

植物来源的细胞外囊泡在疾病治疗中的应用

叶玉琦 秦源 周秀梅*

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310000)

摘要 植物来源的细胞外囊泡(plant-derived extracellular vesicles, PDEVs)是植物细胞分泌的直径30~200 nm的磷脂双分子层囊泡, 由蛋白质、脂质、核酸和次生代谢物组成, 可被人体细胞吸收。近年来, PDEVs在疾病治疗领域展现出独特优势和显著疗效。该文综述了PDEVs的生物发生、组成和制备方法, 总结了来源于不同植物的PDEVs在神经退行性疾病、骨与关节疾病、炎症性肠病、肿瘤疾病和呼吸系统疾病等治疗中的应用; 同时, 探讨了PDEVs规模化生产与稳定性挑战以推动临床转化, 并对这一快速发展领域的未来研究方向进行了展望。

关键词 植物来源的细胞外囊泡; 制备; 跨物种调节; 生物发生; 疾病应用; 临床转化

Applications of Plant-Derived Extracellular Vesicles in Disease Treatment

YE Yuqi, QIN Yuan, ZHOU Xiumei*

(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310000, China)

Abstract PDEVs (plant-derived extracellular vesicles) are phospholipid bilayer vesicles with a diameter of 30–200 nm secreted by plant cells, composed of proteins, lipids, nucleic acids, and secondary metabolites, and can be absorbed by human cells. In recent years, PDEVs have demonstrated unique advantages and significant therapeutic effects in the field of disease treatment. This review summarizes the biogenesis, composition, and preparation methods of PDEVs, and highlights their applications in the treatment of neurodegenerative diseases, bone and joint diseases, inflammatory bowel disease, cancer, and respiratory system diseases. Additionally, it discusses the challenges of large-scale production and stability of PDEVs to promote clinical translation, and provides an outlook on future research directions in this rapidly developing field.

Keywords plant-derived extracellular vesicles; preparation; cross-species regulation; biogenesis; disease applications; clinical translation

外泌体作为最小且研究最广泛的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs), 因其良好的生物相容性、稳定性和靶向性等优势, 已广泛应用于疾病诊断、治疗及药物递送领域^[1-3]。外泌体研究初期主要关注干细胞和肿瘤细胞来源的外泌体, 随着研究领域的不断拓展, 植物来源的细胞外囊泡(plant-derived extracellular vesicles, PDEVs)的存在与功能逐渐引起广泛关注。2009年, ZHAO等^[4]首次从

向日葵幼苗中分离出外泌体, 并通过透射电子显微镜和蛋白质组学分析对其进行了表征。研究表明, PDEVs直径通常在30~200 nm, 具有脂质双层膜结构, 与动物来源外泌体在大小和形态上具有相似性^[4], 包裹蛋白质、RNA、脂质及次生代谢产物等生物活性分子, 参与细胞间通讯与分子运输^[5], 并且在PDEVs中发现了大量的微小RNA(microRNA, miRNA), 这些miRNA可被人体吸收并发挥治疗作

收稿日期: 2025-08-05 接受日期: 2025-10-16

国家自然科学基金(批准号: 82404680)资助的课题

*通信作者。Tel: 13067984291, E-mail: zhouxiumei824@163.com

Received: August 5, 2025

Accepted: October 16, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82404680)

*Corresponding author. Tel: +86-13067984291, E-mail: zhouxiumei824@163.com

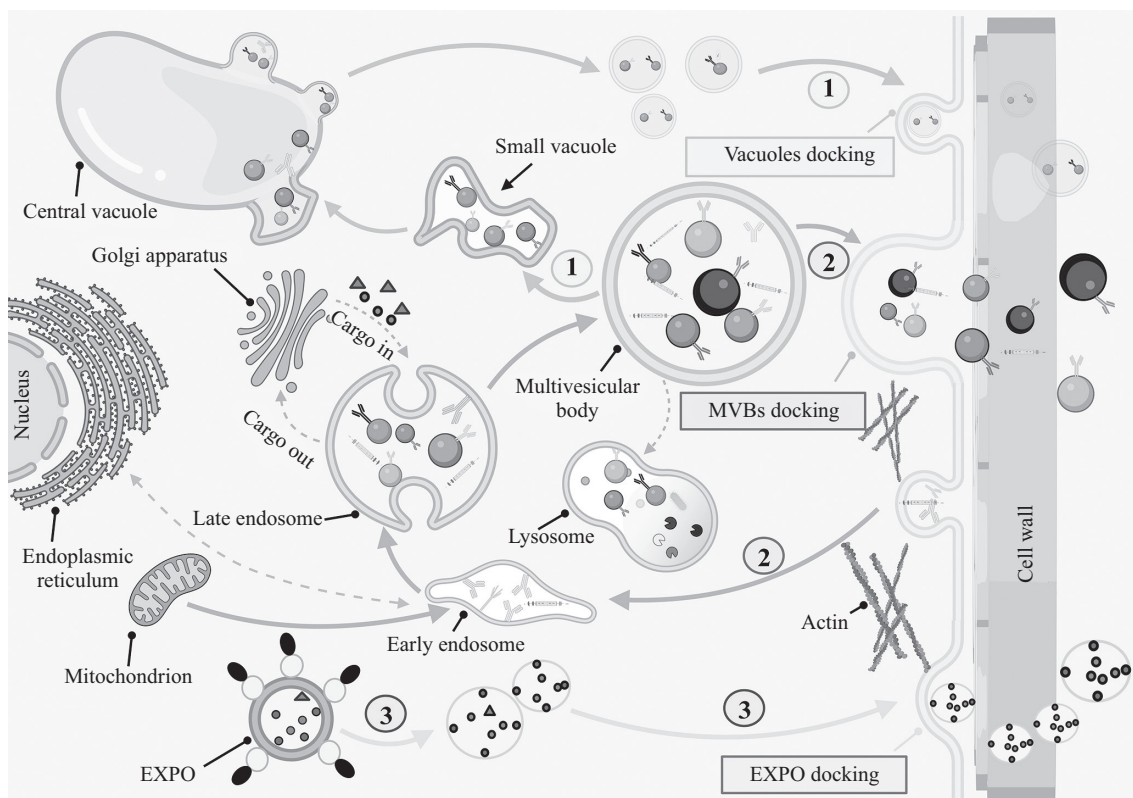
用^[6], 表明PDEVs可能是植物向动物转移miRNA的潜在途径。

PDEVs因其原料来源广泛多样、获取便利且成本低廉、具有良好的生物相容性和低免疫原性, 在生物医学与纳米技术领域展现出巨大应用潜力。与动物源外泌体相比, PDEVs无需复杂的伦理审批, 且提取成本更低; 与人工合成载体(如脂质体)相比, PDEVs自带天然生物活性分子(如miRNA、特定脂质/代谢物), 具备固有的跨物种调控功能。如葛根miR2911可靶向促进 α -突触核蛋白清除, 无需额外载药即可发挥治疗功能, 这一特性具有不可替代性^[7]。研究表明PDEVs在神经退行性疾病、骨与关节疾病、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肿瘤疾病和呼吸系统疾病治疗等方面发挥重要作用^[4]。本文总结了PDEVs的生物发生、组成和制备方法, 讨论了其跨物种调节机制及在疾病治疗中的应用, 并讨论了该领域面临的挑战和机遇, 旨在为PDEVs在疾病治疗中的临床转化提供理论依据。

1 PDEVs的生物发生和组成

1.1 PDEVs的生物发生

PDEVs的生物发生主要涉及三条途径: 多泡体(multivesicular bodies, MVBs)途径、液泡(vacuolar)途径和外囊阳性细胞器(exocyst-positive organelle, EXPO)途径(图1)。最常见的途径是MVBs途径, 该过程始于细胞质膜的内陷, 形成早期内体并内化脂质、蛋白质和代谢物等物质。随后, 早期内体与内质网、高尔基体及线粒体来源的组分融合, 使货物在内体中富集。随着早期内体成熟为晚期内体(即MVBs), 货物被包裹在其内部囊泡中。MVBs存在两种不同的命运, 一部分与质膜融合释放外泌体, 一部分MVBs可能与溶酶体融合, 导致泛素化标记的货物降解。MVBs的运输及与质膜融合过程依赖微管支架、肌动蛋白和Rab蛋白家族成员介导, 融合后释放囊泡内容物至细胞外环境^[8-9]。相比之下, 其余两种途径代表非常规形式的分泌, 液泡途径涉及含水解酶和防御成分的液泡与质膜融合, 特别是在病原菌侵袭时, 释放抗菌蛋白和水解酶至细胞外空间^[10],



①: 液泡途径; ②: MVBs途径; ③: EXPO途径。

①: vacuolar pathway; ②: MVBs pathway; ③: EXPO pathway.

