

从“肠-肝对话”角度探究植物来源细胞外囊泡样颗粒防治肠肝疾病的研究进展

黄志远, 胡静雯, 卢倩, 马洁, 贺欣雨, 代薪钰, 杨坤坤*, 于海洋*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 植物来源的细胞外囊泡 (plant-derived extracellular vesicles, PDEVs) 是植物细胞释放的纳米级囊泡, 内含蛋白质、脂质、核酸等生物活性物质, 不仅参与机体生理病理过程的调控, 如跨界通讯、细胞增殖分化、免疫调节和炎症反应等, 还可克服生物屏障作为药物载体靶向病变部位, 对疾病的转归起到关键作用。随着对 PDEVs 研究的深入, 其在肠肝疾病防治的应用潜力逐渐显现。然而关于 PDEVs 如何通过肠-肝轴发挥治疗作用的潜在机制尚未明确, 鉴于 PDEVs 具备良好的自然靶向性、生物相容性等突出优势, 从肠-肝轴的角度切入, 在肠道、肝脏及二者之间相互调节和通信层面上对 PDEVs 防治肠肝疾病的分子作用机制进行总结探讨, 为 PDEVs 治疗肠肝疾病的研究提供新的思路与方法。

关键词: 植物源 EVs 样颗粒; 肠-肝轴; 肠道疾病; 肝脏疾病; 肠道菌群; 药物载体

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)02-0709-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.031

Research progress on plant-derived extracellular vesicles-like particles in prevention and treatment of intestinal and liver diseases from perspective of “intestinal-hepatic dialogue”

HUANG Zhiyuan, HU Jingwen, LU Qian, MA Jie, HE Xinyu, DAI Xinyu, YANG Shenshen, YU Haiyang
School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Plant-derived extracellular vesicles (PDEVs) are nano-sized vesicles released by plant cells, which contain protein, lipids, nucleic acids and other bioactive substances. PDEVs not only participate in the regulation of physiological and pathological processes of the body, such as cross-border communication, cell proliferation and differentiation, immune regulation, and inflammatory reaction but also can overcome the biological barrier as a drug carrier to target the lesion and play a key role in prognosis of the disease. With the in-depth study of PDEVs, their application potential in prevention and treatment of intestinal and liver diseases has gradually emerged. However, the potential mechanism of how PDEVs can play a therapeutic role through the intestinal-hepatic axis is not clear. Given PDEVs' outstanding advantages such as good natural targeting and biocompatibility, in this paper, the molecular mechanism of PDEVs in preventing and treating intestinal-hepatic disease is summarized and discussed from perspective of intestinal-hepatic axis, to provide new ideas and methods for research of PDEVs in treating intestinal-hepatic disease.

Key words: plant-derived EVs-like particles; intestinal-hepatic axis; intestinal disease; liver disease; intestinal flora; drug carrier

植物来源的细胞外囊泡 (plant-derived extracellular vesicles, PDEVs) 是由植物细胞分泌的具有膜结构的微纳米级囊泡, 其大小通常在 30~150 nm^[1]。囊泡含有蛋白质、核酸、脂质等生物活性物质, 能够实现跨物种的物质传递, 其在疾病治疗方

面的潜力逐步受到广泛关注, 并有望成为新型的治疗方法和药物递送的纳米平台^[2]。研究表明, 哺乳动物来源细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 样颗粒在细胞间通讯中具有重要作用, 而 PDEVs 在结构和功能方面与哺乳动物 EVs 样颗粒具有相似之处,

收稿日期: 2024-08-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82474217); 济南市“新高校 20 条”资助项目 (202333018)

作者简介: 黄志远, 男, 硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: 13752499305@163.com

*通信作者: 杨坤坤, 女, 博士, 副教授, 从事中药制剂研究。E-mail: shine2099@163.com

于海洋, 男, 博士, 研究员, 从事中药及天然药物抗肿瘤分子作用机制、抗肿瘤药物药理研究。E-mail: hyyu@tjutc.edu.cn

相比哺乳动物 EVs 样颗粒, PDEVs 因其天然无毒性及易于大量提取的特性而受到青睐, 且展现出抗炎、抗氧化、护肝、抗肿瘤、免疫调节及外源性药物递送等多重功效。上述特性使 PDEVs 在治疗炎症性疾病、肝损伤、结肠癌、肝癌、自身免疫性皮肤病、牙周炎等疾病中具有广阔的应用前景^[3]。

现代医学发现, 肝脏与胃肠道不仅在生理解剖上通过门静脉和胆道系统进行双向连接更在功能上展现出不可分割的协同作用。这种肠肝之间的相互作用被称为“肠-肝轴”, 与中医的肝脾理论有异曲同工之妙。中医认为, 肝脾之间在生理和病理状态下都存在相互影响, 疾病可互传。如《金匱要略》中提到: “见肝之病, 知肝传脾, 必先实脾”。表明在治疗肠-肝轴相关疾病时, 中医强调辨证施治, 采用调和肝脾的方法进行治疗^[4]。《医学入门》曰: “肝与大肠相通, 脾与小肠相通”; 肝主疏泄, 协调二便, 大肠“传导之官”, 依赖肝之疏泄, 故肝失疏泄, 影响肠道菌群, 中医“肝与大肠相通”也与现代“肠-肝轴”学说相符合^[5]。研究揭示, 肠道、肝脏及免疫系统与肠道菌群形成了一种共生关系, 肠道微生态的平衡也是人体阴阳平衡的表现之一, 因此, 肠道菌群可视为连接肠道与肝脏疾病的枢纽, 在肠肝疾病的发生、发展过程中扮演着关键角色^[6]。基于此, PDEVs 可通过调节肠道菌群、保护肠道屏障等机制改善肠道疾病, 同时基于肠-肝轴理论间接对肝脏疾病起到防治作用。此外同一种 PDEVs 可以被用于不同方面, 如生姜来源 EVs 样颗粒可通过调节肠道微生物群、调节炎症因子、作为天然纳米载体等多途径治疗肠道炎症和肝脏损伤, 充分证实了 PDEVs 在治疗肠肝疾病方面的蓬勃发展^[7-8]。

1 PDEVs 及主要成分

PDEVs 是从植物细胞中分离提取的一类天然纳米级囊泡, 可以在细胞间进行信息交流和物质传递, 从而调节细胞功能和信号通路^[9]。Halperin 等^[10]最早在胡萝卜中发现 PDEVs, 可根据其来源、大小、形成机制等不同特点进行分类, 主要包括外泌体(粒径为 10~150 nm)、微囊泡(粒径为 50~3 000 nm, 中型囊泡)和凋亡小(体粒径为 800~5 000 nm, 大囊泡)。在成分上, PDEVs 富含多种活性分子, 如脂质、蛋白质、核酸等^[11]。脂质是 PDEVs 膜结构的基本成分, 起到直接保护的作用, 其中以磷脂为主的脂质对机体也可发挥间接调控作用^[9]。PDEVs 中蛋白多数为膜蛋白, 可维持其结构的稳定及作为生物

