

尿源性干细胞及其外泌体对各系统组织损伤修复的研究进展

金百万, 任 超, 朱小军*

内蒙古医科大学附属医院泌尿外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年8月30日

摘 要

目的: 探究尿源性干细胞(USCs)在泌尿系统损伤与对其它系统的影响作用及其在组织工程方面的应用潜力。方法: 以“尿源性干细胞”为关键词进行文献搜索, 分析总结其生物学特性, 包括增值能力和多向分化潜能以及对损伤修复的机制, 评估USCs在泌尿系统损伤修复和其他领域的应用可能性。结果: 尿源性干细胞具有间充质干细胞的生物学特性, 并具有简单取材与较强的增值和多向分化能力。研究显示USCs可能起源于肾脏, 可以通过释放外泌体与多种细胞因子等对泌尿系统损伤的进行修复, 对再生医学与组织工程的研究提供了理想的“种子细胞”。结论: 国内外大量研究表明尿源性干细胞的研究前景广阔, 其在多个领域的应用潜力巨大, 特别是在泌尿系统损伤修复方面, USCs显示出重要的研究价值和临床应用的潜力。

关键词

尿源性干细胞, 干细胞, 外泌体, 泌尿系统, 组织工程

Research Progress of Urogenic Stem Cells and Their Exosomes on Tissue Damage Repair of Various Systems

Baiwan Jin, Chao Ren, Xiaojun Zhu*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,
Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Aug. 30th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 金百万, 任超, 朱小军. 尿源性干细胞及其外泌体对各系统组织损伤修复的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 96-103. DOI: 10.12677/acm.2024.1492434

Abstract

Objective: To investigate the effects of urogenic stem cells (USCs) on urinary system injury and other systems and their potential application in tissue engineering. **Methods:** Using “urogenic stem cells” as the keyword, the literature search was conducted to analyze and summarize their biological characteristics, including the value-added ability, multi-differentiation potential and the mechanism of injury repair, so as to evaluate the application possibility of USCs in the repair of urinary system injury and other fields. **Results:** The urine-derived stem cells had the characteristics of mesenchymal stem cells, simple sampling and strong ability of multiplication and multidirectional differentiation. Studies have shown that USCs may originate in the kidney and can repair the damage of the urinary system by releasing exosomes and a variety of cytokines, providing an ideal “seed cell” for the research of regenerative medicine and tissue engineering. **Conclusion:** A large number of studies at home and abroad show that the research prospect of urogenic stem cells is broad, and their application potential in many fields is great. Especially in the repair of urinary system injury, USCs shows important research value and clinical application potential.

Keywords

Urogenic Stem Cells, Stem Cells, Exosome, Urinary System, Tissue Engineering

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

干细胞是具有自我繁殖和多向分化能力的一类细胞，对干细胞研究是细胞治疗、再生医学、组织工程、技术等研究的重要内容[1]。1968 年世界上第一例骨髓移植运用造血干细胞治疗白血病[2]距今仅仅 50 多年里，干细胞在再生医学，组织工程等多方面取得了令人瞩目的成就，为许多慢性及难治性疾病的治疗带来了希望，胚胎干细胞、成体干细胞和诱导多能干细胞三大类是干细胞主要的三类[3]。间充质干细胞(MSC, mesenchymal stem cells)是多能干细胞家族的重要成员，也是目前主要的研究对象，广泛分布于器官和结缔组织中，能够发育成硬骨、软骨、脂肪等组织[4]但目前间充质干细胞的来源有限，且取材时会对机体造成一定创伤，尽管 MSCs 已被广泛应用于基于细胞的治疗，但仍存在一些缺陷，如其培养耗材昂贵，取材往往对机体造成一定的损伤，并且倍增时间长，寿命短暂等，并且 MSCs 对泌尿系统的细胞分化能力有限对机体仍存在着免疫排斥与潜在的致癌性[5]。据报道，来自不同实验室或不同捐献者的 MSCs 是高度异质的且衰老会显著降低骨髓 MSCs 的存活和分化能力。因此组织工程与再生医学的研究迫切的需要一种优异的“种子细胞”。

2. 发现与起源

Sutherland 与 Bain [6]在 1972 年成功地在新生儿的尿液样本里提取了一组具备一定增长能力的脱落细胞。Zhang [7]等在 2008 年第一次从人的清洁尿液中分离培育出，终末分化的上皮细胞、分化的尿路上皮来源、未分化的祖细胞等三种不同形态的细胞，并将贴壁生长的祖细胞分离，命名为尿源性祖细胞(human urine-derived progenitor cells, hUPCs)后被命名为尿源性干细胞(urine-derived stem cells, USCs)与间充质干细胞相比利用 UPCs 作为泌尿系统组织工程的细胞来源有许多潜在的优势，细胞来源更容易收集

