

· 述 评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.09.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240411.0847.002\(2024-04-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240411.0847.002(2024-04-11))

间充质干细胞源性外泌体在糖尿病肾病中的自噬 调节和治疗潜力*

吴莉莉^{1,2}, 曾今诚^{1△}

(1. 广东医科大学医学技术学院/广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808;

2. 东莞市大朗医院检验科, 广东东莞 523770)

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是糖尿病的并发症之一,伴有严重的微血管病变,也是终末期慢性肾脏病的最常见诱导因素。传统的 DN 治疗方式不能从根本上治愈糖尿病及其并发症,新的治疗方法亟待探索。当前,使用间充质干细胞源性外泌体(MSCs-exo)的诊疗策略已成为 DN 早期诊断及临床治疗的研究热点。多项研究证实, MSCs-exo 在 DN 治疗中具有较高的有效性和安全性, MSCs-exo 通过将自身携带的内容物转移到组织受损部位,在 DN 模型中发挥肾脏保护作用。该文重点介绍 MSCs-exo 通过调控细胞自噬在 DN 发生、发展中的研究进展和治疗潜力,以期为 DN 的治疗提供新的思路和方法。

[关键词] 糖尿病肾病;间充质干细胞源性外泌体;自噬

[中图法分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)09-1281-08

Autophagy regulation and therapeutic potential of mesenchymal stem cells-derived exosomes in diabetic nephropathy*

WU Lili^{1,2}, ZENG Jincheng^{1△}

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics/Institute of Laboratory
Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808,

China; 2. Department of Laboratory Medicine, Dalang Hospital of

Dongguan, Dongguan, Guangdong 523770, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is one of the complications of diabetes mellitus, which is accompanied by severe microvascular lesions, and is also the most common inducing factor of end-stage chronic kidney disease. The traditional treatment of DN cannot fundamentally cure diabetes and its complications, and new treatment methods need to be explored urgently. At present, the diagnosis and treatment strategy of using mesenchymal stem cells-derived exosomes (MSCs-exo) has become a research hotspot in the early diagnosis and clinical treatment of DN. A number of studies have confirmed that MSCs-exo has high efficacy and safety in the treatment of DN, and MSCs-exo plays a renoprotective role in diabetic nephropathy models by transferring its own contents to the damaged tissue. This article focuses on the research progress and therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in regulating autophagy in diabetic nephropathy, in order to provide new ideas and methods for the treatment of DN.

[Key words] diabetic nephropathy; mesenchymal stem cells-derived exosomes; autophagy

* 基金项目:广东省东莞市社会发展科技重点项目(20221800905322)。△ 通信作者:曾今诚(1983—),宾夕法尼亚大学牙学院国家公派联合培养博士,博士生导师、博士后合作导师、医学技术副研究员、东莞市特色人才。现任东莞市医学活性分子开发与转化重点实验室主任、广东省医学分子诊断重点实验室管理办公室主任、广东医科大学东莞创新研究院科技创新中心副主任、东莞市结核病防治重点实验室副主任、东莞市松山湖现代生物医药产业技术研究院学术顾问、广东省企业科技特派员、广东省健康教育协会理事会理事、广东省健康教育协会口腔健康教育专业委员会副主任委员、广东省精准医学应用学会牙周疾病分会常务委员、中国防痨协会老年结核病防治专业分会委员、《重庆医学》《微生物免疫学进展》杂志编委、《中华生物医学工程杂志》青年编委。主要从事细胞代谢与疾病免疫调控机制研究、医学活性分子筛选及转化研究、医用细胞免疫生物学特性和临床诊疗转化策略研究。以第一或通信作者在 *Cell Death Dis*、*Emerg Microbes Infect*、*J Transl Med* 等 SCI 杂志发表论文 30 余篇, H 指数 21, i10 指数 34;获授权国家发明专利 8 件、主编专著 2 部;主持国家及省部级项目 12 项。先后获创新东莞青年科技创新奖、东莞百优创新科技专家等奖项 6 项。E-mail: zengjc@gdmu.edu.cn.

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种严重的肾脏相关并发症,约 40% 的糖尿病患者存在此类并发症^[1]。据推测, DN 患者的数量预计将随着全球糖尿病患病率的上升而增加。到 2046 年,全球糖尿病患病率将升高至 50%, 全球糖尿病患者将从 5.37 亿增加到 7.83 亿^[2]。目前,临床上对 DN 的治疗方式都需要长期随访和血糖调整,并不能从根本上治愈糖尿病及其相关并发症,因此,寻求新的治疗方法是非常迫切的。本文围绕间充质干细胞源性外泌体(mesenchymal stem cells-exosome, MSCs-exo)这一新的治疗方法在 DN 中的自噬调节和治疗潜力进行重点阐述,以期为临床治疗 DN 提供新的理论依据。

