

中医药调节外泌体干预疾病的研究进展

朱俊清¹, 徐 洋¹, 华新振², 常志若², 丁彦文¹, 高 鹏^{1*}

1. 山东中医药大学药物研究院, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

摘 要: 中医药是一种多成分、多靶点、多通路的医学体系, 拥有丰富疗法, 但很多明确疗效的中药至今仍无法明确其药效物质基础和作用机制。外泌体是细胞主动分泌的磷脂双层囊泡, 具有保护药物在血液循环中不被细胞吞噬或系统清除等特性, 可作为递送载体, 并在免疫反应、信号转导等细胞过程中发挥重要作用。外泌体作为中药单体递送系统和中医药通过调控外泌体治疗疾病近年来已成为中医药领域研究热点, 以外泌体为切入点, 旨在阐明中医药发挥疗效的微观作用机制, 推动外泌体在中医药领域中发展和应用。

关键词: 中医药; 外泌体; 中药单体; 递送系统; 中药复方; 免疫反应; 信号转导

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7519-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.029

Research progress on traditional Chinese medicine regulating exosome in intervention of diseases

ZHU Junqing¹, XU Yang¹, HUA Xinzen², CHANG Zhiruo², DING Yanwen¹, GAO Peng¹

1. Institute of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: a multi-component, multi-target, multi-pathway medical system with rich therapies, but many of the clear efficacy of TCM is still unable to clarify its drug substance basis and mechanism of action. Exosomes are phospholipid bilayer vesicles that are actively secreted by cells and have the ability to protect drugs from being phagocytized by cells or systematically eliminated in the bloodstream. They can be used as delivery vehicles and play an important role in cellular processes such as immune response and signal transduction. Exosomes as a delivery system for TCM monomers and Chinese medicine treatment of diseases by regulating exosomes have become hot research topics in TCM field in recent years. This study takes exosomes as an entry point to elucidate the micro-mechanism of the therapeutic effect of TCM and promote the development and application of exosomes in the field of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; exosome; traditional Chinese medicine monomer; delivery system; traditional Chinese medicine compound; immune response; signal transduction

外泌体是细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 的最小亚群, 直径为 30~150 nm (平均约 100 nm), 是细胞间通讯和器官对话的重要介质^[1]。中医药作为祖国医学精粹, 以整体观念为指导, 具有多成分、多靶点、多通路、安全有效的优势。近年来, 具有良好药物递送能力的外泌体展现出独特的跨器官和远程作用, 受到了中医药界的广泛关注。从中医角

度来看, 外泌体的作用被视为一种承载和传递功能, 外泌体与中医理论相结合, 契合微观生物学变化与中医整体观, 为中医现代医学解释提供了新思路^[2]。

目前, 外泌体与中医药中的应用主要集中在外泌体作为中药单体递送系统和中医药通过调控外泌体治疗疾病等方面。本文概述了外泌体的生物学特点, 讨论外泌体作为中药单体递送系统的优越性,

收稿日期: 2024-04-23

基金项目: 山东省“中医药+”新产品研发推广项目; 山东省重大科技创新工程项目 (2019JZZY020906); 山东省青创团队; 山东省中药制剂重点实验室

作者简介: 朱俊清, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂学。E-mail: 1687905804@qq.com

*通信作者: 高 鹏, 教授, 博士生导师, 从事中药创新药物现代研究。E-mail: gaopeng@sducm.edu.cn

总结近 5 年中药、中药复方及中医针灸中外泌体的作用,旨在进一步挖掘中医药发挥药效的作用机制,赋予中医药理论科学内涵,推动外泌体在中医药领域的发展和应用。

1 外泌体的生物学特点

外泌体最早是在绵羊网织红细胞中释放而被发现的^[3-4],产生于细胞质膜的内吞作用,细胞质膜内陷形成早期内小体,早期内小体内陷,形成多泡体(multivesicular bodies, MVBs),多泡体外膜与细胞膜融合后,向细胞外释放出外泌体^[5](图 1)。外泌体富含多种蛋白质、脂质和核酸类成分^[6-7],广泛存在于动物、植物、微生物,可以直接激活靶细胞表面的受体,改变靶细胞特性,用作载体运输蛋白质、miRNAs、DNA 和各种药物,提高治疗效果或检测疾病。动物外泌体来源包括干细胞、癌细胞、肿瘤组织、血液、羊水、母乳等^[8-11],但存在降低宿主对病原体的免疫激活和抗性,提取难度高、纯度低,导致生产成本增加的局限^[12]。

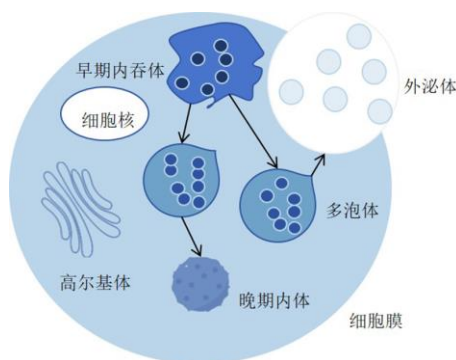


图 1 外泌体形成过程

Fig. 1 Formation process of exosome

植物外泌体已成为近年来的研究热点,展现出巨大的研究潜力。植物细胞外泌体与哺乳动物外泌体结构相似,来源广,可从中药材中大量获取并有效使用。植物中提取的外泌体,可以弥补动物外泌体缺陷,其多样性、稳定性、可载体性和环境响应能力为植物提供了一种高效的细胞间通信方式,有望成为药物递送的内源性候选载体^[13],如生姜^[14]、人参^[15]等外泌体具有抗纤维化、抗肿瘤等作用;生姜外泌体联合紫杉醇治疗宫颈癌具有协同作用^[16]。生姜外泌体和莪术外泌体作为黄芪单体载体,均可提高其药物靶向性,增强抗肿瘤作用^[17-18]。

2 外泌体递送中药单体治疗疾病

随着医学界对于外泌体在细胞中物质运输、

通信的深入研究,其独特的生物学特性使其成为药物递送的有力候选者^[19-21]。与合成纳米粒子相比,外泌体包含几个理想的属性:免疫耐受、体液中稳定天然靶向及跨越生物屏障,保护药物在血液循环中不被细胞吞噬或系统清除^[22]。外泌体可作为疾病治疗的天然药物载体,包裹中药单体靶向递送至目标细胞,以充分发挥中药单体的治疗作用。徐留胜^[23]以来源于人脐带间质干细胞的外泌体包裹丹参酮 II_A 给药,相较于游离丹参酮 II_A,更好修复肺毛细血管渗漏,治疗急性肺损伤。Gong 等^[24]采用透明质酸修饰的乳源外泌体包裹连翘苷,其递送系统显著改善连翘苷的药动力学特性,提高连翘苷的抗肝纤维化作用。

