

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002669

间充质干细胞治疗肾纤维化的现状与展望

李嘉琦, 杨素萍, 张 娅, 万珊杉, 李天祎, 王家平
(昆明医科大学第二附属医院放射科介入室, 昆明 650101)

【摘要】肾纤维化(renal fibrosis, RF)是慢性肾病进展为终末期肾病的重要途径。目前实验发现,多种因素可导致 RF。干细胞是一类具有自我复制和多向分化潜能的原始未分化细胞。细胞治疗越来越普遍,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)成为治疗 RF 的一种有前途的细胞类型。MSC 具有多种分化能力,可释放多种因子调节炎症和免疫反应。本文综述了影响 RF 发生的相关机制及 MSC 治疗 RF 的应用现状,并对现存问题及前景进行展望。

【关键词】间充质干细胞;细胞移植;肾纤维化

【中图分类号】R692

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-04-09

Current situation and prospect of mesenchymal stem cells in the treatment of renal fibrosis

Li Jiaqi, Yang Suping, Zhang Ya, Wan Shanshan, Li Tianyi, Wang Jiaping

(Radiology Intervention Room, The Second Affiliated Hospital Kunming Medical University)

【Abstract】Renal fibrosis(RF) is an important pathway for the progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease. Many factors have been found to lead to RF. Stem cells are a kind of primitive undifferentiated cells with the potential of self-replication and multidirectional differentiation. With the increasing popularity of cell therapy, mesenchymal stem cell(MSC) become a promising cell type for the treatment of RF. MSC has a variety of differentiation capabilities and can release a variety of factors to regulate inflammatory and immune responses. In this paper, the factors affecting have been and the application of MSC in the treatment of RF have been reviewed, and the existing problems and prospects have been prospected.

【Key words】mesenchymal stem cell; cell transplantation; renal fibrosis

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)成为继心血管疾病、肿瘤、糖尿病之后又一严重危害人类健康的疾病^[1]。肾纤维化(renal fibrosis, RF)是各种原因引起的 CKD 进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的重要途径。RF 主要是由多种原因促使细胞因子过度表达导致肾单位损害、细胞外基质过度沉积使肾脏组织结构破坏及功能丧失的病理过程,也是慢性炎症反应损伤的过程。目前 CKD 的治疗方法主要是肾脏替代疗法,包括维持性透析治疗和肾移植。然而,肾移植供体紧张,维持性透析治疗不能完全替代肾脏功能,因此 CKD 治疗方法亟待进一步探索。

近年来,细胞移植已成为治疗 CKD 的研究热点。干细胞

是一类具有自我更新能力、多项分化潜能的细胞总称。在特定的生理条件下,干细胞可以分化成特定的细胞系谱。根据其来源不同,可分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)、成体干细胞。其中,成体干细胞包括内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、尿源干细胞等。MSC 是一种异质性细胞群体,来源于胚胎发育早期的中胚层,几乎所有人体组织中都含有 MSC,如骨髓、脂肪、脐带等。不同来源的 MSC 特性略有差异,但是都满足国际细胞治疗协会制定的 MSC 鉴定最低标准^[2-3]。MSC 来源广泛且具有多向分化潜能,并可以产生一系列修复生长因子,具有免疫调节作用,目前在肾脏病修复方面有较好前景^[4-6]。

总之, MSC 治疗 RF 是一种有效并有前途的治疗方法,目前大量研究已在这一领域开展。本文就影响 RF 的因素及 MSC 在 RF 的应用及局限性等方面进行综述,并对其应用前景进行展望。

作者简介:李嘉琦, Email: 1216096152@qq.com,

研究方向:慢性肾脏病研究和治疗。

通信作者:王家平, Email: jiapingwang12@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81860144);云南省科技计划应用基础研究资助项目(编号:2017FE467-067)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201014.1241.022.html>
(2020-10-14)

1 RF 发生的相关机制

在组织损伤或衰老过程中,如果修复不及时或不完整,就会形成组织纤维化。RF 是多种因素共同作用的结果,如免疫细胞及炎症反应刺激、氧化应激损伤、细胞外基质合成降解失衡、肾小管上皮细胞转分化等均可导致 RF。