1 DN 与 MSCs-exo

糖尿病的临床表现为持续高血糖和血脂的代谢紊乱,其会导致营养过剩并伴有明显的肾细胞自噬抑制^[2-4]。自噬是一种细胞内溶酶体降解的过程,可降解受损的蛋白质和细胞器以保持细胞稳态^[5-6]。自噬受损会加速 DN 的发生、发展^[5,7-8],导致一系列肾脏病理损害。在早期糖尿病中,高血糖诱导的细胞内应激可能会激活自噬,这是作为细胞保护的代偿反应。然而,在晚期糖尿病中,营养感应通路的持续紊乱压倒性地抑制了肾脏中的自噬,最终导致自噬失调和 DN 的进展。因此,恢复自噬活性已成为保护肾脏免受糖尿病影响的新治疗策略^[9-11]。已有研究报道了多种药物可通过调节细胞自噬治疗 DN,包括二甲双胍、胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP1)受体激动剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(renin angiotensin aldosterone system inhibitor, RAA-Si)、盐皮质激素受体拮抗剂、雷帕霉素、依维莫司和其他雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂等^[5],它们都是通过降低血糖、炎症和氧化应激来恢复肾组织中的自噬平衡。但正如 TANG 等^[9]所观察到的,任何特定药物的某些作用可能对同一组织中的某些过程有益,而对其他过程有害。最近一项临床试验表明,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可能为 DN 提供了一种新的治疗方法^[12],与安慰剂相比,接受 MSCs 治疗的患者在 18 个月内估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的下降率明显降低,而非肾小球最大滤过率(maximal glomerular filtration rate, mGFR)。研究发现, MSCs 主要通过细胞外囊泡的旁分泌途径发挥作用,尤其是 MSCs-exo,其通过涉及自主靶向性、抗凋亡、抗炎、抗氧化、抗纤维化作用和调节足细胞自噬的多种途径保护肾脏免受损害^[12-13]。以上可能是因为 MSCs-exo 具有独特的生理特性,同时在体内给药过程中,机体免疫排斥低下,因此在临

床应用治疗中更具优势。

2 MSCs-exo 与自噬

MSCs-exo 内含 MSCs 特异性蛋白质、微 RNA(microRNA, miRNA)、信使 RNA(messenger RNA, mRNA)及其他小分子物质等信号分子,可以通过胞吞或膜融合等方式将所含的特异性蛋白、脂质、miRNA 和 mRNA 等生物活性物质转移到靶细胞中来调节细胞间的通信。MSCs-exo 具有体积小、循环半衰期长、免疫原性低、渗透能力强和生物相容性好等特性,在多种人体疾病治疗过程中都显示出了重要的临床应用价值。

2.1 提高自噬水平

在正常情况下,细胞会发生基础水平的自噬以维持内环境稳态。在感染、创伤、缺氧、休克等应激条件下,细胞还能通过自噬对细胞内功能异常的细胞器进行降解和再循环以适应各种压力条件。据报道,持续的高血糖可通过增强细胞中的 mTOR 信号进一步抑制自噬,自噬相关蛋白(LC3 II / I、Beclin1)的表达减低,进而导致细胞凋亡^[14]。miR-122a 可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/mTOR 通路诱导肝细胞自噬介导的细胞凋亡^[15],但使用携带 miR-122a 的骨髓 MSCs-exo 治疗糖尿病性心肌病小鼠后,小鼠心肌组织 LC3 II / I、Beclin1 蛋白表达水平升高,说明携带 miR-122a 的骨髓 MSCs-exo 可以提高糖尿病性心肌病小鼠的心肌细胞自噬能力^[16]。研究表明,星形胶质细胞源性外泌体通过靶向 5'-单磷酸腺苷激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/mTOR 信号诱导自噬,减少细胞凋亡^[17]。此外,自噬抑制还会导致与衰老相关的肌肉萎缩,其特征是 LC3 和 p62 的积累。有研究表明,自噬标志物 LC3 和 p62 在糖尿病小鼠的肌肉中积累,证实了自噬通量在糖尿病条件下受到抑制,而人脐带 MSCs-exo 可抑制糖尿病相关的 Atrogin1 和 MuRF1 蛋白水平上调,促进 AMPK 和人自噬启动蛋白 1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)磷酸化,降低 LC3 和 p62 水平,表明外泌体可以增强 AMPK/ULK1 介导的自噬来减轻糖尿病和肥胖诱导的肌肉萎缩^[18]。既往的一项研究发现,单次或连续鞘内输注人脐带 MSCs-exo 对神经损伤引起的急性或慢性疼痛有明显的治疗效果^[19]。人脐带 MSCs-exo 富含 miR-146a-5p,可通过负调控 TRAF6,对镇痛起到重要作用,提示人脐带 MSCs-exo 可通过 miR-146a-5p/TRAF6 减轻炎症性疼痛,增加自噬水平,抑制细胞凋亡。因此,外泌体可以增加自噬水平,达到治疗疾病的效果。

