能是减轻肾脏损伤的主要机制^[16]。MSCs 可分泌多种营养保护因子及释放细胞外囊泡(EVS),从而减少肾固有细胞凋亡,减少氧化应激、炎症反应及肾纤维化,以及调节肾血管生成来促进肾脏修复。

MSCs 治疗 DN 的主要作用机制是旁分泌营养因子,包括肝细胞生长因子(HGF)、骨形态发生蛋白-7(BMP-7)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等^[15, 17-22](表 1)。

2.2.1 HGF

HGF 具有抑制炎症反应与纤维化的作用。研究发现, HGF 可通过减少单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达来减少巨噬细胞浸润,从而减少促炎细胞因子的表达^[23]。并且, HGF 可抑制转化生长因子- β 在肾小球系膜细胞的表达^[18]。转化生长因子- β 上调可引起细胞外基质(ECM)积累,导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化^[3, 24]。此外, HGF 还可下调葡萄糖转运蛋白 1 的膜定位,减少高血糖刺激的氧化物的产生,从而减少肾脏损伤^[18]。

表 1 MSCs 旁分泌的营养因子

营养因子	供体细胞	模型	作用	参考文献
HGF	BM-MSCs	大鼠	改善肾纤维化	[18]
BMP-7	BM-MSCs	大鼠	改善肾纤维化,减少足细胞损伤	[19, 21]
MMP-9	BM-MSCs	大鼠	抑制肾纤维化	[15]
EGF	HAD-MSCs	离体足细胞	减少足细胞损伤	[20]
VEGF	Hu-MSCs	大鼠	促进血管生成,保护肾小管结构	[22]
IGF-1	BM-MSCs	小鼠	促进近端肾小管细胞增殖	[17]

注:HGF:肝细胞生长因子;BMP-7:骨形态发生蛋白-7;MMP-9:基质金属蛋白酶-9;EGF:表皮生长因子;VEGF:血管内皮生长因子;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;BM-MSCs:骨髓间充质干细胞;HAD-MSCs:人脂肪间充质干细胞;Hu-MSCs:人脐带间充质干细胞;MSCs:间充质干细胞

2.2.2 BMP-7 BMP-7 是转化生长因子- β 超家族的重要成员,可通过改善肾纤维化、减少足细胞损伤参与肾脏修复。研究发现,BMP-7可拮抗转化生长因子- β /Smad 信号依赖性纤维化^[19, 25]。并且,BMP-7可通过激活Smad 1/5/8的磷酸化,减少足细胞凋亡,从而维持肾脏正常滤过作用^[21]。

2.2.3 MMP-9 MMP-9是参与 ECM 代谢的重要酶类,ECM 积聚是导致肾脏纤维化的最终途径。研究发现,MMP-9对肾脏纤维化的抑制作用可能与影响转化生长因子- β /Smad信号通路有关^[15]。

2.2.4 其他 EGF 可抑制高糖诱导的足细胞凋亡和损伤,明显改善足细胞表达的突触素和nephron蛋白的减少和紊乱^[20]。VEGF 对维持肾小管周围毛细血管完整性起重要作用^[22]。IGF-1 可促进近端肾小管细胞增殖,促进组织再生^[17]。因此,MSCs 旁分泌对肾功能的改善起重要作用。

MSCs 不仅可分泌上述可溶性保护因子促进内源性修复,其释放的 EVS 介导的遗传信息传递也有重要作用。EVS 主要包括外小体及微囊泡。外小体产生于细胞内小体,而微囊泡起源于细胞膜的外芽,二者均携带大量蛋白质及遗传物质^[26-27]。EVS 不仅直接参与调节细胞的生物活性,并且在靶细胞中充当细胞应激信号,发挥与 MSCs 相似的生物活性,在多种肾脏疾病模型中,如缺血-再灌注肾损伤、药物性肾病、肾血管性疾病、单侧输尿管梗阻导致的肾病等,均观察到了 EVS 的治疗效果^[26]。

2.3 具有多项分化潜能,归巢及分化为肾固有细胞或与其融合,参与肾脏修复 MSCs 具有对组合信号反应并迁移到受损组织中的能力,这一过程被称为归巢^[28]。研究发现,DN 受损肾组织局部基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 表达水平明显升高,可通过 SDF-1/CXCR 4轴促进 MSCs 归巢至肾脏,促进肾脏的修复^[29]。

