

## 中草药细胞外囊泡在治疗衰老相关退行性疾病中的应用进展

曾紫桐<sup>1</sup>, 唐佳昕<sup>1</sup>, 冯芷莹<sup>2</sup>, 雷丽珠<sup>3</sup>, 李玲<sup>4\*</sup>

1. 湖南中医药大学 中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学 中医学院, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 医学院, 湖南 长沙 410208

4. 湖南中医药大学 中医药科学院, 湖南 长沙 410208

**摘要:** 全球人口老龄化加剧使衰老相关退行性疾病的防治面临严峻挑战。中草药来源细胞外囊泡 (EVs) 样颗粒 (CHM-EVLP) 作为具有内在治疗活性的天然纳米颗粒, 因其良好的生物相容性、低免疫原性及潜在靶向递送能力, 在衰老相关退行性疾病干预领域受到广泛关注。总结 CHM-EVLP 的来源、活性组分及主要提取与分离方法, 并重点总结其通过调控细胞衰老相关信号通路、改善线粒体功能、缓解氧化应激及炎症反应等机制发挥抗衰老作用的研究进展。同时, 系统梳理 CHM-EVLP 在神经退行性疾病、骨退行性疾病及心脑血管退行性疾病中的潜在治疗应用。CHM-EVLP 为阐释中药多成分、多靶点作用机制提供了新的研究视角, 也为基于天然纳米载体的抗衰老干预策略开发提供了理论依据。未来研究仍需进一步解析其关键活性成分、作用机制及体内转运规律, 以推动其临床转化与应用。

**关键词:** 中草药细胞外囊泡; 退行性疾病; 组分特征; 制备技术; 衰老; 氧化应激

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)06-2200-17

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.027

## Application of Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles in aging-related degenerative diseases

ZENG Zitong<sup>1</sup>, TANG Jiixin<sup>1</sup>, FENG Zhiying<sup>2</sup>, LEI Lizhu<sup>3</sup>, LI Ling<sup>4</sup>

1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4. Academy of Chinese Medical Sciences, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

**Abstract:** The accelerating aging of the global population poses a formidable challenge to the prevention and treatment of age-related degenerative diseases. Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles (EVs)-like particles (CHM-EVLP), as natural nanoparticles with intrinsic therapeutic activity, have garnered considerable attention in the field of aging-related degenerative disease intervention due to their good biocompatibility, low immunogenicity, and potential for targeted delivery. This review summarizes the sources, active components, and primary extraction and isolation methods of CHM-EVLP, with an emphasis on research advances in their anti-aging effects mediated by mechanisms such as the regulation of cellular senescence-related signaling pathways, improvement of mitochondrial function, and alleviation of oxidative stress and inflammatory responses. Furthermore, it systematically outlines the potential therapeutic applications of CHM-EVLP in neurodegenerative diseases, osteodegenerative diseases, and cardiovascular and cerebrovascular degenerative diseases. CHM-EVLP provides a novel research perspective for elucidating the multi-component, multi-target mechanisms of traditional Chinese medicine and offers a theoretical foundation for developing anti-aging intervention strategies based on natural nanocarriers. Future research should further elucidate their key active constituents, mechanisms of action, and *in vivo*

收稿日期: 2025-12-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973670); 湖南省自然科学基金项目 (2025JJ80078); 湖南省中医药科研课题重点项目 (A2024010); 长沙市自然科学基金项目 (kq2402183)

作者简介: 曾紫桐, 女, 学士, 研究方向为中草药囊泡的功效与应用。E-mail: zengzitong@stu.hnucm.edu.cn

\*通信作者: 李玲, 女, 教授, 博士生导师, 从事中草药囊泡的功效与应用研究。E-mail: lilinglei1049@hnucm.edu.cn

trafficking patterns to facilitate clinical translation and application.

**Key words:** Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles; degenerative diseases; component characteristics; preparation techniques; aging; oxidative stress

细胞衰老是伴随细胞周期阻滞和衰老分泌表型 (SASP) 形成的复杂生物过程<sup>[1]</sup>。衰老细胞通过分泌 SASP, 激活多种信号通路, 并触发炎症级联反应, 影响组织微环境<sup>[2]</sup>, 从而推动整体衰老及相关疾病的发展<sup>[3]</sup>。全球人口老龄化加剧, 据统计到 2020 年全球 65 岁及以上人口达 7.27 亿, 约占总人口的 9.3%, 预计到 2050 年将翻倍至 15 亿 (16%), 老年人口健康需求对医疗领域构成重大挑战<sup>[4]</sup>。在细胞层面, 线粒体功能衰退与氧化应激被认为是驱动衰老的核心机制之一<sup>[5]</sup>。随着年龄增长, 线粒体功能失调导致活性氧 (ROS) 过量积累, 诱发氧化应激及细胞损伤, 最终导致组织退行性变<sup>[6]</sup>。目前多数药物疗效有限, 难以逆转疾病进程, 且存在个体差异与长期安全性问题, 亟需开发更为安全有效的防治策略。

细胞外囊泡 (EVs) 是由细胞释放的纳米级颗粒, 主要包含外泌体、微囊泡和凋亡小体, 可携带蛋白质、脂质与核酸等生物活性分子, 参与细胞间通讯<sup>[7]</sup>。尽管哺乳动物来源 EVs (MDEVs) 在癌症、神经及肌肉骨骼相关疾病中显示出治疗潜力<sup>[8]</sup>, 但其大规模制备困难和病原体传播风险限制了临床应用<sup>[9]</sup>。相比之下, 植物来源 EVs (PDEVs) 具有生物相容性高、低免疫原性、易于规模化生产等优势, 展现出广阔的应用前景<sup>[10-12]</sup>。在衰老相关退行性疾病的治疗中, 中草药具有多组分、多靶点、多通路的特点, 然而其复杂体系使得活性成分和作用机制难以明确<sup>[13]</sup>。随着 PDEVs 的跨界通讯作用被揭示, 中草药来源的 EVs 研究受到关注。本文所述的中草药 EVs 是严格来源于中草药细胞外液的 EVs 和来源于中草药汁液的 EVs 样颗粒的统称<sup>[14]</sup>。

中草药来源 EVs 样颗粒 (CHM-EVLP) 凭借良好的生物吸收性和药物递送能力, 为改善中草药活性成分生物利用度低、靶向性差等问题提供了新策略。研究显示, 生姜来源 EVs 可靶向递送活性成分至关节软骨细胞, 通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路抑制氧化应激, 延缓骨关节炎进展<sup>[15]</sup>。桑叶来源 EVs 能特异性识别肝细胞表面去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR), 通过破坏线粒体膜电位、诱导细胞周期阻滞等多途径促进肿瘤细胞凋亡<sup>[16]</sup>。本

文系统梳理 CHM-EVLP 的组分特征与生物效应, 重点探讨其在衰老相关退行性疾病中的治疗机制与应用前景, 以期为临床转化提供理论依据。

## 1 CHM-EVLP 的组分特征与制备技术

### 1.1 CHM-EVLP 的表征

**1.1.1 物理表征** CHM-EVLP 呈直径 30~400 nm 的典型茶托样形态<sup>[14]</sup>, 其物理表征通常借助多种电镜及颗粒分析技术, 主要包括透射电镜 (TEM)、扫描电子显微镜 (SEM)、动态光散射 (DLS) 及 Zeta 电位分析。TEM 作为鉴定 CHM-EVLP 形态的金标准, 能清晰呈现囊泡的形态、大小和膜结构<sup>[17]</sup>。然而, 该技术费用昂贵、样品制备复杂, 且对操作技能要求较高, 限制了其广泛应用。相比之下, SEM 样品制备相对简便, 可直观显示囊泡的表面形态和三维结构; 但其分辨率有限, 难以清晰显示小型 EVs<sup>[18]</sup>。在颗粒粒径与浓度分析方面, DLS 操作简单、测定快速, 适用于单色散系统, 但易受样品中大颗粒干扰, 且无法提供颗粒浓度信息<sup>[19-20]</sup>。Zeta 电位分析则用于反映囊泡的表面电荷特性。现有研究显示, CHM-EVLP 的 Zeta 电位多为负值, 范围在 -5.34~-83.40 mV, 通过电荷排斥作用维持体系胶体稳定性, 并平衡细胞吸收效率<sup>[21]</sup>。

**1.1.2 生化表征** CHM-EVLP 封装的蛋白质、脂质、核酸及次生代谢物等活性成分 (结构示意图 1), 不仅参与细胞间通讯和物质交换<sup>[22-23]</sup>, 还可作为功能与物种特异性生物标志物, 通过多组分协同发挥治疗作用<sup>[24]</sup>。其成分完整性是质量评估的核心

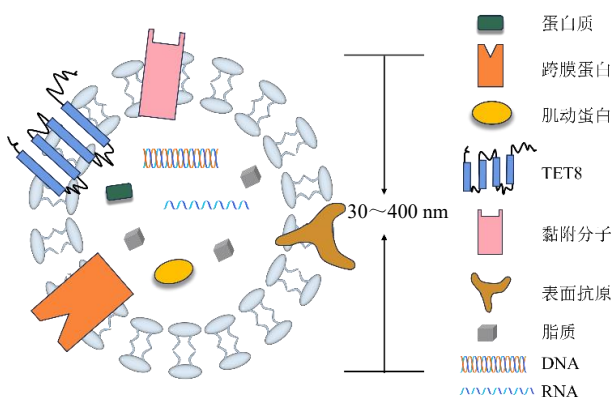


图 1 CHM-EVLP 的结构

Fig. 1 Structure of CHM-EVLP

指标,现有 MDEVs 分析技术体系可拓展用于 CHM-EVLP 研究<sup>[25]</sup>。

(1) 脂质: 脂质构成 CHM-EVLP 的双层结构,对维持其稳定性、保护内容物和生物学功能的发挥至关重要<sup>[26]</sup>。借助薄层液相色谱、硫磷香素测定及全反射傅里叶变换红外光谱等分析技术,研究者逐步揭示了 CHM-EVLP 的脂质组成特征<sup>[27]</sup>。质谱分析表明,CHM-EVLP 与 MDEVs 的脂质组成有相似之处,以磷脂酸(PA)、磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰甘油(PG)和磷脂酰乙醇胺(PE)为核心成分<sup>[28]</sup>。不同中草药来源的 CHM-EVLP 脂质组成存在差异。如人参来源 EVs 中 PC 含量最高(28.8%),其次是甘油三酯(16.8%)和神经酰胺(12.9%)<sup>[29]</sup>,生姜来源 EVs 以 PA 为主要脂质类别(35.2%)<sup>[23]</sup>。脂质在调控 CHM-EVLP 的靶向摄取和体内分布中起着关键作用<sup>[27]</sup>。研究发现,生姜来源 EVs 中的 PA 可实现小干扰 RNA(siRNA)的结肠靶向递送,从而减轻炎症<sup>[30]</sup>。三七来源 EVs 的脂质成分通过体内定向分布,激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,调节小胶质细胞极化,减轻脑缺血再灌注损伤<sup>[31]</sup>。

