骨髓间充质干细胞外泌体在糖尿病肾病中的作用机制

刘金慧　贾玉哲　白海岩　杨丽（通讯作者）

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院　　014010

【摘　要】糖尿病肾病（DKD）是糖尿病常见的微血管并发症，也是终末期肾病的重要原因。虽然传统治疗能够延缓疾病进展，但难以逆转肾损伤。骨髓间充质干细胞（BMSC）来源的外泌体（BMSC-Exos）作为一种新型无细胞疗法，显示出显著的肾脏保护作用。本综述总结了BMSC-Exos的生物学特性及其在DKD中的作用机制，包括抗炎、抗纤维化、抑制氧化应激、调控细胞凋亡和自噬等。尽管临床应用仍处于初步阶段，其低免疫原性和高效递送特性使其成为DKD治疗的有前景策略。未来需进一步优化提取标准化并评估安全性，以促进临床转化。

【关键词】骨髓间充质干细胞；外泌体；糖尿病肾病；纤维化

Mechanisms of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Diabetic Nephropathy

Liu Jinhui　Jia Yuzhe　Bai Haiyan　Yang Li（Corresponding Author）

First Affiliated Hospital of Baotou Medical College，Inner Mongolia University of Science and Technology　Baotou，Inner Mongolia　014010

[Abstract] Diabetic kidney disease （DKD） is a common microvascular complication of diabetes and a major cause of end-stage renal disease. While traditional treatments can slow disease progression，they are unable to reverse kidney damage. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell （BMSC）-derived exosomes （BMSC-Exos） represent a novel acellular therapy that demonstrates significant renal protective effects. This review summarizes the biological characteristics of BMSC-Exos and their mechanisms of action in DKD，including anti-inflammatory，anti-fibrotic，anti-oxidative stress，and regulation of apoptosis and autophagy. Although clinical application is still in the early stages，their low immunogenicity and efficient delivery properties make them a promising therapeutic strategy for DKD. Future efforts should focus on optimizing extraction standardization and safety assessment to facilitate clinical translation.

[Key words] bone-marrow - derived mesenchymal stem cells；　exosomes；　diabetic kidney disease；　fibrosis.

糖尿病肾病（DKD）是糖尿病的主要并发症之一，在全球范围内约 30% -40% 的糖尿病患者会发展为 DKD，导致肾小球滤过率下降、蛋白尿和肾纤维化，最终进展为终末期肾病（ESRD）。根据国际糖尿病联盟（IDF）数据，2021 年全球糖尿病患者达 5.37 亿，预计 2045 年将增至 7.83 亿，其中 DKD 的发病率持续上升，已成为肾衰竭的主要诱因[1]。DKD 的病理特征包括肾小球基底膜增厚、系膜扩张、足细胞损伤、肾小管纤维化和炎症细胞浸润，这些变化源于高血糖诱导的氧化应激、炎症和代谢异常[2]。

间充质干细胞（MScs）具有自我更新和多向分化潜能，可参与组织损伤修复，已成为治疗多种临床疾病的 "种子细胞"。MScs 作为多能干细胞，具有自我更新、多向分化和免疫调节能力，已被广泛应用于再生医学。迄今为止，MScs 在治疗骨骼疾病、免疫紊乱疾病和神经退行性疾病方面具有广阔的应用前景。骨髓来源的 MSC（BM-MSC）是最早被分离和研究的类型，其分泌的外泌体（BM-MSC-Exo）作为一种纳米级囊泡（直径 30-150 nm），携带 miRNA、mRNA、蛋白质和脂质等生物活性分子，能够通过旁分泌方式调控靶细胞功能。与直接移植 MSC 相比，BM-MSC-Exo 具有低免疫原性、易储存、穿透生物屏障（如血-肾屏障）和靶向递送的优势，避免了 MSC 移植的潜在风险如肿瘤发生和血管栓塞。近年来，多项研究证实 BM-MSC-Exo 在 DKD 模型中发挥肾保护作用，包括改善肾功能、减少蛋白尿和抑制纤维化。本综述旨在系统总结 BM-MSC-Exo 在 DKD 中的作用机制，基于体外和体内证据，探讨其潜在临床应用和挑战，为 DKD 治疗提供新思路。