MSCs 归巢至受损肾组织后,可分化为肾固有细胞或与其融合修复肾脏。(1)肾固有细胞的分化:研究发现,ADMSCs 可通过激活素 A、低浓度维甲酸与 BMP-7 的联合作用分化为足细胞样细胞,将其移植到阿霉素处理的小鼠体内可明显改善其白蛋白尿和肾损伤^[30]。此外,将 MSCs 与经过过氧化氢损伤的系膜细胞共培养,发现 MSCs 可出现系膜细胞样形态的变化^[31]。(2)与肾固有细胞融合:细胞融合是指两个或多个相同或不同类型的细胞在组织生长和再生过程中结合在一起,表现出混合基因型和表

型^[32]。既往研究发现,MSCs 可以与心肌细胞融合,改善心功能,亦能与胰岛细胞融合,维持 β 细胞的功能^[33-34]。同样,MSCs 与肾脏的固有细胞融合是否也可以恢复肾功能?近年研究发现,将荧光标记 EVS 注入急性肾损伤大鼠体内后,EVS 与肾小管上皮细胞融合,并促进血管生成,考虑与 EVS 直接将 VEGF 蛋白传递到肾小管上皮细胞有关^[22]。目前关于 MSCs 在不同肾脏疾病模型中的研究尚有争议,需要进一步研究及改善现有的跟踪可视化技术,从而观察 MSCs 在体内与受损的肾固有细胞之间的“交流”。

3 MSCs 治疗 DN 的动物研究

近年研究发现,MSCs 治疗可明显改善肾脏指数及形态学异常(表 2),如降低尿白蛋白排泄量、血清尿素、肌酐和尿酸水平,并且,肾小球、肾小管、肾间质病理改变明显缓解^[14-16]。Nagaiishi 等^[16] 研究发现,MSCs 培养基与 MSCs 表现出相似的特性,可抑制骨髓源性细胞的过度浸润及炎症因子的表达,减少肾小管的损伤。将纯化的外小体注入糖尿病大鼠单侧肾包膜下后,发现外小体可抑制肾细胞凋亡和变性。表明 MSCs 的治疗作用可能主要是通过 EVS 和营养因子的释放来实现的。

4 MSCs 治疗 DN 的临床研究

近年国内、外研究者已逐渐开展临床试验,研究基于 MSCs 干预措施的安全性、可行性和耐受性,以及对 DN 患者的疗效。目前有两项临床试验已完成,Packham 等^[36] 将异基因间充质前体细胞输注于 20 例成人 DN 患者体内,并与 10 例安慰剂组患者进行对照,输注过程耐受性好,未观察到异基因细胞治疗的理论风险,然而对于肾功能的改善作用尚无明确结论。赵堂亮等^[37] 将 UCMSCs 移植到 15 例 DN 患者体内,与 15 例单纯口服缬沙坦、皮下注射胰岛素治疗的 DN 患者作对照,结果发现,UCMSCs 移植安全有效,在改善舒张压、肾功能方面的临床疗效优于单纯控制血压、血糖等常规方法。表明 MSCs 治疗 DN 已经在临床试验中取得了一定的成功。

综上所述,MSCs 在治疗 DN 中具有广阔的应用前景,然而还有很多问题有待解决,如 MSCs 的注射部位、给药途径、最佳细胞治疗剂量与疗程等。当然,干细胞作为一种临床治疗手段,也要评估其可能存在的风险,肾脏由不同功能的细胞组成,干细胞分化成肾单位取代受损肾单位十分困难,所以在选择干细胞时,除了考虑其分化增殖潜能外,更需考虑其

表 2 MSCs 治疗 DN 的动物研究

MSCs 移植类型	DN 模型与分组	注射次数/注射途径	注射细胞数	结果
骨髓间充质干细胞 ^[14]	STZ 诱导的 1 型糖尿病 Wistar 大鼠: 正常, DM, DN, DM + MSCs, DN + MSCs	一次剂量, 静脉注射	1 × 10 ⁶	DN + MSCs 与 DN: ↑ 血清胰岛素, ↓ 血糖、TGF-β、FGF 和 PDGF、MCP-1, 改善肾脏指数及组织学
骨髓间充质干细胞 ^[15]	STZ 诱导的 1 型糖尿病 Sprague-Dawley 大鼠: 正常, DN, DN + MSCs	一次剂量, 静脉注射	2 × 10 ⁹	DN + MSCs 与 DN: ↑ MMP-9, ↓ TGF-β1、Smad3, 改善肾脏指数及组织学
骨髓间充质干细胞 ^[16]	STZ 诱导或 HFD 诱导的 1 型 & 2 型糖尿病 C57BL/6J 小鼠和 C57BL/6-TG 小鼠: HFD-DN, STZ-DN, HFD-DN + MSCs, STZ-DN + MSCs, HFD-DN + MSCs-CM, STZ-DN + MSCs-CM	STZ 诱导 1 型糖尿病小鼠: 两次剂量(间隔 4 周), 静脉注射 HFD 诱导的 2 型糖尿病小鼠: 4 次剂量(间隔 2 周), 静脉注射	1.0 × 10 ⁴ MSCs/(g · 体重)	DN + MSCs、DN + MSCs-CM 与 DN: ↑ ZO-1, ↓ BMDc、ICAM-1、促炎因子, 改善肾脏指数及组织学
骨髓间充质干细胞 ^[18]	STZ 诱导的 1 型糖尿病 Wistar 大鼠: 正常, DN, DN + MSCs, DN + INS, DN + PB	两次剂量(间隔 1 周), 静脉注射	2 × 10 ⁶	DN + MSCs 与 DN: ↑ HGF, ↓ TGF-β1、细胞外基质蛋白、GLUT-1 改善肾脏指数及组织学
骨髓间充质干细胞 ^[19]	STZ 诱导的 1 型糖尿病 Wistar 大鼠: 正常, DN, DN + MSCs	两次剂量(间隔 1 周), 静脉注射	2 × 10 ⁶	DN + MSCs 与 DN: ↑ BMP-7, ↓ 血糖、TGF-β/Smad 信号、细胞外基质蛋白 改善肾脏指数及组织学

