

• 综 述 •

纳米医学在慢性肾脏病中的应用研究进展^{*}赵明月¹, 李东海² 综述, 林永滔^{1△} 审校(1. 徐州医科大学附属淮安医院肾脏内科, 江苏 淮安 223000; 2. 浙江大学医学院
附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

[摘 要] 随着人口老龄化和糖尿病等发病率的增加, 慢性肾脏病(CKD)的发病率呈上升趋势。CKD 具有起病隐匿、治疗周期长、预后差的特点, 对其进行早诊断、早治疗, 可减少并发症的发生, 并有效降低进展为终末期肾病的风险。纳米医学将纳米技术应用于医学, 可提供更加灵敏和快速的医学诊断技术和更有效的治疗方法。目前, 纳米医学在恶性肿瘤的诊断和治疗中已得到很好的应用, 其在 CKD 诊治方面也具有巨大潜力。

[关键词] 慢性肾脏病; 纳米医学; 诊断; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.13.022 **中图法分类号:**R692.9

文章编号:1009-5519(2023)13-2272-06 **文献标识码:**A

Research progress on the application of nanomedicine in chronic kidney disease^{*}ZHAO Mingyue¹, LI Donghai², LIN Yongtao^{1△}

(1. Department of Nephrology, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Huai'an, Jiangsu 223000, China; 2. Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China)

[Abstract] With the aging of the population and the increase of incidence rate of diabetes, the incidence rate of chronic kidney disease(CKD) is on the rise. CKD has the characteristics of insidious onset, long treatment cycle, and poor prognosis. Early diagnosis and treatment can reduce the occurrence of complications and effectively reduce the risk of progression to end-stage kidney disease. Nanomedicine applies nanotechnology to medicine, which can provide more sensitive and rapid medical diagnosis technology and more effective treatment methods. At present, Nanomedicine has been well applied in the diagnosis and treatment of malignant tumors, and it also has great potential in the diagnosis and treatment of CKD.

[Key words] Chronic kidney disease; Nanomedicine; Diagnosis; Treatment

纳米技术是指研究尺寸在 1~100 纳米范围内材料的性质和应用的一种技术, 涉及的材料包括聚合物、金属、大分子、脂质、半导体和化学品^[1]。纳米医学是指使用纳米尺度的颗粒作为载体来诊断和治疗疾病。纳米颗粒的物理和化学性质包括大小、电荷、形状和表面化学性质, 其在决定颗粒与细胞的药代动力学特征、靶向性、细胞运输机制和生物分布方面起着重要作用^[2]。纳米颗粒具有较高的载药量、稳定性、较高的药物生物利用度和生物相容性, 可用于成像技术、各种疾病和细胞的生物标志物检测、基因治疗、药物传递、慢性疾病治疗、抗菌药物和组织再生医学^[3]。

慢性肾脏病(CKD)是指肾脏结构或功能持续异常超过 3 个月, 其是一个世界性的健康问题, 患病率超过 10%, 在老年人中患病率更高^[4]。到 2040 年, CKD 有可能成为导致寿命减少的 5 大原因之一。糖尿病、高血压和原发性肾小球疾病是 CKD 最常见的病因, 其会导致多种并发症和不良后果, 给患者和社会带来沉重的经济负担。早期发现和有效治疗对 CKD 的预后至关重要, 纳米颗粒在医学领域中的应用为 CKD 的潜在诊断和治疗提供了新的解决方案。

1 纳米医学在 CKD 诊断中的应用

早期和特异性标志物的评估是预测早期发病和疾病进展的关键。纳米技术是一种具有高灵敏度和

^{*} 基金项目: 江苏省淮安市自然科学研究计划项目(HAB202116)。

[△] 通信作者, E-mail: Lintao9760@163.com。

高效率的工具,可以改进和补充目前 CKD 的临床检查方法,从而促进早期干预。肾脏成像是肾功能损害患者临床治疗的基础部分,纳米技术在医学成像中的应用为肾脏疾病的潜在诊断及对肾脏生物学和生理学的更好理解提供了新的解决方案。

