基于外泌体介导的细胞间通信探讨肾纤维化“虚－浊－瘀－毒”病机内涵及干预策略*

毕境新，李靖✉

北京中医药大学东直门医院，北京 100700

摘要：肾纤维化是慢性肾脏病进展的共同病理途径，其病机遵循“虚－浊－瘀－毒”动态演进规律。外泌体介导的细胞间通信作为微环境稳态调控与病理信号转导的核心载体，为揭示该病机体系的微观调控机制提供了重要切入点。“虚”为发病之本，以肾元亏虚、正气不足为核心，表现为肾脏固有细胞功能衰退、修复能力减弱。此阶段外泌体保护性功能失衡，促损伤信号传导增强，加速肾损伤进程。“浊”为进展之要，源于三焦气化失司、湿浊内蕴、代谢废物蓄积，诱发局部炎症浸润与免疫紊乱；外泌体携带炎症介质及异常代谢信号，介导炎症级联放大与肾脏微环境失衡。“瘀”为关键病理环节，久病入络致肾络瘀阻、癥积内生，微观对应肾小管上皮－间充质转化及细胞外基质过度沉积等病理过程。外泌体可通过传递转化生长因子－β 等促纤维化信号，促进成纤维细胞活化与纤维化进展。“毒”为终末之变，浊瘀久蕴、胶结成毒，内损脏腑、外及全身。外泌体携带毒性分子介导多系统损伤，形成病理恶性循环。基于外泌体生物学特性与中医病机特征，提出外泌体靶向递送中药活性成分、病机导向精准调控外泌体功能、干细胞外泌体介导填精补虚修复等中西医协同干预策略，构建中医病机－外泌体组学－证候表型三位一体理论模型。

关键词：肾纤维化；外泌体；细胞间通信；虚；浊；瘀；毒；中医病机

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.07.206

中图分类号：R277.592　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)07－1396－07

Pathogenesis and Intervention Strategies for Deficiency, Turbidity, Stasis and Toxin in Renal Fibrosis Based on Exosome－Mediated Intercellular Communication

BI Jingxin, LI Jing

Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100700

Abstract: Renal fibrosis is a common pathological pathway in the progression of chronic kidney disease, and its pathogenesis follows the dynamic evolution pattern of "deficiency－Turbidity－stasis－Toxin". Exosome－mediated intercellular communication, as a core carrier for regulating microenvironment homeostasis and pathological signal transduction, provides an important entry point for revealing the micro－level regulatory mechanisms of this pathogenesis system. "Deficiency" is the root cause of the disease, focusing on kidney essence deficiency and insufficient vital energy, manifested as the decline of intrinsic kidney cell functions and weakened repair capacity. At this stage, the protective function of exosomes becomes imbalanced, while damage－promoting signal transmission is enhanced, accelerating Kidney injury progression. "Turbidity" is key to disease progression, originating from the failure of the Sanjiao′s Qi transforma-

* **基金项目**：首都卫生发展科研专项项目(2018－1－4192)；北京市中医药科技发展资金项目(JJ－2020－42)；北京中医药大学东直门医院 2023 科技创新专项资助项目(DZMKJCX－2023－016)

作者简介：毕境新(1996－)，女，山西晋城人，博士研究生，研究方向：中医药防治肾病内分泌疾病。

✉ **通信作者**：李靖，医学博士，主任医师，研究方向：中医药防治肾病内分泌疾病。E－mail：Natashalee@163.com

tion, internal accumulation of Damp Turbidity, and buildup of metabolic waste, which triggers local inflammatory infiltration and immune disorders; exosomes carry inflammatory mediators and abnormal metabolic signals, mediating the amplification of inflammation and disruption of the Kidney microenvironment. "Stasis" is the key pathological link. Chronic illness can invade the meridians, leading to obstruction in the Kidney meridian, formation of tangible accumulations, which microscopically correspond to processes like tubular epithelial – mesenchymal transition and excessive extracellular matrix deposition in the Kidney. Exosomes can transmit pro – fibrotic signals such as transforming growth factor – β, driving fibroblast activation and fibrosis progression. "Toxin" represents the end – stage transformation, where prolonged stasis and Turbidity condense into Toxins, damaging the internal Zang and affecting the whole body externally. Exosomes carrying toxic molecules mediate multi – system damage, forming a pathological vicious cycle. Based on exosome biology and the characteristics of TCM pathogenesis, strategies are proposed for TCM and western medicine coordination: targeted delivery of active TCM components via exosomes, precise regulation of exosome function guided by pathogenesis, and stem cell – derived exosome – mediated replenishment and repair. This constructs a three – in – one theoretical model integrating TCM pathogenesis, exosome omics, and syndrome phenotypes.

