

细胞外囊泡治疗急性肾损伤临床前研究的 Meta 分析

李清茹¹, 王一帆¹, 陈冠廷¹, 石若玉¹, 张琳琪²

https://doi.org/10.12307/2023.701

投稿日期: 2022-09-09

采用日期: 2022-11-08

修回日期: 2022-11-21

在线日期: 2022-12-02

中图分类号:

R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2023)24-03926-11

文献标识码: A

文章快速阅读: 细胞外囊泡治疗急性肾损伤疗效的循证医学证据

目的:

应用 Meta 分析的方法, 评价细胞外囊泡应用于动物模型治疗急性肾损伤的疗效, 以期为临床实践提供科学依据。

检索文献:

检索中英文数据库 (中国知网、万方、中国生物医学数据库、维普、Cochrane library, Embase, PubMed 和 Web of Science), 共获得文献 4 060 篇, 根据纳入排除标准, 最终纳入 19 篇文献。

结论:

细胞外囊泡有助于改善急性肾损伤动物模型的血肌酐、尿素氮水平, 可显著降低肿瘤坏死因子 α 水平, 并且减少肾小管管状坏死与肾小管管型, 从而有效修复急性肾损伤。

结局指标:

- (1) 血肌酐;
- (2) 尿素氮;
- (3) 肿瘤坏死因子 α ;
- (4) 肾小管管状坏死;
- (5) 肾小管管型。

文题释义:

急性肾损伤: 是指肾小球滤过率在短期内骤降, 导致血浆中肌酐与尿素等含氮废物滞留的一种综合征。

细胞外囊泡: 是一类富含生长因子、细胞因子、神经营养因子、蛋白质、脂质和核酸等物质的囊泡, 是发挥母细胞功用的关键。

摘要

目的: 急性肾损伤是临床常见危重症之一, 存活患者的肾脏远期预后不容乐观。文章系统评价细胞外囊泡对急性肾损伤动物模型的有效性, 希望为临床试验提供启发。

方法: 检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、万方、维普、中国知网和中国生物医学文献数据库中有关细胞外囊泡治疗急性肾损伤临床前研究的相关文章, 检索时间为各数据库建立至2022-08-01, 由2名研究人员独立提取数据, 对文献采用SYRCLE动物实验偏倚风险评估表进行质量评价。采用RevMan 5.4和Stata 14.0软件对血肌酐、尿素氮、肿瘤坏死因子 α 、肾小管管状坏死与肾小管管型等结局指标进行Meta分析。

结果: ①共纳入19篇随机对照动物实验, 包括399只啮齿动物, 其中细胞外囊泡治疗组啮齿动物169只, 对照组啮齿动物168只, 干细胞治疗组啮齿动物62只。②Meta分析结果显示: 与动物模型对照组相比, 细胞外囊泡组血肌酐水平($SMD=-5.41$, $95\%CI: -6.95$ 至 -3.88 , $P < 0.001$)、尿素氮水平 ($SMD=-4.57$, $95\%CI: -5.94$ 至 -3.20 , $P < 0.001$)、肿瘤坏死因子 α 水平 ($SMD=-2.15$, $95\%CI: -2.63$ 至 -1.68 , $P < 0.001$)明显降低, 肾小管管状坏死($SMD=-6.15$, $95\%CI: -9.66$ 至 -2.64 , $P=0.001$)与肾小管管型($SMD=-3.33$, $95\%CI: -4.17$ 至 -2.49 , $P=0.001$)明显减少; 细胞外囊泡组与间充质干细胞治疗组在改善血肌酐($SMD=-1.23$, $95\%CI: -2.80$ - 0.35 , $P=0.127$)及尿素氮($SMD=-0.34$, $95\%CI: -2.19$ - 1.50 , $P=0.715$)水平方面无显著差异。

结论: 细胞外囊泡有助于改善急性肾损伤动物模型的血肌酐和尿素氮水平, 可显著降低肿瘤坏死因子 α 水平, 并且减少肾小管管状坏死与肾小管管型, 这些基础研究证据为下一步开展临床试验提供重要参考。

关键词: 细胞外囊泡; 临床前研究; 急性肾损伤; 血肌酐; 尿素氮; 肿瘤坏死因子 α ; Meta分析

Extracellular vesicles for acute kidney injury in preclinical research: a meta-analysis

Li Qingru¹, Wang Yifan¹, Chen Guanting¹, Shi Ruoyu¹, Zhang Linqi²

¹Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ²First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Li Qingru, Doctoral candidate, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Zhang Linqi, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

¹河南中医药大学, 河南省郑州市 450000; ²河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市 450000

第一作者: 李清茹, 女, 1994年生, 河南省商丘市人, 汉族, 河南中医药大学在读博士, 主要从事中医药防治肾脏病方面基础及临床研究。

通讯作者: 张琳琪, 河南中医药大学第一附属医院肾内科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师, 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市 450000

https://orcid.org/0000-0001-5140-2083 (李清茹); https://orcid.org/0000-0002-5811-9640 (张琳琪)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目 (81973806), 项目负责人: 张琳琪; 河南省中医药科学研究重大专项课题 (2019ZYD05),

项目负责人: 张琳琪

引用本文: 李清茹, 王一帆, 陈冠廷, 石若玉, 张琳琪. 细胞外囊泡治疗急性肾损伤临床前研究的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(24):3926-3936.



Abstract

OBJECTIVE: Acute renal injury is one of the common clinical critical diseases, and the long-term prognosis of surviving patients is not optimistic. This study systematically assessed the effectivity of extracellular vesicles on animal models of acute kidney injury, hoping to inspire for clinical trials.

METHODS: Articles related to the treatment of extracellular vesicles for acute kidney injury in preclinical animal models were retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, WanFang, VIP, CNKI, and Chinese Biomedical Literature Database. The retrieval time was from the establishment of the database to August 1, 2022. Data were independently extracted by two researchers. SYRCL Animal Experiment Bias Risk Assessment table was used to evaluate the literature quality. RevMan 5.4 software and Stata 14.0 software were used to perform meta-analysis on serum creatinine, urea nitrogen, tumor necrosis factor- α , tubular necrosis and tubular type outcome indicators.

RESULTS: (1) A total of 19 randomized controlled animal experimental studies were included, with 399 rodents. There were 169 rodents in the extracellular vesicle treatment group, 168 rodents in the control group and 62 rodents in the stem cell treatment group. (2) The meta-analysis results demonstrated that serum creatinine level ($SMD=-5.41$, $95\%CI:-6.95$ to -3.88 , $P < 0.001$) and urea nitrogen level ($SMD=-4.57$, $95\%CI:-5.94$ to -3.20 , $P < 0.001$), and tumor necrosis factor- α level ($SMD=-2.15$, $95\%CI:-2.63$ to -1.68 , $P < 0.001$) were significantly lower in the extracellular vesicle groups compared with the animal model control groups. Tubular necrosis ($SMD=-6.15$, $95\%CI:-9.66$ to -2.64 , $P=0.001$) and casts ($SMD=-3.33$, $95\%CI:-4.17$ to -2.49 , $P=0.001$) were significantly reduced. There was no significant difference in the improvement of serum creatinine between the extracellular vesicle group and the mesenchymal stem cell group ($SMD=-1.23$, $95\%CI:-2.80$ to -0.35 , $P=0.127$) and in the improvement of urea nitrogen ($SMD=-0.34$, $95\%CI:-2.19$ to -1.50 , $P=0.715$).

CONCLUSION: Extracellular vesicles could improve the levels of serum creatinine and urea nitrogen in animal models with acute kidney injury, which could significantly reduce the level of tumor necrosis factor- α , tubular necrosis and casts. Extracellular vesicles for acute kidney injury provide an important reference for further clinical trials.

Key words: extracellular vesicle; preclinical research; acute kidney injury; serum creatinine; urea nitrogen; tumor necrosis factor- α ; meta-analysis

Funding: General Program of National Natural Science Foundation of China, No. 81973806 (to ZLQ); Major Special Project of Scientific Research on Traditional Chinese Medicine in Henan Province, No. 2019ZYD05 (to ZLQ)

How to cite this article: LI QR, WANG YF, CHEN GT, SHI RY, ZHANG LQ. Extracellular vesicles for acute kidney injury in preclinical research: a meta-analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(24):3926-3936.

0 引言 Introduction

急性肾损伤是指肾小球滤过率在短期内骤降, 导致血浆中肌酐与尿素等含氮废物滞留的一种综合征^[1]。急性肾损伤是临床常见危重症之一, 随着对其认识的深入以及危重症救治手段的快速发展, 急性肾损伤相关的死亡风险显著下降, 然而存活患者的肾脏远期预后却不乐观^[2]。目前全球急性肾损伤发病率为20-200人/百万人口, 住院率达7%-18%, 病死率呈明显上升趋势^[3], 并且长期随访研究也显示, 8%-16%的急性肾损伤患者病情会进展为慢性肾脏病乃至终末期肾脏病^[4]。组织或器官由缺血状态恢复血流时会进一步加重组织损伤, 这一现象即缺血再灌注损伤。缺血再灌注损伤是引起急性肾损伤最常见的病因之一, 缺血再灌注损伤可引起肾组织活性氧增多, 趋化因子与细胞因子等水平改变, 进而引起细胞死亡, 导致肾脏损伤^[5-6]。目前急性肾损伤临床治疗仍以肾脏替代治疗为主, 在治疗的同时等待肾脏自我修复, 这也是导致急性肾损伤病死率居高不下的重要原因。寻找急性肾损伤治疗新策略是亟待解决的问题。在过去的几十年中, 干细胞疗法已应用于临床前开发和临床试验项目, 且取得了明显效果^[7], 并且已有研究证实干细胞疗法能够显著改善急性肾损伤^[8], 但是在这些研究中多数都未证实干细胞能够直接发挥急性肾损伤的治疗作用^[9], 此外, 鉴于干细胞治疗的安全性问题, 例如血栓栓塞、诱发肿瘤以及免疫原性等风险, 在应用于临床前尚待进一步探索^[10]。

最近有研究指出, 干细胞主要通过释放细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 而起起到促进再生的作用^[11], 细胞外

