

中草药囊泡在肌肉骨骼疾病中的应用进展

王 毅^{1,2,3,4}, 吴铮婷⁴, 张培铭^{1,2}, 柯 威^{1,2}, 陈国材^{1,2}, 邹勇根^{1,2}, 赵 清³, 赵可伟^{3*}

1. 广州中医药大学第八临床医学院, 广东 佛山 528000

2. 佛山市中医院, 广东 佛山 528000

3. 广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510000

4. 广州中医药大学第三临床医学院, 广东 广州 511400

摘 要: 肌肉骨骼疾病 (musculoskeletal diseases, MSDs) 是源于运动系统损伤或慢性疼痛的炎性及退行性病变, 其机制尚未明晰, 现有疗法存在疗效有限、不良反应显著且成本高等缺陷, 亟待开发新型安全治疗策略。中草药囊泡 (Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles, CHM-EVLP) 在完整保留原生药材药理活性的同时, 可突破传统制剂稳定性差、生物利用度低等瓶颈, 兼具高效递送、组织靶向和良好生物相容性优势, 为 MSDs 治疗提供了新思路。通过系统解析 CHM-EVLP 的生物合成机制、组分特性及其分离纯化与保存工艺, 并多维度阐述其表征体系。重点评述其在 MSDs 治疗中的创新成果, 深入分析其作为新型递药系统的功能优势与开发潜力, 为 CHM-EVLP 的药理机制研究和临床转化提供科学依据。

关键词: 细胞外囊泡; 中草药囊泡; 肌肉骨骼疾病; 药物递送系统; 表征

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)19-6886-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.19.002

Application progress on Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles in musculoskeletal diseases

WANG Yi^{1,2,3,4}, WU Zhengting⁴, ZHANG Peiming^{1,2}, KE Wei^{1,2}, CHEN Guocai^{1,2}, ZOU Yonggen^{1,2}, ZHAO Qing³, ZHAO Kewei³

1. The Eighth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000, China

2. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China

3. The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

4. The Third Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511400, China

Abstract: Musculoskeletal diseases (MSDs) are inflammatory and degenerative diseases arising from motor system injury or chronic pain. Their underlying mechanisms remain unclear, and existing treatments suffer from limited efficacy, significant side effects and high cost. It is urgent to develop new safe treatment strategies. Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles (CHM-EVLP) can not only retain the pharmacological activity of original medicinal materials, but also break through the bottleneck of poor stability and low bioavailability of traditional preparations. CHM-EVLP have the advantages of high efficiency delivery, tissue targeting and good biocompatibility, which provides a new idea for the treatment of MSDs. In this paper, the biosynthetic mechanism, component characteristics, isolation, purification and preservation process of CHM-EVLP were systematically analyzed, and their characterization system was described in multiple dimensions. The innovative achievements in MSDs treatment were reviewed, and the functional advantages and development potential of CHM-EVLP as a new drug delivery system were analyzed in depth, thereby providing a scientific basis for future pharmacological research and clinical translation. of CHM-EVLP.

Key words: extracellular vesicles; Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles; musculoskeletal diseases; drug delivery systems; characterization

收稿日期: 2025-05-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174119); 广东省普通高校重点领域专项 (2022ZDZX2016)

作者简介: 王 毅, 男, 博士/博士后, 主治中医师, 从事中医药防治退行性骨关节病的临床与基础研究。E-mail: dr_yiawang@163.com

*通信作者: 赵可伟, 男, 主任技师, 博士生导师, 从事中草药囊泡的研究与应用。E-mail: zkw2011@gzucm.edu.cn

肌肉骨骼疾病 (musculoskeletal diseases, MSDs) 是运动系统损伤或慢性疼痛引发的炎性及退行性病变, 累及肌肉、骨骼、软骨及关节等结构^[1], 包括骨质疏松症 (osteoporosis, OP)、骨关节炎 (osteoarthritis, OA)、骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 及肌肉减少症等。随着人口老龄化与肥胖率上升, MSDs 发病率攀升并成为全球主要致残因素, 构成重大公共卫生挑战^[2]。其发病机制尚未明确, 现有药物、运动、手术等干预手段仍面临疗效有限、不良反应明显且成本高的共性瓶颈, 亟需开发更安全有效的防治手段。

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是细胞释放的纳米级脂质双层结构, 包含外泌体、微囊泡和凋亡小体, 可携带蛋白/脂质/核酸等生物分子, 参与细胞通讯及病理生理调控^[3]。哺乳动物来源 EVs (mammalian-derived EVs, MDEVs) 虽在药物递送、疾病诊疗等领域应用广泛, 但面临提取复杂、产量低及成本高等挑战。相比之下, 植物来源 EVs (plant-derived EVs, PDEVs) 凭借低免疫原性、易量产和高安全性等优势, 展现出更大治疗潜力^[4]。中草药应用历史悠久, 其治疗 MSDs 虽具疗效明确、成本低等优点, 却受限于活性成分溶解性差和靶向性不足, 亟需开发新策略以提升疗效。随着 PDEVs 跨界通讯作用被揭示, 中草药来源 EVs 研究持续升温。本文所指中草药囊泡 (Chinese herbal medicine derived extracellular vesicles-like particles, CHM-EVLP) 是严格来源于中草药细胞外液的 EVs 和来源于中草药汁液的 EVs 样颗粒 2 种纳米结构的统称^[5]。

传统汤剂是中草药主要应用形式, 其具有一定的局限性, 高温煎煮易导致热敏性成分 (如 miRNA、活性蛋白) 降解失活, 且疏水性活性物质 (黄酮、皂苷等) 生物利用度低, 难以实现组织特异性递送。相比之下, CHM-EVLP 通过脂质双层结构保护多组分完整性, 天然包载源药材的核酸、蛋白质及次生代谢产物, 形成协同调控网络, 如白术来源 EVs 囊泡同步递送单萜与抗炎 miRNA, 通过“菌群-代谢物-免疫”轴多靶点缓解结肠炎, 疗效显著优于单一成分^[6]。同时, CHM-EVLP 凭借纳米尺寸与表面特性赋予其天然靶向能力: 骨碎补来源 EVs 可富集于骨组织, 精准激活人骨髓间充质干细胞 (human bone mesenchymal stem cells, hBMSCs) 雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)/骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2) 通路促进成骨分

化^[7], 突破传统汤剂的非特异性分布局限。因此, CHM-EVLP 不仅完整保留了中药“多组分、多靶点”的治疗特色, 更在成分稳定性、生物利用度和靶向递送效率上实现了质的飞跃, 为提升 MSDs 等疾病的治疗效果开辟了新途径。本文系统梳理 CHM-EVLP 的生物合成机制, 组分特征, 分离、纯化、存储工艺及表征方法, 重点阐述其在 MSDs 治疗中的创新成果, 并剖析其作为新型载药系统的应用前景, 为临床转化提供理论支撑。

1 CHM-EVLP 的生物发生与组成成分

1.1 生物发生

PDEVs 产生的可能途径主要涉及多囊泡体 (multivesicular bodies, MVB) 途径、胞外阳性细胞器 (exocyst-positive organelles, EXPO) 途径和液泡途径 (图 1)^[4]。其中 MVB 途径 (与 MDEVs 生成机制相似) 为主导: 早期内涵体经成熟形成与高尔基体网络相通的晚期内涵体, 其内部产生携带 DNA、RNA 及蛋白质等生物活性物质的腔内囊泡 (intraluminal vesicles, ILVs), 最终通过 MVB-质膜融合释放形成 PDEVs^[8]。EXPO 途径通过类似自噬体的球形双膜结构 EXPO 与质膜融合释放单膜囊泡, 而液泡途径则通过液泡介导 ILVs 二次释放^[8]。研究证实这些分泌机制在植物防御及跨界通讯中至关重要^[9]。然而 CHM-EVLP 生物发生机制仍未明晰, 亟待阐明其形成途径以促进标准化制备与临床转化应用。

1.2 CHM-EVLP 的组成成分

CHM-EVLP 核心组分涵盖脂质、蛋白质、核酸及次级代谢产物 (图 2)。其分子构成与生物活性呈显著相关性, 系统解析组分特征不仅能揭示作用机制, 更为构建 CHM-EVLP 靶向治疗策略提供理论框架。

1.2.1 脂质 脂质作为 CHM-EVLP 脂质双分子层核心组分, 承担维持膜结构稳定与保护内容物完整性的双重功能。相较于 MDEVs, CHM-EVLP 具有显著脂质富集特性, 特征性成分涵盖磷脂酸、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰胆碱 (phosphatidyl choline, PC)、神经酰胺及三酰甘油等^[10]。不同来源 CHM-EVLP 存在脂质谱异质性: 三七来源 EVs 中神经酰胺 (26.4%) 与磷脂酸 (21.9%) 占比突出, 不饱和脂肪酸构成达 38.2%^[11]; 而人参来源 EVs 则以 PC (28.8%)、三酰甘油 (16.8%) 及神经酰胺 (12.9%) 为主要脂质组分^[12]。