1.1 免疫细胞及炎症反应

研究发现,巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞参与肾间质纤维化的发生发展。肾脏损伤可促进免疫细胞浸润,肾脏局部微环境变化可使免疫细胞分泌多种细胞因子、趋化因子、促纤维化因子等,这不仅加重炎症反应,还可使细胞外基质合成增加并沉积,从而导致 RF^[7-8]。目前,对于巨噬细胞在肾组织中的炎症浸润机制研究不是非常透彻,但可以确定的是,巨噬细胞的浸润是在多种炎症因子、趋化因子、细胞黏附因子介导下进行的。巨噬细胞促进 RF 的途径大概有以下几种方式:①分泌炎症介质如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等因子激活免疫反应,活化 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和肾脏固有细胞,上调其表面的 MHC-I 类分子和黏附分子表达,从而募集更多的炎症细胞到达病变部位,放大炎症反应过程^[9];②巨噬细胞通过引起细胞毒效应,直接损伤或刺激肾脏固有细胞使肾脏固有细胞活化,分泌炎症和促纤维化因子,促进纤维化的发展^[10];③浸润的巨噬细胞本身也可以分泌大量细胞因子如白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、TNF- α 等促进纤维化发展。巨噬细胞根据其表型及功能分为 2 种,由 γ 干扰素 (interferon- γ , INF- γ) 或脂多糖诱导激活的 M1 型巨噬细胞可分泌 IL-1、TNF- α 及趋化因子等促炎因子,主要与组织损伤相关;由白介素-4 (interleukin-4, IL-4) 等诱导活化的 M2 型巨噬细胞可分泌纤维连接蛋白、肿瘤坏死因子- β (tumor necrosis factor- β , TGF- β), 主要与细胞外基质与组织损伤修复及纤维化有关。CD4⁺T 淋巴细胞可分泌 INF- γ 、白介素-5 (interleukin-5, IL-5)、白介素-13 (interleukin-13, IL-13) 等炎症因子,诱导单核细胞浸润,加重炎症反应,产生转化生长因子等促纤维化细胞因子,促进肌成纤维细胞生成,加剧组织纤维化。CKD 患者体内 T 细胞免疫功能紊乱,CD3⁺、CD4⁺T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值较正常对照组明显升高,因此免疫细胞在 CKD 的进展中具有重要作用,尤其是促进 RF 的过程^[11]。

1.2 氧化应激 (oxidative stress, OS)

OS 是体内氧化与抗氧化系统失衡,导致活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 成分产生过多而对机体产生负性作用的反应。OS 反应是 RF 形成的关键因素之一,贯穿 RF 发生发展的始终。持续存在的 OS 反应刺激各种细胞因子、激活多条信号通路,对 RF 的发生发展起重要作用。在 RF 始动阶段,各种能导致 RF 的始动因素如炎症、低氧、细胞因子都会影响肾固有细胞及炎症浸润细胞 (巨噬细胞) 的氧化还原状态,刺激上述细胞产生大量活性氧^[12]。ROS 与细胞膜上的磷脂、核酸等大分子物质形成脂质过氧化产物,直接损伤肾脏固有细胞,促进肾间质纤维化发生。在纤维化发展阶段,上

游刺激因素导致各种致纤维化信号产生后,ROS 作为重要的第二信使,传递、放大各种致纤维化信号。研究表明,ROS 可介导趋化因子大量释放,促进炎症细胞在肾脏聚集,也可以诱导致纤维化细胞因子产生,如血管紧张素 II、转化生长因子- β 1 等,并进一步介导下一步致纤维化效应^[13-15]。

1.3 细胞外基质合成降解失衡

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 生成和降解失衡导致其在肾脏内聚积也是引起 RF 的原因之一,ECM 的降解由 ECM 降解酶系统介导,其中基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制 (matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase, MMP/TIMP) 及纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活抑制物 (plasminogen/plasminogen activator inhibitor, PA/PAI) 的活性和表达异常在 RF 进程中发挥重要作用。有实验显示, MMP 活性下降或 TIMP 高表达参与 RF 进程^[16]。PA/PAI 是介导纤溶和抗纤溶平衡并参加 ECM 代谢的关键酶系。PA 主要参与 ECM 降解和重塑能降解层黏连蛋白/纤维黏连蛋白等多种糖蛋白,激活 MMP,形成 PA/纤溶酶/MMP 瀑布效应,进一步发挥病理生理效应。PAI 通过抑制 PA 而抑制纤维蛋白溶解酶和 MMP 活性,使 ECM 降解减少,导致 RF 发生^[17]。与此同时,有实验发现在 CKD 中,受损的肾脏固有细胞可分泌促纤维化因子如 TGF- β 、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等活化成纤维细胞,活化的成纤维细胞可产生大量 ECM,沉积的 ECM 可增加小管与毛细血管的距离,使管周毛细血管稀疏,导致肾脏固有细胞缺氧损伤,进一步加重 RF,形成恶性循环^[18-19]。

