



植物来源类外泌体纳米囊泡在医学中的应用*

刘 绪^{1,2,3)} 刘思睿²⁾ 马佳雨²⁾ 牟玉婷²⁾ 石廷玉^{1,2,3)} 黄 胜^{1,2,3)} 宋添力^{2,4)**}

(¹⁾ 湖北民族大学硒资源研究与生物应用湖北省重点实验室, 恩施 445000; ²⁾ 湖北民族大学医学部, 恩施 445000;

³⁾ 湖北民族大学硒科学与产业研究院, 恩施 445000; ⁴⁾ 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700)

摘要 植物来源类外泌体纳米囊泡 (PELNs) 是一类具有天然脂质双层膜的纳米级囊泡, 近年来因其独特的生物学特性和广泛的治疗潜力而成为医学领域的研究热点。本文系统梳理了 PELNs 的生物学特性、功能机制与工程化应用进展。在组成上, PELNs 富含植物特有的糖脂、磷脂酸及次级代谢产物, 并携带稳定性较高的 2'-O-甲基化修饰 miRNA, 使其具备优良的生物相容性、低免疫原性及跨物种信息传递能力。机制上, PELNs 通过抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体等通路发挥抗炎作用, 通过诱导巨噬细胞 M1/M2 极化及调节 T 细胞功能实现免疫调控, 并经由活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 生成、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 通路及重塑肿瘤微环境直接或间接杀伤肿瘤。PELNs 携带的植物 miRNA 能在消化道保持稳定, 选择性影响特定菌群基因表达, 进而调节宿主免疫与代谢, 可能在肠道菌群的跨界通讯调控中起着重要作用。工程化方面, 通过叶酸、RGD 序列等表面修饰及超声、电穿孔等主动载药技术, 可显著提升 PELNs 的靶向递送效率, 其在口服与经皮给药中的天然屏障穿透能力优于传统合成载体。然而当前仍然存在制备标准化缺失、规模化生产困难及质量控制体系不完善等临床转化挑战。通过建立多组学与人工智能驱动的“分子指纹图谱”, 发展人工合成仿生囊泡等创新策略, PELNs 可能是未来精准医学、纳米药物递送及跨物种治疗领域的新希望。

关键词 植物来源类外泌体纳米囊泡, 生物学功能, 精准药物递送, 跨物种信息传递, 临床转化

中图分类号 R-1

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0201

CSTR: 32369.14.pibb.20260201

植物来源类外泌体纳米囊泡 (plant-derived exosome-like nanovesicles, PELNs) 是一类由植物细胞分泌、具有脂质双层膜结构的纳米级囊泡^[1]。在现有研究中, 其命名方式多样, 包括植物来源外泌体样纳米颗粒 (plant-derived exosome-like nanoparticles)、植物来源胞外囊泡 (plant-derived extracellular vesicles, PDEVs) 及植物来源纳米囊泡 (plant-derived nanovesicles, PDNVs) 等^[2]。本文为统一论述, 除引用特定文献外, 均采用“植物来源类外泌体纳米囊泡 (PELNs)”这一术语, 其核心定义为直径通常在 30~150 nm 范围内、形态多呈杯状或球形的膜包裹结构^[3]。其生物发生途径主要包括多囊泡体 (multivesicular bodies, MVBs) 途径、植物特有的胞外阳性细胞器 (exocyst-positive organelles, EXPO) 途径及与防御反应相关的液泡途径, 其中 MVBs 途径是主要生成机制^[4]。PELNs 还具有来源广泛、产量高、提取成

本低等优势, 可克服哺乳动物外泌体高成本、低纯度及潜在免疫原性等问题^[5]。本文旨在系统梳理 PELNs 的生物学特性、功能机制、工程化应用及临床转化挑战, 为其在医学领域的深入研究提供参考。

1 植物来源类外泌体纳米囊泡的生物学特性

与哺乳动物来源的外泌体相比, PELNs 在结构和功能上既有相似性, 也存在显著差异。相似性

* 国家自然科学基金 (32160141, 82460396), 湖北省自然科学基金 (2025AFD156, 2025AFD168), 恩施州科技计划“硒引工程”项目 (D20230086) 和湖北省硒资源研究与生物应用重点实验室 2024 年开放基金 (PT10202403) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 19261080228, E-mail: boiler001@126.com

收稿日期: 2026-01-18, 接受日期: 2026-05-14

体现在两者均为脂质双层膜结构,形态相似,携带核酸、脂质和蛋白质等生物活性分子,且生物发生均依赖MVBs途径^[6]。然而,二者在具体组成上差异明显。a. 脂质组成不同: PELNs富含磷脂酸(phosphatidic acid, PA)、磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)及植物特有的糖脂(如二半乳糖基二酰甘油、单半乳糖基二酰甘油),缺乏胆固醇;而哺乳动物外泌体则富含胆固醇和鞘脂。这种脂质组成的差异深刻影响着囊泡的膜稳定性、细胞靶向性及摄取效率^[7]。b. 标志蛋白差异: 哺乳动物外泌体拥有明确的四跨膜蛋白标志物,如分化群63/CD63抗原(cluster of differentiation 63, CD63)、分化群9/CD9抗原(cluster of differentiation 9, CD9)和分化群81/CD81抗原(cluster of differentiation 81, CD81)等^[8];而PELNs目前缺乏统一、公认的标志蛋白,四跨膜蛋白8(tetraspanin-8, TET8)、穿透蛋白1(penetration1, PEN1)等候选蛋白虽与哺乳动物标志物存在序列相似性,但其功能尚待进一步明确^[9]。c. 内容物特征不同: PELNs的蛋白质含量普遍较低,种类多与植物防御和应激反应相关。其核酸组分包含DNA、mRNA及丰富的微RNA(microRNA, miRNA),其中植物miRNA的3'端具有2'-O-甲基化修饰,增强了其稳定性,使其能够抵抗哺乳动物消化系统的降解,为跨物种调控提供了分子基础^[10]。此外,PELNs还富含植物次级代谢产物,如姜辣素、姜黄素、类胡萝卜素和多酚等,这些成分赋予了PELNs天然的抗氧化、抗炎、组织保护和修复等生物活性^[11]。

此外,PELNs因多来源于可食用或药用植物,展现出优异的生物相容性和低免疫原性。现有体外及体内实验表明,PELNs通常无明显细胞毒性,不引发显著的免疫排斥反应,且能耐受胃肠道内的酸碱环境和消化酶降解,这使其成为口服给药的理想候选载体^[12]。其跨物种信号传递功能主要通过携带的miRNA、脂质及次级代谢产物实现:如源自生姜PELN的Aly-miR396a-5p通过抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)介导的炎症和细胞凋亡来抑制小鼠肺部炎症^[13];富含磷脂酰胆碱的柚子和大蒜衍生的PELNs倾向于被不同肠道细菌(如瘤胃菌科)吸收^[14];而源自可食用生姜的纳米颗粒富含6-姜酚和6-姜醇等次级代谢产物,可以减轻急性结肠炎、促进肠道修复,并预防慢性结肠炎

和结肠炎相关癌症^[15]。

2 植物来源类外泌体纳米囊泡的制备与表征方法

2.1 样品预处理与分离提取

PELNs的制备始于植物材料的预处理。通常包括清洗、消毒、切碎或匀浆等步骤,旨在破坏植物细胞壁、释放细胞间隙及细胞内的囊泡^[16]。对于多汁的果实或叶片,常采用榨汁后低速离心去除大块组织碎片和细胞器(如细胞核、线粒体)的方法获得粗提液;对于干燥的药用植物,则可能需要研磨和缓冲液浸提^[17]。从粗提液中分离纯化PELNs的技术多样,目前主流方法包括基于离心的传统技术及新兴工程化分离技术。传统离心技术中,差速超速离心法可处理大量样品,但产物纯度和产率有限,常与密度梯度离心法联用,后者被视为当前分离的“金标准”,但操作烦琐且可能影响囊泡完整性^[18]。尺寸排阻色谱法(size-exclusion chromatography, SEC)条件温和,有利于保持囊泡的生物活性,适用于多种植物材料^[19]。超滤法虽快速简便,但易造成膜污染和样品损失^[20]。聚合物沉淀法(如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)沉淀法)操作简单、成本低,但存在杂质共沉淀问题。免疫亲和捕获技术虽然纯度高,但高度依赖特异性抗体,目前在PELNs领域应用受限^[21]。新兴技术如微流控技术等展现出快速、灵敏的优势,但目前更适用于诊断分析,在大规模制备上存在挑战^[22]。电泳结合透析法则提供了一种无需特殊设备、简便快速的新选择,利用囊泡表面负电荷实现分离,2.5 h内即可完成柠檬纳米囊泡的分离,所得产物粒径和数量与超速离心相当^[23]。在实际应用中,为获得高纯度、高产率的PELNs,常需根据植物来源和下游应用目的,联合使用多种分离技术。

