



植物外泌体高效装载及靶向递送*

徐 蒙¹⁾ 朱龙佼²⁾ 李 洁³⁾ 雷崇彬¹⁾ 张洋子²⁾ 田洪涛^{1)**} 许文涛^{2)**}¹⁾ 河北农业大学食品科技学院, 保定 071000; ²⁾ 中国农业大学营养健康系, 北京 100191;³⁾ 中国农业大学食品科学与工程学院, 北京 100083)

摘要 植物外泌体 (plant-derived extracellular vesicles, PDEVs) 是由植物细胞分泌的具有脂质双分子层结构的纳米级细胞外囊泡, 携带蛋白质、核酸、脂质等多种生物活性分子, 在植物细胞间通讯及生理调控中发挥重要作用。与动物源外泌体相比, PDEVs具有来源广泛、生物相容性高、免疫原性低、生产成本低等优势, 并且能有效穿越血脑屏障等多种生物屏障, 展现出作为天然纳米药物递送载体的巨大潜力。本文首先概述了PDEVs的基本组成、结构特性及其可负载的药物类型, 系统梳理了近年来在高效装载策略方面的研究进展, 包括共孵育、超声辅助、电穿孔、冻融循环及微流控技术等方法的原理、适用药物类型及其优势。然后, 重点介绍了实现靶向递送的工程化策略, 如基因工程修饰、化学配体偶联、膜融合技术及聚乙二醇修饰等, 并分析了不同策略在提高靶向性、延长体内循环时间及增强治疗效果方面的作用机制。本文还进一步讨论了PDEVs在肿瘤、皮肤炎症、代谢性疾病及神经退行性疾病等多个疾病模型中的应用, 展示了其作为多功能递送平台的治疗潜力。最后, 本文探讨了当前PDEVs研究在来源差异、制备工艺标准化、质量控制、规模化生产及临床转化等方面面临的关键挑战, 并提出结合人工智能辅助设计、多组学整合分析等前沿技术推动其精准化发展的未来方向, 以期作为PDEVs作为精准药物递送平台的深入研究提供参考。

关键词 植物外泌体, 药物递送系统, 纳米载体, 靶向修饰, 治疗策略**中图分类号** Q942, R943, TB383.1, R730.5**DOI:** 10.3724/j.pibb.2026.0058**CSTR:** 32369.14.pibb.20260058

植物外泌体 (plant-derived extracellular vesicles, PDEVs) 是由植物细胞释放到细胞外的纳米囊泡, 具有典型的杯状或球形脂质双层结构, 大小约30~150 nm。目前研究表明, PDEVs包裹着各种功能性核酸、蛋白质及其他成分, 其生理功能与其来源细胞相似, 能够介导原核生物和高等真核生物中的信息传递和物质交换, 是细胞间通讯的重要载体^[1]。

与动物源性外泌体相比, PDEVs资源更加丰富, 并且可以从植物细胞的体外培养基中分离出来, 因而更具优势。同时, 在人工控制条件下, 食品添加剂的应用成功地提高了PDEVs的产量^[2]。此外, 与合成纳米颗粒相比, PDEVs具有更高的生物相容性和更低的毒性, 也不会激活宿主免疫反应, 可通过内吞作用、吞噬作用、巨胞饮作用和膜融合被受体细胞摄取。并且能够轻易穿过不同的生物屏障如血脑屏障等, 使其成为理想的药物递送平

台^[3]。与脂质体相比, PDEVs作为血管内药物载体的血栓风险更低, 并能避免残留有机化合物毒性, 因而更具适用性^[4]。因此, PDEVs可作为更佳的药物的载体, 提升药物的递送与吸收效率。PDEVs不仅继承了来源植物的天然生物活性功能, 其特殊结构还赋予其作为药物载体的巨大潜力: 其脂质双层结构能有效包载亲水性和疏水性药物, 并提升药物的稳定性、溶解度和生物利用度, 可高效将内容物递送至靶细胞胞质中^[5]; 通过膜融合或间隙连接等机制, 其能够规避内体-溶酶体途径,

* 国家自然科学基金 (32572683, 32402223), 北京市科技新星计划 (20230484463) 和中国博士后科学基金 (2025T180822) 资助项目。

** 通讯联系人。

田洪涛 Tel: 15931206727, E-mail: tht631022@163.com

许文涛 Tel: 010-62738793, E-mail: xuwentao@cau.edu.cn

收稿日期: 2026-01-30, 接受日期: 2026-04-28

从而提升递送效率;此外,外泌体本身具有一定程度的天然靶向性,有助于减少脱靶效应及相关不良反应^[6]。

本综述系统梳理了近年来PDEVs作为药物载体的研究进展,重点聚焦于高效装载策略和靶向递送策略的最新研究成果与技术原理,并总结了PDEVs在多种疾病模型中的应用实例。本文旨在探讨PDEVs作为药物载体的巨大潜力,并就该领域面临的挑战与未来发展方向提出见解。

1 植物外泌体的基本特性及载药潜力

1.1 基本组成及结构

PDEVs是由脂质、蛋白质和核酸构成的复杂结构,其双层膜结构与细胞膜相似,各组分在其生物学功能中发挥着独特而关键的作用。蛋白质决定其摄取机制,脂质影响细胞吸收效率,而微RNA(microRNA, miRNA)则能调控受体细胞的基因表达。因此,不同的PDEVs具备独特的功能与生物学特性^[7]。例如,葡萄来源的外泌体含有96种植物蛋白质,其中包括13种酶、12种GTP酶以及一系列参与囊泡形成过程的蛋白质^[8]。磷脂酸(phospholipid, PA)在生姜来源的外泌体中含量尤其丰富,已有研究证明,磷脂酰胆碱参与PDEVs从肠道向肝脏的迁移,并且其外泌体中的脂质能够参与调节肠道微生物菌群,影响菌群组成、分布以及改变宿主生理状态^[9]。

在PDEVs中,最具潜力的成分之一是其内部大量的非编码RNA。这些RNA长度通常为19~24个碱基,可以调节多种生理过程并参与抵抗病原体,其中miRNA在细胞间通讯中发挥重要作用。它们通过与靶mRNA的3'非编码区中的互补序列结合,介导约30%的蛋白质编码基因的转录后沉默^[1]。已有研究表明,从竹子中分离的外泌体miRNAs能够调控多巴胺代谢,在味觉和嗅觉信号传递途径上也发挥作用。这种植物源miRNAs可能介导了大熊猫从食肉饮食向以竹子为主的饮食转变^[10]。

1.2 功能特性

PDEVs因其独特的组成及结构,使其成为优良的药物载体。一方面,由于PDEVs的脂质双层结构不容易被破坏,使其可在系统内相对长期地循环,避免被酶降解,从而保持负载药物在循环中的稳定性。例如,从山葵中提取的外泌体在模拟胃肠

液、酶和酸性条件下均表现出了优良稳定性,且无明显毒副作用,为口服应用提供了有力支撑^[11]。从柠檬中提取的外泌体携带维生素C和柠檬酸盐等微量营养素,能在人体细胞中发挥抗氧化作用^[12]。另一方面,PDEVs本身具有天然靶向性,无需修饰即可到达作用部位。葡萄柚来源外泌体(grapefruit exosome-like vesicles, GEVs)可天然靶向脑肿瘤细胞,经鼻给药穿透鼻-脑屏障到达脑部后能递送miR17至肿瘤部位,同时可靶向肠道巨噬细胞,促进其向M1型极化,抑制结直肠癌肝转移^[5]。茶花来源外泌体在口服给药后,可耐受胃内酸性环境($\text{pH} \approx 2.0$)、小肠碱性环境及消化酶降解,完整穿透胃肠道黏膜屏障^[13]。姜来源外泌体口服后可优先定位于炎症结肠,其携带的miRNA可穿透肠道上皮细胞,调节肠道菌群^[14]。图1总结PDEVs从提取到发挥生物功能的核心路径。

