

·生物信息学·

## 基于单细胞转录组测序数据识别糖尿病肾病 发生发展的关键细胞

杨 蕤<sup>1,2</sup>, 万生芳<sup>1</sup>, 张 磊<sup>1</sup>, 李荣科<sup>1</sup>, 杨雅丽<sup>1</sup>, 王同亮<sup>1,2</sup>, 张亚男<sup>1</sup>, 魏昭辉<sup>1</sup>, 白晓丹<sup>1</sup>, 荀敏奇<sup>1</sup>

(1.甘肃中医药大学基础医学院,甘肃 兰州 730000;

2.甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室,甘肃 兰州 730000)

**摘要:**目的 通过单细胞转录组学与大样本表型数据分析糖尿病肾病(DKD)患者肾组织中细胞数量变化以及肾小球组织中相关细胞表型变化,分析在 DKD 疾病发生发展中起关键性作用的细胞与重要生物学功能。方法 通过 GEO 数据库选取单细胞数据集 GSE131882,使用 FindClusters 功能对细胞进行聚类,并使用 marker 基因对得到的细胞群体进行细胞类型鉴定。选取 GEO 数据库中 GSE96804 作为表型数据,使用 R4.2.0 版本中 Scissor 包识别 DKD 发病正相关的细胞亚群,筛选关键细胞后绘制差异基因表达火山图,随后对 DKD 发生发展过程中关键细胞的基因表达进行 GSEA 富集,并将结果可视化后进行分析。结果 结合单细胞类型鉴定与 Scissor 结果得出,DKD 患者巨噬细胞和间充质细胞、肾  $\beta$ -闰细胞、肾毛细血管内皮细胞、成纤维细胞 4 种间质细胞 Scissor+ 细胞比例明显高于 Scissor- 细胞,且细胞数量变化较大;关键细胞通过 GSEA 分析得出,差异基因主要富集在 Toll 样受体信号通路、氧化磷酸化信号通路、黏着斑信号通路、ECM 受体相互作用信号通路等。结论 肾小球中间充质细胞、肾  $\beta$ -闰细胞、肾毛细血管内皮细胞、成纤维细胞 4 种间质细胞以及巨噬细胞可能是导致 DKD 发生发展的关键原因,炎症、能量代谢等功能可能是影响 DKD 的重要功能。

**关键词:**糖尿病肾病;单细胞转录组测序;间质细胞;巨噬细胞

**中图分类号:**R587.1

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2023.20.001

**文章编号:**1006-1959(2023)20-0001-09

### Identification of Key Cells in the Development of Diabetic Nephropathy Based on Single-cell Transcriptome Sequencing Data

YANG Rui<sup>1,2</sup>, WAN Sheng-fang<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, LI Rong-ke<sup>1</sup>, YANG Ya-li<sup>1</sup>, WANG Tong-liang<sup>1,2</sup>,

ZHANG Ya-nan<sup>1</sup>, WEI Zhao-hui<sup>1</sup>, BAI Xiao-dan<sup>1</sup>, XUN Min-qi<sup>1</sup>

(1.College of Basic Medicine,Gansu University of Traditional Chinese Medicine,Lanzhou 730000,Gansu,China;

2.Key Laboratory of Chinese Herbs and Prescription Mining and Innovation and Transformation in Gansu Province,  
Lanzhou 730000,Gansu,China)

**Abstract: Objective** To analyze the changes of cell number in renal tissue and related cell phenotype in glomerular tissue of patients with diabetic kidney disease (DKD) by single-cell transcriptomics and large sample phenotypic data, and to analyze the cells and important biological functions that play a key role in the occurrence and development of DKD disease. **Methods** The single-cell data set named GSE131882 was chosen from the GEO database, and the cells were then clustered using the FindClusters function. The resulting cell population's cell types were then determined using marker genes. The phenotypic data named GSE96804 was chosen from the GEO database, and the Scissor program in the R4.2.0 version was used to identify cell subsets that were positively connected to the pathogenesis of DKD. After screening the key cells, the volcano map of differential gene expression was plotted, then the gene expression of key cells in the development of DKD was enriched by GSEA, and the results were visualized and analyzed. **Results** When single cell type identification was combined with Scissor results, it was discovered that the proportion of Scissor+ cells, which included macrophagocyte, mesenchymal cells, kidney beta-intercalated cells, kidney capillary endothelial cells, and fibroblasts, was significantly higher in DKD patients than that of Scissor- cells. Key cell GSEA analysis revealed that the differential genes were predominantly enriched in the signaling pathways for Toll-like receptors, oxidative phosphorylation, focal adhesion, and ECM-receptor interaction, among other signaling pathways. **Conclusion** The primary causes of the occurrence and progression of DKD may be attributed to four different types of stromal cells in the glomerulus, including mesenchymal cells, kidney beta-intercalated cells, kidney capillary endothelial cells, fibroblasts, and macrophagocyte. Functions such as energy metabolism, inflammation, and others may have a significant impact on DKD.

**Key words:** Diabetic kidney disease; Single-cell transcriptome sequencing; Stromal cell; Macrophagocyte

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82060914、81560718)