并且 UPCs 不需要酶消化处理,也不需要在一层饲养细胞上培养以支持细胞生长。由于不需要从尿液中提取细胞进行有创的手术活检,更避免了患者的发病和潜在的并发症,如尿道或膀胱创伤和尿道感染[8][9]。由于 USCs 是自体细胞,在使用它们进行组织重建时不涉及伦理问题,也不会引起免疫排斥。可以通过一种简单、安全、无创和低成本的方法获得,也可以在体外大量扩张。这些研究表明 USCs 可以成为泌尿系统组织工程治疗应用的替代细胞来源[7]。外泌体(exosomes, Exo)是一种由细胞产生的直径约为 30~200 nm 的纳米的双层薄膜的囊泡,可以应用连续超高速离心的方法获取。通过将蛋白质、核酸(DNA 和 RNA)或脂质等生物活性分子运输到靶细胞,调控受体细胞的行为,介导局部和系统的细胞间通讯[10][11]在细胞稳态和细胞间通讯中发挥重要作用。最近的研究表明,外泌体在细胞增殖、免疫调节、炎症反应、血管生成、凋亡等多种细胞生物学行为调控中亦发挥着重要作用并且广泛参与炎症、肾病、心血管疾病,组织损伤修复[12][13]等多种病理生理现象的发生机制,研究证实,外泌体是干细胞发挥治疗作用的重要介质,广泛参与了干细胞的免疫调节、细胞再生、血管重建、抗炎、抗凋亡等多种治疗作用[14]-[16]。Zhang [7]等通过荧光原位杂交法研究发现在移植男性肾脏的女性患者的尿液中可以分离培养出存在 Y 染色体的 UPCs,并且分离出的 UPCs 并高度表达肾脏标志物例如(CD146, CD224, NR3C2, Pax2)和肾脏足细胞特异性的蛋白质,例如足细胞突触连接蛋白和膜蛋白,肾脏脏层与壁层上皮细胞的特异性标志物,但不表达肾小管上皮,输尿管上皮等尿路上皮细胞特异性的标志物[17]。研究结果表明其可能是起源于肾小球的脏层-壁层上皮细胞交界处,参与调控足细胞的更新与再生而非尿路上皮细胞来源。

3. 生物学特点

尿源性干细胞细胞体积小,呈小米粒状,细胞形态均一,细胞贴壁生长,细胞生长呈现出典型的 S 型生长曲线,尿源性干细胞的端粒较长,并且在细胞增殖的过程中能够保持稳定[18] USCs 高度表达 CD44、CD73、CD117、CD146、CD133、CD166、CD29、CD54、CD105、CD16 等间充质干细胞所特有的细胞表面标志和 SSEA4、TRA-1-81、Sox2、Oct3/4 等胚胎干细胞特异标志物[7][17]。尿源性干细胞具有多向分化的潜能 USCs 在含有特定生长因子的培养基诱导下或通过特定基因转染,USCs 可向三胚层各类细胞分化,许多研究者利用不同条件培养尿源性干细胞,已使其成功的分化出尿路上皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、骨骼肌细胞、骨细胞、心肌细胞和尿路上皮细胞等多种细胞[19]-[21]与 USCs 相比 MSCs 的培养扩增周期长、体外培养寿命较短(一般不超过 10 代);且其对上皮细胞等泌尿系细胞类型的分化能力有限,应用于肾脏时仍存在着免疫排斥和潜在的致癌性[22][23]。CHUN 等将膀胱肿瘤患者的尿液中分离培养的 USCs 移植到小鼠肾脏皮下包膜中,小鼠肾脏外观未见明显肿块,光学显微镜下仍未能观察到肿瘤细胞。目前尚未有研究证实 USCs 具有致癌性。尿源性干细胞还能够分泌胰岛素样生长因子、血小板源性生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等多种生长因子,促进细胞的分化、增殖,刺激血管平滑肌细胞、成纤维细胞、胶质细胞等多种细胞的分裂和增殖,诱导血管新生,对个体发育、细胞分化起到调节等作用,尤其是在创伤愈合中作用突出。USCs 通过旁分泌效应,帮助细胞修复再生,同时,尿源性干细胞展现出显著的免疫调节特性并能促进周围细胞旁分泌作用[24],Zhu [25]等研究人员将尿源性干细胞衍生的细胞外囊泡(UC-EVs)移植到缺血小鼠的后肢中。通过一系列的检测,他们发现缺血侧的肢体灌注和功能得到了显著改善,这一结果揭示了 UC-EVs 在促进血管新生和肌肉再生方面的潜在治疗功效。

