

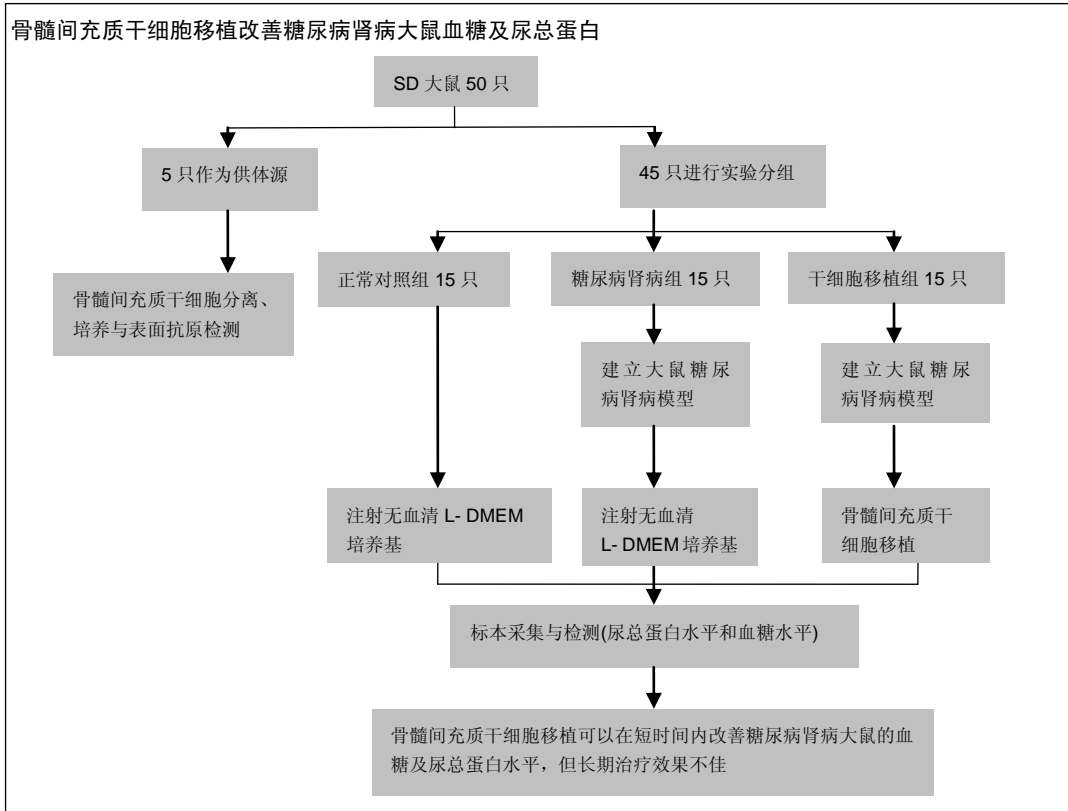
# 骨髓间充质干细胞移植改善糖尿病肾病大鼠血糖及尿总蛋白

杜俊文, 吴 韬, 张 坤, 苏白玉, 卢彩萍, 王伟超, 雷 琳, 郭静霞(石家庄市第一医院, 河北省石家庄市 050000)

引用本文: 杜俊文, 吴韬, 张坤, 苏白玉, 卢彩萍, 王伟超, 雷琳, 郭静霞. 骨髓间充质干细胞移植改善糖尿病肾病大鼠血糖及尿总蛋白[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(6):855-860.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.06.014 ORCID: 0000-0001-8784-8132 (杜俊文)

文章快速阅读:



杜俊文, 女, 1976年生, 河北省石家庄市人, 汉族, 2003年河北医科大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事内分泌及代谢系统疾病研究。

中图分类号:R394.2

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2016)06-00855-06

稿件接受: 2016-01-02

http://WWW.crter.org

## 文题释义:

**糖尿病肾病:** 受到糖尿病高血糖、高血压及高血脂的影响, 患者的肾小球微循环滤过压会出现异常上升, 促进糖尿病肾病发生和发展, 早期表现为蛋白尿、浮肿, 晚期发生肾功能衰竭。

**骨髓间充质干细胞治疗糖尿病肾病:** ①直接分化为受损伤的组织细胞。骨髓间充质干细胞可以再生为肾脏组织已经被用于实验性肾脏病模型。②旁分泌及内分泌机制。多项研究表明骨髓间充质干细胞不仅可以通过分泌多种生长因子和细胞因子抑制 T 细胞、B 细胞反应及增生, 而且对树突状细胞等抗原呈递细胞和 NK 细胞也有免疫抑制作用。因此, 减轻炎症反应、调节肾脏组织微环境中细胞因子的分泌, 可能是骨髓间充质干细胞促进肾脏细胞修复的重要机制。