(2) 蛋白质: CHM-EVLP 中蛋白质浓度较低,以胞质蛋白为主(如肌动蛋白、蛋白水解酶),并含有少量作为通道和转运蛋白的膜蛋白<sup>[32]</sup>。在蛋白质分析中,常采用免疫印迹法(Western blotting)和酶联免疫吸附测定法(ELISA)等技术,对特定标志物进行检测,以确定囊泡的来源和特性<sup>[17]</sup>。基于此类方法,蛋白质组学研究表明,尽管 CHM-EVLP 的蛋白质含量低于 MDEVs,但是具有独特的功能特征<sup>[33]</sup>。这些蛋白质参与热应激、蛋白质折叠和细胞增殖等多种生物学过程<sup>[34-35]</sup>。例如,小麦衍生的外泌体样纳米颗粒中含有热休克蛋白和伴侣蛋白,可增强水稻耐热性并帮助蛋白质折叠<sup>[36-37]</sup>。在细胞摄取过程中,蛋白质也发挥着关键作用。例如,大蒜来源 EVs 表面的 II 型凝集素是介导 EVs 与细胞膜表面膜蛋白 CD98 结合并驱动细胞摄取的关键蛋白,其功能可被甘露糖竞争性阻断所抑制<sup>[38]</sup>。然而,目前对 CHM-EVLP 表面蛋白组成、修饰及其参与细胞间通讯的系统性研究较为匮乏,未来需整合蛋白质组学与功能实验,深入揭示其在生理与病理过程中的生物学意义。

(3) 核酸: CHM-EVLP 携带多种功能性核酸成分,包括 mRNA、miRNA 及长链非编码 RNA

(lncRNA)等<sup>[39]</sup>。针对核酸成分的研究,可选用 RNA 印迹法、TRIzol LS 试剂盒、实时荧光聚合酶链反应、同位素标记、基因测序等技术,其中 miRNA 分析可采用生物信息学通道等方法<sup>[40]</sup>。miRNA 是一种长约 22 nt 的单链非编码 RNA,通过靶向 mRNA 进行切割或抑制翻译来调控基因表达<sup>[41]</sup>。由于 miRNA 具有作用持久、靶向性强的特点,CHM-EVLP 衍生的 miRNA 在多种疾病模型中展现出调控潜力。金银花来源 EVs 中的 miR-2911 可有效抑制人乳头瘤病毒(HPV)阳性宫颈癌细胞增殖<sup>[42]</sup>;地黄来源 EVs 中的 miR-7972 表现出显著的抗炎活性并调节肠道菌群组成<sup>[43]</sup>;CHM-EVLP 可作为天然递送系统,实现 miRNA 向病变组织的靶向输送<sup>[44]</sup>。例如,鱼腥草来源 EVs 中的 miRNA 可靶向呼吸道病毒基因并抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)与丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)表达,从而减轻呼吸道感染<sup>[45]</sup>。部分研究还报道了大蒜来源 EVs 中的 miR-396e 与生姜来源 EVs 中的 osa-miR-164d 均具有跨物种基因调控能力<sup>[46-47]</sup>。综上所述,CHM-EVLP 中的 miRNA 成分具有多样化的生物活性,在疾病治疗与健康维护方面展现出广阔的应用前景。

(4) 次生代谢物: CHM-EVLP 携带的次生代谢物通常具有亲脂特性,能够通过被动扩散的方式富集并稳定存在于 CHM-EVLP 的脂质双分子层中,从而赋予其内在的治疗活性<sup>[28,48]</sup>。这类物质既是区分不同来源的 CHM-EVLP 的特征性标志物,也是其发挥药理活性的核心物质基础<sup>[27]</sup>。目前,相关分析主要依托高效液相色谱-质谱联用技术实现<sup>[49]</sup>。研究发现,生姜来源 EVs 中的 6-姜辣素和 6-姜烯酚与其抗炎活性相关<sup>[32,50-52]</sup>。人参来源 EVs 富含人参皂苷 Rb<sub>1</sub>/人参皂苷 Rg<sub>1</sub>,介导其抗炎、抗氧化及破骨细胞抑制等多重效应<sup>[35,53-54]</sup>。芦荟来源 EVs 含有芦荟大黄素、芦荟素及 β 谷甾醇,提示其具有抗氧化与膜稳定功能<sup>[55]</sup>。值得注意的是,未被封装于 CHM-EVLP 的次生代谢物仍可在原生微环境中独立发挥生物学功能<sup>[48]</sup>。目前,关于次生代谢物如何系统调控 CHM-EVLP 整体生物活性的分子机制尚未完全阐明。未来需借助代谢组学技术,深入解析这些代谢物的功能,以揭示其在疾病治疗中的作用途径与潜在价值。

## 1.2 CHM-EVLP 的提取纯化技术

CHM-EVLP 的获取是其功能研究与应用开发

的基础，主要包括原料预处理、分离与纯化等关键环节。

**1.2.1 原材料的预处理** 目前，CHM-EVLP 主要从新鲜中草药中提取，根据不同的药用部位进行特定的预处理。对于生姜、生地汁液丰富的根茎类药材，可直接榨汁获取粗提液<sup>[32,43]</sup>。全草类药材蒲公英纤维含量较高，直接榨汁可能导致稳定的絮状纤维复合物的形成，难以通过离心或过滤去除，挤压法成为更优的选择<sup>[56]</sup>。对于汁液较少的干品中药材，如人参和葛根，需通过研磨与榨汁相结合的方式提取<sup>[35,57]</sup>。研究表明，采用纤维素酶和果胶酶对巴戟天根部进行酶解处理，可有效降解细胞壁结构，较传统研磨法更有利于 EVs 的提取<sup>[58]</sup>。叶片组织较薄，常采用浸润离心法进行质外体洗涤<sup>[59-60]</sup>。与渗透离心和破壁法比较，该方法有助于获得粒径更小、电位和密度更低的 EVs<sup>[61]</sup>。O’Leary 等<sup>[62]</sup>发现，浸润离心法相比榨汁法可以保护细胞结构完整性，从而提高

EVs 的纯度。

**1.2.2 分离和纯化** 经过预处理获得异质 EVs 混合物后，需要对不同亚型囊泡进一步分离和纯化。目前，常用于 CHM-EVLP 分离纯化的方法主要有 5 种：超速离心法、超滤法、免疫亲和捕获法、尺寸排阻色谱法及聚合物沉淀法<sup>[63]</sup>。各方法的原理、优势与局限性对比见表 1，核心流程见图 2。由于中草药来源差异导致其理化性质不同，从而影响提取效率与纯度，故需依据药材类型优化分离策略。对于组织致密且富含淀粉的根茎类药材（如人参<sup>[64]</sup>、葛根<sup>[65]</sup>），多采用超速离心结合蔗糖密度梯度离心，以避免聚合物沉淀法引入多糖杂质。含水量高且富含色素的全草类药材（如紫苏叶<sup>[66]</sup>），宜选用超滤或尺寸排阻色谱温和去除杂质。而多汁且富含果胶与糖类的瓜果类药材（如木瓜<sup>[67]</sup>），采用聚合物沉淀法可高效富集囊泡，但需后续去除共沉淀的多糖，从而保证样品纯度。

表 1 CHM-EVLP 提取方法比较

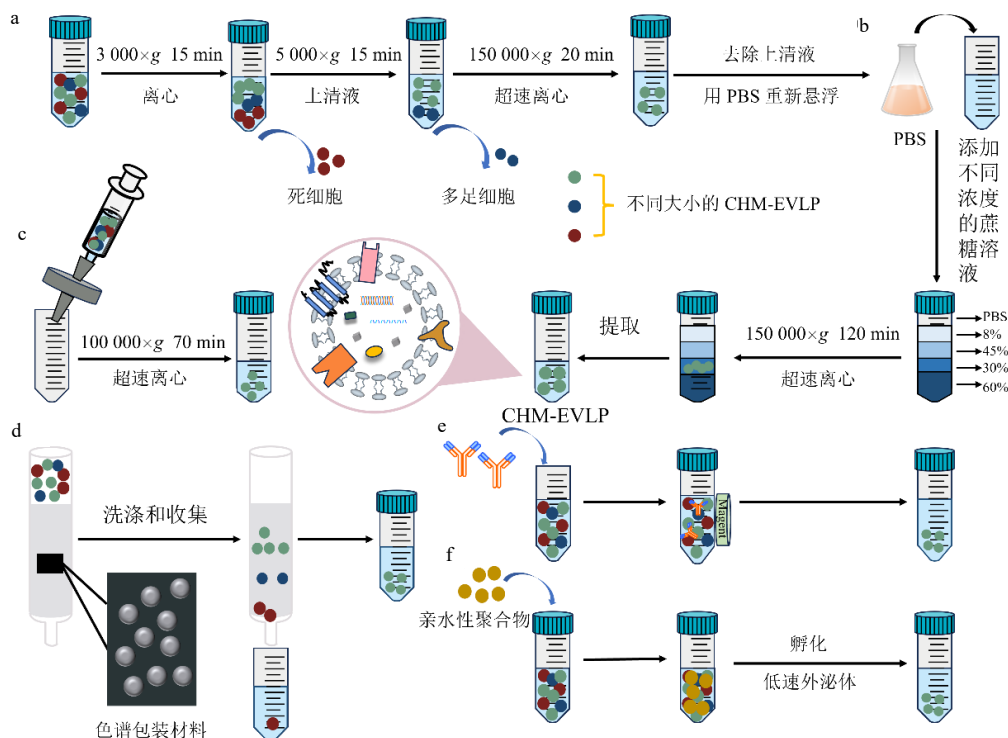
Table 1 Comparison of extraction methods for CHM-EVLP

