

## 干细胞外泌体介导的肾脏保护：阻止纤维化进展

方睿<sup>1,2</sup> 于胜强<sup>3</sup>

**【摘要】** 肾纤维化是一种多因素驱动病理过程，涉及肾脏内的炎症反应、细胞增殖以及胶原蛋白和纤维连接蛋白的过度沉积，若不加干预，这一过程可进展为慢性肾脏病（CKD），最终可能导致终末期肾病。干细胞来源的外泌体是治疗肾纤维化的新兴研究策略，作为纳米级细胞外囊泡（EVs），外泌体携带生物活性分子，可被局部或远端细胞摄取，既能作为细胞间通讯介质，又可递送治疗性载荷（如 microRNA、蛋白质等），在动物肾脏疾病模型中干细胞来源的外泌体已被证明能有效减轻炎症、抑制成纤维细胞活化、减少肾间质胶原蛋白产生，从而延缓纤维化进展。本文综述不同干细胞外泌体作为肾纤维化的治疗剂，介导抗纤维化作用的机制，并总结未来旨在增强干细胞外泌体治疗效果的转化研究方向与策略。

**【关键词】** 外泌体； 肾纤维化； 无细胞治疗； 慢性肾脏病； 干细胞

**Stem cell-derived exosome-mediated renal protection: halting fibrosis progression** Fang Rui<sup>1,2</sup>, Yu Shengqiang<sup>3</sup>. <sup>1</sup>The Second School of Clinical Medical of Binzhou Medical University, Yantai 264003, China; <sup>2</sup>Department of Urology, <sup>3</sup>Department of Organ Transplant, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264000, China  
Corresponding author: Yu Shengqiang, Email: agourodman@163.com

**【Abstract】** Renal fibrosis is a multifactorial-driven pathological process involving intrarenal inflammation, cellular proliferation, and excessive deposition of collagen and fibronectin. Without intervention, this process can progress to chronic kidney disease (CKD) and may ultimately lead to end-stage renal disease. Stem cell-derived exosomes represent an emerging therapeutic strategy for renal fibrosis. Functioning as nanoscale extracellular vesicles (EVs), exosomes carry bioactive molecules that can be taken up by local or distal cells. They serve as mediators of intercellular communication while also delivering therapeutic payloads (e.g., microRNAs, proteins). In animal models of kidney disease, stem cell-derived exosomes have been demonstrated to effectively attenuate inflammation, suppress fibroblast activation, and reduce collagen production in the renal interstitium, thereby delaying fibrosis progression. This review summarizes the mechanisms underlying the antifibrotic effects of exosomes derived from various stem cell sources used as therapeutic agents for renal fibrosis. It also outlines future translational research directions and strategies aimed at enhancing the therapeutic efficacy of stem cell-derived exosomes.

**【Key words】** Exosomes; Renal fibrosis; Cell-free therapy; Chronic kidney disease; Stem cells

肾纤维化是慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）和急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）的共同病理结局，其特征是肾实质进行性破坏及肾功能的不可逆丧失。高收入国家 CKD 的患病率约为 11%，低收入至中等收入国家为 10% ~ 16%<sup>[1]</sup>。CKD 的病理特征表现为肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化，其中肾纤维化与疾病进展密切相

关。因此，治疗研究常聚焦于肾纤维化的预防与逆转。研究认为，损伤后肾纤维化的发生发展是由一个复杂的“纤维化微环境”所驱动的。该微环境涉及肾实质细胞与多种非实质细胞（包括肾小管上皮细胞、局部肌成纤维细胞及免疫细胞等）之间的相互作用。其主要病理基础涉及细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的异常增生和沉积，上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）、肌成纤维细胞的活化与增殖以及炎性细胞浸润<sup>[2]</sup>。干细胞来源的外泌体凭借其独特的生物学特性和治疗潜力，为干预肾纤维化关键机制提供新策略，研究人员正致力于对这些外泌体进行工程化改造（engineered exosomes, eExos），通过提升有效载荷

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2026.02.004

基金项目：山东省自然科学基金项目（ZR2021MH203）

作者单位：264003 烟台，滨州医学院第二临床医学院<sup>1</sup>；264000 烟台，青岛大学附属烟台毓璜顶医院泌尿外科<sup>2</sup>，器官移植科<sup>3</sup>

通信作者：于胜强, Email: agourodman@163.com

递送效率,增强其治疗功效<sup>[3]</sup>。本文综述干细胞外泌体治疗肾纤维化的研究进展,并讨论未来提升外泌体作为肾脏抗纤维化疗效的策略。

## 1 外泌体特性与治疗潜力

外泌体是由细胞主动分泌的纳米级(30~200 nm)细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),由多囊泡体与细胞膜的融合释放产生<sup>[4]</sup>。它们携带供体细胞来源的蛋白质、脂质和核酸等生物活性分子,作为重要的细胞间通讯介质,通过体液循环或局部扩散被靶细胞摄取,进而调控受体细胞的生物学功能<sup>[5]</sup>。

外泌体具有高度异质性,其物理特性(如尺寸、密度)和分子组成(如蛋白质、RNA谱)受供体细胞类型、生理/病理状态以及分离方法等因素影响<sup>[6]</sup>。根据2024年细胞外囊泡研究最小信息规范(minimal information for studies of extracellular vesicles, MISEV),建议基于来源、尺寸、密度(通常在1.1~1.2 g/mL)及分子组成对细胞外泌体进行表征<sup>[7]</sup>。外泌体在电镜下常呈现双层膜结构的杯状形态(反映其脂质双分子层本质),但其在生理状态下的形态更接近球形<sup>[8]</sup>。因其携带供体细胞特异性的生物分子,外泌体展现出一定的器官趋向性和细胞靶向性<sup>[9]</sup>,其功能表现也具有异质性(如促生存/促凋亡),干细胞外泌体尤其体现这种复杂性<sup>[10]</sup>。

