

## 中草药衍生囊泡样纳米颗粒：潜在的皮肤健康管理的策略及其应用思考

贺敏<sup>1</sup>, 任媛<sup>1</sup>, 吕元<sup>2</sup>, 何永恒<sup>2</sup>, 李勇敏<sup>2\*</sup>, 汤晓娟<sup>2\*</sup>

1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208

2. 湖南省中西医结合医院(湖南省中医药研究院附属医院), 湖南长沙 410006

**摘要:** 近年来中草药衍生囊泡样纳米颗粒(Chinese herbal medicine-derived vesicle-like nanoparticles, CHMDVLNs)在治疗皮肤疾病和美容方面展现出独特疗效,相较于传统中药制剂,CHMDVLNs具有靶向性、生物相容性等优势,且工程化修饰和微针透皮给药结合的“首创性应用”,为CHMDVLNs防治皮肤疾病提供了高效、安全的应用方式。通过总结CHMDVLNs在治疗皮肤疾病及美容(抗炎、抗衰老、抑制黑色素生成、促进伤口愈合)方面的研究现状,论述CHMDVLNs对皮肤健康管理的重要作用,关注工程化修饰的CHMDVLNs与微针技术联合在未来应用的巨大潜力,为CHMDVLNs在皮肤健康管理领域的转化开发提供理论依据。

**关键词:** 中草药衍生囊泡样纳米颗粒; 皮肤疾病; 抗衰老; 抑制黑色素生成; 皮肤伤口愈合

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)19-6900-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.19.003

## Chinese herbal medicine-derived vesicle-like nanoparticles: Potential strategy for skin health management and application considerations

HE Min<sup>1</sup>, REN Yuan<sup>1</sup>, LYU Yuan<sup>2</sup>, HE Yongheng<sup>2</sup>, LI Yongmin<sup>2</sup>, TANG Xiaojuan<sup>2</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Province Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital (Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine), Changsha 410006, China

**Abstract:** In recent years, Chinese herbal medicine-derived vesicle-like nanoparticles (CHMDVLNs) have shown unique efficacy in the treatment of skin diseases and cosmetology. Compared with traditional Chinese medicine formulations, CHMDVLNs offer distinct advantages, such as targeting capability and excellent biocompatibility, and the pioneering combination of engineered CHMDVLNs with microneedle-mediated transdermal delivery has provided an efficient and safe strategy for the prevention and treatment of skin diseases. This article summarizes the research progress on CHMDVLNs in managing skin conditions and improving cosmetic outcomes, including anti-inflammatory, anti-aging, inhibition of melanogenesis, and promotion of wound healing. It further discusses the important role of CHMDVLNs in skin health management, highlighting the promising potential of integrating engineered CHMDVLNs with microneedle technology for future applications. The aim is to provide a theoretical foundation for the transformation development of CHMDVLNs in the field of skin health.

**Key words:** Chinese herbal medicine-derived vesicle-like nanoparticles; skin diseases; anti-aging; inhibition of melanin production; skin wound healing

植物衍生囊泡样纳米颗粒(plant-derived vesicle-like nanoparticles, PDVLNs)是由植物细胞分泌的具有脂质双层膜结构的纳米样颗粒,其直径

为30~1 000 nm<sup>[1]</sup>。PDVLNs作为新一代的极具潜力的药物及药物递送载体,其在多种疾病模型中的作用及机制已被广泛证实<sup>[2]</sup>。中草药衍生囊泡样纳

收稿日期: 2025-04-18

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2024JJ6286); 长沙市自然科学基金项目(kq2403131); 湖南省卫生健康委科研项目(W20243256); 湖南省中医药管理局科研项目(B2024031)

作者简介: 贺敏, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及机制。E-mail: 2391604407@qq.com

\*通信作者: 李勇敏, 研究员, 硕士生导师, 从事中医药抗肿瘤转移机制研究及脏腑理论的外泌体传递机制研究。E-mail: lym0937@126.com  
汤晓娟, 博士/博士后, 助理研究员, 从事中西医结合防治肛肠疾病及植物来源囊泡的研究。E-mail: txj19920112@outlook.com

米颗粒 (Chinese herbal medicine-derived vesicle-like nanoparticles, CHMDVLNs) 作为 PDVLNs 重要组成部分, 是中药发挥作用的重要物质基础, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等功效<sup>[3-5]</sup>。大量研究已证实 CHMDVLNs 在多种疾病治疗中的潜在作用, 如源于运动系统损伤或慢性疼痛的炎性及骨骼系统疾病、肠肝疾病防治、癌症中的治疗<sup>[6-9]</sup>, 且团队前期总结了 CHMDVLNs 在防治结直肠癌癌前病变 (炎症性肠病、结直肠腺瘤) 中的治疗作用及其潜在机制<sup>[10-11]</sup>。尽管目前 CHMDVLNs 在皮肤健康管理方面已取得相关的研究成果<sup>[12]</sup>, 但其潜在机制和临床转化的潜力仍需深入探讨。

