

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.001

· 基础研究 ·

CXCR4 基因转染人脐带间充质干细胞移植治疗糖尿病肾病的实验研究 *

沙明磊 戴 嘉 蔡竞蕙 吴亦影[△]

(上海交通大学附属第一人民医院老年科 上海 200080)

摘要 目的:探讨过表达 CXCR4 的人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUC-MSCs)移植后对糖尿病肾病的治疗作用。**方法:**构建 CXCR4 的慢病毒表达载体,并建立过表达 CXCR4 的人脐带间充质干细胞(CXCR4-MSCs)。采用 8 周龄健康雌性 SD 大鼠 75 只,其中 15 只为正常对照组,60 只为实验组。实验组糖尿病成模后一个月,将糖尿病实验大鼠 60 只随机分为 4 组:① 移植 CXCR4-MSCs 组(CXCR4 基因转染 MSCs 组),即 CXCR4 组;② 移植 null-MSCs 组(空质粒未转染 CXCR4 基因的 MSCs 组),即 null-MSCs;③ 移植 MSCs 组(MSCs 组);④ PBS 组(未移植任何的 MSCs,单纯 PBS 注射,PBS 组)。将 CXCR4-MSCs、null-MSCs 及 MSCs 消化离心,取含 1×10^6 个细胞悬液经尾静脉分别注入 CXCR4-MSCs 组、null-MSCs 组及 MSCs 组大鼠体内,PBS 组注射 1 mL PBS。干细胞治疗 8 周后,处死五组大鼠。各组大鼠处死前放代谢笼留取 24 h 尿,计算尿量,保存送检。处死前尾静脉采血检测血糖、称体重并记录。观察血糖、肾脏肥大指数、肾重、体重、24 小时尿蛋白排泄量,并观察肾脏组织病理学改变。**结果:**60 只 SD 雌性大鼠糖尿病模型成功率达 100%,至实验 8 周糖尿病大鼠总共死亡 14 只,存活率达 76.67%。实验开始后的 8 周,所有 CXCR4 组、Null-MSCs 组、MSCs 组、PBS 组大鼠与正常组比较,体重均明显减轻($P < 0.01$),血糖明显升高($P < 0.01$)。MSCs 治疗后 8 周,除正常组外,其余各组大鼠血糖、肾重、肾重/体重比、24 小时尿蛋白均显著增高,体重显著降低($P < 0.05$);与 PBS 组相比,CXCR4 组、null-MSCs 组、MSCs 组大鼠的肾重、肾重/体重比、24 小时尿蛋白均明显降低($P < 0.05$),体重无明显增加,血糖无明显降低($P > 0.05$)。CXCR4 组大鼠的肾重、肾重/体重比、24 小时尿蛋白较除正常组外的各组均明显降低($P < 0.05$)。糖尿病成模后,给予大鼠尾静脉注射干细胞悬液或等量培养液,注射后 8 周,除正常组外,其余各组 PAS 染色可见大鼠肾小球肥大,肾小球基底膜增厚、系膜增生、系膜基质增多,部分肾小球出现明显硬化,符合糖尿病肾病中期病理表现。CXCR4 组大鼠肾小球系膜基质增生较其余各组大鼠减少($P < 0.05$)。**结论:**转染 CXCR4 的 MSCs 可改善糖尿病肾病。

关键词: 干细胞;基因重组;CXCR4;糖尿病肾病

中图分类号:R-33;R587.2;R692.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)24-4601-05

Study on the Role of Lentiviral Expression Vector of CXCR4 Co-transfected with Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell in the Treatment of Diabetic Nephropathy*

SHA Ming-lei, DAI Jia, CAI Jing-hui, WU Yi-ying[△]

