

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.01.024 [http://www.crter.org]

杨晓燕, 潘兴华, 阮光萍, 庞荣清, 蔡学敏. 干细胞移植治疗糖尿病肾病[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(1):150-155.

干细胞移植治疗糖尿病肾病*★

杨晓燕^{1,2}, 潘兴华¹, 阮光萍¹, 庞荣清¹, 蔡学敏¹

1 解放军成都军区昆明总医院干细胞与器官组织工程研究中心, 云南省昆明市 650000

2 昆明总医院临床学院, 云南省昆明市 650032

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 干细胞在临床治疗白血病、糖尿病等方面取得了突破性的进展。干细胞治疗糖尿病肾病动物模型方面已有初步成果。
- 2 本综述增加的新信息: 目前应用的干细胞治疗糖尿病肾病多停留在实验阶段, 在临床治疗上仍处于摸索阶段, 并存在很多不足, 如干细胞如何移入受损伤的肾脏, 成体细胞如何定向诱导分化为各类肾脏细胞, 从而修复损伤肾脏等。文章综述了不同来源干细胞在糖尿病肾病治疗中的研究应用, 为将来干细胞治疗糖尿病肾病提供支持。
- 3 临床应用的意义: 传统治疗糖尿病肾病一般采用血液透析和器官移植, 但由于供体器官有限, 需要有更好的肾脏再生方法代替器官移植。干细胞作为人体内具有自我更新和分化潜能的原始细胞, 具有较强的分化潜能, 为糖尿病肾病和其他慢性肾脏病的治愈带来了希望。

关键词:

干细胞; 干细胞综述; 胚胎干细胞; 骨髓间充质干细胞; 诱导性多能干细胞; 糖尿病肾病; 国家自然科学基金

摘要

背景: 糖尿病肾病所致的终末期肾病已成为慢性肾功能衰竭的主要原因, 传统的血液透析和肾脏移植已无法满足临床治疗的需求, 以干细胞为基础的再生医学研究有可能为糖尿病肾病的治疗带来新的希望。

目的: 综合分析不同来源干细胞治疗糖尿病肾病的机制及临床研究进展。

方法: 应用计算机检索 CNKI 和 PubMed 数据库中 2006 年 1 月至 2011 年 8 月关于干细胞治疗糖尿病肾病的文章, 在标题和摘要中以“胚胎干细胞; 骨髓间充质干细胞; 诱导性多能干细胞; 糖尿病肾病”或 Embryonic stem cells; Bone marrow mesenchymal stem cells; induced pluripotent stem cells; induced multipotent stem cells; diabetic nephropathy”为检索词进行检索。最终选择 26 篇文章进行综述。

结果与结论: 胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞、诱导性多能干细胞均具有向肾脏组织细胞分化的潜能, 大量研究表明干细胞移植对肾脏损伤和修复具有积极的作用。通过对干细胞相关特性的描述和相关机制的研究, 干细胞移植有可能为糖尿病肾病提供一种新型的治疗方案。

杨晓燕★, 女, 1983 年生, 云南省大理州人, 汉族, 昆明医学院在读硕士, 主要从事诱导性干细胞移植治疗糖尿病肾病研究。
yxy98686@163.com

通讯作者: 潘兴华, 博士后, 副主任医师, 解放军成都军区昆明总医院干细胞与器官组织工程研究中心, 云南省昆明市 650000

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2013)01-00150-06

收稿日期: 2012-03-16
修回日期: 2012-04-28
(20111216001/M·S)

Research progress in stem cell transplantation for treatment of diabetic nephropathy

Yang Xiao-yan^{1,2}, Pan Xing-hua¹, Ruan Guang-ping¹, Pang Rong-qing¹, Cai Xue-min¹

1 Research Center for Stem Cells and Organ Tissue Engineering, Kunming General Hospital of Chengdu Military Area Command of Chinese PLA, Kunming 650000, Yunnan Province, China

2 Kunming General Hospital of Chinese PLA, Clinical College of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Yang Xiao-yan★, Studying for master's degree, Research Center for Stem Cells and Organ Tissue Engineering, Kunming General Hospital of Chengdu Military Area Command of Chinese PLA, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Corresponding author: Pan Xing-hua, M.D., Associate chief physician, Research Center for Stem Cells and Organ Tissue Engineering, Kunming General Hospital of Chengdu Military Area Command of Chinese PLA, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 31172170*

Received: 2012-03-16
Accepted: 2012-04-28

Abstract

BACKGROUND: Diabetic nephropathy-caused end-stage renal disease has become the main reason of chronic renal failure. Traditional hemodialysis and kidney transplantation cannot meet clinical needs. Regenerative medicine research based on stem cells brings new hope for treatment of diabetic nephropathy.

