

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

孙 博, 张金英, 左 圆, 王新欣, 苗明三*

河南中医药大学豫药全产业链协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘 要: 药用植物细胞外囊泡 (medicinal plant-derived extracellular vesicles, MPEVs) 是由药用植物特定部位细胞分泌的纳米级结构, 包裹有丰富的核酸、蛋白质及小分子化合物等活性物质。因其具有高安全性、低成本及高生物活性等优势, 作为一类新型功能药效成分受到广泛关注。近年来, MPEVs 在癌症治疗中具有独特的抗癌活性和肿瘤靶向性, 而且还能作为药物载体降低传统化疗药物的不良反应和耐药性, 而迅速成为纳米医学的研究热点。系统地介绍了 MPEVs 作为药效成分和递送载体的应用、提取分离方法、储存条件, 以及在癌症治疗中的最新研究进展, 全面展现其在癌症治疗中的巨大应用前景。最后, 提出 MPEVs 当前面临的挑战以及对未来的展望, 旨在进一步推动其在癌症治疗以及其他医学领域的深入研究与应用, 为未来抗肿瘤药物的研发提供参考。

关键词: 药用植物细胞外囊泡; 癌症; 纳米医学; 抗肿瘤药物; 人参; 生姜; 芦荟

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)08-3014-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.034

Preparation of extracellular vesicles from medicinal plants and analysis of their application characteristics in cancer treatment

SUN Bo, ZHANG Jinying, ZUO Yuan, WANG Xinxin, MIAO Mingsan

Henan Yuyao Whole Pharmaceutical Industry Chain Collaborative Innovation Center of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Medicinal plant-derived extracellular vesicles (MPEVs) are nanoscale structures secreted by cells in specific parts of medicinal plants and encapsulated with abundant active substances such as nucleic acids, proteins, and small molecule compounds. Due to their advantages of high safety, low cost, and high biological activity, they have received extensive attention as a new type of functional pharmacodynamic component. In recent years, MPEVs have unique anticancer activity and tumor targeting in cancer treatment. Moreover, they can also serve as drug carriers to reduce the side effects and drug resistance of traditional chemotherapeutic drugs, and have rapidly become a research hotspot in nanomedicine. This review systematically introduces the applications, extraction and separation methods, storage conditions of MPEVs as pharmacodynamic components and delivery carriers, as well as the latest research progress in cancer treatment, fully demonstrating their great application prospects in cancer treatment. Finally, the current challenges and future prospects of MPEVs were put forward, aiming to further promote their in-depth research and application in cancer treatment and other medical fields and provide a reference for the research and development of future anti-tumor drugs.

Key words: medicinal plant extracellular vesicles; cancer; nanomedicine; antitumor drugs; *Panax ginseng* C. A. Mey.; *Zingiber officinale* Roscoe; *Aloe vera* (L.) Burm. f.

癌症作为全球重大的公共卫生问题之一, 严重威胁着人类的生命健康。根据国际癌症研究机构的最新统计数据显示, 2022 年全球新增癌症病例将近 2 000 万例 (包括非黑色素瘤皮肤癌), 同时有近 970 万人死于癌症 (包括非黑色素瘤皮肤癌)^[1]。Kaur

等^[2]将癌症的治疗方法分为传统治疗方法和新兴治疗方法, 而基于细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 的新兴治疗方法在癌症免疫治疗领域正逐渐兴起, 未来有望成为高效的癌症疫苗, 以及特定抗原和药物的载体。

收稿日期: 2024-11-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274119); 岐黄学者 (国中医药人教函 2022-6); 河南省重点科技计划项目 (232301420019); 河南省杰出外国专家工作室 (38103029-2024); 河南省中医药科学研究专项 (2024ZYD15)

作者简介: 孙 博 (2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: 13466144534@163.com

*通信作者: 苗明三 (1965—), 男, 博士, 教授, 研究方向为中药学。E-mail: miaomingsan@163.com

囊泡是一种由生物膜包裹形成的微小结构,在细胞内外发挥着重要的作用。细胞外囊泡是细胞主动分泌或在特定生理病理状态下释放到细胞外环境中的膜性小囊泡^[3]。哺乳动物细胞外囊泡(mammalian extracellular vesicles, MEVs)是最先发现的囊泡,然而,当这些囊泡首次被发现时,研究人员将它们视为处理细胞无用成分的“垃圾箱”^[4]。随着新技术的发展,EVs 展现出一定的药用价值,尤其是在新型生物标记物探寻以及疾病药物靶点研究领域,相关技术与应用的发展已较为完善^[5]。随后人们发现这些囊泡不仅存在于哺乳动物的体液中,而且还存在于多种植物中,被称为植物来源的细胞外囊泡(plant-derived extracellular vesicles, PDEVs)^[6]。PDEVs 在形态上与 MEVs 相似,都是纳米囊泡结构。此外,它们还具有相似的组成,包括脂质、RNA 和蛋白质。然而,与 MEVs 相比,PDEVs 的提取过程更为简便快捷,且来源范围广泛,成本低,因此,在纳米医学领域呈现出更为广阔的应用前景^[7]。药用植物是一类具有药用价值的植物,随着研究的不断深入,对药用植物细胞外囊泡(medicinal plant-derived extracellular vesicles, MPEVs)的认识愈发全面。尤其是发现 MPEVs 在多种恶性肿瘤中有独特的治疗效果。如发现苦瓜提取的囊泡能抑制口腔鳞状细胞癌的增殖并有效降低耐药性^[8]。大蒜汁液中的 EVs 对人肾癌 A498 细胞和人肺癌 A549 细胞具有抗增殖和促凋亡作用^[9]。本文旨在总结 MPEVs 的当前优势、分离纯化和储存方法以及在癌症治疗中的研究进展,进而为未来相关研究提供参考。

1 MPEVs 作为治疗剂和药物递送载体的优势

1.1 安全性

与脂质体纳米颗粒和 MEVs 比较,MPEVs 表现出更好的安全性^[10]。它们是从天然植物中提取的纳米颗粒,大部分已经包含在人类目前食用的食品中,有些还作为添加剂使用^[11]。MPEVs 与 MEVs 有许多相似之处,如大小在 30~500 nm,表面带负电荷,及磷脂双分子层促进吸收和穿越生物屏障的能力^[10]。然而,作为药物载体,MPEVs 无法穿透胎盘屏障,具有更好的安全性,这一特性表明 MPEVs 可用作孕妇服用某些药物的递送载体^[12]。并且在动物实验和细胞实验研究结果中均表明 MPEVs 具有较高的安全性^[12-13]。

