

新型循环因子外泌体与非编码RNA在局灶节段性肾小球硬化中的研究进展

周鲁明¹, 曲海燕^{2*}

¹滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台

²滨州医学院烟台附属医院儿科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年3月30日; 录用日期: 2026年4月24日; 发布日期: 2026年5月7日

摘要

局灶节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是一种以足细胞损伤、肾小球硬化和显著蛋白尿为特征的难治性肾脏疾病, 易进展为终末期肾病, 而现有诊疗手段存在局限; 外泌体作为细胞通讯载体, 携带非编码RNA(ncRNA)在FSGS中起关键调控作用。miRNA、lncRNA和circRNA通过靶向信号通路, 参与足细胞凋亡、炎症和纤维化等病理过程, 并有望成为诊断标志物和治疗靶点。外泌体靶向药物递送系统为FSGS治疗开辟新途径。但存在异质性和标准化不足等问题。未来需进一步解析调控网络, 推动临床转化, 为FSGS精准诊疗提供新范式。

关键词

局灶节段性肾小球硬化症, 外泌体, 非编码RNA, 足细胞损伤, 肾纤维化, 生物标志物, 信号通路, 诊疗靶点

Research Progress of Novel Circulating Factors Exosomes and Non-Coding RNA in Focal Segmental Glomerulosclerosis

Luming Zhou¹, Haiyan Qu^{2*}

¹The Second Clinical Medical College, Binzhou Medical University, Yantai Shandong

²Department of Pediatrics, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: March 30, 2026; accepted: April 24, 2026; published: May 7, 2026

*通讯作者。

文章引用: 周鲁明, 曲海燕. 新型循环因子外泌体与非编码RNA在局灶节段性肾小球硬化中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 153-162. DOI: 10.12677/acm.2026.1651800

Abstract

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a refractory kidney disease characterized by podocyte damage, glomerulosclerosis, and significant proteinuria, which is prone to progress to end-stage renal disease (ESRD), while existing diagnostic and therapeutic approaches have limitations. Exosomes, as cellular communication carriers, play a critical regulatory role in FSGS by carrying non-coding RNAs (ncRNAs). miRNAs, lncRNAs, and circRNAs participate in pathological processes such as podocyte apoptosis, inflammation, and fibrosis by targeting signaling pathways, and are promising as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. Exosome-targeted drug delivery systems offer a novel approach for FSGS treatment. However, issues such as heterogeneity and insufficient standardization remain. Future efforts should focus on further elucidating regulatory networks, promoting clinical translation, and providing new paradigms for the precision diagnosis and treatment of FSGS.

Keywords

Focal Segmental Glomerulosclerosis, Exosomes, Non-Coding RNA, Podocyte Injury, Renal Fibrosis, Biomarkers, Signaling Pathways, Therapeutic Targets

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

局灶节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是一种由于基因突变及免疫紊乱介导的难治性肾小球疾病, 临床多表现为大量蛋白尿、低蛋白血症, 进展极快, 常合并有终末期肾病, 现有诊疗依赖肾活检及传统指标, 存在侵入性强、特异性不足等局限。外泌体作为细胞通讯载体, 可稳定包裹非编码 RNA (ncRNA), 依靠其差异性表达及分子信号通路参与 FSGS 病理过程, 但存在调控网络不明、亚型差异不清等问题。因此, 本文梳理近年来外泌体 ncRNA 在 FSGS 中的研究进展, 为未来开发诊疗提供思路。

2. 外泌体的基本特征及其在肾脏疾病中的作用

外泌体是直径 30~150 nm 的脂质双层膜纳米囊泡, 由多种细胞分泌, 广布于血液、尿液等体液及组织间隙, 作为信使, 靶向递送脂质、蛋白质及核酸(特别是 miRNA)并调控靶细胞功能。特定来源(如免疫细胞、巨噬细胞、受损足细胞)的外泌体可被肾小球细胞摄取, 其内容物 ncRNA 通过调控靶基因表达, 在足细胞损伤、炎症浸润及肾脏纤维化等 FSGS 核心病理进程中发挥着关键的调控作用。生理上外泌体维持肾脏滤过屏障稳态, 病理状态下可通过递送促炎或促纤维化分子加剧肾损伤, 在疾病进程中扮演着双重角色。

3. 外泌体携带的非编码 RNA 在 FSGS 中的功能

FSGS 是一种以足细胞损伤为特征的难治性肾小球疾病, 易进展为终末期肾病, 现有诊疗依赖肾活检及传统指标, 存在侵入性强、特异性不足等局限。外泌体作为细胞通讯载体, 可稳定包裹非编码 RNA (ncRNA), 依靠其差异性表达及分子信号通路参与 FSGS 病理过程, 但存在调控网络不明、亚型差异不清等问题。因此, 本文梳理近年外泌体 ncRNA 在 FSGS 中的研究进展, 为未来开发诊疗提供思路。