2.2 成分与结构表征

对PELNs进行全面表征是揭示其生物活性和功能机制的关键。物理化学性质表征方面,常用透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)、扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)及冷冻电镜(cryo-electron microscopy, Cryo-EM)观察其形态。粒径分布与浓度可通过纳米颗粒追踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)、动态光散射(dynamic light scattering, DLS)及纳米流式细胞术测定,其中NTA因其分辨率较高而被广泛应用^[24]。PELNs

的粒径范围通常在30~150 nm, 其表面 ζ 电位多为负值(约-1.5至-100 mV), 这有助于其在生物体系中稳定存在^[25-26]。生物组分分析是表征的核心, 主要包括蛋白质组学、脂质组学、核酸检测及代谢物分析。通过液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)等技术可鉴定其蛋白质和脂质组成, 揭示不

同植物来源 PELNs 的独特分子特征^[27-28]。高通量测序和实时荧光定量 PCR (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 等技术则用于解析其 miRNA 等核酸组分^[27]。系统的物理化学与生物组分表征, 为阐明 PELNs 的结构基础与功能关系提供了关键依据。PELNs 的制备与表征方法如图1所示。

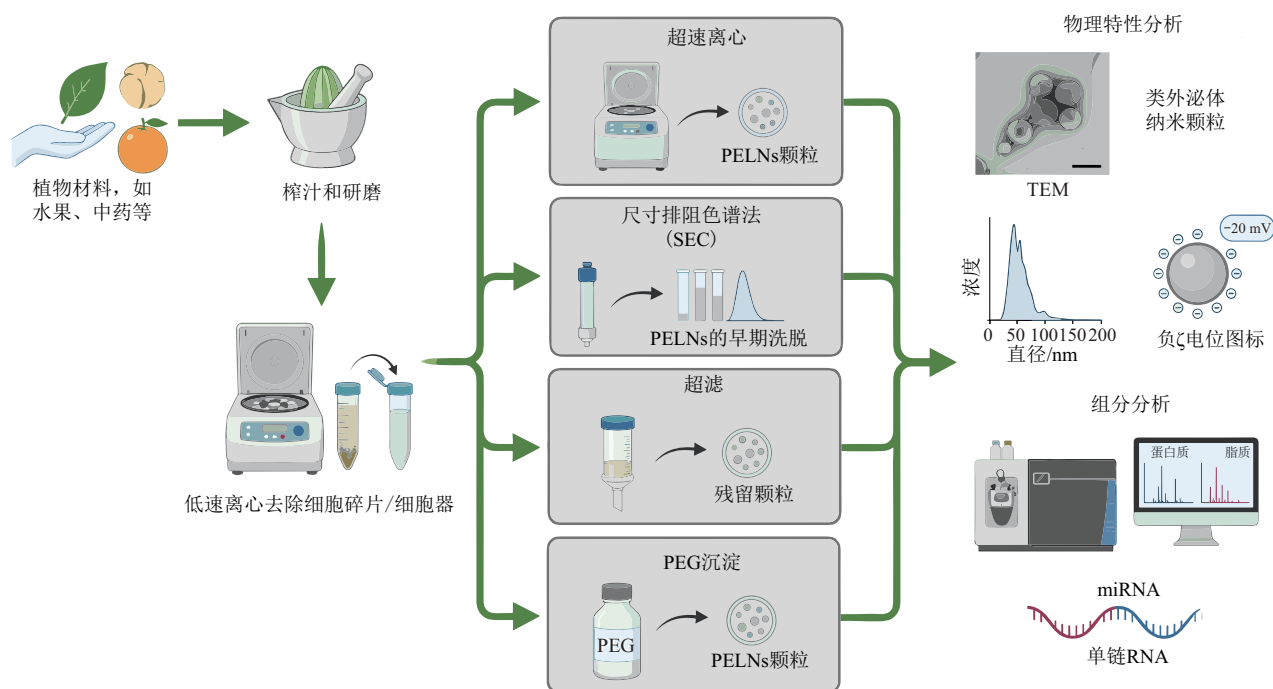


Fig. 1 Preparation and characterization methods of plant-derived exosome-like nanovesicles

图1 植物来源类外泌体纳米囊泡的制备与表征方法

3 植物来源类外泌体纳米囊泡的生物功能及作用机制

3.1 抗炎与抗氧化作用

PELNs 通过多种机制发挥抗炎和抗氧化功能, 其核心在于作为天然纳米载体, 将植物源的生物活性成分(如 miRNAs、脂质、多酚等)高效递送至宿主细胞。在抗炎方面, PELNs 能够靶向抑制多条关键炎症信号通路。例如, 柠檬来源的 PELNs 通过抑制细胞外信号相关激酶 1/2 (extracellular signal-related kinase 1/2, ERK1/2) 和 NF- κ B 通路发挥抗炎作用^[24], 大蒜来源的 PELNs 则通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll Like Receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路, 下调促炎因子白介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 的表达, 并增强肠道屏障蛋白 1 (zona occludens 1,

ZO-1) 的表达^[25]。核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体是 PELNs 的重要作用靶点, 姜来源的类外泌体纳米颗粒 (ginger exosome-like nanoparticles, GELNs) 不仅能抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 其脂质成分还可直接阻断炎症小体的组装过程, 从而减少 IL-1 β 和 IL-18 的释放及细胞焦亡^[26]。香菇来源的类外泌体纳米颗粒也通过抑制 NLRP3 炎症小体来保护肝脏免受炎症损伤^[27]。在抗氧化方面, PELNs 可激活核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路, 上调血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1)、醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1) 等抗氧化酶的表达, 有效清除细胞内的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS)^[28]。例如,

蓝莓来源的 PELNs 能够逆转 TNF- α 诱导的细胞内 ROS 水平升高, 而 GELNs 则通过激活 Nrf2 诱导抗氧化酶的表达, 共同减轻氧化应激损伤^[29-30]。草莓和石榴来源的 EVs 也能保护细胞免受氧化应激损伤^[31-32]。

3.2 免疫调节功能

PELNs 通过调控多种免疫细胞的功能, 参与调节机体的免疫稳态。其中, 对巨噬细胞极化的调节是核心机制之一。例如, 葡萄来源的 PELNs 中的 miR-7972 可下调促炎介质, 诱导巨噬细胞向抗炎 M2 表型极化^[33], 葛根纳米囊泡和鱼腥草来源纳米颗粒同样能促进巨噬细胞向 M2 型转化^[34-35]。而人参来源的 PELNs 则可通过激活 TLR4-MyD88 信号通路, 驱动肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 向促炎 M1 表型转化, 以增强抗肿瘤免疫应答^[36]。除巨噬细胞外, PELNs 也能调节树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的功能。西蓝花来源的 PELNs 通过激活 AMPK 通路, 诱导耐受性 DCs 和调节性 T 细胞的产生^[37-38]。PELNs 还能调节小胶质细胞的活性, 如燕麦来源的 PELNs 可跨越血脑屏障, 被小胶质细胞摄取后下调 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子, 缓解神经炎症^[34, 39]。这些针对不同免疫细胞的调节作用, 使得 PELNs 在炎症性疾病和肿瘤免疫治疗中均展现出巨大潜力。