Key words: kidney fibrosis; exosome; intercellular communication; deficiency; Turbidity; blood stasis; Toxin; TCM pathogenesis

慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)导致肾纤维化发病率不断升高,以及与肾纤维化相关的肾功能不可逆的损害,使其成为威胁人类健康的重大公共卫生问题,深入探索和揭示肾纤维化的形成及干预机制具有重要意义[1]。纵观众多医家对CKD的认识,虽各有其理论上的特色,但本虚标实是对其病机认识的共同之处,且其整体病机可大致概括为“虚、浊、瘀、毒”。国医大师李振华[2]及王自敏教授[3]均强调了“虚、浊、瘀、毒”四大病机在CKD中的重要性,认为“虚”是CKD的发病基础,“浊、瘀、毒”为重要进展因素。国医大师吕仁和教授也认为,CKD的发生是在先天不足、久病劳倦、饮食不洁、情志内伤等因素导致的肾元亏虚的基础上,感受风、寒、湿、热等外邪,邪盛正虚,气血运行不畅,水液内停,聚湿生痰,络脉受损凝而为瘀,久之形成肾络癥瘕[4],进而导致肾功能下降,毒邪蕴积,损伤全身脏腑。一言以蔽之,“虚 – 浊 – 瘀 – 毒”是CKD共同的病机演进规律,对其证候及病机演变过程进行深入研究,是突破肾纤维化现有认识和治疗的重要途径。

人体是一个高度动态、有机联系的整体,生物体通过多种信号传递方式进行细胞间的信息交流与协作,实现机体免疫、代谢、神经、内分泌等功能之间的精细协调与配合。疾病的发生是机体正常生理平衡被打破的结果,而这一过程往往伴随着细胞间通信的调控失调。外泌体是细胞间通信的重要载体之一,属于胞外囊泡的一类[5]。外泌体可以封装多种生物成分,包括信使RNA(mRNA)、小干扰RNA、环状RNA(circRNA)、蛋白质、脂质等[6],从细胞释放后,以自分泌或旁分泌的方式被邻近细胞吸收,或通过循环系统到达远处组织和器官,与靶细胞受体结合,通过释放内容物传递多种生物学信息,参与免疫调节、炎症反应、细胞稳态、自噬、细胞凋亡等多种生物学过程的调控[7]。研究表明,源自多种细胞的外泌体,如肾小管上皮细胞(tubular epithelial cell, TEC)和巨噬细胞,在维持肾脏的正常生理功能方面发挥着独特的作用[5]。在肾纤维化的过程中,多种途径受各种细胞类型(包括TEC和间充质干细胞)产生的外泌体的调节[8]。外泌体介导的细胞间通信与肾纤维化进展有着密切联系,在肾纤维化“虚 – 浊 – 瘀 – 毒”病机转化的演进机制中承担着重要角色。

1　CKD“虚 – 浊 – 瘀 – 毒”病机理论及外泌体内涵

1.1　“虚”证阶段:正气不足——外泌体参与肾脏损伤　肾为先天之本,内含阴阳,主藏精化气。肾气是五脏之气的根源和机体生命活动的根本,肾虚是慢性肾衰竭的根本病机。国医大师吕仁和教授提出,所有的肾脏病患者都有肾本虚。王自敏教授也认为,慢性肾衰竭以“虚”为其主要病机,“虚”贯穿于疾病的始终。“虚”代表一种功能低下的状态,在“虚”的状况下,出现一系列细胞活性下降、能量代谢异常、免疫防御减弱、炎症反应失衡、细胞凋亡增加等功能障碍,是疾病发生的前提条件。外泌体在肾脏发育和再生中发挥了重要作用,如可通过转运相关凋亡分子防止肾脏损伤。研究表明,在细胞凋亡早期,肾细胞可以通过外泌体将细胞内促进凋亡的Caspase – 3[9-10]转运出细胞,以促进细胞存活和受体细胞的代偿性增殖[11]。此外,自噬在肾纤维化过程中具有重要作用。自噬不足或自噬过度均可加速肾纤维化的形成,造成肾脏损伤[12]。而外泌体可

