

间充质干细胞改善移植肾功能的Meta分析

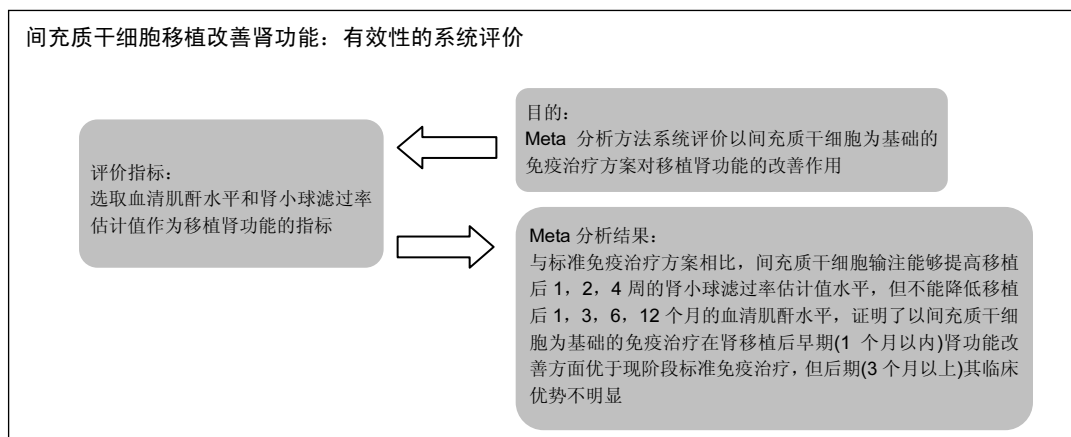
陈 城, 顾宇伟, 张 俊, 胡林昆, 魏雪栋, 侯建全(苏州大学附属第一医院泌尿外科, 江苏省苏州市 215006)

引用本文: 陈城, 顾宇伟, 张俊, 胡林昆, 魏雪栋, 侯建全. 间充质干细胞改善移植肾功能的Meta分析[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(36):5432-5439.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.36.017

ORCID: 0000-0001-9830-4528(陈城)

文章快速阅读:



陈城, 男, 1991 年生, 江苏省常州市人, 汉族, 2014 年苏州大学毕业, 主要从事间充质干细胞与肾移植相关研究工作。

通讯作者: 侯建全, 博士, 主任医师, 苏州大学附属第一医院泌尿外科, 江苏省苏州市 215006

中图分类号: R394.2

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2016)36-05432-08

稿件接受: 2016-06-17

文题释义:

间充质干细胞的免疫抑制作用: 间充质干细胞是中胚层来源的多能干细胞, 具有自我更新、多向分化、免疫调节和炎症抑制等功能, 可在器官移植后的免疫调节治疗领域内发挥重要作用。间充质干细胞通过抑制 T 细胞增生, 调节 B 细胞活化和分化, 抑制 NK 细胞增殖, 抑制单核细胞转化为树突状细胞, 上调 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞功能来发挥其免疫抑制作用, 能够抑制肾移植后的排斥反应, 诱导免疫耐受。
肾移植: 是治疗终末期肾病最有效的方法, 但是器官短缺和移植后的免疫排斥反应限制了其广泛应用。常规的免疫抑制剂包括他克莫司、吗替麦考酚酯和环孢素 A, 但普遍都具有中枢神经系统、肾脏和造血系统毒性, 还可能造成机会性感染和肿瘤发生, 长期服用对患者不利。

摘要

背景: 近年来, 新型免疫制剂的出现使移植肾的存活率不断提高, 但免疫制剂的使用带来大量不良反应, 且无法降低远期排斥发生率。间充质干细胞的研究正引起人们极大的兴趣, 然而其在肾移植方向的临床应用有效性仍存在争议。

目的: 系统评价使用间充质干细胞对移植肾功能改善作用的有效性。

方法: 检索 PubMed, EMBASE, the Cochrane Library database, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, 中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库, 纳入肾移植后以间充质干细胞为基础的免疫方案治疗的随机对照试验, 检索时间均从建库至 2015 年 11 月。获得相关研究数据后, 用 Revman5.3 软件进行统计分析。

结果与结论: ①共纳入了 6 个随机对照试验, 包括 1 166 例患者; ②Meta 分析结果显示, 肾移植后 1 周、2 周、1 个月, 间充质干细胞治疗组的肾小球滤过率估计值均高于对照组($P < 0.05$); ③肾移植后 1, 3, 6, 12 个月, 间充质干细胞治疗组的血清肌酐水平与对照组相比差异均无显著性意义($P > 0.05$); ④以上结果说明以间充质干细胞为基础的免疫治疗在肾移植后早期肾功能改善方面优于现阶段标准免疫治疗, 但后期其临床优势不明显, 具体原因有待大规模临床随机对照试验对其进一步验证。

关键词:

干细胞; 移植; 间充质干细胞; 肾移植; 血清肌酐; 肾小球滤过率估计值; 系统评价; Meta 分析

主题词:

间充质干细胞; 肾移植; 肾小球滤过率; 肌酐; Meta 分析; 组织工程

Chen Cheng, Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Hou Jian-quan, M.D., Chief physician, Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Mesenchymal stem cell transplantation for post-transplant renal function: a Meta-analysis

Chen Cheng, Gu Yu-wei, Zhang Jun, Hu Lin-kun, Wei Xue-dong, Hou Jian-quan (Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: In recent years, with the use of new immunosuppressive agents, the survival rate of renal graft is greatly improved, but accompanied by lots of side effects and unchanged long-term graft survival. Mesenchymal stem cells (MSCs) have aroused people's great interest, while their efficacy in kidney transplantation remains controversial.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of MSCs transplantation on post-transplant renal graft function with a systematic review.

METHODS: PubMed, EMBASE, the Cochrane Library database, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Wanfang database and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched until November 2015. Revman 5.3 was used for statistical analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 6 randomized controlled trials were included, including 1 166 patients. Meta-analysis results showed that at 1, 2 weeks and 1 month after kidney transplantation, the posttransplantation estimated glomerular filtration rates in the MSC-treated group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). At 1, 3, 6, 12 months after kidney transplantation, the posttransplantation serum creatinine levels showed no significant difference between the MSC-treated group and the control group ($P > 0.05$). To conclude, MSC-based immunosuppression regimen is superior to current standard immunotherapy in improving renal graft function in the early stage after kidney transplantation, but the clinical efficacy is diminished in the later period. Therefore, further investigation using large-scale randomized controlled trials is warranted.

Subject headings: Mesenchymal Stem Cells; Kidney Transplantation; Glomerular Filtration Rate; Creatinine; Meta-Analysis; Tissue Engineering

Cite this article: Chen C, Gu YW, Zhang J, Hu LK, Wei XD, Hou JQ. Mesenchymal stem cell transplantation for post-transplant renal function: a Meta-analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(36):5432-5439.

0 引言 Introduction

肾移植是目前治疗终末期肾病最有效的方法之一, 急、慢性排斥反应是肾移植后的主要并发症。目前标准的免疫治疗方案为强的松联合他克莫司、吗替麦考酚酯或环孢素A^[1], 但免疫抑制剂普遍具有中枢神经系统、肾脏和造血系统毒性, 还可能造成机会性感染和肿瘤发生, 长期服用对患者不利^[2-3]。

近几年来, 间充质干细胞作为治疗自身免疫病和退行性病变的一种新方法, 正引起人们越来越多的关注。间充质干细胞是中胚层起源的长梭形、成纤维细胞样干细胞^[4], 存在于体内大部分的组织器官, 如骨髓、脂肪、软骨、脐带、脐血、羊膜、羊水等^[5]。间充质干细胞组成性表达低水平MHC- I 分子, 不表达MHC- II 分子和共刺激分子, 包括B7-1(CD80), B7-2(CD86)和CD40^[6], 其低免疫原性为异体间充质干细胞移植提供了理论基础。间充质干细胞通过抑制T细胞增生, 调节B细胞活化和分化, 抑制NK细胞增殖, 抑制单核细胞转化为树突状细胞, 上调CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg细胞功能来发挥

其免疫抑制作用, 能够抑制肾移植后的排斥反应, 诱导免疫耐受。

间充质干细胞具有易获取、易分离、易存储、多向分化、产生多种营养因子、免疫调节等多种特性, 可在器官移植后的免疫调节治疗领域内发挥重要作用。尽管间充质干细胞在临床应用的安全性已被大样本的Meta分析和众多临床试验证明^[7], 但据作者所知, 目前为止尚未有任何文献对间充质干细胞在肾移植领域的有效性进行过系统评估, 故该研究选取血清肌酐水平和肾小球滤过率估计值作为移植肾功能的指标, 来评价以间充质干细胞为基础的免疫治疗方案对移植肾功能的改善作用。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索 由2名作者(陈城、顾宇伟)在PubMed数据库、EMBASE数据库, Cochrane Library数据库和Cochrane Controlled Trial Register上检索2015年11月之前发表的英文相关文献, 包括全文和会议摘要, 搜索关键词包括“kidney transplantation”, “immunosuppression”,

“MSC”, “standard immunotherapy”。另外, 以“肾移植”, “间充质干细胞”为关键词, 在万方数据库和中国期刊全文数据库(CNKI)中检索2015年11月之前发表的中文相关文献, 包括全文和会议摘要。样本量、患者资料、分组信息、间充质干细胞治疗方案、免疫抑制方案、随访时间、血清肌酐水平和肾小球滤过率估计值等文献信息由2名作者(陈城、顾宇伟)单独提取。文中缺失信息通过邮件方式向第一作者和通讯作者咨询和索取。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型: 以间充质干细胞作为肾移植后免疫治疗方案的随机对照研究; ②研究对象: 接受同种异体肾移植患者; ③干预措施: 实验组采用间充质干细胞为基础的免疫治疗方案, 对照组给予标准免疫治疗方案; ④对于部分相同作者、相同单位的文献选择最新、最具代表性、样本量较大的文献纳入研究。