1.2 良好的生物活性

MPEVs 作为天然提取物,具有良好的抗肿瘤、抗氧化、调节微生物群、免疫调节等生物活性。Sharma 等^[14]从鳄梨提取的 EVs 中发现银杏素和小檗碱,可用于防止炎症和巨噬细胞泡沫细胞形成,进而来遏制动脉粥样硬化。从大蒜中提取的纳米囊泡中获取的表面配体(II 凝集素)能与肝癌 HepG2 细胞上的 CD98 糖蛋白结合,并介导 MPEVs 内化,从而发挥抗炎作用^[15]。Kim 等^[16]通过对人参 EVs 展开研究后发现,人参 EVs 能通过抑制肿瘤细胞生长、调节肿瘤微环境,对多种癌症发挥显著抗癌功效,尤其是在神经胶质瘤治疗中效果突出。来自桑树皮的 EVs 通过改变肠道微生物群组成来防止小鼠患葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎^[17]。此外,MPEVs 常被考虑作为 MEVs 的替代物,因其来源范围广、分离简单^[18],拥有更高的经济价值。根据相关报道,姜根 1 kg 能产出 $5 \times 10^{13} \sim 2 \times 10^{14}$ 个颗粒的囊泡,其产量是 MEVs 的 10 倍^[7]。研究显示,MPEVs 可将 MEVs 的成本/收益比降低大约 300 倍^[19],极大促进 MPEVs 的规模化生产。

2 MPEVs 的分离和纯化

2.1 样品粗处理

药用植物作为中药中占比最大的一类,其药用部位较为广泛,包括根、茎、叶、花、果实、种子、皮等。根据近几年的文献记载,新鲜药用植物的粗处理大多采用缓冲液结合破壁和榨汁技术,随后通过初步滤过(如 2 层纱布)去除药渣,获取汁液。例如,使用鲜人参获取纳米颗粒^[16,20]、鲜蒲公英获取外囊泡^[21]、鲜茶叶获取外泌体^[22]等均采用此法。药用植物榨汁破壁的方法操作简便,效率高,收率可观。然而,根据共识意见表明,一些果胶成分含量较高的果实、种子等部分药用植物不适合榨汁。在这种情况下,建议把加入细胞壁消化酶作为粗处理^[23]。第 2 种方法是来自质外体清洗液的 EVs。Liu 等^[24]通过将拟南芥的叶子直接浸没在浸润缓冲液中,得到从质外体中分离的小细胞囊泡。如图 1 所示为 MPEVs 的处理、分离方法及在癌症上的相关研究。

2.2 分离方法

2.2.1 差速离心法 目前,上述第一种初步处理与差速离心法相结合的方法是运用最广泛的囊泡分离技术。差速离心法指采用低速、中速、高速或超速离心对粗处理汁液进行不同时间离心。通常采用

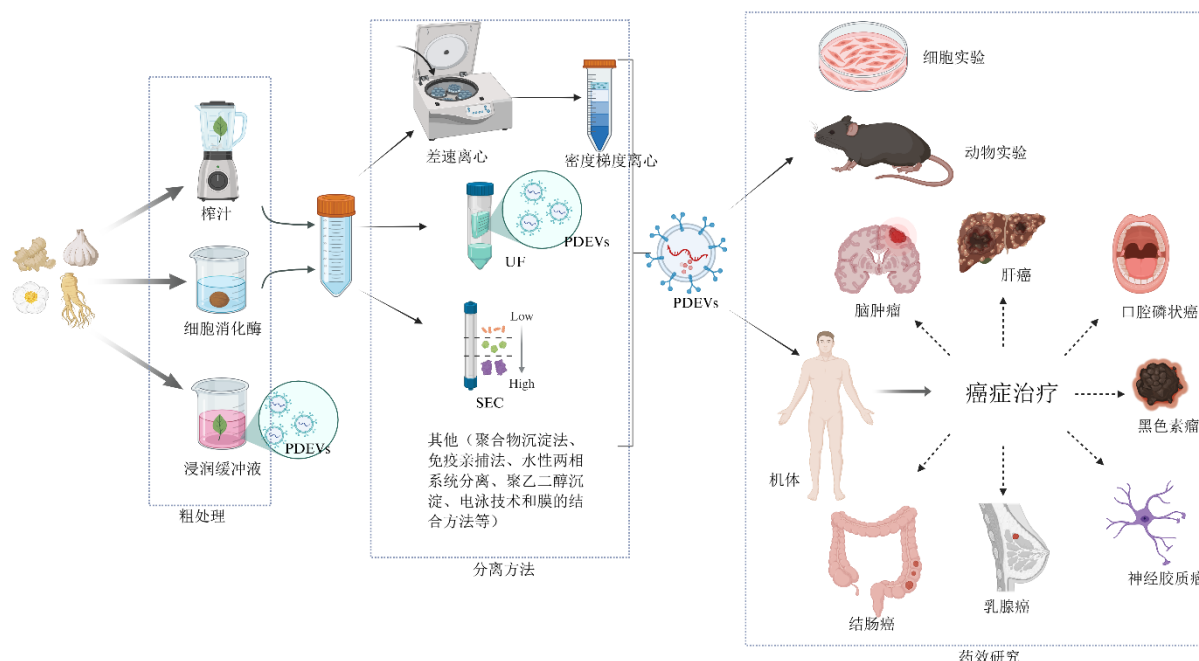


图 1 MPEVs 的处理、分离方法及在癌症上的相关研究

Fig. 1 Processing and separation methods of MPEVs and related research on cancer

低速离心 ($<20\,000\times g$) 去除死细胞、细胞碎片和大颗粒物质, 高速离心或超速离心 ($>100\,000\times g$) 用于沉淀纳米级囊泡^[25]。研究表明, 人参、大蒜、蒲公英、生姜、拟南芥等众多药用植物均可采用差速离心法获取 EVs。然而, 长时间的离心可能会破坏 EVs 的结构, 影响后续实验, 特别是功能性分析等^[26], 故目前急需替代或结合更优法来解决。

2.2.2 密度梯度超速离心法 密度梯度超速离心是一种以差速离心为基础的改进技术, 主要措施是将样品添加到具有密度梯度的惰性介质 (如蔗糖) 中, 从而利用样品颗粒密度与介质密度之间的差异, 在一定的相对离心力作用下集中在梯度介质中的特定位置。最后, 从不同的区域中收集各种高纯度颗粒^[26]。Gao 等^[27]采用差速离心结合密度梯度超速离心的方法来获取姜黄的 EVs, 将差速离心后得到的悬浮液转移至不连续分散的蔗糖梯度 (8%、30%、45% 和 60%) 溶液中, 以 $150\,000\times g$ 离心 1.5 h, 收获了来自不同区域的 3 种 EVs, 并使用动态光散射测量其尺寸分布、多分散指数和 Zeta 电位, 证明可用于进行后续研究。然而, 基于密度的分离具有一定的局限性, 其耗时长, 操作相对繁琐, 而且无法从与 EVs 密度相似 (但大小不同) 的纳米颗粒中分离出 EVs^[28-29]。

