

综述

细胞外囊泡在慢性肾脏病诊疗中的研究进展[▲]

李洋洋¹ 何娟² 王汉民²

(1 陕西中医药大学第一临床医学院,陕西省咸阳市 712046;

2 西北大学附属第一医院. 西安市第一医院肾脏内科,陕西省西安市 710002)

【提要】 细胞外囊泡(EV)是由各种细胞释放的具有纳米级磷脂双层膜结构的囊泡状小体,携带脂质、蛋白质、DNA、RNA、趋化因子等多种生物活性分子,介导细胞间信息传递。研究发现,EV参与调控慢性肾脏病(CKD)的发生与发展过程,其作为CKD的诊断标志物具有潜在价值。此外,因EV具有较好的生物相容性和稳定性等特点,可作为药物递送载体,在CKD的治疗方面具有巨大的潜力。本文对EV在CKD诊疗中的研究进展进行综述,以期对CKD的早期诊疗提供参考依据。

【关键词】 细胞外囊泡;慢性肾脏病;间充质干细胞;诊断;治疗;综述

【中图分类号】 R 692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2023)20-2509-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.20.16

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指由各种原因引起慢性肾脏结构或功能障碍导致的肾脏疾病。肾脏纤维化是CKD的基本病理表现,也是CKD进展至终末期肾病的重要原因^[1]。随着医疗水平的提高,CKD的临床诊疗取得了较大的进展,但目前仍无法彻底治愈CKD,早期诊断并及时治疗是控制CKD疾病进展的有效途径。但由于CKD早期症状不典型,肾脏纤维化进展隐匿,导致患者就诊时已处于疾病晚期,因此亟须寻找可以用于早期诊断CKD的标志物。此外,目前尚无针对CKD的有效治疗措施,临床治疗以对症处理为主,进展至终末期肾病只能接受透析治疗或者肾脏移植,因此需要制订一种有效的CKD治疗策略。

细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)是由各种细胞(上皮细胞、成纤维细胞、血细胞、干细胞等)或组织释放的磷脂双分子层包裹的球形纳米膜结构颗粒,直径为30 nm至5 μm^[2]。学者们根据EV的直径、分泌方式等,将EV分为外泌体(30~150 nm)、微囊泡或微粒(100~1 000 nm)、凋亡小体(1~5 μm)3种主要类型。EV内含有各种生物活性分子,包括蛋白质、脂质、膜表面蛋白、DNA、mRNA和miRNA

等^[3]。研究表明,EV所携带的内容物来自亲本细胞,可以反映亲本细胞的生理病理状态,因此其作为诊断疾病的生物学标志物具有巨大的应用价值。此外,EV具备较好的生物相容性和稳定性等特点,使其能够穿透细胞的生物膜屏障并避免细胞受到溶酶体的降解,在临床治疗中可作为药物递送载体,具有潜在应用价值^[4]。目前,大量研究表明EV在CKD的诊疗中具有广阔的应用前景。本文对EV在CKD诊断和治疗中的研究进展进行综述,旨在为CKD的临床诊疗提供新的思路。

1 EV在CKD诊断中的应用

EV存在并循环于生物液体中,参与细胞间的信号传递,是炎症反应、血栓形成、免疫反应的重要介质,在尿液、血液循环中均可检测到EV表达,是诊断肾脏疾病的潜在生物标志物。

1.1 尿源性EV在CKD诊断中的应用 2004年,Pisitkun等^[5]采用超速离心法从尿液中首次分离出尿源性EV。研究发现,尿源性EV由不同的肾细胞分泌,并携带特定的蛋白质、RNA等活性分子,而EV中蛋白和RNA的表达水平可反映出亲本细胞的类型和

▲基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2022JM-525);西安市科技计划项目(21-YXYJ-0029)