囊泡是一类富含生长因子、细胞因子、神经营养因子、蛋白质、脂质和核酸等物质的囊泡, 是发挥母细胞功用的关键。细胞外囊泡可由多种类型细胞释放并在体液中循环, 它们通过胞间通讯发挥作用, 能够调节靶细胞的基因表达谱和命运, 有越来越多的证据已经确定细胞外囊泡在肾脏生理学和病理学中发挥着核心作用, 并且有研究表明富含细胞外囊泡的 miRNA 能够促进急性肾损伤及其他肾脏疾病的恢复, 如 miR-125b-5p 富集的间充质干细胞来源细胞外囊泡以剂量依赖性方式减轻小鼠缺血性肾损伤并减少肾小管损伤^[12], 脂肪来源细胞外囊泡改善代谢综合征伴肾损伤家猪的肾功能, 减少了肾脏炎症, 增加了修复性巨噬细胞的数量, 并上调了白细胞介素 10 的表达^[13]。

虽然细胞外囊泡具有多样性和异质性, 但是它们在生理与病理条件下发挥的作用明确的。现阶段, 细胞外囊泡治疗急性肾损伤仍处于动物实验阶段, 临床试验较为缺乏, 且国内外关于细胞外囊泡治疗急性肾损伤的相关研究较少, 主要来自不同的研究机构, 且缺乏不同研究机构的循证医学结果。因此, 该文章采用 Meta 分析来评价细胞外囊泡治疗急性肾损伤动物模型的疗效, 为细胞外囊泡治疗急性肾损伤提供基础实验依据, 为将来开展临床研究以及临床应用提供更加全面的参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索者及检索时间 第一、二作者于 2022-08-01 进行文献检索。

1.1.2 资料库 计算机检索英文数据库 (PubMed, Embase, Cochrane library,

Web of Science) 和中文数据库 (万方、维普、中国知网、中国生物医学数据库) 的相关文献。

1.1.3 检索词 中文检索词为“细胞外囊泡、外泌体、急性肾损伤、急性肾衰竭、肾脏缺血再灌注”; 英文检索词为“extracellular vesicles, exosomes, acute renal injury, ischemia-reperfusion injury”等, 检索时选择主题词扩展。

1.1.4 检索时间范围 各数据库建立至 2022-08-01。

1.1.5 文献检索策略 以 PubMed 数据库为例, 英文检索策略见图 1。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①自数据库建库至 2022 年 8 月公开发表的应用细胞外囊泡治疗急性肾损伤的随机对照动物实验; ②文献语言为中文或英文; ③研究对象为急性肾损伤啮齿动物模型; ④实验组为细胞外囊泡治疗或者使用其他治疗方法联合细胞外囊泡治疗, 干细胞组为不同种类干细胞移植, 对照组可分为空白对照组、安慰剂对照组、生理盐水组或磷酸缓冲盐溶液组; ⑤纳入文献结局指标至少包含以下之一: 血肌酐、尿素氮、肾小管坏死数量、肾小管管型数量、肿瘤坏死因子 α ; ⑥文献原始数据完整。

1.2.2 排除标准 ①重复发表的文章; ②未对动物模型进行急性肾损伤诱导; ③评论、综述、病例分析和会议摘要等; ④无法获取全文的文献; ⑤数据缺失的文献; ⑥纳入文献偏倚风险过高或存在设计争议; ⑦实验设计不合理的文献。