1.4 肾小管上皮细胞转分化

肾小管上皮细胞经历多重生物学改变获得间充质细胞表型的过程称为上皮细胞间充质转分化 (epithelial-stromal transformation, EMT)。研究表明,EMT 是肌成纤维细胞增多及活化的主要来源,其形成的肌成纤维细胞通过 ECM 的大量生成及降解减少参与 RF 进程^[20]。研究表明,EMT 是一个逐渐进行的过程,主要涉及以下 4 个环节:①上皮细胞失去黏附作用;② α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 原位表达和肌动蛋白骨架发生变化;③小血管基底膜破坏;④细胞迁移和侵袭力增加。体外研究表明,多种炎症因子、结缔组织生长因子如 TGF- β 1、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、PDGF 等能够诱导 EMT 发生,导致细胞丢失上皮标志蛋白,获得性表达间充质细胞标志物,而肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、促血管生成素 (angiogenin II, Ang II)、人骨形成蛋白-7 (human bone morphogenetic protein-7, BMP-7) 等可抑制 EMT^[21]。

2 MSC 的分化能力

众所周知, MSC 具有分化为不同细胞系祖细胞的能力。MSC 通过直接移植或归巢到损伤组织器官后,可以在特定微环境诱导下,通过增殖分裂,分化发育为与损伤组织器官细胞种类相同的细胞。在此过程中, MSC 通过某一微环境诱导,发育形成某一组织类型细胞,称为定向分化;或者通过不

同微环境诱导,发育形成不同组织类型细胞,此为多向分化。定向分化是从纵向角度看,1 种间充质干细胞能够分化为 1 种组织类型的细胞。多向分化是从横向角度看,1 种间充质干细胞能诱导分化为多种组织类型的细胞。定向分化和多向分化是衡量干细胞移植是否成功的关键,只有成功地进行定向分化和多向分化,才有可能对疾病起作用。并且还需要通过定期移植,才能维持一定治疗效果。研究早期阶段, MSC 作用机制研究主要集中在其作为成体干细胞的自我更新、分化潜能及组织再生能力等方面,并提出宿主细胞替换的作用机制^[22]。细胞替换作用机制主要包括 2 个方面:细胞转分化(cell transdifferentiation)和细胞融合(cell fusion)。其中转分化是指 MSC 在趋化因子介导下向损伤部位跨胚层分化,代替受损细胞起组织再生及修复的作用^[23]。而细胞融合是指 MSC 与宿主细胞融合,使融合细胞表达 MSC 的基因,从而避免凋亡^[24]。近些年来,一些学者通过动物实验发现 MSC 可以在受损肾脏中分化为肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞、足细胞等^[25-26]。研究发现,在 MSC 移植过程中,细胞能够迁移至损伤部位并存活下来长久发挥作用的较少。这表明 MSC 分化机制虽是修复损伤的一种途径,但却不是其主要机制。

3 MSC 的旁分泌效应

近年研究发现, MSC 在造模动物体内成活时间短、分化活性欠佳^[27];而 MSC 的条件培养基(conditioned medium, CM)也可诱导炎症修复和组织再生^[28]。由此,人们开始意识到移植的 MSC 对组织的修复作用可能主要是通过改变局部微环境而非直接转化为目的细胞实现的。MSC 可通过分泌多种生物活性因子,包括抗凋亡、抗炎、趋化和再生因子等,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、HGF 和 TGF- β 等,改变组织细胞所处的微环境发挥旁分泌作用。目前, MSC 的旁分泌作用主要归纳为免疫调节、血管新生、抗氧化等。