2.2.3 超滤法 (ultrafiltration, UF) UF 是指使用

具有特定尺寸的膜过滤器选择性地 将药液中的 EVs 与其他成分分离的方法。该法可以大大节省时间, 提高效率, 不需要特殊设备, 并且不会因操作问题而影响 EVs 的生物活性, 常作为超速离心法的替代法^[23]。同样, UF 也存在一定的弊端。如堵膜问题是所面临的最大问题, 膜堵塞会缩短一些昂贵滤膜的使用寿命, 并导致效率降低^[26]。此外, 超滤过程中的过度加压可能会对 EVs 造成一些机械损伤, 进而影响后续实验^[30]。

2.2.4 尺寸排阻色谱法 (size exclusion chromatography, SEC) SEC 是一种根据 EVs 的分子大小来分离 EVs 的方法。该法主要是将粗处理后的药液通过由多孔凝胶过滤聚合物组成的固定相, 较大的颗粒优先洗脱出来, 紧随其后的是较小的囊泡, 然后是非膜结合蛋白 (较大的颗粒可以通过较少的孔, 因此它们所经过的路径更短, 洗脱速度更快), 从而达到分离的作用。SEC 主要依靠重力而非离心力, 因此不会破坏 EVs 的结构。SEC 在提取 MEVs 方面已有了较好的发展, Guan 等^[31]在实验中分别通过 SEC 和 UC 从尿液中分离出外泌体, 并通过不同的实验对外泌体进行表征。结果显示, SEC 分离的外泌体数量多于 UC 分离的外泌体数量, 且外泌体的结构完整性和生物活性都优于 UC。SEC 存在几个缺点: 第一, 与 EVs 相似大小的杂质

会随着洗脱液一同洗脱；第二，分离得到的 EVs 处于稀释状态，这需要耗费大量时间以及运用成熟的浓缩技术^[26]。

2.2.5 其他方法 除了上述的提取分离方法以外，一些研究团队还尝试对提取 EVs 的方法进行创新。例如，聚合物沉淀法、免疫亲和捕获法、水性两相系统分离、聚乙二醇沉淀、电泳技术和基于膜的亲

和方法。其中，Yang 等^[32]的研究团队采取了一种将电泳技术和 300 000 截留透析袋相结合的方法来分离柠檬汁中的 EVs。该方法不仅节省时间且不需要特殊设备。此外通过纳米颗粒跟踪分析和透射电子显微镜证实，该方法分离出的 EVs 与标准超速离心法分离的 EVs 大小、数量和完整性均相似。优缺点如表 1 所示。

表 1 MPEVs 常用分离方法及其优缺点

Table 1 Common separation methods of MPEVs and their advantages and disadvantages

方法	优点	缺点
差速离心法	简单易行；成本效益高；适合规模化生产	离心力可能会破坏MPEVs的结构；不同的 MPEVs 所需的离心力不同，标准化难度大
密度梯度超速离心法	简单易行；产量高	耗时较长；均匀性差；容易结团
UF	简单易行；提取纯度较高；省时，提高效率；不需要特殊设备	膜堵塞；纯度难控制；膜污染；过度加压会破坏MPEVs
SEC	操作简单；获取的MPEVs结果较好	耗时较长；纯度较差；需要相对成熟的浓缩技术
创新方法（电泳技术和300 000 截留透析袋相结合）	节约时间；不需要特殊设备	

3 MPEVs 的储存方法

MPEVs 作为一种微小的纳米颗粒，其稳定性和生理功能会受到储存条件的影响。目前，EVs 的储存方法主要有冻存、冷冻干燥和喷雾干燥^[33]。

3.1 冻存

冻存即低温保存，是一种将温度降低到生化反应所需温度以下（通常为 4、-80、-196 °C）以保持生物颗粒功能稳定性的储存方法^[33]。冻存是目前 MPEVs 的主流储存方法，Park 等^[34]的研究团队通过将 EVs 在不同温度下储存 25 d，然后分析它们在此期间的大小、颗粒数量、蛋白质表达和补体系统的功能活性。结果显示，温度在 EVs 的储存过程中十分重要。通过研究表明，新鲜分离的 MPEVs 建议在-20 °C 储存 3 个月以下或在-80 °C 储存 1 年以下^[35]。Leng 等^[36]通过将蓝莓 EVs 在 4 种不同温度（-80、-20、4、25 °C）下分别储存 7 d 和 30 d，最终也得出 4 °C 适用于短期储存，-80 °C 适用于长期储存。此外，还发现 4 °C 储存可以防止冰晶破坏 PDEVs 的磷脂双层膜，而-80 °C 可以减缓降解速度。然而，这种方法存在“冻伤”的风险。在研究 MEVs 的过程中，科学家们发现可以通过选择性地添加一种或多种适当浓度的防冻剂来克服这一缺陷，进而有效延长其储存时间^[37-38]。同理，在 MPEVs 的冻存过程中，亦可采用这种方法。

3.2 冷冻干燥

冷冻干燥简称冻干，是一项先将含有水分的材料进行预先冷却并使其冻结成固体，接着在真空环境下将冰直接升华成水蒸气，以此来满足储存要求的技术^[33]。目前，冷冻干燥技术在储存纳米颗粒、微生物、基因及疫苗方面展现出优异的应用效果，能够提高纳米级药物递送载体的长期稳定性^[39-40]。因此，冷冻干燥可用于 MPEVs 的长期稳定储存。此外，在冻干过程中可加入合适的添加剂用于保护 EVs，Charoenviriyakul 等^[41]通过将小鼠黑色素瘤的外泌体分为 3 部分储存，一部分储存在-80 °C，一部分加入海藻糖冷冻干燥，另一部分直接冷冻干燥，比较外泌体的形态、蛋白质含量和对药代动力学的影响。结果表明，室温下储存的冻干外泌体，其蛋白质含量与在-80 °C 下储存的相似，且对药理学的影响极小^[41]。此外，还表明添加海藻糖能够有效防止冷冻干燥过程中外泌体的聚集，提升其稳定性，且不会改变外泌体的形态。