1. DKD 的病理生理机制

DKD 的病理生理机制复杂多因素，包括代谢异常、血流动力学变化、氧化应激、炎症反应和遗传因素。这些机制相互交织，导致肾小球基底膜增厚、系膜扩张、足细胞损伤、肾小管间质纤维化和炎症细胞浸润。本文将系统阐述 DKD 的主要病理生理机制，以期为临床诊断和治疗提供理论基础。

1.1 高血糖诱导的代谢异常

高血糖是 DKD 的核心病理基础，导致多种代谢途径异常激活。首先，多聚糖途径（Polyol Pathway）激活，高血糖使葡萄糖经醛糖还原酶转化为山梨醇，消耗 NADPH，导致氧化应激增加和细胞损伤（见图 1）。其次，蛋白激酶 C（Protein Kinase C，PKC）通路激活：高血糖促进二酰甘油（DAG）合成，激活 PKC，导致血管内皮生长因子（VEGF）

和转化生长因子-β（TGF-β）表达增加，促进肾小球系膜扩张和纤维化[3]。此外，高级糖化终末产物（AGEs）形成：高血糖下葡萄糖与蛋白质非酶糖化生成 AGEs，AGEs 与受体（RAGE）结合激活 NF-κB 通路，诱导炎症因子如 TNF-α 和 IL-6 释放，加剧肾损伤。己糖胺途径（Hexosamine Pathway）异常也参与其中，高血糖增加葡萄糖胺-6-磷酸合成，激活转录因子 Sp1，促进 PAI-1 表达，抑制纤溶酶原激活，导致 ECM 积累。这些代谢异常共同促进肾小球和肾小管损伤，形成 DKD 的早期病理变化，如微量白蛋白尿。

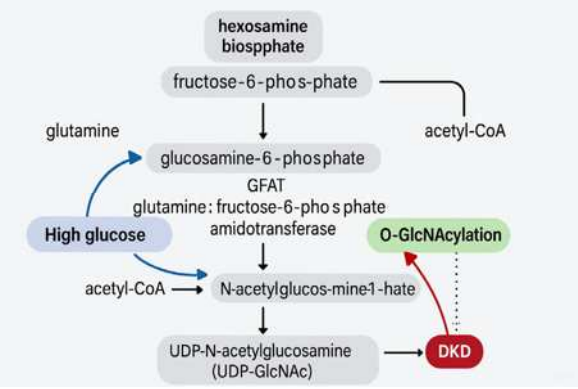

图 1　高血糖激活一系列酶促反应促进 DKD 的进展

1.2 血流动力学变化

DKD 的血流动力学异常是早期关键机制。高血糖导致肾小球入球小动脉扩张和出球小动脉收缩，引起肾小球内高压和高灌注。肾素-血管紧张素系统（RAS）激活是主要驱动力：高血糖刺激肾素释放，增加血管紧张素 II（Ang II）水平，Ang II 通过 AT1 受体收缩出球小动脉，导致 GFR 初始升高，但长期导致肾小球硬化。此外，内皮素-1（ET-1）表达增加，进一步加剧血管收缩和血压升高。这些变化导致肾小球滤过屏障破坏，增加蛋白尿。临床上，使用 ACEI 或 ARB 抑制 RAS 可缓解血流动力学异常，延缓 DKD 进展。然而，血流动力学变化并非孤立，还与代谢异常交互。

1.3 氧化应激与炎症反应

氧化应激是 DKD 的中心环节。高血糖诱导线粒体 ROS 产生过多，激活 PARP 和 NF-κB 通路，导致炎症因子释放。ROS 损伤足细胞，减少足突过程，导致蛋白尿。同时，氧化应激激活 NLRP3 炎症小体，释放 IL-1β 和 IL-18，加剧炎症。炎症反应在 DKD 中放大损伤。单核巨噬细胞浸润肾组织，释放 TNF-α 和 IL-6，促进足细胞凋亡和系膜细胞增生。补体系统激活也参与其中，如 C5a 促进炎症细胞募集。此外，表观遗传调控进一步放大炎症。氧化应激与炎症形成恶性循环，导致肾纤维化。