作者简介:杨蕤(1996.9-),女,甘肃皋兰人,硕士研究生,主要从事糖尿病并发症防治研究及中医证候研究

通讯作者:万生芳(1971.12-),女,甘肃靖远人,博士,教授,博士生导师,主要从事糖尿病并发症防治研究及中医证候研究

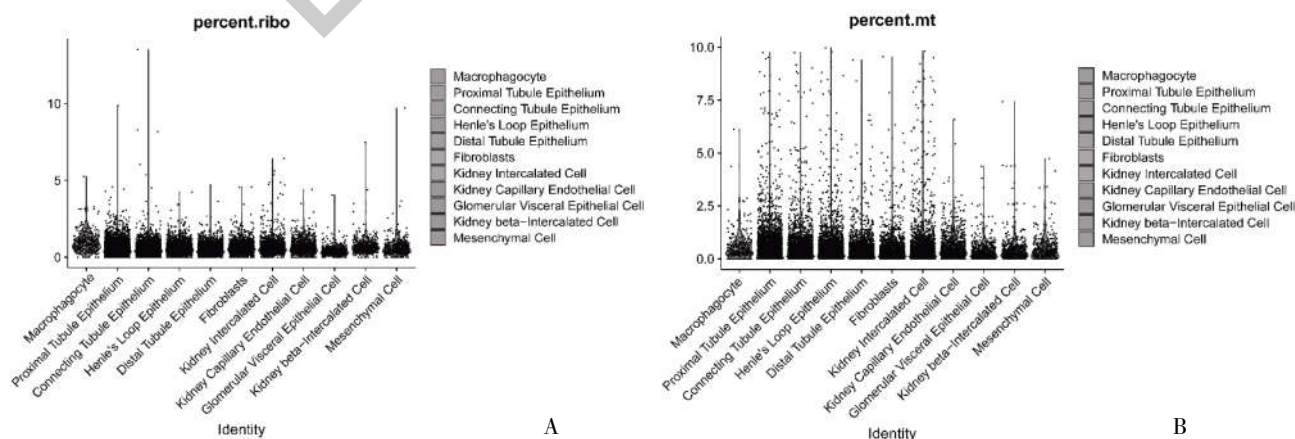
糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病(diabetes mellitus,DM)的微血管并发症之一,长期高血糖导致肾损伤,病变可逐渐累积全肾,以持续性白蛋白尿和(或)肾小球滤过率(eGFR)进行性下降为主要特征,可发展为终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)。肾小球结构和功能的损伤在DKD 发生发展过程中起重要作用,其病理改变主要包括肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽及肾小球硬化<sup>[1]</sup>。DKD 发病机制非常复杂,多与遗传因素、糖脂代谢紊乱、血流动力学改变、炎症反应、氧化应激等诸多病理生理机制相关<sup>[2]</sup>,而针对 DKD 发病相关细胞的研究相对较少。本研究通过单细胞转录组学探究 DKD 患者和健康人肾组织细胞转录的差异,与大量数据的肾小球表型数据集比对后,通过 Scissor 从单细胞数据中准确地识别出与表型基因最相关的肾小球细胞,根据不同细胞类型进行细胞亚群鉴定,选择其中的关键细胞筛选差异基因,结合基因富集分析(gene set enrichment analysis,GSEA)探讨差异基因富集情况及富集通路的表达情况,识别在 DKD 发生发展中起到关键性作用的细胞,以期为进一步探究 DKD 发病机制提供新思路。

## 1 材料与方法

**1.1 DKD 单细胞测序数据** 在基因表达数据库(gene expression omnibus,GEO)将物种设置为“Homo Sapiens”,以“(DKD)AND(Single cell)”为检索式搜索得到 GSE131882 数据集,样本组织来源为肾脏,包含 6 个样本,其中 3 个正常样本对照(GSM3823939~GSM3823941),3 个 DKD 患者样本(GSM3823942~GSM3823944),见表 1。通过 nawk 对原始 FASTQ 文件进行表达定量。按照 Seurat 包中的 NormalizeData 函数对所有的数据进行标准化,FindVariableFeatures 函数识别每个样本高差异度表达特征,使用 ScaleData 函数进行归一化,设置参数 npcs=30 进行线性降维。随即去除核糖体或线粒体基因表达大于 10% 的细胞(图 1),并通过 harmony 方法进行样本批次校正,FindClusters 功能对细胞进行聚类,参数 resolution=0.5;使用 RunUMAP 和 RunTSNE 功能进行 UMAP 和 TSNE 聚类,参数为 dims=1:20。最终得到 11 个细胞群体,利用 marker 基因进行细胞类型鉴定。使用 scCATCH 和手动注释结合的方法鉴定整合后的细胞类型。选择对应的组织类型进行细胞注释,结合文献报道以及 CellMarker 网站进行手工校正。

表 1 GSE131882 数据集患者基本情况

样品	疾病状态	年龄(岁)	性别	GFR(ml/min)	全局肾小球硬化症	糖化血红蛋白(%)	肾间质萎缩病变
GSM3823939	Control	54	男	58.4	无<10%	NA	1%~10%
GSM3823940	Control	62	男	60.7	无<10%	NA	1%~10%
GSM3823941	Control	61	女	68.5	无<10%	NA	1%~10%
GSM3823942	DKD	74	男	55.9	中度 26%~50%	6.7	11%~25%
GSM3823943	DKD	52	男	75.7	轻度 10%~25%	7.3	11%~25%
GSM3823944	DKD	57	女	89	轻度 10%~25%	9.7	1%~10%



注:A:核糖体基因表达量;B:线粒体基因表达量

图 1 各细胞中核糖体与线粒体基因表达量

**1.2 DKDbulk 测序数据** 在 GEO 数据库中将物种设置为“Homo Sapiens”,以(DKD)AND(glomerulus)为检索式搜索,选取 GEO 数据库中的 GSE96804 数据集,包含 61 个样本,41 个 DKD 患者样本(GSM2544275~GSM2544315)和 20 个正常样本对照(GSM2544316~GSM2544335)。从 GEOquery 下载表达量及表型数据,根据 GPL17586 注释平台文件将探针定量注释为基因表达量。进一步在 limma 包中的 Normalize Between Arrays 进行四分位数校正。

**1.3 DKD 相关重要细胞类型识别** 将 GSE96804 作为表型数据,在 R4.2.0 版本中 Scissor 包识别 DKD 疾病中关键细胞亚群。Scissor 的 3 个输入数据源分别是单细胞表达矩阵、批量表达矩阵和目标表型;根据输入源计算相关矩阵和细胞-细胞相似性网络,将其与表型进一步整合到网络正则化稀疏回归模型中,选择最相关的细胞亚群;根据估计的回归系数的

符号,分为剪刀阳性(Scissor+)细胞和剪刀阴性(Scissor-)细胞,表示与目标表型呈正相关和负相关;随后通过可靠性、显著性检验确定所选数据是否适合表型-细胞关联。

**1.4 差异基因表达及 GSEA 筛选关键细胞** 在 R4.2.0 版本中 ggplot2 包绘制差异基因表达情况火山图。使用 clusterProfiler 包的 gseKEGG 函数对 DKD 发生发展过程中关键细胞的表达数据进行 GSEA 富集分析,并通过 Enrichplot 包进行结果可视化。

## 2 结果

**2.1 细胞类型聚类分析** 最终得到的细胞数据类型包括近曲小管上皮、连接小管上皮、髓祥上皮、远曲小管上皮、成纤维细胞、肾闰细胞、肾  $\beta$ -闰细胞、肾毛细血管内皮细胞、肾小球血管上皮细胞、间充质细胞以及巨噬细胞(图 2)。maker 基因在对应细胞类型中表达情况见图 3。