相较于干细胞移植治疗本身可能面临的肿瘤形成、免疫排斥等风险,干细胞来源的外泌体作为其分泌的“无细胞”产物,具有显著优势:生物相容性好、免疫原性低、易于储存运输及规避致癌性风险<sup>[11]</sup>。这些特性,结合其作为天然内源性纳米载体递送治疗性分子的能力,使外泌体在组织修复与再生领域展现出巨大潜力。研究表明,外泌体可通过调节免疫反应、促进血管生成和抑制细胞凋亡等多种机制发挥保护作用,其治疗效益已在多个器官系统的疾病模型中得到证实,包括肾脏修复<sup>[12]</sup>、心脏保护<sup>[13]</sup>,以及皮肤、软骨、骨骼、肝脏和神经再生领域<sup>[14]</sup>。

## 2 肾纤维化驱动机制

理解肾纤维化的核心驱动机制是利用干细胞外泌体进行有效干预的前提,肾纤维化是几乎所有类型AKI和CKD进展的重要环节。AKI常见于缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI),如外伤、肾部分切除术和肾移植等,肾小球肾炎、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、梗阻性肾病、间质性肾炎及多囊肾则是CKD的主要诱因<sup>[14]</sup>。

肾纤维化病理进程主要由多个相互关联的核心机制驱动。首先,关键信号通路异常激活是其核心驱动因素。其中,转化生长因子- $\beta$ /Smad蛋白信号通路(transforming growth factor- $\beta$ /Smad protein signaling pathway, TGF- $\beta$ /Smad)被认为是介导肾纤维化进展的核心通路<sup>[15]</sup>,在纤维化过程中与核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)和其他信号通路如Notch信号通路、Wnt信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol

3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)信号通路、Janus激酶-信号转导和转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路相互作用<sup>[16]</sup>,这些通路的活化共同促进肌成纤维细胞增殖活化、炎症反应及促炎细胞因子生成<sup>[17]</sup>。其次,肌成纤维细胞的持续活化与增殖是导致ECM过度沉积的关键环节,在高血糖、缺氧、持续感染、自身免疫反应或化学损伤等初始损伤后,受损的肾小管上皮细胞释放TGF- $\beta$ 1等趋化因子,促使巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等免疫细胞向损伤部位聚集,抵达终点后,这些免疫细胞进一步活化,分泌促炎性与促纤维化细胞因子,进而诱导上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞及周细胞向肌成纤维细胞转分化<sup>[18]</sup>,并促进肌成纤维细胞的活化和增殖。活化的肌成纤维细胞在肾脏间质和肾小球中积累,产生过量I型胶原纤维(collagen-I, Col-I)、Col-III和纤维连接蛋白(fibronectin, FN),导致ECM进行性积累和硬化。同时肾小球系膜细胞增殖、足细胞的消失,加速肾纤维化进程<sup>[19]</sup>。最后,持续的慢性炎症反应是维持和加剧纤维化的重要推手,各种刺激诱导巨噬细胞向M1型转变,持续分泌具有细胞毒性的炎症因子,如白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),进而促进更多炎症细胞浸润,形成炎症-纤维化恶性循环,不断加剧组织损伤<sup>[20]</sup>。

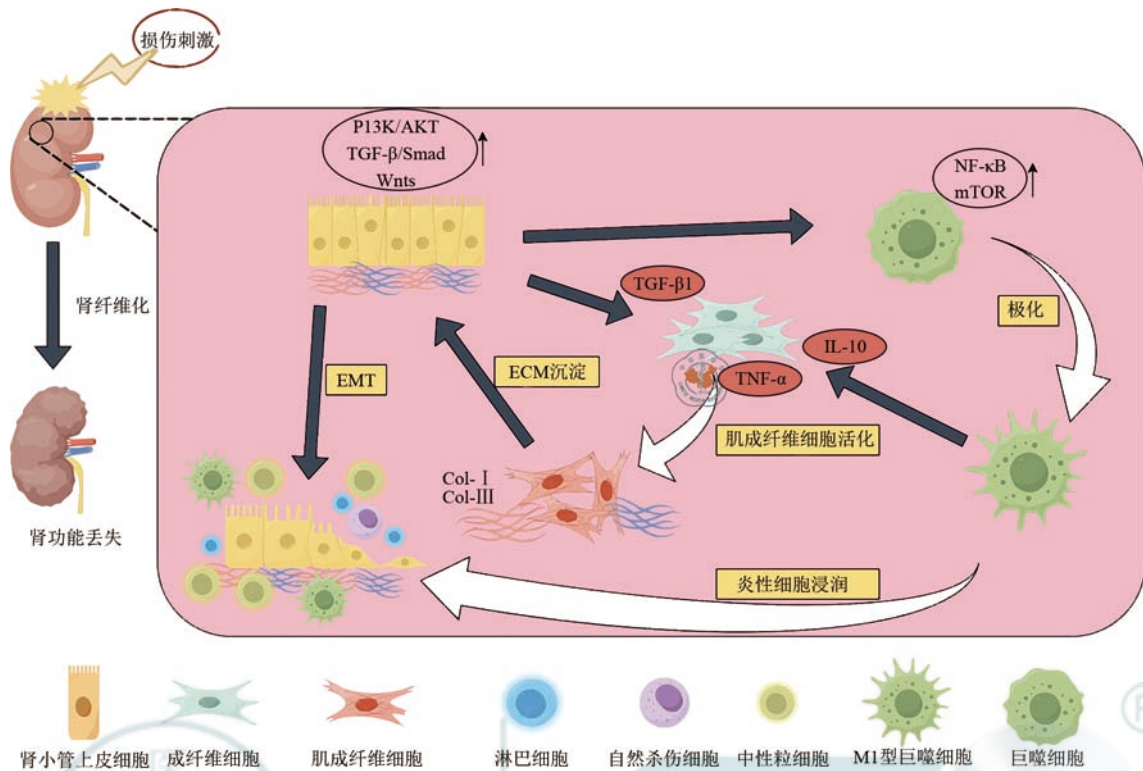
随着上述机制的持续作用,最终形成纤维瘢痕,破坏肾脏精细结构,导致肾实质破坏和肾功能丧失,CKD和AKI不可避免进展为终末期肾脏病(图1)。因此,有效干预这些关键靶点和通路,特别是靶向抑制促纤维化信号通路(如TGF- $\beta$ /Smad)、阻断肌成纤维细胞活化(抑制EMT等)、减轻炎症反应、促进ECM降解,是逆转肾纤维化的根本策略<sup>[21]</sup>。干细胞来源的外泌体因其能携带丰富的生物活性分子,并具备潜在的肾脏趋向性,成为干预这些核心机制、实现抗纤维化效果的新兴治疗工具<sup>[22]</sup>。

