

• 综 述 •

干细胞在慢性肾病治疗中的研究进展*

夏春娟¹, 陈富坤², 李 龙¹综述, 万珊珊¹, 肖佩林¹, 王家平^{1△}审校

(1. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650101; 2. 昆明医科大学第三附属医院, 云南 昆明 650101)

[摘要] 慢性肾病(CKD)是临床常见的慢性疾病,患者的生活质量及经济负担受到严重影响。药物、肾透析及肾脏移植等传统治疗方法目前无法逆转 CKD 的进展。近年来,干细胞疗法作为一种新型的细胞治疗方法,对 CKD 治疗取得了显著效果。该文通过对干细胞在 CKD 的研究进展进行综述,为 CKD 的治疗提供新依据。

[关键词] 干细胞; 慢性肾病; 药物治疗; 肾透析; 肾脏移植; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.024 **中图分类号:**R445.1

文章编号:1009-5519(2023)12-2096-06

文献标识码:A

Research progress of stem cells in the treatment of chronic kidney disease*XIA Chunjuan¹, CHEN Fukun², LI Long¹, WAN Shanshan¹, XIAO Peilin¹, WANG Jiaping^{1△}

(1. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] Chronic kidney disease(CKD) is a common chronic disease in clinic, which seriously affects the quality of life and economic burden of patients. Traditional treatments such as drugs, kidney dialysis and kidney transplantation cannot reverse the progress of CKD at present. In recent years, stem cell therapy, as a new type of cell therapy, has achieved remarkable results in the treatment of CKD. This article reviews the research progress of stem cells in CKD, and provides a new basis for the treatment of CKD.

[Key words] Stem cells; Chronic kidney disease; Drug treatment; Kidney dialysis; Kidney transplantation; Review

慢性肾病(CKD)患病率逐年升高,占全球总人口的 10% 以上,是严重威胁人类健康的一类公众问题^[1],这极大地加重了患者家庭及社会的经济负担。目前对于 CKD 的治疗主要是通过药物、肾透析及肾脏移植等方式。但仍无法逆转 CKD 的进展。因此,需迫切寻找一种安全、简便、有效的治疗方法来预防或阻止 CKD 的发生及进展。近年来,干细胞已成为一种有前途的新型给药治疗方法,其可从骨髓、脂肪组织、胎盘、脐带、牙髓等多种组织中分离出来,是一类具有多项分化潜能的多能干细胞,其产生的成分如外囊泡(包括蛋白质、促炎性细胞因子和抗炎细胞因子、酶 miRNA 和 lncRNA)可以促进组织再生,恢复受损组织的损伤^[2]。基于干细胞对临床 CKD 患者具有改善甚至逆转的光明前景,本文将对于干细胞在 CKD 的作用机制及临床经验方面进行综述。

1 CKD 的机制

各种病因(如糖尿病、心血管疾病或未治愈的各类肾脏疾病等)作用于肾脏引发一系列病理生理变

化。CKD 的病理生理机制复杂多变,如涉及肾细胞坏死性凋亡、铁死亡^[3]和细胞焦亡^[4];肾小球结构硬化(如足细胞与内皮细胞损伤、肾小球基底膜增生);肾小管间质损伤、炎症;管周毛细血管减少;组织纤维化而最终导致肾功能丧失^[5]。足细胞是肾小球的主要细胞类型,对肾小球滤过和肾小球基底膜的维持至关重要。各种损伤因子如炎性细胞因子、补体和代谢物等可引起足细胞损伤,甚至丢失导致细胞骨架紊乱,从而引起肾小球通透性增加、肾小球过滤下降而出现蛋白尿^[6-7]。足细胞损伤可激活细胞内多条信号通路,如氧化应激可引起内质网应激障碍、线粒体损伤^[8],细胞自噬和凋亡^[9]。

事实上,肾小管上皮细胞死亡是 CKD 期间的一个关键过程。在缺血、缺氧、毒性等损伤下,肾小管上皮细胞发生焦亡、凋亡、坏死,从而释放炎症及趋化因子增加炎症反应^[10]。而且,已经有研究表明,肾小管/间质补体激活在 CKD 进展中具有关键作用^[11],如 C3a 和 C5a 与膜攻击复合物结合会增加效应 T 细胞