3.3 抗肿瘤作用

PELNs 的抗肿瘤作用主要通过直接抑制肿瘤细胞和重塑肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 两条途径实现。在直接抑制方面, 柠檬来源的 PELNs 能促进胃癌细胞内 ROS 的生成, 上调生长停滞及 DNA 损伤诱导蛋白 45 α (growth arrest and DNA-damage-inducible 45 α , GADD45a) 表达, 诱导细胞发生 S 期周期阻滞和凋亡^[23], 并通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 介导的凋亡途径抑制慢性粒细胞白血病细胞增殖^[40], 大蒜来源的 PELNs 则通过诱导胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease, caspase) 介导的凋亡通路, 抑制肾癌和肺癌等多种肿瘤细胞的增殖, 且对正常细胞无毒性^[41]。苦瓜来源的植物外泌体样纳米颗粒 (plant-derived vesicle-like nanoparticles, PDVLNs) 可刺激乳腺癌细胞内 ROS 生成, 以依赖 caspase 的方式诱导凋亡^[42]。葡萄柚来源的 PELNs 负载 miR-18a 后, 可调控肝脏 Kupffer 细胞向 M1 型极化, 并激活自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞, 增强抗肿瘤免疫应答^[43]。Xu 等^[44] 通过不同

的纯化方法分离大蒜的 PEVs, 结果表明该 PEVs 通过激活肠道内 $\gamma\delta$ T 细胞增殖和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 分泌, 促进其向肿瘤部位迁移, 重塑免疫微环境。这种既能直接杀伤肿瘤, 又能激活机体自身免疫监视的双重作用, 赋予了 PELNs 独特的抗肿瘤优势。

3.4 组织修复与再生能力

PELNs 在促进组织修复与再生方面展现出显著潜力, 其机制涉及促进细胞增殖、迁移与分化, 以及调节局部免疫微环境。例如, 葡萄来源的 PELNs 通过激活 Wnt/ β -联蛋白信号通路 (Wnt/ β -catenin signaling pathway), 促进 Lgr5+ 肠道干细胞 (intestinal stem cells, ISCs) 增殖, 加速肠黏膜再生^[45]。在骨组织修复中, 山药来源的 PELNs 能激活 BMP-2/p-p38/Runx2 信号通路, 增强成骨细胞分化和骨矿化, 提高动物模型骨密度^[46]。灵芝来源的 PELNs 则通过重编程使巨噬细胞向 M2 表型极化, 减轻慢性炎症, 从而加速糖尿病小鼠的创面愈合^[47]。此外, 人参来源的外泌体可递送特定 microRNA 促进间充质干细胞神经分化, 为神经损伤修复提供了新策略^[48]。这些功能归因于 PELNs 携带的多种活性组分, 特定蛋白质 (如参与细胞骨架调节的蛋白) 和 miRNA 的协同作用, 共同驱动了组织修复的级联过程。

3.5 跨物种信息传递与肠道菌群调控

PELNs 作为天然的跨界通讯载体, 其携带的 miRNA 等核酸成分在介导植物-微生物-动物相互作用及调节肠道微生态中发挥着核心作用。研究证实, 植物 miRNA (如大米 miR-168a) 可通过饮食摄入被哺乳动物吸收, 并在体内调控靶基因表达^[49]。PELNs 凭借其稳定的膜结构, 能够保护其内部的 miRNA 免受胃肠道环境的破坏, 实现高效的跨物种信息传递^[50]。在肠道菌群调控方面, GELNs 能被肠道乳酸菌优先摄取, 其脂质结构与携带的特定 miRNA (如 mdo-miR7267-3p) 能选择性影响特定菌群的基因表达和丰度, 例如通过促进鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG) 产生吡嗪-3-甲醛, 进而激活宿主芳香烃受体白介素-22 (aryl hydrocarbon receptor/interleukin-22, AHR/IL-22) 通路, 增强肠道屏障功能并减轻结肠炎^[14]。此外, 人参来源的 PELNs 能够调节结肠炎模型小鼠的肠道菌群结构, 逆转菌群失调, 降低厚壁菌门/拟杆菌门 (Firmicutes/Bacteroidetes) 比值, 从而减缓疾病进展^[51]。柠檬来源的 PELNs

能够下调LGG中限制甲基化特异性限制性内切酶产生的某些tRNAs,从而增强有益肠道细菌的存活^[11]。这些发现揭示了PELNs通过调节肠道微生物

态影响宿主健康的新机制。GELNs的生物功能及作用机制如图2和表1所示。

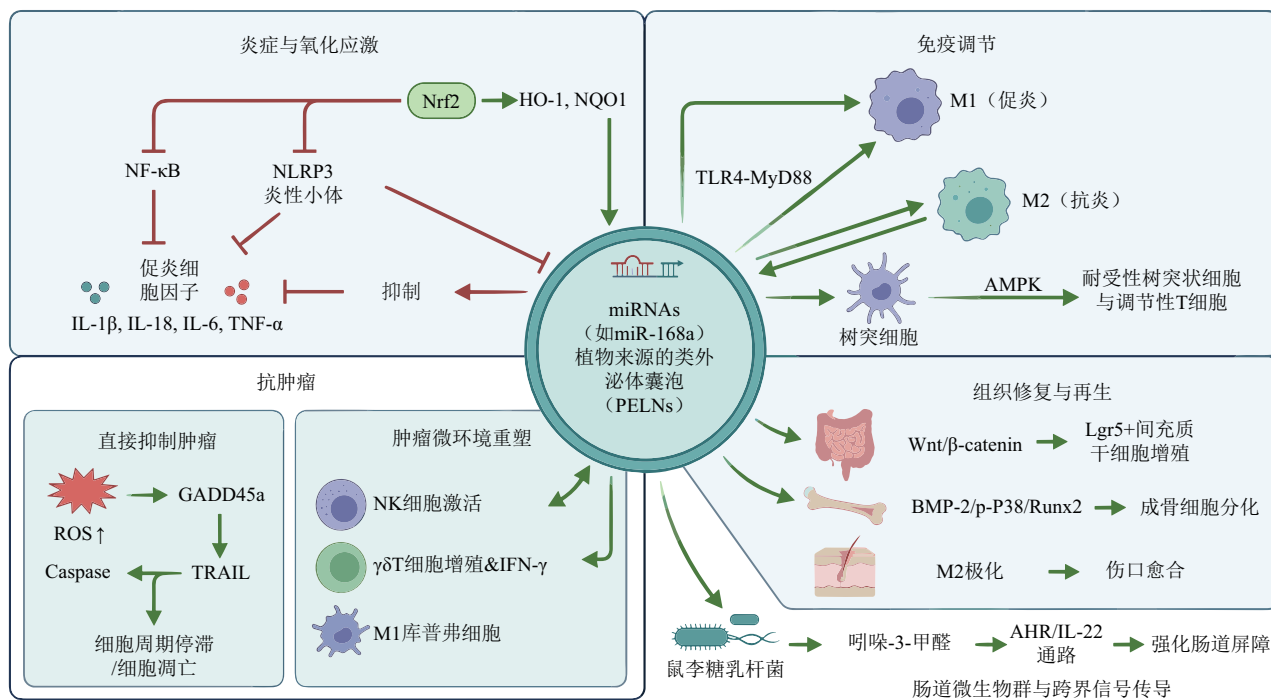


Fig. 2 Biological functions and mechanisms of plant-derived exosome-like nanovesicles

