植物外泌体样纳米囊泡的研究进展

李文婧[a]，谢睿石[b]，杨松[a]，任李梅[a]，赵悦名[a]，王佳雯[a*](长春中医药大学，a.吉林省人参科学研究院，b.药学院，长春 130117)

摘要：植物外泌体样纳米囊泡(plant exocrine-like nano-vesicles，PELNs)是一种新兴的纳米治疗剂及传递平台，不但具有疾病治疗潜力，而且可以作为药物的载体靶向疾病位点，起到治疗递送双重作用，更重要的是 PELNs 具有绿色天然和低免疫原性等特点。本综述系统介绍了 PELNs 的外囊阳性细胞器、多囊泡体、液泡和自噬小体几种分泌机制；脂质、蛋白质和核酸 3 种组成成分；离心法、超滤法、尺寸排阻色谱法、流场-流分馏法、免疫磁珠法、聚合物沉淀法等分离方法及其抗炎、抗肿瘤、保护再生、抗病毒、保肝等生物学功能，整理了 PELNs 作为治疗剂及分子传递平台目前已发现的潜在机制，提出了 PELNs 研究过程中存在的产量化、机制研究及临床试验少等问题，并展望了其未来的发展潜力。

关键词：植物外泌体样纳米囊泡；提取分离；生物学功能；治疗分子递送；新兴纳米治疗技术

中图分类号：R943　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2023)24-3459-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222683

引用本文：李文婧，谢睿石，杨松，等. 植物外泌体样纳米囊泡的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3459-3466.

Research Progress of Plant Exosome-like Nanovesicles

LI Wenjing[a], XIE Ruishi[b], YANG Song[a], REN Limei[a], ZHAO Yueming[a], WANG Jiawen[a*](*Changchun University of Traditional Chinese Medicine, a.Jilin Ginseng Science Academy, b.College of Pharmacy, Changchun 130117, China*)

ABSTRACT: Plant exocrine-like nanovesicles(PELNs) is a new nano-therapeutic agent and delivery platform, which not only has the potential for disease treatment, but also can be used as a drug carrier to target disease sites and play a dual role in treatment and delivery. More importantly, PELNs has the characteristics of green nature and low immunogenicity. This review systematically introduced several secretory mechanisms of PELNs: Outer capsule positive organelle, polyvesicular body, vacuole and autophagosome; three components such as lipid, protein and nucleic acid; centrifugation, ultrafiltration, size exclusion chromatography, flow field-flow fractionation, immunomagnetic beads, polymer precipitation and other separation methods and their biological functions such as anti-inflammation, anti-tumor, protection of regeneration, antivirus, liver protection, etc.; sorted out the potential mechanism of PELNs as a therapeutic agent and molecular delivery platform, and put forward the problems existing in the research process of PELNs, such as quantification, mechanism research and few clinical trials. And its development potential in the future is discussed.

KEYWORDS: plant exosome-like nanovesicles; extraction and separation; biological functions; therapeutic molecular delivery; new nano-therapy techniques

外泌体是一种由细胞分泌的直径为 30~300 nm 的胞外囊泡，携带核酸、蛋白质、脂质等生物活性物质，在人体的正常生理过程和疾病发展中发挥作用[1]。外泌体能够介导细胞间的通讯，例如免疫信号[2-3]、血管生成[4-5]、衰老[6-7]、增殖[8]和分化[9]，并参与多种人类疾病，如神经退行性疾病、肿瘤和艾滋病[10]。

近年来，天然无毒的植物外泌体样纳米囊泡(plant exocrine-like nano-vesicles，PELNs)由于其对生物体的治疗作用及可以作为载体运输治疗分子到靶细胞而受到广泛关注。PELNs 与动物外泌体的组成相似，可以进行跨物种的细胞通讯，尤其是在炎症调节方面具有突出贡献。多项研究表明，PELNs 可以靶向肠道，治疗结肠炎等炎症性疾病。此外，PELNs 还在抗肿瘤、保护再生、抗病毒、保肝及作为载体递送药物到靶器官等方面具有较大的潜力。

1　植物生理学功能

研究表明植物中植物甾醇、植物 miRNA、植物类黄酮、植物鞣质、植物多糖、植物酵素等对机体存在多种生理功能。植物甾醇具有降低胆固醇含量、抗氧化、促生长、免疫调节等多种生理功能[11]。植物 miR159 可以跨界调控哺乳动物的生理功能，如抑制肿瘤生长、改善能量代谢、抗

基金项目：吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20220875KJ)；吉林省大学生创新创业训练项目(S202110199113X)

作者简介：李文婧，女，硕士生　E-mail: 1436265075@qq.com　*通信作者：王佳雯，女，博士，副研究员　E-mail: wangjiawen1229@163.com

氧化应激、调节机体免疫功能等[12]。植物类黄酮具有抗氧化活性、清除自由基、预防冠心病、抗动脉粥样硬化、保肝、抗炎和抗肿瘤活性[13]。植物鞣质能够抑菌、抗腹泻、抗寄生虫[14]。植物多糖具有降血糖、降血脂、抗肿瘤、抗氧化、调节免疫等生理功能[15]。植物酵素具有良好的抗氧化、抗炎抑菌、增强免疫和调节肠道菌群等多种生理功能[16]。