## 3 干细胞外泌体基础治疗研究

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)作为目前应用于肾脏再生的研究最广泛的干细胞类型,可从骨髓、脐带、脂肪组织或胎盘等不同来源分离获得,其来源的外泌体(MSC-Exos),可通过其携带的生物活性分子靶向调控肾纤维化通路,展现出肾保护作用<sup>[23]</sup>。研究证实MSC-Exos具有重要的抗炎和抗纤维化特性,其作用机制主要涉及抑制炎症信号通路(如NF- $\kappa$ B)、拮抗促纤维化因子(如TGF- $\beta$ )信号、抑制肌成纤维细胞活化、减轻EMT以及调节ECM代谢等,使其成为治疗多种纤维化病变的强效无细胞疗法。以下总结不同来源MSCs外泌体和其他干细胞外泌体在多种肾纤维化模型中的治疗效益及其具体作用机制(表1)。

### 3.1 骨髓MSCs外泌体

骨髓MSCs(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)来源外泌体(BMSC-Exos)作为肾纤维化的治



注: EMT 为上皮间质转化; ECM 为细胞外基质; Col- I 为 I 型胶原纤维; Col- III 为 III 型胶原纤维; FN 为纤维连接蛋白; TGF-β1 为转化生长因子 -β1; IL-10 为白介素 10; TNF-α 为肿瘤坏死因子 -α

图 1 肾纤维化驱动机制

疗药物已得到多项研究证据支持。Wang 等<sup>[24]</sup>研究发现, BMSC-Exos 运输的 miR-294、miR-133 在单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUU) 建造的 CKD 大鼠模型中可通过靶向抑制促纤维化核心通路 TGF-β/Smad 信号减轻肾纤维化。同样在 UUU 小鼠模型中, BMSC-Exos 递送抗 miR-Let-7i-5p 寡核苷酸, 能促进结节性硬化症复合体亚基 1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (tuberous sclerosis complex 1/mammalian target of rapamycin, TSC1/mTOR) 信号通路的激活<sup>[25]</sup>。BMSC-Exos 抗纤维化作用可能也与前列腺素 E2 受体 2 (E2 receptor 2, EP2R) 调控相关, 通过激活 EP2R 调节 M1 和 M2 巨噬细胞的极化状态, 从而减轻炎症改善肾纤维化<sup>[26]</sup>。在 5/6 肾部分切除 (5/6 nephrectomy, 5/6SNx) 诱导的 CKD 大鼠模型中, BMSC-Exos 处理导致 Smurf2 下调 / Smad7 上调, 增强对核心促纤维化因子 TGF-β1 信号的抑制, 改善肾纤维化<sup>[27]</sup>。Hu 等<sup>[28]</sup>报道在 IRI 诱导的 AKI 小鼠模型中, BMSC-Exos 递送 miR-34c-5p 能降低 1,6-岩藻糖基转移酶活性, 抑制周细胞岩藻糖基化, 调节多个促纤维化信号通路抑制周细胞-成纤维细胞转化达到减轻肾纤维化目的。并且发现 CD81-表皮生长因子受体配体复合物有助于外泌体 miR-34c-5p 进入周细胞、成纤维细胞和巨噬细胞, 为肾纤维化提供潜在的干预策略。Wang 等<sup>[29]</sup>证明 BMSC-Exos 向周围细胞递送 miR-181d, 靶向调控 Krüppel 样因子 6 (Krüppel-like factor 6, KLF6), 抑制 NF-κB 信号通路发挥抑制纤维化作用。

### 3.2 脐带 MSCs 外泌体

脐带 MSCs (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 来源的外泌体 (UC-MSC-Exos) 也是肾纤维化治疗的潜在候选物。Ji 等<sup>[30]</sup>报道称, UC-MSC-Exos 促进核内 Yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 向细胞质的转运, 并递送酪蛋白激酶 18 和 E3 泛素连接酶 β-TRCP, 增强 YAP 的泛素化及降解, 减轻 ECM 沉积和间质纤维化, 来修复 UUU 诱导的 CKD 大鼠模型肾损伤。Liu 等<sup>[31]</sup>进一步证实, UC-MSC-Exos 能抑制氧化应激和凋亡保护肾脏, 其作用机制是通过减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 进而抑制 ROS 介导的 p38 MAPK/ERK 信号通路激活。在部分膀胱出口梗阻 (partial bladder outlet obstruction, PBOO) 诱导的 CKD 小鼠模型中, 抗纤维化机制与 Wnt/β-catenin 信号通路相关, 外泌体通过在肾脏富集, 抑制 Wnt/β-catenin 信号通路, 减轻 PBOO 诱导的肾损伤和细胞增殖<sup>[32]</sup>。在 IRI 诱导的 AKI 模型中, UC-MSC-Exos 可抑制肾脏中 Snail 基因的上调, 改善受损的肾脏功能、缓解肾纤维化进展。此外, 研究者还表明, Oct-4 的过表达能增强治疗效果<sup>[33]</sup>。UC-MSC-Exos 携带的 miR-29a-3p 在 IRI 小鼠模型中能够靶向作用于 TNF-α 受体 1 和 Col- I, 对肾脏纤维化和血管稀疏具有治疗作用<sup>[34]</sup>。Xiang 等<sup>[35]</sup>将 UC-MSC-Exos 作为糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 的治疗方法, 在链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病肾病 (DN) 大鼠模型中, UC-MSC-Exos 能够降低肾小管和肾小球内皮细胞中促