1.3 数据提取 由 2 名研究人员采用独立双盲方式进行文献的筛选、数据的提取, 并进行交叉核查, 如果有任何异议, 将提交给第 3 位研究人员讨论与决定。在文献

```
#1 "Extracellular Vesicles"[Mesh]
#2 (((((((("Extracellular Vesicles"[Mesh]) OR (Vesicle, Extracellular[Title/Abstract]) OR (Vesicles, Extracellular[Title/Abstract]) OR (Exovesicles[Title/Abstract]) OR (Exovesicle[Title/Abstract]) OR (Apoptotic Bodies[Title/Abstract]) OR (Apoptotic Body[Title/Abstract]) OR (Bodies, Apoptotic[Title/Abstract]) OR (Body, Apoptotic[Title/Abstract]) OR (Exosomes"[Mesh]) OR (Endosomes[Title/Abstract]) OR (Secretory Vesicles[Title/Abstract]) OR (CellDerived Microparticles[Title/Abstract]) OR (Exosome Multienzyme Ribonuclease Complex[Title/Abstract])
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 "Acute Kidney Injury"[Mesh]
#7 (((((((((((((((("Acute Kidney Injury"[Mesh]) OR (Kidney Injuries, Acute[Title/Abstract]) OR (Kidney Injury, Acute[Title/Abstract]) OR (Acute Renal Injury[Title/Abstract]) OR (Acute Renal Injuries[Title/Abstract]) OR (Renal Injuries, Acute[Title/Abstract]) OR (Renal Injury, Acute[Title/Abstract]) OR (Renal Insufficiency, Acute[Title/Abstract]) OR (Acute Renal Insufficiencies[Title/Abstract]) OR (Renal Insufficiencies, Acute[Title/Abstract]) OR (Acute Kidney Insufficiencies[Title/Abstract]) OR (Kidney Insufficiencies, Acute[Title/Abstract]) OR (Acute Kidney Insufficiency[Title/Abstract]) OR (Kidney Failure, Acute[Title/Abstract]) OR (Acute Kidney Failures[Title/Abstract]) OR (Kidney Failures, Acute[Title/Abstract]) OR (Acute Renal Failure[Title/Abstract]) OR (Acute Renal Failures[Title/Abstract]) OR (Renal Failures, Acute[Title/Abstract]) OR (Renal Failure, Acute[Title/Abstract]) OR (Acute Kidney Failure[Title/Abstract]) OR (Reperfusion Injuries[Title/Abstract]) OR (Reperfusion Damage[Title/Abstract]) OR (Damage, Reperfusion[Title/Abstract])
#8 "Reperfusion Injury"[Mesh]
#9 (((((((("Reperfusion Injury"[Mesh]) OR (Reperfusion Damages[Title/Abstract]) OR (Ischemia-Reperfusion Injury[Title/Abstract]) OR (Ischemia Reperfusion Injury[Title/Abstract]) OR (Injury, IschemiaReperfusion[Title/Abstract]) OR (Injury, Ischemia Reperfusion[Title/Abstract]) OR (Ischemia-Reperfusion Injuries[Title/Abstract]) OR (Injury, Reperfusion[Title/Abstract])
#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 #5 AND #10
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

Figure 1 | PubMed database search strategy

筛选过程中，首先剔除重复文献，再阅读标题与摘要初筛，在除去与主题明显不相关文章后，阅读全文以再次筛选，明确是否可以纳入该研究。文章提取的数据主要包括以下内容：第一作者姓名、发表年份、国家、模型诱导方式、细胞外囊泡组和对照组样本量等。

1.4 文献质量评价 对于随机对照动物实验采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估表进行偏倚风险评估^[14]，该偏倚风险评估表共有 10 个项目，评估的结果以“是”“否”“不确定”分别判定为偏倚风险等级“低”“高”或“不确定”。若所对应项目问题答案为“是”，可被判定为低偏倚风险；若问题答案为“否”，偏倚风险判定为“高”；若问题答案为“不确定”，则判定为“不确定偏倚风险”。

1.5 结局指标 主要结局指标为血肌酐和尿素氮水平；次要结局指标为肿瘤坏死因子 α 水平、肾小管坏死数量 (Tubular Necrosis) 和肾小管管型数量 (Casts)。

1.6 统计学分析 该研究遵循《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)，并经过河南中医药大学生物统计学专家核实。文章采用 RevMan 5.4(<https://www.cochrane.org/>) 和 Stata 14.0(www.stata.com) 软件对文献数据资料进行 Meta 分析。由于结局指标为连续变量，所以采用标准均数差 (standard mean difference, SMD) 作为分析此次研究效应的统计量，并提供 95% 置信区间 (95% confidence interval,

CI)，二分类变量通过相对风险 (RR) 表示，并提供 95% 置信区间 (CI)。对文章结果的异质性分析采用 Q 检验与 I^2 结合的形式。若 $P \geq 0.1$ ， $I^2 < 50\%$ 时，认为研究结果异质性低，采用固定效应模型进行 Meta 分析；若 $P < 0.1$ ， $I^2 > 50\%$ 时，认为研究结果间存在明显异质性。在研究结果存在明显异质性时，该研究将会使用 Meta 回归对异质性来源进行探讨分析，明确异质性来源后进行亚组分析。若仍无法确定异质性来源，则采用随机效应模型进行分析。运用敏感性分析探究该研究结果的稳定性。通过漏斗图及 Egger 检验进行发表偏倚检验。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果 由 2 名研究人员依据制定的纳入与排除标准对数据库进行检索，初步检索提取相关文献 4 060 篇，在对重复文献剔除后获得 2 514 篇，再次对文献进行筛选后剔除 1 872 篇，最终纳入文献 19 篇^[15-33]，文献筛选流程见图 2。

2.2 纳入文献的基本特征 在纳入的 19 篇文献中^[15-33]，共包含 399 只啮齿动物，细胞外囊泡治疗组啮齿动物 169 只，对照组啮齿动物 168 只，干细胞治疗组啮齿动物 62 只，其中 18 篇期刊文章^[15-23, 25-33]，1 篇硕士论文^[24]；其中有 10 篇文献使用骨髓来源间充质干细胞^[15-20, 22-23, 27, 29]，3 篇文献使用人脐带间充质干细胞^[21, 28, 30]，1 篇文献使用脂肪基质血管成分^[24]，1 篇使用脂肪间充质干细胞^[25]，1 篇文献使用

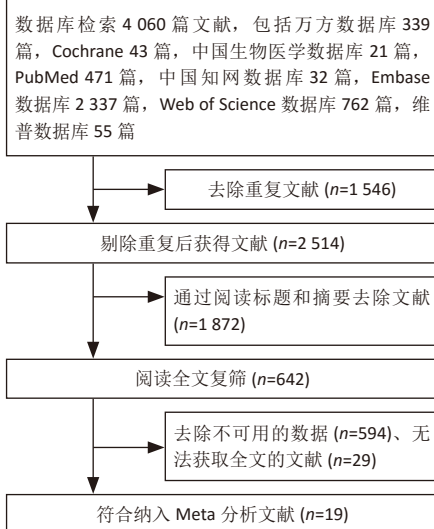


图 2 | 文献检索流程图

Figure 2 | Flow chart of article screening

肾源性间充质干细胞^[26]，1 篇文献使用人肾小管细胞^[31]，1 篇文献使用内皮祖细胞^[32]，1 篇文献使用人羊膜上皮细胞^[33]。共包括 3 个研究对象为重度联合免疫缺陷 (severe combined immune-deficiency, SCID) 小鼠^[15, 18-19]，1 个研究对象为白变种实验室老鼠 (BALB/c 小鼠)^[16]，7 个研究的对象为 SD 大鼠^[20-24, 28, 30]，2 个研究的对象为 Wistar 大鼠^[25, 32]，1 个研究的对象为 FVB/N 小鼠^[26]，1 个研究对象为 CD1 小鼠^[27]，1 个研究的对象为天竺鼠 (albino 大鼠)^[29]，1 个研究的对象为裸鼠^[31]，1 个研究的对象为 C57BL/6J 小鼠^[33]，1 个研究的对象单纯提及为大鼠^[17]。文献基线特征见表 1。

2.3 纳入文献的质量评价结果 对纳入的文献采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估量表进行质量评价，所纳研究结果总体为中等质量，见表 2。纳入研究偏倚风险评估结果见图 3, 4。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 各组血肌酐水平差异

细胞外囊泡组 vs. 动物模型对照组：共 15 篇文献报道了诱导啮齿动物急性肾损伤后使用细胞外囊泡治疗对动物血肌酐的影响^[16-19, 21-29, 31, 33]。经过异质性检验， $I^2 > 50\%$ ， $P < 0.001$ ，提示文章所选文献间异质性有显著性意义。为寻求异质性来源，对该研究以动物种类、细胞类型、动物性别及注射部位为变量进行 Meta 回归分析，结果表明，动物类型 ($P=0.332$)、细胞类型 ($P=0.302$)、动物性别 ($P=0.409$) 及注射部位 ($P=0.807$) 均无法对该研究异质性作出解释，采用随机效应模型，结果提示，细胞外囊泡组的血肌酐水平显著低于对照组 ($SMD=-5.41$ ，95%CI: -6.95 至 -3.88 ， $P < 0.001$)，见图 5。

表 1 | 纳入文献基本特征

Table 1 | General characteristics of the included studies

第一作者	发表年份	国家	模型诱导方法	受试动物	动物性别	动物数量(只)	干细胞种类	细胞外囊泡直径(nm)	肾损伤后注射时间	注射部位	注射剂量	不良反应	结局指标
BRUNO ^[15]	2009	意大利	甘油诱导急性肾损伤模型	SCID 小鼠	未描述	治疗组: 10 对照组: 10 干细胞组: 10	骨髓间充质干细胞	135(80-1000)	3, 5, 8, 15 d	尾静脉	15 μg	NR	(2)(4)(5)
WANG ^[16]	2019	中国	缺血再灌注损伤 双侧 45 min	BALB/c 小鼠	雄性	治疗组: 5 对照组: 5 干细胞组: 5	骨髓间充质干细胞	120.6(40-150)	再灌注前 1 h	尾静脉	5×10 ¹⁰ 个 / 100 μL	NR	(1)(2)