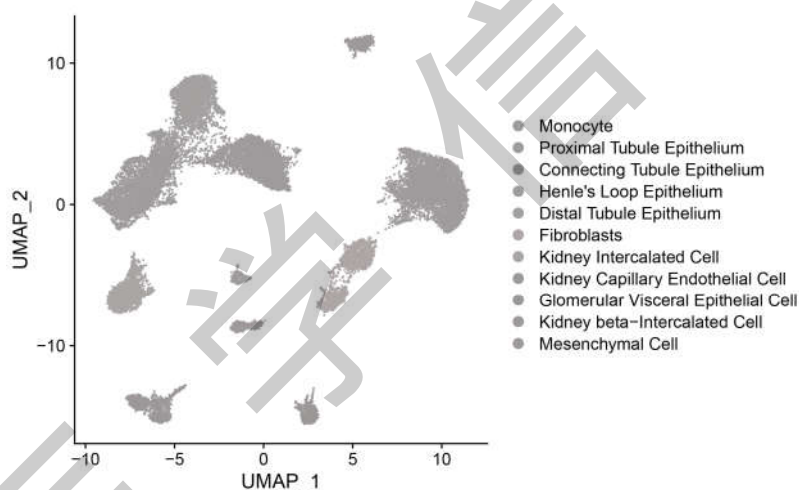


图 2 细胞类型及分布情况

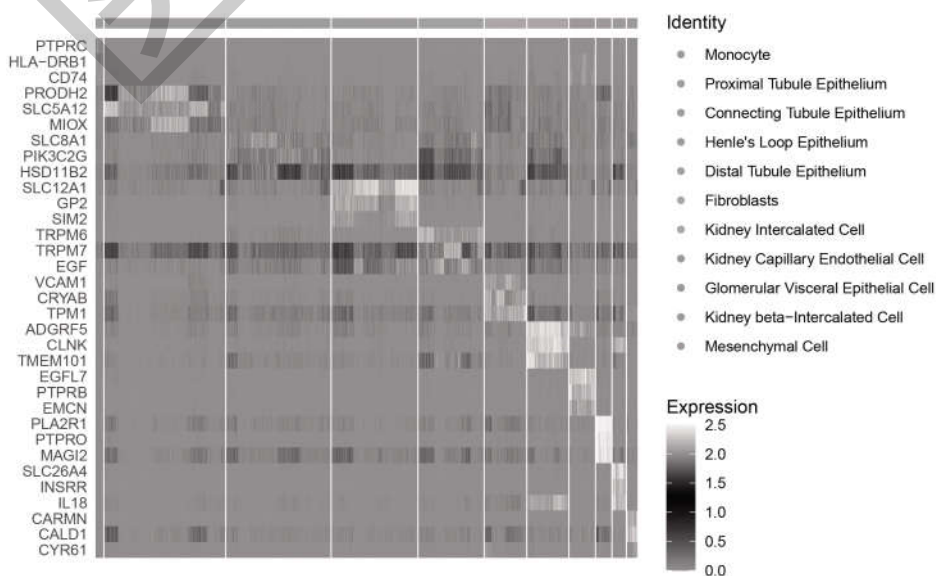
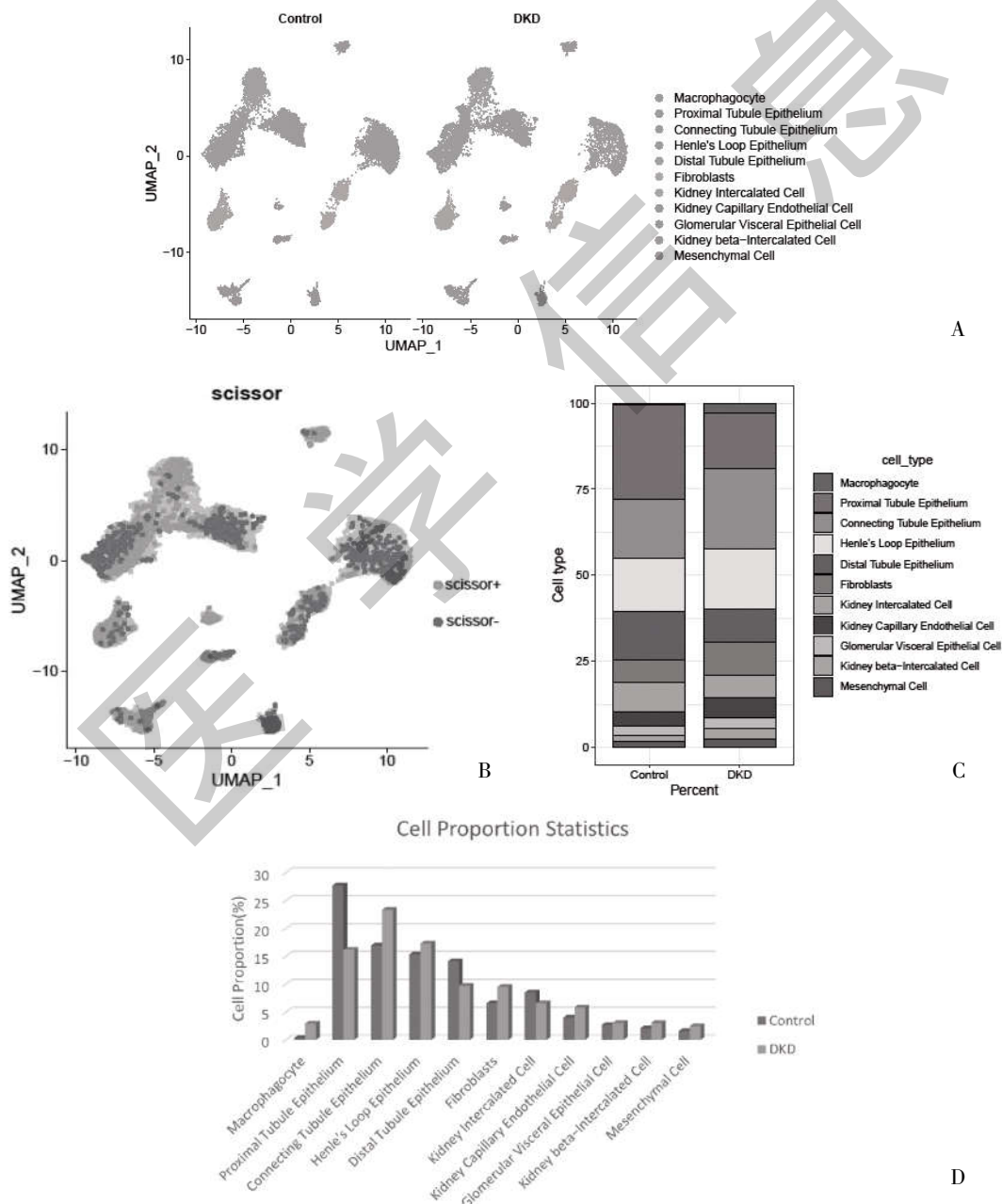


