

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.36.028 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]
王葳, 王巍巍, 张金元. 干细胞移植在急性肾损伤中的应用及研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(36):6805-6809.

干细胞移植在急性肾损伤中的应用及研究进展***

王葳¹, 王巍巍², 张金元²

文章亮点: 文章总结了脂肪源性干细胞、羊水干细胞、神经干细胞等近年来在治疗急性肾损伤方面取得的研究进展, 同时分析了诱导性多能干细胞作为新兴的种子细胞在治疗急性肾损伤方面的应用前景。

关键词: 急性肾损伤; 干细胞移植; 胚胎干细胞; 成体干细胞; 诱导性多能干细胞

缩略语: 诱导性多能干细胞: induced pluripotent stem cells, iPS

摘要

背景: 干细胞移植治疗急性肾损伤是近年来研究的热点, 不同来源的干细胞在治疗急性肾损伤方面都取得了很大的进展。

目的: 对干细胞生物学特性、干细胞的临床研究、不同来源的干细胞治疗急性肾损伤的实验性研究、存在问题及前景进行综述。

方法: 应用计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)和 Pubmed 数据库 2001-01/2012-02 关于干细胞移植治疗急性肾损伤的文章, 检索主题词“干细胞, 移植, 肾脏疾病, 急性肾损伤”或“stem cell, transplantation, kidney disease, acute kidney injury”。初检索到 205 篇文献, 据纳入标准保留 41 篇进行分析、综述。

结果与结论: 干细胞移植是一种尝试用于急性肾损伤治疗的新方法, 可以改善肾功能的损伤, 加快肾脏修复。虽然仍存在不少有待解决的问题, 但干细胞移植仍以其传统方法无法比拟的优势在急性肾损伤领域展现了诱人的应用前景。

Application and research progress of stem cell transplantation in acute kidney injury

Wang Wei¹, Wang Wei-wei², Zhang Jin-yuan²

Abstract

BACKGROUND: In recent years, stem cell transplantation has become a “hot spot” problem in the treatment of acute kidney injury. A lot of progress has been achieved regarding different sources of stem cells for treatment of acute kidney injury.

OBJECTIVE: To briefly review the experimental study, existing problems and prospective application of stem cells from the aspects of cell biological characteristics, clinical application and different sources of stem cells for treatment of acute kidney injury.

METHODS: The CNKI database and Pubmed database (during 2001-01/2012-02) were used to search the related articles about stem cell transplantation in the treatment of acute kidney injury. The retrieval keywords were “stem cell, transplantation, kidney disease, acute kidney injury” in English and Chinese. There were 205 articles by the initial retrieval. Then 41 articles were remained according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Stem cell transplantation is a new method of treatment for acute kidney injury, which can improve renal function and accelerate kidney repair. Although there are many issues to be resolved, and stem cell transplantation still has huge potential advantages compared to the traditional methods, which shows promising applications in the field of acute kidney injury.

Wang W, Wang WW, Zhang JY. Application and research progress of stem cell transplantation in acute kidney injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(36): 6805-6809.

¹ 上海中医药大学, 上海市 201203; ² 解放军第四五五医院肾脏科, 南京军区肾脏病研究所, 上海市 200052

王葳★, 女, 1986年生, 河北省邯郸市人, 汉族, 上海中医药大学在读硕士, 主要从事干细胞在急性肾损伤中的基础研究。genpichong86@126.com

通讯作者: 王巍巍, 博士, 副主任医师, 上海解放军第四五五医院肾脏科, 上海市 200052
w.vwei@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344 (2012)36-06805-05

收稿日期: 2012-03-01
修回日期: 2012-05-18
(20120301024/D·S)

¹Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ²Department of Nephrology, the 455 Hospital of Chinese PLA, Nephrology Center of Nanjing Military Area, Shanghai 200052, China

Wang Wei★, Studying for master's degree, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China genpichong86@126.com

Corresponding author: Wang Wei-wei, M.D. Associate chief physician, Department of Nephrology, the 455 Hospital of Chinese PLA, Nephrology Center of Nanjing Military Area, Shanghai 200052, China w.wwei@163.com

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No.81100493*; Shanghai Excellent Young Medicine Project, No.XYQ2011012*; Shanghai Rising-Star Program in 2009, No.09QA1407500*

