

• 中草药细胞外囊泡研究与应用 •

中草药细胞外囊泡调控肿瘤免疫抑制微环境在癌症治疗中的研究进展

郭佳鑫^{1,2}, 陈富财^{1,2}, 史亚博^{1,2}, 易志文^{1,2}, 包蓉蓉^{1,2}, 杨宛怡^{1,2}, 狄留庆^{1,2*}, 王若宁^{1,2*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210023

摘要: 肿瘤的发生、发展和侵袭伴随着肿瘤免疫抑制微环境的形成。肿瘤免疫微环境呈现低免疫细胞浸润、高免疫抑制细胞分布、低 pH 和高乳酸水平等特征, 这些特殊的理化属性既能维持肿瘤正常的发生、发展和侵袭, 又能导致肿瘤细胞对临床治疗的抵抗。中草药细胞外囊泡是近年新兴的一类天然活性物质, 源自中药鲜汁液或煎煮液。其组成包含脂质、蛋白质、核酸及小分子活性物等, 呈球状纳米形态。近年来研究表明, 中草药细胞外囊泡在肿瘤防治中的应用前景广阔, 其优势在于能多靶点调节肿瘤免疫抑制微环境, 激活免疫应答, 改善抗肿瘤免疫反应。探究不同的中草药细胞外囊泡调节肿瘤免疫微环境的机制可以为肿瘤的免疫疗法提供新的方向和思路。综述近 10 年来中草药细胞外囊泡通过调控肿瘤免疫抑制微环境来阻滞肿瘤生长的机制, 为中草药细胞外囊泡在肿瘤治疗中的应用提供新的方向。

关键词: 中草药细胞外囊泡; 免疫抑制微环境; 抗肿瘤机制; 免疫疗法; 抗肿瘤应用; 临床应用

中图分类号: R914; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)19-6875-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.19.001

Research progress on regulation of tumor immunosuppressive microenvironment by extracellular vesicles from Chinese herbal medicine in cancer treatment

GUO Jiaxin^{1,2}, CHEN Fucal^{1,2}, SHI Yabo^{1,2}, YI Zhiwen^{1,2}, BAO Rongrong^{1,2}, YANG Wanyi^{1,2}, DI Liuqing^{1,2}, WANG Ruoning^{1,2}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Provincial TCM Engineering Technology Research Center of High Efficient Drug Delivery System, Nanjing 210023, China

Abstract: The formation of the tumor immunosuppressive microenvironment accompanies the occurrence, development and invasion of tumors. The tumor immune microenvironment exhibits characteristics such as low immune cell infiltration, high distribution of immunosuppressive cells, a low pH, and high levels of lactic acid. These special physicochemical properties not only maintain the regular occurrence, development, and invasion of tumors but also lead to the resistance of tumor cells to clinical treatment. Extracellular vesicles of Chinese herbal medicine are a new type of natural active substance that has emerged in recent years, derived from the fresh juice or decoction of traditional Chinese medicine. Its composition includes lipids, proteins, nucleic acids, and small-molecule active substances, and it is in a spherical nanoscale morpholog. Studies from the past decade have demonstrated that extracellular vesicles derived from Chinese herbal medicine have broad application prospects in the prevention and treatment of tumors. Their advantages lie in their ability to regulate the tumor's immunosuppressive microenvironment at multiple targets, activate the immune response, and enhance the anti-tumor immune response. Exploring the mechanisms by which different extracellular vesicles from Chinese herbal

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 国家重大人才工程青年项目; 国家自然科学基金项目 (82274104, 82074024, 82374042); 中药制药过程控制与智能制造技术国家重点实验室创新项目 (NZYSKL240103); 江苏省优秀青年基金项目 (BK20240144); 南京中医药大学优青培育项目 (RC202407); 大学生创新创业项目 (202210315056Y, 202310315055Z)

作者简介: 郭佳鑫, 硕士研究生, 研究方向为中药制药新技术与新剂型。E-mail: 495076623@qq.com

***通信作者:** 王若宁, 教授, 研究方向为中药制剂新技术与新剂型。E-mail: ruoningw@njucm.edu.cn

狄留庆, 教授, 研究方向为中药高效给药系统设计与评价研究。E-mail: diliuqing@njucm.edu.cn

medicines regulate the tumor immune microenvironment can provide new directions and insights for tumor immunotherapy. This article reviews the mechanism by which extracellular vesicles from Chinese herbal medicines regulate the tumor immunosuppressive microenvironment and inhibit tumor growth over the past decade, providing a new direction for the application of extracellular vesicles from Chinese herbal medicines in tumor treatment.

Key words: extracellular vesicles of Chinese herbal medicine; immunosuppressive microenvironment; antitumor mechanism; immunotherapy; antitumor application; clinical application

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是所有活细胞分泌的纳米级颗粒。根据粒径不同, 主要分为 3 类: 直径 50~150 nm 的外泌体、50~1 000 nm 的微囊泡和 50~5 000 nm 的凋亡小体^[1-2]。EVs 存在于多种体液与细胞内, 其携带的信号分子在细胞通讯、迁移、血管生成及增殖等生命过程中发挥作用^[3]。相较于动物细胞来源的细胞外囊泡, 植物细胞来源的 EVs 研究仍然处于起步阶段, 其潜在医学价值值得更深入的研究和探索^[4-5]。

笔者参考《中草药囊泡研究与应用专家共识》(2023 年版)^[6], 将中草药来源的胞外囊泡命名为中草药来源 EV 样颗粒 (Chinese herbal medicine derived EV-like particles, CHM-EVLP)。随着国家对中医药发展的重视和出台的一系列中医药高质量发展的政策, 许多研究者通过研究 CHM-EVLP 在疾病治疗的机制和递送载体应用促进中医药的发展, 包括人参、生姜、大蒜、芦荟、桑葚、紫菀等中药来源的 EVLPs 在抗炎、伤口修复和抗肿瘤中的具体机制和作为绿色递送载体的应用^[7-20]。

