

· 专题论坛 ·

基于“五脏一体观”探讨外泌体与功能性胃肠病症状重叠的关系

汪月丹 马祥雪 张北华 刘佳丽 陈婷 尹晓岚 王凤云 唐旭东

中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所, 北京 100091

通信作者: 唐旭东, Email: txdlly@sina.com

【摘要】 “五脏一体观”高度概括中医对人体内部生命功能和形态结构的完整性、联系性和统一性的认识。功能性胃肠病(FGIDs)之间常相互重叠, 中医药基于整体观和辨证论治理论, 在其防治方面有显著优势。外泌体是一种细胞外囊泡, 其分泌形式及生物学功能充分体现“五脏一体观”, 在FGIDs症状重叠的发病机制、诊断和治疗等方面具有重要价值。本文以“五脏一体观”诠释外泌体与FGIDs症状重叠的关系, 旨在为防治FGIDs症状重叠提供新思路方法, 部分阐释“五脏一体观”的科学内涵, 即外泌体有望成为研究FGIDs症状重叠病理生理机制的热点; 外泌体有望成为中医药诊治FGIDs症状重叠的靶点。

【关键词】 胃肠疾病; 症状重叠; 五脏一体观; 外泌体

基金项目: 国家中医药传承创新团队项目(ZYYCXTD-C-C202010); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B005)

Exploration on the relationship between exosomes and overlap of symptoms of functional gastrointestinal disorders based on the theory of "holism of five organs"

Wang Yuedan, Ma Xiangxue, Zhang Beihua, Liu Jiali, Chen Ting, Yin Xiaolan, Wang Fengyun, Tang Xudong

Institute of Digestive Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Corresponding author: Tang Xudong, Email: txdlly@sina.com

【Abstract】 The theory of "holism of five organs" highly encapsulates the understanding of TCM on the integrity, connectivity, and unity of the internal life functions and morphological structures of the human body. Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) frequently overlap, and TCM has significant advantages in their prevention and treatment based on the theory of the holistic view and syndrome differentiation and treatment. Exosomes are extracellular vesicles whose secretory form and biological functions fully reflect the "holism of five organs", and they are of great value in the pathogenesis, diagnosis and treatment of overlap of symptoms of FGIDs. This article interpreted the relationship between exosomes and overlap of symptoms of FGIDs with the "holism of five organs", aiming to provide new ideas and methods for the prevention and treatment of overlap of symptoms of FGIDs, as well as partly explain the scientific connotation of the theory of "holism of five organs".

【Key words】 Gastrointestinal diseases; Overlap of symptoms; Holism of five organs; Exosome

Fund program: Traditional Chinese Medicine Digestive Refractory Disease Inheritance and Innovation Team Project (ZYYCXTD-C-C202010); The Science and Technology Innovation Project of the China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2021B005)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115398-20240611-00085

收稿日期 2024-06-11 本文编辑 樊红雨

引用本文: 汪月丹, 马祥雪, 张北华, 等. 基于“五脏一体观”探讨外泌体与功能性胃肠病症状重叠的关系[J]. 国际中医中药杂志, 2025, 47(4): 433-438. DOI: 10.3760/cma.j.cn115398-20240611-00085.



功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 指一组根据胃肠道症状分类的疾病, 又称为“肠-脑互动异常”, 常见症状包括腹痛、腹泻、便秘、腹胀、恶心等^[1], 全球患病率超过 40%^[2]。Rome IV 标准将成人 FGIDs 细分为六大类 22 种疾病, 其中功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD)、肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 和功能性便秘尤为普遍^[3]。各类型 FGIDs 经常同时出现或伴发胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD)^[4-6]。如同时存在反酸、早饱感、腹泻等消化道症状, 即为 FGIDs 症状重叠^[7-8]。研究显示, 至少满足 1 项 FGIDs 诊断标准的患者中, 受影响的胃肠区域为 1~4 个, 占比分别为 68.3%、22.3%、7.1% 和 2.3%^[4]。此外, GERD 与 FD 症状重叠患病率约 7.4%^[5-6]。症状重叠进一步影响患者的生活质量和心理健康。

