

间充质干细胞在肾脏疾病治疗中的应用进展

杨蕴钊, 石美涵, 周诚, 白雪源*

解放军总医院第一医学中心 肾脏病学部 解放军肾脏病研究所 肾脏疾病国家重点实验室
国家慢性肾病临床医学研究中心, 北京 100853

摘要: 间充质干细胞可以通过旁分泌各种细胞因子减轻炎性反应和恢复肾脏损伤, 以及通过调控免疫细胞维持免疫稳态。临床前研究表明, 间充质干细胞对急性肾损伤、糖尿病肾病、狼疮性肾炎及各种肾小球疾病动物模型均有明显的治疗效果。临床研究中也证明了间充质干细胞治疗人类肾病是安全、有效的。间充质干细胞疗法揭开了肾脏疾病领域新的生物治疗模式。

关键词: 间充质干细胞; 肾脏疾病; 免疫反应

中图分类号: R692 **文献标志码:** A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.01.0030

Progress in application of mesenchymal stem cells in treatment of nephropathy

YANG Yunzhao, SHI Meihan, ZHOU Cheng, BAI Xueyuan*

Department of Nephrology, First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Institute of Nephrology,
State Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Beijing 100853, China

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) can reduce inflammation, restore renal injury and maintain immune homeostasis by paracrine various cytokines and regulating immune cells. In preclinical studies, it has been proved that mesenchymal stem cells have obvious therapeutic effects on acute kidney injury, diabetic nephropathy, lupus nephritis and various glomerular diseases in animal models. In clinical studies, mesenchymal stem cells have also been shown to be safe and partially effective. Mesenchymal stem cell therapy has revealed a new model of biotherapy in kidney diseases.

Key words: mesenchymal stem cells; nephropathy; immune response

干细胞在再生医学展现的巨大治疗潜力获得了越来越多的关注, 为各种炎性反应疾病和退行性疾病提供了新的有效治疗方式^[1]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是从各种组织分离的多能基质细胞, 是干细胞的一个分支。MSCs 能够通过多种方式如迁移至损伤部位、免疫抑制、抗氧化应激、促血管生成等特性发挥重要的作用。在肾脏

疾病中, MSCs 的研究也得到了越来越多的关注。本文总结了 MSCs 的作用机制及其在肾脏疾病的临床前研究及临床治疗方面的研究进展。

1 间充质干细胞的来源和特征

干细胞根据其来源可分为: 胚胎干细胞、诱导多能干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞 (embryonic

stem cell, ESCs)通常来源于着床前的囊胚,具有发育的多能性。Takahashi 等^[2]提取了在胚胎干细胞中表达但不在成熟细胞中表达的编码转录因子的相关基因 *Oct3/4*、*Sox2*、*c-Myc*、*Klf4*,将其导入成体细胞使其恢复到类似于胚胎干细胞的高度不成熟状态,被称作为诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)。但伦理和成瘤问题限制了它们的应用。MSCs 是目前最受关注的成体干细胞,在骨髓、脂肪组织、胎盘、脐带、羊水、牙髓等不同部位都被分离出了 MSCs, MSCs 具有多种功能,包括分化能力、免疫调节和促血管生成,使它们成为肾脏疾病治疗的理想候选者^[1]。人类 MSCs 的一个重要特性是低表达主要组织相容性复合物(MHC) I 类分子,不表达 MHC II 类分子,这意味着它们可以跨越 MHC 屏障进行移植,不会引起显著的免疫排斥反应^[3]。不同来源的 MSCs 具有不同的性质,主要体现在增殖速度、细胞因子谱和免疫调节能力。骨髓间充质干细胞(bone marrow-MSCs, BM-MSCs)是研究最广泛的 MSCs,但 BM-MSCs 获取的途径具有较大创伤性,能够获取的 MSCs 在骨髓组织中仅占 0.01% ~ 0.04%^[4]。脐带间充质干细胞(umbilical cord-MSCs, UC-MSCs)、脂肪间充质干细胞(adipose tissue-MSCs, AD-MSCs)、胎盘间充质干细胞(placenta-MSCs, AF-MSCs)是近年来获得更多关注的成体干细胞,相对于 BM-MSCs,它们有着更小创伤的获取途径、更强的增殖能力和更强大的免疫抑制能力^[5]。这可能是因为它们比 BM-MSCs 有着更早期的胚胎学起源,是理想的 MSCs 获取来源。

