

间充质干细胞治疗糖尿病肾病的研究进展

贾斐然 司树涵 张晓羽 徐晓华

【摘要】 糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病最常见的微血管并发症,也是终末期肾病的主要诱因,主要由高糖环境引发的细胞损伤、炎症免疫紊乱、肾纤维化及血管破坏等复杂机制导致。传统治疗虽能延缓病情进展,但难以有效阻断肾脏损伤的不可逆恶化,探寻切实有效的治疗方法是亟待解决的关键问题。间充质干细胞 (MSCs) 及其外泌体因其自我更新能力与多向分化潜能,近年来成为 DN 治疗的研究热点。临床前研究表明, MSCs 可通过包括细胞保护、调节炎症与免疫反应、抑制纤维化、表观遗传调控及“肠道—肾脏”调控等多种机制展现出修复肾脏结构与功能的潜力。不同注射途径 (如静脉注射、肾动脉注射和局部注射) 均显示出显著疗效。尽管如此,目前临床研究尚处于初步阶段,仅有小规模试验和病例报告表明 MSCs 具有一定肾脏保护潜力,其长期安全性、标准化治疗方案及不同来源 MSCs 的效能差异仍需进一步研究和验证。

【关键词】 糖尿病肾病; 间充质干细胞; 肾纤维化; 炎症反应; 免疫反应; 机制

Advances in the mesenchymal stem cell therapy for diabetic nephropathy Jia Feiran, Si Shuhan, Zhang Xiaoyu, Xu Xiaohua. Department of Nephrology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China

Corresponding author: Xu Xiaohua, Email: xu_xh@jlu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic nephropathy (DN) is the most common microvascular complications of diabetes and serves as a leading cause of end-stage renal disease, which is caused by complex mechanisms, including cellular damage induced by hyperglycemia, dysregulated inflammatory and immune responses, renal fibrosis, and vascular injury. Although conventional treatments can delay the progress of the disease, they often fail to effectively halt the irreversible deterioration of renal function. Consequently, exploring practical and effective therapeutic strategies is a key issue that needs to be urgently addressed. In recent years, mesenchymal stem cells (MSCs) and their exosomes have garnered significant research interest due to their capacities for self-renewal and multi-lineage differentiation. Preclinical studies indicate that MSCs exhibit potential in restoring renal structure and function through various mechanisms, such as cytoprotection, modulation of inflammation and immune responses, inhibition of fibrosis, epigenetic regulation, and regulation of the gut-kidney axis. Multiple administration routes, including intravenous, renal arterial, and local injection, have demonstrated considerable therapeutic efficacy. Nonetheless, clinical research remains in the nascent stages, with only small-scale trials and case reports indicating that the MSCs have certain potential for renal protection. Their long-term safety, standardized treatment regimens, and the efficacy differences among MSCs from different sources still require further research and verification.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Mesenchymal stem cells; Renal fibrosis; Inflammatory response; Immune response; Mechanism

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 最常见的微血管并发症,也是终末期肾病的主要诱因,发病时常伴随严重肾损伤和心血管问题,如今已逐渐成为肾脏透析的首要原因之一^[1]。近年来,其发病率持续攀升,2021 年我国 DN 患者达 2 091 万,较

1990 年增长 75.87 %^[2],我国 T2DM 患者中合并 DN 的总体患病率达 21.8 %^[3]。

DN 的传统治疗策略主要包括控制血糖、管理血压、调节血脂和处理并发症等多个方面,上述方法在一定程度上可以延缓但不能有效阻止 DN 进展^[1]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 及其外泌体 (mesenchymal stem cells-exosomes, MSCs-Exos) 因具有自我更新能力和多向分化潜能,近年来被视为治疗 DN 有前景的组织再生方法^[4]。研究表明, MSCs 可归巢至肾脏损伤部位,通过多种

机制缓解高糖诱导的病理损伤,不仅涉及经典的细胞保护及抗炎、抗纤维化作用,还涵盖表观遗传调控与“肠道-肾脏”远程调控等创新机制^[5](图1),展现出广阔的治疗潜力。

1 DN 的病理生理机制

1.1 细胞损伤及死亡

高血糖是启动 DN 病理生理进程的核心因素,其能够通过多条途径共同介导肾组织损伤。高血糖首先激活多元醇通路,促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成,进而诱发氧化应激反应。过量 ROS 加剧线粒体功能障碍,通过脂质过氧化和 DNA 损伤等途径直接损害足细胞、系膜细胞及内皮细胞等关键肾组织细胞,最终破坏肾小球滤过屏障的完整性,为 DN 的进一步发展奠定病理基础^[6]。

在高糖环境下,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路异常激活,一方面抑制自噬蛋白表达,使细胞内损伤物质积聚;另一方面则促进系膜细胞增殖、足细胞脱落及肾小管间质纤维化。与之相反,促进自噬过程能够有效清除损伤线粒体,减轻氧化应激反应,从而在一定程度上缓解肾组织损伤,这也为 DN 治疗提供重要的靶点方向^[6]。