2 PELNs 的分泌机制

尽管人们已经从多种植物中成功分离并鉴定外泌体，但其分泌的潜在机制仍不明确。在此，本文对现有关于 PELNs 分泌机制的报道作一简单总结。蛋白质分泌包括常规蛋白质分泌和非常规蛋白质分泌，研究表明非常规蛋白质分泌负责将不含信号肽或其他胞浆物质的蛋白质分泌到细胞外空间，这可能导致细胞外小泡的形成[17-18]。在植物中形成外泌体的可能来源包括外囊阳性细胞器(outer capsule positive organelle，EXPO)、多囊泡体(polyvesicular body，MVB)、液泡和自噬小体[18-19]，见图 1。Cui 等[20]报道，植物细胞中 MVB 与质膜(plasma membrane，PM)形成外泌体样纳米囊泡的机制主要包括植物微生物共生过程及侵染部位附近防御结构的形成。在植物受到真菌感染的部位，MVB 和 PM 之间相互融合，致使 MVB 释放腔内小泡到细胞外间隙，从而导致外泌体的形成[21]。双膜结合的 EXPO 在细胞内形成并与 PM 融合成内部囊泡，释放到细胞外形成细胞外囊泡。此过程可能与 *S*-腺苷蛋氨酸合成酶 2(*S*-adenosyl methionine synthase 2，SAMS2)有关[22]。除此之外，空泡和自噬小体也可能有助于外泌体的形成。在细菌等病原体侵入的情况下，植物可以通过液泡和 PM 发生融合将液泡防御蛋白释放到细胞外空间，从而抑制细菌的增殖[23]。最近研究表明，由于 MVB 的融合，典型腔内囊泡也存在于小液泡中[24-25]，因此推测一定数量的 PELNs 可能来自液泡和 PM 之间的融合。已有明确报道显示[25-26]，在酵母及哺乳动物中，自噬小体能够形成外泌体，在植物细胞中虽有相关研究，但机制尚不明确。

3 PELNs 的组成

PELNs 作为细胞外信使参与细胞间通讯，传递生物分子，同时可作为治疗药物参与各种疾病的潜在治疗，这与其分子组成密切相关。另一方面，PELNs 的组成也影响着脂质、蛋白质、核酸的提取纯化。例如外泌体膜中存在大量的蛋白质和受体，这些蛋白质(抗原)和抗体之间的免疫亲和

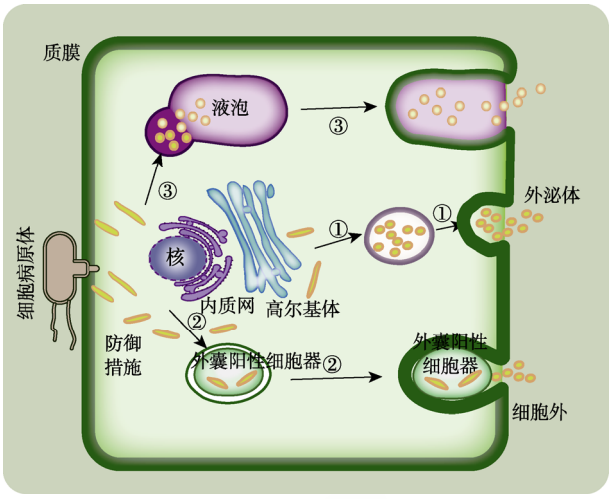

图 1 植物外泌体样纳米囊泡的分泌机制

①–液泡分泌途径；②–自噬小体分泌途径；③–外囊阳性细胞器分泌途径。

Fig. 1 Secretory mechanism of PELNs

①–Vacuolar secretion pathway; ②–autophaosome secretion pathway; ③–outer capsule positive organelle secretion pathway.

作用，以及受体和配体之间的特异性相互作用，为分离外泌体提供了一个极好的机会[10]。

PELNs 主要由脂质、蛋白质和核酸组成，见图 2。其中脂质占植物外泌体组成的很大一部分[17]，包括磷脂酸(phosphatidic acid，PA)、磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine，PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine，PE)等[27]。PELNs 的功能及被细胞摄取的能力都与脂质有关。如 PA 与细胞增殖和生存信号(mTOR 通路)相关，并参与了 PELNs 的摄取[19]。在蛋白质分子方面，从 PELNs 中已鉴定出的蛋白质包括核糖体蛋白、水通道蛋白、细胞壁相关蛋白、热休克蛋白、氧化反应相关蛋白、应激反应相关蛋白等。其中 1,3-*β*-葡萄糖苷酶、果胶酯酶、多聚半乳糖苷酶、*β*-半乳糖苷酶和 *β*-木糖苷酶/*α*-L-阿拉伯呋喃糖苷酶 2-样酶等细胞壁水解酶，可能促进细胞壁的转换[28]。PELNs 的蛋白质组学图谱将决定摄取机制[20]。另外，PELNs 含有大量的 miRNAs，这是一类小的非编码 RNAs，在细胞增殖、细胞死亡、代谢和免疫反应等各种生理和病理过程中必不可少[21-23]。