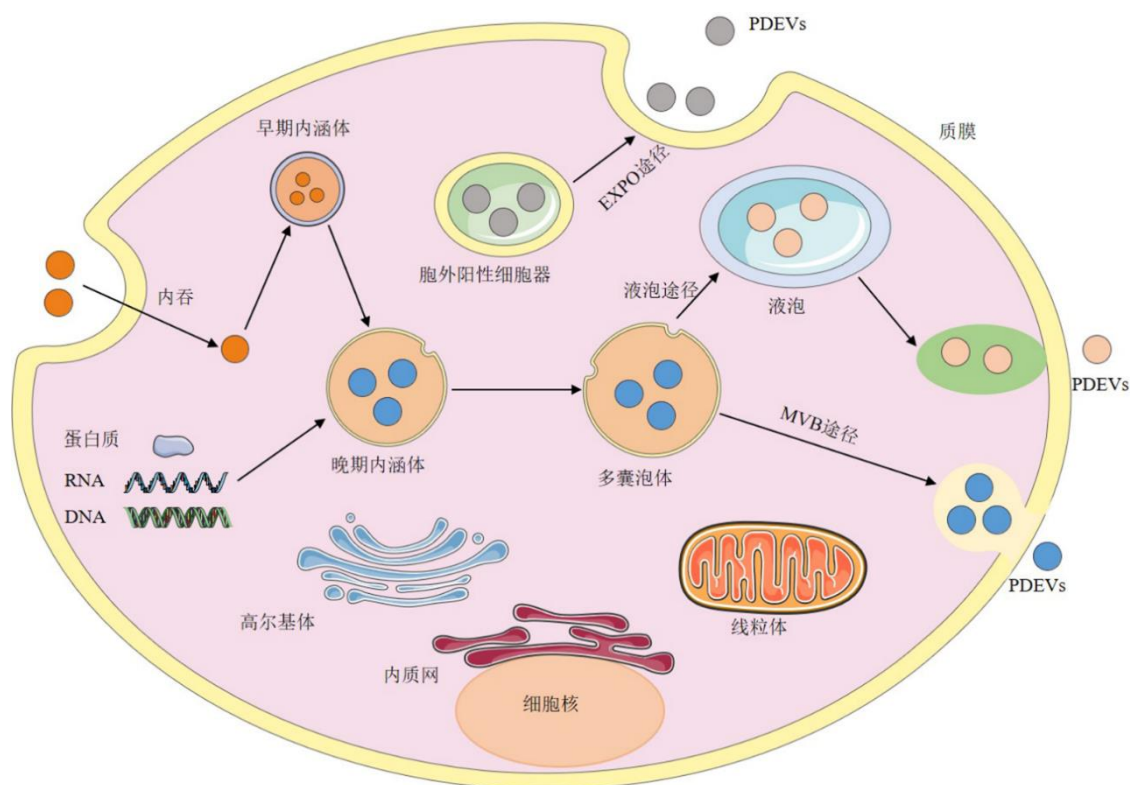


图 1 PDEVs 的生物发生途径

Fig. 1 Biogenesis of PDEVs

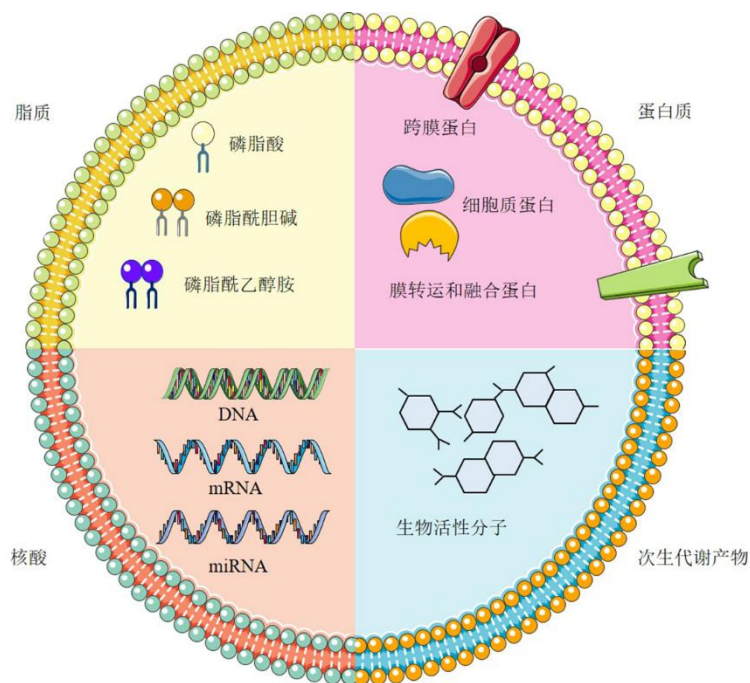


图 2 CHM-EVLP 的组成

Fig. 2 Composition of CHM-EVLP

机制研究表明, 磷脂酸可驱动胞质蛋白向膜结构定向聚集从而调控囊泡生物合成。同时, 磷脂酸、PE 及 PC 所含不饱和脂肪酸可介导囊泡形态重塑, 对

膜融合动力学过程具有潜在促进作用^[13]。值得注意的是, CHM-EVLP 特征脂质通过膜信号转导、肠道菌群调节、抗炎、抗氧化等多重路径发挥特异性生

物学效应^[4]。

1.2.2 蛋白质 CHM-EVLP 蛋白通常由胞质成分(如肌动蛋白与蛋白酶)及跨膜结构共同构成,主要发挥膜通道和物质转运功能。其蛋白质组丰度普遍低于 MDEVs,以生姜来源 EVs 为例,其低丰度组分主要包含肌动蛋白、蛋白水解酶等胞质蛋白,及水通道蛋白、氯离子通道蛋白等膜定位蛋白^[14]。研究证实热休克蛋白 70、甘油醛-3 磷酸脱氢酶及 S-腺苷同型半胱氨酸酶在 PDEVs 中广泛分布^[9],这些蛋白成分在芦荟和生姜来源 EVs 等 CHM-EVLP 中亦被成功鉴定^[4,15]。泛在性表面标志蛋白兼具生物源特异性表征和分离纯化靶标鉴定双重功能。CD81、CD9 及 CD63 等特征性跨膜蛋白已被确立为 MDEVs 标准标志物,并纳入检测规范体系^[4]。在拟南芥来源 EVs 中,四跨膜蛋白 8(tetraspanin 8, TET8)/穿透抗性蛋白 1(penetration 1, PEN1)蛋白表达特征已获明确表征^[16],Huang 等^[17]利用免疫亲和捕获法从该植物的质外体洗涤液(apoplastic washing fluid, AWF)中成功分离出 TET8 阳性 EVs。尽管 TET8/PEN1 已进入蛋白标志物候选名单,其标准化应用仍缺乏共识性规范^[18]。当前 CHM-EVLP 特异性蛋白标记体系尚未完成系统验证,需通过多维实验方案进行功能确证。值得注意的是, PDEVs 与 CHM-EVLP 蛋白质组学研究仍处于探索阶段,全面数据库建设面临显著技术瓶颈。

1.2.3 核酸 CHM-EVLP 内存在 DNA、mRNA、miRNA 等核酸成分。研究显示^[19],11 种果蔬样本中鉴定出 418 个高丰度 miRNA,推测其可能参与促炎调控与抗癌过程,体外实验证实 PDEVs 携带的 miRNA 具备调控人类 mRNA 的生物学功能。研究证实携带单一或组合 miRNA 的 CHM-EVLP 展现出跨界调控潜力,如三七来源 EVs 中发现 40 种特殊 miRNA,通过互补结合机制调控 4 010 个人类基因表达^[11]。当前研究数据表明 CHM-EVLP 源性 miRNA 作为新型天然活性分子,在多疾病模型中显现治疗价值。生姜来源 EVs 中被检出 116 种 mRNA,其中 27 种高丰度 miRNA 通过跨界作用靶向人结肠癌 Caco2 细胞发挥抗炎效应^[20]。此外,osa-miR164d 被证实可通过调控巨噬细胞极化进程抑制肠道炎症^[21]。鱼腥草来源 EVs 内 miRNA 通过靶向呼吸道病毒基因并抑制蛋白激酶 B1/丝裂原活化蛋白激酶 3(mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)通路缓解呼吸道感染^[22]。地黄来源 EVs 中的 Rgl-

exomiR-7972 则通过双重机制调控 Hedgehog 信号通路与改善肠道菌群,缓解急性肺损伤^[23]。综上,CHM-EVLP 核心核酸组分 miRNA 具备多重生物活性,在疾病干预中具有应用前景。系统阐明其作用机制与功能网络将成为该领域重点研究方向。