此外,另有研究证实高糖环境能够激活 caspase-1 介导的焦亡通路,促使焦亡蛋白活化并在细胞膜上形成孔道,

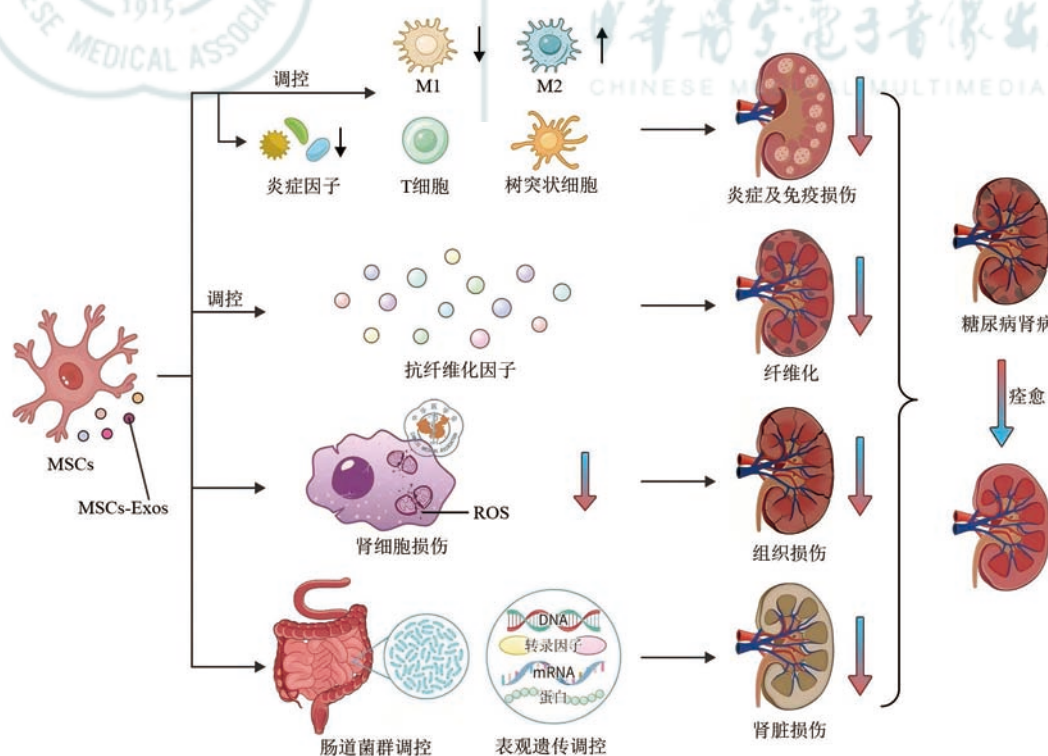
释放大量促炎因子,招募炎症细胞浸润肾组织,加重局部炎症反应^[6]。高血糖诱导的细胞死亡涉及凋亡和坏死等形式,例如凋亡蛋白家族表达失衡导致细胞凋亡增加,而氧化应激和能量代谢紊乱可能引发细胞坏死,进一步破坏肾脏结构与功能^[6]。

1.2 炎症与免疫反应

高血糖引起的糖基化反应激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)等多条炎症通路。炎症通路的激活促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 IL-18 等促炎细胞因子大量释放^[6],这些促炎因子不仅调节血管内皮的通透性,增强内皮表面的黏附性,促进白细胞、淋巴细胞和单核细胞向肾组织募集,并对肾细胞产生直接细胞毒性作用,形成炎症损伤恶性循环,进一步加重肾损伤^[7]。

1.3 肾纤维化与血管破坏

炎症通路的持续激活不仅能够诱导内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等生物活性物质异常合成,损伤肾小球毛细血管的正常结构和功能;同时上调转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),推动肾纤维化进程及细胞外基质重构,最终导致肾脏纤维化^[6,8]。上述多种病理因素相互叠加、协同作用,共同推动 DN 从早期的系膜增生、



注: MSCs 为间充质干细胞; MSCs-Exos 为间充质干细胞外泌体; M1、M2 为巨噬细胞表型; ROS 为活性氧

图1 间充质干细胞治疗糖尿病肾病的机制(CDR 绘制)

基底膜增厚,逐步进展为肾小球硬化、肾小管间质纤维化,最终导致肾功能出现不可逆的衰退^[9]。

2 MSCs 治疗 DN 的机制

2.1 细胞保护

DN 病理进程中存在氧化应激、线粒体功能障碍、细胞死亡及自噬减少等一系列细胞损伤事件,而 MSCs 可通过多种途径发挥细胞保护作用,有效缓解这些病理损伤。

2.1.1 抑制氧化应激

氧化应激是高糖环境下肾细胞损伤的核心诱因,有效抑制氧化应激是 MSCs 实现肾细胞保护的关键途径之一^[10]。研究发现,人脐带 MSCs (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs) 不仅通过激活 PI3K/AKT 信号通路抑制氧化应激,还可调控氧化应激标志物、氧化酶及抗氧化酶表达水平,降低 ROS 水平^[11-12]。

2.1.2 调控线粒体功能

线粒体作为细胞能量代谢的核心,其功能障碍直接导致肾细胞活力下降甚至死亡,而 MSCs 通过修复线粒体功能实现肾细胞保护^[13]。MSCs 不仅通过隧道纳米管 (tunneling nanotubes, TNTs) 等途径向 DN 小鼠受损巨噬细胞转移线粒体^[14],并通过激活线粒体生物提升巨噬细胞线粒体功能,减轻 DN 小鼠肾脏病理损伤^[15]。

2.1.3 拮抗细胞死亡

MSCs 通过保护受损的足细胞和肾小管上皮细胞免于死亡保护肾脏结构和改善肾脏病理改变^[16]。MSCs-Exos 可以抑制血小板反应蛋白 1 (thrombospondin 1, THBS1) - CD36/CD47 信号通路并调节肾组织中凋亡蛋白表达,降低肾脏细胞凋亡水平^[17]。最新研究表明,携带 miR-30e-5p 的 MSCs-Exos 能够递送至高糖诱导的肾近端小管细胞,靶向抑制细胞内的胚胎致死异常视觉样蛋白 1 (embryonic lethal abnormal vision-like 1, ELAVL1) 基因表达,从而抑制 caspase-1 介导的焦亡通路激活,减少细胞焦亡^[18]。

2.1.4 增强自噬活性

自噬活性的异常减退可加剧肾细胞损伤,而 MSCs 能够通过增强自噬活性,实现对肾细胞的保护及肾脏功能的维持^[19]。具体而言, MSCs 可上调足细胞内自噬相关蛋白、沉默信息调节因子及转录因子的表达水平,进而增强肾脏组织及足细胞的自噬活性^[20]。自噬进程受阻是 DN 肾细胞损伤的标志性特征之一,其与氧化应激、线粒体功能障碍及细胞死亡形成的病理恶性循环,会加速 DN 从肾细胞损伤向纤维化的进展^[21-22],最终引发不可逆的肾脏损伤。多项研究表明, MSCs 可通过抑制氧化应激、改善线粒体功能、增强细胞自噬活性并减少细胞凋亡等多种途径发挥肾细胞保护作用,从而对 DN 产生治疗效果。