1.2.2 排除标准 ①非随机对照研究, 如前瞻性自身对照研究; ②非单一的肾移植患者, 如胰肾联合移植等; ③个案报道、综述及未阐述明确结果文献。

1.3 文献质量评价 文献质量评价由2名作者(陈城、张俊)单独进行, 如遇分歧讨论决定。Jadad量表用于评价随机对照试验质量, 1-2分为低质量(B), 3-5分为高质量(A)。

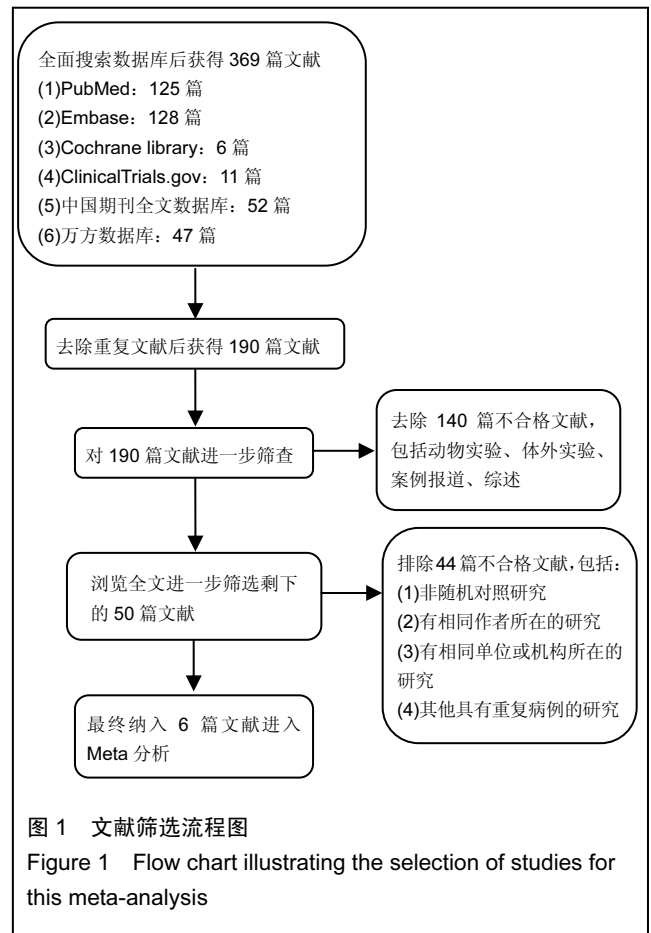
1.4 结局指标 ①血清肌酐水平; ②肾小球滤过率估计值。

1.5 统计学分析 使用Revman5.3软件进行Meta分析, 对单位一致的连续变量采用均差(WMD)进行比较。所有结果均以95%可信区间(CI)进行描述。研究间的异质性由Cochran's Q检验和 I^2 检验评价, $P \geq 0.05$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 表示研究间无显著异质性, 采用固定效应模型分析; $P < 0.05$ 、 $I^2 > 50\%$ 表明各研究之间有显著异质性, 故采用随机效应模型分析。异质性来源由亚组分析解释, 通过考察单项研究对总合并效应量的影响进行敏感性分析。

2 结果 Results

2.1 检索结果分析 共检索出369篇文献, 根据纳入标准最终纳入6篇文献^[8-13], 文献检索流程见图1。

2.2 基线分析及质量评价 入选的文献共包括肾移植受者1 166例, 移植后随访时间1周-4年, 文献信息及Jadad量表评价结果见表1。导致大多数文献质量为B级的原因是未交待随机化方法和盲法, 未提及失访。



2.3 Meta分析结果

2.3.1 血清肌酐水平评价移植肾指标 见图2。

有3个研究报道了移植后1个月的血清肌酐水平^[8-10], 共58例, 实验组和对照组均为29例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P=0.02$, $I^2=73\%$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义[WMD=3.68, 95%CI(-9.09, 16.45), $P=0.57$]。

有3个研究报道了移植后3个月的血清肌酐水平^[8-10], 共58例, 实验组和对照组均为29例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P=0.01$, $I^2=76\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义[WMD=1.09, 95%CI(-13.96, 16.14), $P=0.89$]。

有3个研究报道了移植后6个月的血清肌酐水平^[8-10], 共58例, 实验组和对照组均为29例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P=0.005$, $I^2=81\%$), 采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义[WMD=3.39, 95%CI(-8.64, 15.41), $P=0.58$]。