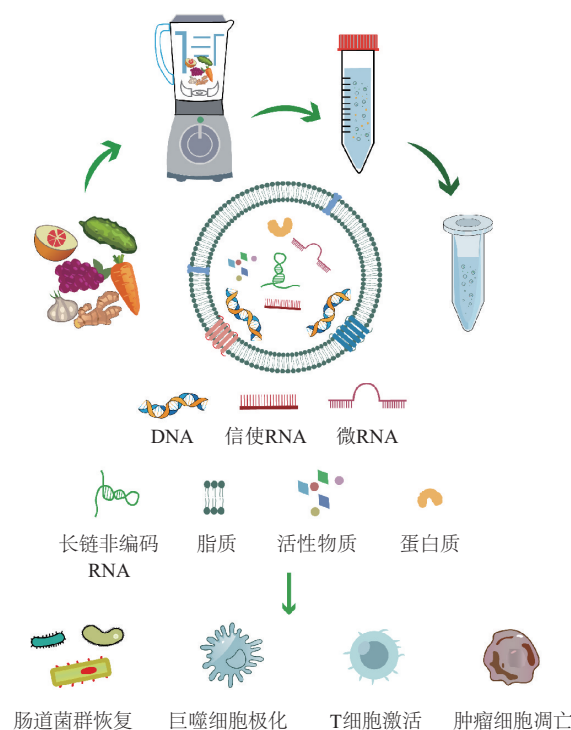


Fig. 1 Core pathways for plant-derived extracellular vesicles from extraction to biological function
图1 PDEVs从提取到发挥生物功能的核心路径

1.3 药物负载类型

PDEVs作为新型药物递送载体,具有诸多天然优势。一方面,PDEVs表面是由脂质双层膜包裹的结构,其内部亲水性可包载亲水药物,而表面

疏水药物则能嵌入脂质双层膜。另一方面, 外泌体能够在相邻细胞或远距离位点间运输生物活性分子, 从而通过高效的细胞间通讯调节受体细胞的生理过程^[15]。PDEVs自身含有生物活性成分, 这些成分可单独使用, 亦可与活性治疗剂联合使用。例如, 从葡萄柚汁中分离纯化的外泌体, 其磷脂双层结构可有效包裹水溶性小分子化学药物硫代硫酸钠(sodium thiosulfate, STS), 在10%胎牛血清(模拟血液环境)中168 h内稳定性良好, 4℃储存30 d无明显结构变化, 且自身具有抗炎、调节骨-血管轴的天然生物活性^[5]。此外也有研究证实, 葡萄柚汁来源外泌体可成功负载牛血清白蛋白、人重组热休克蛋白70等外源性蛋白质, 标记蛋白质负载率约为初始添加量的2%, 且经纯化后游离蛋白质残留率仅0.05%^[16]。

类似的, 姜来源外泌体表面带有负电荷, zeta电位为-15.92 mV, 沸石咪唑酯框架-8(zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8)表面带有正电荷, zeta电位为22.24 mV, 而肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) siRNA作为核酸分子, 因磷酸骨架带有负电荷, 二者通过强烈的静电吸引作用进一步稳固结合, 使外泌体包覆在ZIF-8@siRNA表面, 形成“EVs@ZIF-8@siRNA”核壳结构^[17]。此外, 对于天然活性物质, 发现从海带中分离纯化的外泌体, 能够通过疏水相互作用将咖啡酸嵌入外囊泡的脂质双层结构中, 并与外泌体表面的负电位形成微弱静电相互作用, 从而稳固结合^[18]。从火绒草愈伤组织培养液中分离纯化的外泌体能够与抗皱美容肽乙酰基六肽8分子中的氨基形成酰胺键, 实现共价连接^[19]。拟南芥叶片中分离出的外泌体脂质组学分析显示, 糖基肌醇磷酸神经酰胺是其特有的植物脂质, 占总脂质的12%~15%, 该脂质可参与植物-哺乳动物细胞的跨物种信号转导^[20]。人参外泌体与脂质体融合的混合囊泡, 其混合外泌体内封装了紫草素(shikonin, SKN)和麝香酮, 可以实现原位肿瘤疫苗接种以放大抗胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)的免疫反应^[21]。

2 植物外泌体的高效装载策略

PDEVs负载药物的能力是决定其是否适合作为药物递送载体的关键。高效的药物递送系统不仅能提升药物递送效率, 还能保障药物在整个递送过程不被降解。目前, 已有多种技术被用于将外源性

物质(如药物、蛋白质和核酸等)装载到外泌体中。每种技术均具有独特优势与挑战, 具体方法的选择往往取决于负载药物类型、囊泡成分特性以及预期治疗目的等因素(图2)。

2.1 共孵育策略: 高效化与主动装载机制

共孵育技术是将药物与外泌体直接混合。此方法的优势在于, 利用外泌体自身的膜融合以及内吞能力分别将疏水性药物和亲水性药物高效负载在其脂质双分子层或内部区室中。此外, 由于PDEVs膜通常带负电荷, 带正电的小分子更容易通过离子相互作用以被动方式装载。然而, 带负电或中性电荷的药物也能被装载到外泌体中, 这意味着其疏水性可能胜过表面静电作用力。此过程具有多个优点, 如操作简单、可扩展性强, 适用于多种药物类型和治疗应用^[9]。阿霉素(doxorubicin, DOX)在pH7.4的环境中带正电荷, 可与柠檬外泌体膜表面带负电的磷脂如磷脂酰丝氨酸, 发生电荷相互作用, 同时DOX的疏水性结构可嵌入外泌体的脂质双层膜或核心腔室, 37℃孵育24 h实现稳定负载^[22]。此外, 共孵育法也用于负载具有治疗性的核酸。将miRNA模拟物hsa-miR-340、hsa-miR-146a与樱桃来源的外泌体混合, 并在冰上简单孵育30 min即可实现miRNA的装载^[23]。

2.2 精密可控的超声装载策略

超声辅助载药是一种主动负载策略, 利用声空化、机械剪切和局部加热来瞬时破坏磷脂双分子层, 但不破坏外泌体完整性的情况下增强药物包封率, 目前, 这种负载技术已经非常成熟且采用多重技术叠加效果更好。从葡萄柚汁中分离纯化PDEVs, 其磷脂双层结构可有效包裹水溶性药物STS, 通过孵育加超声方式将STS负载到外泌体中^[5]。DOX为疏水性药物载体可通过疏水作用嵌入红景天外泌体的脂质双层膜或核心腔室中, 采用超声结合共孵育法, 将外泌体与DOX混合, 超声处理后37℃孵育3 h可保护DOX免受生物环境降解^[24]。

2.3 脉冲电场(电穿孔)装载技术

电穿孔法是通过施加短暂的高压电脉冲使外泌体磷脂双分子脂膜暂时开放, 这种瞬时孔道的形成, 促进了亲水性及带电荷分子, 如核酸、蛋白质和小分子药物进入PDEVs的内部^[4]当药物通过瞬时孔道转运到植物源性细胞外囊泡内, 膜会迅速恢复完整, 电穿孔法是负载核酸类药物(siRNA、miRNA、DNA)最常用的方法之一^[25]。与其他方