尽管 FGIDs 症状重叠的具体机制尚未完全明确, 但现代医学认为其可能与一系列相似的病理生理过程有关, 包括胃肠动力紊乱、黏膜与免疫功能改变、内脏高敏感性、中枢神经系统功能的变化及肠道菌群失衡等^[3]。目前, 现代医学对 FGIDs 症状重叠的治疗主要侧重于对症治疗, 包括胃肠道和心理症状的处理, 但疗效并不理想^[9]。相比之下, 中医基于整体观和辨证论治原则, 在治疗 FGIDs 症状重叠方面展现出明显优势^[10]。人体内部的整体观涵盖“五脏一体观”与“形神一体观”2 个层面。“五脏一体观”认为, 五脏之间通过经络相互联系, 在功能上形成一个紧密相连的系统, 共同调节人体的气血阴阳, 以维持生命活动的和谐与平衡。五脏作为一个整体, 在生理功能和病理变化上相互影响。外泌体具有细胞间通信的作用, 其独特的生物学特性使其在疾病的发病机制、诊断和治疗等方面发挥重要作用^[11]。本文基于“五脏一体观”探讨外泌体与 FGIDs 症状重叠的关系, 旨在为 FGIDs 症状重叠的发病机制、诊断和治疗提供新思路, 为阐释“五脏一体观”科学内涵提供参考。

1 FGIDs 症状重叠与“五脏一体观”的关系

1.1 基于“五脏一体观”认识 FGIDs 症状重叠病位病机

FGIDs 症状重叠的临床症状繁多, 病情复杂多变, 在中医范畴内无特定病名。FGIDs 症状重叠常见病位包括食管、胃、大小肠, 核心病机为脾胃气机升降失常, 与肝失疏泄、肾失温煦密切相关, 病性方

面常见虚实夹杂和寒热错杂^[12]。脾胃气机升降失常, 脾不运化则食后痞满、噎气、吞酸等; 脾不升清则食后倦怠困倦等; 肝失疏泄, 横逆犯胃, 则急躁易怒、嘈杂反酸等; 木克脾土, 肝郁脾弱, 则忧思纳少、泄泻且腹痛等; 肾阳虚衰, 脾失温煦, 则五更泄泻、不思饮食、久泻不愈、腹痛喜温等。其病位病机涉及多脏腑, 与“五脏一体观”相吻合。《素问·太阴阳明论篇》云: “土者生万物而法天地, 脾者土也, 治中央, 常以四时长四藏。”《脾胃论·脾胃胜衰论》云: “百病皆由脾胃衰而生也。”五脏是人体功能结构的核心, 而脾胃更是“五脏六腑”之本, 是人体气机升降的枢纽, 其余四脏的脏腑功能活动均依赖脾胃之气运化以推动。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》云: “夫治未病者, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾。”五脏功能上密切相关, 病理上相互转变。根据五行相生相克的规律, 肝木过于强盛, 可能会过度克制脾土, 导致脾土功能受损。在肝失疏泄后, 可能出现横逆犯胃或脾胃虚弱的情况。《医方集解·卷四·祛寒之剂》云: “盖久泄皆由命门火衰, 不能专责脾胃。”泄泻病位本在于脾胃, 日久累及肾阳, 命门之火不能上温脾土, 阴寒内盛, 脾阳不升则水谷下趋, 五更泄泻。此外, 较单一 FGIDs 患者中症状重叠者抑郁、焦虑和躯体症状的程度更严重^[13]。《素问·宣明五气篇》“心藏神, 肺藏魄, 肝藏魂, 脾藏意, 肾藏志”及《灵枢·五阅五使》“五气者, 五藏之使也”均指出五脏与五神相联系, 五脏气血调和, 功能协调, 才能形神合一。FGIDs 症状重叠病位病机的复杂性, 强调脏腑之间的整体性和协调平衡的重要性。