2 间充质干细胞的作用机制

2.1 MSCs 的旁分泌作用

虽然最初提出 MSCs 可通过被诱导分化而参与组织的再生修复作用,然而这种方式非常低效,大量的研究证明 MSCs 的旁分泌作用是其主要的机制, MSCs 的旁分泌作用主要通过在损伤部位分泌大量的生物活性细胞因子(主要包括抗炎因子、趋化因子、生长因子和细胞外囊泡)而发挥治疗作用^[6]。MSCs 分泌的趋化因子会募集巨噬细胞和淋巴细胞来分泌促炎因子, MSCs 并不是本身就带有天然免疫抑制特性的,它需要促炎因子的刺激才会更大量地分泌抗炎因子,这是 MSCs 介导免疫抑制的关键

步骤^[7]。MSCs 分泌的吲哚胺 2,3 双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、白介素 10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子 β(transforming growth factor-β, TGF-β)等抗炎因子对免疫细胞有着广泛的影响。其他方面, MSCs 分泌的血管内皮生长因子、造血生长因子对炎性反应损伤后的血管重塑至关重要^[3]。细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)是 MSCs 衍生的膜封闭的颗粒,近期的研究发现在肾病的动物模型中, EV 可以通过多种机制发挥作用^[8],是治疗肾脏疾病的一个新思路。

2.2 MSCs 对免疫系统中的调控作用

MSCs 对各种免疫细胞都有不同程度的影响。在固有免疫方面, MSCs 分泌的细胞因子可以调控树突状细胞(dendritic cell, DC)的成熟和迁移^[9]。MSCs 还可以被活化的 NK 细胞分泌的干扰素 γ(interferon γ, IFN-γ)诱导释放 IL-10、IDO、PGE2 等,抑制 NK 细胞的过度反应^[10]。MSCs 对巨噬细胞的调控主要是诱导促炎型的 M1 型极化为抗炎型的 M2 型。在适应性免疫方面, MSCs 主要是通过分泌抗炎因子 TGF-β、IL-10、IDO 等抑制 T 细胞向促炎型 Th1、Th17 分化,促进抗炎 Treg 细胞的分化^[11]。

3 MSCs 治疗肾脏疾病的基础和临床研究进展

3.1 MSCs 治疗急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)指肾功能突然下降,导致尿素和其他含氮废物潴留以及细胞外液容量和电解质失调。AKI 中肾小管的损伤主要是由缺血性和肾毒性引起的氧化应激和炎性反应,不同来源的 MSCs 通过多种机制对 AKI 实现保护作用。在抑制炎性反应上,主要是通过提高旁分泌抗炎因子来减轻肾脏组织的损伤^[12]。在氧化应激方面,研究发现 MSCs 在 AKI 中通过上调醌氧化还原酶 1 和超氧化物歧化酶来拮抗和限制氧化还原反应^[13]。血管损伤是 AKI 的早期病理生理变化, MSCs 还可以通过调控血管内皮生长因子基因的表达,维持 AKI 损伤后血管生成^[13]。此外,在 AKI 发病过程中补体系统是介导炎性反应重要介质之一, MSCs 能够下调 C5a/C5Ar 和抑制 DC 的成熟并

促进它们向耐受性免疫抑制表型的转变^[14]。最近,许多研究表明恢复线粒体功能是 MSCs 修复 AKI 受损组织的潜在治疗靶点,其中涉及多个通路,例如 MSCs 可以通过 SIRT3 刺激肾小管细胞生长并增强线粒体功能,还可以通过影响 PI3K /Akt 和线粒体凋亡信号通路来恢复线粒体损伤^[15]。