注: MSCs: 间充质干细胞; STZ: 链脲佐菌素; DM: 糖尿病; DN: 糖尿病肾病; HFD: 高脂饮食; FGF: 成纤维细胞生长因子; PDGF: 血小板衍生生长因子; TGF-β: 转化生长因子-β; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; BMP-7: 骨形态发生蛋白-7; GLUT-1: 葡萄糖转运蛋白-1; MSC-CM: 间充质干细胞培养基; BMDc: 骨髓源性细胞; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; INS: 胰岛素治疗; PB: 抗氧化组

细胞功能。通过免疫调节和旁分泌的作用, 上调抗炎因子和下调促炎因子的产生, 可减轻肾脏疾病炎症反应的发生, 改善肾功能。目前仍需要大量开展临床试验, 从而综合评估其有效性、可行性及可能存在的风险。总之, 干细胞移植为 DN 提供了新的治疗策略, 但如何达到临床所期望的效果, 有待进一步研究探索。

参 考 文 献

[1] Paulini J, Higuti E, Bastos RM, et al. Mesenchymal stem cells as therapeutic candidates for halting the progression of diabetic nephropathy [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 9521629. DOI: 10.1155/2016/9521629.

[2] Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6 (1): 3-15. DOI: 10.1111/jdi.12255.

[3] Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: is there a role for oxidative stress? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116: 50-63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.040.

[4] Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: state-of-the-art review [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2018, 18 (3): e264-e277. DOI: 10.18295/squmj.2018.18.03.002.

[5] Pal B, Das B. *In vitro* culture of naïve human bone marrow mesenchymal stem cells: a stemness based approach [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5: 69. DOI: 10.3389/fcell.2017.00069.

[6] Melief SM, Zwaginga JJ, Fibbe WE, et al. Adipose tissue-derived multipotent stromal cells have a higher immunomodulatory capacity than their bone marrow-derived counterparts [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2 (6): 455-463. DOI: 10.5966/sctm.2012-0184.

[7] Ding DC, Chang YH, Shyu WC, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24 (3): 339-347. DOI: 10.3727/096368915X686841.

[8] Zheng Z, Zheng F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1841690. DOI: 10.1155/2016/1841690.

[9] Lin T, Pajarinen J, Nabeshima A, et al. Preconditioning of murine mesenchymal stem cells synergistically enhanced immunomodulation and osteogenesis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1): 277. DOI: 10.1186/s13287-017-0730-z.

[10] Dong L, Chen X, Shao H, et al. Mesenchymal stem cells inhibited dendritic cells via the regulation of STAT1 and STAT6 phosphorylation in experimental autoimmune uveitis [J]. *Curr Mol Med*, 2018, 17 (7): 478-487. DOI: 10.2174/1566524018666180207155614.

[11] Cao W, Cao K, Cao J, et al. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses [J]. *Immunol Lett*, 2015, 168 (2): 147-153. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.06.003.