图1 PDEVs的生物发生(根据参考文献[4]修改)

Fig.1 Biogenesis of PDEVs (modified from reference [4])

而EXPO途径介导双膜结构EXPO从细胞质到细胞壁的胞吐过程。与自噬体不同, EXPO不依赖饥饿诱导, 也不与内体或溶酶体融合^[5,11], 而是直接与质膜融合, 释放单膜外泌体至细胞壁。

1.2 PDEVs的组成

PDEVs在表面电荷、形态及内容物组成^[4]上与动物源外泌体具有显著的相似性, 都具有脂质双分子层结构并包含蛋白质、脂质和核酸等基础组分。然而, PDEVs在具体的分子组成上与动物来源外泌体存在显著差异, 主要体现在特异性脂质种类、次生代谢物含量及miRNA谱型等方面, 这赋予PDEVs独特的优势^[5]。PDEVs不仅富含蛋白质, 还包含磷脂酸(phosphatidic acid, PA)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰胆碱(phosphocholine, PC)、双半乳糖基单酰甘油(digalactosylmonoacylglycerol, DGMG)、双半乳糖基二酰甘油(digalactosyl diacylglycerol, DGDG)和单半乳糖基二酰甘油(monogalactosyldiacylglycerol, MGDG)等脂质, 以及DNA、mRNA、miRNA和非编码RNA等核酸^[12]。此外, 维生素C、多酚、类黄酮和类胡萝卜素等^[13]独特的生物活性成分, 增强了PDEVs的治疗特性。

1.3 PDEVs的跨物种转移机制

PDEVs具有独特的跨物种传递能力, 这是其区别于动物来源外泌体的重要特征。研究表明, PDEVs可以通过多种方式实现跨物种转移: 经口摄入后, 能在胃肠道中保持稳定并被有效吸收; 通过特定的膜受体识别机制进入动物细胞; 携带的植物特异性miRNA在动物细胞中保持活性并发挥调控作用^[13-14]。这种天然的跨物种传递能力为PDEVs在疾病治疗中的应用奠定了理论基础。

2 PDEVs的制备

2.1 PDEVs的分离方法

PDEVs的分离方法可分为预处理和纯化两个阶段。预处理阶段根据囊泡来源不同, 主要采用两类方法: 一种是天然存在于植物中的纳米囊泡, 另一种是通过破坏性手段从植物的根、叶和果实中提取的纳米囊泡^[15]。获得植物汁液后, 进入纯化阶段, 常用的技术包括差速超速离心、密度梯度离心、超速离心、尺寸排阻色谱和聚合物沉淀等。

差速超速离心通过逐步增大离心力分离颗粒, 操作简便、适合大规模处理, 但纯度较低。密度梯

度离心利用蔗糖或碘克沙醇梯度分离, 能获得高纯度PDEVs, 但操作耗时、产量低。超速离心基于尺寸分离, 效率高, 但高压可能导致囊泡变形。尺寸排阻色谱通过凝胶基质分离, 纯度高且能保持囊泡完整性, 但设备昂贵、产量有限。聚合物沉淀法使用PEG6000沉淀囊泡, 操作简单、成本低, 但可能会残留杂质^[16]。

由于各方法各有优缺点, 实际应用中常结合多种方法, 如超速离心与密度梯度离心结合, 以平衡纯度和产量^[17]。此外, 透析电泳法结合了电泳与透析, 也为分离PDEVs提供了一种新途径。通过pH调节^[18](如生姜汁pH为4时, 分离的PDEVs产量提升)和优化预处理条件, 也能进一步提高分离效率。

2.2 PDEVs的表征方法

类似于动物细胞来源外泌体, PDEVs的表征方法主要包括: PDEVs的形态学分析使用透射电子显微镜(transmission electron microscopy, TEM)作为亚细胞超微结构分析的标准, 可直观呈现囊泡形态特征。原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)则能解析单颗粒三维形貌与尺寸细节^[19]。粒径与浓度定量主要依赖纳米颗粒追踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)、动态光散射(dynamic light scattering, DLS)和电阻脉冲传感(resistive pulse sensing, RPS), 其中RPS可实现悬浮液中PDEVs的无损检测^[20]; 表面电位及聚集倾向通过 ζ 电位分析评估。此外, 流式细胞术适用于低浓度样本的生物标志物高通量检测, 小角X射线散射(small angle X-ray scattering, SAXS)可精细解析纳米囊泡结构参数^[21-22]。而蛋白质印迹法主要检测外泌体膜表面的标志性蛋白, 但目前PDEVs特异性蛋白质标记物尚不清楚, 需要更多研究来探索。

3 PDEVs的跨物种调控机制

3.1 RNA跨物种递送

PDEVs跨物种调节机制中的RNA跨物种递送, 在植物与其他生物的相互作用中扮演着关键角色^[23-24]。例如拟南芥和水稻的外泌体, 通常通过多泡体途径形成, 其脂质双分子层结构能为包裹的miRNA、mRNA等核酸提供物理屏障, 有效避免这些功能性分子在细胞外环境中被迅速降解。

在跨物种运输方面, 外泌体可通过直接与受体细胞接触, 或在分泌至细胞外环境后被受体细胞摄

取^[25-26]。南京农业大学的研究发现,野生苹果(*Malus hupehensis*)的miR159a通过细胞外囊泡运输至真菌病原菌(*Botryosphaeria dothidea*)中,靶向其糖转运蛋白基因*BdSTP*并抑制其表达,进而阻碍真菌的生长^[27]。WANG团队^[28]也证实了真菌能够通过吞噬作用摄入植物外泌体,从而实现RNA的跨物种传递。而在医学治疗方面,植物外泌体也可作为纳米载体,将治疗性RNA(如miR146a)递送至动物细胞,以用于肿瘤或炎症的治疗^[29]。

综上所述,植物来源的外泌体跨物种RNA递送机制的研究不仅深化了我们对植物与其他生物相互作用关系的理解,更为开发基于植物的RNA药物以治疗肿瘤或炎症等疾病开辟了新途径。

3.2 脂质介导的细胞识别

PDEVs通过脂质介导的细胞识别实现跨物种调节,这一过程涉及多重关键机制。特定脂质成分如姜酚、姜烯酚和磷脂酸等,作为“分子标签”,可以被受体细胞精准识别^[30]。例如,南方医科大学的研究发现,生姜外泌体(ginger-derived extracellular vesicles, GDEVs)中的姜酚脂质能够被肿瘤细胞表面的受体识别,从而激活细胞凋亡信号^[31]。

在膜融合与信号传递方面,PDEVs利用其脂质双分子层与受体细胞膜的融合,直接传递miRNA、蛋白质等生物分子,激活下游信号通路。例如,葡萄柚外泌体中的磷脂酸促进膜融合,将抗炎miRNA递送至免疫细胞。特定脂质在靶向识别中发挥重要作用,单/二半乳糖基二酰基甘油可靶向特定细胞^[4,32],而拟南芥外泌体中的糖脂可被根瘤菌表面受体识别,促进共生结瘤。此外,PDEVs的脂质能模拟病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),激活宿主免疫细胞(如巨噬细胞)的TLR受体,诱导抗炎或抗菌反应^[10]。

在疾病治疗方面,不同脂质类型的PDEVs展现出独特应用价值(详见第4章)。总之,脂质介导的细胞识别是PDEVs跨物种调控的核心,依靠鞘磷脂-TLR4和DGDG-整合素等相互作用,实现靶向递送与免疫调节,通过膜结构破坏和信号通路干预来发挥疗效^[33]。未来应结合单细胞脂质组学与仿生膜工程技术,来突破递送效率与临床转化的瓶颈。