外泌体作为一种有效的药物载体,能够包载中药单体,通过影响信号通路来减少细胞损伤,其疗效优于游离中药单体给药。姚磊^[25]研究发现羊水干细胞来源外泌体与虎杖苷合成的纳米药物可通过下调磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路,缓解细胞氧化应激,减少肠道细胞的放射损伤。黄芷璇^[26]研究证明,以巨噬细胞来源外泌体负载黄芩苷,可有效改善黄芩苷的生物利用度,并通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1 通路,治疗缺血性脑卒中。以外泌体包裹的雷公藤内酯可在体内靶向地将雷公藤内酯递送到树突状细胞上,用于结肠炎和类风湿性关节炎的治疗^[27-28]。

基于以上结果,外泌体为某些生物利用度有限、吸收差、代谢快、全身消除快,但具有确切疗效的中药单体提升了应用可能。特别是近年有研究者已成功用响应面法优化多烯紫杉醇外泌体的载药工艺^[29],构建外泌体装载蛇床子素的载药体系,二者均具有良好的缓释性和靶向性^[30],无不说明中药单体与外泌体结合的优越性,见图 2。

3 中医药调节外泌体治疗疾病

现代研究表明,外泌体本身是微环境中细胞间传递生物信息物质的重要载体。在中医络病理论中,外泌体的功能类似于“气络”,即在微观水平上承担气络行气津(转输成分)、感知信息(细胞间通讯)、调节机体内稳态(温养机体)作用,所以外泌体可以被理解为中医络病微观层面的生物学基础^[31-32]。外泌体的研究虽属于微观分子学,但生物学特征与中医理论的整体观念不谋而合^[33-34],机体细胞相互

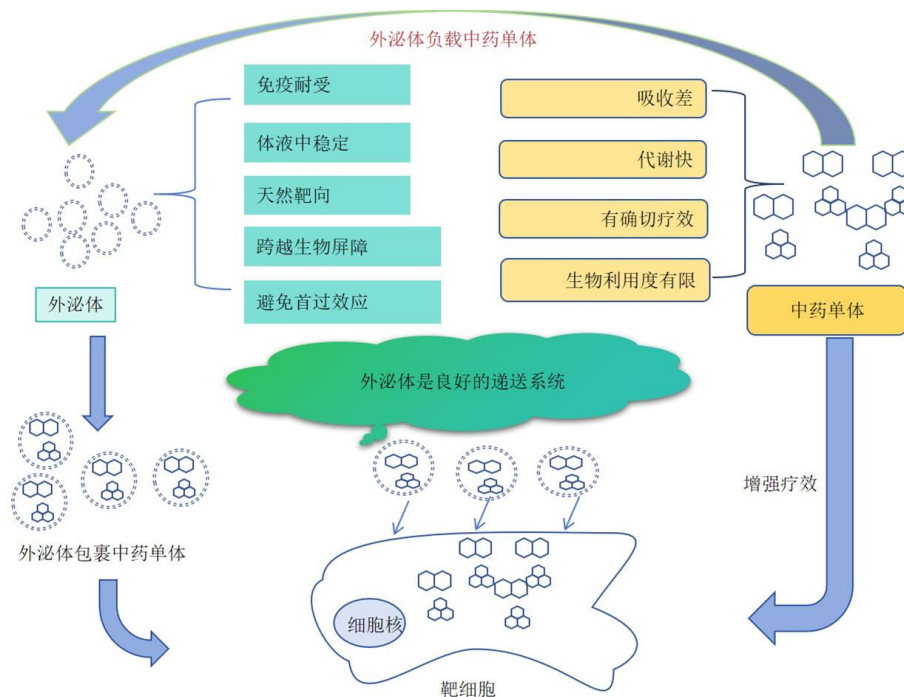


图 2 外泌体递送中药单体

Fig. 2 Exosomes deliver traditional Chinese medicine monomers

作用并分泌外泌体,从表观遗传角度调整人体全身,导致其结构发生形态学变化^[35]。中药调节外泌体治疗疾病符合中医药理论,并可以进一步阐述中医药发挥作用的微观疗效机制,如现代研究表明,肿瘤细胞分泌的外泌体,可用作早期肿瘤筛查和复发监测指标^[36-37]。

3.1 抗肿瘤

超过 300 种中药虽被证明具有良好的抗肿瘤作用,但其作用机制并不明晰,而外泌体作为中间媒介物,可间接解释其作用效果。经姜黄素预处理肝癌细胞外泌体,可抑制肝癌细胞活力、阻滞细胞周期、促进细胞凋亡,具有抗细胞增殖效应^[38]。目前,有研究者发现肿瘤外泌体是癌毒作用于肿瘤的生物基础,肿瘤外泌体的表观遗传调控作用类似于中医中的后天养成作用,白术内酯 I 通过抑制信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2)/突触体相关蛋白 23 (synaptic body-related protein 23, SNAP23) 通路,减少肿瘤外泌体的分泌,从而减少癌细胞白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的产生,发挥抗癌作用^[39]。

相较于中药活性单体,中药复方通过外泌体阐述抗肿瘤的作用机制更加复杂化,中药复方可以通过影响外泌体多种途径发挥抗肿瘤作用,如影响多

种信号通路干预外泌体,减少肿瘤外泌体的分泌,发挥间接抗肿瘤作用^[40]。扶正抗癌方预处理 M₂ 型巨噬细胞外泌体后,可抑制上皮-间质转化,抑制人肺癌 95D 细胞转移^[41]。健脾消癌方含药血清通过抑制外泌体介导的转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad 信号通路,改善受人结肠癌 HCT116 细胞外泌体影响的结直肠癌肿瘤转移^[42],也可以通过抑制结肠癌细胞外泌体中巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 表达,降低人肝 Kupffer 细胞中 TGF- β 1 表达,有效抑制结肠癌的肝转移^[43]。

中药处方及其成分调节外泌体抗肿瘤作用途径可见表 1。

3.2 抗骨质疏松

雷公藤内酯作为临床广泛使用的抗骨质疏松药, Ji 等^[52]研究发现,雷公藤内酯通过调节 circ-0110634 外泌体,抑制强直性脊柱炎间充质干细胞生成破骨细胞。Li 等^[53]研究发现,雷公藤内酯通过与软骨细胞融合介导 miR-221 水平、炎症和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 信号传导,下调滑膜细胞外泌体 miR-221,促进软骨细胞增殖和分泌。