1.2.4 次生代谢产物 中草药次级代谢产物(如黄酮类、皂苷类及生物碱)传统上被认定为疗效活性物质基础,已获系统解析。新兴研究发现,CHM-EVLP 额外携带同源药用植物特征活性成分,可能在植物发育与人类疾病防治中起关键调控作用^[4]。Zhang 等^[14]揭示生姜来源 EVs 中高浓度富集 6-姜辣素与 6-姜烯酚,与其抗炎活性及炎症性肠病预防效能显著相关。同步研究证实生姜来源 EVs 特异性富集靶向肝细胞的姜酚组分,可有效缓解酒精性肝损伤^[24]。Chen 等^[25]发现茶树花来源 EVs 黄酮类及儿茶素等抗癌成分丰度超越母体植物,抗肿瘤效能显著提升。骨碎补来源 EVs 中鉴定的柚皮苷通过靶向 ER α 激活成骨分化通路,展现出卓越的抗骨质疏松活性^[7]。另有研究报道芦荟来源 EVs 含抗癌候选物芦荟大黄素,协同芦荟素与 β -谷甾醇构成特征组分^[15]。人参来源 EVs 中人参皂苷 Rg₃(核心活性成分)呈现高度富集特征^[26]。值得注意的是,次级代谢产物对 CHM-EVLP 生物活性及作用机制的调控网络仍属研究盲区,亟待通过代谢组学系统鉴定组分并阐明其疾病干预机制。

2 CHM-EVLP 的制备和储存

中草药种类繁多、分布广泛、资源丰富,主要包括根、茎、叶、花、树皮、果实、种子和干燥地上部分等。对于特定的药用部位,需要选择合适有效的预处理及分离纯化方案,以获得稳定、高纯度的 CHM-EVLP。

2.1 原料预处理

当前,新鲜中草药是制备 CHM-EVLP 的首选原料。提取前需实施针对性预处理:依据药用部位差异采取清洗、破碎及压榨取汁等操作。生姜与地黄等多数鲜品主要采用榨汁法获取 EVs^[14,23]。然而,汁液丰富的药材因高纤维含量,直接压榨易生成纤维絮状复合物,常规离心/滤过难以有效分离,此时机械挤压成为更优选择^[27]。对于仅经晒干的低汁液药材(如人参、葛根),需结合研磨与压榨完成预处理^[26,28]。Liu 等^[29]对比破壁法与渗透离心法发现,后者通过提取 AWF 获得的拟南芥来源 EVs 具有更小粒径、更低电位、更小密度及更厚脂膜特征。相

比机械破壁,渗透离心法可保护细胞结构完整性,显著提升 EVs 纯度,因此建议将其用于新鲜叶类原料的 AWF 预处理。果实/种子类等果胶含量高的药材不宜压榨,建议采用纤维素酶-果胶酶协同破壁处理^[30]。值得注意的是,“汤剂体”作为热稳定性外泌体样膜结构纳米颗粒,可从中药煎剂中分离获得^[31]。蒲公英与木香的预处理策略对中药汤剂源 CHM-EVLP 制备具有重要参考价值^[32]。

2.2 CHM-EVLP 的分离与纯化

完成上述预处理获得 EVs 混合体系后,需针对 CHM-EVLP 类别差异实施分步提取与纯化。现有分离纯化方法主要包括超速离心法、超滤法、尺寸排阻色谱法(size exclusion chromatography, SEC)、免疫亲和捕获法、聚合物沉淀法及透析电泳法等^[27]。不同分离纯化方法各有其优点和局限性^[33-34]。

2.2.1 超速离心法 差速离心法(differential centrifugation, DC)作为经典超速离心技术,通过颗粒沉降系数差异实现分级分离:先通过连续低速离心($<10\,000\times g$)去除植物纤维等大颗粒,再逐步提升离心力($>100\,000\times g$)使小粒径 EVs 富集^[35]。但长时间超离心易损伤 EVs 结构并增加可溶性蛋白污染风险,可通过管底预置蔗糖缓冲层以降低机械损伤^[36]。然而该法仍存在蛋白质/RNA 复合物共沉淀风险,需结合密度梯度离心(density gradient centrifugation, DGC)提升分离特异性。具体流程为 DC 处理后构建蔗糖密度梯度体系(8%~60%),依据密度-粒径双参数差异,使 EVs 富集于 30%~45% 蔗糖层,此法较 DC 显著提升纯度^[4]。碘克沙醇作为替代梯度介质已实现商业化应用,但其对 EVs 组分的潜在干扰及耗时特性限制了其在规模化制备中的应用^[4]。

2.2.2 超滤法 超滤技术通过施加流体压力驱动中草药液穿透纳米级滤膜实现 EVs 分离,主要包含超滤离心与切向流滤过(tangential flow filtration, TFF)2 种模式^[4]。其原理基于膜孔径选择性截留大相对分子质量颗粒被保留而小分子物质透过。与传统膜滤过相比, TFF 通过抑制滤饼层(即浓缩极化层)形成,有效维持膜孔通量稳定性,所获得的 EVs 不仅产量显著提升,且生物活性更优^[33]。这种技术因具备高效处理能力,特别适用于规模化样品分离。然而,单纯依赖超滤膜筛分作用难以完全去除蛋白质聚集体及异源囊泡等颗粒杂质,因此常与其他技术相结合以提高 EVs 纯度^[4]。

2.2.3 SEC SEC 依据粒径差异实现分离,其核心机制是当含有 EVs 的中草药提取液流经多孔树脂固定相的色谱柱时,较小的可溶性污染物(如游离蛋白)因进入树脂孔隙而被滞留,较大的 EVs 则快速通过并在初始洗脱液中富集^[4]。常用色谱基质包括葡萄糖聚合物、琼脂糖和聚丙烯酰胺等^[37]。相较于 DC 和超滤, SEC 因无需施加外力而更利于保持 EVs 的生物活性与结构完整性。该方法常与 DC、超滤、聚乙二醇(polyethyleneglycol, PEG)沉淀联用增效,如超滤/SEC 联用技术成功从卷心菜、黄瓜、辣椒等果蔬中分离出高纯度 EVs^[38-39]。基于其操作简便、低损伤性及高纯度优势, SEC 被视为较理想的 CHM-EVLP 标准化分离策略。

2.2.4 免疫亲和捕获法 免疫亲和技术基于抗体修饰磁珠的高亲和力捕获机制,通过靶向 EVs 表面特异性蛋白实现亚群精准分离,是目前最具特异性的 EVs 纯化方法^[40-41]。其优势体现在 2 方面:(1) 特异性分离功能亚型,如 He 等^[42]使用能够特异性识别 TET8 的 EC2 结构域的抗体磁珠成功地从拟南芥获得了 TET8 阳性 EVs;(2) 技术兼容性强,可构建复合分离体系,如超离心-DGC-免疫亲和捕获联用方案则优化了拟南芥来源 EVs 标准化流程^[40]。但该方法在 PDEVs(尤其是 CHM-EVLP)应用中面临多重限制:首先, PDEVs 标志物研究滞后, CHM-EVLP 缺乏特征蛋白及商用抗体^[4];其次,抗体仅识别外膜抗原,无法靶向 EVs 内部成分^[36];此外,非中性 pH 洗脱易损伤 EVs 活性,磁珠残留可能干扰功能分析^[4]。尽管存在挑战,免疫亲和技术仍为高纯度 EVs 分离提供了技术范式。未来需聚焦 CHM-EVLP 特征蛋白鉴定及专用抗体开发,推动该技术在 CHM-EVLP 研究中的深度应用。

2.2.5 聚合物沉淀法 聚合物沉淀法利用高亲水性聚合物与水分子相互作用形成疏水微环境,通过降低 EVs 溶解度实现沉淀分离,是规模化提取 CHM-EVLP 的重要策略^[4]。PEG 作为医药级无毒赋形剂,兼具生物相容性与溶液重塑能力, PEG6000 已成功用于生姜来源 EVs 分离,其产物生化特性与 DC 相当^[43]。近年来,基于聚合物沉淀法开发的 ExoEasy Midi、ExoQuick 等提取试剂盒结合低速超速离心,已成功提升生姜和人参来源 EVs 的分离纯度^[20,44]。但局限性仍需关注:(1) 共沉淀效应导致可溶性蛋白/杂质混杂,影响纯度及下游分析;(2) 该方法处理时间长、需多步纯化,所得 EVs 纯度相

对较低；（3）聚合物残留可能干扰后续应用^[27,34]。尽管如此，使用 PEG 的聚合物沉淀法因操作简便、成本可控及规模化潜力，仍是目前 CHM-EVLP 分离领域最具应用前景的技术方案之一。

