

基于动物实验系统评价干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤的可行性

尚志忠^{1,2}, 姜彦彪^{1,2}, 姚 蓝^{1,2}, 王安安^{1,2}, 王红霞^{1,2}, 田圆新^{1,2}, 刘登瑞³, 马 彬^{1,4} (1兰州大学循证医学中心, 兰州大学基础医学院, 甘肃省兰州市 730000; 2兰州大学第二临床医学院, 甘肃省兰州市 730000; 3兰州大学第一医院小儿外科, 甘肃省兰州市 730000; 4甘肃省循证医学与临床转化重点实验室, 甘肃省兰州市 730000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2078

ORCID: 0000-0002-3496-097X(尚志忠)

文章快速阅读:

文章特点—

(1)采用系统评价方法, 对干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤的动物实验进行严格评估;

(2)综合国内外已发表的干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤的动物实验, 探究干细胞疗法对肾脏缺血再灌注损伤的疗效;

(3)该研究结果可为今后的动物实验和临床研究提供参考。

检索数据库: PubMed、Web of science、Embase、CNKI、VIP、WanFang Data

↓

检索结果: 纳入 17 篇动物实验, 其中 1 篇中文, 16 篇英文

↓

(1)主要结局指标: 血清肌酐水平、血尿素氮水平, 肾组织病理学改变;
(2)次要结局指标: 白细胞介素、白细胞分化抗原的表达, 免疫细胞的表达与浸润。

↓

系统评价结果: 相较于安慰剂组, 干细胞治疗组动物的肾功能(血清肌酐和血尿素氮水平)均有改善, 机体的免疫状况及肾脏的组织损伤也有所好转。

↓

结论:

(1)干细胞治疗能改善缺血再灌注损伤动物肾功能、组织损伤及机体的免疫状况;
(2)但由于纳入研究存在实验设计、证据质量等方面的问题, 尚不能确定干细胞的确切疗效以及是否能够或有必要开展进一步临床研究。

尚志忠, 男, 1998 年生, 河南省叶县人, 汉族, 兰州大学本科在读, 主要从事系统评价/Meta 分析方法学方面的研究。

通讯作者: 刘登瑞, 副主任医师, 兰州大学第一医院小儿外科, 甘肃省兰州市 730000

文献标识码:A
投稿日期: 2019-10-09
送审日期: 2019-10-10
采用日期: 2019-11-15
在线日期: 2020-03-16



文题释义:

干细胞: 是一类具有自我复制能力的多潜能细胞, 可来源于骨髓、脐带、脂肪组织等; 在一定条件下, 它可以分化成多种功能细胞。根据干细胞所处的发育阶段分为胚胎干细胞和成体干细胞。根据干细胞的发育潜能分为 3 类: 全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞。

系统评价: 运用减少偏倚的策略, 严格评价和综合针对某一具体问题的所有相关研究。Meta 分析可能但不一定是这个过程的一部分。系统评价制作过程严谨、科学, 具有良好的重复性, 可为某一领域和专业提供大量新信息和新知识, 在循证医学证据分级体系中被认为是临床研究证据中最高级别的证据。

摘要

背景: 随着干细胞研究的不断深入和对肾脏缺血再灌注损伤机制的逐渐明晰, 干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤已在动物实验中广泛开展并取得了较大进展。因此, 有必要开展系统评价以探究干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤的具体疗效。

目的: 基于动物实验系统评估干细胞对缺血再灌注损伤肾功能、结构和机体免疫功能的影响及其向临床转化的可行性。

方法: 计算机检索 PubMed、Web of science、Embase、CNKI、维普和万方数据库, 检索时间截止 2019 年 5 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料, 采用 SYRCL 动物实验偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量, 并根据 CERQual 工具对证据质量进行评估。

结果与结论: 最终纳入 17 篇动物实验, 但各研究间存在较大的临床异质性, 故进行定性描述。相比于安慰剂组, 干细胞治疗组动物的肾功能(血清肌酐和血尿素氮水平)均有改善, 机体的免疫状况及肾脏的组织损伤也有所好转, 但 6 个结局指标的证据质量均为“低”, 同时纳入研究存在一定的偏倚风险。由于纳入研究存在实验设计、证据质量等方面的问题, 尚不能确定干细胞的确切疗效以及是否能够或有必要开展进一步临床研究。因此, 在开展临床试验之前, 有必要进行高质量的临床前研究进一步评估干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤的疗效及向临床转化的可行性, 以降低其向临床转化时的风险。

关键词:

干细胞; 万能细胞; 肾脏; 缺血再灌注损伤; 动物实验; 系统评价; 疗效; 临床转化

中图分类号: R459.9; R394.2; R318

基金资助:

国家自然科学基金(81873184), 项目负责人: 马彬; 兰州大学中央高校基本科研项目(lzujbky-2018-98), 项目负责人: 马彬

Shang Zhizhong, Evidence-Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; the Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Liu Dengrui, Associate chief physician, Department of Pediatric Surgery, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Feasibility of stem cell therapy for renal ischemia/reperfusion injury: a systematic review based on animal experiments