Received: 2012-03-01 Accepted: 2012-05-18

0 引言

急性肾损伤是指不超过 3 个月的肾脏功能或结构方面的异常, 包括血、尿、组织检测或影像学方面的肾损伤标志物的异常^[1]。急性肾损伤是临床上常见的急危重病, 据报告发病率为 0.9%–20%, 死亡率高达 25%–80%。很大一部分的急性肾损伤患者都需要透析治疗, 透析的急性肾损伤患者死亡率为 50%–60%, 是其他原因透析患者的近 2 倍^[2]。许多有害刺激都有可能对肾脏造成损伤, 导致肾小管细胞发生凋亡、坏死和丢失, 引起急性肾损伤的发生, 而随后肾功能的恢复则主要取决于肾小管上皮细胞再生, 替代损伤的细胞。目前急性肾损伤的治疗仍然以支持疗法为主, 尚无特异性治疗方法阻止疾病的进展。随着干细胞技术的快速发展, 干细胞移植为急性肾损伤的治疗研究提供了一个新的途径。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者通过中国学术期刊全文数据库(CNKI)和 Pubmed 数据库检索相关文献。检索时限: 2001–01/2012–02。中文检索主题词“干细胞; 移植; 肾脏疾病; 急性肾损伤”, 英文检索主题词“stem cell, transplantation, kidney disease, acute kidney injury”。初检索到 205 篇文献。

1.2 入选标准

纳入标准: ①论点鲜明, 论据可靠。②具有创新点的原创性文章。③发表在国内外专业权威杂志。与干细胞向肾小管上皮细胞分化的基础研究、干细胞移植治疗急性肾损伤的作用机制、实验性研究的相关文献。

排除标准: 论点陈旧、缺乏创新、研究重复。

1.3 文献质量评估 共检索到 205 篇文章, 通过阅读题名与摘要, 排除与究目的、内容不相关及研究重复的文章 108 篇, 对其余 97 篇查找全文, 最后保留与纳入标准完全符合的 25 篇文章进行整理分析。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 选用 41 篇文章进行综述, 干细胞的生物学特性, 作用机制临床研究以及实验性治疗急性肾损伤已采用的移植干细胞种类几个方面进行总结。

2.2 干细胞的生物学特性和分类 干细胞是一类高等动物体内未充分分化的多潜能细胞, 具有特定的生物学特性: ①归巢作用: 干细胞通过向组织损伤后炎症部位归巢, 从而发挥治疗作用, 是细胞移行、植入组织并发挥功能和保护作用的必要过程。②自我更新: 其自我更新的特性使干细胞可在合适的体外培养条件下不断增殖。③多向分化: 多向分化的潜能表明干细胞可经诱导分化成各种类型的体细胞。④免疫调节: T 淋巴细胞是特异性免疫反应的主要执行者, 研究证实干细胞具有调节 T 细胞的功能, 从而发挥免疫调节作用。这些生物学特性使干细胞可用于细胞替代, 组织修复, 器官再生, 基因治疗等多个方面。

干细胞根据发育的不同阶段可分为胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞是指当受精卵分裂发育成囊胚时内细胞团的细胞, 发育等级较高, 可诱导分化为几乎所有组织细胞类型, 是全能干细胞, 但由于涉及伦理道德及社会政治等因素, 使其应用受到限制; 成体干细胞存在于成体组织, 包括中枢神经系统、骨骼肌肉、脂肪、羊水、肝、肾等脏器, 是多能或单能干细胞, 已成为目前干细胞研究领域中最重要细胞来源。

2.3 干细胞的临床研究 干细胞移植治疗已在白血病、心肌、肺、神经损伤及免疫缺陷等方面取得了显著成就, 并已开始临床应用研究。Voltarelli 等^[3]报道了 15 例接受自体造血干细胞治疗的患者中, 14 例患者治疗后停用胰岛素, 最长停药时间达 35 个月。Kirana 等^[4]报道 1 例 2 型糖尿病肢端坏疽患者, 行自体骨髓干细胞患肢腓肠肌局部注射治疗, 移植后 20 周, 临床可见的创面完全愈合, 局部灌注情况明显改善, 并且证实患肢前端有新生血管的生长。Kondziolka 等^[5]将神经干细胞移植到脑卒中患者的缺血区, 患者的运