OBJECTIVE: To comprehensively analyze the mechanism underlying different sources of stem cells for treatment of diabetic nephropathy and the clinical implications.

METHODS: Papers addressing stem cells for the treatment of diabetic nephropathy were retrieved by computer in CNKI database and PubMed database from January 2006 to August 2011 with the key words "embryonic stem cells, bone marrow mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells, diabetic nephropathy" in Chinese and English. Papers published recently or in journals with high impact factor were selected. A total of 26 papers were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: Embryonic stem cells, bone marrow mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells have the potential to differentiate into renal histiocyte. A large numbers of experimental studies have shown that stem cells transplantation has a positive effect on recovery of injured kidney. Stem cells transplantation can provide a novel therapy for diabetic nephropathy.

Key Words: stem cells; stem cell review; embryonic stem cells; bone marrow mesenchymal stem cells; induced pluripotent stem cells; diabetic nephropathy; National Natural Science Foundation of China

Yang XY, Pan XH, Ruan GP, Pang RQ, Cai XM. Research progress in stem cell transplantation for treatment of diabetic nephropathy. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(1):150-155.

0 引言

近年来随着人们生活水平的提高,生活方式的改变及平均寿命的延长,糖尿病的发病率越来越高。糖尿病的主要危害在于其慢性并发症,尤其是糖尿病肾病所致的终末期肾病已成为慢性肾功能衰竭的主要病因。在日本和西方国家随着糖尿病肾病所致的终末期肾功能衰竭患者的增加,要求血液透析和器官移植的患者也越来越多,但由于供体器官有限,需要有更好的肾脏再生方法代替器官移植。而干细胞作为人体内具有自我更新和分化潜能的原始细胞,具有较强的分化潜能,可以作为各种器官和组织再生的理想种子细胞,为糖尿病肾病和其他慢性肾脏病的治愈带来了希望。本文就胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞,诱导性多能干细胞在糖尿病肾病研究中的应用、前景展望和存在的问题作一综述。

1 材料和方法

1.1 资料来源

检索人: 由第一作者检索。

检索数据库: 应用计算机检索 CNKI 数据库(<http://dlib.cnki.net/kns50/>)和 Pubmed 数据库(<http://www.cbni.nlm.nih.gov/pubmed/>)相关文献。

检索时间范围: 2006 年 1 月至 2011 年 8 月。

检索词: 中文检索词为“胚胎干细胞;骨髓间充质干细胞;诱导性多能干细胞;糖尿病肾病”;英文检索词为“Embryonic stem cells; Bone marrow mesenchymal stem cells; induced pluripotent stem cells; induced multipotent stem cells; diabetic nephropathy”。

1.2 入选标准

纳入标准: ①具有原创性,论点论据可靠的文章。②针对性强,文章内容与干细胞治疗糖尿病肾病相关度高的文献。③对同一领域的文献选择近期发表或权威杂志的文献。

排除标准: 较陈旧的理论观点以及一些重复性研究。

1.3 质量评估 初检得到 58 篇文献, 其中英文文献 39 篇, 中文文献 19 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除与研究目的不符和重复性文章; 查阅全文, 判断与纳入标准一致的文章, 最后选择 26 篇符合标准的文献。

2 结果

2.1 干细胞的生物学特性 干细胞即起源细胞, 是一种在实验培养中能无限增殖并能向不同方向或谱系分化的细胞。根据干细胞分化潜能可分为: ①全能干细胞: 具有分化为组成人体的所有细胞类型, 并能分化为完整个体的能力细胞。②多能干细胞: 具有多能性, 能够产生许多类型的细胞, 但不能分化出个体完整发育所需的所有细胞。③专能干细胞: 具有发展成为能生成有特定功能细胞的干细胞, 如血液干细胞、皮肤干细胞等, 其功能是取代那些受损伤的、完全分化的细胞。