第一作者简介:李洋洋,在读硕士研究生,研究方向为中西医结合肾病、肾损伤的机制与治疗。

通信作者简介:王汉民,博士,主任医师,研究方向为肾衰竭机理与防治基础及临床研究。

通信作者简介:何娟,博士,主治医师,研究方向为骨髓间充质干细胞、肾脏纤维化的临床及基础研究。



生理病理状态,并与肾脏病变程度密切相关^[6-8]。因此,尿源性 EV 被认为在 CKD 的诊断中具有巨大的潜力价值。例如,Lv 等^[9]从 CKD 患者的尿液中提取外泌体,并通过定量 PCR 检测尿液外泌体中的 miRNA 表达水平,结果显示,尿液外泌体中 miR-29c 的表达水平与肾纤维化的严重程度密切相关,提示外泌体 miR-29c 表达水平是诊断 CKD 患者肾纤维化的潜在标志物。研究发现,狼疮性肾炎患者的慢性指数与尿液外泌体 miR-21、miR-150 和 miR-29c 表达水平相关,尿液外泌体的 miR-21、miR-150 和 miR-29c 通过调节特异性蛋白 1 的表达水平及调控转化生长因子 β /Smad3 途径增加促纤维化分子分泌,从而促进肾脏纤维化。此外,上述指标表达上调可预测狼疮性肾炎进展为终末期肾病的风险增加,说明尿液外泌体 miR-21、miR-150 和 miR-29c 联合检测可作为潜在的多标记表型分析工具用于识别狼疮肾炎的早期纤维化和预测疾病进展情况^[10]。糖尿病肾病可加速 CKD 的病情进展,足细胞损伤是糖尿病肾病的重要病理特征之一,足细胞损伤越严重,尿液中足细胞相关分子的表达水平越高。研究显示,糖尿病肾病患者尿液外泌体中的肾母细胞瘤 1 mRNA 的表达水平与肾小球滤过率相关,可反映患者糖尿病肾小球的损伤情况,由此推测尿液外泌体中的肾母细胞瘤 1 可作为诊断糖尿病肾病的潜在标志物之一^[11]。Sakurai 等^[12]在糖尿病肾病患者尿液外泌体中发现了 E74 样因子 3(E74-like factor 3, ELF3),且通过检测尿液外泌体中 ELF3 蛋白水平变化可反映肾小球滤过率的变化趋势,提示尿液外泌体中 ELF3 蛋白水平可以作为预测糖尿病肾病足细胞损伤的标志物。此外, EV 在 IgA 肾病、局灶性节段性肾小球硬化、特发性膜性肾病等其他 CKD 中也具有潜在的诊断价值。例如, IgA 肾病患者尿液中外泌体 C-C 基序趋化因子配体 2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)的表达上调,其水平与肾小球滤过率相关,且在 IgA 肾病患者的肾脏组织病理学检查中发现的 CCL2 表达上调与肾功能恶化也存在一定关联性^[13]。此外,有研究发现,与正常对照组相比,有 28 种尿源外泌体 miRNA 在特发性膜性肾病中表达,推测这些外泌体 miRNA 可以用于诊断特发性膜性肾病^[14]。上述研究表明了尿源性 EV 携带的蛋白质和 miRNA 等生物活性分子的表达水平与 CKD 的病变程度密切相关,且可能通过调控肾小球