Shang Zhizhong^{1,2}, Jiang Yanbiao^{1,2}, Yao Lan^{1,2}, Wang Anan^{1,2}, Wang Hongxia^{1,2}, Tian Yuanxin^{1,2}, Liu Dengrui³, Ma Bin^{1,4} (¹Evidence-Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²the Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ³Department of Pediatric Surgery, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ⁴Key Laboratory of Evidence-Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: With the in-depth investigation of stem cells and better understanding of kidney ischemia/reperfusion injury, stem cell therapy for renal ischemia/reperfusion injury in animal experiments have been developed extensively, and have achieved certain advance. Therefore, it is necessary to conduct a systematic evaluation to explore the specific efficacy of stem cell therapy for renal ischemia/reperfusion injury.

OBJECTIVE: To systematically evaluate the effects of stem cells on the function and structure of the kidney and the immune function of the body and the feasibility of transformation into clinical practice based on the animal experiments.

METHODS: Databases of PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, VIP and WanFang were searched by computer, and the search time was limited before May 2019. The literature was screened independently by two researchers, and the data were extracted. SYRCL animal experiment bias risk assessment tool was used to evaluate the methodological quality of the study, and the evidence quality was evaluated using CERQual tool.

RESULTS AND CONCLUSION: Finally, 17 animal experiments were included, but there was great clinical heterogeneity among the studies. Therefore, we performed a qualitative description. Compared with the placebo group, the renal function (serum creatinine and blood urea nitrogen level), immune status and renal tissue injury in the stem cell therapy group were improved. But the evidence quality of the six outcome indexes was "low", and there was a certain risk of bias in the study. The exact efficacy of stem cells and the need for further clinical research cannot be determined due to the problems in experimental design and quality of evidence. Therefore, prior to the inception of clinical trial, high-quality pre-clinical study is necessary to further evaluate the effect of stem cells on renal ischemia/reperfusion injury and the feasibility of clinical transformation to reduce the risk of clinical transformation.

Key words: stem cells; universal cells; kidney; ischemia/reperfusion injury; animal experiment; systematic review; efficacy; clinical transformation

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81873184 (to MB); the Fundamental Research Fund for the Central Universities in Lanzhou University, No. lzujbky-2018-98 (to MB)

0 引言 Introduction

缺血再灌注损伤是导致急性肾损伤的主要原因之一，与缺血再灌注过程中产生的活性氧对组织细胞的氧化损伤有关^[1-2]。目前临床上多使用依库珠单抗、酮咯酸等药物减轻缺血再灌注损伤，但这些药物的具体作用机制和确切疗效仍不能确定^[3-4]。

干细胞是一类具有自我更新能力和多谱系分化能力的细胞，可源于骨髓、脐带、脂肪组织等，通过免疫调节、抗炎和组织修复起到治疗作用^[5]。多个动物实验结果显示，干细胞移植能显著改善肾小管变性坏死、管型形成和炎性细胞浸润，同时降低血清肌酐和血尿素氮水平^[6]。虽然，目前干细胞疗法在动物实验方面取得了较大的进展，但仍有一些问题未得到解决，如移植干细胞存活率低、靶向能力有限、移植效能低等^[7]。此外，对干细胞疗法亦存在一定的争议，如部分研究显示干细胞移植不能改善缺血再灌注损伤动物肾小管上皮细胞的再生^[8-9]，不能提高肾脏缺血再灌注损伤动物的存活率^[8-10]。

因此，该研究采用系统评价的方法，就国内外已发表的干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤的动物实验进行总结，以探究干细胞对缺血再灌注损伤肾脏功能和结构、机体免疫功能的影响，及其向临床转化的可行性，以降低其临床前结果向临床转化时的风险。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 疾病及动物种属 纳入所有肾脏缺血再灌注损伤的动物模型，不限制动物物种与种属，对于动物建模方式亦不限制。

1.1.2 干预措施和对照措施 干细胞 vs. 阴性对照(细胞培养液、磷酸缓冲盐溶液、假手术)、干细胞 vs. 阳性对照(促红细胞生成素)。不限制干细胞的种类、来源以及移植的位置。

1.1.3 结局指标 ①主要结局指标：血清肌酐水平、血尿素氮水平、肾组织病理学改变；②次要结局指标：白细胞介素、白细胞分化抗原的表达，免疫细胞的表达与浸润。

1.1.4 研究类型 纳入随机对照实验，不限制是否实施隐蔽分组或盲法。

1.2 文献检索来源 计算机检索PubMed、Web of science、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国学术期刊数据库(万方)、中国科技期刊数据库(VIP)，检索时间截止2019年5月。中文检索词及检索式：(干细胞 OR 万能细胞) AND 肾 AND 缺血再灌注损伤；英文检索词及检索式：(stem cell OR dry cell OR derived stem cell) AND (renal OR kidney OR nephridium) AND (ischemia-reperfusion injury OR ischemia reperfusion injury OR