(Department of Geriatric, Shanghai General Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of lentiviral expression vector of CXCR4 co-transfected with human umbilical cord mesenchymal stem cell (hUC-MSCs) transplantation on diabetic nephropathy in rats. **Methods:** Construct lentiviral expression vector of CXCR4 and construct lentiviral expression vector of CXCR4 co-transfected with hUC-MSCs (CXCR4-MSCs). Animal model: including 15 for normal control group, 60 for the experimental group. Diabetic model was built after one month. 60 diabetic experimental rats were randomly divided into 4 groups: (1) CXCR4 - MSCs group (CXCR4 group); (2) Null - MSCs group (null - MSCs group); (3) MSCs group (MSCs group); (4) PBS group (without any of MSCs transplantation, PBS injection, PBS group). CXCR4 MSCs, null MSCs and MSCs group were received 1×10^6 MSCs/each by tail vein injection. PBS group was injected 1 mL PBS. At 8 weeks after treatment, all groups of rats were weighed and put in the 24 h urine metabolism cage to collect urine output before killed. And the tail vein blood glucose was tested. The blood glucose, kidney hypertrophy index weight, body weight, 24 hours urinary protein excretion and renal histopathological changes were observed. **Results:** Diabetes model success rate was 100%. 60 in SD female rats, 14 diabetic rats were dead at 8 weeks, a total survival rate was 76.67%. CXCR4 group, Null - MSCs group, MSCs group, PBS group comparing with the

* 基金项目:上海交通大学"医工交叉基金"项目(YG2016MS20)

作者简介:沙明磊(1978-),主治医师,主要研究方向:慢性肾病的研究,电话:021-63240091, E-mail: leileisy@163.com

[△] 通讯作者:吴亦影,电话:021-63240091, E-mail: yiyiyingwu@sina.com

(收稿日期:2020-06-23 接受日期:2020-07-19)

normal group, weight was significantly reduced ($P<0.01$), glucose was increased significantly ($P<0.01$). In addition to the normal group, the rest of the group in the rat blood glucose, kidney weight, kidney weight/body weight ratio, 24-hour urinary protein were significantly increased, weight significantly decreased ($P<0.05$); Compared with the PBS group, kidney weight, kidney weight/body weight ratio, 24-hour urinary protein were significantly lower in CXCR4, null - MSCs group, MSCs group rats ($P<0.05$), but blood glucose was not decreased ($P>0.05$). Kidney weight, kidney weight/body weight ratio, 24-hour urine protein of CXCR4 group were significantly lower than Null - MSCs group, MSCs group and the PBS group ($P<0.05$). In addition to the normal group, the rest of the group was visible in the rat glomerular hypertrophy, GBM thickening, mesangial proliferation and mesangial matrix. Glomerular mesangial matrix proliferation of CXCR4 group was decreased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** Transfection of CXCR4 MSCs can be improvement of diabetic nephropathy.

Key words: Stem cell; Construction; CXCR4; Diabetic nephropathy

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2; R692.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)24-4601-05

前言

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见而严重的并发症,1型及2型糖尿病的肾脏受累率分别是40%、30%^[1]。已有研究证实利用骨髓干细胞治疗糖尿病有助于肾脏足细胞的恢复,但改善能力有限。其原因可能是移植MSCs进入血循环后“归巢”至肾脏的数量非常有限。而MSCs归巢到靶组织是一个多步骤协调的过程,目前研究较多的是基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor, SDF-1)/CXCR4轴, SDF-1能在肾脏组织中广泛表达,其受体为CXCR4^[2],文献报道, MSCs可表达CXCR4^[3], SDF-1对表达CXCR4的MSCs具有强大的化学吸引作用,其与CXCR4的特异结合有利于MSCs的定向趋化。国内外学者采用重组慢病毒载体介导不同外源基因转染至MSCs中并得到持续稳定的表达^[4,5]。另外,国外学者已报道了MSCs易被逆转录病毒转染,其转染率可达50-80%^[6]。本实验利用SDF-1/CXCR4对MSCs的强趋化作用,以及MSCs可高效转染表达目的基因的特点,将CXCR4基因转染MSCs,使其高效表达CXCR4,通过实验,观察CXCR4基因转染前后MSCs向糖尿病肾病肾脏组织迁移能力的差异;并通过动物实验,观察CXCR4基因转染的MSCs对糖尿病肾病的修复作用,并探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 1型糖尿病肾病大鼠模型的建立