滤过屏障功能来影响肾小球滤过率,从而导致局灶性节段性肾小球硬化病情恶化^[15]。因此,检测尿液中 EV 各成分的表达水平有望成为 CKD 的新型诊断标志物。

1.2 循环性 EV 在 CKD 诊断中的应用 血液循环中的 EV 主要来源于血小板、红细胞、白细胞和内皮细胞,其表达水平有助于判断 CKD 病情的严重程度。研究表明,尿毒症患者的血浆 EV 中 miR-223 的表达水平升高,而 miR-223 可促进内皮细胞凋亡和加速血管平滑肌细胞成骨细胞矿化,从而增加血管钙化的风险^[16],而血管钙化是 CKD 主要并发症心血管损害的危险因素之一。Koide 等^[17]通过腺嘌呤诱导建立 CKD 小鼠模型,结果显示,模型小鼠循环动脉血 EV 中的 4 种 miRNA(miR-16-5p、miR-17-5p、miR-20a-5p 和 miR-106b-5p)的表达水平均随着肾功能恶化而下降;进一步将 miRNA 的模拟物转染至含 CKD 血清的钙化介质处理的 A10 细胞中,结果显示,血管内皮生长因子 A 是以上 4 种 miRNA 的共同靶点,四者联合发挥抑制血管内皮生长因子 A-血管内皮生长因子受体 2 信号通路的作用,进而减轻血管钙化,推测血源性 EV 的上述 4 种 miRNA 可作为 CKD 导致血管钙化的诊断生物标志物和治疗靶点,在判断 CKD 病情严重程度上具有一定潜力。此外,内皮功能紊乱和动脉硬化是终末期肾病患者并发心血管损害的主要因素。有研究发现,终末期肾病时期内皮细胞分泌的微粒会导致内皮中一氧化氮的含量下降,从而减少环鸟苷单磷酸的生成,进而诱导内皮功能障碍,表明内皮细胞来源的微粒在 CKD 病情进展过程中可能发挥作用^[18]。研究表明,血液透析患者内皮细胞衍生的微粒水平明显高于正常健康受试者,提示内皮细胞衍生的微粒水平可作为终末期肾病内皮功能障碍的新标志物^[19-20]。以上研究结果表明,血液循环中 EV 表达水平可作为 CKD 疾病进展的预测因子。

综上所述, EV 在 CKD 的诊断中具有重大的应用前景。但尿液、血液等体液的收集、存储和分离等尚缺乏统一的标准,且 EV 内所含的生物活性分子种类复杂,将其真正应用于临床诊疗还面临巨大挑战。在后续的研究中需扩大 EV 的单细胞测序、纯化、规模量产和体内可视化成像等方面的研究,以便提高 EV 在肾脏以及其他系统疾病诊断、预后中的价值。

2 EV在CKD治疗中的应用

2.1 干细胞衍生的EV在CKD治疗中的应用 近年来,将干细胞应用于疾病治疗的相关研究备受关注。其中,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)因具有获取容易、免疫原性低、免疫调节作用强、再生增殖能力强等特征,成为目前干细胞研究领域的重点^[21]。研究表明,MSC主要通过分泌细胞因子、生长因子、EV等来发挥各种生物学作用^[22],其中,MSC衍生的EV可发挥组织修复、血管生成、免疫调节等功能^[19,23-24]。因此,MSC衍生的EV在CKD的治疗中具有巨大的潜力。研究发现,人脐带MSC衍生的外泌体在体外可通过miR-125b-5p途径抑制肾小管上皮细胞中p53蛋白的表达,从而改善肾小管上皮细胞的细胞周期停滞和凋亡,发挥促进肾小管损伤修复的作用^[25]。肾纤维化是CKD的病理特征之一,Eirin等^[26]建立肾动脉狭窄猪模型,使用脂肪来源的MSC衍生的EV将抗炎因子白细胞介素10封装后递送至猪的肾动脉狭窄处,结果显示,其肾脏炎症反应减轻,肾脏纤维化程度得到改善。此外,研究发现,骨髓来源的MSC衍生的EV在啮齿动物肾纤维化模型中也发挥了抗肾脏组织纤维化的治疗效果^[27-29]。Nassar等^[30]研究表明,给予III-IV级CKD患者脐血来源的MSC衍生的EV治疗是安全的,可以有效改善患者的肾功能,减轻肾脏炎症反应和抑制免疫反应;该研究还发现,在患者治疗后3个月的肾活检样本中,发现CD133⁺肾祖细胞数量增加,提示了肾脏组织再生。以上研究表明,MSV衍生的EV治疗CKD具有一定的效果,EV疗法有望成为治疗CKD的方法之一,但目前关于干细胞衍生EV等技术尚不成熟,对于干细胞来源的EV的具体治疗机制尚不明确,未来还需更深入的研究才能将其真正应用于临床治疗。