动症状有一定程度的提高。近年来, 干细胞移植在急性肾损伤方面的研究也日益深入, 不同的研究均证实干细胞移植对急性肾损伤的修复有益。

2.4 干细胞移植对急性肾损伤的作用机制 干细胞对急性肾损伤修复的作用机制尚存在争论。传统认为干细胞可能直接被诱导分化为受损的靶细胞, 如肾小管上皮样细胞, 对损伤缺失的组织结构予以填补和修复; 目前多数研究观点认为干细胞在局部损伤的微环境中, 通过其自身的旁分泌效应—如分泌抗凋亡因子、抗炎因子等, 从而通过抑制细胞凋亡、改善损伤局部的微环境, 在肾组织损伤的修复和再生中发挥更重要的作用。这与干细胞能够分泌多种细胞因子, 对多种免疫细胞具有调节作用的生物学特征相一致。

2.5 实验性治疗急性肾损伤已采用的移植干细胞种类

2.5.1 成体干细胞

间充质干细胞: 近年来, 间充质干细胞在治疗急性肾损伤方面越来越受到人们的关注。在建立的双肾缺血的大鼠模型实验中, 相比对照组, 间充质干细胞输注可在两三天后加速肾脏修复, 2周后注入的细胞部分分化为内皮细胞或平滑肌细胞, 并且对血管形成及内皮修复起到了重要作用^[6]。有临床报道, 对2个肾移植患者移植前给予免疫抑制剂治疗, 肾移植后7d输注自体骨髓间充质干细胞, 随访1年, 两位患者肌酐分别稳定在159.12 $\mu\text{mol/L}$ 和203.32 $\mu\text{mol/L}$, 且1年后肾活检显示无急性排异反应, 也无慢性移植肾损伤, 证实了间充质干细胞在临床上的可行性^[7]。目前, 在急性肾损伤治疗方面, 研究较多的间充质干细胞主要有骨髓来源、脂肪来源和胚胎来源的间充质干细胞。

骨髓间充质干细胞 多项动物及人体研究证实肾细胞可从骨髓起源, 包括肾小管上皮细胞、系膜细胞、足细胞等。故骨髓干细胞有助于肾细胞的更新和再生。Hui 等^[8]从大鼠骨髓分离出干细胞与受损肾组织共培养, 结果显示骨髓间充质干细胞转化成肾小管上皮样细胞, 且高表达肾脏标志物CK18、磷酸化水通道蛋白1。Morigi 等^[9]在顺铂诱导的NOD-SCID大鼠模型中输注骨髓间充质干细胞, 可在肾小管局部发挥作用, 减少肾细胞凋亡, 增加细胞增殖, 且保留了肾小管上皮细胞的完整性, 延长了生存时间。Nicoletta 等^[10]在顺铂诱导的NOD-SCID大鼠模型中, 腹腔植入人骨髓间充质干细胞, 结果血尿素氮水平降低, 血磷和淀粉酶水平也明显下降, 炎症因子表达降低, 肾脏免疫组化显示细胞凋亡明显减少而增殖增加, PCR检测到大鼠肾组织有人骨髓间充质干细胞存在, 证明

人骨髓间充质干细胞对肾损伤的修复作用。

脂肪来源的间充质干细胞: 脂肪间充质干细胞由Zuk 等^[11]首次从人吸脂术的脂肪悬液中得到, 在适宜的培养环境中, 脂肪间充质干细胞可诱导分化为心肌样细胞、肝细胞、血管内皮细胞、成骨细胞、软骨细胞等。Chen 等^[12]建立缺血再灌注大鼠模型, 结果发现自体脂肪间充质干细胞移植组的血清肌酐、尿素氮水平及肾组织损伤程度均显著低于对照组, 炎症因子、氧化应激和凋亡标志物明显减少, 抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡的生物标志物表达增高。利用脂肪间充质干细胞免疫源性低的特点, 将人脂肪间充质干细胞植入存在免疫活性的mdx鼠模型中, 植入的人脂肪间充质干细胞可分化为肌卫星细胞, 诱导血管生成^[13], 从而可进一步推测人脂肪间充质干细胞在肾血管损伤中的修复作用。Li 等^[14]将人脂肪间充质干细胞植入缺血再灌注的C57BL/6的小鼠模型中, 移植后3d, 小鼠肾组织切片显示抗人细胞核抗体阳性, RT-PCR检测在肾组织检测到人特有 β -肌动蛋白和CK18验证了人脂肪间充质干细胞向缺血再灌注损伤肾脏的归巢作用以及早期向肾小管上皮细胞的分化能力。