8周龄健康雌性SD大鼠75只,体质量180-200 g,适应性喂养一周。按不同染色部位标记区分每只大鼠。建模前一晚,大鼠禁食不禁水12 h以上。链佐霉素(STZ)临用前用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH4.2-4.5)配制成1%浓度溶液,按60 mg/kg大鼠空腹体重腹腔注射STZ,30 min内注射完毕。STZ注射后连续3天检测大鼠随机血糖。连续3天随机血糖持续不低于16.7 mmol/L的大鼠判定为糖尿病大鼠^[7]。观察糖尿病大鼠血糖、体重、24 h尿量变化。采用免疫透射比浊法测定尿微量蛋白,尿常规检查出现尿微量蛋白定性阳性的糖尿病大鼠判定为糖尿病肾病形成^[8]。

1.2 实验动物分组及静脉移植MSCs

对照组:正常大鼠组,15只。实验动物分组:将实验大鼠60只随机分为4组:①移植CXCR4-MSCs组(CXCR4基因转染

MSCs组),过表达CXCR4的人脐带间充质干细胞(CXCR4-MSCs)的构建见已发表文献^[9];即CXCR4组;②移植null-MSCs组(空质粒未转染CXCR4基因的MSCs组);③移植MSCs组(MSCs组);④PBS组(未移植任何的MSCs单纯PBS注射,PBS组)。确认糖尿病大鼠造模成功后,将CXCR4-MSCs、null-MSCs及MSCs消化离心,PBS洗涤1次,调整细胞密度,取含 1×10^6 个细胞(混悬于1 mL PBS中)的单细胞悬液,经尾静脉分别注入CXCR4-组、null-MSCs组、及MSCs组大鼠体内。PBS组注射1 mL PBS。

1.3 肾脏标本采集及测定

于治疗后8周,处死五组大鼠。各组大鼠处死前放代谢笼留取24 h尿,计算尿量,保存送检。处死后尾静脉采血检测血糖、称体重并记录。肾脏组织行PAS染色。

1.4 大鼠生理生化指标观察

根据公式计算肾脏肥大指数(KI)=大鼠肾重/体重。化学法测定尿蛋白,根据公式计算24 h尿蛋白量UAER(mg/24 h)=24 h总尿量(L)×尿蛋白浓度(mg/L)。尾静脉采血测血糖(Glu)。

1.5 肾脏组织病理检查

光镜检查(PAS染色),PAS染色结果判定:细胞核呈蓝色,肾小球系膜基质、淀粉样物质、纤维蛋白均呈紫红色。

1.6 统计学分析

采用SPSS 11.5进行统计学处理,计量资料用 $\bar{X} \pm SD$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(one way ANOVA),两组间比较采用t检验分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠的一般情况

对60只SD雌性大鼠腹腔注射STZ(60 mg/kg)的柠檬酸缓冲液48小时后,所有大鼠空腹测尾静脉血糖 >16.7 mmol/L(平均血糖 23.85 ± 1.62 mmol/L),糖尿病模型成功率达100%,至实验8周糖尿病大鼠总共死亡14只,存活率达76.67%。其中CXCR4组死亡2只,Null-MSCs组及MSCs组各死亡3只,PBS组死亡6只。STZ诱导成功的糖尿病大鼠较正常组大鼠明显多饮,多尿,多食,精神状态和毛色等较正常组亦差。实验开始后的8周,所有CXCR4组、null-MSCs组、MSCs组、PBS组大鼠与正常组比较,体重均明显减轻($P<0.01$),血糖明显升高($P<0.01$)(表1)。

表 1 各组大鼠一般情况比较

Table 1 The characteristics in each group

Groups	Initial body weight (g)	Body weight after 12 w (g)	Blood glucose after 72 h (mmol/L)	Blood glucose after 12 w (mmol/L)
Normal group (n=15)	214.5± 9.85	401.4± 20.86	6.76± 0.26	6.75± 0.31
PBS group (n=9)	218.0± 7.52	190.7± 18.95 ¹	23.85± 1.62 ¹	24.26± 2.11 ¹
MSCs group (n=12)	217.0± 6.75	188.6± 21.34 ¹	24.59± 2.32 ¹	25.02± 2.18 ¹
null-MSCs group (n=12)	215.0± 3.88	180.7± 19.65 ¹	23.68± 1.79 ¹	24.38± 1.81 ¹
CXCR4 group (n=13)	216.0± 7.21	185.3± 122.45 ¹	24.52± 2.15 ¹	23.96± 2.42 ¹

Note: 1: comparing with the normal group ($P<0.01$).