技术	原则	优势	弊端
超速离心 <sup>[68-70]</sup>	沉降系数	数量多、成本低、操作简单、适合大规模样品处理	纯度低，可能对囊泡结构造成损害
差速超速离心 (DUC) <sup>[68-70]</sup>	密度和粒径	数量多、成本低、操作简单、适合大规模样品处理	纯度低，可能对囊泡结构造成损害
梯度超速离心 (GUC) <sup>[68-70]</sup>	密度和粒径	更高的纯度和回收率	耗时、回收率低、操作严格
超滤 <sup>[71-72]</sup>	粒径和相对分子质量	更高的分离效率，操作简单	可能堵塞
免疫亲和分离 <sup>[73]</sup>	抗原与抗体的特异性结合	高特异性、高效率	成本高，缺乏蛋白质标记物和特异性商业抗体
尺寸排阻色谱 <sup>[68,74]</sup>	大小或相对分子质量	操作温和，保留外泌体的完整结构和生物活性	规模化生产困难和设备可用性受限
聚合物共沉淀 <sup>[75-76]</sup>	溶解度降低	操作简单、成本低、适合大规模分离	纯度较低，易导致可溶性蛋白质等杂质共沉淀

## 2 CHM-EVLP 的核心抗衰老机制

线粒体功能衰退与氧化应激是驱动机体衰老的核心细胞机制，而衰老是神经退行性疾病的主要风险因素<sup>[77]</sup>。随着年龄的增长，mtDNA 突变累积<sup>[78]</sup>、线粒体过度裂变<sup>[79]</sup>及自噬障碍<sup>[80]</sup>导致功能缺陷线粒体堆积<sup>[81]</sup>。受损线粒体的电子传递链关键酶复合物（如复合物 I）活性下降，还原状态升高引发电子泄漏，在削弱抗氧化能力的同时大量生成 ROS，诱发氧化应激<sup>[5,82]</sup>。氧化应激进一步加剧线粒体损伤，形成恶性循环。由于 mtDNA 邻近 ROS 生成位点，

更易遭受氧化攻击，加剧突变积累<sup>[81,83]</sup>。线粒体超氧化物可激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV (Ca<sup>2+</sup>/CaMKIV) 及 p53 等信号通路，促使动力相关蛋白 1 (DRP1) 在丝氨酸 616 (Ser616) 位点发生磷酸化，增强线粒体裂变，破坏其网络稳态与功能<sup>[84-85]</sup>。持续的氧化应激超出线粒体自噬清除能力，导致功能障碍线粒体累积<sup>[86-87]</sup>。同时，氧化应激诱发的 DNA 损伤应答 (DDR)，尤其是核 DNA 及端粒损伤，通过激活 p53/p21Cip1 和 p16INK4a/Rb 通路，引发细胞周期阻滞，是细胞衰老的核心特征<sup>[88]</sup>。



a-差速超速离心; b-梯度超速离心; c-超滤; d-尺寸排阻色谱; e-免疫亲和分离; f-聚合物共沉淀。  
a-differential ultracentrifugation; b-gradient ultracentrifugation; c-ultrafiltration; d-size exclusion chromatography; e-immunoaffinity separation; f-polymer co-precipitation.

图 2 CHM-EVLP 的提取和纯化  
Fig. 2 Extraction and purification of CHM-EVLP

进入周期阻滞的衰老细胞并未处于静息状态，而是在 ROS 水平升高及 mtDNA 泄漏至胞质介导的线粒体应激驱动下，通过激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体，形成促炎型 SASP<sup>[89]</sup>。SASP 因子 [(如白细胞介素 (IL) -6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等] 不仅破坏组织微环境，还以旁分泌方式诱导邻近细胞线粒体功能障碍与 DDR，使衰老信号扩散强化<sup>[90]</sup>。综上，线粒体功能衰退与氧化应激互为因果，共同驱动细胞周期阻滞与 SASP 形成，最终诱发能量代谢紊乱、细胞凋亡、大分子损伤及慢性炎症，加速机体功能衰退与衰老相关疾病发生<sup>[5,82,91]</sup>。

多项研究证实抗氧化干预在延缓衰老中的关键作用。例如，黑腹果蝇中过表达锰-超氧化物歧化酶 (Mn-SOD) 可延长其寿命<sup>[92]</sup>，神经系统中过表达甲硫氨酸亚砷还原酶 A (MSRA) 不仅能延长寿命，还能延缓功能衰退<sup>[93]</sup>。面对衰老日益加剧的氧化损伤，机体通过上调谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性以清除过氧化物<sup>[94]</sup>。然而机体的代偿能力有限，亟需开发外源性抗氧化策略。

槲皮素具有抗氧化、抗炎、保护线粒体<sup>[95]</sup>及选择性清除衰老细胞<sup>[96]</sup>等多种抗衰老活性，但因生物利用度低、水溶性差而应用受限。CHM-EVLP 凭借良好的生物相容性、低免疫原性及血脑屏障穿透能力，可作为槲皮素的理想递送载体。此外，CHM-EVLP 自身膜结构与内容物可激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1)，发挥抗炎、抗氧化及改善线粒体功能等作用<sup>[97]</sup>，有望与槲皮素协同增强抗衰老作用。

### 3 CHM-EVLP 在治疗衰老有关的退行性疾病中的应用

#### 3.1 神经退行性疾病

**3.1.1 阿尔茨海默病 (AD)** AD 是老年人中最常见的神经退行性疾病，以记忆力减退、逻辑推理能力下降等进行性认知功能衰退为主要临床表现<sup>[98]</sup>，其病理机制涉及  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 斑块形成、神经元纤维变性和神经炎症等多个环节<sup>[99-100]</sup>。现有治疗药物如他克林、美金刚等，虽可缓解症状，但无法阻止疾病进展<sup>[101]</sup>。Zhang 等<sup>[102]</sup>研究揭示，AD 小鼠的内源性 EVs 如脑血管内皮来源 EVs 是致病载体，通过递送内皮糖蛋白 (ENG)，驱动星形胶质细

胞反应性,进而促进神经炎症,加剧认知功能障碍。近期研究发现,CHM-EVLP 可调控 A $\beta$  斑块沉积、Tau 磷酸化、神经炎症,展现出潜在的治疗价值<sup>[103]</sup>。Zhang 等<sup>[104]</sup>研究揭示,黑枸杞来源 EVs 可通过抑制线粒体介导的凋亡通路和激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (HO-1) /NAD(P)H 脱氢酶醌 1 (NQO1) 抗氧化信号通路,有效减轻 A $\beta$  诱导的海马神经元 HT22 细胞凋亡与氧化应激,为 AD 的治疗提供新的天然纳米药物候选。Chen 等<sup>[105]</sup>发现,生姜根茎来源 EVs 中的脂质成分,通过阻断 NLRP3 炎症小体的组装,抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (Caspase-1) 活化,从而减少下游炎症因子 IL-1 $\beta$ /IL-18 释放,最终减轻神经炎症反应。Mi 等<sup>[106]</sup>最新研究发现,灵芝来源 EVs 中的三萜类化合物通过抑制 Janus 激酶 2 (JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路,下调了促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平,进而遏制小胶质细胞向促炎的 M1 表型极化及星形胶质细胞向神经毒性的 A1 表型转化,最终缓解神经炎症并减少 A $\beta$  斑块沉积。

**3.1.2 帕金森病 (PD)** PD 是仅次于 AD 的第二大神经退行性疾病,典型运动症状包括静止性震颤、运动迟缓和肌强直<sup>[107]</sup>。 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠和聚集、蛋白质清除受损、线粒体功能障碍以及氧化应激是 PD 的关键致病机制<sup>[108]</sup>。尽管目前在 PD

的发病机制探索及对症治疗方面已取得一定进展,但仍缺乏能够有效延缓疾病进展的神经保护或疾病修饰疗法,患者仍面临沉重的身体、精神和社会经济负担<sup>[108]</sup>。最新研究发现,CHM-EVLP 通过增强神经保护、抗氧化与调控钙信号通路以及促进自噬与蛋白质稳态等多重途径,在 PD 中展现出治疗潜力<sup>[109]</sup>。Cao 等<sup>[110]</sup>研究发现,骨碎补根部来源 EVs 富含 NQO1 等抗氧化酶,其显著富集于 PD 通路以调控氧化磷酸化与线粒体功能,从而发挥神经保护作用。Yoon 等<sup>[111]</sup>发现,大葱来源 EVs 可通过上调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的表达来减少脂质过氧化,并抑制谷氨酸诱导的 Ca<sup>2+</sup>内流,从而有效阻止小鼠海马神经元 HT-22 细胞的铁死亡。Xu 等<sup>[112]</sup>研究证实,葛根衍生的 EVs 通过其携带的特定 miRNA,上调磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 诱导激酶 1 (PINK1) /帕金森蛋白 (Parkin) 通路,增强线粒体自噬以清除受损线粒体,同时促进自噬接头蛋白 sequestosome-1 (SQSTM1/p62) 的功能,加速异常蛋白质聚集物的降解。

CHM-EVLP 通过不同的作用机制治疗衰老相关的神经退行性疾病,如 AD、PD,见表 2。

### 3.2 骨退行性疾病

**3.2.1 骨关节炎 (OA)** OA 核心病理特征为关节软骨的退行性变,并伴随滑膜炎症、进行性软骨损伤、软骨下骨增生及骨赘形成<sup>[113-114]</sup>。年龄、肥胖和

表 2 CHM-EVLP 在衰老相关神经退行性疾病的应用

Table 2 Application of CHM-EVLP in age-related neurodegenerative diseases

疾病	CHM-EVLP 来源	体内外模型	剂量	作用机制	药理作用
AD	黑枸杞 <sup>[104]</sup>	HT22 小鼠海马神经元 细胞模型	0、50、100、200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Bax/Bcl-2 $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、 Nrf2/HO-1/NQO1 通路 $\uparrow$	抑制细胞凋亡与氧化应激
	生姜 <sup>[105]</sup>	BMDMs、腹腔巨噬细 胞、iBMDMs	$3\times 10^{10}$ 颗粒 $\cdot\text{mL}^{-1}$	NLRP3 $\downarrow$ 、Caspase-1 $\downarrow$ 、IL- 1 $\beta$ $\downarrow$ 、IL-18 $\downarrow$	减轻神经炎症反应
	灵芝 <sup>[106]</sup>	5 $\times$ FAD 转基因小鼠	1 $\mu\text{g}\cdot\mu\text{L}^{-1}$	JAK2/STAT3 通路 $\downarrow$ 、IL- 1 $\beta$ $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、TNF- $\alpha$ $\downarrow$	促进胶质细胞的表型平 衡、缓解神经炎症并减 少 A $\beta$ 斑块沉积
PD	骨碎补 <sup>[110]</sup>	—	—	NQO1 $\uparrow$	调控氧化磷酸化与线粒 体功能
	大葱 <sup>[111]</sup>	HT22 小鼠海马神经元 细胞模型	50 $\mu\text{g}$	GPX4 $\uparrow$ 、Ca <sup>2+</sup> 流入 HT22 细 胞 $\downarrow$	减少脂质过氧化 阻止细胞铁死亡
	葛根 <sup>[112]</sup>	SH-SY5Y、bEnd.3、 HNEpCs、C57BL/6 小鼠	0~200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 每只 200 $\mu\text{g}$	PINK1/Parkin 通路 $\uparrow$ 、 SQSTM1/p62 $\uparrow$	增强线粒体自噬,加速异 常蛋白质聚集物降解

$\downarrow$ -下调;  $\uparrow$ -上调。

$\downarrow$ -down-regulated;  $\uparrow$ -up-regulated.