ischemia-reperfusion OR reperfusion injury OR ischemia reperfusion)。

1.3 文献筛选和资料提取 由2名培训合格的研究员(尚志忠、姚蓝)严格按照纳入/排除标准, 独立筛选文献和提取资料, 并交叉核对, 如遇分歧则由第三方(马彬)裁决。按照事先制定的全文数据提取表提取信息, 包括: ①纳入研究的基本特征: 实验动物的种属及模型种类、干细胞来源、样本量、干预方式等; ②纳入研究的主要结局指标: 血清肌酐水平、血尿素氮水平以及肾组织病理学改变; 次要结局指标: 白细胞介素、白细胞分化抗原的表达以及免疫细胞的表达与浸润。

1.4 偏倚风险评估 由2名培训合格的研究员(王红霞、王安安)基于 SYRACLE 动物实验偏倚风险评估工具 (SYRACLE's risk of bias tool for animal studies)^[11], 从“选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚”6个方面共10个条目独立评价纳入研究的内在偏倚风险, 并交叉核对, 不同意见通过协商或由第三方(马彬)裁决。评估结果以“是”“否”和“不确定”表示, 分别代表“低、高和不确定”的偏倚风险。

1.5 证据质量评估 动物实验系统评价的结果是否可以向临床转化, 与其证据质量的高低密切相关。采用由 Cochrane 协作网支持开发的定性系统评价证据分级评估工具——CERQual 工具 (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research) 评估该系统评价的证据质量^[12-13], 包括以下4个方面: ①方法学局限性; ②相关性; ③结果一致性; ④数据充分性。首先, 单独对以上4个部分进行评价, 然后综合各部分的评价结果给出证据等级——高、中、低、极低^[13]。

1.6 统计学分析 若纳入动物实验间无临床和方法学异质性时, 则采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析; 反之, 采用定性描述的方法对证据进行综合分析。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果 初检共获得相关文献 1 199 篇, 其中中文 268 篇, 英文 931 篇, 排除重复、不符合纳入标准的文献, 最终纳入 17 篇动物实验^[14-30], 包括 1 篇中文^[30]、16 篇英文^[14-29]。文献筛选结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本信息 纳入研究的基本信息见图 2。共纳入 17 个随机对照实验^[14-30], 动物种属以鼠为主, 动物年龄多在 8 周龄以上, 动物数量介于 14-90 之间^[22-23, 27]; 干细胞干预剂量介于 1.0×10^6 - 5.0×10^6 之间^[14-15, 18]。绝大多数实验动物的造模方法为夹闭肾血管后松开造成再灌注损伤^[14-22, 24-25, 27-30]。

纳入研究中干细胞的种类和来源差异较大: 包括源于 Wistar 雄性大鼠的内皮祖细胞^[22, 25, 27], 源于人或犬脐带的脐带间充质干细胞^[19, 23, 26], 源于 SD 雄性大鼠^[14, 18, 29-30]、Wistar 雄性大鼠^[16]、人脂肪组织的脂肪间充质干细胞^[24], 源于 SD 雄性大鼠、Wistar 雄性大鼠骨髓的骨髓干细胞^[17, 21], 源于人羊水的间充质干细胞^[15], 源于女性月经血的子宫内膜干细胞^[20], 源于转基因 Lewis 鼠的胎膜间充质干细胞等^[28]。

