

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.XXXXXX01

XXXX

外泌体在中医药防治糖尿病肾病中的研究进展

肖长斌¹, 张法荣²✉

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250000)

【摘要】 外泌体是糖尿病肾病潜在的病理介质、标志物和治疗靶点, 具有广泛性、组织源性、靶向性和生物功能等特点。目前发现尿液外泌体中 miR-145、miR-15b、miR-34a 和 miR-636 等 miRNA 可作为糖尿病肾病早期诊断标志物; 尿液外泌体中的 miR-29c 以及参与 TGF- β 1 信号通路相关外泌体表达的改变可为糖尿病肾病中医证候提供更加客观的指标参考。外泌体的发现, 不仅可为今后中医药在糖尿病肾病预防诊断、证候研究、治疗、药物载体等方面提供新的切入点, 也会成为今后糖尿病肾病中医药诊疗的重要研究方向。其中, 中药单体及复方均可通过改变 miR-192 等外泌体表达来介导包括 TGF- β 1 在内的多条信号通路以延缓糖尿病肾病病变进展。

【关键词】 外泌体; 糖尿病肾病; 中医药; 综述

【引用格式】

肖长斌, 张法荣. 外泌体在中医药防治糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中医药信息, XXXX, XX(X): 1-5.

XIAO C B, ZHANG F R. Research Progress of Exosomes in Preventing and Treating DN with TCM Methods [J]. Information on TCM, XXXX, XX(X): 1-5.

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见和最严重的微血管并发症之一, 是目前世界范围内引起终末期肾脏病的主要原因, 已成为全球范围内最为关注的公共健康卫生问题^[1]。探寻 DN 有效的新诊治方法具有重大的研究意义和经济价值。中医药在防治 DN 方面具有独到的优势, 其副作用小, 可通过多层次、多靶点、多途径和多环节的作用可以达到未病先防、既病防变的目的^[2]。近年来, 基于外泌体研究 DN 潜在的病理介质、标志物和治疗靶点已成为防治 DN 的热点领域^[3]。外泌体的出现为中医药防治 DN 提供了新兴的切入点, 也将会成为 DN 中医药研究的重要方向^[4]。

外泌体是大小范围在 30~100 nm 一种纳米级细胞外囊泡, 它在多泡体与质膜融合后通过胞吐作用从细胞分泌到细胞外空间^[5]。近年来, 科学家逐渐认识到了外泌体在细胞稳态和细胞间通讯中发挥的重要作

用。在血液、精液、脑脊液、滑液、母乳、唾液、胆汁、腹水、羊水、胸膜液和尿液等多种生物体液中都可以找到外泌体的存在。肾脏不同部分分泌的外泌体, 其包含内容物也不相同, 在肾脏的生理、病理过程中都扮演了重要角色。

1 DN 中西医诊断标志物中外泌体的研究

DN 起病症状隐匿, 持续高血糖水平下肾脏损害病变是不可逆的, 与其他原因造成的肾损害相比较, 进展快, 极易发展为终末期肾病^[6]。西医对 DN 一般采取控制血糖、血压、饮食及其他危险因素的综合管理治疗措施。目前以微量白蛋白尿作为 DN 的生物标志物, 但其在 DN 早期缺乏敏感性和特异性^[7]。《黄帝内经》言: “圣人不治已病, 治未病, 不治已乱, 治未乱。”因此早期预防及诊断 DN 非常重要, 发现和筛选精准特异性高、无创、价廉便捷的可以早期诊断 DN 的标志物也更为关键。

基金项目: 国家自然科学基金项目(8177150812)

第一作者简介: 肖长斌(1997-), 男, 2020 级中医内科学专业硕士研究生, 主要从事中医药治疗肾脏疾病临床与试验研究工作。

✉通讯作者简介: 张法荣(1965-), 男, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事中医药治疗肾脏疾病临床与试验研究工作。