4. hUSCs 对泌尿系统的影响作用

有研究者发现,尿源性干细胞具有强大的再生增殖能力,对于肾脏细胞损伤具有重要的再生修复作用[7][26]急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是一种以肾功能快速减退为特征的疾病,通常由多种病理

生理机制引起,包括肾小球损伤、肾小管损伤、肾血管损伤等。这种疾病可能导致代谢废物(如肌酐和尿素氮)在血液中积累,以及水电解质和酸碱平衡的失衡。急性肾损伤根据其损害程度可分为肾前、肾内和肾后三大类。AKI 是肿瘤患者在化疗治疗中或治疗后可能出现的一种严重并发症。化疗药物,尤其是某些类型的抗癌药物,可能对肾脏细胞造成直接损害,导致肾功能迅速下降。这种肾损伤可能是由于药物的肾毒性、免疫反应、血管损伤或代谢紊乱等多种机制引起的。有研究表明尿源性干细胞在急性肾损伤的治疗方面有积极作用。Zhang [27]等人表明 USCs 可通过抗炎作用、抗氧化应激和抗纤维化活性作用保护肾脏。Sun 等[28]的研究表明,尿源性干细胞治疗能够显著提升肾脏功能,减轻组织学损伤,有效抑制肾脏炎症与细胞凋亡进程,并显著促进肾小管上皮细胞的增殖。测定各组大鼠血清 BUN 和 SCr 水平。相比于对照组,AKI+PBS 组的 BUN 和 SCr 均显著升高($P < 0.001$, $P < 0.01$),而在给予 USCs 治疗后,BUN 和 SCr 均下降($P < 0.001$, $P < 0.01$)采用 HE 和 PAS 染色分析大鼠肾的组织形态学改变。采用肾小管损伤评分,结果显示 AKI+PBS 组评分显著高于 Normal 组($P < 0.001$),而 AKI+USCs 组评分明显低于 AKI+PBS 组($P < 0.001$)研究表明,急性肾损伤的修复过程主要依赖于尿源性干细胞的旁分泌作用。外泌体作为旁分泌机制的关键介质,能够有效降低多种促炎因子(包括肿瘤坏死因子- α 、干扰素 γ 、白细胞介素-6 和白细胞介素-1 β)的表达水平,同时上调抗炎因子(如白细胞介素-10 和转化生长因子- β 1)的水平,从而减轻氧化应激和胶原沉积,促进 AKI 的恢复[29]。外泌体是细胞外囊泡的一种,它们通过介导细胞外的生物活性分子,如脂质、蛋白质和 RNA,将这些分子传递到损伤部位,以此来减轻肾小管的损伤和细胞凋亡,同时抑制肾脏局部的炎症反应。这一过程有助于促进损伤后的肾脏修复和功能恢复[30]。研究者通过蛋白质组学分析揭示了尿源性干细胞来源的外泌体中含有一类对肾组织再生至关重要的跨膜蛋白,即 Klotho 蛋白。Klotho 蛋白在调节细胞增殖、分化以及组织再生中扮演着关键角色,因此,其在 USCs 外泌体中的存在表明了这些外泌体可能通过传递 Klotho 蛋白等信号分子来促进肾脏损伤后的修复和再生。这一发现为理解 USCs 外泌体在肾脏疾病治疗中的潜在机制提供了新的视角[31][32]。Grange [33]等研究者在甘油引起的急性肾损伤模型中通过静脉注射富含 Klotho 蛋白的尿源性干细胞(USCs)衍生的外泌体,观察到肾小管细胞的增殖得到刺激,同时炎症的发生和肾损伤标志物的表达得到降低。此外,这种治疗手段还加速了肾脏功能的恢复,并减轻了内源性 Klotho 蛋白的损失。赵雅培[34]等通过向慢性肾脏病模型的大鼠肾脏注射尿源性干细胞后发现与对照组相比实验组大鼠接受注射移植后,研究人员观察到血清肌酐水平在 2 周内迅速下降。在 4 周后,血清肌酐水平逐渐趋于平稳,并且能对肾脏的组织学形态有修复与改善作用,虽然更准确地解释这些结果,需要进一步的机制研究来阐明尿源干细胞如何在分子和细胞层面上发挥作用。但仍能初步证明尿源干细胞的移植有助于恢复和稳定肾功能。对临床治疗具有一定参考意义,并为慢性肾脏疾病的治疗提供了新思路。USCs 可能通过外泌体减少糖尿病大鼠尿量和尿微量白蛋白的排泄,预防糖尿病引起的肾脏并发症。在 Jiang [35]等研究者的研究中,通过注射尿源性干细胞来源的外泌体,通过抑制 caspase-3 的过表达对肾脏损伤的改善效果。caspase-3 是一个关键的凋亡执行蛋白,其活性的增加与多种疾病中的细胞凋亡有关,包括肾脏疾病。通过抑制 caspase-3 的过表达,尿源性干细胞外泌体可能有助于减少肾小球内皮细胞的凋亡,促进这些细胞的增殖和血管再生并且减少了足细胞和肾小管上皮细胞的凋亡。此外,尿源性干细胞的外分泌物还可增强细胞的生存能力,其可能是 USCs 的外泌体中含有多种细胞因子,包括生长因子、TGF- β 1 和骨成型蛋白 7(BMP-7)等。Tao [36]等人将低氧预处理的 USC 通过尾静脉移植入 I 型糖尿病肾病老鼠体内,发现移植治疗后的肾脏未见明显的炎细胞浸润,与对照组相比移植后的肾组织纤维化程度显著降低,肾组织形态得到明显改善,对糖尿病肾病有显著的治疗作用。USCs 对膀胱组织重建与尿失禁有一定的保护和治疗作用。研究表明,通过基因工程手段使 USCs 过表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),可以增强这些细胞在移植后的