CHMDVLNs 携带了中药的有效信息, 在皮肤疾病的基础研究中展现出较好的疗效<sup>[12-13]</sup>, 具有抗炎、抗氧化、抗衰老、抑制色素沉着和加速伤口愈合的作用<sup>[12-15]</sup>。区别于传统中医治疗皮肤疾病的方法, 如粉剂贴敷、膏剂外用、汤剂口服等, CHMDVLNs 具有更好的安全性, 可减少过敏和其他不良反应的发生。且工程化改造 PDVLNs 和微针技术在囊泡透皮给药中的应用, 为提高 CHMDVLNs 透皮治疗的靶向性提供了技术支持。本文阐述 CHMDVLNs 在皮肤疾病和美容中的作用, 并通过介绍工程化的 CHMDVLNs 联合微针透皮技术在 CHMDVLNs 应用的巨大前景, 为 CHMDVLNs 的临床转化和新药开发提供依据, 并有助于拓宽中医药在皮肤疾病中的应用方式。

### 1 CHMDVLNs 在皮肤疾病治疗和美容相关的研究

目前, PDVLNs 在药物治疗和纳米载体方面均显示巨大潜力, PDVLNs 作为化妆品中多肽的重要载体, 可穿过完整的皮肤屏障, 增强多肽的生物有效性<sup>[16]</sup>。研究显示, 西兰花来源的囊泡有较好的稳定性, 并具备高包封率的特点, 其可通过与角质形成细胞之间的相互作用将封装的荧光产物递送到角质细胞中, 具有穿过皮肤角质层的能力, 且无皮肤毒性, 是一种天然植物中获得的纳米载体, 可用于透皮给药<sup>[17]</sup>。由于 CHMDVLNs 兼具治疗和载药的作用, 不仅能直接治疗相关皮肤疾病, 还可通过装载相关功能性药物 (生物活性物质) 发挥增效减毒的作用。近年来, CHMDVLNs 在皮肤疾病 (银屑病、黄褐斑、特应性皮炎、黑色素瘤) 的治疗及美容 (抗衰老、抗黑色素生成及促进伤口愈合) 方面发挥重要作用, 有望成为下一代皮肤疾病治疗和美容产品研发的主要原料。

### 1.1 皮肤疾病的治疗

银屑病是一种自身免疫性疾病, 表现为角质形成细胞异常增殖和分化及大量免疫细胞浸润。中医药治疗该病多以口服和外用为主, CHMDVLNs 作为中医药的重要组成部分, 在该病的治疗中也展现出较好的疗效。有研究选取 10 种具有治疗银屑病作用的中药 (三七、石斛、苦参、虎杖、葡萄柚、生姜等), 并提取 CHMDVLNs, 观察不同 CHMDVLNs 对炎性人永生角质形成 HacaT 细胞增殖的影响。发现低剂量的不同 CHMDVLNs 对细胞生长均有轻度促进作用。随着浓度的增加, 只有生姜和葡萄柚衍生的囊泡样纳米颗粒 (grape-derived vesicle-like nanoparticles, GDVLNs) 能抑制细胞增殖和炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, *IL-6*)、*IL-1 $\beta$* 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , *TNF- $\alpha$* ) 等 mRNA 表达, 并减少 HacaT 细胞线粒体中活性氧含量, 且 GDVLNs 的效力更强。脂质和代谢分析结果表明, GDVLNs 中富含己糖基神经酰胺, 神经酰胺及高比例的黄酮类化合物, 以上物质具有维持表皮屏障、调节免疫、抗炎、抗氧化等作用<sup>[18-19]</sup>。进一步细胞实验证明, GDVLNs 对 CD4<sup>+</sup> T 细胞的有轻微抑制作用, 但对 CD3<sup>+</sup> T 细胞增殖的无显著抑制作用<sup>[20]</sup>。因此, 为提高 GDVLNs 在体内免疫抑制的疗效, 该研究将负载新型免疫抑制剂 (CX5461) 的 GDVLNs 与利用基因工程技术将 C-C 基序趋化因子受体 6 (C-C motif chemokine receptor 6, CCR6) 嵌入牙龈来源的间充质干细胞囊泡融合 (CCR6-NV), 获得多功能融合囊泡 (FV@CX5461), 用于治疗银屑病, 取得较好疗效<sup>[20]</sup>。

玫瑰花为解郁圣品, 具有行气解郁、活血化瘀等功效, 善散瘀、消斑、美肤, 临床常用于面部皮炎、黄褐斑等皮肤疾病的治疗<sup>[21]</sup>, 其含有的挥发油、多糖、黄酮、多酚等成分, 具有抗炎、抗氧化和抗衰老的作用<sup>[22]</sup>。最近一项将玫瑰干细胞衍生囊泡样纳米颗粒与微针联合使用治疗黄褐斑的临床研究表明, 用囊泡进行 5 次微针注射后, 90% 的患者黄褐斑面积严重指数 (modified melasma area severity index, mMASI) 评分显著改善, 其中 40% 的患者表现出轻度 mMASI 改善, 60% 的患者表现为中度改善。值得注意的是, 该项研究未报道不良反应, 表明联合治疗安全性较好<sup>[23]</sup>。尽管该研究并未深入探究玫瑰干细胞衍生囊泡样纳米颗粒中发挥作用的生物活性成分, 但既往研究表明玫瑰花瓣提取物及