图 3 细胞标记基因热图

2.2 细胞数量统计分析 细胞数量统计结果显示, DKD 患者肾组织中:巨噬细胞为 2.96%、近曲小管上皮细胞为 16.20%、连接小管上皮细胞为 23.34%、髓祥上皮细胞为 17.27%、远曲小管上皮细胞为 9.73%、成纤维细胞为 9.50%、肾闰细胞为 6.58%、肾毛细血管内皮细胞为 5.80%、肾小球血管上皮细胞为 3.08%、肾  $\beta$ -闰细胞为 3.06%、间充质细胞为 2.47%。健康人肾组织中:巨噬细胞为 0.32%、近曲小管上皮细胞为 27.74%、连接小管上皮细胞为 16.96%、髓祥上皮细胞为 15.35%、远曲小管上皮细胞为 14.13%、成纤维细胞为 6.58%、肾闰细胞为

8.54%、肾毛细血管内皮细胞为 4.01%、肾小球血管上皮细胞为 2.70%、肾  $\beta$ -闰细胞为 2.03%、间充质细胞为 1.59%(图 4)。与健康人肾组织比较,DKD 患者肾组织中巨噬细胞比例增加 2.64%、近曲小管上皮细胞比例降低 11.54%、连接小管上皮细胞比例增长 6.38%、髓祥上皮细胞比例增加 1.92%、远端小管上皮细胞比例降低 4.40%、成纤维细胞比例增长 2.92%、肾闰细胞比例降低 1.96%、肾毛细血管内皮细胞比例增长 1.79%、肾小球血管上皮细胞比例增长 0.38%、肾  $\beta$ -闰细胞比例增长 1.03%、间充质细胞比例增长 0.88%。



注:A:不同细胞类型组成在 DKD 患者和健康人肾组织中的分布情况;B:细胞在 DKD 患者和健康人中的整体分布情况;C:每种细胞类型分别在 DKD 患者和健康人肾组织中的比例;D:每种细胞类型在 DKD 患者和健康人中比例的差异

图 4 DKD 患者及健康人肾组织细胞类型的分布情况及细胞比例



2.3 DKD 与健康人相关细胞亚群比较 多种细胞类型参与 DKD 发生发展过程 (图 5A), 筛选得出 Scissor+ 细胞共 2340 个, Scissor- 细胞 854 个 (图 5B)。将 DKD 和健康人对比, 健康人中 Scissor+ 细胞仅占 66%, 而 DKD 患者 Scissor+ 细胞占 80% (图 5C); 进一步检查细胞比例结果显示, Scissor+ 占比超过 50% 的细胞有巨噬细胞、间质细胞如肾毛细血管内皮细胞、肾闰细胞、肾远端小管上皮细胞、肾  $\beta$ -闰细胞、成纤维细胞、间充质细胞和连接小管上皮细胞 (图 5D)。

2.4 差异基因分析和 GSEA 分析 综合上述分析结果, 选取 Scissor+ 占比超过 50% 细胞类型中细胞数量差异最显著的 5 类细胞, 最终选择巨噬细胞、间充质细胞、肾  $\beta$ -闰细胞、肾毛细血管内皮细胞和成纤维细胞, 并对 Scissor 结果有区别的 4 类细胞筛选差异基因, 并绘制火山图和 GSEA 图。DKD 患者间充质细胞中差异基因共 366 个, 基因表达上调有 108 个, 分别为 EGR1、ZFP36、FOSB、FOS、PDK4、BTG2 等; 下调基因有 258 个, 分别为 ITGA1、

CARMN、A2M、NBEAL1、RBPMS、CRIM1 等; 差异基因富集在 Toll 样受体信号通路、B 细胞受体信号通路、心肌收缩、致心律失常性右心室心肌病等 (图 6)。肾  $\beta$ -闰细胞中差异基因共 292 个, 基因表达上调有 271 个, 分别为 DNALI1、EGR1、ZFP36、SLC6A6、CYB561、ID1 等; 下调基因有 21 个, 分别为 IL-18、ATP6V0D2、SF1、PNISR、SF3B1、SPTLC3 等; 差异基因富集在 mTOR 信号通路、结直肠癌、赖氨酸降解等 (图 7)。肾毛细血管内皮细胞中差异基因共 361 个, 基因表达上调有 355 个, 分别为 EGR1、ZFP36、SLC39A4、ITGB2、FAM110D、SSX2IP 等; 下调基因有 26 个, 分别为 DDX5、MEIS2、ZNF207、ZNRANB2、ANKRD36、HNRNP1 等; 差异基因富集在氧化磷酸化通路 (图 8)。成纤维细胞中差异基因共 78 个, 其中上调基因共 51 个, 分别为 EGR1、ZFP36、FOS、ERRF11、GADD458、PDK4 等; 下调基因共 27 个, 分别为 ITGB8、ATP13A3、ITGAV、GLS、PROM1、DCDC2 等; 差异基因多富集在 MAPK 信号通路、ECM 受体相互作用信号通路、黏着斑信号通路等 (图 9)。