3.3 喷雾干燥

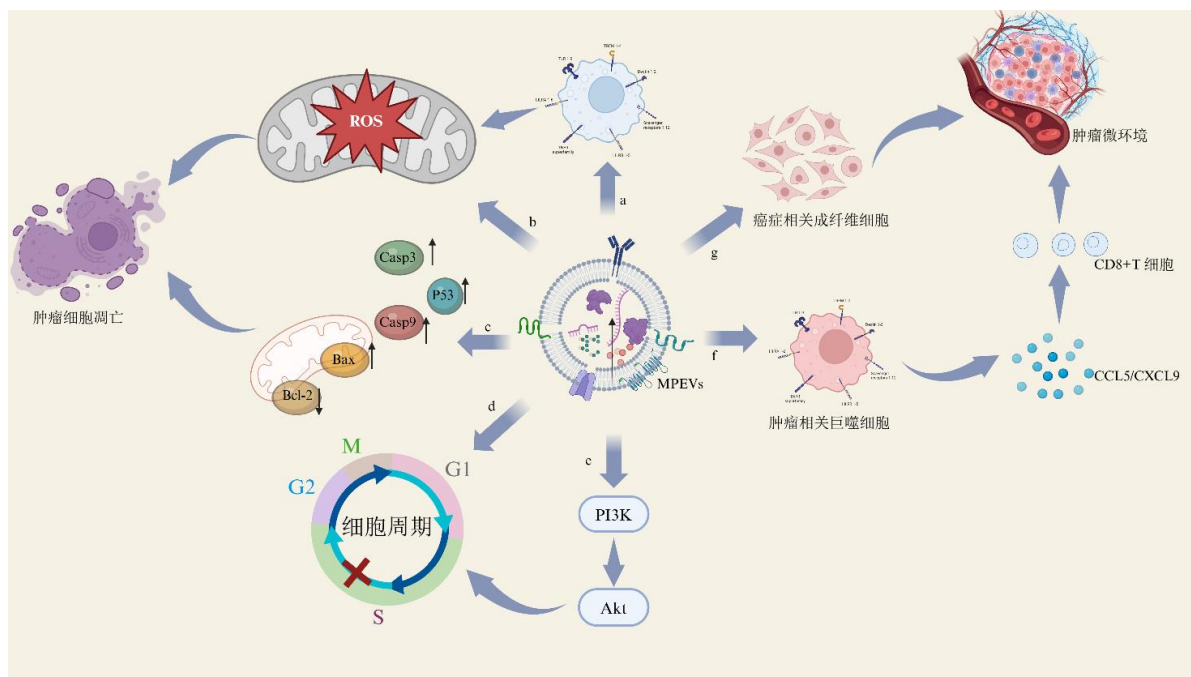
喷雾干燥是一种系统应用于材料干燥的技术^[33]。此技术在 EVs 中的应用过程是将 EVs 悬液于干燥空间中进行雾化处理，随后水分在与热空气接触后迅速蒸发，最终得到干粉形态的 EVs。与冷冻干燥相比，喷雾干燥是一个连续过程，可以实现一步粉碎，不仅

更为经济高效, 而且还能对粒度进行灵活调整^[38]。

4 MPEVs 在癌症治疗中的作用

鉴于药用植物在癌症治疗方面的显著作用, 诸多研究发现 MPEVs 在癌症治疗方面也显现出不可

估量的价值。经过查阅相关文献, 对人参、生姜等 EVs 在癌症治疗中的应用进行总结与分析, 为新型药效物质的深入研究提供借鉴和启示。MPEVs 癌症治疗的部分机制图见图 2。



a-促进 M2 巨噬细胞极化, 并促进 ROS 生成, 从而诱导癌细胞凋亡; b-促进 ROS 生成, 诱导癌细胞凋亡; c-促进细胞凋亡因子的表达, 减少细胞凋亡抑制因子的表达, 从而促进癌细胞凋亡; d-阻断细胞周期, 从而抑制癌细胞增殖; e-激活 PI3K/Akt 信号通路, 从而抑制癌细胞增殖、侵袭和迁移; f-促进肿瘤相关巨噬细胞释放 CCL5/CXCL, 使 CD8⁺ T 细胞进入肿瘤微环境; g-抑制肿瘤相关成纤维细胞的生长, 从而改变肿瘤微环境。

a-promote polarization of M2 macrophages and generation of reactive oxygen species (ROS), thereby inducing apoptosis of cancer cells; b-promote generation of ROS and induce apoptosis of cancer cells; c-promote expression of cell apoptosis factors and reduce expression of cell apoptosis inhibitory factors, thus promoting apoptosis of cancer cells; d-block the cell cycle, thereby inhibiting proliferation of cancer cells; e-activate PI3K/Akt signaling pathway, thereby inhibiting proliferation, invasion and migration of cancer cells; f-promote tumor-associated macrophages to release CCL5/CXCL, enabling CD8⁺ T cells to enter tumor microenvironment; g-inhibit growth of tumor-associated fibroblasts, thus altering tumor microenvironment.

图 2 MPEVs 癌症治疗的部分机制

Fig. 2 Partial mechanism of MPEVs in cancer treatment

4.1 人参

人参素有“百草之王”的美誉, 在中国传统医学领域的使用中已有数千年的历史。其药用部位主要是根部, 药理作用包括抗癌、抗炎、抗氧化和抗衰老作用^[42-43]。在疾病治疗方面, 人参对心血管疾病、神经元疾病和癌症都表现出不同的药理特性^[44-45]。

人参作为传统中草药, 在 MPEVs 的研究中也备受瞩目。Cao 等^[20]将人参汁液采用差速离心法去除杂质, 结合蔗糖梯度超速离心得到人参 EVs, 并通过电子显微镜和 Zeta 电位分析表明, 这些 EVs 的结构与 MEVs 相似, 而且含有蛋白质、脂质和核酸等细胞溶质成分。而后通过实验表明, 巨噬细胞在人参 EVs 处理下会改变 M2 样极化, 增加促炎细胞

因子和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 从而诱导黑色素瘤细胞凋亡 (图 2-a), 并证明其在体内外均起作用。此外, 同一研究团队通过后续实验表明, 人参 EVs 和程序性细胞死亡蛋白-1 单克隆抗体的结合能够使肿瘤微环境从冷到热转化, 从而起到改变冷肿瘤微环境的作用^[46]。近年来, 人参来源的 EVs 在脑肿瘤方面也有很好的发展。Kim 等^[16]通过差速离心结合密度梯度离心从鲜人参中获取了人参 EVs, 通过高效液相色谱进行分析, 在 EVs 中检测到不同浓度的人参皂苷的主要活性成分, 包括人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₃ 和人参皂苷 Rb₁, 这可能有助于其治疗作用。在体外实验中, 通过流式细胞术测定分析 EVs 诱导的细胞凋亡, 与阴性对照组相比, 随着 EVs 浓度的增加,