通过改变 mTOR 信号通路调节自噬水平[13]，保护肾脏。CKD 患者由于肾中精气亏虚，细胞功能下降，外泌体功能异常，在信号传递以及免疫和炎症调节中功能失调，对肾脏的保护作用下降，造成后续的损伤相关分子模式持续作用，加快肾纤维化的进展。

1.2　“浊”证阶段：痰湿等代谢产物蓄积——外泌体促进炎症转化　CKD 发病初期以肾虚为主，而在疾病发展过程中，往往因虚致实，出现痰浊、水饮等实邪，形成本虚标实的病理状态。王自敏教授认为，肾气亏虚，气化失常，升清降浊功能下降，导致水液潴留，湿浊内生；加之脾失运化，肝失疏泄，肺失宣肃，三焦气化失司，水液运行障碍，加重湿浊在体内的蓄积[3]。浊邪致病的病理变化过程多表现为人体细胞、组织和器官代谢功能异常，受到异常代谢产物的影响，产生炎症浸润、坏死、萎缩、化生等病理变化。外泌体广泛存在于唾液、胃液、血液、尿液、脑脊液等诸多体液中。外泌体作为细胞间通信的物质载体，除了信号转导、受体转移和 miRNA 转运等功能外，还可通过将有毒物质转运出细胞以维持正常的细胞活性[5]。在生理情况下，外泌体可以帮助细胞排出代谢废物，在细胞间传递多种生物学信息，在免疫调节、维持细胞稳态中发挥重要作用。当机体在“浊”邪等致病因子的作用下，内环境稳态被打破，外泌体调控异常：一方面，为细胞“排毒”功能下降；另一方面，可携带源细胞的致病因子影响靶细胞的功能，导致炎症浸润、免疫失衡等病理变化[14]。浊邪引发的炎症促进相关细胞因子的释放，促进 TEC 和成纤维细胞的活化，使细胞外基质沉积，形成瘢痕组织，造成肾单位减少[15]，肾功能下降。

1.3　“瘀”证阶段：肾络癥瘕形成——外泌体参与细胞外基质形成与沉积　“瘀”在中医学中一般指瘀血，也泛指体内有形病理产物堆积、影响正常组织功能的病理状态。久病多瘀，CKD 作为一种缠绵难愈的慢性进展性疾病，“瘀”在疾病发展中不可避免会发生。肾纤维化的“瘀”证阶段多表现为肾络癥瘕的形成，微观层面可对应为上皮－间充质转化、肌成纤维细胞的激活和大量细胞外基质的沉积等，有形癥瘕侵犯正常组织，使得肾脏固有细胞减少、肾毛细血管丢失，最终形成肾纤维化和肾功能衰竭。外泌体中一些分子介导了促纤维化信号通路的激活，在肾纤维化的进展过程中发挥了重要调节作用。如用高糖处理的肾小球内皮细胞释放更多富含转化生长因子（transforming growth factor，TGF）－β mRNA 的外泌体。这些外泌体被转运到系膜细胞，诱导系膜细胞的活化和细胞外基质的释放，并促进肾纤维化[16]。而源自 MSC 的外泌体被证明可通过调节磷脂酰肌醇 3－激酶/蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路，对系膜细胞的增殖起到抑制作用，并可以通过增强基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的表达，减少纤连蛋白和胶原蛋白沉积，最终改善肾纤维化[17]。成纤维细胞的增殖和激活与细胞外基质沉积之间联系密切[18]，外泌体可参与介导 TGF－β1/Smad3 信号通路，激活成纤维细胞，促进细胞外基质蛋白过度产生以促进糖尿病肾病肾纤维化。此外，外泌体还可以介导内皮细胞之间的信号转导并激活 TGF－β1 介导的上皮－间充质转化[19]。“瘀”态的出现加速了肾脏有形癥瘕和肾纤维化的形成，而外泌体的信息转导作用，对这一病理过程相关环节起到了重要的调控作用。