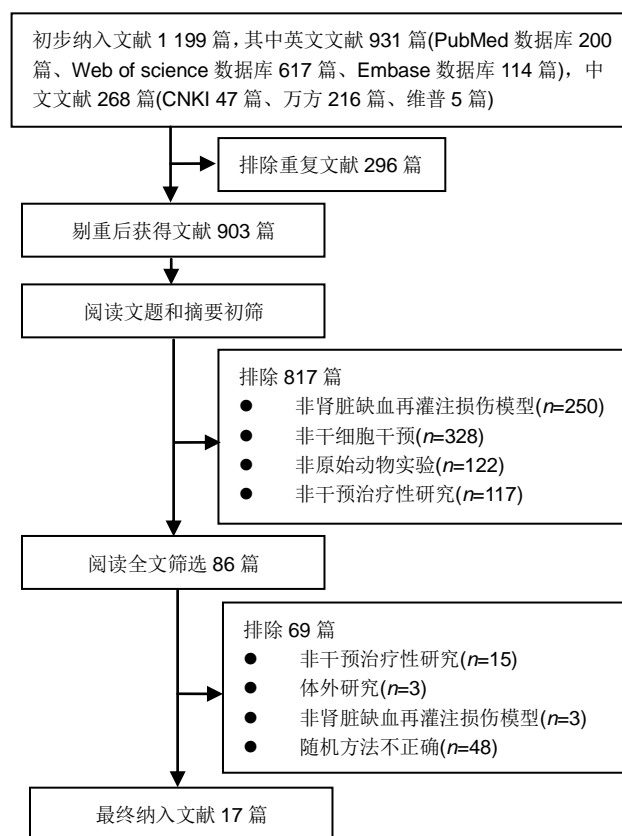


图 1 文献筛选结果
Figure 1 Literature screening results

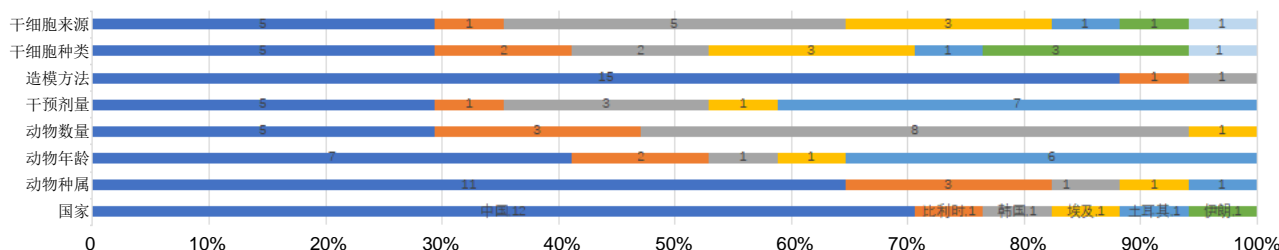


图 2 纳入研究的基本信息
Figure 2 Basic information of the included studies

2.3 偏倚风险评估结果 纳入研究的偏倚风险评估结果见图3。在纳入的17个随机对照实验中,仅1个研究报告了具体随机分组方法^[30],11个研究的基线特征均衡^[14-16, 18-23, 25-26],17个研究均未报告是否实施隐蔽分组。此外,所有研究均未报告结果评价过程中选择动物的方法;8个研究对实验动物进行随机化安置^[15-16, 18, 21-23, 25-26];仅1个研究对动物饲养者和研究者施盲^[18]。此外,4个研究存在与实验设计相关的偏倚风险^[14, 24-25, 28]。

2.4 统计结果

2.4.1 结果概述 纳入的17个研究中,均报告了血清肌酐水平和肾组织病理学改变;13个研究报告了血尿素氮水平^[14, 17, 19-23, 25-30];6个研究报告了白细胞介素的表达水平^[14, 18-20, 26, 28],5个研究报告了免疫细胞的浸润情况^[15, 18, 20, 28-29];2个研究报告了白细胞分化抗原的表达水平^[15, 25]。此外,虽然绝大部分研究报告了血清肌酐和血尿素氮的水平,但其测定时点均存在差异,包括建模后3 d^[18-19, 21-22, 25, 28-29],14 d^[14, 24],28 d等^[30];且各组干细胞种类、来源、治疗剂量和治疗持续时间亦存在较大差异。因此,导致无法对不同研究间的数据进行Meta分析。

2.4.2 血清肌酐水平、血尿素氮水平和肾组织病理学改变 17个研究报告了血清肌酐水平^[14-30],结果显示:相比于安慰剂组,干细胞治疗组的血清肌酐水平均有不同程度地降低($P < 0.05$ ^[15, 17, 19-20, 22-28, 30], $P < 0.01$ ^[16, 29], $P < 0.001$ ^[14, 18-21]);13个研究报告了血尿素氮水平^[14, 17, 19-23, 25-30],结果显示:相比于安慰剂组,干细胞治疗组的血尿素氮水平均有不同程度地降低($P < 0.05$ ^[17, 19-20, 22-23, 25-28, 30], $P < 0.01$ ^[29], $P < 0.001$ ^[14, 21]);17个研究报告了肾组织病理学改变^[14-30],结果显示:相比于安慰剂组,干细胞治疗组的肾组织病理学改变包括肾小管坏死和扩张、肾小管上皮细胞脱落或变性、管型形成、刷状缘丢失等均有减轻(组织病理学评分: $P < 0.05$ ^[14-15, 20, 24-25, 27, 29-30], $P < 0.001$ ^[18, 21, 28],还有定性报告结果^[16-17, 19, 22-23, 26])。

2.4.3 白细胞介素、白细胞分化抗原表达和免疫细胞的表达与浸润 6个研究报告了白细胞介素表达情况^[14, 18-20, 26, 28],其中2个研究的结果均显示干细胞治疗组中抗炎因子白细胞介素10的表达水平高于安慰剂组^[14, 26],差异有显著性意义($P < 0.05$);4个研究报告了促炎因子的表达水平^[18-20, 28],结

果显示干细胞治疗组白细胞介素6和白细胞介素1 β 的表达水平均低于安慰剂组^[18-20, 28],差异有显著性意义($P < 0.05$)。

2个研究报告了白细胞分化抗原表达情况^[15, 25],结果显示干细胞组CD31和CD34的表达水平高于安慰剂组^[25],差异有显著性意义($P < 0.05$);干细胞组和安慰剂组CD204和CD206的表达水平差异无显著性意义($P > 0.1$)^[15]。