4 PELNs 的提取分离

PELNs 的提取纯化基于现有哺乳动物外泌体的提取方法，包括超速离心法、超滤法、尺寸排阻色谱法、流场-流分馏法、免疫磁珠法、聚合物沉淀法。其中流场-流分馏法是一种比较新颖的外泌体分离方法，它是基于电荷的外泌体分离方法，可以

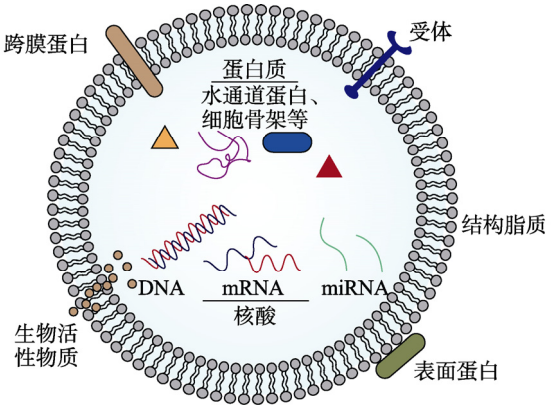

图 2 植物外泌体样纳米囊泡的组成

Fig. 2 Composition of PELNs

分离更大的样品量[24]。这些方法各有其优缺点，见表 1。其中离心法包括超速离心法和蔗糖密度梯度离心法，在 PELNs 的提取纯化中应用最为广泛[25]，常见的 PELNs(如生姜、柠檬、葡萄、葡萄柚、人参等)都是采用差速超速离心的方法进行提取。在实际应用过程中，往往采用几种方法合用来分离提纯 PELNs，如 You 等[26]通过超速离心法提取、聚乙二醇沉淀法除杂、尺寸排阻色谱法纯化联用的方法提取纯化甘蓝外泌体。由表 1 可见，每种提取方法都有其潜在的优势及缺点，对于植物外泌体的提取纯化还有很多的研究等待探索。

5 PELNs 的生物学功能

现有研究表明，PELNs 不但可以作为治疗药物，也可以作为载体传输治疗物质，对多种人类疾病进行干预治疗，包括抗炎、抗肿瘤、保护再生、抗病毒、抗氧化应激、转录调节、保肝等生物学功能，并且可以作为治疗药物及分子传递平台，见图 3。

5.1 PELNs 作为治疗药物

5.1.1 抗炎　炎症是生物体内各种炎症因子所导致的对于多种刺激的一种防御反应。炎症性肠病是一种病发于肠道的长期炎症性疾病，现有治疗方法在很大程度上受到严重的全身不良反应的限制。多项研究表明，PELNs 在治疗炎症性肠病方面发挥重要作用。Zhang 等[29]证实了肠上皮细胞和巨噬细胞吸收生姜外泌体样纳米囊泡 GDNPs2，且未见毒性。通过使用不同的小鼠结肠炎模型，发现 GDNPs2 可缓解急性结肠炎，增强肠道修复，并预防慢性结肠炎和结肠炎相关癌症。在结肠炎模型中，口服 GDNPs2 可增加肠上皮细胞的存活和增殖，减少促炎细胞因子(TNF-α、IL-6 和 IL-1β)，增加抗炎细胞因子(IL-10 和 IL-22)的分泌，这表明 GDNPs2 抵抗炎症损伤的同时，还可以提高组织修复能力。Deng 等[30]研究发现，通过转移含有西兰花外泌体脂质的树突状细胞，可以防止葡聚糖硫酸钠盐诱导的小鼠结肠炎。Ju 等[17]发现小鼠灌胃葡萄外泌体样纳米颗粒(grape exosome like nanoparticles，GELNs)可以靶向肠道干细胞，

表 1 PELNs 不同提取方法优缺点比较

Tab. 1 Comparison of advantages and disadvantages of different PELNs extraction methods

提取方法	潜在优势	存在缺点
离心法(超速离心法、蔗糖密度梯度离心法)	简单、易用、不需复杂的样品制备[21]	所需仪器成本高，需专业团队[22]
超滤法	耗时短[23]	得到的样品不纯[24]
尺寸排除色谱	保存外泌体的完整结构和生物活性[10]	扩大规模和设备可用性问题[24]
流场-流分馏[18]	分离更大样品量、辨别外泌体亚组分	缓冲液除盐时可能会影响外泌体亚组分
免疫磁珠法	特异性高[21]	研究较少；因高特异性只能分离部分外泌体[25]
聚合物沉淀法	得到多种粒径外泌体[21]	共沉淀其他非外泌体杂质[19]，生物活性多酚化合物含量较低，收率较低[26]