CHM-EVLP 富含多种中药小分子化合物。最新研究表明, 这些分子可通过调节肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 极化、上调树突状细胞 (dendritic cell, DC) 活性、上调 T 淋巴细胞 (T-lymphocyte, T) 及自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 的活性等多重途径逆转肿瘤免疫抑制微环境^[18-24]。现有的研究表明 CHM-EVLP 既能重塑肿瘤免疫抑制微环境, 上调肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的抗肿瘤反应, 也可作为递送载体负载化疗药物、光敏剂、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、代谢调节剂等治疗剂, 通过协同免疫治疗与基因治疗、代谢调控、化疗及光疗法, 显著提升肿瘤综合疗效 (图 1)。本文主要从以下几方面综述中草药 EVs 调控肿瘤免疫抑制微环境在癌症治疗中的研究进展: ①CHM-EVLP 调控肿瘤免疫抑制微环境的具体机制; ②CHM-EVLP 作为递送载体实现免疫调控增强其他疗法的抗肿瘤效果, 改善肿瘤的免疫逃逸和放化疗抵抗; ③CHM-EVLP 临床应用现状和面临的挑战。

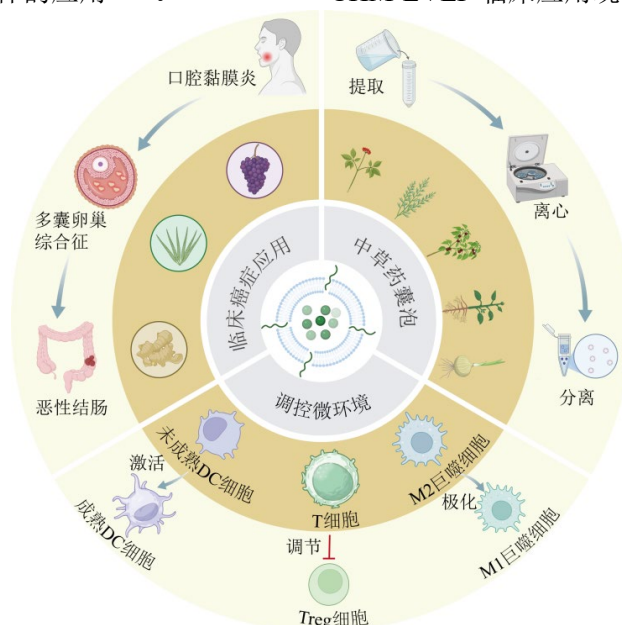


图 1 中草药细胞外囊泡的来源、调节肿瘤免疫抑制微环境及临床应用

Fig. 1 Sources, regulation of tumor immunosuppressive microenvironment and clinical applications of extracellular vesicles from Chinese herbal medicines

1 中草药 EVs 的基本性质

1.1 CHM-EVLP 形成方式

已有的研究表明 CHM-EVLP 的形成方式主要为以下 4 种^[25-30]：①多泡体 (multivesicular bodies, MVBs) 途径，是 CHM-EVLP 形成的主要途径，早在 1967 年，Halperin 团队通过显微镜发现了胡萝卜来源的 EVs，并在后续的研究中揭示了这些 EVs 来源于 MVBs，并在与细胞质膜融合后被释放到胞外环境^[31]。②外囊阳性细胞器 (exo-cyst positive organelle, EXPO) 途径，存在于植物细胞中，通过其特有的球形双层膜细胞器与质膜融合产生囊泡，并释放至胞外空间^[32]。例如，拟南芥来源的 EVLPs 主要是通过 EXPO 形成^[33]。③液泡途径，相较于 MVBs 途径，液泡途径可以看作是一种被动的生成方式，通常发生在药用植物生长过程中受到外界压力或者遭受病原体感染的时候，液泡和细胞质膜融合的过程中释放水解酶和病原防御蛋白以及 ELVPs^[34]。④细胞程序性死亡途径，类似于动物细胞，中草药细胞在正常的生理过程中会发生有序凋亡形成 EVs 状的凋亡小体。当前，CHM-EVLP 的来源途径主要包括 MVBs、EXPO、液泡和凋亡体 4 种类型。不同的方式来源的 CHM-EVLP 的成分差异受中草药的基原、生长环境、气候、代谢情况所影响，这些因素都会在一定程度上影响 CHM-EVLP 的生物活性。对于 CHM-EVLP 的形成机制的研究仍然需要更多的探究，主要体现在以下方面：①除了可以从新鲜的汁液中获取 CHM-EVLP，从中药汤剂中也发现一些纳米颗粒，并且可以发挥治疗作用，这些纳米颗粒的形成方式也需要深入的研究；②中药饮片含有多种成分，其囊泡的形成方式需要标准化的研究和阐明其药用价值；③中药炮制前后其囊泡的形成和囊泡的药效变化有待阐明。

1.2 CHM-EVLP 被受体细胞摄取的机制

受体细胞对 CHM-EVLP 摄取涉及多种机制，主要通过以下 5 种机制：①膜融合途径；②受体介导的内吞作用；③脂筏介导的内吞作用；④网格蛋白介导的内吞；⑤巨胞饮途径^[35-40]。例如，Song 等^[36]研究发现，肝细胞摄取大蒜 EVLPs 通过细胞膜表面膜蛋白 CD98 (cluster of differentiation 98) 介导内吞作用；Regente 等^[30]发现巨噬细胞通过网格蛋白和巨胞饮机制摄取葡萄柚 EVLPs。当前的摄取机制可以解释多数受体摄取 CHM-EVLP 的途径。但是，在不同的生理条件下，一些其他摄取的途径仍不清

楚，需要更多研究来阐明 CHM-EVLP 和受体细胞之间的相互作用及摄取机制，可以帮助研究者改善 CHM-EVLP 的临床利用度，通过选择合适的载体，在受体和蛋白的作用下改善 CHM-EVLP 的摄取，提高 CHM-EVLP 的体内生物利用度。