5个研究报告了免疫细胞的表达与浸润情况^[15, 18, 20, 28-29],结果显示,安慰剂组巨噬细胞的浸润高于干细胞治疗组($P < 0.001$ ^[15, 18, 28],还有研究为定性报告结果^[29]);安慰剂组在淋巴细胞、中性粒细胞和T淋巴细胞浸润方面亦高于干细胞治疗组($P < 0.01$ ^[18], $P < 0.001$ ^[28],还有研究为定性报告结果^[29])。

2.5 证据质量评估结果 6个结局指标中,证据质量均为“低”。证据质量降级的原因包括原始研究的内在真实性不足,数据的不可合并性及不可转化性,见表1。

3 讨论 Discussion

3.1 证据概要 该研究对符合纳入标准的17个动物实验进行系统评价。但由于纳入研究在实验设计、干细胞的来源、种类、治疗剂量和治疗持续时间以及结局指标的测量时点等方面存在较大的异质性,使得纳入研究间的数据不能进行定量合并分析,仅进行定性描述^[31-32]。虽然绝大部分纳入研究显示:干细胞疗法可不同程度地降低肾脏缺血再灌注损伤动物模型的血清肌酐和血尿素氮水平,改善肾脏组织的病理损伤,但不同研究之间的数据测量时间、测量方法与标准存在较大差异,导致各研究间的数据无法进行定量合并分析,在一定程度上降低了其论证强度。另外,虽然研究纳入多种肾脏缺血再灌注损伤动物模型,但均无法完全代替肾脏缺血再灌注损伤患者以及展现其临床特征,因此目前动物实验的结果测量与真实临床患者之间的结果必然存在差异。此外,由于大部分纳入研究未报告具体随机方法^[14-29],未实施隐蔽分组^[14-30],未对饲养者/研究者^[14-17, 19-30]、结果评估者实施盲法^[14, 16-21, 24, 30],导致实验过程可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚等多种偏倚,也会在很大程度上影响结局指标的准确性和真实性。因此,目前尚不能确定干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤动物的确切疗效。

