Modern Practical Medicine, July 2024, Vol. 36, No. 7

·论 著·

骨髓间充质干细胞来源的外泌体对缺氧/复氧诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响

洪梦琪，俞棋严，李新科，赵宇

【摘要】目的　探讨骨髓间充质干细胞来源外泌体（BMSCs-Exo）对缺氧/复氧（H/R）诱导的肾小管上皮细胞（HK-2）损伤的保护作用及其分子机制。方法　外泌体试剂盒提取BMSCs-Exo，透射电镜观察其形态，Western blot 检测外泌体表面特异性标志蛋白，采用 PHK67 绿色荧光标记外泌体并观察 HK-2 细胞摄取现象。将 HK-2 细胞分为对照组（NC）、正常组+外泌体组（Exo）、H/R 诱导组（H/R）、H/R+外泌体组（H/R+Exo），采用 CCK-8 法检测细胞活力，流式细胞仪检测细胞凋亡，活性氧（ROS）荧光法测试盒检测 ROS 水平，氧化应激相关检测试剂盒测定丙二醛（MDA）、谷胱甘肽（GSH）含量。qRT-PCR、Western blot 及免疫荧光法检测细胞自噬标志蛋白 Beclin1 的表达水平。结果　成功获得 BMSCs-Exo 并观察到它可被 HK-2 细胞摄取。与 NC 组相比，H/R 组 HK-2 细胞活力、GSH 水平显著降低，而凋亡率、ROS、MDA 水平显著升高（均 $P < 0.05$）；与 H/R 组相比，H/R+Exo 组细胞活力、GSH 水平则显著增强，凋亡率、ROS、MDA 水平下降（均 $P < 0.05$）；与 NC 组相比，H/R 组 Beclin1 表达升高，在 H/R 组加入外泌体后，H/R+Exo 组 Beclin1 表达显著降低（均 $P < 0.05$）。结论　BMSCs-Exo 能通过上调 Beclin1 改善 H/R 诱导的 HK-2 的损伤。

【关键词】 外泌体；肾小管上皮细胞；缺氧/复氧；Beclin1
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.004
【中图分类号】 R692　　【文献标志码】 A　　【文章编号】 1671-0800(2024)07-0854-06

Protective effect of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes on HK-2 cells with hypoxia-reoxygenation injury through regulating Beclin1 expression

HONG Mengqi, YU Qiyan, LI Xinke, ZHAO Yu(Ningbo Ninth Hospital, Ningbo 315020, Zhejiang, China)

【Abstract】**Objective**　To investigate the protective effect and molecular mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs)-derived exosomes against hypoxia-reoxygenation (H/R) injury in human tubular epithelial cells (HK-2). **Methods**　BMSCs Exo were extracted using an extracellular vesicle kit, and their morphology was observed under transmission electron microscopy. Western blot was used to detect specific marker proteins on the surface of the extracellular vesicles. PHK67 green fluorescence was used to label the extracellular vesicles and observe the uptake phenomenon of HK-2 cells. HK-2 cells were divided into control group (NC), normal group+exosome group (Exo), H/R induction group (H/R), and H/R+exosome group (H/R+Exo). CCK-8 assay was used to detect cell viability; flow cytometry was used to detect cell apoptosis rate; immunofluorescence staining was used to detect reactive oxygen species (ROS) level; oxidative stress-related detection kits were used to determine MDA, GSH content;quantitative real time polymerase chain reaction(qRT-PCR), Western blot, immunofluorescence staining were used to detect the expression level of Beclin1 in the HK-2 cells. **Results**　BMSCs Exo was successfully obtained and could be taken up by HK-2 cells. Compared with NC group, cell viability and GSH level in H/R group significantly decreased, while cell apoptosis, ROS, MDA significantly improved (all $P < 0.05$). Compared with H/R group, cell viability, GSH level group were significantly improved and cell apoptosis, ROS, MDA were significantly decreased in H/R+Exo group (all $P < 0.05$). Compared with NC group, the expression level of Beclin1 in H/R group was significantly improved, after treatment with exosomes in H/R group, the expression level of Beclin1 significantly decreased in H/R + Exo group (all $P < 0.05$). **Conclusions**　BMSCs-Exo can alleviate H/R-induced injury of HK-2 cells by downregu-

基金项目： 宁波市卫生健康科技计划项目（2023Y40）；宁波市鄞州区农业和社会发展项目（2021AS0063）
作者单位： 315020 宁波，宁波市第九医院（洪梦琪、俞棋严、李新科）；宁波市鄞州区第二医院（赵宇）
通信作者： 李新科，Email：364289549@qq.com

lating the expression of Beclin1.