* 基金项目:云南省博士创新基金项目(2022B12)。

△ 通信作者, E-mail:jiapingwang12@163.com。

的增殖和存活,同时抑制调节性 T 细胞的诱导功能而直接促进炎症和纤维化的发生^[12]。

2 多能干细胞对 CKD 的治疗机制

人类多能干细胞有无限增殖和分化成体内任何细胞类型(包括肾细胞)的潜力,因此有望作为肾脏重建和开发再生医学策略。为基础和临床研究提供大量的肾细胞,有研究者致力于在体外使用胚胎细胞培养肾祖细胞^[13]。大量学者已证实多能干细胞通过模拟肾脏发育直接分化为肾脏谱系,例如最近的证据表明已通过多能干细胞 2D 培养分化为肾细胞^[14]、足细胞、肾小管上皮细胞^[15]、输尿管芽类器官^[16]用于治疗肾脏疾病。KHOSHDEL-RAD 等^[17]通过多能干细胞与内皮细胞和间充质干细胞共培形成的 3D 管状结构有更高的成熟度。最近有研究者已成功将多能干细胞衍生的祖细胞植入小鼠体内而形成成熟的肾单位^[18]。

有研究者使用丝裂霉素 C 处理的多能干细胞和肾祖细胞移植到 CKD 大鼠模型系统中,发现其可改善大鼠 CKD 的肾功能及病理组织结构,避免肿瘤形成,因此可能是治疗 CKD 有前途的细胞治疗策略^[19]。LEE 等^[20]使用 miR-19a-3p 和 miR-20a-5p 双重过表达的多能干细胞对大鼠 CKD 进行治疗,显示其在维持 CKD 大鼠的残余肾功能和结构方面优于单独使用多能干细胞。此外,在膜性肾病的小鼠模型中小鼠诱导的多能干细胞衍生足细胞的移植可减轻蛋白尿^[21]。以上研究均没有观察到移植的多能干细胞、外泌体或外囊泡直接掺入肾小球和肾小管结构,这表明多能干细胞发挥作用主要是靠旁分泌起作用,而不是生成肾细胞。而 SHEU 等^[22]进一步使用细胞内磁性标记多能干细胞通过静脉给药进行追踪评估,发现在 CKD 实质中鉴定出细胞内磁性标记的多能干细胞且通过抗凋亡及炎症有效保护了 CKD 肾脏损伤。因此有学者通过人诱导多能干细胞定向分化为成熟肾足细胞并建立肾小球芯片,以此来模拟肾小球毛细血管壁的结构和功能。目前有学者正在致力于从患有糖尿病肾病和肾小球肾炎的 CKD 患者那里获得多能干细胞并移植到小鼠体内,发现移植到小鼠后可分化为血管化的肾小球^[23],这证明 CKD 患者干细胞来源的多能干细胞可作为肾脏再生的新方法,为临床转化提供新思路。

3 成体干细胞对 CKD 的治疗机制

干细胞是治疗实验性 CKD 最有效的细胞群体之一。目前不同来源的干细胞类型可能对同种疾病动物模型治疗有所差异,而同种来源的干细胞对不同疾病动物模型同时有差异,导致对于 CKD 模型输注干细胞的次数及剂量没有统一标准。有研究者在大鼠 CKD 的模型中连续 8 次经尾静脉输注 4×10^6 个干细胞可以改善肾脏功能^[24];有研究者经尾静脉分别移植