根据细胞来源可分为: ①胚胎干细胞: 是一种全能性干细胞, 由胚胎内细胞团或原始生殖细胞经体外抑制培养而筛选出的细胞, 具有体外培养无限增殖, 自我更新和多向分化潜能的特性。理论上无论在体内还是体外环境都可以诱导分化为机体中的所有细胞类型。②成体干细胞: 是存在于发育成熟个体内已分化组织中的未分化细胞, 它具有自我更新能力并能分化为其所在组织起源的所有细胞类型。

目前干细胞移植治疗疾病已成为生命科学研究的重点, 大量的实验及临床研究均显示了干细胞移植对一些肾脏病有一定的治疗作用, 而现在研究最多的是来源于骨髓的间充质干细胞, 其在适宜条件下可被诱导分化为多种细胞类型, 为糖尿病肾病的治疗提供了新的干细胞来源。

2.2 干细胞分化成肾脏细胞的研究

2.2.1 胚胎干细胞 胚胎干细胞是受精后胚胎内细胞团的衍生物, 全能干细胞的主要来源, 其在胚胎发育过程中进一步分裂, 并最终分化为不同组织、器官, 成为一个完整的个体。基于上述特性, 胚胎干细胞有可能成为最有前途的用于细胞治疗的种子来源细胞^[1]。

Evans 和 Kaufman 在 1981 首次成功分离出小

鼠胚胎干细胞以来, 国内外的研究人员从多种脊椎动物及人类的体内也成功的分离出了胚胎干细胞, 并且证明了小鼠胚胎干细胞能够分化为多种细胞, 如造血细胞, 心肌细胞, 神经细胞及胰岛细胞等^[2-3]。胚胎干细胞的这些特性使科学家对人类胚胎干细胞用于了解疾病机制, 筛选药物的有效性和安全性, 以及各种疾病和损伤的治疗, 如糖尿病肾病等。1998 年 Thomson 等^[4]建立了人胚胎干细胞细胞系以来, 相关的研究如细胞治疗、基因治疗、药物筛选等方面都成为了全世界的研究热点。但胚胎干细胞由于存在免疫排斥和社会伦理道德等问题, 目前开展的范围非常局限, 尤其是临床应用研究受到严格的限制。胚胎干细胞研究在定向诱导分化为可分泌胰岛素细胞方面取得了突破性进展^[5], 但有关胚胎干细胞向肾脏细胞分化的研究起步相对较晚, 虽有研究报道胚胎干细胞可向肾脏细胞分化, 但调控胚胎干细胞向各肾脏分化的关键因素及其调控途径还尚不清楚^[6-8]。胚胎干细胞存在社会伦理道德和免疫排斥方面的问题, 研究人员正尝试利用其他诱导细胞代替胚胎干细胞。

2.2.2 骨髓间充质干细胞 骨髓间充质干细胞是来源于成体骨髓的胚胎样干细胞, 具有多能性和强大的自我更新能力, 与胚胎干细胞相比来源方便, 增殖快速, 有避免免疫排斥反应和伦理道德等优点。骨髓间充质干细胞在成体器官和组织中几乎都存在, 骨髓间充质干细胞主要的功能特点是具有免疫调节能力和分化为中胚层组织。研究表明, 骨髓间充质干细胞在体内能趋化、归巢到受损伤的器官、组织, 并在局部分化为相应的器官、组织。

间充质干细胞在肾功能损伤、肾衰竭方面也得到了广泛的研究: 干细胞能横向分化, 可以增强肾小管上皮细胞的修复能力, 加快肾功能修复。骨髓间充质干细胞还有助于肾小管上皮细胞的正常更新和肾小管损伤后的再生和修复, 对糖尿病肾病的发生起着积极的预防和治疗作用。

已有大量的实验证明骨髓间充质干细胞可以分化为肾细胞^[9-10]。周虹等^[11]将骨髓间充质干细胞经体外增殖培养后移植入糖尿病肾病大鼠体内, 结果发现骨髓间充质干细胞体外扩增培养后能表达间充质细胞表型抗原, 能多向分化为成脂、成骨细胞。在体内能趋化到受损肾脏, 并且干细胞移植治疗后与糖尿病