1.3 CHM-EVLP 分离和纯化方法

采用合适的技术高效分离和纯化 CHM-EVLP 是推动 CHM-EVLP 在疾病和递送载体应用的关键问题。为了获取高纯度的 CHM-EVLP，研究人员探索了多种分离纯化技术，包括超速离心法、差速离心法、超滤法、尺寸排阻色谱法、免疫亲和捕获法以及聚合物沉淀法等^[35,39-43]。目前应用最广的 CHM-EVLP 提取分离技术是蔗糖密度梯度离心法 (图 2)。该方法具有成本效益高、可去除大量植物组织和细胞碎片、分离产量高等优点^[44-48]。该分离方法通过控制颗粒大小和密度的变化来实现 CHM-EVLP 的纯化^[49]。采用榨汁机对新鲜中草药进行加工，离心步骤呈梯度递增速度，得到中草药液。不同的分离纯化方法获得 CHM-EVLP 具有不同的优势，目前的研究方向是探索和优化创新方法，以提高 CHM-EVLP 的分离效率。高效、规范的提取分离方法是开发应用 CHM-EVLP 的前提条件，因此要实现规模化生产必须开发标准化的提取分离技术。中草药是我国中医药文化的瑰宝，不仅来源广泛、开发操作简单、成本低、拥有可放大化生产的绿色提取和纯化工艺。研究合适的分离和纯化技术可以提高 CHM-EVLP 的得率，促进其临床应用和产品开发，推动我国中医药事业的发展。

1.4 CHM-EVLP 的主要成分

1.4.1 小分子活性化合物 其是中草药的主要药用成分，包括多糖类、皂苷类、黄酮类、生物碱类等。在 CHM-EVLP 发生的过程中它们保留在囊泡中，可以发挥抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用^[50-51]。例如，科研人员^[52-53]使用高效液相色谱法在生姜 EVLPs 和芦荟 EVLPs 中检测到姜黄素、二甲氧基姜黄素、芦荟大黄素、芦荟素和 β -谷甾醇，这些分子已经被报道具有抗炎、抗肿瘤的活性。

1.4.2 核酸类物质 CHM-EVLP 的核酸主要为 RNA，包括 siRNA、微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 等，这些核酸物质在植物生长、发育、免疫应答中发挥至关重要的调节作用^[54-55]。

1.4.3 脂质 脂质是 CHM-EVLP 的基本成分，对

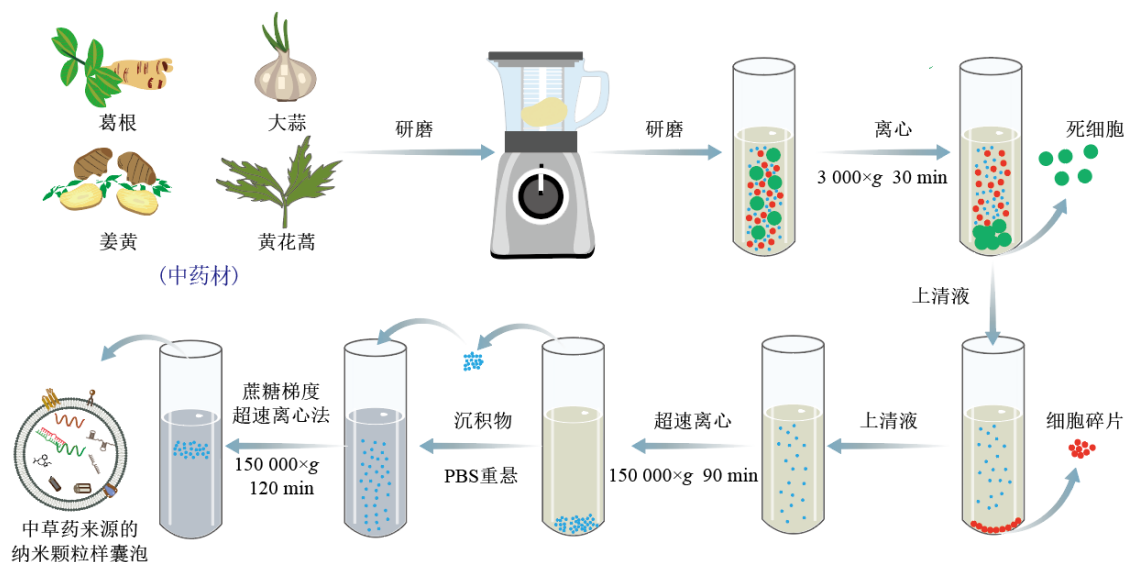


图 2 蔗糖密度梯度离心法提取 CHM-EVLP 的步骤

Fig. 2 Steps for extracting CHM-EVLP using sucrose density gradient centrifugation

于维持 CHM-EVLP 的结构稳定性和生物应用至关重要^[56]。近年来,研究人员主要使用 LC-MS 对 CHM-EVLP 进行脂质组学分析^[19,56]。现有研究证实,CHM-EVLP 的脂质组分以糖脂及磷脂为主,脂质组学已辨识出磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)和磷脂酸(phosphatidic acid, PA)等特征性脂类^[35,57]。尽管大量研究表明脂质成分在 CHM-EVLP 的形成和生物学功能中起着重要作用,但对 CHM-EVLP 的认识仍然不足。因此,有必要结合多种现代技术,准确表征 CHM-EVLP 的脂质成分和类型,并研究其潜在的生物医学价值。

1.4.4 蛋白质 不同的 CHM-EVLP 表现出不同的蛋白谱,这通常受 CHM-EVLP 的分泌途径和来源基质的影响^[58]。研究人员已利用蛋白质组学方法鉴定和表征了 CHM-EVLP 的蛋白质组成,并从中发现了几个值得注意的蛋白质家族,包括蛋白质水解、热休克、囊泡运输、叶绿体和细胞壁相关蛋白^[58]。目前鉴定和分析 CHM-EVLP 成分的研究主要集中在独特的代谢物、核酸、蛋白质和脂质上。与哺乳动物来源的 EVs 成分鉴定相比,CHM-EVLP 的活性成分鉴定处于早期阶段。建立标准化的方法对 CHM-EVLP 成分进行鉴定是迫切需要的,可以促进 CHM-EVLP 不同成分的应用。