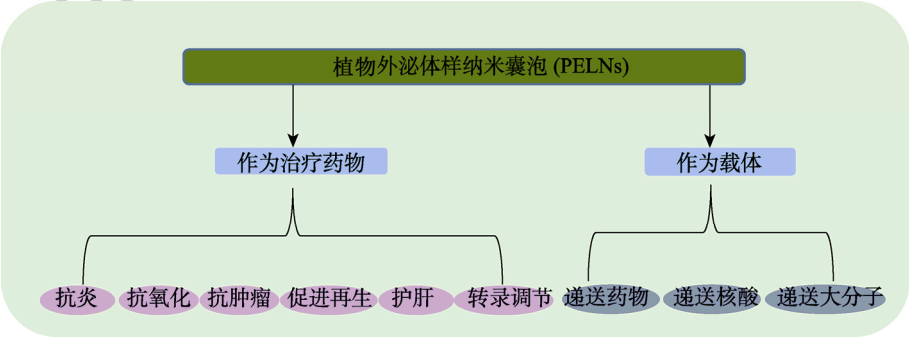

图 3 植物外泌体样纳米囊泡的生物学功能

Fig. 3 Biological functions of PELNs

GELNs 参与介导肠道组织重塑和葡聚糖硫酸钠盐诱导的结肠炎的保护。另外，多项研究报道 GELNs 可以调节肠道微生物。Teng 等[18]发现小鼠灌胃生姜外泌体后肠道微生物群乳酸菌科会优先吸收生姜外泌体，生姜外泌体中存在许多靶向鼠李糖乳杆菌中各种基因的 miRNAs。有研究报道 PELNs 通过口服方式可诱导抗炎细胞因子、调节肠道微生物群、抗氧化和激活 Wnt 信号等基因的表达来介导物种间通信以维持肠道内稳态[31]。

巨噬细胞参与针对病原体的先天性免疫反应，并通过产生促炎和抗炎细胞因子来调节组织炎症。通过小鼠口服灌胃，Trentini 等[32]发现苹果外泌体可抑制巨噬细胞中 NF-κB 途径并诱导 TNF-α 减少，通过由巨噬细胞产生 miRNA146 介导苹果外泌体的抗炎作用。研究表明大蒜外泌体通过下调 M1、上调 M2 型炎症因子的 mRNA 水平减轻 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症反应[33]。

除了肠道及免疫细胞，PELNs 对其他组织炎症的调节也有相关报道。Sundaram 等[22]发现小鼠口服灌胃生姜外泌体后牙周病原体牙龈卟啉单胞菌以剂量依赖的方式选择性地吸收生姜外泌体，其作用机制是生姜外泌体与牙龈卟啉菌表面的血红素结合蛋白 35 的相互作用，证明生姜外泌体对牙周炎有潜在的治疗作用。

5.1.2 促进再生功能　伤口愈合是一个复杂的生理过程，经历了动态平衡、炎症、增殖、迁移和组织重塑[34]。最近的研究证实，某些植物外泌体在伤口愈合方面发挥作用。Sahin 等[35]研究发现，体外实验中小麦外泌体对于内皮细胞、上皮细胞和真皮成纤维细胞产生了一定的增殖和迁移效应，促进了内皮细胞管状结构的形成，并且提高了 I 型胶原的转录水平，证明了小麦外泌体在创面愈合过程中的活性。此外，卢姝言等[36]通过小鼠皮肤创面涂抹人参外泌体证实人参外泌体能够促进皮肤细胞增殖，加快损伤皮肤恢复，同时减轻炎症。综上所述，PELNs 可干预伤口愈合的过程，成为伤口愈合的一种新兴的治疗策略。

有研究报道[37]，在动物模型体内，用人参外泌体处理皮肤创面，发现人参外泌体通过上调 PI3K 信号通路促进神经修复，通过促进神经营养因子表达加快神经再生，并且干预 RAS/ERK 通路。说明人参外泌体可将植物 miRNAs 转移到干细胞并促进神经分化、发育和感觉功能恢复，是一种潜在的神经再生治疗药物。

5.1.3 抗肿瘤　化疗药物的不良反应一直以来都是肿瘤治疗过程中一个不可忽视的问题。近年来多项研究发现，PELNs 对于肿瘤存在潜在治疗作用，并具有绿色、低毒的特点。Cao 等[38]通过动物腹腔注射研究表明，人参外泌体样纳米颗粒通过依赖于 Toll 样受体(Toll-like receptors，TLR)-4 和髓系分化抗原 88(myeloid differentiation factor 88，MyD88)介导的信号转导来显著促进小鼠黑色素瘤细胞 M2 表型向 M1 表型的极化，显著抑制了荷瘤小鼠的黑色素瘤生长。进一步的研究中，研究者发现人参外泌体样纳米颗粒通过激活肿瘤浸润性 T 淋巴细胞增强 PD-1 单抗的抗肿瘤作用，表明人参外泌体样纳米颗粒原位激活肿瘤相关巨噬细胞可作为调节寒冷型肿瘤微环境和优化 PD-1 单抗免疫治疗的简便平台[39]。