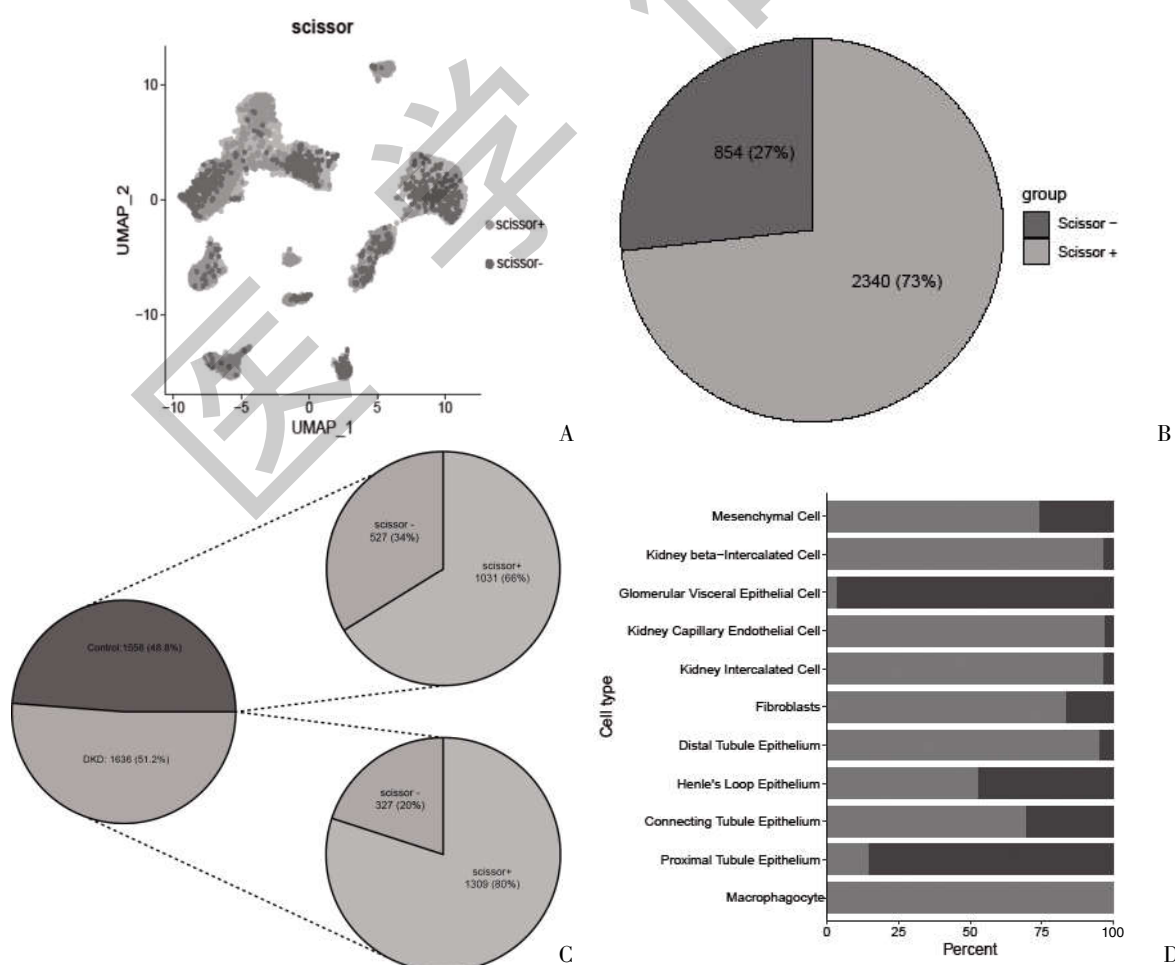


图 5 DKD 患者与健康人细胞亚群比较