3.1. miRNA

miRNA 通过结合靶基因 mRNA 在转录后水平调控基因表达及免疫关联, 多环节调控 FSGS 病理过程: 如 CD8⁺ T 细胞外泌体 miR-186-5p 靶向作用于肾小管上皮细胞 TLR7/8 受体启动炎症级联反应[1], 加剧肾损伤; 在纤维化微环境中, 成纤维细胞或肾小管上皮细胞释放富含 miR-21 和 miR-214 的外泌体。这些 miRNA 通过抑制 PTEN、SMAD7 和 SUFU 等具有抗纤维化作用的基因, 解除对 TGF- β 1/Smad 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制。具体而言, miR-21 通过靶向抑制 SMAD7 和 PTEN, 解除对 SMAD3 和 AKT 信号通路的负调控, 增强 TGF- β 1 介导的肾纤维化进程[2] [3]; 而 miR-214 则抑制 SUFU 表达[4]。二者协同作用, 诱导上皮-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)及成纤维细胞分化, 促进细胞外基质沉积, 从而驱动肾间质纤维化进程。外泌体 miRNA 非孤立作用, 而是构成复杂调控网络, 作为“分子开关”远程调控足细胞功能、炎症水平及纤维化进程, 多方面促进 FSGS 进展, 确证其核心调控地位。

3.1.1. miR-30a 家族通过抑制 Notch1 和 p53 通路、维持细胞骨架稳定保护肾脏

Wu 等采用原位杂交技术对原发性 FSGS 患者肾活检标本进行检测, 结果显示 miR-30a 在肾小球足细胞中的表达水平显著低于正常对照, 且其表达量与足突融合程度呈负相关, 与蛋白尿程度呈正相关[5]。机制上, miR-30a 通过抑制 Notch1 及 p53 通路维持足细胞骨架稳定性。该研究同时构建了足细胞特异性敲除 miR-30a 的小鼠, 小鼠在 8 周龄时即出现足突融合、蛋白尿及局灶节段性肾小球硬化表型, 首次在 FSGS 特异性动物模型中证实 miR-30a 缺失足以诱导 FSGS 样病变。同时, 肾系膜细胞来源外泌体 miR-30a 家族靶向 TPp53 诱导的核蛋白 1 (Tumor Protein p53-Induced Nuclear Protein 1, TP53INP1)降低 p53 磷酸化, 抑制足细胞凋亡与自噬[6], 其过表达可维持细胞极性和骨架完整性, 缺失则激活钙调磷酸酶/NFAT 通路, 导致足细胞损伤。

3.1.2. miR-186-5p 通过激活肾小管 TLR7/8-NF- κ B 通路及抑制 TGF- β 1/Smad 通路发挥双重作用

Zhang 等[7]证实, FSGS 患者血浆 miR-186-5p 水平与尿蛋白程度呈正相关, 并随治疗缓解显著下降; miR-186-5p 在 FSGS 中特异性升高, 诊断效能良好, 提示其参与 FSGS 疾病进程。后续机制研究在 FSGS 患者肾组织中证实, miR-186-5p 通过激活肾小管上皮细胞 TLR7/8-NF- κ B 通路促进局部炎症浸润[1]。CD8⁺ T 细胞外泌体 miR-186-5p, 激活 TLR7/8 和 NF- κ B 通路, 促进促炎因子释放, 诱导炎症反应、细胞凋亡及微绒毛损伤, 导致肾功能指标升高, 靶向 miR-186-5p 或 TLR7/8 可缓解肾损伤。同时, miR-186-5p 可促进巨噬细胞(F4/80⁺CD11b⁺)和 CD8⁺ T 细胞浸润, 加剧肾间质炎症。间充质干细胞来源的外泌体通过传递 miR-186-5p, 靶向抑制 Smad5 表达, 阻断 TGF- β 1/Smad 信号通路[8], 从而减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)积累、抑制 EMT 和细胞凋亡, 最终缓解肾纤维化。间充质干细胞外泌体传递 miR-186-5p 抑制 Smad5 表达, 阻断 TGF- β 1/Smad 通路, 减少 ECM 积累、抑制 EMT 与细胞凋亡, 起保护作用。

3.1.3. miR-27a-3p 对促纤维化信号通路的抑制作用

卫星细胞来源的外泌体 miR-27a-3p 通过结合 Zbtb20 (锌指和 BTB 结构域包含蛋白 20)抑制其表达, 减少促纤维化信号激活和 ECM 沉积, 改善糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)小鼠肾间质纤维化。由于肾间质纤维化同样的参与 FSGS 进程, miR-27a-3p 可抑制纤维化, 延缓肾损伤, 减轻 FSGS 恶化。

3.1.4. miR-106a 通过靶向抑制 PTEN、BCL2L11、CXCL14 抑制足细胞凋亡

Xiao B 等[9]过队列研究证实, miR-106a 可靶向结合 PTEN、BCL2L11、CXCL14 等促凋亡基因, 分别通过 PI3K-Akt 通路、线粒体凋亡通路及炎症趋化作用促进足细胞凋亡和肾小球损伤, 过表达 miR-106a 可显著抑制足细胞凋亡, 而其血浆水平降低可能加剧 FSGS 进程中的足细胞损伤。