2 次 2×10^6 个干细胞可通过减少肾细胞凋亡及蛋白尿对 CKD 起到保护作用^[25];但有研究通过尾静脉输注 1 次 1×10^6 、 1×10^7 个干细胞也可改善肾脏功能及肾脏纤维化^[26-28]。因此,间充质干细胞移植的种类、剂量及次数有待进一步统一,以使得其更好地被应用在临床治疗。在动物模型中无论种类、数量及剂量是否有所差别,上述结果均表明干细胞对 CKD 肾脏功能均有保护作用。干细胞对 CKD 肾脏功能的保护机制复杂,可能与旁分泌的细胞因子减少有关,如脐带来源的干细胞可通过减少 CKD 大鼠中 M1 巨噬细胞浸润并诱导向 M2 巨噬细胞表型分化而起到抗炎作用^[29];同时在其他模型中显示干细胞减弱了单侧输尿管结扎小鼠巨噬细胞的肾小管间质浸润,从而改善了肾脏纤维化进展^[30],可能也与抗细胞凋亡有关。如 CHEN 等^[31]使用脐带来源干细胞通过抗凋亡可减轻糖尿病肾病大鼠肾脏的组织学和功能损伤,这可能与减少细胞足细胞损伤、抗纤维化密不可分。

4 成体干细胞衍生的外囊泡对 CKD 的治疗机制

有研究强调了干细胞对各类肾脏疾病治疗具有积极作用,其主要与细胞分泌的生物活性分子息息相关^[32]。细胞在细胞外分泌的一系列物质(如细胞因子、可溶性蛋白、游离核酸、趋化因子和细胞外囊泡)称为分泌蛋白。由于细胞衍生的生物活性分子易于生产和存储,致瘤性少等优点有望直接代替细胞成为临床治疗的热点。大量研究表明,干细胞的治疗作用以旁分泌方式介导,主要通过细胞外囊泡发挥作用^[33-34]。细胞外囊泡是指从细胞膜分泌的具有双层膜结构的微泡状小体,其内包含 miRNA、mRNA、长链非编码 RNA、rRNA 和蛋白质等信息^[35],其可通过调节受体细胞中多种途径发挥作用,包括炎症、细胞坏死、细胞凋亡、氧化应激、线粒体功能、血管生成和纤维化,所有这些都助于控制 CKD 的发生和进展。

近年来,干细胞衍生的细胞外囊泡已在不同类型动物 CKD 体内模型进行了研究,包括糖尿病肾病、高血压肾病、单侧输尿管梗阻和次全肾切除术等。例如,CHOI 等^[36]从小鼠骨髓中分离出来的细胞外囊泡对小鼠 CKD 模型中的肾功能有改善作用。在大鼠输尿管梗阻的模型中,使用骨髓来源的外囊泡从尾静脉分别于第 1 天和第 7 天移植后可改善肾脏纤维化的进展^[37]。在慢性环孢菌素引起的小鼠 CKD 模型中,骨髓来源的细胞外囊泡可改善炎症微环境情况下的肾^[38]。细胞外囊泡的抗纤维化作用主要与富集的 miRNAs 息息相关,这些 miRNAs 能够靶向参与纤维化发展途径。如在肾纤维化发展过程中,富含 miR-196b-5p 的细胞外囊泡介导近端小管上皮细胞和成纤维细胞之间形成串扰,这可能与 STAT3/SOCO2 信号通路有关^[39]。而足细胞来源的细胞外囊泡中的 miR-221 通过 Wnt/ β -catenin 信号介导的近端小管细

胞损伤;在糖尿病小鼠中通过抑制 miR-221 逆转了糖尿病肾病中近端小管的细胞损伤^[40]。马兜铃酸肾病诱导的小鼠肾脏纤维化模型中,通过从尾静脉输入人肝干细胞来源细胞外囊泡中的 miR29b 作用于 α -平滑肌肌动蛋白和胶原纤维起到抗纤维化的作用^[41]。最终,细胞外囊泡通过逆转纤维化、抑制细胞凋亡、促进血管生成和抑制炎症对 CKD 起到肾脏保护作用。

5 成体干细胞衍生的外泌体对 CKD 的治疗机制

外泌体是一种大小为 30~150 nm 的分泌性细胞外囊泡,通过在细胞内和细胞间传递功能活性物质,如蛋白质、促炎性细胞因子和抗炎细胞因子、miRNA 和 lncRNA 作用于靶器官的细胞受体,从而调节各生理及病理生物学功能^[42-43]。与干细胞比较,干细胞来源的外泌体具有很高的生物相容性、低的免疫原性和低的致瘤性,在各类型组织再生中,作为旁分泌活动的主要参与者发挥着重要作用^[44]。