1.1 肾损伤生物标志物的检测 蛋白尿是 CKD 发生和进展的风险预测因子,当尿清蛋白水平大于 30 mg/dL 时,尿常规分析试纸阳性,微量清蛋白尿可用特异性尿清蛋白试纸或特异性抗体法检测^[5]。这些检测方法不敏感且不方便。银/铜/金纳米颗粒表面增强拉曼散射是一种发射技术,具有高灵敏度、简单的样品处理、快速分析的优点。STEFANCU 等^[6]研究显示,应用该技术可检测到极低水平(3 $\mu\text{g/mL}$)的蛋白尿,在监测微量蛋白尿方面比传统方法更敏感、更快速,且不需要对样本进行预处理。FENG 等^[7]使用尿液的表面增强拉曼散射光谱来区分肾移植和病变肾脏对干预的反应,并预测了动物模型中的肾功能。此外,一种基于纳米技术的新型多分析物即时检测设备可定量测量血红蛋白、血清蛋白、尿肌酐和糖基化血红蛋白,该设备已被证明可用于检测早期糖尿病肾病^[8]。

胱抑素 C、N-乙酰-D-氨基葡萄糖苷酶和肾脏损伤分子-1 是 CKD 的有效预测因子。越来越多的证据表明,可使用纳米颗粒来增强免疫传感器以响应这些指标的观察。在阿霉素肾病模型中,可激活分子尿液报告器在治疗后第 5 天即检测到肾损伤,比传统诊断方法早 5 d^[2]。

尿液纳米细胞外囊泡包括外泌体和微泡,被认为是液体活检肾脏疾病的潜在生物标志物。在嘌呤霉素氨基核苷肾炎模型中,尿液纳米细胞外囊泡中足细胞损伤标志物 desmin 的 mRNA 水平显著升高,同时肾组织中 desmin 的表达增强。另外,在 Zucker 糖尿病脂肪大鼠中发现,肾损伤标志物与尿清蛋白排出量存在相关性。上述研究结果表明,尿液纳米细胞外囊泡可作为液体活检工具,用于确定肾脏疾病的严重程度^[9]。

1.2 肾脏成像

1.2.1 磁共振成像 在纳米检测技术的发展中,氧化铁纳米颗粒被认为是肾毒性钆基磁共振成像造影剂的一种有前途的替代品。在阿霉素诱导的大鼠肾病综合征中,磁共振成像提供了纵向功能(定量灌注、定量肾小球滤过率和肾小管功能评估)和细胞(巨噬细胞浸润)信息,与进行性肾脏疾病相一致^[10]。AGHIGHI 等^[11]测试了超顺磁性氧化铁纳米颗粒增

强磁共振成像在检测同种异体肾移植排斥反应中的有效性,结果显示,与无排斥反应组相比,具有急性排斥的同种异体移植植物显示出延长的 T2* 值。

1.2.2 光学成像 光学成像在生物学研究和临床研究中起着基础性作用,为在细胞和分子水平上可视化事件提供了一种简便方法。与其他活体成像技术相比,光学成像具有最小的侵入性,同时具有较高的灵敏度和时空分辨率。使用肾脏可清除的近红外发射谷胱甘肽包裹金纳米颗粒实现的体内荧光成像,可以无创地评估肾功能障碍,且可以揭示单侧梗阻性肾病小鼠的适应性功能^[12]。带有荧光抗 CD11b 的二氧化硅纳米颗粒也被用作在单侧梗阻性肾病动物模型中高强度评估炎症和纤维化的成像工具^[13]。通过氨基末端金纳米颗粒与 3 种荧光团修饰蛋白的静电相互作用,构建基于蛋白质/金纳米颗粒的传感器,可用于监测和评估阿霉素肾病的过程,识别尿蛋白的细微变化,并可使用主成分分析和线性判别分析评估黄葵胶囊的保护作用。这种传感策略有望成为监测阿霉素肾病进展和评估相应保护药物的有力技术,促进蛋白尿性肾病临床诊断和治疗的研究^[14]。