C6 神经胶质瘤细胞表现出更高的早期细胞凋亡率和晚期细胞坏死率。

4.2 生姜

生姜是一种拥有悠久历史的中药材，对于生姜的研究最早起源于《黄帝内经》^[47]，在《神农本草经》中被记载为中药材^[48]。姜辣素是新鲜生姜的重要成分，其中最丰富的是 6-姜辣素、8-姜辣素和 10-姜辣素^[49]。鲜姜还具有抗肿瘤活性，其主要活性成分包括姜酚和姜辣素，潜在机制包括调节与癌症相关的信号通路、诱导癌细胞凋亡以及抑制癌细胞的生长和繁殖^[50]。

最近的研究表明，从生姜中提取的 EVs 也表现出较好的抗癌活性^[51]。Zhang 等^[52]的研究表明，生姜 EVs 对炎症性肠病和结肠炎相关癌症有一定的治疗作用。他们采用差速离心结合蔗糖密度梯度超速离心的方法提取生姜中的 EVs，并通过多种试验来测量 EVs 的粒径和 Zeta 电位来评估其稳定性。后续实验表明，口服生姜 EVs 增加了小鼠结肠炎模型中肠上皮细胞的存活率并产生增殖作用，同时减少促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的表达，增加抗炎因子如 IL-10 和 IL-22 的表达，从而表现出减弱损伤和促进愈合的作用。此外，生姜 EVs 还可以作为治疗癌症的递送系统。Li 等^[19]研究展示了一种治疗癌症的策略，即通过静脉给药，将生姜 EVs 作为 siRNA 的递送载体。研究人员成功静脉注射了 RNA/PDEVs 复合物，且该复合物在癌细胞衍生的异种移植模型中展现出肿瘤抑制作用，这揭示了 PDEVs 作为 siRNA 递送系统的潜力。

4.3 茶叶和茶花

茶叶在中国、日本、印度等众多亚洲国家有着悠久的药用历史。茶叶的化学成分主要包括多酚、蛋白质、多糖、叶绿素和生物碱等^[53]。茶叶的药理作用包括抗肿瘤、抗突变^[54]、抗血小板聚集^[55]、抗衰老^[56]、抗炎^[57]等。

Zu 等^[58]通过差速离心和超速离心粗提取茶叶中的 EVs，然后用蔗糖密度超速离心法对提取的 EVs 进行纯化。通过后续实验，将 RAW264.7 巨噬细胞用茶叶 EVs 处理，促炎因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 呈现下调趋势，而抗炎因子 IL-10 上调，表明茶叶 EVs 对炎症及相关疾病有预防作用。体内实验结果显示，口服茶叶 EVs 展现出卓越的生物相容

性，并且能够有效减轻炎症反应，同时抑制结肠肿瘤生长。此外，Chen 等^[22]发现茶叶 EVs 可以通过促细胞凋亡和调节微生物群来延缓乳腺肿瘤的生长。通过体外细胞实验表明，有超过 80% 的乳腺肿瘤细胞能够吸收茶叶 EVs，内化的囊泡可诱导 ROS 增加，进而导致线粒体损伤、细胞周期停滞以及肿瘤细胞凋亡 (图 2-b)。随后的体内研究显示，口服的茶叶 EVs 主要经由小肠吸收，并通过调节肠道菌群，进而调节肿瘤中的基因表达谱，从而实现对乳腺癌的治疗效果。

茶花发挥功效的成分与茶叶相似，功效能与茶叶相媲美^[59]。研究发现茶花的提取物在卵巢癌^[60]、乳腺癌^[61]和非小细胞肺癌^[62]上表现出独特的治疗效果。

近年来，随着 PDEVs 的发展，茶花 EVs 也迎来新的发展。Chen 等^[63]通过差速离心和蔗糖密度梯度超速离心的方法获取茶花 EVs。在体外实验中，茶花 EVs 在人乳腺癌 MCF-7 细胞、小鼠乳腺癌 4T1 细胞、A549 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞中表现出明显的抗增殖活性。在后续的体内实验中，作者用 MCF-7 细胞异种移植瘤模型来评价茶花 EVs 的体内抗乳腺癌能力，通过建立乳腺癌小鼠肺转移模型，来评价茶花 EVs 对乳腺癌的肺转移体内抑制效果。结果表明，茶花 EVs 可以有效延缓乳腺肿瘤的生长和转移，并证明口服与静脉注射的治疗效果相当。

4.4 大蒜

大蒜原产于中亚地区，如今在世界各地均有广泛种植。早在 5 000 多年前，大蒜的药用价值便已广为人知，在许多文化的民间传说中，大蒜作为预防和治疗药而备受赞誉^[64]。1958 年，Weisberger 和 Pensky 在研究成果中指出，大蒜中的硫代亚磺酸二乙酯能抑制携带 S180 小鼠体内的肉瘤生长^[65]，表现出抗癌活性。目前研究发现，大蒜的摄入量与降低患癌症的风险密切相关，尤其在胃癌和肠癌方面表现更为突出^[66]。

Özkan 等^[9]使用水性两相系统分离得到大蒜中的 EVs，并使用多种方法对所得的囊泡进行检测，结果表明可用于后续实验。他们通过体外实验确定大蒜 EVs 具有抗癌效果，实验选择了 2 种癌细胞 A498 细胞和 A549 细胞及一种正常人皮肤成纤维 HDF 细胞，用于评估其对细胞增殖、细胞周期和细胞存活的影响。结果显示，经大蒜 EVs 处理后的 2

类癌细胞出现细胞 S 期停滞现象, 而 G₂/M 期无显著变化, 从而表现出抗增殖作用 (图 2-d)。此外, 经过大蒜 EVs 处理后的 A498 细胞和 A549 细胞, 其促凋亡基因如肿瘤蛋白 53 (tumor protein, p53)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、CRISPR 相关蛋白 3 (CRISPR-associated protein 3, Casp3) 和 Casp9 的基因表达水平显著增加, 而抗凋亡基因 Bcl-2 的基因表达水平降低, 进而促进癌细胞凋亡 (图 2-c)。结果还显示, 大蒜 EVs 对正常 HDF 细胞毒性作用极小甚至可以忽略不计, 这或许有助于开发副作用较小的新型抗癌疗法。

4.5 芦荟

芦荟拥有数千年的悠久历史, 在多个国家都有药用记载^[67]。传统上, 芦荟常被用于治疗皮肤相关问题, 如烧伤、伤口发炎等。此外, 芦荟还展现出其他治疗特性, 包括抗癌、抗氧化、抗糖尿病以及抗高血脂等^[68]。

