·专题研究：外泌体介导细胞通信与中医病机理论的科学内涵·

基于“脾主大腹”探讨中医药调控外泌体防治腹膜透析相关腹膜纤维化*

王旭宇[1]，王雪莹[1]，余运龙[1]，孟立锋[2]✉

1. 广西中医药大学，广西 南宁 530200；2. 广西中医药大学第一附属医院，广西 南宁 530023

摘要：长期腹膜透析易致腹膜纤维化，为患者终止治疗主因。基于“脾主大腹”理论，腹膜纤维化早期主要病机为脾气亏虚、毒损腹络，以健脾益气法治之疗效确切。外泌体功能与脾主运化相近，可作为腹膜纤维化无创诊断标志物；间充质干细胞外泌体可抑制上皮－间充质转化、减轻炎症，发挥抗腹膜纤维化作用。姜黄素、黄芪甲苷、丹参素、芹菜素及半夏泻心汤等可调控外泌体发挥抗腹膜纤维化作用，且外泌体能提高中药生物利用度，可能是中药抗纤维化的潜在靶点。然而，当前腹膜纤维化中医病因病机研究缺乏系统的理论基础，中药干预外泌体防治腹膜纤维化多为单一途径验证，研究存在局限性。未来需加强多学科系统性研究，完善腹膜纤维化病因病机理论，深入探索临床转化路径，为“脾主大腹”理论防治腹膜纤维化提供新视角。

关键词：“脾主大腹”；外泌体；腹膜纤维化；腹膜透析；中医药

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.07.204

中图分类号：R259　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)07－1382－08

Traditional Chinese Medicine Regulation of Exosomes to Prevent and Treat Peritoneal Dialysis－Related Peritoneal Fibrosis Based on "Spleen Governing Abdomen"

WANG Xuyu[1], WANG Xueying[1], YU Yunlong[1], MENG Lifeng[2]

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530200; 2. The First Affiliated Hospital to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530023

Abstract: Long－term peritoneal dialysis easily leads to peritoneal fibrosis, which is the main reason for patients to discontinue treatment. Based on the theory that "Spleen governing abdomen", the early pathogenesis of peritoneal fibrosis is mainly Spleen Qi deficiency and toxin damage to the abdominal vessels, and the treatment principle of strengthening the Spleen and benefiting Qi has definite efficacy. The function of exosomes is like that of the Spleen in governing transport and transformation, and they can serve as non－invasive diagnostic markers for peritoneal fibrosis; mesenchymal stem cell－derived exosomes can inhibit epithelial－mesenchymal transition, reduce inflammation, and exert an anti－peritoneal fibrosis effect. Curcumin, astragaloside, salvianolic acid, apigenin, and Banxia Xiexin Decoction can regulate exosomes to exert anti－peritoneal fibrosis effects, and exosomes can improve the bioavailability of traditional Chinese medicine, potentially serving as a target for anti－fibrosis treatment. However, current research on the etiology and pathogenesis of peritoneal fibrosis in traditional Chinese medicine lacks a systematic recognized theoretical system, and studies on Chinese medicine

*基金项目：国家自然科学基金项目(82460902)；2023 年度第一批中华中医药学会联合攻关项目(2023DYPLHGG－05)；第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函 1 号)；桂派杏林拔尖人才项目(桂中医大 202223)

作者简介：王旭宇(1998－)，女，河北石家庄人，硕士研究生，研究方向：中医药防治肾脏疾病。

✉通信作者：孟立锋，医学博士，主任医师，博士研究生导师，研究方向：中医药防治肾脏疾病。E－mail：mlf428@126.com

intervening via exosomes to prevent and treat peritoneal fibrosis mainly verify single pathways, with research limitations. Future studies need to strengthen multidisciplinary systematic research, improve the theoretical framework of peritoneal fibrosis etiology and pathogenesis, and deeply explore clinical translation pathways, providing new perspectives for the prevention and treatment of peritoneal fibrosis based on the theory that "Spleen governing abdomen".

Key words: "Spleen governing abdomen"; exosome; peritoneal fibrosis; peritoneal dialysis; traditional Chinese medicine

腹膜透析是终末期肾病患者的主要肾脏替代治疗方法之一，但长期透析易导致腹膜纤维化，这也是患者终止治疗的主要原因。现代研究表明，腹膜间皮细胞的上皮－间充质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）是腹膜纤维化发生发展的关键环节[1]，其典型表现为腹膜间皮细胞中 E－cadherin 表达下调及 α－平滑肌肌动蛋白（α－smooth muscle actin，α－SMA）表达上调[2]。中医“脾主大腹”理论认为，脾脏在维持腹腔组织功能中具有重要作用，本课题组在前期研究中总结出，腹膜纤维化早期的主要病机为脾气亏虚、毒损腹络[3]，采用健脾益气法防治腹膜纤维化具有较好的临床疗效。外泌体作为细胞外囊泡的特定亚型，具有稳定性高、免疫原性低和相容性良好等特点，是药物递送的高效纳米载体[4]，可通过多种途径在细胞间传递物质与信息。《素问·阴阳离合论》曰：“太阴为开。”太阴为三阴之表，脾气可推动水谷精气输布于全身组织器官。外泌体能够将信号传递给受体细胞，从而介导细胞间通信，因此被视为多种疾病诊断与预后判断中具有前景的生物标志物[5]。研究表明，间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）来源的外泌体具有再生、免疫调节及抗纤维化功能[6]，与“脾主运化”理论有相似之处。本文基于“脾主大腹”理论，从外泌体角度探讨脾气亏虚与腹膜纤维化的关系，以期为腹膜透析相关腹膜纤维化的治疗提供新的研究思路。