3.1.5. let-7i-5p 加速肾脏纤维化

在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)小鼠模型中, 损伤肾小管上皮细胞释放的 let-7i-5p 作为 Smad3 依赖性 miRNA 参与肾纤维化调控, 其表达随肾损伤和纤维化进程升高。Smad3 可直接结合 let-7i-5p 基因位点并诱导其表达, 而敲除 Smad3 则阻断 TGF- β 1 介导的表达上调。敲低 let-7i-5p 显著减轻肾小管损伤和纤维化, 抑制纤维化标志基因表达; 在 TGF- β 1 刺激的细胞中, 敲低 let-7i-5p 也下调这些基因, 证实其通过 TGF- β /Smad3 通路促进肾纤维化[10]。形成“损伤细胞→外泌体释放→靶细胞激活”的病理循环, 推动 FSGS 从局部向弥漫性肾损伤进展。

3.1.6. miR-29 家族在 FSGS 中的抗纤维化特性

外泌体 miR-29 家族主要包括 miR-29a、miR-29b、miR-29c, miR-29 通过靶向 TGF- β 1/Smad、PI3K/Akt/mTOR 通路及 EMT, 抑制 ECM 沉积和肾纤维化, 其表达降低与肾损伤相关[11]。Solé 等[12]通过对照实验, 提出尿外泌体 MiR-29c 水平与肾小球硬化呈强负相关。它们被认为是强大的抗纤维化保护因子, 其表达下调或递送障碍促进了疾病进展。多中心研究[13]发现, FSGS 患者尿外泌体 miR-29c 水平显著降低, 并与血清肌酐负相关、与 eGFR 正相关; 且 miR-29c 下调为 FSGS 特异性改变, 而非肾病综合征共性表现, 可作为无创评估肾纤维化的潜在标志物。

3.1.7. miR-23b-3p: 调控足细胞自噬、抗纤维化的肾脏保护分子

miR-23b-3p 可通过吸附 KCNQ1OT1、NEAT1 等分子调控表达, 靶向 BNIP3L、Sema3A、ATG12(自噬相关基因 12)抑制足细胞凋亡[14], 经 miR-23b-3p/EGR1 通路抗肾纤维化, 还能调控 NLRP3 炎症小体及细胞衰老相关通路, 多维度缓解肾脏损伤。其中 miR-23b-3p/EGR1 通路调控肾纤维化已被证实[15], 其对炎症通路的调控可通过 ASK1/p38MAPK 信号通路实现, 而衰老调控作用源于靶向 TNFaIP3 通路的机制研究。

3.1.8. miR-193a 调控 WTI 诱发足细胞损伤

肾小球上皮细胞分泌的 miR-193a 直接抑制转录因子 WT1 的表达, 导致足细胞关键蛋白(如 nephrin、podocin)下调, 引起足细胞去分化、足突融合及蛋白尿; 小鼠模型中, 抑制 miR-193a 可减少白蛋白尿并保护足细胞结构[16]; 同样地, 张思盼等[17]在 FSGS 患者种提取血浆细胞外囊泡(EVs)高表达的 miR-193a, 可通过尾静脉注射诱导小鼠足细胞损伤、蛋白尿及肾小球硬化; 机制为 EVs 递送 miR-193a 靶向抑制 WT1, 破坏足细胞骨架, 从人体与动物层面验证其致病作用。多中心研究显示, 尿外泌体 ncRNA (以 miR-193a、miR-30a、miR-186 为主)联合诊断 FSGS 的亚组分析显示, miR-193a 单指标诊断效能最高[18]。其相关研究成果有待深入开发, 进而形成新型足细胞、肾脏防护的有效策略。

3.2. lncRNA

3.2.1. LOC105374325: 介导足细胞凋亡加速疾病进展

该 lncRNA 是目前 FSGS 中研究较明确的促损伤分子。其在 FSGS 患者肾组织及细胞模型的表达显著升高。其通过 ceRNA 机制竞争性吸附 miR-34c 与 miR-196a/b, 解除后者对促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 的抑制, 激活足细胞凋亡通路, 进而破坏肾小球滤过屏障。

3.2.2. LOC105375913: 诱导肾小管间质纤维化推动病情恶化

肾小管上皮细胞来源的 LOC105375913 作用机理为: 补体 C3a 激活 p38 MAPK 通路, 磷酸化 XBP-1s, 上调 LOC105375913 表达, 后者通过 ceRNA 机制结合 miR-27b, 解除对 Snail 的抑制, 促进纤维连接蛋白及 I 型胶原(Col I)表达, 诱导肾小管间质纤维化。