2.2 MSCs 治疗后五组大鼠血糖、体重、肾重、肾重 / 体重比、24 小时尿蛋白比较

MSCs 治疗后 8 周, 除正常组外, 其余各组大鼠血糖、肾重、肾重 / 体重比、24 小时尿蛋白均显著增高, 体重显著降低 ($P<0.05$); 与 PBS 组相比, CXCR4 组、null-MSCs 组、MSCs 组大鼠的肾重、肾重 / 体重比、24 小时尿蛋白均明显降低 ($P<0.05$),

但体重无明显增加, 血糖无明显降低 ($P>0.05$) (表 2)。CXCR4 组大鼠的肾重、肾重 / 体重比、24 小时尿蛋白较除正常组外的各组均明显降低 ($P<0.05$), 这些结果表明, MSCs 能有效减少糖尿病肾病大鼠尿蛋白排泄, 抑制糖尿病肾病大鼠的肾脏肥大, 转染 CXCR4 的 MSCs 能更明显的改善糖尿病肾病。

表 2 各组大鼠各项生化指标比较

Table 2 The biochemical criterion in each group

Biochemical criterion	CXCR4 group (n=13)	Null-MSCs group (n=12)	MSCs group (n=12)	PBS group (n=9)	Normal group (n=15)
Blood glucose (mmol/L)	23.96± 2.42 ¹	24.38± 1.81 ¹	25.02± 2.18 ¹	24.26± 2.11 ¹	6.75± 0.31
Kidney weight (g)	9.82± 0.81 ^{1,2}	10.12± 1.15 ^{1,2,3}	9.95± 0.96 ^{1,2,3}	10.45± 1.36 ^{1,3}	11.20± 1.24
Body weight (g)	185.3± 122.45 ¹	180.7± 19.65 ¹	188.6± 21.34 ¹	190.7± 18.95 ¹	401.4± 20.86
Kidneyweight/body weight (g/Kg)	48.21± 2.15 ^{1,2}	49.45± 3.13 ^{1,2,3}	50.34± 3.12 ^{1,2,3}	53.56± 3.15 ^{1,3}	40.51± 2.56
24 h urine protein (mg/24 h)	55.45± 3.38 ^{1,2}	66.31± 2.78 ^{1,2,3}	65.25± 4.12 ^{1,2,3}	72.35± 4.58 ^{1,3}	15.32± 2.62

Note: 1: comparing with the normal group ($P<0.05$); 2: comparing with PBS group ($P<0.05$); 3: comparing with CXCR4 group ($P<0.05$).

2.3 干细胞治疗后肾脏病理改变光镜观察

除正常组外, 其余各组 PAS 染色可见大鼠肾小球肥大, GBM 增厚、系膜增生、系膜基质增多, 部分肾小球出现明显硬化, 符合糖尿病肾病中期病理表现。CXCR4 组肾小球基底膜轻度增厚, 系膜基质和系膜细胞增生不明显; null-MSCs 组肾小球基底膜中度增厚; MSCs 组与 null-MSCs 组相似, 肾小球基底膜增厚, 系膜轻到中度增生。糖尿病组肾小球存在中度系膜细胞增生, 系膜基质增生, 毛细血管祥增厚, 小管刷状缘脱落。CXCR4 组大鼠肾小球系膜基质增生较其余各组大鼠减少 ($P<0.05$)。 (图 1)。

3 讨论

首先用于治疗糖尿病肾病的干细胞是骨髓间充质干细胞。骨髓间充质干细胞已经被证实有利于损伤的肾组织重建^[10]。Lee 等人采用 MSCs 治疗已有肾小球损害的糖尿病小鼠, 发现鼠胰岛 β 细胞功能明显改善, 促进了胰岛素的分泌, 在肾脏中 MSCs 细胞分化成肾小球上皮细胞, 修复受损肾脏, 改善肾功能^[11]。临床前期研究中证实了 MSCs 治疗糖尿病个体能预防或