存活率。这是因为 VEGF 不仅促进血管形成,还可以招募和激活干细胞,促进它们的归巢和分化。在肌肉再生中,VEGF 可以吸引肌肉干细胞(卫星细胞)到损伤区域,并促进它们的肌源性分化,从而加速肌肉组织的修复。在神经再生中,VEGF 能改善神经支配,促进神经纤维的生长和再生,以及支持神经细胞的存活[37]。Liu 等[38]将 USC_s、包裹有成肌、成血管和成神经 3 种类型的生长因子的海藻酸盐微球以及 I 型胶原的混合物注射至裸鼠体内。移植后发现,相比于单独注射含有生长因子的微球组,同时注射 USC_s 和生长因子组可显著提高移植部位的肌细胞分化和细胞的增殖,新生血管数量、内皮细胞和神经纤维数目也显著增加。对新生细胞示踪发现,这些新生细胞中,大部分肌细胞和内皮细胞均由 USC_s 分化而来,而神经细胞源于小鼠自身细胞分化。这些研究结果表明,USC_s 可通过自身分化和刺激移植部位原有细胞的增殖来调控机体生成新生肌肉、新生血管和促进神经支配,从而促进膀胱组织再生。Bodin 等[39]将 USC_s 源性尿道上皮细胞和平滑肌细胞种植至细菌纤维素载体上,培养一段时间后移植至裸鼠体内。结果发现,这些 USC_s 来源的细胞在细菌纤维素载体所提供的环境空间内形成了与正常膀胱壁相似的结构。以上研究显示,通过使用合适的载体,USC_s 可应用于膀胱组织重建与修复。ZHANG 等人通过研究大鼠神经源性膀胱模型功能修复治疗作用,探讨了 USC_s 在其中的作用。通过尾静脉注射 USC_s,尿动力学检测来评估大鼠的尿动力各项指标,如膀胱容量、排尿压力和尿频等。肌条实验则用于观察膀胱收缩情况,评估膀胱肌层的功能,结果显示,接受 USC_s 注射的大鼠在各方面均优于损伤组。Western blot 检测结果显示,注射 USC_s 组的蛋白 P2Y₄ 的表达低于损伤组。P2Y₄ 是一种与膀胱逼尿肌收缩相关的蛋白,其表达水平的降低可能表明 USC_s 的注射减轻了逼尿肌的过度活跃状态,从而有助于膀胱功能的恢复,结果显示 USC_s 多种机制促进大鼠神经源性膀胱的功能恢复[40]。利用 USC_s 能够通过抑制氧化应激、炎症反应和凋亡过程在精蛋白/脂多糖诱导的间质性膀胱炎(IC)大鼠模型中促进大鼠恢复膀胱功能和组织重建,表明 USC_s 可能成为治疗 IC 的一种新思路[41]。此外,USC_s 还可通过旁分泌作用招募归巢细胞和增加内皮细胞表达以及分化增加平滑肌细胞对 2 型糖尿病大鼠的勃起功能障碍与阴茎海绵体神经性损伤引发的勃起功能障碍有一定的改善作用[42]。