基于大量关于 MSCs 在 AKI 中的临床前证据,关于 MSCs 治疗 AKI 的临床试验也得到了开展(表 1)。有研究开展了关于 MSCs 预防 AKI 的 I 期临床试验,5 例患有潜在肾脏疾病的患者在心脏大手术后,为预防 AKI 的发生,在肾主动脉输注了 MSCs,患者肾功能在术后均未恶化^[16]。而在另一项临床试验中,156 例心脏手术后患有早期 AKI 的患者接受 MSCs 治疗后在肾损伤方面并没有观察到明显的恢复信号^[17]。当然这可能由于 MSCs 治疗效果不如预防效果或者被持续的肾损伤所掩盖。有研究团队设计了一种 MSCs 的组合生物设备 SBI-101,将受试者的血液超滤液在体外经 MSCs 调节后再输送回去,不过受限于入组患者多合并有严重基础疾病,并正在接受连续肾脏替代治疗,患者没有取得明显的临床改善。但是在细胞因子水平的检测上,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IFN- γ 、IL-10、TGF- β 1 以及趋化因子 MCP-1 (CCL2)、MCP-2 (CCL8) 和 MCP-3 (CCL7) 的变化验证了离体 MSCs 的干预方式与既往研究的 MSCs 调控促炎反应转变为抗炎反应的生物学一致^[18]。为了更加具体地观察到 MSCs 的临床作用,有研究者提出了一套新的临床设计方案:建立更加同质性的入组患者,仅包括由肾小管上皮细胞损伤直接引起的 AKI 患者,排除了其他器官受损而病情严重的患者,将有助于更好地判断 MSCs 在 AKI 中的具体作用^[19]。

3.2 MSCs 治疗糖尿病肾病

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者最严重的并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因之一。免疫炎性反应是 DN 持续发展的驱动因素,炎性因子的释放促进巨噬细胞浸润肾小球和间质,与 DN 的恶化程度密切相关^[20]。有研究发现 BM-MSCs 可以通过激活转录因子 EB 来调节巨噬细胞的分化以抑制小鼠 DN 的进展^[21]。类似的研究结果也表明在 DN 大鼠中 MSCs 可以减轻肾

脏的巨噬细胞浸润,下调 IL-6、MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子的分泌^[22]。除了聚焦于巨噬细胞外,T 细胞也被认为在 DN 进展中扮演着重要的角色,研究表明在 DN 大鼠中,MSCs 可以通过抑制 DC 的成熟来影响 T 细胞的增殖和活化,从而改善肾脏局部炎性反应和纤维化^[23]。此外,相较于只能模仿人类 DN 早期的链脲佐菌素 (STZ) 和高糖高脂饮食的 DN 动物模型,BTBR ob/ob 小鼠是更理想化的 DN 模型,近来研究结果表明 MSCs 在治疗 BTBR ob/ob 小鼠模型中可以通过免疫抑制、抗氧化凋亡、自噬调节和维持线粒体稳态发挥作用^[24]。当然在大多数已发表的研究结果中,不同来源的 MSCs 都显著改善了 DN 模型的血糖并降低 Scr、BUN 和尿蛋白等^[25]。

相较于大量的基础研究,目前只有少数临床试验报告了 MSCs 对于 DN 的安全性和治疗作用(表 1)。一项针对 DN 的多中心 RCT 的临床试验采用 MSCs 相关产品——骨髓来源的间充质前体细胞 (mesenchymal precursor cells, MPCs) 进行治疗,入组的 30 例患者在 12 周随访中,MPCs 组显示出更稳定的血浆清除率 (mGFR) 和肾小球滤过率 (eGFR)^[26]。虽然没有表现出显著的治疗效果,但没有患者产生针对供体 HLA 的持续抗体和发生不良事件。

3.3 MSCs 治疗狼疮性肾炎

50% 的系统性红斑狼疮 (SLE) 患者都会出现狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN),多达 10% 的 LN 会进展为终末期肾病^[27]。LN 被视为一种典型的免疫复合物肾小球肾炎,其特征是针对核抗原的自身抗体导致肾脏受累。一项纳入 28 项动物实验的荟萃分析显示,在狼疮肾炎动物模型中,不同来源的 MSCs 的治疗都显著降低狼疮小鼠的 ds-DNA、ANA、Scr、BUN、蛋白尿。MSCs 治疗组的炎性因子 IL-2、IL-12、IL-17 和 IFN- γ 也较对照组有一定程度的降低^[28]。不仅如此,MSCs 相较于常规免疫抑制治疗也展现了更好的效果,在对照环磷酰胺 (CTX) 的研究中观察到,MSCs 组较 CTX 治疗组能够更好地恢复肾功能,表现为 MRL/lpr 小鼠血清和尿肌酐水平正常化^[29]。在 LN 中,IgG、炎性免疫细胞和炎性因子是造成足细胞损伤的主要因素,UC-MSCs 在患狼疮的 B6. MRL-Faslpr 小鼠中通过减少巨噬细胞浸润