不论是在生理或病理条件下,几乎所有类型的肾脏细胞都能释放对应的外泌体^[8]。外泌体中包含重要的蛋白质和遗传物质,能够体现其来源细胞及系统的病理、生理状态,与肾脏疾病的发生和发展密切相关,借助外泌体通过无创方法可以提高快速准确诊断肾脏疾病的能力,因此近年来外泌体已经受到肾脏领域专家学者的重视。ROSSI等^[9]对DN患者尿液外泌体中水通道蛋白5(AQP5)和水通道蛋白2(AQP2)的排泄情况进行分析,显示AQP5和AQP2与DN的组织学分级呈正相关,提示外泌体可作为一种新手段进行无创诊断肾脏损害程度。miRNA是外泌体研究中的重要内容物,外泌体释放miRNA对受体细胞发挥功能活性作用,其可以通过影响转录后基因的表达调控靶细胞,外泌体的表面结构能够保护核酸和其他生物大分子在体内不被降解,因此尿液外泌体中的miRNA作为DN早期诊断标志物具有足够稳定性^[10]。利用miRNA的差异性表达可进行DN预测诊断的研究^[11]。BARUTTA等^[12]通过对伴和不伴早期DN的1型糖尿病患者及早期DN动物模型尿液外泌体中miRNA的表达进行评估,发现在DN早期尿液外泌体miRNA表达异常,其中miR-145显著富集,研究团队认为miR-145可作为DN候选生物标志物。有研究在对2型DN病人的尿液外泌体进行PCR阵列分析显示,miR-15b、miR-34a与miR-636表达高度上调,这3种miRNA与血清肌酐和尿蛋白肌酐比之间存在正相关联系,可作为2型DN诊断和病理研究的重要线索^[13]。外泌体源miRNAs可以通过介导细胞-细胞间的信息交流参与DN的病理改变。TSAI等^[14]发现高糖状态引起miR-15b-5p表达上调,其与DN中的靶标B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)结合后诱导肾小球系膜细胞(MMCs)凋亡;此外,TSAI还发现尿外泌体miR-15b-5p水平升高与肾功能下降相关;因此miR-15b-5p具有预测DN肾损伤的潜力。由此可见外泌体可能是导致早期DN程进展的重要因素。虽然目前肾穿刺活检术是明确DN肾损伤情况的金标准,但有创性及术后可能带来并发症等问题使其在临床广泛应用受到制约。尿液中的外泌体方便易取,因而外泌体可以作为无创生物标志物的优先候选物。

2 DN的中医证候中外泌体的研究

20世纪80年代沈自尹教授提出了微观辨证的概念,即是临床过程中在中医宏观辨证思想指导下,发挥现代科学在机体微观认识层面的优势,对证的物质基础进行更完整、更准确、更本质地阐明^[15]。通过患者的尿液、血液、影像及肾穿刺活检等检查病理结果可以反映肾脏的病变情况,从而实现宏观与微观辨证相互补

充。外泌体是由脏腑在正常生理或异常病理状态下产生,分布在人体多种体液中,因此可归属于中医学中的精血、津液一类。消渴病失治误治,日久易耗伤阴气,阴损及阳,最终肾脏虚损,DN状态下外泌体被激活,借经络循行或气血运行,导致肾脏纤维化等相关病理改变,这符合外泌体调控病理改变的生物学特性。吕春燕^[16]在“清浊相干”这一病机理论指导下经过实验发现,在肾间质纤维化患者中尿外泌体源miR-29c、miR-21和E-cadherin、Vimentin的表达情况均出现了一定程度的变化,与精微糟粕物质升降失常导致肾间质纤维化的“清浊紊乱”病机理论相一致。肾间质纤维化患者上述尿外泌体中miR-29c呈恒定下降表达;且其表达变化与纤维化程度一致;并与肾功能损伤指标等相关,有潜力作为肾脏纤维化程度的稳定监测指标。把尿液外泌体中的蛋白、基因、抗原、抗体等信息作为诊断肾脏疾病的一种生物标志物,是中医肾脏病微观辨证的一大飞跃。外泌体等非侵入性的肾脏标志物有助于对DN患者的肾脏损伤情况进行连续监测。DN中的外泌体研究虽为微观分子学,其在不同状态下的不同表达及可反应来源母细胞状态等特点,与中医辨证的整体观、恒动观不谋而合。