[12] Sierra-Mondragon E, Molina-Jijon E, Namorado-Tonix C, et al. All-

- trans retinoic acid ameliorates inflammatory response mediated by TLR4/NF- κ B during initiation of diabetic nephropathy [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 60: 47-60. DOI: 10.1016/j.jnutbio. 2018. 06. 002.
- [13] Li D, Zhang D, Tang B, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce damage from oxidative stress and the epithelial-mesenchymal transition in renal epithelial cells exposed to oxalate and calcium oxalate monohydrate [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 6935806. DOI: 10.1155/2019/6935806.
- [14] Hamza AH, Al-Bishri WM, Damiati LA, et al. Mesenchymal stem cells; a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 67-76. DOI: 10.1080/0886022X. 2016. 1244080.
- [15] 郎宏, 戴春. 骨髓间充质干细胞对糖尿病大鼠肾脏基质金属蛋白酶-9 表达及纤维化的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(2): 447-452. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1001-9030. 2016. 02. 050.
- [16] Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic nephropathy via the paracrine effect of renal trophic factors including exosomes [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34842. DOI: 10.1038/srep34842.
- [17] Tomasoni S, Longaretti L, Rota C, et al. Transfer of growth factor receptor mRNA via exosomes unravels the regenerative effect of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(5): 772-780. DOI: 10.1089/scd. 2012. 0266.
- [18] Lv S, Cheng J, Sun A, et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting oxidative stress [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 143-154. DOI: 10.1016/j.diabres. 2014. 01. 011.
- [19] Lv S, Liu G, Sun A, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate diabetic glomerular fibrosis *in vivo* and *in vitro* by inhibiting TGF- β signalling via secretion of bone morphogenetic protein 7 [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2014, 11(4): 251-261. DOI: 10.1177/1479164114531300.
- [20] Li D, Wang N, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cells protect podocytes from apoptosis induced by high glucose via secretion of epithelial growth factor [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(5): 103. DOI: 10.1186/s13287-013-0134-4.
- [21] Wen H, Kumar V, Mishra A, et al. Grem2 mediates podocyte apoptosis in high glucose milieu [J]. *Biochimie*, 2019, 160: 113-121. DOI: 10.1016/j.biochi. 2019. 02. 015.
- [22] Zou X, Gu D, Xing X, et al. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4289-4299.
- [23] Lv SS, Liu G, Wang JP, et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting macrophage infiltration [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(2): 275-282. DOI: 10.1016/j.intimp. 2013. 05. 031.
- [24] Loeffler I, Wolf G. Transforming growth factor- β and the progression of renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (Suppl 1): i37-i45. DOI: 10.1093/ndt/gft267.
- [25] Chung JK, Park SA, Hwang HS, et al. Effects of exogenous recombinant human bone morphogenetic protein-7 on the corneal epithelial mesenchymal transition and fibrosis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(3): 329-335. DOI: 10.18240/ijo. 2017. 03. 01.
- [26] Aghajani Nargesi A, Lerman LO, Eirin A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair: current status and looming challenges [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 273. DOI: 10.1186/s13287-017-0727-7.
- [27] Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 63. DOI: 10.1186/s13287-018-0791-7.
- [28] Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update [J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(5): 829-848. DOI: 10.3727/096368915X689622.
- [29] Wu S, Li L, Wang G, et al. Ultrasound-targeted stromal cell-derived factor-1-loaded microbubble destruction promotes mesenchymal stem cell homing to kidneys in diabetic nephropathy rats [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 5639-5651. DOI: 10.2147/IJN.S73950.
- [30] 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. DOI: 10.1089/scd. 2015. 0027.
- [31] Wong CY, Tan EL, Cheong SK. *In vitro* differentiation of mesenchymal stem cells into mesangial cells when co-cultured with injured mesangial cells [J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(4): 497-501. DOI: 10.1002/cbin. 10231.
- [32] Willkomm L, Bloch W. State of the art in cell-cell fusion [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1313: 1-19. DOI: 10.1007/978-1-4939-2703-6_1.
- [33] Haneef K, Ali A, Khan I, et al. Role of interleukin-7 in fusion of rat bone marrow mesenchymal stem cells with cardiomyocytes *in vitro* and improvement of cardiac function *in vivo* [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12479. DOI: 10.1111/1755-5922. 12479.
- [34] Sumi S, Yanai G. Fusion of mesenchymal stem cells and islet cells for cell therapy [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1313: 107-113. DOI: 10.1007/978-1-4939-2703-6_7.
- [35] Betz B, Conway BR. An update on the use of animal models in diabetic nephropathy research [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(2): 18. DOI: 10.1007/s11892-015-0706-2.
- [36] Packham DK, Fraser IR, Kerr PG, et al. Allogeneic mesenchymal precursor cells (MPC) in diabetic nephropathy: a randomized, placebo-controlled, dose escalation study [J]. *EBioMedicine*, 2016, 12: 263-269. DOI: 10.1016/j.ebiom. 2016. 09. 011.
- [37] 赵堂亮, 吴正敏, 谭建明, 等. 脐带间充质干细胞移植对糖尿病肾病的临床观察 [J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2016, 6(2): 110-114. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 2095-1221. 2016. 02. 007.

(收稿日期: 2019-06-02)

(本文编辑: 刘欣)