图2 植物来源类外泌体纳米囊泡的生物功能及作用机制

TRAIL: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand); PELNs: 植物来源类外泌体纳米囊泡 (plant-derived exosome-like nanovesicles); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); GADD45a: 生长停滞及DNA损伤诱导蛋白45a (growth arrest and DNA-damage-inducible 45a); IL: 白介素 (interleukin); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor-κB); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); TNF-α: 肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor α); TLR4: Toll样因子受体4 (Toll like receptor 4); MyD88: 髓样分化因子88 (myeloid differentiation primary response 88); DC: 树突细胞 (dendritic cells); Tregs: 调节性T细胞 (regulatory T cells); AMPK: AMP激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); NK: 自然杀伤 (natural killer); miRNA: 微RNA (microRNA); β-catenin: β-联蛋白; BMP2: 骨形态发生蛋白2 (bone morphogenetic protein 2); Runx2: RUNX家族转录因子2 (RUNX family transcription factor 2); AHR: 芳香烃受体 (Aryl hydrocarbon receptor); INF-γ: γ干扰素 (interferon γ); NRF2: NFE2相关因子2 (NFE2-related factor 2); HO-1: 血红素加氧酶1 (heme oxygenase 1); NQO1: NAD(P)H: 醌氧化还原酶1 (NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1); 图中箭头图标表示促进、T形图标代表抑制。

Table 1 Efficacy components and regulatory mechanisms of PELNs from different sources

表1 不同来源PELNs功效成分和调控机制

来源	具体功效成分	主要调控机制	主要生物功能	参考文献
生姜	Aly-miR396a-5p、6-姜酚、6-姜醇、特定脂质	抑制NF-κB介导的炎症和细胞凋亡抑制NLRP3炎症小体激活, 阻断其组装; 激活Nrf2通路, 上调HO-1、NQO1等抗氧化酶; 被肠道乳酸菌优先摄取, 通过mdo-miR7267-3p影响菌群基因表达, 激活AHR/IL-22通路	抗炎、抗氧化、减轻结肠炎、促进肠道修复、预防结肠炎相关癌症	[13-15, 26, 29-30]
柠檬	GADD45a、TRAIL	抑制ERK1/2和NF-κB信号通路; 促进胃癌细胞内ROS生成, 上调GADD45a表达, 诱导S期周期阻滞和凋亡; 通过TRAIL介导的凋亡途径抑制白血病细胞增殖; 下调LGG中有害tRNAs, 增强有益菌存活	抗炎、抗肿瘤 (胃癌、白血病)、调节肠道菌群	[11, 23-24, 40]
大蒜	miR-396e、II型凝集素、CCR2/CCR5信号	抑制TLR4/MyD88/NF-κB通路, 下调IL-6、TNF-α, 上调ZO-1; 诱导Caspase介导的凋亡通路; 表面蛋白与HepG2细胞CD98受体结合介导摄取; 激活肠道内γδ T细胞增殖和IFN-γ分泌, 促进其向肿瘤迁移	抗炎 (结肠炎)、抗肿瘤 (肾癌、肺癌)、免疫调节、药物递送	[25, 41, 44, 52]

续表1

来源	具体功效成分	主要调控机制	主要生物功能	参考文献
葡萄	miR-7972	下调促炎介质, 诱导巨噬细胞向抗炎M2表型极化; 激活Wnt/ β -联蛋白信号通路, 促进Lgr5+肠道干细胞增殖	免疫调节、促进肠黏膜再生	[33, 45]
人参	人参多糖、miR-NAs、蛋白质	激活TLR4-MyD88信号通路, 驱动TAMs向促炎M1表型极化; 递送特定microRNA促进间充质干细胞神经分化; 调节结肠炎模型小鼠肠道菌群结构, 降低F/B比值	抗肿瘤(黑色素瘤)、神经损伤修复、抗炎(结肠炎)	[36, 48, 51]
葡萄柚	miR-18a、叶酸修饰载体	负载miR-18a后, 调控肝脏Kupffer细胞向M1型极化, 并激活NK细胞; 经cRGD修饰后, 可穿越血脑屏障靶向脑胶质瘤; 经叶酸修饰鼻内给药递送miR17, 抑制脑肿瘤生长	抗肿瘤(结肠癌肝转移、脑胶质瘤)、精准药物递送	[43, 53-54]
蓝莓	多酚、类黄酮	逆转TNF- α 诱导的细胞内活性氧类(ROS)水平升高	抗氧化	[30]
西蓝花	AMPK通路相关成分	激活AMPK通路, 诱导耐受性树突状细胞(DCs)和调节性T细胞产生	免疫调节、抗结肠炎	[37-38]
燕麦	β 葡聚糖	跨越血脑屏障, 被小胶质细胞摄取后下调IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子	缓解神经炎症	[34, 39]
灵芝	灵芝多糖	重编程巨噬细胞向M2表型极化, 减轻慢性炎症	加速糖尿病创面愈合	[47]
地黄	miR-7972	通过激活Hedgehog信号通路	减轻小鼠肺炎症	[33]
天门冬	脂质、蛋白质和核酸	掺入DSPE-PEGs后延长血液循环时长, 增强肿瘤积累	抗肿瘤(肝癌)、提高药物递送效率	[55]
大米	miR-168a	通过饮食摄入被哺乳动物吸收, 调控靶基因LDLRAP1表达	跨物种信息传递	[49]

AHR/IL-22: 芳香烃受体/白介素-22 (aryl hydrocarbon receptor/interleukin-22); Caspase: 胱天蛋白酶; CCR2/CCR5: 趋化因子受体2/趋化因子受体5 (chemokine receptor 2/chemokine receptor 5); CD98: 分化群98 (cluster of differentiation 98); cRGD: 环状RGD (cyclic Arg-Gly-Asp peptide); DCs: 树突状细胞 (dendritic cells); DSPE-PEGs: 聚乙二醇化磷脂 (PEGylated phospholipid); ERK1/2: 胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); F/B: 厚壁菌门/拟杆菌门 (Firmicutes/Bacteroidetes); GADD45a: 生长停滞及DNA损伤诱导蛋白45a (growth arrest and DNA-damage-inducible 45a); HO-1: 血红素加氧酶1 (heme oxygenase-1); IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); LGG: 鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus* GG); Lgr5: 富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5 (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5); MyD88: 髓系分化初级反应蛋白88 (myeloid differentiation primary response protein 88); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor- κ B); NK: 自然杀伤 (natural killer); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); NQO1: NAD (P) H: 醌氧化还原酶1 (NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1); Nrf2: 核转录因子红系2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); TAMs: 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages); TLR4: Toll样受体4 (Toll-like receptor 4); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α); TRAIL: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand); tRNAs: 转运RNAs (transfer RNAs); ZO-1: 肠道屏障蛋白1 (zona occludens 1)。

4 植物来源类外泌体纳米囊泡的工程化改造与药物递送应用

4.1 表面功能化与负载策略

对PELNs进行工程化改造是提升其药物递送效率和靶向性的关键。在表面功能化方面, 化学修饰是常用策略, 例如将叶酸共价连接到PELNs表面, 可增强其对高表达叶酸受体的肿瘤细胞的靶向能力, 实现siRNA或化疗药物的精准递送, 姜根外泌体经叶酸修饰后, 可用于静脉注射递送siRNA以抑制肿瘤生长^[56]。PEG修饰可增强纳米载体的循环稳定性, 如天门冬纳米囊泡掺入聚乙二醇化磷脂(PEGylated phospholipid, DSPE-PEG)后显著延长了血液循环时长并增强了肿瘤积累^[55]。遗传工程修饰通过在膜蛋白上融合表达特异性靶向配体, 在

动物外泌体中应用较多, 在PELNs领域前景广阔^[19]。膜融合技术(如与白细胞膜融合)则能赋予PELNs特定的靶向或免疫逃逸能力^[57-58]。在药物负载策略上, 被动装载(如共孵育)操作简单, 适用于疏水性药物, 但装载效率相对较低。主动装载方法如超声处理、电穿孔和冻融循环等, 则能显著提高亲水性药物或核酸的包封效率^[59]。例如, 利用超声法能将阿霉素(doxorubicin, DOX)高效负载于GELNs中(装载效率可达95.9%), 并实现pH响应性释放^[60]。这些改造与负载策略的有机结合, 使得PELNs能够高效包载小分子药物、核酸(siRNA、miRNA)及蛋白质等不同类型的货物, 为后续的精准递送奠定了基础^[20]。