肾病对照组的血糖、白蛋白尿水平相比有显著的降低,表明骨髓间充质干细胞对糖尿病肾病有一定的治疗作用。Kunter 等^[12]证明移植骨髓间充质干细胞能有效减轻肾小球肾炎症状,并认为骨髓间充质干细胞是通过旁分泌作用来实现对肾脏的改善作用。目前间充质干细胞移植治疗糖尿病肾病时,可在保持其间充质干细胞多向分化性的同时,维持细胞活力,并可分泌粒细胞集落刺激因子,白细胞介素 1、6、8、10 等大量因子提高治疗效果^[13]。

Morigi 等^[14]在顺铂引起的严重肾功能缺陷和肾小管损伤的雌性小鼠中注射雄性小鼠的骨髓间充质干细胞,发现含有 Y 染色体的细胞定位在肾小管上皮层,并表达 Lens culinaris 凝血素结合位点,这表明了移植的骨髓间充质干细胞可以修复受损伤的肾脏,并可以分化为肾小管上皮细胞,恢复肾脏的组织结构功能。研究证明骨髓间充质干细胞具有分化为肌肉,脑,血管,皮肤,软骨和骨细胞等的的能力,移植后能够预防和治疗糖尿病肾病,NOD/SCID 小鼠移植人类骨髓间充质干细胞后,能够进入受损伤的肾脏,分化为肾细胞,并调节免疫反应,对糖尿病肾病产生有效治疗,并且对糖尿病肾病小鼠全身移植人类骨髓间充质干细胞后,其在移植肾脏有很小一部分能分化为内皮细胞,并表达 CD31^[15],此外,人类骨髓间充质干细胞在糖尿病肾脏坏死段能改善肾脏功能和肾小球结构的再生^[14-15]。

Perico 等为了研究自体骨髓间充质干细胞的安全性和临床可行性,把自体骨髓间充质干细胞植入两位患者的肾脏。移植 1 年后观察两位患者肾功能稳定,并发现 CD4⁺ CD25^{high} FoxP3⁺ CD127⁻ Treg 百分比增加,CD45RO⁺ RA⁻ CD8⁺ T 细胞扩增显著抑制。这两位患者的研究结果表明,骨髓间充质干细胞移植治疗肾脏病是可行的。然而,据 Romaqani^[16]研究表明骨髓间充质干细胞不能分化为肾脏上皮细胞,并认为其对肾脏的有利因素可能与生长因子的分泌有关。以上实验均显示了骨髓间充质干细胞能有效的减轻慢性肾脏病的症状,但由于骨髓间充质缺乏良好的分离和纯化,易导致所谓的异基因骨髓间充质的产生,这阻碍了骨髓间充质干细胞在糖尿病肾病临床治疗中的应用。

2.2.3 诱导性多能干细胞 2007 年 11 月第一次报

道,Takahashi 等^[17]应用 4 个转录因子 Oct3/4, Sox2, c-Myc 和 Klf4 重编程人类成纤维细胞为类似于人类胚胎干细胞的多能性状态,而 Yu 等^[18]通过 4 个转录因子 Oct4, Sox2, Nanog 和 Lin28(JT4) 的异位表达重编程小鼠成纤维细胞为诱导多能性干细胞。诱导性多能干细胞的全能性可以分化为所有细胞类型并有无限自我更新的能力,与胚胎干细胞相比,诱导性多能干细胞将缓解目前细胞治疗的移植排斥反应和使用胚胎、胎儿或动物源性细胞所产生的伦理问题所造成的限制。