中药复方抗骨质疏松作用是各中药相互作用的结果。但目前对于中药复方中单味药的抗骨质疏松

表 1 中药处方及其成分调节外泌体抗肿瘤作用途径

Table 1 Prescription of traditional Chinese medicine and its components regulate antitumor action of exosomes			
中药复方及成分	癌症类型	作用途径	文献
当归四逆汤	骨癌	通过影响 PI3K/Akt、缺氧诱导因子-1 通路，干预骨髓瘤细胞外泌体，抑制骨髓瘤血管新生	44
甾体糖苷生物碱	骨癌	通过影响 A549 衍生的外泌体介导的人脐静脉内皮细胞的血管生成，发挥抗肿瘤作用	45
白术内酯 I	结肠癌	通过调控 STAT3/PKM2/SNAP23 通路，影响肿瘤外泌体分泌，发挥抗癌作用	39
乌梅丸方	结肠癌	通过调控 HCT116 细胞来源外泌体 miR-148a-3p 靶向腺瘤性结肠息肉/Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物表达，抑制结肠癌的发展进程	46
黄芪甲苷	直肠癌	通过肿瘤外泌体介导的组蛋白去甲基化酶 3/H3K27me3/骨桥蛋白通路，抑制直肠癌肝转移	47
固肺消积饮	肺癌	通过抑制肺癌 A549 细胞外泌体 miR-21 和 miR-23a 的表达，抑制肺癌皮下移植瘤细胞生长	48
双参颗粒	肺癌	通过调控 MIF/miR-34a/KLF4 通路，调控肺癌细胞来源的外泌体肿瘤相关巨噬细胞极化，防治肺癌	49
疏肝益肾方	乳腺癌	通过调控血清外泌体 miR-221/PTEN 轴，逆转乳腺癌内分泌耐药，延长进展生存期	50
健脾消癌方	胃癌	通过调控肠癌细胞外泌体介导的 TGF-β1/Smad 信号通路，改善受外泌体影响的结直肠癌肿瘤转移，也可通过抑制结肠癌细胞外泌体中 MIF 表达及肝 Kupffer 细胞 TGF-β1 表达，抑制结肠癌肝转移	42-43
滋阴化痰方	胃癌	通过调控肿瘤细胞外泌体，降低 VEGFA 和 VEGFC 表达，促进叉头转录因子 O1 和 c-myc 转录因子表达，抑制胃癌血管新生	51

KLF4-Kruppel 样转录因子; PTEN-磷酸酶和张力蛋白同源物; VEGFA-血管内皮生长因子 A。
KLF4-Kruppel-like factor 4; PTEN-phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; VEGFA-vascular endothelial growth factor A.

作用机制的研究还不够深入。当前已有研究团队开始探索中药如何通过调节外泌体的分泌来发挥抗骨质疏松的作用。Wu 等^[54]研究发现，巴戟天多糖通过上调 miR-101-3p 或抑制前列腺素内过氧化物合酶 2，抑制大鼠间充质干细胞中破骨细胞外泌体的分化，治疗骨质疏松。中药复方也可通过调节外泌体信号通路，影响细胞间外泌体通讯，干预 miRNA 表达，促进间充质干细胞和脂肪来源外泌体分泌，进而发挥抗骨质疏松作用。温肾通络止痛方可以增加脂肪来源外泌体分泌，脂肪来源的外泌体携带的效应 miRNA-122-5p 调控芽生 RTK 信号拮抗剂 2 (spry RTK signaling antagonist 2, SPRY2) 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路，从而发挥抗骨质疏松作用^[55]。中药处方及其成分调节外泌体抗骨质疏松途径见表 2。

表 2 中药处方及其成分调节外泌体抗骨质疏松作用途径

Table 2 Prescription of traditional Chinese medicine and its components regulate anti-osteoporosis action of exosomes			
中药复方及成分	外泌体类型或来源	作用途径	文献
雷公藤内酯	circ-0110634 外泌体	通过抑制滑膜细胞外泌体 miR-221，促进强直性脊柱炎间充质干细胞生成破骨细胞，抑制软骨细胞增殖和分泌	52-53
巴戟天多糖	间充质干细胞外泌体	通过影响 miR-101-3p，降低大鼠间充质干细胞外泌体的破骨细胞分化，治疗骨质疏松	54
温肾通络止痛方	脂肪外泌体	通过增强脂肪来源的外泌体携带的效应 miRNA-122-5p 调控 SPRY2 介导的 MAPK 信号通路，抗骨质疏松	55
益气调髓方	骨髓间充质干细胞 CD56 ⁺ 来源细胞外泌体	通过影响骨髓间充质干细胞 CD56 ⁺ 来源细胞间外泌体通讯，升高骨髓间充质干细胞 CD56 ⁺ 细胞亚型占比，修复软骨组织	56
强骨饮	破骨细胞外泌体	通过干预破骨细胞外泌体 miRNA 的表达，调节 miR-27b-3p 和干扰 Wnt/β-catenin 通路，影响成骨细胞分化	57
温肾通络止痛汤	脂肪细胞外泌体	通过调节脂肪细胞外泌体中 miR-122-5p 的 MAPK 信号传导，抗骨质疏松	58
清娥方	激素性股骨头缺血性坏死中外泌体	通过调节类固醇诱导的激素性股骨头缺血性坏死中的外泌体 miRNA 表达: miR-185-3p 或 miR-129b-5p/PI3K/Akt 信号轴，对抗类固醇诱导	59
地黄水提液	血清外泌体	通过升高卵巢癌大鼠血清外泌体 miR-29a-3p 水平，抑制其靶基因核因子 I-A 的表达，进而增强股骨和脂肪中的 Wnt 信号通路，促进骨代谢和脂代谢	60
补肾活血汤	兔肾小管上皮细胞外泌体分泌	通过升高兔肾小管上皮细胞外泌体分泌，抑制其外泌体靶向调控退变椎间盘髓核细胞的增殖、凋亡及 Wnt 信号通路的表达，延缓椎间盘退变	61
复方补肾活血颗粒	骨髓间充质干细胞外泌体	通过影响 Wnt 信号通路，抑制骨髓间充质干细胞外泌体中 miR-545-3P 表达，治疗老年性骨质疏松	62

3.3 护肝

黄芪中的活性成分因其疗效确切、剂量可控、不良反应小等优势，在抗肝损伤中发挥重要作用，近年有研究借助外泌体深入探索其作用机制。Deng 等^[63]用脂多糖诱导巨噬细胞外泌体，促进肝星状细胞活化，黄芪总皂苷联合甘草酸，可以抑制其活化，改善肝病。另有研究表明，黄芪甲苷干预内皮祖细胞外泌体 LINC01963，抑制细胞焦亡，恢复高糖受损间充质干细胞的成管功能，改善内皮分化能力^[64-65]。黄芩苷预处理后的间充质干细胞来源外泌体，通过 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/Nrf2 途径，减轻急性肝损伤后的肝细胞铁下垂^[66]。连翘苷通过抑制 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) /JAK2/STAT1 和 Notch1 信号通路，抑制巨噬细胞外泌体 miR-125b-5p 表达，减少肝星状细胞激活，抗肝纤维化^[67]。

针对中药复方干预外泌体治疗肝脏疾病目前仍处于起步阶段，主要研究集中在中药复方调节外泌体，影响 miRNA 表达。蒙荫杰等^[68]研究表明，白花香莲解毒颗粒通过调节血浆外泌体 miR-122 的表达，抑制乙肝病毒的复制，改善肝功能，治疗慢性乙型肝炎。茵陈蒿汤协同脐带间充质干细胞分泌的外泌体，在临床改善急性肝衰竭肝细胞焦亡，有较好的疗效^[69]。