2.2 抑制过度自噬

自噬是一种细胞内分解代谢过程,在过量蛋白质和衰老细胞器的降解和回收中起着重要作用,以清除受损和功能失调的细胞成分并维持机体稳态^[20]。不受控制的过度自噬会清除必要的蛋白质和细胞器,从而导致自噬性细胞死亡并进一步加重器官损伤^[21]。自噬在缺血性脑损伤中发挥重要作用,而过度自噬则导致细胞死亡^[22]。李云莹等^[23]将骨髓 MSCs-exo 注射进大脑中动脉闭塞模型大鼠体内,结果表明骨髓 MSCs-exo 能够改善大脑中动脉闭塞模型大鼠的过度自噬,明显抑制大鼠体内自噬标志物 LC3 II / I 及炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL)-6 表达水平。张志强^[24]研究发现,人脐带 MSCs-exo 可通过激活 AMPK/ULK1 信号通路抑制 STZ 联合高脂高糖诱导的大鼠心肌过度自噬,减轻心肌肥厚,改善心功能。有研究证实,高糖环境下视网膜色素上皮细胞的自噬被激活,表现为自噬体增加,LC3B II / I、Beclin1 蛋白表达增加,而 p62 表达下降,用人脐带 MSCs-exo 预处理后,自噬体减少,细胞 LC3B II / I、Beclin1 蛋白表达下降,自噬底物蛋白 p62 水平增加^[25]。

3 外泌体在 DN 的自噬调节

3.1 外泌体上调自噬相关基因 (autophagy associated gene, ATG)

自噬的生物学涉及 ATG 和蛋白质^[8,26]。最新研究表明,ATG5 及 ATG5 蛋白参与 DN 细胞自噬作用的调节,高糖环境下细胞自噬作用的减弱将导致 DN 的发生、发展^[27]。研究发现,在大鼠肾小管上皮细胞 (NRK-52E) 与人脐带 MSCs-exo 共培养时,人脐带 MSCs-exo 可上调 NRK-52E 中 ATG5 和 ATG7 水平,进而增加 LC3B 和 Beclin1 等自噬蛋白的表达。此外,最新的研究指出,外泌体具有改善腺嘌呤诱导的肾病和减轻肾纤维化的潜力,包括上调长链非编码 RNA NBR-2、SNHG-7、AMPK、ULK-1、Beclin1、LC3、miR-29b、miR-181、Let-7b 和 Smad-7 及下调 miR-34a、Akt、mTOR、p62、转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、Smad-3 和 Coli-1 的表达来改善肾脏病变,通过分泌 miR-29b、miR-181 和 Let-7b 来抑制上皮-间充质转化以减少肾组织中的细胞外基质蛋白沉积,减少腺嘌呤诱导的肾损伤,并通过调节 SNHG-7 表达来增强肾脏自噬^[28]。

3.2 外泌体对细胞自噬的相关通路的调节

自噬不足和过度都是有害的,因此,真核细胞中的自噬受到严格调节,需要通过多种信号转导通路适应或抵消细胞应激^[9]。糖尿病中 mTOR 活性增加、AMPK 和转录沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, Sirt1) 表达减少可以抑制自噬,从而加重细胞功能障碍和 DN 的发生、发展^[29],见图 1。

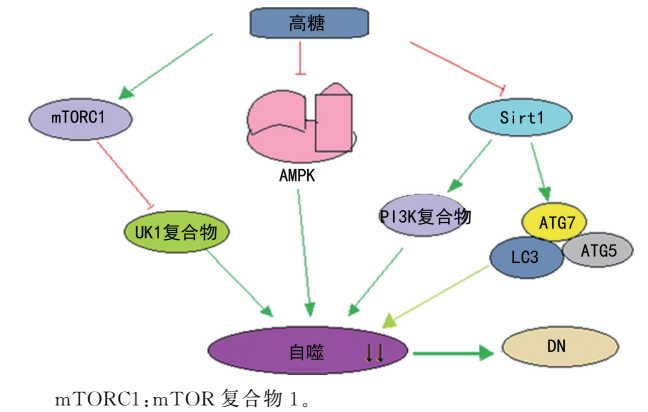


图 1 高糖条件下导致 DN 的机制

mTOR 和 AMPK 是与自噬调控核心分子机制相关的两个关键分子。mTOR 整合了生长因子和调节细胞生长的营养信号^[30],在自噬中起负调节作用,在糖尿病神经病变中能被过度激活,且在足细胞凋亡和肾小球滤过率降低过程中起到关键作用。