和将巨噬细胞极化为 M2 型恢复了足细胞足突之间的裂隙隔膜损伤,同时减少了 IgG 和 C3 在肾小球中的沉积^[30]。B 细胞高反应性在 SLE 发病机制中起重要作用,B 细胞是调控自身免疫的重要靶点,而 MSCs 可以通过抑制 MRL/lpr 小鼠中 BAFF(主要由 T 细胞和 DC 细胞表达来激活 B 细胞)的产生而抑制 B 细胞的过度活化^[31]。此外, MSCs 还可以剂量依赖性抑制 LN 鼠中的 Th17 和 Th1 淋巴细胞,促进 Treg 细胞的增殖^[32]。这些都体现了 MSCs 在 LN 中的强大免疫稳态能力。

基于动物实验取得的大量令人鼓舞的结果,MSCs 治疗 LN 的临床试验也相应得到了开展(表 1)。最早开展的 LN 临床试验选用 BM-MSCs 治疗 4 例难治性 SLE 青年患者,在 12-18 个月的随访期间,所有患者肾功能损伤均得到缓解,血清 C3 降低^[29]。有更大样本量的研究纳入了 81 例活动性和难治性 LN 患者进行 BM-MSCs 和 UC-MSCs 的治疗,在 12 个月的随访中,60.5% 患者的肾脏炎性反应得到缓解^[33]。在另一项临床试验中,50% 患者的肾脏炎性反应在 BM-MSCs 治疗后的第 4 年得到完全缓解,仅 5 例患者(6%)死于非治疗相关事件,更进一步验证了 MSCs 的长期有效性和安全性^[34]。一项多中心的 RCT 临床试验选用 UC-MSCs 治疗重症 LN 患者也取得了令人满意的结果^[35]。然而并非所有

的报道都是乐观的,昆明一项针对重症 LN 患者的 RCT 临床试验中,UC-MSCs 组并没有比标准免疫抑制剂组有额外的治疗效果,该项临床试验被迫中止^[36]。当然这并不是意味着 UC-MSCs 没有起到免疫抑制的作用,重症 LN 的病情进展有可能会掩盖 MSCs 的作用。

3.4 MSCs 治疗原发性肾小球疾病

肾小球肾炎 (glomerulonephritis, GN) 常由各种病因诱发的自身免疫反应引起,是导致终末期肾病的常见原因。相较于 AKI、DN、LN, MSCs 在肾小球疾病的研究没有得到太多的关注,可能由于 GN 通常起病隐匿,治疗效果需要较长周期的验证,难以确定最佳治疗时机。

3.4.1 MSCs 治疗抗肾小球基底膜 (anti-glomerular basement membrane, anti-GBM) 肾炎:肾小球肾炎中最严重和进展最快的病理类型是以肾小球新月体形成为主的抗肾小球基底膜肾炎,常会在短期进入终末期肾病。其主要机制是其针对基底膜 IV 型胶原蛋白 α -3 链的循环抗体与基底膜结合并引发炎性反应。有研究首先报道了 hBM-MSCs 在患有 anti-GBM 肾炎的 Wistar-Kyoto 大鼠发病早期的治疗作用,hBM-MSCs 显著降低了 anti-GBM 肾炎大鼠的尿蛋白水平和血清肌酐水平,减少了肾小球新月体形成,其治疗机制可能与调控 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细

表 1 在 Clinical Trials 注册已经完成或终止的有关 MSCs 治疗人类肾病的临床试验总结

Table 1 Summary of clinical trials involving MSCs in the treatment of human nephropathy that have been completed or terminated in the Clinical Trials

(截止到 2022 年 4 月 29 日)