胚胎来源的间充质干细胞: 近年来, 人们从胚胎中也分离出了间充质干细胞, 相比骨髓来源间充质干细胞有更强的增殖分化能力。与成体干细胞相比, 妊娠早期的胚胎来源间充质干细胞几乎无免疫原性, 且具有组织相容性。Li 等^[15]用血管内皮生长因子修饰人胚胎来源间充质干细胞, 用于顺铂诱导的急性肾损伤大鼠模型, 通过肌酐、尿素氮评估, 以及分子生物学检测, 证明血管内皮生长因子修饰后的人胚胎来源的间充质干细胞, 可通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、改善微环境, 增强了对顺铂诱导的肾小管上皮细胞损伤的修复作用, 血管内皮生长因子与人胚胎来源的间充质干细胞共同作用, 提高了对肾脏的协同保护作用。

肾源性干细胞: 存在于肾间质中的肾源性干细胞, 在肾缺血损伤后, 可分化为几乎所有的肾脏细胞类型, 且已被证实有分化为肾小管上皮样细胞的能力。Gupta 等^[16]证明在大鼠肾小管中, 肾干细胞能够表达间充质标记如CD90和胚胎干细胞标记如Oct4和Pax2。早期的肾脏即胚胎期肾脏表达CD24、CD133, 这些CD24⁺、CD133⁺的细胞随着肾脏的发育而逐渐消失, 直至它们选择性的向鲍曼氏囊的尿极的肾单位发展。Elena 等^[17]将这些细胞分离植入甘油所致的横纹肌溶解引起急性肾损伤的SCID鼠体内, 发现肾源性细胞分化为不同部位的肾单位, 减少组织坏死和纤

维化, 明显的改善了肾功能。从而证实 CD24⁺、CD133⁺在肾早期的存在, 且无致癌性, 表现出了治疗急性肾损伤的潜能。

造血干细胞: 主要存在于骨髓、外周血和脐带血中。Poulsom 等^[18]从雄鼠中分离出造血干细胞且表达 β-半乳糖苷酶, 植入缺血再灌注损伤的非转基因雌鼠体内, 移植后 4 周, X-Gal 染色在受体雌鼠的肾小管处发现 β-半乳糖苷酶阳性的造血干细胞, 且 PCR 检测在雌鼠体内发现存在雄性的 sry 基因和 Y 染色体, 从而证明了造血干细胞对急性肾损伤的替代治疗是有帮助的。Stokman 等^[19]证实, 造血干细胞对急性肾损伤起作用并非是通过动员和增加造血干细胞的水平, 而是降低了粒细胞向损伤肾组织的流动。

神经干细胞: 神经干细胞存在于胚胎期、出生后及成年的哺乳动物的海马、脑室下区、管膜、脉络丛、嗅球、纹状体、大脑皮质、皮质下白质、脊髓等。其中海马齿状回颗粒下层(SGZ)和脑室下区(SVZ)是成体大脑内源性神经干细胞存在的主要区域。Zakaria 等^[20]在肾脏缺血 1 h 后, 分别向胎鼠的端脑源性神经球静脉注射、腹腔注射以及脑皮质注射神经前体细胞。24 h 后观察, 神经前体细胞能有效降低肾功能障碍和结构损伤, 另外标记神经前体细胞, 观察在急性肾损伤大鼠中的作用, 可发现抗炎症因子白细胞介素 4, 10 表达增多, 而白细胞介素 1 和干扰素在肾脏表达明显减少, 巨噬细胞的浸润也明显减少。

羊水干细胞: 人羊水干细胞近年来因其高分化潜能、无需异位诱导、无体细胞突变等特点, 受到人们关注。目前被证实表达间充质标记物 CD29 和 CD44, 并且可诱导成为肾小管上皮细胞和足细胞, 表达 CD2AP、NPHS2, 由此推测出羊水干细胞在肾脏治疗方面的潜能^[21]。Hauser 等^[22]将 3.5×10⁵的羊水干细胞静脉注入甘油诱导的急性肾损伤非免疫大鼠模型, 并与间充质干细胞移植进行比较, 结果显示二者均可使肾小管细胞增多, 并抑制细胞凋亡。