【Key words】 Exosomes; Human tubular epithelial cells; Hypoxia-reoxygenation; Beclin1

[Modern Practical Medicine,2024,36(7):854-859]

急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）是一种肾功能快速下降而出现的临床综合征，通常由于肾缺血/再灌注（ischemia/reperfusion injury，I/R）、肾毒素和败血症引起[1]。肾缺血再灌注损伤（ischemia reperfusion injury，IRI）是引起 AKI 主要原因之一，指在肾脏组织重新得到血液供应后，导致组织损伤加重的一种病理生理现象[2]。在分子水平上，肾小管上皮细胞的损伤是导致 AKI 的核心环节[3]。AKI 的诊断和治疗仍然是临床医生面临的难题。在重症监护病房的患者中，AKI 的死亡率可达 50%～ 70%[4]。AKI 给患者身心健康及社会带来沉重的负担，然后目前对于 AKI 发生和进展的分子机制仍然不明确。因此，探寻新的发病机制及治疗靶点，或许能给 AKI 患者带来一条崭新的治疗途径。

骨髓间充质干细胞（bone marrow-derived mesenchymal stem cells，BMSCs）具有自我更新、分泌和多重分化潜能等特性[5]。近年来越来越多的研究发现，BMSCs 可通过旁分泌大量细胞因子、外泌体（Exos），促进细胞增殖、减少凋亡及改善组织损伤[6]。初步研究表明骨髓间充质干细胞来源外泌体（BMSCs-Exo）在治疗组织缺血及再灌注损伤过程中发挥重要的作用[7-8]。本研究通过 H/R 诱导人肾小管皮细胞（HK-2）损伤，观察 BMSCs-Exo 对 HK-2 细胞氧化应激及细胞凋亡的影响，并探讨 BMSCs-Exo 对 HK-2 细胞损伤的可能机制，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　细胞　人肾小管上皮细胞 HK-2 购自武汉普诺赛生命科技有限公司，小鼠 BMSCs 购自广州赛业生物科技有限公司。

1.2　主要试剂　DMEM/F12 培养基、MEM 培养基、特级胎牛血清购自武汉普诺赛生命科技有限公司；Beclin1 抗体购自中国 Immunoway；Bcl-2 抗体、Bax 抗体购自沈阳万类生物科技有限公司；山羊抗兔辣根过氧化物酶标记二抗、山羊抗小鼠辣根过氧化物酶标记二抗购自美国 Earthox 公司；丙二醛（MDA）检测试剂盒、谷胱甘肽（GSH）检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所；活性氧（ROS）荧光法测试盒购自 Elabscience。

1.3　方法

1.3.1　BMSCs-Exo 的鉴定及摄取　BMSCs 细胞生长至 80%～ 90%融合后，用 PBS 洗涤，然后在无血清 DMEM/F12 中培养 24 h，收集细胞培养上清到 50ml 离心管中，4℃，300 g，离心 10 min。收集上清液，于 4 ℃，3 000 g，离心 10 min，再次收集上清后 4℃，10000 g 离心 30 min。收集最后的上清液，使用 0.22 μm 滤膜过滤备用。使用外泌体提取试剂盒，按照细胞培养上清：外泌体提取试剂=4：1 的比例，向过滤后的细胞上清液中加入外泌体提取试剂，盖紧离心管，上下颠倒混匀 1 min，放置于 4℃冰箱中静置过夜 16 h。将静置过夜的离心管于 4℃，10 000g，离心 60 min，离心后可在离心管壁上观察到外泌体沉淀，取少量 PBS 重悬吹打离心沉淀物，吹打混匀后将重悬液转移至新的 1.5 ml 的离心管中。将 1.5 ml 离心管于 4℃，12 000g 离心 2 min，保留上清液。最后将上清液过滤，滤后即为外泌体悬液。