3.3 代谢物功能代偿

PDEVs在跨物种调节中展现出独特的功能代偿机制,主要通过携带多种代谢物并调控宿主代谢

通路来实现。其含有的磷脂酸和二半乳糖基二酰基甘油等脂质,能稳定囊泡结构并延长囊泡在肠道的滞留^[34]。同时,生姜、辣椒等植物外泌体中所含的姜黄素、辣椒素等次生代谢物,在抑制NF- κ B等炎症信号通路方面发挥抗炎作用^[35-36],这是许多研究已证实的。

在调控宿主代谢通路中,PDEVs显著影响脂肪酸代谢。例如,生姜PDEVs中的miR159a-3p能抑制肠道细菌的磷脂酶C,促进二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)累积,DHA又通过结合*PD-L1*启动子抑制其表达,增强免疫治疗效果^[37-38]。PDEVs还在微生物-宿主互动中发挥重要作用。特定的肠道菌(如毛螺菌科)可选择性摄取PDEVs,从而调整菌群代谢产物(如短链脂肪酸),影响宿主免疫反应。例如,DHA能增强肠道紧密连接蛋白(如ZO-1、Occludin)的表达,促进肠道屏障修复^[39]。此外,PDEVs通过信号分子传递实现代谢调节,其携带的miRNA(如miR159)靶向宿主或菌群基因(如*TCF7*、*PLC*),调控Wnt、mTOR等代谢相关信号通路。

综上,植物源外泌体通过“代谢物携带-信号传递-通路调控”的网络,建立了肠道微生物与宿主细胞之间的代谢调节桥梁,为肿瘤免疫和炎症控制等疾病治疗提供了新的靶点,可能成为医学研究与治疗手段开发的重要方向。

3.4 工程化改造对跨物种效率的提升

已有研究对动物细胞外囊泡或人工纳米颗粒进行的一系列改造策略(包括表面修饰、货物包载和膜融合或涂层等其他改造策略)所展现出的良好效果,引发了人们对创新工程策略的兴趣^[40-41](表1)。PDEVs在跨物种调节领域展现出巨大的潜力,上述改造策略紧密结合PDEVs的跨物种生物学特性以提升疗效。

通过靶向配体修饰,研究证明了该策略的有效性。例如,中山大学的研究表明,修饰Angiopep-2多肽的植物外泌体能够精准靶向脑胶质瘤细胞,从而显著提高治疗药物的递送效率。此外,膜蛋白工程化也是优化PDEVs的重要方式^[42-44]。通过基因工程技术对膜蛋白进行改造,使其跨膜转运能力和信号转导功能得以提升。有研究将病毒样颗粒的膜蛋白整合到植物外泌体中,结果显示其穿透生物屏障的能力显著增强,使得外泌体携带的物质更有效地到达靶细胞^[45];纳米载体优化同样是提升PDEVs负载

表1 PDEVs工程化改造策略及其应用

Table 1 Engineering modification strategies and applications of PDEVs

工程化改造策略	应用研究
Strategies for PDEVs engineering	Applied research
Membrane surface modification	Modifying lemon and orange DEVs with cRGD peptides endows them with tumor-targeting ability ^[48-49] . Aptamer HA1-conjugated GNVs target HER2 ⁺ breast cancer cells. Aptamer-R11-3-modified grapefruit DEVs facilitate blood-brain barrier penetration and brain cell uptake ^[50] . Folic acid-modified ginger DEVs target siRNA delivery, and PEGylation prolongs the half-life ^[51-52]
Cargo encapsulation	Ultrasound treatment of curcumin-loaded PDEVs boosts their anti-inflammatory effects ^[50] . A microfluidic device optimizing pressure-assisted siRNA loading into grapefruit nanoparticles enables effective gene knockdown ^[54] . Orange juice DEVs delivering SARS-CoV-2 mRNA vaccines to elicit immune responses ^[55]
Membrane hybridization and coating	BBPN, a fusion of bacteria and spinach thylakoids, enhances tumor targeting and promotes immune activation ^[56] . Hybrid vesicles from ginseng DEVs and autologous tumor membranes boost immune cell activity and prevent tumor recurrence and metastasis ^[57] . Grapefruit nanocarriers coated with activated white blood cell membranes target inflamed areas, while ginseng root-derived DEVs inactivated by neutrophils target lung inflammation ^[57]
Modification strategies	Grapefruit DEVs modified with ESTP can targetedly deliver sodium thiosulfate for vascular calcification treatment ^[48] . ZENG et al. used π - π stacking interactions to enhance the combined therapy of DOX and ICG (indocyanine green) ^[59] . High-pressure homogenization-extracted grapefruit lipids are used to make nanocarriers, which are then modified to improve targeting ^[51]

效率的关键, 利用微流控技术和3D微载体培养等先进手段进行工程化制备, 能优化其粒径分布, 并同步提高PDEVs稳定性和负载效率。例如, 在人参外泌体的制备中, 同昕生物技术(北京)有限公司的CEL-G®TFFLab系列外泌体浓缩系统通过切向流过滤技术和三级分离一体化处理, 克服了传统制备中的纯度低和活性易失的问题, 缩短了制备过程的处理时间, 降低了能耗, 同时有效保持了外泌体的高活性, 为其在医药与健康领域的应用奠定了基础^[46-47]。

膜表面修饰是提升PDEVs靶向性的重要策略。通过在PDEVs表面结合特定的靶向分子, 可以实现对特定细胞类型的精准识别和结合。研究表明, 使用cRGD肽修饰柠檬和橙子外泌体能够赋予其肿瘤靶向能力^[48-49], 这种修饰显著提高了外泌体在肿瘤组织中的积累和内化效率。此外, 适配体修饰也是一种有效的靶向策略, 如HA1-适配体偶联的葡萄柚纳米颗粒能够特异性靶向HER2⁺乳腺癌细胞, 而R11-3适配体修饰的葡萄柚外泌体则能够促进血脑屏障穿透和脑细胞摄取^[50]。叶酸修饰的生姜外泌体在siRNA递送方面表现出色, 同时PEG化修饰能够延长囊泡的半衰期^[51-52]。

货物包载技术能够显著增强PDEVs的治疗效果。超声处理姜黄素负载的PDEVs能够提升其抗炎效果^[53], 这种物理处理方法有助于提高活性成分

的装载效率和稳定性。微流控技术在优化货物装载方面发挥了重要作用, 研究开发了优化压力辅助siRNA装载到葡萄柚纳米颗粒的微流控设备, 能够实现有效的基因敲除^[54]。更令人瞩目的是, 橙汁外泌体被成功用于递送SARS-CoV-2 mRNA疫苗以引发免疫反应^[55], 这一突破性应用展示了PDEVs在疫苗递送领域的巨大潜力。

膜杂交与涂层策略通过结合不同来源的膜结构来增强PDEVs的功能特性。BPN作为细菌与菠菜类囊体的融合体, 能够增强肿瘤靶向能力并促进免疫激活^[56], 这种跨物种膜融合技术为开发新型治疗载体提供了创新思路。人参外泌体与自体肿瘤细胞膜的杂交囊泡能够提升免疫细胞活性, 预防肿瘤复发并抑制其转移^[57], 这种个性化膜杂交策略在肿瘤免疫治疗中显示出巨大优势。此外, 活化白细胞膜涂层的葡萄柚纳米载体能够靶向炎症区域, 而中性粒细胞失活的人参根来源外泌体则能够靶向肺部炎症^[57]。

除了上述主要策略外, 还有多种创新的修饰方法正在被探索。葡萄柚外泌体经ESTP修饰后能够靶向递送硫代硫酸钠用于血管钙化治疗^[58]。ZENG等^[59]利用 π - π 堆积相互作用增强了DOX和吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)的联合治疗效果。高压均质化提取的葡萄柚脂质被用于制造纳米载体, 然后

进行修饰以提升靶向性^[51]。这些创新策略不断拓展着PDEVs工程化改造的技术边界。

总之,对PDEVs的工程化改造,使其跨物种效率得到了显著提升,为疾病治疗和生物调控等领域带来了新的发展机遇,有望成为未来生物医学研究的重要突破点。

4 PDEVs的疾病治疗应用

4.1 PDEVs在骨与关节疾病治疗中的应用

骨与关节疾病是一类累及骨骼、关节及周围组织的疾病,常见如骨质疏松症(osteoporosis, OP)、骨关节炎、类风湿关节炎等,多表现为疼痛、活动受限、功能障碍,其发病与年龄、劳损、炎症、代谢异常等因素相关,严重影响患者生活质量^[60]。PDEVs在骨与关节疾病特别是骨质疏松症和骨关节炎(osteoarthritis, OA)的治疗中显示出显著的治疗潜力。它们主要通过调节骨稳态平衡、抑制炎症反应及促进组织再生等机制发挥作用,并因其天然低毒性及良好的生物相容性而具有独特优势^[61]。