5. USC_s 在其他系统的影响作用

研究表明 USC_s 可以促进骨组织损伤的修复,将表达 BMP2 和 BMP9 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)基因的腺病毒转染 USC_s,移植入小鼠体内,即可分化出骨及软骨组织[17]。Chen 等人[43]通过将 USC_s 与玻尿酸(HA)联合注入到软骨缺陷的兔膝关节中,发现与对照组相比,hUSC_s-HA 治疗组能够显著促进新生软骨的生成。Qin 等人[44]的研究表明,在适宜的纳米银颗粒浓度下,可以增强 USC_s 中成骨相关基因蛋白的表达,进而促进其成骨分化。Guan 等人[45]的研究发现,硅酸盐生物陶瓷颗粒与聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)复合支架能够有效促进 USC_s 的成骨分化。这种促进作用可能源于硅酸钙的加入,它不仅加速了 USC_s 的增殖,还提高了与成骨过程相关基因和蛋白的表达水平,以及增强了碱性磷酸酶的活性,从而促进了钙的沉积。此外,研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制剂——小豆蔻明,能够显著削弱硅酸钙对尿源性干细胞向成骨细胞分化的促进作用,表明硅酸钙促进 USC_s 向成骨细胞分化可能是通过 Wnt/ β -catenin 信号通路介导的。USC_s 还可作为一种新的“种子细胞”用于中枢神经系统相关疾病的治疗,Guan 等人[46]将绿色荧光蛋白(GFP)转染的 hUSC_s (GFP-hUSC_s)接种于水凝胶支架上,并将支架移植到 8 周龄 SD 大鼠的脑皮质损伤区域。移植后 3 周,通过检测发现,在海马区可以观察到移植的细胞,这表明细胞存活并具有良好的迁移能力。此外,这些细胞还表达了胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、微管蛋白(β -III-tubulin)和神经巢蛋白(Nestin)等神经元特异性标志物。表明在脑损伤微环境下,USC_s 能够向神经细胞分化。2014 年,Fu 等[47]将 USC_s 种植于复合聚己酸内酯/明胶纳米纤维支架上用于修复全层受损的兔皮肤,发现其可以促进皮肤创面收缩,并还可以通过释放细胞因子(包括 VEGF

和 TGF- β 1)提高内皮细胞的增殖、迁移能力,加速胶原合成和血管再生;提示 USCs 还可通过旁分泌各种生长因子促进皮肤创面的修复和重建。Zhang 等[48]的研究表明,与未经处理的 USCs 相比,经生物玻璃激活的 USCs 分泌的生长因子水平显著增加。这些激活的 USCs 通过旁分泌作用促进了毛细血管样网络的形成、基质蛋白的合成以及成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变,这些变化均有助于增强创面的修复能力。USCs 还具有潜力分化为成熟的功能性心肌细胞,并表达心脏特异性的标志蛋白。通过精确的分化程序和后续的筛选过程,这些细胞可以用于修复心脏损伤[49]。

6. 讨论与小结

USCs 作为一种新兴的干细胞来源,以其简易的分离过程、培养便捷性、高效的增殖能力以及无致瘤性的特点,成为组织工程中理想的种子细胞。这些特性使得 USCs 在骨科、神经科学以及泌尿科学等多个领域展现出巨大的应用潜力。特别是在再生医学领域,USCs 预计将拥有广阔的临床应用前景。目前,由 USCs 诱导分化产生的细胞大多数研究仅限于形态学和特异性标志物表达的检测。关于这些细胞是否能够取代体内原有细胞并发挥相应功能的研究报道较为有限。此外,由于 USCs 尚未在人体中应用,其研究目前仍处于早期阶段,存在一些问题需要进一步深入研究和解决。这些问题包括但不限于 USCs 在组织工程中的可行性和安全性,这些都需要通过大量的临床研究来解释和证实。