将外泌体悬液呈水滴状滴至电镜铜网状栅中，用磷钨酸溶液负染固定 1 min，滤纸吸干后室温自然晾干，在透射电子显微镜下观察并拍照。外泌体蛋白提取采用 Westevn Blot 法。

1.3.2　HK-2 细胞的培养及分组　利用细胞复苏、传代、冻存等技术培养 HK-2，将 HK-2 细胞株在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基。配置 PKH67 工作液，并与等体积外泌体混合，37 ℃避光孵育 5min，加入双倍体积 1% BSA 终止孵育，再次提取外泌体，方法同 1.3.1。将 PKH67 标记的外泌体与 HK-2 细胞共同孵育 24 h，用免疫染色固定液固定 HK-2 细胞，DAPI 染核 5min，荧光显微镜下拍照。

在 H/R 处理中，HK-2 细胞暴露于 1% O_2、5% CO_2 和 94% N_2 的缺氧条件下 24 h，然后再充氧（21% O_2、5% CO_2 和 74% N_2）12 h。将实验分为对照组（NC 组）、外泌体组（Exo 组）、缺氧复氧组（H/R 组）及缺氧复氧+外泌体组（H/R+Exo 组）；其中对照组 HK-2 细胞在正常环境下培养，外泌体组给予 40 μg/ml 的

BMSCs-Exo 处理 24 h，缺氧复氧组在 H/R 条件下培养，缺氧复氧+外泌体组在 H/R 条件下培养后给予 BMSCs-Exo 处理 24 h。

1.3.3 CCK-8 检测细胞活力 取对数期细胞接种于 96 孔板，培养过夜后进行细胞分组及处理；除去旧培养液，每孔加入 CCK-8 试剂 20μl；继续孵育 2h，用多功能酶标仪检测各孔细胞吸光度值，波长设置为 450 nm，按公式计算 HK-2 细胞相对活力：相对活力（%）=（实验组 A–空白组 A）/（对照组 A–空白组 A）×100%。

1.3.4 流式细胞仪检测细胞凋亡 将分组的 HK-2 细胞种于 6 孔板中，培养过夜后进行细胞分组及处理；然后收集细胞，PBS 清洗 3 次。然后分别参照 Annexin V-FITC/PI 试剂盒说明书，采用流式细胞仪检测细胞凋亡。细胞凋亡率（%）=早期凋亡细胞（%）+晚期凋亡细胞（%）。

1.3.5 MDA、GSH 含量测定 按照同样的步骤处理 HK-2 细胞后，消化至 EP 管中，按照试剂盒操作说明进行检测，MDA、GSH 含量检测使用酶标仪读取吸光度，按照说明书进行数据处理。

1.3.6 活性氧（ROS）的测定 将分组的 HK-2 细胞接种于底部铺有细胞爬片的 6 孔板中，培养过夜后进行细胞分组及处理。使用 ROS 荧光法测试盒，荧光探针 2’，7’-二氯二氢荧光素二乙酸酯（DCFH-DA）标记细胞中的 ROS，37℃，避光孵育细胞 30 min，用无血清细胞培养液洗涤 2 ～ 3 次，以充分去除未进入细胞内的 DCFH-DA，取出细胞爬片，放到载玻片上直接在荧光显微镜下进行观察拍照。

1.3.7 qRT-PCR 使用 Trizol 试剂从 HK-2 细胞提取总 RNA，并测定 RNA 浓度。后逆转录为 cDNA，分装放于－ 20℃冰箱保存。将各组检测标本进行 PCR 扩增。扩增条件：95℃ 5 min，95℃ 10 s，60℃ 30 s，72℃ 30 s，共 35 个循环。引物序列为：Beclin1，正向 5’-AATGGTGGCTTTCCTGGACT-3’，反向 5’-TGAGAG CTTTTGTCCACTGC-3’；β-actin，正向 5’-CTGAACCCTAAGGCCAACCG-3’，反向 5’-GA-CCAGAGGCATACAGGGACAA-3’。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 测定相对 mRNA 水平，使用基因β-actin 作为内参基因。