1.4　“毒”证阶段：终末损伤——外泌体介导并发症与全身损伤　“毒”即指藏于人体中积累到一定程度而产生对人体有害的病理产物。脏腑功能失调和气血运行失常而产生的浊毒内蕴，是慢性肾衰竭的主要病机。慢性肾衰竭晚期，五脏功能衰败，其蒸腾、气化、输布等功能日益减弱，痰浊、水湿、瘀血等病理产物停滞日久，胶着成毒；加之 CKD 患者气血亏虚，六淫外邪、药食疮毒等肾毒性物质在体内伏而不去，化为毒邪。毒邪致病与外泌体联系密切，因外泌体功能特性之一就是携带源细胞的致病基因，使靶细胞致病。肾脏感病，激动病理状态下的外泌体，借经络之道，或助气血运行之势，流窜于四肢九窍，使其发生相应病理改变。因此，外泌体是传播毒邪等病理产物的信息媒介。尿毒症患者的外泌体可携带尿毒症相关病态分子作用于全身各脏腑组织，造成多种并发症。研究表明，在 5/6 肾切除尿毒症心肌病模型大鼠中，其循环外泌体 miRNA30a 出现异常，可能是诱发尿毒症心肌病的重要原因[20]。在 CKD 导致的动脉粥样硬化中，血管平滑肌细胞骨源性分化基因表达量增多，上调了其所分泌外泌体表面的组织非特异性碱性磷酸酶（tissue－nonspecific alkaline phosphatase，TNAP）表达，进而促进血管钙化[21]。尿毒症毒素的毒性作用，借外泌体的传播引起各种并发症，形成恶性循环，最终导致五脏受累，肾功能衰竭，危及生命[2]。

2　肾纤维化“虚－浊－瘀－毒”病机演进中外泌体介导的主要调控机制

2.1　细胞间通信网络重构　肾脏正常生理功能的

维持和信号转导，与肾单位不同节段之间及肾各种细胞类型之间的物质传递密不可分，外泌体在介导这些细胞之间的信息传递和物质运输中起着重要作用。如外泌体可以从近端小管转移到远端曲小管和集合管，肾 TEC 可以将外泌体释放到巨噬细胞和成纤维细胞中，而内皮细胞可以将外泌体释放到足细胞和肾小球系膜细胞中，以介导信息传递并执行一系列生理功能。研究表明，巨噬细胞、成纤维细胞、T 淋巴细胞、单核细胞和自然杀伤细胞可以通过外泌体与 TEC 通讯，从而影响肾脏的正常生理功能和肾纤维化等病理变化[22]。肾纤维化过程中，外泌体的调节机制错综复杂，如 TEC 损伤和随后的成纤维细胞增殖和激活是重要环节，而外泌体在两者的相互作用中发挥重要作用[23-24]。外泌体还可通过影响上皮间充质转化、自噬、巨噬细胞极化、成纤维细胞活化、糖酵解和系膜细胞活化等过程，对多细胞来源、多组分内容物等动态网络进行调控，重塑肾纤维化中的细胞间通信，形成损伤 - 修复 - 过度纤维化的恶性循环。

2.2　代谢 - 免疫微环境失衡　细胞代谢的变化通常伴随着表型变化，损伤通常会诱导细胞中的代谢重编程。肾损伤后，TEC 和成纤维细胞接收到一系列信号以诱导代谢重编程，将细胞代谢转向糖酵解，以满足受损细胞的高能量消耗和生物合成需求[25-26]，如 6 - 磷酸果糖 - 2 - 激酶/果糖 - 2，6 - 二磷酸酶 3（6 - phosphofructo - 2 - kinase/fructose - 2，6 - bisphosphatase 3，PFKFB3）和其他介导糖酵解的途径，可促进成纤维细胞活化和随后的肾纤维化，而抑制成纤维细胞和 TECs 中的糖酵解可以抑制肾间质纤维化[27-29]。外泌体参与代谢重编程，可通过在糖酵解中发挥作用，对肾纤维化产生影响。此外，肾脏损伤的过程离不开炎症和免疫因素失调，如促炎性 M1 巨噬细胞的浸润可介导肾脏炎症加重肾损伤，而其持续存在会导致纤维化[30]。在这一过程中，外泌体参与了巨噬细胞极化和炎症因子的活化。有报道发现，TECs 在损伤后，会分泌含有 miR - 19b - 3p 的外泌体，传递给巨噬细胞，巨噬细胞高度表达 miR - 19b - 3p 和细胞因子信号 1 的靶标抑制因子 1，并提高核因子 - κB 活性，这一过程促进了 M1 巨噬细胞的激活，进而加重了肾脏的炎症反应[31]。因此，外泌体在糖酵解、巨噬细胞极化等重要肾损伤过程中发挥作用，通过引起肾脏代谢 - 免疫微环境失衡，造成肾纤维化的发生发展[32]。