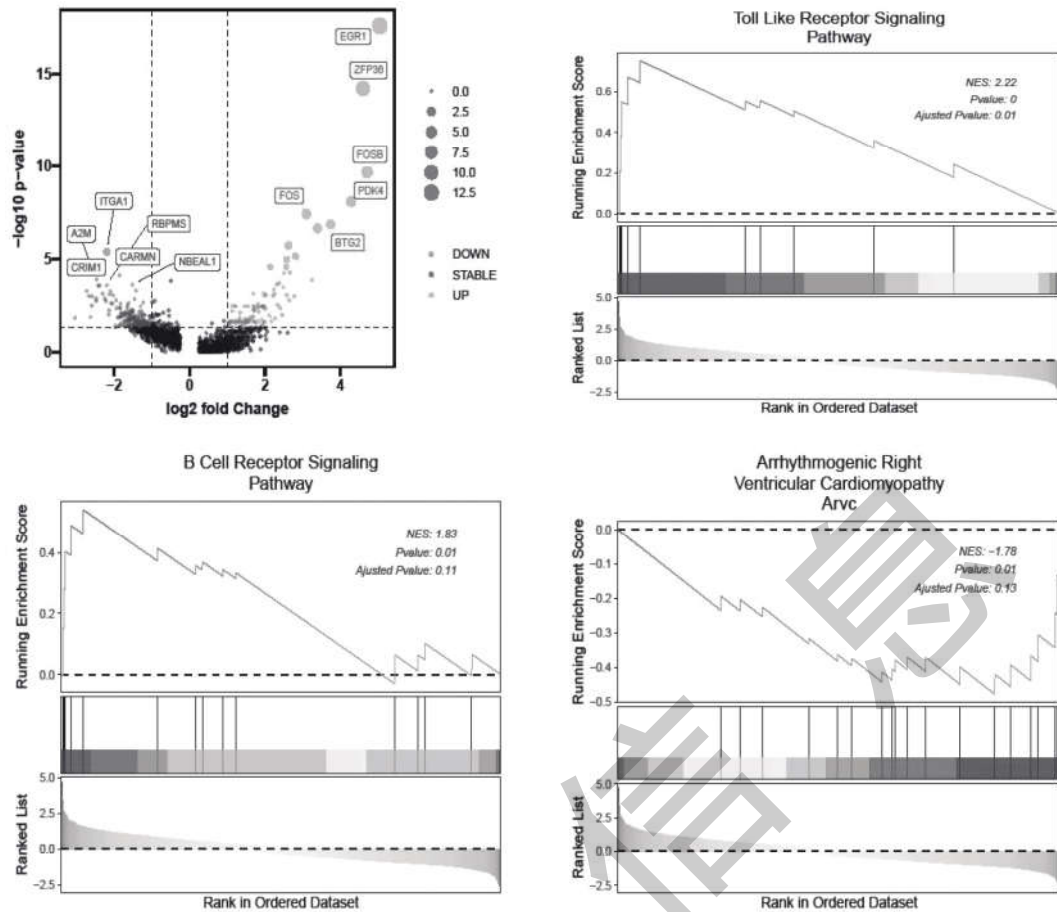
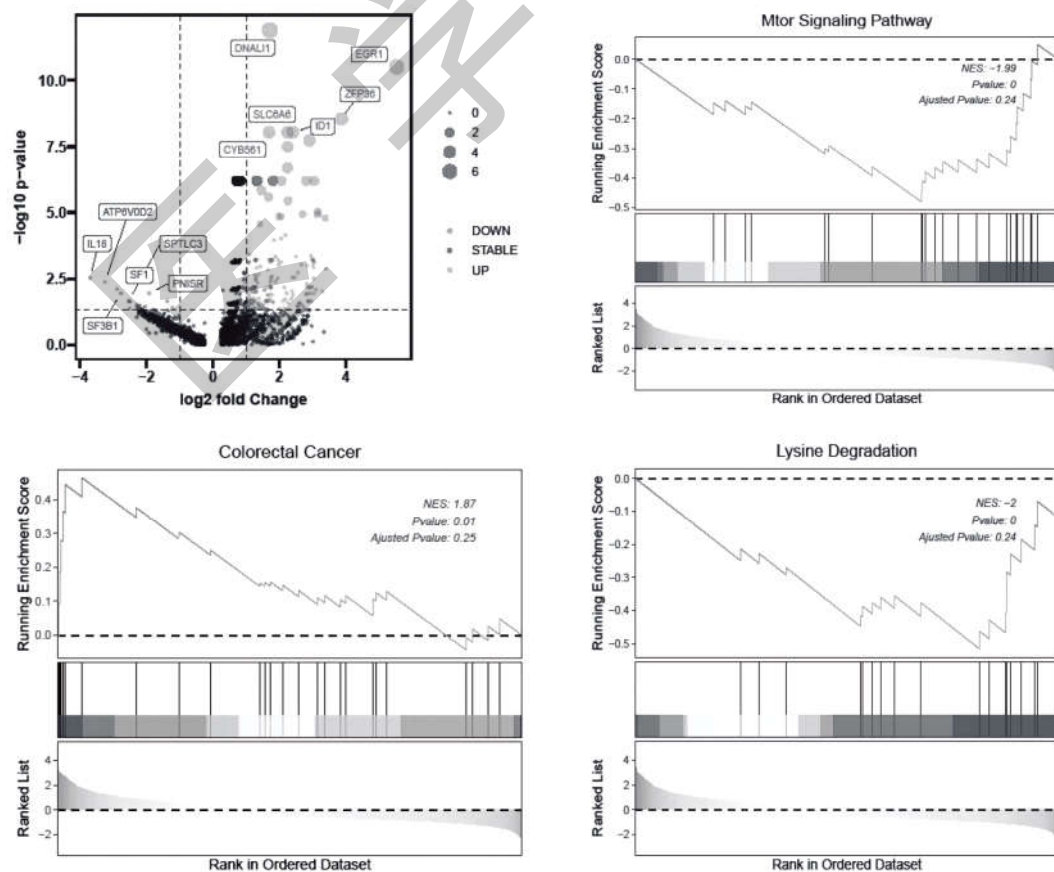