2 纳米医学在 CKD 治疗中的应用

CKD 会对健康产生多种影响,最重要的是增加过早死亡风险及进展期需要肾脏替代治疗的风险,CKD 新药的设计和优化策略是一项关键的健康研究重点。

2.1 糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病患者的主要并发症之一,也是导致终末期肾病(ESRD)的最重要原因。在糖尿病肾病中,葡萄糖转运体在肾小球系膜细胞和肾血管平滑肌细胞中高度表达。研究表明,甘露糖-聚乙二醇-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺修饰的脂质体可通过葡萄糖转运体进行长期靶向输送^[15]。聚乳酸-乙醇酸是一种合成高分子材料,西红花苷是一种治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病的药物。YANG 等^[16]利用聚乳酸-乙醇酸开发并优化了西红花苷的纳米配方,该方案显著降低了肾纤维化因子和炎症细胞因子的产生和表达,并显著降低了核转录因子- κB 表达和蛋白激酶 C 活性的激活。AHAN-GARPOUR 等^[17]评价杨梅素固体脂质纳米颗粒对链脲佐菌素烟酰胺诱导的小鼠糖尿病肾病影响时发现,纳米颗粒通过减少氧化应激和提高抗氧化酶水平改善了糖尿病肾病的变化。AHAD 等^[18]在链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠中给予含有甲磺酸依普沙坦的纳米脂质体,结果显示,血清肌酐、尿素、乳酸脱氢酶、总蛋白和丙二醛水平显著降低,提示甲磺酸依普沙坦纳米脂质体具有肾脏保护作用。

2.2 常染色体显性多囊肾病(ADPKD) ADPKD 是最常见的遗传性肾病,其中多发性囊肿会增加肾脏体积,取代肾实质,并在 60 岁时导致 ESRD^[19]。ADPKD 患者的特点是无法控制的高血压,其是一种原发性纤毛功能和(或)结构异常,使用磁性纳米颗粒可特异性地靶向初级纤毛,控制纤毛运动、长度和功能。这些纳米生物材料在纤毛治疗方面具有巨大的临床潜力。TSAI 等^[20]将抗 miRNA 质粒和氧化铁/海藻酸钠纳米颗粒与抗肾抗体结合,可特异性地靶向肾小管细胞,且纳米复合物释放的抗 miRNA 质粒可抑制细胞增殖和囊肿形成,为 ADPKD 的治疗提供了潜在的临床意义。TRIPATHY 等^[21]设计了一种用叶酸修饰的肾靶向纳米颗粒的透皮给药方法,通过在皮肤上涂抹贴片实现自我给药治疗。WANG 等^[22]将二甲双胍装入壳聚糖纳米粒(直径约 145 nm)中,以加速肠跨膜转运并实现快速药物摄取,结果显示,壳聚糖包裹的二甲双胍具有更高的生物利用度,且与使用游离二甲双胍的小鼠相比,口服壳聚糖二甲双胍的小鼠有更低的囊肿负担。

2.3 局灶节段性肾小球硬化 局灶节段性肾小球硬化的临床特征是肾足细胞丢失和肾脏滤过部位肾小球的进行性瘢痕形成。过去 50 年,糖皮质激素类固醇一直是治疗局灶节段性肾小球硬化的前沿药物,然而,长期使用糖皮质激素治疗会导致严重不良反应。聚合物药物载体可以改变其药物的药代动力学,从而提高药物治疗指数并减少不良反应。在局灶节段性肾小球硬化小鼠中,阴离子聚合物主要在近端小管细胞中积累,部分分布在肾小球中,这些发现可应用于聚合物药物载体的设计,以增强或减轻药物的肾脏积聚^[23]。此外,可以利用渗漏血管表面受体和疾病实体特异性酶表达的增加来积累适当工程化的纳米颗粒,并在病变部位释放药物^[24]。