1.2 基于“五脏一体观”治疗 FGIDs 症状重叠

中医学从整体和动态的角度分析疾病征象, 将人体作为一个整体, 整合病因、病机, 针对疾病本质进行治疗。继承传统脾胃学说及通降论学术思想的基础上, 唐旭东教授提出脾胃病辨证新八纲及“调中复衡”理论^[14]。辨证新八纲即基于脏腑、气血、虚实、寒热辨治脾胃病, “调中复衡”理论中恢复气机升降及脏腑功能平衡是治疗 FGIDs 症状重叠的目标。FGIDs 症状重叠的治疗过程中, 以多脏腑同调为治疗框架, 调气复通降为治疗重点, 补虚泻实为基础治法, 兼顾平调寒热, 可有效缓解 FGIDs 症状重叠患者的临床表现^[15-16]。在面对多脏腑同时受累的复杂病理状态时, 应细致分析症状的轻重缓急, 明确病变脏腑中起主导作用的部分, 以便有针对性地进行治疗。如脾胃同病时, 应采用脾胃合治的方法, 可选用香砂六君子汤加减; 若胃气壅滞

为主时,应加入香附、紫苏梗、大腹皮、鸡内金等增强理气通降和消食导滞之功,同时辅以党参、麸炒白术等健脾益气之品,以免壅滞中焦;以脾虚为主兼有胃气壅滞时,宜加用山药、炒白扁豆、麸炒薏苡仁等增强健脾助运之力。肝脾同调时,肝郁为主,则以疏肝为首要任务,可选用柴胡疏肝散或逍遥散加减;脾虚为主,侧重健脾,选用柴芍六君子汤,在健脾的基础上兼用疏肝之药。肝肾同调时,以温补脾肾为主,可选用附子理中丸合四神丸加減等。中医药在治疗 FGIDs 症状重叠方面具有较好应用前景,需进一步推进中医药治疗 FGIDs 症状重叠的多中心、大样本的临床试验项目。

2 外泌体与“五脏一体观”的关系

2.1 外泌体的分泌形式体现“五脏一体观”

外泌体是一种直径 40~160 nm 的细胞外囊泡。细胞质膜经过双重内陷,装配成分后,形成含有腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs)的多泡核内体。多泡核内体再通过与质膜融合,释放包含的 ILVs,释放至细胞外的 ILVs 即为外泌体^[17]。全身多种细胞(如网织红细胞、上皮细胞、骨细胞、癌细胞等)均可分泌外泌体,并可在多种体液(如尿液、血液、羊水、腹水等)中检测^[11]。其来源细胞全身性、分布广泛性的外分泌形式充分体现“五脏一体观”。

2.2 外泌体的生物学功能体现“五脏一体观”

“五脏一体观”是关于人体内部的完整性、联系性和统一性的认识。《素问·天元纪大论篇》云:“太虚寥廓,肇基化元,万物资始,五运终天。”认为气是宇宙万物的起源。《素问·宝命全形论篇》云:“人以天地之气生,四时之法成。”人和天地万物均由气构成,人亦是自然界中的一部分。“五脏一体观”以气作为纽带联系人的脏腑官窍及形体精神等^[18]。《灵枢·决气》云:“余闻人有精、气、津、液、血、脉,余意以为一气耳。”强调气作为人体的重要组成部分。《素问·六微旨大论篇》云:“非出入,则无以生长壮老已;非升降,则无以生长化收藏。是以升降出入,无器不有。故器者生化之宇,器散则分之,生化息矣。”《素问·五常政大论篇》云:“气始而生化,气散而有形,气布而蕃育,气终而象变,其致一也。”均阐述气的运动赋予人以生命活力,气推动脏腑功能活动。如《素问·六节藏象论篇》言“气和而生,津液相成,神乃自生”及《素问·四气调神阴阳应象大论篇》言“人有五藏,化五气,以生喜怒悲忧恐”中论述,气推动产生人体的情志活动,并将五脏与精神情志相