5.1.4 抗氧化应激　氧化应激指体内氧化与抗氧化状态失衡导致中性粒细胞浸润，从而释放蛋白酶、活性氧等，是导致人体衰老和疾病的重要因素之一。Perut 等[40]通过小鼠口服灌胃的方式研究发现草莓外泌体对间充质干细胞可以剂量依赖的方式防止氧化应激。其机制可能与草莓外泌体中含有维生素 C 及 miRNA 有关。维生素 C 作为一种天然的自由基清除剂，能够保护机体免受氧化应激。Mu 等[31]的研究表明生姜外泌体优先诱导抗氧化基因血红素加氧酶-1 的表达以维持肠道内稳态。体内外相关试验发现，人肝母细胞瘤 HepG2 细胞能够摄取蓝莓外泌体，并显著降低鱼藤酮处理的 HepG2 细胞内的活性氧生成、恢复线粒体膜电位，通过活化 Nrf2 的移位来发挥抗氧化和抗细胞凋亡的作用；并发现纳米微囊比游离抗氧化剂物质可以更长时间地保持抗氧化特性，揭示了 PELNs 在抗氧化作用中的潜力[41]。

5.1.5 保护肝损伤　Liu 等[42]通过小鼠腹腔注射的方式研究表明香菇外泌体通过阻止原代巨噬细胞中炎症小体的形成来显著抑制 NLRP3 炎症小体的激活，从而保护小鼠免受 D-半乳糖胺和脂多糖诱导的急性肝损伤。另有研究通过小鼠口服灌胃的方式证明生姜外泌体中的生姜酚以 TLR4/TRIF 依赖的方式在 Nrf2 的诱导中发挥作用，生姜外泌体介导的 Nrf2 激活导致 1 组肝脏解毒、抗氧化基因的表达，并抑制活性氧的产生，这在一定程度上表明其参与了肝脏保护作用[43]。说明 PELNs 可

通过抗炎、抗氧化应激等机制保护受损的肝脏。

5.1.6 抗病毒 新型冠状病毒感染在全球范围内的大流行是由冠状病毒科的 SARS-CoV-2 引起的。在全球范围内针对新型冠状病毒感染的疫苗或特异性抗病毒治疗方法还很少，因此寻找安全有效的治疗或预防新型冠状病毒感染的药物十分重要。Hassanpour 等[44]发现细胞外囊泡可能有助于传播新型冠状病毒，因为它们转移 CD9 和 ACE2 等受体，使受体细胞易受病毒对接。Kalarikkal 等[45]从 260 个植物外泌体衍生的 miRNAs 中，鉴定出了 22 个可能靶向 SARS-CoV-2 基因组的 miRNAs，来自大豆、生姜、哈密瓜、葡萄柚、番茄和梨的植物外泌体含有多个针对 SARS-CoV-2 中不同区域的 miRNAs。Teng 等[46]发现生姜外泌体能够抑制 SARS-CoV-2 基因的表达，进一步证实了植物外泌体在抑制 SARS-CoV-2 诱导的细胞病变效应中可能发挥的作用。

5.1.7 转录调节 植物可以沉默真菌毒性基因，其机制是植物所分泌的细胞外囊泡将 miRNA 运输到真菌病原体中跨界进行基因沉默。Cai 等[47]研究表明宿主拟南芥细胞分泌外泌体将 RNA 传递到真菌病原体灰孢霉病中。转移的宿主 RNA 是致病性真菌基因沉默的关键因素，其机制可能与表面蛋白将 miRNA 选择性地负载到外泌体中有关[48]。除了发现植物外泌体可以沉默其寄生真菌的基因外，也有下调人类基因的相关报道。体内外实验表明，水稻糊粉细胞纳米颗粒中包含的 hvu-MIR168-3p 下调了水稻中线粒体电子传递链复合体 I 相关基因在人类细胞中的表达。随后，hvu-MIR168-3p 增强了葡萄糖转运体 I 的蛋白和 RNA 表达水平，导致血糖水平下降[49]。进一步说明了植物外泌体的跨界交流。

5.2 PELNs 作为载体

PELNs 除了可以作为治疗药物对疾病进行干预外，它们也可以作为载体将各种治疗分子(如蛋白质、siRNA、治疗性药物)递送到相关疾病部位。PELNs 作为治疗分子的递送载体时，常常本身也具有治疗作用，进一步增强了治疗效果。另外，相比于人工合成的纳米载体，PELNs 具有无毒、低免疫原性、摄取靶向性等显著特点，更具优势[50]。

5.2.1 递送药物 Wang 等[51]的研究表明，葡萄柚衍生的纳米载体利用活化的白细胞运输途径将治疗药物传递到炎症性肿瘤部位。Zhang 等[52]发现，生姜外泌体能够高效地装载多柔比星，并比市售的脂质体多柔比星表现出更好的 pH 依赖性药物释放谱。修饰的生姜外泌体结合靶向配体叶酸介导的多柔比星被靶向传递到结肠肿瘤，与游离药物相比，增强了多柔比星对肿瘤生长的化疗抑制作用。You 等[26]研究也发现，紫甘蓝外泌体样纳米囊泡可以运输抗肿瘤药物多柔比星到结肠癌细胞，并显著降低多柔比星对正常细胞的细胞毒性。Wang 等[53]通过与叶酸共同递送治疗药物证明了葡萄柚外泌体血管载体可以有效地运送多种治疗药物，包括化疗药物、DNA 表达载体、siRNA 和抗体等蛋白质。说明葡萄柚衍生的纳米载体的体内靶向特异性，并显著提高了对表达叶酸受体的细胞的靶向效率。Oskoure等[54]研究表明细胞来源外泌体可以包裹姜黄素进入人体内，从而有效地解决姜黄素本身肠道-肝脏代谢不明显、稳定性差、全身消除快、疏水性低、生物利用度有限等缺点。PELNs 与细胞外泌体具有相似的结构和组成，并且没有细胞来源的外泌体的高免疫原性，故此项研究为 PELNs 递送药物提供了新的方向。总之，PELNs 递送药物时可以降低药物本身的毒性，加强靶向性、增加药物的生物利用度以及增加药物的治疗作用，在药物递送领域具有安全、可靠的优势。