同时,由于外泌体的上清液可无限增殖,同时可以避免伦理问题。CKD 的特征性病理性病变之一是肾间质纤维化且无法治愈。周细胞、成纤维细胞和巨噬细胞活化均与肾间质纤维化密切相关。在最近的研究中,已经报道了许多外泌体蛋白、miRNA 和 lncRNA 与 CKD 进展有关。有研究使用人脐带间充质干细胞的外泌体可以减轻大鼠单侧输尿管阻塞模型中的纤维化^[45]。为了提高外泌体的功效,各研究者已经使用各种刺激物对原始细胞进行了处理,例如促炎性细胞因子、生长因子和转录因子及细胞工程领域的机械刺激等,例如使用褪黑激素刺激的间充质干细胞分泌的外泌体通过调节细胞凋亡和纤维化相关细胞的增殖来抑制肾组织中的纤维化^[46]。

此外,miRNA 参与细胞过程,包括肾小管上皮细胞的生长^[47]。MicroRNAs(miRNAs/miRs) 是一类新型的非编码小核糖核酸,可通过抑制 mRNA 翻译或降解 mRNA 来调节基因表达。例如,有研究者使用间充质干细胞衍生的外泌体抑制核心岩藻糖基化传递 microRNA(miR)-34c-5p 以减少多细胞活化和肾间质纤维化^[48]。有研究结果显示,miR-251-5p 抑制剂可对高糖诱导的足细胞损伤起到改善作用。总之,外泌体应用的审查仍然面临各种挑战,但其优势和能力正在吸引越来越多的关注。

6 干细胞治疗 CKD 的追踪

目前对于干细胞治疗 CKD 的定位追踪主要是通过免疫组化、聚合酶链反应和流式细胞术。上述方法可以灵敏地检测到间充质干细胞是否定位于肾脏,但无法提供细胞存活及迁移的信息。

早期、准确、安全地追踪干细胞在靶器官的分布、存活及迁移尤为重要。因此有学者通过活体追踪的方法来追踪外源性干细胞经不同途径移植后是否归巢到目标肾脏组织并发挥作用。有研究者使用光成

像来追踪体内干细胞的分布。GRANGE 等^[49]通过光学成像发现在小鼠急性肾损伤模型中 CD133⁺ 祖细胞在肾组织内可检测到且对肾脏具有修复作用。但最近 SCHUBERT 等^[50]研究表明,在急性缺血肾灌注肾损伤的小鼠中利用体内生物发光成像对于追踪干细胞的效能较弱。由于生物发光成像评估干细胞的数量是使用半定量的方法,这不仅受到荧光素酶表达水平、向细胞组织扩散的速率影响,而且受到检测组织的深度和密度的影响,从而降低空间分辨率和光学分辨率。因此利用光学成像追踪干细胞的活力及迁移受到限制。

另有学者使用磁共振成像(MRI)跟踪方法来评估干细胞归巢到活体肾脏的存活,使得干细胞移植后的命运变成可视化^[51]。但不同学者有不同观点,例如 TAYLOR 等^[52]研究表明在阿霉素损伤的大鼠肾脏疾病中经尾静脉注射超顺磁性氧化铁纳米颗粒标记的间充质干细胞,使用 MRI 和生物发光成像均未在肾脏检测到标记的干细胞。而 WANG 等^[53]采用超顺磁性氧化铁标记的骨髓间充质干细胞注射到大鼠肾缺血再灌注损伤的肾动脉中可无创监测到干细胞在肾脏分布且改善了肾脏损伤。GRANKVIST 等^[54]使用超小超顺磁性氧化铁纳米颗粒标记的人羊膜间充质干细胞,结果表明标记后的干细胞并未影响其生长、活力、形态等,而经小鼠静脉内注入后显示纳米颗粒标记的人羊膜间充质干细胞在肾脏中短暂积累,随后是肝脏和肺脏并对小鼠没有产生明显的急性或慢性毒性作用,证明 MRI 可以很好地追踪经静脉移植后干细胞的分布。尽管 MRI 可以提供较高的空间分辨率,但氧化铁颗粒会产生负对比度从而干扰到肾脏中干细胞数量的计算。另外,受损肾脏中自发荧光水平的增加,使得干细胞数量的假阳性增高。因此有研究者进一步使用高度纯化的磁性标记的多能干细胞外囊泡,然后测试其在缺血性肾脏和心脏中的特异性摄取和靶向递送,使用 MRI 进行细胞外囊泡分布的追踪,其结果显示多能干细胞衍生的细胞外囊泡可以系统地在全身分布,并对损伤部位具有保护作用,且干细胞假阳性计数降低^[55]。总之,对于探索出经济、简便及高效的干细胞追踪方法尚待解决。