中医各家在DN证候认识方面观点虽不尽相同,但多数中医学家以本虚标实、虚实夹杂为DN的主要病机特点,目前临床有以虚实划分的分型辨证及以疾病阶段划分的分期辨证等辨证方法,DN辨证分型呈现出多样化的特点^[17]。目前公认转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)参与DN关键信号转导和基因调控机制^[18]。已有多项实验资料证实外泌体调控TGF- $\beta 1$ 信号通路参与肾小球、肾小管和肾间质病变中^[19],导致肾脏纤维化,且该病变过程影响DN预后效果^[20]。吕仁和教授认为“肾络微癥”是造成DN肾脏损害的重要原因,肾络微癥的形成与肾脏纤维化的发生相呼应^[21]。DN病理状态下,肾脏功能和机体气血津液运行失常,痰、热、湿、瘀等病理产物郁结为浊毒,浊毒羁留,则痰热湿瘀更加胶结难化,日久形成肾络微癥,导致肾纤维化,使得肾脏功能受损^[22]。痰热湿瘀浊毒等病理产物蓄积引起了肾脏功能结构的损害,这些病理产物的生成与外泌体生理病理状态下的功能变化具有相通之处。因此,痰热湿瘀浊毒等病理产物是外泌体携带的致病信息媒介,可以将痰、热、湿、瘀等DN标实证中的外泌体作为研究对象,从整体上分析外泌体在不同证型中的表达情况,可为DN标实证的标准化诊断提供更精准的参考,从而探索DN中证候规律与发病机制。外泌体作为由脏腑分泌的物质基础,可以作为靶向信

使沟通相关脏腑间的信息。在研究中医证候机制的过程中引入外泌体,以微观辨证的思维作为桥梁,分析外泌体在 DN 证候发生过程中的变化,这将开启系统性研究 DN 中医证候微观辨证的现代生物机制的新篇章^[23]。

3 中医药治疗 DN 中外泌体的研究

中医药在治疗 DN 方面具有独特的作用和优势。肾脏为先天之本,内藏先天之精,与现代医学相关理论进行分析联系得出脏腑之精与细胞外基质、组织液和细胞间信号分子等构成的细胞微环境有关^[24]。安笑叶等^[25]通过 CiteSpace 对外泌体应用于中医药研究相关文献分析发现,自 2018 年起 DN 已成为外泌体应用于中医药领域的研究热点。EBRAHIM^[26]在诱导的糖尿病大鼠模型中发现,来源于间充质干细胞(MSC)的外泌体可以提高小鼠自噬能力来抑制 mTOR 通路,从而起到抗纤维化、保护肾功能的作用。这为使用外泌体作为 DN 新的生物治疗方法提供了支持。研究证实,中药单体及复方可以通过调控外泌体调节多种信号通路来改善 DN 症状、延缓 DN 的进展、保护肾功能。

3.1 中药单体调控外泌体研究

已有研究表明黄连可通过调节相关细胞因子和信号转导途径延缓 DN 的进展,而小檗碱是黄连的主要活性成分。WANG 等^[27]首次证实了高糖诱导的肾小球系膜细胞可通过释放外泌体转化 TGF- β 1 来损害足细胞的功能,且 100 μ mol/L 小檗碱可下调外泌体 TGF- β 1 的表达和足细胞的凋亡,增加足细胞的黏附能力和足细胞特异性标志蛋白的表达,抑制 TGF- β 1 从肾小球系膜细胞向足细胞的转移,从而起到保护足细胞的作用。穿山龙总皂苷处理后的肾小球系膜细胞外泌体中 TGF- β 1 表达明显降低,且经干预的外泌体刺激下的系膜细胞增殖及细胞外基质沉积减少,因此可以证明外泌体 TGF- β 1 是穿山龙总皂苷发挥治疗作用的靶点^[28]。最新的研究也发现淫羊藿苷可通过介导外泌体 miR-192-5P 及 GLP-1R 途径恢复 DN 肾小管上皮细胞自噬功能,从而减轻肾小管间质纤维化程度,为 DN 肾脏纤维化治疗提供一种新选择^[29]。

