

KMSC-Exos 联合中医药改善急性肾损伤研究进展

赵梓安, 葛亮, 梁政亨, 段沐含, 梁瑞宁*

新疆医科大学, 新疆, 乌鲁木齐 830017

DOI:10.61369/MRP.2026090018

摘 要 : 急性肾损伤 (Acute Kidney Injury, AKI) 应归入临床危重症类, 其诱因很多、病理过程较复杂, 目前尚缺少针对病因的精确干预及特异药物疗法。以肾脏间充质干细胞为来源的外泌体 (KMSC-Exos) 是新出现的生物治疗形式, 所具有的低免疫原性及组织趋化性对再生有较大意义, 但体内靶向效率的提高仍是其临床应用的主要障碍。现将有关肾脏间充质干细胞 (KMSCs) 及所释外泌体治疗 AKI 的研究做一归纳性总结, 对 KMSC-Exos 修复 AKI 的机制作初步分析; 同时提出用该疗法配合中医药治疗 AKI 的可能性, 希望由此找到突破 AKI 转化难题的全新思路。

关 键 词 : 急性肾损伤; 肾脏间充质干细胞; 外泌体; IL-17 信号通路

Research Progress on Exosomes from Kidney-derived Mesenchymal Stem Cells Combined with Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Acute Kidney Injury

Zhao Zi'an, Ge Liang, Liang Zhengting, Duan Muhan, Liang Ruining*

Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017

Abstract : Acute kidney injury (AKI) should be classified as a critical clinical condition. It has numerous causes and a complex pathophysiological process, and there is currently a lack of precise etiology-targeted interventions and specific drug therapies. Exosomes derived from kidney mesenchymal stem cells (KMSC-Exos) represent an emerging form of biological therapy. Their low immunogenicity and tissue chemotaxis are of great significance for regeneration; however, improving in vivo targeting efficiency remains a major obstacle to their clinical application. This paper provides a comprehensive summary of research on the use of renal mesenchymal stem cells (KMSCs) and the exosomes they release for the treatment of AKI, and offers a preliminary analysis of the mechanisms by which KMSC-Exos repair AKI. It also explores the potential for combining this therapy with traditional Chinese medicine (TCM) to treat AKI, with the hope of identifying novel approaches to overcome the challenges in AKI translation research.

Keywords : acute kidney injury; exosomes; kidney-derived mesenchymal stem cells; IL-17 signaling pathway

急性肾损伤 (AKI) 作为一种发病率逐年升高、危害较大的临床综合征, 由于缺少特异药, 临床上常容易进展为慢性肾脏病^[1-2]。从病因上看, 无论是脓毒症所致的内毒素血症、肾缺血再灌注 (I/R) 引起的血流动力学紊乱, 还是顺铂等外源性毒素导致的损伤, 其在肾实质内引发的病理级联反应都较相似, 关键可归结为受调控的细胞死亡 (Regulated Cell Death, RCD)。这一过程往往同时伴随细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡和铜死亡, 并叠加炎症反应、DNA 损伤及代谢紊乱^[3]。

考察早期再生医学所涉内容时可以发现, 成年哺乳类及胚胎肾组织各部分 (包括集合管) 都含有可作成骨、成脂或上皮来源的肾源性间充质干细胞 (Kidney-derived Mesenchymal Stem Cells, KMSCs)^[4]。若将活体干细胞直接用于宿主治疗, 有多种困难要克服: 所遇的复杂微环境易造成异位分化或肿瘤生成, 亦可能招致免疫系统的攻击或排斥反应^[4]。于是围绕细胞分泌物 (即外泌体, Exosomes) 展开的生物疗法, 被当作一种更安全的替代方案加以考虑。一般而言间充质干细胞外泌体不含主要组织相容性复合体 (Major Histocompatibility Complex, MHC) 这类共刺激因子, 因而免疫原性弱^[6]。而且从组织驻留记忆的角度看, 与骨髓或脐带来源的同类细胞相较, KMSCs 所分泌的外泌体 (KMSC - Exos) 对肾脏损伤有更高的“归巢”效率和耐受能力^[2]。由此可使微小 RNA (microRNA, miRNA) 及蛋白类修复成分较准确地到达病灶, 设计出比干细胞移植更安全的路径^[5]。

基金支持: 本研究得到新疆自治区大学生创新创业项目 (项目编号: S202510760089) 及新疆自治区科技计划项目 (项目编号: 2025D01C65) 资助。