2.2 炎症与免疫稳态调控

2.2.1 调控炎症反应

近年来,研究者在 DN 细胞和分子方面的病因研究中取得一定进展,认为慢性炎症在 DN 进展中发挥重要作

用^[23],而多项研究证明 MSCs 通过调控炎症因子表达改善全身和肾脏局部炎症,延缓 DN 进展。

DN 病程早期, hUCMSCs 通过降低血清中 TNF- α 水平,减轻肾脏炎症损伤^[7]; hUCMSCs 能够通过抑制足细胞中因高血糖激活 JAK/STAT 通路,降低血清中 IL-6 水平^[24-25]。研究证实,骨髓 MSCs (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 通过调节 Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4) /NF- κ B 信号通路,抑制 TLR4 表达,阻断 NF- κ B 信号通路激活,减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子释放,减轻肾脏炎症^[26]。

Wang 等^[27]研究表明, IL-18 是 DN 病理进程中一种关键的促炎细胞因子,可通过肾脏组织内的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein3, NLRP3) 炎症小体信号通路异常激活而过量表达。MSC-Exos 不仅靶向调控 NLRP3 炎症小体信号通路,还抑制核苷酸寡聚化结构域蛋白 2 (nucleotide binding oligomerization domain containing 2, NOD2) 信号通路激活,从而对 IL-18 表达水平及生物活性产生抑制作用,减缓肾组织炎症损伤进程^[27-28]。

MSCs 调节炎症并非针对单一炎症因子,而是通过多种途径共同改善炎症环境;尽管 MSCs 在调节 DN 炎症反应中展现出潜力,但需进一步明确不同来源 MSCs 的效能差异,才能使 MSCs 成为延缓 DN 进展的重要手段^[28-29]。

2.2.2 调节免疫细胞功能

MSCs 可将巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 维持在不成熟或抗炎状态,防止效应 T 细胞形成,抑制上述细胞渗入炎症部位^[30]。

巨噬细胞是通过多种机制导致 DN 肾损伤的关键免疫细胞,能够产生 ROS、细胞因子和蛋白酶,并通过自分泌和旁分泌方式引发炎症免疫反应、加速肾损伤^[31]。MSCs 可通过诱导巨噬细胞中精氨酸酶 -1 (arginase-1, Arg1) 表达,抑制 M1 型巨噬细胞的活化和浸润,减轻肾组织炎症与免疫损伤^[32];且携带 miR-486-5p 的 hUCMSCs-Exos 可通过靶向抑制磷脂酰肌醇 3-激酶受体 1 (phosphatidylinositol 3kinase receptor 1, PI3KR1),解除其对 PI3K/AKT 通路的抑制,促进巨噬细胞极化成为具有抗炎和组织修复功能的 M2 型^[33]。MSCs 对巨噬细胞表型和功能的调控,能有效抑制肾间质纤维化和肾小球损伤^[34]。在 DN 研究模型中注射 MSCs 不仅减少肾间质区域巨噬细胞的浸润数量,同时有效减轻肾小管间质的损伤程度^[25],提示 MSCs 或可通过调节巨噬细胞治疗 DN。

除调控巨噬细胞外, MSCs 还能通过调节 DCs 与 T 细胞亚群功能,进一步稳定肾脏免疫稳态。例如 MSCs 通过减少肾脏中 CD103⁺ DCs 数量并抑制 CD8⁺ T 细胞浸润,抑制 DCs 介导的 CD8⁺ T 细胞反应,减轻肾脏免疫损伤^[35]。针对 CD4⁺ T 细胞亚群, MSCs 可以抑制 CD4⁺ T 细胞中 miR-155 表达,进而恢复缺氧诱导的脂多糖和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) /辅助性 T 细胞 17 (T helper cell

17, Th17) 失衡,抑制异常免疫反应^[36]。同时, MSCs 能帮助保留循环 Treg (尤其是 CD45RA^{RO}⁺ 记忆 Treg),减少自然杀伤性 T 细胞数量并稳定炎症单核细胞亚群^[36]。

在 DN 发展过程中,肾脏局部的免疫紊乱不断加重肾损伤,是疾病难控制的重要原因之一^[37]。而 MSCs 调节免疫反应的核心正是通过靶向多种免疫细胞、多维度稳定失衡的免疫系统。当前研究虽已明确 MSCs 在免疫调节中的核心作用,但不同来源 MSCs 的免疫调控效能与作用靶点是否存在差异、如何针对 DN 不同分期患者实现精准免疫调节等问题^[38],仍需进一步探索。

2.3 抑制纤维化与促进血管生成

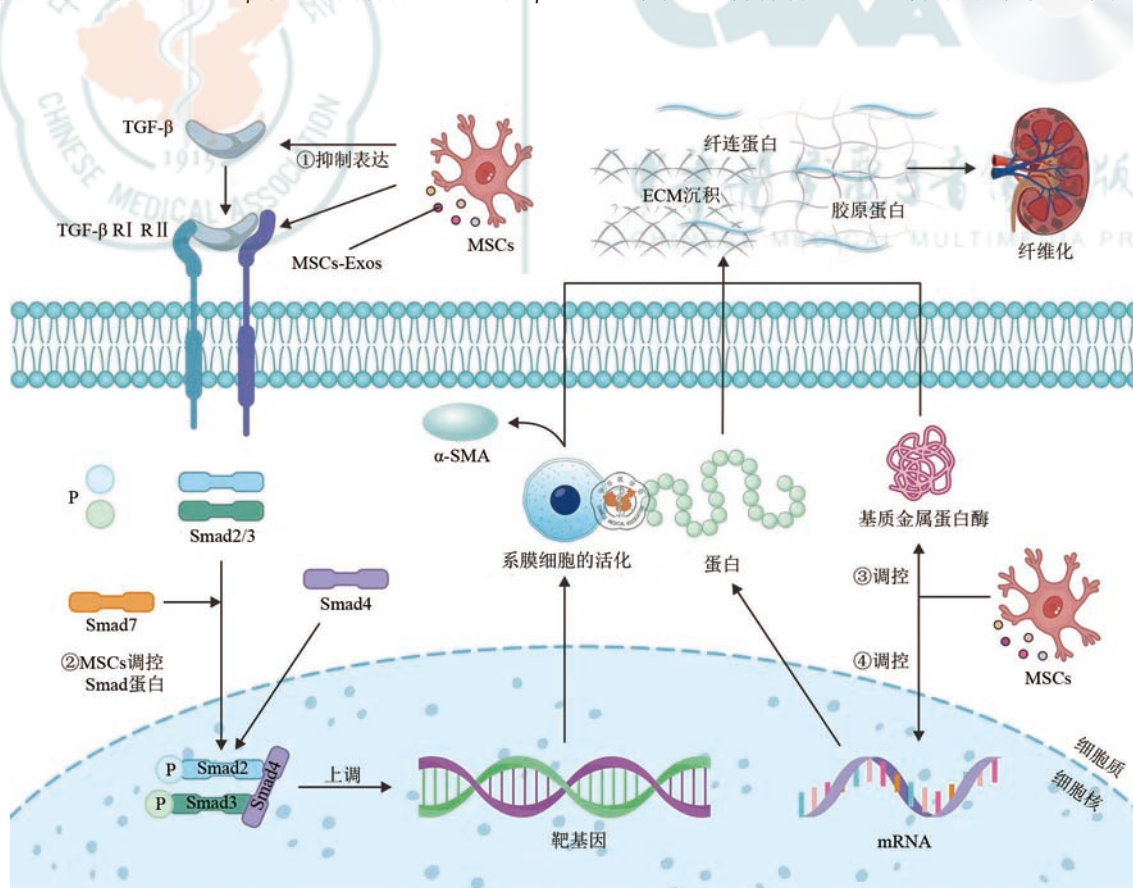
TGF- β 过表达是 DN 肾纤维化进程的核心驱动因素,其通过多重途径加剧肾损伤:一方面促进肾脏细胞合成细胞外基质 (extracellular matrix, ECM),导致肾小球基底膜增厚、系膜区扩张,进而引发肾小球硬化和小管间质性纤维化,同时激活上皮-间质转化过程,加重肾小管损伤;另一方面, TGF- β 通过 Smad 依赖通路及非 Smad 通路激活促纤维化信号,同时与炎症因子协同作用,增强肾脏局部炎症反应,形成“炎症-纤维化”恶性循环^[39-40],证明 TGF- β /Smad 信号通路在 DN 肾纤维化过程中有关键调控作用 (图 2)。