7 总结与展望

干细胞在肾脏再生医学方面体现出巨大的潜力。利用各种细胞来源的干细胞的疗法对 CKD 治疗显示出巨大前景,其巨大潜力是基于它们传递给受损肾细胞的生物分子物质及通过旁分泌介导(如外囊泡中的如 miRNA 和 lncRNA 等基因)发挥作用,其具有更高的安全性、更低的免疫原性及低的致畸性。尽管不同来源的干细胞作为 CKD 治疗的新希望,但目前仍然没有探索出最适宜的移植途径及追踪技术促进干细胞在肾脏定植。另外,对于转化为临床治疗的最佳移

植途径、数量及次数仍待解决。仍有必要进行适当设计的实验研究,以验证这些疗法的长期安全性。只有通过严格的临床试验得出的结果,才能对 CKD 患者带来有希望的治疗结果。

参考文献

- [1] LAZZERI E, ROMAGNANI P, LASAGNI L. Stem cell therapy for kidney disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(10): 1455-1468.
- [2] O'ROURKE B, NGUYEN S, TILLES A W, et al. Mesenchymal stromal cell delivery via an ex vivo bioreactor preclinical test system attenuates clot formation for intravascular application [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(6): 883-894.
- [3] LI J, YANG J, ZHU B, et al. Tectorigenin protects against unilateral ureteral obstruction by inhibiting Smad3-mediated ferroptosis and fibrosis[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 475-487.
- [4] LI N, WANG Y, WANG X, et al. Pathway network of pyroptosis and its potential inhibitors in acute kidney injury[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106033.
- [5] SIEVERS L K, ECKARDT K U. Molecular Mechanisms of Kidney Injury and Repair in Arterial Hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2138.
- [6] REN J, LU X, HALL G, et al. IL-1 receptor signaling in podocytes limits susceptibility to glomerular damage [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2022, 322(2): F164-F174.
- [7] YANG X, JIANG W, HUANG M, et al. Intracellular complement activation in podocytes aggravates immune kidney injury in trichloroethylene-sensitized mice[J]. *J Toxicol Sci*, 2020, 45(11): 681-693.
- [8] LI Y, JIANG Y, ZHOU W, et al. Maintaining homeostasis of mitochondria and endoplasmic reticulum with NSC228155 alleviates cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 270-287.
- [9] HUANG F, WANG X, XIAO G, et al. Loganiin exerts a protective effect on ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury by regulating JAK2/STAT3 and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(1): 150-157.
- [10] LI X, PAN J, LI H, et al. DsbA-L interacts with VDAC1 in mitochondrion-mediated tubular cell apoptosis and contributes to the progression of acute kidney disease [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103859.
- [11] CHEN S F, CHEN M. Complement activation in progression of chronic kidney disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 423-441.
- [12] MATHERN D R, HEEGER P S. Molecules great and small: The complement system [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1636-1650.
- [13] TANIGAWA S, TAGUCHI A, SHARMA N, et al. Selective in vitro propagation of nephron progenitors derived from embryos and pluripotent stem cells [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(4): 801-813.
- [14] HARIHARAN K, STACHELSCHIED H, ROS SBACH B, et al. Parallel generation of easily selectable multiple nephron cell types from human pluripotent stem cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(1): 179-192.
- [15] NGO T T T, ROSSBACH B, SÉBASTIEN I, et al. Functional differentiation and scalable production of renal proximal tubular epithelial cells from human pluripotent stem cells in a dynamic culture system [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(3): e13190.
- [16] MAE S I, RYOSAKA M, SAKAMOTO S, et al. Expansion of Human iPSC-Derived ureteric bud organoids with repeated branching potential [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(4): 107963.
- [17] KHOSHDEL-RAD N, ZAHMATKESH E, MOE INVAZIRI F, et al. Promoting maturation of human pluripotent stem cell-derived renal microtissue by incorporation of endothelial and mesenchymal cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30(8): 428-440.
- [18] BANTOUNAS I, SILAJDŽIĆE, WOOLF A S, et al. Formation of mature nephrons by implantation of human pluripotent stem cell-derived progenitors into mice [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067: 309-322.
- [19] RIBEIRO P C, LOJUDICE F H, FERNANDE S-CHARPIOT I M M, et al. Therapeutic potential of human induced pluripotent stem cells and renal progenitor cells in experimental chronic kidney disease [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 530.
- [20] LEE M S, YIP H K, YANG C C, et al. Overex-