## 摘要

**背景:** 糖尿病肾病防治的基本措施包括有效控制血糖、控制血压、抑制肾素-血管紧张素系统和调脂治疗等, 但往往无法获得理想的效果。

**目的:** 探讨骨髓间充质干细胞移植糖尿病肾病大鼠的血糖及尿总蛋白改善情况。

**方法:** 45 只 SD 大鼠随机分为 3 组, 每组 15 只, 分别设为正常对照组、糖尿病肾病组和干细胞移植组。糖尿病肾病组和干细胞移植组一次性腹腔注射链脲佐素 60 mg/kg 制备糖尿病肾病模型, 正常对照组注射相同剂量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 造模后将  $2 \times 10^6$  (200  $\mu$ L) 骨髓间充质干细胞直接注射到干细胞移植组大鼠左心室, 首次移植后 7 d 进行第 2 次移植。正常对照组和糖尿病肾病组心内注射相同剂量的无血清 L-DMEM 培养基。治疗后 1, 4, 8 周检测 3 组大鼠的尿总蛋白和血糖。

Du Jun-wen, Master,  
Associate chief physician,  
First Hospital of  
Shijiazhuang, Shijiazhuang  
050000, Hebei Province,  
China

**结果与结论:** ①治疗后 1, 4, 8 周: 干细胞移植组以及糖尿病肾病组的血糖及尿总蛋白水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。②治疗后 1 周: 干细胞移植组血糖及尿总蛋白水平显著低于糖尿病肾病组( $P < 0.05$ )。③治疗后 4, 8 周: 糖尿病肾病组血糖及尿总蛋白水平稍高于干细胞移植组, 但差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。④实验结果表明, 骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病肾病大鼠可以在短时间内获得良好的治疗效果, 显著改善大鼠的血糖及尿总蛋白水平, 但长期治疗效果不佳。

**关键词:**

干细胞; 移植; 骨髓间充质干细胞; 干细胞移植; 糖尿病; 糖尿病肾病; 血糖; 尿总蛋白

**主题词:**

骨髓; 间质干细胞移植; 糖尿病肾病; 血糖; 组织工程

**基金资助:**

河北医科大学课题(201400677): 内皮细胞三维立体培养包被构建血管化胰岛联合骨髓间充质干细胞治疗糖尿病大鼠的研究

## Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells to improve blood glucose and urinary total protein levels in diabetic nephropathy rats

Du Jun-wen, Wu Tao, Zhang Kun, Su Bai-yu, Lu Cai-ping, Wang Wei-chao, Lei Lin, Guo Jing-xia (First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Common strategies for preventing diabetic nephropathy include effective control of blood sugar and blood pressure, inhibition of the rennin-angiotensin system and lipid-lowering therapy, but it is often difficult to get the desired results.

**OBJECTIVE:** To investigate the effect of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on levels of blood glucose and urinary total protein in diabetic nephropathy rats.

**METHODS:** Forty-five Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups ( $n=15$  per group): normal control group, diabetic nephropathy group and stem cell transplantation group. Rats in the diabetic nephropathy and stem cell transplantation groups were given single use of 60 mg/kg streptozotocin to make diabetic nephropathy models. The same dose of citric acid-sodium citrate buffer was injected in the normal control group. After modeling, 200  $\mu$ L of bone marrow mesenchymal stem cell solution ( $2 \times 10^6$ ) was injected into the left ventricle of rats in the stem cell transplantation group, and then at 7 days after the first transplantation, the cell transplantation was conducted again. The same dose of serum-free L-DMEM was injected intracardially into the rats in the normal control and diabetic nephropathy groups. Levels of urinary total protein and blood glucose were detected.