3.4 减轻肺损伤

目前中药影响急性肺损伤的机制尚不完全清楚，但有证据表明中医药可以调节外泌体相关的上下游信号通路、抑制相关细胞活化，影响外泌体蛋白表达，减轻肺损伤。Hu 等^[70]研究表明大黄素通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体，抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径，抑制胰腺外泌体介导的肺泡巨噬细胞活化，减轻重症急性胰腺炎引起的相关急性肺损伤。杨汤佳^[71]研究表明，凉膈散通过上调巨噬细胞外泌体中 miR-21 和 PI3K 蛋白的表达，介导巨噬细胞与肺泡上皮细胞间通讯，抑制内毒素导致的急性肺损伤。马心悦等^[72]研究表明，麻杏石甘汤通过调控 NF- κ B 信号通路，递送肺上皮细胞来源外泌体 miR-1249-5p 到巨噬细胞，抑制流感病毒的细胞级联损伤效应。

3.5 改善不良妊娠

近年来研究者围绕如何提高外周血和卵巢中外泌体活性，改善卵巢功能早衰展开研究^[73]。冯晓玲等^[74]研究表明，补肾活血方通过调节胎盘外泌体

胎盘碱性磷酸酶及四跨膜蛋白 CD9、CD63，调整母胎界面的免疫平衡，增强子宫内膜容受性。陈贞月等^[75]研究表明，补肾安胎复方通过调控 p38 MAPK 信号通路，抑制滋养细胞对自然流产患者血清外泌体的摄取，进而逆转其对滋养细胞上皮间充质转化，改善不良妊娠结局。

3.6 改善神经功能损伤

目前，针对中药单体干预外泌体治疗神经损伤研究较少。Nan 等^[76]研究表明，天麻素通过外泌体上调 miR-20a-5p/X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 通路，抑制神经细胞凋亡，促进神经功能恢复，治疗大脑动脉闭塞。但很多的证据证明，中药复方预处理增强外泌体促进卒中后神经再生、血管生成和轴突生长，同时抑制炎症反应，改善神经系统功能恢复 (图 3)。李旭敏等^[77]研究表明，肾脑复元汤通过激活 Wnt3a/ β -catenin 通路，增强人脐带间充质干细胞来源外泌体促进神经干细胞细胞增殖，减轻神经干细胞损伤。刘小芹^[78]研究表明，芎归方通过调控 miR-17-92/PTEN 信号通路，增强骨髓间充质干细胞来源外泌体调控缺血性脑卒中轴突再生，改善神经功能缺损和脑组织的病理损伤。毛诗惠等^[79]发现川芎预处理的骨髓间充质干细胞来源外泌体，可抑制神经元凋亡，保护脑缺血神经。Wei 等^[80]研究表明，白术通过 miR-3a-141p/3-1p 途径，靶向组蛋白去乙酰化酶负调控星形胶质细胞衍生外泌体，改善脑缺血或再灌注损伤。中药复方能够通过外泌体作为媒介，抑制神经细胞凋亡，促进神经功能恢复。糖络宁通过增加血清来源外泌体中的 miR-322，降低雪旺细胞中肌醇需要酶 1 α 表达诱导的细胞凋亡，治疗糖尿病周围神经病变^[81]。血清外泌体参与并介导芎麻滴丸作用于相关蛋白并调控胆碱能突触信号通路，中药可以改变血清外泌体 miRNA 表达，芎麻滴丸通过上调血清来源外泌体中乙酰胆碱酯酶及蛋白激酶 C- β 1 的表达水平，改善血管性认知障碍^[82]。钩藤碱可以下调血清来源外泌体 miRNA 表达，抑制甲基苯丙胺引起中枢神经系统兴奋，改善神经药物成瘾^[83]。

3.7 保护心脏

中药单体可以通过影响内皮祖细胞或外泌体的生物学过程来实现心脏修复，被认为是治疗心脏相关疾病的热点治疗方法^[84]。丹参酮 II_A 影响内皮祖细胞外泌体通过 PI3K/Akt 通路，保护血管内皮细胞

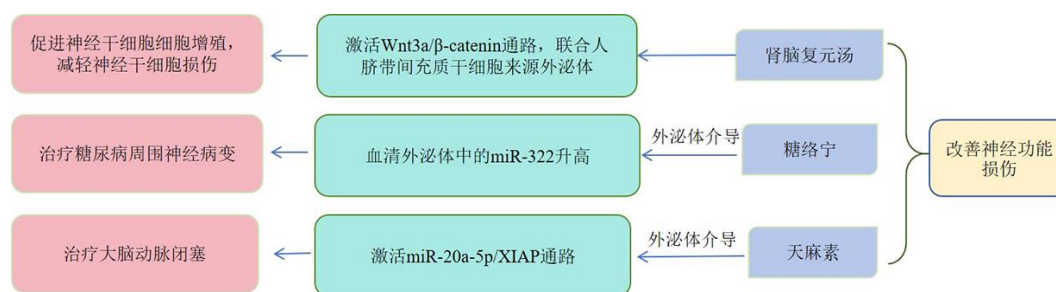


图 3 外泌体改善神经功能损伤信号通路

Fig. 3 Signaling pathways of exosomes improve neural dysfunction

氧化损伤,起协同增效作用^[85]。姜黄素通过外泌体 miR-92b-3p/KLF4 轴,减轻心血管钙化^[86]。

近年来,国内研究者开始关注中药复方通过多途径同时影响外泌体在细胞间的通讯作用,调节外泌体,直接或间接保护心脏。曹玮龙^[87]研究表明,速效救心丸预处理的间充质干细胞外泌体可通过 TLR4/肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体相关因子 6/NF-κB 信号通路,调控炎症反应,促进血管新生,改善心肌梗死后的的心脏损伤。何贵新等^[88]发现芪参益气滴丸通过调控间充质干细胞外泌体 miR-155 介导 PI3K/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,改善炎症,改善心功能。李金霞等^[89]研究表明,温心方通过促进人脐静脉内皮细胞来源外泌体释放,抑制人主动脉血管平滑肌细胞表型转化,减轻细胞增殖迁移,治疗冠心病。温阳振衰颗粒通过上调血浆来源外泌体 miR-21 水平,减少外泌体中 miR-143 的分泌,从而抑制 p38 MAPK 信号通路,保护心肌细胞,改善慢性心力衰竭^[90-91]。黄宇等^[92]研究表明,益气活血化瘀方通过影响巨噬细胞来源外泌体 miRNAlet-7-5p/TGF-β 活化激酶 1 结合蛋白 2 信号通路,抗动脉粥样硬化。