2.3　表观遗传调控　miRNA 与肾纤维化的发生发展有关。这些 miRNA 通过相应靶基因或通路促进或抑制肾纤维化[33]。而外泌体通过转运 miRNA、mRNA 如 *TGF - β1* mRNA 等在肾纤维化过程中发挥作用。如肾脏损伤后，源自 TEC 的外泌体 miR - 21 可以通过 PTEN/蛋白激酶信号通路促进肾间质成纤维细胞的增殖和激活，源自肾小管细胞的外泌体 miR - 150 - 5p 通过特异性靶向 SOCS - 1 促进肾缺血再灌注损伤后的成纤维细胞活化[34-35]。Hu 等[36]发现，MSC 衍生的外泌体 miR - 34c - 5p 可抑制巨噬细胞、周细胞和成纤维细胞中多种蛋白质的核心岩藻糖基化，并抑制周细胞、巨噬细胞和成纤维细胞的活化，从而改善肾纤维化。外泌体 miR - 21a - 5p 可通过抑制磷酸果糖激酶肌肉异构体的表达以降低 TEC 中的糖酵解[37]。MSC - Exos 可通过转移 miRNA - 122 调节自噬和 mTOR 相关信号通路，改善受损的肾脏结构，减少肾纤维化[38]。综上，外泌体可通过运输遗传物质或蛋白质，参与肾间质成纤维细胞活化、上皮间质活化等肾纤维化过程的表观遗传调控，对肾纤维化起促进或抑制等调节作用。

3　基于外泌体的中西医结合干预肾纤维化策略

3.1　外泌体工程技术创新——靶向递送中药成分及单体　由于复杂的纤维化机制和传统制剂不能有效地将药物输送到病灶部位，目前尚无完全治愈纤维化的药物。而外泌体作为细胞间通信工具，可作为疾病治疗的天然药物载体，包裹中药单体靶向递送至目标细胞，通过影响信号通路以减少细胞损伤，充分发挥中药单体的治疗作用。如徐留胜[23]以来源于人脐带间充质干细胞的外泌体包裹丹参酮ⅡA 给药，与游离丹参酮ⅡA 比较，其可更好地修复肺毛细血管渗漏，治疗急性肺损伤。Gong 等[24]采用透明质酸修饰的乳源外泌体包裹连翘苷，其递送系统显著改善连翘苷的药动学特性，提高连翘苷的抗肝纤维化作用，其疗效优于游离中药单体。在抗肾纤维化方面，可充分利用外泌体的生物学功能递送抗纤维化分子（如 miR - 29b、siRNA - TGF - β 受体等），或将中药成分通过外泌体靶向递送至肾纤维化相关细胞，以便更好地研究中药成分的抗纤维化作用，并提高有效成分的利用率，提高临床疗效。

3.2　外泌体的特定调控与清除——对肾纤维化病机导向的靶向干预　由于肾纤维化的发展具有一定的证型规律，且在不同阶段有对应的外泌体功能特

征，故将来可针对肾纤维化特定证候阶段，实现对病机导向的外泌体靶向干预。如“肾虚”阶段，可借助外泌体包裹黄芪甲苷等益气补肾药，增强细胞修复，“化瘀”阶段可利用外泌体递送丹参酮ⅡA，阻断肾纤维化信号等。也可针对不同证候阶段的外泌体，通过抑制其产生或阻断其分泌，截断证型演变、抑制肾纤维化；或通过充分挖掘中医药治疗肾纤维化的多种机制，靶向清除不同阶段的促纤维化外泌体，阻断其物质运输及信号传递，延缓肾纤维化。

3.3　干细胞外泌体的创新性应用——“填精补虚”促进肾脏修复　干细胞是一种在特定情况下可以进行无限自我更新和增殖分化的细胞，能够促进机体的生长发育，并具有促进组织的再生和修复作用。研究证实，肾精与干细胞具有相关性，认为中医学的肾精与干细胞基本属性相似[39-40]。干细胞是通过旁分泌机制发挥作用的。干细胞注入体内后，在存活期间会持续分泌外泌体，干细胞借助外泌体抵达不同的组织器官后发挥抗炎抗衰作用，促进组织修复、减轻损伤和免疫重建等。在急性和慢性肾病中，干细胞外泌体显示出强大的抗炎和抗纤维化作用，能够预防缺血再灌注损伤后肾纤维化的发生，从而间接改善肾功能[41]。干细胞可以抑制 TGF－β、Smad、核因子－κB 等肾纤维化信号通路，减少炎症反应[42]，同时通过增殖分化为正常细胞，替换受损细胞，从而改善肾功能。由于 miRNAs 与肾间质纤维化密切相关，miRNA 的靶向治疗可以抑制纤维化反应，故有研究将干细胞和 miRNA 创新性结合，成功设计了过表达 miRNA－let7 的干细胞外泌体[43]，通过 MSC 外泌体将 miRNA－let7c 转移至受损肾脏，靶向 TGF－β 以减少胶原蛋白积累和纤维化基因的表达。总之，干细胞通过增殖分化、免疫调节、旁分泌作用和归巢效应在器官纤维化中展现出良好的效果[44]，具有逆转急性和慢性肾脏损伤的潜力。由于干细胞与肾精具有本质上的相似性，显示出强大的“补虚”功能，故基于外泌体的干细胞治疗策略，可类比和辅助于肾纤维化“肾本虚”阶段中医的“培补肾元”之法，是一种可行的新型抗肾纤维化治疗方法。