表1 基于动物模型的干细胞外泌体抗肾纤维化基础治疗研究

外泌体来源	实验模型	治疗性载荷	信号通路	给药剂量、频率、方式	主要发现	参考文献
BMSCs (鼠源)	雄性 Fisher344 大鼠, UUO, CKD	miR-294、miR-133	TGF- $\beta$ /Smad、ERK1/2	200 $\mu$ g/次, 术前3天1次、术后1次, 静脉注射	减轻 ECM 沉积, 抑制 EMT, 保护肾结构	[24]
BMSCs (人源)	雌性 C57BL/6 小鼠, UUO, CKD	抗 miR-Let-7i-5p	TSC1/mTOR	50 $\mu$ g/次, 2次/周, 4周, 静脉注射	减轻 ECM 沉积, 抑制 EMT, 改善肾功能	[25]
BMSCs (鼠源)	C57BL/6 小鼠(性别未指定), UUO-CKD, IRI-AKI	miR-34c-5p	未研究	静脉注射, 剂量、频率未指定	减轻成纤维细胞和巨噬细胞的活化	[28]
BMSCs (人源)	雄性 SD 大鼠, 5/6SNx, CKD	未研究	Smurf2/Smad7	150 $\mu$ g/次, 1次/周, 16周, 静脉注射	增强 si-Smurf 2 作用, 改善肾功能	[27]
BMSCs (人源)	雄性 SD 大鼠, UUO, CKD	miR-181d	NF- $\kappa$ B	$1 \times 10^6$ particles/次, 术后1次, 静脉注射	减轻肾脏纤维化	[29]
BMSCs (人源)	雄性 Balb/c 小鼠, UUO, CKD	未研究	未研究	30 $\mu$ g/次, 术后0、3、7、14、21 d 各1次, 静脉注射	减轻 ECM 沉积, 减少炎症和纤维化	[26]
UC-MSCs (人源)	雄性 SD 大鼠, UUO, CKD	CK1 $\delta$ 、 $\beta$ -TRCP	CK1 $\delta$ / $\beta$ -TRCP-YAP	200 $\mu$ g/只, 具体未指定	减轻 ECM 沉积和肾纤维化	[30]
UC-MSCs (人源)	雄性 SD 大鼠, UUO, CKD	未研究	p38 MAPK/ERK	200 $\mu$ g/次, 术后1次, 左肾动脉注射	减轻细胞凋亡, 清除 ROS	[31]
UC-MSCs (人源)	雄性 C57BL/6 小鼠, IRI, AKI	Oct-4	未研究	未指定	减少细胞凋亡, 改善肾功能, 减少纤维化	[33]
UC-MSCs (人源)	雄性 C57BL/6 小鼠, IRI, AKI	miR-29a-3p	未研究	50 $\mu$ g/次, 术前1d和术后0、3、6、9 d 各1次, 静脉注射	促进血管生成, 减轻肾纤维化	[34]
UC-MSCs (人源)	雄性 C57BL/6 小鼠, PBOO, CKD	未研究	Wnt/ $\beta$ -catenin	50 ~ 100 $\mu$ g/次, 术后7 d 1次, 静脉注射	抑制了 PBOO 诱导的肾脏损伤和细胞增殖	[32]
ADSC (鼠源)	雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠, DN, CKD	miR-486	Smad1/mTOR	静脉注射 12 周, 剂量、频率未指定	促进自噬并减少足细胞凋亡, 减轻 DN 症状	[38]
ADSC (人源)	雄性 C57BL/6 小鼠, CLP, AKI	未研究	SIRT1	100 $\mu$ g/次, 术后1次, 静脉注射	减轻 AKI 炎症、凋亡和微循环障碍	[39]
ESCs (鼠源)	雄性 C57BL/6 小鼠, IRI, AKI	未研究	未研究	100 $\mu$ g/次, 术后1次, 肾皮质注射	促进肾脏结构恢复、血管生成, 保护肾功能	[40]
iPSCs (人源)	雄性 C57BL/6 小鼠, UUO, CKD	未研究	SIRT6/ $\beta$ -catenin	$1 \times 10^{11}$ particles/次, 术后1次, 静脉注射	抑制炎症反应, 改善肾功能, 减轻纤维化	[41]
UDSCs (人源)	雄性 SD 大鼠, STZ-DN, CKD	miR-16-5p	未研究	100 $\mu$ g/次, 1次/周, 12周, 静脉注射	减轻足细胞凋亡, 抑制纤维化	[42]
LSCs (人源)	雄性 BALB-c 小鼠, IRI, AKI	未研究	未研究	$1 \times 10^6$ particles/次, 术后0、3天各1次, 静脉注射	改善炎症和肾功能, 减轻 EMT	[43]
hP-MSCs	雄性 C57BL/6 小鼠, IRI, AKI	未研究	未研究	100 $\mu$ g/次, 术后0、1、2、7、14 d 各1次, 静脉注射	修复线粒体, 抑制氧化应激和肾纤维化	[44]