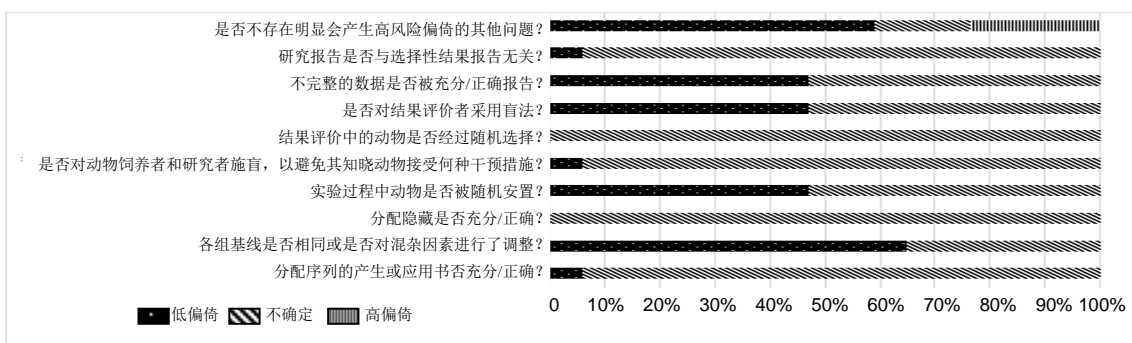


图3 纳入研究的偏倚风险评估结果
Figure 3 Bias risk assessment results of the included studies

表 1 证据质量评估结果

Table 1 Results of evidence quality assessment

结局指标	报告该结局的研究	方面 1: 方法学限制	方面 2: 相关性	方面 3: 结果一致性	方面 4: 数据充分性	CERQual 总体评价
血清肌酐水平	17 个研究 ^[14-30]	主要包括以下偏倚: 选择偏倚 ^[17, 24, 27-29] ; 实施偏倚 ^[14, 17, 19-20, 24, 27-30] ; 测量偏倚 ^[14, 16-21, 24, 30] ; 失访偏倚 ^[14, 16-19, 24-26, 28-29]	向临床试验的转化主要受限于模型种类、干细胞种类、干预剂量及治疗时间	全部研究均报告干细胞治疗组血清肌酐水平低于安慰剂组	全部研究均定量描述, 但各组干细胞的种类、来源、治疗剂量和数据的测量时间点不一致, 无法进行合并分析	低
血尿素氮水平	13 个研究 ^[14, 17, 19-23, 25-30]	主要包括以下偏倚: 选择偏倚 ^[17, 27-29] ; 实施偏倚 ^[10, 13, 15-16, 23-26] ; 测量偏倚 ^[14, 17, 19-21, 30] ; 失访偏倚 ^[14, 17, 19, 25-26, 28-29]	向临床试验的转化主要受限于模型种类、干细胞种类、干预剂量及治疗时间	13 个研究中 ^[14, 17, 19-23, 25-30] , 全部报告干细胞治疗组的血尿素氮水平低于安慰剂组	全部研究均进行定量描述, 但各组干细胞的种类、来源、治疗剂量和数据的测量时点不一致, 不能合并分析	低
肾组织病理学改变	17 个研究 ^[14-30]	主要包括以下偏倚: 选择偏倚 ^[17, 24, 27-29] ; 实施偏倚 ^[14, 17, 19-20, 24, 27-30] ; 测量偏倚 ^[14, 16-21, 24, 30] ; 失访偏倚 ^[14, 16-19, 24-26, 28-29]	向临床试验的转化主要受限于模型种类、干细胞种类、干预剂量及治疗时间	全部研究均报告干细胞治疗组的肾组织损伤相较于安慰剂组减轻	全部研究均为定性描述结果	低
白细胞介素的表达	6 个研究 ^[14, 18-20, 26, 28]	主要包括以下偏倚: 选择偏倚 ^[28] , 实施偏倚 ^[14, 19-20, 28] , 测量偏倚 ^[14, 18-20] , 失访偏倚 ^[14, 18-19, 26, 28]	向临床试验的转化主要受限于模型种类、干细胞种类、干预剂量及治疗时间	研究报告干细胞组白细胞介素 10 的表达水平高于安慰剂组 ^[14, 26] ; 干细胞组白细胞介素 1β 和白细胞介素 6 的表达水平低于安慰剂 ^[18-20, 28]	全部研究进行定量描述, 但各组干细胞的种类、来源、治疗剂量和数据的测量时间点不一致, 不能进行合并分析	低
白细胞分化抗原的表达	2 个研究 ^[15, 25]	主要包括失访偏倚 ^[15, 25]	向临床试验的转化主要受限于模型种类、干细胞种类、干预剂量及治疗时间	研究报告 CD204 和 CD206 表达无组间差别 ^[15] ; 干细胞组 CD31 和 CD34 表达高于安慰剂组 ^[25]	全部研究进行定量描述, 但各个研究的 CD 分子不同	低
免疫细胞表达与浸润	5 个研究 ^[15, 18, 20, 28-29]	主要包括以下偏倚: 选择偏倚 ^[28-29] , 实施偏倚 ^[16, 24-25] , 测量偏倚 ^[18, 20] , 失访偏倚 ^[18, 28-29]	向临床试验的转化主要受限于模型种类、干细胞种类、干预剂量及治疗时间	研究报告安慰剂组巨噬细胞浸润高于干细胞组 ^[15, 18, 28-29] ; 安慰剂组中性粒细胞和 T 细胞浸润高于干细胞组 ^[20, 28-29]	文献 ^[15, 20, 28] 进行定量描述, 文献 ^[18, 29] 进行定性描述	低

基于CERQual的评价结果显示, 6个结局指标的证据质量均为“低”, 证据质量的低下严重降低了实验结果的可靠性和动物实验向临床转化的可能性。此外, 限于目前开展的动物实验在实验设计方法、结果测量统计和证据质量等方面的局限性, 需要非常慎重地解释各个研究的结果是否是真实结果的可靠反映。因此, 基于该研究纳入的动物实验结果, 尚无法得到可靠的证据以确定是否有必要开展进一步的临床试验。

3.2 研究间异质性来源及其影响 动物实验系统评价中, 使用Meta分析方法对数据进行合成的前提是所纳入的实验在干预措施、模型种类、建模方法和结局指标的测量等方面应具有较好的同质性^[33]。但该研究纳入的17个实验在动物种属、年龄以及干细胞的种类、来源和治疗剂量方面存在较大差异; 此外, 测量节点从建模后 18 h-22周不等^[16, 26]; 结局指标的判效标准差异较大, 就肾组织病理学评分而言, 文献^[26, 29]为0-3分, 文献^[22, 24-25, 30]为0-4分, 文献^[15, 20, 28]为0-5分, 文献^[21]为0-14分, 而文献^[14, 16-19, 23, 27]未报告评分标准。因此, 导致该研究无法采取定量合并分析的方法对结局指标进行

Meta分析, 以得到更为可靠的结论。

3.3 内在真实性 纳入的17个研究中, 94%(16/17)的研究中随机分组方法不清楚, 所有研究均未报告是否实施隐蔽分组, 仅65%(11/17)的研究基线特征均衡, 因此, 存在选择性偏倚的可能性较高。相比较于临床试验, 大部分动物实验的样本量相对较小, 一些重要的基线特征差异就有可能出现^[34-35]。因此, 今后的实验除需严格实施随机分组和隐蔽分组外, 对重要基线特征的平衡也是降低动物实验中选择性偏倚的重要手段之一。纳入的17个研究中, 仅6%(1/17)的研究报告了对动物饲养者/研究者实施盲法, 47%(8/17)的研究报告了对结果评价者实施盲法。在动物实验中尽管不需要对动物施盲, 但大多数研究中研究者又是动物饲养者, 因此有必要在干预措施实施及结果测量阶段施盲, 以减少实验过程中的实施偏倚和测量偏倚, 增加实验结果的真实性^[36-37]。另外, 59%(10/17)的研究未充分或正确报告不完整数据, 导致失访偏倚的可能性较高, 今后的动物实验需更加重视对缺失数据的报告及估算以降低失访偏倚^[38]。此外, 仅6%(1/17)的实验有研究计划书, 导致无法判断当前实验是否按照研究计划实施, 是否