3.2.3. TUG1: 多通路抗纤保肾稳态

牛磺酸上调基因 1 (Taurine up-regulated gene1, TUG1)是维持足细胞稳态及线粒体生物合成的关键 lncRNA, 通过调控 TUG1/PGC1 α -ARG2-尿素循环代谢轴保障足细胞结构完整、功能稳定[19]。在 DN 患者中, 可吸附 miR-145-5p 通过调控双特异性磷酸酶 6 表达减轻肾小管纤维化。也可吸附 miR-29b-3p, 结合盐皮质激素受体, 协同抑制血管紧张素II诱导的肾纤维化。此外, TUG1 可通过 miR-153-3p/Bcl-2 轴缓解肾脏系膜细胞损伤, 还能通过 miR-144-3p/Nrf2 轴调控肾脏上皮细胞凋亡与自噬, 并通过 miR-29c-3p/SIRT1 轴调节内质网应激介导的细胞损伤, 最终通过调控纤维化与细胞损伤双重病理环节。

3.2.4. H19: 潜在的炎症相关调控分子

H19 在特发性 NS 患者外周血单核细胞中表达升高, 在慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)高磷环境中, H19 可作为 ceRNA 吸附 miR-138, 解除 TLR3mRNA 翻译抑制; 激活 NF- κ B 通路, 促进 VSMCs 向成骨样细胞分化, 最终致血管钙化。体内实验显示敲低 H19 可减少 CKD 大鼠主动脉钙含量, 改善血管结构; 体外实验证实 H19 通过 miR-138/TLR3 轴增强 VSMCs 钙化(ALP 活性和钙结节形成) [20], H19 是 CKD 血管钙化的关键调控因子, 而其在 FSGS 患者中的高表达特征, 推测 H19 致 FSGS 发病重要机理。

3.2.5. lncRNA HOXA-AS3 解除纤维化基因的抑制

在 DN 小鼠模型和高糖处理的 HK-2 细胞中, LncRNA HOXA-AS3 表达上调, 通过 ceRNA 机制吸附 miR-29c, 解除对 ColI、FN 等纤维化基因的抑制, 激活 TGF- β /Smad 通路, 促进肾小管间质纤维化, 加重肾功能损伤[21]。由于此通路同样作用于 FSGS, 推测 lncRNA HOXA-AS3 可能成为致病靶点。

3.2.6. lncRNA MALAT1 通过“纤维化相关通路”与“细胞焦亡”加速疾病进展

LncRNA MALAT1 在多种肾脏疾病中均呈高表达, 且表达水平与肾脏病变严重程度正相关[22], 可通过吸附 miR-145、miR-124-3p 等微 RNA, 调控 FAK、ITGB1 等靶基因表达, 激活 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin 等纤维化通路; 同时可结合 PRC2 复合物 SUZ12 亚基调控内皮细胞转录程序, 诱导内皮-间质转化, 破坏肾脏微血管完整性, 还能通过激活 TLR4/NF- κ B、NLRP3 等通路加剧肾脏组织的炎症反应, 此外也可介导肾小管上皮细胞上皮-间质转化, 促进细胞外基质沉积, 最终推动足细胞损伤及肾脏纤维化进程。

3.3. circRNA

3.3.1. circHIPK3 通过调控下游靶基因促进肾损伤

源于 HIPK3 基因第 2 号外显子的 circHIPK3 在脓毒性急性肾损伤病程可通过“海绵效应”结合 miR-124-3p 等分子调控炎症、损伤足细胞与促进纤维化[23], 还能通过形成 circHIPK3/FUS 复合物, 调控足细胞损伤, 参与 DN 的发病进程[24], 其调控足细胞损伤的机制与 FSGS 核心病理环节契合, 推测可能参与疾病进展, 未来需结合临床样本与动物模型, 明确具体调控靶点及分子机制。

3.3.2. circZNF609-COL1 可能通过激活 AKT3/mTOR 信号通路损伤自噬流

目前无关于 circZNF609-COL1 致 FSGS 发病的论证, 在急性缺血性肾损伤(acute ischemic kidney injury, AKI)状态下, circ-ZNF609 编码的 ZNF609-250aa 蛋白能激活 AKT3/mTOR 信号通路, 由此引发自噬流阻滞及细胞凋亡的病理过程; 大鼠模型中, 过表达 ZNF609-250aa 导致肾小管损伤加重、肾功能损害[25]。因与 miR-29 有共同致病信号通路, 猜想 circZNF609-COL1 是 FSGS 疾病的推动者。

4. 多种 ncRNA 调控 TGF- β /Smad 通路与促纤维化网络

在 FSGS 致病机理中, TGF- β /Smad 信号通路是肾纤维化的核心枢纽[26] [27], 在炎症、损伤等刺激下, 在 FSGS 肾组织中表达的 TGF- β 产生增加, 如图 1, 其与受体结合后诱导 Smad2/3 磷酸化, 活化的