2 中草药 EVs 调控免疫抑制微环境的机制

TME 由许多不同的细胞和非细胞成分组成,这

些细胞支持或抑制肿瘤的发生和发展^[59]。免疫疗法是目前癌症患者流行的治疗策略^[60],关键免疫抑制因子如 TAM、DC、T 细胞及肿瘤血管生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的重编程策略已成为当前研究热点^[61]。近年来,CHM-EVLP 在癌症领域的研究逐渐增加,多种 CHM-EVLPs 已显示出对癌症的良好治疗效果^[62],特别是在肿瘤免疫抑制微环境的调控作用中具有很好的应用前景^[63-64]。

2.1 调控巨噬细胞功能

巨噬细胞是免疫系统的重要组成部分,具有多种特征,其在健康和疾病中的作用至关重要^[65]。Cao 等^[66]发现人参 EVLPs 能够逆转肿瘤免疫抑制微环境。其机制主要通过 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号轴介导巨噬细胞极化,通过诱导 M2 型巨噬细胞向 M1 表型转化实现功能重编程,从而激活抗肿瘤效应,显著抑制荷瘤小鼠黑色素瘤进展^[67]。青蒿作为一种抗疟疾的中草药,具有广泛的药理活性,青蒿 EVLPs 具有免疫调节与抗肿瘤特性。Liu 等^[68]从青蒿中分离和纯化了 EVLPs,其 mRNA 被 TAMs 通过囊泡摄取并诱导环磷酸鸟苷-腺苷合酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路对巨噬细胞进行重编程,导致肿瘤消退的细胞毒性 T 反应增强。桔梗素 D 是桔梗的主要

活性成分,具有抗癌作用。Yang 等^[69]从桔梗中提取桔梗 EVLPs,研究发现其可以促进巨噬细胞向 M1 型极化,并增强细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTLs) 的浸润,从而实现对三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 的有效治疗。上述研究表明,中草药 EVLPs 可以通过不同分子通路并以重编程巨噬细胞表型为核心枢纽发挥抗肿瘤作用,实现对肿瘤免疫抑制微环境的靶向重塑。

2.2 调控 DC 的活性

在 TME 中,DC 负责摄取、处理加工并呈递抗原到效应 T 细胞中,进而成为 T 细胞免疫应答 (旨在清除肿瘤细胞) 的关键驱动因素^[70]。Wang 等^[71]开发了杂交膜纳米颗粒疫苗 (hybrid membrane nanoparticle vaccine, HM-NPs),这种个性化疫苗可以增强 DC 对自体肿瘤抗原的吞噬作用^[72],促进 DC 成熟。Xu 等^[73]发现口服大蒜 EVLPs 可以改善癌症免疫治疗,口服后激活肠道中的 $\gamma\delta$ -T 细胞,导致大量 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的产生,并于抗程序性细胞死亡配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 协同作用,激活 DC 细胞导致肿瘤细胞死亡。Yang 等^[74]发现源自鹿茸 EVLPs 可以促进 DC 细胞的增殖,上调肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的水平,增强细胞毒性 T 淋巴细胞在肿瘤部位的浸润,进而改善 TME。通过不同路径强化 DC 介导的“抗原提呈-T 细胞启动”轴心功能,植物 EVLPs 有效逆转免疫抑制性 TME,这印证了“DC 枢纽策略”在肿瘤免疫治疗中的普适性。

2.3 调控 T 细胞

TME 是 T 淋巴细胞浸润并抑制肿瘤功能的主要屏障^[75]。Kim 等^[76]发现人参 EVLPs 在大脑组织中能有效抑制成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs),同时增加 CD8⁺ T 细胞并减少调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs),有效穿过 BBB 并增强神经胶质瘤的靶向能力^[77-78]。Chen 等^[79]首次从茶叶中提取和纯化天然 EVLPs,在体内已被证实具有抗乳腺癌的作用。机制探究结果表明,茶叶 EVLPs 通过上调巨噬细胞炎症蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β) 和趋化因子配体 9 (chemokine ligand 9, CXCL9) 基因水平,进而主动募集 CD8⁺ T 细胞并相应地调节免疫细胞的迁移、分化和激活来抑制肿瘤生长。上述植

物 EVLPs 不仅可以直接调控 T 细胞亚群平衡,也能重塑免疫抑制性基质或激活趋化因子网络促进 T 细胞浸润。这表明植物 EVLPs 具备解除免疫抑制和主动招募 T 细胞的双重能力,为逆转实体瘤的“免疫抑制微环境”提供了新的解决方案。

2.4 调控血管内皮细胞功能

肿瘤血管生成是肿瘤细胞持续生存和发展的必要条件,在肿瘤细胞的生长、侵袭和转移中起着重要作用。靶向 TME 与肿瘤血管生成已成为肿瘤治疗的重要策略^[77]。鸦胆子是一种对抗多种类型癌细胞的重要药用植物,临床上鸦胆子植物油已用于治疗胃肠道癌、肺癌等多种癌症。Yan 等^[80]首次从鸦胆子中分离了 EVLPs。其可作为一种高效的活性 miRNA 递送纳米平台,通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路抑制乳腺癌生长、转移和血管生成。该研究不仅证实了 CHM-EVLPs 作为高效核酸递送平台的独特优势,更凸显了 CHM-EVLPs 靶向 TME 中的多维调控潜力。从传统提取物到智能载体,CHM-EVLPs 仍面临标准化缺失、靶向效率低、机制复杂三大核心挑战。未来需通过智能工程化改造、时序性联合治疗及中医药大数据驱动,推动 CHM-EVLPs 迈向临床研究,最终实现免疫微环境的重编程。

3 CHM-EVLP 调控免疫抑制微环境在肿瘤治疗中的应用

肿瘤免疫治疗作为现代医学的重要突破,旨在通过激活或增强机体的免疫系统来对抗肿瘤。然而,TME 的免疫抑制特性常常限制了治疗效果。近年来,CHM-EVLP 因其独特的生物活性成分和天然纳米载体特性,逐渐成为肿瘤免疫治疗研究的热点。这些 EVLPs 不仅携带多种生物活性分子,还能通过调控免疫细胞功能重塑 TME,展现出多靶点协同效应。目前,CHM-EVLPs 在肿瘤治疗中的应用主要聚焦于以下 2 种策略。