1　腹膜纤维化的中医病因病机

古代医籍中无“腹膜纤维化”病名及病因病机的明确记载。现代中医医家对腹膜纤维化的病因病机认识不一，大多认为本病属本虚标实，浊毒及气滞血瘀是其发生的病机关键。盛梅笑教授通过临床实践和实验研究提出，腹膜长期暴露于非生物相容性透析液所诱发的微炎症状态，从中医学角度而言属湿邪致病；由此导致的腹膜间皮细胞损伤、炎症介质与代谢产物蓄积及血管新生等病理变化，正是湿邪损伤络脉，进而产生虚、毒、瘀的病理体现。在此基础上，基于络病理论，盛教授提出腹膜纤维化以湿邪为主要致病因素，络气虚滞、毒瘀损络为核心病机，并确立益气解毒、化瘀通络的治法[7]。杨洪涛教授指出，气血阴阳亏虚是腹膜纤维化的根本病机，主张通过温肾以调补阴阳、健脾以滋补气血，并佐以化浊之法，祛除浊毒、血瘀之邪，以使邪去正安[8]。康意等[9]从三焦论治腹膜纤维化，认为癥积湮塞三焦是其基本病机。吕勇等[10]认为腹膜纤维化的关键病机为脾虚夹湿浊、血瘀，治以健脾助运、化湿祛瘀。有研究基于“脾主大腹”理论，结合腹膜透析过程中大量腹膜透析液灌入腹腔并停留一定时间、造成水湿困脾的病理特征，认为腹膜功能与脾功能密切相关，提出腹膜透析相关早期腹膜病变的主要病机为脾气亏虚、毒损腹络[3]。

现代中医在腹膜纤维化治疗方面取得了一定的进展，但病因病机研究仍存在不足，缺乏公认、系统的理论体系。未来需进一步加强系统性研究，整合多学科研究成果，以形成更为全面、公认的腹膜纤维化病因病机理论。

2　外泌体概述

细胞外囊泡是根据其直径大小及生物发生机制划分的一类异质性囊泡群体，主要包括外泌体、微囊泡和凋亡小体等亚型。其中，外泌体是直径为 40～160 nm（平均约 100 nm）且起源于内体的细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）[11]，组成成分丰富，主要包括脂质、蛋白质、氨基酸和代谢物。目前已发现外泌体中含有约 35 万种蛋白质、4 万种核酸（包括线粒体 DNA、1 639 种 RNAs 和 764 种 miRNAs）及 600 种脂质[12]。外泌体在液体活检中具有灵敏度高、特异性强、稳定性好等特点，其天然脂质双层封装结构可保护内容物免受酶降解，使其在体液中长期稳定存在。这些特性共同奠定了外泌体在疾病精准诊断、靶向递药及再生医学等领域的重要应用基础[13－14]。

细胞间通信是多细胞生物维持发育和组织稳态的基本特征之一[15]。外泌体作为细胞间通信的核

心介质，其功能实现基于一个完整的生物学循环：供体细胞生成并释放外泌体，外泌体在体液中运输，受体细胞识别并摄取外泌体，外泌体内容物在受体细胞中释放并发挥功能。外泌体广泛参与多种生理调节与病理过程。在生理方面，外泌体通过传递蛋白质、RNA 等生物活性分子，参与免疫调节、生殖与胚胎发育、组织稳态维持等重要生理过程。外泌体介导的表型同步化现象可能在胚胎发生和组织维持中发挥重要作用[16]。在病理条件下，外泌体同样扮演着关键角色。肿瘤来源的外泌体（tumor - derived exosomes，TDEs）已被证实可携带蛋白质、核酸和脂质，重塑肿瘤微环境中的基质细胞和免疫细胞的表型与功能，从而促进肿瘤进展、血管生成及转移[17]。

外泌体在液体活检中的价值日益凸显。由于外泌体广泛存在于各类体液中，其分子内容物能够真实反映来源细胞的生理或病理状态。与传统血清或尿液生物标志物相比，外泌体具有更高的灵敏度、特异性和稳定性。外泌体检测具有独特的分子特征，能够鉴定其细胞起源，可作为能够精准诊断疾病的生物标志物[18]。因此，外泌体在疾病的早期筛查、无创诊断、疗效监控等领域展现出广阔的应用前景。