mTOR 复合物 (mammalian target of rapamycin complex, mTORC) 有两种形式,即 mTORC1 和 mTORC2,其中对雷帕霉素敏感的是 mTORC1。mTOR 激活可抑制自噬体形成,其上游调节因子包括生长因子、胰岛素水平、营养、代谢状况和机械变化等。而 AMPK 则充当该过程的上游调节因子^[9]。在糖尿病条件下,高血糖会激活 mTORC1 并抑制 AMPK 和 Sirt1。激活的 mTOR (mTORC1) 通过阻断 AMPK 及其下游靶蛋白 70 核糖体蛋白 S6 激酶 (70 kDa ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 激活 ULK1,刺激核糖体的生物发生和蛋白质合成来抑制自噬。AMPK 的抑制可阻断 Beclin1/B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 复合物的解离和 ULK1 的磷酸化,同时促进 mTOR 活性以减少自噬^[29,31]。

3.2.1 外泌体抑制 mTOR 活性增强自噬

一系列研究表明,诱导自噬在保护肾小管细胞 (尤其是近端肾小管细胞) 免受包括缺血在内的多种应激方面起着重要作用。肾小管细胞在肾组织中显示出最高水平的 mTORC1 活性,这是由雷帕霉素敏感的 S6 磷酸化决定的,这表明在正常生理条件下,基础自噬活性可能较低。与其他肾小球细胞相比,足细胞显示出更高的自噬活性^[32],也表现出更高的 mTORC1 活性。当足细胞暴露于高血糖时,它们显示出自噬活性和相关蛋白质水平的降低,包括 Beclin1 和 ATG5~12 复合物^[14]。研究发现,骨髓 MSCs 可以通过外泌体递送 miR-143-3p 靶向调控 Beclin1/Bcl-2 通路,上调高糖损伤小鼠足细胞后的自噬水平,减轻足细胞损伤,从而起到延缓 DN 进一步发展的作用^[33]。JIN 等^[34]研究发现,脂肪 MSCs-exo 可逆转高糖环境导致的肾功能损害,抑制 mTOR 信号通路,增

强自噬相关蛋白的表达,并进一步发现 miR-486 是逆转过程中的关键因子,可降低 Smad1 的表达,增加细胞自噬作用,减少足细胞凋亡,由此猜测脂肪 MSCs-exo 是通过靶向调控 miR-486/Smad1/mTOR 信号通路以改善足细胞损伤。WANG 等^[27]研究发现,人脐带 MSCs-exo 对肾毒性大鼠模型有治疗作用,其下调了磷酸化 mTOR 的表达,改变了下游靶标 p70S6K、4EBP1 和炎症因子 TNF- α 的表达水平,促进了 IL-1 β 、核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)-p65 的分泌,由此可以推测人脐带 MSCs-exo 可通过 mTORC1 通路介导的自噬来缓解大鼠肾脏损害。EBRAHIM 等^[35]研究证实,人脐带 MSCs-exo 可通过 mTOR 途径调节细胞自噬水平,上调 LC3 和 Beclin1 等自噬蛋白,并在电镜下观察到自噬小泡增加。治疗后 DN 小鼠尿蛋白和血清肌酐下降,肾活检可见肾小球系膜区扩张和纤维化等 DN 的肾脏病理改变减轻。因此,外泌体可以通过抑制 mTOR 通路进而增加自噬,从而达到缓解肾脏损害。

3.2.2 外泌体上调 AMPK 表达增强自噬

与 mTORC1 相比,AMPK 是响应营养/能量消耗的自噬正向调节因子^[36]。在 1 型和 2 型糖尿病的实验模型中,AMPK 在肾脏中的活性都受到抑制,重要的是,这种抑制可以被几种 AMPK 激活剂逆转,从而改善 DN^[37]。AMPK 主要通过 mTOR 和 ULK1 的磷酸化来正向调节自噬过程^[38]。激活后,AMPK 抑制 mTOR 并激活 ULK1,进而激活自噬^[39]。AMPK 对 mTOR 的抑制作用是通过直接磷酸化或通过结节性硬化复合物 2 (tuberosclerosis complex 2, TSC2) 蛋白的磷酸化,从而降低 mTOR 活性^[40]。此外,在足细胞中观察到的高基础水平自噬主要受 AMPK/ULK1 轴而非 mTOR 通路的调节,这表明 AMPK 激活自噬可能在肾脏中具有细胞类型依赖性^[32]。此外,AMPK 使 Raptor 磷酸化,导致 mTORC1 活性降低^[41]。最后,AMPK 活性导致细胞内 NAD 水平增加,从而增加 Sirt1 活性。还有研究指出,AMPK 的激活独立于 mTORC1 活性刺激自噬^[32]。在糖尿病条件下,芒果苷通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路增强自噬,从而延缓了 DN 的发生、发展,并保护了足细胞^[42]。最新的一项研究发现,骨髓 MSCs-exo 改善了脂多糖诱导的大鼠肾损伤,降低了炎症细胞因子的产生和细胞凋亡水平,增强了 LC3 II / I 和 p-AMPK 的表达,同时降低了 p62 和 p-mTOR 的表达水平^[43]。母乳 MSCs-exo 还可通过分泌抗纤维化 miRNA 来减少腺嘌呤诱导的肾损伤,并上调 AMPK、Beclin1、LC3 和下调 miR-34a、Akt、mTOR 等在肾脏中的表达,还通过调节 SNHG-7 的表达来增强肾自噬^[28]。