2.4 免疫球蛋白 A 肾病 免疫球蛋白 A 肾病是最常见的原发性肾小球肾炎类型。WANG 等^[25]设计了负载有 p38 α 丝裂原活化蛋白激酶和 p65 小干扰 RNA 的脂质体纳米颗粒,该纳米颗粒成功穿过有孔内皮,在系膜细胞和内皮细胞中积累,有效沉默 p38 α 丝裂原活化蛋白激酶和 p65 基因,最终缓解小鼠免疫球蛋白 A 肾病模型中的蛋白尿、炎症和细胞外基质过度沉积。这种小干扰 RNA 共递送系统代表了免疫球蛋白 A 肾病的一种有前途的治疗选择,并与其他肾小球问题提供了一个多功能平台。

2.5 Fabry 病 Fabry 病是由 α -半乳糖苷酶 A 缺乏引起的溶酶体储存障碍,而酶缺乏会使肾脏功能进行

性下降,最终导致 ESRD。目前用酶替代疗法治疗 Fabry 病,但成本高昂且疗效较差。在小鼠 Fabry 病模型中,通过构建含有 mRNA 的纳米颗粒,在体内持续递送治疗性人类 α -半乳糖苷酶 A,结果显示,血清 α -半乳糖苷酶 A 蛋白水平显著升高,临床相关生物标志物水平降低^[26]。该方法产生了比酶替代疗法更有利的治疗特性。

2.6 其他 在腺嘌呤诱导的肾脏疾病模型中,白藜芦醇负载的纳米颗粒可降低肌酐水平,减轻肾小管间质损伤,并可通过靶向受损肾细胞等来预防 CKD^[27]。此外,抗肾脏损伤分子-1 抗体结合的毒胡萝卜素纳米颗粒通过诱导内质网应激及其下游途径,改善肾功能障碍和肾损伤^[28]。CKD 患者发生血管钙化的风险会增加。乙二胺四乙酸是一种螯合剂,可吸收矿物质沉积物,但乙二胺四乙酸的全身输送可能会引起低钙血症和骨重吸收等不良反应。KARAMCHED 等^[29]开发了一种含有乙二胺四乙酸和一种抗体的纳米颗粒,可特异性结合到动脉硬化损伤部位,并在无骨脱矿的情况下提供最小剂量的减少血管钙化的药物。

3 纳米技术在 ESRD 中的应用

3.1 肾脏替代技术

3.1.1 透析 透析是 ESRD 最常见的治疗方法。使用由金纳米颗粒处理过的水组成的等离子体诱导透析液代替传统的去离子水是一项创新性突破,其缩短了 70% 尿素氮和肌酐的去除时间,同时抑制了脂多糖诱导的 NO 生成。CHEN 等^[30]开发了光激活的带电金纳米颗粒,其表面带有负电荷,当用于透析过滤装置时,带电纳米颗粒可提高尿毒症毒素去除效率,且可降低透析诱导的凝血激活、血小板黏附和血栓形成效应。TSUGE 等^[31]将聚丙烯酸合成优异的吸水纳米纤维网,显示出更大的表面积和更高的溶胀度。纳米技术也可减少腹膜透析的不良反应,纳米偶联 Apaf-1 抑制剂可保护间皮细胞免受细胞因子和季铵盐聚乙烯亚胺的损伤。因此,纳米颗粒可能被用作腹膜炎的抗菌药物^[32]。

3.1.2 人工肾 可植入人工肾是一种结合了人工过滤器和活细胞的生物混合体。透析的小型化实现了便携性,可提高患者生活质量。此外,人工肾有可能进行更频繁和持续的透析,减少液体波动,更好地清除毒素,从而改善整体临床结果。这些设备可减少建造和配备透析设施的需要,从而降低与透析相关的医疗成本。