注: 给药剂量单位根据原始文献标注,  $\mu$ g 表示微克质量单位, 颗粒数 (particles) 表示外泌体计量单位; 部分研究未探寻治疗性载荷或信号通路标注为“未研究”, 未明确给药剂量、频率、方式, 标注为“未指定”; BMSCs 为骨髓来源间充质干细胞; UC-MSCs 为脐带来源间充质干细胞; ADSCs 为脂肪来源间充质干细胞; ESCs 为胚胎干细胞; iPSCs 为诱导多能干细胞; UDSCs 为尿液来源干细胞; LSCs 为肝干细胞; hP-MSCs 为人胎盘来源间充质干细胞; UUO 为单侧输尿管梗阻; IRI 为肾缺血再灌注损伤; 5/6SNx 为 5/6 肾部分切除术; DN 为糖尿病肾病; PBOO 为部分膀胱出口梗阻; CLP 为盲肠结扎穿孔; CKD 为慢性肾脏病; AKI 为急性肾损伤; ROS 为活性氧; STZ 为链脲佐菌素; ECM 为细胞外基质; EMT 为上皮间质转化

纤维化因子 (TGF- $\beta$ 1) 及促炎因子 (IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ) 的产生。这些结果证实 UC-MSC-Exos 能够抑制肾纤维化和炎症, 阻止 CKD 进展。Qiu 等<sup>[36]</sup> 则发现 UC-MSC-Exos 递送的 miR-335-5p 通过结合 ADAM19 蛋白的 3' 端非翻译区, 降低 ADAM19 蛋白水平, 达到治疗肾纤维化效果。

### 3.3 脂肪组织 MSCs 外泌体

脂肪组织来源的 MSCs (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs) 来源的外泌体 (ADSC-Exos) 在不同动物损伤模型中抗肾纤维化功能得到证实。Eirin 等<sup>[37]</sup> 在代谢

综合征并肾动脉狭窄的猪模型中, ADSC-Exos 逆转肾血流量和肾小球滤过率的下降, 减轻炎症、氧化应激和肾纤维化。Jin 等<sup>[38]</sup> 指出 ADSC-Exos 可作为 DN 的治疗策略, 研究发现 ADSC-Exos 携带的 miR-486 在自发性糖尿病小鼠模型中能够靶向抑制 Smad1/mTOR 信号通路介导的足细胞凋亡, 改善 DN 症状。在盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 建立脓毒症诱导的 AKI 模型中, 保护机制涉及肾组织中沉默信息调节因子 2 相关酶 (silent information regulator 2 homolog, SIRT) 1 水平升高及 NF- $\kappa$ B 水平降低<sup>[39]</sup>。

### 3.4 其他干细胞外泌体

其他来源的干细胞外泌体可作为肾纤维化的治疗药物也多项证据支持。Yu 等<sup>[40]</sup>使用胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)来源外泌体(ESC-Exos)促进 IRI 小鼠生理性修复并抑制病理性修复,从而恢复受损肾脏的结构和功能,值得注意的是,他们发现 ESC-EXOs 通过激活 Sox9<sup>+</sup> 细胞发挥治疗作用。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是研究者希望通过对体细胞进行“重编程”获得功能上等同于 ESCs 的细胞,不仅可重新衍生成 MSCs,而且 iPSCs 来源的外泌体(iPSC-Exos)也可用作治疗。有研究表明 iPSC-Exos 能减轻 UUO 小鼠肾纤维化的病理过程,抑制炎症反应并改善肾功能,其保护机制可能通过上调 SIRT6 表达、下调  $\beta$ -catenin 及其下游产物实现<sup>[41]</sup>。尿液来源干细胞(urine-derived stem cells, UDSCs)相比其他干细胞伦理问题相对较少,在高血糖诱导的 DN 大鼠模型中,UDSCs 来源的外泌体(UDSC-Exos)过表达的 miR-16-5p 可抑制血管内皮生长因子 A 表达及足细胞凋亡,修复受损肾脏<sup>[42]</sup>。Bruno 等<sup>[43]</sup>和 Gao 等<sup>[44]</sup>则分别报道人肝干细胞和人胎盘 MSCs 来源的外泌体在小鼠 IRI 模型中的治疗机制和效果。

### 3.5 干细胞外泌体治疗肾纤维化的共性特征与影响因素

干细胞外泌体的作用机制呈现多维性:不仅促进肾驻留细胞增殖与存活,同时有效抑制炎症反应、氧化应激及异常血管生成。2009 年, Bruno 等<sup>[45]</sup>首次证实 BMSC-Exos 在甘油诱导的小鼠 AKI 模型中具有治疗作用,其疗效与 BMSCs 相当,表明外泌体有望替代细胞疗法。此后,研究进一步拓展至其他 AKI 模型(如 IRI、顺铂诱导和 CLP 脓毒症模型等),均验证干细胞外泌体的治疗潜力。区别于 AKI 的单次给药策略,CKD 研究多采用多次注射外泌体。在 5/6 SNx、UUO、PBOO 等 CKD 模型中,多次外泌体干预可保护肾功能并减轻肾纤维化。越来越多的研究采用不同剂量和给药方式,在肾脏纤维化模型中探索干细胞来源的外泌体的治疗潜力(表 1)。值得注意,即使单次 AKI 发作也会增加 CKD 发病风险或加速现有 CKD 进展<sup>[46]</sup>。基于 ADSC-Exos 在 UUO 诱导 CKD 模型的治疗作用,经肾被膜下注射局部给药可减少胶原沉积并提升抗炎因子的表达,而通过鼠尾静脉注射全身给药无显著影响,外泌体未能复制其母细胞的抗纤维化效应,表明 ADSCs 分泌的可溶性蛋白或代谢物可能是抗纤维化和免疫调节作用的主要介导因子<sup>[47]</sup>。