联系。

外泌体对调控细胞间通讯至关重要,广泛参与各种病理生理过程。“五脏一体观”以气作为纽带沟通人体脏腑,对比人体之气和外泌体的功能发现二者存在部分相似。具体来说:①人体之气推动机体的生长发育及脏腑经络的生理活动。《景岳全书·传忠录》云:“元精元气者,即化生精气之元神也。生气通天,惟赖乎此。”外泌体存在于精液、羊水和母乳中,与精子成熟、分娩过程及婴儿器官的发育紧密相关。还可通过转移代谢产物,在胰腺 β 细胞、脂肪组织、骨骼肌和肝脏之间交换 miRNA,以细胞间通讯的方式参与代谢过程^[11]。②人体之气具有温煦机体的作用。《难经·二十二难》云:“气主煦之。”脂肪细胞释放的外泌体可调节机体产热和代谢^[19],间充质干细胞的外泌体可促进皮肤的修复和再生^[20]。③人体之气具有防御外邪入侵及驱邪外出的作用。《医旨绪余·宗气营气卫气说》云:“卫气者,为言护卫周身,温分肉,肥腠理,不使外邪侵犯也。”免疫细胞产生的外泌体不仅可通过运输 MHC-抗原肽复合物直接进行抗原提呈,还可通过与其他抗原提呈细胞的融合,将抗原传递给细胞内的 MHC 分子,间接促进抗原提呈^[21]。此外,外泌体还可通过影响免疫细胞的极化和转运促炎症细胞因子调节免疫反应。然而,在病理状态下,外泌体也可能促进肿瘤细胞或病原体的免疫逃逸^[22]。④人体之气具有固摄精血津液,防止其无故丢失的作用。《张氏医通·诸血门》云:“气不耗,归精于肾而为精。精不泄,则归精于肝而化清血。”间充质干细胞分泌的外泌体不仅可促进血管生成^[23],还可通过转移 miR-17-5p 促进内皮细胞再生,加速伤口愈合^[20]。然而,其促进血管生成的作用有时也可能促进肿瘤的侵袭与转移^[24]。⑤人体之气具有感应传递信息的作用。外泌体作为细胞间通信的重要媒介,主要通过与靶细胞表面配体直接接触,以及转移蛋白质和核酸至靶细胞的方式传递信息^[17]。

2.3 外泌体可作为阐释“五脏一体观”理论的物质基础

中医脏象的内涵及外延无限,在既往研究中难以用一种生物活性物质进行诠释。仅以脾脏象理论为例,唐晶等^[25]根据文献进行因子分析及聚类分析,认为与物质代谢、神经-内分泌-免疫等相关的 16 个指标符合脾脏象理论物质基础的要求。外泌体符合脏腑相关物质基础的三大特性,即源细胞性、靶向性和生物功能性^[26]。外泌体作为细胞外囊

泡,其内包含多种脂质、蛋白质(包括细胞因子)和核酸等生物大分子,相较于其他信号分子,外泌体具有分布广泛、生物功能多元化及可穿透血脑屏障等特点,使其在成为脏象研究的物质基础方面更具优势。

3 “五脏一体观”指导外泌体在 FGIDs 症状重叠的机制研究及临床应用

3.1 外泌体有望成为研究 FGIDs 症状重叠病理生理机制的热点

中医药现代化研究的思路与方法论应遵循中医理论,“五脏一体观”理论可能提示外泌体的运行路线、细胞来源和影响因素,其内涵和精髓是利用外泌体研究 FGIDs 症状重叠机制的理论基石。分析 FGIDs 症状重叠患者体液中的外泌体成分与功能在疾病发生发展过程中的变化,以及与发病因素的相关性,有助于揭示 FGIDs 症状重叠的发生机制。

目前,针对外泌体与 FGIDs 症状重叠发病机制的直接研究尚显不足。然已有研究表明,外泌体在多个与 FGIDs 发病相关的领域中发挥作用,包括胃肠动力、黏膜功能、免疫反应及脑-肠轴异常等。具体而言,源自 M1 型巨噬细胞的外泌体含有 miR-34c-5p,该 miRNA 通过直接靶向干细胞因子,降低 Cajal 间质细胞活力,进而影响肠道的蠕动功能^[27]。IBS 患者血清外泌体中 miR-148b-5p 水平明显升高,引起 RGS2 蛋白表达下调,增加结肠细胞通透性^[28];外泌体通过携带生物分子到靶细胞,进而影响免疫细胞的表型和免疫调节功能,或直接作用于靶器官,调节免疫反应^[22]。此外,脑源性外泌体可穿透血脑屏障,在神经再生、神经炎症及突触通信等方面起关键作用^[29]。细菌释放的外膜囊泡与哺乳动物细胞源性外泌体在大小、结构和生物学功能等方面具有相似性;在细菌生存、宿主定殖和入侵、微生物相互作用、应激和炎症反应、抗生素耐药性及内皮细胞黏附等方面具有多种核心调节功能^[30-31]。这些研究为外泌体在 FGIDs 症状重叠中的作用,揭示其在疾病发生和进展中的潜在机制,以及治疗策略提供新方向。