3.2 中药复方调控外泌体研究

通心络胶囊是由人参、水蛭、全蝎、蝉蜕、蜈蚣等 12 种中草药组成的中药复方,近年来被应用于 DN 的治疗,对糖尿病大鼠模型灌胃 200 μ g/mL 的通心络胶囊,提取模型大鼠的肾小球内皮细胞,发现经通心络胶囊处理的肾小球内皮细胞产生的外泌体不能在体内外触发系膜细胞的激活、增殖和细胞外基质的过量产生,这就提示通心络胶囊可以阻止 TGF- β 1 通过外泌体

向肾小球系膜细胞转移,从而起到治疗 DN 的作用^[30]。崔方强等^[31]研究发现,保肾通络方(黄芪、熟地黄、菟丝子、刘寄奴、鬼箭羽、水蛭和丹参)可使细胞外基质中的基膜胶原、大分子糖蛋白及外泌体 miR-192 mRNA 的表达水平下降,同时抑制 DN 肾小球系膜细胞的增殖活性,细胞外基质增生减少。可见,保肾通络可通过下调外泌体 miR-192 的表达,进而降低肾小球系膜细胞活化及减少足细胞损伤,从而延缓 DN 病情进展。

综上所述,中医药可通过作用于外泌体靶向影响效应细胞,发挥对 DN 的治疗作用,可为中医药提供治疗 DN 新的思路。但目前关于外泌体在中医药治疗 DN 中具体作用机制的研究尚不够完善,还需要进一步实验明确挖掘。

4 中药载体治疗 DN 中外泌体的研究

虽然中医学拥有完整的理论体系支撑,其良好的临床疗效也得到了验证,但目前中药以汤、丸、散、颗粒等为主要制剂为主,存在着有效成分难以完全溶解、生物利用度相对较低、起效时间较长等不足^[32]。探寻更加有效、精准、科学、现代化的给药方式是提高中医药治疗 DN 临床疗效的重要途径。外泌体携带的多种内容物质可以对某些病变起到治疗作用;与其他载体相比,由于外泌体来源于细胞自身,免疫系统将其识别为“自我”,因此外泌体的免疫原性低;外泌体的表面结构使得网状内皮系统不易将其捕获,可以提高其在血液中的稳定性;外泌体负载药物由于外泌体结构的有效保护而表现出高有效率;外泌体在携带药物时发挥其靶向性的生物特性,易与受体细胞融合,达到被动靶向作用;外泌体独特的双重亲水性和疏水性膜结构使其易于通过生物膜屏障,可以设计特定的给药方式和修饰发挥载体的作用;外泌体是与受体细胞结构相似的来源于生物细胞的纳米颗粒,这种特性使其易于被多种细胞吸收^[33]。综上所述,外泌体作为药物传递的良好载体因具有免疫原性低、稳定性好、半衰期长、传递率高和能穿越血脑屏障等优点从而具有独特优势^[34]。目前对姜黄素、紫杉醇、花青素、雷公藤红素等中药有效成分以牛奶来源外泌体为药物载体的实验结果表明,牛奶来源外泌体可以提高中药浓度、稳定性、疗效及减轻不良反应^[35]。在数字化今天,研究利用外泌体等更加高效精准安全的药物载体,可以更好实现中药对于 DN 的治疗作用。目前外泌体作为新兴领域,不同中药、不同疾病如何选择合适的外泌体、如何将药物更加高效地加载于外泌体上等问题,是今后开发外泌体需要着力解决的问题。