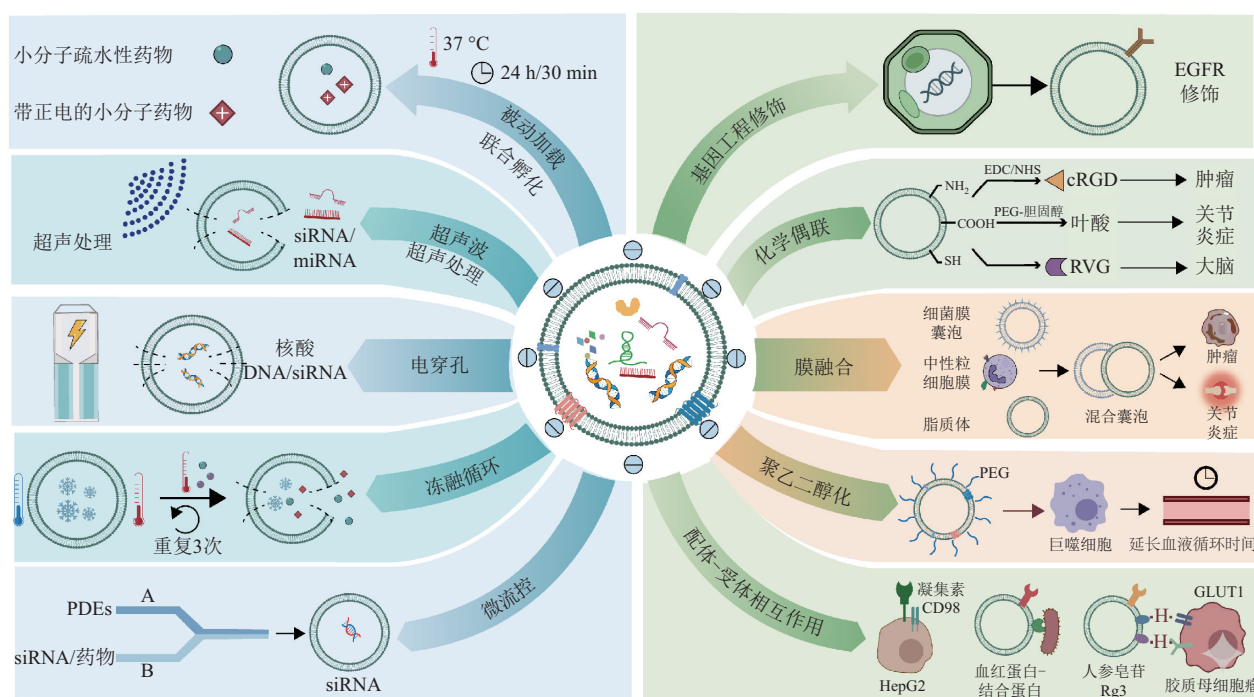


Fig. 2 Engineering strategies for efficient loading and targeted delivery of plant-derived extracellular vesicles

图2 PDEVs的高效装载与靶向递送策略

本图系统展示了外泌体的两类核心技术路径：载药方式与表面修饰策略。左侧呈现了多种外泌体载药技术，包括被动加载联合孵育、超声波处理、电穿孔、冻融循环及微流控技术，可实现小分子疏水性药物、带正电小分子药物、siRNA/miRNA、DNA等不同类型药物与核酸的高效包载；右侧则展示了外泌体的表面修饰手段，涵盖基因工程修饰、化学偶联、膜融合、聚乙二醇化及配体-受体相互作用等，可赋予外泌体靶向肿瘤、关节炎、大脑等组织的能力，同时延长其体内循环时间。siRNA：小干扰RNA (small interfering RNA)；miRNA：微RNA (microRNA)；EDC：1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide)；NHS：N-羟基琥珀酰亚胺 (N-hydroxysuccinimide)；cRGD：环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽 (cyclic arginine-glycine-aspartic acid peptide)；PEG：聚乙二醇 (polyethylene glycol)；RVG：狂犬病毒糖蛋白肽 (rabies virus glycoprotein peptide)；EGFR：表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)；PDEs：磷酸二酯酶 (phosphodiesterases)；CD98：分化簇98 (cluster of differentiation 98)；GLUT1：葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter 1)；HepG2：人肝癌细胞系 (human hepatocellular liver carcinoma cell line)；Rg3：人参皂苷Rg3 (ginsenoside Rg3)。

法相比，电穿孔法具有更高的药物装载效率。

将外源性 miRNA 负载到洋葱外泌体中时，发现当采用电穿孔法时，通过施加瞬时高压脉冲，在外泌体的脂质双层膜上形成暂时性微孔，可以使带负电的 cel-miR-39 通过静电作用和浓度梯度进入囊泡内部^[26]。此外，通过电穿孔法将 DOX 装载到姜黄来源的外泌体中，其载药量是共孵育法的 1.85 倍。类似的研究表明，通过电穿孔法装载紫杉醇的效率达到 5.3%，远超直接孵育法获得的 1.44%^[27]。

2.4 冻融循环法

冻融循环法是一种物理负载技术，通过重复的冷冻和融化循环促进膜融合。快速冷冻会导致 PDEVs 内形成冰晶，暂时破坏外泌体膜。在融化过程中，磷脂双分子脂膜会自发重组，从而使治疗剂得以封装，使其成为一种实用的药物递送策略。

与超声处理和挤压法等方法相比，冻融法施加的外部作用力最小，从而能更好地保持外泌体结构完整性^[28]。已有研究表明，从牛油果果肉中分离的外泌体采用冻融循环法与等质量银杏黄酮和小檗碱室温孵育 15 min，液氮冷冻 1 min 后室温解冻，重复 3 次，使药物扩散进入外泌体中，负载率达 57.7%^[29]。

2.5 剪切力场诱导的膜重组策略（微流控技术）

微流控技术是指对微通道内液体流动进行控制与操纵的技术。该技术融合了声波、电泳和微流体黏度等特性。微流控装置可在微尺度下精准控制流体流动，实现高效混合、反应及纯化过程。其优势包括自动化、制造成本低、能精准时空调控分子浓度，是纳米载体制备与药物负载的理想工具。利用外泌体在物理和生化性质上的差异，在纳米尺度上

实现高效分离^[30]。将GEVs与siRNA溶液分别注入芯片的两个独立通道A和B,通过调节通道压力控制流速比混合,混合后后的样品从芯片出口收集得到siRNA-GEVs复合物,经蔗糖密度梯度离心验证,siRNA-GEVs的负载效率为 $(11\pm 3.1)\%$ ^[31]。该技术通过提供温和、可控的负载条件,克服了传统方法(如电穿孔导致的聚集)的局限性。

3 植物外泌体的靶向递送策略

PDEVs自身某些脂质和细胞黏附分子能自然促进其与特定受体细胞的结合,这种靶向能力是通过其天然生物分布实现的。同时,包括脂质体、聚合物纳米粒、无机纳米粒和生物来源外泌体在内的纳米颗粒,也被广泛用作药物靶向递送和控释的载体。其主要优势在于能提高药物的生物利用度,同时最大限度地减少体内的毒副作用^[32]。然而,这些载体的临床应用受到其稳定性、安全性和长期储存等问题的制约,需要在药物递送和免疫调节方面进行精密的工程化设计。通过多种技术对纳米载体进行精细设计和修饰,可以提高其对特定细胞或组织的靶向能力、稳定性、循环系统持久性以及生物相容性。这些修饰策略同样适用于PDEVs的工程化改造。鉴于PDEVs天然具有高生物相容性和低免疫原性,通过实施这些纳米载体修饰工程策略,可以显著增强其在免疫治疗中的稳定性、渗透性和靶向性,从而为治疗复杂疾病提供更有效的解决方案^[3]。

3.1 基因工程修饰:融合靶向蛋白或肽段

基因工程修饰是指利用基因工程技术,有目的地转化、编辑或调控植物细胞中与外泌体形成、结构和功能相关的基因。这种修饰会改变PDEVs的生物学特性,影响其稳定性和相关蛋白质的表达。近年来,许多基于基因工程技术的外泌体疫苗已进入临床测试阶段,并取得了一定成果。为实现药物在病灶部位的特异性富集,对PDEVs进行基因工程改造来提升靶向性^[33]。利用可食用且无阳离子的猕猴桃衍生的外泌体作为siRNA载体,并通过表面修饰表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向寡核苷酸,增强对EGFR过表达和突变的非小细胞肺癌细胞的特异性和毒性^[34]。