1.3.8 Western Blot 实验 使用 RIPA 裂解液裂解 HK-2 细胞，收集细胞总蛋白，并进行 BCA 定量分析。经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离后转移至 PDVF 膜上，用 5%脱脂牛奶封闭 1 h，TBST 洗膜 10 min，重复 3 次；将目的条带分别放入盛有自噬相关蛋白 Beclin1（1∶1 000）及 GAPDH 抗体（1∶10 000）的溶液中，4 ℃摇床过夜；再 TBST 洗膜 10 min，重复 3 次，室温孵育 IgG 二抗（1∶10 000）1 h，TBST 洗膜 10 min，重复 3 次，最后加入化学发光液后成像仪曝光拍照。采用 Image J 软件进行蛋白灰度值分析。

1.3.9 免疫荧光实验 将分组的 HK-2 细胞接种于底部铺有细胞爬片的 6 孔板中，培养过夜后进行细胞分组及处理，用 PBS 浸洗 3 次，用 4%的多聚甲醛固定爬片 20 min，PBS 浸洗玻片 3 次；0.5% Triton-x-100 室温通透 20 min，PBS 浸洗玻片 3 次，在爬片上加 5% BSA，37℃封闭 30 min；PBS 浸洗玻片 3 次，加入 Beclin1 一抗（1∶200），4 ℃避光孵育过夜；PBS 洗涤 3 次，加入荧光标记的山羊抗兔二抗（1∶100），37 ℃避光孵育 30 min，DAPI 复染 5 min，荧光显微镜进行观察拍照。

1.4 统计方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析，计量资料以均数±标准差表示，采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外泌体的鉴定和摄取 透射电镜观察 BMSCs-Exo 可见清晰的囊泡结构，呈圆形，直径约 100 nm，大小符合外泌体的检测标准，见图 1A；Western Blot 结果显示外泌体标志蛋白 CD63 及 HSP70 在 BMSCs-Exo 中高表达，见图 1B；HK-2 细胞可内吞 BMSCs-Exo，见图 1C。

2.2 外泌体抑制 H/R 诱导的 HK-2 细胞凋亡 CCK-8 结果显示，与 NC 组相比，Exo 组的活力增高，而 H/R 组的 HK-2 细胞活力显著降低；与 H/R 组相比，加入 40 μg/ml 的 BMSCs-Exo 后，细胞活力显著增强（$P < 0.05$）。流式检测结果显示，与 NC 组相比，Exo 组的 HK-2 细胞凋亡率降低，而 H/R 组的 HK-2 细胞凋亡率增高；与 H/R 组相比，H/R+Exo 组细胞凋亡率下降（均 $P < 0.05$），见图 2。

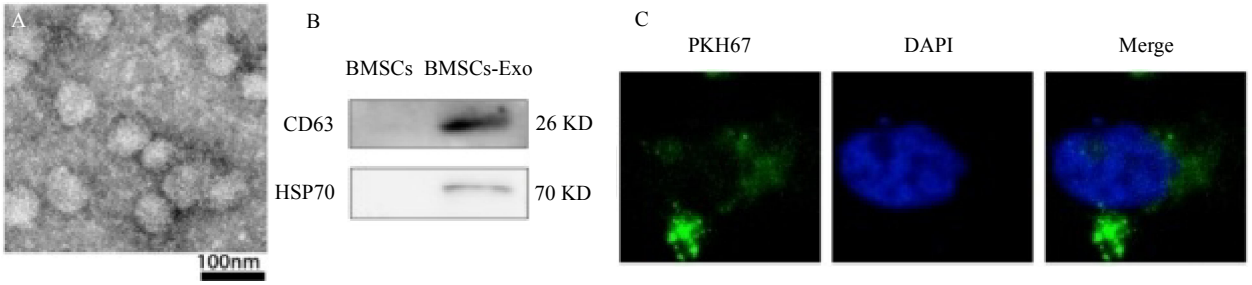
2.3 外泌体对 H/R 诱导的 HK-2 细胞氧化应激 免疫荧光检测显示，与 NC 组相比，H/R 组 ROS 表达水平显著升高（$P < 0.05$）；与 H/R 组相比，H/R+Exo 组