2.2 工程化EV在CKD治疗中的应用

2.2.1 EV的工程化策略:工程化EV是实现精准靶向递送的一种新途径,可以增强药物的负载量和治疗效果。EV作为一种潜在的药物递送载体,其装载量和效率目前尚未确定,而EV的量产和足够的装载量是满足临床治疗的前提,因此确定EV的药物装载量是确保其临床效果的关键。EV的表面修饰和药物装载是目前EV的两大工程化策略。表面修饰主要包括供体细胞修饰(基因工程、与药物共培养)、化学修

饰;药物装载常见的方法包括电穿孔、冻融循环、转染(慢病毒等)、挤压、脉冲聚焦超声等方法^[31]。研究显示,在CKD肾性贫血小鼠模型中,肾间质干细胞衍生的EV通过基因修饰后可表达促红细胞生成素,并将促红细胞生成素mRNA递送至靶细胞,从而有效地改善小鼠的肾功能和贫血状态^[32]。此外,还有研究显示,在慢性肾衰竭大鼠模型中,经脉冲聚焦超声辐照骨髓MSC后分泌的微囊泡可以减少肾组织损害和抑制炎症反应^[33]。上述研究表明,经工程化策略改造的EV可以作为有效的药物载体将药物递送到病变处,极大地提高治疗效果,在临床治疗中具有广阔的应用前景。但目前的工程化策略也存在一定的局限性,如电穿孔装载siRNA时若能量过大可能会破坏其内部结构,从而影响转载效果^[34]。因此,未来需开发更优化、更稳定的工程化手段,以便更快地实现临床转化,为临床应用奠定基础。

2.2.2 工程化EV作为药物递送载体的应用

2.2.2.1 递送核酸类药物:EV作为遗传信息的天然载体,可以将特定的DNA、miRNA、mRNA、长链非编码RNA、环状RNA等核酸类物质装载EV中递送至特定的靶点发挥其作用,在疾病治疗上具有巨大的应用潜力。目前,EV作为递送载体递送小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、mRNA、miRNA在肿瘤等疾病领域取得了一定的进展^[35]。其中,siRNA序列的特异性可减少脱靶效应^[36],具有较大的应用潜力。Tang等^[37]设计开发了一种基于红细胞衍生的EV的靶向性和治疗性siRNA递送平台,应用与肾损伤分子-1结合的肽靶向修饰红细胞来源的EV,将P65和Snail成功递送至肾小管损伤处,减轻了单侧输尿管梗阻小鼠模型的肾脏炎症和纤维化。另一项研究结果也显示,通过MSC衍生的外泌体递送抗miRNA let-7i-5p至单侧输尿管梗阻小鼠模型体内,可有效改善肾功能和减少肾脏纤维化^[38]。

2.2.2.2 递送蛋白质类药物:蛋白质在人体生理活动中发挥关键作用。蛋白质功能紊乱,以及表达水平的改变均可能导致疾病的发生。由于蛋白质本身分子量大、稳定性较差,将其应用于临床面临转化困难的问题。EV由双层脂质膜包裹,天然相容性高,因此可装载外源性蛋白质递送至靶细胞。研究发现,将白介素6封装在巨噬细胞衍生的EV中,可以增加白介素6的稳定性,将其运送至肾脏可以减轻肾小管炎症反