2.5.2 胚胎干细胞 胚胎干细胞是由哺乳动物早期胚胎分离克隆的一类未分化的二倍体细胞, 能在体外增殖且保持未分化状态, 可体外诱导分化为特定类型的细胞, 如造血、胰腺、神经等细胞。因此对于肾脏的修复与再生具有巨大的潜力, 然而由于存在伦理学的问题, 使胚胎干细胞的研究受到极大的限制。Kobayashi 等^[23]用 Wnt4 cDNA 转染大鼠胚胎干细胞, 培养 15-20 d 后, 开始表达磷酸化水通道蛋白 2。将 Wnt4-胚胎干细胞植入小鼠肾脏, 4 周后在肾脏重

建的肾小管样结构中, 检测到表达磷酸化水通道蛋白 2 的胚胎干细胞。

2.5.3 诱导性多能干细胞 诱导性多能干细胞是通过在体细胞中转入几个特定的转录因子, 实现体细胞核的重编程而获得的可不断自我更新且具有多向分化潜能的类胚胎干细胞样细胞。2006 年 Takahashi 等^[24]从与干细胞多能性维持相关的 24 个候选因子中筛选出 4 个转录因子组合 Oct3/4、Sox2、c-Myc 和 KIF4, 利用反转录病毒转染小鼠胚胎成纤维细胞和鼠尾成纤维细胞, 成功诱导出小鼠诱导性多能干细胞。正是因为诱导性多能干细胞与胚胎干细胞有相同的发育潜能, 并且它的获得不需要摧毁早期胚胎, 从而避免引发伦理道德争论, 所以未来有可能替代胚胎干细胞用于临床研究。Morizane 等^[25]比较诱导性多能干细胞和胚胎干细胞对肾脏的分化能力, 结果显示二者均具有分化为成熟肾脏细胞的能力, 然而诱导性多能干细胞有保持未分化的倾向, 与胚胎干细胞相比向肾脏分化的敏感性较少。诱导性多能干细胞对肾脏损伤的修复作用还需要进一步验证。

3 结论与展望

干细胞移植今后发展方向: ①提高定向诱导分化技术。②降低免疫原型, 可通过免疫抑制剂、诱导免疫耐受、核移植、基因修饰等技术。③更大范围探寻运用各种干细胞资源, 寻求干细胞联合移植与转基因修饰干细胞新型技术方案。④加强基础理论研究。⑤寻求更适宜和安全的干细胞用于移植治疗。

综上所述, 干细胞移植是一种尝试用于急性肾损伤治疗的新方法, 可以改善肾功能的损伤, 加快肾脏修复, 虽多数仍处在基础研究阶段, 仅少数进入临床试验, 且存在不少有待解决的问题, 但干细胞移植仍以其传统方法无法比拟的优势在急性肾损伤领域展现了诱人的应用前景。相信不久的将来, 随着干细胞疗法安全性、有效性进一步提高, 急性肾损伤的治疗手段必将发生改观。

4 参考文献

- [1] 张凯悦, 季大玺, 龚德华. 对急性肾损伤分期的新认识[J]. 中国血液净化, 2011, 10(7):389-392.
- [2] Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73(5): 538-546.