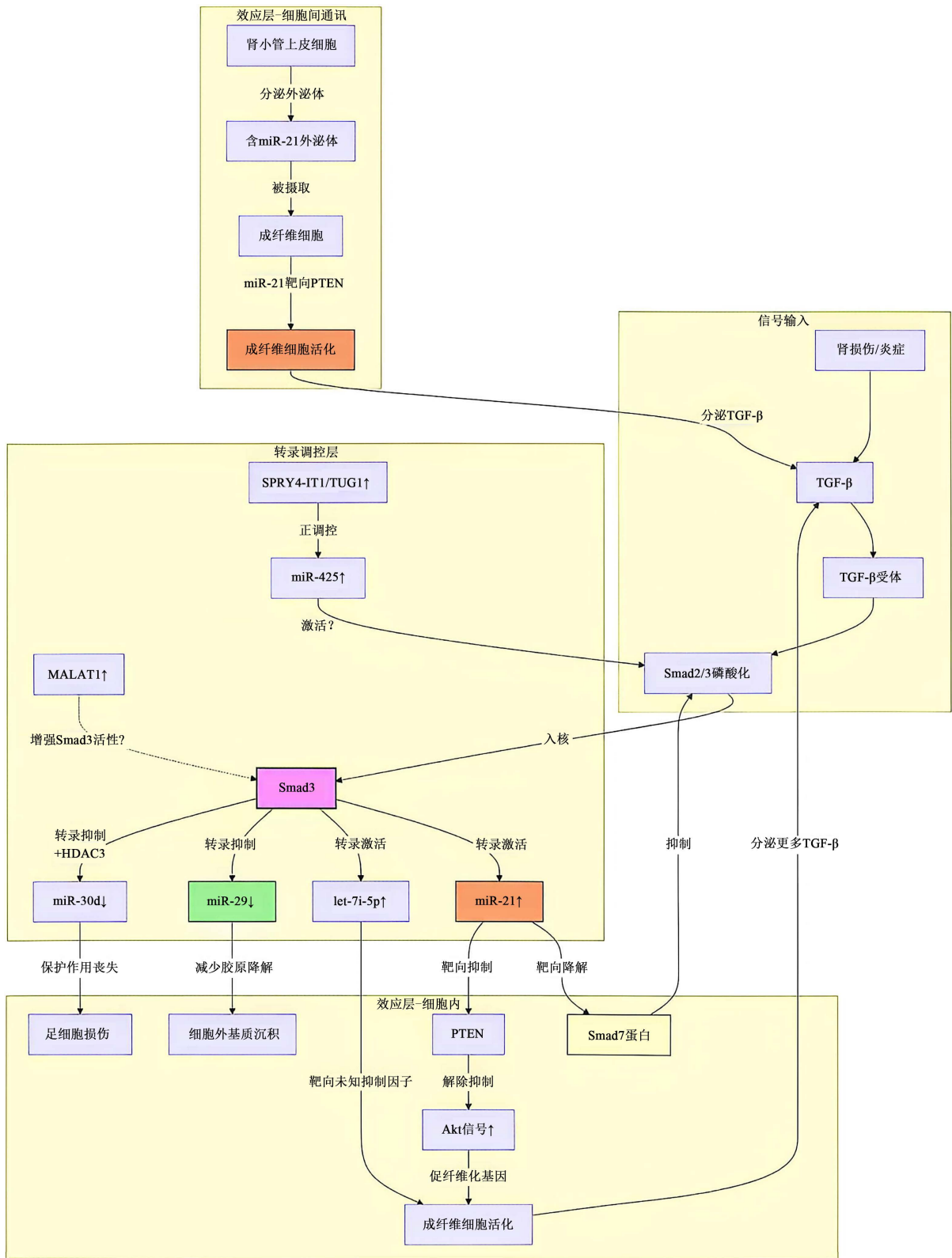


Figure 1. Mechanistic diagram of multiple non-coding RNA regulating the TGF- β /Smad signaling pathway to promote renal fibrosis

图 1. 多种 ncRNA 调控 TGF- β /Smad 通路致肾纤维化机制图

Smad2/3 转位至细胞核, 直接调控多个下游 ncRNA 的转录[26]-[28]。其中, Smad3 可转录激活促纤维化的 miR-21 和 let-7i-5p [3] [11], 同时转录抑制抗纤维化的 miR-29 [29]; 此外, TGF- β 还可协同组蛋白去乙酰化酶 HDAC3, 通过 Smad2/3 通路下调 miR-30d 的表达, 从而诱导足细胞损伤[30]。具体而言, miR-21 的上游受 Smad3 及 TGF-信号的诱导, 一旦高表达, miR-21 可通过直接靶向并降解负反馈蛋白 Smad7 以及抑制 PTEN, 解除对 Smad2/3 磷酸化的负调控并激活 Akt 信号通路, 从而放大促纤维化效应[3]; 与此同时, 被 Smad3 依赖性上调的 let-7i-5p 亦协同促进肾纤维化, 但其具体下游靶点尚待阐明[11]。在抗纤维化臂中, Smad3 对 miR-29 的转录抑制导致胶原蛋白及多种细胞外基质成分的降解减少, 促使基质异常沉积, 这是 FSGS 肾小球硬化和间质纤维化的关键病理改变[12] [29]。而 miR-30d 的下调则使足细胞丧失保护性作用, 促进足细胞凋亡和足突融合, 加重蛋白尿及肾小球硬化[29]。lncRNA 在上述调控网络中充当上游调制器: MALAT1 在肾脏疾病中表达升高, 可能通过增强 Smad3 活性或作为竞争性内源 RNA (ceRNA)参与 TGF-信号的激活[22]; SPRY4-IT1 和 TUG1 则通过正调控 miR-425 的表达, 进而激活 TGF- β /Smad 信号通路, 协同促进肾纤维化、炎症反应[31]。值得关注的是, miR-21 不仅局限于细胞内作用, 还可经外泌体介导细胞间通讯: 肾小管上皮细胞分泌富含 miR-21 的外泌体, 这些外泌体被成纤维细胞摄取后, 其中的 miR-21 通过靶向 PTEN 激活成纤维细胞, 促使其转化为肌成纤维细胞并分泌更多 TGF-, 从而构成跨细胞的正反馈环路, 进一步放大纤维化信号[2]。在 FSGS 中, ncRNA 通过“Smad3 依赖的转录调控、miR-21 驱动的细胞内正反馈与外泌体介导的细胞间协同、miR-29/miR-30d 抗纤维化臂的失活、以及 lncRNA 的辅助增强”四个层面, 共同推动了肾小球硬化与肾间质纤维化的不可逆进展。