ROS 水平降低（$P < 0.05$），见图 3A ～ B。与 NC 组相比，H/R 组细胞的 MDA 水平显著升高，GSH 水平显著下降（均 $P < 0.05$）；与 H/R 组相比，H/R+Exo 组细胞的 MDA 水平则显著下降，GSH 水平升高（均 $P < 0.05$），见图 3C ～ D。

2.4　外泌体抑制 H/R 诱导的 HK-2 细胞 Beclin1 的表达　与 NC 组相比，Exo 组 Beclin1 的 mRNA 及蛋白表达降低（$P < 0.05$），而 H/R 组 Beclin1 的 mRNA 及蛋白表达显著增高（$P < 0.05$）；与 H/R 组比较，H/R+Exo 组 Beclin1 的表达显著下降（$P < 0.05$），见图 4。

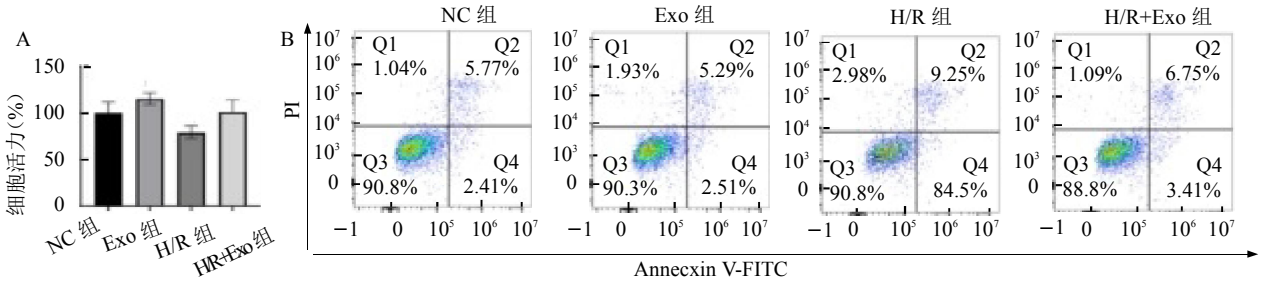
3　讨论

HK-2 是不可再生的一种细胞，因此 IRI 的预后情况并不乐观。肾脏的 IRI 会引起 AKI，从而导致慢性肾病的发病率上升。目前对其发病机制仍不清楚，并且全球范围还没有找到有效的药物来预防和



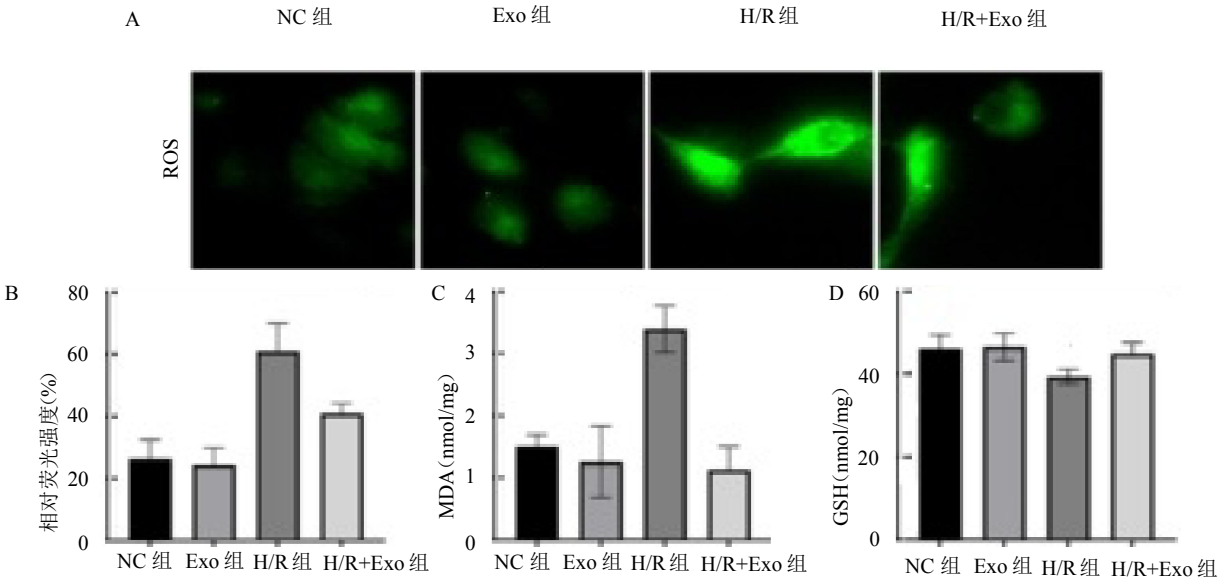
注：A 为透射电镜观察 BMSCs-Exo（比例尺：100 nm）；B 为 Western 印迹法检测外泌体常见标志物 CD63 和 HSP70 的表达；C 为免疫荧光显微镜检测 HK-2 细胞内吞外泌体（×400）。BMSCs 为骨髓间充质干细胞，BMSCs-Exo 为骨髓间充质干细胞来源外泌体