存在选择性报告偏倚。因此,建议今后有必要借鉴由WHO领导建立的全球临床试验注册制度^[39],在行业协会、国家等层面,鼓励动物实验注册,以提高动物实验研究全过程的透明化。

3.4 外部真实性 将动物实验向临床试验转化时应着重考虑以下几个方面的外部真实性:①缺血再灌注损伤动物模型并不能完全替代临床患者,不能真实模拟患者的全部特征;②各个研究的动物种属及干细胞的来源、种类均有不同,难以得出一致的可靠结论^[40];③在人类缺血再灌注损伤病程中,患者的病史、内在或外在身体条件可能会影响干细胞的疗效,而动物实验难以同时模拟人类多种身体条件;④动物缺血再灌注模型中干细胞疗法是否有效,仅能通过实验室指标(如血清肌酐水平)进行判断,而临床疾病的部分结果(如个人的主观体验)无法通过客观结局指标反映。由于上述外部真实性的限制,导致难以有足够的证据支持该研究纳入的动物实验结果和结论能够进一步开展临床试验。

3.5 结论 干细胞疗法可改善绝大多数肾脏缺血再灌注损伤动物的症状及促进其功能的恢复,但由于纳入的研究在实验设计、结果测量、证据质量等方面存在较多问题,导致干细胞的确切疗效尚不能确定,且无法得到可靠的证据支持是否有必要进一步开展临床研究。因此,今后的动物实验应更加科学合理的设计实验方案,以降低偏倚风险和提高证据质量,进一步评估干细胞治疗肾脏缺血再灌注损伤的疗效及其向临床转化的可行性,以降低其临床前结果向临床转化时的风险。

致谢:感谢每一位作者的参与,全体作者为论文完成付出了努力。

作者贡献:研究设计、成文为第一作者和通讯作者;资料收集为全体作者。

经费支持:该文章接受了“国家自然科学基金(81873184)”“兰州大学中央高校基本科研基金项目(lzujbky-2018-98)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南:该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重:文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审:文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明:文章统计学方法已经通过兰州大学基础医学院生物统计学专家审核。

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。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] WEIGHT SC, BELL PR, NICHOLSON ML. Renal ischaemia--reperfusion injury. *Br J Surg*. 1996;83(2): 162-170.
- [2] ERPICUM P, ROWART P, POMA L, et al. Administration of mesenchymal stromal cells before renal ischemia/reperfusion attenuates kidney injury and may modulate renal lipid metabolism in rats. *Sci Rep*. 2017;7(1):8687.
- [3] KIL HK, KIM JY, CHOI YD, et al. Effect of Combined Treatment of Ketorolac and Remote Ischemic Preconditioning on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Partial Nephrectomy: Pilot Study. *J Clin Med*.2018;7(12): E470.
- [4] KAABAK M, BABENKO N, ZOKOYEV A, et al. Eculizumab for Prevention and Treatment of Kidney Graft Reperfusion Injury, Preliminary Results of RCT. *Transplantation*.2014;98: 257-258.
- [5] REINDERS ME, RABELINK TJ. Adipose tissue-derived stem cells: can impure cell preparations give pure results. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3805-3807.
- [6] 胡红林,邹丛,习小庆,等.骨髓间充质干细胞治疗肾缺血再灌注损伤的免疫调节机制[J].*中国组织工程研究*, 2014, 18(37): 5977-5982.
- [7] HU C, ZHAO L, WU D, et al. Modulating autophagy in mesenchymal stem cells effectively protects against hypoxia- or ischemia-induced injury. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1): 120.
- [8] BURST VR, GILLIS M, PÜTSCH F, et al. Poor cell survival limits the beneficial impact of mesenchymal stem cell transplantation on acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2010;114(3):e107-116.
- [9] BUSSOLATI B, HAUSER PV, CARVALHOSA R, et al. Contribution of stem cells to kidney repair. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2009;4(1):2-8.
- [10] GHEISARI Y, AZADMANESH K, AHMADBEIGI N, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells to overexpress CXCR4 and CXCR7 does not improve the homing and therapeutic potentials of these cells in experimental acute kidney injury. *Stem Cells Dev*. 2012; 21(16):2969-2980.
- [11] HOOIJMANS CR, ROVERS MM, DE VRIES RB, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:43.
- [12] GUYATT G, OXMAN AD, AKL EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
- [13] LEWIN S, GLENTON C, MUNTKE-KAAS H, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001895.
- [14] 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.