3.1.3 肾移植 肾移植后主要面临的临床问题是排斥反应,其需要终生免疫抑制治疗。MAC 等^[33]开发

了与丝氨酸蛋白酶颗粒酶 B 特异性肽底物结合的纳米颗粒,可作为早期排斥反应的非侵入性生物标记物。全身给药后,纳米传感器优先聚集在同种异体移植组织中,然后被颗粒酶 B 切割,释放荧光报告物,过滤到受体的尿液中,而尿液分析以高度的敏感性和特异性鉴别排斥反应的发生。UEHARA 等^[34]开发了一种直接输送和缓释霉酚酸酯的纳米载体,移植前给供体小鼠灌注免疫抑制剂,通过抑制移植体内促炎细胞因子和趋化因子,消除了移植血管病变。CHEN 等^[35]创建了一个循环外泌体 miRNA 小组,证明了血浆外泌体中的 miR-21、miR-210 和 miR4639 与肾小球滤过率密切相关,由此证明外泌体 miRNA 小组对移植后肾脏异体移植功能的无创监测的实用性。

3.2 肾脏再生 肾移植是 ESRD 患者的首选治疗方法,然而,长期缺乏器官捐赠者严重限制了该计划的实施。为了克服这一限制,一种解决办法是让受损的肾脏再生。人们正在研究用于肾脏再生的不同纳米技术工具,如碳纳米管、外泌体和纳米纤维。纳米颗粒可用于将生物分子输送到肾脏以促进再生,或用作支持肾脏再生和再生的底物。

KIM 等^[36]制备了由聚乳酸-乙醇酸共聚物制成的细胞外基质支持的支架,通过与氢氧化镁纳米颗粒的复合,增强了细胞外基质成分的保存,基质移植到小鼠体内,肾小球数量和肾组织形成率更高,炎症和纤维化的标志物更低。KO 等^[37]将由聚乳酸-乙醇酸、氢氧化镁和脱细胞猪肾细胞外基质组成的支架,移植到部分切除肾脏的小鼠体内,可使血管新生,改善肾脏纤维化,甚至增加巨噬细胞诱导的修复能力。KHUNMANEE 等^[38]采用水凝胶包裹的人尿源性肾祖细胞治疗高血清免疫球蛋白 A 小鼠肾脏时发现,水凝胶系统可进一步提高祖细胞的肾脏再生能力。

4 小结与展望

纳米医学作为一种新型科学,在 CKD 诊治方面具有巨大潜力,正在开发用于不同药物的高效纳米药物递送系统。然而,相关应用面临的问题也有很多,如纳米颗粒的肾毒性还没有得到很好的研究,目前尚不清楚以肾脏以外的器官为目标的纳米颗粒是否会对肾脏产生负面影响,此外,纳米颗粒及其代谢物在肾脏中的积累没有被研究。因此,还需要进一步研究纳米颗粒的毒性、累积效应、更长的半衰期及与其他内源性和外源性分子的相互作用,并逐渐向临床应用转化。

参考文献

[1] KHALID K, TAN X, MOHD ZAID H F, et al.

Advanced in developmental organic and inorganic nanomaterial: A review [J]. Bioengineered, 2020, 11(1): 328-355.

[2] PENG C, HUANG Y, ZHENG J. Renal clearable nanocarriers: Overcoming the physiological barriers for precise drug delivery and clearance [J]. J Control Release, 2020, 322: 64-80.

[3] MA Y, CAI F, LI Y, et al. A review of the application of nanoparticles in the diagnosis and treatment of chronic kidney disease [J]. Bioact Mater, 2020, 5(3): 732-743.

[4] LUO S, GRAMS M E. Epidemiology research to foster improvement in chronic kidney disease care [J]. Kidney Int, 2020, 97(3): 477-486.

[5] REICHEL H, ZEE J, TU C, et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: Results from the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(5): 803-810.

[6] STEFANCU A, MOISOIU V, BOCSA C, et al. SERS-based quantification of albuminuria in the normal-to-mildly increased range [J]. Analyst (London), 2018, 143(22): 5372-5379.

[7] FENG S, ZHOU L, LIN D, et al. Assessment of treatment efficacy using surface-enhanced raman spectroscopy analysis of urine in rats with kidney transplantation or kidney disease [J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(7): 880-889.

[8] KUMAR V, HEBBAR S, BHAT A, et al. Application of a nanotechnology-based, point-of-care diagnostic device in diabetic kidney disease [J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(5): 1110-1118.