活性成分发挥作用, 可在生理代谢、信号传导等方面发挥作用。在核酸层面, PDEVs 含有 mRNA、miRNA、sRNA 和 lncRNA, 其中 miRNA 是高效的基因表达调控因子, 不仅局限于单个细胞内的生物学功能, 还能够在细胞间甚至种间进行通讯和调控^[12]。

随着对 PDEVs 不断深入研究, 人们开始认识到 PDEVs 具有多种潜在的生物活性, 在细胞间通讯、信息传递和维持生物体内平衡中发挥重要作用^[13]。虽然大多数哺乳动物 EVs 样颗粒因其在胃肠道疾病中的不稳定性而无法口服, 但 PDEVs 对消化酶(包括胃蛋白酶、胰酶和胆汁提取物溶液)表现出较好的理化稳定性^[14]。作为天然的纳米结构, PDEVs 具有优异的胃肠道耐受性, 进入体内后结构不易被破坏, 因而能较好地发挥生物活性, 使得它们在口服给药方面拥有巨大优势^[15]。

2 肠-肝轴与肠-肝疾病

“肠-肝轴”是一个复杂的生物学概念, 描述了肠道和肝脏之间的密切相互作用及其在健康和疾病中的作用。这种双向交流涉及多种因素, 包括肠道微生物群、胆汁酸、免疫信号、营养物质和代谢产物等, 更加证明了肠道和肝脏二者间的紧密联系^[16]。由于胃肠道与肝脏之间独特的解剖和功能关系, 使通过门静脉的肠-肝轴成为肠道菌群与肝脏之间最重要的双向通讯, 而肠道菌群稳定性和肠道屏障完整性是保证肠-肝轴稳态的先决条件^[17]。肠道微生态失调可引起肠道炎症和肠道屏障破坏, 并通过肠-肝轴造成肝脏损伤。当肠道屏障功能障碍时, 肠道微生物及其代谢物如脂多糖和短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可通过门静脉系统到达肝脏, 并作用于肝脏内库普弗细胞、肝窦内皮细胞和胆管细胞表面的模式识别受体, 诱导肝脏免疫耐受或免疫反应, 从而激活免疫细胞, 促进炎症反应, 最终导致肝脏炎症和损伤^[18]。此外, 病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 如肽聚糖、细菌脂多糖等, 与肠道内树突状细胞表面 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和 NOD 样受体结合, 能激活胞质内下游核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B), 使其分泌炎症因子和趋化因子, 从而破坏肠道屏障, 导致 PAMPs 进入肝脏门静脉循环系统并发挥其生物学效应, 导致肝细胞损伤, 刺激肝脏星状细胞, 促进肝纤维化的发生和发展^[19]。

当肝脏发生病变时, 常常伴随肠道屏障功能的

损害,这可能导致肠道通透性增加,使肠道细菌或其毒性代谢产物易位到肠外,引发肠源性内毒素血症^[20]。同时肝病的发生可能会导致胆汁酸合成受阻,胆汁酸不仅在脂肪代谢中发挥作用,还是肠道菌群的重要调控因子。肠道菌群能够通过生物转化作用改变胆汁酸的化学结构,形成次级胆汁酸。这些次级胆汁酸有助于维持肠道菌群的多样性和稳定性。当胆汁酸合成受到干扰时,肠道菌群的组成和功能可能会发生变化,导致菌群失调。菌群失调可能进一步影响肠道的屏障功能,增加肠道通透性,使有害细菌及其代谢产物更容易进入血液循环,诱发或加重肠道炎症和损伤^[21]。因此“肠-肝轴”的核心内容是肠道黏膜屏障的功能,而这与肠道菌群直接相关,并且在肠肝疾病的发病机制中起着至关重要的作用。当肠-肝轴受到干扰,可能会导致肝脏疾病,如酒精性脂肪肝、肝癌、非酒精性脂肪肝、肝损伤等^[22-23]。

3 PDEVs 在肠肝疾病治疗中的应用

PDEVs 因其独特的结构和生理活性,在治疗肠肝疾病方面具有如下特性。(1)特异靶向性: PDEVs 来源于食用植物,植物细胞在消化过程中会释放 PDEVs,这些 PDEVs 可被肠道细胞识别并与之结合,同时可能因为肠道炎症部位有丰富的带正电蛋白质,带负电荷的 PDEVs 通过与这些蛋白质的静电相互作用优先黏附于炎症区域^[24],从而实现了对肠道病变区域的精准递送^[25]。此外, PDEVs 也能够被肝脏内巨噬细胞特异性捕获,从而实现了对肝脏的高效靶向。如生姜来源 EVs 样颗粒已被证明可靶向激活肝细胞中的核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路,从而改善氧化应激导致的肝脏损伤^[26]。(2)滞留性: PDEVs 因具有双层膜结构,使其能够在模拟胃液和模拟肠液中保持活性,可以抵抗消化道中的极端 pH 条件,同时还可保护其内部蛋白质、核酸、脂质及其他小分子物质在细胞内外运输时避免在肝脏内被快速清除或降解,从而保证其在体内长久保留,即体现其良好的滞留性^[27-28]。(3)多功能性: PDEVs 不仅可以作为药物载体,通过包裹药物分子实现靶向递送,还能通过其携带的生物活性分子直接参与治疗过程从而发挥再修复、免疫调节、抗氧化、抗炎和抗纤维化等作用为肠肝病治疗提供更多的可能^[29]。因此,其独特的生物学功能为其在肝肠疾病的应用提供了理论依据和实验支持。

3.1 PDEVs 对炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的治疗

IBD 是一组慢性炎症性肠道疾病,主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病。由于病因复杂,目前的治疗主要集中在缓解症状和控制炎症上^[30],近年研究表明, PDEVs 因其独特的天然理化性质在治疗 IBD 方面展现出巨大潜力^[31]。**3.1.1 对 UC 的治疗作用** UC 为 IBD 的主要亚型,是一种慢性、非特异性 IBD,此病特点为反复发作的腹泻、便血、腹痛等症状,严重时可能导致全身症状如发热、营养不良等,其发病机制可能与炎症反应、氧化损伤、肠道屏障功能障碍或肠道菌群失衡有关,但确切的病因和发病机制尚不明确^[32-33]。肠道炎症发生的实质是促炎和抑炎因子失调,通常表现为白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、IL-1 β 及 IL-6 等促炎因子表达水平显著升高,抗炎因子转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 表达水平显著降低。近年来大量研究表明, PDEVs 可通过调节肠道中炎症因子的表达发挥其抗炎特性,对葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导的结肠炎起到防治作用^[14]。