3.2 化学修饰:表面配体共价偶联

为进一步增强药物载体的特异性靶向,并减少对非靶组织的损伤,工程化改进PDEVs靶向性的

关键在于通过修饰特异性靶向分子,开发具有主动靶向特性的载体。这是对已纯化外泌体进行修饰最常用的方法,通过化学反应将靶向分子共价连接到外泌体表面的氨基($-\text{NH}_2$,来自赖氨酸)、羧基($-\text{COOH}$,来自谷氨酸/天冬氨酸)或巯基($-\text{SH}$)上^[3]。

最近一项研究中,研究人员采用疏水插入法将叶酸连接到生姜外泌体膜上,生成了叶酸修饰的生姜来源外泌体。在胶原诱导性关节炎小鼠模型中,修饰后的外泌体选择性地聚集在发炎的关节处,能够被促炎的M1型巨噬细胞高效内化^[35]。另一项研究表明,桑叶来源的外泌体被偶联上环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)肽,并装载了溶栓剂尿激酶型纤溶酶原激活物,从而建立了一个溶栓药物递送平台。表面修饰的RGD肽能够特异性结合活化的血小板,实现了74.3%的血栓靶向效率^[36]。另外,利用来源于狂犬病毒糖蛋白的29个氨基酸肽功能化配体对葛根来源的外泌体进行表面修饰,可以有效穿过血脑屏障,并显著提高外泌体向多巴胺能神经元的靶向递送效率^[37]。这些研究表明,增强PDEVs靶向特异性的一个基本工程策略是用能够结合靶细胞表面受体的特异性配体对外泌体进行功能化修饰,从而促进外泌体的选择性摄取。

3.3 膜融合技术:构建杂交囊泡

膜融合技术与表面功能化修饰技术是提升PDEVs功能性的两类主要工程化手段。膜杂交是增强PDEVs免疫调节作用的一种有效策略。通过将PDEVs与来自细菌、免疫细胞甚至肿瘤细胞膜等不同来源的膜融合,可以赋予其新的功能特性。通过融合细菌外膜囊泡与菠菜来源的纳米囊泡形成的杂化细菌-植物纳米囊泡,能有效靶向肿瘤组织并激活免疫细胞,促进肿瘤相关抗原的呈递并增强免疫反应。

与人参来源的PDEVs融合的中性粒细胞膜,通过靶向NOX4/Drp-1/NLRP3信号通路,成功下调了炎症反应并改善了急性肺损伤^[38]。类似的,人参来源的PDEVs可以与自体肿瘤细胞膜融合,形成具有免疫逃避能力的功能性癌症囊泡,增强树突状细胞对肿瘤抗原的吞噬作用并激活肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞,最终有助于抑制肿瘤复发和转移^[39]。此外,将具有抗炎和抗氧化作用的GEVs负载具有抗增殖特性的免疫抑制剂CX5461,随后与源自工程化牙龈来源间充质干细胞(gingival-

derived mesenchymal stem cells, GMSCs) 膜的 CCR6⁺纳米囊泡融合, 由此形成的多功能融合囊泡不仅保留了PDEVs、CX5461及GMSC膜的生物活性, 更能通过混合囊泡表面CCR6蛋白的趋化功能定向迁移至富含趋化因子的炎症组织^[40]。人参来源纳米颗粒与脂质体通过超声诱导膜融合, 形成混合囊泡, 其脂质双层结构在超声作用下产生瞬时微孔, 使SKN通过浓度梯度扩散进入囊泡内部, 后续膜结构自组装修复完成封装, 外泌体含有人参皂苷Rg3可与GBM细胞表面的葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter 1, GLUT1) 转运体形成氢键, 介导载体向肿瘤部位主动靶向递送^[21]。将番茄叶细胞膜与阳离子甾醇构建了一种创新的仿生纳米囊泡, 细胞外囊泡拟态膜嵌合纳米囊泡, 成功解决了致病疫霉 (*Phytophthora infestans*) 中外源dsRNA的递送难题^[41]。这些研究表明, 膜杂交技术通过模仿生物系统的设计原理, 能够赋予PDEVs增强的免疫调节能力。

另一方面, 以聚乙二醇修饰为代表的表面化学修饰是一种经典的“隐形”策略。聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 长链在外泌体表面形成亲水保护层, 能有效减少内质网对纳米颗粒的识别和吞噬, 从而延长血液循环时间, 使有效成分有更多机会通过渗透和滞留效应等方式被动靶向到目标区域。例如, PEG修饰的玉米来源的细胞外纳米颗粒在体内循环中的保留率得到增强, 保留率与PEG化程度呈正相关。由于增强渗透和滞留效应, 这些纳米颗粒可以被高效递送至肿瘤组织^[42]。此外, 在超声作用下, 桑叶外泌体的脂质双层膜形成瞬时微孔, 水飞蓟素纳米晶体借助浓度梯度扩散进入外泌体内部, 后续膜结构自组装修复完成封闭, 再将桑叶外泌体表面修饰两亲性聚合物DSPE-PEG2000, 载体天然含有的半乳糖基团可与肝细胞、巨噬细胞表面的半乳糖受体特异性结合, 介导受体依赖的内吞作用, 实现肝靶向递送^[43]。这些研究表明, 经过表面修饰工程化的PDEVs增强了体内稳定性, 减少了非特异性免疫清除, 拓宽了多种递送方式的治疗可能性。

3.4 靶向配体-受体的相互作用机制

PDEVs展现出天然的细胞靶向能力, 可高效内化至多种细胞类型, 如免疫细胞 (T细胞和B细胞), 还能被神经细胞和表皮细胞摄取。这种由膜

上特异性蛋白质与质膜结合的能力为PDEVs的靶向释放提供了便捷。何首乌中分离鉴定出外泌体样纳米颗粒, 其能通过小窝蛋白和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖介导的内吞途径被毛囊真皮乳头细胞内化, 最终促进毛囊细胞增殖和毛发生长^[44]; 从大蒜衍生的外泌体中发现的Ⅱ类凝集素能够与人肝癌细胞 (human liver cancer cells, HepG2) 上的CD98蛋白结合, 介导抗炎作用, 而人参衍生的蛋白质则在巨噬细胞极化中发挥作用^[2]。另外, 研究表明, 生姜外泌体能够通过与牙周组织表面的血红素结合蛋白35相互作用, 并以PA依赖性方式被牙周病原体牙龈卟啉单胞菌选择性吸收^[45]。

上述4种基于PDEVs的工程化技术均可通过增加药物在靶向部位的蓄积、降低其毒副作用、提高其生物利用度等方式, 从而显著拓展PDEVs在疾病治疗中的应用。化学修饰策略通过表面偶联肽、抗体或响应性分子等方式, 赋予PDEVs主动靶向或环境响应释放的能力。PEG修饰能在保持被修饰物主要生物学功能不变的前提下, 赋予其更多优良性质。尽管基因工程存在技术复杂、成本高昂且主要适用于预先分离的外泌体等局限性, 但能更精确地编辑PDEVs。膜融合作为一种特殊的工程策略, 能够实现PDEVs与载药脂质体及免疫细胞膜融合, 从而在实现靶向的同时进一步提高载药量。