5 小结

外泌体在介导健康和疾病的细胞间通讯中起着至关重要的作用,越来越多的研究表明,外泌体参与了与DN相关的病理、生理过程,尿液外泌体中携带的内容物,如miRNA和蛋白质,可以用作糖尿病的早期标志物,并有可能预测疾病进展^[36]。深入探讨在DN证候中各类外泌体的表达情况,能够为证候诊断及标准化提供新的发展思路,也可各证候机制研究提供新的研究方法。中医药对于DN作用于多靶点、多途径,外泌体可通过影响外泌体分泌量或内含成分延缓DN的进展、保护肾功能,外泌体作为药物载体的应用可使治疗更加高效精准。目前外泌体在中医药研究领域尚未完全成熟,外泌体对于DN的调节机制比较复杂,将其投入到临床应用还需不断探索其具体机制内涵。确定哪些外泌体可作为早期DN诊断标志物、外泌体何种成分发挥了中药的治疗作用、如何更好地利用外泌体运载中药成分等问题,也是下一步科研人员攻坚克难的方向。

【参考文献】

- [1] TANG B, LI W, JI T T, et al. Circ - AKT3 inhibits the accumulation of extracellular matrix of mesangial cells in diabetic nephropathy via modulating miR - 296 - 3p/E - cadherin signals[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(15): 8779 - 8788.
- [2] 王莹,周静威,王珍,等. 糖尿病肾病中西医治疗进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(12): 1411 - 1417.
- [3] LYU L L, FENG Y, TANG T T, et al. New insight into the role of extracellular vesicles in kidney disease[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 731 - 739.
- [4] 唐雨婷,乔佳琦,许文荣,等. 外泌体在糖尿病及其并发症中的作用研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2020, 30(4): 298 - 301.
- [5] THONGBOONKERD V. Roles for exosome in various kidney diseases and disorders[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1655.
- [6] 时晓明. 糖尿病肾病的中西医治疗研究现状及机理探讨[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(10): 155 - 157.
- [7] FUKUDA A, MINAKAWA A, KIKUCHI M, et al. Urinary podocyte mRNAs precede microalbuminuria as a progression risk marker in human type 2 diabetic nephropathy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18209.
- [8] YANG D, ZHANG W, ZHANG H, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation - efforts for efficient exosome - based theranostics[J]. Theranostics, 2020, 10(8): 3684 - 3707.
- [9] ROSSI L, NICOLETTI M C, CARMOSINO M, et al. Urinary excretion of kidney aquaporins as possible diagnostic biomarker of diabetic nephropathy[J]. Journal of diabetes research, 2017, 2017: 4360357.
- [10] 林玲,刘圆圆,吴俊标. 外泌体源miRNA在肾脏病中的调控及中药的干预研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 210 - 215.
- [11] 王露. 尿外泌体与糖尿病肾病的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(1): 175 - 178.
- [12] BARUTTA F, TRICARICO M, CORBELLI A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e73798.
- [13] EISSA S, MATBOLI M, ABOUSHAHBA R, et al. Urinary exosomal microRNA panel unravels novel biomarkers for diagnosis of type 2 diabetic kidney disease[J]. Journal of Diabetes and its Complications, 2016, 30(8): 1585 - 1592.
- [14] TSAI Y C, KUO M C, HUNG W W, et al. High glucose induces mesangial cell apoptosis through miR - 15b - 5p and promotes diabetic nephropathy by extracellular vesicle delivery[J]. Mol Ther, 2020, 28(3): 963 - 974.
- [15] 沈自尹. 微观辨证和辨证微观化[J]. 中医杂志, 1986, 38(2): 56 - 58.
- [16] 吕春燕. 基于“清浊相干”理论的肾间质纤维化尿外泌体源RNA液体活检指标研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018: 70.
- [17] 谭笑天,郑红光. 2型糖尿病肾病中医证候的现代研究概况[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(5): 94 - 99.
- [18] 邹运,周一军. 外泌体与糖尿病肾病最新研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(40): 192 - 193.
- [19] WU X, GAO Y, XU L, et al. Exosomes from high glucose - treated glomerular endothelial cells trigger the epithelial - mesenchymal transition and dysfunction of podocytes[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 9371.
- [20] DELIC D, EISELE C, SCHMID R, et al. Urinary exosomal miRNA signature in type II diabetic nephropathy patients[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150154.
- [21] 周静威,王晓娜,王玉洁,等. 和解聚散方临床与实验研究综述[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(3): 273 - 274.
- [22] 刘尚建,刘玉宁,沈存,等. 肾络癥瘕聚散理论的三态四期初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 350 - 351.
- [23] 李勇敏,谭小宁,马荣丽,等. 中医脏腑相关理论新释: 外泌体与脏腑相关理论之联系探微[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(2): 1 - 4.
- [24] 马迎民,徐德成,范吉平. “脏腑之精化生脏腑之气”的现代医学机制[J]. 中医杂志, 2017, 58(12): 996 - 1001, 1016.
- [25] 安笑叶,巨珊珊,丁雪丽,等. 基于CiteSpace知识图谱对外泌体在中医药研究应用现状的可视化分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4177 - 4182.
- [26] EBRAHIM N, AHMED I A, HUSSEIN 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 - 226.
- [27] WANG Y Y, TANG L Q, WEI W. Berberine attenuates podocytes injury caused by exosomes derived from high glucose - induced mesangial cells through TGFβ1 - PI3K/AKT pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 824: 185 - 192.
- [28] 司远. 穿山龙总皂苷调控外泌体中TGFβ1抑制系膜细胞增殖减轻肾脏纤维化的作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019: 84 - 85.
- [29] JIA Z, WANG K, ZHANG Y, et al. Icariin ameliorates diabetic renal tubulointerstitial fibrosis by restoring autophagy via regulation of the miR - 192 - 5p/GLP - 1R pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 720387.
- [30] WU X M, GAO Y B, XU L P, et al. Tongxinluo inhibits renal fibrosis