PDEVs 能够通过诱导炎症因子、氧化因子基因表达,介导物种间的交流从而起到治疗作用^[34]。如马齿苋、葡萄柚、生姜、人参、姜黄来源 EVs 样颗粒^[14,35-38]被肠道巨噬细胞和干细胞吸收后,通过抑制巨噬细胞介导的促炎因子(如 IL-1 β)的产生和上调血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达,从而抑制结肠炎症发生。姜黄来源 EVs 样颗粒能够调节促炎因子 IL-6 和抗氧化基因 HO-1 的表达,促进 M₁ 型巨噬细胞向 M₂ 型巨噬细胞转化,同时还可改变肠道微生物群组成,增加微生物多样性,降低产生内毒素的变形菌和脱硫弧菌水平,增加粪便丁酸盐水平,因此能够调节肠道微生物群的组成和相对丰度来缓解结肠炎相关症状^[39]。在结肠炎症发生过程中,结肠内会产生大量的氧自由基,氧自由基是一种强氧化剂,当其产生过多或抗氧化防御机制受损时会对细胞造成损伤,从而破坏细胞结构,引发细胞死亡进而对肠道黏膜屏障造成损伤^[40]。Wang 等^[41]成功验证了苦瓜来源的 EVs 样颗粒具有显著的抗氧化和抗炎作用,它们能够显著上调结肠炎模型小鼠的谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 表达水平,同时下调乳酸

脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、丙二醛表达, 同时还能调节小鼠血液中的炎症因子, 显著降低 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平, 提高抗炎因子 IL-10 的水平, 这些作用有助于减轻肠道黏膜的炎症和氧化损伤, 从而保护肠道屏障功能。国外研究者制备了芦荟来源 EVs 样颗粒并证明其能够抑制 TNF- α 、一氧化氮和脂多糖表达, 促进紧密连接蛋白 (tight junction proteins, TJs) 和黏附连接 (adherens junctions, AJs) 表达。TJs 可以维持肠道屏障的完整性其表达降低可导致肠道对微生物和有害代谢物的通透性增加, 从而导致全身性炎症反应及肠道屏障紊乱进而可能引发肠源性内毒素血症。因此芦荟来源 EVs 样颗粒不仅可减少致病因素, 还能通过维护肠道屏障功能, 防止肠道细菌通过受损的肠黏膜屏障对机体造成损害, 从而预防和治疗结肠炎且对肠源性内毒素血症有一定的治疗作用^[42]。茶叶来源 EVs 样颗粒口服后通过上调 HO-1 和清除活性氧来发挥其抗氧化活性, 同时能够抑制促炎因子的表达, 促进肠道巨噬细胞分泌 IL-10 恢复结肠屏障, 增强肠道微生物群的多样性和丰富性等, 如降低肠道厚壁菌门/拟杆菌门的值, 升高双歧杆菌等益生菌丰度, 从而恢复肠道微生态稳态^[43]。

此外, PDEVs 口服后可被肠道巨噬细胞和肠道干细胞吸收, 并将效应分子传递给细胞, 从而与细胞通路中相应分子靶点结合, 干扰或促进经典 Wnt 及芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 等信号通路中的信息传递, 进而发挥治疗的作用。如桑树皮来源 EVs 样颗粒和生姜来源 EVs 样颗粒可通过不同方式来诱导激活 AhR 信号通路, 对结肠起到保护作用。生姜来源 EVs 样颗粒中的 miRNAs 能够调节小鼠肠道中乳杆菌的基因表达, 在促进乳杆菌繁殖的同时诱导肠道益生菌 LGGI3A 激活 AhR 信号通路, 进而促进 AhR 的下游靶基因 IL-22 表达, 有助于维持肠道稳态改善结肠炎^[44] (图 1-A)。桑树皮来源 EVs 样颗粒中的热休克蛋白可结合肠道上皮细胞的 AhR, 进而激活 AhR 信号通路诱导其下游的 Cullin 相关环指蛋白 8 表达, 以促进抗菌肽的产生, 此外, AhR 信号通路的激活还可能通过调控其他免疫细胞如调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)、辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17) 等, 进一步维持肠道免疫稳态和减轻炎症, 从而缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎^[45]。马齿苋来源 EVs 样

颗粒通过增强肠道菌群的多样性和平衡, 特别是促进乳酸杆菌的生长和提高吲哚衍生物的水平, 激活常规 CD4⁺ T 细胞中的 AhR, 导致锌指和 BTB 结构域蛋白 7B (zinc finger and BTB domain containing 7B, Zbtb7B) 表达下调, 促使常规 CD4⁺ T 细胞重编程为双阳性 CD4⁺ CD8⁺ T 细胞。这些细胞在肠道上皮层中发挥多种功能, 包括抑制肠道炎症、维持肠道黏膜稳态和在病原体感染期间阻止促炎因子的释放从而对肠道起到保护作用^[23] (图 1-B)。此外大蒜来源 EVs 样颗粒中的磷脂成分能够调控肠道微生物的结构组成, 恢复毛螺杆菌科相对丰度和降低幽门螺杆菌相对丰度从而改变结肠炎小鼠肠道微生物群的分布, 及调节肠道菌群代谢产物, 通过上调 TGF- β 1 基因从而启动其下游的 Smad2/Smad3 等信号通路进而实现对炎症因子的调控, 此外, 另有研究表明大蒜来源 EVs 样颗粒能够显著下调小鼠结肠炎模型组 TLR4 和髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 靶基因水平, 抑制其下游级联反应从而抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路激活, 有助于维持肠道上皮细胞的完整性, 防止病原体和有害物质的侵袭, 对结肠起到多层面的保护作用^[46-47] (图 1-C)。葡萄来源 EVs 样颗粒与哺乳动物来源 EVs 样颗粒在结构上有相似之处, 它们都含有与细胞膜和囊泡形成相关的蛋白, 因而可能具有相似的功能, 包括穿透肠道黏液屏障的能力。因此葡萄来源 EVs 样颗粒能够穿透小鼠肠道黏液屏障并被肠道干细胞摄取, 激活下游 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路从而显著诱导 Lgr5hi 肠道干细胞增殖, 促进肠道黏膜上皮再生和恢复肠道结构, 有效改善 DSS 诱导的小鼠结肠炎^[48] (图 1-D)。西兰花来源 EVs 样颗粒可通过激活树突状细胞中的腺苷磷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 来抑制小鼠结肠炎, 其中囊泡中的萝卜硫素发挥了关键作用^[49]。

3.1.2 对结肠癌的治疗作用 大量体外和体内实验表明, PDEVs 可有效减少结肠癌发病率, 在肠癌的诊断和治疗中展现出了巨大的潜力。p53 是一种具有人类肿瘤抑制功能的基因, 通过转录和非转录活动控制癌症中的细胞增殖、衰老、DNA 修复和细胞死亡, 在癌症通常会引发其突变失活导致抑癌功能丧失^[50]。在结直肠癌细胞中 p53 失活可激活巨胞饮途径, 该通路激活可能为癌细胞提供一种替代