4.1.1 PDEVs在骨质疏松症(OP)治疗中的应用 OP是一种以骨吸收与骨形成失衡为特征的代谢性骨病,其发病与年龄增长、雌激素水平下降、钙磷代谢紊乱等因素密切相关^[62]。目前临床治疗采用基础补充(钙剂和维生素D)、抗骨吸收药物(如双膦酸盐)以及促骨形成药物(甲状旁腺激素类似物)等策略^[63]。虽然这些疗法能有效提高骨密度并降低骨折风险,但长期使用可能伴随胃肠道反应、颌骨坏死等不良反应。

近年来,PDEVs因其独特的骨代谢调控作用成为研究热点。研究表明,PDEVs可通过多靶点机制治疗骨质疏松:①动态调节成骨细胞与破骨细胞活性平衡;②改善骨微环境(如抑制炎症反应、缓解氧化应激);③激活骨形成相关信号通路;多项研究证实了其治疗潜力。HWANG等^[64]发现,山药外泌体(yam exosomes, YNVs)通过特异性激活BMP-2/p-p38/Runx2信号级联反应,显著促进成骨细胞分化标志物表达,在卵巢切除小鼠模型中有效提升胫骨矿物质密度。值得注意的是,葛根外泌体展现出独特的“肠-骨轴”调控机制。LIU等^[65]研究发现其可通过调节肠道菌群代谢,降低血清TMAO水平,促进间充质干细胞向成骨细胞定向分化,最终恢复骨密度。

这些发现为开发基于PDEVs的骨质疏松症靶

向治疗策略提供了重要科学依据,其多通路协同作用的特点可能为克服现有疗法的局限性带来新希望。

4.1.2 PDEVs在骨关节炎(OA)治疗中的应用 OA是一种以关节软骨退行性病变为核心的慢性疾病,其病理特征包括进行性软骨破坏、滑膜炎症反应、软骨下骨重塑异常及细胞外基质代谢失衡^[66]。该病发生与年龄、机械负荷、代谢异常等多种因素相关。目前临床治疗主要采用非甾体抗炎药控制疼痛和炎症、关节腔注射改善润滑功能、物理治疗维持关节稳定性等疗法,终末期患者则需接受关节置换手术^[67]。然而现有疗法仅能缓解症状,无法实现组织再生修复。

近年来,PDEVs因其独特的免疫调节和组织修复能力成为OA治疗研究的新方向。大量证据表明,PDEVs可通过多靶点协同作用延缓OA病理进程:①调控免疫微环境;②抑制炎症级联反应;③促进软骨细胞增殖与分化。多项研究揭示了其具体作用机制,ZHANG团队^[68]发现,葡萄柚外泌体(grapefruit-derived exosomes/extracellular vesicles, GEVs)具有双向调节作用:一方面显著抑制IL-1 β 等促炎因子表达,另一方面上调SOX9等软骨形成关键基因并激活其下游的软骨形成基因,促进软骨细胞迁移至缺损区域实现原位修复。在免疫调节方面,HAN等^[69]证实GDEVs可靶向聚集于炎症关节,通过调控巨噬细胞极化状态降低TNF- α 水平。

这些研究共同表明,植物源外泌体通过“炎症抑制-组织再生”协同作用机制,为骨关节炎治疗提供了突破传统症状缓解模式的新策略。其多靶点、低毒性的特点尤其适合OA这种多因素致病的慢性疾病,展现出广阔的临床应用前景。

4.2 PDEVs在炎症性肠病(IBD)治疗中的应用

IBD是一类慢性胃肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)和不明原因的结肠炎(indeterminate colitis, IC)。目前的治疗手段包括5-氨基水杨酸类药物^[70]、糖皮质激素、免疫抑制剂^[71](如硫唑嘌呤)以及生物制剂^[72](如抗TNF- α 单克隆抗体和抗整合素药物)。然而,传统疗法存在一定局限性,因此探索具有成本效益和低毒性的新型治疗策略显得尤为重要。

PDEVs在IBD治疗领域展现出独特优势,其口服给药特性、良好安全性及多靶点协同作用机制为

IBD治疗提供了新思路。研究表明, PDEVs主要通过免疫调节、肠上皮屏障修复和肠道菌群稳态重建的机制来发挥治疗作用。

在免疫调节方面, PDEVs通过多途径调控固有免疫和适应性免疫应答。范亮亮等^[73]发现, 人参外泌体通过激活 AKT/mTOR 自噬轴调控巨噬细胞极化, 同时抑制 IKK/I κ B/NF- κ B 通路, 显著降低 TNF- α 等促炎因子水平并提升 IL-10 等抗炎因子表达水平。在肠上皮屏障修复方面, PDEVs 表现出显著的黏膜保护作用。SUNDARARAM 等^[74]研究显示, 柑橘外泌体能够特异性促进杯状细胞分泌 MUC2 黏蛋白, 增强肠道黏液屏障的物理防御功能。

PDEVs 在 IBD 治疗中前景广阔, 但临床应用仍面临两大关键挑战: 一方面, 规模化生产难度大, 存在提取产量低、工艺复杂且批次间差异显著等问题; 另一方面, 口服后的靶向递送效率不理想, 部分囊泡会在胃肠道中被降解或无法精准富集于炎症部位。通过工程化改造(如表面修饰、载药优化)可进一步提升其治疗效果和生产可行性。未来研究需重点关注标准化制备工艺、系统安全性评价及个体化治疗方案开发。PDEVs 具有多靶点协同作用, 不仅为 IBD 治疗提供了创新解决方案, 也为其他免疫相关性疾病的治疗研究开辟了新途径。深入探索其在免疫调节网络中的作用机制, 将推动临床转化应用进

程。

4.3 PDEVs在肿瘤治疗中的应用

现有的肿瘤标准疗法(如化疗^[75]、靶向药物和免疫检查点抑制剂)存在毒性强、易耐药^[76]和响应率有限等问题。相比之下, PDEVs 在治疗上具有低毒性、多机制协同作用和工程化潜力等优势。尽管 PDEVs 在跨物种调节的潜在治疗方面展现出较大前景, 但主要挑战在于评估其对正常细胞的生理影响及其抑制异常细胞的能力。

研究表明, PDEVs 对正常细胞系(如 HaCaT、A375、HDF 和 ADMSC)无不利影响, 反而能够促进细胞增殖。同时, PDEVs 对异常细胞系(如 A549、SW480 和 LAMA84)表现出显著的抑制作用^[77]。PDEVs 通过多种机制影响肿瘤细胞的生物学行为, 包括促进凋亡、诱导细胞周期阻滞、抑制细胞增殖、诱发线粒体损伤以及改变肿瘤微环境等(图2)。例如, TESTA 等^[78]研究发现, 柠檬来源的细胞外囊泡(lemon-derived extracellular vesicles, LDEVs)能通过诱导 ROS 生成, 促进 GADD45 α 的表达, 导致胃癌细胞在 S 期发生周期阻滞及凋亡, 在体内外均能有效抑制胃癌生长, 且安全性较好。而 SASAKI 等^[79]研究则发现, 玉米来源的 PDEVs 通过刺激巨噬细胞系 Raw264.7 释放炎症因子, 抑制小鼠 Colon26 细胞增殖及皮下肿瘤生长。FU 等^[80]研究指出, 人参来源的