3　外泌体与腹膜纤维化的关系

3.1　外泌体可作为腹膜纤维化的诊断标志物

《素问·四气调神大论》云："圣人不治已病，治未病，不治已乱，治未乱。"强调了治未病的重要性。早期诊断和积极干预对于延缓或阻止腹膜纤维化的进展至关重要。外泌体在生物分子转移及多种疾病生理、病理过程中发挥重要作用，因此也被视为多种疾病诊断与预后的生物标志物[19]。腹膜纤维化始于间皮细胞损伤和轻度炎症[20]，随后经历慢性炎症、异常新生血管形成，最终表现为不可逆纤维化、腹膜溶质运输速率（peritoneal solute transport rate，PSTR）升高和超滤失败[21]。尽管腹膜活检是评估腹膜纤维化严重程度的黄金标准[22]，但其侵入性限制了临床广泛应用[23]。因此，开发用于腹膜纤维化预测的非侵入性诊断工具至关重要。腹膜透析流出物来源的外泌体获取便捷、检测快速且成本低廉，能有效避免组织学检查给患者带来的痛苦，因此外泌体或可成为较为理想的无创生物标志物[24]。

腹膜纤维化是腹膜透析过程中常见的病理改变，严重影响腹膜的超滤能力和溶质转运效率。超滤失败，即无法有效清除体内多余的水分和溶质，是腹膜透析失败的主要原因之一。腹膜纤维化的发生涉及多种细胞、分子及信号通路的相互作用，其中 miRNA 的调控作用尤为关键。在 miRNA 类标志物方面，Morishita 等[25]研究发现，腹膜透析流出物（peritoneal effluent dialysate，PED）中 miR - 221 - 3p 和 miR - 34a - 5p 水平与腹膜功能相关。Tong 等[26]报道 PED 外泌体 miR - 432 - 5p 在高腹膜溶质转运率组中高表达，且与超滤体积、钠去除呈负相关，可作为透析有效性的标志物。Wu 等[27]对超滤失败患者 PDE 外泌体测序，发现 miR - 1273c - p - 3、miR - 1277 - 5p、miR - 132 - 3p、miR - 125a - 5p 表达上调，miR - 296 - 3p、miR - 708 - 5p 表达下调，这些 miRNA 通过调控血管生成及 EMT，参与腹膜纤维化。Ji 等[28]研究发现，miR - 503 - 5p 在高溶质转运率患者中显著升高，通过靶向 Cyclin D1 诱导细胞周期阻滞，并上调 α - SMA 及Ⅰ型胶原，从而促进腹膜纤维化。陈瑾[29]筛选出 miR - 199a - 3p 可作为高转运腹膜功能的潜在标志物，其通过靶向 NEDD4 促进 EMT 及纤维化。在蛋白质类标志物方面，水通道蛋白 AQP1 通过外泌体释放于 PDE 中，其水平与透析效率正相关，可预测腹膜功能下降[30]。Bruschi 等[31]通过蛋白质组学鉴定出 40 种核心蛋白，其中 ANXA13 用于鉴别局灶节段性肾小球硬化患者 PDE 外泌体时，准确率达 100%；另有 17 种蛋白与透析时长及腹膜功能下降相关，其中 PTP4A1 尤为重要。有研究检测 PDE 外泌体中细胞因子信号转导抑制因子 1（suppressor of cytokine signaling 1，SOCS1）、*SP140* 和 *CacyBP* 的 mRNA 表达，发现腹膜纤维化组各指标水平均显著低于非腹膜纤维化组；三者与超滤量及 D/PCr 呈正相关、与 D/D0 呈负相关，联合诊断的 AUC 达 0.967，敏感度为 90.38%，特异度为 92.11%，具有极高的诊断效能[32]。在非编码 RNA 标志物方面，陈晓晓等[33]指出，外泌体源性 ncRNA（包括 miRNA、circRNA、lncRNA）在 PED 中稳定存在，超滤衰竭患者呈现特异性表达谱，可通过调控炎症、血管生成及 EMT 参与腹膜纤维化，是评估超滤衰竭的潜在标志物。

上述研究从 miRNA、蛋白质及非编码 RNA 多个层面证实，PED 外泌体及其内容物可作为腹膜纤维化无创诊断的标志物，为临床早期识别与干预提供了新思路。这些研究成果不仅揭示了腹膜纤维化、外泌体、miRNA 及 AQP1 在腹膜透析过程中的相互作用机制，也为腹膜透析治疗提供了新的思路。

3.2　间充质干细胞外泌体防治腹膜纤维化　越来越多的研究证明，外泌体在腹膜纤维化中具有重要的作用，纤维化及血管生成的病理过程可导致腹膜功能障碍，而外泌体通过影响上述过程参与调节腹膜功能[34]。外泌体主要通过抑制上皮－间充质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）及炎症反应减轻腹膜纤维化，多项研究证实间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）来源的外泌体可用于治疗腹膜纤维化。MSCs 是一类具有高度自我更新能力、多向分化潜能、低免疫原性及免疫调节能力的干细胞。MSCs 可通过调控转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）/Smad 信号通路、蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）/叉头框 O（forkhead box O，FOXO）信号通路、Wnt/β－catenin 信号通路、Toll 样受体（Toll－like receptor，TLR）/核因子－κB（nuclear factor－κB，NF－κB）信号通路减少腹膜纤维化[35]。间充质干细胞衍生的外泌体（mesenchymal stem cell exosome，MSC－EXO）在组织再生和抗炎方面具有显著的治疗潜力，MSCs 可以通过分泌外泌体抑制腹膜纤维化[5]，外泌体含有可靶向 PTEN 的 miRNA，从而抑制 EMT 并拮抗腹膜纤维化[36]。