2.2.6 透析电泳法及其他方法 透析电泳法通过耦合电场驱动与膜截留效应实现 PDEVs 高效纯化：在电场作用下，小分子杂质穿透透析膜，而 PDEVs 被选择性截留，动态调控电流方向及缓冲液可提升分离效率并防止膜堵塞^[45]。Yang 等^[46-47]利用该技术从柠檬、苦瓜中成功分离 EVs，其形态、粒径及产量与超速离心法相当，且无需昂贵设备，常规实验室即可完成。此外，一种快速毛细管通道聚合物纤维旋下尖端方法进一步突破了分离效率，可从 20 种常见水果和蔬菜（包括生姜等）中获取高纯度 EVs，单次产量显著提升，尤其适用于多基质 EVs 分离需求^[48]，为 CHM-EVLP 规模化制备提供新方案。

当前基于 MDEVs 的 CHM-EVLP 分离纯化技术仍存在显著缺陷，多数实验室需采用多技术联用以弥补单一方法不足，但标准化流程的缺失制约了结构解析与功能验证的可信度，亟需通过系统性实验建立规范方案。尽管 CHM-EVLP 分离技术呈现多元化发展，仍普遍面临效率低、纯度不足、成本高及规模化生产困难等瓶颈。未来应通过技术创新与多方法整合，在提升分离特异性及效率的同时控制成本，逐步构建标准化技术体系，推动 CHM-EVLP 的临床转化应用。

2.3 CHM-EVLP 的储存

CHM-EVLP 作为新型纳米药物或载体需要适当的储存方法来维持其稳定性和生物活性，常用方法包括低温储存、冻干法及保护剂添加等。研究表明^[49]新鲜分离的 EVs 在-80 ℃可保存 1 年，-20 ℃可维持 3 个月。Richter 等^[50]证实-80、4 ℃储存的 EVs 颗粒回收率优于冻干法，其中蓝莓来源 EVs 最佳储存温度为 4 ℃（短期）和-80 ℃（长期）^[51]，但 Gelibter 等^[52]指出长期-80 ℃储存 6 个月会导致

粒径明显增大（4 周无差异），反复冻融更会降低颗粒回收率。此外，不同来源 CHM-EVLP 储存响应差异显著：地黄来源 EVs 在 4 ℃储存 2 周即出现聚集，2 个月后各温度组均存在聚集^[53]；芦荟来源 EVs 在-20 ℃稳定性优异（可能与内含特殊成分相关）^[15]，而鸦胆子来源 EVs 在-80 ℃储存 1 年仍维持尺寸稳定^[54]，提示需根据中草药来源制定个性化储存方案。Kim 等^[55]研究显示黄漆木叶来源 EVs 与防腐剂三甲基噻唑烷在 4 ℃共储时稳定性最佳。添加二甲基亚砜并精确控制温变速率可避免 EVs 受冰晶破坏并提升 RNA 产量^[56]，烟草来源 EVs 分离过程中添加海藻糖能显著减少聚集^[57]，维生素 C 和谷胱甘肽等天然抗氧化剂亦具保护 EVs 的潜力^[53]。需注意保护剂效果受储存方式（冷冻/冻干）影响，应针对性评估其适配性。未来需系统研究保护剂效能与储存条件的协同机制，建立最优保存体系以维持 CHM-EVLP 稳定性与生物活性，推进其在靶向治疗等生物医学领域的应用。

3 CHM-EVLP 的表征

源自不同药用植物的 CHM-EVLP 的异质性特征使其理化表征成为质控关键环节。通过形态观察、粒径分布及脂质组成分析等标准化检测，不仅能有效区分 CHM-EVLP 与其他共存杂质，验证分离纯化效率，同时揭示其生物活性与临床应用潜力。国际 EVs 学会发布的 MISEV2023 指南^[57]强调，EVs 表征需整合物理参数与生化指标。据此，本节系统规范 CHM-EVLP 表征流程，为建立 CHM-EVLP 质量评价体系提供方法论支撑。CHM-EVLP 与 MDEVs 的关键理化参数差异见表 1。

3.1 物理表征

透射电子显微镜、扫描电子显微镜、原子力显微镜及冷冻电子显微镜（cryo-transmission electron microscopy, Cryo-EM）可直接表征 CHM-EVLP 的微观形貌，其结构多表现为茶托状、球状或杯状复合构型，而 MDEVs 则以典型球形为主^[58]。其中

表 1 CHM-EVLP 与 MDEVs 的关键理化参数差异
Table 1 Differences in key physical and chemical parameters between CHM-EVLP and MDEVs

参数	CHM-EVLP	MDEVs	文献
粒径分布	30~400 nm	30~150 nm	4,10
Zeta 电位	近中性至-70 mV	-34.3~-6.3 mV	10
典型形态	茶托状、球状或杯状	球形	58
核心脂质组分	富集磷脂酸/磷脂酰乙醇胺/神经酰胺	富集胆固醇/鞘磷脂	9,12
表面标志物	PEN1/TET8	CD9/CD63/CD81	4,16

Cryo-EM 无需样本预处理,可在近生理低温条件下真实反映 EVs 的天然亚细胞状态^[59]。粒径分析中,动态光散射(dynamic light scattering, DLS)与纳米颗粒追踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)为常用技术。NTA 基于单颗粒布朗运动轨迹追踪,可精准解析个体粒径分布,其分辨率显著优于依赖群体平均测量原理的 DLS; DLS 虽能快速获取流体力学直径,但因光强波动敏感性局限,多用于小样本的初步筛查^[60]。不同来源的 CHM-EVLP 呈现显著粒径差异(30~400 nm)及负向 Zeta 电位特征,但分离纯化方法会显著影响二者参数^[4-5]。当前,纳米流式细胞术(nano-flow cytometry, nFCM)与可调电阻脉冲传感(tunable resistive pulse sensing, TRPS)等新兴技术已突破传统表征局限^[35]; nFCM 可实现单颗粒水平的粒径-浓度同步检测,TRPS 通过纳米孔道电阻脉冲信号可联测粒径与表面电位,二者在 MDEVs 多参数分析中的成功应用为 CHM-EVLP 研究提供新范式。未来需重点开发高灵敏单颗粒检测平台,构建跨维度多模态联用体系,并建立 CHM-EVLP 粒径、电位等核心参数的标准化检测方案,以应对复杂生物样本的精准表征需求。

3.2 生化表征

CHM-EVLP 携带脂质、蛋白质、核酸及小分子次级代谢产物等关键活性成分,通过调控细胞间信息传递与物质交换发挥生物学功能^[4]。其成分完整性是质量评估的核心指标,现有 MDEVs 分析技术体系可拓展用于 CHM-EVLP 研究。脂质组学分析涵盖薄层液相色谱、硫代磷酸香草醛测定及全反射傅里叶红外光谱^[4];蛋白质表征可采用双吡啶卡宾酸测定、酶联免疫吸附测定、聚丙烯酰胺凝胶电泳及荧光标记技术^[4];核酸组分(DNA/miRNA/siRNA)检测则涉及 RNA 印迹法、TRIzol LS 提取、微阵列芯片、qPCR、同位素示踪及基因测序,其中 miRNA 解析可结合生物信息学通路分析^[4,58]。代谢组学研究多依托高效液相色谱-质谱联用技术实现^[5]。鉴于 CHM-EVLP 源于中药材,建议参照《中国药典》2020 年版指标成分标准建立质量控制体系,通过特征图谱比对与质谱鉴定双维度验证:既匹配行业标准特征峰,又确保《中国药典》2020 年版规定有效成分含量达标^[5]。此外,除基础脂质分析外,需系统开展蛋白质组学与核酸组学研究,深度解析 CHM-EVLP 组分互作网络,这对阐明 CHM-EVLP 识别机制、递送路径及负载效能具有关

键科学价值。多组学联合策略将推动建立覆盖“结构-成分-功能”的全链条质控标准,为 CHM-EVLP 临床应用提供可靠保障。

4 CHM-EVLP 的体内分布特征

CHM-EVLP 的体内分布特征与给药途径密切相关。研究显示^[61],MDEVs 经静脉注射后主要富集于肝、肺、脾、肾等网状内皮系统器官;腹腔注射则倾向分布于肝、肺、脾、胃肠道和胰腺;鼻腔给药后可在肺和脑中检测到其存在。CHM-EVLP 常见给药方式包括口服、静脉/腹腔注射及鼻腔递送等,如生姜来源 EVs 口服后主要分布于肝脏与肠系膜淋巴结^[24];黄芪来源 EVs 口服后更多停留在肠道内,而鼻腔给药时脑部定向富集显著^[62];人参/天冬来源 EVs 经腹腔和静脉注射给药后在肝脾蓄积明显^[63-64];茶树花来源 EVs 静脉注射较口服具有更强的肺部靶向性与肿瘤抑制率^[25]。Ou 等^[65]系统比较长春花来源 EVs 的 3 种给药途径,发现口服组在胃液环境稳定且吸收良好,腹腔注射靶向免疫器官,静脉注射则快速被肝脾捕获清除。部分 CHM-EVLP 展现出特异性靶向潜力:生姜来源 EVs 经口服可选择性被肠道鼠李糖乳杆菌摄取^[66];姜黄来源 EVs 在炎症性结肠部位特异性聚集^[67];三七来源 EVs 静脉注射后穿透血脑屏障靶向缺血脑区^[11];巴戟天与骨碎补来源 EVs 分别经口服和腹腔注射给药后均实现骨组织定向富集^[7,68]。这些证据提示应根据病灶部位优选给药策略,但 CHM-EVLP 复杂的体内转运机制仍需通过多组学技术深入解析。