人类诱导性多能干细胞的形态,增殖,表面抗原基因的表达,多能干细胞特异性基因的表观遗传状态和端粒酶活性类似于人类胚胎干细胞,这些诱导性多能干细胞与胚胎干细胞没有什么区别,因为他们能够生成多种细胞类型^[19-20]。但据报道,产生诱导性干细胞的效率非常低^[21],尤其是出生后的人类成纤维细胞的重编程率与胎儿或胚胎衍生的成纤维细胞相比低得多,要求增加额外的因子 SY4 联合促进重编程^[22]。Lowry 等^[23]通过 Nanog 与 SY4 的联合,能够产生 hES-like 的克隆人类新生儿皮肤成纤维细胞,但来源于出生后人类成纤维细胞像 hES-like 多能性的完整分析,仍有待实验证明。Mali 等^[22]补充 SV40 大 T 抗原到 SY4 或 JT4 组合能使人类诱导性多能干细胞产生率增加 23-70 倍。此外,在 Nanog, Klf4, Lin28 或 Myc 被省略时, T 也能增强诱导性多能干细胞的生产效率, Oct4 和 Sox2 联合时, T 显著改善 hES-like 克隆产生率。虽然诱导多能干细胞与胚胎干细胞相比,诱导多能干细胞无免疫排斥反应和社会伦理道德问题,但利用诱导多能干细胞治疗临床疾病仍然需要克服许多障碍,比如利用病毒载体进入体细胞的 4 个转录因子 Oct3/4, Sox2, c-Myc 和 Klf4 都可能导致细胞突变,基因不稳定和恶性肿瘤带来的潜在风险。

由于诱导多能干细胞应用于临床还需解决许多问题,所以提出了一种更为简单的方法诱导体细胞分化为多能干细胞。与诱导多能干细胞不同的是多能干细胞是瞬时重编程细胞,并仍然保持原始细胞特性,他们具有分化为治疗细胞的潜力,并且对未分化细胞没有形成肿瘤的风险。Zhu 等^[24]利用天然活性物质(鱼卵提取物)诱导皮肤成纤维细胞分化为多能干细胞,在瞬时重编程后,干细胞标志基因 Oct4 和 Nanog

在治疗细胞被激活, 并已经证明诱导细胞能够分化为多种细胞类型, 如胰岛分泌细胞, 成肌细胞, 骨骼肌细胞, 脂肪细胞和神经细胞。鱼卵细胞提取物诱导体细胞分化为其他细胞类型的潜力, 为细胞替代治疗带来了希望, 但是否可以安全使用这些诱导细胞取代胚胎干细胞或骨髓间充质干细胞, 还需作进一步的研究。多能干细胞是比诱导多能干细胞更为简单的诱导体细胞方法, 其研究刚起步, 是否能应用于临床还缺乏足够的证据。

2.3 干细胞移植治疗糖尿病肾病的可能性 近年来国内外学者研究证实, 干细胞具有分化为肾脏实质细胞的潜能, 如骨髓来源的间充质干细胞有助于肾小球细胞的更新和修复, 包括分化为肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞和血管系膜。Ezquer 等^[25]研究也证实了, 骨髓间充质干细胞能有效的缓解 1 型糖尿病鼠高血糖症状, 改善小鼠糖尿病肾病。Lee 等^[26]采用人骨髓间充质干细胞修护 NOD 糖尿病鼠受损伤肾脏, 并发现人骨髓间充质干细胞能够定位于受损伤小鼠肾脏, 在肾脏中分化为肾小球上皮细胞, 修复受损肾脏, 改善肾脏功能。因此, 在今后的几年间, 随着人们对干细胞与肾脏病之间关系的进一步认识, 干细胞植入和分化的证据增加了干细胞治疗糖尿病肾病的可能性, 使肾脏的再生成为可能。

3 讨论

因为干细胞具有自我更新和分化为各种细胞的潜能, 所以其有望成为糖尿病肾病, 糖尿病周围神经病变等糖尿病并发症治疗的新希望。而越来越多的证据显示了利用成体干细胞诱导分化为多能干干细胞的研究, 不仅解决目前许多尚无有效治疗手段的疾病, 而且避免了胚胎干细胞研究中的社会伦理道德和免疫排斥问题。尽管干细胞研究迄今取得了令人鼓舞的成果, 但也发现了研究的局限性, 如恶性肿瘤, 免疫排斥等风险。

到目前为止, 干细胞用于治疗糖尿病肾病多停留在实验阶段, 主要研究对象是动物模型, 临床研究大多都处于摸索阶段, 并且还有很多问题有待解决: 如干细胞如何移入受损伤的肾脏? 成体细胞如何定向诱导分化为各类肾脏细胞, 从而修复损伤肾脏的? 本文综述了不同来源干细胞在糖尿病肾病治疗中的研