根据外泌体来源的不同，目前防治腹膜纤维化的研究主要集中于骨髓间充质干细胞、人脐带间充质干细胞、脂肪组织来源干细胞、腹膜透析流出液以及不同培养条件下的间充质干细胞等。其中，骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）来源的外泌体是研究最为深入的类型。多项研究表明，BMSCs 来源的外泌体对 PD 相关腹膜纤维化具有显著保护作用，可减轻腹膜炎症、间皮细胞损伤，抑制血管生成，降低 TGF－β1 表达，其机制与携带的 miR－27a－3p 靶向 TP53、抑制 EMT 及纤维化进展密切相关[37]。另一项独立研究同样证实，BMSCs 来源的外泌体通过 miR－27a－3p/TP53 途径，能显著减轻模型小鼠腹膜结构与功能损伤，降低 α－SMA、胶原 I 等纤维化标志物，并逆转高糖诱导的 HMrSV5 细胞活力下降及迁移增强[38]。此外，研究揭示人骨髓 MSC 来源的 EVs 可通过代谢－表观遗传调控发挥抗腹膜纤维化作用。在损伤条件下，腹膜间皮细胞发生糖酵解重编程，乳酸积累驱动组蛋白 H3K18 乳酸化，进而激活趋化因子配体 2（C－C motif chemokine ligand 2，CCl2）转录，形成促炎促纤维化回路。MSC－EVs 通过重塑糖酵解代谢、减少乳酸、抑制 H3K18la 依赖性 CCl2 激活，破坏间皮细胞与巨噬细胞间的病理串扰，该机制在葡萄糖氯己定及高糖腹透液诱导的小鼠腹膜纤维化模型中均得到验证[39]。

人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cell，hUMSC）来源外泌体同样展现出良好疗效。hUMSC 来源的外泌体可通过 YAP/TAZ 介导的 Hippo 通路缓解并逆转腹膜间皮细胞的 EMT，其携带的 lncCDHR 能通过 AKT/FOXO 信号通路拮抗 EMT，显著减轻腹膜损伤、改善功能，并抑制纤维化、炎症及血管生成[40]。此外，hUMSC 来源的 miR－153－3p 通过直接靶向 Snai1，在高糖诱导的腹膜纤维化大鼠中发挥抗纤维化作用[41]。

脂肪组织来源干细胞及其细胞外囊泡的研究直接比较了干细胞与其分泌的 EVs 之间的疗效差异。在葡萄糖氯己定诱导的大鼠腹膜纤维化模型中，脂肪组织来源干细胞（adipose tissue－derived stem cells，ASC）及 ASC－EVs 均能有效抑制腹膜增厚、减少肌成纤维细胞数量，并下调纤连蛋白（fibronectin，FN）、Ⅲ型胶原（Collagen Ⅲ）、TGF－β 及 FSP－1 等纤维化相关因子的表达。其机制涉及下调 Smad3、上调 Smad7，从而调控 TGF－β/Smad 通路。值得注意的是，EVs 治疗组在保护超滤功能方面优于 ASC 组，且两者均能显著抑制 VEGF 介导的新生血管形成，并发挥抗炎作用[42]。

腹膜透析流出液来源的外泌体具有独特的内源性保护价值。一项基于临床标本的转化研究发现，从持续非卧床腹膜透析患儿 PDE 中分离的 EVs 可被腹膜间皮细胞和成纤维细胞内化，抑制 PDGF－B 诱导的增殖及 TGF－β 诱导的 EMT 和胶原产生。在动物模型中，PED 来源的 EVs 有助于维持间皮层完整性并减轻间皮增厚，提示患者自身的 PED 来源 EVs 即具备抗纤维化潜力，而 MSC 外泌体治疗可能通过补充或增强这一内源性机制发挥作用[43]。

不同培养条件下 MSCs 的对比研究显示，无血清培养基扩增的 MSCs（serum－free MSCs，SF－MSCs）较含 10% 胎牛血清培养的 MSCs（10% FBS－MSCs）能更显著地抑制氯己定葡萄糖酸盐诱导的腹膜细胞积聚与增厚、减少细胞外基质沉积及炎症浸润、改善腹膜功能。体外实验中，两者均可抑制 TGF－β1 信号通路，但差异无统计学意义，表明无血清培养条件主要通过增强 MSCs 的抗炎能力而非直接增强抗纤维化信号来提升疗效[44]。

此外，细胞内非编码 RNA 调控机制也为腹膜纤维化的防治提供了潜在靶点，Wnt/β－catenin 通路调控的 lncRNA GAS5/miR－21/PTEN 轴可拮抗 EMT[45]。在高糖诱导的 HPMCs 中，GAS5 表达下调；过表达 GAS5 可通过竞争性结合 miR－21 上调 PTEN，进而抑制 Wnt/β－catenin 通路介导的 EMT。上述结果提示 GAS5 是防治腹膜纤维化相关 EMT 的潜在靶点[13]。