[9] FUJITAKA K, MURAKAMI T, TAKEUCHI M, et al. mRNAs in urinary nano-extracellular vesicles as potential biomarkers for non-invasive kidney biopsy [J]. Biomed Rep, 2021, 14(1): 1-11.

[10] EGGER C, CANNET C, GERARD C, et al. Adriamycin-induced nephropathy in rats: Functional and cellular effects characterized by MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(3): 829-840.

[11] AGHIGHI M, PISANI L, THERUVATH A J,

- et al. Ferumoxitol is not retained in kidney allografts in patients undergoing acute rejection [J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(1):139-149.
- [12] YU M, ZHOU J, DU B, et al. Noninvasive staging of kidney dysfunction enabled by renal-clearable luminescent gold nanoparticles [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(8):2787-2791.
- [13] SHIRAI T, KOHARA H, TABATA Y. Inflammation imaging by silica nanoparticles with antibodies orientedly immobilized [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(6):535-543.
- [14] BAI X, YU X, ZHANG R, et al. Protein/gold nanoparticle-based sensors for monitoring the progression of adriamycin nephropathy [J]. *ACS Appl. Nano Mater*, 2021, 4(5):4919-4929.
- [15] YANG S, LIN H, YANG H. Study of the target effect of mannose modified liposomes on diabetic rat kidney based on GLUT [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 55:101409.
- [16] YANG X. Design and optimization of crocetin loaded PLGA nanoparticles against diabetic nephropathy via suppression of inflammatory biomarkers: A formulation approach to preclinical study [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1):849-859.
- [17] AHANGARPOUR A, OROOJAN A A, KHORSANDI L, et al. Antioxidant, anti-apoptotic, and protective effects of myricitrin and its solid lipid nanoparticle on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy in type 2 diabetic male mice [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(12):1424-1431.
- [18] AHAD A, RAISH M, AHMAD A, et al. Eprosartan mesylate loaded bilosomes as potential nano-carriers against diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111:409-417.
- [19] TORRES V E, HARRIS P C, PIRSON Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Lancet*, 2007, 369(9569):1287-1301.
- [20] TSAI Y C, TENG I L, JIANG S T, et al. Safe nanocomposite-mediated efficient delivery of microRNA plasmids for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(5):e1801358.
- [21] TRIPATHY N, WANG J, TUNG M, et al. Transdermal delivery of kidney-targeting nanoparticles using dissolvable microneedles [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2020, 13(5):475-486.
- [22] WANG J, CHIN D, POON C, et al. Oral delivery of metformin by chitosan nanoparticles for polycystic kidney disease [J]. *J Control Release*, 2021, 329:1198-1209.
- [23] LIU G W, PROSSNITZ A N, ENG D G, et al. Glomerular disease augments kidney accumulation of synthetic anionic polymers [J]. *Biomaterials*, 2018, 178:317-325.
- [24] LIU G W, PIPPIN J W, ENG D G, et al. Nanoparticles exhibit greater accumulation in kidney glomeruli during experimental glomerular kidney disease [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(15):e14545.
- [25] WANG Y, WU Q, WANG J, et al. Co-delivery of p38alpha MAPK and p65 siRNA by novel liposomal glomerulus-targeting nano carriers for effective immunoglobulin a nephropathy treatment [J]. *J Control Release*, 2020, 320:457-468.
- [26] DEROSA F, SMITH L, SHEN Y, et al. Improved efficacy in a fabry disease model using a systemic mrna liver depot system as compared to enzyme replacement therapy [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(4):878-889.
- [27] LIN Y, LEE Y, HSU Y, et al. Resveratrol-loaded nanoparticles conjugated with kidney injury molecule-1 as a drug delivery system for potential use in chronic kidney disease [J]. *Nanomedicine*, 2017, 12(22):2741-2756.
- [28] CHENG F Y, LEE Y H, HSU Y H, et al. Promising therapeutic effect of thapsigargin nanoparticles on chronic kidney disease through the activation of Nrf2 and FoxO1 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21):9875-9892.
- [29] KARAMCHED S R, NOSOUDI N, MORELAND H E, et al. Site-specific chelation therapy with EDTA-loaded albumin nanoparticles reverses arterial calcification in a rat model of chronic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2629.