5. 外泌体 ncRNA 作为生物标志物的潜力

外泌体 ncRNA 因来源广、稳定性强、特异性高及易获取的特性, 有望成为 FSGS 的潜力标志物。尿外泌体 miR-193a 水平在 FSGS 患者中显著升高, 是区分 FSGS 与微小病变肾病的潜在非侵入性生物标志物[32] [33], 且能预测疾病进展, 尿外泌体 miR-193a 水平越高, 患儿尿蛋白程度越重, 肾功能损伤更明显, 临床预后相对更差[34]。尿源性外泌体 miR-186-5p 能减轻肾脏损伤和纤维化, 减缓 FSGS 进展。Wang L 等明确提出血浆 miR-186 与 FSGS 蛋白尿程度的相关性及其无创鉴别诊断价值[7]。miR-29 家族与 TGF- β 通路相关, 其外泌体表达与肾胶原沉积一致, 为无创评估肾脏纤维化提供量化工具[35]。此外, 尿液 miRNA 谱与 FSGS 蛋白尿程度密切相关: 研究显示 miR-155、miR-663 表达水平与蛋白尿呈正相关, 而 miR-1915 呈负相关, 可从分子层面反映足细胞损伤与滤过屏障破坏程度, 进一步丰富了 FSGS 无创评估的分子标志物体系[36]。

6. 未来挑战方向

目前, 外泌体 ncRNA 在肾病中的研究多处于临床前阶段, 且集中于狼疮性肾炎(LN)和 UUO 模型, 在 FSGS 中研究少之又少。主要制约因素包括: FSGS 疾病异质性高, 亚型多样, ncRNA 表达变异大, 小样本难获阳性结果; 缺乏足细胞专用工具, 足细胞比例小, 测序信号被稀释; 动物模型昂贵、缓慢且不稳定; 临床样本少、收集难, 技术重复性差; 资助性价比低, 药企投入少。此外, 基于现有数据, 无法验证外泌体 ncRNA 标志物在大型 FSGS 队列中的效能。还面临方法未标准化、物种保守性低[37]等挑战, 外泌体作为药物载体有免疫风险, 临床转化需解决剂量和评估疗效等问题。

未来需多维度突破瓶颈: 建立外泌体分离纯化标准, 利用微流控、纳米捕获等技术提高效率纯度; 开发高灵敏 ncRNA 检测平台如数字 PCR 减少假阳性; 采用 iPSC 分化的类器官模拟 FSGS 病理, 优化动物模型降低死亡率; 推动国际协作, 建立样本库和数据库, 验证标志物; 通过基因工程, 降低免疫反应, 实现精准剂量; 筛选保守 ncRNA 分子, 解析调控网络挖掘靶点; 加强政策扶持和跨领域合作, 吸引药企研发 ncRNA 药物, 推动临床应用。

7. 结论

基于 DN、CKD、LN、UUO 等其他肾病模型, 本文梳理了各类外泌体 ncRNA 在 FSGS 中的作用原理, 合理推测外泌体非编码 RNA 有望成为 FSGS 一种创新的生物诊治疗法。未来, 整合多组学数据(外泌体 ncRNA 组、蛋白质组、代谢组)并构建复杂的分子网络模型, 将为我们提供关于 FSGS 发病机制更系统、更全景式的认识, 最终推动个体化精准医疗的实现。