5 CHM-EVLP 作为治疗药物在 MSDs 中的应用

针对中草药,其 CHM-EVLP 制备工艺均采用未炮制原料或新鲜植株,可最大程度保留中药多组分复杂体系特性,较单一活性成分更具优势。基于纳米级粒子特性,CHM-EVLP 在体内具有更优吸收效率,故被认定为新型中药活性组分^[58]。研究证实 CHM-EVLP 兼具良好生物相容性与规模化制备潜力,展现出重要的开发价值^[5]。进一步研究揭示,CHM-EVLP 不仅保留母源植物的抗炎、抗氧化等基础药理活性,更能特异性作用于成骨细胞系、肌肉细胞及软骨细胞等,通过调控增殖分化与迁移功能,在 OP 及 OA 等 MSDs 中疗效显著^[7,68-69]。

5.1 OP

OP 是一种全身性骨骼疾病,其特征是骨量减少和骨组织微结构退化,导致骨质疏松和骨折风险增加^[70]。其发病与雌激素缺乏、氧化应激、细胞衰老

等因素相关,涉及骨吸收-形成失衡、血管生成异常、铁稳态失调、肠道菌群及骨免疫紊乱等复杂机制^[70-71]。全球范围内该病患率随老龄化加剧持续攀升,尤其高发于绝经后女性,病理性骨折引发的致残致死风险使其成为重大公共卫生挑战^[72]。现行干预策略聚焦骨折预防,主要治疗药物虽能有效提升骨密度、减少骨量丢失,但长期使用存在肝肾功能损害、心血管风险等不良反应^[70]。这驱动着新型疗法的探索,近期研究发现 CHM-EVLP 可通过调控成骨-破骨细胞平衡、增强自噬等途径干预骨代谢^[73-74],为 OP 靶向治疗提供新思路。

Hwang 等^[73]研究揭示山药来源 EVs 通过激活 BMP2/p-38 依赖性 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 信号通路,上调骨分化标记蛋白骨桥蛋白、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和 I 型胶原蛋白 (collagen type I protein, collagen I) 表达,显著促进成骨细胞分化与增殖;在卵巢切除诱导的绝经后 OP 小鼠模型中,该 EVs 展现出显著的骨形成增强效应。刘贵龙^[75]证实巴戟天来源 EVs 呈现骨组织趋向性,其抗 OP 机制涉及上调内皮细胞 miR-155 表达,但该 miRNA 靶基因及下游通路未明,亟待双荧光素酶报告基因等实验验证。Cao 等^[68]从巴戟天中分离的高纯度 EVs 也被证实具有股骨靶向特异性,体内实验表明该 EVs 通过促进骨形成改善绝经后 OP,体外研究则揭示其通过激活 MAPK 信号通路刺激成骨细胞增殖的作用机制。Gupta 等^[76]从四棱白粉藤愈伤组织提取的 EVs 被证明能有效诱导人间充质干细胞及小鼠成肌 C2C12 细胞向成骨细胞谱系增殖分化,显示出骨修复潜力。Seo 等^[77]采用蔗糖梯度离心法获得人参来源 EVs,其富含人参皂苷 Rb₁/人参皂苷 Rg₁ 等特征性成分,实验证实该 EVs 可通过抑制核因子- κ B 抑制蛋白 α (nuclear factor- κ B inhibitor α , I κ B α)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路及细胞原癌基因 Fos、细胞原癌基因 JUN 和活化 T 细胞核因子胞质亚型 1 基因表达,下调抗酒石酸酸性磷酸酶和破骨细胞关联受体蛋白水平,抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化,对抗骨吸收过度。梁倩欣^[78]通过差速超速离心法提取骨碎补来源 EVs,发现该 EVs 能特异性靶向骨组织并被 hBMSCs 高效内化,通过显著上调 ALP、BMP2 等成骨标志基因表达,协同 ER 信

号通路激活,促进 hBMSCs 增殖与成骨分化,从而发挥抗 OP 效应。Zhao 等^[7]也证实骨碎补来源 EVs 可靶向作用 ER α 信号通路,显著提升 BMP2/RUNX2 表达,促进 hBMSCs 成骨分化并增强骨小梁密度、抑制骨流失;经 SPR 和 DARTS 测定柚皮苷为该 EVs 关键活性成分,分子对接揭示其与 ER α 具有强结合活性。课题组近期研究发现该 EVs 通过 hsa_circ_0001275/miR-422a 通路上调胰岛素样生长因子 1 受体蛋白促成骨分化,发挥抗 OP 效应^[79]。此外,Zhan 等^[74]发现葛根来源 EVs 能有效降解 hBMSCs 内的三甲胺-N-氧化物,通过上调自噬相关蛋白 7 和自噬微管相关蛋白轻链 3A/3B 表达、抑制分离体蛋白 1 表达,激活细胞自噬过程以促进骨形成;同时该 EVs 可显著逆转 OP 模型大鼠中骨小梁区域的骨密度下降、骨体积分数降低及骨小梁厚度减少等病理改变,并增强成骨细胞分化效能。

5.2 骨关节炎

OA 是以关节软骨退变、滑膜炎症及软骨下骨重塑为特征的慢性退行性疾病,其发病与年龄、肥胖、机械损伤、遗传/表观遗传调控等因素相关^[80]。病理进程呈全关节累及特性,涉及关节囊、半月板、韧带等结构的渐进性损伤,临床表现为疼痛、肿胀僵硬和功能障碍,核心机制涉及炎症级联反应、细胞外基质降解、自噬功能障碍等^[80-81]。随着人口老龄化与肥胖率攀升,OA 发病率不断上升,这将进一步加重患者家庭和医疗保健系统的经济负担。现行治疗策略(非甾体抗炎药物干预、关节腔润滑治疗或假体置换等)普遍面临疗效衰减、药物不良反应及术后康复周期冗长等共性问题。最新研究表明 CHM-EVLP 可通过抑制炎症反应、抗氧化应激等多靶点作用机制促进软骨修复^[69,82],为 OA 治疗提供创新性治疗策略。

曹腾辉等^[83]采用超速离心和密度梯度离心技术成功分离黄精来源 EVs,证实其通过调控 I κ B α /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号轴有效抑制 p65 核转位及磷酸化进程,进而降低促炎因子表达水平,展现显著抗炎效应。进一步研究证实,Iriawati 等^[84]分离的木瓜来源 EVs 不仅能抑制白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 等促炎因子转录,还可促进 IL-10 等抗炎介质的生物合成,呈现多靶点抗炎特性。Wei 等^[85]在姜黄来源 EVs 中检测到高丰度姜黄素及其合成酶,其中姜黄素合成酶 2 表达量显著高于母体植株根茎组织。分子机制解

析发现^[86],姜黄素通过阻断 NF- κ B 信号活化、抑制 IL-8 分泌及调控一氧化氮合酶/环氧合酶-2/前列腺素 E₂ 炎症通路网络,显著缓解 OA 病理进程。上述证据证实黄精、木瓜及姜黄来源 EVs 在 OA 治疗领域的应用前景。值得关注的是,李思敏等^[87]创新性地从鲜姜黄、百合、黄精及天麻中分离出 EVs,发现 4 者抗氧化活性及细胞摄取效率存在显著差异,提示其协同治疗 OA 的潜在应用价值。最新突破性研究发现,Liu 等^[82]揭示大蒜来源 EVs 通过干预 MAPK 信号转导网络,特异性抑制 ERK、JNK 及 p38 磷酸化修饰,同时上调 collagen II 和聚集蛋白聚糖等软骨合成标志物,显著降低基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase 3, MMP3)/MMP9 等的表达,恢复软骨基质平衡,并在 OA 模型小鼠中观察到关节结构改善、热痛阈值提升及运动功能恢复等多重治疗效应。更为重要的是,Zeng 等^[69]从生姜中分离的高纯度 EVs 富含 miR-200a、miR-141-3p、miR-196a 和 miR-204-5p,并展现出独特治疗优势,细胞实验证实其通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 通路有效缓解叔丁基过氧化氢诱导的氧化应激与炎症级联反应;动物模型显示关节腔注射该 EVs 可通过激活 Nrf2,上调血红素加氧酶-1、醌氧化还原酶 1、铜锌超氧化物歧化酶和锰超氧化物歧化酶表达,抑制炎症因子和软骨基质降解酶表达,促进软骨再生并减轻疼痛反应;离体人 OA 软骨实验进一步验证其促进细胞外基质重建及抑制氧化损伤的双重作用。这些系统研究不仅阐明生姜来源 EVs 的多靶点作用机制,更为临床转化提供了创新性治疗范式。