究应用, 但是不管是什么来源的干细胞都存在的问题, 如何解决体细胞诱导率低, 及如何使大量的分化干细胞更有效的分布于受损伤肾脏等还有待进一步的研究解决。

随着干细胞技术和应用水平的极大进步, 利用干细胞重建和修护受损的肾脏组织, 将极大的促进糖尿病肾病治疗技术的研究进展。在中国的干细胞研究中, 人脐血干细胞研究最为深入, 并已建立了脐血干细胞库, 并已应用于临床成功的治疗了血液系统疾病, 而且利用干细胞研究, 已经在临床治疗白血病、糖尿病等方面取得了突破性的进展, 因此对于糖尿病肾病患者而言, 不久的将来干细胞将为此类患者提供一条康复的新路。

基金资助: 国家自然科学基金项目(31172170)。

致谢: 潘兴华老师对该论文在写作过程中给予悉心指导, 感谢老师给予充分的理解和支持。

作者贡献: 第一作者调研、分析文献, 并完成本综述, 第一作者对本文负责; 通讯作者指导论文构架、审校论文并提出了重要修改意见。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主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。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] Soria B, Skoudy A, Martin F. From stem cells to beta cells: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001;44(4):407-415.
- [2] Imamura T, Cui L, Teng R, et al. Embryonic stem cell-derived embryoid bodies in three-dimensional culture system form hepatocyte-like cells in vitro and in vivo. *Tissue Eng*. 2004;10(11-12):1716-1724.
- [3] Choi D, Kim JH, Lim M, et al. Hepatocyte-like cells from human mesenchymal stem cells engrafted in regenerating rat liver tracked with in vivo magnetic resonance imaging. *Tissue Eng Part C Methods*. 2008;14(1):15-23.
- [4] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-1147.
- [5] Assady S, Maor G, Amit M, et al. Insulin production by human embryonic stem cells. *Diabetes*. 2001;50(8):1691-1697.

- [6] Yamamoto M, Cui L, Johkura K, et al. Branching ducts similar to mesonephric ducts or ureteric buds in teratomas originating from mouse embryonic stem cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(1):F52-60.
- [7] Kim D, Dressler GR. Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3527-3534.
- [8] 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.
- [9] Tögel F, Hu Z, Weiss K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F31-42.
- [10] Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1756-1764.
- [11] 周虹,高赞,田浩明.骨髓间充质干细胞治疗大鼠糖尿病肾病初探[J].*四川大学学报:医学版*,2009,40(6):1024-1028.
- [12] Kunter U, Rong S, Djuric Z, et al. Transplanted mesenchymal stem cells accelerate glomerular healing in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2202-2212.
- [13] Liu CH, Hwang SM. Cytokine interactions in mesenchymal stem cells from cord blood. *Cytokine.* 2005;32(6):270-279.
- [14] Morigi M, Imberti B, Zoja C, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1794-1804.
- [15] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131(5):861-872.
- [16] Romagnani P. Kidney regeneration: any prospects? *Contrib Nephrol.* 2011;170:228-236.
- [17] 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.
- [18] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 2007;318(5858):1917-1920.
- [19] Meissner A, Wernig M, Jaenisch R. Direct reprogramming of genetically unmodified fibroblasts into pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol.* 2007;25(10):1177-1181.
- [20] Wernig M, Meissner A, Foreman R, et al. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature.* 2007;448(7151):318-324.
- [21] Park IH, Zhao R, West JA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008; 451(7175):141-146.
- [22] Mali P, Ye Z, Hommond HH, et al. Improved efficiency and pace of generating induced pluripotent stem cells from human adult and fetal fibroblasts. *Stem Cells.* 2008;26(8):1998-2005.
- [23] Lowry WE, Richter L, Yachechko R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(8):2883-2888.
- [24] Zhu XQ, Pan XH, Wang W, et al. Transient in vitro epigenetic reprogramming of skin fibroblasts into multipotent cells. *Biomaterials.* 2010;31(10):2779-2787.
- [25] Ezquer FE, Ezquer ME, Parrau DB, et al. Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):631-640.
- [26] Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(46):17438-17443.