4　结语

外泌体作为具有多种生物学功能的微观分子，其本身是细胞间进行生物学信息传递的重要载体，可在多个维度上对 CKD 的病理机制进行调节。本文基于外泌体的分子功能，解析其作为病机转化载体的生物学特征，并进一步结合 CKD 肾纤维化的中医病机传变规律，对中医证型进行微观角度解释，尝试提出外泌体作为“虚－浊－瘀－毒”病机传变物质载体的科学假说，首次建立中医“虚－浊－瘀－毒”理论与外泌体生物学特性的系统映射关系。

由于外泌体的分子特征，其可负载中药化合物传递到靶细胞，具有靶向及增效作用，故在中西医结合领域具有广泛应用前景。未来不仅可通过构建类器官－外泌体互作模型，验证中药复方多靶点效应，还可结合单细胞测序及空间转录组等先进技术，深入挖掘外泌体在肾纤维化的细胞间通信中的功能及作用，进一步阐释中医证候分型的科学内涵，揭示其病机转化时空动态的内在机制。在诊断和治疗方面，也可通过挖掘反映病机阶段的特异性外泌体标志物，研发中药单体及有效成分等外泌体靶向递送系统，实现中医的“精准化”诊疗。

参考文献：

[1] Guo Y Y, Cen K N, Hong K, et al. Construction of a neural network diagnostic model for renal fibrosis and investigation of immune infiltration characteristics[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1183088.

[2] 师卿杰，李明晓，李郑生. 国医大师李振华从虚、浊、瘀、毒、衰论治慢性肾功能衰竭经验介绍[J]. 新中医，2022，54(24)：197－201.

[3] 陈茜楠，王自敏，邢海燕. 王自敏基于“虚、浊、瘀、毒”治疗慢性肾衰竭经验[J]. 长春中医药大学学报，2022，38(10)：1088－1091.

[4] 郑时静，李雪，聂春丽，等. 应用队列方法对吕仁和肾络癥瘕辨证方法的有效性和安全性的研究[J]. 世界中医药，2018，13(6)：1342－1346，1353.

[5] Stahl A L, Johansson K, Mossberg M, et al. Exosomes and microvesicles in normal physiology, pathophysiology, and renal diseases[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(1): 11－30.

[6] Kalluri R, LeBleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.

[7] Gurunathan S, Kang M H, Kim J H. A comprehensive review on factors influences biogenesis, functions, therapeutic and clinical implications of exosomes[J]. Int J Nanomed, 2021, 16: 1281－1312.

[8] Wang P H, Chen W, Li B J, et al. Exosomes on the development and progression of renal fibrosis[J]. Cell Prolif, 2024, 57(11): e13677.

[9] Zhang Z W, Zhang H, Li D B, et al. Caspase－3－mediated GSDME induced Pyroptosis in breast cancer cells through

the ROS/JNK signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021,25(17):8159 – 8168.

[10] Dong H Q, Liang S J, Xu Y L, et al. Liproxstatin – 1 induces cell cycle arrest, apoptosis, and caspase – 3/GSDME – dependent secondary pyroptosis in K562 cells[J]. Int J Oncol, 2022,61(4):119.

[11] Bussolati B, Camussi G. Renal injury: Early apoptotic extracellular vesicles in injury and repair[J]. Nat Rev Nephrol, 2017,13(9):523 – 524.

[12] 童楠,童安荣. 中医药调控自噬减轻肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(4):361 – 363.

[13] Kim Y C, Guan K L. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation[J]. J Clin Invest, 2015,125(1):25 – 32.