ALZHRANI ^[17]	2019	沙特阿拉伯	双侧肾动脉夹闭 45 min 诱导缺血再灌注损伤	大鼠	雌性	治疗组: 10 对照组: 10 干细胞组: 10	骨髓间充质干细胞	20-130	30 min 再灌注期	双侧肾动脉	250 μg	NR	(1)(2)
BRUNO ^[18]	2017	意大利	甘油诱导急性肾损伤模型	SCID 小鼠	雄性	治疗组: 10 对照组: 10	骨髓间充质干细胞	160±72	3, 4, 5 d	肌肉	165×10 ⁶ 个	NR	(1)(2)
BRUNO ^[19]	2012	意大利	顺铂诱导急性肾损伤模型	SCID 小鼠	雄性	治疗组: 8 对照组: 8	骨髓间充质干细胞	135(80-1000)	顺铂给药后 8 h	静脉	50 μg	NR	(1)(2)(4)(5)
GATTI ^[20]	2011	意大利	右肾切除, 左肾静脉夹闭 45 min	SD 大鼠	雄性	治疗组: 6 对照组: 6	骨髓间充质干细胞	135(80-1000)	缺血再灌注损伤后 立即注射	静脉	30 μg	NR	(4)(5)
徐莹 ^[21]	2022	中国	盲肠结扎穿孔法诱导的急性肾损伤	SD 大鼠	雄性	治疗组: 10 对照组: 10 干细胞组: 10	人脐带间充质干细胞	约为 100	脓毒症急性肾损伤术后 1 h	尾静脉	30 μL	NR	(1)(2)
王汝霖 ^[22]	2014	中国	右肾切除, 左肾蒂夹闭 45 min	SD 大鼠	雄性	治疗组: 6 对照组: 6 干细胞组: 6	骨髓间充质干细胞	30-60	缺血再灌注损伤后 立即注射	颈动脉	100 μg/mL PBS	NR	(1)(2)(3)
田珂 ^[23]	2020	中国	右肾切除, 左肾蒂夹闭 46 min	SD 大鼠	雄性	治疗组: 7 对照组: 7	骨髓间充质干细胞	30-60	缺血再灌注损伤后 立即注射	颈动脉	100 μg/mL PBS	NR	(1)(2)
田洪强 ^[24]	2018	中国	右肾切除, 左肾动脉夹闭 45 min	SD 大鼠	雄性	治疗组: 4 对照组: 4 干细胞组: 4	脂肪基质血管成分	40-100	缺血再灌注损伤后 立即注射	肾包膜	NR	NR	(1)(2)
COLLINO ^[25]	2019	巴西	双侧肾动脉夹闭 45 min	Wistar 大鼠	雄性	治疗组: 5 对照组: 5	脂肪间充质干细胞	130.0±11.2	缺血再灌注损伤后 立即注射	肾包膜	7.5×10 ⁸ 个	NR	(1)(2)
CHOI ^[26]	2014	韩国	双侧肾蒂夹闭 30 min	FVB/N 小鼠	雄性	治疗组: 5 对照组: 5 干细胞组: 5	肾源性间充质干细胞	NR	缺血再灌注损伤后 立即注射	尾静脉	2×10 ⁷ 个	NR	-1
ULLAH ^[27]	2020	美国	顺铂诱导急性肾损伤模型	CD1 小鼠	雌性	治疗组: 8 对照组: 8	骨髓间充质干细胞	NR	急性肾损伤后 3 d	NR	200 μg/100 g 体质量	NR	(1)(2)
ZHANG ^[28]	2014	中国	左肾蒂夹闭 60 min	SD 大鼠	雄性	治疗组: 6 对照组: 6	人脐带间充质干细胞	30-500	缺血再灌注损伤后 立即注射	尾静脉	100 μg	NR	(1)(2)
ZAHHRAN ^[29]	2020	埃及	双侧肾动脉夹闭 40 min	albino 大鼠	雌性	治疗组: 8 对照组: 8 干细胞组: 8	骨髓间充质干细胞	20-120	缺血再灌注损伤 30 min 后	肾动脉	250 μg	NR	(1)(2)
WU ^[30]	2018	中国	左肾动脉夹闭 30 min 后分离左肾后双肾切除并行肾移植	SD 大鼠	雄性	治疗组: 40 对照组: 40	人脐带间充质干细胞	NR	肾移植后	尾静脉	100 μg/mL	NR	(3)
DOMINGUEZ ^[31]	2018	美国	双侧肾蒂夹闭 50 min	裸鼠	雄性	治疗组: 5 对照组: 4 干细胞组: 5	人肾小管细胞	115±0.9	缺血再灌注损伤后 1 d 和 2 d	尾静脉	100 μg	NR	(1)
CANTALUPPI ^[32]	2012	意大利	右肾切除左肾蒂夹闭 45 min	Wistar 大鼠	雄性	治疗组: 6 对照组: 6	内皮祖细胞	60-160	缺血再灌注损伤后 立即注射	静脉	30 μg	NR	(4)(5)
KANG ^[33]	2022	中国	腹腔注射顺铂诱导急性肾损伤模型	C57BL/6J 小鼠	雄性	治疗组: 10 对照组: 10 干细胞组: 9	人羊膜上皮细胞	NR	缺血再灌注损伤后 1 d	尾静脉	1×10 ⁸ 个	NR	(1)

表注: (1) 血肌酐; (2) 尿素氮; (3) 肿瘤坏死因子 α; (4) 肾小管坏死数量; (5) 肾小管管型数量; NR 为未描述

细胞外囊泡组 vs. 干细胞对照组:

共 8 篇文章报道了诱导啮齿动物急性肾损伤后使用细胞外囊泡治疗对动物血肌酐的影响^[16-17, 22, 24, 26, 29, 31, 33]。经过异质性检验, 提示纳入文献异质性有显著性意义 ($I^2 > 50%$, $P < 0.001$), 应用随机效应模型, 结果提示, 细胞外囊泡组与干细胞组对比差异无显著性意义 ($SMD = -1.23$, $95\%CI: -2.80-0.35$, $P = 0.127$), 见图 6。经 Egger 检验发现该研究不存在发表偏倚 ($P = 0.448$), 认为该研究结果稳定。

2.4.2 各组尿素氮水平差异

细胞外囊泡组 vs. 动物模型对照组:

共 13 篇文章报道了诱导啮齿动物急性肾损伤后使用细胞外囊泡治疗对动物尿素氮的影响^[15-19, 21-25, 27-29]。由于各研究结果之间存在异质性 ($I^2 > 50%$), 且 Q 检验 $P < 0.001$, 提示文章选择文献间异质性有显著性意义。为寻求异质性来源, 对该研究以动物种类、细胞类型、动物性别及注射部位为变量进行 Meta 回归分析, 结果表明, Meta 回归方程结果显示, 细胞类型 ($P = 0.402$)、动物性别 ($P = 0.345$) 及注射部

位 ($P = 0.395$) 均无法对该研究的异质性作出解释, 动物类型 ($P = 0.044$) 可能为异质性来源。采用随机效用模型, 结果提示, 细胞外囊泡组的尿素氮水平显著低于对照组 ($SMD = -4.57$, $95\%CI: -5.94$ 至 -3.20 , $P < 0.001$), 见图 7。

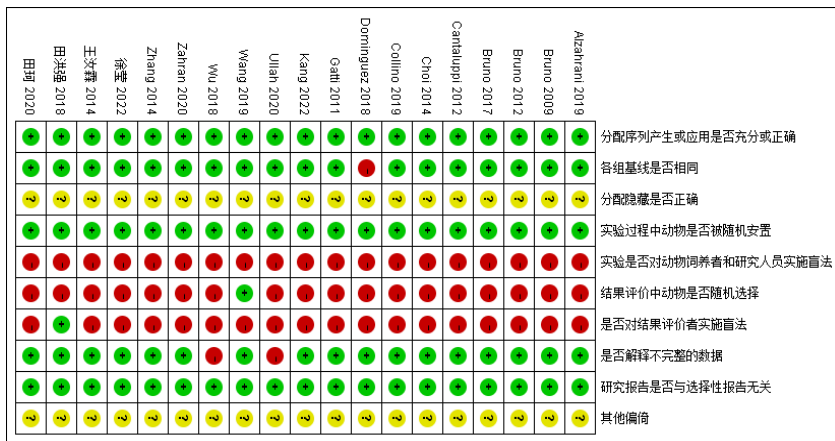
细胞外囊泡组 vs. 干细胞对照组: 共 6 篇文章报道了诱导啮齿动物急性肾损伤后使用细胞外囊泡治疗对动物尿素氮的影响^[15-17, 22, 24, 29]。由于文章各结果间存在异质性有显著性意义 ($I^2 > 50%$, $P < 0.001$), 故使用随机效用模型, 结果提示, 细胞

表 2 | 纳入文献偏倚风险评估表 (SYRCL 动物实验风险评估量表)

Table 2 | Results of the assessment of bias risk in the included studies (SYRCL Animal Experiment Bias Risk Assessment)

第一作者	发表年份	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BRUNO ^[15]	2009	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
WANG ^[16]	2019	是	是	不确定	是	否	是	否	是	是	不确定
ALZHRANI ^[17]	2019	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
BRUNO ^[18]	2017	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
BRUNO ^[19]	2012	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
GATTI ^[20]	2011	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
徐莹 ^[21]	2022	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
王汝霖 ^[22]	2014	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
田珂 ^[23]	2020	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
田洪强 ^[24]	2018	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
COLLINO ^[25]	2019	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
CHOI ^[26]	2014	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
ULLAH ^[27]	2020	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
ZHANG ^[28]	2014	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
ZHRAN ^[29]	2020	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
WU ^[30]	2018	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
DOMINGUEZ ^[31]	2018	是	否	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
CANTALUPPI ^[32]	2012	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定
KANG ^[33]	2022	是	是	不确定	是	否	否	否	是	是	不确定

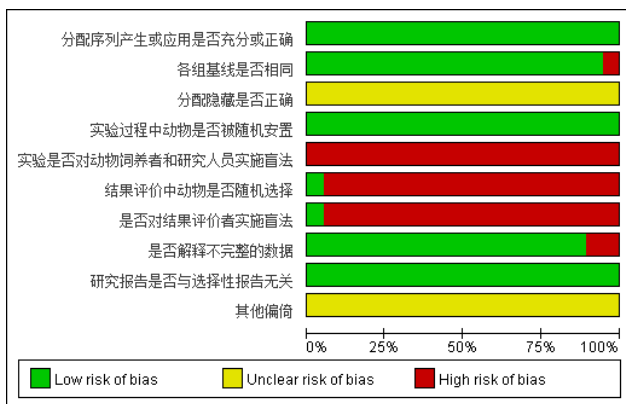
表注: 1 为分配序列产生或应用是否充分或正确; 2 为各组基线是否相同; 3 为分配隐藏是否正确; 4 为实验过程中动物是否被随机安置; 5 为实验是否对动物饲养者和研究人员实施盲法; 6 为结果评价中动物是否随机选择; 7 为是否对结果评价者实施盲法; 8 为是否解释不完整的数据; 9 为研究报告是否与选择性报告无关; 10 为其他偏倚



图注: 柱状图为针对 SYRCL 动物实验评估量表的每一条目图示每一纳入文献, ● 为低偏倚风险, ◐ 为不确定偏倚风险, ● 为高偏倚风险

图 3 | 纳入研究偏倚风险评估柱状图

Figure 3 | Histogram chart of bias risk assessment of the included studies



图注: 条形图为针对 SYRCL 动物实验评估量表的每一条目图示该研究各项评价结果所占的比例, ■ 为低偏倚风险, ■ 为不确定偏倚风险, ■ 为高偏倚风险

图 4 | 纳入研究偏倚风险评估条形图

Figure 4 | Bar chart of bias risk assessment of the included studies

外囊泡组与干细胞组比较差异无显著性意义 ($SMD=-0.34$, $95\%CI: -2.19-1.50$, $P=0.715$), 见图 8。经 Egger 检验发现该研究不存在发表偏倚 ($P=0.515$), 认为该研究结果稳定。

2.4.3 各组肿瘤坏死因子 α 水平差异 共 3 篇文献报道了诱导啮齿动物急性肾损伤后使用细胞外囊泡治疗对动物肿瘤坏死因子 α 的影响^[21, 22, 30]。由于各研究结果之间不存在异质性 ($I^2=50\%$, $P=0.601$), 提示肿瘤坏死因子 α 相关文献间异质性无显著性意义, 采用固定效应模型, 结果提示, 细胞外囊泡组的肿瘤坏死因子 α 水平低于对照组 ($SMD=-2.15$, $95\%CI: -2.63$ 至 -1.68 , $P < 0.001$), 见图 9。