肾脏疾病	NCT 编号	研究内容	MSCs 类型	MSCs 来源	给药途径
AKI	NCT00733876	同种异体多能基质干细胞治疗心脏手术后急性肾损伤 ^[17]	BM-MSCs	同种异体	肾主动脉
	NCT01602328	评估 AC607 治疗心脏手术患者肾损伤的安全性和有效性的研究 ^[17]	BM-MSCs	同种异体	肾主动脉
CKD	NCT02166489	多囊肾病慢性肾功能衰竭患者的间充质干细胞移植 ^[50]	BM-MSCs	自体来源	静脉
	NCT02195323	慢性肾脏病患者中的自体骨髓间充质干细胞 ^[51]	BM-MSCs	自体来源	外周静脉
LN	NCT01840540	用于肾脏闭塞性疾病的间充质干细胞 ^[52]	AD-MSCs	自体来源	动脉
	NCT02266394	人类肾血管性高血压中的缺氧和炎性损伤 ^[53]	AD-MSCs	自体来源	动脉
DN	NCT00698191	间充质干细胞移植治疗难治性系统性红斑狼疮 ^[54]	BM-MSCs	同种异体	外周静脉
	NCT01741857	脐带来源间充质干细胞移植用于活动性和难治性系统性红斑狼疮 ^[35]	UC-MSCs	同种异体	外周静脉
	NCT03174587	评估 CS20AT04 在狼疮性肾炎受试者中的安全性 ^[55]	BM-MSCs	同种异体	静脉
	NCT04318600	异基因羊膜间充质干细胞治疗狼疮性肾炎 ^[56]	Amniotic-MSCs	同种异体	静脉
	NCT01539902	人脐带来源间充质干细胞治疗狼疮肾炎的 2 期研究 ^[36]	UC-MSCs	同种异体	静脉
DN	NCT01843387	间充质前体细胞在糖尿病肾病中的安全性和有效性 ^[26]	MPCs	同种异体	静脉

细胞的平衡、抑制过度的免疫炎性反应有关^[37]。有趣的是该团队的另一项研究利用 MSCs 衍生的条件培养基 (MSCs-conditioned media, MSCs-CM) 也显示出对 anti-GBM 肾炎大鼠的治疗作用^[38], MSCs-CM 通过影响 MCP1 促进 M1 型巨噬细胞向 M2 的极化转变, 减轻体内免疫炎性反应, 而对 Th1/Th2 和 Th17/Treg 没有明显影响。此外, 一些研究利用 MSCs 作为载体, 将一些已经证实对 anti-GBM 肾炎有抑制作用的基因传导到 MSCs 中, 如激肽释放酶^[39]、谷胱甘肽 S-转移酶 Mu 2^[40]、抗氧化基因 1^[41], 结果表明转基因过后的 MSCs 可以更大程度地抑制炎性细胞因子的表达, 减少巨噬细胞和 T 淋巴细胞向肾脏的浸润。这些发现推动了转基因 MSCs 作为新的方式靶向治疗肾脏疾病。

3.4.2 MSCs 治疗系膜增生性肾小球肾炎 (mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN): MsPGN 是一种以系膜细胞增生及系膜基质增多为主要病理特征的肾炎, 抗 Thy1.1 肾炎是最经典的 MsPGN 动物模型, 通过注射抗 Thy1.1 单克隆抗体可特异性识别大鼠肾小球系膜细胞表面 Thy1.1 分子, 进而导致补体依赖性系膜溶解和肾小球内炎性细胞浸润及明显的蛋白尿产生。有研究表明通过肾动脉注射 BM-MSCs 可以显著改善 Thy1 肾炎的系膜细胞溶解, 并降低蛋白尿的水平^[42]。在另一项研究中, 胎膜来源的 MSCs 移植 Thy1 大鼠后抑制系膜细胞的增殖、巨噬细胞浸润、系膜基质积聚以及细胞外基质相关分子的表达^[43]。

3.4.3 MSCs 治疗局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS): FSGS 是由对足细胞有损伤的循环因子、药物、毒物所引起的肾小球疾病, 主要的病理特征是弥漫或者阶段性的足突消失。嘌呤霉素氨基核苷大鼠肾病模型 (PAN) 与阿霉素大鼠肾病模型是两种常见的 FSGS 啮齿类动物模型, 具有类似人 FSGS 的病理特征。有研究表明在 PAN 模型中 BM-MSCs 可以通过调节肾脏中的 Th1 向 Th2 细胞分化来实现对足细胞的保护^[44]。此外, 还有一些 MSCs 治疗阿霉素大鼠肾炎的研究结果表明, MSCs 可以通过增加肾基质金属蛋白酶/金属蛋白酶-1 的比率, 下调 IL-6 和 TNF- α 炎性因子的表达, 抑制 RAS 的表达和 MAPK 信号通路的激活等多方面发挥作用^[45-46]。另一项研究是通过对

FSGS 家族患者的肾脏穿刺获得的组织进行外显子测序, 发现了新的基因突变位点, 利用基因编辑技术构建的 p. Gly1617ValfsX15 突变小鼠具有 FSGS 的病理特征, 并发现 hUC-MSCs 可以通过影响 IL-22 来改善 FSGS 小鼠的早期病情进展^[47]。