4.2 递送体系设计与精准靶向

PELNs作为药物递送载体, 在设计精准靶向体

系时, 主要利用其天然稳定性、生物屏障穿透能力及可修饰性等优势^[61]。首先, PELNs的天然脂质双层膜结构赋予其良好的胃肠道稳定性, 使其能够抵抗胃酸和消化酶的降解, 保护药物活性, 是实现口服递送的理想平台^[12]。其次, PELNs具备穿越多种生物屏障的潜力。研究表明, 部分PELNs口服后能被肠道细胞摄取, 甚至进入血液循环实现肠-肝轴转运^[11]。更关键的是, 经特定修饰的工程化PELNs能够穿越血脑屏障。例如, 将靶向肽环状RGD (cyclic Arg-Gly-Asp peptide, cRGD) 修饰于负载DOX的葡萄柚PELNs表面, 可显著增强其对脑胶质瘤的靶向穿透能力和治疗效果^[53]。鼻内给药也能绕过血脑屏障直接实现脑靶向, 例如叶酸修饰的葡萄柚纳米载体通过鼻内给药递送miR17可抑制脑肿瘤生长^[54]。精准靶向的设计策略主要分为几类: 一是表面配体修饰, 如偶联叶酸、RGD序列或转铁蛋白等靶向分子, 引导PELNs主动靶向病灶部位; 二是膜融合技术, 通过将PELNs与来自免疫细胞或干细胞的膜结构融合, 赋予其新的靶向性或免疫调节功能; 三是智能响应性设计, 构建对肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)

的酸性pH、高ROS水平或特定酶敏感的释药系统, 实现药物在靶点的可控释放。这些策略的综合运用, 显著提升了PELNs递送体系在肿瘤、炎症和中枢神经系统疾病治疗中的精准性与有效性^[62]。

4.3 口服与经皮给药途径研究

在口服给药中, PELNs的核心优势在于能够保护负载药物穿越胃肠道和细胞脂质屏障^[63]。其机制涉及多种细胞摄取方式, 如内吞、巨胞饮和膜融合等。例如, 大蒜来源的PELNs表面蛋白可通过与人肝癌细胞HepG2表面分化群98 (cluster of differentiation 98, CD98) 受体结合, 介导高效的细胞摄取^[52]。PELNs的脂质组成也影响其与肠道菌群的相互作用, 从而间接调节药物的吸收与生物利用度。在经皮给药方面, PELNs凭借其纳米尺寸和脂质膜特性, 能够有效穿透皮肤角质层^[64]。芦荟来源的PELNs已被证明可改善抗真菌剂或光敏剂的经皮递送效率, 用于治疗皮肤感染或肿瘤^[65]。此外, 通过表面修饰细胞穿透肽等策略, 可进一步增强PELNs的透皮能力, 为DNA疫苗等生物大分子的非侵入性递送提供了新途径^[34]。相关机制如图3所示。

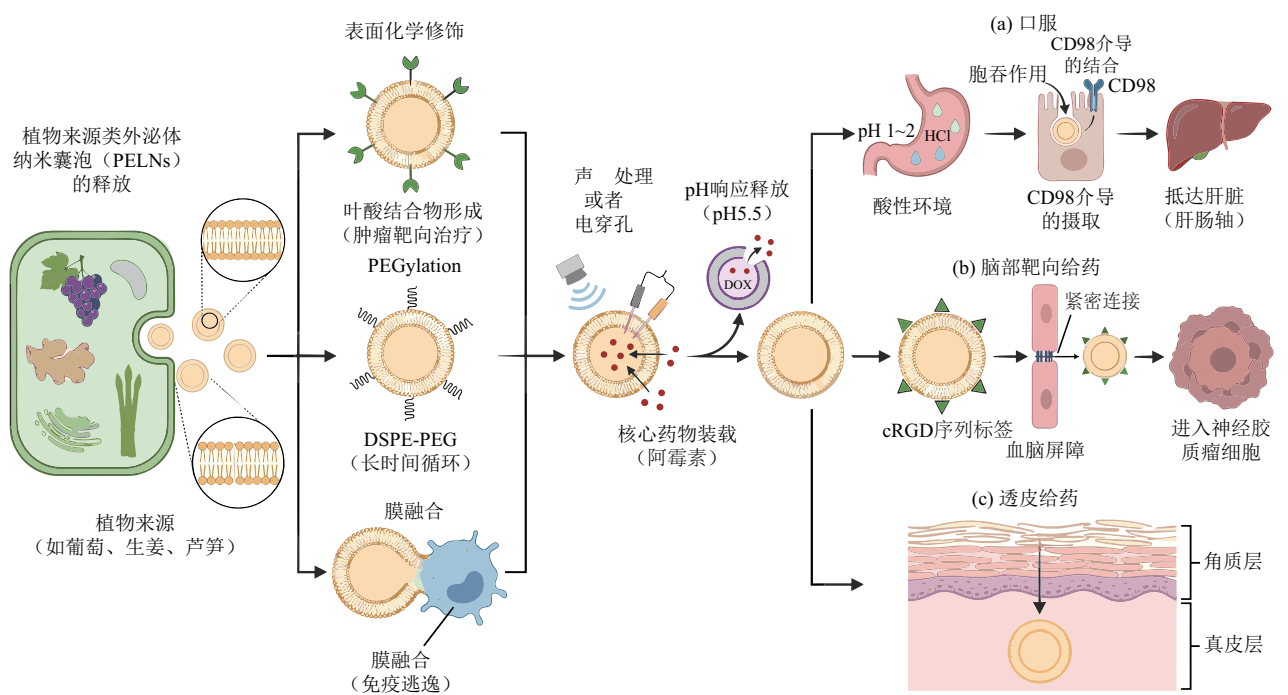


Fig. 3 Engineering modification and application of drug delivery using plant-derived exosome-like nanovesicles
图3 植物来源类外泌体纳米囊泡的工程化改造与药物递送应用
PELNs: 植物来源类外泌体纳米囊泡 (plant-derived exosome-like nanovesicles); RGD: 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp); PEG: 聚乙二醇 (polyethylene glycol); CD98: 分化群98 (cluster of differentiation 98); DSPE-PEG: 聚乙二醇化磷脂 (PEGylated phospholipid); 图中箭头图标表示促进。

5 医疗领域的临床应用潜力与转化挑战

5.1 临床前研究进展与治疗潜力

大量临床前研究已在多种疾病模型中验证了 PELNs 的治疗潜力。在抗肿瘤方面,姜、柠檬、人参等来源的 PELNs 在结肠癌、肝癌、黑色素瘤等动物模型中均表现出抑制肿瘤生长、延长生存期的效果,且毒副作用小^[58]。在炎症性疾病中,姜、葡萄柚、西蓝花等来源的 PELNs 通过口服给药,能有效缓解右旋糖酐硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠炎、酒精性肝损伤和急性肺炎,其疗效与调节肠道菌群和抑制炎症信号通路密切相关^[25, 66]。新鲜地黄衍生的 PELNs 中的 miR-7972 通过激活 Hedgehog 信号通路减轻小鼠肺炎炎症^[33]。在代谢性疾病领域,绿豆芽等来源的 PELNs 能激活磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶 (phosphoinositide-3-kinase/AKT kinase, PI3K/Akt)、AMPK 等信号通路,改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感性,促进糖尿病伤口愈合^[67]。在组织再生领域,人参来源的 PELNs 在神经损伤和皮肤创伤模型中促进了组织修复^[48]。这些临床前数据强有力地证明了 PELNs 作为一种新型生物治疗策略的巨大潜力,为其临床转化提供了扎实的实验依据。

5.2 制备标准化与规模化生产挑战

尽管前景广阔,但 PELNs 的临床转化仍面临制备标准化与规模化生产的核心难题^[68]。首先,植物材料的多样性(如品种、生长条件、采收时间)会导致 PELNs 的产量、组成和活性出现显著的批次间差异,影响质量一致性^[69-70]。其次,现有分离纯化方法(如超速离心)在放大到工业生产时,存在成本高昂、操作复杂、产率低等问题,且缺乏统一的标准化流程,导致产物纯度与活性难以控制^[34]。此外,建立一套涵盖物理化学性质、生物组分和生物活性的全面质量控制体系至关重要,但目前尚缺乏公认的标准和参考品。植物材料中可能存在与纳米囊泡尺寸相似的病毒颗粒,这也增加了污染风险^[58]。解决这些瓶颈是实现 PELNs 从实验室研究走向临床应用的关键一步。