性别是 OA 的主要内在危险因素，其发病机制涉及炎症级联反应、细胞外基质降解、自噬功能障碍等<sup>[115-116]</sup>。目前 OA 尚无法根治，临床以镇痛药、非甾体抗炎药等对症治疗及非药物干预为主，但长期疗效有限，部分患者最终需接受关节置换术<sup>[117]</sup>。当前研究表明 CHM-EVLP 可通过抑制炎症、抗氧化应激等多靶点机制促进软骨修复，为 OA 治疗提供新策略。Zeng 等<sup>[15]</sup>研究发现，生姜来源 EVs 富含 miR-200a、miR-141-3p 等 miRNA，它们通过激活 Nrf2 通路，从而抑制氧化应激与炎症反应，这种对微环境的调控，是促进软骨细胞增殖与基质合成的重要条件。Liu 等<sup>[118]</sup>发现，大蒜来源的外泌体通过抑制 MAPK 信号通路，下调基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) /MMP-9 的表达并促进软骨基质成分胶原蛋白 II 和聚集蛋白的合成，实现软骨代谢的双向调节。Wei 等<sup>[119]</sup>从姜黄来源 EVs 中鉴定出高丰度姜黄素及其合成酶，其中姜黄素合成酶 2 表达量显著高于母体植株根茎组织。研究发现<sup>[120]</sup>，姜黄素通过阻断 NF-κB 信号活化、抑制 IL-8 分泌及调控一氧化氮合酶 (NOS) /环氧化酶-2 (COX-2) /前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 炎症通路网络，显著缓解 OA 病理进程。据此，可以推测姜黄来源 EVs 具有一定的 OA 治疗潜力。

**3.2.2 骨质疏松症 (OP)** OP 是一种以骨量减少、骨微结构破坏及骨脆性增加为特征的全身性骨退行性疾病，显著增加骨折风险<sup>[121]</sup>。其发病机制复杂，涉及雌激素缺乏、氧化应激、细胞衰老等多种因素，并与骨吸收-形成失衡、肠道菌群紊乱及骨免疫调节异常密切相关<sup>[121-122]</sup>。目前主要采用骨吸收抑制剂如双膦酸盐、雌激素及降钙素等药物治疗，虽对骨量恢复具有一定效果，但长期应用存在不良反应明显、疗效有限等问题<sup>[123]</sup>。CHM-EVLP 因兼具促进骨形成与抑制骨吸收的双重作用，在提升骨密度、防治 OP 方面展现出治疗潜力。在促进骨形成方面，Zhan 等<sup>[124]</sup>研究发现，葛根来源 EVs 可通过调节肠道菌群，降低其代谢产物氧化三甲胺 (TMAO) 的水平，进而激活骨髓间充质干细胞的自噬，从而促进成骨细胞的分化与矿化，最终缓解卵巢切除及 TMAO 诱导的 OP 模型中的骨丢失。Cao 等<sup>[125]</sup>发现，巴戟天来源 EVs 可通过其携带的次生代谢物 monotropein 作用于成骨细胞，激活成骨细胞中 MAPK 信号通路，下游关键蛋白环磷酸腺苷应答元件结合蛋白 (CREB) 与核糖体 S6 激酶 1 (RSK1) 表达上调，从而促进成骨细胞增殖，发挥

改善骨组织微结构的作用。Zhao 等<sup>[126]</sup>证实，骨碎补来源 EVs 中富集的柚皮苷，可靶向激活骨髓间充质干细胞中的雌激素受体 α，进而上调骨形态发生蛋白 2 (BMP2) /Smad 的表达，通过激活 BMP/Smad 信号通路，促进下游 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 的表达，最终诱导成骨分化，逆转绝经后骨质疏松。Hwang 等<sup>[127]</sup>研究发现，山药来源 EVs 可通过其携带的蛋白质和 sRNA，激活 BMP-2/p38 MAPK 信号通路，上调核心转录因子 Runx2 的表达，促进小鼠成骨细胞增殖、分化与矿化，从而提高骨密度。在抑制骨吸收方面，Seo 等<sup>[53]</sup>采用蔗糖梯度超速离心提取的人参来源 EVs 通过抑制核因子 κB 受体活化因子配体 (RANKL) 诱导的 NF-κB 及 MAPK 信号通路激活，进而下调破骨细胞核心转录因子核因子活化 T 细胞 c1 (NFATc1) 与细胞原癌基因 Fos (c-Fos) 的表达，从而抑制破骨细胞分化与成熟，展现出抗 OP 潜能。

CHM-EVLP 通过不同的作用机制治疗衰老相关的骨退行性疾病 (OA、OP)。见表 3。

### 3.3 心脑血管退行性疾病

**3.3.1 动脉粥样硬化 (AS)** AS 是一种脂质驱动的慢性免疫炎症性疾病，其特征为脂质在动脉壁内异常沉积，引发斑块形成、血管腔狭窄及硬化，最终可导致血流完全阻塞<sup>[128-129]</sup>。高血压、高血脂、糖尿病和吸烟是其关键风险因素<sup>[129]</sup>。他汀类药物作为 AS 防治的基石，能有效降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平，但治疗后复发风险仍高。此外，单纯升高 HDL-C 能否一致降低 AS 风险尚面临临床挑战，这些因素共同导致全球疾病负担持续加重<sup>[130]</sup>。当前研究表明，CHM-EVLP 可通过抑制炎症反应、减缓斑块形成等多靶点作用机制发挥抗 AS 的作用，为治疗提供新策略。Sui 等<sup>[131]</sup>证实，桑葚果来源 EVs 可以将其衍生的 miRNA 靶向递送至肝脏，特异性抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR)、固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 等脂质合成关键基因的表达，从而降低血脂水平、减少肝脏脂质积累，并抑制 AS 斑块的形成与发展，同时增强斑块稳定性。Yang 等<sup>[132]</sup>发现，红花来源 EVs 可靶向递送其 miR166a-3p 至主动脉，抑制炎症关键因子 C-X-C 模式趋化因子 12 (CXCL12) 的表达，进而下调血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达，最终减轻内皮炎症、氧化应激及单核细胞黏附，在 AS 小鼠模型中有效延

表 3 CHM-EVLP 在衰老相关骨退行性疾病中的应用  
Table 3 Application of CHM-EVLP in aging-related bone degenerative diseases

疾病	CHM-EVLP 来源	体内外模型	剂量	作用机制	药理作用
OA	生姜 <sup>[15]</sup>	大鼠原代软骨细胞、人 OA 软骨外植体、DMM 诱导 OA 大鼠模型	$1 \times 10^9$ 颗粒·mL <sup>-1</sup>	Nrf2 通路 ↑、HO-1 ↑、NQO1 ↑、IL-6 ↓、TNF-α ↓	抑制氧化应激和炎症反应，促进软骨细胞增殖与基质合成
	大蒜 <sup>[118]</sup>	TBHP 诱导的大鼠原代软骨细胞、DMM 诱导的 SD 大鼠 OA 模型、人 OA 软骨外植体	$1 \times 10^9$ 颗粒·mL <sup>-1</sup>	MAPK 通路 ↓、MMP3/ MMP9 ↓、胶原蛋白 II ↑、聚集蛋白 ↑	双向调控软骨细胞外基质代谢
	姜黄 <sup>[119-120]</sup>	原代软骨细胞、OA 小鼠模型	1、5 μmol·L <sup>-1</sup>	调控 NOS/COX-2/PGE <sub>2</sub> 炎症通路网络，NF-κB ↓、IL-8 ↓	保护软骨细胞，减轻炎症
OP	葛根 <sup>[124]</sup>	OIM 诱导 hBMSCs 细胞模型、OVX 或 TMAO 诱导 SD 雌性大鼠模型	0、5、10、20 μg·mL <sup>-1</sup> , 10 mg·kg <sup>-1</sup>	肠道菌群-TMAO-自噬	促进成骨细胞分化与矿化，缓解骨丢失
	巴戟天 <sup>[125]</sup>	MC3T3-E1 细胞、OVX C57BL/6 雌性小鼠模型	$1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^9$ 颗粒·mL <sup>-1</sup> , $1 \times 10^{11} \sim 3 \times 10^{11}$ 颗粒·mL <sup>-1</sup>	MAPK 通路 ↑、CREB ↑、RSK1 ↑	促进成骨细胞增殖，改善骨组织微结构
	骨碎补 <sup>[126]</sup>	hBMSCs 细胞、OVX C57BL/6J 小鼠模型	10、20 μg·mL <sup>-1</sup> , $1 \times 10^{11}$ 颗粒·次 <sup>-1</sup>	BMP2 ↑、BMP/Smad 通路 ↑、Runx2 ↑	促进成骨分化，逆转绝经后骨质疏松
	山药 <sup>[127]</sup>	MC3T3-E1 细胞、原代成骨细胞、破骨细胞分化模型、OVX 小鼠骨质疏松模型、C57BL/6 雌/雄小鼠模型	1~50 μg·mL <sup>-1</sup> , 1 mg·kg <sup>-1</sup>	BMP-2/p38 MAPK 通路 ↑、RUNX22 ↑	促进成骨细胞增殖、分化与矿化，提高骨密度
	人参 <sup>[53]</sup>	小鼠 BMMs 细胞、LPS 诱导小鼠颅骨骨丢失模型	0~100 μg·mL <sup>-1</sup> , 1、5 mg·kg <sup>-1</sup>	RANKL ↓、NF-κB 通路 ↓、NFATc1 ↓、MAPK 通路 ↓、c-Fos ↓	抑制破骨细胞分化与成熟