3.3　中药干预外泌体防治腹膜纤维化　中医药治疗腹膜纤维化具有一定优势，可多靶点、多途径发挥防治作用。然而，中药存在单一给药、水溶性差、生物利用度低、靶向能力弱等缺陷，制约了其疗效的发挥与临床应用。外泌体被广泛认为是天然的药物载体，经适当功能化后具有高效的靶向能力，且较其他载体能更快速地穿透生物屏障[46]。大量研究表明，中药单体及复方均可通过多靶点、多通路影响 EMT 进程，从而发挥抗腹膜纤维化的作用。但目前仅通过单一途径验证中药治疗腹膜纤维化存在一定局限性。越来越多的研究证实外泌体与腹膜纤维化的密切关系，外泌体为腹膜纤维化治疗提供了新方法、新策略，并参与其调控过程，提示外泌体可能是中药调节腹膜纤维化的靶点之一。

姜黄素可通过下调高糖腹透液刺激后的人腹膜间皮细胞（human peritoneal mesothelial cells，HPMCs）中 TGF－β1 及 CTGF 的表达、抑制促炎因子释放、减轻高糖环境下的自噬抑制，从而减轻腹膜纤维化[47－49]，减少腹膜纤维化的发生[50]。然而，姜黄素因溶解度低、代谢快、生物利用度有限，其临床转化受到限制。外泌体作为纳米载体，可包裹姜黄素形成 Cur－Exo 递送系统。外泌体具有高稳定性、无毒性及低免疫原性，可显著提升姜黄素的抗炎活性、溶解度、稳定性及体内生物利用度，为姜黄素通过外泌体途径治疗腹膜纤维化提供了理论依据[51－52]。

黄芪甲苷（astragaloside Ⅳ，AS－Ⅳ）可降低肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）及 C－反应蛋白（C－reactive protein，CRP）水平，改善免疫功能及腹膜损伤指标，减少细胞凋亡[53]。黄芪甲苷可通过调节巨噬细胞来源的外泌体发挥抗腹膜纤维化效应。有实验采用 LPS 刺激巨噬细胞后，以黄芪甲苷干预，提取外泌体与 PMCs 共培养；小 RNA 测序及体内实验证实，黄芪甲苷处理后的巨噬细胞外泌体通过 miR－204－5p/Foxc1 信号通路抑制 EMT，揭示了中药活性成分不仅可直接发挥作用，还能通过调控免疫细胞外泌体实现抗纤维化治疗[52]。另一项研究通过蛋白质组学及网络药理学预测，黄芪甲苷可通过调控 JAK2/STAT3 通路抑制 PMCs 的 EMT[51]。

丹参素是丹参的主要活性成分，具有逆转纤维化的作用。有研究创新性地将丹参素引入间充质干细胞外泌体的预处理方案中，制备获得 DSS－Exo。体外实验显示，DSS－Exo 可上调 E－cadherin 表达，下调 VEGFA、α－SMA、CTGF 及 Fibronectin 表达；动物实验显示，DSS－Exo 可减少小鼠腹膜厚度、降低胶原沉积、提升尿素氮清除率及超滤功能，效果优于普通 Exo。机制方面，DSS－Exo 通过上调 hsa－miR－27a－5p_R－1，靶向 STAT3/HIF－1α/VEGF 通路，并形成 STAT3－SHANK2 调控轴，从而抑制腹膜纤维化[54]。

芹菜素属黄酮类天然产物，来源于旱芹、洋甘菊等植物。研究分离小鼠腹膜间皮细胞（MMCs），在高糖诱导的纤维化模型中，miR－34a 显著升高；经芹菜素干预后，miR－34a 水平下降，细胞增殖增强、凋亡受抑，EMT 标志物（E－cadherin 上调，N－cadherin 及 vimentin 下调）及凋亡自噬相关标志物发生逆转，表明芹菜素通过下调 miR－34a 抑制高糖诱导的 MMC 纤维化[55]。

半夏泻心汤作为经典复方，可干预病理来源的外泌体诱导的 EMT。人胃癌 NCI－N87 细胞来源的外泌体（NCI－N87－Exo）可被 HMrSV5 细胞摄取，并诱导 E－cadherin 表达下调、α－SMA 及 Vimentin 表达上调。而半夏泻心汤含药血清可呈剂量依赖性抑制这一过程，揭示中药复方可通过干预外泌体介导的细胞间通信阻断腹膜纤维化[56]。

4　基于“脾主大腹”从外泌体防治腹膜纤维化

《医学见能》曰：“大腹中州总属脾，虚寒实热辨毫厘。木邪水湿皆为寇，痰血蛔虫亦易治。”这表明脾在人体腹部具有重要作用，尤其对消化系统功能影响显著。清代医家魏荔彤亦提出“脾专主腹，故腹大”的观点，进一步强调了脾在腹部的主导地位。腹腔是腹膜透析的作用场所。基于“脾主大腹”理论，脾在维持腹腔器官功能中具有重要作用。长期腹膜透析可造成“水湿困脾”的病理状态，导致脾主