表 1 纳入文献的基本信息

Table 1 Characteristics of studies included in this meta-analysis

作者	年份	文献质量	受者例数	间充质干细胞种类	间充质干细胞治疗方案	对照组方案	肾功能指标	移植后随访时间
朱景辉 ^[9]	2013	B	26	自体骨髓间充质干细胞	移植肾动脉+外周静脉输注	FK506/CsA+MMF+Pred	Scr	1, 3, 6, 12 个月
Peng 等 ^[8]	2013	B	12	异体骨髓间充质干细胞	移植肾动脉+外周静脉输注	FK506/CsA+MMF+Pred	Scr	1, 3, 6, 12 个月
陈正 ^[10]	2013	B	20	自体骨髓间充质干细胞	移植肾动脉+外周静脉输注	FK506/CsA+MMF+Pred	Scr	1, 3, 6 个月
吴卫真等 ^[13]	2011	B	88	自体骨髓间充质干细胞	外周静脉输注	FK506/CsA+MMF+Pred	eGFR	1, 2, 4 周
Tan 等 ^[12]	2012	A	104	自体骨髓间充质干细胞	外周静脉输注	FK506/CsA+MMF+Pred	eGFR	1, 2, 4 周
Vanikar 等 ^[11]	2012	B	916	异体脂肪间充质干细胞	外周静脉输注	FK506/CsA+MMF+Pred	Scr	1, 4 年

表注: Scr: 血清肌酐; eGFR: 肾小球滤过率估计值。FK506: 他克莫司(商品名普乐可复); MMF: 吗替麦考酚酯(商品名骁悉); Pred: 强的松(泼尼松); CsA: 环孢素 A。

有3个研究报道了移植后12个月的血清肌酐水平^[8-11], 共954例, 其中实验组625例, 对照组329例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P=0.002$, $I^2=80\%$), 故采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义[WMD=1.05, 95%CI(-5.97, 8.07), $P=0.77$]。

2.3.2 肾小球滤过率估计值评价移植肾指标 见图3。

有2个研究报道了移植后1周的肾小球滤过率估计值水平^[12-13], 共295例, 其中实验组148例, 对照组147例。异质性检验显示各研究之间无异质性($P=0.68$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析, 结果显示间充质干细胞治疗组的肾小球滤过率估计值比对照组平均高23.28 mL/min per 1.73 m², 其差异有显著性意义[WMD=23.28, 95%CI(20.97, 25.60), $P<0.000\ 01$]。

有2个研究报道了移植后2周的肾小球滤过率估计值水平^[12-13], 共295例, 其中实验组148例, 对照组147例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P=0.02$, $I^2=76\%$), 采用随机效应模型分析, Meta分析结果显示间充质干细胞治疗组的肾小球滤过率估计值比对照组平均高12 mL/min per 1.73 m², 其差异有显著性意义[WMD=12.00, 95%CI(6.11, 17.89), $P<0.000\ 1$]。

有2个研究报道了移植后4周的肾小球滤过率估计值水平^[12-13], 共295例。其中实验组148例, 对照组147例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P<0.000\ 1$, $I^2=89\%$), 故采用固定效应模型分析, 结果显示间充质干细胞治疗组的肾小球滤过率估计值比对照组平均高

8.74 mL/min per 1.73 m², 其差异有显著性意义[WMD=8.74, 95%CI(0.58, 16.89), $P=0.04$]。

2.3.3 不同来源间充质干细胞对血清肌酐水平的影响 见图4。

有2个研究报道了移植后1, 3, 6, 12个月的血清肌酐水平^[9-10], 共164例, 实验组和对照组均为82例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P=0.003$, $I^2=70\%$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示自体间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义[WMD=-0.16, 95%CI(-5.57, 5.25), $P=0.95$]。

有2个研究报道了移植后1, 3, 6, 12个月和4年的血清肌酐水平^[8, 11], 共1 880例, 实验组1 236例, 对照组644例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=99\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示异体间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义[WMD=-0.30, 95%CI(-0.61, 0.01), $P=0.06$]。

2.3.4 不同输注途径的间充质干细胞对血清肌酐水平的影响 见图5。

有3个研究报道了移植后1, 3, 6, 12个月的血清肌酐水平^[8-10], 共212例, 实验组和对照组均为106例。异质性检验显示各研究之间有异质性($P=0.03$, $I^2=50\%$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示经移植肾动脉联合外周静脉输注间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义[WMD=-0.03, 95%CI(-3.85, 3.78), $P=0.99$]。