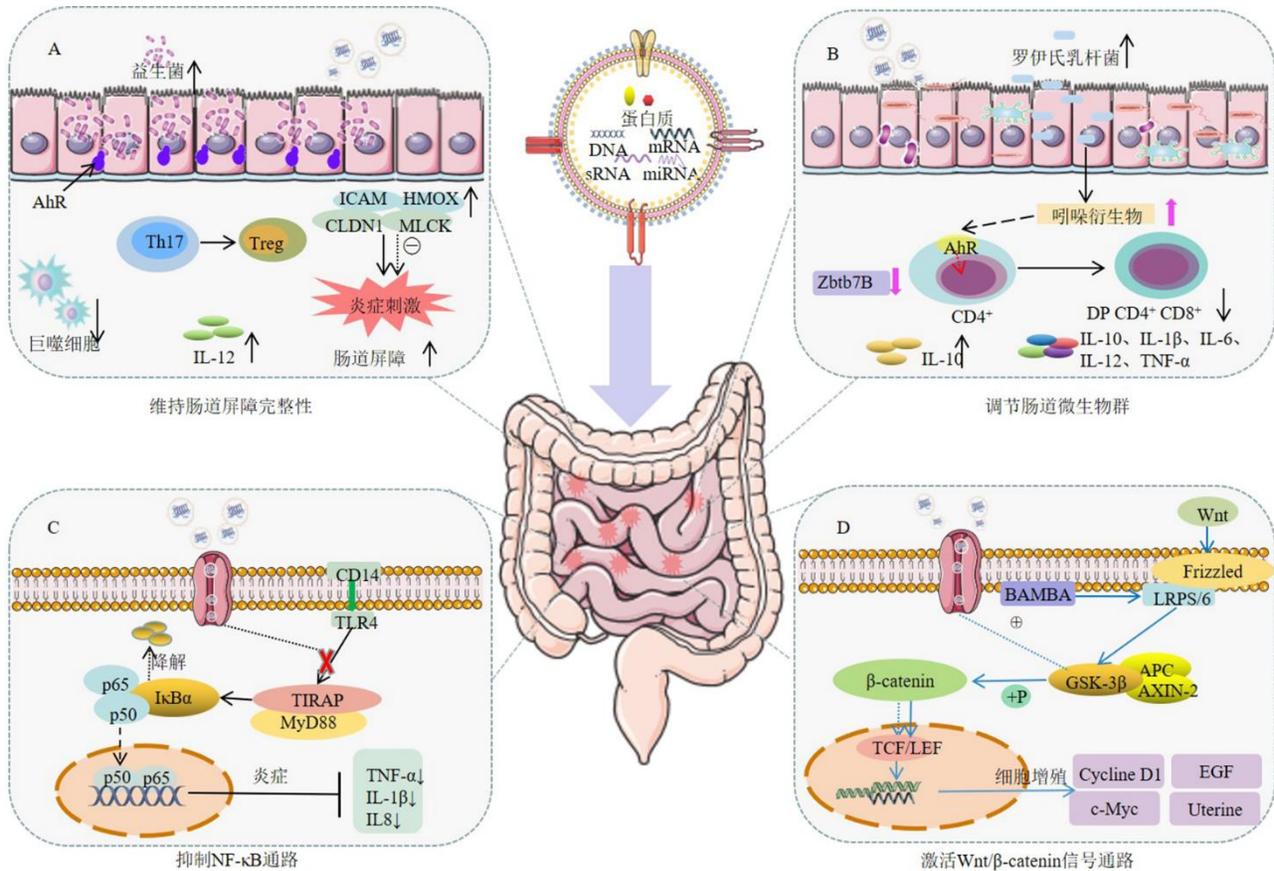


图1 PDEVs 治疗 UC 作用机制

Fig. 1 Mechanism of PDEVs in treatment of UC

的营养摄取机制，从而促进癌细胞生长。柠檬汁来源 EVs 样颗粒可抑制巨胞饮途径，从而对癌细胞的增殖产生抑制作用^[51]。Raimondo 等^[52]首次证明了从柑橘柠檬汁来源 EVs 样颗粒在不影响正常细胞情况下，能够下调结肠癌细胞中乙酰辅酶 A 羧化酶 α (acetyl-coA carboxylase α , ACACA) 表达，减少脂质代谢进而抑制细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2) 及 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 磷酸化从而抑制癌细胞增殖，发挥抗肿瘤作用。研究发现，圆叶参根来源 EVs 样颗粒具有良好的特异性和抗癌活性，能够调节结肠癌细胞中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达，同时还能通过增加肠癌细胞活性氧的产生，这种对活性氧的增加不仅影响了肠癌细胞的生存环境，而且破坏了肠癌细胞内氧化还原稳态，最终导致了肠癌细胞的死亡从而表现出选择性细胞毒性进而抑制结肠癌细胞生长^[53]。

3.2 PDEVs 在肝脏疾病上的应用

3.2.1 在酒精性脂肪肝病中的应用 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是由于长期过量饮酒造成的病程多变的肝脏或肠道损伤，长期或过量的酒精摄入可通过肠-肝轴引起肠道和肝脏损害，导致肠道菌群丰度下降，肠道内毒素生成增多，进而引发炎症反应^[54]。姜源 EVs 样颗粒通过激活 TLR4/含有 TIR 结构域的衔接子诱导干扰素- β 途径促进 Nrf2 在细胞中的表达，并通过抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 来调控多个下游基因，有效抑制肝脏中活性氧的产生，减少氧化应激对肝脏的损害，起到治疗 ALD 的作用^[26]。Kim 等^[55]研究表明石榴来源 EVs 样颗粒可降低酒精处理的小鼠正常肝 AML12 细胞中炎症和氧化应激相关的分子标志物一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、细胞色素 P450 2E1 (cytochrome P450 2E1, CYP2E1) 和 3-硝基酪氨酸 (3-nitrotyrosine, 3-NT) 表达水平，使 Bax/Bcl-2 的值显著增加。同时还可降低酒精导致的血浆丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨

酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平, 并减少三酰甘油和脂质在肝脏中的积累。上述研究表明石榴来源 EVs 样颗粒在体内外减轻酒精诱导的氧化应激和炎症损伤作用显著, 肝保护作用明显。

3.2.2 在急性肝损伤中的应用 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 是一种多蛋白复合物, NLRP3 炎症小体能被多种病原物质激活从而导致广泛的免疫反应, 诱导细胞凋亡。大量证据表明, 在药物性肝损伤、酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎等疾病中, 炎症小体驱动的炎症与组织损伤和肝纤维化有关^[56]。蜂蜜来源 EVs 样颗粒中的 miR-4057 可抑制 NLR 家族 NLRP3 炎症小体的形成和激活, 抑制其下游基因半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 的表达, 并通过减少促炎因子的生成、降低炎症细胞的活化等途径, 减轻炎症反应的强度, 从而减轻实验性急性