运化功能下降，腹膜透析效能降低，进而出现腹膜纤维化[1]。腹膜间皮细胞是腹膜结构的重要组成部分，在 PD 过程中长期受到刺激，其形态与功能发生改变，这些改变与腹膜纤维化的发展密切相关[53]。实验研究显示，腹膜间皮细胞中存在丰富的外泌体，且这些外泌体可诱导腹膜间皮细胞发生转变[57]。以上提示外泌体与脾的功能密切相关，并在腹膜纤维化中扮演关键角色。

《黄帝内经》云："营气者，泌其津液，注之于脉，化以为血。"这一过程涉及将饮食水谷消化吸收后转化为精微物质，再通过脾气的转输作用，将其输布至全身各脏腑组织，以滋养并维持人体的正常生理活动。外泌体作为细胞间通信的重要媒介，能够将特定的蛋白质、RNA 及脂质等精微物质从一个细胞传递至另一个细胞，从而实现细胞间的信息交流与功能调控。这与中医理论中脾通过运化功能将营养物质输布全身以维持正常生理活动的理念相契合。外泌体传递信号的功能可视为"脾主升清"中脾气推动作用的微观体现。脾气健运，则能输布精微、升举清阳。在此状态下，外泌体的分泌与功能正常，腹膜功能亦维持正常。若脾气亏虚，脾失健运，运化功能失常，则外泌体的生物活性将受到影响，细胞间信息交流失调，进而导致腹膜功能受损。目前研究认为，外泌体具有下调纤维化相关基因表达、激活纤溶系统的作用[26]。脾气亏虚作为腹膜纤维化早期的主要病机，可能影响外泌体的生物活性，二者之间可能存在内在关联。You 等[58]通过对相应证候特异性血清 miRNA 的研究发现，脾气亏虚证的特异性血清 miRNA 相关基因可能参与细胞间黏附及通信相关的通路，为中医不同证型中白细胞的特征与功能变化提供了新的见解。脾与外泌体在免疫系统中均扮演重要角色。《类经·藏象类》曰："脾主运化水谷以长肌肉，五脏六腑皆赖其养，故脾主为卫。"强调了脾在保卫机体、抗邪防病中的重要作用。卫气是人体抵御外邪的第一道防线，脾通过运化水谷精微不断充养卫气，为机体免疫功能提供物质基础。脾之运化功能强健，可促进卫气的生成与运行。此外，外泌体在免疫系统调节中也发挥着重要作用。外泌体的功能与脾的功能相互印证，提示外泌体可能是脾脏功能的微观映射。通过外泌体研究，可探讨"脾主大腹"理论与腹膜纤维化的关系，为运用健脾益气法防治腹膜纤维化提供新的研究思路与更全面的理论依据。

5　结语

综上所述，近年来外泌体在中医药防治腹膜透析相关腹膜纤维化的应用研究方面取得了显著进展，展现出良好的应用前景。虽然关于中医药通过外泌体治疗腹膜纤维化的直接证据尚少，但基于外泌体在疾病治疗中的广泛潜力以及中医药与外泌体相关研究的进展，仍提示外泌体可能是中药抗腹膜纤维化作用的治疗靶点之一。基于"脾气亏虚、毒损腹络"为腹膜纤维化早期的主要病机，外泌体与腹膜纤维化关系密切，脾的运化功能与外泌体的生物学功能之间存在一定关联。这为探讨"脾主大腹"理论在腹膜纤维化防治中的科学性提供了新视角，丰富其理论内涵，推动中医基础理论与现代生物科学技术的融合发展，并为腹膜纤维化的有效防治开辟了新的研究方向。

参考文献：

[1] Zhou Q, Bajo M A, Del Peso G, et al. Preventing peritoneal membrane fibrosis in peritoneal dialysis patients[J]. Kidney Int, 2016, 90(3): 515 – 524.

[2] Balzer M S. Molecular pathways in peritoneal fibrosis[J]. Cell Signal, 2020, 75: 109778.

[3] Duan C Y, Han J, Zhang C Y, et al. UA promotes epithelial – mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells[J]. Mol Med Report, 2019, 20(3): 2396 – 2402.

[4] 孟立锋，吴敏华，刘前程，等. 脾气亏虚与腹膜间皮细胞内质网应激诱导自噬的关系探讨[J]. 空军军医大学学报，2022，43(5)：627 – 631.

[5] Marjan A A, Nader N D, Aghanejad A. Exosomes as targeted diagnostic biomarkers: Recent studies and trends[J]. Life Sci, 2024, 354: 122985.

[6] Taherian M, BayatI P, Mojtabavi N. Stem cell – based therapy for fibrotic diseases: mechanisms and pathways[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 170.

[7] Parekkadan B, Milwid J M. Mesenchymal stem cells as therapeutics[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2010, 12: 87 – 117.

[8] 尤永卿，俞曼殊，单云，等. 基于络病理论探讨益气解毒化瘀法防治腹膜透析相关腹膜纤维化[J]. 南京中医药大学学报，2025，41(8)：1021 – 1026.

[9] 康意，王耀献，周静威，等. 基于"肾与三焦相通"探讨疏利三焦法在腹膜透析中的应用[J]. 中医学报，2023，38(9)：1850 – 1854.