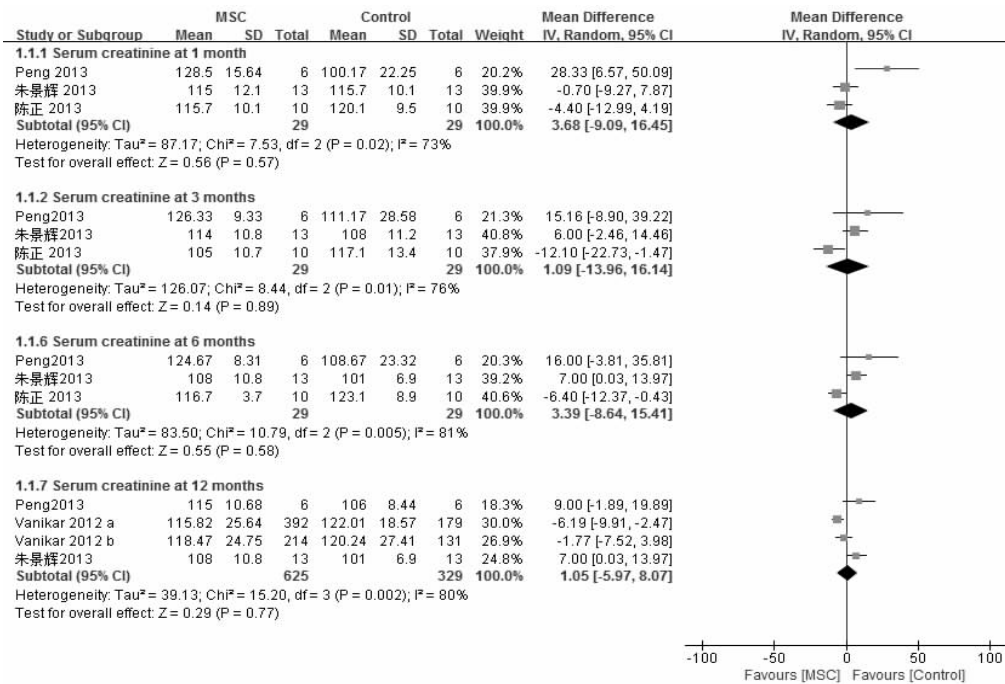


图2 间充质干细胞治疗组与对照组对血清肌酐水平影响的森林图

Figure 2 Forest plot showing the effect of mesenchymal stem cell therapy on serum creatinine reduction compared with controls

图注: a 表示该组患者有大于等于 3 个 HLA 位点相符, b 表示小于 3 个 HLA 位点相符。

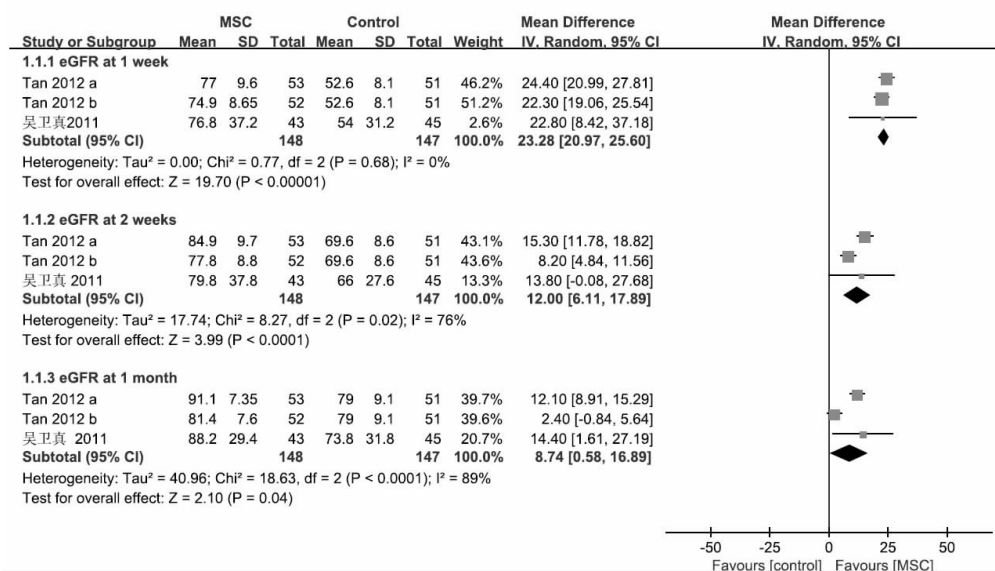


图3 间充质干细胞治疗组与对照组对肾小球滤过率估计值影响的森林图

Figure 3 Forest plot showing the effect of mesenchymal stem cell therapy on estimated glomerular filtration rate increase compared with controls

图注: a 表示间充质干细胞联合标准免疫治疗方案, b 表示间充质干细胞联合低剂量免疫治疗方案。

有1个研究报道了移植后1年和4年的血清肌酐水平^[11], 共1 832例, 实验组1 212例, 对照组620例。异质性检验显示各研究之间无异质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 99\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示经外周静脉输注的间充质干细胞治疗组与对照组相比, 其差异无显著性意义 [$WMD = -0.30$, $95\%CI(-0.61, 0.01)$, $P = 0.06$]。