作者简介: 赵梓安 (2006.01.28-), 女, 汉族, 山东省青岛市人, 本科, 中医药专业, 邮箱: 13156482898@163.com

通讯作者: 梁瑞宁

所有作者声明无利益冲突。

一、肾脏间充质干细胞外泌体在 AKI 中的调控机制——使用“正邪相搏”理论

急性肾损伤（AKI）所经历的病理变化正好可以同中医“正邪相搏”做动态对照。从初发阶段来说，外感毒物（如 LPS）、药毒（如顺铂）或湿浊忽然侵入肾络时，正气即作抗争，此时是“邪盛正郁”；若治疗不当而邪毒长期不退，脾肾气血被不断损耗，便进入“正气亏虚”状态，对应 AKI 演变为 CKD 的情况^[7]。肾脏间充质干细胞外泌体（KMSC-Exos）对多种机制均有调节意义，既可“祛邪”于实证，又可“扶正”于虚证，因而属于中西医结合的思路。

（一）KMSC-Exos 调控细胞死亡表型治疗 AKI 的潜力

AKI 急性期一般以邪盛正郁为特点。湿浊或热毒类致病物直接侵入肾络，使气机失常、气血不畅，从显微角度说即出现大量肾小管上皮细胞程序性死亡的现象^[8]。这时正气虽未完全衰竭，却因邪毒所困而不能很好地控制细胞状态。KMSC 同属于 MSC 大家族，只是对肾脏有较近的亲缘关系，故其外泌体较易被病变肾组织利用、加以保护。MSC-Exos 在急性阶段可通过多条机制来“解毒通路”：就凋亡而言，它能降低促凋亡蛋白 Bax、p53 含量及线粒体相关 Caspase 反应强度（Bcl-2 升高），防止细胞提前崩溃^[9]；对焦亡来说，miR-223-3p 丰富的外泌体可使 NLRP3 小体不易聚合，Caspase-1 不强盛，GSDMD 不被切割，细胞膜无过多穿孔，炎症介质释放受抑，“热毒内炽”因而缓和^[10]；有关细胞稳态的调节也包括 HDAC4/mTOR 所介导的自噬—凋亡平衡，有利于代谢表型稳定，对邪毒内陷形成一定防御^[8]。

（二）KMSC-Exos 改善氧化应激与脂质过氧化驱动铁死亡治疗 AKI 的潜力

当邪毒久滞肾络、气血郁滞化火时，氧化应激和脂质过氧化会进一步失控。未被及时清除的 ROS 和铁过载，既是细胞损伤产物，也可看作具有较强生物活性的“内生毒毒”；它们作为危险信号（DAMPs），会继续放大全身炎症级联，进而加重正邪交争^[11]。已有研究表明，一氧化氮预处理的工程化细胞外囊泡（EVs）能够通过激活 Nrf2/Keap1 抗氧化通路，甚至把健康线粒体成分转移到受损细胞内，从而恢复生物能量稳态^[12]。这一现象提示，KMSC-Exos 同样可能凭借更强的组织亲和性，在受损肾脏局部完成定植、内化和线粒体 / 抗氧化物质递送，并通过激活 Nrf2/Keap1 通路抑制脂质过氧化和铁死亡，切断“氧化浊毒—炎症风暴”的恶性循环，阻止病情进一步恶化^[11]。

（三）KMSC-Exos 或可调控 IL-17 信号通路治疗 AKI

AKI 到了重症期以后，正邪交争大体上即发展为全身的“炎症风暴”。所称的 DAMPs 和 PAMPs 都能触发 Toll 样受体，IL-17 的信号通路因而被过分激活^[13]（见图 1）。此时邪气强而正气弱，炎症无从控制。IL-17 与配体连结之后马上用 Act1 做衔接（胞内），由 Act1 引导信号至三个基本的效应途径——三条分支。