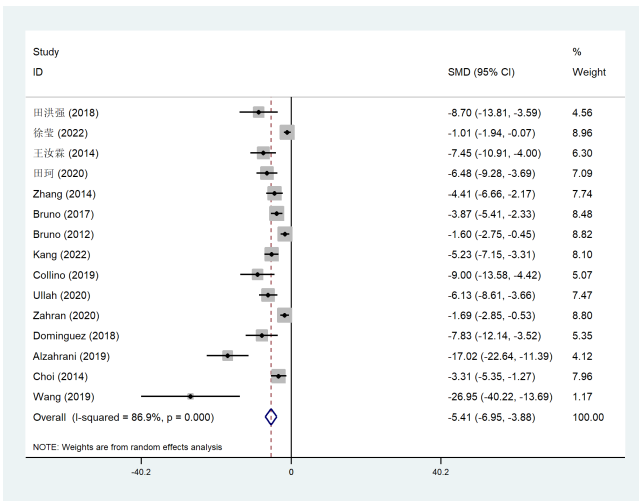
2.4.4 各组肾小管管状坏死与管型水平差异分析 共 4 篇文献报道了诱导啮齿动物急性肾损伤后使用细胞外囊泡治疗对肾小管管状坏死的影响^[15, 19-20, 32]。由于各研究结果之间存在异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型, 结果提示, 细胞外囊泡组的肾小管管状坏死与管型水平低于对照组 ($SMD=-6.15$, $95\%CI: -9.65$ 至 -2.64 , $P=0.001$), 见图 10。

共 4 篇文献报道了诱导啮齿动物急性肾损伤后使用细胞外囊泡治疗对肾小管管型的影响^[15, 19, 20, 32]。由于肾小管管型相关文献各结果间不存在异质性 ($I^2=2.8\%$, $P=0.379$), 采用随机效应模型, 结果提示, 细胞外囊泡组与动物模型对照组相比差异有显著性意义 ($SMD=-3.33$, $95\%CI: -4.17$ 至 -2.49 , $P=0.001$), 见图 11。

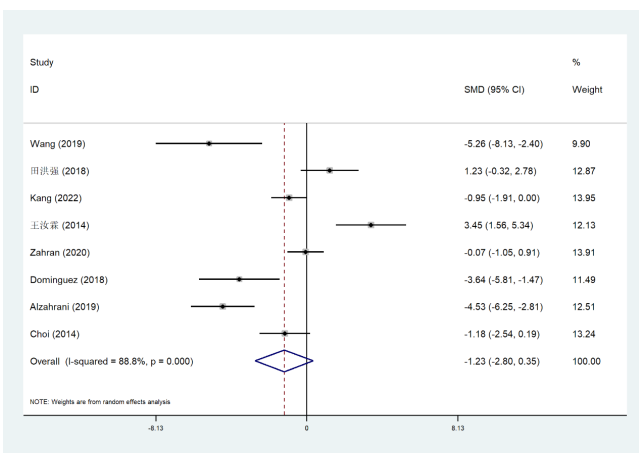
2.4.5 亚组分析结果

血肌酐水平亚组分析: 基于细胞类型、注射部位及动物类型进行亚组分析, 采用随机效应模型, 结果显示, 除人脐带间充质干细胞组治疗后的水平与对照组比较差异无显著性意义 ($SMD=-2.55$, $95\%CI: -5.88-0.77$, $P=0.132$)、注射部位为肾动脉组治疗后水平与对照组比较无显著性意义 ($SMD=-9.09$, $95\%CI: -24.11-5.92$, $P=0.235$) 外, 其他亚组治疗后血肌酐水平与对照组相比均有明显下降。其中注射部位为肾包膜及颈动脉的治疗组经异质性分析发现两组无异质性, 且注射部位为肾包膜的治疗组 ($SMD=-8.87$, $95\%CI: -12.28$ 至 -5.45 , $P=0.000$) 降低血肌酐水平疗效优于注射部位为颈动脉治疗组 ($SMD=-6.87$, $95\%CI: -9.04$ 至 -4.69 , $P=0.000$), 见表 3。

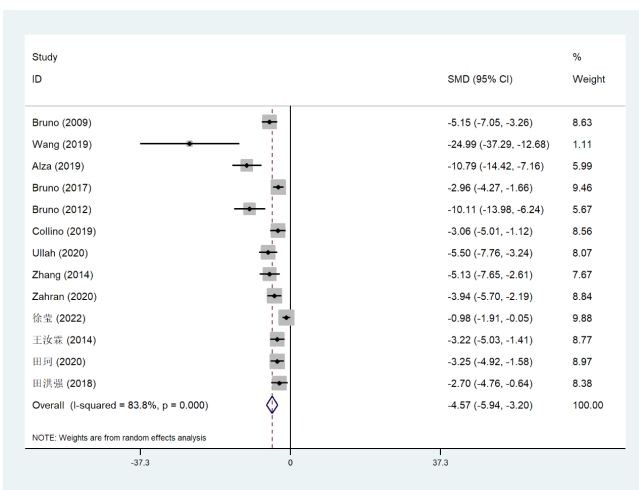
尿素氮水平亚组分析: 基于细胞类型、注射部位及动物类型分别进行亚组分析, 采用随机效应模型, 结果显示, 除人脐带间充质干细胞组治疗后与对照组比较无显著性意义外 ($SMD=-2.88$, $95\%CI:$



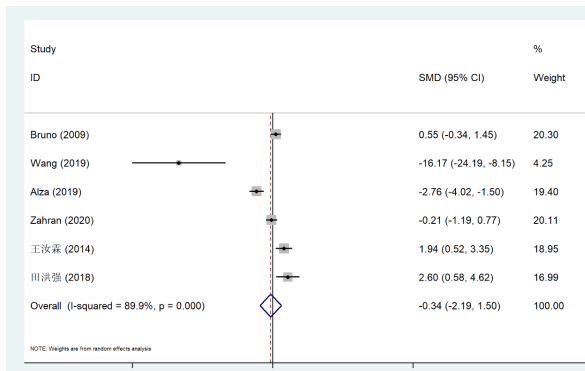
图注：与动物模型对照组相比，细胞外囊泡组血肌酐水平降低
 图 5 | 细胞外囊泡治疗急性肾损伤血肌酐水平的 Meta 分析森林图
 Figure 5 | Forest plot of meta-analysis of serum creatinine levels in acute kidney injury after extracellular vesicles treatment



图注：细胞外囊泡组与干细胞对照组相比，血肌酐水平差异无显著性意义
 图 6 | 细胞外囊泡与干细胞治疗急性肾损伤血肌酐水平的 Meta 分析森林图
 Figure 6 | Forest plot of meta-analysis of serum creatinine levels in acute kidney injury after treatment with extracellular vesicles and stem cells



图注：与动物模型对照组相比，细胞外囊泡组尿素氮水平降低
 图 7 | 细胞外囊泡治疗急性肾损伤尿素氮水平的 Meta 分析森林图
 Figure 7 | Forest plot of meta-analysis of urea nitrogen levels in acute kidney injury after extracellular vesicles treatment



图注：细胞外囊泡组与干细胞对照组相比，尿素氮水平无显著性意义
 图 8 | 细胞外囊泡与干细胞治疗急性肾损伤尿素氮水平的 Meta 分析森林图
 Figure 8 | Forest plot of meta-analysis of urea nitrogen levels in acute kidney injury after treatment with extracellular vesicles and stem cells

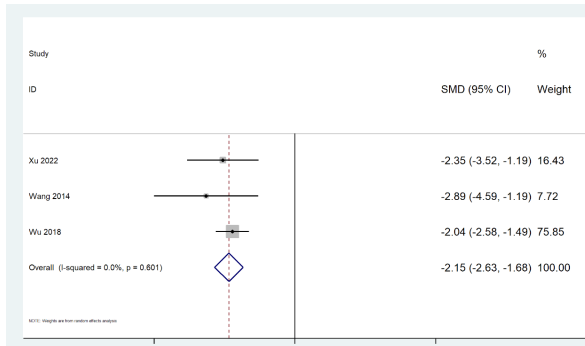


图 9 | 细胞外囊泡治疗急性肾损伤肿瘤坏死因子 α 水平的 Meta 分析森林图
 Figure 9 | Forest plot of meta-analysis of tumor necrosis factor-α levels in acute kidney injury after extracellular vesicles treatment

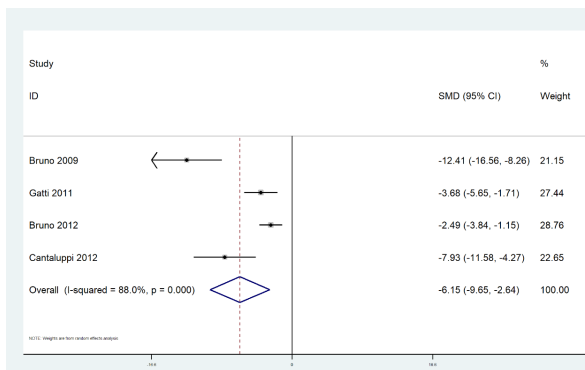


图 10 | 细胞外囊泡治疗急性肾损伤肾小管管状坏死数量的 Meta 分析森林图
 Figure 10 | Forest plot of meta-analysis of tubular necrosis number in acute kidney injury after extracellular vesicles treatment

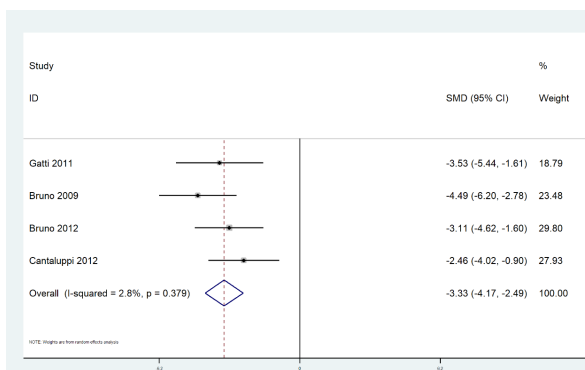


图 11 | 细胞外囊泡治疗急性肾损伤肾小管管型数量的 Meta 分析森林图
 Figure 11 | Forest plot of meta-analysis of casts number in acute kidney injury after extracellular vesicles treatment

-6.94-1.17, $P=0.163$), 其他亚组治疗后尿素氮水平与对照组相比均有明显下降。其中注射部位为肾包膜及颈动脉的治疗组经分析发现无异质性, 注射部位为肾包膜的治疗组 ($SMD=-2.89$, $95\%CI: -4.31$ 至 -1.48 , $P=0.000$) 降低尿素氮水平疗效接近注射部位为颈动脉治疗组 ($SMD=-3.24$, $95\%CI: -4.47$ 至 -2.01 , $P=0.000$), 见表 4。

2.5 敏感性分析结果 采用 Stata 14.0 软件对血肌酐与尿素氮水平进行敏感性分析后, 发现剔除任意一篇文献研究结果均不会产生质性变化, 该研究结果较为稳定, 见图 12, 13。

表 3 | 细胞外囊泡治疗急性肾损伤血肌酐水平的亚组 Meta 分析

Table 3 | Subgroup meta-analysis of serum creatinine levels in acute kidney injury after extracellular vesicles treatment

亚组	纳入研究数	I^2 值 (%)	SMD 值 (95%CI)	P 值
细胞外囊泡组 vs. 空白对照组				
细胞类型				
骨髓间充质干细胞	8	89.5	-6.05(-8.44 至 -3.66)	0.000
人脐带间充质干细胞	2	86.8	-2.55(-5.88-0.77)	0.132
脂肪基质血管成分	1	不可用	-8.70(-13.81 至 -4.42)	0.001
人羊膜上皮细胞	1	不可用	-5.23(-7.15 至 -3.31)	0.000
脂肪间充质干细胞	1	不可用	-9.00(-13.58 至 -4.42)	0.000
人肾小管细胞	1	不可用	-7.83(-12.14 至 -3.52)	0.000
肾源性间充质干细胞	1	不可用	-3.31(-5.35 至 -1.27)	0.001
注射部位				
尾静脉	6	87.5	-4.85(-7.50 至 -2.21)	0.000
肾包膜	2	0	-8.87(-12.28 至 -5.45)	0.000
颈动脉	2	0	-6.87(-9.04 至 -4.69)	0.000
NR	1	不可用	-6.13(-8.61 至 -3.66)	0.000
肾动脉	2	96.3	-9.09(-24.11-5.92)	0.235
动物类型				
SD 大鼠	5	88.2	-5.24(-8.39 至 -2.08)	0.001
SCID 小鼠	2	81.5	-2.68(-4.90-0.45)	0.018
C57BL/6J 小鼠	1	不可用	-5.23(-7.15 至 -3.31)	0.000
Wistar 大鼠	1	不可用	-9.00(-13.58 至 -4.42)	0.000
CD1 小鼠	1	不可用	-6.13(-8.61 至 -3.36)	0.001
albino 大鼠	1	不可用	-1.69(-2.85 至 -0.53)	0.004
裸鼠	1	不可用	-7.83(-12.14 至 -3.52)	0.000
大鼠	1	不可用	-17.02(-22.64 至 -11.39)	0.001
FVB/N 小鼠	1	不可用	-3.31(-5.35 至 -1.27)	0.001
BALB/c 小鼠	1	不可用	-26.95(-40.22 至 -13.69)	0.000

表 4 | 细胞外囊泡治疗急性肾损伤尿素氮水平的亚组 Meta 分析

Table 4 | Subgroup meta-analysis of urea nitrogen levels in acute kidney injury after extracellular vesicles treatment

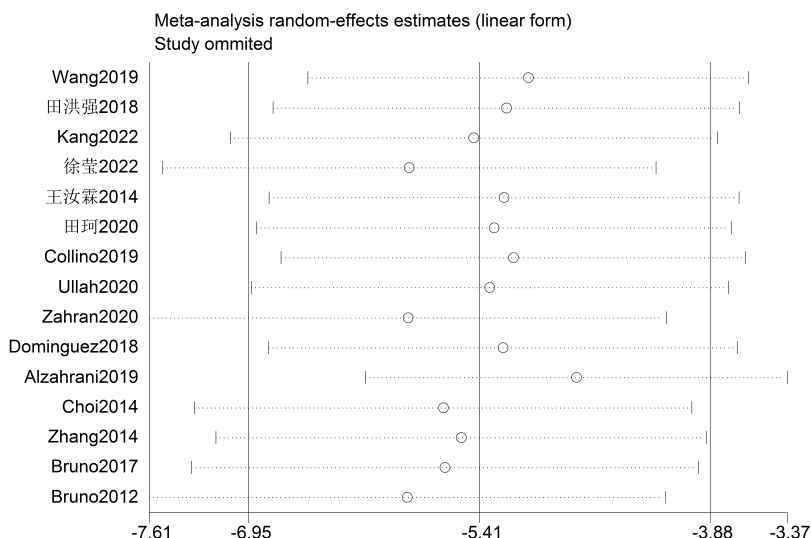
亚组	纳入研究数	I^2 值 (%)	SMD 值 (95%CI)	P 值
细胞外囊泡组 vs. 空白对照组				
细胞类型				
骨髓间充质干细胞	9	80.3	-5.47(-7.15 至 -3.79)	0.000
人脐带间充质干细胞	2	89.1	-2.88(-6.94-1.17)	0.163
脂肪基质血管成分	1	不可用	-2.70(-4.76 至 -0.64)	0.010
脂肪间充质干细胞	1	不可用	-3.06(-5.01 至 -1.12)	0.002
注射部位				
尾静脉	3	91.4	-6.19(-11.90 至 -0.47)	0.034
肾包膜	2	0	-2.89(-4.31 至 -1.48)	0.000
颈动脉	2	0	-3.24(-4.47 至 -2.01)	0.000
NR	1	不可用	-5.50(-7.76 至 -3.24)	0.000
肾动脉	2	91.0	-7.18(-13.87 至 -0.48)	0.036
动物类型				
SD 大鼠	5	88.2	-5.24(-8.39 至 -2.08)	0.001
SCID 小鼠	2	81.5	-2.68(-4.90-0.45)	0.018
C57BL/6J 小鼠	1	不可用	-5.23(-7.15 至 -3.31)	0.000
Wistar 大鼠	1	不可用	-9.00(-13.58 至 -4.42)	0.000
CD1 小鼠	1	不可用	-6.13(-8.61 至 -3.36)	0.001
albino 大鼠	1	不可用	-1.69(-2.85 至 -0.53)	0.004
裸鼠	1	不可用	-7.83(-12.14 至 -3.52)	0.000
大鼠	1	不可用	-17.02(-22.64 至 -11.39)	0.001
FVB/N 小鼠	1	不可用	-3.31(-5.35 至 -1.27)	0.001
BALB/c 小鼠	1	不可用	-26.95(-40.22 至 -13.69)	0.000

2.6 发表偏倚分析