有研究报道,干细胞中线粒体 DNA 水平随年龄增长而下降,早期传代细胞或年轻供体来源的干细胞外泌体比后期传代细胞或老年供体来源的外泌体更有效<sup>[48]</sup>,外泌体因表面来源于亲代的特异性配体与黏附分子可优先与同源细胞受体融合或结合,其摄取机制取决于来源细胞类型<sup>[49]</sup>。因缺乏不同干细胞外泌体治疗肾纤维化对比实验研究,目前尚无证据表明任何特定干细胞来源的细胞外泌体在改善肾损伤方面优于其他干细胞衍生的外泌体,但可推测 UDSC-Exos 在肾脏治疗中可能占优。

## 4 临床转化瓶颈与解决方案

目前,已有多项临床试验测试不同干细胞来源的细胞外泌体在器官修复中的安全性和有效性。一项人体研究报道将 MSC-Exos 用于 1 例类固醇难治性移植抗宿主病患者的治疗,证实该疗法的安全性。外泌体给药后患者症状迅速改善,包括腹泻及皮肤黏膜病变<sup>[50]</sup>。在 CKD 领域,首项应用 MSC-Exos 的临床试验由 Nassar 团队开展:该单中心随机安慰剂对照研究纳入 40 例 26~44 岁、III 或 IV 期 CKD 患者,按 1:1 比例随机分配至安慰剂组或治疗组。治疗组患者连续 2 周每周接受 100  $\mu$ g/kg 体重剂量的 UC-MSCs-Exos。首次静脉注射后,第 2 次改为肾动脉注射;安慰剂组则接受静脉生理盐水注射。并进行为期 12 个月随访评估,治疗组肾功能指标(肾小球滤过率、蛋白尿及血浆肌酐/尿素水平)较安慰剂组改善。值得注意的是,治疗组 3 个月肾活检样本中显示, Ki67 阳性细胞及 CD133 阳性细胞数量增加,证实肾脏再生能力<sup>[51]</sup>。

然而, MSC-Exos 的临床应用仍受限於外泌体制备标准的缺失。国际细胞外囊泡协会(International Society for Extracellular Vesicles, ISEV)等多个协会提出定义,治疗活性级的 MSC-Exos 需同时满足:粒径 < 200 nm、表达间充质与外泌体标志物(如 CD63、CD81),并通过功能验证证实具有与目标治疗用途相关的生物活性<sup>[52]</sup>。建立细胞库(主细胞库或工作细胞库)以提供稳定的外泌体来源是实现临床转化的基础,突破大规模外泌体分离技术瓶颈(工程化亲和捕获、集成式微流控芯片等),严格把控外泌体完整性与纯度(如去除细胞培养基中的生长因子、miRNA 及内毒素等污染物)等关键生产环节,建立符合良好生产规范、可扩展且可重复的外泌体产品生产流程<sup>[53]</sup>。

## 5 外泌体治疗增效策略

### 5.1 工程化外泌体

eExos 是指通过供体细胞基因工程、外泌体后装载或膜表面修饰等技术手段进行人工改造,从而提升有效载荷递送效率、以增强特定治疗功能的外泌体。在基因工程方面, Xu 等<sup>[54]</sup>通过对供体细胞转染 miR-21a-5p 模拟物,获取的 eExos 高表达 miR-21a-5p,能够靶向抑制小鼠磷酸果糖激酶肌肉同工酶的表达,从而抑制肾小管上皮细胞中的糖酵解,缓解 UUO 小鼠肾纤维化。同样, Lee 等<sup>[55]</sup>向肾 MSCs 转染人促红细胞生成素基因,使其最终获取 eExos 可通过 Smad 和非 Smad 通路共同抑制 EMT,并减少受损肾组织中的肌成纤维细胞和 F4/80<sup>+</sup> 巨噬细胞浸润。外泌体后装载技术则略过供体细胞,对获取的外泌体进行工程改造, Alvarez-Erviti 等<sup>[56]</sup>通过电穿孔法将外泌体与外源性小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 体外共孵育,获取转载有 siRNA 的 eExos。Zhou 等<sup>[57]</sup>为克服外泌体短暂的半衰期,基于水凝胶的缓释性质,将外泌体负载于一种对基质金属蛋白酶-2 敏感的自组装水凝胶中,实现 eExos 在时间层面更精准地释放调控。外泌体膜表面工程化改造则能实现 eExo 空间层

面的释放调控,如 Wang 等<sup>[58]</sup>融合狂犬病毒糖蛋白肽与外泌体膜蛋白基因 Lamp2b,引导 eExos 定向至表达乙酰胆碱受体的器官,使之在肾脏中高度富集。

## 5.2 供体细胞调控

除前文提及的早期传代细胞或年轻供体来源的干细胞外泌体具有更好的治疗效果外,也可通过改善供体细胞培养方法增强获取的外泌体质量或者数量。三维培养使用支架和生物反应器,可大量扩增细胞并通过调控细胞环境控制细胞表型,这一方法成功提高外泌体的产量并增强其治疗效果<sup>[59]</sup>。缺氧培养不仅能加强干细胞外泌体的释放,并且在此条件获得的外泌体还显示出更好的治疗潜力<sup>[60]</sup>。Gao 等<sup>[44]</sup>发现,在缺氧环境培养的 hP-MSCs 其衍生的外泌体(hP-MSC-Exos)能够维持肾脏线粒体稳态,在 AKI 下保护肾脏。Zhang 等<sup>[61]</sup>研究报道,与正常条件培养相比,缺氧条件下培养获得的 ADSC-Exos,能更有效地减轻肾脏炎症、抑制纤维化,从而提供更好的肾功能保护。Gorgun 等<sup>[62]</sup>发现,使用细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ )刺激可改善外泌体的血管生成潜力。不仅如此,使用化学信号刺激也能改变外泌体分泌的量和成分,青藤碱被报道可促进 BMSCs 产生外泌体,并增加 BMSC-Exos 携带 miR-204-5p 调节 PI3K/AKT 通路改善肾纤维化的进展<sup>[63]</sup>。