MSCs 是干预 TGF- β /Smad 通路、改善 DN 肾纤维化的重要手段。其不仅下调 TGF- β 表达,抑制转化生长因子- β 1

(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 介导的系膜细胞向肌成纤维细胞转分化,下调间质标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白表达并上调上皮标志物 E-钙黏蛋白的表达;同时, MSCs 通过抑制 PI3K/AKT 及 MAPK 信号通路,抑制 Smad 依赖通路及非 Smad 通路,降低高糖诱导的系膜细胞增殖和迁移能力,上述机制均可减轻肾脏纤维化^[41-42]。此外, MSCs 能够上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达以促进 ECM 降解,减少其异常沉积^[42]。

除此之外, MSCs 能够直接调控 mRNA 及对应基因表达的蛋白,减轻肾纤维化。研究发现, MSCs-Exos 能靶向结合 mRNA,抑制磷酸果糖激酶肌肉亚型 (phosphofructokinase muscle, PFKM) 蛋白表达,从而减弱肾小管上皮细胞的有氧糖酵解过程,减少糖代谢异常介导的肾纤维化相关病理改变^[43]。另一项研究证实,高糖激活肾脏中的 Hedgehog (一种共价结合胆固醇的分泌蛋白)/平滑蛋白 (smoothed, SMO) 信号通路,推动肾纤维化;携带 miR-125b-5p 的 hUCMSCs-Exos 能够靶向结合 SMO mRNA,抑制 SMO 表达与通路激活,最终减少 ECM 沉积,缓解肾纤维化^[44]。

此外,一项研究发现, MSCs 能够降低 DN 肾脏中黏附分子 mRNA 表达,削减巨噬细胞向肾脏的趋化信号,减少血管炎症;并抑制 VEGF 的异常升高,促进纤维化肾脏中



注: TGF- β 为转化生长因子- β ; TGF- β R I 为转化生长因子- β 受体 I; TGF- β R II 为转化生长因子- β 受体 II; MSCs 为间充质干细胞; MSCs-Exos 为间充质干细胞外泌体; ECM 为细胞外基质; P 为磷酸; α -SMA 为 α -平滑肌肌动蛋白

图 2 肾纤维化和间充质干细胞治疗肾纤维化的机制 (CDR 绘制)

新生血管的形成,对DN纤维化肾脏的血管修复起重要的作用^[45]。

肾脏纤维化是DN不可逆进展的核心标志,其本质是纤维化因子过度激活导致的胶原沉积^[46]。多项研究显示,MSCs在改善肾脏纤维化的过程中能够进行“多项调控”,如调控TGF- β /Smad通路、上调MMPs、靶向调控基因表达以及促进新生血管形成等,减少纤维化因子的表达和生成,减轻肾纤维化。但在临床如何确保MSCs在纤维化微环境中存活并持续发挥作用,这一问题仍值得深入研究。

2.4 多机制协同作用

MSCs治疗DN的机制研究以往多聚焦于蛋白磷酸化层面,而最新的研究揭示MSCs在表观遗传层面的调控能力。携带miR-125a的MSCs-Exos能够靶向结合组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)的3'非编码区并抑制其表达,进而下调ET-1,最终能够抑制肾小球系膜细胞异常增殖、减轻肾纤维化与炎症反应,从而改善肾功能^[47]。此外Bai等^[48]发现TGF- β /Smad通路激活促进N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)中关键蛋白胍母细胞瘤1相关蛋白(Wilm's tumor 1-associating protein, WTAP)的表达,而WTAP介导的m6A修饰会靶向上游靶基因,调节烯醇化酶(enolase1, ENO1),最终导致人肾皮质近曲小管上皮细胞(human kidney-2, HK-2)活性降低、炎症因子增多,同时加剧小鼠肾脏的肾小球病变与肾小管上皮变性;MSCs可通过抑制该信号轴的多个关键环节(如Smad2/3激活、WTAP表达等),有效减轻HK-2损伤及DN的肾脏病理损伤。最新研究显示,MSCs可通过调控Smad2/3/甲基转移酶样3(methyltransferase like 3, METTL3)/鞘氨醇-1-磷酸受体1(sphingosine 1 phosphate receptor 1, S1PR1)轴抑制足细胞铁死亡,同时协同调控炎症与纤维化。高血糖可诱导DN肾脏中Smad2/3进行磷酸化核移位并与METTL3结合,进而增强S1PR1基因的m6A修饰并抑制其表达,最终促进Fe²⁺、ROS积累及铁死亡相关蛋白的异常表达。MSCs可通过抑制Smad2/3磷酸化与核移位,下调METTL3水平,减少S1PR1的m6A修饰并恢复其水平,促进S1PR1与铁死亡抑制蛋白结合,进而拮抗肾脏细胞的铁死亡。此外,MSCs能够通过调节炎症因子减轻肾脏炎症、抑制TGF- β /Smad通路活化缓解肾纤维化、修复线粒体功能异常,同时提升足细胞增殖活性、降低凋亡率,多途径保护肾小球滤过屏障^[49]。这些初步研究进一步拓展MSCs在表观遗传层面的细胞保护机制。