3.8 皮肤修复

中药单体对于皮肤修复有明确的疗效,近些年研究热点在于探究中药单体影响外泌体信号通路,保护受损内皮细胞,干预外泌体分泌。白雪等^[93]研究发现,黄芩甲苷通过介导内皮祖细胞来源外泌体增殖,保护高糖受损内皮细胞,促进高糖受损内皮细胞增殖并抑制其凋亡。李燕等^[94]研究表明,白芍总苷通过抑制人永生角质 HaCaT 细胞外泌体分泌和 HaCaT 细胞增殖、侵袭及迁移,修复皮肤,治疗银屑病。Li 等^[95]发现姜黄素通过激活 Nrf2/抗氧化应激元件通路,介导巨噬细胞来源外泌体,抑制炎症,加速糖尿病大鼠伤口愈合。Wang 等^[96]研究表

明,黄芪提取物通过促进生长因子 VEGF、成纤维细胞生长因子 2 和表皮生长因子的表达,升高 IL-10 的水平并降低 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的表达,增强间充质干细胞衍生外泌体分泌,进而增强皮肤修复功效。象皮生肌膏预处理的骨髓间充质干细胞外泌体,能促进人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移及小管形成,VEGF 的分泌,促进伤口愈合^[97]。

4 外泌体在中医针灸调节机制中的作用

针灸是一种中医特有的非特异性外界物理刺激,涉及多个环节,针刺刺激穴位,释放损伤相关因子,激活相应细胞,通过循环影响疾病发生部位^[98-99],有研究表明,电针可刺激人体细胞释放外泌体^[100]。针刺可通过调控外泌体 miR-34c-5p 靶向干细胞因子/c-Kit,激活瞬时受体电位通道 7/PI3K/Akt 信号通路,改善慢传输型便秘^[101]。王欣^[102]研究表明,针刺通过促进血清外泌体 miR-124 的水平,抑制 TLR4/NF-κB 信号通路,促进 M₂ 型小胶质细胞极化,修复神经。邓培颖^[103]探究具体穴位发现,电针百会、足三里联合外泌体通过调节 IL-33/生长刺激表达基因 2 蛋白轴的表达,抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的活化,治疗缺血性脑卒中。艾灸和电针可以促进子宫内膜干细胞来源的外泌体释放,治疗宫腔黏连,延长三阴性乳腺癌荷瘤小鼠生存期^[104-105],并进一步证明电针督脉下调 lncRNA H19 的表达,调控血浆外泌体,促进 β-淀粉样蛋白 1-42 清除,改善阿尔茨海默病认知和生活能力^[106-107]。

电针通过多种信号通路,促进血清外泌体的分泌,改善心肌缺血^[108]。王晓^[109]研究表明,针刺内关穴通过影响缺血大鼠血浆外泌体,上调 miR-26b-5p,下调 MAPK6 表达,抑制心肌细胞凋亡,发挥抗心肌缺血。彭拥军等^[110]研究表明,电针是通过影响血管内皮来源外泌体 miR-210,激活缺氧诱导因子-1α/VEGF/Notch1 信号通路,促进血管新生,改善局灶

性缺血。

综上，外泌体与经络具有高度的相通性，均具备全身广泛分布、携带生命信息、靶向性、动态性、双向调节性等特点，既能反映机体生理功能，也可反映

病理变化，外泌体作为细胞间相互通讯的重要载体，针灸会影响外泌体在体内的分布，外界针刺物理信息向体内化学信息转换的重要生物学基础^[11]，表明外泌体有望成为针灸治疗疾病的新机制^[112]，见图 4。

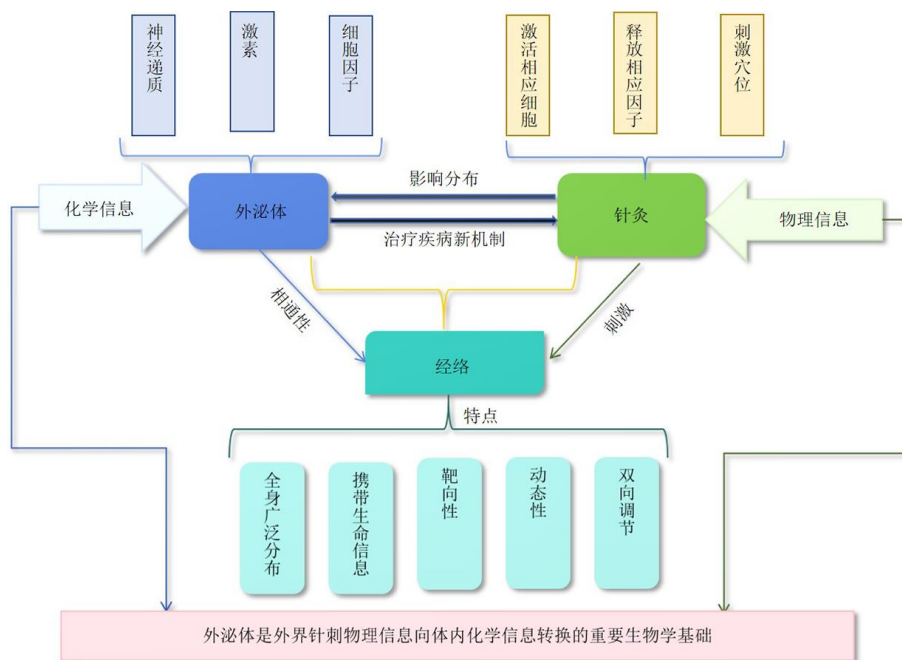


图 4 外泌体在中医针灸调节机制中的作用

Fig. 4 Role of exosomes in regulatory mechanism of traditional Chinese medicine acupuncture

5 结语

中药成分的复杂性是对中药机制研究的艰巨挑战，中医药通过干预外泌体治疗疾病，可以从微观角度解释中医药发挥疗效的作用机制，诊断疗效的生物标志物。外泌体具有多种生物学功能，负载中药化合物传递到靶细胞，具有靶向及增效作用，所以，外泌体可以作为中药单体的天然载体。但不同来源外泌体在人体的异质性对外泌体的筛选和利用造成困扰。外泌体的异质性和靶向性也反映了针灸的一些特征，如穴位识别和经络传递，其内容不仅可以作为治疗靶点，也可以解释针刺技术原理。

目前外泌体在中医药领域的作用尚未完全阐明，限制了其进一步临床转化。此外，外泌体面临着生产成本高、可控性差等困境。外泌体与中医药的结合仍处于初期的研究阶段，但其潜力巨大，本文以外泌体为切入点，期待未来外泌体中医药领域发挥更大的作用，为临床治疗带来新的突破和希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Grange C, Skovronova R, Marabese F, *et al.* Stem cell-

derived extracellular vesicles and kidney regeneration [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1240.

[2] 倪家慧, 张喜, 张丹, 等. 基于中医动态思维探讨外泌体对胃癌前病变“虚瘀毒”病机的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(9): 4096-4100.

[3] Trams E G, Lauter C J, Salem N Jr, *et al.* Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 645(1): 63-70.

[4] Johnstone R M. Revisiting the road to the discovery of exosomes [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2005, 34(3): 214-219.