2.6.1 血肌酐水平发表偏倚分析 对文章纳入的 15 篇文献进行偏倚性检验, 结果发现漏斗图不对称, 见图 14, 更进一步对其进行 Egger 检验, 得出 P 值小于 0.1, 提示文章存在发表偏倚 ($95\%CI: -5.80$ 至 -3.85 , $P < 0.1$), 剪补前的随机效应模型所得的 ($SMD=-5.41$, $95\%CI: -6.95$ 至 -3.88 , $P < 0.001$), 用剪补法修正发表偏倚对结果的影响, 结果显示, ($SMD=-3.89$, $95\%CI: -5.42$ 至 -2.36 , $P < 0.001$), 剪补前后 $95\%CI$ 均有显著性意义, 结果稳定, 补充 5 个点, 消除发表偏倚的影响, 漏斗图中心位置变化不大, 见图 15。发表性偏倚是指有显著性意义的研究结果比无显著性意义的研究更容易投稿和发表, 通过对文章纳入的 15 篇文献进行漏斗图及 Egger 检验, 发现存在发表偏倚, 见图 14。通过剪补法对漏斗图不对称的部分进行补充, 对基于贴补后的漏斗图估计合并效应量的真实值, 最后对比发现贴补前后的漏斗图合并效应量变化不大, 提示该研究结果稳定, 见图 15。

进一步对漏斗图分析发现, 有 5 篇文献存在较大的偏倚风险^[16-17, 19, 21, 29], 经过剔除后, 所有研究均分布于漏斗图内, 见图 16。分析发现, 与其他直接注射细胞外囊泡相比, ALZHRANI 等^[17] 和 ZHRAN 等^[29] 所使用的细胞外囊泡经过了褪黑素预处理, 因此可能导致出现偏倚; 对比发现, WANG 等^[16] 的注射剂量不同于其他研究, 是以每 $100 \mu L 5 \times 10^{10}$ 个的浓度输注, 可能会导致出现偏倚; 在模型诱导方式上, 徐莹等^[21] 不同于其他研究直接诱导模型急性肾损伤, 而是通过盲肠结扎穿孔法导致动物模型出现脓毒症间接诱发急性肾损伤, 因此可能导致出现偏倚; 经研究发现, BRUNO 等^[19] 使用顺铂诱导急性肾损伤, 增加了动物模型死亡风险, 并且不同于 BRUNO 其他研究^[15, 18], 此次增加了细胞外囊泡的应用剂量, 这或许也是导致偏倚风险增加的因素。对文章进行剪补法分析, 剪补前的随机效应模型所得的 ($SMD=-5.41$, $95\%CI: -6.95$ 至 -3.88 , $P < 0.001$), 用剪补法修正发表偏倚对结果的影响, 结果显示 ($SMD=-3.89$, $95\%CI: -5.42$ 至 -2.36 , $P < 0.001$), 从修补图看出, 可能是部分阴性结果未发表导致了发表偏倚, 剪补前后 $95\%CI$ 均有显著性意义, 结果稳定, 见图 16。

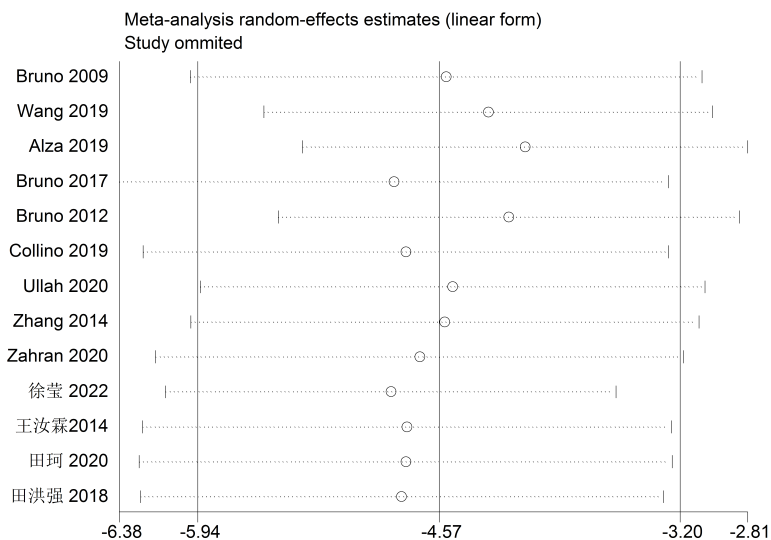
2.6.2 尿素氮水平发表偏倚分析 对此次纳入的 13 篇文献进行偏倚性检验, 漏斗图基本对称, 见图 17, 更进一步对其进行 Egger 检验, Egger 检验提示尿素氮存



图注：逐一去除文献后进行敏感性分析，所有研究文献合并效应量的圈都在两边线以内，表明剔除任意一篇文献研究结果均不会产生质性变化

图 12 | 血肌酐水平敏感性分析结果图

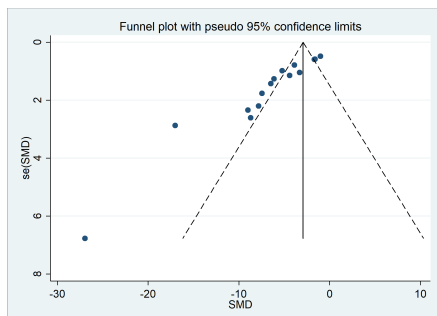
Figure 12 | Sensitivity analysis of serum creatinine level



图注：逐一去除文献后进行敏感性分析，所有研究文献合并效应量的圈都在两边线以内，表明剔除任意一篇文献研究结果均不会产生质性变化

图 13 | 尿素氮水平敏感性分析结果图

Figure 13 | Sensitivity analysis of urea nitrogen level



图注：血肌酐漏斗图可见纳入研究基本不对称

图 14 | 纳入研究中血肌酐水平的发表偏倚漏斗图

Figure 14 | Funnel plot of publication bias of serum creatinine level in the included studies

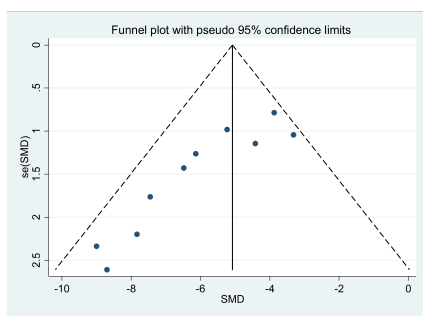


图 15 | 消除发表偏倚影响后纳入研究中血肌酐水平的发表偏倚漏斗图

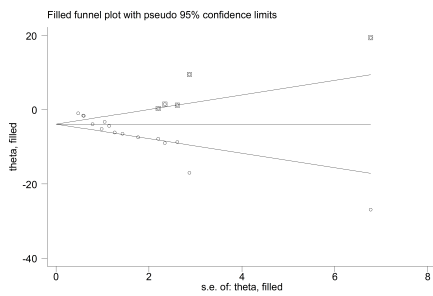
Figure 15 | Funnel plots of publication bias of serum creatinine levels in the included studies after the effect of publication bias was eliminated

在发表偏倚 (95%CI: -6.64 至 -3.86, $P < 0.1$), 对漏斗图分析发现, 有 4 篇文献存在较大的偏倚风险^[16-17, 19, 21]。剔除后, 所有研究均分布于漏斗图内, 见图 18。分析发现, 与其他直接注射细胞外囊泡相比, ALZHRANI 等^[17]、所使用的的细胞外囊泡经过了褪黑素预处理, 因此可能导致出现偏倚; 对比发现, WANG 等^[16]的注射剂量不同于其他研究, 是以每 100 μL 5×10^{10} 个的浓度输注, 可能会导致出现偏倚; 在模型诱导方式上, 徐莹等^[21]的研究不同于其他研究直接诱导模型急性肾损伤, 而是通过盲肠结扎穿孔法导致动物模型出现脓毒症间接诱发急性肾损伤, 因此可能导致出现偏倚; 经研究发现, BRUNO 等^[19]使用顺铂诱导急性肾损伤, 增加了动物模型死亡风险, 并且不同于 BRUNO 其他研究^[15, 18], 此次增加了细胞外囊泡的应用剂量, 这或许也是导致偏倚风险增加的因素。对文章用剪补法分析发表偏倚对结果的影响, 剪补前随机效应模型所得 ($SMD = -5.41$, 95%CI: -6.95 至 -3.88, $P < 0.001$), 运用剪补法修正前后效应值无变化 ($SMD = -4.57$, 95%CI: -5.94 至 -3.20, $P < 0.001$), 剪补前后 95%CI 均有显著性意义, 结果稳定, 见图 19。

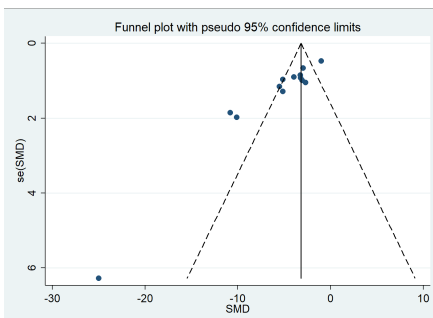
3 讨论 Discussion

3.1 证据总结 急性肾损伤是临床常见危重症之一, 其肾功能可在短时间内急剧下降 (通常发生在数小时至数天内)。急性肾损伤可以导致永久性肾脏损害, 甚至多器官功能衰竭^[34]。急性肾损伤病因复杂, 包括肾前性、肾性与肾后性, 随着对急性肾损伤研究的逐渐深入, 其分类方法逐渐被一系列的综合征替代, 包括心肾综合征、肝肾综合征、脓毒症相关急性肾损伤以及药物相关急性肾损伤等^[35]。急性肾损伤的病理生理机制主要与肾脏血流量受损有关, 肾脏氧供不足等原因导致肾脏出现缺氧缺血后, 如果未及时恢复肾脏的血液灌注, 那么将快速进展至急性缺血性肾小管坏死, 加之 ATP 消耗增加、氧供不足及营养物质供应减少, 可进一步累及肾小管上皮细胞出现坏死或凋亡。肾小管坏死与凋亡是肾脏缺血再灌注的中心环节^[36], 最终可导致内皮损伤、炎症激活、肾脏损伤和功能障碍。

虽然重度急性肾损伤可用肾脏替代疗法支持治疗, 但在持续促进肾功能恢复上仍无确切有效的方法^[37]。近些年间充质干细胞及其衍生物表现出对急性肾损伤的治疗潜力, 细胞外囊泡治疗急性肾损伤的优势体现在多个方面, 如刺激细胞增殖, 减少凋亡、炎症和氧化损伤等, 这些特性



图注：正方块为补充研究
图 16 | 纳入研究中肌酐的剪补法分析图
Figure 16 | Analysis of serum creatinine by clipping method of the included studies



图注：尿素氮漏斗图可见纳入研究基本对称
图 17 | 纳入研究中尿素氮水平的漏斗图
Figure 17 | Funnel plot of urea nitrogen level in the included studies

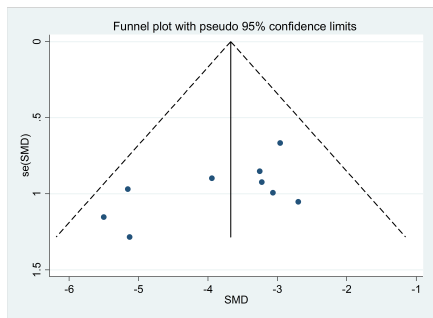


图 18 | 消除发表偏倚影响后纳入研究中尿素氮水平的漏斗图
Figure 18 | Funnel plots of urea nitrogen levels in the included studies after the effect of publication bias was eliminated

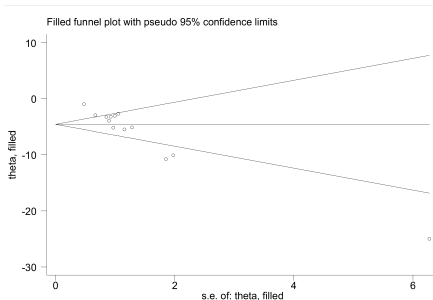


图 19 | 纳入研究中尿素氮的剪补法分析图
Figure 19 | Analysis of urea nitrogen by clipping method of the included studies

对肾损伤的恢复至关重要。有研究发现，细胞外囊泡表达的 CCL2 受体可结合并抑制 CCL2，抑制肾间质巨噬细胞在缺血再灌注损伤时的募集与活化，进而促进肾脏的损伤修复以及炎症调节^[38]。肾小管上皮细胞是急性肾损伤时最易受损的细胞，研究表明，人脐带间充质干细胞来源细胞外囊泡可将人造血生长因子传递至缺血再灌注损伤的大鼠肾脏，起到抗肾小管上皮细胞凋亡的作用，并且可将白细胞介素 10 mRNA 传递至顺铂诱导受损的细胞，增强细胞的活性、促进小管增殖^[39]，除了转运 microRNA、信使 RNA 外，有研究表明细胞外囊泡可以将蛋白直接转运至受体细胞以减轻氧化应激及坏死性凋亡^[40-41]。

在过去 10 年间，虽然细胞外囊泡疗法引起了人们的广泛兴趣，但是在开发这种无细胞疗法方面仍面临着巨大的挑战与问题。目前，细胞外囊泡的命名、实验方案、干预方式、给药剂量及研究设计等均存在较大的异质性，2018 年发布的《细胞外囊泡研究最低要求》试图解决这些问题^[42]，然而，鉴于方法的多样性，针对哪种分离技术、干预措施或给药方案会有最大获益尚无共识，因此在临床应用前，需要对实验细节和细胞外囊泡对于急性肾损伤修复的整体影响进行系统和全面的了解。因此，该文章采用 Meta 分析来评价细胞外囊泡治疗急性肾损伤动物模型的疗效，为细胞外囊泡治疗急性肾损伤提供最新证据，为人体临床试验提供重要参考。

此次 Meta 分析结果显示，在改善肾功能方面，细胞外囊泡组与动物模型对照组相比可显著降低急性肾损伤动物模型的血肌酐与尿素氮水平，机制可能与细胞外囊泡加速受损的肾小管细胞修复、促进肾小管细胞增殖并保护细胞免于凋亡有关。BRUNO 等^[15]证明骨髓间充质干细胞来源细胞外囊泡可能是通过携带特定的 mRNAs 激活损伤后存活肾小管细胞的增殖程序，使受损细胞重新进入细胞周期，这在 REIS 等^[43]顺铂和庆大霉素诱导的毒性急性肾损伤模型中也得到了验证，证明细胞外囊泡能改善肾功能、降低组织学损害，减轻肾组织纤维化。研究显示，与间充质干细胞相比，间充质干细胞来源细胞外囊泡具有较低的免疫原性，并且可降低应用细胞治疗时的相关风险^[44]，如移植物抗宿主病及细胞因子释放综合征等^[45]，有研究表明，间充质干细胞来源的细胞外囊泡在降低循环性死亡后捐献肾脏的供体大鼠模型的肾损伤水平方面明显优于间充质干细胞^[46]。亦有研究揭示，细胞外囊泡较之干细胞疗法不仅在储存上占有优势，而且发生免疫排斥反应的概率

显著降低，无毒性及无免疫惰性的特点更是让其在治疗优势上占有一席之地^[47]，细胞外囊泡在发挥全细胞优势的同时可以克服活细胞疗法的诸多问题，从而降低免疫原性、增强跨膜能力以及促进生产/储能程序^[48]。因此，细胞外囊泡在治疗急性肾损伤方面可发挥更大的潜力。

此次 Meta 分析结果还表明，间充质干细胞来源的细胞外囊泡治疗急性肾损伤与间充质干细胞同样有效，在治疗急性肾损伤方面，细胞外囊泡显示出了更加广阔的应用前景。在肿瘤坏死因子 α 方面，结果分析显示，细胞外囊泡可显著降低急性肾损伤动物模型的肿瘤坏死因子 α 水平，肿瘤坏死因子 α 被认为是全身炎症反应启动的关键因子，是介导炎症级联反应的关键介质，细胞外囊泡可以通过减少其表达以减轻炎症反应，从而在肾脏缺血再灌注损伤中发挥保护作用。在肾小管损伤修复方面，结果分析显示，注射细胞外囊泡后，治疗组肾小管管状坏死数量与肾小管管型数量明显少于动物模型对照组，表明细胞外囊泡可显著减少急性肾损伤动物模型的肾小管管状坏死与肾小管管型。