## 6 总结与展望

外泌体是小分子递送系统的典范,能够调节炎症反应与组织修复等多种细胞过程,安全性、有效性和多功能性方面优于细胞疗法,在治疗肾纤维化方面具有巨大潜力。尽管基于外泌体的疗法是一种极具前景的无细胞治疗手段,但仍存在若干挑战,阻碍其广泛应用:(1) 鉴定外泌体治疗性载荷:通过锁定外泌体治疗性载荷,设计特定 eExos,达到预定治疗效果;(2) 标准化外泌体生产、储存:对外泌体使用同一标准化的分离方法,减少因尺寸和组成的变异。同时改进外泌体存储条件,研究冻干技术或通过添加糖类、聚乙二醇等稳定剂延长外泌体保存期限,减少因冻存导致治疗载荷(如 miRNA、蛋白质)活性降低,为大规模生产的标准化提供基础;(3) 延长外泌体半衰期:外泌体的治疗效果受限于其短暂半衰期,需研究缓释策略,延长其在生物体有效作用时间;(4) 临床转化挑战:动物模型与人类疾病存在差异,需临床试验评估外泌体疗法治疗肾纤维化的安全性和有效性。这些评估结果将为外泌体疗法的最佳剂量、给药时机与途径,以及潜在副作用和长期疗效提供重要依据。综上所述,干细胞外泌体疗法在肾纤维化方面具有巨大潜力,但仍需进一步研究以确定其最佳治疗方案,并评估其长期安全性和有效性,加速其临床转化进程。

## 参 考 文 献

1 Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus

Conference[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(3):516-526.

2 Huang R, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):129.

3 Klyachko NL, Arzt CJ, Li SM, et al. Extracellular vesicle-based therapeutics: preclinical and clinical investigations[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12):1171.

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

5 Mallocci M, Perdomo L, Veerasamy M, et al. Extracellular vesicles: mechanisms in human health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(6):813-856.

6 Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88:487-514.

7 Zhang Y, Lan M, Chen Y. Minimal information for studies of extracellular vesicles (mivex): ten-year evolution (2014-2023)[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(11):1394.

8 Teng F, Fussenegger M. Shedding light on extracellular vesicle biogenesis and bioengineering[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 8(1):2003505.

9 Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1852.

10 Wen SW, Lima LG, Lobb RJ, et al. Breast cancer-derived exosomes reflect the cell-of-origin phenotype[J]. *Proteomics*, 2019, 19(8):e1800180.

11 Yin S, Zhou S, Ren D, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate epithelial-mesenchymal transition of hk-2 cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2022, 28(13-14):651-659.

12 Luo Y, Zhang K, Wu J, et al. Periosteum-derived mesenchymal stem cell alleviates renal fibrosis through mTOR-mediated Treg differentiation[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1):2212079.

13 Shen D, He Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes regulate the polarization and inflammatory response of macrophages via miR-21-5p to promote repair after myocardial reperfusion injury[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16):1323.

14 Hu S, Hang X, Wei Y, et al. Crosstalk among podocytes, glomerular endothelial cells and mesangial cells in diabetic kidney disease: an updated review[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):136.

15 Liu C, Li Q, Ma JX, et al. Exosome-mediated renal protection: Halting the progression of fibrosis[J]. *Genes Dis*, 2023, 11(6):101117.

16 Wang W, Wang X, Zhang XS, et al. Cryptotanshinone attenuates oxidative stress and inflammation through the regulation of nrf-2 and nf-kb in mice with unilateral ureteral obstruction[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(6):714-720.

17 Liu Y, Su YY, Yang Q, et al. Stem cells in the treatment of renal fibrosis: a review of preclinical and clinical studies of renal fibrosis pathogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):333.

18 Zhang Z, Tang CM, Yu WZ, et al. Podocyte proteomics revealed hUCMSC-exosomes ameliorate diabetic kidney disease through inhibiting Talin-1 Mediated EMT[J]. *J Proteome Res*, 2025, 24(9):4767-4779.

19 Mu YF, Mao ZH, Pan SK, et al. Macrophage-driven inflammation in acute kidney injury: Therapeutic opportunities and challenges[J]. *Transl Res*, 2025, 278:1-9.

20 Li Y, Hu C, Zhai P, et al. Fibroblastic reticular cell-derived exosomes are a promising therapeutic approach for septic acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(3):508-523.