肠道调控是近年发现的MSCs治疗DN新兴机制,为DN治疗提供新思路。hUCMSCs可归巢至结肠组织,并通过调整肠道紧密连接蛋白Occludin和ZO-1的表达,阻断肠源性毒素进入血液循环,修复肠道屏障;同时重塑肠道菌群结构,提升双歧杆菌、乳杆菌等菌群丰度。上述菌群可生成短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs),通过激活肾脏G蛋白偶联受体,抑制肾脏局部氧化应激和炎症反应。经hUCMSCs治疗后,实验监测到DN大鼠尿蛋白水平与乳

杆菌属丰度呈负相关,提示有益菌丰度升高与肾功能改善直接相关^[50]。而另一项最新研究证实,负载艾塞那肽-4的hUCMSCs-Exos,可恢复DN状态下小鼠肠道内普雷沃氏菌(Prevotella)的丰度;而Prevotella菌群增多能更加有效促进外周CD4⁺Treg细胞的诱导与活化,进而抑制肾组织中促炎因子和趋化因子表达,减轻肾脏炎症浸润与免疫损伤,同时改善肾间质纤维化^[51]。这些“肠道—肾脏”的远程调控模式,与传统直接作用机制差异显著,更适合长期维持肾脏稳态,对合并肠道菌群失调的DN患者尤为适用。不过,由于MSCs调控机制的复杂性,未来仍需结合单细胞测序等技术,解析其在DN不同时期的具体调控规律,才能实现“精准调控”的治疗目标。

3 MSCs治疗DN的研究进展

3.1 临床前研究

在DN动物模型中,MSCs显示出良好的治疗效果(表1)。MSCs治疗DN给药途径直接影响细胞或外泌体的靶向性与疗效,目前主要包括静脉注射、肾动脉注射和局部注射。静脉注射是临床前研究中最常用的给药途径,被证实具有良好的安全性与耐受性,操作简便、创伤小、可实现全身分布的优势并具有显著疗效^[29],但仍存在一定局限性,如因器官“截留”,则需通过预处理提升靶向性。Yue等^[52]研究发现肾动脉注射能够实现MSCs或MSCs-Exos向病变肾脏直接递送,提高肾脏局部药物浓度,减少全身分布的副作用,并且有效保留DN大鼠的残余肾功能,表明肾内动脉给药可能是提升MSCs在DN治疗中靶向性与疗效的潜在途径之一。局部注射是将MSCs或MSCs-Exos直接移植到肾脏损伤区域,研究证实此法可有效抑制肾脏损伤的进展^[53]。其优势在于靶向性极强,可直接作用于损伤部位;但其对手术技术要求高,且可能引发局部出血、感染等并发症,其临床转化仍需进一步探索。

3.2 临床研究

在动物模型中,MSCs显示出良好治疗效果,但临床研究方面却存在局限性,主要集中在小规模病例报告和初步临床试验,由于伦理及安全性在内多种因素限制,目前并无大型的临床试验报告。2023年Perico等^[29]随机双盲对照临床试验纳入16例DN患者,将其随机分为MSCs组与安慰剂组,MSCs组通过静脉注射 80×10^6 个具有抗CD362特性的异体BMSCs。18个月随访显示MSCs组患者肾小球滤过率下降速率低于安慰剂组,两组尿蛋白定量虽未呈现出显著差异,但已初步体现MSCs肾脏保护潜力;安全性方面,仅1例患者出现轻度支气管痉挛,未观察到严重免疫排斥、致瘤性等不良事件,也未检测到持续性供体特异性抗人类白细胞抗原抗体,初步证实该疗法的安全性。

除上述研究外,一项稍早的单中心随机对照先导性临床试验也显示出积极的治疗前景。此试验纳入42例DN患者,将其随机平均分为实验组和对照组,实验组将hUCMSCs与患者的自体骨髓混合移植,并分别在移植后1年、3年、5年