肝损伤小鼠的炎症和肝损伤^[57] (图 2-A)。此外, 香菇来源 EVs 样颗粒作用于 NLRP3 炎症小体的上游, 显著减少了凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC) 形成从而阻断炎症小体复合体的组装, 抑制 *IL-6*、*IL-1 β* 基因的表达, 对急性肝损伤产生治疗作用^[58]。大蒜来源 EVs 样颗粒可促进肝巨噬细胞的自噬及 M₁ 型向 M₂ 型极化, 从而抑制了肝脏巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体激活, 同时还可通过抑制 C-C 基序趋化因子受体 2 (c-c motif chemokine receptor 2, CCR2) /CCR5 信号传导, 抑制 CCR2 和 CCR5 表达, 减少炎症细胞浸润从而有效改善肝损伤^[59] (图 2-B)。

3.2.3 对代谢相关脂肪性肝病的治疗作用 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) 是近年来对非酒精性脂肪性肝病的新命名。这一更名反映了对疾病代谢特征的重视, 强调了肥胖、胰岛素抵抗、

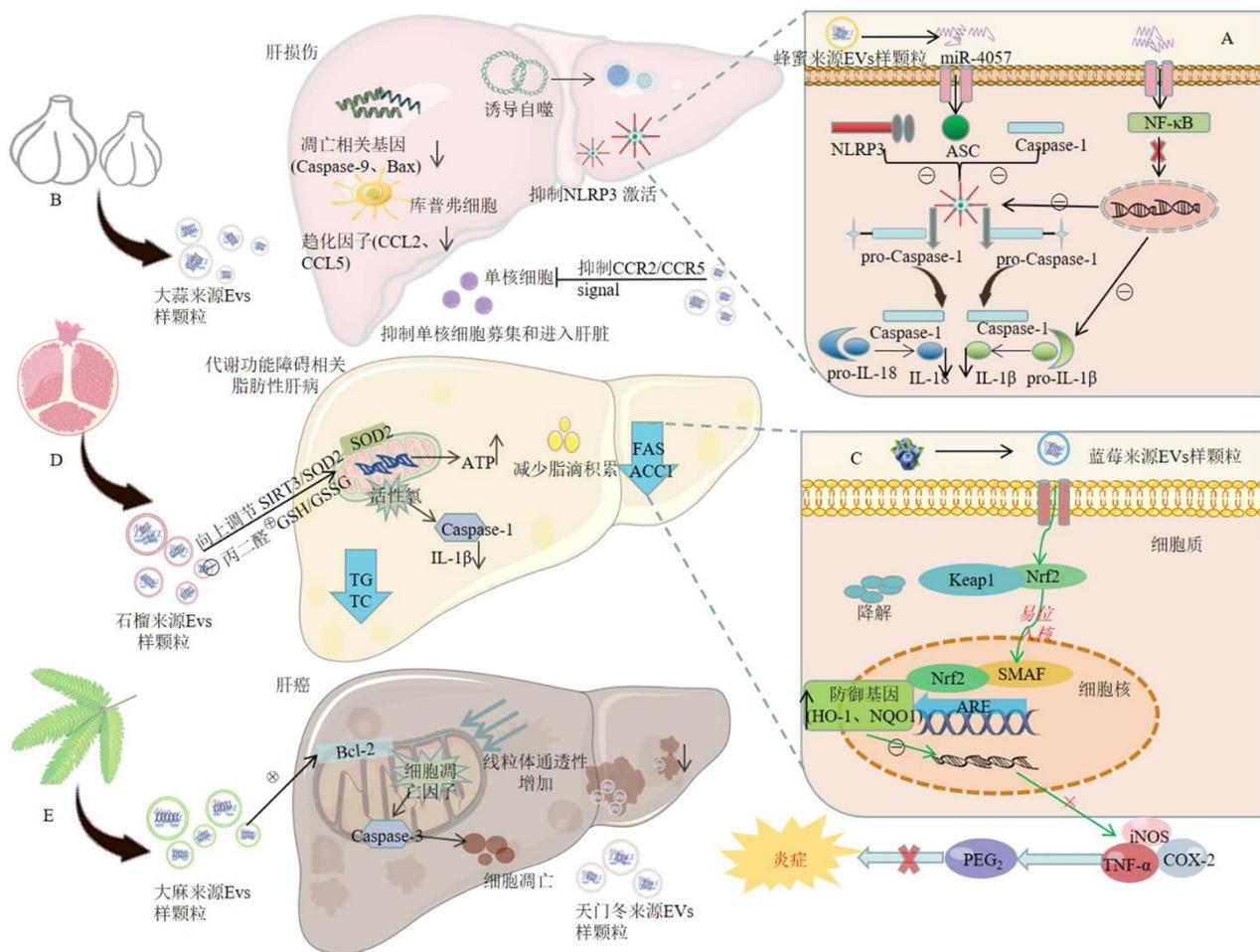


图 2 PDEVs 治疗肝病的作用机制

Fig. 2 Mechanism of PDEVs in treating liver diseases

血管功能障碍和血脂异常等关键代谢因素的作用^[60]。MASLD可表现为单纯性脂肪变性、肝纤维化、肝硬化或肝癌，其特征是肝细胞中脂肪沉积过多且发病机制复杂涉及脂质代谢异常、线粒体功能障碍、氧化应激、肠道菌群紊乱和肠-肝轴相关信号转导等^[23]。脂质代谢和脂毒性在MASLD发病机制中至关重要，尤其是脂肪变性。在发生脂肪变性的肝细胞中积累的脂质可以成为活性氧产生的底物，特别是当线粒体功能障碍时，能够进一步导致氧化应激，从而加剧肝细胞损伤^[61]。Nrf2是一个关键的转录因子同时是细胞抗氧化反应的中心调节者，其激活可通过促进抗氧化防御相关基因SOD等基因表达，同时抑制脂质生成基因脂肪酸合酶（fatty acid synthase, FASN）等基因表达，进而抑制氧化应激和减少肝脏中游离脂肪酸的积累，从而减轻脂肪变性，保护肝细胞免受氧化应激损伤^[62]。Zhao等^[63]研究发现蓝莓来源EVs样颗粒可促进MASLD模型小鼠肝细胞中Nrf2从细胞质位移入核，激活下游抗氧化基因HO-1表达，同时提高MASLD模型小鼠肝脏中SOD2和谷胱甘肽的酶活性及降低丙二醛的含量来发挥抗氧化的活性，减轻肝细胞氧化应激反应。此外，蓝莓来源EVs样颗粒还可降低脂肪酸合成相关基因乙酰辅酶A羧化酶1（acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1）和脂肪酸合酶（fatty acid synthase, FAS）的mRNA水平，从而改善MASLD模型小鼠的肝脏脂肪滴积累进而缓解MASLD模型小鼠中的氧化应激和疾病进展（图2-C）。Hou等^[64]研究发现石榴来源的EVs样颗粒通过激活沉默信息调节蛋白3（silent information regulator 3, SIRT3）/SOD2信号通路，提升SOD2的活性，改善MASLD模型小鼠肝脏中线粒体功能障碍和氧化应激（图2-D）。此外，大蒜来源EVs样颗粒可有效降低MASLD模型小鼠血清中的ALT和AST水平，并下调TNF- α 、IL-1 β 与ACC1、FAS的表达，并且其miRNA中的miR-396e通过作用于6-磷酸酮糖异构酶（6-phosphofructo-2-kinase, PFKFB3）抑制炎症反应、增强肝细胞脂质代谢从而有效改善MASLD^[65]。