3.1 CHM-EVLP 单一疗法的肿瘤免疫激活作用

CHM-EVLP 作为天然纳米载体,在重塑 TME 中呈现多靶点协同优势。其通过双重免疫应答激活 (固有免疫与适应性免疫) 逆转 TME 免疫抑制态,为肿瘤免疫治疗开拓了新路径。

人参 EVLP 可通过双重机制调控 TAMs 表型,

既可以经 TLR4/MyD88 通路激活并重编程 TAMs 向 M1 型极化, 进而抑制黑色素瘤生长, 还可以通过 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号轴介导 M0 巨噬细胞定向分化为 M2 表型^[66]。除了作用于 TME, CHM-EVLP 可以直接作用于肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用。Zhang 等^[19]研究表明, 天门冬 EVLPs 可以通过上调凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF)、B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2-associated X protein, Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (cysteine aspartic acid protease-9, Caspase-9) 的表达促进肿瘤细胞的凋亡来抑制肝癌的进展。黑桑叶 EVLPs 通过诱导胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 升高, 引发线粒体膜电位崩溃, 最终触发肿瘤细胞 G₀/G₁ 期周期停滞。同时通过改善肠道屏障调节全身炎症, 最终协同抑制肝癌的进展^[81]。除上述的 CHM-EVLPs, 青蒿和鸦胆子 EVLPs 可以通过激活 cGAS-STING 先天免疫信号通路, 重编程 M2 巨噬细胞为 M1 巨噬细胞发挥抗肿瘤作用, 以及抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 抑制 VEGF 分泌, 阻断内皮细胞增殖、迁移及血管生成, 重塑缺氧和免疫抑制的 TME, 抑制肿瘤的生长^[68,80]。CHM-EVLP 自身独特的治疗属性可以直接调节肿瘤免疫抑制微环境中的免疫细胞、免疫因子来发挥抗肿瘤作用。

3.2 CHM-EVLP 协同药物发挥抗肿瘤作用

CHM-EVLP 作为优良的药物递送载体, 可以通过负载化疗药物、放疗增敏分子或免疫调节因子实现多种疗法协同抗肿瘤。

大蒜 EVLP 口服后协同抗 PD-L1 抗体, 在肠道内激活 $\gamma\delta$ -T 细胞并促进其增殖与 IFN- γ 分泌, 通过上调肿瘤 PD-L1 表达增强免疫检查点抑制剂的临床应答率^[73]。Yang 等^[82]研究表明, 苦瓜 EVLP 作为递送载体递送化疗药物 5-氟尿嘧啶可以协同调控肿瘤免疫抑制微环境抑制口腔鳞状细胞癌的进展。苦瓜 EVLP 通过下调炎症小体 NOD 样受体热蛋白 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP-3), 逆转肿瘤化疗耐药的协同降低微环境中的炎症因子 IL-1 β 的水平, 实现免疫调控协同化疗抑制口腔鳞状细胞癌的生长。CHM-EVLP 作为递送载体递送光敏剂可以实现免疫疗法联合光疗法抑制肿瘤生长, Zeng 等^[83]提取分

离芦荟 EVLP, 并作为递送载体递送光敏剂靛氰绿, 在光照条件下, 触发光热效应诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 同时释放组织相容复合物协同芦荟 EVLP 激活 DC 和 T 细胞的活性。中草药 EVs 通过与化疗药物、放疗增敏剂及免疫检查点抑制剂的协同作用, 不仅能够优化药物递送、降低毒性, 还能通过重塑免疫抑制性 TME、诱导免疫原性细胞死亡、调控信号通路等增强药物抗肿瘤疗效。

3.3 小结

CHM-EVLP 凭借其固有的生物活性成分和优异的纳米载体特性, 在调控 TME 方面展现出显著优势。无论是作为单一疗法直接激活免疫应答、重塑 TME, 还是作为递送载体协同化疗、放疗、光疗及免疫治疗药物, CHM-EVLP 都体现了多靶点、低毒性的治疗潜力。这些策略通过调节免疫细胞功能、影响关键信号通路、诱导肿瘤细胞死亡以及改善 TME 等多种机制协同发挥抗肿瘤作用。表 1 系统总结了不同中草药来源的 EVLPs 及其核心作用机制, 突显了 CHM-EVLP 作为新兴治疗策略的多样性和广阔前景。

4 CHM-EVLP 调控 TME 的临床研究

近年来, 研究人员围绕 EVs 的应用开展了许多临床试验。然而, 这些试验大多集中在哺乳动物来源的细胞外囊泡 (mammalian-derived extracellular vesicles, MDVs) 上, 而对 CHM-EVLP 的临床研究相对较少^[88-90]。在过去的 10 年中, 对 CHM-EVLP 的临床研究主要集中在疾病治疗和作为药物传递系统中的应用。本文总结了美国临床试验数据库 (<https://clinicaltrials.gov/>) 上的相关临床试验, 其中包括 4 项临床试验。在 1 项 I 期试验 (NCT01294072) 中, 葡萄 EVLP 被用于递送姜黄素, 并评估葡萄 EVLP 在正常和结肠癌患者中的递送效率。另一项初步临床试验 (NCT04879810) 利用姜 EVLP 递送姜黄素治疗炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)。该试验还评估了姜 EVLP 单独或与姜黄素联合使用对难治性 IBD 患者症状的影响, 以及 CHM-EVLP 在 IBD 患者中的安全性和耐受性。这 2 项临床试验证明了 CHM-EVLP 作为药物传递载体的潜在临床应用, 也证实了其作为载体的临床安全性。此外, 另外 2 项临床试验 (NCT03493984 和 NCT01668849) 分别评估了生姜和芦荟来源的 EVLPs 减轻多囊卵巢综合征患者慢性炎症的能力, 以及葡萄来源的 EVLPs 治疗头颈癌和口腔白内障

表1 CHM-EVLP在调控肿瘤微环境中的应用
Table 1 Application of CHM-EVLP in regulating tumor microenvironment