4 植物外泌体作为药物递送载体的应用

PDEVs作为天然的纳米载体, 具有免疫原性低、生物相容性高且易于制备的优势, 近年来在免疫调节和疾病治疗领域受到了广泛关注。研究表明, PDEVs本身含有多种活性成分, 同时能够负载诸如miRNA、蛋白质和脂质分子等活性成分。这些成分可以通过多种机制直接或间接调节免疫系统。根据给药途径的不同, PDEVs可特异性靶向至不同的组织器官: 口服给药主要靶向胃肠道, 并可经吸收后产生全身效应; 皮下注射可实现局部缓释或靶向淋巴系统; 静脉注射能实现全身系统性分布; 鼻腔给药则可通过鼻黏膜吸收, 快速入脑或作用于呼吸道^[46]。通过选择合适的给药方式, PDEVs可发挥抗肿瘤、抗炎、缓解代谢疾病和神经治疗的作用 (图3)。这为治疗与免疫失调相关的全身性疾病提供了潜在的解决方案。

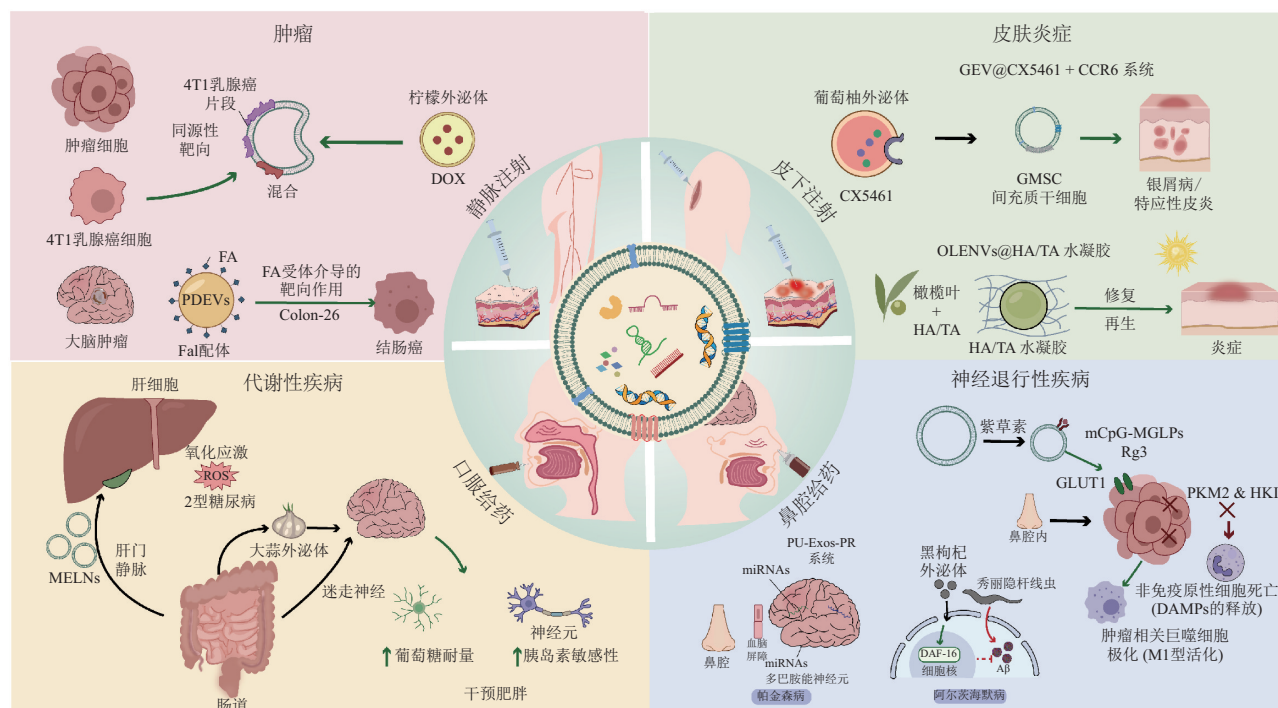


Fig. 3 Therapeutic applications of engineered plant-derived extracellular vesicles

图3 工程化PDEVs的治疗应用

本图系统展示了外泌体在肿瘤、皮肤炎症、代谢性疾病及神经退行性疾病4大类疾病模型中的给药途径与治疗策略, 涵盖静脉注射、皮下注射、口服给药及鼻腔给药等多种递送方式。DOX: 阿霉素 (doxorubicin); 4T1: 小鼠乳腺癌细胞系 (mouse breast cancer cell line 4T1); PDEVs: 植物源外泌体 (plant-derived extracellular vesicles); FA: 叶酸 (folic acid); GEV@CX5461+CCR6: 靶向CCR6的间充质干细胞外泌体载CX5461系统 (CCR6-targeted mesenchymal stem cell exosomes loading CX5461); HA/TA: 透明质酸/鞣花酸 (hyaluronic acid/ellagic acid); MELN: 牛奶外泌体样纳米囊泡 (milk exosome-like nanovesicles); Rg3: 人参皂苷Rg3 (ginsenoside Rg3); GLUT1: 葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter 1); PU-Exos-PR: 载有帕金森病相关微RNA的胎盘间充质干细胞来源的外泌体 (placental mesenchymal stem cell-derived exosomes loading Parkinson's disease-related miRNAs); miRNAs: 微RNA (microRNAs); PKM2: 丙酮酸激酶M2型 (pyruvate kinase M2); HKII: 己糖激酶 II (hexokinase II)。

4.1 肿瘤靶向递送

肿瘤对人类健康构成巨大威胁。在肿瘤治疗方面, 具有治疗功能的PDEVs在当前治疗策略中可发挥重要作用。研究表明, 不同来源的PDEVs能通过不同途径抑制肿瘤生长, 例如调节细胞周期阻滞、促进细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖以及阻碍肿瘤代谢^[33]。基于肿瘤细胞膜表面黏附蛋白介导的同型识别特性, 将小鼠乳腺癌细胞系 (mouse breast cancer cell line, 4T1) 细胞膜片段与柠檬外泌体 (lemon-derived exosomes, LEVs) 融合, 构建混合纳米囊泡 LEVB, 并负载 DOX 形成 LEVBD 体系, LEVBD 在体内能有效靶向同源肿瘤, 即使在异源肿瘤存在的情况下也能实现精准递送^[47]。此外, 生姜外泌体利用内吞作用穿越血脑屏障并深入肿瘤组织, 并通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路来促进 GBM 的凋亡,

同时还抑制了与肿瘤转移和侵袭相关的基质金属蛋白酶的表达^[48]。从姜中制备外泌体并将其脂质重组为姜衍生 PDEVs, 可被结肠癌细胞有效摄取。与游离药物相比, 缀合靶向配体叶酸修饰的 PDEVs 在体内介导 Dox 向 Colon-26 肿瘤的靶向递送, 并增强化疗对肿瘤生长的抑制作用^[49]。当前实验探索了生产天然来源纳米颗粒作为治疗载体的可行性, 同时可能减轻与传统合成纳米颗粒相关的问题。与当前的化疗药物相比, 其副作用极小。因此, 这种基于完全天然姜子叶的平台为 GBM 的治疗提供了一种极具前景且有效的策略。

4.2 皮肤炎症局部递送

角质层结构致密, 限制了多数药物的透皮吸收, 使得传统外用制剂、激光治疗、甚至细胞疗法的疗效都受到制约。同时, 动物来源的外泌体虽具较好活性, 却存在免疫风险高、生产过程复杂、伦理约束多等问题。相比之下, PDEVs 具备优异的

抗炎、抗氧化、促进修复与美白等作用,逐渐成为皮肤治疗和护肤领域的研究热点^[50]。目前研究报道了一种马齿苋外泌体(*portulaca oleracea* exosomes, POEXOs)负载透明质酸(hyaluronic acid, HA)并结合新型可溶性微针贴片,形成了一种名为HA-TEMPO@PELN-MN的协同治疗系统。该微针系统能有效减轻皮肤氧化应激并抑制病理性皮肤结痂,为特应性皮炎的治疗提供了一种有效且安全的新策略^[51]。GEVs包裹在具有抗增殖特性的免疫抑制剂CX5461中,形成GEV@CX5461,并与来自工程化牙龈间充质干细胞(gingival mesenchymal stem cells, GMSCs)膜的CCR6+纳米囊泡融合后所制备的材料,在银屑病和特应性皮炎疾病模型中显示了明显的治疗效果^[40]。此外,橄榄叶外泌体,载入具有强紫外线吸收特性的交联HA和单宁酸(tannic acid, TA)水凝胶中,形成的水凝胶系统可以有效减少紫外线引起的皮肤损伤,促进皮肤修复和再生^[52]。这些PDEVs具有“生物学安全性”和“工程化可控性”优势,是未来皮肤纳米药物与绿色护肤品开发的潜在核心。