3.2.4 对肝癌的治疗作用 肝癌是一种发生在肝脏的恶性肿瘤，因其极具隐秘性，大多数患者在确诊时已为晚期导致药物治疗效果减弱甚至无效，因此确定其潜在机制和准确诊断与治疗变得格外重要^[66]。研究发现，大麻来源EVs样颗粒可通过激活线粒体依赖的凋亡信号通路，显著诱导促凋亡基因Bax表

达，抑制抗凋亡基因Bcl-2表达，同时增加Caspase-3和Caspase-9表达水平进而引发Caspase下游级联反应，最终促进肝癌细胞凋亡发挥抗癌作用^[67]（图2-E）。Zhang等^[68]研究发现天门冬来源EVs样颗粒通过吞噬作用内化到肿瘤细胞中，促进促凋亡基因表达并激活Caspase-9，Caspase-9可系统地裂解关键细胞蛋白，包括DNA修复酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP），最终导致肿瘤细胞死亡。咖啡来源EVs样颗粒中的某些成分能够显著抑制肝癌细胞的增殖，但其具体作用机制尚未明确^[69]。

4 PDEVs介导肠-肝轴改善肠道与肝脏疾病

大量证据表明胃肠道疾病与肝脏疾病之间存在相互作用，使人们更多地关注这一过程的核心，即肠-肝轴。肠道菌群是肠-肝轴的关键组成之一，而菌群失调可能会诱发肠道炎症和肠道屏障破坏，从而对肝脏构成压力，甚至导致肝脏疾病^[70]。研究发现，肠道菌群紊乱可影响胆汁酸的代谢和合成，从而干预胆汁酸重吸收至门静脉循环，影响其在肝脏的吸收利用，进而改变肝脏内胆胆汁酸的含量，导致肝脏功能异常，因此肠道菌群可通过肠-肝轴诱发或加重肝脏疾病^[71]。研究表明，柠檬来源EVs样颗粒被肠道细胞吸收后可调节肠道菌群的结构组成，进而影响胆汁酸代谢，相关机制为抑制肠巨噬细胞刺激蛋白如巨噬细胞刺激蛋白1（major sperm protein 1, Msp1）和Msp3的生成从而增强乳杆菌的胆汁抗性，降低胆汁对细胞膜的可及性，增强乳酸杆菌对胆汁酸的耐受性，从而有助于维持胆汁酸的正常代谢，减少胆汁酸诱导的肝细胞毒性^[72-73]。此外，乳酸杆菌还能通过激活肝脏中法尼醇X受体信号通路抑制肥胖小鼠肝脂肪生成，减少肝脏脂质沉积，最终减轻肝脏损伤^[74]。当肠道微生态失衡、肠道菌群多样性较低、菌群结构组成改变时可导致肠道通透性降低，使肠道内的有害物质进入血液循环，促进肝脏疾病的发生^[75]。苦荞来源EVs样颗粒中的miRNA可以靶向鼠李糖乳杆菌显著促进其生长，研究表明鼠李糖乳杆菌可改善小鼠酒精性肝损伤，该作用与调节肠道菌群的结构组成和肠道菌群多样性有关，表现为在门水平上降低厚壁菌门和放线菌门丰度；在属水平上升高阿克曼菌属丰度，降低欧鲁森氏菌属丰度，升高梭菌科、消化链球菌科相对丰度^[76-77]。因此PDEVs可影响肠道菌群的生长、活性、多样性及丰度并调节肠道屏障完整性，可能会通过肠道远程影响，即肠-肝轴作用间接调节肝脏疾病。尽管目

前相关研究有限,但 PDEVs 的治疗潜力已在胃肠道疾病和各种代谢疾病中得到证明。从机制上讲,PDEVs 可以直接在疾病部位发挥作用,也可以通过肠-肝轴或其他途径间接发挥作用,从而对多种疾病起到防治作用。

5 PDEVs 作为载体搭载其他药物治疗的优势

近年研究表明,PDEVs 可以实现物质的跨物种递送,其独特的设计和运输能力反映了在药物运输方面的潜力,因此可被重新设计为纳米载体,能将装载的化学药物或核酸药物稳定有效地靶向递送到肠道部位发挥作用^[78]。Man 等^[80]研究表明姜来源 EVs 样颗粒可被大鼠肠道吸收,不同肠段的吸收效率为十二指肠>空肠>回肠,表明姜来源 EVs 样颗粒具有优异的生物相容性、低免疫原性及靶向性并可作为天然植物源纳米载体的价值。研究证明可通过静电相互作用将阿霉素包裹至姜来源 EVs 样颗粒中,使其穿过肠道黏膜直接到达炎症部位并释放阿霉素,从而对炎症细胞进行靶向治疗,发挥抗炎作用^[7]。此外,将姜来源 EVs 样颗粒作为载体装载 siRNA-CD98 可有效的靶向结肠组织,可实现对结肠肿瘤细胞中分化簇 98(cluster of differentiation 98, CD98)的高效沉默,进而影响肿瘤细胞的生存和迁移能力从而实现抗癌作用^[81]。此外,国外研究者将葡萄柚来源 EVs 样颗粒与甲氨蝶呤偶联制成为一种新型口服制剂,不仅保留了各自的功能,还成功地将大部分甲氨蝶呤靶向运输到了肠道巨噬细胞,并且显著降低了游离甲氨蝶呤的毒性^[14]。葡萄柚来源 EVs 样颗粒还可与叶酸结合,靶向性增强,其能携带药物至特定的细胞或组织中且不透过胎盘屏障^[82],实验证明葡萄柚 EVs 样颗粒可直接将治疗剂递送到小鼠的肠道炎症部位进而减轻炎症损伤^[83];另有研究表明,苹果来源 EVs 样颗粒可能通过其内含的蛋白质、脂质或其他分子成分引起肠道上皮细胞的信号传导变化,从而促进其被内化到肠上皮细胞中降低人结肠癌 Caco-2 细胞中有机阴离子转运多肽在内的几种转运蛋白的 mRNA 表达水平,影响肠道转运体有助于将具有生物活性的大分子输送到肠道组织发挥作用^[84]。

PDEVs 因其表面丰富的活性物质为表面改性提供了大量的反应位点,可将特定的生物活性分子固定在其表面。因此 PDEVs 可作为一种新型的药物递送载体,不仅可降低游离药物在机体内的毒性,保证药物在指定部位发挥药效同时还能发挥出自身