其活性组分环二半乳糖基二酰基甘油, 可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和上调透明质酸合酶 2 表达发挥抗炎、抗氧化和增加皮肤水合作用的功效<sup>[24-25]</sup>。以上研究可为进一步探究玫瑰干细胞衍生囊泡样纳米颗粒治疗黄褐斑的有效生物活性成分及潜在作用机制提供参考。

在特应性皮炎治疗方面, 韩国 ExoCoBio 公司研发了一款含 20 mg 冻干玫瑰干细胞衍生囊泡样纳米颗粒的产品。临床应用案例表明, 使用该产品 2 周后, 患者手部瘙痒完全停止, 皮肤变化和湿疹减少, 并能促进伤口愈合、疤痕重塑及减少色素沉着。研究分析该混合物治疗特应性皮炎的特点为 (1) 减少炎症、调节免疫、促进皮肤屏障修复; (2) 疗效维持时间较长; (3) 患者耐受性和安全性较好<sup>[26]</sup>。GDVLNs 已被报道具有强大的抗炎、抗氧化及抗肿瘤作用, 相关研究也对其有效生物活性成分进行分析, 发现 GDVLNs 中富含抗坏血酸<sup>[27]</sup>、富含  $\alpha$ -羟氨基酸、亮氨酸/异亮氨酸、肌醇和二十二碳烯酮<sup>[28]</sup>, 均是 GDVLNs 发挥药效的物质基础。在特应性皮炎的治疗中, iv GDVLNs 可减轻二硝基氯化苯诱导的特应性皮炎小鼠模型红斑、鳞屑、水肿和糜烂的症状, 同时保护小鼠体质量, 并抑制小鼠血清炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-17A、IL-1 $\beta$ 、IL-4) 的表达, 抑制 CD4<sup>+</sup>、IL-17A<sup>+</sup>、IL-4<sup>+</sup> T 细胞的比例, 上调叉头框 P3<sup>+</sup> (forkhead box P3<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>) T 细胞的比例, 但其治疗作用弱于含有 GDVLNs 的工程化修饰囊泡<sup>[20]</sup>。由此可知, GDVLNs 的工程化改造是提高其药效的重要策略, 也是未来 GDVLNs 的重要研究方向。

黑色素瘤是一种常见的皮肤恶性肿瘤, 光动力疗法作为一种微创和高度选择性的治疗方法, 在黑色素瘤的治疗中发挥重要作用, 但目前的光敏剂通常存在疗效和靶向性欠佳、水溶性差、生物利用度低等问题<sup>[29]</sup>。因此, 亟需发掘替代策略来提高光敏剂的性能。既往研究发现, 贯叶连翘中的生物活性成分金丝桃素可在光激活下产生大量的高单线态氧, 从而发挥增加光敏感性的作用<sup>[30]</sup>, 但其溶解度和稳定性差等问题限制了其临床运用。最近的研究表明, 贯叶连翘衍生的外泌体样纳米囊泡 (Hypericum perforatum-derived vesicle-like nanoparticles, HPDENs) 中包载金丝桃素, 可作为光动力疗法的新型光敏剂, 表现出强大的光敏特性, 在光激活时通过 I 型和 II 型途径产生活性氧抑

制黑色素瘤细胞生长。进一步对 HPDENs miRNA 测序分析表明, 暴露于光照后, 82 种 miRNA 表达存在差异 (其中 11 种上调, 71 种下调), 为后续深入的机制研究提供参考。在细胞模型中, HPDENs 对人黑色素瘤细胞表现出剂量相关性的细胞毒性, HPDENs 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  可增加活性氧产生, 并诱导细胞凋亡。在动物模型中, iv HPDENs 1 mg/kg 介导的光动力疗法可显著抑制肿瘤生长并诱导广泛的肿瘤组织坏死, 且对主要脏器 (肝、脾、肾等) 及体质量没有影响<sup>[31]</sup>。以上表明 HPDENs 具有更好的稳定性、靶向性和生物相容性, 但后续进一步研究 HPDENs 与肿瘤微环境的相互作用对充分阐明其作用机制和优化其在光动力疗法中的临床适用性至关重要。

由于 CHMDVLNs 的生物安全性较好, 且在皮肤疾病中的药理作用被逐步揭示, 因此, CHMDVLNs 临床开发与转化已成为研究者关注的重点。目前研究发现口服葡萄衍生的囊泡样纳米颗粒可以减轻头颈癌症放/化疗引起的口腔黏膜炎疼痛<sup>[32]</sup>, 为 CHMDVLNs 在皮肤疾病治疗大规模的临床研究提供依据和研究方法。