4.3 代谢性疾病口服递送

代谢疾病的传统治疗方法,如免疫制剂和抗炎药物等,在短期内可能有效。然而,长期使用这些药物往往会导致诸多副作用和耐药性。PDEVs在酸性环境中能保持结构完整和功能活性,可以直接调节胃肠道的免疫炎症状态,并通过调节肠道菌群间接增强免疫功能,从而降低所载药物的副作用等优势,近年已成为热门研究领域^[3]。绿豆芽来源外泌体作为各种芽提取物中的有效降糖剂。研究表明,在2型糖尿病小鼠模型中,绿豆芽外泌体可以穿过细胞膜传递治疗剂,从而增强肝细胞的葡萄糖转运,降低血糖水平,并减轻肝细胞因胰岛素抵抗引起的氧化应激^[53]。这归因于它们天然存在的物质,包括PA、双半乳糖基二酰基甘油、6-姜酚和RNA。此外大蒜来源的外泌体,可以通过PA与小胶质细胞结合,有效抑制脑部炎症,促进神经元分化,增强葡萄糖和胰岛素耐受性,并最终通过肠-脑轴逆转肥胖^[54]。因此,由于多种生物活性化合物的固有存在、可利用性、可扩展性和成本效益,外泌体为肥胖干预提供了潜在解决方案。

4.4 神经退行性疾病与脑靶向递送

神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)的发生与发展与免疫失衡密切相关。因其血脑屏障渗透性和炎症调节能力,天然PDEVs可能成

为治疗神经退行性疾病的新候选者^[3]。现有研究报道,PDEVs在神经退行性疾病中的治疗机制在于调节线粒体功能障碍介导的炎症、减轻氧化应激以保护神经等作用。中药葛根来源外泌体经靶向与长循环修饰构建了工程化葛根外泌体。其可通过鼻给药高效递送葛根活性miRNAs入脑发挥抗帕金森病的作用^[37]。黑枸杞中分离的外泌体在体外实验中已显示出通过激活DAF-16通路,显著降低 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)聚集、改善胆碱能和线粒体功能,从而延长阿尔茨海默病模型线虫的寿命并缓解A β 诱导的瘫痪,显示出其作为阿尔茨海默病治疗候选药物的潜力^[55]。麝香酮(musk ketone, Mus)修饰的人参源纳米颗粒和封装了SKN的脂质体进行膜融合,并与寡脱氧核苷酸共孵育,得到鼻内混合囊泡,人参皂苷Rg3发挥靶向脑肿瘤的作用,随后中药紫草活性成分SKN诱导免疫原性细胞死亡同时抑制糖酵解限速酶丙酮酸激酶M2型(pyruvate kinase M2, PKM2)和己糖激酶II(hexokinase II, HK II),协同促进人参囊泡的肿瘤相关巨噬细胞极化作用,为先天和适应性免疫诱导提供了一种多管齐下的方法^[21]。

5 总结与展望

PDEVs作为一类新兴的天然生物纳米载体,在药物递送领域展现出了巨大的应用潜力和独特优势。本综述系统总结了PDEVs的基础特性到装载、靶向技术,再到疾病应用的研究全景。目前,该领域已从最初的特性描述和概念验证阶段,发展到针对具体临床问题的精细化工程设计与功能评价阶段。

然而,植物来源差异、外泌体成分的多样性和特异性以及在纯化过程中完全去除植物代谢物和其他杂质等面临诸多挑战,可能导致不同来源甚至不同批次PDEVs的生物活性存在明显差异。此外,PDEVs在免疫调节中的时间依赖性和剂量依赖性效应尚不明确,其对特定细胞类型和组织具体影响也有待进一步研究标准化与规模化。

未来的PDEVs研究应采用多学科方法,推动技术创新,并强调临床实验验证,在理解其免疫调节机制和应用方面取得系统性突破。首先,人工智能(artificial intelligence, AI)技术为优化PDEVs载药提供了新途径,利用AI辅助的分子生成模型预筛选高亲和力配体,设计具有主动靶向能力的嵌合外泌体载体,从而解决药物装载率低及脱靶效应

等问题。深度学习与高通量筛选相结合, 可以实现对PDEVs载药效率、靶向能力及活性成分库的多参数预测与工程化设计。其次, 为阐明PDEVs介导免疫调节的分子机制, 应优先考虑整合多组学方法, 包括转录组学、蛋白质组学和代谢组学, 通过多维度数据的联合分析, 锁定特异性miRNA或脂质代谢物及其作用靶点, 进而厘清PDEVs在炎症微环境中“多靶点、多通路”的协同调控规律, 为后续精准干预提供理论依据。多组学整合可以动态揭示PDEVs与免疫细胞相互作用所涉及的复杂分子网络, 从而阐明其在免疫微环境中的精确调控机制。

总体而言, PDEVs在分离鉴定、药物负载以及精准靶向方面的研究进展迅速。尽管在机制阐明、技术优化和临床验证方面仍存在局限, 但其潜在的治疗价值日益显现。通过进一步加强基础研究、完善制备工艺、开发更精确的表征技术, 并在治疗应用中促进多学科融合, 有望实现新突破。