5.3 生物安全性与监管考量

总体而言,由于 PELNs 多来源于可食用植物,其体内外研究均显示出良好的生物安全性,表现出低毒性和低免疫原性^[71-72]。然而,其安全性评价仍需系统化和规范化。给药途径是影响安全性的重要因素,有研究提示,静脉注射鲜花来源的 PELNs

可能激活补体系统,导致肝脾重量增加及潜在肝毒性,而口服途径通常更为安全^[73]。在监管层面,PELNs 作为一种新型生物纳米制剂,其归类、生产规范和审评标准尚不明确。例如,欧盟将“超过 50% 颗粒直径小于 100 nm”的材料定义为“纳米材料”,这可能增加相关产品的市场准入难度^[74]。因此,建立与监管机构相适应的药品生产质量管理规范 (good manufacturing practice, GMP) 是推动 PELNs 成功转化的前提。

6 未来发展趋势与研究前沿

未来,PELNs 领域的研究将聚焦于以下几个前沿方向。一是多组学与人工智能驱动的精准解析。利用蛋白质组学、脂质组学、代谢组学和转录组学等多组学技术,结合人工智能算法,系统绘制不同来源 PELNs 的“分子指纹图谱”,深入揭示其结构-功能关系,并预测其最佳治疗适应症^[5]。二是智能递送系统的迭代升级。发展更高效的遗传工程和膜融合技术,构建具有多重响应(如 pH、ROS、酶)和主动靶向能力的智能化 PELNs 递送平台,实现药物的时空可控释放^[75]。三是人工合成仿生囊泡的融合创新。将 PELNs 的天然优势与合成脂质体的可设计性相结合,利用 PELNs 来源的脂质或关键蛋白质重构“半合成”纳米囊泡,既可保留其生物活性,又能实现标准化生产和灵活的功能定制^[19]。例如,利用植物脂质提取物重组纳米粒子,结合膜衣包覆技术赋予其靶向及免疫调节能力^[76]。四是标准化制备与质量控制体系的建立。这是临床转化的基石,需要学术界与工业界合作,开发基于微流控等技术的自动化、可放大生产设备,并建立统一的评价标准。通过多学科交叉融合,PELNs 有望发展成为下一代精准医疗的核心药物载体和治疗工具。

7 总结与展望

PELNs 凭借其天然的脂质双层结构、优异的生物相容性和低免疫原性,在生物医学领域展现出巨大的应用潜力。它们不仅是天然的活性成分库,能够直接发挥抗炎、抗氧化、免疫调节和抗肿瘤等多种治疗作用,还可作为理想的纳米递送平台,通过工程化改造实现药物的精准靶向输送。然而,当前研究仍面临分离纯化标准缺失、规模化生产困难、作用机制有待深化等挑战。未来,随着多组学技术、纳米工程学和人工智能的深度融合,PELNs 的

研究有望在标准化制备、功能优化和临床转化方面取得突破, 最终推动这一源于自然的纳米载体成为一类高效、低毒的新型临床治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Zhang J, Tian S, Guo L, *et al.* Chinese herbal medicine-derived extracellular vesicles as novel biotherapeutic tools: present and future. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 1059
- [2] Feng J, Xiu Q, Huang Y, *et al.* Plant-derived vesicle-like nanoparticles as promising biotherapeutic tools: present and future. *Adv Mater*, 2023, **35**(24): e2207826
- [3] 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
- [4] Xing H, Li G, Qi C, *et al.* Emerging role of plant-derived nanostructures in nanomedicine. *Int J Nanomedicine*, 2025, **20**: 12715-12731
- [5] Zheng Y, Wang T, Zhang J, *et al.* Plant-derived nanovesicles: a promising frontier in tissue repair and antiaging. *J Agric Food Chem*, 2025, **73**(22): 13159-13177
- [6] 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. *Biomolecules*, 2025, **15**(3): 394
- [7] Wu C, Li J, Huang K, *et al.* Advances in preparation and engineering of plant-derived extracellular vesicles for nutrition intervention. *Food Chem*, 2024, **457**: 140199
- [8] Mathieu M, Névo N, Jouve M, *et al.* Specificities of exosome versus small ectosome secretion revealed by live intracellular tracking of CD63 and CD9. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 4389
- [9] Zhang X, Chen M, Zhu H, *et al.* Advances of Chinese medicine-derived exosomes in disease intervention and drug delivery system. *Phytomedicine*, 2025, **146**: 157104
- [10] Han Y, Guo X, Ji Z, *et al.* Colon health benefits of plant-derived exosome-like nanoparticles *via* modulating gut microbiota and immunity. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2025, **65**(31): 7718-7738
- [11] Chen X, Xing X, Lin S, *et al.* Plant-derived nanovesicles: harnessing nature's power for tissue protection and repair. *J Nanobiotechnology*, 2023, **21**(1): 445
- [12] Liu R, Zhang F, He X, *et al.* Plant derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic applications in glucolipid metabolism diseases. *J Agric Food Chem*, 2025, **73**(11): 6385-6399
- [13] Teng Y, Xu F, Zhang X, *et al.* Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12. *Mol Ther*, 2021, **29**(8): 2424-2440
- [14] Teng Y, Ren Y, Sayed M, *et al.* Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota. *Cell Host Microbe*, 2018, **24**(5): 637-652.e8
- [15] Zhang M, Viennois E, Prasad M, *et al.* Edible ginger-derived nanoparticles: a novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials*, 2016, **101**: 321-340
- [16] Wei Y, Cai X, Wu Q, *et al.* Extraction, isolation, and component analysis of turmeric-derived exosome-like nanoparticles. *Bioengineering (Basel)*, 2023, **10**(10): 1199
- [17] Chen Y, Xu L, Yu Y, *et al.* Protocol for isolating plant-derived extracellular vesicles. *STAR Protoc*, 2026, **7**(1): 104379
- [18] Langellotto M D, Rassu 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
- [19] 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
- [20] Zhao B, Lin H, Jiang X, *et al.* Exosome-like nanoparticles derived from fruits, vegetables, and herbs: innovative strategies of therapeutic and drug delivery. *Theranostics*, 2024, **14**(12): 4598-4621
- [21] Wang Y, Wang J, Ma J, *et al.* Focusing on future applications and current challenges of plant derived extracellular vesicles. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, **15**(6): 708
- [22] Liu Y, Ren C, Zhan R, *et al.* Exploring the potential of plant-derived exosome-like nanovesicle as functional food components for human health: a review. *Foods*, 2024, **13**(5): 712
- [23] Yang M, Liu X, Luo Q, *et al.* An efficient method to isolate lemon derived extracellular vesicles for gastric cancer therapy. *J Nanobiotechnology*, 2020, **18**(1): 100
- [24] Raimondo S, Urzi O, Meraviglia S, *et al.* Anti-inflammatory properties of lemon-derived extracellular vesicles are achieved through the inhibition of ERK/NF- κ B signalling pathways. *J Cell Mol Med*, 2022, **26**(15): 4195-4209
- [25] Zhu Z, Liao L, Gao M, *et al.* Garlic-derived exosome-like nanovesicles alleviate dextran sulphate sodium-induced mouse colitis *via* the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and gut microbiota modulation. *Food Funct*, 2023, **14**(16): 7520-7534
- [26] Chen X, Zhou Y, Yu J. Exosome-like nanoparticles from ginger rhizomes inhibited NLRP3 inflammasome activation. *Mol Pharm*, 2019, **16**(6): 2690-2699
- [27] Liu B, Lu Y, Chen X, *et al.* Protective role of shiitake mushroom-derived exosome-like nanoparticles in D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver injury in mice. *Nutrients*, 2020, **12**(2): 477
- [28] Li W, Yang S, Zhao Y, *et al.* Ginseng-derived nanoparticles alleviate alcohol-induced liver injury by activating the Nrf2/HO-1 signalling pathway and inhibiting the NF- κ B signalling pathway *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine*, 2024, **127**: 155428
- [29] Matloob A, Gu X, Rehman Sheikh A, *et al.* Plant exosomes-like nano-vesicles: characterization, functional food potential, and emerging therapeutic applications as a nano medicine. *Food Saf Health*, 2024, **2**(4): 429-450
- [30] de Robertis M, Sarra A, D'Oria V, *et al.* Blueberry-derived exosome-like nanoparticles counter the response to TNF- α