1.4 纤维化和细胞损伤

纤维化是 DKD 的晚期特征，主要由 TGF-β/Smad 通路驱动。高血糖诱导 TGF-β 表达，激活 Smad2/3，促进 ECM 合成如胶原 I 和纤连蛋白。足细胞损伤是关键，高血糖导致足细胞足突融合和凋亡，减少 Nephrin 和 Podocin 表达，破坏滤过屏障。肾小管间质纤维化也重要，高血糖诱导 EMT，上皮细胞表达 α-SMA 和 Vimentin，产生纤维母细胞（见图 2）。此外，自噬缺陷加剧损伤。高血糖抑制 AMPK 激活 mTOR，减少自噬，导致蛋白积累和细胞死亡。这些变化导致肾小球硬化和间质纤维化，GFR 持续下降。

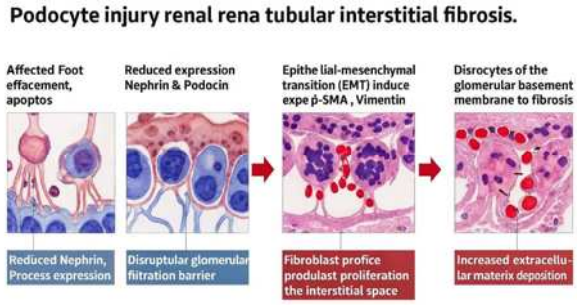

图 2　足细胞损伤和肾小管间质纤维化。

2. BM-MSC-Exo 的生物学特性

2.1 BM-MSC-Exo 的来源与组成

BM-MSC 来源于骨髓基质，可从骨髓中分离培养，表面标志包括 CD73、CD90 和 CD105 阳性，CD34、CD45 和 HLA-DR 阴性。BM-MSC-Exo 通过内体途径产生：细胞内吞形成早期内体，进一步成熟为多泡体（Multivesicular Bodies，MVB），MVB 与细胞膜融合释放外泌体[4]。BM-MSC-Exo 的膜蛋白包括四跨膜蛋白（CD9、CD63、CD81）和融合蛋白（Alix、TSG101），内容物包括 miRNA（如 miR-125b、miR-223-3p）、mRNA、蛋白质（如 VEGF、TGF-β）和脂质。与脐带或脂肪来源 MSC-Exo 相比，BM-MSC-Exo 在 miRNA 组成上更丰富抗炎因子，如 miR-223-3p 靶向 HDAC2 抑制 STAT3 磷酸化。此外，BM-MSC-Exo 的提取方法包括超速离心、超滤和聚合物沉淀，纯度通过纳米颗粒追踪分析（NTA）和透射电镜（TEM）验证。

2.2 BM-MSC -Exo 的功能特性

BM-MSC-Exo 主要生物学功能是通过细胞间通讯实现靶向调控。具体而言，BM-MSC-Exo 可通过受体细胞膜融合或内吞作用（如巨胞饮或网格蛋白介导的内吞）递送其内容物，包括 miRNA、mRNA、蛋白质和脂质等生物活性分子，从而精确调控靶细胞的基因表达和信号转导通路。这种机制避免了直接细胞移植的潜在风险，如免疫排斥和肿瘤形成，同时确保了高效的分子递送和生物相容性。