参考文献

- [1] Xu, X., Qu, S., Zhang, C., Zhang, M., Qin, W., Ren, G., *et al.* (2023) CD8 T Cell-Derived Exosomal miR-186-5p Elicits Renal Inflammation via Activating Tubular TLR7/8 Signal Axis. *Advanced Science*, **10**, e2301492. <https://doi.org/10.1002/advs.202301492>
- [2] Zhao, S., Li, W., Yu, W., Rao, T., Li, H., Ruan, Y., *et al.* (2021) Exosomal miR-21 from Tubular Cells Contributes to Renal Fibrosis by Activating Fibroblasts via Targeting PTEN in Obstructed Kidneys. *Theranostics*, **11**, 8660-8673. <https://doi.org/10.7150/thno.62820>
- [3] McClelland, A.D., Herman-Edelstein, M., Komers, R., Jha, J.C., Winbanks, C.E., Hagiwara, S., *et al.* (2015) miR-21 Promotes Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy by Targeting PTEN and Smad7. *Clinical Science*, **129**, 1237-1249. <https://doi.org/10.1042/cs20150427>
- [4] Ma, L., Yang, X., Wei, R., Ye, T., Zhou, J., Wen, M., *et al.* (2018) MicroRNA-214 Promotes Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis by Suppressing Sufu Expression. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 718. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0752-1>
- [5] Wu, J., Zheng, C., Fan, Y., Zeng, C., Chen, Z., Qin, W., *et al.* (2014) Downregulation of MicroRNA-30 Facilitates Podocyte Injury and Is Prevented by Glucocorticoids. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 92-104. <https://doi.org/10.1681/asn.2012111101>
- [6] Xu, C.G., Yang, M.F., Fan, J.X., *et al.* (2016) miR-30a and miR-205 Are Downregulated in Hypoxia and Modulate Radiosensitivity of Prostate Cancer Cells by Inhibiting Autophagy via TP53INP1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **20**, 1501-1508.
- [7] Zhang, C., Zhang, W., Chen, H., Liu, C., Wu, J., Shi, S., *et al.* (2015) Plasma MicroRNA-186 and Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases*, **65**, 223-232. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.07.013>
- [8] Yang, Y., Wang, J., Zhang, Y., Hu, X., Li, L. and Chen, P. (2022) Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Renal Fibrosis via Delivery of miR-186-5p. *Human Cell*, **35**, 83-97. <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00617-w>
- [9] Xiao, B., Wang, L., Li, W., Gong, L., Yu, T., Zuo, Q., *et al.* (2018) Plasma MicroRNA Panel Is a Novel Biomarker for Focal Segmental Glomerulosclerosis and Associated with Podocyte Apoptosis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 533. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0569-y>
- [10] Peng, Z., Guo, H.Y., Li, Y.Q., *et al.* (2022) The Smad3-Dependent MicroRNA Let-7i-5p Promoted Renal Fibrosis in Mice with Unilateral Ureteral Obstruction. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 937878. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.937878>
- [11] Wang, M., Huo, Z., He, X., Liu, F., Liang, J., Wu, L., *et al.* (2023) The Role of miR-29 in the Mechanism of Fibrosis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **23**, 1846-1858. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230328125031>
- [12] Solé, C., Cortés-Hernández, J., Felip, M.L., Vidal, M. and Ordi-Ros, J. (2015) miR-29c in Urinary Exosomes as Predictor of Early Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 1488-1496. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv128>
- [13] Lv, L.L., Wu, W.J., Feng, Y., *et al.* (2018) Urinary Exosomal MicroRNA-29c: A Novel Noninvasive Biomarker for Assessing Renal Fibrosis in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *American Journal of Nephrology*, **47**, 419-428.
- [14] Fei, B., Zhou, H., He, Z. and Wang, S. (2022) KCNQ1OT1 Inhibition Alleviates High Glucose-Induced Podocyte Injury by Adsorbing miR-23b-3p and Regulating Sema3A. *Clinical and Experimental Nephrology*, **26**, 385-397. <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02173-x>
- [15] Yu, D., Yang, X., Zhu, Y., Xu, F., Zhang, H. and Qiu, Z. (2021) Knockdown of Plasmacytoma Variant Translocation 1 (PVT1) Inhibits High Glucose-Induced Proliferation and Renal Fibrosis in HRMCs by Regulating miR-23b-3p/Early Growth Response Factor 1 (EGR1). *Endocrine Journal*, **68**, 519-529. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej20-0642>
- [16] Fogo, A.B. (2015) Causes and Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, **11**,