图 6 间充质细胞差异基因通路富集信息

图 7 肾  $\beta$ -间细胞差异基因通路富集信息

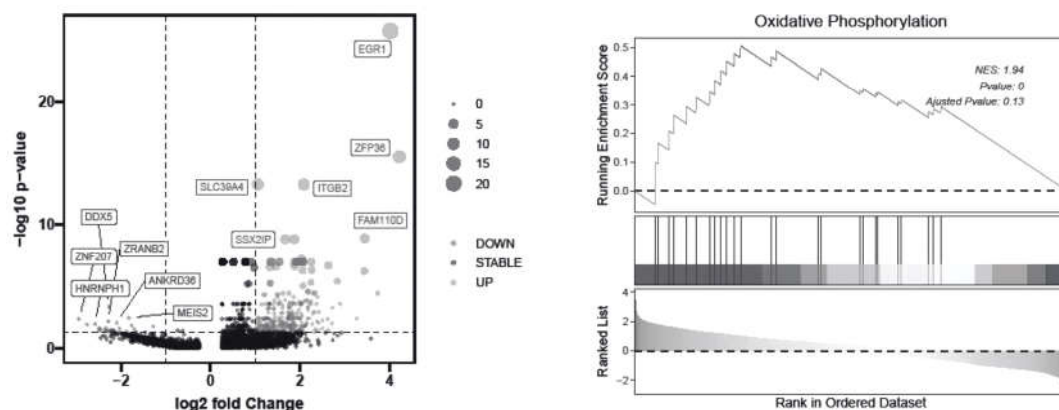


图 8 肾毛细血管内皮细胞差异基因通路富集信息

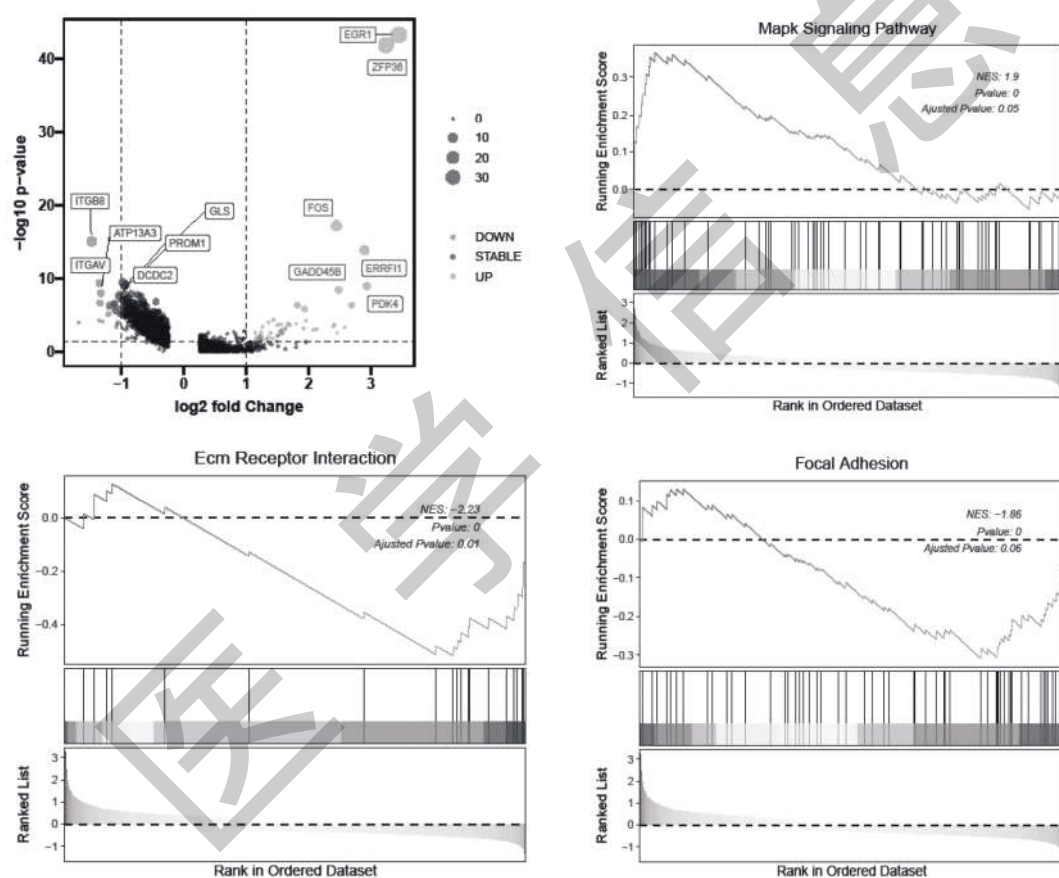


图 9 成纤维细胞差异基因通路富集信息

### 3 讨论

本研究通过单细胞转录组学分析 DKD 患者和健康人肾小球细胞转录变化,对细胞类型聚类分析得到的细胞类型进行细胞数量统计分析可知,巨噬细胞、连接小管上皮、髓祥上皮、成纤维细胞、肾毛细血管内皮细胞、肾小球血管上皮细胞、肾  $\beta$ -闰细胞

以及间充质细胞占比显著上升。选取 GSE96804 作为表型数据,并使用 Scissor 进行细胞亚群鉴定,结果显示在 DKD 患者肾小球组织中巨噬细胞、间充质细胞、肾  $\beta$ -闰细胞、肾毛细血管内皮细胞、成纤维细胞、远曲小管上皮细胞在 Scissor+细胞中比例明显高于 Scissor-细胞,即以上细胞与 DKD 发生发展呈

正相关。随后筛选出 Scissor+ 占比超过 50% 的细胞类型中细胞数量最显著的 5 类细胞,包括巨噬细胞、间充质细胞、肾  $\beta$ - 闰细胞、肾毛细血管内皮细胞和成纤维细胞,推断其细胞数量的改变可能与 DKD 的发病有密切联系。

此外,本研究结果表明,巨噬细胞数量在 DKD 与健康人中差异较大,并且巨噬细胞均为 Scissor+ 细胞,提示巨噬细胞与 DKD 发生呈正相关。近年来有研究认为<sup>[3,4]</sup>,慢性炎症是患者肾脏病理结构和生理功能改变的基础,而慢性炎症过程中巨噬细胞募集对 DKD 发生发展起到推进作用。在 DKD 患者肾活检和实验动物模型中,肾小球和肾间质中巨噬细胞是含量最多的浸润性白细胞<sup>[5]</sup>,其浸润程度与尿蛋白、血肌酐等各项肾功能指标升高密切相关<sup>[6]</sup>,且与肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化有关<sup>[7]</sup>。在一项使用链脲佐菌素(STZ)诱导的 CD11b-DTR 转基因小鼠糖尿病模型的研究中,经过白喉毒素(DT)清除巨噬细胞后可明显减少尿蛋白量,并显著改善肾小球组织改善与肾组织巨噬细胞募集<sup>[8]</sup>。因此,减轻巨噬细胞浸润程度可能是缓解 DKD 肾脏损伤的新方向。

肾组织固有的间质细胞数量改变与 DKD 的发展有密切联系,研究数量较多的当属间充质细胞。间充质细胞又称间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC),是具有自我更新能力和多向分化潜能的多能干细胞,能够发挥多种治疗作用,包括促进血管生成、防止细胞凋亡、抑制炎症和调节细胞外基质的动力学等,从而改善组织微环境和促进组织再生<sup>[9]</sup>。研究表明<sup>[10]</sup>,在高糖环境中, MSC 能够通过减少肾脏细胞凋亡、调节自噬、改善炎症反应、改善氧化应激、抑制纤维化等途径治疗 DKD。本研究中细胞数量结果显示,相较于健康人, DKD 患者间充质细胞比例增长 0.88%,证实 DKD 疾病过程中机体可能通过间充质细胞的增殖进而保护肾功能,延缓疾病进展。

DM 状态下 MSC 直接传递到肾脏或迁移到肾间质间隙,可能会启动与肾近端小管上皮细胞(RPTEC)的旁分泌功能。同时, MSC 可通过 RPTEC 对炎症介质释放起调节作用,可能对单核细胞来源的巨噬细胞产生影响,下调促炎细胞因子的产生并抑制炎症信号通路。在 DKD 发病过程中,足细胞和肾小管上皮细胞自噬功能受损, MSC 可通过抑制

mTOR 信号通路提高肾脏细胞自噬功能,保护肾脏<sup>[11]</sup>。又有研究发现<sup>[12]</sup>, MSC 可以显著改善肾脏纤维化,缩小 DKD 小鼠肾脏的纤维化区域,并且降低如 I 型胶原蛋白和纤连蛋白等促纤维化分子的表达水平上。由 MSC 分化出的脂肪间充质干细胞能较好地抑制肾小管上皮细胞分化,同时减轻高糖状态对肾小球损伤、足细胞的损伤以及细胞外基质沉积,延缓肾纤维化进展<sup>[13,14]</sup>;另骨髓间充质干细胞可以通过外泌体、生长因子和细胞因子发挥旁分泌作用,加速肾脏修复<sup>[15]</sup>。本研究中 GSEA 结果显示,间充质细胞差异基因有 EGR1、ZFP36、FOSB、ITGA1、RBPMS 等,目前通过调节肾组织间充质细胞中以上基因表达治疗 DKD 的研究较少,后续可增加相关实验验证,为 DKD 治疗提供新思路。