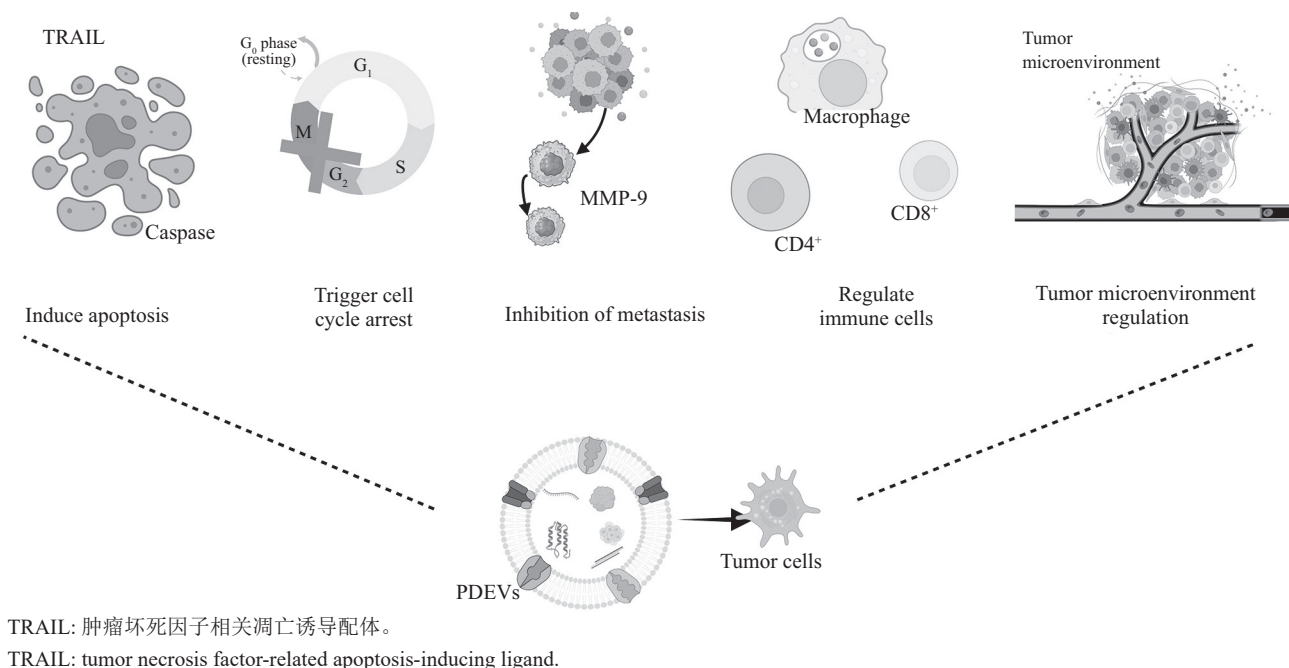


图2 PDEVs在抗肿瘤治疗中的应用机制

Fig.2 The application mechanism of PDEVs in anti-tumor therapy

PDEVs在肿瘤微环境调控方面尤为突出,能够通过将肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)从M2型极化为M1型,提升肿瘤内ROS水平和细胞凋亡率,并通过mTOR-T-bet轴重塑TAM,增强CD8⁺ T效应细胞的功能,降低免疫检查点的表达水平。此机制使得人参PDEVs在与PD-1抗体联合使用时,展现出显著的协同抗癌效果,为“冷”肿瘤向“热”肿瘤的转化提供了新的思路。此外, PDEVs在智能递送系统中的应用潜力也十分可观,通过叶酸修饰可使其特异性识别并靶向肿瘤细胞表面高表达的叶酸受体,从而提升递送系统的靶向效率,实现多种药物的共载,并结合pH敏感型水凝胶等环境响应载体精准释放药物,从而有效降低系统性毒性。ZHAO等^[4]研究显示,人参-菠菜双源外泌体凝胶能够逆转肿瘤缺氧微环境,促进CD8⁺ T细胞浸润,显著抑制肿瘤生长。

然而,在临床转化中, PDEVs仍面临诸多挑战,包括肿瘤微环境和肝脾清除作用对递送效率的影响,以及活性成分差异、剂量标准化和规模化制备困难等问题。不过, PDEVs凭借优异的生物相容性、稳定性及递送亲疏水性药物的能力,成为理想的药物递送载体,在肿瘤靶向递送等领域应用前景广阔。其双重抗癌机制与工程化递送系统的创新赋予了其巨大潜力,未来结合多组学技术与GMP标准化,有望实现其临床转化。

4.4 PDEVs在呼吸系统疾病治疗中的应用

呼吸系统疾病是影响鼻腔、气道和肺部的一系列疾病,主要包括肺炎等感染性疾病、间质性肺病、肺肿瘤及睡眠呼吸暂停等。当前治疗方法主要包括药物治疗(如抗生素、支气管扩张剂、激素)、氧疗、肺康复训练以及外科手术等, PDEVs凭借其天然生物相容性、低免疫原性和独特的生物活性^[80],像是大自然精心准备的“纳米级药物包裹”,在呼吸系统疾病治疗方面确实很有前景。

4.4.1 PDEVs在新型冠状病毒感染治疗中的应用
冠状病毒病-19(COVID-19)由严重急性呼吸综合征冠状病毒II型(SARS-CoV-2)引起,这场全球大流行对公共卫生体系构成了前所未有的威胁。最新研究发现,从大豆、生姜、金缕梅、葡萄柚、西红柿、梨等食用植物中分离出的外泌体,含有能够靶向人类转录过程的miRNAs^[5]。值得注意的是,这类植物源性miRNAs具有同时靶向SARS-CoV-2病毒基因组

多个保守区域的独特能力,使其成为极具开发潜力的新型抗病毒制剂。

TENG等^[81]的研究揭示了SARS-CoV-2致病新机制,病毒蛋白Nsp12与Nsp13通过肺上皮细胞外泌体协同激活巨噬细胞NF- κ B通路,进而诱发肺部炎症和上皮细胞凋亡。研究发现, GDEVs所含的miRNAs能特异性抑制病毒Nsp12和刺突蛋白基因的表达。通过纳米载体递送系统, GDEVs展现出显著的抗炎和抗病毒效果,有效减轻了病毒引起的病理损伤。

另外, WIGGINS团队^[82]从香菇外泌体中鉴定出一种名为Shictin的新型凝集素。该蛋白通过其N-端碳水化合物结合域与病毒表面聚糖特异性结合,从而阻断病毒入侵。特别值得关注的是, Shictin对奥密克戎变异株表现出强效抑制作用($IC_{50}=87$ nmol/L)。这些发现为COVID-19治疗提供了全新的干预策略。

鉴于当前病毒感染持续演变和临床治疗的迫切需求,基于PDEVs的治疗技术展现出独特的应用前景。PDEVs因其高效、低毒性和多重抗病毒机制,值得进行更深入的转化医学研究。这些天然来源的生物活性物质可能为应对不断出现的病毒变异提供可持续的解决方案。

4.4.2 PDEVs在肺纤维化治疗中的应用
PDEVs在治疗肺纤维化方面也展现出巨大潜力。肺纤维化是一种以细胞异常增殖、细胞外基质过度沉积及持续性炎症损伤为特征的疾病,最终导致肺功能进行性下降。最新研究表明,从红景天和蒲公英煎液中提取的PDEVs(又称“煎汤体”, decoctosomes)在体外和体内模型中均表现出显著的抗纤维化和抗炎作用,可有效改善小鼠的肺纤维化及缓解肺部炎症^[5]。

DING等^[83]的研究进一步揭示,红景天(*Rhodiola crenulata*)煎剂来源的外泌体含有一种特异性miRNA(HJT-sRNA-m7),该分子可通过特定机制抑制转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)诱导的MRC-5纤维化细胞活化,并减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。更令人振奋的是,研究人员开发了一种人工合成的简化模拟物(bencao-some),其由鞘氨醇(d22:0)与HJT-sRNA-m7组成,口服后同样能显著缓解小鼠的肺纤维化症状。这些发现不仅拓宽了PDEVs在肺纤维化治疗中的应用前景,也为开发新型口服抗纤维化药物提供了重要思路。

综上所述, PDEVs在治疗呼吸系统疾病(包括COVID-19和肺纤维化)方面显示出巨大的潜力。特别是在呼吸系统疾病构成的全球健康挑战的背景下, 这些发现强调了进一步探索PDEVs治疗应用的重要性。

4.5 PDEVs在神经退行性疾病治疗中的应用

神经退行性疾病是一类神经系统功能退化性疾病, 其特征为神经元或其髓鞘丧失, 且随年龄增长逐渐加重。这类疾病以神经元进行性丢失和致病蛋白异常积累聚集为特点, 与蛋白加工系统密切相关, 其病因尚不完全清楚, 可能与遗传、环境和生活方式有关, 常见症状包括认知、运动障碍等, 如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等都属于此类疾病, 目前难以完全治愈, 但可通过多种手段延缓进展、缓解症状^[84]。近年来, PDEVs在神经退行性疾病相关研究中展现出减少神经元凋亡、促进神经分化与再生、改善线粒体功能等治疗潜力, 为神经退行性疾病治疗带来新策略。