[10] 曹曼，吕勇，张磊，等. 基于"脾主腹"理论观察加味参苓白术散对腹膜透析患者腹膜功能及纤维化指标的影响

[J]. 安徽中医药大学学报,2021,40(3):17 - 21.
[11] Kalluri R, Lebleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367 (6478): eaau6977.
[12] 朱莹,郝璐,张宁坤,等. 外泌体在炎症疾病治疗中的研究进展[J]. 中国医药导报,2025,22(26):187 - 191.
[13] Fan Y, Zhao X X, Ma J F, et al. LncRNA GAS5 competitively combined with miR - 21 regulates PTEN and influences EMT of peritoneal mesothelial cells via Wnt/β - catenin signaling pathway [J]. Front Physiol, 2021, 12: 654951.
[14] Ren T R, Ma L, Fu P, et al. Nanoparticles used for the delivery of RNAi - based therapeutics [J]. Pharmaceutics, 2025, 17(11): 1502.
[15] Chideriotis S, Anastasiadi A T, Tzounakas V L, et al. Morphogens and cell - derived structures (exosomes and cytonemes) as components of the communication between cells[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(3): 881.
[16] Minakawa T, Yamashita J K. Versatile extracellular vesicle - mediated information transfer: intercellular synchronization of differentiation and of cellular phenotypes, and future perspectives[J]. Inflamm Regen, 2024, 44(1): 4.
[17] Saad S H, KashanchI A, Zadeh M A, et al. Exosome - mediated crosstalk between cancer cells and tumor microenvironment[J]. Cells, 2025, 14(22): 1750.
[18] Li J L, Peng J, Guo H J, et al. Exosome - based liquid biopsy for rare and complex diseases[J]. Int J Surg, 2026, 112 (2): 4672 - 4696.
[19] Sarkar S, Roy S, Choudhury L. Exosomes - mediated intercellular communication and their theragnostic potential against cancer and related disorders: a comprehensive review [J]. Biotechnol Lett, 2026, 48(3): 67.
[20] Gurunathan S, Kang M H, Jeyaraj M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes[J]. Cells, 2019, 8 (4): 307.
[21] Terri M, Trionfetti F, Montaldo C, et al. Mechanisms of peritoneal fibrosis: focus on immune cells - peritoneal stroma interactions[J]. Front Immunol, 2021, 12: 607204.
[22] KRediet R T, Parikova A. Relative contributions of pseudohypoxia and inflammation to peritoneal alterations with long - term peritoneal dialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(8): 1259 - 1266.
[23] Ahmadi A, Moghadasali R, Najafi I, et al. Potential of autologous adipose - derived mesenchymal stem cells in peritoneal fibrosis: a pilot study [J]. Arch Iran Med, 2023, 26 (2): 100 - 109.
[24] Park S, Yoon Y J, Hong Y, et al. CD9 - enriched extracellular vesicles from chemically reprogrammed basal progenitors of salivary glands mitigate salivary gland fibrosis[J]. Bioact Mater, 2025, 47: 229 - 247.
[25] Morishita Y, Yoshizawa H, Watanabe M, et al. microRNA expression profiling in peritoneal fibrosis[J]. Transl Res, 2016, 169: 47 - 66.
[26] Tong Y, Fang J Y, Song A H, et al. Peritoneal dialysis effluent - derived exosomal miR - 432 - 5p: an assessment tool for peritoneal dialysis efficacy[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(5): 242.
[27] Wu W F, Wu X, Cheng Z Q, et al. Differentially expressed microRNAs in peritoneal dialysis effluent - derived exosomes from the patients with ultrafiltration failure[J]. Genet Res, 2022, 2022: 2276175.
[28] Kalluri R. The biology and function of extracellular vesicles in immune response and immunity[J]. Immunity, 2024, 57 (8): 1752 - 1768.
[29] Ouyang J, Xie Y X, Lin Y Y, et al. miR - 503 - 5p mediates cell cycle arrest and fibrosis of peritoneal mesothelial cells with a high peritoneal solute transport status[J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1): 662.
[30] 陈瑾. 外泌体 miRNA 对腹膜功能的影响及机制研究[D]. 成都:电子科技大学,2022.
[31] Bruschi M, La Porta E, Panfoli I, et al. Proteomic profile of mesothelial exosomes isolated from peritoneal dialysis effluent of children with focal segmental glomerulosclerosis[J]. Sci Rep, 2021, 11: 20807.
[32] 韩小丽,王加伟,卫志锋,等. 腹膜透析滤出液外泌体细胞因子信号抑制物 1、斑点蛋白 140、钙周期蛋白结合蛋白表达对腹膜纤维化的诊断价值[J]. 临床肾脏病杂志,2025,25(1):43 - 49.
[33] 陈晓晓,王路路,胡爽爽,等. 外泌体源性非编码 RNA 与腹膜透析超滤衰竭关系的研究进展[J]. 中国血液净化,2024,23(6):449 - 452.
[34] Yu M S, Shi J, Sheng M X. Exosomes: the new mediator of peritoneal membrane function [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3): 1010 - 1022.
[35] Zheng L Q, Chen W M, Yao K J, et al. Clinical and preclinical studies of mesenchymal stem cells to alleviate peritoneal fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 237.
[36] Lee S, Jung S Y, Yoo D, et al. Alternatives of mesenchymal stem cell - derived exosomes as potential therapeutic platforms[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12: 1478517.
[37] Yu F, Yang J, Chen J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell - derived exosomes alleviate peritoneal dialysis - associated peritoneal injury[J]. Stem Cells Dev, 2023, 32

(7/8):197 - 211.