3.2.3 外泌体激活 Sirt1 信号通路增强自噬

Sirt 是依赖 NAD⁺ 的 III 类组蛋白去乙酰化酶,可在帮助细胞应对氧化还原并在代谢应激中发挥重要作用。Sirt1 已被证明可通过增强自噬来抑制高糖处理的肾小球系膜细胞中的细胞外基质积累^[44],且阻断 mTOR 抑制的自噬也被证明可有效减轻 DN 肾小球系膜细胞中的炎症、增殖和纤维化^[45-46]。与 AMPK 类似,在 DN 患者和 DN 动物模型中,Sirt1 的表达和活性在肾细胞中有所下降,同时 Sirt1 的激活可以保护肾脏免受糖尿病损伤^[47]。有研究表明,在 DN 小鼠和高糖处理永生化的足细胞中,Sirt1 下调,其与预后不良相关。而 Sirt1 表达的下降,还会减弱 Sirt1 介导的下游自噬水平并加重足细胞损伤^[10]。此外,最近的一项研究指出,人脂肪 MSCs-exo 可通过激活 Sirt1 信号通路改善肾小管间质纤维化中周围毛细血管丢失的情况^[48]。在脓毒症诱导的急性肾损伤小鼠中,脂肪 MSCs-exo 可能通过 Sirt1 信号通路起到肾脏保护作用^[49]。

3.2.4 外泌体增强 PI3K/Akt 通路诱导自噬

MSCs-exo 抑制 TGF- β 1 的分泌,从而减少上皮-间充质转化,阻断 MAPK 和 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导的系膜细胞增殖,从而缓解肾纤维化^[35]。CAI 等^[50]研究发现,MSCs-exo 富含的 miR-125b 可通过 Akt 信号通路诱导细胞自噬,从而抑制高葡萄糖诱导的人胚胎肾上皮细胞凋亡。LI 等^[51]研究结果证实,脐带 MSCs-exo 能抑制 TGF- β 1 触发的成纤维细胞转分化和 PI3K/Akt/MAPK 信号通路介导的系膜细胞增殖,促进基质金属蛋白酶的表达,减少纤维连接蛋白和 I 型胶原的沉积,从而在 DN 中起到抗纤维化作用。因此,外泌体可以通过抑制或促进相关通路进而增加自噬从而缓解肾脏损害,见图 2。

4 MSCs-exo 对 DN 的治疗

近年来 MSCs-exo 在 DN 中的自噬调节和治疗潜力已取得某些进展(表 1)。在体外细胞研究中,MSCs 可通过外泌体途径转移到高糖处理的人足细胞,进而减轻足细胞的损伤^[34,52-54]。还有研究发现,MSCs-exo 可抑制系膜细胞纤维化并减少细胞凋亡,同时还能干预线粒体功能障碍^[55-56]。此外,在动物模型研究中,发现对糖尿病动物模型重复施用 MSCs-exo 可以减轻肾小球肥大,基底膜增厚和纤维化,以抑制 DN 的发生、发展^[51,57]。静脉注射 MSCs-exo 可以改善糖尿病动物的肾功能和组织学损伤。JIANG 等^[58]将尿源性干细胞外泌体(urine derived stem cells-exosome, USCs-exo)静脉注射到链脲佐菌素诱导的 SD 大鼠模型中,发现 USCs-exo 可潜在地减少糖尿病大鼠的尿量和尿微量白蛋白的排泄,防止足细胞和肾小管上皮细胞凋亡,抑制半胱天冬酶-3 过表达,促进肾小球内