**RESULTS AND CONCLUSION:** At 1, 4, 8 weeks after treatment, the urinary total protein and blood glucose levels were significantly higher in the stem cell transplantation group and diabetic nephropathy group than the normal control group ( $P < 0.05$ ). At 1 week after treatment, the urinary total protein and blood glucose levels were significantly lower in the stem cell transplantation group than the diabetic nephropathy group ( $P < 0.05$ ). At 4 and 8 weeks after treatment, the total urinary protein and blood glucose levels were slightly higher in the diabetic nephropathy group than the stem cell transplantation group, but there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). These findings indicate that bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in diabetic nephropathy rats can get good results in a short period, significantly improve the blood glucose and urinary total protein levels, but the long-term treatment effect is poor.

**Subject headings:** Bone Marrow; Mesenchymal Stem Cell Transplantation; Diabetic Nephropathies; Blood Glucose; Tissue Engineering

**Funding:** a grant from Hebei Medical University, No. 201400677

**Cite this article:** Du JW, Wu T, Zhang K, Su BY, Lu CP, Wang WC, Lei L, Guo JX. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells to improve blood glucose and urinary total protein levels in diabetic nephropathy rats. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(6):855-860.

## 0 引言 Introduction

糖尿病是一种常见的疾病, 在中老年人中高发, 容易导致多种并发症。糖尿病肾病是一种严重的糖尿病

并发症<sup>[1]</sup>。由于高血糖、高血压及高血脂, 肾小球微循环滤过压异常升高, 促进糖尿肾病发生和发展。早期表现为蛋白尿、浮肿, 晚期发生肾功能衰竭, 是2型糖尿

病最主要的死亡原因<sup>[2-3]</sup>。

糖尿病肾病的基本病理改变为细胞外基质聚集, 肾小球基膜增厚, 晚期出现弥漫性肾小球硬化。现今医学界认为防治糖尿病肾病的基本措施应包括有效控制血糖、控制血压、抑制肾素-血管紧张素系统和调脂治疗等, 但往往无法获得理想的效果<sup>[3-5]</sup>。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, 实现对受损胰岛 $\beta$ 细胞的有效修复<sup>[6-8]</sup>。实验探讨骨髓间充质干细胞移植治疗对糖尿病肾病大鼠血糖及尿总蛋白水平的改善效果。

## 1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 体外观察性实验与随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 实验于2015年5至8月在河北医科大学附属人民医院完成。

1.3 材料 健康雄性SD大鼠50只, 8周龄, 体质量300 g左右, 由南京君科生物工程有限公司提供。实验过程中对动物处置符合动物伦理学标准。

骨髓间充质干细胞移植改善糖尿病肾病大鼠血糖和尿总蛋白实验所用试剂与仪器:

试剂与仪器	来源
L-DMEM培养液	上海博升生物科技有限公司
胎牛血清	杭州都泰生物科技有限公司
二氧化碳培养箱	上海创赛科学仪器有限公司
流式细胞仪	上海弘顺生物科技有限公司
链脲佐菌素	苏州拜吉氏生物科技有限公司
胰蛋白酶	上海士锋生物科技有限公司
柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液	北京百奥莱博科技有限公司
全自动生化检测仪	中山市新锐医疗设备科技有限公司
全活力型血糖仪	国药集团北京医疗器械有限公司

## 1.4 实验方法

1.4.1 实验分组 从50只SD大鼠中随机选择5只作为供体源, 获得动物骨髓, 进行骨髓间充质干细胞分离与培养, 其余45只大鼠随机分为3组, 每组15只, 分别设为正常对照组、糖尿病肾病组、干细胞移植组。

1.4.2 大鼠骨髓间充质干细胞分离、培养与表面抗原检测 于无菌条件下, 对5只供体源SD大鼠进行常规麻醉, 获得双侧股骨、胫骨, 利用含胎牛血清的L-DMEM培养液反复冲洗骨髓腔, 收集骨髓细胞悬液并接种在培养瓶中, 置于37 °C, 体积分数为5%CO<sub>2</sub>培养箱进行培养。观察细胞生长情况, 待细胞达到80%–90%融合时