- induced change on gene expression in EA. hy926 cells. *Biomolecules*, 2020, **10**(5): 742
- [31] Verdú D, Valls A, Serna-García M, *et al.* Pomegranate extract modulates oxidative stress by reducing basal ROS levels and protecting white blood cells from induced oxidative damage in aging mice. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(13): 5957
- [32] Perut F, Roncuzzi L, Avnet S, *et al.* Strawberry-derived exosome-like nanoparticles prevent oxidative stress in human mesenchymal stromal cells. *Biomolecules*, 2021, **11**(1): 87
- [33] Qiu F S, Wang J F, Guo M Y, *et al.* Rgl-exomiR-7972, a novel plant exosomal microRNA derived from fresh *Rehmanniae* Radix, ameliorated lipopolysaccharide-induced acute lung injury and gut dysbiosis. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, **165**: 115007
- [34] Xu Z, Xu Y, Zhang K, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles (PDEVs) in nanomedicine for human disease and therapeutic modalities. *J Nanobiotechnology*, 2023, **21**(1): 114
- [35] Hao S, Yang H, Hu J, *et al.* Bioactive compounds and biological functions of medicinal plant-derived extracellular vesicles. *Pharmacol Res*, 2024, **200**: 107062
- [36] Cao M, Yan H, Han X, *et al.* Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth. *J Immunother Cancer*, 2019, **7**(1): 326
- [37] Yang B, Zhang M, Yue L, *et al.* Food-derived exosomes as the future of drug delivery. *Nano Res*, 2024, **17**(11): 9865-9886
- [38] Deng Z, Rong Y, Teng Y, *et al.* Broccoli-derived nanoparticle inhibits mouse colitis by activating dendritic cell AMP-activated protein kinase. *Mol Ther*, 2017, **25**(7): 1641-1654
- [39] Xu F, Mu J, Teng Y, *et al.* Restoring oat nanoparticles mediated brain memory function of mice fed alcohol by sorting inflammatory dectin-1 complex into microglial exosomes. *Small*, 2022, **18**(6): e2105385
- [40] Lo K J, Wang M H, Ho C T, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles: a new revolutionization of modern healthy diets and biomedical applications. *J Agric Food Chem*, 2024, **72**(6): 2853-2878
- [41] Özkan İ, Koçak P, Yıldırım M, *et al.* Garlic (*Allium sativum*)-derived SEVs inhibit cancer cell proliferation and induce caspase mediated apoptosis. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 14773
- [42] Feng T, Wan Y, Dai B, *et al.* Anticancer activity of bitter melon-derived vesicles extract against breast cancer. *Cells*, 2023, **12**(6): 824
- [43] Teng Y, Mu J, Hu X, *et al.* Grapefruit-derived nanovectors deliver miR-18a for treatment of liver metastasis of colon cancer by induction of M1 macrophages. *Oncotarget*, 2016, **7**(18): 25683-25697
- [44] Xu J, Yu Y, Zhang Y, *et al.* Oral administration of garlic-derived nanoparticles improves cancer immunotherapy by inducing intestinal IFN γ -producing $\gamma\delta$ T cells. *Nat Nanotechnol*, 2024, **19**(10): 1569-1578
- [45] Ju S, Mu J, Dokland T, *et al.* Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis. *Mol Ther*, 2013, **21**(7): 1345-1357
- [46] 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 Control Release*, 2023, **355**: 184-198
- [47] Li F, Liu T, Liu X, *et al.* Ganoderma lucidum polysaccharide hydrogel accelerates diabetic wound healing by regulating macrophage polarization. *Int J Biol Macromol*, 2024, **260**(Pt 2): 129682
- [48] Xu X H, Yuan T J, Dad H A, *et al.* Plant exosomes as novel nanoplatforams for microRNA transfer stimulate neural differentiation of stem cells *in vitro* and *in vivo*. *Nano Lett*, 2021, **21**(19): 8151-8159
- [49] Zhang L, Hou D, Chen X, *et al.* Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-Kingdom regulation by microRNA. *Cell Res*, 2012, **22**(1): 107-126
- [50] Tembo K M, Wang X, Bolideei M, *et al.* Exploring the bioactivity of microRNAs Originated from plant-derived exosome-like nanoparticles (PELNs): current perspectives. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 563
- [51] Huo D Y, Li Y F, Song L J, *et al.* Colon-targeted ginseng polysaccharides-based microspheres for improving ulcerative colitis *via* anti-inflammation and gut microbiota modulation. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(6): e2404122
- [52] Song H, Canup B S B, Ngo V L, *et al.* Internalization of garlic-derived nanovesicles on liver cells is triggered by interaction with CD98. *ACS Omega*, 2020, **5**(36): 23118-23128
- [53] Niu W, Xiao Q, Wang X, *et al.* A biomimetic drug delivery system by integrating grapefruit extracellular vesicles and doxorubicin-loaded heparin-based nanoparticles for glioma therapy. *Nano Lett*, 2021, **21**(3): 1484-1492
- [54] Zhuang X, Teng Y, Samykutty A, *et al.* Grapefruit-derived nanovectors delivering therapeutic miR17 through an intranasal route inhibit brain tumor progression. *Mol Ther*, 2016, **24**(1): 96-105
- [55] Zhang L, He F, Gao L, *et al.* Engineering exosome-like nanovesicles derived from *Asparagus cochinchinensis* can inhibit the proliferation of hepatocellular carcinoma cells with better safety profile. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 1575-1586
- [56] Xu Z, Wang L, Tu L, *et al.* Folic acid-modified milk exosomes delivering c-Kit siRNA overcome EGFR-TKIs resistance in lung cancer by suppressing mTOR signaling and stemness. *Int J Biol Sci*, 2025, **21**(1): 382-399
- [57] Wang R, Zhang Y, Guo Y, *et al.* Plant-derived nanovesicles: promising therapeutics and drug delivery nanoplatforams for brain disorders. *Fundam Res*, 2025, **5**(2): 830-850
- [58] Yang J, Wang Y, Fu Y, *et al.* Plant extracellular vesicles: a promising bionic medicine platform for disease treatment and drug delivery. *Interdiscip Med*, 2025, **3**(3): e20240101
- [59] Xi X M, Xia S J, Lu R. Drug loading techniques for exosome-based drug delivery systems. *Pharmazie*, 2021, **76**(2): 61-67
- [60] Guo Y, Chen Y, Wu Y, *et al.* Injectable pH-responsive polypeptide hydrogels for local delivery of doxorubicin. *Nanoscale Adv*, 2024,