进一步的机制研究揭示，BM-MSC-Exo 在高糖微环境下的保护作用涉及多重下游通路调控。首先，其可显著降低

活性氧簇（ROS）水平，缓解高血糖诱导的氧化应激[5-6]。高糖条件下，线粒体电子传递链功能障碍导致 ROS 过度产生，形成恶性循环损伤肾细胞；BM-MSC-Exo 通过递送抗氧化酶（如超氧化物歧化酶模拟物）和 miRNA（如 miR-146a-5p）调控 NADPH 氧化酶（NOX4）表达，从而恢复线粒体稳态并抑制氧化损伤。其次，BM-MSC-Exo 抑制 NLRP3 炎症小体激活，该小体是 DKD 炎症级联的核心节点。高糖刺激下，NLRP3 通过 ASC 募集和半胱天冬酶-1（caspase-1）激活，促进 IL-1β 和 IL-18 成熟，并诱导焦亡（pyroptosis）；BM-MSC-Exo 携带的 miRNA（如 miR-223-3p）靶向 NLRP3 上游调节因子（如 TXNIP），阻断其寡聚化和激活，从而减少足细胞的炎症损伤和凋亡。BM-MSC-Exo 的多靶点机制和优越的药代动力学特性使其成为 DKD 新型无细胞疗法的典范。尽管临床前证据强劲，但未来需通过随机对照试验验证其长期安全性和疗效，以推动从实验室向床边的转化。

3.讨论

BM-MSC-Exo 携带 miRNA、mRNA、蛋白质和脂类，能够在受损肾脏局部被肾小球细胞摄取并调节多个病理通路：抑炎、抗氧化、抗凋亡、抑制纤维化并促进修复与血管稳态。这种“多分子-多通路”干预模式特别适合 DKD 这类病因复杂、病程缓慢且病理过程并行的疾病。目前 MSC 的来源有骨髓、脐带、脂肪等，不同的分离纯化方法、给药途径和剂量会显著影响外泌体的组成与功效。BM-MSC-Exo 与其他来源的 Exo 在 miRNA 谱与蛋白货物上有差异，这可能导致作用谱不同。因此，标准化的分离和功能性质量控制是推动临床应用的前提。当前文献中方法学异质性仍然较高，限制了结果的直接可比性。

结论

BM-MSC-Exo 通过携带功能性 miRNA 和蛋白，能够在多条病理通路上对 DKD 产生协同保护作用——抗炎、抗氧化、抗凋亡及抗纤维化。动物实验与体外研究提供了强有力的机制证据，支持 BM-MSC-Exo 作为一种有前景的细胞外囊泡治疗策略。尽管理论与前期试验显示潜力，临床转化仍面临方法学异质性、长期安全性数据缺失以及随机对照临床证据不足等挑战。要实现临床应用，必须在标准化制备、剂量/给药方案、大动物和早期人体试验上取得可重复且安全的结果。

参考文献：

[1]Thomas MC，Brownlee M，Susztak K，et al. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. Jul 30 2015；1：15018. doi：10.1038/nrdp.2015.18

[2]Zhao M，Cao Y，Ma L. New insights in the treatment of DKD： recent advances and future prospects. BMC Nephrol. Feb 11 2025；26（1）：72. doi：10.1186/s12882-025-03953-3

[3]Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease： the case for tgf-Beta as the major mediator. J Am Soc Nephrol. Jan 2004；15 Suppl 1：S55-7. doi：10.1097/01.asn.0000093460.24823.5b

[4]Thery C，Witwer KW，Aikawa E，et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 （MISEV2018）： a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. J Extracell Vesicles. 2018；7（1）：1535750. doi：10.1080/20013078.2018.1535750

[5]Aghajani Nargesi A，Lerman LO，Eirin A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair：current status and looming challenges. Stem Cell Res Ther. Dec 4 2017；8（1）：273. doi：10.1186/s13287-017-0727-7

[6]Zhang J，Wang L，Liu D，Liu Z，Liu Z，Zhou S. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes protect against beta-cell destruction models and kidney injury by suppressing ferroptosis. Sci Rep. Nov 19 2025；15（1）：40644. doi：10.1038/s41598-025-25204-z

项目名称：间充质干细胞外泌体在糖尿病肾脏病变中作用和机制的研究；

项目编号：2024wsjkkj113；

项目来源：包头市卫生健康科技计划项目。