[5] Zhang Y, Liu Y F, Liu H Y, *et al.* Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19.

[6] Mehryab F, Taghizadeh F, Goshtasbi N, *et al.* Exosomes as cutting-edge therapeutics in various biomedical applications: An update on engineering, delivery, and preclinical studies. [J]. *Biochimie*, 2023, 213: 139-167.

[7] Zhang Y, Liu Y, Liu H, *et al.* Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9(1): 19.

[8] Glusko A, Mirza S M, Piszczatowska K, *et al.* The role of tumor-derived exosomes in tumor angiogenesis and tumor

- progression [J]. *Curr News Pharm Med Sci*, 2019, 32(4): 193-202.
- [9] Ding S Q, Chen J, Wang S N, *et al.* Identification of serum exosomal microRNAs in acute spinal cord injured rats [J]. *Exp Biol Med*, 2019, 244(14): 1149-1161.
- [10] Gerth K, Kodidela S, Mahon M, *et al.* Circulating extracellular vesicles containing xenobiotic metabolizing CYP enzymes and their potential roles in extrahepatic cells via cell-cell interactions [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6178.
- [11] 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.
- [12] Mu N, Li J, Zeng L, *et al.* Plant-derived exosome-like nanovesicles: Current progress and prospects [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 4987-5009.
- [13] 邓雷弘, 龚芸, 黄晓林, 等. 外泌体在类风湿性关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(4): 556-561.
- [14] Hani U, Jaswanth Gowda B H, Siddiqua A, *et al.* Herbal approach for treatment of cancer using curcumin as an anticancer agent: A review on novel drug delivery systems [J]. *J Mol Liq*, 2023, 390: 123037.
- [15] 刘恬佳, 邱智东, 邱野, 等. 人参根外泌体的提取、表征及其对多柔比星诱导的心肌损伤保护作用机制 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3514-3521.
- [16] 刘洋. 生姜外泌体装载紫杉醇制剂研究及其体外抗肿瘤活性 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [17] Zhu H, He W X. Ginger: A representative material of herb-derived exosome-like nanoparticles [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1223349.
- [18] Yang X F, Peng Y R, Wang Y E, *et al.* Curcuma Rhizoma exosomes-like nanoparticles loaded Astragalus components improve the absorption and enhance anti-tumor effect [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 81: 104274.
- [19] Balch W E, Dunphy W G, Braell W A, *et al.* Reconstitution of the transport of protein between successive compartments of the Golgi measured by the coupled incorporation of *N*-acetylglucosamine [J]. *Cell*, 1984, 39(2 Pt 1): 405-416.
- [20] Novick P, Schekman R. Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76(4): 1858-1862.
- [21] Hata Y, Slaughter C A, Südhof T C. Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin [J]. *Nature*, 1993, 366(6453): 347-351.
- [22] Liu C, Feng Q, Sun J S. Lipid nanovesicles by microfluidics: Manipulation, synthesis, and drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(45): e1804788.
- [23] 徐留胜. HucMSC-sEVs 携载丹参酮 II_A 治疗急性肺损伤的作用研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2022.
- [24] Gong L H, Zhou H L, Zhang S L, *et al.* CD44-targeting drug delivery system of exosomes loading forsythiaside A combats liver fibrosis via regulating NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(11): e2202228.
- [25] 姚磊. 虎杖苷给药载体的优化及其在肠道放射损伤防治中的作用研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [26] 黄芷璇. 载黄芩苷的巨噬细胞衍生外泌体的制备及其对缺血性脑卒中保护机制的研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2022.
- [27] Rao Q, Ma G C, Li M, *et al.* Targeted delivery of triptolide by dendritic cell-derived exosomes for colitis and rheumatoid arthritis therapy in murine models [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(3): 330-346.
- [28] He D, Xu X Y, Li L X, *et al.* Functional exosome-mediated delivery of triptolide endowed with targeting properties as chemotherapy carriers for ovarian carcinoma [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(3): 426-438.
- [29] 郭密密, 王婴, 梁达均, 等. 响应面法优化多烯紫杉醇外泌体的载药工艺 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1189-1196.
- [30] 李明莉, 胡冬生, 杨秀竹, 等. 外泌体装载蛇床子素的方法探究 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(10): 1994-1998.
- [31] 薛枫, 邹吉宇, 庞立健, 等. “气络失和”病机观与“外泌体分泌异常”在特发性肺纤维化中的相关性探讨 [J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(6): 107-110.
- [32] 曹晨曦, 吴天唯, 廖鑫, 等. 基于亲母细胞“印迹模板”外泌体载体水通道的经络运行物质基础探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1045-1049.
- [33] Zheng H L, Wang G, Liu M, *et al.* Traditional Chinese medicine inhibits PD-1/PD-L1 axis to sensitize cancer immunotherapy: A literature review [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1168226.
- [34] 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, 2023, 40(2): 80-84.
- [35] 唐幸林子, 王志宇, 王胜奇, 等. 基于表观遗传定义的肿瘤外泌体及其中医证本质 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3609-3614.
- [36] 任文静, 李朝霞, 仇峰. 中药基于外泌体影响肿瘤治疗的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7234-7241.
- [37] 李世颖, 于洋, 韩凤娟. 从“瘀毒伤络”论卵巢癌与外泌体的关系 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(24):