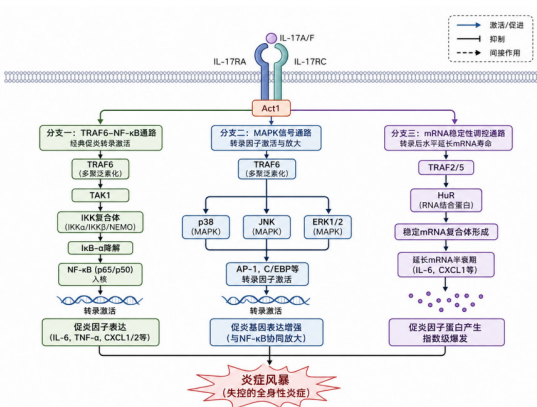


图 1 IL-17 信号通路

按经典 TRAF6-NF- κ B 模式分析时，Act1 是 TRAF6 多聚泛素化的诱导者，所引发的 TAK1/IKK 激活又导致 I κ B- α 降解及 NF- κ B (p65/p50) 入核，之后 IL-6、TNF- α 和 CXCL1/2 类因子开始转录而造成炎症^[13-15]。现有研究清楚地指出：MSC 外泌体可定向干预 NF- κ B 的关键步骤，避免其入核，对炎症作根本性抑制^[15]。就另一条 MAPK 分支来说，泛素化 TRAF6 会同时激活 p38、JNK 和 ERK1/2，又促进 AP-1 或 C/EBP 的表达，使促炎基因大量出现^[13]；已有文献证明 MSC（或其外泌体）以旁分泌形式调节 p38 等激酶的磷酸化，能减缓该路径发展而缓解肾损害^[14-15]。TRAF2/5 所引导的 mRNA 稳定性机制里，Act1 不依赖 TRAF6 而能和 TRAF2/5 共同作用、结合 HuR 等 RNA 蛋白，令 IL-6、CXCL1 类 mRNA 半衰期大为延长，最后促成炎症产物爆发^[13-14]。此时若用 MSC 外泌体处理，miRNA 可直接抑制 Act1 或 TRAF 复合体，令促炎 mRNA 快速消失，对炎症风暴形成阻断^[14]。因此，KMSC-Exos 既有助于巨噬细胞变为 M2 型抗炎态、抑制 Th17 分化^[15]，亦能借 miR-146a-5p 之类物质精确调控 TRAF6 3'UTR，使枢纽蛋白表达下降^[14]，具有很强的整体调节潜力。

二、中医药调控干细胞及其外泌体干预 AKI 的研究

（一）基于“正邪相搏”理论的中药复方宏观干预

所称的多成分、多路径、多靶点的中药复方对 AKI 来说有较大治疗优势（见图 2）。从动物模型的角度看^[16, 25]，用清热、解毒或化痰类药物配合治疗，能较好地修复肾组织微区状态，防止初期炎症的连锁发展。若采用解毒活血汤一类的配方，YAP/ACSL4 通路即被调节，铁沉积所伤的肾小管上皮因而得救，缺血再灌注的损害亦可缓解^[16]。临床上已知益气培元颗粒对 AKI 是有益的，所治病入血肌酐较早下降、并发症概率较低^[17]。所以当疾病处于急发阶段时，这类复方能按“祛邪护正”思路取得宏观疗效。若病程长期延续而最终进入 CKD 阶段，所用的中药复方应把“祛邪”改为“扶正”，以调节干细胞状态作为修复微环境的基本思路。已有研究证明补肾活血类药物的提取物按适当浓度使用时能明显促进骨髓间充质干细胞（Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells, BMSCs）生长，对肾脏自身修复是有

利的^[18]。另外像芪苈胶囊这类新组方又可通过 HIF-1 α /AMPK 轴减慢间质干细胞的老化速度,使所涉细胞较长时间维持多能性及旁分泌两种功能的活性^[19]。

(二) 中药单体(黄芪)及其单体成分的促增殖作用与靶向协同

从理论与应用的角度看,中药对干细胞研究来说是比较完整的、比较灵活的手段。目前已有资料证明某些单味中药或复方可使干细胞生长、分化加快,所用方法比别的办法更安全、更易推广^[20]。黄芪所含成分与联和间充质干细胞改善 AKI 是值得研究的方向。已有资料指出黄芪甲苷可以促进、维护间充质干细胞中有关生存的调控机制,使该类细胞在应激状态下的周期较快结束,较安全地变为功能型结构^[21]。它所赋予的保护是对外源性干细胞的一种助力,能使其抵抗缺血缺氧或药物毒素的损害,不被复杂炎症所过分消耗^[22]。由原初细胞来扩大功能性群体,对以后利用外泌体修复代谢、启动再生同样具有较充分的物质保障^[23]。

现在已有较多研究把中药所含的活性单体(如黄芪类)同干细胞外泌体作靶向配合使用,认为这种思路有助于改善 AKI 的临床转化效果。已知若用天然活性分子在体外先处理间充质干细胞,其产生的外泌体就较易被髓质性病灶所吸引、趋化到相应部位^[24]。另外,姜黄素类中药活性单体对 BMSC 外泌体的铁死亡调节有促进意义,因此对缺血再灌注肾病的阻断较为完整^[25]。黄芪甲苷一类的化合物亦能改进外泌体所运载的药物状态,直接使 IL-17 信号链的 Act1、TRAF6 不起作用,炎症风暴因而被压制^[11]。