皮细胞增殖。此外,USCs-exo 在体外可以减少高糖诱导的足细胞凋亡。EBRAHIM 等^[35]发现在 DN 大鼠中注射外泌体可减少组织学损伤。外泌体缓解了肾小球基底膜弥漫性增厚和足突的广泛融合和消失。GRANGE 等^[59]将骨髓 MSCs-exo 注射入 DN 小鼠,结果发现 DN 小鼠的尿白蛋白/肌酐明显减少,血肌酐和尿素氮水平明显降低。通过生物信息学分析发现,MSCs-exo 中富含的 miRNA 能够作用于 TGF-β、胰岛素样生长因子 1、表皮生长因子受体和血小板衍生生长因子受体等纤维化相关的信号通路,下调促纤维化基因的表达,从而抑制 DN 模型的肾脏纤维化进程。JIN 等^[34]的体内研究显示,脂肪 MSCs-exo 可以通过对 DN 小鼠足细胞凋亡的保护作用明显改善肾小球滤过屏障功能。这种作用伴随着血肌酐、尿蛋白和尿素水平的降低,以及肾组织病理的缓解,包括

肾小球系膜细胞过度增殖、系膜基质积累和肾小球基底膜厚度。

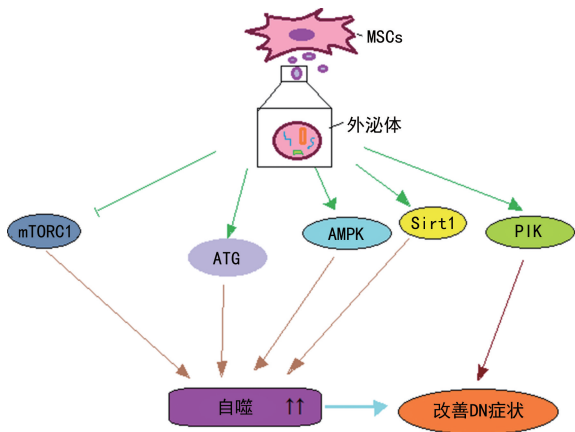


图 2 外泌体改善 DN 的途径

表 1 MSCs-exo 作用于不同细胞、动物模型 DN 的治疗效果

作者	模型类型	外泌体来源	治疗效果
JIN 等 ^[34]	足细胞	脂肪 MSCs	促进自噬并抑制足细胞凋亡
EBRAHIM 等 ^[35]	链脲佐菌素 SD 大鼠	骨髓 MSCs	通过 mTOR 信号通路诱导自噬
DUAN 等 ^[52]	足细胞	人尿源性干细胞	增加足细胞活力并降低细胞凋亡率
DUAN 等 ^[53]	足细胞	脂肪 MSCs	抑制足细胞凋亡
DUAN 等 ^[53]	自发性糖尿病小鼠	脂肪 MSCs	miR-26a-5p 减轻病理症状和细胞凋亡
JIN 等 ^[54]	足细胞	脂肪 MSCs	减弱足细胞的上皮-间充质转化
GALLO 等 ^[55]	系膜细胞	人肝干细胞样细胞	抑制纤维化和干扰线粒体功能障碍
HAO 等 ^[56]	系膜细胞	脂肪 MSCs	抑制纤维化并减少细胞凋亡
HAO 等 ^[56]	链脲佐菌素 SD 大鼠	脂肪 MSCs	miR-125a 通过抑制 HDAC1/ET1 轴保护大鼠 DN
GRANGE 等 ^[59]	链脲佐菌素小鼠	骨髓 MSCs	外泌体下调参与纤维化发展的基因
ZHONG 等 ^[60]	链脲佐菌素小鼠	人尿源性干细胞	miR-451a 通过下调 P15INK4b 和 P19INK4d 减少肾纤维化

5 展 望

近年来,外泌体开始进入应用领域,作为一种潜在的治疗工具,MSCs-exo 在 DN 的早期诊断和治疗中表现出独特的优势。本文深入探讨了 MSCs-exo 在 DN 中的自噬调节作用及治疗潜力,这将有助于发现预防和治疗 DN 的新靶点。然而,MSCs-exo 使用剂量和动物模型尚无统一的标准,其疗效需要在动物模型中进一步探索,并通过大型的临床试验加以论证。随着进一步的研究,相信这些问题将逐步得到解决。

参考文献

[1] EBAID H,BASHANDY S A E,ABDEL-MAG-EED A M,et al. Folic acid and melatonin mitigate diabetic nephropathy in rats via inhibition of oxidative stress[J]. Nutr Metab (Lond),

2020,17:6.
[2] SIDDHI J,SHERKHANE B,KALAVALA A K,et al. Melatonin prevents diabetes-induced nephropathy by modulating the AMPK/SIRT1 axis: focus on autophagy and mitochondrial dysfunction[J]. Cell Biol Int, 2022, 46 (12): 2142-2157.
[3] DONG W,ZHANG H,ZHAO C,et al. Silencing of miR-150-5p ameliorates diabetic nephropathy by targeting SIRT1/p53/AMPK pathway[J]. Front Physiol,2021,12:624989.
[4] AYINDE K S,OLAoba O T,IBRAHIM B,et al. AMPK allosteric: a therapeutic target for the management/treatment of diabetic nephropathy [J]. Life Sci,2020,261:118455.
[5] GONZALEZ C D,CARRO NEGUERUELA M