3 讨论 Discussion

3.1 间充质干细胞对肾移植患者肾功能改善效果

3.1.1 血清肌酐水平作为移植肾功能指标评价间充质干细胞对肾移植患者肾功能改善效果 血清肌酐水平被用作评价肾功能的常用指标, 且有大样本的研究显示

肾移植后1年测定的血清肌酐水平能够用来反应移植肾的长期存活率^[14]。但血清肌酐水平受到年龄、体质量、种族、性别的影响, 导致测定结果可能存在偏差^[15]。

上述亚组分析结果显示肾移植后1, 3, 6, 12个月血清肌酐水平的研究间均存在较大异质性($I^2 = 73\%$, 76% , 81% , 80%), 其中移植后1个月血清肌酐水平的异质性主要来源于Peng等^[8], 可能与其样本量过少有关; 移植后3, 6个月血清肌酐水平的异质性主要来源于陈正^[10], 可能与其间充质干细胞提取纯度过高有关。移植后12个月血清肌酐水平的异质性主要来源于Vanika等^[11], 可能与间充质干细胞与造血干细胞共同治疗有关。

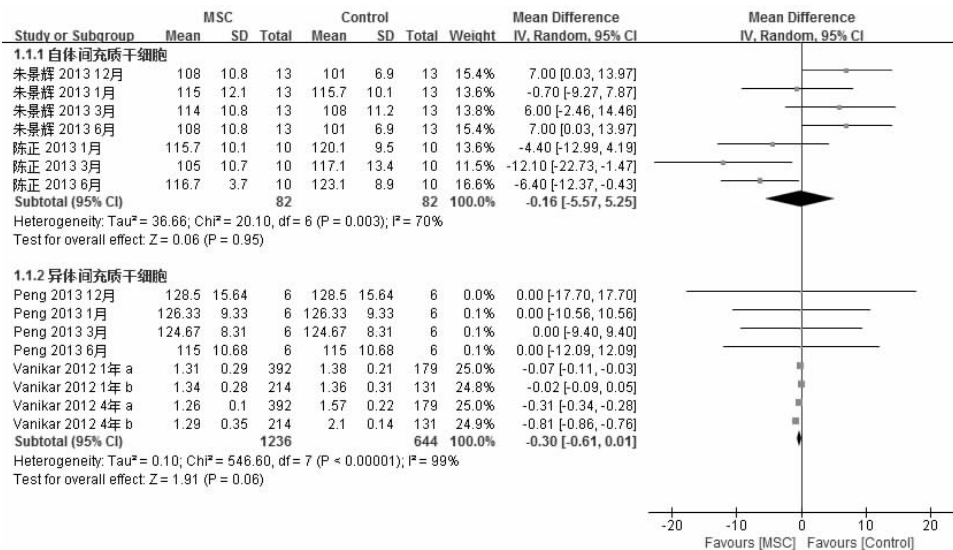


图4 自体与异体间充质干细胞治疗组与对照组对血清肌酐水平影响的森林图

Figure 4 Forest plot showing the impact of autologous and allogeneic mesenchymal stem cell therapy on serum creatinine reduction compared with controls

图注: a 表示该组患者有大于等于 3 个 HLA 位点相符, b 表示小于 3 个 HLA 位点相符。

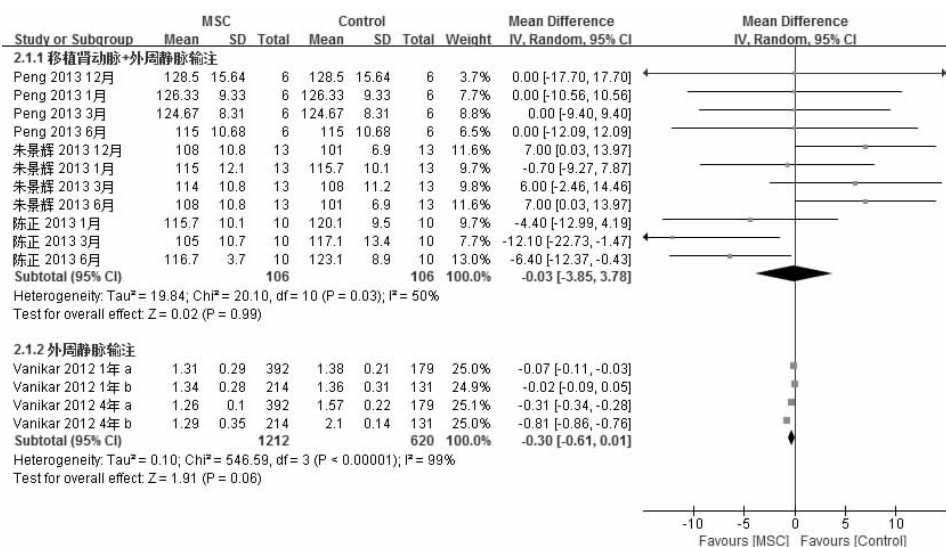


图5 不同输注途径的间充质干细胞治疗组与对照组对血清肌酐水平影响的森林图

Figure 5 Forest plot showing the impact of different infusion ways of mesenchymal stem cells on serum creatinine reduction compared with controls