in diabetic nephropathy: involvement of the suppression of intercellular transfer of TGF- β 1-containing exosomes from GECs to GMCs[J]. The American journal of Chinese medicine, 2017, 45(5): 1075-1092.

[31] 崔方强, 王悦芬, 高彦彬, 等. 保肾通络方对高糖培养下肾小球系膜细胞外基质增生及分泌 miR-192 表达的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(2): 253-257, 263.

[32] 袁鹏, 郭晓辰, 张军平, 等. 外泌体作为中药载体的研究进展[J]. 药学报, 2017, 52(11): 1667-1672.

[33] PENG H, JI W, ZHAO R, et al. Exosome: a significant nano-scale drug delivery carrier [J]. Journal of materials chemistry B, 2020, 8(34): 7591-7608.

[34] MORAD G, CARMAN C V, HAGEDORN E J, et al. Tumor-derived extracellular vesicles breach the intact blood-brain barrier via transcytosis[J]. ACS nano, 2019, 13(12): 13853-13865.

[35] 邵钰柔, 王宇彤, 陈志鹏. 细胞外囊泡的表面修饰及其在中药活性成分递送中的应用[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 561-566.

[36] CHEN J, ZHANG Q, LIU D, et al. Exosomes: advances, development and potential therapeutic strategies in diabetic nephropathy[J]. Metabolism, 2021, 122: 154834.

(收稿日期: 2022-04-25)

Research Progress of Exosomes in Preventing and Treating DN with TCM Methods

XIAO Changbin¹, ZHANG Farong^{2✉}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China)

【Abstract】 Exosomes are potential pathological mediators, markers and therapeutic targets of diabetic nephropathy (DN), which have the characteristics of extensiveness, tissue origin, targeting and biological function. At present, it has been found that miR-145, miR-15b, miR-34a and miR-636 in urinal exosomes can be used as early diagnostic markers of DN, and the changes of miR-29c in urinal exosomes and the expression of exosome involved in TGF- β 1 signaling pathway can provide more objective index reference for TCM syndrome of DN. The discovery of exosomes can not only provide a new breakthrough point for TCM in prevention and diagnosis of DN, syndrome researches of DN, as well as treatment and drug carrier of DN in the future, but also become an important research direction of TCM in diagnosing and treating DN in the future. Chinese medicinal monomers and compound prescriptions can mediate multiple signaling pathways, including TGF- β 1 and many other signaling pathways by changing the expression of miR-192 and other exosomes to delay the progression of DN.

【Key words】 Exosomes; Diabetic nephropathy; TCM; Review