21 Shao B, Wang HD, Ren SH, et al. Exosomes derived from a

- mesenchymal-like endometrial regenerative cells ameliorate renal ischemia reperfusion injury through delivery of CD73[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1):148.
- 22 Wang Y, Lu D, Lv S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate diabetic kidney disease through NOD2 signaling pathway[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2):2381597.
- 23 Kong D, Yang Z, Zhang X, et al. Cisplatin-induced acute kidney injury is alleviated by BMSCs-derived exosome via mmu-miR-874-3p-mediated activation of the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Regen Ther*, 2025, 30:719-729.
- 24 Wang Y, Guo YF, Fu GP, et al. Protective effect of miRNA-containing extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells of old rats on renal function in chronic kidney disease[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):274.
- 25 Jin J, Qian F, Zheng D, et al. Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis via exosomes-mediated delivery of microRNA let-7i-5p antagomir[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16:3565-3578.
- 26 Lu Y, Yang L, Chen X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes improve renal fibrosis by reducing the polarisation of M1 and M2 macrophages through the activation of EP2 receptors[J]. *IET Nanobiotechnol*, 2022, 16(1):14-24.
- 27 Liu Y, Guo W, Guo Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes improve renal fibrosis via regulating Smurf 2/Smad 7[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(1):17.
- 28 Hu X, Shen N, Liu A, 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.
- 29 Wang SJ, Qiu ZZ, Chen FW, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles containing miR-181d protect rats against renal fibrosis by inhibiting KLF6 and the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6):535.
- 30 Ji C, Zhang J, Zhu Y, et al. Exosomes derived from hucMSC attenuate renal fibrosis through CK1 $\delta$ / $\beta$ -TRCP-mediated YAP degradation[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):327.
- 31 Liu B, Hu D, Zhou Y, et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against renal interstitial fibrosis through ROS-mediated P38MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9):4998-5014.
- 32 Wang Z, Yu Y, Jin L, et al. HucMSC exosomes attenuate partial bladder outlet obstruction-induced renal injury and cell proliferation via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 952:175523.
- 33 Zhang ZY, Hou YP, Zou XY, et al. Oct-4 enhanced the therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in acute kidney injury[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(1):95-108.
- 34 Huang J, Shi L, Yang Y, et al. Mesenchymal cell-derived exosomes and miR-29a-3p mitigate renal fibrosis and vascular rarefaction after renal ischemia reperfusion injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1):135.
- 35 Xiang E, Han B, Zhang Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):336.
- 36 Qiu Z, Zhong Z, Zhang Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-335-5p attenuates the inflammation and tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation of renal tubular epithelial cells by reducing ADAM19 protein levels[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):373.
- 37 Eirin A, Zhu XY, Puranik AS, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1):114-124.
- 38 Jin J, Shi Y, Gong J, et al. Exosome secreted from adipose-derived stem cells attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy flux and inhibiting apoptosis in podocyte[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):95.
- 39 Gao F, Zuo B, Wang Y, et al. Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 255:117719.
- 40 Yu L, Liu S, Wang C, et al. Embryonic stem cell-derived extracellular vesicles promote the recovery of kidney injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):379.
- 41 Liu L, Wu Y, Wang P, et al. Psc-msc-derived exosomes protect against kidney fibrosis *in vivo* and *in vitro* through the sirt6/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Int J Stem Cells*, 2021, 14(3):310-319.
- 42 Duan YR, Chen BP, Chen F, et al. Exosomal microRNA-16-5p from human urine-derived stem cells ameliorates diabetic nephropathy through protection of podocyte[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(23):10798-10813.
- 43 Bruno S, Chiabotto G, Cedrino M, et al. Extracellular vesicles derived from human liver stem cells attenuate chronic kidney disease development in an *in vivo* experimental model of renal ischemia and reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1485.
- 44 Gao Z, Zhang C, Peng F, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury by restoring CPT1A mediated fatty acid oxidation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):191.
- 45 Bruno S, Grange C, Deregibus MC, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5):1053-1067.
- 46 Hsu RK, Hsu CY. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(4):283-292.
- 47 Gregersen E, Kresse JC, Atay JCL, et al. Comparative study of systemic and local delivery of mesenchymal stromal cells for the treatment of chronic kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1456416.
- 48 Lazo S, Noren Hooten N, Green J, et al. Mitochondrial DNA in extracellular vesicles declines with age[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(1):e13283.
- 49 Ditte Z, Silbern I, Ditte P, et al. Extracellular vesicles derived from the choroid plexus trigger the differentiation of neural stem cells[J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(11):e12276.
- 50 Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK, et al. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease[J]. *Leukemia*, 2014, 28(4):970-973.
- 51 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.
- 52 Gimona M, Brizzi MF, Choo ABH, et al. Critical considerations for the development of potency tests for therapeutic applications of mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles[J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(5):373-380.
- 53 Nordin JZ, Bostancioglu RB, Corso G, et al. Tangential flow filtration with or without subsequent bind-elute size exclusion chromatography for purification of extracellular vesicles[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1953:287-299.
- 54 Xu S, Cheuk YC, Jia Y, 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.
- 55 Lee M, Kim SH, Jhee JH, et al. Microparticles derived from human erythropoietin mRNA-transfected mesenchymal stem cells inhibit epithelial-to-mesenchymal transition and ameliorate renal interstitial fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):422.
- 56 Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29:341-345.
- 57 Zhou Y, Liu S, Zhao M, et al. Injectable extracellular vesicle-released self-assembling peptide nanofiber hydrogel as an enhanced cell-free therapy for tissue regeneration[J]. J Control Release, 2019, 316:93-104.
- 58 Wang H, Wang B, Zhang A, et al. Exosome-mediated mir-29 transfer reduces muscle atrophy and kidney fibrosis in mice[J]. Mol Ther, 2019, 27(3):571-583.
- 59 Casajuana Ester M, Day RM. Production and utility of extracellular vesicles with 3D culture methods[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2):663.
- 60 Yang Y, Lee EH, Yang Z. Hypoxia-conditioned mesenchymal stem cells in tissue regeneration application[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2022, 28(5):966-977.
- 61 Zhang C, Cai L, Ma M, et al. Hypoxia-treated adipose mesenchymal stem cells derived exosomes enhance the therapeutic effects on unilateral ureteral obstruction mice[J]. Pharmacology, 2025, 110(3): 165-177.
- 62 Gorgun C, Ceresa D, Lesage R, et al. Dissecting the effects of preconditioning with inflammatory cytokines and hypoxia on the angiogenic potential of mesenchymal stromal cell (MSC)-derived soluble proteins and extracellular vesicles (EVs)[J]. Biomaterials, 2021, 269:120633.
- 63 Gu H, Li J, Ni Y. Sinomenine improves renal fibrosis by regulating mesenchymal stem cell-derived exosomes and affecting autophagy levels[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(10):2524-2537.

(收稿日期: 2025-08-13)

(本文编辑: 蔡晓珍)

方睿, 于胜强. 干细胞外泌体介导的肾脏保护: 阻止纤维化进展 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2026, 16(2):94-101.