缓斑块形成。研究证实<sup>[133-134]</sup>，红景天来源 EVs 含有红景天苷，可激活 SIRT1/叉头框蛋白 1 (FoxO1) 通路诱导自噬，减少内皮细胞的氧化损伤，同时上调 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 表达以促进胆固醇逆向转运，抑制氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 受体表达，从而减少泡沫细胞的形成。值得注意的是，Qin 等<sup>[135]</sup>发现，丹参来源的 Sal-miR-58 通过下调 Krüppel 样因子 3 (KLF3)，从而解除对神经前体细胞表达发育下调蛋白 4 样蛋白 (NEDD4L) 的抑制，上调的 NEDD4L 促进糖酵解关键酶血小板型磷酸果糖激酶 (PFKP) 降解以抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路，最终诱导血管平滑肌细胞自噬并缓解血管紧张素 II 触发的炎症反应。该研究提示 Sal-miR-58 在适度自噬调控中可能发挥维持斑块稳定、缓解炎症的抗 AS 作用<sup>[136-137]</sup>。据此，丹

参来源 EVs 作为丹参植物自身分泌的囊泡结构极有可能富集并携带具有生物活性的内源 miRNA，有望成为一种极具潜力的天然抗 AS 制剂。Chen 等<sup>[105]</sup>的研究首次揭示了 CHM-EVLP 中脂质成分在调控天然免疫中的重要作用。研究发现，生姜根茎来源 EVs 的脂质成分可以特异性抑制 NLRP3 炎症小体的组装与激活，进而阻断 Caspase-1 依赖的 IL-1β/IL-18 分泌和细胞焦亡，从而发挥抗炎作用。鉴于 NLRP3 在 AS 发病中的核心作用<sup>[138-139]</sup>，生姜来源 EVs 有望成为 AS 治疗的新策略。

**3.3.2 缺血性脑卒中 (IS)** IS 是一种因脑血管缺血导致局灶性 (昏迷时为整体性) 神经功能缺损急性发作的临床综合征<sup>[140]</sup>。血脑屏障 (BBB) 完整性的破坏被视为 IS 病理过程的关键环节之一<sup>[141]</sup>。研究表明，PI3K/Akt/糖原合成酶激酶-3β (GSK-3β)

信号通路在脑缺血中发挥重要的神经保护作用，是潜在的治疗靶点<sup>[142-144]</sup>。目前，临床推荐的一线治疗方式为 iv 组织型纤溶酶原激活剂 (tPA)<sup>[145]</sup>。然而，tPA 的治疗时间窗极为有限，仅为发病后 4.5 h 内，且患者需符合多项严格标准，导致实际适宜并接受 tPA 治疗的患者比例不足 8%<sup>[146-147]</sup>。CHM-EVLP 因其良好的 BBB 穿透能力，在 IS 治疗中显示出独特潜力。研究表明，CHM-EVLP 能够调节神经炎症、维持 BBB 完整性，并促进神经修复与功能重塑。Cai 等<sup>[148]</sup>发现，苦瓜来源 EVs 通过其携带的 miR5266 靶向抑制 MMP-9 的表达，进而保护 BBB 完整性。该 EVs 同时激活细胞内 Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路，通过上调 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (Bcl-2) 与 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 比值并抑制 Caspase-3 活化，从而抑制神经元凋亡，对 IS 发挥神经保护作用。针对脑缺血再灌注损伤这一临床难点，三七来源 EVs 以脂质为关键活性成分，可以天然穿越 BBB，通过激活 PI3K/Akt 通路促使小胶质细胞由 M1 型向 M2 型极化，从而减轻神经炎症反应，维持 BBB 完整性，显著改善再灌注后的脑梗死及神经功能缺损<sup>[31]</sup>。Zhang 等<sup>[149]</sup>采用大鼠中动脉闭塞大鼠模型模拟 IS，发现鱼腥草来源 EVs 可天然穿越 BBB 并富集于缺血区域，其携带的 miR159a 通过直接靶向结合长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 的 3'UTR，进而下调 ACSL4 蛋白表达。有效抑制了神经元脂质过氧化和线粒体损伤等铁死亡核心环节，最终减轻脑缺血再灌注损伤、维持 BBB 完整性并促进神经元功能恢复。

**3.3.3 心力衰竭 (HF)** HF 是一种由心脏结构和 (或) 功能异常引起的临床综合征，其诊断通常基于利钠肽水平升高和 (或) 肺或全身性充血<sup>[150]</sup>。随着年龄增长，心脏易出现氧化应激增强及线粒体功能受损，进而促使心肌细胞纤维化或凋亡，成为老年人群发生 HF 的重要机制之一<sup>[151]</sup>。目前临床上常用的 HF 治疗药物 (如利尿剂、正性肌力药与血管扩张剂) 多着眼于短期症状的缓解，尚缺乏有效延缓疾病进展的手段<sup>[152]</sup>。近年研究发现，CHM-EVLP 具有恢复氧化应激稳态、改善线粒体功能并抑制心肌细胞凋亡的作用，显示出潜在的神经保护效应。这些机制与 HF 的核心病理过程密切相关，然而 CHM-EVLP 在 HF 治疗中的具体效果仍有待更多实验与临床研究验证。在充血性 HF 中，Nrf2 的表达下调会破坏心肌氧化还原稳态并影响交感神经调节，从

而加剧疾病进展<sup>[153]</sup>。Ye 等<sup>[154]</sup>发现，苦瓜来源 EVs 可通过稳定 p62 蛋白，促进其与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Keap1) 结合，解除 Keap1 对 Nrf2 的抑制作用。活化的 Nrf2 入核后促进 HO-1 等抗氧化酶的表达，增强细胞抗氧化能力，从而对抗多柔比星诱导的氧化应激及线粒体功能障碍，减轻心肌损伤。据此，推测苦瓜来源 EVs 可能通过激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路发挥抗 HF 作用。此外，部分药物可引发持续且不可逆的心脏毒性，进而发展为心肌病，最终导致 HF<sup>[155]</sup>。Yang 等<sup>[156]</sup>证实人参来源 EVs 可有效保护心脏免受顺铂药物毒性损伤，并通过多重途径发挥作用，包括降低 ROS 水平、提高抗氧化酶活性、恢复线粒体膜电位以缓解氧化应激；同时抑制 MAPK 通路激活、下调 Bax/Bcl-2 值与 Caspase-3 活化，从而抑制线粒体途径介导的细胞凋亡。

CHM-EVLP 通过不同的作用机制治疗衰老相关的心脑血管退行性疾病 (AS、IS、HF)，见表 4。

CHM-EVLP 在多种衰老相关退行性疾病中具有潜在治疗价值，其在神经、骨骼及心脑血管系统中的具体应用与机制见图 3。

#### 4 结语与展望

CHM-EVLP 可被视为“自身携带靶向信息的天然纳米药物”。与 MDEVs 相比，PDEVs 具有良好的生物相容性与低免疫原性，且规避了规模化生产中潜在的病原体污染及异体排斥风险<sup>[10-12]</sup>。CHM-EVLP 融合了中药多组分、多靶点的特性，在衰老相关退行性疾病中展现出良好的应用前景<sup>[49]</sup>。在神经退行性疾病中，CHM-EVLP 可跨越 BBB，通过受体介导的内吞及巨胞饮等机制实现脑组织靶向，发挥神经保护作用<sup>[109]</sup>。研究发现，三七来源的 EVs 可特异性作用于神经胶质细胞，激活 PI3K/Akt 信号通路，诱导小胶质细胞向 M2 表型极化，从而减轻神经炎症并增强 BBB 的稳定性<sup>[31]</sup>。在骨退行性疾病方面，CHM-EVLP 通过抑制炎症、抗氧化等机制促进软骨修复，为 OA 治疗提供新策略；同时抑制破骨细胞活性并促进成骨细胞功能以改善 OP。在心血管退行性疾病中，CHM-EVLP 还涉及调控自噬、抑制细胞凋亡及铁死亡等机制，从而改善心脑血管功能。

尽管多项临床前研究证实了 CHM-EVLP 的治疗潜力，但其临床转化仍面临关键瓶颈：(1) 在 PD 研究中，骨碎补来源 EVs 虽富含 NQO1 等抗氧化酶

表 4 CHM-EVLP 在衰老相关心脑血管退行性疾病中的应用

Table 4 Application of CHM-EVLP in age-related cardiovascular and cerebrovascular degenerative diseases