参 考 文 献

- [1] Zhou S, Cao Y, Shan F, *et al.* Analyses of chemical components and their functions in single species plant-derived exosome like vesicle. *Trac Trends Anal Chem*, 2023, **167**: 117274
- [2] Hao S, Yang H, Hu J, *et al.* Bioactive compounds and biological functions of medicinal plant-derived extracellular vesicles. *Pharmacol Res*, 2024, **200**: 107062
- [3] Wang S, Zhang Y, Zeng Y, *et al.* Plant-derived vesicle-like nanoparticles for immunomodulation: mechanisms and applications. *Bioact Mater*, 2026, **55**: 171-204
- [4] Dad H A, Gu T W, Zhu A Q, *et al.* Plant exosome-like nanovesicles: emerging therapeutics and drug delivery nanoplatforms. *Mol Ther*, 2021, **29**(1): 13-31
- [5] Feng W, Teng Y, Zhong Q, *et al.* Biomimetic grapefruit-derived extracellular vesicles for safe and targeted delivery of sodium thiosulfate against vascular calcification. *ACS Nano*, 2023, **17**(24): 24773-24789
- [6] Shen H, Li S, Lin L, *et al.* Advancements in plant-derived exosome-like vesicles: versatile bioactive carriers for targeted drug delivery systems. *J Pharm Anal*, 2025, **15**(12): 101300
- [7] Wang Y, Zhang Y, Song S, *et al.* Food-derived extracellular vesicles: an emerging intervention strategy for inflammatory bowel disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2025. DOI: 10.1080/110408398.2025.2603666
- [8] Teng Y, He J, Zhong Q, *et al.* Grape exosome-like nanoparticles: a potential therapeutic strategy for vascular calcification. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1025768
- [9] Langellotto M D, Rasso G, Serri C, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles: a synergetic combination of a drug delivery system and a source of natural bioactive compounds. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, **15**(3): 831-845
- [10] Tan H, Wang C, Li F, *et al.* Cross-Kingdom regulation of gene expression in giant pandas *via* plant-derived miRNA. *Front Vet Sci*, 2025, **12**: 1509698
- [11] Han J M, Lim J, Kang H, *et al.* Eutrema japonicum-derived exosome-like nanoparticles as an immunostimulatory nutraceutical candidate with anti-cancer potential. *Food Res Int*, 2025, **221**(Pt 2): 117296
- [12] Karamanidou T, Tsouknidas A. Plant-derived extracellular vesicles as therapeutic nanocarriers. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(1): 191
- [13] Chen Q, Li Q, Liang Y, *et al.* Natural exosome-like nanovesicles from edible tea flowers suppress metastatic breast cancer *via* ROS generation and microbiota modulation. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(2): 907-923
- [14] Sundaram K, Mu J, Kumar A, *et al.* Garlic exosome-like nanoparticles reverse high-fat diet induced obesity *via* the gut/brain axis. *Theranostics*, 2022, **12**(3): 1220-1246
- [15] Lian M Q, Chng W H, Liang J, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles: Recent advancements and current challenges on their use for biomedical applications. *J Extracell Vesicles*, 2022, **11**(12): e12283
- [16] Garaeva L, Kamyshinsky R, Kil Y, *et al.* Delivery of functional exogenous proteins by plant-derived vesicles to human cells *in vitro*. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 6489
- [17] Cui C, Du M, Zhao Y, *et al.* Functional ginger-derived extracellular vesicles-coated ZIF-8 containing TNF- α siRNA for ulcerative colitis therapy by modulating gut microbiota. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, **16**(40): 53460-53473
- [18] Liu D, Gao J, Wu X, *et al.* Conductive microneedles loaded with polyphenol-engineered exosomes reshape diabetic neurovascular niches for chronic wound healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(43): e07974
- [19] Hou J, Wei W, Geng Z, *et al.* Developing plant exosomes as an advanced delivery system for cosmetic peptide. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, **7**(5): 3050-3060
- [20] Yazdanpanah S, Romano S, Valentino A, *et al.* Plant-derived exosomes: carriers and cargo of natural bioactive compounds: emerging functions and applications in human health. *Nanomaterials (Basel)*, 2025, **15**(13): 1005
- [21] Wang X, Zhang H, Han M, *et al.* Intranasal hybrid vesicles delivering personalized *in situ* nano-vaccines induce glioblastoma remodeling to sensitize immunotherapy. *Nano Today*, 2025, **65**: 102840
- [22] Steć A, Targońska M, Jaikishan S, *et al.* Incorporation of doxorubicin into plant-derived nanovesicles: process monitoring and activity assessment. *Drug Deliv*, 2025, **32**(1): 2439272
- [23] Umezu T, Takanashi M, Murakami Y, *et al.* Acerola exosome-like nanovesicles to systemically deliver nucleic acid medicine *via* oral administration. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, **21**: 199-208
- [24] Duan M, Chen B, Yi X, *et al.* Doxorubicin delivery by pYEEIE peptide-functionalized rhodiola rosea-derived exosome-like nanovesicles for targeted melanoma therapy. *Front Pharmacol*, 2025, **16**: 1619998
- [25] Zhang Q, Duan H, Yang Y, *et al.* Recent advances in plant-derived extracellular vesicles as nanoparticles for cancer drug delivery. *Int J Nanomedicine*, 2025, **20**: 14977-15016
- [26] Umezawa M, Suyama F, Tachibana K, *et al.* Plant-derived

- nanovesicle enhanced microribonucleic acid (MicroRNA) transfer from nasal cavity to the brain. *Mol Pharm*, 2025, **22**(11): 6964-6971
- [27] Jaikishan S, Mammadova R, Chen R, *et al.* Nanoplasmonic sensing as a rapid and sensitive methodology to investigate tolavaptan loaded plant-derived nanovesicles and liposomes. *J Pharm Biomed Anal Open*, 2025, **5**: 100052
- [28] Rajasekaran B, Lo K J, Pan M H. Recent advances in PDEVs as nanocarriers for drug delivery: loading techniques, engineering strategies and future directions. *Expert Opin Drug Deliv*, 2026, **23**(1): 145-168
- [29] Haney M J, Klyachko N L, Zhao Y, *et al.* Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release*, 2015, **207**: 18-30
- [30] Liu Y, Xiao S, Wang D, *et al.* A review on separation and application of plant-derived exosome-like nanoparticles. *J Sep Sci*, 2024, **47**(8): 2300669
- [31] 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. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 3102
- [32] Chen Y, Liu Y, Gao H, *et al.* Plant-derived exosomes as bioactive compounds carriers for precision nutrition. *Trends Food Sci Technol*, 2025, **164**: 105248
- [33] Chen F, Bao R, Yang W, *et al.* Engineered plant extracellular vesicles: emerging nanoplateforms for combinational cancer immunotherapy. *Acta Pharm Sin B*, 2025, **15**(11): 5663-5701
- [34] Huang H, Yi X, Wei Q, *et al.* Edible and cation-free kiwi fruit derived vesicles mediated EGFR-targeted siRNA delivery to inhibit multidrug resistant lung cancer. *J Nanobiotechnology*, 2023, **21**(1): 41
- [35] 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 Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 41
- [36] Guan P, Yuan C, Li J, *et al.* Delivering urokinase-type plasminogen activator using mulberry leaf exosomes enables thrombolysis and remodeling of venous microenvironments. *Int J Biol Macromol*, 2024, **282**(Pt 2): 136866
- [37] Xu Y, Yan G, Zhao J, *et al.* Plant-derived exosomes as cell homogeneous nanoplateforms for brain biomacromolecules delivery ameliorate mitochondrial dysfunction against Parkinson's disease. *Nano Today*, 2024, **58**: 102438
- [38] Neutrophil membrane-engineered Panax ginseng root-derived exosomes loaded miRNA 182-5p targets NOX4/Drp-1/NLRP3 signal pathway to alleviate acute lung injury in sepsis: experimental studies: Erratum. *Int J Surg*, 2025, **111**(3): 2765
- [39] 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. *Adv Sci*, 2024, **11**(17): 2308235
- [40] Huang R, Jia B, Su D, *et al.* Plant exosomes fused with engineered mesenchymal stem cell-derived nanovesicles for synergistic therapy of autoimmune skin disorders. *J Extracell Vesicles*, 2023, **12**(10): e12361
- [41] Zhang Z, Luo H, Zhang X, *et al.* Extracellular vesicles mimetic design of membrane chimeric nanovesicles for dsRNA delivery in spray-induced gene silencing for crop protection. *ACS Nano*, 2024, **18**(47): 32468-32480
- [42] Sasaki D, Kusamori K, Nishikawa M. Delivery of corn-derived nanoparticles with anticancer activity to tumor tissues by modification with polyethylene glycol for cancer therapy. *Pharm Res*, 2023, **40**(4): 917-926
- [43] Chen L, Zu M, Cao Y, *et al.* Oral plant-derived nanomedicines mitigate acetaminophen-induced liver injury by modulating the gut-liver axis and intestinal microbiota metabolism. *Small*, 2025, **21**(31): e2502001
- [44] Li S, Zhang Y, Liu X, *et al.* Cross-Kingdom delivery and putative gene modulation of androgen pathways by plant-derived exosome-like nanoparticles from polygoni multiflori radix promotes hair growth *via* miRNA cargo. *Pharmacol Res*, 2025, **222**: 108033
- [45] Sundaram K, Miller D P, Kumar A, *et al.* Plant-derived exosomal nanoparticles inhibit pathogenicity of porphyromonas gingivalis. *iScience*, 2019, **21**: 308-327
- [46] Ayanji T, Yan N, Jia L, *et al.* Non-invasive administration of exosomes. *J Control Release*, 2026, **392**: 114674
- [47] Yang L Y, Liang G W, Cai B J, *et al.* Enhanced tumor self-targeting of lemon-derived extracellular vesicles by embedding homotypic cancer cell membranes for efficient drug delivery. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 74
- [48] Wang S, Zhang D, Zheng M, *et al.* Natural ginger-derived exosomes as effective therapeutics for glioblastoma. *Nano Lett*, 2025, **25**(49): 17194-17203
- [49] Zhang M, Xiao B, Wang H, *et al.* Edible ginger-derived nano-lipids loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy. *Mol Ther*, 2016, **24**(10): 1783-1796
- [50] Liu H, Dong T, Dong C, *et al.* Plant-derived exosome-like nanovesicles: a novel therapeutic perspective for skin diseases. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 640
- [51] Zhao B, Jiang X, Li W, *et al.* ROS-scavenging microneedles loaded with *Portulaca oleracea* L.-derived exosomes for atopic dermatitis therapy. *Nano Res*, 2025, **18**(12): 94908151
- [52] Wang Z, Yuan J, Xu Y, *et al.* Olea europaea leaf exosome-like nanovesicles encapsulated in a hyaluronic acid/tannic acid hydrogel dressing with dual "defense-repair" effects for treating skin photoaging. *Mater Today Bio*, 2024, **26**: 101103
- [53] He C, Wang K, Xia J, *et al.* Natural exosomes-like nanoparticles in mung bean sprouts possesses anti-diabetic effects *via* activation of PI3K/Akt/GLUT4/GSK-3 β signaling pathway. *J Nanobiotechnology*, 2023, **21**(1): 349
- [54] Wang J, Zhang T, Gu R, *et al.* Development and evaluation of reconstructed nanovesicles from turmeric for multifaceted obesity intervention. *ACS Nano*, 2024, **18**(34): 23117-23135
- [55] Zhang Y, Zhang X, Zhou J, *et al.* Lycium ruthenicum Murray exosome-like nanovesicles alleviated Alzheimer's disease-like symptoms induced by A β protein in transgenic *Caenorhabditis elegans* through the DAF-16 pathway. *Int J Biol Macromol*, 2025, **304**: 140758