3.1 免疫调节

研究证明, MSC 对固有免疫和适应性免疫具有较强调节作用, M2 型巨噬细胞可抑制炎症反应, 发挥修复组织的功能。MSC 可以通过调节 M1/M2 型巨噬细胞比例, 促进巨噬细胞向 M2 型分化, 且不增加巨噬细胞的总量^[29], 抑制炎症反应, 促进组织修复。有研究报道, MSC 的上清液可以促进巨噬细胞向 M2 型分化, 同时使炎症因子分泌减少, 抗炎因子分泌增多^[30]。MSC 也可以通过抑制中性粒细胞来降低过氧化物酶释放, 降低细胞死亡, 这种抑制作用与 MSC 的量成正比。在器官损伤时, 大量中性粒细胞进入损伤组织释放氧自由基、蛋白溶解酶及炎症介质, MSC 通过抑制以上物质的释放减轻器官的炎症反应及氧化损伤^[31]。MSC 也可抑制 NK 细胞的功能并改变其细胞表型来达到调节免疫反应的作用。在适应性免疫中, MSC 可以通过分泌 TGF- β 、HGF 来抑制 T 淋巴细胞增殖, 也可以使 B 淋巴细胞停留在 G₀/G₁ 期, 抑制其增殖。

3.2 血管新生

在血管新生方面, MSC 可以旁分泌血管再生所需的

细胞因子如 VEGF、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、促血小板生成素等来促进内皮细胞增殖、发芽及迁移, 形成血管样结构, 参与血管修复及生成^[32]。VEGF 对血管新生具有重要调控作用。研究显示, 慢性心肌缺血后 VEGF 的表达水平明显上调, 从而促进缺血区新生血管形成。将 MSC 移植到脑缺血大鼠体内后, 发现 VEGF 的表达水平明显高于对照组, 且微血管的数量及血液灌流量明显增多^[33]。刘琦等^[34]研究发现, MSC 可以旁分泌细胞因子通过激活 Notch 信号通路促进缺血皮质区 VEGF165 表达, 从而促进缺血区血管新生, 改善缺血状态。

3.3 抗氧化

MSC 可以增加一些酶类的表达来清除自由基以达到减轻 OS 的目的。Nrf2 是一种调节氧化应激的重要转录因子, 研究者通过移植 MSC 增加一些抗氧化物质的表达, 激活 Nrf2 通路, 减轻受损组织纤维化的程度^[35]。有研究发现, 在四氯化碳诱导的肝损伤模型中, MSC 移植后可显著增加损伤肝脏组织内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的表达水平。暴露于受损肝脏细胞后, MSC 大量分泌 SOD 可有效抑制 ROS 产生, 降低肝脏组织内 OS 水平。在辐射诱导的肝损伤模型研究中, MSC 产生的 Nrf2 和 SOD 在减少损伤肝脏细胞产生活性氧分子方面发挥主要作用^[36]。

4 MSC 防治肾纤维化的可能机制

4.1 免疫调节作用

MSC 发挥免疫调节作用主要通过 2 种方式: 一种是旁分泌细胞因子, 如 IDO(人)或 NO(小鼠)、IL-6、TGF- β 等; 另一种是细胞与间直接接触依赖的机制。MSC 的免疫调节作用具有较强的可塑性, 根据刺激因子种类及数量不同, MSC 既可以被激活变为促炎的 MSC1 型, 也可以被激活转变为抗炎的 MSC2 型^[3]。在大量炎症因子的刺激下, 静息状态下的 MSC 会被激活转变为抗炎 MSC2 型, 产生大量的 NO/IDO 等免疫调节因子及趋化因子, 通过抑制效应性 T 细胞的功能, 诱导调节性 T 细胞(Treg)产生等机制发挥免疫抑制作用。有学者研究发现, MSC 条件培养基抑制 TGF- β 1 诱导的 HK-2 细胞中 Smad2 的磷酸化, 也可以诱导巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型分化, 抑制单核细胞/巨噬细胞向肾脏募集, 减轻局部炎症和 RF, 并且还可以抑制炎症细胞募集的肿瘤坏死因子- α 诱导的蛋白 6 基因, 在无血清培养基和含有 10% 胎牛血清的培养基中培养 MSC, 前者效果优于后者^[38]。还有研究表明, MSC 可以通过免疫调节和旁分泌作用抑制糖尿病大鼠肾促炎巨噬细胞浸润和炎性细胞因子表达, 促进肾脏组织免疫微环境稳态, 从而改善糖尿病肾病病理结构和肾功能^[39]。