疾病	CHM-EVLP 来源	体内外模型	剂量	作用机制	药理作用
AS	桑葚果 <sup>[131]</sup>	FFA 刺激的 HepG2 细胞、 HFD 诱导的 ApoE <sup>-/-</sup> 小 鼠、C57BL/6J 小鼠、 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	0.1、0.5、1.0 μg·mL <sup>-1</sup> , 2、 20、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 每只 5、50 μg·d <sup>-1</sup>	HMGCR↓、SREBP1↓	减少脂质合成, 增强斑 块稳定性
	红花 <sup>[132]</sup>	HUVECs、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、 C57BL/6 小鼠	40 μg·mL <sup>-1</sup> 、40 mg·kg <sup>-1</sup>	CXCL12↓、VCAM-1↓、 ICAM-1↓	减轻内皮炎症、氧化应 激及单核细胞黏附
	红景天 <sup>[133-134]</sup>	LPS、ox-LDL 诱导的 HUVECs 细胞模型	0、10、25、50、 100 μmol·L <sup>-1</sup> , 20、50、100 μmol·mL <sup>-1</sup>	SIRT1-FoxO1↑、 ABCA1↑、ox-LDL↓	减少内皮细胞的氧化损 伤及泡沫细胞的形成
丹参 <sup>[135-137]</sup>	小鼠 VSMCs、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	10 mg·kg <sup>-1</sup>	KLF3↓、NEDD4L↑、 PFKP↓、Akt/mTOR 通路↓	诱导血管平滑肌细胞自 噬, 抑制炎症反应	
生姜 <sup>[105,138-139]</sup>	BMDMs、腹腔巨噬细胞、 iBMDMs	3×10 <sup>10</sup> 颗粒·mL <sup>-1</sup>	NLRP3↓、IL-1β↓、IL- 18↓	抑制炎症反应	
IS	苦瓜 <sup>[148]</sup>	HT22 细胞 OGD/R、 MCAO、4-VO 模型	10 μg·mL <sup>-1</sup> , 200、400、800 μg·kg <sup>-1</sup>	MMP-9↓、Akt/GSK- 3β 通路↑、Bcl- 2/Bax↑、caspase-3↓	抑制神经元凋亡, 保护 BBB 完整性
	三七 <sup>[31]</sup>	OGD/R、tMCAO 模型	10 μg·mL <sup>-1</sup> , 3 mg·kg <sup>-1</sup>	PI3K/Akt 通路↑、TNF- α↓、IL-6↓、IL-10↑	促使小胶质细胞向 M2 型极化、减轻神经炎 症、维持 BBB 完整 性、改善脑梗死与神 经功能缺损
	鱼腥草 <sup>[149]</sup>	OGD/R、HT22 细胞、 MCAO/R 大鼠模型	10 μg·mL <sup>-1</sup> , 100 μg·kg <sup>-1</sup>	ACSL4↓、MDA↓、 GSH↑、SOD↑	抑制铁死亡(主要是脂 质过氧化和线粒体损 伤)、减轻脑缺血再 灌注损伤、维持 BBB 完整性并促进神经元 功能恢复
HF	苦瓜 <sup>[154-155]</sup>	H9c2/NRVM/MCF-7、 C57BL/6J 雄性小鼠、SD 雄性大鼠	0~25 μg·mL <sup>-1</sup> , 0、800、1 200 μg·kg <sup>-1</sup>	Keap1/Nrf2/HO-1 通 路↑	缓解氧化应激与线粒体 功能障碍
	人参 <sup>[156]</sup>	BMDMs、腹腔巨噬细胞、 iBMDMs	3×10 <sup>10</sup> 颗 粒·mL <sup>-1</sup>	ROS↓、MAPK 通路↓、 Bax/Bcl-2↓、 Caspase-3↓	提升抗氧化酶活性、恢 复线粒体膜电位, 抑 制线粒体途径介导的 细胞凋亡

且能调节线粒体功能, 但其神经保护机制及体内靶向递送效率仍需确证; (2) 在 OA 领域, 姜黄来源 EVs 中检测到的高丰度姜黄素及其合成酶, 但活性成分封装机制与软骨修复通路尚未阐明; (3) 在 AS 研究中, 生姜来源 EVs 抑制 NLRP3 炎症小体的作用需在疾病模型中进一步验证; (4) 苦瓜与人参来

源 EVs 在心肌损伤模型中具保护作用, 但在经典 HF 模型中的疗效仍有待证实。

目前 CHM-EVLP 研究亟需在以下方面取得突破性进展: (1) 建立标准化制备与质控体系, 以克服纯度、得率及规模化生产缺陷; (2) 系统阐明其生物合成途径与体内代谢特征; (3) 整合多组学技

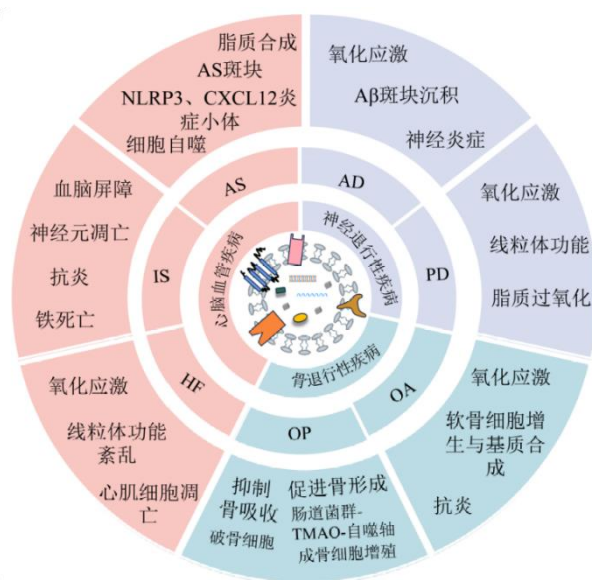


图 3 CHM-EVLP 在衰老相关退行性疾病中的应用

Fig. 3 Application of CHM-EVLP in age-related degenerative diseases

术，解析蛋白质组及次生代谢物等功能机制；（4）建立质量追溯体系，规范记录原植物的药用部位、采收时间等关键信息；（5）重点推进 AD、PD、OA 及 HF 等疾病的转化研究，推动潜力证据向临床疗效转化。

综上，CHM-EVLP 作为连接传统中药理论与现代纳米医学的桥梁，其独特组成与多靶点特性为防治衰老相关退行性疾病提供了新视角。未来研究需着力突破成分鉴定、制备工艺、质量控制与临床转化等瓶颈，以应对全球老龄化带来的健康挑战。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Rea I M, Gibson D S, McGilligan V, et al. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 586.  
 [2] McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1): 65-77.  
 [3] SenNet Consortium. NIH SenNet Consortium to map senescent cells throughout the human lifespan to understand physiological health [J]. *Nat Aging*, 2022, 2(12): 1090-1100.  
 [4] Ghadimi R. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Lond Engl*, 2018, 392: 1995-2051.  
 [5] Cadenas E, Davies K J A. Mitochondrial free radical

generation, oxidative stress, and aging [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(3/4): 222-230.  
 [6] Loeser R F, Collins J A, Diekman B O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(7): 412-420.  
 [7] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213-228.  
 [8] Wiklander O P B, Brennan M Á, Lötvall J, et al. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(492): eaav8521.  
 [9] Dad H A, Gu T W, Zhu A Q, et al. Plant exosome-like nanovesicles: Emerging therapeutics and drug delivery nanoplatforms [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 13-31.  
 [10] Wang B M, Zhuang X Y, Deng Z B, et al. Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(3): 522-534.  
 [11] Yang C H, Zhang M Z, Merlin D. Advances in plant-derived edible nanoparticle-based lipid nano-drug delivery systems as therapeutic nanomedicines [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(9): 1312-1321.  
 [12] Alfieri M, Leone A, Ambrosone A. Plant-derived nano and microvesicles for human health and therapeutic potential in nanomedicine [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 498.  
 [13] Ren J L, Yang L, Qiu S, et al. Efficacy evaluation, active ingredients, and multitarget exploration of herbal medicine [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(3): 146-157.  
 [14] 赵清, 王通, 赵可伟. 中草药囊泡研究与应用专家共识

- (2023 年版) [J]. 中草药, 2024, 55(1): 12-22.
- Zhao Q, Wang T, Zhao K W. Consensus statement on research and application of Chinese herbal medicine-derived extracellular vesicles (2023 edition) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(1): 12-22.
- [15] Zeng Y M, Yu S, Lu L, et al. Ginger-derived nanovesicles attenuate osteoarthritis progression by inhibiting oxidative stress via the Nrf2 pathway [J]. *Nanomedicine*, 2024, 19(28): 2357-2373.
- [16] Gao Q, Chen N X, Li B Y, et al. Natural lipid nanoparticles extracted from *Morus nigra* L. leaves for targeted treatment of hepatocellular carcinoma via the oral route [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 4.
- [17] 韩世姣, 张宁, 靳明明, 等. 中草药细胞外囊泡的生物学特性及其应用研究进展 [J]. *食品与药品*, 2025, 27(3): I0009-I0015.
- Han S J, Zhang N, Jin M M, et al. Research progress on biological characteristics and applications of extracellular vesicles from medicinal plants [J]. *Food Drug*, 2025, 27(3): I0009-I0015.
- [18] Shu F X, Hu Y H, Sarsaiya S, et al. Plant-derived extracellular vesicles quality control: Key process progress and future research directions [J]. *Discov Nano*, 2025, 20(1): 233.
- [19] Kurian T K, Banik S, Gopal D, et al. Elucidating methods for isolation and quantification of exosomes: A review [J]. *Mol Biotechnol*, 2021, 63(4): 249-266.
- [20] Rupert D L M, Claudio V, Lässer C, et al. Methods for the physical characterization and quantification of extracellular vesicles in biological samples [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2017, 1861(1): 3164-3179.
- [21] Cao Y Q, Wu Z T, You Q, et al. Chinese herbal medicine-derived extracellular vesicle-like particles: Therapeutic potential and future research approaches [J]. *Interdiscip Med*, 2025, 3(4): e20250038.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Wang K, He S S, Wang Y R, et al. Extracellular vesicles: A new frontier in deciphering the mechanisms of traditional Chinese medicine [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 219: 107890.
- [25] 王毅, 吴铮婷, 张培铭, 等. 中草药囊泡在肌肉骨骼疾病中的应用进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(19): 6886-6899.
- Wang Y, Wu Z T, Zhang P M, et al. Application progress on Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles in musculoskeletal diseases [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(19): 6886-6899.
- [26] Ren J H, He W S, Zheng L F, et al. From structures to functions: Insights into exosomes as promising drug delivery vehicles [J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(6): 910-921.
- [27] Zhang J Y, Tian S, Guo L, et al. Chinese herbal medicine-derived extracellular vesicles as novel biotherapeutic tools: Present and future [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 1059.
- [28] Karamanidou T, Tsouknidas A. Plant-derived extracellular vesicles as therapeutic nanocarriers [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 191.
- [29] Kim J, Zhu Y, Chen S H, et al. Anti-glioma effect of ginseng-derived exosomes-like nanoparticles by active blood-brain-barrier penetration and tumor microenvironment modulation [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 253.
- [30] Zhang M Z, Wang X Y, Han M K, et al. Oral administration of ginger-derived nanolipids loaded with siRNA as a novel approach for efficient siRNA drug delivery to treat ulcerative colitis [J]. *Nanomedicine*, 2017, 12(16): 1927-1943.
- [31] Li S Y, Zhang R, Wang A N, et al. *Panax notoginseng*: Derived exosome-like nanoparticles attenuate ischemia reperfusion injury via altering microglia polarization [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 416.
- [32] 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.
- [33] 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): 2838-2850.
- [34] Gao C F, Zhou Y Y, Chen Z J, et al. Turmeric-derived nanovesicles as novel nanobiologics for targeted therapy of ulcerative colitis [J]. *Theranostics*, 2022, 12(12): 5596-5614.
- [35] 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.
- [36] Zhang H, Guo Z L, Zhuang Y, et al. microRNA775 regulates intrinsic leaf size and reduces cell wall pectin