图 1　外泌体的鉴定和摄取



注：A 为 CCK-8 检测 HK-2 细胞的活力；B 为 Annexin Ⅴ-FITC/PI 流式细胞术检测 HK-2 细胞的凋亡比例

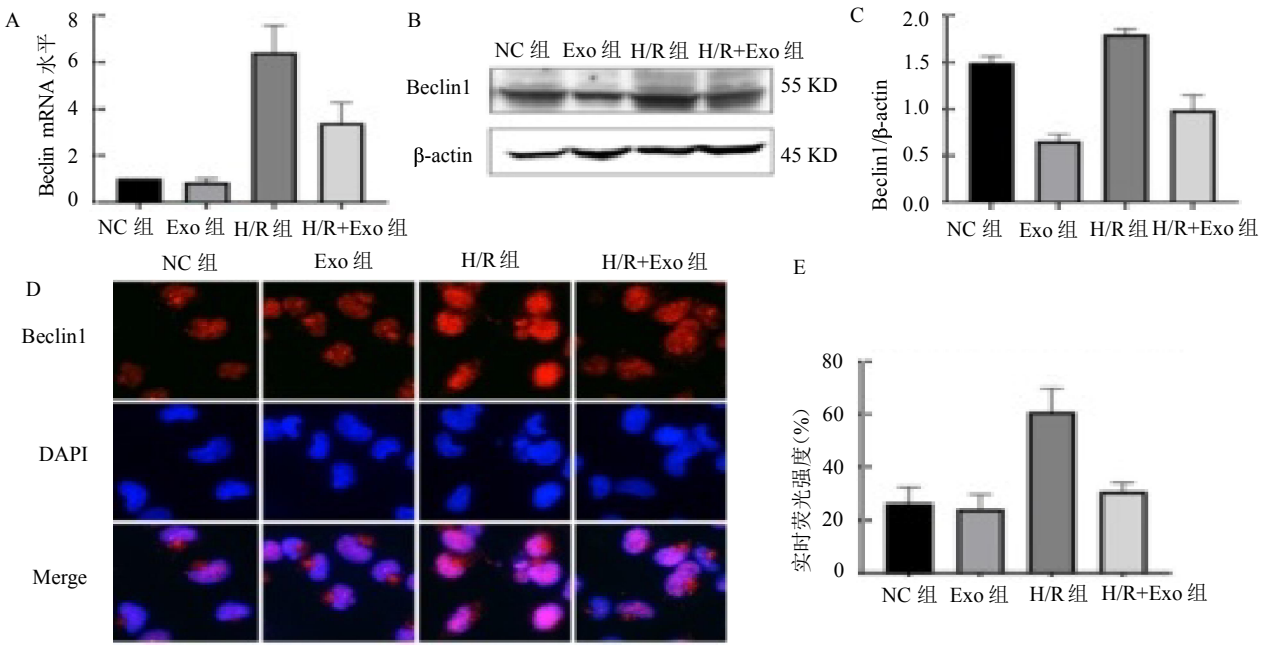
图 2　HK-2 细胞活力及凋亡的检测



注：A ～ B 为免疫荧光检测 HK-2 细胞的 ROS 的水平及其半定量分析；C ～ D 为 MDA、GSH 试剂检测 HK-2 细胞 MDA 及 GSH 的水平