逆转肾功能衰竭。在具有免疫缺陷的非肥胖性老鼠模型中, 通过心脏注射大量的人 MSCs (约为 $250 \times 10^6/\text{kg}$), 少量的 MSCs 供体细胞在肾脏找到^[11]。Ezquer 等研究发现, MSCs 使用不能改善高血糖, 然而肾功能损害没有进展, 与之对照的未经治疗的糖尿病老鼠微量白蛋白尿逐渐增加, 并且在研究终点时发现肾脏组织病理学改变明显^[12]。

在本课题研究中发现, MSCs 治疗后 8 周, 与糖尿病未治疗组相比, CXCR4 组、null-MSCs 组、MSCs 组大鼠的血糖无明显降低, 这与大部分干细胞治疗糖尿病的试验结果一致^[13]。而 CXCR4 组大鼠的肾重、肾重 / 体重比、24 小时尿蛋白较除正常组外的各组均明显降低, 并且 CXCR4 组大鼠肾小球系膜基质增生较其余各组大鼠减少。这些结果表明, MSCs 能有效减少糖尿病肾病大鼠尿蛋白排泄, 抑制糖尿病肾病大鼠的肾脏肥大, 转染 CXCR4 的 MSCs 能更明显的改善糖尿病肾病, 这可能与 CXCR4 过表达后人脐带间充质间充质干细胞定向趋化至糖尿病肾脏的能力增加有关^[14]。

而 MSCs 治疗 DN 的可能机制有以下: (1) 分化肾小球细胞: 干细胞尤其是 MSCs 能够分化成肾小球系膜细胞、内皮细

胞、足细胞、肾小管上皮细胞等,从而修复 DN 的各种肾损伤^[15]。(2)分化成肾小管上皮细胞:Morige 等报道接受 MSCs 治疗的小鼠皮质切片中,发现 MSCs 已向肾小管上皮细胞方向分化,并通过对照实验发现注射 MSCs 后第 4 天肾小管细胞增生加速,说明 MSCs 在分化成肾小管上皮细胞的同时,还可加速肾小管上皮细胞的再生^[16]。(3)促进肾脏分泌:干细胞不仅仅通过

分化成肾小球、肾小管细胞,还可以调控复杂的旁分泌,减轻损伤肾脏的炎症反应,为后期肾脏的修复起重要作用。Togel 等用荧光标记 MSCs 移植后,在肾脏的微血管部位检测到 MSCs 细胞,还检测到炎症因子 IL-1 β 、TGF- α 、IFN- γ 等减少,而抗炎因子 IL-10、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- α 和 Bcl-2 增加^[17]。