Efficient Loading and Targeted Delivery of Plant Exosomes*

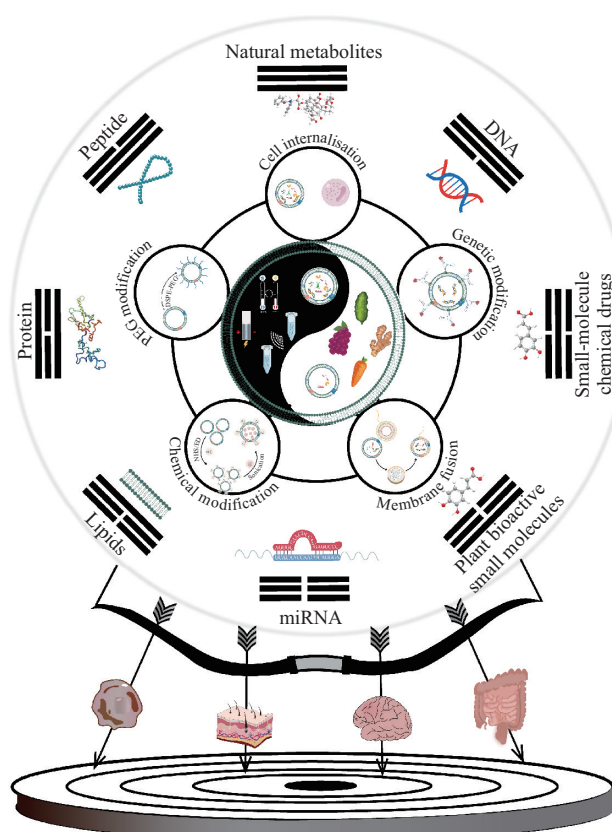
XU Meng¹⁾, ZHU Long-Jiao²⁾, LI Jie³⁾, LEI Chong-Bin¹⁾, ZHANG Yang-Zi²⁾,
TIAN Hong-Tao¹⁾**, XU Wen-Tao²⁾**

¹⁾College of Food Science and Technology, Hebei Agricultural University, Baoding 071000, China;

²⁾Department of Nutrition and Health, China Agricultural University, Beijing 100191, China;

³⁾College of Food Science and Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Graphical abstract



Abstract Plant-derived extracellular vesicles (PDEVs) are nanoscale extracellular vesicles secreted by plant cells, characterized by a lipid bilayer structure. These vesicles carry a variety of bioactive molecules, including proteins, nucleic acids, and lipids, and play essential roles in intercellular communication and physiological regulation in plants. Compared to animal-derived extracellular vesicles, PDEVs offer several advantages, such as a broad range of sources, high biocompatibility, low immunogenicity, and low production costs. Furthermore,

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32572683, 32402223), Beijing Nova Program (20230484463), and China Postdoctoral Science Foundation (2025T180822).

** Corresponding author.

TIAN Hong-Tao. Tel: 86-15931206727, E-mail: tht631022@163.com

XU Wen-Tao. Tel: 86-10-62738793, E-mail: xuwentao@cau.edu.cn

Received: January 30, 2026 Accepted: April 28, 2026

PDEVs have demonstrated remarkable potential as natural nanocarriers for drug delivery, due to their ability to efficiently traverse biological barriers, such as the blood-brain barrier, making them promising candidates for drug delivery systems. This review systematically elaborates on the complex composition of PDEVs, which consists of lipids, proteins, and nucleic acids, the typical structural characteristics of their lipid bilayers ranging from 30 to 150 nm, and their versatile loading capabilities as drug carriers, efficiently encapsulating various types of therapeutic agents such as hydrophilic small molecules, hydrophobic drugs, nucleic acids, and proteins. We systematically summarize the recent advancements in strategies for enhancing the loading efficiency of PDEVs, which include methods such as co-incubation, ultrasound-assisted loading, electroporation, freeze-thaw cycles, and microfluidic technology. These techniques are evaluated based on their underlying principles, suitable drug types, and their respective advantages. In addition to loading strategies, we focus on the engineered approaches to achieve targeted delivery using PDEVs, such as genetic engineering modifications, chemical ligand conjugation, membrane fusion technology, and polyethylene glycol (PEG) modification. We discuss the mechanisms of these strategies in enhancing targeting efficiency, prolonging *in vivo* circulation time, and improving therapeutic efficacy. Further, this review highlights the application of PDEVs in various disease models, including tumor, skin inflammation, metabolic disorders, and neurodegenerative diseases, showcasing their therapeutic potential as multifunctional delivery platforms. The ability of PDEVs to encapsulate diverse therapeutic agents and target specific tissues or cells opens up new avenues for the treatment of complex diseases, offering advantages over conventional drug delivery systems. However, despite the promising applications of PDEVs, several challenges remain in their development and clinical translation. These challenges include variability in source materials, standardization of preparation processes, quality control, scalability of production, and the need for clinical validation. To overcome these obstacles, the integration of advanced technologies such as artificial intelligence-assisted design and multi-omics analysis is proposed as a way to facilitate the precise development of PDEVs. These emerging technologies hold the potential to further enhance the precision and effectiveness of plant-based drug delivery systems, ultimately advancing the field of precision medicine. In conclusion, the use of PDEVs as a platform for drug delivery represents a promising area of research with the potential to revolutionize therapeutic strategies. Their ability to encapsulate and deliver a wide variety of bioactive molecules, along with their inherent advantages in biocompatibility and versatility, makes them a valuable tool in the development of more efficient and targeted therapeutic interventions. Continued research and innovation in this field will pave the way for the clinical implementation of PDEVs in the treatment of various diseases, offering new hope for more effective and sustainable therapeutic options.

Key words plant-derived extracellular vesicles, drug delivery system, nanocarriers, targeted modification, therapeutic strategies

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0058

CSTR: 32369.14.pibb.20260058