图 3　HK-2 细胞氧化应激能力的检测

Modern Practical Medicine, July 2024, Vol. 36, No. 7



注：A 为 RT-qPCR 检测 HK-2 细胞 Beclin1 mRNA 的表达；B ～ C 为 Western Blot 印迹法检测 HK-2 细胞 Beclin1 蛋白的表达；D ～ E 为免疫荧光显微镜检测 HK-2 细胞 Beclin1 的表达（×400）

图 4　HK-2 细胞 Beclin1 的表达检测

治疗 AKI。近端肾小管是哺乳动物肾脏缺血期间的主要损伤部位，在肾脏皮质与髓质的交界区域，近端 HK-2 对缺氧和缺血表现出高度的敏感性，这些近端 HK-2 成为研究 AKI 的主要细胞[9]。因此，需要把研究重点放在对受损的 HK-2 的防治上。

Exo 是由细胞内的多囊泡体与细胞膜结合后释放到外部环境中形成的双层脂质膜囊泡。其富含蛋白质、RNA 和脂质等成分，能够促进细胞之间的通讯，并在多种生理和病理过程中发挥作用[10]。目前已发现多种细胞均能分泌 Exo，其中间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）被认为是分泌 Exo 能力最为出色的细胞，其分泌的 Exo 在多种疾病的形成和进展中都扮演着关键角色。

MSCs 来源的外泌体（mesenchymal stem cell-derived exosomes，MSCs-Exo）可以减轻炎症反应、促进组织修复，在各种疾病中已被证实具有治疗作用，近年来研究发现，其在如心肌损伤[11-12]、脑损伤[13-14]、肺纤维化[15]、肾脏损伤[2]等。研究发现 BMSCs-Exo 可减轻 H/R 诱导的 H9c2 细胞的抑制增殖和促进的细胞凋亡。同时还能改善 H/R 诱导的 Beclin-1、ATG13 和 Bcl-2 表达的下调[16]。另外一项研究发现母乳间充质干细胞外泌体通过调控自噬和纤维化信号通路来减轻腺嘌呤诱导的肾病[17]。但是对 BMSCs-Exo 在 AKI 中的表达情况及其作用的相关报道极少。因此对 BMSCs-Exo 通过修复细胞及组织损伤的确切作用及机制进行深入研究，能为临床难治疾病带来新的希望。

氧化应激是 I/R 相关 AKI 的主要致病机制之一。肾缺血后，氧气和营养物质供应不足导致 HK-2 细胞损伤[18]。受损的上皮细胞和随后募集的促炎巨噬细胞产生大量 ROS。这些高活性氧化分子通过清除一氧化氮、破坏细胞骨架的稳定性以及增加细胞质膜的 DNA 氧化和脂质过氧化，进一步促进肾小管细胞死亡[18]。ROS 还会使肾脏炎症持续存在，并触发促炎细胞因子和趋化因子的表达[19]。本研究结果显示，H/R 诱导的 HK-2 细胞活力明显降低，细胞凋亡率明显升高，提示 HK-2 细胞的凋亡。同时，细胞 ROS、MDA 水平升高，GSH 水平降低，提示 HK-2 细胞的氧化应激反应，以上均能促使疾病进展。而 BMSCs-Exo 能够改善 H/R 诱导的 HK-2 细胞的凋亡及氧化应激过程。目前越来越多的证据表明，氧化应激和自噬有着错综复杂的联系。轻度氧化应激诱导细胞修复机制，但是过量 ROS 的产生会压倒保护性自噬机制，导致氧化损伤并最终导致细胞死亡[20]。本研究以 Beclin1 作为目标基因，深入探索其在细胞自噬中的重要性[21-22]。结果表明，H/R 诱导的 HK-2 细

胞 Beclin1 表达降低，而 BMSCs-Exo 能上调其表达，提示 BMSCs-Exo 可能通过调控 HK-2 细胞的氧化应激促进细胞的自噬，从而改善 HK-2 细胞的损伤。综上所述，BMSCs-Exo 能够减轻 H/R 诱导的 HK-2 细胞的损伤，其作用机制可能与上调 HK-2 细胞内 Beclin1 的表达密切相关。本研究的发现不仅将有助于揭示 AKI 的发生、发展机理，也为以骨髓间充干细胞外泌体 AKI 治疗提供实验依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 洪梦琪：实验操作、论文撰写；俞棋严：数据整理、统计学分析；李新科：研究指导、论文修改；赵宇：经费支持

参 考 文 献

[1] 王文蕾,沈清.急性肾损伤的流行病学和早期诊断及治疗进展[J].中国医药,2024,19(1):137-141.