[14] 徐楚楚,王彦刚,赵婷婷. 基于浊毒理论探讨外泌体与慢性萎缩性胃炎的相关性[J]. 现代中西医结合杂志,2024,33(14):1969 – 1973,1981.

[15] 蒋丽君,薛红良. 大黄附子细辛汤对脾肾阳虚型慢性肾衰竭的疗效及微炎症状态的影响[J]. 黑龙江医药科学,2020,43(5):36 – 38.

[16] Wu X M, Gao Y B, Cui F Q, et al. Exosomes from high glucose – treated glomerular endothelial cells activate mesangial cells to promote renal fibrosis[J]. Biol Open, 2016,5(4):484 – 491.

[17] Li H D, Rong P F, Ma X Q, et al. Mouse umbilical cord mesenchymal stem cell paracrine alleviates renal fibrosis in diabetic nephropathy by reducing myofibroblast transdifferentiation and cell proliferation and upregulating MMPs in mesangial cells[J]. J Diabetes Res, 2020,2020:3847171.

[18] Liu Y H. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2011,7(12):684 – 696.

[19] Xu H Y, Huo R, Li H, et al. KRAS mutation – induced EndMT of brain arteriovenous malformation is mediated through the TGF – β/BMP – SMAD4 pathway[J]. Stroke Vasc Neurol, 2023,8(3):197 – 206.

[20] 肖媛,黄伟,罗富里,等. 浊毒与外泌体关联对尿毒症心肌病影响的理论探讨[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(4):1 – 3.

[21] 潘艳,吴雪萍. 慢性肾脏病患者钙化平滑肌来源的外泌体促进血管钙化及 Sortilin 在其中的调控作用[J]. 中国血液净化,2019,18(3):201 – 203.

[22] Rigalli J P, Barros E R, Sommers V, et al. Novel aspects of extracellular vesicles in the regulation of renal physiological and pathophysiological processes[J]. Front Cell Dev Biol, 2020,8:244.

[23] Tan R J, Zhou D, Liu Y H. Signaling crosstalk between tubular epithelial cells and interstitial fibroblasts after kidney injury[J]. Kidney Dis (Basel), 2016,2(3):136 – 144.

[24] Zhang Y T, Qin X P, Yang Y F, et al. Ginkgo biloba extract attenuates cisplatin – induced renal interstitial fibrosis by inhibiting the activation of renal fibroblasts through down – regulating the HIF – 1α/STAT3/IL – 6 pathway in renal tubular epithelial cells[J]. Phytomedicine, 2023, 115: 154809.

[25] Hewitson T D, Smith E R. A metabolic reprogramming of glycolysis and glutamine metabolism is a requisite for renal fibrogenesis: why and how? [J]. Front Physiol, 2021,12: 645857.

[26] Ung C Y, Onoufriadis A, Parsons M, et al. Metabolic perturbations in fibrosis disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021,139:106073.

[27] Yang Q H, Huo E, Cai Y F, et al. PFKFB3 – mediated glycolysis boosts fibroblast activation and subsequent kidney fibrosis[J]. Cells, 2023,12(16):2081.

[28] Wei Q Q, Su J, Dong G E, et al. Glycolysis inhibitors suppress renal interstitial fibrosis via divergent effects on fibroblasts and tubular cells[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019,316(6):1162 – 1172.

[29] Song C C, Wang S Q, Fu Z N, et al. IGFBP5 promotes diabetic kidney disease progression by enhancing PFKFB3 – mediated endothelial glycolysis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4):340.

[30] Wen Y, Lu X H, Ren J F, et al. KLF4 in macrophages attenuates TNFα – mediated kidney injury and fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2019,30(10):1925 – 1938.

[31] Lv L L, Feng Y, Wu M, et al. Exosomal miRNA – 19b – 3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury[J]. Cell Death Differ, 2020,27(1): 210 – 226.

[32] Lu Y Q, Zhang R, Gu X M, et al. Exosomes from tubular epithelial cells undergoing epithelial – to – mesenchymal transition promote renal fibrosis by M1 macrophage activation[J]. FASEB Bioadv, 2023,5(3):101 – 113.

[33] 朱萌阳,朱国贞. microRNA 在肾纤维化中的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(9):829 – 832.

[34] Zhao S, Li W, Yu W M, et al. Exosomal miR – 21 from tubular cells contributes to renal fibrosis by activating fibroblasts via targeting PTEN in obstructed kidneys[J]. Theranostics, 2021,11(18):8660 – 8673.