固有生物活性,进一步增强了药物的治疗效果。

6 结语与展望

天然植物在治疗疾病中的应用拥有悠久的历史,随着科学技术的发展,对植物成分的研究不断深入,新的药物和治疗方法不断被发现和开发。PDEVs 作为一种新兴的从天然植物中获取的疾病治疗手段,在保留其同源植物药效成分的同时,自身也可作为一种天然生物活性成分,具有良好的生物相容性和靶向性,经口服进入人体可靶向作用于肠肝疾病部位,参与细胞信号通路调节炎症因子,从而改善肠道和肝脏炎症损伤。此外,PDEVs 具有独特的生物学结构,能够对其进行工程化改造重新设计为药物载体,同时通过表面修饰,如聚乙二醇化、生物素化或叶酸化等来增强其对特定细胞或组织的靶向性,使其在装载药物的同时还可跨越生物屏障增加药物在靶细胞中的积累。而肠-肝轴作为肠道和肝脏之间相互影响的重要桥梁,其本身具有多层生理屏障及双向沟通的特点,从而揭示了肠肝疾病之间存在着必要的联系,致使 PDEVs 在治疗肠肝疾病方面的潜力逐渐显现。

虽然目前关于 PDEVs 治疗肠肝疾病作用机制方面取得了一定的成果,但相比哺乳动物,目前研究仍存在一些不足亟待解决:(1) PDEVs 对肠肝疾病具有一定的治疗作用,但尚无从肠-肝轴层面揭示其治疗肠道与肝脏疾病更加完善的作用机制,对其在治疗肠肝疾病机制方面的综合研究了解仍然有限。(2) PDEVs 虽可作为药物递送系统装载药物,但目前其载药量较低,在药物装载效率方面还有待优化和提高。(3) 目前关于对 PDEVs 进行靶向性修饰研究大多数为动物研究,而人体内环境复杂,修饰后的 PDEVs 是否仍具备预期的靶向性,及是否会引起免疫反应等问题需要进一步研究。(4) PDEVs 的提取和纯化方法尚未标准化,常用的是基于离心的方法,需要专业设备和大量时间且成本高收率低。因此,针对上述问题需进行深入探索,寻找合理的解决方案,才能进一步体现 PDEVs 在治疗肠肝疾病中独特的天然优势,同时通过总结阐释基于肠-肝轴 PDEVs 在治疗肠肝疾病中的相互作用机制,有助于专家学者积极开展 PDEVs 从肠-肝轴层面治疗肠道与肝脏疾病的联合研究。深入揭示 PDEVs 治疗作用及相关机制将进一步推动其临床应用,也为肠肝疾病的治疗提供新的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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]. 中草毒, 2024, 55(1): 12-22.
- [2] 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.
- [3] Anusha R, Priya S. Dietary exosome-like nanoparticles: An updated review on their pharmacological and drug delivery applications [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(14): e2200142.
- [4] 李晓玲. 浅谈“治肝实脾”理论在非酒精性脂肪性肝病中的作用 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 63-64.
- [5] 刘云霄, 窦婧, 王晓忠. 基于“调和肝脾”论述肝纤维化与肠道菌群的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 278-283.
- [6] de Vos W M, Tilg H, Van Hul M, *et al.* Gut microbiome and health: Mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032.
- [7] 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.
- [8] Yu L L, Deng Z, Liu L, *et al.* Plant-derived nanovesicles: A novel form of nanomedicine [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 584391.
- [9] Zhang M Z, Viennois E, Xu C L, *et al.* Plant derived edible nanoparticles as a new therapeutic approach against diseases [J]. *Tissue Barriers*, 2016, 4(2): e1134415.
- [10] Halperin W, Jensen W A. Ultrastructural changes during growth and embryogenesis in carrot cell cultures [J]. *J Ultrastruct Res*, 1967, 18(3): 428-443.
- [11] Zarà M, Guidetti G F, Camera M, *et al.* Biology and role of extracellular vesicles (EVs) in the pathogenesis of thrombosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2840.
- [12] Chen X H, He L H, Zhang C C, *et al.* Exploring new avenues of health protection: Plant-derived nanovesicles reshape microbial communities [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 269.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Tilg H, Adolph T E, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718.
- [17] Schnabl B. Linking intestinal homeostasis and liver disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(3): 264-270.
- [18] 蒋晓玉, 赵媛媛, 李飞, 等. 基于“肠-肝”轴学说探讨肠道菌群在代谢性疾病中的作用 [J]. 药物资讯, 2024, 13(3): 149-161.
- [19] Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity-related liver disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(5): 461-468.
- [20] 王波. 肝病患者肠道屏障功能变化的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(8): 893-896.
- [21] 朱琳, 邢卉春. 肠道菌群与胆汁淤积性肝病 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(5): 325-329.
- [22] Wang R, Tang R Q, Li B, *et al.* Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 4-17.
- [23] Yao N, Yang Y X, Li X T, *et al.* Effects of dietary nutrients on fatty liver disease associated with metabolic dysfunction (MAFLD): Based on the intestinal-hepatic axis [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 906511.
- [24] 范一宏, 吕宾. 炎性肠疾病研究前沿 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2019, 48(3): 334-341.
- [25] 蔡鹏, 张明真. 植物源细胞外囊泡在炎症性肠病治疗中的应用 [J]. 现代生物技术研究, 2023; 1: (1): 6-11.
- [26] 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: 28713.
- [27] 赵梦, 李思敏, 张蕾, 等. 植物来源囊泡及其生物医学应用研究进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(8): 2039-2047.
- [28] 张雪萍, 鲁雨晴, 张月倩, 等. 植物细胞外囊泡及其分析技术的进展 [J]. 生物技术通报, 2023, 39(5): 32-43.
- [29] Sarvarian P, Samadi P, Gholipour E, *et al.* Application of emerging plant-derived nanoparticles as a novel approach for nano-drug delivery systems [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(4): 1039-1059.
- [30] Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, *et al.* Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(25): 2741-2763.
- [31] Kim J, Li S Y, Zhang S Y, *et al.* Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(1): 53-69.
- [32] Wan F, Wang M Y, Zhong R Q, *et al.* Supplementation with