治疗方式	囊泡来源/药物	疾病	作用机制	文献
囊泡疗法	芦笋	肝细胞癌	上调促凋亡蛋白AIF、Bax等表达，激活Caspase-9	19
	人参	黑色素瘤	通过TLR4/MyD88信号通路激活巨噬细胞向M1极化、增加CD8 ⁺ T细胞浸润	66
	青蒿	肺癌	特异性激活cGAS-STING信号通路，驱动巨噬细胞M1极化	68
	鸦胆子	乳腺癌	抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路，上调凋亡蛋白cleavedCaspase-3/9，抑制内皮细胞增殖	80
	黑桑叶	肝癌	诱导ROS爆发，破坏线粒体膜电位，引发G ₀ /G ₁ 期细胞周期阻滞和凋亡	81
载药囊泡疗法	西洋参	肝癌	激活JAK2/STAT3信号通路诱导巨噬细胞M1型极化	84
	大蒜/PD-L1抗体	黑色素瘤	肠道内激活γδT细胞，上调肿瘤细胞PD-L1表达	73
	苦瓜/5-氟尿嘧啶	口腔鳞状细胞癌	下调NLRP3炎症小体表达，逆转了5-氟尿嘧啶化疗引发的耐药性，降低炎症因子IL-1β的水平	82
	芦荟/靛氰绿	黑色素瘤	激活DC细胞和T细胞，重塑免疫抑制微环境；抑制炎症因子，调节脂质代谢	83
	人参/mAb	黑色素瘤/结肠癌/乳腺癌	提升CD8 ⁺ T细胞比例及活性，降低T细胞表面抑制性分子的表达	85
	生姜/10-羟基喜树碱	乳腺癌	抗氧化，缓解氧化应激，抑制肿瘤生长	86
	葡萄柚/miR-18a	结肠癌	诱导肝脏M1型巨噬细胞极化抑制结肠癌肝转移	87

的能力。虽然CHM-EVLP的临床试验和应用仍处于早期阶段，但目前的试验表明其在疾病治疗和药物输送中发挥重要作用的潜力。

尽管在临床试验中引入了令人兴奋的CHM-EVLP，但也注意到其广泛应用所面临的挑战：①对CHM-EVLP的成分分析、提取、分离方法、关键标志物等有待进一步探索；②CHM-EVLP的体内安全性和药动学行为有待进一步研究；③当前研究尚未系统阐明CHM-EVLP发挥治疗效应的分子机制，包括其作用靶点的特异性、调控的关键信号通路以及其中携带的生物活性成分的药效物质基础；④当CHM-EVLP作为天然纳米载药平台使用时，其与化学合成药物之间可能存在的复杂药动学相互作用尚未明晰，这种不确定性同时存在于药物负载效率、体内递送精准性以及潜在协同/拮抗效应等多个层面；⑤需要结合其他宏观和微观技术的多学科方法来更好地了解CHM-EVLP的体内过程。

5 结语与展望

中草药是探索天然药物的宝贵资源。几千年来，传统医学对其进行了广泛的研究，并对人类健康做出了重大贡献。在过去的10年中，研究人员发现了中草药EVs的作用，使其成为生物医学中关键且快速发展的领域。CHM-EVLP富含脂质、蛋白、

核酸及小分子化合物，具备抗肿瘤、抗炎、损伤修复、抗衰老与抗氧化等多重生物活性。最新研究证实其可重塑肿瘤免疫微环境^[91]，通过直接靶向肿瘤细胞及免疫细胞逆转免疫抑制状态，增强机体免疫清除效能。此外，CHM-EVLP可以通过上调微环境中抗炎因子的水平，重新编程肿瘤细胞的代谢来发挥抗肿瘤作用^[92]。这凸显了CHM-EVLP在抗肿瘤研究领域的重要价值。重要的是，CHM-EVLP生物相容性和安全性高，不会激活正常宿主细胞的免疫反应。值得注意的是，CHM-EVLP可以不穿过胎盘的情况下实现靶向给药，这表明其在治疗孕妇疾病方面具有安全的潜力^[93]。本文系统阐述CHM-EVLP的基本性质、调控肿瘤免疫抑制微环境的分子机制，探讨其作为递送载体实现免疫疗法联合治疗的策略，并分析当前临床转化瓶颈，为推动中医药调控TME的临床应用提供理论支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cao M, Diao N N, Cai X L, et al. Plant exosome nanovesicles (PENs): Green delivery platforms [J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(10): 3879-3894.
[2] 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.
- [3] Marar C, Starich B, Wirtz D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5): 560-570.
 - [4] Regente M, Corti-Monzón G, Maldonado A M, *et al.* Vesicular fractions of sunflower apoplastic fluids are associated with potential exosome marker proteins [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(20): 3363-3366.
 - [5] Feng J J, Xiu Q, Huang Y Y, *et al.* Plant-derived vesicle-like nanoparticles as promising biotherapeutic tools: Present and future [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(24): e2207826.
 - [6] 中国研究型医院学会细胞外囊泡研究与应用专业委员会中草药囊泡研究与应用专家委员会, 中草药囊泡广东省工程研究中心, 广东省中医药学会中草药囊泡研究与应用专业委员会, 广州中医药大学第三附属医院. 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.
 - [7] Xiao Q, Zhao W, Wu C T, *et al.* Lemon-derived extracellular vesicles nanodrugs enable to efficiently overcome cancer multidrug resistance by endocytosis-triggered energy dissipation and energy production reduction [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(20): e2105274.
 - [8] Boccia E, Alfieri M, Belvedere R, *et al.* Plant hairy roots for the production of extracellular vesicles with antitumor bioactivity [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 848.
 - [9] Zhang Z Y, Yu Y, Zhu G X, *et al.* The emerging role of plant-derived exosomes-like nanoparticles in immune regulation and periodontitis treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 896745.
 - [10] 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.
 - [11] Oommen S, Anto R J, Srinivas G, *et al.* Allicin (from garlic) induces caspase-mediated apoptosis in cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 485(1/2/3): 97-103.
 - [12] 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.
 - [13] Sundaram K, Mu J Y, Kumar A, *et al.* Garlic exosome-like nanoparticles reverse high-fat diet induced obesity via the gut/brain axis [J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1220-1246.
 - [14] Sundaram K, Teng Y, Mu J Y, *et al.* Outer membrane vesicles released from garlic exosome-like nanoparticles (GaELNs) train gut bacteria that reverses type 2 diabetes via the gut-brain axis [J]. *Small*, 2024, 20(20): e2308680.
 - [15] Kim M, Park J H. Isolation of *Aloe saponaria*-derived extracellular vesicles and investigation of their potential for chronic wound healing [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1905.
 - [16] 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 Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 206.
 - [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] Kim W S, Ha J H, Jeong S H, *et al.* Immunological effects of *Aster yomena* callus-derived extracellular vesicles as potential therapeutic agents against allergic asthma [J]. *Cells*, 2022, 11(18): 2805.
 - [19] 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.
 - [20] 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.
 - [21] 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.
 - [22] Jin Z, Na J T, Lin X, *et al.* Plant-derived exosome-like nanovesicles: A novel nanotool for disease therapy [J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30630.
 - [23] An Q L, Ehlers K, Kogel K H, *et al.* Multivesicular compartments proliferate in susceptible and resistant MLA12-barley leaves in response to infection by the biotrophic powdery mildew fungus [J]. *New Phytol*, 2006, 172(3): 563-576.
 - [24] Li B, Jin Y X, Xu Y, *et al.* Safety evaluation of tea (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) flower extract: Assessment of mutagenicity, and acute and subchronic toxicity in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 583-590.
 - [25] Isaac R, Reis F, Ying W, *et al.* Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(9): 1744-1762.
 - [26] Wang J, Ding Y, Wang J Q, *et al.* EXPO, an exocyst-positive organelle distinct from multivesicular endosomes and autophagosomes, mediates cytosol to cell wall