图注: a 表示该组患者有大于等于 3 个 HLA 位点相符, b 表示小于 3 个 HLA 位点相符。

研究表明, 肾移植后 1-12 个月内, 间充质干细胞治疗患者的血清肌酐水平与移植后标准免疫治疗患者之间差异无显著性意义, 证明间充质干细胞同样可获得稳定的移植肾功能, 对移植肾功能的长期改善作用与标准免疫治疗方案相同。

3.1.2 肾小球滤过率估计值作为移植肾功能指标评价间充质干细胞对肾移植患者肾功能改善效果 肾小球滤过率是评价肾功能的最佳指标, 而肾小球滤过率估计值是根据血清肌酐水平对肾小球滤过率的估算值^[16]。传统习惯把血清肌酐水平作为常规肾功能的检测项目, 但肾脏强大的代偿能力使得血清肌酐水平在肾小球轻度受损时仍可维持在正常水平, 只有在肾小球受损严重, 肾小球滤过率估计值降低 50% 以下时, 血清肌酐水平才明显升高。故肾小球滤过率估计值比血清肌酐水平能更准确的反映患者肾功能的状态。

上述亚组分析结果显示对肾移植后 2, 4 周肾小球滤过率估计值的研究间均存在较大异质性 ($I^2=76\%$, 89%), 其异质性主要来源于 Tan 等^[12], 可能与间充质干细胞与不同剂量的免疫抑制剂共同处理有关。

研究表明, 肾移植后 1 个月内, 间充质干细胞治疗患者的肾小球滤过率估计值明显高于移植后标准免疫治疗患者, 证明以间充质干细胞为基础的免疫治疗方案在治疗早期能够明显改善移植肾功能, 并优于标准免疫治疗方案。

3.1.3 不同间充质干细胞的来源与输注途径对血清肌酐水平的影响 评价间充质干细胞对肾移植患者肾功能改善效果 目前大多数的研究均使用自体间充质干细胞作为主要来源, 然而由于将自体间充质干细胞扩增至临床治疗所需的数量需要大量的时间, 且易受自体本身疾病的影响。这时, 选择事先从健康人体内大量扩增的

异体间充质干细胞就可以克服这一弊端, 能够对患者进行及时的干预和治疗^[17]。目前临床上主要选择经外周静脉全身输注治疗, 然而有研究表明大部分静脉输注的间充质干细胞会滞留在肺中, 难以到达肾脏发挥作用^[17]。有研究发现, 经移植肾动脉输注间充质干细胞可在肾小球内驻留, 并可减轻肾小球肾炎, 效果优于外周静脉全身输注。

将间充质干细胞的来源与输注途径作为分层因素分别做亚组分析, 因血清肌酐水平在不同时间点测得, 故研究间均存在较大异质性。研究结果表明, 肾移植后 1-12 个月内, 自体与异体来源间充质干细胞治疗患者的血清肌酐水平无明显差异, 证明不同来源间充质干细胞对肾移植患者肾功能改善效果相同。肾移植后 1 个月-4 年内, 经移植肾动脉联合外周静脉输注间充质干细胞治疗组与单独经外周静脉输注的间充质干细胞治疗组相比, 血清肌酐水平无明显差异。因经外周静脉输注的间充质干细胞治疗组仅纳入一个研究, 故此结论不具有代表性。

3.2 纳入研究的局限性 从方法学可以看出, 通过全面检索数据库, 纳入所有的随机对照试验, 系统评价所得出的结论具有较高可信度, 可以作为肾移植后间充质干细胞用药参考。但主要存在以下问题: ①该系统评价纳入的研究质量普遍不高, A 级 1 个, B 级 9 个。10 个研究均未交代随机分配的方法, 均未提及盲法, 或没有采用盲法, 仅 Tan 等^[12]对退出和失访的人数和退出的理由进行了描述; ②某些文章中的部分资料未做详细交代, 如吴卫真等^[13]未交代实验组和对照组移植后常规免疫抑制剂具体用量, 使得研究结论可能存在偏差, 可信度下降; ③Vanikar 等^[11]使用间充质干细胞联合造血干细胞作为治疗组, 势必取得比间充质干细胞单独处理更好的疗效, 使结果的可信度降低; ④由于纳入文献的原因, 未对急、慢性排斥反应的发生率, 移植肾的存活率以及其他反映移植肾功能的指标(内生肌酐清除率、尿素氮、胱抑素 C、24 h 尿蛋白等)和免疫相关指标如淋巴细胞比例, 炎症因子浓度等进行评价, 使得研究欠全面。

3.3 结论与分析 研究主要发现, 与标准免疫治疗方案相比, 间充质干细胞输注能够提高移植后 1, 2, 4 周的肾小球滤过率估计值水平, 但不能降低移植后 1, 3, 6, 12 个月的血清肌酐水平, 证明了以间充质干细胞为基础的免疫治疗在肾移植后早期(1 个月以内)肾功能改善方面优于现阶段标准免疫治疗, 但后期(3 个月以上)其临床优势不明显, 可能存在如下原因: ①间充质干细胞在体内经过多次分裂后可能出现衰老和功能下降^[18]; ②