- 3421-3425.
- [38] 张婷, 曹文斋, 任维, 等. 姜黄素预处理的外泌体对肝癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 80-85.
- [39] 范萌. STAT3 通路、白术内酯 I 对肿瘤外泌体分泌和肿瘤恶病质的调节作用及其机制研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2022.
- [40] Glusko A, Mirza S M, Piszczatowska K, *et al.* The role of tumor-derived exosomes in tumor angiogenesis and tumor progression [J]. *Curr News Pharm Med Sci*, 2019, 32(4): 193-202.
- [41] 李龙妹, 廖桂雅, 吴万垠. 扶正抗癌方通过 M₂ 型巨噬细胞来源的外泌体途径抑制 95D 细胞转移的作用机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(12): 50-55.
- [42] 何兰, 曹如柔, 杨晓, 等. 健脾消癌方干预肠癌细胞外泌体对巨噬细胞 TGF- β 1/Smad 信号通路的调控作用研究 [J]. 中医药导报, 2022, 28(11): 30-35.
- [43] 杨晓, 罗吉, 李勇敏, 等. 健脾消癌方干预结肠癌细胞外泌体 MIF 调控肝 Kupffer 细胞 TGF- β 1 表达的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(2): 184-192.
- [44] 付佳琪, 蔡治国, 于漫亚, 等. 基于网络药理学及全转录组测序对当归四逆汤干预外泌体抑制多发性骨髓瘤血管新生的机制研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(1): 120-128.
- [45] Du X, Wang J N, Sun J, *et al.* Steroidal glycoalkaloids from *Solanum lyratum* inhibit the pro-angiogenic activity of A549-derived exosomes [J]. *Fitoterapia*, 2020, 141: 104481.
- [46] 朱亦邈. 乌梅丸方基于外泌体 miRNA-148a-3p 调节 APC 及 KRAS 抑制结肠癌进展的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [47] 李玲, 季青, 周晶. 黄芪甲苷调控外泌体介导的 JMJD3/H3K27me3/OPN 通路抗结直肠癌肝转移机制研究 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(11): 42-49.
- [48] 陈思勤, 贺佐梅, 马思静, 等. 固肺消积饮调控上皮-间质转化相关 miRNA 对肺癌 A549 细胞转移的抑制作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(9): 1199-1204.
- [49] 亓润智. 基于肿瘤细胞外泌体调控 TAM 细胞极化探讨双参颗粒抑制肺癌的作用机制 [D]. 北京: 中国科学院, 2021.
- [50] 常磊, 卓至丽, 卢雯平, 等. 疏肝益肾方治疗乳腺癌内分泌耐药的临床观察及对外泌体 miR-221 的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(12): 1295-1302.
- [51] 李晶晶. 滋阴化痰方调节外泌体干预胃癌血管生成的作用研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [52] Ji W, Lu Y Y, Ma Z Y, *et al.* Triptolide attenuates inhibition of ankylosing spondylitis-derived mesenchymal stem cells on the osteoclastogenesis through modulating exosomal transfer of circ-0110634 [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 36: 132-144.
- [53] Li N, Chen Z X, Feng W, *et al.* Triptolide improves chondrocyte proliferation and secretion via down-regulation of miR-221 in synovial cell exosomes [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154479.
- [54] Wu P Y, Jiao F, Huang H, *et al.* *Morinda officinalis* polysaccharide enable suppression of osteoclastic differentiation by exosomes derived from rat mesenchymal stem cells [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1303-1316.
- [55] 王礼宁. 基于脂肪细胞来源外泌体研究温肾通络止痛方调控脂平衡抗骨质疏松的作用机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [56] 张扬, 缪毛毛, 化昊天, 等. 益气调髓方通过骨髓间充质干细胞 CD56⁺来源的外泌体调控软骨细胞活性的机制研究 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(1): 45-51.
- [57] Tang B B, Yuan Y F, Wang S, *et al.* The Chinese herbal formula QiangGuYin regulates the Wnt/ β -catenin pathway in osteoblasts by intervening in the expression of miRNAs derived from osteoclast exosomes [J]. *Pharmacol Res Mod Chin Med*, 2022, 3: 100087.
- [58] Wang L N, Pan Y L, Liu M, *et al.* Wen-Shen-Tong-Luo-Zhi-Tong Decoction regulates bone-fat balance in osteoporosis by adipocyte-derived exosomes [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 568-580.
- [59] Zhu W, Zhang F X, Lu J J, *et al.* The analysis of Modified Qing'E Formula on the differential expression of exosomal miRNAs in the femoral head bone tissue of mice with steroid-induced ischemic necrosis of femoral head [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 954778.
- [60] 梁梓雯. 熟地黄水提液通过 Exo miR-29a-3p 调节 OVX 大鼠的骨代谢与脂代谢 [D]. 广州: 暨南大学, 2022.
- [61] 冯帅华, 吴官保, 杨屈, 等. 补肾活血汤调节 rabHK-2 外泌体对椎间盘髓核细胞凋亡及 Wnt 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(5): 2-8.
- [62] 乔明珠. 复方补肾活血颗粒对老年性骨质疏松患者 BMSCs 外泌体中 miR-545-3P 表达的影响及经 Wnt 信号通路调控 BMSCs 骨脂分化的初步研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [63] Deng K L, Dai Z, Yang P, *et al.* LPS-induced macrophage exosomes promote the activation of hepatic stellate cells and the intervention study of total astragalus saponins combined with glycyrrhizic acid [J]. *Anat Rec*, 2023, 306(12): 3097-3105.
- [64] 彭阿建, 欧阳范馨, 张熙, 等. 黄芪甲苷干预的 EPC-Exos 对高糖诱导损伤间充质干细胞向内皮分化的影响

- [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(4): 1593-1602.
- [65] Xiong W, Zhang X, Zhou J D, *et al.* Astragaloside IV (ASIV) mediates endothelial progenitor cell (EPC) exosomal LINC01963 to inhibit pyroptosis and oxidative stress in high glucose-impaired endothelial cells [J]. *Curr Mol Med*, 2024, 24(2): 252-263.
- [66] Zhao S X, Huang M X, Yan L L, *et al.* Exosomes derived from baicalin-pretreated mesenchymal stem cells alleviate hepatocyte ferroptosis after acute liver injury via the Keap1-Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8287227.
- [67] Ma C, Wang C, Zhang Y F, *et al.* Phillygenin inhibited M1 macrophage polarization and reduced hepatic stellate cell activation by inhibiting macrophage exosomal miR-125b-5p [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114264.
- [68] 蒙荫杰, 邱华, 黄鹏, 等. 白花香莲解毒颗粒治疗 HBsAg 阳性慢性乙型肝炎的临床疗效及对血浆外泌体 miR-122 表达的影响 [J]. 西部中医药, 2023, 36(6): 110-113.
- [69] 欧阳石, 余冬冬, 杨彬珖, 等. 茵陈蒿汤协同 usMSCs-Exos 调控急性肝衰竭肝细胞焦亡 [A] // 第 11 届全国疑难及重症肝病大会论文汇编 [C]. 全国疑难及重症肝病攻关协作组、北京肝胆相照公益基金会(BIF)、北京医药科学技术发展协会, 2021: 102.
- [70] Hu Q, Yao J Q, Wu X J, *et al.* Emodin attenuates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by suppressing pancreatic exosome-mediated alveolar macrophage activation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(10): 3986-4003.
- [71] 杨汤佳. 凉膈散通过外泌体 miR-21/PI3K/Akt 信号抑制 LPS 诱导急性肺损伤 [D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [72] 马心悦, 黄家望, 冯芷莹, 等. 麻杏石甘汤通过外泌体 miR-1249-5p 靶向 SLC4A1 抑制流感病毒细胞级联损伤效应研究 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2832-2840.
- [73] 李涵, 刘慧萍, 肖贾丽珏, 等. 补肾活血方对卵巢功能早衰大鼠卵巢组织外泌体相关膜蛋白的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 885-892.
- [74] 冯晓玲, 曹雯雯, 马薇薇, 等. 补肾活血方对肾虚血瘀型 URSA 患者血清中胎盘外泌体 PLAP 及四跨膜蛋白 CD9、CD63 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1361-1366.
- [75] 陈贞月, 郅洁, 邓高丕. 补肾安胎复方对自然流产患者血清外泌体作用下的滋养细胞上皮间充质转化的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2350-2356.
- [76] Nan Y N, Zhu W H, Zhu B, *et al.* Gastrodin facilitates recovery of neurological function of MCAO rats through upregulating miR-20a-5p/XIAP pathway via exosome [J]. *Neuroreport*, 2023, 34(14): 685-692.
- [77] 李旭敏, 商燕, 谢丽华, 等. hUC-MSCs 来源外泌体联合肾脑元汤激活 Wnt3a/ β -catenin 通路减轻 NSCs 损伤的研究 [J]. 中医药信息, 2023, 40(5): 12-20.
- [78] 刘小芹. 基于 miR-17-92/PTEN 通路研究芎归方协同 bMSCs-exosomes 调控缺血性脑卒中轴突再生的实验研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [79] 毛诗慧, 李琳, 孙逸梅, 等. 川芎嗪预处理增强骨髓间充质干细胞外泌体对脑缺血大鼠的神经保护和抗神经元凋亡作用 [J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(5): 455-462.
- [80] Wei W, Li H H, Deng Y F, *et al.* The combination of *Alisma* and *Atractylodes* ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury by negatively regulating astrocyte-derived exosomal miR-200a-3p/141-3p by targeting SIRT1 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116597.
- [81] 姚伟洁, 李潇, 冯欣, 等. 糖络宁通过外泌体调控 IRE1 α 诱导细胞凋亡的作用机制研究 [J]. 西部中医药, 2023, 36(4): 12-15.
- [82] 张骄骄. 基于血清外泌体的芎麻滴丸对血管性认知障碍大鼠胆碱能突触信号通路的干预作用研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2023.
- [83] 李汉成, 林泽鑫, 蒋昭, 等. 钩藤碱对甲基苯丙胺依赖大鼠位置偏爱和血清外泌体 miRNAs 表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1137-1141.
- [84] Zheng D D, Huo M, Li B, *et al.* The role of exosomes and exosomal microRNA in cardiovascular disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 616161.
- [85] 马露, 杨雷, 邓常清, 等. 基于 PI3K/Akt 通路研究内皮祖细胞来源外泌体协同丹参酮 II_A 对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6423-6433.
- [86] Chen C Z, Li Y D, Lu H L, *et al.* Curcumin attenuates vascular calcification via the exosomal miR-92b-3p/KLF4 axis [J]. *Exp Biol Med*, 2022, 247(16): 1420-1432.
- [87] 曹玮龙. 基于间充质干细胞外泌体探究速效救心丸防治心肌梗死的作用机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [88] 何贵新, 韦娟, 秦伟彬, 等. 芪参益气滴丸调控外泌体 miR-155 介导 PI3K/mTOR 信号通路对改善心肌微环境研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 1-5.
- [89] 李金霞, 付依敏, 许英姿, 等. 温心方含药血清对人脐静脉内皮细胞外泌体及人主动脉血管平滑肌细胞表型转化的影响 [J]. 中医杂志, 2023, 64(16): 1691-1699.
- [90] 王楠, 皮亚兰, 唐燕萍, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心力衰竭模型大鼠心功能及血浆外泌体的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1025-1028.
- [91] 王敏, 蔡虎志, 陈新宇, 等. 温阳振衰颗粒对慢性心力