- exocytosis in *Arabidopsis* and tobacco cells [J]. *Plant Cell*, 2010, 22(12): 4009-4030.
- [27] Hatsugai N, Iwasaki S, Tamura K, *et al.* A novel membrane fusion-mediated plant immunity against bacterial pathogens [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(21): 2496-2506.
- [28] Cui Y, Cao W H, He Y L, *et al.* A whole-cell electron tomography model of vacuole biogenesis in *Arabidopsis* root cells [J]. *Nat Plants*, 2019, 5(1): 95-105.
- [29] Izquierdo-Useros N, Naranjo-Gómez M, Erkizia I, *et al.* HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse? [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(3): e1000740.
- [30] Regente M, Pinedo M, San Clemente H, *et al.* Plant extracellular vesicles are incorporated by a fungal pathogen and inhibit its growth [J]. *J Exp Bot*, 2017, 68(20): 5485-5495.
- [31] Movahed N, Cabanillas D G, Wan J, *et al.* Turnip mosaic virus components are released into the extracellular space by vesicles in infected leaves [J]. *Plant Physiol*, 2019, 180(3): 1375-1388.
- [32] Jeppesen D K, Sanchez Z C, Kelley N M, *et al.* Blebbistatins are large, organelle-rich extracellular vesicles with cell-like properties [J]. *Nat Cell Biol*, 2025, 27(3): 438-448.
- [33] Dad H A, Gu T W, Zhu A Q, *et al.* Plant exosome-like nanovesicles: Emerging therapeutics and drug delivery nanoplateforms [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 13-31.
- [34] Li D F, Yang M F, Xu J, *et al.* Extracellular vesicles: The next generation theranostic nanomedicine for inflammatory bowel disease [J]. *Int J Nanomed*, 2022, 17: 3893-3911.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Qi X W, Chen S Z, He H S, *et al.* The role and potential application of extracellular vesicles in liver cancer [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(8): 1281-1294.
- [38] Tu H, Wang Z, Yuan Y, *et al.* The PripA-TbcrA complex-centered Rab GAP cascade facilitates macropinosome maturation in *Dictyostelium* [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1787.
- [39] 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.
- [40] Sasaki D, Kusamori K, Takayama Y, *et al.* Development of nanoparticles derived from corn as mass producible bionanoparticles with anticancer activity [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22818.
- [41] Kim K, Yoo H J, Jung J H, *et al.* Cytotoxic effects of plant sap-derived extracellular vesicles on various tumor cell types [J]. *J Funct Biomater*, 2020, 11(2): 22.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Yang M, Liu X, Luo Q, *et al.* An efficient method to isolate lemon derived extracellular vesicles for gastric cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1): 100.
- [45] Vaidya A, Parande D, Khadse N, *et al.* Analytical characterization of heterogeneities in mRNA-lipid nanoparticles using sucrose density gradient ultracentrifugation [J]. *Anal Chem*, 2024, 96(14): 5570-5579.
- [46] Konoshenko M Y, Lekchnov E A, Vlassov A V, *et al.* Isolation of extracellular vesicles: General methodologies and latest trends [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8545347.
- [47] Savcı Y, Kırbaş O K, Bozkurt B T, *et al.* Grapefruit-derived extracellular vesicles as a promising cell-free therapeutic tool for wound healing [J]. *Food Funct*, 2021, 12(11): 5144-5156.
- [48] Benedikter B J, Bouwman F G, Vajen T, *et al.* Ultrafiltration combined with size exclusion chromatography efficiently isolates extracellular vesicles from cell culture media for compositional and functional studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15297.
- [49] Pocsfalvi G, Turiák L, Ambrosone A, *et al.* Protein biocargo of *Citrus* fruit-derived vesicles reveals heterogeneous transport and extracellular vesicle populations [J]. *J Plant Physiol*, 2018, 229: 111-121.
- [50] Devi G, Harikrishnan R, Paray B A, *et al.* Effects of Aloe-emodin on innate immunity, antioxidant and immune cytokines mechanisms in the head kidney leucocytes of *Labeo rohita* against *Aphanomyces invadans* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 87: 669-678.
- [51] Yimam M, Brownell L, Jia Q. Aloesin as a medical food ingredient for systemic oxidative stress of diabetes [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(9): 1097-1107.
- [52] 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.
- [53] Zeng L P, Shi W H, Wang H Y, *et al.* Codelivery of π - π stacked dual anticancer drugs based on *Aloe*-derived nanovesicles for breast cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(24): 27686-27702.
- [54] 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 Nanomedicine*, 2023, 18: 5983-6000.
- [55] Witwer K W, Buzás E I, Bemis L T, *et al.* Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research [J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2: 2.
- [56] Fyfe J, Casari I, Manfredi M, *et al.* Role of lipid signalling in extracellular vesicles-mediated cell-to-cell communication [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 73: 20-26.
- [57] Liu B L, Li X Z, Yu H, *et al.* Therapeutic potential of garlic chive-derived vesicle-like nanoparticles in NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory diseases [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9311-9330.
- [58] Haq S U, Khan A, Ali M, *et al.* Heat shock proteins: Dynamic biomolecules to counter plant biotic and abiotic stresses [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5321.
- [59] Arner E N, Rathmell J C. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 421-433.