间充质干细胞在体外培养大量扩增后可能出现细胞转化, 影响其效能^[19]; ③后续外周静脉输注的间充质干细胞大多被肺脏“俘获”, 到达移植肾的细胞数量较少, 不能进入目标组织发挥作用^[20-22]; ④异体间充质干细胞可被体内激活的免疫细胞所裂解导致功能下降^[23-24]; ⑤间充质干细胞与激素或环孢素 A 等免疫抑制剂联合使用时会降低其免疫调节效能^[25-26]; ⑥由于间充质干细胞多在移植后 1 个月内输注结束, 患者的移植肾功往往能在短时间(1 个月内)得到显著改善, 但长期效果较前下降^[27], 所以间充质干细胞输注的数量和频率仍有待研究^[28]。

尽管以间充质干细胞为基础的免疫治疗在早期肾功能改善方面优于现阶段标准免疫治疗方案, 仍有待大规模临床随机对照试验对其长期效应进行更深入的研究探讨, 以达到更好的改善移植肾功能的目的是。

致谢: 感谢张光波老师的指导。

作者贡献: 通讯作者负责课题的设计、第一作者负责撰写论文, 第二至四作者进行具体实施, 第五作者进行实验评估。

利益冲突: 所有作者共同认可文章内容不涉及相关利益冲突。

伦理问题: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1159-1176.
- [2] Therasse A, Wallia A, Molitch ME. Management of post-transplant diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013; 13(1): 121-129.
- [3] Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and kidney transplantation: past, present, and future. *Curr Diab Rep*. 2012;12(5):597-603.

- [4] Ren G, Chen X, Dong F, et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(1): 51-58.
- [5] Algeri M, Conforti A, Pitisci A, et al. Mesenchymal stromal cells and chronic inflammatory bowel disease. *Immunol Lett*. 2015;168(2):191-200.
- [6] Le Blanc K, Ringdén O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*. 2007;262(5):509-525.
- [7] Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2012;7(10):e47559.
- [8] Peng Y, Ke M, Xu L, et al. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation*. 2013;95(1):161-168.
- [9] 朱景辉. 自体BM-MSC诱导亲属活体供肾移植免疫耐受的临床研究[D]. 广州:广州医学院, 2013.
- [10] 陈正. BM-MSC诱导移植免疫耐受和修复慢性移植肾损伤的初步研究[D]. 长沙:中南大学, 2013.
- [11] Vanikar AV, Trivedi HL. Stem cell transplantation in living donor renal transplantation for minimization of immunosuppression. *Transplantation*. 2012;94(8): 845-850.
- [12] Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(11):1169-1177.
- [13] 吴卫真, 谭建明, 孙星慧, 等. 术前自体间充质干细胞输注用于肾移植诱导治疗的临床研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(11): 647-650.
- [14] Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*. 2002; 62(1):311-318.
- [15] Bank JR, Rabelink TJ, de Fijter JW, et al. Safety and Efficacy Endpoints for Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Renal Transplant Recipients. *J Immunol Res*. 2015;2015:391797.
- [16] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(10):2937-2944.
- [17] Chen C, Hou J. Mesenchymal stem cell-based therapy in kidney transplantation. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7: 16.
- [18] Liu H, Xia X, Li B. Mesenchymal stem cell aging: Mechanisms and influences on skeletal and non-skeletal tissues. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015; 240(8):1099-1106.
- [19] Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol*. 2012;5:19.
- [20] Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, et al. Stem cell transplantation: the lung barrier. *Transplant Proc*. 2007;39(2):573-576.
- [21] Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev*. 2009;18(5):683-692.
- [22] Leuning DG, Reinders ME, de Fijter JW, et al. Clinical translation of multipotent mesenchymal stromal cells in transplantation. *Semin Nephrol*. 2014;34(4):351-364.
- [23] Crop MJ, Korevaar SS, de Kuiper R, et al. Human mesenchymal stem cells are susceptible to lysis by CD8(+) T cells and NK cells. *Cell Transplant*. 2011; 20(10):1547-1559.
- [24] Roemeling-van Rhijn M, Weimar W, Hoogduijn MJ. Mesenchymal stem cells: application for solid-organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012; 17(1):55-62.
- [25] Zhang W, Qin C, Zhou ZM. Mesenchymal stem cells modulate immune responses combined with cyclosporine in a rat renal transplantation model. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3404-3408.
- [26] Inoue S, Popp FC, Koehl GE, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in a rat organ transplant model. *Transplantation*. 2006;81(11): 1589-1595.
- [27] 张磊, 陈正, 谢斯盛, 等. 自身间充质干细胞治疗慢性移植肾病的安全性与可行性[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(32):5140-5145.
- [28] El-Ansary M, Saadi G, Abd El-Hamid SM. Mesenchymal stem cells are a rescue approach for recovery of deteriorating kidney function. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(7):650-657.