5.3 OS

OS 是青少年群体最常见的原发性恶性骨肿瘤(占 20%~34%),其发病率呈现双峰分布,青春期及 60 岁为高发期^[88-89]。约 20% 患者初诊时已发生转移(90% 累及肺部),而转移或复发者的 5 年生存率仅为 20%~29%^[80]。现行标准治疗采用新辅助化疗联合手术及术后化疗,虽使 10 年生存率从 30% 提升至 50%,但近 40 年 5 年生存率始终未突破,且 30%~40% 患者术后 1~2 年内复发(复发后 5 年生存率 < 20%)^[88-89]。尽管多药化疗方案提高了生存率,但高剂量药物引发严重毒性反应,且总体生存获益有限^[89]。开发低毒性、高生物相容性的新型治疗药物,尤其是针对转移复发及耐药患者,已成为临床迫切需求。值得注意的是,虽然 CHM-EVLP

在肿瘤治疗领域已显现独特优势(如多靶点作用机制及肿瘤靶向特性)^[88],但其在 OS 治疗中的研究仍处于初级阶段,这一潜在治疗策略正通过持续的基础研究加速进入转化医学视野。

潘林思^[90]采用差速离心-微孔滤膜-试剂盒联用技术制备高纯度姜黄来源 EVs,miRNA 测序表明其调控人癌症/炎症相关信号通路基因簇。体外研究显示:该 EVs 对人骨肉瘤 143B 细胞具剂量相关性毒性效应。证实毒性阈值位于 2~10 μ L (蛋白质量浓度 17.8~89 μ g/ μ L),超出该范围方能显著抑制肿瘤生长。魏琴^[91]采用超速蔗糖密度梯度离心法获得人参来源 EVs,其富含的神经酰胺(Toll 样受体 4 配体)通过脂筏介导的内吞途径被巨噬细胞摄取,重塑免疫微环境:促进 M2 型向 M1 型巨噬细胞极化,增强抗肿瘤免疫应答。Kim 等^[92]证实黄漆木来源 EVs 可被癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)高效内化,通过调控生长因子和整合素/胶原蛋白等细胞外基质基因表达抑制 CAFs 增殖,有效阻断肿瘤转移进程。上述研究共同揭示姜黄、人参及黄漆木来源 EVs 在 OS 治疗中的多维调控潜力。值得注意的是,Lu 等^[88]分离纯化的川续断来源 EVs 富含咖啡酰奎宁酸、马钱苷及 5-甲氧基补骨脂素,其具有特异性靶向 OS 特性:通过激活 p38/JNK 信号轴,下调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、上调 Bcl-2 相关 X 蛋白表达,显著抑制 OS 细胞增殖、迁移、侵袭;同时诱导线粒体去极化促凋亡,并在裸鼠异种移植模型中有效阻滞肿瘤进展。该 EVs 兼具低毒性及组织靶向优势,为开发精准 OS 治疗制剂提供了创新方向。

5.4 肌肉减少症

肌肉减少症是一种与衰老相关的骨骼肌质量与功能减退综合征,属于进展性全身性骨骼肌疾病,可能引发身体功能衰退、活动能力减弱,并增加跌倒、骨折及过早死亡等不良事件的发生风险^[93-94]。虽因诊断标准异质性导致患病率评估存在波动,但保守估计普通人群患病率仍维持在 5%~10%^[94]。伴随人口老龄化加剧,该病症将演变为全球公共卫生挑战并引发重大社会经济压力^[95]。虽然病理机制研究持续深化,但临床实践中仍普遍存在诊断延迟、干预滞后等问题,尤其缺乏经循证医学验证的靶向治疗药物。值得注意的是,MDEVs 已被证实具有肌肉减少症干预潜力^[96],而 CHM-EVLP 相关研究虽尚处探索初期,但正逐步吸引精准科研团队的聚焦。

Zhou 等^[95]采用密度梯度离心联用技术成功制备枸杞来源 EVs, 其富含糖类 (35.54%) 和脂质 (33.92%), 动物实验证实肌肉注射其可显著提升肌萎缩模型小鼠股四头肌横截面积与握力性能, 其机制与激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) /沉默调节蛋白 1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号轴密切相关。靶向代谢组学分析揭示, 该 EVs 通过上调氨基糖/核苷酸糖代谢、增强自噬活性及氧化磷酸化过程, 驱动肌肉再生进程。关键验证实验表明, 地塞米松特异性抑制 AMPK 或 PGC-1 α 可消除该 EVs 的生物学效应, 确证该通路在调控骨骼肌质量与功能中的核心作用。研究进一步阐明 AMPK 激活通过重构能量代谢网络驱动肌肉组织修复的分子机制。该研究不仅揭示枸杞来源 EVs 的抗骨骼肌衰老潜力, 更为肌肉减少症精准治疗提供了创新范式。

6 CHM-EVLP 作为新型载药系统在 MSDs 中的应用前景

CHM-EVLP 因具备优异的生物相容性、稳定性及安全性, 成为理想的新型药物递送平台, 可与负载药物分子、蛋白质、miRNA 等产生功能协同^[4]。其载药策略主要分 2 类: (1) 直接使用未修饰 CHM-EVLP 作为纳米载体, 具有稳定性高、负 Zeta 电位缩短药物循环时间及制备简便等优势^[97]。电穿孔、共孵育、超声和冻融法等为常用封装技术。如 Zhang 等^[98]通过电穿孔将 CX5461 负载于苦参来源 EVs, 证实复合载体可被巨噬细胞高效摄取, 其中 MiR4371c 诱导 M2 型巨噬细胞极化以缓解结肠炎。Jiang 等^[99]采用超声法将木犀草素整合至芝麻叶来源 EVs, 复合载体较游离药物与单纯 EVs 展现更强细胞摄取效率及抗氧化、抗炎活性。Zeng 等^[15]通过共孵育将吲哚菁绿载入芦荟来源 EVs, 发现载药系统在 30 d 储存期内保持 90% 留存率, 且新旧载体对黑色素瘤抑制效果一致, 证实 CHM-EVLP 对药物的保护作用。(2) 通过工程化改造 CHM-EVLP 构建药物载体, 具备低成本、低免疫原性、粒径均一及精准靶向等优势^[97]。制备方法包括脂质重组或蛋白受体包埋。如 Zhang 等^[100]利用重组生姜脂质构建纳米载体, 高效负载阿霉素并通过叶酸修饰实现结肠癌靶向治疗, 在肿瘤酸性微环境中控释性能优于商业脂质体-阿霉素, 且不良反应更低。类似地, 叶酸-RNA

工程化生姜来源 EVs 显著提升 siRNA 对人口腔表皮样癌细胞的递送效率, 增强抑瘤效果^[101]。

当前研究显示 CHM-EVLP 作为药物载体的核心应用聚焦于靶向递送与抗肿瘤领域, 在 MSDs 中的探索尚处空白。值得注意的是, 已有研究证实 MDEVs 作为药物载体在 MSDs 治疗中的潜力: Gholami 等^[102]通过共孵育和超声法将 17 β -雌二醇载入骨髓间充质干细胞来源 EVs, 证明该复合体系具备良好生物相容性、靶向递送能力及药物保护功能, 可促进骨髓间充质干细胞增殖从而具有治疗 OP 潜力。Xu 等^[103]采用电穿孔将软骨组织形成诱导剂 Kartogenin 封装于滑液间充质干细胞来源 EVs, 验证复合载体能提升药物关节靶向性与生物利用度, 显著促进软骨再生, 为 OA 治疗提供新策略。这些载药体系的技术框架为拓展 CHM-EVLP 作为药物载体在 MSDs 治疗中的应用提供了重要范式参考。

7 结语与展望

中草药凭借其资源多样性、疗效确切及低毒特性在中医药体系中沿用数千年。研究证实 CHM-EVLP 完整承袭了母体药材的核心药效特征, 其优越的靶向能力与生物相容性恰与中药归经理论相契合, 若将 CHM-EVLP 的天然属性与传统中药的四气五味、升降浮沉等特性有机融合, 可有效构建中医药理论的现代科学阐释体系^[4]。作为创新纳米制剂, CHM-EVLP 能突破传统汤剂共煎模式局限, 推动中医药整体观与精准医疗理念融合, 加速中药现代化进程。相较于 MDEVs, CHM-EVLP 具备安全性强、制备经济、稳定性优及原料易得等特性, 在疾病防治与靶向递药协同治疗领域凸显应用潜力。