## 1.2 抗衰老

皮肤衰老包括皱纹的产生、弹性降低、皮肤松弛和粗糙。这种衰老过程伴随着皮肤细胞的表型变化及胶原蛋白和弹性蛋白等细胞外基质成分的结构和功能变化, 同时受内在和外在衰老相关因素的影响<sup>[33]</sup>。值得注意的是, 长时间紫外线辐射是导致皮肤衰老 (光老化) 的主要外在因素<sup>[34]</sup>。近年来, CHMDVLNs 在抗光老化和保护皮肤弹性方面的作用的被逐步揭晓。

人参是一类临床常用补益类中药, 具有广泛的药用价值。近年来, 研究关注了人参在抗衰老领域的作用。人参根衍生囊泡样纳米颗粒 (ginseng roots-derived vesicle-like nanoparticles, GRDVLNs) 可抑制紫外线 B 段诱导的 HacaT 细胞死亡和活性氧的产生, 其机制与抑制细胞中促凋亡基因和促炎症因子的表达密切相关<sup>[12]</sup>。高效液相色谱-质谱结果显示, GRDVLNs 含有人参皂苷 (Re、Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、Rf、F<sub>2</sub> 等), 可能是 GRDVLNs 发挥抗炎、抗衰等生物活性的物质基础<sup>[12]</sup>。另外, GRDVLNs 和人参细胞培养上清来源的囊泡均能有效抑制紫外线 B 段照射诱导的人皮肤成纤维细胞的衰老和复制衰老产生的  $\beta$ -半乳糖苷酶的活性<sup>[35]</sup>。该研究采用液相色谱质谱全

面分析 GRDVLNs 脂质组学特征,发现 GRDVLNs 中二酰基甘油、磷脂(磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰胆碱)和鞘磷脂等 70 余种脂质显著增加,其脂质组学特征与亲本根提取物不同,为揭示 GRDVLNs 和人参根提取物的作用差异提供了依据。

白及是中医美容的一味常用药物,具有收敛止血、消肿生肌的作用,中医美白方七白散、七白膏中均包含该药,是美容产品的重要原料。有研究用聚乙二醇沉淀法提取鲜白及衍生囊泡样纳米颗粒(*Bletilla striata*-derived vesicle-like nanoparticles, BsDVLNs),经鉴定发现 BsDVLNs 呈茶杯状且具双层膜结构,平均粒径为 69.63 nm,每克鲜白及含 BsDVLNs 为  $5.24 \times 10^8$  个,蛋白含量为 19.53  $\mu\text{g}$ 。体外实验表明, BsDVLNs 5~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  可显著提高 HacaT 细胞活性,且呈剂量相关性;该研究还证实 BsDVLNs 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  可显著降低  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的 HacaT 细胞凋亡比例。在分子层面, BsDVLNs 可抑制  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)和 Caspase-9 表达显著,抑制  $\text{H}_2\text{O}_2$  引起的细胞凋亡<sup>[13]</sup>。尽管该研究为 BsDVLNs 的提取、鉴定和抗衰老中的应用提供依据,但对 BsDVLNs 的有效活性物质并未进行深入探讨,仍有待进一步研究。

褐藻是药食两用的植物,常见的包括裙带菜和海带。有研究采用褐藻衍生囊泡样纳米颗粒(*Ecklonia cava*-derived vesicle-like nanoparticles, EcDVLNs)和褐藻有效成分褐藻多酚处理角质形成细胞,未见明显细胞毒性,表明 EcDVLNs 具有较好的生物安全性。在  $\text{H}_2\text{O}_2$  处理的衰老的角质形成细胞中,发现 EcDVLNs 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  可诱导衰老细胞中热休克蛋白 70 表达增加,抑制氧化应激,并减少 p16、p21、TNF- $\alpha$ 、MAPK、核因子- $\kappa\text{B}$ (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )等蛋白的表达,其作用优于褐藻提取物褐藻多酚,且二者联合具有协同作用<sup>[36]</sup>。研究进一步用 EcDVLNs 和褐藻多酚溶解于蒸馏水,并采用微针注射作用于老年小鼠背部皮肤,结果显示 EcDVLNs 和褐藻多酚联用可促进老年小鼠皮肤胶原纤维积聚,提高皮肤弹性<sup>[36]</sup>,表明 EcDVLNs 联合褐藻多酚抗皮肤衰老的巨大潜力。但该研究并未在体内就 EcDVLNs 和褐藻多酚的作用差异进行比较,仍待后续研究进一步完善,为 EcDVLNs 的临床应用提供更确切的实验数据。