4.5.1 PDEVs在帕金森病(PD)治疗中的应用 帕金森病是一种以黑质多巴胺能神经元进行性丧失为主要特征的神经退行性疾病, 其典型病理特征包括 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)异常聚集与磷酸化、多巴胺释放功能障碍等^[85]。研究表明, 线粒体功能异常和过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生是导致神经元凋亡的关键因素, 进而引发震颤、肌强直和运动迟缓等临床症状。目前临床治疗手段仅能缓解症状, 无法有效阻止疾病进展^[86]。

近年研究发现, PDEVs在帕金森病治疗中展现出显著潜力。CHEN等^[87]证实, 栀子花来源的细胞外囊泡(gardenia-derived extracellular vesicles, GDEVs)可通过抑制p38 MAPK/p53通路, 上调Bcl-2/Bax值, 显著减少ROS产生并改善线粒体功能, 从而降低 α -Syn水平并调节多巴胺释放, 在鱼藤酮诱导的帕金森病模型中发挥神经保护作用。XU等^[52]研究发现, 葛根外泌体(Pu-Exos)通过激活PINK1-Parkin介导的线粒体自噬途径, 维持线粒体呼吸链复合物活性, 有效恢复ATP合成; 经工程化修饰的Pu-Exos在体内外实验中显示出显著改善了小鼠的运动行为。

此外, 多项研究揭示了不同植物外泌体的独特作用机制, 如茶叶源外泌体通过递送EGCG激活自噬-溶酶体途径^[88-89], 葛根外泌体中的miR2911可上

调HSC70表达, 促进 α -Syn清除^[90]。葡萄柚外泌体则通过其强效抗氧化特性保护多巴胺能神经元^[91]。这些发现为帕金森病的治疗策略开发提供了新的研究方向。

4.5.2 PDEVs在阿尔茨海默病(AD)治疗中的应用 阿尔茨海默病是一种复杂的神经退行性疾病, 其发病机制涉及 β -淀粉样蛋白(amyloid-beta, A β)异常沉积、tau蛋白过度磷酸化、慢性神经炎症、遗传易感性以及神经递质系统失衡等多重因素^[92]。目前临床治疗主要采用药物干预(如胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂等)联合非药物疗法^[93](包括认知训练、环境调节等), 但现有手段仅能延缓疾病进展, 尚无法实现疾病治愈。

近年来, PDEVs在AD治疗领域展现出独特优势。研究表明, PDEVs不仅能够靶向清除A β 沉积, 还能通过调控程序性细胞死亡通路和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)介导的神经炎症抑制发挥治疗作用。ZHANG团队^[94]发现, 枸杞来源的外泌体(murray-exosomes-like nanovesicles, LRM-ELNs)可通过稳定线粒体膜电位、促进Nrf2核转位等机制, 有效阻断由A β 和氧化应激触发的神经元凋亡通路。YOON等^[95]研究证实, 葱衍生外泌体样纳米颗粒(gardenia-derived exosome-like nanoparticles, GDENs)通过多重机制发挥神经保护作用: 抑制谷氨酸能神经元过度兴奋导致的钙超载、调节铁代谢相关蛋白表达减少铁沉积、上调GPX4表达并增强谷胱甘肽系统的抗氧化能力以抑制铁死亡。

此外, 人参外泌体中的miR166a被证实可通过靶向抑制GSK-3 β 活性, 有效提升神经元微管稳定性^[96]。这些突破性发现为开发基于植物外泌体的阿尔茨海默病靶向治疗策略提供了重要理论依据。

5 总结与展望

近年来, 基于PDEVs的无细胞治疗方法的研究引起了广泛的关注。与哺乳动物细胞来源的外泌体相比, 植物来源的PDEVs具有几个优势, 包括高安全性、环境可持续性、成本效益和丰富的生物活性^[4,76]。PDEVs作为药物载体, 可以利用其固有的生物学特性, 结合位点特异性修饰, 实现高效的药物递送, 发挥协同治疗作用。

尽管已有研究证实了PDEVs对受体细胞的特

异性识别、内化与货物释放^[4],但其精确分子机制仍需进一步探讨。因此,深入了解PDEVs的生物合成调控机制及其功能发挥的分子基础,对于推动其临床应用具有重要的理论意义。虽然许多研究已经通过测序确定了PDEVs的组分,但阐明这些组分的特定功能应该是未来研究的主要重点。近年来,通过工程改造可以有效地使PDEVs适合于特定的组织和器官,从而解决传统药物递送系统所遇到的问题。

与其他工程纳米粒子相比,PDEVs的研究仍处于新兴阶段,因此需开展更深入的研究。这将助力其成为连接天然活性成分与精准医疗的桥梁,在生物医药、食品等领域发挥重要作用,为重大疾病提供安全高效的个体化治疗新策略以推动临床转化,最终提升人类健康与生活品质。

参考文献 (References)

- [1] KIM H I, PARK J, ZHU Y, et al. Recent advances in extracellular vesicles for therapeutic cargo delivery [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 836-49.
- [2] KUMAR M A, BABA S K, SADIDA H Q, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 27.
- [3] 孟婉蓉, 李灵, 朱桂全. 外泌体作为药物传递系统的前景及挑战[J]. *生物医学工程杂志*(MENG W R, LI L, ZHU G Q. Prospects and challenges of exosomes as drug delivery systems [J]. *Journal of Biomedical Engineering*), 2020, 37(4): 714-24.
- [4] ZHAO B, LIN H, JIANG X, et al. Exosome-like nanoparticles derived from fruits, vegetables, and herbs: innovative strategies of therapeutic and drug delivery [J]. *Theranostics*, 2024, 14(12): 4598-614.
- [5] MU N, LI J, ZENG L, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: current progress and prospects [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 4987-5009.
- [6] 潘林思, 王文彩, 姚孟宇, 等. 植物源外泌体样纳米颗粒及其应用研究进展[J]. *中国中药杂志* (PAN L S, WANG W C, YAO M Y, et al. Research progress on plant-derived exosome-like nanoparticles and their applications [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*), 2023, 48(22): 5977-84.
- [7] YANG Y L, LIN T K, HUANG Y H. MiR-29a efficiently suppresses the generation of reactive oxygen species and α -synuclein in a cellular model of Parkinson's disease by potentially targeting GSK-3 β [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 974: 176615.
- [8] HADE M D, SUIRE C N, SUO Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in regenerative medicine [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1959.
- [9] AN Q, VAN BEL A J, HÜCKELHOVEN R. Do plant cells secrete exosomes derived from multivesicular bodies [J]? *Plant Signal Behav*, 2007, 2(1): 4-7.
- [10] RUTTER B D, INNES R W. Extracellular vesicles isolated from the leaf apoplast carry stress-response proteins [J]. *Plant Physiol*, 2017, 173(1): 728-41.
- [11] WANG J, DING Y, WANG J, et al. EXPO, an exocyst-positive organelle distinct from multivesicular endosomes and autophagosomes, mediates cytosol to cell wall exocytosis in Arabidopsis and tobacco cells [J]. *Plant Cell*, 2010, 22(12): 4009-30.
- [12] SUHARTA S, BARLIAN A, HIDAJAH A C, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles: a concise review on its extraction methods, content, bioactivities, and potential as functional food ingredient [J]. *J Food Sci*, 2021, 86(7): 2838-50.
- [13] NING H, HUANG X, DENG N, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: a novel strategy for targeted oral therapy in ulcerative colitis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 10595-611.
- [14] SONG Y, FENG N, YU Q, et al. Exosomes in disease therapy: plant-derived exosome-like nanoparticles current status, challenges, and future prospects [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 10613-44.
- [15] ZHU Y, ZHOU X, YAO Z. A mini-review: advances in plant-derived extracellular vesicles as nano-delivery systems for tumour therapy [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1076348.
- [16] CHEN X, HE L, ZHANG C, et al. Exploring new avenues of health protection: plant-derived nanovesicles reshape microbial communities [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 269.
- [17] KALARIKKAL S P, PRASAD D, KASIAPPAN R, et al. A cost-effective polyethylene glycol-based method for the isolation of functional edible nanoparticles from ginger rhizomes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4456.
- [18] KREIMER S, IVANOV A R. Rapid isolation of extracellular vesicles from blood plasma with size-exclusion chromatography followed by mass spectrometry-based proteomic profiling [M]. New York: Springer, 2017.
- [19] SURESH A P, KALARIKKAL S P, PULLAREDDY B, et al. Low pH-based method to increase the yield of plant-derived nanoparticles from fresh ginger rhizomes [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(27): 17635-41.
- [20] TATISCHEFF I, LARQUET E, FALCÓN-PÉREZ J M, et al. Fast characterisation of cell-derived extracellular vesicles by nanoparticles tracking analysis, cryo-electron microscopy, and Raman tweezers microspectroscopy [J]. *J Extracell Vesicles*, 2012, 1(1): 19179.
- [21] SZATANEK R, BAJ-KRZYWORZEKA M, ZIMOCZ J, et al. The methods of choice for extracellular vesicles (EVs) characterization [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1153.
- [22] CHAN M Y, DOWLING Q M, SIVANANTHAN S J, et al. Particle sizing of nanoparticle adjuvant formulations by dynamic light scattering (DLS) and nanoparticle tracking analysis (NTA) [M]. New York: Springer, 2016: 239-52.
- [23] CAI Q, QIAO L, WANG M, et al. Plants send small RNAs in extracellular vesicles to fungal pathogen to silence virulence genes [J]. *Science*, 2018, 360(6393): 1126-9.
- [24] TENG Y, REN Y, SAYED M, et al. Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(5): 637-52.e8.
- [25] KITAGAWA M, WU P, BALKUNDE R, et al. An RNA exosome subunit mediates cell-to-cell trafficking of a homeobox mRNA via plasmodesmata [J]. *Science*, 2022, 375(6577): 177-82.
- [26] WANG Q, LU H, FAN X, et al. Extracellular vesicle-mediated plant miRNA trafficking regulates viral infection in insect vector [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(5): 114698.