进行传代培养和扩增纯化。取第3代骨髓间充质干细胞, 利用流式细胞仪检测其表面抗原表达。

1.4.3 建立大鼠糖尿病肾病模型 糖尿病肾病组和干细胞移植组制备糖尿病肾病模型, 具体方法: 实验动物一次性腹腔注射链脲佐菌素60 mg/kg, 3 d之后检测尾静脉血糖, 连续检测3 d, 如果血糖水平均在16.7 mmol/L以上, 则表示糖尿病模型建模成功<sup>[9]</sup>。糖尿病模型建模成功之后4周, 检测大鼠尿量和尿蛋白水平, 如果尿量高于原尿量的150%以上, 24 h尿蛋白水平在30 mg以上, 则视为糖尿病肾病建模成功<sup>[10]</sup>。正常对照组仅注射相同剂量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 不做其他特殊处理。

1.4.4 骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病肾病 取第2代骨髓间充质干细胞, 利用胰蛋白酶进行消化, 用含胎牛血清的L-DMEM培养基终止消化, 离心, 用无血清L-DMEM培养基悬浮细胞。使用26G针头, 将 $2 \times 10^6$  (200  $\mu$ L)骨髓间充质干细胞直接注射到干细胞移植组大鼠左心室, 首次移植后7 d, 进行第2次移植。正常对照组和糖尿病肾病组心内注射相同剂量的无血清L-DMEM培养基。

1.4.5 标本采集与检测 于末次注射骨髓间充质干细胞后1, 4, 8周, 每个时间点取5只大鼠, 收集24 h尿液, 利用全自动生化检测仪测定24 h尿总蛋白水平, 然后进行断尾处理获得血液标本, 利用全活力型血糖仪进行血糖水平检测。

1.5 主要观察指标 ①SD大鼠骨髓间充质干细胞形态和表面抗原阳性表达。②各组SD大鼠尿总蛋白水平和血糖水平。

1.6 统计学分析 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用SPSS 19.0软件, 组间数据比较予以单因素方差分析, 两两比较予以LSD法检验,  $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 入组的动物均进入最终结果分析, 未出现死亡或者脱落。

2.2 大鼠骨髓间充质干细胞形态 骨髓间充质干细胞呈现出基本一致的长梭形, 见图1。

2.3 大鼠骨髓间充质干细胞表面抗原表达 经流式细胞仪检测, 第3代大鼠骨髓间充质干细胞可以表达抗原CD29(92.15%)和CD90(95.85%), 但不表达CD34(2.81%)和CD45(2.85%), 表明培养所得细胞为实验所需的骨髓间充质干细胞。

2.4 各组大鼠血糖水平比较 治疗后1, 4, 8周干细胞

移植组以及糖尿病肾病组的血糖水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后1周, 干细胞移植组血糖水平显著低于糖尿病肾病组( $P < 0.05$ ); 治疗后4, 8周, 糖尿病肾病组血糖水平稍高于干细胞移植组, 但差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表1。

**2.5 各组大鼠尿总蛋白水平** 治疗后1, 4, 8周干细胞移植组以及糖尿病肾病组的尿总蛋白水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后1周, 干细胞移植组尿总蛋白水平显著低于糖尿病肾病组( $P < 0.05$ ); 治疗后4, 8周, 糖尿病肾病组尿总蛋白水平稍高于干细胞移植组, 但差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

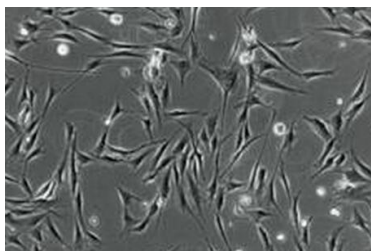


图1 大鼠骨髓间充质干细胞形态 (×200)  
Figure 1 Morphology of rat bone marrow mesenchymal stem cells (×200)

表1 治疗后不同时间3组大鼠血糖水平

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ , mmol/L)

Table 1 Blood glucose levels in three groups at different time

组别	治疗后1周	治疗后4周	治疗后8周
对照组	6.05±0.71	5.87±0.23	6.53±0.12
干细胞移植组	26.75±2.83 <sup>ab</sup>	29.45±2.10 <sup>a</sup>	28.18±3.81 <sup>a</sup>
糖尿病肾病组	29.98±1.65 <sup>a</sup>	29.89±1.82 <sup>a</sup>	28.53±3.91 <sup>a</sup>