5.2.2 递送核酸 Li 等[55]通过显示配体的箭尾 RNA 纳米颗粒来设计生姜外泌体，增强生姜外泌体的靶向性，叶酸作为一种配体显示在生姜外泌体的表面，用于靶向传递生存素 siRNA 到人口腔表皮样癌细胞模型中，通过静脉给药来抑制肿瘤。此外，这项研究首次采用静脉注射的方法摄入植物外泌体，避免了肝脏的首过效应，增加了 PELNs 的生物利用度。Zhuang 等[56]发现植物外泌体可以作为载体传递 miRNA，他们的研究表明被叶酸包裹的葡萄柚外泌体(folic acid-grapefruit exosomes，FA-GNVs)携带的 miR17 可导致 miR17 快速递送到大脑，并被 GL-26 肿瘤细胞选择性地吸收，从而抑制脑肿瘤。FA-GNVs 包被的聚乙烯亚胺(FA-pGNVs)不仅增强了携带 RNA 的能力，而且聚乙烯亚胺的毒性也被葡萄柚外泌体消除了。进一步证明了植物外泌体作为肿瘤治疗药物是一种更为安全的手段。You 等[26]发现，甘蓝外泌体样纳米颗粒可以负载 MIR-184(一种代表性的 miRNA 药物)到相应靶细胞，参与一系列的增殖、凋亡和

肿瘤形成过程。

5.2.3 递送生物大分子 Fujita 等[50]研究发现苹果来源的外泌体在 mRNA、蛋白质含量和转运活性等水平上降低了 Caco-2 细胞中 OATP2B1 的表达，表明苹果来源的外泌体可能有助于将具有生物活性的大分子输送到肠道组织。

6 总结与展望

PELNs 是一种新兴的从天然植物中获取的疾病治疗手段。PELNs 的分泌机制包括 EXPO、MVB、液泡和自噬小体等；主要由脂质、蛋白质和核酸 3 种成分组成；其分离方法包括离心法、超滤法、尺寸排阻色谱法、流场-流分馏法、免疫磁珠法、聚合物沉淀法等；它不但可以作为治疗药物，也可以作为载体传输治疗物质，对多种人类疾病进行干预治疗，包括抗炎、抗肿瘤、保护再生、抗病毒、抗氧化应激、转录调节、保肝等生物学功能，以及可以作为治疗药物及分子传递平台。

在植物外泌体的研究过程中，其作用机制不可忽视。外泌体的每个组成部分在生物活性中都有其功能；例如，蛋白质图谱将决定摄取机制，脂质是细胞有效吸收所必需的，而 miRNA 会改变吸收外泌体的细胞的基因表达。另一方面，植物外泌体作为一种治疗疾病的手段，如果要进一步应用于临床，离不开产量化，但现有的提取纯化手段还没有确切的产量化方法，这将成为未来植物外泌体研究的一个难点。最后，现有的植物外泌体的生物学功能大部分都是体内外细胞动物模型的基础研究，进入临床试验的只有 3 项，将来需要进一步开展关于植物外泌体临床疗效的试验。

PELNs 的天然无毒是它作为一种新兴的疾病治疗手段最大的优势，在抗炎、抗肿瘤、递送治疗分子等方面的研究已经被明确，另外它的扩大生产能力也强于其他纳米颗粒，在各种疾病治疗与防御过程中是一种更为安全经济的治疗选择。在未来疾病治疗手段中具有很大的发展潜力。

REFERENCES

[1] ZHANG Y, BI J Y, HUANG J Y, et al. Exosome: A review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications[J]. Int J Nanomedicine, 2020(15): 6917-6934.

[2] CEREGHETTI D M, LEE P P. Tumor-derived exosomes contain microRNAs with immunological function: Implications for a novel immunosuppression mechanism[J]. Microrna, 2014, 2(3): 194-204.

[3] BOBRIE A, COLOMBO M, RAPOSO G, et al. Exosome secretion: Molecular mechanisms and roles in immune responses[J]. Traffic, 2011, 12(12): 1659-1668.

[4] JANOWSKA-WIECZOREK A, WYSOCZYNSKI M, KIJOWSKI J, et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer[J]. Int J Cancer, 2005, 113(5): 752-760.