[2] 李露,杜燕,杜林娜,等.骨髓间充质干细胞来源外泌体对缺血/再灌注损伤大鼠的肾脏保护作用及其机制[J].山东医药,2022,62(33):41-46.

[3] SANCHO-MARTHNEZ S M, LYPEZ-NOVOA J M, LYPEZ-HERNQNDEZ F J. Pathophysiological role of different tubular epithelial cell death modes in acute kidney injury[J]. Clin Kidney J, 2015, 8(5): 548-559.

[4] BELLOMO R, KELLUM J A, RONCO C. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2012, 380(9843): 756-766.

[5] ZHANG M, WANG L, HUANG S H, et al. Exosomes with high level of miR-181c from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and apoptosis to alleviate spinal cord injury[J]. J Mol Histol, 2021, 52(2): 301-311.

[6] FU X, LIU G, HALIM A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair[J]. Cells, 2019, 8(8): E784.

[7] LIU J P, CHEN T F, LEI P R, et al. Exosomes released by bone marrow mesenchymal stem cells attenuate lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion via the TLR4/NF-κB pathway[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(9): 1238-1244.

[8] WAN Z H, ZHANG Y, LV J P, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells regulate pyroptosis via the miR-143-3p/myeloid differentiation factor 88 axis to ameliorate intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. Bioengineered, 2023, 14(1): 2253414.

[9] 江罗佳,陈薇,刘泉华,等.白藜芦醇上调 miR-204-3p 减轻 H/R 诱导的肾小管上皮细胞损伤的研究[J].重庆医学,2023,52(6):801-807,813.

[10] 闫霖,陆珏秀,罗颖,等.BM-MSCs 来源外泌体介导铁死亡减轻大鼠心肌细胞系 H9c2 缺氧/复氧损伤[J].基础医学与临床,2023,43(5):771-776.

[11] 陈鹏莉,宋紫微,张曼玉,等.干细胞来源外泌体 miRNA 介导心脏修复的研究进展[J].心血管病学进展,2023,44(7):636-639.

[12] 陈家蒙,刘滔滔,王雪,等.干细胞及其来源外泌体对心脏衰老干预作用的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2023,42(11):711-718.

[13] 梁宝云,杨怡冰,严雁,等.外泌体及其环状 RNA 在缺血性脑卒中中的研究进展[J].中国医药,2023,18(7):1089-1093.

[14] 刘喆,陈德义.干细胞来源的外泌体治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J].卒中与神经疾病,2023,30(2):224-229.

[15] 叶灏鑫,王晓旭,李明霏,等.外泌体与肺纤维化研究进展[J].中国生物工程杂志,2024,44(4):67-75.

[16] FU M H, XIE D L, SUN Y, et al. Exosomes derived from MSC pre-treated with oridonin alleviates myocardial IR injury by suppressing apoptosis via regulating autophagy activation[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(12): 5486-5496.

[17] 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.

[18] TSENG W C, LEE P Y, TSAI M T, et al. Hypoxic mesenchymal stem cells ameliorate acute kidney ischemia-reperfusion injury via enhancing renal tubular autophagy[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 367.

[19] BHARGAVA P, SCHNELLMANN R G. Mitochondrial energetics in the kidney[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(10): 629-646.

[20] SURESHBABU A, RYTER S W, CHOI M E. Oxidative stress and autophagy: Crucial modulators of kidney injury[J]. Redox Biol, 2015, 4: 208-214.

[21] SHI B H, MA M Q, ZHENG Y T, et al. mTOR and Beclin1: Two key autophagy-related molecules and their roles in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 12562-12568.

[22] XU H D, QIN Z H. Beclin 1, bcl-2 and autophagy[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 109-126.

收稿日期：2024-03-25

（本文编辑：吴迪汉）