(三) 针灸及其他中医外治法

近来针灸对辅助治疗 AKI 的意义已有一定进展。从实验角度看,电针所用方法可促使 PI3K/Akt/Nrf2 轴起作用、使 HO-1 得到表达,对脂多糖导致的急性肾病有缓解效果^[26]。临床上亦有报道证明针灸辅助疗法对 AKI 是有益的,能促进所涉指标及症状

的改善^[27]。但目前资料大体上没有 RCT 双盲试验结果,所涉病例少,缺少统一而完整的评价体系,不能把针灸当作主要治疗手段。若以针灸配合中药或西药治 AKI,各因素间是相辅还是主次不明。未来应开展多中心、大样本、双盲类研究,对有关机制做更清楚的界定。

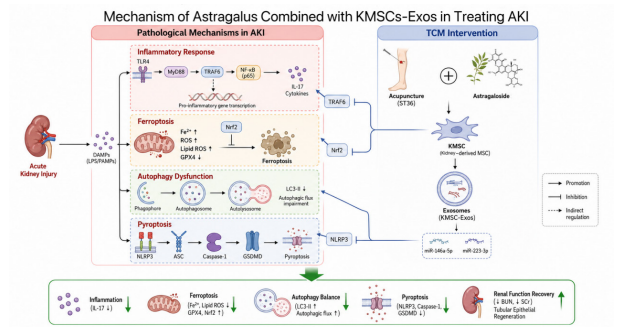


图2 中医药联合 KMSC-Exos 治疗 AKI 的潜在机制

三、总结与展望

按整体思路说, KMSC-Exos 是新兴的生物疗法, 现已列入 AKI 再生医学的研究重点^[28]。本文从中医对 AKI 发病的认识出发, 分析黄芪及其中的单体黄芪甲苷、中药复方对微损伤的调控可能性。不过目前所见的实验基本是体外或以小动物为对象, 有关外泌体长期体内安全性的资料尚不完整、药代数据亦缺^[29]。中药促进干细胞的最适浓度、联合用药的剂量范围这类成药性问题, 至今无定论性结论^[28]。未来宜运用单细胞测序、蛋白组方法及智能网络药理学来考察中药多成分、外泌体调控系统与铁死亡或其他形式凋亡的联系。就已知机制而言, “中药 + 干细胞外泌体” 思路很可能是 AKI 转化治疗中的一条可行新路。

参考文献

[1]Chen J, Xu X, Cai Y, et al. Acute kidney injury over the past decade: from definition evolution to pathogenesis insights and innovative therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci.* 2026 Mar 6;83(1):156.

[2]Liang RN, Yan DQ, Zhang XP, et al. Kidney Mesenchymal stem cells alleviate cisplatin-induced kidney injury and apoptosis in rats. *Tissue Cell.* 2023 Feb;80:101998.

[3]Gomez J, Schmeckpeper J, Mirotso M. Transcriptomic Analysis of Adult Renal Derived Mesenchymal Stem-Like Cells. *Methods Mol Biol.* 2016;1416:495-507.

[4]Trigo CM, Rodrigues JS, Camões SP, et al. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: Where do we stand? *J Adv Res.* 2025 Apr;70:103-124.

[5]Lotfy A, AboQuella NM, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. *Stem Cell Res Ther.* 2023 Apr 7;14(1):66.

[6]Wang JJ, Zheng Y, Li YL, et al. Emerging role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the repair of acute kidney injury. *World J Stem Cells.* 2025 Mar 26;17(3):103360.

[7]Wan Y, Yu Y, Yu C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes alleviate acute kidney injury by inhibiting pyroptosis in rats and NRK-52E cells. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2221138.

[8]Liu M, Chen X. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells-Exosomes-Delivered miR-375 Targets HDAC4 to Promote Autophagy and Suppress T Cell Apoptosis in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Appl Biochem Biotechnol.* 2024 Nov;196(11):7954-7973.

[9]Wang SY, Xu Y, Hong Q, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate cisplatin-induced acute kidney injury via let-7b-5p. *Cell Tissue Res.* 2023 May;392(2):517-533.

[10]Xie Z, Tang J, Chen Z, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduce inflammation and pyroptosis in acute kidney injury via miR-223-3p/HDAC2/SNRC. *Inflamm Res.* 2023 Mar;72(3):553-576.