- [27] YU X, LIN X, ZHOU T, et al. Host-induced gene silencing in wild apple germplasm *Malus hupehensis* confers resistance to the fungal pathogen *Botryosphaeria dothidea* [J]. Plant J, 2024, 118(4): 1174-93.
- [28] WANG S, HE B, WU H, et al. Plant mRNAs move into a fungal pathogen via extracellular vesicles to reduce infection [J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(1): 93-105, e5.
- [29] ZHU L J, CHEN X Q, LIN Q Y, et al. Ginseng-derived exosomes attenuate immune evasion in NSCLC via PD-L1 modulation [J]. Cancer Manag Res, 2025, 17: 1503-12.
- [30] FENG Z, HUANG J, FU J, et al. Medicinal plant-derived exosome-like nanovesicles as regulatory mediators in microenvironment for disease treatment [J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 8451-79.
- [31] WANG F, LI L, DENG J, et al. Lipidomic analysis of plant-derived extracellular vesicles for guidance of potential anti-cancer therapy [J]. Bioact Mater, 2025, 46: 82-96.
- [32] KARABAY A Z, BARAR J, HEKMATSHOAR Y, et al. Multifaceted therapeutic potential of plant-derived exosomes: immunomodulation, anticancer, anti-aging, anti-melanogenesis, detoxification, and drug delivery [J]. Biomolecules, 2025, 15(3): 394.
- [33] SI-CONG L, CHAOQIN R, GE L, et al. Platycodon grandiflorum extract attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via TLR4/NF- κ Bp65 pathway in rats [J]. Pak J Pharm Sci, 2021, 34(6): 2213-9.
- [34] KOCHOLATA M, JAN M, MARTINEC J, et al. Plant extracellular vesicles and their potential in human health research, the practical approach [J]. Physiol Res, 2022, 71(3): 327-41.
- [35] BALAJI S, JEYARAMAN N, JEYARAMAN M, et al. Impact of curcumin on gut microbiome [J]. World J Exp Med, 2025, 15(1): 100275.
- [36] VASANTHKUMAR T, HANUMANTHAPPA M, LAKSHMINARAYANA R. Curcumin and capsaicin modulates LPS induced expression of COX-2, IL-6 and TGF- β in human peripheral blood mononuclear cells [J]. Cytotechnology, 2019, 71(5): 963-76.
- [37] TENG Y, LUO C, QIU X, et al. Plant-nanoparticles enhance anti-PD-L1 efficacy by shaping human commensal microbiota metabolites [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1295.
- [38] 阮栋, 王一冰, 蒋守群, 等. 姜黄素的生物活性及其调节动物肠道黏膜屏障功能的分子机制[J]. 动物营养学报(RUAN D, WANG Y B, JIANG S Q, et al. Bioactivity of curcumin and its molecular mechanism in regulating intestinal mucosal barrier function in animals [J]. Chinese Journal of Animal Nutrition), 2021, 33(4): 1801-10.
- [39] LIU M, LU Y, XUE G, et al. Role of short-chain fatty acids in host physiology [J]. Anim Model Exp Med, 2024, 7(5): 641-52.
- [40] 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(SHAO Y R, WANG Y T, CHEN Z P. Surface modification of extracellular vesicles and their application in the delivery of active ingredients of traditional Chinese medicine [J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine), 2020, 36(4): 561-6.
- [41] LI Y, WANG Y, ZHAO H, et al. Engineering strategies of plant-derived exosome-like nanovesicles: current knowledge and future perspectives [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 12793-815.
- [42] ZHU Z, ZHAI Y, HAO Y, et al. Specific anti-glioma targeted-delivery strategy of engineered small extracellular vesicles dual-functionalised by Angiopep-2 and TAT peptides [J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11(8): e12255.
- [43] CHEN C, DUAN Z, YUAN Y, et al. Peptide-22 and cyclic RGD functionalized liposomes for glioma targeting drug delivery overcoming BBB and BBTB [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(7): 5864-73.
- [44] 翁丹芳, 鲁晟, 葛双敏. Angiopep-2用于脑靶向递药系统的研究进展[J]. 药学进展(WENG D F, LU S, GE S M. Research progress of Angiopep-2 for brain-targeted drug delivery systems [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences), 2021, 45(2): 153-60.
- [45] LIANG Y, DUAN L, LU J, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery [J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3183-95.
- [46] MAROTE A, TEIXEIRA F G, MENDES-PINHEIRO B, et al. MSCs-derived exosomes: cell-secreted nanovesicles with regenerative potential [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 231.
- [47] QIAO X, TANG J, DOU L, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes regulate anti-inflammatory and osteogenesis in periodontal ligament stem cells and promote the repair of experimental periodontitis in rats [J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 4683-703.
- [48] LONG F, PAN Y, LI J, et al. Orange-derived extracellular vesicles nanodrugs for efficient treatment of ovarian cancer assisted by transcytosis effect [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(12): 5121-34.
- [49] XIAO Q, ZHAO W, WU C, et al. Lemon-derived extracellular vesicles nanodrugs enable to efficiently overcome cancer multidrug resistance by endocytosis-triggered energy dissipation and energy production reduction [J]. Adv Sci, 2022, 9(20): 2105274.
- [50] MOON K, HUR J, KIM K P, et al. Surface-functionalizable plant-derived extracellular vesicles for targeted drug delivery carrier using grapefruit [J]. Adv Mater Interfaces, 2023, 10(22): 2300220.
- [51] ZHUANG X, TENG Y, SAMYKUTTY A, et al. Grapefruit-derived nanovectors delivering therapeutic miR17 through an intranasal route inhibit brain tumor progression [J]. Mol Ther, 2016, 24(1): 96-105.
- [52] XU Y, YAN G, ZHAO J, et al. Plant-derived exosomes as cell homogeneous nanoplatforms for brain biomacromolecules delivery ameliorate mitochondrial dysfunction against Parkinson's disease [J]. Nano Today, 2024, 58: 102438.
- [53] MAMMADOVA R, MAGGIO S, FIUME I, et al. Protein biocargo and anti-inflammatory effect of tomato fruit-derived nanovesicles separated by density gradient ultracentrifugation and loaded with curcumin [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2): 333.
- [54] ITAKURA S, SHOHJI A, AMAGAI S, et al. Gene knockdown in HaCaT cells by small interfering RNAs entrapped in grapefruit-derived extracellular vesicles using a microfluidic device [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 3102.
- [55] POMATTO M A, GAI C, NEGRO F, et al. Plant-derived extracellular vesicles as a delivery platform for RNA-based vaccine: feasibility study of an oral and intranasal SARS-CoV-2 vaccine [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(3): 974.
- [56] ZHUANG W R, WANG Y, LEI Y, et al. Phytochemical engineered bacterial outer membrane vesicles for photodynamic effects promoted immunotherapy [J]. Nano Lett, 2022, 22(11): 4491-500.