4.2 抑制氧化应激

有研究发现, 在肾缺血-再灌注损伤小鼠模型中, 经尾静脉移植骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)后第 4 周, 小鼠肾组织中的羟自由基水平和超氧阴离子自由基水平均明显下降, 结果表明 BMSC 能通过抑制 ROS 的生成来促进肾缺血-再灌注损伤后小鼠的恢复。在急性肾损伤模型中, 腹腔注射人脐带来源间充质干细胞(human

umbilical cord mesenchymal stem cell, huMSC)后,大鼠肾脏功能明显改善,肾组织巨噬细胞浸润减少、TGF- β 下调,肾组织 SOD 含量增加,长期用 huMSC 治疗后 RF 达最小化。研究者认为,huMSC 主要通过减弱炎症及 OS 反应缓解急性肾损伤^[40]。此外,有学者对糖尿病肾病模型进行研究发现,OS 是糖尿病肾病又一重要的发病机制,高糖可以诱导肾小球系膜细胞产生 ROS,上调转化生长因子 TGF- β 、促进 EMT 和 ECM 蛋白表达,从而导致 RF。研究采用链脲佐菌素腹腔注射的方法造模,经尾静脉连续 2 周注射 BMSC,结果显示 BMSC 移植治疗后,大鼠血浆 SOD 活性升高,丙二醛含量明显下降,肾组织冰冻切片的 ROS 表达也下降,Masson 染色肾组织纤维化程度减轻,提示 BMSC 能改善糖尿病肾病大鼠肾组织 OS 水平,下调 TGF- β 的表达,改善 RF,发挥对肾脏的保护作用^[41]。

4.3 调控肾小管上皮细胞转分化及细胞外基质合成降解失衡

Asanuma H 等^[42]研究发现,经动脉注射途径向单侧输尿管结扎大鼠肾衰模型移植 BMSC,采用 α -SMA 及纤维母细胞特殊蛋白(FSP+)染色测定评估 EMT,结果表明动脉注射移植的 BMSC 可减轻 EMT 和肾小管间质纤维化。李娜等^[43]通过制作大鼠痛风肾/慢性肾功能衰竭模型,治疗组经尾静脉注入 BMSC,通过病理评分评价慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF),发现 BMSC 治疗组的分数较对照组明显降低,提示 BMSC 能够减轻 EMT。因为 TGF- β 1 是引起 EMT 最有力的诱导因子,所以此研究用免疫组织化学法测定了石蜡切片中 TGF- β 1 的表达。与治疗组相比,TGF- β 1 在对照组中表达明显增高,说明 BMSC 通过减少 TGF- β 1 分泌来减轻 EMT。方硕^[44]研究发现,MSC 分泌的外泌体中的 microRNA 成分可以抑制肌成纤维细胞分化,减少 ECM 过度沉积,而 ECM 过度沉积会加重 RF 进展。

5 当前问题及展望

鉴于 MSC 的靶向迁移能力、释放能力和低免疫原性, MSC 移植治疗 RF 是一种有效而有前途的方法。MSC 可分化为肾细胞样细胞或与肾细胞融合,直接与纤维化肾脏相互作用。另外, MSC 可以释放不同种类生长因子、细胞因子,通过调节微环境及免疫系统对 RF 起治疗作用。MSC 还可以与基因工程相结合,建立一种明显逆转 RF、促进肾再生、恢复肾功能的新方法。所以说, MSC 治疗 RF 是一种理想的选择。然而,目前通过移植 MSC 进行治疗仍有一些问题需要解决。例如,存在几种不同类型的 MSC? 每种 MSC 各自的优缺点是什么? BMSC 分离困难,对机体创伤大。相反,脂肪组织来源的 MSC 数量丰富,易获得,但治疗效果不如 BMSC^[45]。所以,选择合适的 MSC 进行移植是成功治疗的第一步。其次,移植时该如何确定干细胞浓度? 干细胞的生命周期是多久? 由于干细胞向受损组织的定居不足,如何提高其归巢率? 并且, MSC 的致癌潜能和使用风险尚不清楚。最重要的是对 MSC 治疗作用的机制了解较少。总之, MSC 用于治疗 RF 的方法是可行的,但是在治疗的应用中仍有许多问题值得探讨。