- 6(24): 6420-6432
- [61] Chi J, Wang X, Song Y, *et al.* Emerging plant-derived exosome-like particles reveal key therapeutic benefits. a comprehensive review of evidence. *Int J Nanomedicine*, 2025, **20**: 12393-12411
- [62] Hristova-Panusheva K, Xenodochidis C, Georgieva M, *et al.* Nanoparticle-mediated drug delivery systems for precision targeting in oncology. *Pharmaceutics*, 2024, **17**(6): 677
- [63] Chen L, Xiao B. Rethinking delivery routes: oral administration of plant-derived exosome-like nanovesicles reduces the toxicity of intravenous injection. *Extracell Vesicles Circ Nucl Acids*, 2026, **7**(1): 441-447
- [64] Fan Y, Marioli M, Zhang K. Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **192**: 113642
- [65] Sun Z, Zheng Y, Wang T, *et al.* *Aloe vera* gel and rind-derived nanoparticles mitigate skin photoaging *via* activation of Nrf2/ARE pathway. *Int J Nanomedicine*, 2025, **20**: 4051-4067
- [66] 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
- [67] 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
- [68] Correa S, Choi K Y, Dreaden E C, *et al.* Highly scalable, closed-loop synthesis of drug-loaded, layer-by-layer nanoparticles. *Adv Funct Mater*, 2016, **26**(7): 991-1003
- [69] Li Z, Jin W, Zhu M, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles: emerging carriers for ingestible nucleotide delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 2026, **23**(1): 127-144
- [70] Ren J, Wu H, Lu Z, *et al.* pH-driven preparation of pea protein isolate-curcumin nanoparticles effectively enhances antitumor activity. *Int J Biol Macromol*, 2024, **256**(Pt 1): 128383
- [71] Ly N P, Han H S, Kim M, *et al.* Plant-derived nanovesicles: current understanding and applications for cancer therapy. *Bioact Mater*, 2023, **22**: 365-383
- [72] Kim S Q, Kim K H. Emergence of edible plant-derived nanovesicles as functional food components and nanocarriers for therapeutics delivery: potentials in human health and disease. *Cells*, 2022, **11**(14): 2232
- [73] Li A, Li D, Gu Y, *et al.* Plant-derived nanovesicles: further exploration of biomedical function and application potential. *Acta Pharm Sin B*, 2023, **13**(8): 3300-3320
- [74] 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
- [75] Mukherjee B. Nanosize drug delivery system. *Curr Pharm Biotechnol*, 2013, **14**(15): 1221
- [76] Chen F, Bao R, Yang W, *et al.* Engineered plant extracellular vesicles: emerging nanoplatfroms for combinational cancer immunotherapy. *Acta Pharm Sin B*, 2025, **15**(11): 5663-5701

Plant-derived Exosome-like Nanovesicles in Biomedical Applications*

LIU Xu^{1,2,3}, LIU Si-Rui², MA Jia-Yu², MOU Yu-Ting², SHI Ting-Yu^{1,2,3}, HUANG Sheng^{1,2,3},
SONG Tian-Li^{2,4}**

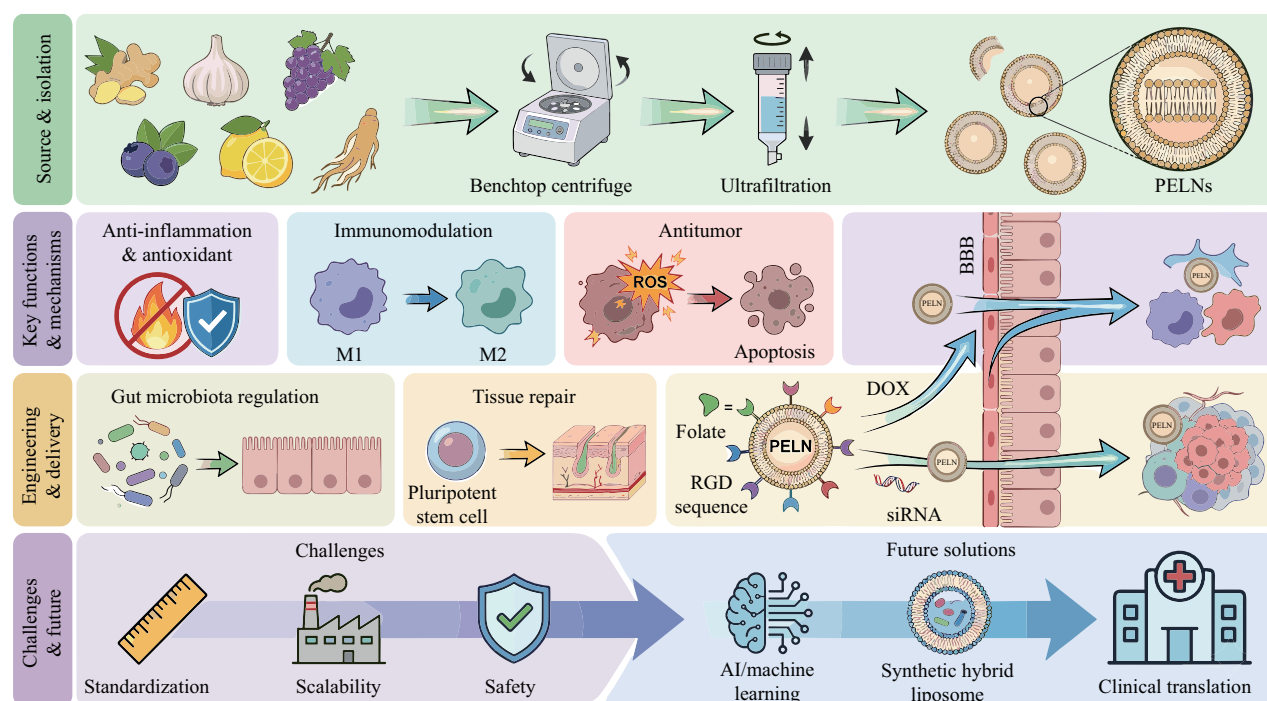
⁽¹⁾Hubei Provincial Key Laboratory of Selenium Resource Research and Biological Application, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China;

⁽²⁾Department of Medicine, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China;

⁽³⁾Institute of Selenium Science and Industry, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China;

⁽⁴⁾Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Graphical abstract



Abstract Plant-derived exosome-like nanovesicles (PELNs), characterized by a natural lipid bilayer membrane, have rapidly emerged as a prominent research frontier in medicine owing to their unique biological properties and robust therapeutic potential. This review comprehensively examines the biological profiles, mechanistic functions, and recent engineering advancements of PELNs. In terms of composition, PELNs are uniquely enriched in plant-specific glycolipids, phosphatidylserine, secondary metabolites, and highly stable 2'-O-methylated miRNAs. This

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32160141, 82460396), Hubei Provincial Natural Science Foundation (2025AFD156, 2025AFD168), Enshi Prefecture Science and Technology Plan "Selenium Introduction Project" (D20230086), and Open Fund Project of Hubei Provincial Key Laboratory of Selenium Resource Research and Biomedical Applications in 2024 (PT10202403).

** Corresponding author.

Tel: 86-19261080228, E-mail: boiler001@126.com

Received: January 18, 2016 Accepted: May 14, 2026

distinct molecular makeup endows them with exceptional biocompatibility, negligible immunogenicity, and the capacity for cross-species molecular communication. Mechanistically, PELNs demonstrate profound anti-inflammatory efficacy by suppressing the NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathways. They also serve as potent immune modulators, driving macrophage M1/M2 polarization and regulating T cell activity. Additionally, PELNs exhibit promising antitumor capabilities, targeting malignancies *via* reactive oxygen species (ROS) induction, TRAIL pathway activation, and tumor microenvironment remodeling. Crucially, the plant miRNAs encapsulated within PELNs remain highly stable in the gastrointestinal tract, allowing them to selectively alter gene expression in specific gut microbiota communities. This interaction deeply influences host immunity and metabolism, highlighting the vital role in cross-species regulation. Advancements in bioengineering have further expanded the clinical utility of PELNs. Targeted delivery efficiency can be significantly amplified *via* surface functionalization (*e.g.*, folate and RGD sequences) and state-of-the-art drug loading technologies such as sonication and electroporation. Consequently, engineered PELNs surpass traditional synthetic nanocarriers in penetrating natural physiological barriers, particularly for oral and transdermal drug administration. Despite these advantages, clinical translation is currently hindered by the lack of standardized isolation protocols, challenges in scalable manufacturing, and the need for robust quality control frameworks. Looking forward, the integration of multi-omics approaches and AI-driven “molecular fingerprinting”—coupled with the design of synthetic biomimetic vesicles—will be instrumental in overcoming these bottlenecks, ultimately establishing PELNs as a next-generation platform for precision medicine and targeted nanotherapeutic delivery.

Key words plant-derived exosome-like nanovesicles, biological functions, precise drug delivery, cross-species information transmission, clinical translation

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0201

CSTR: 32369.14.pibb.20260201