- 76-87. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.216>
- [17] 张思盼, 张昌明, 吴俊男, 等. T 细胞来源的细胞外囊泡通过 miR-193a 诱导足细胞损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(2): 124-129.
- [18] Gao, Y., Li, H., Zhang, X., *et al.* (2024) Diagnostic Value of Urinary Exosomal Non-Coding RNAs in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1365892.
- [19] Li, L., Long, J., Mise, K., Galvan, D.L., Overbeek, P.A., Tan, L., *et al.* (2021) PGC1 α Is Required for the Renoprotective Effect of lncRNA Tug1 in Vivo and Links Tug1 with Urea Cycle Metabolites. *Cell Reports*, **36**, Article 109510. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109510>
- [20] Liu, Q., Qi, H. and Yao, L. (2022) A Long Non-Coding RNA H19/MicroRNA-138/TLR3 Network Is Involved in High Phosphorus-Mediated Vascular Calcification and Chronic Kidney Disease. *Cell Cycle*, **21**, 1667-1683. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2064957>
- [21] Yao, Q., Wang, C., Wang, Y., Zhang, X., Jiang, H. and Chen, D. (2022) The Integrated Comprehension of lncRNA HOXA-AS3 Implication on Human Diseases. *Clinical and Translational Oncology*, **24**, 2342-2350. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02920-w>
- [22] Puri, B., Majumder, S. and Gaikwad, A.B. (2025) lncRNA MALAT1 as a Potential Diagnostic and Therapeutic Target in Kidney Diseases. *Pathology—Research and Practice*, **266**, Article 155783. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155783>
- [23] Han, J., Li, W., Zhang, J., Guan, Y., Huang, Y. and Li, X. (2022) Mechanism of CircHIPK3-miRNA-124-3p/miRNA-148b-3p-Mediated Inflammatory Responses and Cell Senescence in candida Albicans-Induced Septic Acute Kidney Injury. *Gerontology*, **68**, 1145-1165. <https://doi.org/10.1159/000523910>
- [24] Liu, F., Huang, J., Zhang, C., Xie, Y., Cao, Y., Tao, L., *et al.* (2022) Regulation of Podocyte Injury by CircHIPK3/FUS Complex in Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 5624-5640. <https://doi.org/10.7150/ijbs.75994>
- [25] Ouyang, X., He, Z., Fang, H., Zhang, H., Yin, Q., Hu, L., *et al.* (2023) A Protein Encoded by Circular ZNF609 RNA Induces Acute Kidney Injury by Activating the AKT/mTOR-Autophagy Pathway. *Molecular Therapy*, **31**, 1722-1738. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.09.007>
- [26] Meng, X., Tang, P.M., Li, J. and Lan, H.Y. (2015) TGF- β /Smad Signaling in Renal Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, **6**, Article 82. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00082>
- [27] Tang, P.M., Zhang, Y., Mak, T.S., Tang, P.C., Huang, X. and Lan, H. (2018) Transforming Growth Factor- β Signalling in Renal Fibrosis: From Smads to Non-Coding RNAs. *The Journal of Physiology*, **596**, 3493-3503. <https://doi.org/10.1113/jp274492>
- [28] Kim, J.H., Kim, B.K., Moon, K.C., Hong, H.K. and Lee, H.S. (2003) Activation of the TGF- β /Smad Signaling Pathway in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney International*, **64**, 1715-1721. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00288.x>
- [29] Qin, W., Chung, A.C.K., Huang, X.R., Meng, X., Hui, D.S.C., Yu, C., *et al.* (2011) TGF- β /Smad3 Signaling Promotes Renal Fibrosis by Inhibiting miR-29. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1462-1474. <https://doi.org/10.1681/asn.2010121308>
- [30] 刘琳, 曹望森, 刘志红. TGF- β 通过 Smad2/3 和 HDAC3 信号通路下调 miR-30d 在诱导足细胞损伤中的作用[C]// 中华医学会肾脏病学分会. 中华医学会肾脏病学分会 2015 年学术年会论文汇编. 2015: 333-334.
- [31] Abd-Elmawla, M.A., Zidan, M., Elsabagh, Y.A., Elfar, N. and Radwan, A.F. (2025) Dissecting the Role of SPRY4-IT1 and TUG1 in Modulating miR-425/TGF- β /Smad Signaling in Mediating Renal Fibrosis and Inflammation in Lupus Nephritis: Novel Biomarkers and Therapeutic Targets. *International Immunopharmacology*, **162**, Article 115132. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115132>
- [32] Huang, Z., Zhang, Y., Zhou, J. and Zhang, Y. (2017) Urinary Exosomal miR-193a Can Be a Potential Biomarker for the Diagnosis of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children. *BioMed Research International*, **2017**, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2017/7298160>
- [33] Wang, L., Wang, J., Wang, Z., Zhou, J. and Zhang, Y. (2021) Higher Urine Exosomal miR-193a Is Associated with a Higher Probability of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis and an Increased Risk of Poor Prognosis among Children with Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 727370. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727370>
- [34] 黄志宾. 外泌体中 miR-193a 在 FSGS 发病机制的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [35] Wang, H., Wang, B., Zhang, A., Hassounah, F., Seow, Y., Wood, M., *et al.* (2019) Exosome-Mediated miR-29 Transfer Reduces Muscle Atrophy and Kidney Fibrosis in Mice. *Molecular Therapy*, **27**, 571-583. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.01.008>
- [36] Sun, Y., Liu, S., Ding, W., Zhu, C., Jiang, G. and Li, H. (2025) Recent Advances in Mirna Biomarkers for Diagnosis and

Prognosis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Diseases*, **11**, 283-291. <https://doi.org/10.1159/000545240>

- [37] Xu, C. and Zhang, J. (2021) Mammalian Circular RNAs Result Largely from Splicing Errors. *Cell Reports*, **36**, Article 109439. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109439>