雪绒花是一种珍贵的药材,具有清热解毒的功

效,其囊泡(*Edelweiss* callus-derived vesicle-like nanoparticles, EDVLNs)近年来也被报道具有美容养颜的作用,但其低产量限制了进一步应用。有研究发现,中度 LED 灯照射愈伤组织培养的 EDVLNs 产率明显增加,相较于黑暗环境提高了 2.6 倍(约  $3.4 \times 10^{11}$  粒子/ $\text{mL}$ ),这种效应在不同的植物物种(积雪草、人参)中均被发现。中度 LED 灯(红光-蓝光 1:1)照射促进了愈伤组织次生代谢物的产生,其总黄酮和酚类物质增加了约 20%,其中黄酮类化合物不仅可抵御外部病原体,且对皮肤有一定保护作用。在体外实验中, EDVLNs 呈剂量相关性( $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$  粒子/ $\text{mL}$ )抑制 HacaT 细胞活性氧和黑色素产生,还可显著上调皮肤成纤维细胞中与皮肤弹性、紧致密切相关的蛋白表达<sup>[37]</sup>。

以上研究证明了 CHMDVLNs 在皮肤抗衰老方面的作用及潜在机制,并初步揭示了其发挥药效的物质基础,为 CHMDVLNs 在皮肤抗衰老方面的应用提供依据。且中医药是巨大宝库,其中还有更多具有该功效的中药来源的囊泡尚待挖掘,这些囊泡有望成为未来抗光老化和抗衰老产品的研发的重要原料,值得进一步探究。

### 1.3 抑制黑色素生成

太阳光谱中的紫外线 B 段 280~320 nm 与紫外线 A 段 320~400 nm 会使皮肤在短时间内晒伤,损伤皮肤屏障功能<sup>[38]</sup>。黑色素可保护皮肤免受太阳紫外线辐射引起的 DNA 损伤和致病突变,但皮肤中过量的黑色素可导致色素沉着,引起黄褐斑、雀斑及光化损伤等<sup>[39]</sup>。因此,抑制皮肤中黑色素的合成是美白祛斑产品的主要功效之一,但大多抗黑色素生成药物都有一定的不良反应,如接触性皮炎和高毒性,且透皮性较差。尽管各种植物化合物已被用于美白祛斑的药妆制剂中,但存在溶解性差、对靶标的亲和力低等缺点,阻碍了植物源性化妆品治疗作用的发挥。最近已有大量研究关注具有高效、低毒作用的 PDVLNs 在该方面的重要作用,为美白祛斑产品的研发提供新思路。

EcDVLNs 除保护皮肤功能、抑制衰老的作用外,还能抑制紫外线照射的动物皮肤中黑色素的生成。研究表明 EcDVLNs 可降低紫外线暴露动物皮肤中黑色素含量,并增加了基底膜成分,且与褐藻多酚联用有协同作用,其机制与减少氧化应激和抑制黑色素生成相关通路硫氧还蛋白互作蛋白/NOD 样受体热蛋白结构域 3/IL-18 的激活密切相关<sup>[4]</sup>。

另一项研究发现 GRDVLNs 也表现出对紫外线 B 照射引起的人黑素细胞的色素沉着的抑制作用。采用 GRDVLNs 0.1、1、5、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  处理人黑素细胞,发现 GRDVLNs 1、5、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  可下调黑色素生成相关蛋白的表达,降低衰老的人皮肤成纤维细胞中黑色素的含量,其疗效与代表性美白成分 melasolv (3,4,5-三甲氧基肉桂酸百里酚酯)<sup>[40]</sup>和相同蛋白质浓度的人参提取物作用相当<sup>[35]</sup>。

桑黄是一种典型的药用真菌,已被证明具有抗肿瘤和抗炎活性。一项关于桑黄用于皮肤健康管理的临床研究证实,桑黄提取物可有效改善患者的褐斑、紫外斑、皱纹、斑点和红区。通过进一步研究发现,桑黄衍生囊泡样纳米颗粒 (*Phellinus linteus*-derived vesicle-like nanoparticles, PIDVLNs) 是桑黄提取物的重要成分,是其发挥抗黑色素生成的重要物质基础。桑黄提取物、PIDVLNs 或含水溶性活性物质的上清液均可不同程度地缓解紫外线诱导的 HacaT 细胞活力损伤, PIDVLNs 的效果优于水溶性小分子活性物质。且低、高剂量的 PIDVLNs 可降低受损伤的 HacaT 细胞中活性氧、丙二醛和  $\beta$ -半乳糖苷酶的水平及提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性<sup>[41]</sup>。机制方面,使用 RNase A 处理 PIDVLNs 可抵消其对 HacaT 细胞活性的保护作用, miRNA 测序表明, miR-CM1 是介导 PIDVLNs 发挥保护作用的重要 RNA,且能发挥跨物种信息交换的作用<sup>[41]</sup>,表明 miRNA 可能是 CHMDVLNs 发挥药效的重要生物活性分子。