MSCs 用于治疗肾小球肾炎的临床研究并不多, 大多是一些病例报道。有研究报道了一例自体 BM-MSCs 治疗抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil-cytoplasmic antibody, ANCA) 相关肾血管炎的临床研究, 一例 73 岁男性 ANCA 患者在经历利妥昔单抗治疗伴发严重的自身感染和标准免疫治疗无效后选择了自体 BM-MSCs 移植, 12 个月的随访中, 患者在没有其他任何治疗方式干预的情况下达到了临床缓解^[48]。另有报道一例 13 岁男孩在肾移植后出现了 FSGS, 鉴于免疫抑制剂治疗后的肾毒性作用所引起的肾小管萎缩和间质纤维化, 患者接受了同种异体 BM-MSCs 移植, 22 个月的随访显示, 循环免疫炎性因子减少并且无不良事件发生^[49]。当然, 从这些单一的病例中尚不能得出多种 MSCs 对 GN 明确有效的结论, 更多 GN 患者大型队列的建立将有助于 MSCs 在该领域临床研究的进展。

4 总结与展望

大量临床前研究都证实了 MSCs 在肾脏疾病具有保护作用, 免疫调节被认为是一个很重要的治疗机制, 包括抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡的作用。目前的关键在于如何最大限度地发挥 MSCs 的治疗效果, 迄今已经提出了几种提高 MSCs 治疗效率的方法, 如预处理 (生理、药物、物理) 和基因修饰。经过一定方式预处理后的 MSCs 比常规的 MSCs 有着更好的治疗效果, 如缺氧刺激后的 MSCs 在治疗 Thy1 肾炎中可以更加有效地减少肾小球细胞凋亡和炎性反应^[57]。二甲双胍环境培养的 AD-MSCs 在治疗 LN 小鼠时明显增强了 MSCs 的免疫调节功能^[58]。预处理似乎是一种刺激 MSCs 发挥更理想效果的方法。此外, MSCs 的治疗时间点是一个关键, MSCs 在大多数动物实验中都显示出了一定的疗效, 但是大多数的治疗都是在疾病模型的早期开展的, 而对 MSCs 长久的影响关注较少, 有研究显示在动物模型的病情后期, MSCs 向脂肪异常分化并发生纤维化^[59], 这可能是 MSCs 远期的不良影响。在

临床试验方面,尽管 MSCs 所取得的效果仍然存在争议,但 MSCs 的安全性和低致敏性得到了验证。还有一点需要考虑的是,在大多数肾病的治疗中常会联合免疫抑制剂和糖皮质激素,而在临床试验中发现标准剂量的免疫抑制剂和糖皮质激素会干扰 MSCs 功能,但不影响其免疫抑制特性^[60]。

所以在联合使用免疫抑制药物、糖皮质激素和 MSCs 之前,应考虑以上问题。除此之外,临床试验中还有许多关键问题尚待解决,包括确定最佳细胞类型、给药途径和时机,以及细胞剂量和次数。总之,如何更加有效地发挥 MSCs 的治疗作用还亟待于今后更多的研究。

参考文献:

- [1] Ryu JS, Jeong EJ, Kim JY, et al. Application of mesenchymal stem cells in inflammatory and fibrotic diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 8366.
- [2] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. Cell, 2006, 126: 663-676.
- [3] Miceli V, Bulati M, Iannolo G, et al. Therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells: the need of cell priming for cell-free therapies in regenerative medicine [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 763.
- [4] Strem BM, Hicok KC, Zhu M, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells [J]. Keio J Med, 2005, 54: 132-141.
- [5] Li X, Bai J, Ji X, et al. Comprehensive characterization of four different populations of human mesenchymal stem cells as regards their immune properties, proliferation and differentiation [J]. Int J Mol Med, 2014, 34: 695-704.
- [6] Chang C, Yan J, Yao Z, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived paracrine signals and their delivery strategies [J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10: e2001689.
- [7] Harrell CR, Jankovic MG, Fellabaum C, et al. Molecular mechanisms responsible for anti-inflammatory and immunosuppressive effects of mesenchymal stem cell-derived factors [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1084: 187-206.
- [8] Birtwistle L, Chen XM, Pollock C. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles to the rescue of renal injury [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 6596.
- [9] Nikolic A, John D, Jean F, et al. Intraperitoneal administration of mesenchymal stem cells ameliorates acute dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing dendritic cells [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 100: 426-432.
- [10] Moloudizargari M, Govahi A, Fallah M, et al. The mechanisms of cellular crosstalk between mesenchymal stem cells and natural killer cells: Therapeutic implications [J]. J Cell Physiol, 2021, 236: 2413-2429.
- [11] Shi Y, Wang Y, Li Q, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14: 493-507.
- [12] Savio-Silva C, Soinski-Sousa PE, Balby-Rocha M, et al. Mesenchymal stem cell therapy in acute kidney injury (AKI): review and perspectives [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66 Suppl 1: s45-s54.
- [13] Selim RE, Ahmed HH, Abd-Allah SH, et al. Mesenchymal stem cells: a promising therapeutic tool for acute kidney injury [J]. App Biochem Biotechnol, 2019, 189: 284-304.
- [14] Tang M, Zhang K, Li Y, et al. Mesenchymal stem cells alleviate acute kidney injury by down-regulating C5a/C5aR pathway activation [J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50: 1545-1553.
- [15] Zhao L, Hu C, Zhang P, et al. Mesenchymal stem cell therapy targeting mitochondrial dysfunction in acute kidney injury [J]. J Transl Med, 2019, 17: 142.
- [16] Anna G, John D, Jean F, et al. Initial report on a phase I clinical trial: Prevention and treatment of post-operative acute kidney injury with allogeneic Mesenchymal stem cells in patients who require on-pump cardiac surgery [J]. Cell Ther Transplant, 2008, 1: 31-35.
- [17] Swaminathan M, Stafford-Smith M, Chertow GM, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of AKI after cardiac surgery [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29: 260-267.
- [18] Swaminathan M, Kopyt N, Atta MG, et al. Pharmacological effects of *ex vivo* mesenchymal stem cell immunotherapy in patients with acute kidney injury and underlying systemic inflammation [J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10: 1588-1601.

- [19] Yang Y, Gao J, Wang S, et al. Efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion for the treatment of severe AKI: a protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12: e47622.
- [20] Calle P, Hotter G. Macrophage phenotype and fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2806.
- [21] Yuan Y, Li L, Zhu L, et al. Mesenchymal stem cells elicit macrophages into M2 phenotype via improving transcription factor EB-mediated autophagy to alleviate diabetic nephropathy [J]. *Stem Cells*, 2020, 38: 639-652.
- [22] Li Y, Liu J, Liao G, et al. Early intervention with mesenchymal stem cells prevents nephropathy in diabetic rats by ameliorating the inflammatory microenvironment [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 2629-2639.
- [23] Zhang F, Wang C, Wen X, et al. Mesenchymal stem cells alleviate rat diabetic nephropathy by suppressing CD103(+) DCs-mediated CD8(+) T cell responses [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 5817-5831.
- [24] Sávio-Silva C, Soinski-Sousa PE, Simplício-Filho A, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in a pre-clinical model of diabetic kidney disease and obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 1546.
- [25] Lin W, Li H Y, Yang Q, et al. Administration of mesenchymal stem cells in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 43.
- [26] 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.
- [27] Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12: 825-835.
- [28] Zhou T, Liao C, Li H, et al. Efficacy of mesenchymal stem cells in animal models of lupus nephritis: a meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 48.
- [29] Sun L, Akiyama K, Zhang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans [J]. *Stem Cells*, 2009, 27: 1421-1432.
- [30] Zhang Z, Niu L, Tang X, et al. Mesenchymal stem cells prevent podocyte injury in lupus-prone B6.MRL-Faslpr mice via polarizing macrophage into an anti-inflammatory phenotype [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34: 597-605.
- [31] Ma X, Che N, Gu Z, et al. Allogenic mesenchymal stem cell transplantation ameliorates nephritis in lupus mice via inhibition of B-cell activation [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22: 2279-2290.
- [32] Li J, Luo M, Li B, et al. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells in lupus nephritis: advances and applications [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 843192.
- [33] Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33: 1611-1619.
- [34] Martínez HR, Molina-Lopez JF, González-Garza MT, et al. Stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis patients: methodological approach, safety, and feasibility [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21: 1899-1907.
- [35] 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 [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: R79.
- [36] Deng D, Zhang P, Guo Y, et al. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis [J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2017, 76: 1436-1439.
- [37] Suzuki T, Iyoda M, Shibata T, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in Wistar-Kyoto rats with anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e67475.
- [38] Iseri K, Iyoda M, Ohtaki H, et al. Therapeutic effects and mechanism of conditioned media from human mesenchymal stem cells on anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats [J]. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 2016, 310: F1182-F1191.
- [39] Li Y, Raman I, Du Y, et al. Kallikrein transduced mesenchymal stem cells protect against anti-GBM disease and lupus nephritis by ameliorating inflammation and oxidative stress [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e67790.
- [40] Li Y, Yan M, Yang J, et al. Glutathione S-transferase Mu 2-transduced mesenchymal stem cells ameliorated anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis by inhibiting oxidation and inflammation [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5: 19.
- [41] Li Y, Li W, Liu C, et al. Delivering oxidation resistance-1 (OXR1) to mouse kidney by genetic modified mesenchymal stem cells exhibited enhanced protection against