应,延缓CKD的进展^[39]。此外,有研究发现,来源于成纤维细胞的EV与人重组Klotho蛋白共孵育之后,可发挥肾保护的作用,从而缓解肾纤维化进展^[40]。

3 小结与展望

随着社会老龄化日益加剧,CKD患者数量不断增多,了解CKD的发病机制,有助于研究开发新的有针对性的治疗策略。肾纤维化是CKD的主要病理表现,最终将导致肾衰竭甚至患者死亡,因此预防和延缓肾纤维化是治疗CKD的关键。近年来,基于EV的“无细胞疗法”逐渐成为疾病治疗领域的研究新热点。EV具有肾保护特性、靶向性、低致瘤性等优点,在肾脏疾病的诊断和治疗方面具有巨大的潜力。但标准纯度EV的大规模量产还较为困难,且EV在体内的安全性和有效性还亟待解决,目前EV疗法在肾病领域处于早期阶段,实现临床转化需要组织工程、再生医学、纳米医学等领域进行更深入的合作与研究,共同开发安全、有效、简便的治疗策略,为广大肾病患者带来福音。此外,大量研究表明,CKD与衰老存在内在关联,同时衰老也是多种疾病发生的始动原因之一,因此,EV未来可能会向衰老相关课题研究及多学科融合方向发展。

参 考 文 献

- [1] Rastaldi MP. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for the development of renal tubulointerstitial fibrosis[J]. *J Nephrol*,2006,19(4):407-412.
- [2] Georgatzakou HT, Pavlou EG, Papageorgiou EG, et al. The multi-faced extracellular vesicles in the plasma of chronic kidney disease patients[J]. *Front Cell Dev Biol*,2020,8:227.
- [3] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*,2020,367(6478):eaau6977.
- [4] Chen PE, Wang L, Fan XL, et al. Targeted delivery of extracellular vesicles in heart injury[J]. *Theranostics*,2021,11(5):2263-2277.
- [5] Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2004,101(36):13368-13373.
- [6] Tepus M, Tonoli E, Verderio EAM. Molecular profiling of urinary extracellular vesicles in chronic kidney disease and renal fibrosis[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:1041327.
- [7] Erdbrügger U, Le TH. Extracellular vesicles in renal diseases: more than novel biomarkers? [J]. *J Am Soc Nephrol*,2016,27(1):12-26.
- [8] Gildea JJ, Seaton JE, Victor KG, et al. Exosomal transfer from human renal proximal tubule cells to distal tubule and collecting duct cells[J]. *Clin Biochem*,2014,47(15):89-94.
- [9] Lv LL, Cao YH, Ni HF, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2013,305(8):F1220-F1227.
- [10] Solé C, Moliné T, Vidal M, et al. An exosomal urinary miRNA signature for early diagnosis of renal fibrosis in lupus nephritis[J]. *Cells*,2019,8(8):773.
- [11] Abe H, Sakurai A, Ono H, et al. Urinary exosomal mRNA of WT1 as diagnostic and prognostic biomarker for diabetic nephropathy[J]. *J Med Invest*,2018,65(3.4):208-215.
- [12] Sakurai A, Ono H, Ochi A, et al. Involvement of eIF3 on Smad3 activation-dependent injuries in podocytes and excretion of urinary exosome in diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*,2019,14(5):e0216788.
- [13] Feng Y, Lv LL, Wu WJ, et al. Urinary exosomes and exosomal CCL2 mRNA as biomarkers of active histologic injury in IgA nephropathy[J]. *Am J Pathol*,2018,188(11):2542-2552.
- [14] Zhang JS, Zhu YF, Cai RY, et al. Differential expression of urinary exosomal small RNAs in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Biomed Res Int*,2020,2020:3170927.
- [15] Zhang XM, Herr F, Vernochet A, et al. CASK, the soluble glomerular permeability factor, is secreted by macrophages in patients with recurrent focal and segmental glomerulosclerosis[J]. *Front Immunol*,2020,11:875.
- [16] Cavallari C, Dellepiane S, Fonsato V, et al. Online hemodiafiltration inhibits inflammation-related endothelial dysfunction and vascular calcification of uremic patients modulating miR-223 expression in plasma extracellular vesicles[J]. *J Immunol*,2019,202(8):2372-2383.
- [17] Koide T, Mandai S, Kitaoka R, et al. Circulating extracellular vesicle-propagated microRNA signature as a vascular calcification factor in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*,2023,132(4):415-431.
- [18] Tang TT, Lv LL, Lan HY, et al. Extracellular vesicles: opportunities and challenges for the treatment of renal diseases[J]. *Front Physiol*,2019,10:226.
- [19] Merino A, Portolés J, Selgas R, et al. Effect of different dialysis