黄漆木属于树参属的一种,其内含有多炔类、苯丙素类、黄酮类、三萜类等化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等药理作用<sup>[42]</sup>。最新研究表明黄漆木的叶片和茎衍生的囊泡样纳米颗粒 (leaves and stems of *Dendropanax morbifera*-derived vesicle-like nanoparticles, L/S-DmDVLNs) 1、5、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  对小鼠黑色素瘤 B16BL6 细胞无明显细胞毒性,且 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  可降低细胞中的黑色素含量和酪氨酸酶活性和相关蛋白表达。在 3D 打印人体表皮模型中,采用 L/S-DmDVLNs 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  处理 7 d,与未经处理的阴性对照和阳性对照熊果苷比较,用 L/S-DmDVLNs 处理后裂解的人皮肤细胞的黑色素含量分别降低了 43%和 28%。组织的显微镜分析显示,与未经治疗的阴性对照相比, L/S-DmDVLNs 和熊果苷治疗的色素沉着程度分别降低了 29%和 26%,且无明显的细胞毒性<sup>[43]</sup>,进一步佐证了黄漆木来源

囊泡的有效性和安全性。且该研究通过将 L/S-DmDVLNs 与具有确切美白作用的熊果苷比较,取得了更佳疗效,为黄漆木来源囊泡用于美白化妆品开发提供实验数据。

此外,枇杷叶衍生的囊泡样纳米颗粒不仅显著增加人皮肤成纤维细胞的活性,并促进细胞迁移,且 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  纳米颗粒可显著降低人恶性黑色素瘤 A375 细胞黑色素含量,并能抑制酪氨酸酶活性<sup>[44]</sup>。GDVLNs 也可显著抑制 B16F10 细胞和斑马鱼幼鱼黑色素生成,具有显著的美白功效,且对人皮肤来源的角质细胞和成纤维细胞均无细胞毒性。进一步研究显示,该囊泡富含多种黄酮类物质,是囊泡发挥功效的重要活性成分,可发挥抗氧化作用<sup>[45]</sup>。上述研究均证明 CHMDVLNs 是一种新型、安全、低毒、高效的天然物质,是未来美白祛斑药妆研发的重要原料,具有广阔的临床转化前景和商业价值。

#### 1.4 促进伤口愈合

内在衰老的生物学效应改变了皮肤的机械环境,并延迟伤口愈合过程或引起其他组织受损。伤口愈合大致可分为 3 个阶段:局部炎症反应阶段、细胞增殖分化阶段和组织塑型重建阶段,不同阶段都会受到多种细胞因子和信号通路的调控。老年皮肤中胶原蛋白减少和交联增加会影响老年皮肤中的细胞信号传导,从而导致慢性炎症、细胞迁移/增殖延迟和重塑不足<sup>[46-47]</sup>。因此,伤口愈合的速度也体现了皮肤自我修复的能力。近年来,多种中药如芦荟、石斛、蒲公英、仙人掌果实衍生的囊泡样纳米颗粒在加速伤口愈合方面发挥重要作用,为慢性创面愈合的治疗提供了安全、有效的方案。

既往研究证实芦荟具有促进伤口组织再生、抗菌和消炎等作用,能减轻患者创面疼痛、减少愈后瘢痕形成率,其治疗效果与水胶体敷料相当,但价格更便宜<sup>[48]</sup>,临床应用广泛。近年来,芦荟新的药用形式被广泛关注。研究报道芦荟皮来源囊泡 (*Aloe vera peel*-derived vesicle-like nanoparticles, ApDVLNs) 可显著降低脂多糖诱导的巨噬细胞和角质细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎因子表达,抑制炎症反应。此外,该囊泡还能抑制肌成纤维细胞的分化,并降低肌成纤维细胞在胶原基质中的收缩力<sup>[15]</sup>。在对 ApDVLNs 进行高效液相分析发现,该囊泡中富集山柰酚和槲皮素,且其总脂质含量高于芦荟提取物,以上均是 ApDVLNs 发挥促伤口愈合作用的物质基础。值得注意的是,500 粒子/细胞的

囊泡的药效显著优于山柰酚和槲皮素 (20  $\mu\text{mol/L}$ ) 对细胞炎症的抑制作用<sup>[15]</sup>。另一项研究将 ApDVLNs 与 HacaT 细胞共孵育 24~48 h, 结果发现细胞存活率均保持在 95% 以上。流式分析表明, ApDVLNs 可呈时间相关性内化到细胞中, 12 h 后细胞摄取饱和。在促进伤口愈合方面, ApDVLNs  $1 \times 10^8$ 、 $1 \times 10^9$  粒子/mL 均能显著促进 HacaT 细胞和人皮肤成纤维 HDF 细胞的划痕闭合率。机制上, 当囊泡浓度为  $1 \times 10^9$  粒子/mL 可增加  $\text{H}_2\text{O}_2$  处理的 HacaT 细胞中 SOD 活性 (超过 40%), 并抑制细胞内活性氧<sup>[49]</sup>。还有研究将芦荟皮与磷酸缓冲液以 1:3 比例榨汁, 并采用聚乙二醇沉淀法离出囊泡。细胞实验发现, ApDVLNs 可被小鼠巨噬细胞、HDF 细胞、人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 摄取, 且用  $5 \times 10^9$  粒子/mL 处理以上 3 株细胞 24~48 h 未见明显的细胞毒性。进一步实验结果表明, ApDVLNs 能抑制小鼠巨噬细胞炎症因子 (IL-6 和 IL-1 $\beta$ ) 的表达, 加速人皮肤成纤维细胞的增殖和迁移, 增强 HUVECs 的管腔形成, 表明其能刺激血管生成, 这是有效伤口愈合的关键步骤之一<sup>[50]</sup>。芦荟相关成分具有祛痘、保湿、舒缓止痒和缓解灼伤等功效, 已在医药和日化行业中广泛应用, 芦荟在慢性伤口愈合中的巨大潜力, 其衍生的纳米囊泡在保湿、抗衰老及抑制黑色素生成中的作用也将被进一步阐明。