表注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与糖尿病肾病组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表2 治疗后不同时间3组大鼠尿总蛋白水平

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ , mg/24 h)

Table 2 Urinary total protein levels in three groups at different time

组别	治疗后1周	治疗后4周	治疗后8周
对照组	12.11±3.61	13.01±1.91	14.85±5.21
干细胞移植组	47.23±23.65 <sup>ab</sup>	49.51±15.12 <sup>a</sup>	50.62±10.71 <sup>a</sup>
糖尿病肾病组	59.01±26.10 <sup>a</sup>	50.41±16.81 <sup>a</sup>	51.29±4.63 <sup>a</sup>

表注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与糖尿病肾病组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论 Discussion

糖尿病肾病是糖尿病患者最常见的并发症之一, 长期血糖控制不佳, 会导致肾脏超负荷工作, 最终损害肾脏<sup>[11-14]</sup>。同时, 血糖升高容易导致血管病变引发高血压, 加重肾脏损害<sup>[15]</sup>。如果肾脏受累, 导致体内的代谢废物和多余的液体清除不充分, 又会使血压进一步升高, 肾

脏损害进一步加重, 形成恶性循环<sup>[16-19]</sup>。临床采用常规降血糖等治疗往往无法获得理想的效果。

随着干细胞理论不断发现, 干细胞疗法开始被积极应用于治疗糖尿病肾病<sup>[20-22]</sup>。干细胞移植治疗糖尿病肾病可以实现对受损胰岛β细胞的良好修复, 进而促进胰岛正常功能恢复, 保护肾脏, 达到治疗疾病目的<sup>[23-26]</sup>。盖维等<sup>[27]</sup>建立糖尿病肾病大鼠模型, 并在建模成功后尾静脉注射骨髓间充质干细胞, 结果表明骨髓间充质干细胞可以上调足细胞nephrin的表达, 改善足细胞融合, 并促进足细胞再生, 从而减少尿蛋白, 对肾脏起到一种保护作用。闵小春等<sup>[28]</sup>分离培养大鼠自体脂肪间充质干细胞, 经尾静脉注射到糖尿病大鼠模型体内。移植8周后, 脂肪间充质干细胞组大鼠的血糖、尿素氮及肾质量/体质量比值均低于糖尿病组( $P < 0.05$ ), 且胰岛素水平较糖尿病组有所升高( $P < 0.05$ )。另外, 脂肪间充质干细胞组较糖尿病组的24 h尿蛋白和血肌酐水平下降, 但差异无显著性意义, 结果表明自体脂肪间充质干细胞移植能够在一定程度上改善和缓解1型糖尿病大鼠的肾功能紊乱。骨髓来源的间充质干细胞具有高度可塑性且来源广泛, 易于在体外扩增, 还可以诱导分化为多种组织细胞并易于被外源基因转染且稳定表达, 被认为是组织工程、细胞及基因治疗的理想靶细胞<sup>[29-36]</sup>。

实验通过腹腔注射链脲佐菌素方式建立糖尿病肾病大鼠模型, 并进行骨髓间充质干细胞移植治疗。蛋白尿是肾病的典型症状之一, 通过检测尿总蛋白水平可以较为直观的了解糖尿病肾病的治疗效果。实验结果显示, 治疗后1, 4, 8周干细胞移植组以及糖尿病肾病组的血糖及尿总蛋白水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后1周, 干细胞移植组血糖及尿总蛋白水平显著低于糖尿病肾病组( $P < 0.05$ ); 治疗后4, 8周, 糖尿病肾病组血糖及尿总蛋白水平稍高于干细胞移植组, 但差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 上述结果表明, 骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病肾病大鼠可以在短时间内达到降血糖以及降尿总蛋白的效果, 但长期治疗并无法保持较好的效果。分析出现这一结果的原因, 可能是因为糖尿病肾病的出现是受到血糖以及血压异常等长期作用的结果, 实验过程中对糖尿病肾病大鼠进行骨髓间充质干细胞移植治疗时, 动物已经处于失代偿阶段, 因此, 到达肾脏的干细胞数量较少<sup>[37-39]</sup>, 很难逆转现有的病理改变<sup>[40-43]</sup>。Kang等<sup>[44]</sup>将骨髓直接注射到NOD糖尿病小鼠体内, 治疗时机选择在糖尿病发病前, 可以获得理想的治疗效果, 显著降低小鼠的血糖水平, 但如果选择在糖尿