基金项目

内蒙古医科大学附属医院青年探索项目, 2022NYFYTS004。

参考文献

- [1] Kopp, J.L., Grompe, M. and Sander, M. (2016) Stem Cells versus Plasticity in Liver and Pancreas Regeneration. *Nature Cell Biology*, **18**, 238-245. <https://doi.org/10.1038/ncb3309>
- [2] Bach, F., Albertini, R., Joo, P., Anderson, J. and Bortin, M. (1968) Bone-Marrow Transplantation in a Patient with the Wiskott-Aldrich Syndrome. *The Lancet*, **292**, 1364-1366. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(68\)92672-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(68)92672-x)
- [3] 林戈, 卢光琇. 干细胞概述[J]. 生命科学, 2006, 18(4): 313-317.
- [4] Mehrabani, D., Mehrabani, G., Zare, S. and Manafi, A. (2013) Adipose-Derived Stem Cells (ADSC) and Aesthetic Surgery: A Mini Review. *World Journal of Plastic Surgery*, **2**, 65-70.
- [5] Casiraghi, F., Perico, N., Cortinovis, M. and Remuzzi, G. (2016) Mesenchymal Stromal Cells in Renal Transplantation: Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 241-253. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.7>
- [6] Sutherland, G.R. and Bain, A.D. (1972) Culture of Cells from the Urine of Newborn Children. *Nature*, **239**, 231. <https://doi.org/10.1038/239231a0>
- [7] Zhang, Y., McNeill, E., Tian, H., Soker, S., Andersson, K., Yoo, J.J., et al. (2008) Urine Derived Cells Are a Potential Source for Urological Tissue Reconstruction. *Journal of Urology*, **180**, 2226-2233. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.023>
- [8] Keating, A. (2012) Mesenchymal Stromal Cells: New Directions. *Cell Stem Cell*, **10**, 709-716. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.015>
- [9] Serakinci, N., Fahrioglu, U. and Christensen, R. (2014) Mesenchymal Stem Cells, Cancer Challenges and New Directions. *European Journal of Cancer*, **50**, 1522-1530. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.011>
- [10] Mathieu, M., Martin-Jaular, L., Lavieu, G. and Théry, C. (2019) Specificities of Secretion and Uptake of Exosomes and Other Extracellular Vesicles for Cell-to-Cell Communication. *Nature Cell Biology*, **21**, 9-17. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0250-9>
- [11] Wang, Y., Liu, J., Ma, J., Sun, T., Zhou, Q., Wang, W., et al. (2019) Exosomal CircRNAs: Biogenesis, Effect and Application in Human Diseases. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1041-z>
- [12] Cabral, J., Ryan, A.E., Griffin, M.D. and Ritter, T. (2018) Extracellular Vesicles as Modulators of Wound Healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **129**, 394-406. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.01.018>
- [13] Zhao, J., Li, L., Han, Z.Y., Wang, Z.X. and Qin, L.X. (2019) Long Noncoding RNAs, Emerging and Versatile Regulators of Tumor-Induced Angiogenesis. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 1367-1381.