- nephrotoxic serum induced renal injury and lupus nephritis [J]. *J Stem Cell Res Ther*, 2014, 4: 231.
- [42] Kunter U, Rong S, Djuric Z, et al. Transplanted mesenchymal stem cells accelerate glomerular healing in experimental glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2202-2212.
- [43] Tsuda H, Yamahara K, Ishikane S, et al. Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis [J]. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 2010, 299: F1004-F1013.
- [44] Orellas FM, Ramalho RJ, Fanelli C, et al. Mesenchymal stromal cells induce podocyte protection in the puromycin injury model [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 19604.
- [45] Yang R, Zhu X, Wang J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells attenuate the progression of focal segmental glomerulosclerosis in rat models [J]. *BMC Nephrology*, 2018, 19: 335.
- [46] Li Y, Liu Q, Ou S, et al. Research on mechanism of MAPK signal pathway induced by BMSCs for the proteinuria of rat's kidney, glomerulosclerosis and activity of RAS [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25: 795-803.
- [47] Shi Y, Xie J, Yang M, et al. Transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells into mice with focal segmental glomerulosclerosis delayed disease manifestation [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7: 383.
- [48] Gregorini M, Maccario R, Avanzini MA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis treated with autologous mesenchymal stromal cells: evaluation of the contribution of immune-mediated mechanisms [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88: 1174-1179.
- [49] Belingheri M, Lazzari L, Parazzi V, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for the stabilization of focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Biologicals*, 2013, 41: 439-445.
- [50] Makhlough A, Shekarchian S, Moghadasi R, et al. Safety and tolerability of autologous bone marrow mesenchymal stromal cells in ADPKD patients [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 116.
- [51] Makhlough A, Shekarchian S, Moghadasi R, et al. Bone marrow-mesenchymal stromal cell infusion in patients with chronic kidney disease: A safety study with 18 months of follow-up [J]. *Cytotherapy*, 2018, 20: 660-669.
- [52] Camilleri ET, Gustafson MP, Dudakovic A, et al. Identification and validation of multiple cell surface markers of clinical-grade adipose-derived mesenchymal stromal cells as novel release criteria for good manufacturing practice-compliant production [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 107.
- [53] Abumoaawad A, Saad A, Ferguson CM, et al. In a phase 1a escalating clinical trial, autologous mesenchymal stem cell infusion for renovascular disease increases blood flow and the glomerular filtration rate while reducing inflammatory biomarkers and blood pressure [J]. *Kidney Int*, 2020, 97: 793-804.
- [54] Liang J, Zhang H, Kong W, et al. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 312.
- [55] Chun S, Choi CB, Kim MS, et al. Safety and tolerability of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in lupus animal models and a phase I clinical trial in humans [J]. *Lupus*, 2022: 508120939.
- [56] Naeem A, Gupta N, Naeem U, et al. A comparison of isolation and culture protocols for human amniotic mesenchymal stem cells [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21: 1543-1556.
- [57] Chang H, Hsu S, Chien C. Intrarenal transplantation of hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells improves glomerulonephritis through anti-oxidation, anti-er stress, anti-inflammation, anti-apoptosis, and anti-autophagy [J]. *Antioxidants*, 2020, 9: 2.
- [58] Jang SG, Lee J, Hong SM, et al. Metformin enhances the immunomodulatory potential of adipose-derived mesenchymal stem cells through STAT1 in an animal model of lupus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59: 1426-1438.
- [59] Kunter U, Rong S, Boor P, et al. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1754-1764.
- [60] Javorkova E, Vackova J, Hajkova M, et al. The effect of clinically relevant doses of immunosuppressive drugs on human mesenchymal stem cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 402-411.