- pression of miR-19a and miR-20a in iPS-MSCs preserves renal function of chronic kidney disease with acute ischaemia-reperfusion injury in rat[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16): 7675-7689.
- [21] BRANDINE G, GUO Q, KIM A D, et al. In vivo developmental trajectories of human podocyte inform in vitro differentiation of pluripotent stem cell-derived podocytes[J]. *Dev Cell*, 2019, 50(1): 102-116.
- [22] SHEU J J, SUNG P H, WALLACE C G, et al. Intravenous administration of iPS-MSCSPIONS mobilized into CKD parenchyma and effectively preserved residual renal function in CKD rat [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3593-3610.
- [23] TAJIRI S, YAMANAKA S, FUJIMOTO T, et al. Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14919.
- [24] LI Y, LIU Q, OU S T, 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(2): 795-803.
- [25] 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.
- [26] LI S, WANG Y, WANG Z, et al. Enhanced renoprotective effect of GDNF-modified adipose-derived mesenchymal stem cells on renal interstitial fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 27.
- [27] AKAN E, CETINKAYA B, KIPMEN-KORGUN D, et al. Effects of amnion derived mesenchymal stem cells on fibrosis in a 5/6 nephrectomy model in rats[J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(8): 594-607.
- [28] HABIB H A, HEEBA G H, KHALIFA M M A. Effect of combined therapy of mesenchymal stem cells with GLP-1 receptor agonist, exenatide, on early-onset nephropathy induced in diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 892: 173721.
- [29] 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.
- [30] XING L, SONG E, YU C Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate tubulointerstitial injury through multiple mechanisms in UUO model[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9737-9746.
- [31] CHEN R, XIE Y, ZHONG X, et al. MSCs derived from amniotic fluid and umbilical cord require different administration schemes and exert different curative effects on different tissues in rats with CLP-induced sepsis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 164.
- [32] TSUJI K, KITAMURA S, WADA J. Secretomes from mesenchymal stem cells against acute kidney injury: Possible heterogeneity [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 8693137.
- [33] ADAMUS T, HUNG CY, YU C, et al. Glioma-targeted delivery of exosome-encapsulated antisense oligonucleotides using neural stem cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 27: 611-620.
- [34] YANG J, GAO J, GAO F, et al. Extracellular vesicles-encapsulated microRNA-29b-3p from bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes fracture healing via modulation of the PTEN/PI3K/AKT axis [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 412(2): 113026.
- [35] BORGOVAN T, CRAWFORD L, NWIZU C, et al. Stem cells and extracellular vesicles: biological regulators of physiology and disease [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(2): C155-C166.
- [36] CHOI H Y, KIM T Y, LEE M, et al. Kidney mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles engineered to express erythropoietin improve renal anemia in mice with chronic kidney disease[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(3): 980-992.
- [37] SHI Z, WANG Q, ZHANG Y, et al. Extracellular vesicles produced by bone marrow mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis, in part by inhibiting the RhoA/ROCK pathway, in a UUO rat model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 253.
- [38] RAMÍREZ-BAJO M J, MARTÍN-RAMÍREZ J, BRUNO S, et al. Nephroprotective potential