- levels by targeting a galactosyltransferase gene in Arabidopsis [J]. *Plant Cell*, 2021, 33(3): 581-602.
- [37] Zhang H, Zhou J F, Kan Y, et al. A genetic module at one locus in rice protects chloroplasts to enhance thermotolerance [J]. *Science*, 2022, 376(6599): 1293-1300.
- [38] Song H L, Canup B S B, Ngo V L, et al. Internalization of garlic-derived nanovesicles on liver cells is triggered by interaction with CD98 [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(36): 23118-23128.
- [39] Yi Q L, Xu Z J, Thakur A, et al. Current understanding of plant-derived exosome-like nanoparticles in regulating the inflammatory response and immune system microenvironment [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 190: 106733.
- [40] 李俊言, 王文苹, 张祎, 等. 植物类中药来源囊泡的研究进展 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2023, 52(3): 349-360.
- Li J Y, Wang W P, Zhang Y, et al. Research progress on vesicles from Chinese medicinal herbs [J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2023, 52(3): 349-360.
- [41] Bartel D P. microRNAs genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [42] Chi Y H, Shi L, Lu S, et al. Inhibitory effect of *Lonicera japonica*-derived exosomal miR2911 on human Papilloma virus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116969.
- [43] 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 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115007.
- [44] Yi C, Lu L Z, Li Z S, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles for microRNA delivery in cancer treatment [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(1): 84-101.
- [45] Zhu H, Chang M J, Wang Q L, et al. Identifying the potential of miRNAs in *Houttuynia cordata*-derived exosome-like nanoparticles against respiratory RNA viruses [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 5983-6000.
- [46] Liu J F, Li W Z, Bian Y P, et al. Garlic-derived exosomes regulate PFKFB3 expression to relieve liver dysfunction in high-fat diet-fed mice via macrophage-hepatocyte crosstalk [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154679.
- [47] Yan L, Cao Y Q, Hou L H, et al. Ginger exosome-like nanoparticle-derived miRNA therapeutics: A strategic inhibitor of intestinal inflammation [J]. *J Adv Res*, 2025, 69: 1-15.
- [48] 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.
- [49] Zhao Q, Wang T, Wang H B, et al. Consensus statement on research and application of Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles (2023 edition) [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 3-12.
- [50] Han R N, Zhou D Y, 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 Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 41.
- [51] de Lima R M T, dos Reis A C, de Menezes A P M, et al. Protective and therapeutic potential of ginger (*Zingiber officinale*) extract and 6-gingerol in cancer: A comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(10): 1885-1907.
- [52] Bischoff-Kont I, Fürst R. Benefits of ginger and its constituent 6-shogaol in inhibiting inflammatory processes [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(6): 571.
- [53] Seo K, Yoo J H, Kim J, et al. Ginseng-derived exosome-like nanovesicles extracted by sucrose gradient ultracentrifugation to inhibit osteoclast differentiation [J]. *Nanoscale*, 2023, 15(12): 5798-5808.
- [54] Choi W, Cho J H, Park S H, et al. Ginseng root-derived exosome-like nanoparticles protect skin from UV irradiation and oxidative stress by suppressing activator protein-1 signaling and limiting the generation of reactive oxygen species [J]. *J Ginseng Res*, 2024, 48(2): 211-219.
- [55] Zeng L P, Wang H Y, Shi W H, et al. Aloe derived nanovesicle as a functional carrier for indocyanine green encapsulation and phototherapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 439.
- [56] Tan S Y, Liu Z Y, Cong M H, et al. Dandelion-derived vesicles-laden hydrogel dressings capable of neutralizing *Staphylococcus aureus* exotoxins for the care of invasive wounds [J]. *J Control Release*, 2024, 368: 355-371.
- [57] Lu Y, Xu J, Tang R, et al. Edible *Pueraria Lobata*-derived exosome-like nanovesicles ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis associated lung inflammation through modulating macrophage polarization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116098.
- [58] Zhao Q, Liu G L, Liu F B, et al. An enzyme-based system for extraction of small extracellular vesicles from plants [J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 13931.
- [59] Chen A, He B Y, Jin H L. Isolation of extracellular vesicles from Arabidopsis [J]. *Curr Protoc*, 2022, 2(1): e352.
- [60] Rutter B D, Innes R W. Extracellular vesicles isolated from the leaf apoplast carry stress-response proteins [J]. *Plant*

- Physiol, 2017, 173(1): 728-741.
- [61] Liu Y, Wu S, Koo Y, et al. Characterization of and isolation methods for plant leaf nanovesicles and small extracellular vesicles [J]. *Nanomedicine*, 2020, 29: 102271.
- [62] O'Leary B M, Rico A, McCraw S, et al. The infiltration-centrifugation technique for extraction of apoplastic fluid from plant leaves using *Phaseolus vulgaris* as an example [J]. *JoVE*, 2014(94): 52113.
- [63] 孙博, 张金英, 左圆, 等. 药用植物细胞外囊泡的制备及在癌症治疗中应用特点分析 [J]. *中草药*, 2025, 56(8): 3014-3024.
- Sun B, Zhang J Y, Zuo Y, et al. Preparation of extracellular vesicles from medicinal plants and analysis of their application characteristics in cancer treatment [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(8): 3014-3024.
- [64] Yang S, Li W J, Bai X Y, et al. Ginseng-derived nanoparticles alleviate inflammatory bowel disease via the TLR4/MAPK and p62/Nrf2/Keap1 pathways [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 48.
- [65] Zhang W J, Song Q, Bi X F, et al. Preparation of *Pueraria Lobata* root-derived exosome-like nanovesicles and evaluation of their effects on mitigating alcoholic intoxication and promoting alcohol metabolism in mice [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 4907-4921.
- [66] Kim D K, Kang S J, Rhee W J. Perilla-leaf-derived extracellular vesicles selectively inhibit breast cancer cell proliferation and invasion [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15633.
- [67] Iriawati I, Vitasasti S, Rahmadian F N A, et al. Isolation and characterization of plant-derived exosome-like nanoparticles from *Carica papaya* L. fruit and their potential as anti-inflammatory agent [J]. *PLoS One*, 2024, 19(7): e0304335.
- [68] Li P, Kaslan M, Lee S H, et al. Progress in exosome isolation techniques [J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 789-804.
- [69] Talebjedi B, Tasnim N, Hoorfar M, et al. Exploiting microfluidics for extracellular vesicle isolation and characterization: Potential use for standardized embryo quality assessment [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 7: 620809.
- [70] Fang Z, Liu K H. Plant-derived extracellular vesicles as oral drug delivery carriers [J]. *J Control Release*, 2022, 350: 389-400.
- [71] Nordin J Z, Lee Y, Vader P, et al. Ultrafiltration with size-exclusion liquid chromatography for high yield isolation of extracellular vesicles preserving intact biophysical and functional properties [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2015, 11(4): 879-883.
- [72] Zeng X L, Yi X R, Chen L X, et al. Characterization and bioassays of extracellular vesicles extracted by tangential flow filtration [J]. *Regen Med*, 2022, 17(3): 141-154.
- [73] Mu N, Li J, Zeng L, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: Current progress and prospects [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 4987-5009.
- [74] Fortunato D, Giannoukakos S, Giménez-Capitán A, et al. Selective isolation of extracellular vesicles from minimally processed human plasma as a translational strategy for liquid biopsies [J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 57.
- [75] Rider M A, Hurwitz S N, Meckes D G. ExtraPEG: A polyethylene glycol-based method for enrichment of extracellular vesicles [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23978.
- [76] Webber J, Clayton A. How pure are your vesicles? [J]. *J Extracell Vesicle*, 2013, 2: 19861.
- [77] Lin M T, Beal M F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. *Nature*, 2006, 443(7113): 787-795.
- [78] Zhang J, Asin-Cayuela J, Fish J, et al. Strikingly higher frequency in centenarians and twins of mtDNA mutation causing remodeling of replication origin in leukocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(3): 1116-1121.
- [79] Trifunovic A, Larsson N G. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing [J]. *J Intern Med*, 2008, 263(2): 167-178.
- [80] Zhang C, Gao X Y, Li M H, et al. The role of mitochondrial quality surveillance in skin aging: Focus on mitochondrial dynamics, biogenesis and mitophagy [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101917.
- [81] Trifunovic A. Mitochondrial DNA and ageing [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Bioenerg*, 2006, 1757(5/6): 611-617.
- [82] Sun N, Youle R J, Finkel T. The mitochondrial basis of aging [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 654-666.
- [83] Taanman J W. The mitochondrial genome: Structure, transcription, translation and replication [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Bioenerg*, 1999, 1410(2): 103-123.
- [84] Wang J, Konishi T. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 antioxidative response mitigates cytoplasmic radiation-induced DNA double-strand breaks [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(2): 686-696.
- [85] Zhang X H, Griepentrog J E, Zou B B, et al. CaMKIV regulates mitochondrial dynamics during sepsis [J]. *Cell Calcium*, 2020, 92: 102286.
- [86] Picca A, Faitg J, Auwerx J, et al. Mitophagy in human health, ageing and disease [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12): 2047-2061.
- [87] Liu Z, Wang M M, Wang X, et al. XBP1 deficiency promotes hepatocyte pyroptosis by impairing mitophagy