[5] LI W H, MU D G, TIAN F, et al. Exosomes derived from Rab27a-overexpressing tumor cells elicit efficient induction of antitumor immunity[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(6): 1876-1882.

[6] VAN BALKOM B W, DE JONG O G, SMITS M, et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells[J]. Blood, 2013, 121(19): 3997-4006, S1-15.

[7] XU D, TAHARA H. The role of exosomes and microRNAs in senescence and aging[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(3): 368-375.

[8] GUTZEIT C, NAGY N, GENTILE M, et al. Exosomes derived from Burkitt's lymphoma cell lines induce proliferation, differentiation, and class-switch recombination in B cells[J]. J Immunol, 2014, 192(12): 5852-5862.

[9] WEBBER J, STEADMAN R, MASON M D, et al. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation[J]. Cancer Res, 2010, 70(23): 9621-9630.

[10] LI P, KASLAN M, LEE S H, et al. Progress in exosome isolation techniques[J]. Theranostics, 2017, 7(3): 789-804.

[11] ZHANG S, DENG S T, FANG C K, et al. Study on the properties, physiological functions and application of phytosterols in animal production[J]. Hunan Feed(湖南饲料), 2022(1): 43-48.

[12] DUAN H J, MENG G Z, LIU B B, et al. Advances in regulative role of plant miR159 targeting *MYB* gene family and its cross-Kingdom regulation in mammalian physiological functions[J]. Animal Husb Feed Sci(畜牧与饲料科学), 2022, 43(5): 48-54, 60.

[13] REN J M. Physiological activities and antimicrobial mechanism of plant flavonoids[J]. J Chongqing Technol Bus Univ Nat Sci Ed(重庆工商大学学报: 自然科学版), 2021, 38(6): 8-20.

[14] LI J, LIU Q L, SUN H X, et al. Research progress on the nutritional and physiological functions of plant tannin and its application in ruminantia[J]. J Animal Sci Vet Med(畜牧兽医杂志), 2021, 40(6): 79-82.

[15] XIONG J Y, ZHENG J X, ZHENG J X. Physiological function of plant polysaccharide and its application in ruminant production[J]. Hunan Feed(湖南饲料), 2020(6): 24-27.

[16] JIAN H F, LIN S G, CAO P W, et al. Advances in physiological functions of plant enzymes and its application in livestock production[J]. Chin J Animal Sci(中国畜牧杂志), 2020, 56(11): 19-23.

[17] JU S W, MU J Y, DOKLAND T, et al. Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis[J]. Mol Ther, 2013, 21(7): 1345-1357.

[18] TENG Y, REN Y, SAYED M, et al. Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota[J]. Cell Host Microbe, 2018, 24(5): 637-652.e8.

[19] ROME S. Biological properties of plant-derived extracellular vesicles[J]. Food Funct, 2019, 10(2): 529-538.

[20] CUI Y, GAO J, HE Y, et al. Plant extracellular vesicles[J]. Protoplasma, 2020, 257(1): 3-12.

[21] XIAO J, FENG S Y, WANG X, et al. Identification of exosome-like nanoparticle-derived microRNAs from 11 edible fruits and vegetables[J]. PeerJ, 2018(6): e5186.

[22] SUNDARAM K, MILLER D P, KUMAR A, et al. Plant-derived exosomal nanoparticles inhibit pathogenicity of Porphyromonas gingivalis[J]. iScience, 2020, 23(2): 100869. Doi: 10.1016/j.isci.2020.100869.

[23] ZHAO Z H, YU S R, LI M, et al. Isolation of exosome-like nanoparticles and analysis of microRNAs derived from coconut water based on small RNA high-throughput sequencing[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(11): 2749-2757.

[24] PETERSEN K E, SHIRI F, WHITE T, et al. Exosome isolation: Cyclical electrical field flow fractionation in low-ionic-strength fluids[J]. Anal Chem, 2018, 90(21): 12783-12790.

[25] ZAROVNI N, CORRADO A, GUAZZI P, et al. Integrated isolation and quantitative analysis of exosome shuttled proteins and nucleic acids using immunocapture approaches[J]. Methods, 2015(87): 46-58.

[26] YOU J Y, KANG S J, RHEE W J. Isolation of cabbage exosome-like nanovesicles and investigation of their biological activities in human cells[J]. Bioact Mater, 2021, 6(12): 4321-4332.

[27] KARAMANIDOU T, TSOUKNIDAS A. Plant-derived extracellular vesicles as therapeutic nanocarriers[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 191.

[28] WOITH E, GUERRIERO G, HAUSMAN J F, et al. Plant extracellular vesicles and nanovesicles: Focus on secondary metabolites, proteins and lipids with perspectives on their potential and sources[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3719.

[29] ZHANG M Z, 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[J]. Biomaterials, 2016(101): 321-340.

[30] DENG Z B, RONG Y, TENG Y, et al. Broccoli-derived nanoparticle inhibits mouse colitis by activating dendritic cell AMP-activated protein kinase[J]. Mol Ther, 2017, 25(7): 1641-1654.

[31] MU J Y, ZHUANG X Y, WANG Q L, et al. Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome-like nanoparticles[J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(7): 1561-1573.