- [11]Yang Q, Zhang YL, Chen SJ, et al.Targeting CH25H/25HC–ferroptosis axis: a novel mechanism of MSC–EVs mediated renoprotection in ischemic AKI. *J Nanobiotechnology*. 2026 Apr 9.
- [12]Peng F, Chen X, Wu L, et al. Nitric oxide–primed engineered extracellular vesicles restore bioenergetics in acute kidney injury via mitochondrial transfer. *Theranostics*. 2025 Apr 13;15(11):5499–5517.
- [13]McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen AS. The IL–17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):892–906.
- [14]Liu W, Hu C, Zhang B, et al. Exosomal microRNA–342–5p secreted from adipose–derived mesenchymal stem cells mitigates acute kidney injury in sepsis mice by inhibiting TLR9. *Biol Proced Online*. 2023 Apr 21;25(1):10.
- [15]Deng WJ, Tang R, Ma MQ, et al. AMSC–EVs attenuate acute kidney injury through TXNIP–IKK α /NF κ B signaling–mediated renal CX3CR1+ macrophage polarization. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Nov 14;16(1):639.
- [16]Cheng R, Tian RM, Huang LH, et al. [Effect and mechanism of Jiedu Huoxue Decoction in regulating YAP/ACSL4 pathway to inhibit ferroptosis in treatment of acute kidney injury]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2024 Jan;49(1):151–161. Chinese.
- [17]Wu JJ, Zhang TY, Qi YH, et al. Efficacy and safety of Yiqi Peiyuan granules for improving the short–term prognosis of patients with acute kidney injury: A multicenter, double–blind, placebo–controlled, randomized trial. *J Integr Med*. 2024 May;22(3):279–285.
- [18]卫荣, 温欣, 王莉, 等. 中药补肾活血方提取物促进 SD 大鼠骨髓间充质干细胞增殖作用的最佳浓度 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(5):691–696.
- [19]Wan X, Xu P, Zhou X, et al. Qi–Gu capsule alleviates osteoporosis by inhibiting mesenchymal stem cell senescence via the HIF–1 α /AMPK axis. *Phytomedicine*. 2025 Jul;142:156764.
- [20] 本期专题：中药促进骨髓间充质干细胞的增殖与分化 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(19):3411+3592+3601.
- [21]Wu J, Ge Y, Huang W, et al. Natural bioactive compounds modified with mesenchymal stem cells: new hope for regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025 May 9;13:1446537.
- [22]Wang F, Qian H, Kong L, et al. Accelerated Bone Regeneration by Astragaloside IV through Stimulating the Coupling of Osteogenesis and Angiogenesis. *Int J Biol Sci*. 2021 Apr 24;17(7):1821–1836.
- [23]Ceccotti E, Saccu G, Herrera Sanchez MB, et al. Naïve or Engineered Extracellular Vesicles from Different Cell Sources: Therapeutic Tools for Kidney Diseases. *Pharmaceutics*. 2023 Jun 12;15(6):1715.
- [24]Lee SA, Yoo TH. Therapeutic application of extracellular vesicles for various kidney diseases: a brief review. *BMB Rep*. 2022 Jan;55(1):3–10.
- [25]Chen B, Chen J, Shen Z, et al. Curcumin pretreatment enhances the capacity of BMSC exosomes to attenuate renal ischemia–reperfusion injury by ferroptosis suppression via miR–16–5p/Smad3/Mb axis. *Stem Cell Res Ther*. 2026 Feb 9;17(1):110.
- [26]Yu JB, Shi J, Zhang Y, et al. Electroacupuncture Ameliorates Acute Renal Injury in Lipopolysaccharide–Stimulated Rabbits via Induction of HO–1 through the PI3K/Akt/Nrf2 Pathways. *PLoS One*. 2015 Nov 2;10(11):e0141622. doi: 10.1371/journal.pone.0141622. PMID: 26524181; PMCID: PMC4629879.
- [27]Krueger JP, Robles M, Whedon J, et al. Management of Acute Kidney Injury with Ayurveda, Acupuncture, and Chinese Herbal Medicine: A Case Report. *Med Acupunct*. 2025 Aug 8;38(3):235–239. doi: 10.1177/19336586251366995. PMID: 42130693; PMCID: PMC13158463.
- [28]Navez M, Detry O, Joutet F. Mesenchymal/stromal cell therapy in kidney diseases: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2026 Jul 1;35(4):465–472.
- [29]Zhang Z, She L, Bai M. Efficacy of exosomes in acute kidney injury treatment and the associated mechanism (Review). *Mol Med Rep*. 2025 May;31(5):137.