- [57] WANG H, MU J, CHEN Y, et al. Hybrid ginseng-derived extracellular vesicles-like particles with autologous tumor cell membrane for personalized vaccination to inhibit tumor recurrence and metastasis [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(17): 2308235.
- [58] FENG W, TENG Y, ZHONG Q, et al. Biomimetic grapefruit-derived extracellular vesicles for safe and targeted delivery of sodium thiosulfate against vascular calcification [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(24): 24773-89.
- [59] ZENG L, SHI W, WANG H, et al. Codelivery of π - π stacked dual anticancer drugs based on aloe-derived nanovesicles for breast cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(24): 27686-702.
- [60] PENG X, CHEN X, ZHANG Y, et al. Advances in the Pathology and Treatment of Osteoarthritis [J]. *J Adv Res*, 2025.
- [61] HU Y, WANG Y, CHEN T, et al. Exosome: function and application in inflammatory bone diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/6324912.
- [62] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 56.
- [63] 章晓云, 曾浩, 黎征鹏. 骨质疏松症的发病机制及中医药治疗研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*(ZHANG X Y, ZENG H, LI Z P. Research progress on pathogenesis of osteoporosis and traditional Chinese medicine treatment [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*), 2025, 31(1): 311-20.
- [64] HWANG J H, PARK Y S, KIM H S, et al. Yam-derived exosome-like nanovesicles stimulate osteoblast formation and prevent osteoporosis in mice [J]. *J Control Release*, 2023, 355: 184-98.
- [65] LIU J H, CHEN C Y, LIU Z Z, et al. Extracellular vesicles from child gut microbiota enter into bone to preserve bone mass and strength [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(9): 2004831.
- [66] VADHAN A, GUPTA T, HSU W L. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a treatment option for osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9149.
- [67] COACCIOLI S, SARZI-PUTTINI P, ZIS P, et al. Osteoarthritis: new insight on its pathophysiology [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(20): 6013.
- [68] ZHANG Y, ZHANG R, ZHANG T, et al. Restoration of tendon repair microenvironment by grapefruit exosome-loaded microneedle system for tendinopathy therapy [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, 13: 1615650.
- [69] HAN R, ZHOU D, JI N, et al. Folic acid-modified ginger-derived extracellular vesicles for targeted treatment of rheumatoid arthritis by remodeling immune microenvironment via the PI3K-AKT pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 41.
- [70] PICETTI D, KIM J, ZHU W, et al. No benefit of continuing 5-aminosalicylates in patients with Crohn's disease treated with anti-metabolite therapy [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(7): 3115-23.
- [71] LU Q, YANG M F, LIANG Y J, et al. Immunology of inflammatory bowel disease: molecular mechanisms and therapeutics [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1825-44.
- [72] GISBERT J P, CHAPARRO M, GOMOLLÓN F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(30): 3467-78.
- [73] 范亮亮, 任李梅, 杨松, 等. 人参外泌体通过促进巨噬细胞M1极化抑制肺癌细胞生长[J]. *食品工业科技*(FAN L L, REN L M, YANG S, et al. Ginseng exosomes inhibit lung cancer cell growth by promoting macrophage M1 polarization [J]. *Sci Tech Food Industry*), 2024, 46(4): 358.
- [74] SUNDARAM T S, GIROMINI C, REBUCCI R, et al. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids, citrus pectin, and milk-derived exosomes on intestinal barrier integrity and immunity in animals [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2022, 13(1): 40.
- [75] ALFAROUK K O, STOCK C M, TAYLOR S, et al. Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp [J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 71.
- [76] WEBER J. PD-1 checkpoint inhibitor, nivolumab vs investigator's choice chemotherapy in the second-line treatment of patients with advanced melanoma [C]. *ESMO*, 2014.
- [77] FENG J, XIU Q, HUANG Y, et al. Plant-derived vesicle-like nanoparticles as promising biotherapeutic tools: present and future [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(24): e2207826.
- [78] TESTA G, GIARDINA S M C, CULMONE A, et al. Intra-articular injections in knee osteoarthritis: a review of literature [J]. *J Funct Morphol Kinesiol*, 2021, 6(1): 15.
- [79] SASAKI D, KUSAMORI K, TAKAYAMA Y, et al. Development of nanoparticles derived from corn as mass producible bi-onanoparticles with anticancer activity [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22818.
- [80] FU J, LIU Z, FENG Z, et al. Platycodon grandiflorum exosome-like nanoparticles: the material basis of fresh platycodon grandiflorum optimality and its mechanism in regulating acute lung injury [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 270.
- [81] TENG Y, XU F, ZHANG X, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12 [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8): 2424-40.
- [82] WIGGINS J, KARIM S U, LIU B, et al. Identification of a novel antiviral lectin against SARS-CoV-2 omicron variant from shiitake-mushroom-derived vesicle-like nanoparticles [J]. *Viruses*, 2024, 16(10): 1546.
- [83] DING C, GUO Z, LIAO Q, et al. Network pharmacology and machine learning reveal salidroside's mechanisms in idiopathic pulmonary fibrosis treatment [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 9453-67.
- [84] KOVACS G G. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice [J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(11): 725-35.
- [85] CANERINA-AMARO A, PEREDA D, DIAZ M, et al. Differential aggregation and phosphorylation of alpha synuclein in membrane compartments associated with Parkinson disease [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 382.
- [86] LIU T, LI J, WU H, et al. Unraveling Parkinson's disease: the mystery of mitochondria and the role of aging [J]. *Genes Dis*, 2025.
- [87] CHEN W, WANG H, YE X, et al. Gardenia-derived extracellular vesicles exert therapeutic effects on dopaminergic neuron apoptosis-mediated Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, 11(1): 200.
- [88] PRASANTH M I, SIVAMARUTHI B S, CHAIYASUT C, et al. A review of the role of green tea (*Camellia sinensis*) in antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy [J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 474.
- [89] 李林. 中国阿尔茨海默病研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*

- 志(LI L. Research progress of Alzheimer's disease in China [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2015, 29(5): 765-83.
- [90] ZHONG L, HU J, SHU W, et al. Epigallocatechin-3-gallate opposes HBV-induced incomplete autophagy by enhancing lysosomal acidification, which is unfavorable for HBV replication [J]. Cell Death Dis, 2015, 6(5): e1770.
- [91] YU Y, XU Z, XU L, et al. Plant extracellular vesicles as emerging neuroprotective agents for central nervous system disorders [J]. J Adv Res, 2025, doi: 10.1016/j.jare.2025.03.042.
- [92] MURPHY M P, LEVINE III H. Alzheimer's disease and the amyloid- β peptide [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(1): 311-23.
- [93] KIM Y, KANG D W, KIM G H, et al. Clinical practice guidelines for dementia: recommendations for cholinesterase inhibitors and memantine [J]. Dement Neurocogn Disord, 2025, 24(1): 1-12.
- [94] ZHANG Y, LU L, LI Y, et al. Response surface methodology optimization of exosome-like nanovesicles extraction from lycium ruthenicum murray and their inhibitory effects on A β -induced apoptosis and oxidative stress in HT22 cells [J]. Foods, 2024, 13(20): 3328.
- [95] YOON H J, WON J P, LEE H G, et al. Green onion-derived exosome-like nanoparticles prevent ferroptotic cell death triggered by glutamate: implication for GPX4 expression [J]. Nutrients, 2024, 16(19): 3257.
- [96] TANIFUJI T, NISHIMURA M, KUSAMORI K, et al. Intradermal delivery of Cryj1 loaded in CpG DNA hydrogel for inhibiting allergic reactions in mice [J]. J Control Release, 2023, 354: 429-38.