- [60] Yang L, Li A T, Lei Q Y, *et al.* Tumor-intrinsic signaling pathways: Key roles in the regulation of the immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 125.
- [61] Nakamura K, Smyth M J. Myeloid immunosuppression and immune checkpoints in the tumor microenvironment [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 1-12.
- [62] 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.
- [63] Hao S Y, Yang H Y, Hu J J, *et al.* Bioactive compounds and biological functions of medicinal plant-derived extracellular vesicles [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107062.
- [64] 赵淑举, 黄佳欣, 李师鹏, 等. 植物细胞外囊泡研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2024, 46(6): 1295-1302.
- [65] Toledo B, Chen L Z, Paniagua-Sancho M, *et al.* Deciphering the performance of macrophages in tumour microenvironment: A call for precision immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 44.
- [66] 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.
- [67] 肖莲莲, 余灵静, 刘艺芃, 等. 人参囊泡调控肿瘤免疫微环境的活性成分研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3006-3014.
- [68] Liu J F, Xiang J X, Jin C Y, *et al.* Medicinal plant-derived mtDNA via nanovesicles induces the cGAS-STING pathway to remold tumor-associated macrophages for tumor regression [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 78.
- [69] Yang M, Guo J, Li J X, *et al.* *Platycodon grandiflorum*-derived extracellular vesicles suppress triple-negative breast cancer growth by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment and modulating the gut microbiota [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 92.
- [70] 王建莉, 路小超, 封贺, 等. 树突状细胞与肿瘤免疫系统相互作用研究进展 [J]. *生命科学*, 2020, 32(2): 7.
- [71] Wang H R, Mu J K, Chen Y X, *et al.* Hybrid ginseng-derived extracellular vesicles-like particles with autologous tumor cell membrane for personalized vaccination to inhibit tumor recurrence and metastasis [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(17): e2308235.
- [72] Wang H R, Mu J K, Chen Y X, *et al.* Hybrid ginseng-derived extracellular vesicles-like particles with autologous tumor cell membrane for personalized vaccination to inhibit tumor recurrence and metastasis [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(17): e2308235.
- [73] Xu J L, Yu Y, Zhang Y, *et al.* Oral administration of garlic-derived nanoparticles improves cancer immunotherapy by inducing intestinal IFN γ -producing $\gamma\delta$ T cells [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(10): 1569-1578.
- [74] Yang M, Pu L, Yang S Y, *et al.* Engineered antler stem cells derived exosomes potentiate anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitor by reprogramming immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Chem Eng J*, 2024, 479: 147421.
- [75] Verma N K, Wong B H S, Poh Z S, *et al.* Obstacles for T-lymphocytes in the tumour microenvironment: Therapeutic challenges, advances and opportunities beyond immune checkpoint [J]. *EBioMedicine*, 2022, 83: 104216.
- [76] 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.
- [77] De Palma M, Biziato D, Petrova T V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457-474.
- [78] Chen Z, Wang H, Zhang Z, *et al*. Cell surface GRP78 regulates BACE2 via lysosome-dependent manner to maintain mesenchymal phenotype of glioma stem cells. [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 20.
- [79] 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 Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 6.
- [80] Yan G, Xiao Q Y, Zhao J Y, *et al*. Brucea javanica derived exosome-like nanovesicles deliver miRNAs for cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2024, 367: 425-440.
- [81] 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.
- [82] 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 Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 259.
- [83] 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.
- [84] 苏勇汇. 西洋参来源纳米囊泡的分离制备及其抗肝癌作用与机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2024.
- [85] 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.
- [86] Liu Z K, Huang J, Liu M Q, *et al*. Ginger vesicle as a nanocarrier to deliver 10-hydroxycamptothecin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 245: 114357.
- [87] Teng Y, Mu J Y, Hu X, *et al*. Grapefruit-derived nanovectors deliver miR-18a for treatment of liver metastasis of colon cancer by induction of M1 macrophages [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25683-25697.
- [88] Wang J, Wuethrich A, Sina A A, *et al*. Tracking extracellular vesicle phenotypic changes enables treatment monitoring in melanoma [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(9): eaax3223.
- [89] Li N C, Wang M J, Lyu Z X, *et al*. Medicinal plant-based drug delivery system for inflammatory bowel disease [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1158945.
- [90] Li A X, Li D, Gu Y W, *et al*. Plant-derived nanovesicles: Further exploration of biomedical function and application potential [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(8): 3300-3320.
- [91] Xie B X, Wang L G, Li H F, *et al*. An interface-reinforced rhombohedral Prussian blue analogue in semi-solid state electrolyte for sodium-ion battery [J]. *Energy Storage Mater*, 2021, 36: 99-107.
- [92] Tan M H, Liu Y D, Xu Y, *et al*. Plant-derived exosomes as novel nanotherapeutics contrive glycolysis reprogramming-mediated angiogenesis for diabetic ulcer healing [J]. *Biomater Res*, 2024, 28: 0035.
- [93] 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.

[责任编辑 潘明佳]