Zeng 等^[69]通过滤过和差速离心法得到芦荟中的 EVs, 通过后续实验表明芦荟 EVs 可以被黑色素瘤细胞摄取, 并且在体外和体内都是安全的。研究还表明, 芦荟 EVs 可以用作吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG) 的载体从而来对黑色素瘤进行治疗。它通过简化药物载体的制备工艺、降低生产成本、改善药物储存时间, 显示出优于脂质体的优势, 为开发经济安全的 ICG 递送系统提供更好的选择。此外, 芦荟 EVs 在小鼠皮肤有着显著透皮性能, 这表现出无创透皮给药和皮肤癌治疗的潜力。

4.6 柠檬

柠檬是芸香科柑橘属植物的果实, 作为柑橘类水果之一, 柠檬富含大量的生物活性化合物, 如叶酸、维生素 C、膳食纤维和类黄酮等, 具有极高的药用价值^[70]。

为进一步优化 MPEVs 的提取分离方法, Yang 等^[32]运用一种基于电泳和透析的高效 EVs 分离方式, 从柠檬汁中成功分离出具有生物活性的 EVs。该方法不仅节省时间, 而且无需特殊设备。后续实验表明, 柠檬 EVs 能够被三维培养的胃癌细胞有效摄取。此外, 柠檬 EVs 可使 3 种胃癌细胞系中的 GADD45A 基因和蛋白表达上调, 并诱导 ROS 生成 (图 2-b), 致使 3 种胃癌细胞系的 S 期停滞并出现细胞凋亡。同时也证明其在体外和体内均发挥抗增

殖作用。

4.7 苦瓜

苦瓜是葫芦科植物的果实, 带有特殊的苦味, 它不但具有优良的食用价值, 还具备显著的药用价值^[71]。现有研究表明, 苦瓜具有抗肿瘤、降血糖、抗菌、抗病毒、免疫调节、抗氧化、驱虫、抗诱变、抗脂肪分解、保肝、抗炎和抗溃疡等活性^[72-74]。Yang 等^[8]通过差速离心法从新鲜苦瓜中分离得到苦瓜 EVs, 研究表明, 苦瓜 EVs 与苦瓜汁展现出相似的抗肿瘤作用, 这充分说明其在苦瓜的抗肿瘤活性中发挥着至关重要的作用。后续实验显示, 苦瓜 EVs 能够与 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 联合, 增加 ROS 的生成, 进而增强口腔鳞状细胞癌细胞凋亡 (图 2-b); 此外, 它还可以通过下调炎症小体 NLRP3 的表达, 来增强口腔鳞状细胞癌治疗过程中 5-FU 的细胞毒作用, 并降低其耐药性。

表 2 为几种 MPEVs 的提取分离方法、物理表征以及在癌症治疗方面的汇总。

5 结语与展望

目前, 关于 MPEVs 的研究仍然处于起步阶段, 但由于其高安全性、低成本和高生物活性等诸多优势, 并在癌症治疗方面有着独特的治疗效果, 作为新一代治疗剂中有着巨大的价值。同时, 正是由于处于起步阶段, 其存在的问题和研究空间也是相对较多的。当前存在的问题及针对性对策: (1) 命名问题。由于缺乏明确的生物遗传途径和严格的物理化学表征, 研究者们未能对其统一命名。例如, 桑树衍生的外泌体样纳米颗粒^[17]、人参衍生的纳米颗粒^[20]、大蒜小细胞外囊泡^[9]、苦瓜衍生的细胞外囊泡样纳米囊泡^[75]、蒲公英衍生的细胞外囊泡样纳米颗粒^[21]。随着相关研究的发展, 定义不明确、命名不一致的现象可能会进一步加剧, 中药 EVs 标准化和国际化的第一步需要建立标准化命名。对此, 在共识意见中拟议的名称为中药衍生的 EV 样颗粒, 俗称中草药囊泡, 对于特定的中草药, 采用了最新版中国药典的英文名称, 如黄芪衍生的 EV 样颗粒, 表示为 AR-EVL^[23], 本综述使用的是 MPEVs。(2) MPEVs 的提取分离与纯化。目前主流的方法主要是通过组织破壁结合差速离心的方法来实现 EVs 的提取分离与纯化, 然而组织破壁会导致细胞膜破裂, 细胞内容物释放, 膜结构重新排列, 并且在高离心力下反复离心来沉 EVs, 这样很可能会破坏膜的完整性并促进聚集。此外, 还会导致非囊

表 2 MPEVs 的提取分离方法、物理表征及抗癌机制研究

Table 2 Extraction and separation methods, physical characterization and anti-cancer mechanism research of MPEVs

来源	提取分离方法	粒径/nm	Zeta/mV	形状	癌症治疗机制	文献
人参	差速离心/超速离心	344.8	-25.4	球形	改变M2 样极化, 增加促炎细胞因子和 ROS 的产生; 与程序性细胞死亡蛋白-1 单克隆抗体结合使肿瘤微环境从冷到热转化, 改变冷肿瘤微环境; 穿透 C6 神经胶质瘤细胞中的血脑屏障并在小鼠脑肿瘤中积累, 颅内和静脉内注射有效抑制小鼠的肿瘤生长	16,20,46
	差速离心/滤过/超速离心	92.04±4.8	/	球形		
生姜	差速离心/滤过/超速离心	124.5	/	球形	增加小鼠结肠炎模型中肠上皮细胞的存活并产生增殖; 减少促炎因子, 增加抗炎因子作为siRNA 递送来治疗癌症	13,51-52
	差速离心	230.0	阴性	球形		
	密度梯度离心	292.0	-12.6~-2.1	球、杯形		
茶叶	差速离心/蔗糖梯度离心	140.0	-14.6	/	作用于RAW264.7巨噬细胞, 使促炎细胞因子下调, 及抗炎细胞因子的分泌上调; 促细胞凋亡和调节微生物群来延缓乳腺肿瘤的生长	22,58
	差速离心/蔗糖梯度离心	70.0	-28.8	球形		
	差速离心/蔗糖梯度离心	20.0	/	球形		
茶花	差速离心/蔗糖梯度离心	20.0	/	球形	在MCF-7 细胞、4T1 细胞、A549 细胞和 HeLa 细胞中表现出明显的抗增殖活性; 可以延缓肿瘤的生长和转移	63
大蒜	差速离心	<150	-31	球形	使A498 和 A549 2 类癌细胞的细胞 S 期细胞周期停滞, G2/M 期无显著变化, 而抑制癌细胞的增殖; 使肾癌和肺癌细胞的促凋亡基因的基因表达水平显著增加, 而抗凋亡基因的基因表达水平降低, 从而来促进癌细胞凋亡	9,15
	水性两相分离	<150	/	/		
芦荟皮	差速离心/滤过	220	-8.9	球形	能被黑色素瘤细胞摄取; 能用作ICG的载体从而来对黑色素瘤进行治疗	69
芦荟凝胶	差速离心/滤过	138.7	-7.4	球形	能被三维培养的胃癌细胞有效摄取; 使 3 种胃癌细胞系中 GADD45A 基因和蛋白表达上调; 诱导 ROS 生成与5-FU 联合来增加 ROS 的生成从而增强口腔鳞状细胞癌细胞凋亡; 下调炎症小体 NLRP3 的表达来增强口腔鳞状细胞癌治疗过程中 5-FU 的细胞毒作用, 并降低其耐药性	32
柠檬	电泳技术与300 000 截止透析袋相结合	/	/	/		
苦瓜	差速离心/滤过	/	/	杯状		