参 考 文 献

- [1] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815–822.
- [2] Heo JS, Choi Y, Kim HS, et al. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1): 115–125.
- [3] Pires AO, Mendes-Pinheiro B, Teixeira FG, et al. Unveiling the differences of secretome of human bone marrow mesenchymal stem cells, adipose tissue-derived stem cells, and human umbilical cord perivascular cells: a proteomic analysis[J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(14): 1073–1083.
- [4] Penny J, Harris P, Shakesheff KM, et al. The biology of equine mesenchymal stem cells: phenotypic characterization, cell surface markers and multilineage differentiation[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17(3): 892–908.
- [5] Tögel F, Cohen A, Zhang P, et al. Autologous and allogeneic marrow stromal cells are safe and effective for the treatment of acute kidney injury[J]. *Stem Cells Dev*, 2009, 18(3): 475–485.
- [6] Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML, et al. Concise review: mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(1): 5–10.
- [7] Pan BX, Liu GH, Jiang ZP, et al. Regulation of renal fibrosis by macrophage polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(3): 1062–1069.
- [8] Lawson J, Elliott J, Wheeler-Jones C, et al. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: known mediators and mechanisms of injury[J]. *Vet J*, 2015, 203(1): 18–26.
- [9] Yu XQ, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, et al. A functional role for osteopontin in experimental crescentic glomerulonephritis in the rat[J]. *Proc Assoc Am Physicians*, 1998, 110(1): 50–64.
- [10] Zeisberg M, Strutz F, Müller GA. Renal fibrosis: an update[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, 10(3): 315–320.
- [11] Mansouri L, Nopp A, Jacobson SH, et al. Hemodialysis patients display a declined proportion of Th2 and regulatory T cells in parallel with a high interferon- γ profile[J]. *Nephron*, 2017, 136(3): 254–260.
- [12] Bosmans JL, Holvoet P, Dauwe SE, et al. Oxidative modification of low-density lipoproteins and the outcome of renal allografts at 1 1/2 years[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(6): 2346–2356.
- [13] Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJ, et al. The aging kidney revisited: a systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 14: 65–80.
- [14] Leurs P, Lindholm B. The AGE-RAGE pathway and its relation to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(8): 601–610.
- [15] Silva AC, de Almeida BF, Soeiro CS, et al. Oxidative stress, superoxide production, and apoptosis of neutrophils in dogs with chronic kidney disease[J]. *Revue Can De Recherche Veterinaire*, 2013, 77(2): 136–141.
- [16] Johnson TS, Haylor JL, Thomas GL, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitions in experimental renal scarring[J]. *Exp Nephrol*, 2002, 10(3): 182–195.