- P, NICORA S C, et al. Autophagy dysregulation in diabetic kidney disease: from pathophysiology to pharmacological interventions[J]. *Cells*, 2021, 10(9):2497.
- [6] SHAMEKHI A F. Intracellular organelles in health and kidney disease[J]. *Nephrol Ther*, 2019, 15(1):9-21.
 - [7] LIU L, BAI F, SONG H, et al. Upregulation of TIPE1 in tubular epithelial cell aggravates diabetic nephropathy by disrupting PHB2 mediated mitophagy [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102260.
 - [8] PARMAR U M, JALGAONKAR M P, KULKARNI Y A, et al. Autophagy-nutrient sensing pathways in diabetic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 184:106408.
 - [9] TANG C, LIVINGSTON M J, LIU Z, et al. Autophagy in kidney homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(9):489-508.
 - [10] SU P P, LIU D W, ZHOU S J, et al. Down-regulation of Risa improves podocyte injury by enhancing autophagy in diabetic nephropathy[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):23.
 - [11] YANG C, CHEN X C, LI Z H, et al. SMAD3 promotes autophagy dysregulation by triggering lysosome depletion in tubular epithelial cells in diabetic nephropathy[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9):2325-2344.
 - [12] EIRIN A, ZHU X Y, PURANIK A S, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1):114-124.
 - [13] SUN B, ZHAI S, ZHANG L, et al. The role of extracellular vesicles in podocyte autophagy in kidney disease [J]. *J Cell Commun Signal*, 2021, 15(3):299-316.
 - [14] GUO H, WANG Y, ZHANG X, et al. Astragaloside IV protects against podocyte injury via SERCA2-dependent ER stress reduction and AMPK α -regulated autophagy induction in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):6852.
 - [15] HAN D, JIANG L, GU X, et al. SIRT3 deficiency is resistant to autophagy-dependent ferroptosis by inhibiting the AMPK/mTOR pathway and promoting GPX4 levels [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11):8839-8851.
 - [16] 亚森江·买买提, 郭自同, 买迪娜依·斯热吉丁, 等. 携带 miR-122a 的间充质干细胞来源外泌体对糖尿病性心肌病的作用研究[J]. *河北医学*, 2023, 29(10):1593-1600.
 - [17] DENG Y, DUAN R, DING W, et al. Astrocyte-derived exosomal nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) ameliorates ischemic stroke injury by targeting AMPK/mTOR signaling to induce autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12):1057.
 - [18] SONG J, LIU J, CUI C, et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate diabetes-induced muscle atrophy through exosomes by enhancing AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(2):915-929.
 - [19] HUA T, YANG M, SONG H, et al. Huc-MSCs-derived exosomes attenuate inflammatory pain by regulating microglia pyroptosis and autophagy via the miR-146a-5p/TRAF6 axis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):324.
 - [20] CAO W, LI J, YANG K, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3):304-322.
 - [21] LIN X L, XIAO W J, XIAO L L, et al. Molecular mechanisms of autophagy in cardiac ischemia/reperfusion injury (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1):675-683.
 - [22] WANG N, YANG L, ZHANG H, et al. MicroRNA-9a-5p alleviates ischemia injury after focal cerebral ischemia of the rat by targeting ATG5-mediated autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1):78-87.
 - [23] 李云莹, 梁栋, 张伟华, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体源性 miR-128 调控 GSK3B 参与脑梗死进展[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(9):118-124.
 - [24] 张志强. 人脐带间充质干细胞源外泌体通过调控自噬治疗大鼠糖尿病心肌病的实验研究[D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
 - [25] 闫瑾, 王莉, 李蓉, 等. 人脐带间充质干细胞源外泌体对高糖环境下 RPE 细胞自噬和 VEGF 表达的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(5):764-769.
 - [26] KOCH E A T, NAKHOUL R, NAKHOUL F, et al. Autophagy in diabetic nephropathy: a review[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(9):1705-1712.