表1 间充质干细胞治疗 DN 的临床前研究总结

动物模型	造模方式	MSCs 类型	注射方式	研究结论	参考文献
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	hUCMSCs	静脉注射	通过降低血清中 TNF- α 的水平,减轻肾脏的炎症损伤	He 等 ^[7]
雄性 SD 大鼠	STZ 诱导	hUCMSCs	静脉注射	通过激活 Nrf2 信号通路减少氧化损伤	Nie 等 ^[11]
雄性 C57BL/6 小鼠	高糖诱导	MSCs	静脉注射	通过下调 NOX4 表达抑制氧化应激通路激活	冯淑琪等 ^[12]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	MSCs	静脉注射	通过隧道纳米管等途径向受损巨噬细胞转移线粒体	Barutta 等 ^[14]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	BMSCs	静脉注射	激活 PGC-1 α 信号通路,促进线粒体生物发生,同时上调转录因子 TFEB 表达,改善溶酶体功能与自噬,加速受损线粒体清除	Yuan 等 ^[15]
雄性 SD 大鼠	高脂联合 STZ 诱导	hUCMSCs-Exos	静脉注射	抑制 THBS1-CD36/CD47 信号通路并调节肾组织中凋亡蛋白的表达,降低肾脏细胞凋亡水平	单云洁等 ^[17]
雄性 SD 大鼠	STZ 诱导	PMSCs	静脉注射	上调足细胞内的自噬相关蛋白(Beclin1 和 LC3)及 SIRT1 和 FOXO1 表达水平,增强自噬活性	Liu 等 ^[20]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	hUCMSCs	静脉注射	通过降低血清中 IL-6 的水平,减轻肾脏的炎症损伤	Hsiao 等 ^[25]
雄性 db/db 小鼠	瘦素受体缺陷诱导	hUCMSCs-Exos	静脉注射	通过靶向调控 NLRP3 炎症小体信号通路抑制 IL-18 表达,减轻肾脏的炎症损伤	Wang 等 ^[27]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	MSCs-Exos	静脉注射	通过抑制 NOD2 信号通路的激活,对 IL-18 的表达水平及生物活性产生抑制作用	Wang 等 ^[28]
雄性 CD1 小鼠	STZ 诱导	hUCMSCs	静脉注射	通过诱导巨噬细胞中 Arg1 表达,抑制 M1 型巨噬细胞的活化和浸润	Lee 等 ^[32]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	hUCMSCs-Exos	静脉注射	通过靶向抑制 PI3KR1,解除其对 PI3K/AKT 通路的抑制,促进巨噬细胞极化成为具有抗炎和组织修复功能的 M2 型	Su 等 ^[33]
雄性 SD 大鼠	STZ 诱导	BMSCs	静脉注射	通过减少肾脏中 CD103 ⁺ DCs 的数量、降低炎症因子表达并抑制 CD8 ⁺ T 细胞浸润,抑制树突状细胞介导的 CD8 ⁺ T 细胞反应	Zhang 等 ^[35]
雄性 SD 大鼠	STZ 诱导	KMSCs	静脉注射	通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路、调节 miR-29a 和 miR-192 的表达,减轻肾脏纤维化	Rafice 等 ^[41]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	hUCMSCs-Exos	静脉注射	通过携带 miR-125b-5p 与 SMO mRNA 靶向结合,抑制 SMO 表达及 Hedgehog 信号通路激活,减少细胞外基质异常沉积	Zhang 等 ^[44]
雄性 SD 大鼠	STZ 诱导	ADMSCs-Exos	静脉注射	通过靶向结合 HDAC1 的 3' 非编码区并抑制其表达,进而下调 ET-1,抑制肾小球系膜细胞异常增殖、减轻肾纤维化与炎症反应	Hao 等 ^[47]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	BMSCs	静脉注射	通过调控 Smad2/3/WTAP/m6A/ENO1 信号轴,减轻肾皮质近曲小管上皮细胞损伤及肾脏病理损伤	Bai 等 ^[48]
雄性 db/db 小鼠	瘦素受体缺陷诱导	hUCMSCs-Exos	静脉注射	通过抑制 Smad2/3 磷酸化与核移位,下调 METTL3 水平,减少 S1PR1 的 m6A 修饰并恢复其表达,进一步增加 S1PR1 与铁死亡抑制蛋白结合,协同拮抗肾脏细胞的铁死亡	Huang 等 ^[49]
雄性 SD 大鼠	STZ 诱导	hUCMSCs	静脉注射	通过归巢至结肠组织,上调肠道紧密连接蛋白的表达,阻止肠源性毒素进入血液循环,修复肠道屏障功能;同时重塑肠道菌群结构,提升有益菌群丰度,增加 SCFAs 的产生,激活肾脏对应受体,抑制肾脏局部氧化应激和炎症反应	Wu 等 ^[50]
雄性 C57BL/6 小鼠	STZ 诱导	hUCMSCs-Exos	静脉注射	通过恢复 DN 状态下小鼠肠道内 Prevotella 的丰度,有效促进外周 CD4 ⁺ Treg 细胞的诱导与活化,改善肾脏损伤	Wang 等 ^[51]
雄性 SD 大鼠	STZ 诱导	hUCMSCs	肾动脉注射	通过减少炎症、氧化应激和线粒体损伤等减少尿蛋白,保护肾功能	Yue 等 ^[52]
雄性 SDT 脂肪大鼠	肾切除 + 高盐饮水诱导	ADMSCs	局部注射	通过减少炎症反应、抑制蛋白尿保护足细胞和小管上皮细胞	Takemura 等 ^[53]

注: DN 为糖尿病肾病; MSCs 为间充质干细胞; MSCs-Exos 为间充质干细胞外泌体; hUCMSCs 为人脐带间充质干细胞; hUCMSCs-Exos 为人脐带间充质干细胞外泌体; BMSCs 为骨髓间充质干细胞; KMSCs 为肾脏来源间充质干细胞; PMSCs 为胎盘间充质干细胞; ADMSCs 为脂肪来源间充质干细胞; STZ 为链脲佐菌素; Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2; NOX4 为 NADPH 氧化酶 4; PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α ; THBS1 为血小板反应蛋白 1; SIRT1 为沉默信息调节因子; FOXO1 为 Forkhead 家族转录因子; TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ; IL-6 为白细胞介素-6; NLRP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; NOD2 为核苷酸寡聚化结构域蛋白 2; Arg1 为精氨酸酶-1; PI3KR1 为磷脂酰肌醇 3-激酶受体 1; PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT 为蛋白激酶 B; DCs 为树突状细胞; TGF- β 为转化生长因子- β ; SMO 为平滑蛋白; Hedgehog 为一种共价结合胆固醇的分泌蛋白; m6A 为 N6-甲基腺苷; WTAP 为肾母细胞瘤 1 相关蛋白; ENO1 为烯醇化酶 1; Prevotella 为普雷沃氏菌; Treg 为调节性 T 细胞; HDAC1 为组蛋白去乙酰化酶 1; METTL3 为甲基转移酶样 3; S1PR1 为鞘氨醇-1-磷酸受体 1; SCFAs 为短链脂肪酸

和8年进行随访,结果显示实验组患者尿白蛋白排泄率和尿白蛋白/肌酐比值低于对照组,且肾小球滤过率长期保持稳定;8年随访观察期结束后,实验组无患者进展为终末期肾病,且未出现严重不良事件,仅少数患者出现短暂低热,可自行缓解。试验初步证实 UCMSCs 联合自体骨髓移植可通过免疫调节、肾脏组织修复和改善肾脏微循环等潜在机制,有效延缓糖尿病患者肾脏损伤的进展,降低 DN 的发生率和恶化风险,且长期应用安全性良好^[54]。这些初步的临床证据表明 MSCs 在治疗 DN 方面具有潜力,但目前此类研究极少,且研究的样本量较小。因此,迫切需要开展大样本、设计严谨的随机对照试验,以明确 MSCs 治疗 DN 的长期有效性和安全性,并探索标准化的治疗方案。