- Chinese medicinal plant extracts from *Lonicera hypoglauca* and *Scutellaria baicalensis* mitigates colonic inflammation by regulating oxidative stress and gut microbiota in a colitis mouse model [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 798052.
- [33] Zhao B T, Xia B, Li X H, *et al.* Sesamol supplementation attenuates DSS-induced colitis via mediating gut barrier integrity, inflammatory responses, and reshaping gut microbiome [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(39): 10697-10708.
- [34] 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.
- [35] Zhu M Z, Xu H M, Liang Y J, *et al.* Edible exosome-like nanoparticles from *Portulaca oleracea* L mitigate DSS-induced colitis via facilitating double-positive CD4⁺ CD8⁺T cells expansion [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 309.
- [36] 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.
- [37] Kim J, Zhang S Y, Zhu Y, *et al.* Amelioration of colitis progression by ginseng-derived exosome-like nanoparticles through suppression of inflammatory cytokines [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(5): 627-637.
- [38] Liu C, Yan X J, Zhang Y J, *et al.* Oral administration of turmeric-derived exosome-like nanovesicles with anti-inflammatory and pro-resolving bioactions for murine colitis therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 206.
- [39] 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.
- [40] Yan X J, Meng L Z, Zhang X Z, *et al.* Reactive oxygen species-responsive nanocarrier ameliorates murine colitis by intervening colonic innate and adaptive immune responses [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(5): 1383-1401.
- [41] Wang F, Yuan M, Shao C Q, *et al.* *Momordica charantia*-derived extracellular vesicles provide antioxidant protection in ulcerative colitis [J]. *Molecules*, 2023, 28(17): 6182.
- [42] Choi S H, Eom J Y, Kim H J, *et al.* *Aloe*-derived nanovesicles attenuate inflammation and enhance tight junction proteins for acute colitis treatment [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(16): 5490-5501.
- [43] Zu M H, Xie D C, Canup B S B, *et al.* ‘Green’ nanotherapeutics from tea leaves for orally targeted prevention and alleviation of colon diseases [J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121178.
- [44] 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.
- [45] Sriwastva M K, Deng Z B, Wang B M, *et al.* Exosome-like nanoparticles from mulberry bark prevent DSS-induced colitis via the AhR/COPS8 pathway [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(3): e53365.
- [46] Zhu Z Z, Liao L Y, Gao M W, *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 [J]. *Food Funct*, 2023, 14(16): 7520-7534.
- [47] Wang X Y, Liu Y Y, Dong X Y, *et al.* *Peu*-MIR2916-p3-enriched garlic exosomes ameliorate murine colitis by reshaping gut microbiota, especially by boosting the anti-colitic *Bacteroides thetaiotaomicron* [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107071.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Mao Y X, Jiang P. The crisscross between p53 and metabolism in cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(6): 914-922.
- [51] Takakura H, Nakao T, Narita T, *et al.* *Citrus limon* L.-derived nanovesicles show an inhibitory effect on cell growth in p53-inactivated colorectal cancer cells via the macropinocytosis pathway [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1352.
- [52] Raimondo S, Saieva L, Cristaldi M, *et al.* Label-free quantitative proteomic profiling of colon cancer cells identifies acetyl-CoA carboxylase alpha as antitumor target of *Citrus limon*-derived nanovesicles [J]. *J Proteomics*, 2018, 173: 1-11.
- [53] Wongkaewkhia S, Wongrakpanich A, Krobthong S, *et al.* Induction of apoptosis in human colorectal cancer cells by nanovesicles from fingerroot (*Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf.) [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0266044.

- [54] Bajaj J S. Alcohol, liver disease and the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 235-246.
- [55] Kim J S, Kim D H, Gil M C, *et al.* Pomegranate-derived exosome-like nanovesicles alleviate binge alcohol-induced leaky gut and liver injury [J]. *J Med Food*, 2023, doi: 10.1089/jmf.2023.K.0060.
- [56] Refolo M G, Messa C, Guerra V, *et al.* Inflammatory mechanisms of HCC development [J]. *Cancers*, 2020, 12(3): 641.
- [57] Chen X Y, Liu B L, Li X Z, *et al.* Identification of anti-inflammatory vesicle-like nanoparticles in honey [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(4): e12069.
- [58] 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.
- [59] Zhao X, Yin F, Fu L Q, *et al.* Garlic-derived exosome-like nanovesicles as a hepatoprotective agent alleviating acute liver failure by inhibiting CCR2/CCR5 signaling and inflammation [J]. *Biomater Adv*, 2023, 154: 213592.
- [60] Hsu C L, Loomba R. From NAFLD to MASLD: Implications of the new nomenclature for preclinical and clinical research [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(4): 600-602.
- [61] 刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 等. 非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(11): 951-957.
- [62] Cox C S, McKay S E, Holmbeck M A, *et al.* Mitohormesis in mice via sustained basal activation of mitochondrial and antioxidant signaling [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(5): 776-786.
- [63] Zhao W J, Bian Y P, Wang Q H, *et al.* Blueberry-derived exosomes-like nanoparticles ameliorate nonalcoholic fatty liver disease by attenuating mitochondrial oxidative stress [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3): 645-658.
- [64] Hou Z X, Wang X, Yang Z F, *et al.* Pomegranate-derived exosome-like nanovesicles ameliorate high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via alleviating mitochondrial dysfunction [J]. *J Funct Foods*, 2023, 108: 105734.
- [65] 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.
- [66] Anwanwan D, Singh S K, Singh S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [67] Tajik T, Baghaei K, Moghadam V E, *et al.* Extracellular vesicles of cannabis with high CBD content induce anticancer signaling in human hepatocellular carcinoma [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 152: 113209.
- [68] Zhang L, He F J, Gao L N, *et al.* Engineering exosome-like nanovesicles derived from *Asparagus cochinchinensis* can inhibit the proliferation of hepatocellular carcinoma cells with better safety profile [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 1575-1586.
- [69] Kantarcioğlu M, Yıldırım G, Akpınar Oktar P, *et al.* Coffee-derived exosome-like nanoparticles: Are they the secret heroes? [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(2): 161-169.
- [70] Carding S, Verbeke K, Vipond D T, *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26: 26191.
- [71] 刘海霞, 樊卫平, 周祥, 等. 肠道菌群在酒精性肝病中的作用及机制研究进展 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(21): 3256-3260.
- [72] Lei C, Teng Y, He L Q, *et al.* Lemon exosome-like nanoparticles enhance stress survival of gut bacteria by RNase P-mediated specific tRNA decay [J]. *iScience*, 2021, 24(6): 102511.
- [73] Li T G, Hasan M N, Gu L J. Bile acids regulation of cellular stress responses in liver physiology and diseases [J]. *eGastroenterology*, 2024, 2(2): e100074.
- [74] Liang C, Zhou X H, Gong P M, *et al.* *Lactiplantibacillus plantarum* H-87 prevents high-fat diet-induced obesity by regulating bile acid metabolism in C57BL/6J mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12(10): 4315-4324.
- [75] Tilg H, Moschen A R, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2016, 64(3): 955-965.
- [76] Liu Y, Tan M L, Zhu W J, *et al.* *In vitro* effects of Tartary buckwheat-derived nanovesicles on gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(8): 2616-2629.
- [77] 王惠惠, 龚渭轶, 王晓宇, 等. 鼠李糖乳杆菌对酒精诱导小鼠肝损伤和肠道菌群的影响 [J]. *营养学报*, 2023, 45(5): 487-495.
- [78] Cai Y, Zhang L X, Zhang Y J, *et al.* Plant-derived exosomes as a drug-delivery approach for the treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 822.
- [79] 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.

- [80] Man F L, Meng C, Liu Y, *et al.* The study of ginger-derived extracellular vesicles as a natural nanoscale drug carrier and their intestinal absorption in rats [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(6): 206.
- [81] 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]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2017, 12(16): 1927-1943.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.

[责任编辑 赵慧亮]