3.2 外泌体有望成为中医药诊治 FGIDs 症状重叠的靶点

近年来,外泌体在中医药研究中的应用逐渐增多。如大黄素可通过调控外泌体特异性 miRNA 表达谱,有效改善大鼠重症急性胰腺炎相关肺损

伤^[32]。经速效救心丸处理的心脏间充质干细胞所释放的外泌体不仅可促进心肌细胞增殖,还可触发受体心肌细胞中的染色质重塑^[33]。五味子醇 A 可抑制氧化应激反应和炎症反应,缓解小鼠药物性肝损伤的症状,这可能与促进肝脏外泌体自噬激活的机制相关^[34]。益肾化湿颗粒通过抑制巨噬细胞 M1 型极化,降低外泌体中 miR-21a-5p 水平,有效改善由巨噬细胞源性外泌体引起的足细胞损伤^[35]。人参源外泌体纳米囊泡通过调节肠道微生物群落和抑制炎症因子的活性,显著延缓结肠炎的发展进程^[36]。

中医学从整体把握生命规律,“五脏一体观”亦贯穿于辨证论治全过程。外泌体内含成分庞杂、细胞来源广泛,且其成分和功能随机体生理或病理状态而发生相应变化,因此有望成为 FGIDs 症状重叠疾病与证候诊断的生物标志物。FGIDs 症状重叠常见脾胃虚弱证、肝郁脾虚证和湿热中阻证等证候^[37],研究外泌体的成分和功能与不同证候的相关性,可应用于病证结合诊断。中医治疗方面,外泌体稳定性好、免疫原性低、能穿透血脑屏障,并具有器官靶向性,有成为新型中药载体的潜力。此外,外泌体作为中医药治疗 FGIDs 症状重叠的疗效评价辅助指标亦具有广阔应用前景。检测用药前后相应来源的外泌体成分谱的变化及其对细胞功能的影响,有助于挖掘中医药治疗 FGIDs 症状重叠的有效靶点。

当前研究趋势主要集中在将外泌体作为单一 FGIDs 和 GERD 的生物标志物。如 IBS 患者血清外泌体中 miR-148b-5p 明显升高^[28]。此外,免疫细胞分泌的外泌体内包含促肾上腺皮质激素释放因子受体,其表达与 IBS 的严重程度评分呈负相关^[38]。在胃液中发现的外泌体携带的 has-miR-933 可能是 FD 的潜在生物标志物^[39]。GERD 大鼠模型外泌体 miR-29a-3p 表达水平明显高于健康对照组^[40]。这些发现突显了外泌体在临床上的多样化应用,包括生物标志物、无细胞治疗剂、药物递送载体和癌症疫苗等^[41]。尽管如此,目前尚未有研究直接探索应用外泌体治疗 FGIDs 的潜力。随着研究的深入,外泌体可能为 FGIDs 的治疗提供新的策略与方法。

4 小结

综上所述,本文重点论述“五脏一体观”与 FGIDs 症状重叠及外泌体的相关性。在“五脏一体观”背景下,利用外泌体研究 FGIDs 症状重叠的机

制,可部分阐释“五脏一体观”的科学内涵,即脾胃系统的整体性、脏腑之间的整体性和协调平衡,有助于推动中医脏象理论特色优势的发挥。FGIDs 症状重叠患者生活质量远低于单一 FGIDs 患者,但目前 FGIDs 症状重叠的机制尚未阐明,对症治疗效果不及预期。外泌体功能多样、成分庞杂,有望成为 FGIDs 症状重叠病理生理机制的研究热点及诊治靶点,为中医药防治 FGIDs 症状重叠提供新的思路方法。

利益冲突 除基金项目支持外,本文全体作者未接受过其他第三方的资助或服务,无个人或企业的经济利益

作者贡献声明 汪月丹:起草文章;马祥雪、张北华:对文章的知识性内容作批评性审阅;刘佳丽、尹晓岚:指导;陈婷、王凤云:行政/技术支持;唐旭东:对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费