- [14] Shi, Y., Wang, Y., Li, Q., Liu, K., Hou, J., Shao, C., *et al.* (2018) Immunoregulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem and Stromal Cells in Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 493-507. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0023-5>
- [15] Jung, J., Fu, X. and Yang, P.C. (2017) Exosomes Generated from iPSC-Derivatives: New Direction for Stem Cell Therapy in Human Heart Diseases. *Circulation Research*, **120**, 407-417. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.309307>
- [16] Hong, P., Yang, H., Wu, Y., Li, K. and Tang, Z. (2019) The Functions and Clinical Application Potential of Exosomes Derived from Adipose Mesenchymal Stem Cells: A Comprehensive Review. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 242. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1358-y>
- [17] Bharadwaj, S., Liu, G., Shi, Y., Wu, R., Yang, B., He, T., *et al.* (2013) Multipotential Differentiation of Human Urine-Derived Stem Cells: Potential for Therapeutic Applications in Urology. *Stem Cells*, **31**, 1840-1856. <https://doi.org/10.1002/stem.1424>
- [18] Eng, D.G., Sunseri, M.W., Kaverina, N.V., Roeder, S.S., Pippin, J.W. and Shankland, S.J. (2015) Glomerular Parietal Epithelial Cells Contribute to Adult Podocyte Regeneration in Experimental Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney International*, **88**, 999-1012. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.152>
- [19] Wu, S., Liu, Y., Bharadwaj, S., Atala, A. and Zhang, Y. (2011) Human Urine-Derived Stem Cells Seeded in a Modified 3D Porous Small Intestinal Submucosa Scaffold for Urethral Tissue Engineering. *Biomaterials*, **32**, 1317-1326. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.10.006>
- [20] Lang, R., Liu, G., Shi, Y., Bharadwaj, S., Leng, X., Zhou, X., *et al.* (2013) Self-Renewal and Differentiation Capacity of Urine-Derived Stem Cells after Urine Preservation for 24 Hours. *PLOS ONE*, **8**, e53980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053980>
- [21] Jia, B., Chen, S., Zhao, Z., Liu, P., Cai, J., Qin, D., *et al.* (2014) Modeling of Hemophilia a Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Urine Cells. *Life Sciences*, **108**, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.05.004>
- [22] Adamowicz, J., Kloskowski, T., Tworokiewicz, J., Pokrywczynska, M. and Drewa, T. (2012) Urine Is a Highly Cytotoxic Agent: Does It Influence Stem Cell Therapies in Urology? *Transplantation Proceedings*, **44**, 1439-1441. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.01.128>
- [23] Gao, P., Han, P., Jiang, D., Yang, S., Cui, Q. and Li, Z. (2017) Effects of the Donor Age on Proliferation, Senescence and Osteogenic Capacity of Human Urine-Derived Stem Cells. *Cytotechnology*, **69**, 751-763. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0084-5>
- [24] Yi, H., Xie, B., Liu, B., Wang, X., Xu, L., Liu, J., *et al.* (2018) Derivation and Identification of Motor Neurons from Human Urine-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells International*, **2018**, Article 3628578. <https://doi.org/10.1155/2018/3628578>
- [25] Zhu, Q., Li, Q., Niu, X., Zhang, G., Ling, X., Zhang, J., *et al.* (2018) Extracellular Vesicles Secreted by Human Urine-Derived Stem Cells Promote Ischemia Repair in a Mouse Model of Hind-Limb Ischemia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **47**, 1181-1192. <https://doi.org/10.1159/000490214>
- [26] Bussolati, B. and Camussi, G. (2015) Therapeutic Use of Human Renal Progenitor Cells for Kidney Regeneration. *Nature Reviews Nephrology*, **11**, 695-706. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.126>
- [27] Zhang, C., George, S.K., Wu, R., Thakker, P.U., Abolbashari, M., Kim, T., *et al.* (2020) Reno-Protection of Urine-Derived Stem Cells in a Chronic Kidney Disease Rat Model Induced by Renal Ischemia and Nephrotoxicity. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 435-446. <https://doi.org/10.7150/ijbs.37550>
- [28] Sun, B., Luo, X., Yang, C., Liu, P., Yang, Y., Dong, X., *et al.* (2019) Therapeutic Effects of Human Urine-Derived Stem Cells in a Rat Model of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury *in vivo* and *in vitro*. *Stem Cells International*, **2019**, Article 8035076. <https://doi.org/10.1155/2019/8035076>
- [29] Tian, S., Jiang, Z., Liu, Y., Niu, X., Hu, B., Guo, S., *et al.* (2017) Human Urine-Derived Stem Cells Contribute to the Repair of Ischemic Acute Kidney Injury in Rats. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 5541-5548. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7240>
- [30] Li, X., Liao, J., Su, X., Li, W., Bi, Z., Wang, J., *et al.* (2020) Human Urine-Derived Stem Cells Protect against Renal Ischemia/Reperfusion Injury in a Rat Model via Exosomal *miR-146a-5p* Which Targets *IRAK1*. *Theranostics*, **10**, 9561-9578. <https://doi.org/10.7150/thno.42153>
- [31] Gonzales, P.A., Pisitkun, T., Hoffert, J.D., Tchapyjnikov, D., Star, R.A., Kleta, R., *et al.* (2009) Large-Scale Proteomics and Phosphoproteomics of Urinary Exosomes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 363-379. <https://doi.org/10.1681/asn.2008040406>
- [32] Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., *et al.* (1997) Mutation of the Mouse *klotho* Gene Leads to a Syndrome Resembling Ageing. *Nature*, **390**, 45-51. <https://doi.org/10.1038/36285>
- [33] Grange, C., Papadimitriou, E., Dimuccio, V., Pastorino, C., Molina, J., O'Kelly, R., *et al.* (2020) Urinary Extracellular