泡污染物的形成, 例如蛋白质聚集体、脂蛋白和与核糖核蛋白复合物结合的 RNA^[76]。这些问题都可能会影响后续实验, 特别是功能性实验。近年来, 一些研究团队尝试采用新技术来提取 EVs 并有了优秀的成果, 但同样都有利有弊。MPEVs 的提取分离与纯化作为研究 MPEVs 的首要步骤, 其可发展空间巨大, 强烈呼吁各研究团队进一步探索如何优化 MPEVs 的制备工艺、提高其稳定性和生物利用度。

最后是 MPEVs 在癌症治疗方面的应用。MPEVs 作为天然来源的药物载体, 具有独特的生物活性和靶向能力, 可选择性地靶向癌细胞, 减少传统化疗药物的全身不良反应, 提高治疗效果。

MPEVs 作为抗癌剂的潜力还体现在它能够克服癌细胞对常规化疗药物的耐药性, 这是目前癌症治疗中的一大难题, 而 MPEVs 由于其独特的结构和生物膜功能, 为解决这一问题提供了新的思路和方法。然而, 还需要更深入地了解 MPEVs 的生物学特性、抗癌机制、在体内的代谢和分布, 以及如何将其与现有的癌症治疗方法相结合, 以实现更好的治疗效果。推动 MPEVs 在癌症治疗中的临床应用还需要跨学科的合作和努力, 这包括生物学、医学、药学、材料科学等多个领域的专家共同参与, 共同推动 MPEVs 的研究和应用。同时, 也需要加强与国际间的合作和交流, 借鉴和吸收国际上的先进经验和成果, 以加速 MPEVs 在癌症治疗中的临

床应用进程。总之, MPEVs 在癌症治疗方面展现出了巨大的潜力和前景。然而, 要实现其临床应用还需要进一步的研究和探索, 相信随着科学技术的不断进步和跨学科合作的加强, MPEVs 有望成为癌症治疗领域的新型药物载体和治疗手段, 为癌症患者带来更多的希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: Traditional to modern approaches to combat cancers [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11): 9663-9676.
- [3] 苏勇汇, 徐珊珊, 王欢, 等. 药用植物细胞外囊泡作为新型药效物质的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 4044-4052.
- [4] Liu Y, Wang Y Z, Lv Q Z, *et al.* Exosomes: From garbage bins to translational medicine [J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119333.
- [5] Chen Y F, Tang Y L, Fan G C, *et al.* Extracellular vesicles as novel biomarkers and pharmaceutic targets of diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(4): 499-500.
- [6] Halperin W, Jensen W A. Ultrastructural changes during growth and embryogenesis in carrot cell cultures [J]. *J Ultrastruct Res*, 1967, 18(3): 428-443.
- [7] Bokka R, Ramos A P, Fiume I, *et al.* Biomanufacturing of tomato-derived nanovesicles [J]. *Foods*, 2020, 9(12): 1852.
- [8] Yang M, Luo Q Q, Chen X, *et al.* Bitter melon derived extracellular vesicles enhance the therapeutic effects and reduce the drug resistance of 5-fluorouracil on oral squamous cell carcinoma [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 259.
- [9] Özkan İ, Koçak P, Yıldırım M, *et al.* Garlic (*Allium sativum*)-derived SEVs inhibit cancer cell proliferation and induce caspase mediated apoptosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14773.
- [10] Zhao Y Y, Tan H X, Zhang J P, *et al.* Plant-derived vesicles: A new era for anti-cancer drug delivery and cancer treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 6847-6868.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Sharma S, Mahanty M, Rahaman S G, *et al.* Avocado-derived extracellular vesicles loaded with ginkgetin and berberine prevent inflammation and macrophage foam cell formation [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18177.
- [15] 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.
- [16] 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 Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 253.
- [17] 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.
- [18] Wei C Z, Zhang M Y, Cheng J T, *et al.* Plant-derived exosome-like nanoparticles - from Laboratory to factory, a landscape of application, challenges and prospects [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024: 1-19.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Chen Q B, Zu M H, Gong H L, *et al.* Tea leaf-derived exosome-like nanotherapeutics retard breast tumor growth by pro-apoptosis and microbiota modulation [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 6.
- [23] 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*, 2023, 16(1): 3-12.
- [24] 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.
- [25] Ly N P, Han H S, Kim M, *et al.* Plant-derived nanovesicles: Current understanding and applications for cancer therapy [J]. *Bioact Mater*, 2022, 22: 365-383.
- [26] Liu W Z, Ma Z J, Kang X W. Current status and outlook of advances in exosome isolation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(24): 7123-7141.
- [27] 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.
- [28] Lim Y J, Lee S J. Are exosomes the vehicle for protein aggregate propagation in neurodegenerative diseases? [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1): 64.
- [29] Chen B Y, Sung C W, Chen C, *et al.* Advances in exosomes technology [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 493: 14-19.
- [30] Xu W M, Li A, Chen J J, *et al.* Research development on exosome separation technology [J]. *J Membr Biol*, 2023, 256(1): 25-34.
- [31] Guan S, Yu H L, Yan G Q, *et al.* Characterization of urinary exosomes purified with size exclusion chromatography and ultracentrifugation [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(6): 2217-2225.
- [32] Yang M, Liu X Y, Luo Q Q, *et al.* An efficient method to isolate lemon derived extracellular vesicles for gastric cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 100.
- [33] 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.
- [34] Park S J, Jeon H, Yoo S M, *et al.* The effect of storage temperature on the biological activity of extracellular vesicles for the complement system [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54(6): 423-429.
- [35] Kocholata M, Maly J, Martinec J, *et al.* Plant extracellular vesicles and their potential in human health research, the practical approach [J]. *Physiol Res*, 2022, 71(3): 327-339.
- [36] Leng Y F, Yang L B, Zhu H X, *et al.* Stability of blueberry extracellular vesicles and their gene regulation effects in intestinal caco-2 cells [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(9): 1412.
- [37] Bahr M M, Amer M S, Abo-El-Sooud K, *et al.* Preservation techniques of stem cells extracellular vesicles: A gate for manufacturing of clinical grade therapeutic extracellular vesicles and long-term clinical trials [J]. *Int J Vet Sci Med*, 2020, 8(1): 1-8.
- [38] Kusuma G D, Barabadi M, Tan J L, *et al.* To protect and to preserve: Novel preservation strategies for extracellular vesicles [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1199.
- [39] Abba K K, Mehanna M M. Freeze-drying: A flourishing strategy to fabricate stable pharmaceutical and biological products [J]. *Int J Pharm*, 2022, 628: 122233.
- [40] Stark B, Pabst G, Prassl R. Long-term stability of sterically stabilized liposomes by freezing and freeze-drying: Effects of cryoprotectants on structure [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(3/4): 546-555.
- [41] Charoenviriyakul C, Takahashi Y, Nishikawa M, *et al.* Preservation of exosomes at room temperature using lyophilization [J]. *Int J Pharm*, 2018, 553(1/2): 1-7.
- [42] Wong A S T, Che C M, Leung K W. Recent advances in ginseng as cancer therapeutics: A functional and mechanistic overview [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(2): 256-272.
- [43] Chang Y S, Seo E K, Gyllenhaal C, *et al.* *Panax ginseng*: A role in cancer therapy? [J]. *Integr Cancer Ther*, 2003, 2(1): 13-33.
- [44] Kang S, Min H. Ginseng, the 'immunity boost': The effects of *Panax ginseng* on immune system [J]. *J Ginseng Res*, 2012, 36(4): 354-368.
- [45] Hong H, Baatar D, Hwang S G. Anticancer activities of ginsenosides, the main active components of ginseng [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8858006.
- [46] 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.
- [47] The yellow emperor's classic of internal medicine [J]. *BMJ*, 2008, 336(7647): 777.
- [48] 吴普. 孙星衍, 孙冯驥, 辑. 神农本草经 [M] 北京: 人民卫生出版社, 1982: 21.
- [49] Tian L, Qian W B, Qian Q H, *et al.* Gingerol inhibits cisplatin-induced acute and delayed *Emesis* in rats and minks by regulating the central and peripheral 5-HT, SP, and DA systems [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(2): 353-370.
- [50] Zhang C, Rao A Y, Chen C, *et al.* Pharmacological activity and clinical application analysis of traditional Chinese medicine ginger from the perspective of one source and multiple substances [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 97.
- [51] Anusha R, Ashin M, Priya S. Ginger exosome-like nanoparticles (GELNs) induced apoptosis, cell cycle arrest, and anti-metastatic effects in triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 182: 114102.
- [52] 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.