参 考 文 献

- [1] Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664-1674. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
- [2] Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114, e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014.
- [3] Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279, e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- [4] Sperber AD, Freud T, Aziz I, et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(5): e945-e956. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.042.
- [5] Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 162-169. DOI:10.3109/00365521.2014.983157.
- [6] Geeraerts A, Van Houtte B, Clevers E, et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(8): 1167-1182. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619.
- [7] Gwee KA, Lee YY, Suzuki H, et al. Asia-Pacific guidelines for managing functional dyspepsia overlapping with other gastrointestinal symptoms[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(2): 197-209. DOI:10.1111/jgh.16046.
- [8] 唐旭东, 马祥雪. 中西医结合医学研究的突破点: 功能性胃肠病症状重叠的诊疗难题[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(1): 97-101. DOI:10.7661/j.cjim.20221103.218.
- [9] Singh R, Zogg H, Ghoshal UC, et al. Current Treatment Options and Therapeutic Insights for Gastrointestinal Dysmotility and Functional Gastrointestinal Disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 808195. DOI: 10.3389/fphar.2022.808195.
- [10] Tan N, Gwee KA, Tack J, et al. Herbal medicine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A systematic review with meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(4): 544-556. DOI:10.1111/jgh.14905.
- [11] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI:10.1126/science.aau6977.
- [12] 王捷虹, 靳光荣, 卞立群, 等. 唐旭东教授对功能性胃肠病症状重叠现象的学术观点及其中医治疗经验[J]. *四川中医*, 2016, 34(3): 8-9.
- [13] Lee SY, Ryu HS, Choi SC, et al. Psychological Factors Influence the Overlap Syndrome in Functional Gastrointestinal Disorder and Quality of Life among Psychiatric Patients in South Korea[J]. *Psychiatry Investig*, 2020, 17(3): 262-267. DOI:10.30773/pi.2019.0278.
- [14] 唐旭东, 马祥雪. 传承董建华“通降论”学术思想, 创建脾胃病辨证新八纲[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(11): 893-896. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.11.01.
- [15] 王凤云, 张北华, 苏博, 等. “调中复衡”理论的内涵及其在脾胃病治疗中的应用[J]. *中医杂志*, 2021, 62(11): 930-933. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.11.002.
- [16] 张北华, 张泰, 王凤云, 等. 脾胃病治疗中的“调中复衡”理论[J]. *中医杂志*, 2021, 62(9): 737-742. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.09.001.
- [17] Teng F, Fussenegger M. Shedding Light on Extracellular Vesicle Biogenesis and Bioengineering[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 8(1): 2003505. DOI:10.1002/adv.202003505.
- [18] 武峻艳, 王杰, 张俊龙, 等. “元整体观”之探析[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(7): 2275-2277.
- [19] Chen XW, Li S, Lin JD. The Micro-Managing Fat: Exosomes as a New Messenger[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 541-542. DOI:10.1016/j.tem.2017.04.004.
- [20] Wei Q, Wang Y, Ma K, et al. Extracellular Vesicles from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Facilitate Diabetic Wound Healing Through miR-17-5p-mediated Enhancement of Angiogenesis[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(3): 1025-1040. DOI:10.1007/s12015-021-10176-0.
- [21] Matsuzaka Y, Yashiro R. Regulation of Extracellular Vesicle-Mediated Immune Responses against Antigen-Specific Presentation[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(10): 1691. DOI:10.3390/vaccines10101691.
- [22] Li C, Ni YQ, Xu H, et al. Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 383. DOI: 10.1038/s41392-021-00779-x.
- [23] Firoozi S, Pahlavan S, Ghanian MH, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alone or in conjunction with a SDKP-conjugated self-assembling peptide improve a rat model of myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(4): 903-909. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.02.009.