- 衰竭大鼠干预机制研究 [J]. 陕西中医, 2022, 43(6): 704-707.
- [92] 黄宇, 赵汉君, 苏立杰, 等. 益气活血化痰方作用于巨噬细胞外泌体 miRNA-let-7-5p/TAB2 信号通路抗动脉粥样硬化的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(5): 835-840.
- [93] 白雪, 梁文菲, 彭阿建, 等. 黄芪甲苷介导内皮祖细胞外泌体对高糖受损内皮细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2048-2050.
- [94] 李燕, 秦夏莲, 沈艳. 白芍总苷对 HaCaT 细胞外泌体的影响及机制研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 114-119.
- [95] Li D Y, Zhang C J, Gao Z S, *et al.* Curcumin-loaded macrophage-derived exosomes effectively improve wound healing [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(9): 4453-4467.
- [96] Wang J Q, Zhang D D, Zhu Y, *et al.* Astragalus and human mesenchymal stem cells promote wound healing by mediating immunomodulatory effects through paracrine signaling [J]. *Regen Med*, 2022, 17(4): 219-232.
- [97] 刘颖, 尹园缘, 邹巍莹, 等. 象皮生肌膏预处理的骨髓间充质干细胞源外泌体对人脐静脉内皮细胞血管生成的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2): 249-256.
- [98] 刘小亚. Exosome 在针灸参与自稳态调节机制中的作用探讨 [J]. 现代盐化工, 2021, 48(3): 104-105.
- [99] 李媛, 徐媛, 陈波, 等. 针灸对骨关节炎软骨损伤的作用及机制研究进展 [J]. 针刺研究, 2022, 47(9): 837-842.
- [100] 匡泓俊, 杨腊媛, 袁楠, 等. 基于调控外泌体释放的电针对慢传输型便秘大鼠结肠组织 TRPM7-PI3K/Akt 通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(12): 98-103.
- [101] Kuang H J, Zhang C S, Zhang W, *et al.* Electroacupuncture improves intestinal motility through exosomal miR-34c-5p targeting SCF/c-kit signaling pathway in slow transit constipation model rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8043841.
- [102] 王欣. 基于调控外泌体 miR-124 探讨火针改善脊髓损伤后神经功能的机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [103] 邓培颖. 电针百会、足三里联合外泌体对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用及炎症机制的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [104] 陈军, 孙嫫, 惠建荣, 等. 艾灸对三阴性乳腺癌移植瘤小鼠生存期的影响及机制研究 [J]. 陕西中医, 2022, 43(7): 819-822.
- [105] 潘妍. 电针调控子宫内膜干细胞外泌体对宫腔粘连的治疗效应研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [106] 陶丽, 朱才丰, 葛宏慧, 等. 艾灸督脉对阿尔茨海默病患者认知功能及血浆外泌体中 A β ₁₋₄₂ 和 lncRNA H19 的影响 [J]. 天津中医药, 2023, 40(7): 864-870.
- [107] 葛宏慧. 艾灸督脉调控血浆外泌体表达干预阿尔茨海默病的机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [108] 梁雪松, 宁百乐, 吴倩, 等. 电针对脊髓损伤大鼠血清外泌体及脊髓组织促炎因子表达的影响 [J]. 针刺研究, 2023, 48(2): 192-198.
- [109] 王晓. 基于 miR-26b-5p/MAPK6 轴探讨针刺内关穴的“远治作用”对心肌缺血大鼠的心脏保护作用机制 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [110] 彭拥军, 徐疏影, 曾春利, 等. 电针调控外泌体 miR-210 对脑缺血再灌注大鼠血管生成的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(11): 1-5.
- [111] 刘路, 齐文川, 曾倩, 等. 基于外泌体介导的巨噬细胞极化探讨针刺治疗慢性阻塞性肺疾病的潜在机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(1): 93-100.
- [112] 杨克俭. 关节腔回输正常大鼠电针后血清外泌体 (Acu-exo) 对佐剂性关节炎大鼠的量效规律及作用机制初探 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.

[责任编辑 赵慧亮]