尽管 CHM-EVLP 在 OP、OA 等 MSDs 领域展现出显著潜力, 其在椎间盘退变、软组织损伤及骨折修复等亚领域的研究仍属空白。未来研究应聚焦以下创新方向: (1) 构建疾病特异性模型与评估体系: 利用椎间盘/骨/软骨类器官模拟病理微环境, 评估 CHM-EVLP 的修复作用。(2) 开发智能化递送载体: 结合 3D 打印技术设计负载 CHM-EVLP 的功能支架 (如水凝胶、纳米纤维支架), 实现其在损伤部位的可控释放; 并开发响应微环境 (如 pH、酶、ROS) 的“智能”递送系统, 实现精准靶向释药。(3) 探索协同治疗与机制深度解析: 研究 CHM-EVLP 与中药成分、药物或生长因子 (如 BMP2、转化生长因子- β) 的协同策略; 运用空间转录组学、单细胞测序及活体成像技术, 深入解析其在组织修复中的

细胞靶点与调控机制。这些前沿方向的探索将加速 CHM-EVLP 在 MSDs 全领域应用的转化,为开发基于中医药理论的下一代再生医学策略提供科学基础。此外,CHM-EVLP 作为天然药物载体,相较于合成载体与 MDEVs 展现出增效减毒、精准递送及稳定释药等优势,为新型递药系统研发开辟了崭新路径。但将 CHM-EVLP 载药体系用于 MSDs 治疗的研究尚属空白领域,亟需系统深入研究。

目前 CHM-EVLP 治疗 MSDs 研究虽已取得阶段性进展,但与 MDEVs 相比仍存以下关键问题亟待突破:(1)规模化制备技术体系尚未完善,分离纯化与储存标准需系统建立;(2)表征方法局限于形态学、粒径分布、电位分析及内含物检测,特异性表面标志物鉴定缺失;(3)CHM-EVLP 形成释放机制及其体内代谢分布与吸收规律尚未阐明;(4)中草药地域性特征明显,其质量受产地、采收期及栽培条件等多重因素影响,且不同药用部位(根茎、叶片、花、果等)间存在显著差异,导致 CHM-EVLP 研究复杂性增加。建议完整记录药用部位、采收时间及基原植物等信息以确保实验可重复性;(5)需系统评估不同给药途径的效能差异,构建 MSDs 精准给药策略;(6)亟待开发载药量优化策略,提升组织特异性靶向能力与药物释放效率。此外,现有研究多停留于临床前阶段,亟需开展临床试验验证动物与细胞实验结果的有效性。

综上,本研究揭示 CHM-EVLP 研究进展为阐释中药药效物质基础、构建新型中药递送载体及诠释中医药理论的现代科学内涵提供了创新路径与理论范式。通过系统评估 CHM-EVLP 治疗 MSDs 的有效性及分子作用机制,论证其作为新型递药系统的应用潜力与现存挑战,为 MSDs 创新疗法开发提供理论支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Han J J, Kong H, Wang X Q, *et al.* Novel insights into the interaction between N6-methyladenosine methylation and noncoding RNAs in musculoskeletal disorders [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(10): e13294.
- [2] Briggs A M, Woolf A D, Dreinhöfer K, *et al.* Reducing the global burden of musculoskeletal conditions [J]. *Bull World Health Organ*, 2018, 96(5): 366-368.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Tan X J, Gao B W, Xu Y K, *et al.* *Atractylodes macrocephala*-derived extracellular vesicles-like particles enhance the recovery of ulcerative colitis by remodeling intestinal microecological balance [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 433.
- [7] Zhao Q, Feng J J, Liu F B, *et al.* *Rhizoma Drynariae*-derived nanovesicles reverse osteoporosis by potentiating osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via targeting ER α signaling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 2210-2227.
- [8] Zhao B, Lin H J, Jiang X C, *et al.* Exosome-like nanoparticles derived from fruits, vegetables, and herbs: Innovative strategies of therapeutic and drug delivery [J]. *Theranostics*, 2024, 14(12): 4598-4621.
- [9] Cui Y, Gao J, He Y, *et al.* Plant extracellular vesicles [J]. *Protoplasma*, 2020, 257(1): 3-12.
- [10] 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.
- [11] Li S Y, Zhang R, Wang A N, *et al.* *Panax notoginseng*: Derived exosome-like nanoparticles attenuate ischemia reperfusion injury via altering microglia polarization [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 416.
- [12] 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.
- [13] Egea-Jimenez A L, Zimmermann P. Phospholipase D and phosphatidic acid in the biogenesis and cargo loading of extracellular vesicles [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9): 1554-1560.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Huang Y F, Wang S M, Cai Q, *et al.* Effective methods for isolation and purification of extracellular vesicles from plants [J]. *J Integr Plant Biol*, 2021, 63(12): 2020-2030.
- [18] Pinedo M, de la Canal L, de Marcos Lousa C. A call for rigor and standardization in plant extracellular vesicle research [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(6): e12048.
- [19] Xiao J, Feng S Y, Wang X, *et al.* Identification of exosome-like nanoparticle-derived microRNAs from 11 edible fruits and vegetables [J]. *PeerJ*, 2018, 6: e5186.
- [20] Yin L F, Yan L, Yu Q, *et al.* Characterization of the microRNA profile of ginger exosome-like nanoparticles and their anti-inflammatory effects in intestinal Caco-2 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(15): 4725-4734.
- [21] Yan L, Cao Y Q, Hou L H, *et al.* Ginger exosome-like nanoparticle-derived miRNA therapeutics: A strategic inhibitor of intestinal inflammation [J]. *J Adv Res*, 2025, 69: 1-15.
- [22] 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.
- [23] Qiu F S, Wang J F, Guo M Y, *et al.* Rgl-exomiR-7972, a novel plant exosomal microRNA derived from fresh *Rehmanniae Radix*, ameliorated lipopolysaccharide-induced acute lung injury and gut dysbiosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115007.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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, 等. 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.
- [28] Lu Y, Xu J, Tang R, *et al.* Edible *Pueraria lobata*-derived exosome-like nanovesicles ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis associated lung inflammation through modulating macrophage polarization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116098.
- [29] 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.
- [30] Zhao Q, Liu G L, Liu F B, *et al.* An enzyme-based system for extraction of small extracellular vesicles from plants [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13931.
- [31] Du J C, Liang Z, Xu J T, *et al.* Plant-derived phosphocholine facilitates cellular uptake of anti-pulmonary fibrotic HJT-sRNA-m7 [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 309-320.
- [32] Li X Y, Liang Z, Du J C, *et al.* Herbal decoctosome is a novel form of medicine [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 333-348.
- [33] Mao X N, Li T H, Qi W H, *et al.* Advances in the study of plant-derived extracellular vesicles in the skeletal muscle system [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 204: 107202.
- [34] Webber J, Clayton A. How pure are your vesicles? [J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2(1): 19861.
- [35] Fang Z, Liu K H. Plant-derived extracellular vesicles as oral drug delivery carriers [J]. *J Control Release*, 2022, 350: 389-400.
- [36] Doyle L M, Wang M Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis [J]. *Cells*, 2019, 8(7): 727.
- [37] Akbar A, Malekian F, Baghban N, *et al.* Methodologies to isolate and purify clinical grade extracellular vesicles for medical applications [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 186.
- [38] Nordin J Z, Lee Y, Vader P, *et al.* Ultrafiltration with size-exclusion liquid chromatography for high yield isolation of extracellular vesicles preserving intact biophysical and functional properties [J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(4): 879-883.
- [39] You J Y, Kang S J, Rhee W J. Isolation of cabbage exosome-like nanovesicles and investigation of their biological activities in human cells [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(12): 4321-4332.
- [40] Chen A, He B Y, Jin H L. Isolation of extracellular vesicles from *Arabidopsis* [J]. *Curr Protoc*, 2022, 2(1): e352.
- [41] Kowal J, Arras G, Colombo M, *et al.* Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8): E968-E977.
- [42] He B Y, Cai Q, Qiao L L, *et al.* RNA-binding proteins contribute to small RNA loading in plant extracellular vesicles [J]. *Nat Plants*, 2021, 7(3): 342-352.
- [43] Kalarikkal S P, Prasad D, Kasiappan R, *et al.* A cost-effective polyethylene glycol-based method for the isolation of functional edible nanoparticles from ginger rhizomes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4456.
- [44] Jang J, Jeong H, Jang E, *et al.* Isolation of high-purity and high-stability exosomes from ginseng [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 13: 1064412.
- [45] 刘怡君, 王红娟, 张靖彬, 等. 植物细胞外囊泡作为药物载体的研究进展 [J]. *药学报*, 2025, 60(3): 721-730.

- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Jackson K K, Mata C, Kenneth Marcus R. A rapid capillary-channeled polymer (C-CP) fiber spin-down tip approach for the isolation of plant-derived extracellular vesicles (PDEVs) from 20 common fruit and vegetable sources [J]. *Talanta*, 2023, 252: 123779.
- [49] 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.
- [50] Richter M, Fuhrmann K, Fuhrmann G. Evaluation of the storage stability of extracellular vesicles [J]. *J Vis Exp*, 2019(147): (147).
- [51] 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.
- [52] Gelibter S, Marostica G, Mandelli A, *et al.* The impact of storage on extracellular vesicles: A systematic study [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(2): e12162.
- [53] Chen X H, He L H, Chen Y, *et al.* Evaluating stability and bioactivity of *Rehmannia*-derived nanovesicles during storage [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 19966.
- [54] 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.
- [55] Kim K, Park J, Sohn Y, *et al.* Stability of plant leaf-derived extracellular vesicles according to preservative and storage temperature [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 457.
- [56] Tessier S N, Bookstaver L D, Angpraseuth C, *et al.* Isolation of intact extracellular vesicles from cryopreserved samples [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251290.
- [57] Welsh J A, Goberdhan D C I, O'Driscoll L, *et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches [J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(2): e12404.
- [58] 李俊言, 王文苹, 张祎, 等. 植物类中药来源囊泡的研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2023, 52(3): 349-360.
- [59] Tatischeff I, Larquet E, Falcón-Pérez J M, *et al.* Fast characterisation of cell-derived extracellular vesicles by nanoparticles tracking analysis, cryo-electron microscopy, and Raman tweezers microspectroscopy [J]. *J Extracell Vesicles*, 2012, 1: 1.
- [60] Dad H A, Gu T W, Zhu A Q, *et al.* Plant exosome-like nanovesicles: Emerging therapeutics and drug delivery nanoplatfroms [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 13-31.
- [61] Aimaletdinov A M, Gomzikova M O. Tracking of extracellular vesicles' biodistribution: New methods and approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11312.
- [62] 高文静. 黄芪囊泡样纳米颗粒的药效学初步研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [63] 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.
- [64] 刘恬佳, 邱智东, 邱野, 等. 人参根外泌体的提取、表征及其对多柔比星诱导的心肌损伤保护作用机制 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3514-3521.
- [65] Ou X Z, Wang H R, Tie H L, *et al.* Novel plant-derived exosome-like nanovesicles from *Catharanthus roseus*: Preparation, characterization, and immunostimulatory effect via TNF- α /NF- κ B/PU.1 axis [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 160.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Cao Y, Tan X J, Shen J W, *et al.* *Morinda officinalis*-derived extracellular vesicle-like particles: Anti-osteoporosis effect by regulating MAPK signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155628.
- [69] Zeng Y M, Yu S, Lu L, *et al.* Ginger-derived nanovesicles attenuate osteoarthritis progression by inhibiting oxidative stress via the Nrf2 pathway [J]. *Nanomedicine*, 2024, 19(28): 2357-2373.
- [70] Ensrud K E, Crandall C J. Osteoporosis [J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(1): ITC1-ITC16.
- [71] Zhivodernikov I V, Kirichenko T V, Markina Y V, *et al.* Molecular and cellular mechanisms of osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15772.
- [72] Clynes M A, Harvey N C, Curtis E M, *et al.* The epidemiology of osteoporosis [J]. *Br Med Bull*, 2020, 133(1): 105-117.
- [73] Hwang J H, Park Y S, Kim H S, *et al.* Yam-derived exosome-like nanovesicles stimulate osteoblast formation and prevent osteoporosis in mice [J]. *J Contr Rel*, 2023, 355: 184-198.
- [74] Zhan W Q, Deng M Z, Huang X Q, *et al.* *Pueraria lobata*-derived exosome-like nanovesicles alleviate osteoporosis by enhancing autophagy [J]. *J Contr Rel*, 2023, 364: 644-653.
- [75] 刘贵龙. 巴戟天小细胞外囊泡提取方法、表征及其生物活性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.

- [76] Gupta R, Gupta S, Gupta P, *et al.* Establishing the callus-based isolation of extracellular vesicles from *Cissus quadrangularis* and elucidating their role in osteogenic differentiation [J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(11): 540.
- [77] Seo K, Yoo J H, Kim J, *et al.* Ginseng-derived exosome-like nanovesicles extracted by sucrose gradient ultracentrifugation to inhibit osteoclast differentiation [J]. *Nanoscale*, 2023, 15(12): 5798-5808.
- [78] 梁倩欣. 骨碎补源性细胞外囊泡基本特征、生物活性及靶向性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [79] Shen J W, Chen Y Z, Pan M Y, *et al.* Rhizoma Drynariae-derived EV-like particles alleviate osteoporosis by promoting osteogenic differentiation in BMSCs through the activation of the hsa_circ_0001275/miR-422a pathway [J]. *Bone*, 2025, 196: 117489.
- [80] Martel-Pelletier J, Barr A J, Cicuttini F M, *et al.* Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072.
- [81] Roelofs A J, De Bari C. Osteoarthritis year in review 2023: Biology [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2024, 32(2): 148-158.
- [82] Liu Y Q, Nie M, Li X Y, *et al.* Garlic-derived exosomes alleviate osteoarthritis through inhibiting the MAPK signaling pathway [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2025, 197(1): 518-533.
- [83] 曹腾辉, 龙兴旺, 刘林, 等. 黄精衍生的纳米囊泡抑制脂多糖诱导的炎症因子产生及其分子机制 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2025, 41(2): 249-259.
- [84] Iriawati I, Vitasasti S, Rahmadian F N A, *et al.* Isolation and characterization of plant-derived exosome-like nanoparticles from *Carica papaya* L. fruit and their potential as anti-inflammatory agent [J]. *PLoS One*, 2024, 19(7): e0304335.
- [85] Wei Y S, Cai X, Wu Q Q, *et al.* Extraction, isolation, and component analysis of turmeric-derived exosome-like nanoparticles [J]. *Bioengineering*, 2023, 10(10): 1199.
- [86] Qiu B, Xu X F, Yi P, *et al.* Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/NF-kB and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10855-10865.
- [87] 李思敏, 何凤军, 秦琳茜, 等. 药食两用植物细胞外囊泡样纳米粒的制备和性能研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(8): 2086-2092.
- [88] Lu J X, Chen J X, Ye J H, *et al.* *Dipsacus asperoides*-derived exosomes-like nanoparticles inhibit the progression of osteosarcoma via activating p38/JNK signaling pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1097-1108.
- [89] Belayneh R, Fourman M S, Bhogal S, *et al.* Update on osteosarcoma [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(6): 71.
- [90] 潘林思. 姜黄外泌体提取鉴定、小 RNA 分析及细胞毒性研究 [D]. 广州: 仲恺农业工程学院, 2023.
- [91] 魏琴. 鲜药人参来源的纳米囊泡 (GDNPs) 通过 Toll-like receptor 4 极化巨噬细胞的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [92] Kim K, Jung J H, Yoo H J, *et al.* Anti-metastatic effects of plant sap-derived extracellular vesicles in a 3D microfluidic cancer metastasis model [J]. *J Funct Biomater*, 2020, 11(3): 49.
- [93] 何盼, 陈磊, 连让平, 等. 中医药防治肌少症的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(10): 3729-3738.
- [94] Sayer A A, Cooper R, Arai H, *et al.* Sarcopenia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 68.
- [95] Zhou X L, Xu S Y, Zhang Z X, *et al.* Gouqi-derived nanovesicles (GqDNVs) inhibited dexamethasone-induced muscle atrophy associating with AMPK/SIRT1/PGC1 α signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 276.
- [96] Dai H H, Zheng W, Luo J, *et al.* Inhibiting uptake of extracellular vesicles derived from senescent bone marrow mesenchymal stem cells by muscle satellite cells attenuates sarcopenia [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 35: 23-36.
- [97] Chen F C, Zhang Y J, Zheng Y, *et al.* Considerations regarding the application of Chinese herbal medicine-derived extracellular vesicle-like particles in a drug delivery system [J]. *Acupunct Herb Med*, 2024, 4(4): 423-426.
- [98] Zhang M Q, Xu X C, Su L Q, *et al.* Oral administration of *Sophora Flavescens*-derived exosomes-like nanovesicles carrying CX5461 ameliorates DSS-induced colitis in mice [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 607.
- [99] Jiang D, Li Z L, Liu H Y, *et al.* Plant exosome-like nanovesicles derived from sesame leaves as carriers for luteolin delivery: Molecular docking, stability and bioactivity [J]. *Food Chem*, 2024, 438: 137963.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] Gholami Farashah M S, Javadi M, Soleimani Rad J, *et al.* 17 β -Estradiol-loaded exosomes for targeted drug delivery in osteoporosis: A comparative study of two loading methods [J]. *Adv Pharm Bull*, 2023, 13(4): 736-746.
- [103] Xu X, Liang Y J, Li X F, *et al.* Exosome-mediated delivery of kartogenin for chondrogenesis of synovial fluid-derived mesenchymal stem cells and cartilage regeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120539.

[责任编辑 赵慧亮]