在亚组 Meta 分析结果中，肌酐人脐带间充质干细胞治疗组与对照组、尿素氮人脐带间充质干细胞治疗组与对照组差异不显著，考虑此次纳入研究数量较少，可能是差异不显著的原因。虽不同来源细胞外囊泡在改善肌酐与尿素氮方面疗效存在差异，但是有临床前研究表明间充质干细胞来源的细胞外囊泡在不同的急性肾损伤模型中均可发挥组织功能修复与减少炎症的作用。BRUNO 等^[18]研究发现骨髓间充质干细胞来源细胞外囊泡能够诱导肾小管细胞增殖导致受损肾小管再生进而促进急性肾损伤恢复；ALZHRANI 等^[17]发现骨髓间充质干细胞来源外泌体可以抑制氧化应激、细胞凋亡和炎症反应以及诱导抗氧化状态、介导血管生成，从而改善和修复肾脏功能，徐莹等^[21]发现脐带间充质干细胞来源的外泌体可改善肾功能、降低炎症水平、提高组织细胞增殖水平。

除间充质干细胞，其他来源细胞外囊泡在急性肾损伤治疗方面亦有巨大潜力，如 DOMINGUEZ 等^[31]发现在肾脏缺血再灌注 24 h 和 48 h 后注射人肾小管细胞分泌的外泌体能够保留肾脏的结构和功能，并且能够防止肾脏氧化应激与细胞凋亡，抑制促炎和促纤维化途径的激活；CANTALUPPI 等^[32]发现内皮祖细胞来源细胞外囊泡通过传送 RNA 内容物保护肾脏免受缺血再灌注损伤。不同给药途径及给药方式与疗效紧密相关，目前细胞外囊泡移植主要通过局部原位注射或尾静脉注射

的方式。局部原位注射能够直接将药物注入目的器官，局部组织剂量较高，但是操作复杂，需要开放性手术，增加感染概率，不适宜重复给药；尾静脉注射能够将细胞外囊泡直接注入静脉血中，使血药浓度迅速达到峰值，虽然能在全身多器官发挥治疗作用，但是局部组织的剂量和有效浓度或许不足，在文章中细胞外囊泡移植主要通过尾静脉注射，因此可能会降低疗效。

在实施 Meta 分析时由不可抗力因素导致一些相关研究未能纳入，如阴性结果、灰色文献及会议论文等，这些偏倚因素均可使研究纳入文献的不完全，进而无法对待评价问题做出完全的真实情况反馈，因此，在进行 Meta 分析时，有研究建议对发表偏倚存在的可能性进行检测^[49]。漏斗图法是目前针对偏倚检测最常用的方法，但是漏斗图具有较强的主观性，针对这一点，参考既往类似研究，文章引入了 Egger 检验，Egger 检验为线性回归法，定量通过显著性检验来评价“发表偏倚”是否存在。但无论是漏斗图还是 Egger 检验，均只能分析出存在发表偏倚并且仅限于评估存在发表偏倚，尚无法做到明确何种偏倚。因此，文章通过逐篇剔除文献的方式寻找影响发表偏倚的文献，经过对漏斗图分析发现，在血肌酐水平方面有 5 篇文章存在较大的偏倚风险^[16-17, 19, 21, 29]，在尿素氮水平方面有 4 篇文章存在较大偏倚风险^[16-17, 19, 21]。通过分析发现，不同的细胞外囊泡预处理方式、不同的输注剂量、不同的模型诱导方式可能是导致研究结果存在偏倚的原因。所以在本次研究中，进一步采用剪补法对漏斗图进行矫正，剪补法是建立在发表性偏倚造成的漏斗图不对称的基础上，首先剪掉不对称的部分小样该研究，然后再补上相应的小样该研究，估计合并效应量，其实际上是一种敏感性分析方法，如果剪补一部分研究后合并效应量估计值变化不明显，说明研究结果比较稳定。对基于贴补后的漏斗图估计合并效应量的真实值，最后通过对比发现贴补前后的漏斗图合并效应量变化不大，文章剪补法提示该研究结果稳定，结果具有可靠性、准确性。

3.2 文章局限性 ①细胞外囊泡治疗急性肾损伤的研究尤其是随机对照研究相对不多，且提供数据多有缺失，导致纳入文章数量偏少，进而部分结果存在较高异质性，结局指标有一定的发表偏倚，且受纳入文章数量影响未对培养条件、提取技术进行分析，亦可能是造成异质性的因素；②在文章中，不同的细胞外囊泡预处理方式、不同的输注剂量、不同的模型诱导方式可

能导致研究结果存在偏倚，但是受纳入文献研究设计所限导致多种偏倚无法避免，且文章仅纳入了中、英文文献，亦可能存在一定的选择性偏倚；③虽然细胞外囊泡的无细胞疗法在急性肾损伤治疗中具有巨大潜力，但是在运用于临床前仍面临许多亟待解决的问题，如：不同细胞在不同环境不同刺激下所分泌的细胞外囊泡存在差异，如何制成稳定、易于储存和运输以及适合临床应用的细胞外囊泡制剂尚未明确等，囊泡的类型及其特殊性质都是治疗的关键因素，但是目前研究尚未完善，因此尚需对此做出进一步的改进与优化并投入临床试验。

3.3 研究的实际意义及启示 在临床前研究中，细胞外囊泡可改善急性肾损伤动物模型肾功能、炎症反应状态，并且减少肾小管的损伤，这为细胞外囊泡的应用于临床提供了重要依据与参考，并且有望成为未来临床治疗急性肾损伤的有效方式。

3.4 结论 细胞外囊泡有助于改善急性肾损伤动物模型的血肌酐、尿素氮水平，可显著降低肿瘤坏死因子 α 水平，并且减少肾小管管状坏死与肾小管管型。细胞外囊泡同间充质干细胞相比均可改善动物模型的肾功能，但却降低了治疗风险与免疫排斥反应。细胞外囊泡治疗急性肾损伤具有巨大的潜力，占据着重要作用，此次研究为进一步探究急性肾损伤的病理生理机制以及制定个性化针对性治疗方案提供参考依据。但是因纳入文章数量及质量受限，此次研究结论尚需通过大样本高质量的临床研究予以证实。

作者贡献：文章设计及撰写论文者为李清茹。资料收集者为李清茹和王一帆。数据分析者为李清茹、王一帆、陈冠廷和石若玉。张琳琪审核。

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。

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。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)；出版前经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] HAN SJ, LEE HT. Mechanisms and therapeutic targets of ischemic acute kidney injury. *Res Clin Pract.* 2019;38(4):427-440.
- [2] AL-JEFRI M, LEE J, JAMES M. Predicting acute kidney injury after surgery. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2020;2020:5606-5609.
- [3] LEWINGTON AJ, CERDÁ J, MEHTA RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013; 84(3):457-467.
- [4] HOSTE EAJ, KELLUM JA, SELBY NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(10):607-625.
- [5] RICCI Z, CRUZ DN, RONCO C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):201-208.
- [6] JANG HR, RABB H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol.* 2009;130(1):41-50.
- [7] LI JS, LI B. Renal injury repair: how about the role of stem cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:661-670.
- [8] BLAU HM, DALEY GQ. Stem cells in the treatment of disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(18):1748-1760.
- [9] YUN CW, LEE SH. Potential and therapeutic efficacy of cell-based therapy using mesenchymal stem cells for acute/chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1619.
- [10] CALDAS HC, LOJUDICE FH, DIAS C, et al. Induced pluripotent stem cells reduce progression of experimental chronic kidney disease but develop Wilms' tumors. *Stem Cells Int.* 2017;2017:7428316.
- [11] XUNIAN Z, KALLURI R. Biology and therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cancer Sci.* 2020; 111(9):3100-3110.
- [12] CAO JY, WANG B, TANG TT, et al. Exosomal miR-125b-5p deriving from mesenchymal stem cells promotes tubular repair by suppression of p53 in ischemic acute kidney injury. *Theranostics.* 2021;11(11): 5248-5266.
- [13] EIRIN A, ZHU XY, PURANIK AS, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation. *Kidney Int.* 2016;92(1):114-124.
- [14] HOOIJMANS CR, ROVERS MM, DE VRIES RB, et al. SYRCL's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014;26;14:43.
- [15] BRUNO S, GRANGE C, DEREGIBUS MC, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20: 1053-1067.

- [16] WANG C, ZHU G, HE W, et al. BMSCs protect against renal ischemia-reperfusion injury by secreting exosomes loaded with miR-199a-5p that target BIP to inhibit endoplasmic reticulum stress at the very early reperfusion stages. *FASEB J.* 2019;33:5440-5456.
- [17] ALZHRANI FA. Melatonin improves therapeutic potential of mesenchymal stem cells-derived exosomes against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Transl Res.* 2019;11:2887-2907.
- [18] BRUNO S, TAPPARO M, COLLINO F, et al. Renal regenerative potential of different extracellular vesicle populations derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. *Tissue Eng Part A.* 2017;23:1262-1273.
- [19] BRUNO S, GRANGE C, COLLINO F, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury. *PLoS One.* 2012;7(3):e33115.
- [20] GATTI S, BRUNO S, DEREGIBUS MC, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1474-1483.