3.3 临床研究存在的问题及初步解决方案

目前, MSCs 对 DN 治疗的临床研究已进入初步探索阶段,早期临床试验及荟萃分析显示,其通过降低尿蛋白定量、减缓肾小球滤过率的下降速率等途径改善肾功能,且安全性已得到初步验证。但现有研究多为小规模单中心试验,缺乏大规模多中心随机对照数据,临床应用尚处于起步阶段,需要更多研究提供充足的证据支撑。MSCs 移植治疗 DN 仍存在诸多待解决的问题:首先,因不同来源 MSCs 的异质性以及制备缺少标准化使 MSCs 治疗效果缺少稳定性,且 MSCs 移植效率较低,难以持续改善肾脏的病理损伤与功能;再者异基因 MSCs 的免疫排斥风险及其增殖特性,或可能引发肿瘤,需要进行更多的安全性验证;最后,因 MSCs 通过多靶点、多通路发挥作用,其作用机制和治疗机制还不能完全明确;此外伦理问题也一直存在争议,这些都限制 MSCs 对 DN 的临床治疗。针对上述问题,笔者认为可通过以下方法解决:研制条件培养基,优化分离以及纯化技术;使用基因修饰增强 MSCs 归巢、抗凋亡及分泌活性,或采用褪黑素、缺氧预处理激活等方式,增强 MSCs 治疗效果;进行多中心、大样本随机对照试验,明确不同来源 MSCs 疗效差异和治疗细节,加快临床推广^[55-56]。而最终临床转化还需建立精准的疗效评估体系,并制定完善的干细胞移植规范准则。

4 结论与展望

大量研究表明, DN 已成为全球终末期肾病的首要病因,如何阻止肾功能进行性衰退是临床治疗的核心难题。而 MSCs 及其外泌体可通过细胞保护与代谢调节、调节免疫炎症反应、抑制肾脏纤维化等多重机制发挥治疗作用,为 DN 治疗提供突破传统手段的新路径;尽管众多研究表明 MSCs 对 DN 具有肾脏保护作用,但 MSCs 对 DN 的治疗研究仍然处在起步阶段;其中,基因调控、肠道-肾脏轴调控,成为极具潜力的研究方向。目前, MSCs 治疗 DN 的临床研究已初步验证其安全性与疗效,随着研究技术进步与临床证据积累,通过多维度优化,有望推动 MSCs 治疗从临床前走向临床应用,为 DN 从“控制进展”向“逆转损伤”转变提供可能。

参 考 文 献

- 1 Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5S): S1-S127.
- 2 He Y, Wang X, Wu Y, et al. Three decades of CKD due to diabetes mellitus type 2 in China, with projections of disease burden from 2022 to 2036: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Clin Kidney J*, 2025, 18(10):sfaf265.
- 3 Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:2315607.
- 4 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.
- 5 Hickson LJ, Herrmann SM, McNicholas BA, et al. Progress toward the clinical application of mesenchymal stromal cells and other disease-modulating regenerative therapies: examples from the field of nephrology[J]. *Kidney360*, 2021, 2(3):542-557.
- 6 Li X, Gao L, Li X, et al. Autophagy, pyroptosis and ferroptosis are rising stars in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17:1289-1299.
- 7 He J, Liu B, Du X, et al. Amelioration of diabetic nephropathy in mice by a single intravenous injection of human mesenchymal stromal cells at early and later disease stages is associated with restoration of autophagy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):66.
- 8 Zhang A, Fang H, Chen J, et al. Role of VEGF-A and LRG1 in abnormal angiogenesis associated with diabetic nephropathy[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:1064.
- 9 Dwivedi S, Sikarwar MS. Diabetic nephropathy: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic strategies[J]. *Horm Metab Res*, 2025, 57(1):7-17.
- 10 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(4):1546.
- 11 Nie P, Bai X, Lou Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce oxidative damage and apoptosis in diabetic nephropathy by activating Nrf2[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):450.
- 12 冯淑琪, 金国荣, 薛群航, 等. 间充质干细胞影响 NADPH 氧化酶 4 抑制氧化应激通路治疗 2 型糖尿病肾病 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2025, 41(5):730-740
- 13 Zhao M, Liu S, Wang C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate mitochondrial damage and inflammation by stabilizing mitochondrial DNA[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1):1519-1538.
- 14 Barutta F, Corbetta B, Bellini S, et al. Protective effect of mesenchymal stromal cells in diabetic nephropathy: the *in vitro* and *in vivo* role of the M-Sec-tunneling nanotubes[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138(23):1537-1559.
- 15 Yuan Y, Yuan L, Li L, et al. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to macrophages restricts inflammation and alleviates kidney injury in diabetic nephropathy mice via PGC-1 α activation[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(7):913-928.