- [30] CHEN H, CHENG C, LIN H, et al. Multifunctions of excited gold nanoparticles decorated artificial kidney with efficient hemodialysis and therapeutic potential[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(30):19691-19700.
- [31] TSUGE M, TAKAHASHI K, KURIMOTO R, et al. Fabrication of water absorbing nanofiber meshes toward an efficient removal of excess water from kidney failure patients[J]. Fibers, 2019, 7(5):39.
- [32] ORTEGA A, FARAH S, TRANQUE P, et al. Antimicrobial evaluation of quaternary ammonium polyethyleneimine nanoparticles against clinical isolates of pathogenic bacteria[J]. IET Nanobiotechnol, 2015, 9(6):342-348.
- [33] MAC Q D, MATHEWS D V, KAHLA J A, et al. Non-invasive early detection of acute transplant rejection via nanosensors of granzyme B activity[J]. Nat Biomed Eng, 2019, 3(4):281-291.
- [34] UEHARA M, BAHMANI B, JIANG L, et al. Nanodelivery of mycophenolate mofetil to the organ improves transplant vasculopathy [J]. ACS Nano, 2019, 13(11):12393-12407.
- [35] CHEN Y, HAN X, SUN Y, et al. A circulating exosomal microRNA panel as a novel biomarker for monitoring post-transplant renal graft function[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(20):12154-12163.
- [36] KIM Y A, CHUN S Y, PARK S B, et al. Scaffold-supported extracellular matrices preserved by magnesium hydroxide nanoparticles for renal tissue regeneration[J]. Biomater Sci, 2020, 8(19):5427-5440.
- [37] KO K W, PARK S Y, LEE E H, et al. Integrated bioactive scaffold with polydeoxyribonucleotide and stem-cell-derived extracellular vesicles for kidney regeneration[J]. ACS Nano, 2021, 15(4):7575-7585.
- [38] KHUNMANEE S, CHUN S Y, HA Y S, et al. Improvement of IgA nephropathy and kidney regeneration by functionalized hyaluronic acid and gelatin hydrogel [J]. Tissue Eng Regen Med, 2022, 19(3):643-658.

(收稿日期:2022-12-20 修回日期:2023-04-10)

(上接第 2271 页)

- [47] ALVAREZ-MON M A, GÓMEZ-LAHOZ A M, OROZCO A, et al. Expansion of CD4 T lymphocytes expressing interleukin 17 and tumor necrosis factor in patients with major depressive disorder[J]. J Pers Med, 2021, 11(3):220.
- [48] GRUDET C, WOLKOWITZ O M, MELLON S H, et al. Vitamin D and inflammation in major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2020, 267:33-41.
- [49] BOONTANRART M, HALL S D, SPANIER J A, et al. Vitamin D3 alters microglia immune activation by an IL-10 dependent SOCS3 mechanism [J]. J Neuroimmunol, 2016, 292:126-136.
- [50] AMIDFAR M, RÉUS G Z, DE MOURA A B, et al. The role of neurotrophic factors in pathophysiology of major depressive disorder [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1305:257-272.
- [51] YOUSSEF M M, UNDERWOOD M D, HU ANG Y Y, et al. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2018, 21(6):528-538.
- [52] ERBAY L G, KARLIDAĞ R, ORUÇ M, et al. Association of BDNF/TrkB and NGF/TrkA levels in postmortem brain with major depression and suicide[J]. Psychiatr Danub, 2021, 33(4):491-498.
- [53] KOSHKINA A, DUDNICHENKO T, BARAN ENKO D, et al. Effects of vitamin D3 in long-term ovariectomized rats subjected to chronic unpredictable mild stress: BDNF, NT-3, and NT-4 implications[J]. Nutrients, 2019, 11(8):1726.
- [54] WACKER M, HOLICK M F. Vitamin D: Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation[J]. Nutrients, 2013, 5(1):111-148.

(收稿日期:2022-10-27 修回日期:2023-03-18)