- [3] Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007; 297(14):1568-1576.
- [4] Kirana S, Stratmann B, Lammers D, et al. Wound therapy with autologous bone marrow stem cells in diabetic patients with ischaemia—induced tissue ulcers affecting the lower limbs. *Int J Clin Pract*. 2007;61(4):690-692.
- [5] Yang YC, Liu BS, Shen CC, et al. Transplantation of adipose tissue-derived stem cells for treatment of focal cerebral ischemia. *Curr Neurovasc Res*. 2011;8(1):1-13.
- [6] Chen J, Park HC, Addabbo F, et al. Kidney-derived mesenchymal stem cells contribute to vasculogenesis, angiogenesis and endothelial repair. *Kidney Int*. 2008;74(7): 879-889.
- [7] Perico N, Casiraghi F, Inrona M, et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):412-422.
- [8] Qian H, Yang H, Xu W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate rat acute renal failure by differentiation into renal tubular epithelial-like cells. *Int J Mol Med*. 2008; 22(3): 325-332.
- [9] Morigi M, Inrona M, Imberti B, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells accelerate recovery of acute renal injury and prolong survival in mice. *Stem Cells*. 2008;26(8): 2075-2082.
- [10] Eliopoulos N, Zhao J, Bouchentouf M, et al. Human marrow-derived mesenchymal stromal cells decrease cisplatin nephrotoxicity in vitro and in vivo and enhance survival of mice post-intraperitoneal injection. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(6):F1288-1298.
- [11] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-228.
- [12] Chen YT, Sun CK, Lin YC, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *J Transl Med*. 2011;9:51.
- [13] Liu Y, Yan X, Sun Z, et al. Flk-1+ adipose-derived mesenchymal stem cells differentiate into skeletal muscle satellite cells and ameliorate muscular dystrophy in mdx mice. *Stem Cells Dev*. 2007;16(5):695-706.
- [14] Li K, Han Q, Yan X, et al. Not a process of simple vicariousness, the differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells to renal tubular epithelial cells plays an important role in acute kidney injury repairing. *Stem Cells Dev*. 2010;19(8):1267-1275.
- [15] Yuan L, Wu MJ, Sun HY, et al. VEGF-modified human embryonic mesenchymal stem cell implantation enhances protection against cisplatin-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300(1):F207-218.
- [16] Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, et al. Isolation and characterization of kidney-derived stem cells. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3028-3040.
- [17] Lazzeri E, Crescioli C, Ronconi E, et al. Regenerative potential of embryonic renal multipotent progenitors in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3128-3138.
- [18] Poulosom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, et al. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol*. 2001;195(2):229-235.
- [19] Stokman G, Leemans JC, Claessen N, et al. Hematopoietic stem cell mobilization therapy accelerates recovery of renal function independent of stem cell contribution. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1684-1692.
- [20] Zakaria A, Huang Y, Womer K, et al. Diverse sources of stem cells to treat acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2009; 112(1):e29-30.
- [21] Siegel N, Valli A, Fuchs C, et al. Induction of mesenchymal/epithelial marker expression in human amniotic fluid stem cells. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(6):838-846.
- [22] Hauser PV, De Fazio R, Bruno S, et al. Stem cells derived from human amniotic fluid contribute to acute kidney injury recovery. *Am J Pathol*. 2010;177(4):2011-2021.
- [23] Kobayashi T, Tanaka H, Kuwana H, et al. Wnt4-transformed mouse embryonic stem cells differentiate into renal tubular cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336(2):585-595.
- [24] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676.
- [25] Morizane R, Monkawa T, Itoh H. Differentiation of murine embryonic stem and induced pluripotent stem cells to renal lineage in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(4): 1334-1339.

来自本文课题的更多信息—

基金声明: 国家自然科学基金(81100493); 上海市优秀青年医学人才培养计划(XYQ2011012); 上海市青年科技启明星计划(09QA1407500)。

作者贡献: 第一、二作者共同构思、设计本综述, 由第一作者检索收集文献资料, 解析相关数据, 执笔起草, 经第二作者多次审核、修改成文, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 未涉及任何厂家、企业单位、或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 干细胞移植治疗已在白血病、心肌、肺、神经损伤及免疫缺陷等方面取得了显著成就, 但在急性肾损伤治疗方面研究相对较少, 且多为骨髓间充质干细胞移植治疗, 干细胞移植取材较为单一。

本综述的增加信息: 随着干细胞技术的快速发展, 干细胞移植为急性肾损伤的治疗提供了一个新的途径。在原有研究基础上, 本文总结了脂肪源性干细胞、羊水干细胞、神经干细胞等近年来在治疗急性肾损伤方面取得的研究进展。另外, 诱导性多能干细胞(ips)作为新兴的种子细胞, 在治疗急性肾损伤方面也展现出了诱人的应用前景。

提供临床借鉴的价值: 干细胞来源丰富, 容易采集, 移植过程简单易行, 自体移植可避免排斥反应, 不违反医学伦理道德。因此, 干细胞移植为急性肾损伤治疗提供了一个新的治疗方法。