[38] Zhao J L, Zhao L, Zhan Q N, et al. BMSC - derived exosomes ameliorate peritoneal dialysis - associated peritoneal fibrosis via the mir - 27a - 3p/TP53 pathway[J]. Curr Med Sci, 2024, 44(2):333 - 345.

[39] Huang Q, Sun Y X, Kuang P P, et al. Mesenchymal stem cell - derived extracellular vesicles modulate the course of peritoneal inflammation through metabolic and epigenetic regulation[J]. Adv Sci, 2026, 13(4):e08645.

[40] Jiao T W, Huang Y L, Sun H Y, et al. Exosomal lnc - CDHR derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates peritoneal epithelial - mesenchymal transition through AKT/FOXO pathway[J]. Aging, 2023, 15(14):6921 - 6932.

[41] Li D, Lu Z Y, Li X Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells facilitate the up - regulation of miR - 153 - 3p, whereby attenuating MGO - induced peritoneal fibrosis in rats[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(7):3452 - 3463.

[42] Gouveia P Q, Fanelli C, Ornellas F M, et al. Adipose tissue stem cells (ASCs) and ASC - derived extracellular vesicles prevent the development of experimental peritoneal fibrosis[J]. Cells, 2025, 14(6):436.

[43] Szebeni B, Veres - Székely A, Pap D, et al. Extracellular vesicles of patients on peritoneal dialysis inhibit the TGF - β - and PDGF - B - mediated fibrotic processes[J]. Cells, 2024, 13(7):605.

[44] Nagasaki K, Nakashima A, Tamura R, et al. Mesenchymal stem cells cultured in serum - free medium ameliorate experimental peritoneal fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):203.

[45] Huang Y L, Ma J F, Fan Y, et al. Mechanisms of human umbilical cord mesenchymal stem cells - derived exosomal lncRNA GAS5 in alleviating EMT of HPMCs via Wnt/β - catenin signaling pathway[J]. Aging, 2023, 15(10):4144 - 4158.

[46] Zhu W W, Zhang X, Gao K, et al. Effect of astragaloside Ⅳ and the role of nuclear receptor RXRα in human peritoneal mesothelial cells in high glucose - based peritoneal dialysis fluids[J]. Mol Med Report, 2019, 20(5):2757 - 5764.

[47] 赵俊丽,朱君君,邵霞,等. 姜黄素对高糖腹膜透析液作用下人腹膜间皮细胞增殖及促纤维化细胞因子表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(9):768 - 772.

[48] 甘林望,张丽玲,黄焱,等. 姜黄素调控 TGF - β1/Smad 信号通路改善大鼠腹膜透析相关腹膜纤维化及机制研究[J]. 临床肾脏病杂志,2023,23(2):129 - 135.

[49] 张倩. 姜黄素调节自噬改善高糖诱导的腹膜纤维化[D]. 青岛:青岛大学,2019.

[50] Askarnia - Faal M M, Sayyed - Hosseinian S H, NAZARI S E, et al. Exploring new therapeutic potentials of curcumin against post - surgical adhesion bands[J]. BMC Complementary Med Ther, 2023, 23(1):27.

[51] Sun D M, Zhuang X Y, Xiang X Y, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti - inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes[J]. Mol Ther, 2010, 18(9):1606 - 1614.

[52] Shan Y, Yu M S, Dai H B, et al. The role of macrophage - derived Exosomes in reversing peritoneal fibrosis: Insights from Astragaloside Ⅳ[J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155683.

[53] Taniguchi T, Tomita H, Kanayama T, et al. Regulation of mesothelial cell fate during development and human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19):11960.

[54] Liang J B, Zhao J X, Yang L, et al. MSC - exosomes pretreated by Danshensu extracts pretreating to target the hsa - miR - 27a - 5p and STAT3 - SHANK2 to enhanced antifibrotic therapy[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1):40.

[55] Zhang Y M, Sun Q L, Li X, et al. Apigenin suppresses mouse peritoneal fibrosis by down - regulating miR34a expression[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106:373 - 380.

[56] 董俊刚,刘喜平,李沛清,等. 半夏泻心汤含药血清对胃癌来源外泌体诱发腹膜间皮细胞上皮间质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(21):19 - 26.

[57] Wei M T, Yang T H, Chen X Z, et al. Malignant ascites - derived exosomes promote proliferation and induce carcinoma - associated fibroblasts transition in peritoneal mesothelial cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(26):42262 - 42271.

[58] You L M, Zhang S, Li T A, et al. Integrated analyses of miRNA and mRNA profiles in leukocytes and serums in traditional Chinese medicine (TCM) - defined Pi - qi - deficiency syndrome and Pi - Wei damp - heat syndrome resulting from chronic atrophic gastritis[J]. Chin Med, 2021, 16(1):4.

收稿日期:2026 - 01 - 18
编辑:吴楠