- Vesicles Carrying Klotho Improve the Recovery of Renal Function in an Acute Tubular Injury Model. *Molecular Therapy*, **28**, 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.11.013>
- [34] 赵雅培, 刘翠景, 杨翠英, 等. 人尿源干细胞移植治疗慢性肾病大鼠[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(32): 4838-4844.
- [35] Jiang, Z., Liu, Y., Niu, X., Yin, J., Hu, B., Guo, S., *et al.* (2016) Exosomes Secreted by Human Urine-Derived Stem Cells Could Prevent Kidney Complications from Type I Diabetes in Rats. *Stem Cell Research & Therapy*, **7**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0287-2>
- [36] 陶立. 低氧预处理尿源性干细胞在糖尿病肾病肾组织修复中的作用[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [37] Lee, J.N., Chun, S.Y., Lee, H., Jang, Y., Choi, S.H., Kim, D.H., *et al.* (2015) Human Urine-Derived Stem Cells Seeded Surface Modified Composite Scaffold Grafts for Bladder Reconstruction in a Rat Model. *Journal of Korean Medical Science*, **30**, 1754-1763. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1754>
- [38] Liu, G., Pareta, R.A., Wu, R., Shi, Y., Zhou, X., Liu, H., *et al.* (2013) Skeletal Myogenic Differentiation of Urine-Derived Stem Cells and Angiogenesis Using Microbeads Loaded with Growth Factors. *Biomaterials*, **34**, 1311-1326. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.10.038>
- [39] Bodin, A., Bharadwaj, S., Wu, S., Gatenholm, P., Atala, A. and Zhang, Y. (2010) Tissue-Engineered Conduit Using Urine-Derived Stem Cells Seeded Bacterial Cellulose Polymer in Urinary Reconstruction and Diversion. *Biomaterials*, **31**, 8889-8901. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.108>
- [40] 张腾. 尿源干细胞在促进神经源性膀胱恢复中的研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [41] Li, J., Luo, H., Dong, X., Liu, Q., Wu, C., Zhang, T., *et al.* (2017) Therapeutic Effect of Urine-Derived Stem Cells for Protamine/Lipopolysaccharide-Induced Interstitial Cystitis in a Rat Model. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0547-9>
- [42] Ouyang, B., Sun, X., Han, D., Chen, S., Yao, B., Gao, Y., *et al.* (2014) Human Urine-Derived Stem Cells Alone or Genetically-Modified with FGF2 Improve Type 2 Diabetic Erectile Dysfunction in a Rat Model. *PLOS ONE*, **9**, e92825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092825>
- [43] Chen, L., Li, L., Xing, F., Peng, J., Peng, K., Wang, Y., *et al.* (2018) Human Urine-Derived Stem Cells: Potential for Cell-Based Therapy of Cartilage Defects. *Stem Cells International*, **2018**, Article 4686259. <https://doi.org/10.1155/2018/4686259>
- [44] Qin, H., Zhu, C., An, Z., Jiang, Y., Zhao, Y., Wang, J., *et al.* (2014) Silver Nanoparticles Promote Osteogenic Differentiation of Human Urine-Derived Stem Cells at Noncytotoxic Concentrations. *International Journal of Nanomedicine*, **9**, 2469-2478. <https://doi.org/10.2147/ijn.s59753>
- [45] Guan, J., Zhang, J., Guo, S., Zhu, H., Zhu, Z., Li, H., *et al.* (2015) Human Urine-Derived Stem Cells Can Be Induced into Osteogenic Lineage by Silicate Bioceramics via Activation of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Biomaterials*, **55**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.03.029>
- [46] Guan, J., Niu, X., Gong, F., Hu, B., Guo, S., Lou, Y., *et al.* (2014) Biological Characteristics of Human-Urine-Derived Stem Cells: Potential for Cell-Based Therapy in Neurology. *Tissue Engineering Part A*, **20**, 1794-1806. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0584>
- [47] Fu, Y., Guan, J., Guo, S., Guo, F., Niu, X., Liu, Q., *et al.* (2014) Human Urine-Derived Stem Cells in Combination with Polycaprolactone/Gelatin Nanofibrous Membranes Enhance Wound Healing by Promoting Angiogenesis. *Journal of Translational Medicine*, **12**, Article No. 274. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0274-2>
- [48] Zhang, Y., Niu, X., Dong, X., Wang, Y. and Li, H. (2017) Bioglass Enhanced Wound Healing Ability of Urine-Derived Stem Cells through Promoting Paracrine Effects between Stem Cells and Recipient Cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **12**, e1609-e1622. <https://doi.org/10.1002/term.2587>
- [49] Cao, Y., Xu, J., Wen, J., Ma, X., Liu, F., Li, Y., *et al.* (2018) Generation of a Urine-Derived Ips Cell Line from a Patient with a Ventricular Septal Defect and Heart Failure and the Robust Differentiation of These Cells to Cardiomyocytes via Small Molecules. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **50**, 538-551. <https://doi.org/10.1159/000494167>