- modalities on microinflammatory status and endothelial damage[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2010,5(2):227.
- [20] Faure V, Dou L, Sabatier F, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 4(3):566-573.
- [21] Zhang XD, Lu YM, Wu SS, et al. An overview of current research on mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles; a bibliometric analysis from 2009 to 2021[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10:910812.
- [22] Mendt M, Rezvani K, Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(Suppl 2):789-792.
- [23] Tang TT, Wang B, Lv LL, et al. Extracellular vesicle-based nanotherapeutics: emerging frontiers in anti-inflammatory therapy[J]. Theranostics, 2020, 10(18):8111-8129.
- [24] Riazifar M, Pone EJ, Lötvall J, et al. Stem cell extracellular vesicles: extended messages of regeneration[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2017, 57:125-154.
- [25] Cao JY, Wang B, Tang TT, et al. Exosomal miR-125b-5p deriving from mesenchymal stem cells promotes tubular repair by suppression of p53 in ischemic acute kidney injury[J]. Theranostics, 2021, 11(11):5248-5266.
- [26] Eirin A, Zhu XY, Puranik AS, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation[J]. Kidney Int, 2017, 92(1):114-124.
- [27] He J, Wang Y, Sun S, et al. Bone marrow stem cells-derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model[J]. Nephrology(Carlton), 2012, 17(5):493-500.
- [28] Wang B, Yao K, Huuskens BM, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous microRNA-let7c via exosomes to attenuate renal fibrosis[J]. Mol Ther, 2016, 24(7):1290-1301.
- [29] 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.
- [30] Nassar W, El-Ansary M, Sabry D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases[J]. Biomater Res, 2016, 20(1):1-11.
- [31] Danilushkina AA, Emene CC, Barlev NA, et al. Strategies for engineering of extracellular vesicles[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17):13247.
- [32] Choi HY, Kim TY, Lee M, et al. Kidney mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles engineered to express erythropoietin improve renal anemia in mice with chronic kidney disease[J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18(3):980-992.
- [33] 秦军建, 邢艳芳, 莫江彬, 等. 骨髓间充质干细胞及其来源的微泡在慢性肾衰竭中的修复机制[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4):398-403, 408.
- [34] Kooijmans SAA, Stremersch S, Braeckmans K, et al. Electroporation-induced siRNA precipitation obscures the efficiency of siRNA loading into extracellular vesicles[J]. J Control Release, 2013, 172(1):229-238.
- [35] O'Brien K, Breynne K, Ughetto S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(10):585-606.
- [36] Barile LC, Vassalli G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases[J]. Pharmacol Ther, 2017, 174(5):63-78.
- [37] Tang TT, Wang B, Li ZL, et al. Kim-1 targeted extracellular vesicles: a new therapeutic platform for RNAi to treat AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(10):2467-2483.
- [38] Jin J, Qian FM, Zheng DN, et al. Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis via exosomes-mediated delivery of microRNA Let-7i-5p antagomir[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16:3565-3578.
- [39] Tang TT, Wang B, Wu M, et al. Extracellular vesicle-encapsulated IL-10 as novel nanotherapeutics against ischemic AKI[J]. Sci Adv, 2020, 6(33):eaz0748.
- [40] Grange C, Papadimitriou E, Dimuccio V, et al. Urinary extracellular vesicles carrying klotho improve the recovery of renal function in an acute tubular injury model[J]. Mol Ther, 2020, 28(2):490-502.

(收稿日期:2023-07-05 修回日期:2023-09-27)