- [53] Cao H. Polysaccharides from Chinese tea: Recent advance on bioactivity and function [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 62: 76-79.
- [54] 李瑞珍, 史永亮, 吴端宗. 紫阳茶的抗突变作用 [A] // 中国营养学会营养与肿瘤学术会议论文摘要汇编 [C] 杭州: 中国营养学会, 1990: 60-61.
- [55] 王振生, 李翠琴, 徐根波, 等. 茶黄烷醇类的抗凝促纤溶及抑制血小板聚集的体外实验研究 [J]. 浙江医科大学学报, 1988, 17(4): 149-152.
- [56] 窦肇华, 胡卫红, 张继伟, 等. 茶叶对果蝇寿命影响的实验研究 [J]. 老年学杂志, 1988, 8(6): 359-361.
- [57] Bai H, Zhang Z H, Li Y, *et al.* L-theanine reduced the development of knee osteoarthritis in rats via its anti-inflammation and anti-matrix degradation actions: *In vivo* and *in vitro* study [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1988.
- [58] 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.
- [59] Chen D, Chen G J, Sun Y, *et al.* Physiological genetics, chemical composition, health benefits and toxicology of tea (*Camellia sinensis* L.) flower: A review [J]. *Food Res Int*, 2020, 137: 109584.
- [60] Wang Y M, Ren N, Rankin G O, *et al.* Anti-proliferative effect and cell cycle arrest induced by saponins extracted from tea (*Camellia sinensis*) flower in human ovarian cancer cells [J]. *J Funct Foods*, 2017, 37: 310-321.
- [61] 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.
- [62] Wang Z L, Hou X Y, Li M, *et al.* Active fractions of golden-flowered tea (*Camellia nitidissima* Chi) inhibit epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer via multiple pathways and targets *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1014414.
- [63] Chen Q B, Li Q, Liang Y Q, *et al.* Natural exosome-like nanovesicles from edible tea flowers suppress metastatic breast cancer via ROS generation and microbiota modulation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 907-923.
- [64] Zhang Y, Liu X P, Ruan J, *et al.* Phytochemicals of garlic: Promising candidates for cancer therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109730.
- [65] Weisberger A S, Pensky J. Tumor-inhibiting effects derived from an active principle of garlic (*Allium sativum*) [J]. *Science*, 1957, 126(3283): 1112-1114.
- [66] Fleischauer A T, Arab L. Garlic and cancer: A critical review of the epidemiologic literature [J]. *J Nutr*, 2001, 131(3s): 1032S-1040S.
- [67] 芦荟的历史 [J]. 中国农村科技, 2012(1): 78-79.
- [68] Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, *et al.* Pharmacological update properties of *Aloe vera* and its major active constituents [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1324.
- [69] 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 Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 439.
- [70] Koolaji N, Shammugasamy B, Schindeler A, *et al.* *Citrus* peel flavonoids as potential cancer prevention agents [J]. *Curr Dev Nutr*, 2020, 4(5): nzaa025.
- [71] Jia S, Shen M Y, Zhang F, *et al.* Recent advances in *Momordica charantia*: Functional components and biological activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2555.
- [72] Ahmed I, Adeghate E, Sharma A K, *et al.* Effects of *Momordica charantia* fruit juice on islet morphology in the pancreas of the streptozotocin-diabetic rat [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, 40(3): 145-151.
- [73] Matsuda M, DeFronzo R A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(9): 1462-1470.
- [74] Raza H, Ahmed I, John A, *et al.* Modulation of xenobiotic metabolism and oxidative stress in chronic streptozotocin-induced diabetic rats fed with *Momordica charantia* fruit extract [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2000, 14(3): 131-139.
- [75] Cui W W, Ye C, Wang K X, *et al.* *Momordica charantia*-derived extracellular vesicles-like nanovesicles protect cardiomyocytes against radiation injury via attenuating DNA damage and mitochondria dysfunction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 864188.
- [76] Rutter B D, Innes R W. Growing pains: Addressing the pitfalls of plant extracellular vesicle research [J]. *New Phytol*, 2020, 228(5): 1505-1510.

[责任编辑 时圣明]