病发病之后进行移植治疗, 则无法改善小鼠的血糖水平。因此, 对糖尿病肾病进行骨髓间充质干细胞移植治疗, 需要掌握恰当的治疗时机, 以提高治疗效果, 改善预后。

综上所述, 利用骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病肾病大鼠可以在短时间内获得良好的治疗效果, 显著改善大鼠的血糖及尿总蛋白水平, 为临床治疗糖尿病并发症提供了新的策略和希望, 但长期治疗效果不佳, 值得在今后予以进一步分析研究。

**作者贡献:** 第一作者负责设计和实施, 第二、三作者负责实施及文章的修改。

**利益冲突:** 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

**伦理问题:** 实验过程中对动物的处置符合 2009 年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

**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:** 本刊实行双盲外审制度, 文章经国内小同行外审专家审核, 符合本刊发稿宗旨。

**作者声明:** 第一作者对于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] 周虹,高赞,田浩明,等.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.
- [2] 何晏清,杨萍.干细胞移植治疗糖尿病肾病:可能可行与应用[J].中国组织工程研究,2014,18(10):1635-1640.
- [3] 吕莎莎.骨髓间充质干细胞对糖尿病大鼠的肾脏保护作用及其相关机制研究[D].济南:山东大学,2014.
- [4] François S, Bensidhoum M, Mouiseddine M, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells*. 2006;24(4):1020-1029.
- [5] 张瑞,戴春.骨髓间充质干细胞对糖尿病肾病大鼠肾脏骨形态发生蛋白-7干预的研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(15):7059-7063.
- [6] 张翊.超声介导的微泡破坏促进MSCs归巢并修复糖尿病肾病的实验研究[D].重庆:第三军医大学,2013.
- [7] Lv SS, Liu G, Wang JP, et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting macrophage infiltration. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(2):275-282.
- [8] 王帅.骨髓间充质干细胞对1型糖尿病肾病大鼠足细胞病的治疗及机制研究[D].重庆:第三军医大学,2012.
- [9] 杨晓燕,潘兴华,阮光萍,等.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.
- [10] Minsoo Noh, Soo Hwan Lee. 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase Is Associated with the Troglitazone-Induced Promotion of Adipocyte Differentiation in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Biomolecules & therapeutics*. 2010;18(1):16-23.
- [11] 张红岩,任野平,刘识鉴,等.骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病肾病的研究进展[J].临床内科杂志, 2014,31(9):645-647.
- [12] 黄盛.不同微环境对骨髓间充质干细胞分化为产胰岛细胞的影响[D].西安:第四军医大学,2008.
- [13] Lu D, Chen B, Liang Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):26-36.
- [14] 齐文文,吕莎莎,柳刚,等.人脐带间充质干细胞共培养改善高糖诱导的足细胞凋亡[J].中华肾脏病杂志, 2014,30(12):933-938.
- [15] 赵红梅,胡祥,李芳,等.骨髓间充质干细胞在肾脏疾病中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复, 2010,14(23):4329-4332.
- [16] Vériter S, Aouassar N, Adnet PY, et al. The impact of hyperglycemia and the presence of encapsulated islets on oxygenation within a bioartificial pancreas in the presence of mesenchymal stem cells in a diabetic Wistar rat model. *Biomaterials*. 2011;32(26):5945-5956.
- [17] 许跃,顾志峰.间充质干细胞治疗1型糖尿病及其并发症的研究进展[J].交通医学,2011,25(3):220-223.
- [18] 张健,赵正言.间充质干细胞的免疫调节功能及抗炎作用在肾脏疾病中的应用进展[J].浙江大学学报:医学版, 2014,43(3):372-378.
- [19] Nishioka K, Fujimori Y, Hashimoto-Tamaoki T, et al. Immortalization of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells by removable simian virus 40T antigen gene: analysis of the ability to support expansion of cord blood hematopoietic progenitor cells. *Int J Oncol*. 2003;23(4):925-932.
- [20] 李典耕.干细胞通过分泌EGF减少高糖诱导的足细胞凋亡[D].太原:山西医科大学,2012.
- [21] 房艳.ADSCs移植治疗STZ诱导的SD大鼠1型糖尿病肾病的研究[D].沈阳:中国医科大学,2012.
- [22] 陶于洪,汪瑜,王亚妹,等.非肾脏来源的成体干细胞移植治疗肾脏疾病的进展[J].国际儿科学杂志, 2013,40(2):187-190.
- [23] Kuo YR, Wang CT, Cheng JT, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhanced

- diabetic wound healing through recruitment of tissue regeneration in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(4):872-880.
- [24] 张健,赵正言.间充质干细胞的免疫调节功能及抗炎作用在肾脏疾病中的应用进展[J].浙江大学学报:医学版, 2014,43(3):372-378.
- [25] Bobis-Wozowicz S, Miekus K, Wybieralska E, et al. Genetically modified adipose tissue-derived mesenchymal stem cells overexpressing CXCR4 display increased motility, invasiveness, and homing to bone marrow of NOD/SCID mice. *Exp Hematol.* 2011; 39(6):686-696.
- [26] 彭伟,刘郑荣.骨髓间充质干细胞在IgA肾病大鼠肾脏中的定位与分布[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(23): 4189-4193.
- [27] 盖维,戴春,吕昌云.骨髓间充质干细胞对糖尿病肾病大鼠足细胞相关分子nephrin表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(7):600-602.
- [28] 闵小春,伍婷婷,杞少华,等.自体脂肪间充质干细胞移植对糖尿病大鼠肾功能的改善作用[J].实用医学杂志,2015, 31(13):2115-2118.
- [29] 房艳,柏树令,田晓红,等.脂肪干细胞对糖尿病肾病大鼠氧化应激反应的抑制作用[J].解剖学杂志, 2013,36(5): 896-900.
- [30] 张磊,陈正,谢斯盛,等.自身骨髓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.
- [31] 杨焕丹,董晨,关凤军,等.骨髓间充质干细胞移植对嘌呤霉素氨基核苷肾病大鼠足细胞修复作用的研究[J].中国当代儿科杂志,2010,12(6):483-487.
- [32] 孟昊,李薇,王珍祥,等.Osteopontin调控骨髓间充质干细胞(MSCs)对促进糖尿病足创面愈合的作用[J].现代生物医学进展,2013,13(12):2215-2220.
- [33] 章涛,刘艳枚,张潜,等.血管内皮生长因子基因修饰骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠糖尿病后肢缺血[J].解剖学杂志, 2013,36(5):901-905.
- [34] 哈小琴,邓芝云,董菊子,等.肝细胞生长因子基因修饰的骨髓间充质干细胞对糖尿病大鼠下肢缺血肌肉损害的保护作用[J].解放军医药杂志,2013,25(10):22-25.
- [35] 辛宁,赵志刚,袁慧娟,等.Pdx-1真核表达载体构建及其在大鼠骨髓间充质干细胞中的表达[J].中国实用医刊, 2010, 37(10):1-4,7.
- [36] 高峰,周汉新,李莉莎,等.PDX1和BTC共表达的骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠糖尿病的实验研究[J].广东医学, 2009,30(6):866-869.
- [37] Jeong JO, Han JW, Kim JM, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy. *Circ Res.* 2011;108(11):1340-1347.
- [38] 彭伟,黄演强,刘郑荣,等.骨髓间充质干细胞对IgA肾病大鼠TGF- $\beta$ 1和MCP-1的影响[J].实用医学杂志, 2013, 29(20): 3292-3294.
- [39] 白彝华,王家平,王剑松,等.不同输注途径移植骨髓间充质干细胞对阿霉素肾病大鼠疗效初探[J].天津医药, 2013, 41(12):1180-1183.
- [40] 董海芸.骨髓间充质干细胞移植在肾脏疾病防治中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复, 2007,11(50): 10146-10149.
- [41] Lu D, Chen B, Liang Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):26-36.
- [42] 符彦基,王共先,黄煜华,等.骨髓间充质干细胞与肾病治疗[J].江西医药,2008,43(6):607-610.
- [43] 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.
- [44] Kang EM, Zickler PP, Burns S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation prevents diabetes in NOD mice but does not contribute to significant islet cell regeneration once disease is established. *Exp Hematol.* 2005;33(6):699-705.