[32] TRENTINI M, ZANOTTI F, TIENGO E, et al. An apple a day keeps the doctor away: Potential role of miRNA 146 on macrophages treated with exosomes derived from apples[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 415.

[33] BIAN Y P. Garlic-derived exosomes-like nanoparticles attenuate inflammation response in the white adipose of high-fat diet-fed C57BL/6 mice[D]. Chongqing: Chongqing University of Technology, 2021.

[34] YATES C C, HEBDA P, WELLS A. Skin wound healing and scarring: Fetal wounds and regenerative restitution[J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2012, 96(4): 325-333.

[35] ŞAHIN F, KOÇAK P, GÜNEŞ M Y, et al. *In vitro* wound healing activity of wheat-derived nanovesicles[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2019, 188(2): 381-394.

[36] LU S Y, YANG S, REN L M, et al. *Panax ginseng* exosomes promote HaCaT cell proliferation and wound healing[J]. Chin J Biochem Mol Biol(中国生物化学与分子生物学报), 2021, 37(11): 1510-1519.

[37] XU X H, YUAN T J, DAD H A, et al. Plant exosomes As novel nanoplatforms for microRNA transfer stimulate neural differentiation of stem cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Nano Lett, 2021, 21(19): 8151-8159.

[38] CAO M, YAN H J, HAN X, et al. Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 326.

[39] HAN X, WEI Q, LV Y, et al. Ginseng-derived nanoparticles potentiate immune checkpoint antibody efficacy by reprogramming the cold tumor microenvironment[J]. Mol Ther, 2022, 30(1): 327-340.

[40] PERUT F, RONCUZZI L, AVNET S, et al. Strawberry-derived exosome-like nanoparticles prevent oxidative stress in human mesenchymal stromal cells[J]. Biomolecules, 2021, 11(1): 87.

[41] ZHAO W J. Blueberry-derived exosomes-like nanoparticles antagonize oxidative stress and its associated molecular mechanisms in the hepatocytes of HFD-fed mice[D]. Chongqing: Chongqing University of Technology, 2021.

[42] LIU B L, LU Y Z, CHEN X Y, et al. Protective role of shiitake mushroom-derived exosome-like nanoparticles in D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver injury in mice[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 477. Doi: 10.3390/nu12020477.

[43] ZHUANG X Y, DENG Z B, MU J Y, et al. Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4(1): 28713.

[44] HASSANPOUR M, REZAIE J, NOURI M, et al. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection[J]. Infect Genet Evol, 2020(85): 104422.

[45] KALARIKKAL S P, SUNDARAM G M. Edible plant-derived exosomal microRNAs: Exploiting a cross-Kingdom regulatory mechanism for targeting SARS-CoV-2[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021(414): 115425.

中国现代应用药学 http://www.chinjmap.com

[46] TENG Y, XU F Y, ZHANG X C, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12[J]. Mol Ther, 2021, 29(8): 2424-2440.

[47] CAI Q, QIAO L L, WANG M, et al. Plants send small RNAs in extracellular vesicles to fungal pathogen to silence virulence genes[J]. Science, 2018, 360(6393): 1126-1129.

[48] HE B Y, CAI Q, QIAO L L, et al. RNA-binding proteins contribute to small RNA loading in plant extracellular vesicles[J]. Nat Plants, 2021, 7(3): 342-352.

[49] AKAO Y, KURANAGA Y, HEISHIMA K, et al. Plant hvu-MIR168-3p enhances expression of glucose transporter 1 (SLC2A1) in human cells by silencing genes related to mitochondrial electron transport chain complex I[J]. J Nutr Biochem, 2022(101): 108922.

[50] FUJITA D, ARAI T, KOMORI H, et al. Apple-derived nanoparticles modulate expression of organic-anion-transporting polypeptide (OATP) 2B1 in Caco-2 cells[J]. Mol Pharm, 2018, 15(12): 5772-5780.

[51] WANG Q L, REN Y, MU J Y, et al. Grapefruit-derived nanovectors use an activated leukocyte trafficking pathway to deliver therapeutic agents to inflammatory tumor sites[J]. Cancer Res, 2015, 75(12): 2520-2529.

[52] ZHANG M Z, XIAO B, WANG H, et al. Edible ginger-derived nano-lipids loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy[J]. Mol Ther, 2016, 24(10): 1783-1796.

[53] WANG Q L, ZHUANG X Y, MU J Y, et al. Delivery of therapeutic agents by nanoparticles made of grapefruit-derived lipids[J]. Nat Commun, 2013(4): 1867.

[54] OSKOUIE M N, AGHILI MOGHADDAM N S, BUTLER A E, et al. Therapeutic use of curcumin-encapsulated and curcumin-primed exosomes[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8182-8191.

[55] LI Z F, WANG H Z, YIN H R, et al. Arrowtail RNA for ligand display on ginger exosome-like nanovesicles to systemic deliver siRNA for cancer suppression[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14644.

[56] ZHUANG X Y, 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.

收稿日期：2022-07-29
(本文责编：曹粤锋)

http://www.chinjmap.com