本研究中间充质细胞、肾  $\beta$ - 闰细胞、肾毛细血管内皮细胞、成纤维细胞的 GSEA 分析结果显示, Toll 样受体信号通路、氧化磷酸化通路、ECM 受体相互作用以及黏着斑信号通路在多个差异基因富集结果中出现,可能在 DKD 疾病进展中起重要作用。Toll 样受体信号通路是免疫中重要的一环,应激或损伤的细胞可以释放相关因子激活 Toll 样受体信号通路, Toll 样受体信号级联可以促进炎症基因转录,诱导无菌炎症的发生, TLR2 和 TLR4 在肾脏炎症和纤维化中起主要作用<sup>[3,16]</sup>。研究表明<sup>[17]</sup>, TLR4 敲除糖尿病小鼠可降低 NF- $\kappa$ B 活性和炎症细胞因子的释放及肾脏纤维化。此外,线粒体通过氧化磷酸化反应产生 ATP,而线粒体功能障碍是 DKD 的重要原因,并且先于 DKD 肾损害<sup>[18]</sup>,调控线粒体氧化磷酸化途径对高血糖诱导的 DKD 有保护作用<sup>[19]</sup>。DKD 中足细胞损伤可导致黏着斑激酶激活,导致足突的收缩和消失,通过抑制黏着斑激酶激活改善肾小球滤过功能<sup>[20,21]</sup>。而有研究表明<sup>[22]</sup>,高糖环境对足细胞黏着斑表达无明显影响,但会明显促进黏着斑磷酸化。

综上所述, DKD 患者肾小球中巨噬细胞大量募集可能是其发生的重要原因,肾小球固有间充质细胞、肾  $\beta$ - 闰细胞、成纤维细胞、肾毛细血管内皮细胞数量改变可能与 DKD 疾病进展密切相关,间充质细胞可能对 DKD 的治疗起到关键性作用。目前针对肾毛细血管内皮细胞、肾  $\beta$ - 闰细胞研究较少,有望成为新的 DKD 发病机制研究方向,然



而本研究仅为理论研究,后续可进行实验研究验证该结果。

#### 参考文献:

- [1]中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(8):762-784.
- [2]Magee C,Grieve DJ,Watson CJ,et al.Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave [J].Cardiovasc Drugs Ther,2017,31(5-6):579-592.
- [3]Tang SCW,Yiu WH.Innate immunity in diabetic kidney disease.[J].Nat Rev Nephrol,2020,16(4):206-222.
- [4]周志锋,况煌,万智凯,等.天然免疫细胞与糖尿病肾脏疾病[J].中国糖尿病杂志,2020,28(12):955-958.
- [5]Tesch GH.Diabetic nephropathy—is this an immune disorder?[J].Clin Sci (Lond),2017,131(16):2183-2199.
- [6]Chow F,Ozols E,Nikolic-Paterson DJ,et al.Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy:correlation with diabetic state and progressive renal injury [J].Kidney Int,2004,65(1):116-128.
- [7]聂振勇,赵晶,孙璇君,等.糖尿病肾病患者肾脏巨噬细胞 Bruton 酪氨酸激酶激活与肾功能的相关性研究[J].安徽医科大学学报,2021,56(12):1897-1903.
- [8]You H,Gao T,Cooper TK,et al.Macrophages directly mediate diabetic renal injury [J].Am J Physiol Renal Physiol,2013,305(12):1719-1727.
- [9]Wang Y,Chen X,Cao W,et al.Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation:pathological and therapeutic implications[J].Nat Immunol,2014,15(11):1009-1016.
- [10]王书韵,谢君辉,余学锋.间充质干细胞治疗糖尿病肾病的作用与机制[J].中国组织工程研究,2022,26(1):148-152.
- [11]Islam MN,Griffin TP,Sander E,et al.Human mesenchymal stromal cells broadly modulate high glucose-induced inflammatory responses of renal proximal tubular cell monolayers[J].Stem Cell Res Ther,2019,10(1):329.
- [12]张颖超,米焱,王彩丽,等.间充质干细胞治疗糖尿病肾病[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(5):460-464.
- [13]Zhang L,Li K,Liu X,et al.Repeated systemic administration of human adipose-derived stem cells attenuates overt diabetic nephropathy in rats[J].Stem Cells Dev,2013,22(23):3074-3086.
- [14]王迪生,孔刘莎,王佳,等.红细胞生成素预处理脂肪间充质干细胞移植治疗大鼠糖尿病肾病 [J].中国组织工程研究,2019,23(9):1370-1376.
- [15]王君仪,陈柯宇,孙明坤,等.脂肪间充质干细胞外泌体在糖尿病肾病中的保护作用及其机制[J].生命的化学,2021,41(10):2111-2118.
- [16]Yuan S,Liu X,Zhu X,et al.The Role of TLR4 on PGC-1 $\alpha$ -Mediated Oxidative Stress in Tubular Cell in Diabetic Kidney Disease[J].Oxid Med Cell Longev,2018,2018:6296802.
- [17]Panchapakesan U,Pollock C.The role of toll-like receptors in diabetic kidney disease [J].Curr Opin Nephrol Hypertens,2018,27(1):30-34.
- [18]靳贺超,强家维,张冠文,等.当归补血汤通过改善足细胞线粒体功能障碍减轻糖尿病肾病大鼠氧化应激及炎症反应[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(3):31-40.
- [19]Naito Y,Uchiyama K,Handa O,et al.Therapeutic Potential of Astaxanthin in Diabetic Kidney Disease[J].Adv Exp Med Biol,2021,1261:239-248.
- [20]Ishii T,Furuya F,Takahashi K,et al.Angiopoietin-Like Protein 2 Promotes the Progression of Diabetic Kidney Disease[J].J Clin Endocrinol Metab,2019,104(1):172-180.
- [21]Ma H,Togawa A,Soda K,et al.Inhibition of podocyte FAK protects against proteinuria and foot process effacement [J].J Am Soc Nephrol,2010,21(7):1145-1156.
- [22]何东元,郑志贵,陈宜方,等.黄芪甲苷抑制粘着斑激酶磷酸化改善高糖环境下的足细胞黏附能力的研究 [J].浙江医学,2019,41(5):414-418.

收稿日期:2022-12-09;修回日期:2022-12-23

编辑/杜帆