- to activate mtDNA-cGAS-STING signaling in macrophages during acute liver injury [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102305.
- [88] 郑文婕, 童坦君, 张宗玉. 细胞衰老的重要通路: p16INK4a/Rb 和 p19ARF/p53/p21Cip1 信号途径 [J]. *生命的化学*, 2002, 22(4): 314-316.
- Zheng W J, Tong T J, Zhang Z Y. The Important Role of p16INK4a/Rb and P19arf/p53/p21Cip1 Pathway in Senescence [J]. *Chem Life*, 2002, 22(4): 314-316.
- [89] Hruby A J, Higuchi-Sanabria R. Mitochondrial dysfunction in cellular senescence: A bridge to neurodegenerative disease [J]. *NPJ Aging*, 2025, 11: 99.
- [90] Tang X Y, Hu J J, Fan X Y, et al. Salivary gland cell senescence in Sjögren's syndrome: Current research and novel therapeutic directions [J]. *Immun Ageing*, 2025, 22(1): 45.
- [91] Rai S N, Singh C, Singh A, et al. Mitochondrial dysfunction: A potential therapeutic target to treat Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 3075-3088.
- [92] Sun J T, Folk D, Bradley T J, et al. Induced overexpression of mitochondrial Mn-superoxide dismutase extends the life span of adult *Drosophila melanogaster* [J]. *Genetics*, 2002, 161(2): 661-672.
- [93] Ruan H Y, Tang X D, Chen M L, et al. High-quality life extension by the enzyme peptide methionine sulfoxide reductase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(5): 2748-2753.
- [94] Junqueira V B C, Barros S B M, Chan S S, et al. Aging and oxidative stress [J]. *Mol Aspects Med*, 2004, 25(1/2): 5-16.
- [95] Alizadeh S R, Ali Ebrahimzadeh M. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 229: 114068.
- [96] Özsoy Gökbilen S, Becer E, Vatansver H S. Senescence-mediated anticancer effects of quercetin [J]. *Nutr Res*, 2022, 104: 82-90.
- [97] Cui Z F, Zhao X T, Ameer F K, et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 943321.
- [98] Chen Z Y, Zhang Y. Animal models of Alzheimer's disease: Applications, evaluation, and perspectives [J]. *Zool Res*, 2022, 43(6): 1026-1040.
- [99] Khan S, Barve K H, Kumar M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [100] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [101] Briggs R, Kennelly S P, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease [J]. *Clin Med*, 2016, 16(3): 247-253.
- [102] Zhang P G, Song C H, Shi J Y, et al. Endothelium-specific endoglin triggers astrocyte reactivity via extracellular vesicles in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2025, 20(1): 84.
- [103] Liang J P, Zhu Y C, Liu S S, et al. Progress of exosomal microRNAs and traditional Chinese medicine monomers in neurodegenerative diseases [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(11): 5323-5349.
- [104] Zhang Y D, Lu L, Li Y T, et al. Response surface methodology optimization of exosome-like nanovesicles extraction from *Lycium ruthenicum* Murray and their inhibitory effects on  $\alpha\beta$ -induced apoptosis and oxidative stress in HT22 cells [J]. *Foods*, 2024, 13(20): 3328.
- [105] Chen X Y, Zhou Y, Yu J J. Exosome-like nanoparticles from Ginger Rhizomes inhibited NLRP3 inflammasome activation [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(6): 2690-2699.
- [106] Mi X, Ruan X L, Lin R Y, et al. Intranasal administration of *Ganoderma lucidum*-derived exosome-like nanovesicles ameliorates cognitive impairment by reducing inflammation in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1572771.
- [107] Hayes M T. Parkinson's disease and Parkinsonism [J]. *Am J Med*, 2019, 132(7): 802-807.
- [108] Jankovic J, Tan E K. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8): 795-808.
- [109] Isik S, Alhelwani S, Sahsi A, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: Mechanisms and molecular understanding in neurological disorders with potential therapeutic applications [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(12): 4452-4478.
- [110] Cao Y, Zhao Q, Liu F B, et al. Drug value of *Drynariae Rhizoma* root-derived extracellular vesicles for neurodegenerative diseases based on proteomics and bioinformatics [J]. *Plant Signal Behav*, 2022, 17(1): 2129290.
- [111] 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.
- [112] Xu Y, Yan G, Zhao J Y, et al. Plant-derived exosomes as cell homogeneous nanoplatforams for brain biomacromolecules delivery ameliorate mitochondrial dysfunction against Parkinson's disease [J]. *Nano Today*, 2024, 58: 102438.

- [113] Nandi A, Counts N, Chen S M, et al. Global and regional projections of the economic burden of Alzheimer's disease and related dementias from 2019 to 2050: A value of statistical life approach [J]. *e Clin Med*, 2022, 51: 101580.
- [114] Hunter D J, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A lancet commission [J]. *Lancet*, 2020, 396(10264): 1711-1712.
- [115] Martel-Pelletier J, Barr A J, Cicuttini F M, et al. Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072.
- [116] Xia B J, Di C, Zhang J S, et al. Osteoarthritis pathogenesis: A review of molecular mechanisms [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(6): 495-505.
- [117] Abu Bakar Siddiq M, Oo W M, Hunter D J. New therapeutic strategies in osteoarthritis [J]. *Jt Bone Spine*, 2024, 91(6): 105739.
- [118] Liu Y Q, Nie M, Li X Y, et al. Garlic-derived exosomes alleviate osteoarthritis through inhibiting the MAPK signaling pathway [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2025, 197(1): 518-533.
- [119] Wei Y S, Cai X, Wu Q Q, et al. Extraction, isolation, and component analysis of turmeric-derived exosome-like nanoparticles [J]. *Bioengineering*, 2023, 10(10): 1199.
- [120] Qiu B, Xu X F, Yi P, et al. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/NF-kB and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10855-10865.
- [121] Zhivodernikov I V, Kirichenko T V, Markina Y V, et al. Molecular and cellular mechanisms of osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15772.
- [122] Lane J M, Russell L, Khan S N. Osteoporosis [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2000, 372: 139-150.
- [123] Brown J P. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Endocrinol Metab*, 2021, 36(3): 544-552.
- [124] Zhan W Q, Deng M Z, Huang X Q, et al. *Pueraria Lobata*-derived exosome-like nanovesicles alleviate osteoporosis by enhancing autophagy [J]. *J Control Release*, 2023, 364: 644-653.
- [125] Cao Y, Tan X J, Shen J W, et al. *Morinda officinalis*-derived extracellular vesicle-like particles: Anti-osteoporosis effect by regulating MAPK signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155628.
- [126] Zhao Q, Feng J J, Liu F B, et al. *Rhizoma Drynariae*-derived nanovesicles reverse osteoporosis by potentiating osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via targeting ER $\alpha$  signaling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 2210-2227.
- [127] 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: 184-198.
- [128] Doran A C. Inflammation resolution: Implications for atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 130(1): 130-148.
- [129] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8): C7-C12.
- [130] Libby P, Bornfeldt K E, Tall A R. Atherosclerosis: Successes, surprises, and future challenges [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 531-534.
- [131] Sui Y C, Sun X Y, Liu Q, et al. *Mori fructus*-derived extracellular vesicle-like nanoparticles regulate dyslipidemia and prevent atherosclerosis progression via miRNAs [J]. *Phytomedicine*, 2025, 146: 157128.
- [132] Yang R F, Lin F X, Wang W L, et al. Investigating the therapeutic effects and mechanisms of *Carthamus tinctorius* L.-derived nanovesicles in atherosclerosis treatment [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 178.
- [133] You L J, Zhang D, Geng H, et al. Salidroside protects endothelial cells against LPS-induced inflammatory injury by inhibiting NLRP3 and enhancing autophagy [J]. *BMC Compl Med Ther*, 2021, 21(1): 146.
- [134] Zhu Z S, Li J Y, Zhang X R. Salidroside protects against ox-LDL-induced endothelial injury by enhancing autophagy mediated by SIRT1-FoxO1 pathway [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2019, 19(1): 111.
- [135] Qin Y, Zheng B, Yang G S, et al. *Salvia miltiorrhiza*-derived sal-miR-58 induces autophagy and attenuates inflammation in vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 492-511.
- [136] Martinet W, De Meyer G R Y. Autophagy in atherosclerosis: A cell survival and death phenomenon with therapeutic potential [J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 304-317.
- [137] Ma D, Zheng B, Suzuki T, et al. Inhibition of KLF5-Myo9b-RhoA pathway-mediated podosome formation in macrophages ameliorates abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2017, 120(5): 799-815.
- [138] Duewell P, Kono H, Rayner K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [139] Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: A novel link between cholesterol metabolism and inflammation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11765.
- [140] Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke [J]. *Lancet*, 2003, 362(9391): 1211-1224.

- [141] Barber P A. Magnetic resonance imaging of ischemia viability thresholds and the neurovascular unit [J]. *Sensors*, 2013, 13(6): 6981-7003.
- [142] Miyawaki T, Ofengeim D, Noh K M, et al. The endogenous inhibitor of Akt, CTMP, is critical to ischemia-induced neuronal death [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(5): 618-626.
- [143] Lu C, Liu L, Chen Y L, et al. TLR2 ligand induces protection against cerebral ischemia/reperfusion injury via activation of phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling [J]. *J Immunol*, 2011, 187(3): 1458-1466.
- [144] Dong C Y, Wen S H, Zhao S Y, et al. Salidroside inhibits reactive astrogliosis and glial scar formation in late cerebral ischemia via the Akt/GSK-3 $\beta$  pathway [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 755-769.
- [145] Null N. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1581-1588.
- [146] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [147] Reeves M J, Arora S, Broderick J P, et al. Acute stroke care in the US: Results from 4 pilot prototypes of the Paul coverdell national acute stroke registry [J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1232-1240.
- [148] Cai H, Huang L Y, Hong R, et al. *Momordica charantia* exosome-like nanoparticles exert neuroprotective effects against ischemic brain injury via inhibiting matrix metalloproteinase 9 and activating the AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 908830.
- [149] Zhang S Y, Liang Z Y, Wu C Y, et al. *Houttuynia cordata* Thunb-derived extracellular vesicle-like particles alleviate ischemic brain injury by miR159a targeting ACSL4 to suppress ferroptosis [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 141.
- [150] Bozkurt B, Coats A J, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure [J]. *J Card Fail*, 2021, 27(4): 387-413.
- [151] Nagueh S F. Heart failure with preserved ejection fraction: Insights into diagnosis and pathophysiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 999-1014.
- [152] Hsiao R, Greenberg B. Contemporary treatment of acute heart failure [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(4): 367-378.
- [153] Tian C H, Gao L, Rudebush T L, et al. Extracellular vesicles regulate sympatho-excitation by Nrf2 in heart failure [J]. *Circ Res*, 2022, 131(8): 687-700.
- [154] Ye C, Yan C, Bian S J, et al. *Momordica charantia* L.-derived exosome-like nanovesicles stabilize p62 expression to ameliorate doxorubicin cardiotoxicity [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 464.
- [155] Wu L, Wang L T, Du Y X, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(1): 34-49.
- [156] Yang S Y, Guo J, Chen D Y, et al. The cardioprotective effect of ginseng derived exosomes via inhibition of oxidative stress and apoptosis [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(1): 814-824.

[责任编辑 刘东博]