- 16 Chen L, Xiang E, Li C, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate nephrocyte injury and proteinuria in a diabetic nephropathy rat model[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:8035853.
- 17 单云洁, 于洋, 尹思琪, 等. 人脐带间充质干细胞源小细胞外囊泡通过抑制 THBS1 减轻糖尿病肾病大鼠肾脏损伤 [J]. *江苏大学学报 (医学版)*, 2024, 34(6):469-475.
- 18 Lv J, Hao YN, Wang XP, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-30e-5p ameliorates high-glucose induced renal proximal tubular cell pyroptosis by inhibiting ELAVL1[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1):2177082.
- 19 Li M, Jiang T, Zhang W, et al. Human umbilical cord MSC-derived hepatocyte growth factor enhances autophagy in AOPP-treated HK-2 cells[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3):2765-2773.
- 20 Liu H, Wang J, Yue G, et al. Placenta-derived mesenchymal stem cells protect against diabetic kidney disease by upregulating autophagy-mediated SIRT1/FOXO1 pathway[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1):2303396.
- 21 Li D, Qu J, Yuan X, et al. Mesenchymal stem cells alleviate renal fibrosis and inhibit autophagy via exosome transfer of miRNA-122a[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022:1981798.
- 22 Liu Y, Chen J, Liang H, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):258.
- 23 Chen J, Liu Q, He J, et al. Immune responses in diabetic nephropathy: pathogenic mechanisms and therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:958790.
- 24 Jo HA, Kim JY, Yang SH, et al. The role of local IL6/JAK2/STAT3 signaling in high glucose-induced podocyte hypertrophy[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2016, 35(4):212-218.
- 25 Hsiao PJ, Kao WY, Sung LC, et al. The role of mesenchymal stem cells in treating diabetic kidney disease: Immunomodulatory effects and kidney regeneration[J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22(7):1720-1735.
- 26 Lin L, Lin H, Wang D, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorated kidney fibrosis by attenuating TLR4/NF- κ B in diabetic rats[J]. *Life Sci*, 2020, 262:118385.
- 27 Wang Y, Liu J, Wang H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate diabetic kidney disease through the NLRP3 signaling pathway[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(4):368-383.
- 28 Wang Y, Lu D, Lv S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate diabetic kidney disease through NOD2 signaling pathway[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2):2381597.
- 29 Perico N, Remuzzi G, Griffin MD, et al. Nephstrom trial consortium. Safety and preliminary efficacy of mesenchymal stromal cell (ORBCEL-M) therapy in diabetic kidney disease: A randomized clinical trial (NEPHSTROM)[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(10):1733-1751.
- 30 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(8):493-507.
- 31 Zhang X, Yang Y, Zhao Y. Macrophage phenotype and its relationship with renal function in human diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0221991.
- 32 Lee SE, Jang JE, Kim HS, et al. Mesenchymal stem cells prevent the progression of diabetic nephropathy by improving mitochondrial function in tubular epithelial cells[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(7):1-14.
- 33 Su W, Yin Y, Zhao J, et al. Exosomes derived from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells exposed to diabetic microenvironment enhance M2 macrophage polarization and protect against diabetic nephropathy[J]. *FASEB J*, 2024, 38(14):e23798.
- 34 Zhu X, Wang Y, Sun Z, et al. Mesenchymal stem cells attenuate podocyte injury in diabetic nephropathy through the promotion of type 2 macrophage polarization[J]. *Stem Cells Dev*, 2025, 34(11-12):258-270.
- 35 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(10):5817-5831.
- 36 Xue M, Zhang X, Chen J, et al. Mesenchymal stem cell-secreted TGF- β 1 restores Treg/Th17 skewing induced by lipopolysaccharide and hypoxia challenge via miR-155 suppression[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022:5522828.
- 37 Wang SY, Yu Y, Ge XL, et al. Causal role of immune cells in diabetic nephropathy: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15:1357642.
- 38 Liu L, Chen Y, Li X, et al. Therapeutic potential: the role of mesenchymal stem cells from diverse sources and their derived exosomes in diabetic nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175:116672.
- 39 Rani P, Koulmane Laxminarayana SL, Swaminathan SM, et al. TGF- β : elusive target in diabetic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1):2483990.
- 40 Wu W, Wang X, Yu X, et al. Smad3 signatures in renal inflammation and fibrosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7):2795-2806.
- 41 Rafiee Z, Orazizadeh M, Nejad Dehbashi F, et al. Mesenchymal stem cells derived from the kidney can ameliorate diabetic nephropathy through the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(35):53212-53224.
- 42 Li H, Rong P, Ma X, et al. Mouse umbilical cord mesenchymal stem cell paracrine alleviates renal fibrosis in diabetic nephropathy by reducing myofibroblast transdifferentiation and cell proliferation and upregulating MMPs in mesangial cells[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:3847171.
- 43 Xu S, Cheuk YC, Jia Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21a-5p alleviates renal fibrosis by attenuating glycolysis by targeting PFKM[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10):876.
- 44 Zhang K, Zheng S, Wu J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived Exosomes ameliorate renal fibrosis in diabetic nephropathy by targeting Hedgehog/SMO signaling[J]. *FASEB J*, 2024, 38(7):e23599.
- 45 Bian X, Conley SM, Eirin A, et al. Diabetic kidney disease induces transcriptome alterations associated with angiogenesis activity in human mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1):49.
- 46 He X, Cheng R, Huang C, et al. A novel role of LRP5 in tubulointerstitial fibrosis through activating TGF- β /Smad signaling[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):45.
- 47 Hao Y, Miao J, Liu W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes

- carry MicroRNA-125a to protect against diabetic nephropathy by targeting histone deacetylase 1 and downregulating endothelin-1[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:1405-1418.
- 48 Bai Y, Huang L, Fan Y, et al. Marrow mesenchymal stem cell mediates diabetic nephropathy progression via modulation of Smad2/3/WTAP/m6A/ENO1 axis [J]. *FASEB J*, 2024, 38(11):e23729.
- 49 Huang LL, Hou YY, Yang J, et al. Mitigation of ferroptosis in diabetic kidney disease through mesenchymal stem cell intervention via the Smad2/3/METTL3/S1PR1 axis[J]. *FASEB J*, 2025, 39(12):e70714.
- 50 Wu C, Mi Y, Song J, et al. The regulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the gut microbiota in diabetic nephropathy rats[J]. *Iran J Biotechnol*, 2025, 23(1):e3975.
- 51 Wang L, Liang A, Huang J. Exendin-4-enriched exosomes from hUCMSCs alleviate diabetic nephropathy via gut microbiota and immune modulation[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15:1399632.
- 52 Yue Y, Yeh JN, Chiang JY, et al. Intrarenal arterial administration of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells effectively preserved the residual renal function of diabetic kidney disease in rat[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):186.
- 53 Takemura S, Shimizu T, Oka M, et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cell sheets directly into the kidney suppresses the progression of renal injury in a diabetic nephropathy rat model[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(3):545-553.
- 54 Wu Z, Xu X, Cai J, et al. Prevention of chronic diabetic complications in type 1 diabetes by co-transplantation of umbilical cord mesenchymal stromal cells and autologous bone marrow: a pilot randomized controlled open-label clinical study with 8-year follow-up[J]. *Cytotherapy*, 2022, 24(4):421-427.
- 55 Levy D, Jeyaram A, Born LJ, et al. Impact of storage conditions and duration on function of native and cargo-loaded mesenchymal stromal cell extracellular vesicles[J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(5):502-509.
- 56 Chen C, Xu B, Li W, et al. New perspectives on the treatment of diabetic nephropathy: challenges and prospects of mesenchymal stem cell therapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 998:177543.

(收稿日期: 2025-09-04)

(本文编辑: 蔡晓珍)

贾斐然, 司树涵, 张晓羽, 等. 间充质干细胞治疗糖尿病肾病的研究进展 [J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2026, 16(2):110-118.