- of mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in a murine model of chronic cyclosporine nephrotoxicity[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:296.
- [39] HU R, LI X, PENG C, et al. miR-196b-5p-enriched extracellular vesicles from tubular epithelial cells mediated aldosterone-induced renal fibrosis in mice with diabetes[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1):e001101.
- [40] SU H, QIAO J, HU J, et al. Podocyte-derived extracellular vesicles mediate renal proximal tubule cells dedifferentiation via microRNA-221 in diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518:111034.
- [41] KHOLIA S, HERRERA SANCHEZ M B, DE-REGIBUS M C, et al. Human liver stem cell derived extracellular vesicles alleviate kidney fibrosis by interfering with the β -catenin pathway through miR29b[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10780.
- [42] YE Y, HAO J, HONG Z, et al. Downregulation of microRNA-145-5p in activated microglial exosomes promotes astrocyte proliferation by removal of smad3 inhibition[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(2):382-393.
- [43] CHO K A, CHA J E, KIM J, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate Tlr7-mediated mast cell activation[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(1):117-129.
- [44] GIRÓN J, MAURMANN N, PRANKE P. The role of stem cell-derived exosomes in the repair of cutaneous and bone tissue[J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(2):183-201.
- [45] JI C, ZHANG J, ZHU Y, et al. Exosomes derived from hucMSC attenuate renal fibrosis through CK1 δ / β -TRCP-mediated YAP degradation[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):327.
- [46] YEA J H, YOON Y M, LEE J H, et al. Exosomes isolated from melatonin-stimulated mesenchymal stem cells improve kidney function by regulating inflammation and fibrosis in a chronic kidney disease mouse model[J]. *J Tissue Eng*, 2021, 12:204173142111059624.
- [47] ZHANG F, SANG Y, CHEN D, et al. M2 macrophage-derived exosomal long non-coding RNA AGAP2-AS1 enhances radiotherapy immunity in lung cancer by reducing microRNA-296 and elevating NOTCH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):467.
- [48] HU X, SHEN N, LIU A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-34c-5p ameliorates RIF by inhibiting the core fucosylation of multiple proteins[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2):763-781.
- [49] GRANGE C, MOGGIO A, TAPPARO M, et al. Protective effect and localization by optical imaging of human renal CD133 + progenitor cells in an acute kidney injury model [J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(5):e12009.
- [50] SCHUBERT R, SANN J, FRUEH J T, et al. Tracking of adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells in a model of cisplatin-induced acute kidney injury: Comparison of bioluminescence imaging versus qRT-PCR[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2564.
- [51] LIU J, HAN Z, CHEN G, et al. CEST MRI of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *NMR Biomed*, 2018, 31(8):e3942.
- [52] TAYLOR A, SHARKEY J, HARWOOD R, et al. Multimodal imaging techniques show differences in homing capacity between mesenchymal stromal cells and macrophages in mouse renal injury models[J]. *Mol Imag Biol*, 2020, 22(4):904-913.
- [53] WANG L J, YAN C P, CHEN D, et al. Efficacy evaluation and tracking of bone marrow stromal stem cells in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9105768.
- [54] GRANKVIST R, JENSEN-URSTAD M, CLARKE J, et al. Superselective endovascular tissue access using trans-vessel wall technique: Feasibility study for treatment applications in heart, pancreas and kidney in swine[J]. *J Intern Med*, 2019, 285(4):398-406.
- [55] HAN Z, LIU S, PEI Y, et al. Highly efficient magnetic labelling allows MRI tracking of the homing of stem cell-derived extracellular vesicles following systemic delivery[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(3):e12054.