- [17] Hertig A, Berrou J, Allory Y, et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor deficiency aggravates the course of experimental glomerulonephritis through overactivation of transforming growth factor beta[J]. *FASEB J*, 2003, 17(13):1904–1906.
- [18] Sutariya B, Jhonsa D, Saraf MN. TGF- β : the connecting link between nephropathy and fibrosis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(1):39–49.
- [19] Zafrani L, Ince C. Microcirculation in acute and chronic kidney diseases[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6):1083–1094.
- [20] O'Connor JW, Riley PN, Nalluri SM, et al. Matrix rigidity mediates TGF β 1-induced epithelial-myofibroblast transition by controlling cytoskeletal organization and MRTF-a localization[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(8):1829–1839.
- [21] 陈腾峰. 肾脏纤维化机制的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2011, 31(3):404–408.
- Chen TF. Research progress on the mechanism of kidney fibrosis[J]. *Int J Urol Nephrol*, 2011, 31(3):404–408.
- [22] Li T, Xia MX, Gao YY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(9):1293–1306.
- [23] Eisenberg LM, Eisenberg CA. Stem cell plasticity, cell fusion, and transdifferentiation[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2003, 69(3):209–218.
- [24] Pesaresi M, Sebastian-Perez R, Cosma MP. Dedifferentiation, transdifferentiation and cell fusion: *in vivo* reprogramming strategies for regenerative medicine[J]. *FEBS J*, 2019, 286(6):1074–1093.
- [25] Poulson R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, et al. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration[J]. *J Pathol*, 2001, 195(2):229–235.
- [26] Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, et al. The potential of bone marrow-derived cells to differentiate to glomerular mesangial cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(7):1401–1409.
- [27] Ando Y, Matsubara K, Ishikawa J, et al. Stem cell-conditioned medium accelerates distraction osteogenesis through multiple regenerative mechanisms[J]. *Bone*, 2014, 61:82–90.
- [28] Linero I, Chaparro O. Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107001.
- [29] Song XL, Xie SS, Lu K, et al. Mesenchymal stem cells alleviate experimental asthma by inducing polarization of alveolar macrophages[J]. *Inflammation*, 2015, 38(2):485–492.
- [30] 靳丽媛, 邓子辉, 张金英, 等. 间充质干细胞上清对高糖慢性炎症损伤的巨噬细胞表型极化的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4):283–287.
- Jin LY, Deng ZH, Zhang JY, et al. Effect of cultural supernatant of mesenchymal stem cells on phenotype of macrophages in high glucose and chronic inflammatory circumstance[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elder*, 2017, 16(4):283–287.
- [31] Pedrazza L, Cunha AA, Luft C, et al. Mesenchymal stem cells improves survival in LPS-induced acute lung injury acting through inhibition of NETs formation[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12):3552–3564.
- [32] Danieli P, Malpasso G, Ciuffreda MC, et al. Conditioned medium from human amniotic mesenchymal stromal cells limits infarct size and enhances angiogenesis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(5):448–458.
- [33] Yu K, Wu SH, Li H. A chitosan-graft-PEI-eprosartan conjugate for cardiomyocyte-targeted VEGF plasmid delivery in myocardial ischemia gene therapy[J]. *J Exp Nanosci*, 2016, 11(2):81–96.
- [34] 刘琦, 魏璐珊, 王颖, 等. Notch 信号通路在大鼠骨髓间充质干细胞移植后促进脑缺血区血管新生过程中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17):4185–4187.
- Liu Q, Wei LS, Wang Y, et al. Role of Notch signaling pathway in promoting angiogenesis in cerebral ischemia area after transplantation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(17):4185–4187.
- [35] Ni SR, Wang DX, Qiu XX, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rat by activating Nrf2 signaling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7):7752–7761.
- [36] Francois S, Mouiseddine M, Allenet-Lepage B, et al. Human mesenchymal stem cells provide protection against radiation-induced liver injury by antioxidative process, vasculature protection, hepatocyte differentiation, and trophic effects[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:151679.
- [37] Shirjang S, Mansoori B, Solali S, et al. Toll-like receptors as a key regulator of mesenchymal stem cell function: an up-to-date review[J]. *Cell Immunol*, 2017, 315:1–10.
- [38] Wu M, Han ZB, Liu JF, et al. Serum-free media and the immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells *in vivo* and *in vitro*[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(3):569–580.
- [39] Eirin A, Zhu XY, Jonnada S, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles improve the renal microvasculature in metabolic renovascular disease in swine[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(7):1080–1095.
- [40] Rodrigues CE, Capcha JM, de Bragança AC, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells protect against premature renal senescence resulting from oxidative stress in rats with acute kidney injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):19.
- [41] 吕莎莎. 骨髓间充质干细胞对糖尿病大鼠的肾脏保护作用及其相关机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- Lü SS. Study on the effect and mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on kidney in rats with diabetes[D]. Jinan: Shandong University, 2014.
- [42] Asanuma H, Vanderbrink BA, Campbell MT, et al. Arterially delivered mesenchymal stem cells prevent obstruction-induced renal fibrosis[J]. *J Surg Res*, 2011, 168(1):e51–e59.
- [43] 李娜, 贾晓静, 冯杏, 等. 骨髓间充质干细胞对大鼠痛风肾的修复作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(11):1894–1901.
- Li N, Jia XJ, Feng X, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stromal cells on gout kidney[J]. *Chin J Clin Electron Ed*, 2017, 11(11):1894–1901.
- [44] 方硕. 干细胞来源的外泌体对成纤维细胞向肌成纤维细胞分化的调控作用及其机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- Fang S. Effect of mesenchymal stem cells(MSCs-exosome) on the differentiation of fibroblasts into myofibroblast and its mechanism study[D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2016.
- [45] Liu WH, Song FQ, Ren LN, et al. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(3):511–520.