- [24] Chen K, Wang Q, Liu X, et al. Hypoxic pancreatic cancer derived exosomal miR-30b-5p promotes tumor angiogenesis by inhibiting GJA1 expression[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3): 1220-1237. DOI:10.7150/ijbs.67675.
- [25] 唐晶, 赵巍, 刘悦, 等. 基于多元统计的脾脏象理论相关指标本质分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(9): 1601-1605. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2015.09.001.
- [26] 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. DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2017.02.001.
- [27] Xu SU, Zhai J, Xu KE, et al. M1 macrophages-derived exosomes miR-34c-5p regulates interstitial cells of Cajal through targeting SCF[J]. J Biosci, 2021, 46:90.
- [28] Xing Y, Xue S, Wu J, et al. Serum Exosomes Derived from Irritable Bowel Syndrome Patient Increase Cell Permeability via Regulating miR-148b-5p/RGS2 Signaling in Human Colonic Epithelium Cells[J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 2021:6655900. DOI:10.1155/2021/6655900.
- [29] Xia X, Wang Y, Zheng JC. Extracellular vesicles, from the pathogenesis to the therapy of neurodegenerative diseases[J]. Transl Neurodegener, 2022, 11(1): 53. DOI: 10.1186/s40035-022-00330-0.
- [30] Yu YJ, Wang XH, Fan GC. Versatile effects of bacterium-released membrane vesicles on mammalian cells and infectious/inflammatory diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(4): 514-533. DOI: 10.1038/aps.2017.82.
- [31] Zhao L, Ye Y, Gu L, et al. Extracellular vesicle-derived miRNA as a novel regulatory system for bi-directional communication in gut-brain-microbiota axis[J]. J Transl Med, 2021, 19(1):202. DOI:10.1186/s12967-021-02861-y.
- [32] Yang Q, Luo Y, Ge P, et al. Emodin Ameliorates Severe Acute Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury in Rats by Modulating Exosome-Specific miRNA Expression Profiles[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 6743-6761. DOI: 10.2147/IJN.S428924.
- [33] Ruan XF, Li YJ, Ju CW, et al. Exosomes from Suxiao Jiuxin pill-treated cardiac mesenchymal stem cells decrease H3K27 demethylase UTX expression in mouse cardiomyocytes in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(4):579-586. DOI:10.1038/aps.2018.18.
- [34] Li X, Gong S, Chen W, et al. Schisandrol A, a bioactive constituent from Schisandrae Chinensis Fructus, alleviates drug-induced liver injury by autophagy activation via exosomes[J]. Bioorg Chem, 2023, 139: 106751. DOI:10.1016/j.bioorg.2023.106751.
- [35] Liang M, Zhu X, Zhang D, et al. Yi-Shen-Hua-Shi granules inhibit diabetic nephropathy by ameliorating podocyte injury induced by macrophage-derived exosomes[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 962606. DOI: 10.3389/fphar.2022.962606.
- [36] Kim J, Zhang S, Zhu Y, et al. Amelioration of colitis progression by ginseng-derived exosome-like nanoparticles through suppression of inflammatory cytokines[J]. J Ginseng Res, 2023, 47(5): 627-637. DOI: 10.1016/j.jgr.2023.01.004.
- [37] 吕咪, 黄金科, 王风云, 等. 结合“异病同治”治则探析功能性胃肠病症状重叠的治疗[J]. 中医杂志, 2022, 63(18): 1786-1788. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.18.015.
- [38] Hagiwara SI, Hasdemir B, Heyman MB, et al. Plasma Corticotropin-Releasing Factor Receptors and B7-2⁺ Extracellular Vesicles in Blood Correlate with Irritable Bowel Syndrome Disease Severity[J]. Cells, 2019, 8(2):101. DOI:10.3390/cells8020101.
- [39] Tanaka F, Takashima S, Nadatani Y, et al. Exosomal hsa-miR-933 in Gastric Juice as a Potential Biomarker for Functional Dyspepsia[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(12): 3493-3501. DOI:10.1007/s10620-020-06096-7.
- [40] Uemura R, Murakami Y, Hashimoto A, et al. Expression of Serum Exosomal and Esophageal MicroRNA in Rat Reflux Esophagitis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1611. DOI: 10.3390/ijms18081611.
- [41] Rezaie J, Feghhi M, Etemadi T. A review on exosomes application in clinical trials: perspective, questions, and challenges[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 145. DOI: 10.1186/s12964-022-00959-4.