[35] Zhou X J, Zhao S, Li W, et al. Tubular cell – derived exosomal miR – 150 – 5p contributes to renal fibrosis following unilateral ischemia – reperfusion injury by activating fibroblast in vitro and in vivo[J]. Int J Biol Sci, 2021,17(14): 4021 – 4033.

（下转第 1407 页）

[25] Chen S J, Shan J P, Niu W, et al. Micro RNA - 155 inhibitor as a potential therapeutic strategy for the treatment of acute kidney injury (AKI): a nanomedicine perspective [J]. RSC Adv, 2018, 8(29): 15890 - 15896.
[26] 瞿媛,顾宁,黄霞,等. 不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者外泌体 MicroRNA 差异表达[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(6): 658 - 663.
[27] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组. 慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022 年)[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 743 - 756.
[28] Huang J P, Chang C C, Kuo C Y, et al. Exosomal microRNAs miR - 30d - 5p and miR - 126a - 5p are associated with heart failure with preserved ejection fraction in STZ - induced type 1 diabetic rats[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7514.
[29] Kalluri R, LeBleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367(6478): 6977.
[30] Sareen N, Srivastava A, Alagarsamy K N, et al. Stem cells derived exosomes and biomaterials to modulate autophagy and mend broken hearts[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(7): 166806.
[31] Bittle G J, Morales D, Pietris N, et al. Exosomes isolated from human cardiosphere - derived cells attenuate pressure overload - induced right ventricular dysfunction[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 162(3): 975 - 986.
[32] 周海伦,夏瑜彬,干丹,等. 外泌体与中药单体:高效的药物装载系统[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(9): 1146 - 1152.
[33] 李祺,王秀,杜丽娜. 外泌体在脑靶向递送中的应用[J]. 药学学报, 2022, 57(3): 658 - 669.
[34] 张力,闵冬雨,于畅洋,等. 中药单体、提取物和复方通过调控血脑屏障内皮细胞转运体促进 Aβ 清除治疗阿尔茨海默病的研究与展望[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(10): 98 - 108.
[35] Chen G H, Xu C S, Gillette T G, et al. Cardiomyocyte - derived small extracellular vesicles can signal ENOS activation in cardiac microvascular endothelial cells to protect against Ischemia/Reperfusion injury [J]. Theranostics, 2020, 10(25): 11754 - 11774.
[36] Chen Q, Wu D, Wang Y, et al. Exosomes as novel delivery systems for application in traditional Chinese medicine[J]. Molecules, 2022, 27(22): 7789.
[37] Cully M. Exosome - based candidates move into the clinic [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(1): 6 - 7.

收稿日期:2026 - 02 - 24
编辑:纪彬

(上接第 1401 页)

[36] Hu X M, Shen N, Liu A Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell - derived exosomal miR - 34c - 5p ameliorates RIF by inhibiting the core fucosylation of multiple proteins[J]. Mol Ther, 2022, 30(2): 763 - 781.
[37] Xu S H, Cheuk Y C, Jia Y C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell - derived exosomal miR - 21a - 5p alleviates renal fibrosis by attenuating glycolysis by targeting PFKM [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10): 876.
[38] Li D W, Qu J W, Yuan X D, et al. Mesenchymal stem cells alleviate renal fibrosis and inhibit autophagy via exosome transfer of miRNA - 122a[J]. Stem Cells Int, 2022, 2022: 1981798.
[39] 林莉,李小会,李金蓉,等. 从“肾藏精”理论探讨外泌体与糖尿病肾病的相关性[J]. 中医学报, 2022, 37(10): 2035 - 2039.
[40] 张进,徐志伟,杜少辉,等. “精”学说与干细胞辨识[J]. 中医药学刊, 2004, 22(7): 1198 - 1200.
[41] Nassar W, El - Ansary M, Sabry D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases [J]. Biomater Res, 2016, 20: 21.
[42] Song I H, Jung K J, Lee T J, et al. Mesenchymal stem cells attenuate adriamycin - induced nephropathy by diminishing oxidative stress and inflammation via downregulation of the NF - kB[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(5): 483 - 492.
[43] Wang B, Yao K, Huuskes B M, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous microRNA - let7c via exosomes to attenuate renal fibrosis[J]. Mol Ther, 2016, 24(7): 1290 - 1301.
[44] 熊宇,刘红梅,李贤哲,等. 间充质干细胞及其外泌体治疗器官纤维化的研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(6): 471 - 480,后插 1 - 后插 4.

收稿日期:2026 - 02 - 13
编辑:秦小川