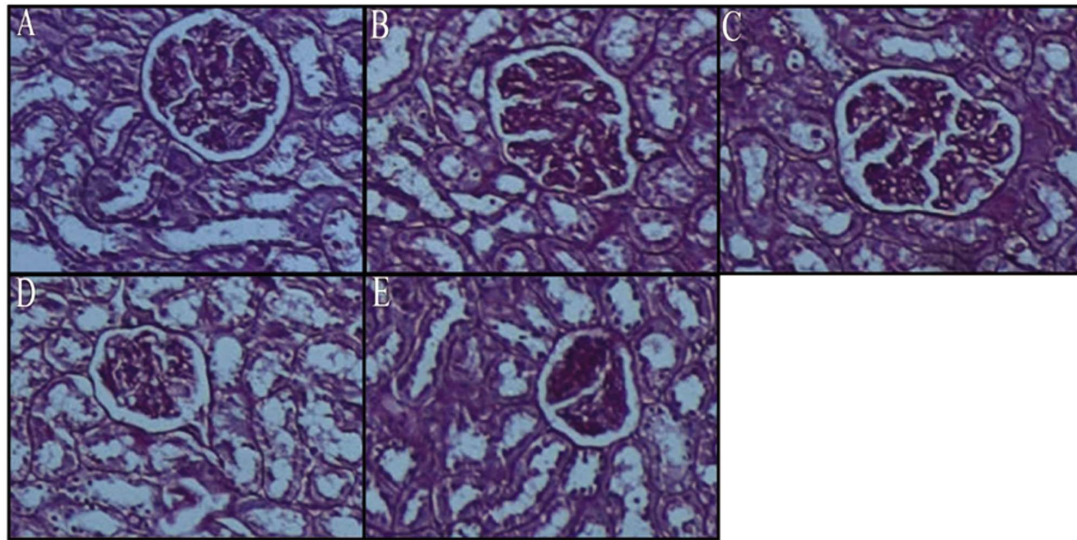


图 1 各组大鼠肾脏 PAS 染色结果(100 $\times$)

(A)正常组 (B)CXCR4 组 (C)Null-MSCs 组 (D)MSCs 组 (E)PBS 组

Fig.1 PAS staining for observing changes of the glomerular volume, GBM thickness, mesangial matrix expansion, glomerular sclerosis in kidneys of rats (100 $\times$)

(A) normal group (B) CXCR4 group (C) null-MSCs group (D) MSCs group (E) PBS group

临床干细胞移植的研究为从细胞水平治疗糖尿病肾病奠定了基础,并且自体干细胞来源广,可根据需要从骨髓或外周血中提取,弥补了器官移植面临的供体匮乏的问题。MSCs 细胞不具有成瘤性及致畸性,安全性高,对患者身体不会产生不良反应。另外,治疗范围较广,可治疗 1 型及 2 型糖尿病^[18,19],无明显免疫排斥反应,无伦理学问题。MSCs 移植治疗糖尿病导致的肾脏损伤衰竭在动物实验中已被证实有效^[20],但是这仅仅在人早期 DN 中有验证。

非肥胖及链佐霉素诱导的糖尿病老鼠进展至蛋白尿及高滤过时,他们表现出不同程度的肾小球系膜基质扩张及肾小球毛细血管基底膜增厚,但很少发展为结节状肾小球硬化症(而结节状肾小球硬化症是人类 DN 进展的显著标志)。因此, MSCs 移植对于晚期 DN 的影响尚未证实。目前还没有 MSCs 剂量相关性研究完成,最佳 MSCs 移植剂量尚未知,并且 MSCs 移植在糖尿病环境改善肾脏功能的细胞机制及分子机制尚未阐明,因此需要更多的临床前期及临床试验;来研究 MSCs 治疗 DN 的有效性及其安全性。

尽管如此,目前的研究表明 MSCs 能有效减少糖尿病肾病大鼠尿蛋白排泄,抑制糖尿病肾病大鼠的肾脏肥大,转染 CXCR4 的 MSCs 能改善糖尿病肾病。

参考文献(References)

[1] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017,

12(12): 2032-2045
 [2] Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? [J]. Blood, 2005, 106(6): 1901-1910
 [3] Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, et al. Biology of the Stem Cells in Human Umbilical Cord Stroma: In situ and in vitro Surveys [J]. Stem Cells, 2007, 25(2): 319-331
 [4] Shi D, Chen G, Lv L, et al. The effect of lentivirus-mediated TH and GDNF genetic engineering mesenchymal stem cells on Parkinson's disease rat model[J]. Neurological Sciences, 2011, 32(1): 41-51
 [5] Zhang X, Xu W, Qian H, et al. Mesenchymal stem cells modified to express lentivirus TNF- α Tumstatin45-132 inhibit the growth of prostate cancer [J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2011, 15(2): 433-444
 [6] Harrington K, Alvarez-Vallina L, Crittenden M, et al. Cells as vehicles for cancer gene therapy: the missing link between targeted vectors and systemic delivery?[J]. Hum Gene Ther, 2002, 13(11): 1263-1280
 [7] Wang F, Li M, Cheng L, et al. Intervention with cilostazol attenuates renal inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Life Sci, 2008, 83(25-26): 828-835
 [8] Qi W, Mu J, Luo ZF, et al. Attenuation of diabetic nephropathy in diabetes rats induced by streptozotocin by regulating the endoplasmic reticulum stress inflammatory response [J]. Metabolism, 2011, 60(5): 594-603
 [9] 沙明磊,戴嘉,张娟,等. CXCR4 慢病毒载体的构建及其在人脐带血间充质干细胞的表达 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(28):