- [27] WANG B, JIA H, ZHANG B, et al. Pre-incubation with hucMSCs-exosomes prevents cisplatin-induced nephrotoxicity by activating autophagy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):75.
- [28] KHAMIS T, ALSEMEH A E, ALANAZI A, et al. Breast milk mesenchymal stem cells and/or derived exosomes mitigated adenine-induced nephropathy via modulating renal autophagy and fibrotic signaling pathways and their epigenetic regulations[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8):2149.
- [29] KUME S. Pathophysiological roles of nutrient-sensing mechanisms in diabetes and its complications[J]. *Diabetol Int*, 2019, 10(4):245-249.
- [30] GRASSO D, RENNA F J, VACCARO MI. Initial steps in mammalian autophagosome biogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6:146.
- [31] WANG X, TAO Y, HUANG Y, et al. Catalase ameliorates diabetes-induced cardiac injury through reduced p65/RelA-mediated transcription of BECN1[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3420-3434.
- [32] BORK T, LIANG W, YAMAHARA K, et al. Podocytes maintain high basal levels of autophagy independent of mTOR signaling[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11):1932-1948.
- [33] 管璐璐. 骨髓间充质干细胞外泌体递送 miR-143-3p 调控足细胞自噬在糖尿病肾脏疾病中的作用及机制研究[D]. 南昌:南昌大学, 2023.
- [34] 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.
- [35] EBRAHIM N, AHMED I A, HUSSIEN N I, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorated diabetic nephropathy by autophagy induction through the mTOR signaling pathway[J]. *Cells*, 2018, 7(12):226.
- [36] JUSZCZAK F, CARON N, MATHEW A V, et al. Critical role for AMPK in metabolic disease-induced chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):7994.
- [37] YANG D, LIVINGSTON M J, LIU Z, et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4):669-688.
- [38] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):349-364.
- [39] ALERS S, LÖFFLER A S, WESSELBORG S, et al. Role of AMPK-mTOR-ULK1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1):2-11.
- [40] GREEN A S, CHAPUIS N, LACOMBE C, et al. LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway in hematological malignancies: from metabolism to cancer cell biology[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(13):2115-2120.
- [41] GWINN D M, SHACKELFORD D B, EGAN D F, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2):214-226.
- [42] WANG X, GAO L, LI H, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824:170-178.
- [43] JIN C, CAO Y, LI Y. Bone mesenchymal stem cells origin exosomes are effective against sepsis-induced acute kidney injury in rat model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:7745-7758.
- [44] WANG X, GAO Y, TIAN N, et al. Astragaloside IV represses high glucose-induced mesangial cells activation by enhancing autophagy via SIRT1 deacetylation of NF- κ B p65 subunit[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:2971-2980.
- [45] CHEN L, DAI L, LIU Y, et al. Yiqi Huoxue recipe regulates autophagy through degradation of advanced glycation end products via mTOR/S6K1/LC3 pathway in diabetic nephropathy[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:9942678.
- [46] REN H, SHAO Y, WU C, et al. Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/Sirt1-FoxO1 pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 500:110628.
- [47] MORIGI M, PERICO L, BENIGNI A. Sirtuins in renal health and disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7):1799-1809.
- [48] CHEN L, WANG Y, LI S, et al. Exosomes derived from GDNF-modified human adipose mesenchymal stem cells ameliorate peritubular

capillary loss in tubulointerstitial fibrosis by activating the SIRT1/eNOS signaling pathway [J]. *Theranostics*,2020,10(20):9425-9442.

[49] 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.

[50] CAI X,ZOU F,XUAN R,et al. Exosomes from mesenchymal stem cells expressing microribonucleic acid-125b inhibit the progression of diabetic nephropathy via the tumour necrosis factor receptor-associated factor 6/Akt axis[J]. *Endocr J*,2021,68(7):817-828.

[51] LI H,RONG P,MA X,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.

[52] DUAN Y R,CHEN B P,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.

[53] DUAN Y,LUO Q,WANG Y,et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles containing microRNA-26a-5p target TLR4 and protect against diabetic nephropathy [J].*J Biol Chem*,2020,295(37):12868-12884.

[54] JIN J, WANG Y, ZHAO L, et al. Exosomal miRNA-215-5p derived from adipose-derived stem cells attenuates epithelial-mesenchymal transition of podocytes by inhibiting ZEB2[J]. *Biomed Res Int*,2020,2020:2685305.

[55] GALLO S, GILI M, LOMBARDO G, et al. Stem cell-derived, microRNA-carrying extracellular vesicles: a novel approach to interfering with mesangial cell collagen production in a hyperglycaemic setting[J]. *PLoS One*,2016,11(9):e0162417.

[56] HAO Y, MIAO J, LIU W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes carry microRNA-125a to protect against diabetic nephropathy by targeting histone deacetylase 1 and downregulating endothelin-1 [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*,2021,14:1405-1418.

[57] 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.

[58] JIANG Z Z, LIU Y M, NIU X, et al. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type I diabetes in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016,7:24.

[59] GRANGE C, TRITTA S, TAPPARO M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):4468.

[60] ZHONG L, LIAO G, WANG X, et al. Mesenchymal stem cells-microvesicle-miR-451a ameliorate early diabetic kidney injury by negative regulation of P15 and P19[J]. *Exp Biol Med*, 2018,243(15):1233-1242.

(收稿日期:2024-03-09 修回日期:2024-04-03)
(编辑:袁皓伟)