- [15] MONTEIRO CARVALHO MORI DA CUNHA MG, ZIA S, OLIVEIRA ARCOLINO F, et al. Amniotic Fluid Derived Stem Cells with a Renal Progenitor Phenotype Inhibit Interstitial Fibrosis in Renal Ischemia and Reperfusion Injury in Rats. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136145.
- [16] WANG YL, LI G, ZOU XF, et al. Effect of autologous adipose-derived stem cells in renal cold ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2013;45(9):3198-3202.
- [17] WANG LJ, YAN CP, CHEN D, et al. Efficacy Evaluation and Tracking of Bone Marrow Stromal Stem Cells in a Rat Model of Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9105768.
- [18] FENG Z, TING J, ALFONSO Z, et al. Fresh and cryopreserved, uncultured adipose tissue-derived stem and regenerative cells ameliorate ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3874-3884.
- [19] CHEN Y, QIAN H, ZHU W, et al. Hepatocyte growth factor modification promotes the amelioration effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on rat acute kidney injury. *Stem Cells Dev*. 2011;20(1):103-113.
- [20] SUN P, LIU J, LI W, et al. Human endometrial regenerative cells attenuate renal ischemia reperfusion injury in mice. *J Transl Med*. 2016;14:28.
- [21] HAVAKHAH S, SANKIAN M, KAZEMZADEH GH, et al. In vivo effects of allogeneic mesenchymal stem cells in a rat model of acute ischemic kidney injury. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(8):824-831.
- [22] LIU H, WU R, JIA RP, et al. Ischemic preconditioning increases endothelial progenitor cell number to attenuate partial nephrectomy-induced ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*. 2013;8(1):e55389.
- [23] LEE SJ, RYU MO, SEO MS, et al. Mesenchymal Stem Cells Contribute to Improvement of Renal Function in a Canine Kidney Injury Model. *In Vivo*. 2017;31(6):1115-1124.
- [24] SHEASHAA H, LOTFY A, ELHUSSEINI F, et al. Protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells against acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in Sprague-Dawley rats. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1573-1580.
- [25] XUE J, QIN Z, LI X, et al. Protective Effects of Ischemic Preconditioning-Mediated Homing of Endothelial Progenitor Cells on Renal Acute Ischemia and Reperfusion Injury in Male Rats. *Ann Transplant*. 2017;22:66-74.
- [26] DU T, CHENG J, ZHONG L, et al. The alleviation of acute and chronic kidney injury by human Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells triggered by ischemia-reperfusion injury via an endocrine mechanism. *Cytotherapy*. 2012;14(10):1215-1227.
- [27] CHEN B, BO CJ, JIA RP, et al. The renoprotective effect of bone marrow-derived endothelial progenitor cell transplantation on acute ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc*. 2013;45(5):2034-2039.
- [28] TSUDA H, YAMAHARA K, OTANI K, et al. Transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Cell Transplant*. 2014;23(7):889-899.
- [29] ALTUN B, YILMAZ R, AKI T, et al. Use of mesenchymal stem cells and darbepoetin improve ischemia-induced acute kidney injury outcomes. *Am J Nephrol*. 2012;35(6):531-539.
- [30] 刘荣福,高加胜,付国.可分化为肾小管上皮细胞的脂肪间充质干细胞对大鼠急性肾损伤的修复作用研究[J].中华泌尿外科杂志, 2014,35(10): 778-781.
- [31] TONG A, PALMER S, CRAIG JC, et al. A guide to reading and using systematic reviews of qualitative research. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):897-903.
- [32] EDWARDS J, KAIMAL G. Using meta-synthesis to support application of qualitative methods findings in practice: A discussion of meta-ethnography, narrative synthesis, and critical interpretive synthesis. *The Arts in Psychotherapy*. 2016; 51: 30-35.
- [33] IOANNIDIS JP, PATSOPOULOS NA, ROTHSTEIN HR. Reasons or excuses for avoiding meta-analysis in forest plots. *BMJ*. 2008;336(7658):1413-1415.
- [34] 陈匡阳,马彬,王亚楠,等. SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具简介[J].中国循证医学杂志, 2014,14(10):1281-1285.
- [35] FULBROOK P, MBUZI V, MILES S. Effectiveness of prophylactic sacral protective dressings to prevent pressure injury: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2019;100:103400.
- [36] 曾宪涛,熊期,沈可. Meta 分析系列之十三:盲法的评价[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013,5(4):331-333.
- [37] 陶功财,张楠,尚志忠,等.评估动物实验偏倚风险的SYRCLE工具实例解读[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(3):42-45,50.
- [38] SIDI Y, HAREL O. The treatment of incomplete data: Reporting, analysis, reproducibility, and replicability. *Soc Sci Med*. 2018;209:169-173.
- [39] LIU Y, HE L, LIU J, et al. Establishing the acupuncture-moxibustion clinical trial registry and improving the transparency of clinical trials of acupuncture and moxibustion. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2017;37(7):685-689.
- [40] HOOIJMANS CR, INTHOUT J, RITSKES-HOITINGA M, et al. Meta-analyses of animal studies: an introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. *ILAR J*. 2014;55(3):418-426.