5429-5432

- [10] Poulosom R, Alison MR, Cook T, et al. Bone marrow stem cells contribute to healing of the kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14 Suppl 1: S48-54
- [11] 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 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(46): 17438-17443
- [12] 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 [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(6): 631-640
- [13] Li Y, Liu J, Liao G, Zhang J, et al. Early Intervention With Mesenchymal Stem Cells Prevents Nephropathy in Diabetic Rats by Ameliorating the Inflammatory Microenvironment [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(5): 2629-2639
- [14] Liu H, Liu S, Li Y, et al. The Role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 Axis in the Therapeutic Effects of Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells for Renal Ischemia/Reperfusion Injury [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34608
- [15] Terai S, Yamamoto N, Omad K, et al. A new cell therapy using bone marrow cells to repair damaged liver [J]. J Gastroenterol, 2002, 37(14): 162-163
- [16] Kale S, Karihaloo A, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule [J]. J Clin Invest, 2003, 112(1): 42-49
- [17] Togel F, Hu Z, Weiss K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 289(1): F31-42
- [18] Moreira A, Kahlenberg S, Hornsby P. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Diabetes [J]. J Mol Endocrinol, 2017, 59(3): R109-20
- [19] Stiner R, Alexander M, Liu G, et al. Transplantation of Stem Cells From Umbilical Cord Blood as Therapy for Type I Diabetes [J]. Cell Tissue Res, 2019, 378(2): 155-162
- [20] Rashed LA, Elattar S, Eltablawy N, et al. Mesenchymal Stem Cells Pretreated With Melatonin Ameliorate Kidney Functions in a Rat Model of Diabetic Nephropathy [J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(5): 564-571

(上接第 4626 页)

- [22] Handa SS, Baba S, Yamashita K, et al. The severity of obstructive sleep apnea syndrome cannot predict the accumulation of brain amyloid by imaging with [11C]-Pittsburgh compound B PET computed tomography in patients with a normal cognitive function[J]. Ann Nucl Med, 2019, 33(7): 541-544
- [23] Qian Y, Zou J, Xu H, et al. Association of upper airway surgery and improved cardiovascular biomarkers and risk in OSA [J]. Laryngoscope, 2020, 130(3): 818-824
- [24] 龚齐, 张劼, 赵屏屏. 鼻腔扩容术对慢性鼻-鼻窦炎伴睡眠呼吸暂停低通气综合征成年患者睡眠质量的影响分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(2): 52-55
- [25] ho JH, Suh JD, Han KD, et al. Uvulopalatopharyngoplasty reduces the incidence of depression caused by obstructive sleep apnea[J]. Laryngoscope, 2019, 129(4): 1005-1009
- [26] Camacho M, Certal V, Modi R, et al. Tissue-Sparing Uvulopalatopharyngoplasty for OSA: Conservative, Compassionate and Possibly just as Effective [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71(1): 5-6
- [27] He M, Yin G, Zhan S, et al. Long-term Efficacy of Uvulopalatopharyngoplasty among Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 161(3): 401-411
- [28] 来育斌, 胡鹏刚, 张昌明, 等. 改良悬雍垂咽成形术同期联合鼻甲骨折外移治疗伴有鼻阻的 OSAHS 患者疗效分析 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49(8): 999-1001
- [29] Boles KS, Casler JD, Porter SB. Oropharyngeal Stenosis Leading to an Unanticipated Difficult Airway in a Patient After Uvulopalatopharyngoplasty: A Case Report and Review of the Literature [J]. A A Pract, 2018, 11(5): 124-127
- [30] Shah J, Russell JO, Waters T, et al. Uvulopalatopharyngoplasty vs CN XII stimulation for treatment of obstructive sleep apnea: A single institution experience[J]. Am J Otolaryngol, 2018, 39(3): 266-270