石斛是一种具有益胃生津、滋阴清热功效的中药, 石斛叶中的多糖具有较好的保湿、美白、抗氧化等活性<sup>[51]</sup>, 最新研究揭示了石斛衍生的囊泡样纳米颗粒 (Dendrobium-derived vesicle-like nanoparticles, DDVLNs) 新的功效。Tu 等<sup>[52]</sup>将蛋白浓度为 5 mg/mL 的 DDVLNs (DIR 标记) sc 到小鼠背部皮肤中 (以 20 mmol/L Tris-HCl 作阴性对照)。在注射 24 h 内, 观察到小鼠皮肤组织真皮层细胞对 DDVLNs 的摄取, 并加速皮肤伤口愈合。机制上, DDVLNs 可调节 IL-1 $\beta$  和 IL-17 信号通路激活, 从而促进细胞增殖和迁移。以上研究证明了 DDVLNs 是一种天然、可靠和高效的促伤口愈合的药物, 但 DDVLNs 发挥药效的物质基础仍有待后续研究。仙人掌果实因富含多种生物活性物质, 如甜菜碱、抗坏血酸和多酚而备受关注, 具有抗溃疡、抗氧化、抗癌、神经保护、保肝等作用<sup>[53]</sup>。最近研究表明, 梨果仙人掌果实来源囊泡 (Opuntia ficus-indica fruit-derived vesicle-like nanoparticles, OFDVLNs) 中富

含大量生物活性物质, 每克干仙人掌果实提取的 OFDVLNs 富含总多酚 0.066 mg, 黄酮类化合物 0.04 mg, 酚酸 0.02 mg, 且 OFDVLNs 5、20  $\mu\text{g/mL}$  对 HFD、HUVECs 和 THP-1 细胞均未见明显细胞毒性。在慢性皮肤伤口的体外模型中, OFDVLNs 20  $\mu\text{g/mL}$  表现出对  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的炎症和氧化应激的抑制作用。并且 OFDVLNs 还能促进人皮肤成纤维细胞的迁移, 加速伤口愈合<sup>[54]</sup>。苦瓜作为一种药食同源的植物, 其囊泡通过增强血管内皮合成和促进损伤细胞恢复加速烫伤创面愈合, 且与莫匹罗星软膏联合具有明显协同作用, 可加速大鼠 II 度烫伤修复作用, 成为潜在的烫伤治疗药物<sup>[55]</sup>。

蒲公英是一味广泛应用的中草药, 具有清热解毒、利尿通淋等作用。现代药理学研究也证明其具有显著的抗炎和抗氧化的作用<sup>[56]</sup>。随着对植物来源囊泡的深入研究, 蒲公英衍生的囊泡样纳米颗粒 (Dandelion-derived vesicle-like nanoparticles, DaDVLNs) 的特点被逐步揭示, 研究发现每  $1 \times 10^{10}$  个囊泡粒子中 RNA、蛋白质和脂质的含量分别为 (105.8 $\pm$ 9.3) ng、(0.79 $\pm$ 0.15) mg、(0.75 $\pm$ 0.12) mg。多组学分析鉴定 DaDVLNs 含有 112 种蛋白质、353 种脂质及大量 miRNA, 这些富集的蛋白质参与代谢、生物合成和刺激响应过程<sup>[57]</sup>。值得注意的是, DaDVLNs 被证明可特异性结合金黄色葡萄球菌, 发挥抗毒力作用, 并抑制金黄色葡萄球菌胞外囊泡诱导的溶血, 从而保护宿主细胞免受攻击。在动物实验研究中, 小鼠注射金黄色葡萄球菌胞外囊泡后出现了严重的皮肤损伤, 包括大量渗血、皮肤溃疡, 伴有明显的皮肤刺激和创伤, 而经 DaDVLNs 预处理的小鼠抗金黄色葡萄球菌胞外囊泡刺激的能力明显增强, 与对照组相比没有显著差异。机制方面, DaDVLNs 显著抑制金黄色葡萄球菌胞外囊泡诱导的皮肤组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平的升高。基于以上实验结果, 该研究研发了具有良好物理和机械性能的融合了 DaDVLNs 的明胶-甲基丙烯酰水凝胶敷料, 体内实验结果显示, 该敷料可促进小鼠受损皮肤再上皮化, 加速胶原蛋白成熟, 减轻炎症反应, 可用于治疗金黄色葡萄球菌外毒素导致的侵袭性伤口<sup>[57]</sup>。