- [21] 徐莹, 周茹, 张欣洲, 等. 间充质干细胞外泌体对 CLP 大鼠急性肾损伤作用研究 [J]. *湖北医药学院学报*, 2022,41(2): 116-120.
- [22] 王汝霖, 林淼, 黎力平, 等. 骨髓间充质干细胞来源 exosome 对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华医学杂志*, 2014,94(42):3298-3303.
- [23] 田珂. 骨髓间充质干细胞来源外泌体对大鼠肾脏缺血再灌注损伤保护作用研究 [J]. *医药前沿*, 2020,10(18):99-100.
- [24] 田洪强. Ad-SVF 来源的外泌体对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的影响及机制 [D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [25] COLLINO F, LOPES JA, CORRÊA S, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells under hypoxia: changes in extracellular vesicles secretion and improvement of renal recovery after ischemic injury. *Cell Physiol Biochem.* 2019;52:1463-1483.
- [26] CHOI HY, MOON SJ, RATLIFF BB, et al. Microparticles from kidney-derived mesenchymal stem cells act as carriers of proangiogenic signals and contribute to recovery from acute kidney injury. *PLoS One.* 2014;9(2):e87853.
- [27] ULLAH M, LIU DD, RAI S, et al. HSP70-mediated NLRP3 inflammasome suppression underlies reversal of acute kidney injury following extracellular vesicle and focused ultrasound combination therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4085.
- [28] ZHANG G, ZOU X, MIAO S, et al. The anti-oxidative role of micro-vesicles derived from human Wharton-Jelly mesenchymal stromal cells through NOX2/gp91(phox) suppression in alleviating renal ischemia-reperfusion injury in rats. *PLoS One.* 2014; 9:e92129.
- [29] ZHRAN R, GHOZY A, ELKHOLY SS, et al. Combination therapy with melatonin, stem cells and extracellular vesicles is effective in limiting renal ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Int J Urol.* 2020;27(11):1039-1049.
- [30] WU X, YAN T, WANG Z, et al. Micro-vesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells mitigate renal ischemia-reperfusion injury in rats after cardiac death renal transplantation. *J Cell Biochem.* 2018;119(2):1879-1888.
- [31] DOMINGUEZ JM 2ND, DOMINGUEZ JH, XIE D, et al. Human extracellular microvesicles from renal tubules reverse kidney ischemia-reperfusion injury in rats. *PLoS One.* 2018; 13:e0202550.
- [32] CANTALUPPI V, GATTI S, MEDICA D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells. *Kidney Int.* 2012;82(4):412-427.
- [33] KANG X, CHEN Y, XIN X, et al. Human amniotic epithelial cells and their derived exosomes protect against cisplatin-induced acute kidney injury without compromising its antitumor activity in mice. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:752053.
- [34] GREENBERG JH, COCA S, PARIKH CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014;15:184.
- [35] VANDENBERGHE W, GEVAERT S, KELLUM JA, et al. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med.* 2016;6(2):116-128.
- [36] ELEFTHERIADIS T, PISSAS G, CRESPO M, et al. A role for human renal tubular epithelial cells indirect allo-recognition by CD4⁺T-cells and the effect of ischemia-reperfusion. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1733.
- [37] FAZEKAS B, GRIFFIN MD. Mesenchymal stromal cell-based therapies for acute kidney injury: progress in the last decade. *Kidney Int.* 2020;97(6):1130-1140.
- [38] SHEN B, LIU J, ZHANG F, et al. CCR2 positive exosome released by mesenchymal stem cells suppresses macrophage functions and alleviates ischemia/reperfusion-induced renal injury. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:1240301.
- [39] RAGNI E, BANFI F, BARILANI M, et al. Extracellular vesicle-shuttled mRNA in mesenchymal stem cell communication. *Stem Cells.* 2017;35(4):1093-1105.
- [40] ZHAO L, HU C, HAN F, et al. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells via acting as an ideal vehicle for subcellular component delivery in acute kidney injury. *J Cell Mol Med.* 2020;24(9): 4882-4891.
- [41] YUAN X, LI D, CHEN X, et al. Extracellular vesicles from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells (hiPSC-MSCs) protect against renal ischemia/reperfusion injury via delivering specificity protein (SP1) and transcriptional activating of sphingosine kinase 1 and inhibiting necroptosis. *Cell Death Dis.* 2017;8(12):3200.
- [42] THÉRY C, WITWER KW, AIKAWA E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750.
- [43] REIS LA, BORGES FT, SIMÕES MJ, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repaired but did not prevent gentamicin-induced acute kidney injury through paracrine effects in rats. *PLoS One.* 2012;7(9):e44092.
- [44] 李清茹, 张琳琪, 陈旭, 等. 间充质干细胞来源细胞外囊泡治疗和修复急性肾损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(31): 5069-5075.
- [45] SUN X, MENG H, WAN W, et al. Application potential of stem/progenitor cell-derived extracellular vesicles in renal diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):8.
- [46] LIU C, WANG J, HU J, et al. Extracellular vesicles for acute kidney injury in preclinical rodent models: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):11.
- [47] CHEN TS, ARSLAN F, YIN Y, et al. Enabling a robust scalable manufacturing process for therapeutic exosomes through oncogenic immortalization of human ESC-derived MSCs. *J Transl Med.* 2011;9:47.
- [48] GREENING DW, GOPAL SK, XU R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;40:72-81.
- [49] 徐同成, 李霞, 王文亮, 等. 分类变量 Meta 分析中偏倚的检测—Egger 法和 Begg 法 [J]. *循证医学*, 2009,9(3):181-184.

(责任编辑: WJ, ZN, ZH)