以上研究结果表明 CHMDVLNs 具有高效、低毒、靶向性佳、稳定性好的优点, 可较好地透过皮肤屏障, 发挥抗炎、免疫调节、保护皮肤屏障、抗衰老、抑制黑色素生成和加速伤口愈合的作用, 为

CHMDVNLs 的临床转化提供前期实验依据。另外,采用先进的工程化改造和微针递送技术提高 CHMDVNLs 的药效,成为未来皮肤疾病治疗和美妆开发的重要方向。

## 2 工程化修饰 CHMDVNLs 联合微针提高 CHMDVNLs 在皮肤健康管理的靶向性

近年来,基于纳米载体的多种生物技术广泛用于皮肤疾病治疗和美容,但寻找具备生物相容性和生物降解特点的功能化递送载体是限制该领域发展的主要难点。CHMDVNLs 的载药功能,不仅可确保成分的稳定性,还能将有效成分递送到目标区域,提高药物的功效<sup>[58]</sup>。相较于传统递送载体,如壳聚糖纳米粒、脂质体载体,CHMDVNLs 具有更好的安全性,无致敏风险,目前在护肤品和化妆品靶向递送中发挥着重要作用<sup>[59]</sup>,显示出巨大的开发潜力。另外,工程化修饰、微针技术与 CHMDVNLs 的结合可更有效地实现靶向递送和协同增效的作用。

### 2.1 CHMDVNLs 的工程化修饰策略

目前,对于 CHMDVNLs 的工程化修饰策略主要包括负载治疗性药物、表面修饰、脂质体修饰等。CHMDVNLs 负载具有皮肤保护或治疗作用的活性物质的优势包括以下几点:(1) CHMDVNLs 的脂质双层膜结构有助于生物活性分子通过皮肤角质层屏障,到达深层真皮或皮下组织,实现靶向递送;(2) CHMDVNLs 可保护被装载药物的稳定性,实现持续释放;(3) CHMDVNLs 本身含有许多生物活性成分,如蛋白、RNA、脂质等,当装载其他生物活性物质时,可实现增效减毒的作用<sup>[16]</sup>。

乙酰基六肽-8 (acetyl hexapeptide-8, AH-8) 是一类具有强大抗衰老和抗皱作用的多肽,但其相对分子质量较大,且具有亲水性,阻碍了其透皮功能,削弱了 AH-8 的功效。体内、外实验表明,EDVNLs 不仅可直接发挥促进伤口愈合的作用,且负载 AH-8 后展现出协同增效的功效。皮肤渗透结果显示,负载 AH-8 的 EDVNLs 相较于单独 AH-8 可更快渗透到小鼠皮肤中部层到达样品收集池。该研究还显示,负载 AH-8 的 EDVNLs 作用 48 h 后可渗透表皮并到达真皮层,而 AH-8 则大部分仍留在表皮层<sup>[16]</sup>,佐证了 CHMDVNLs 可作为生物活性物质载体,发挥靶向递送作用。在协同增效方面,有研究使用 GDVNLs 负载抗增殖的免疫抑制剂 CX5461,以探究其对自身免疫性皮肤病的疗效,结果发现 GDVNLs 作为具有生物安全性和可降解

的载体,不仅能发挥较好的抗炎作用,还能有效避免免疫抑制剂 CX5461 溶解性差、易被降解,从而导致失效等问题。另外负载 CX5461 的 GDVNLs 还可改善 CX5461 的生物利用度,弥补 GDVNLs 对 T 细胞的调控作用,抑制辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 增殖和增加调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)<sup>[20]</sup>。以上研究证明了 CHMDVNLs 可作为纳米载体,实现药物靶向递送,发挥协同增效的作用。

尽管 CHMDVNLs 具有较好的透皮作用,但在自身免疫性皮肤病的治疗中存在免疫调节效果欠佳,不能直接靶向异常组织或细胞等缺点,CHMDVNLs 的工程化改造为解决上述问题提供了新的思路。既往文献报道,经纳米材料修饰(表面修饰、脂质体修饰)的 CHMDVNLs (生姜、葡萄柚、柠檬来源囊泡)具有更好的载药性能及药效,并能实现增效减毒<sup>[60-62]</sup>,在炎症性肠病,肿瘤中发挥较好的治疗作用。在皮肤疾病的治疗方面,有研究将负载 CX5461 的葡萄柚来源的囊泡 (CHMDVNLs@CX5461) 与利用基因工程技术将 CCR6 嵌入牙龈来源的间充质干细胞囊泡 (CCR6-NV) 融合,获得 FV@CX5461 用于治疗自身免疫性皮肤病<sup>[20]</sup>。在咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型中,FV@CX5461 可显著缓解小鼠皮损面积和严重程度指数,并减轻红斑、鳞屑和表皮增厚等症状,同时缓解脾脏肿大,其药效优于 CHMDVNLs、CX5461、CCR6-NV、CHMDVNLs@CX5461 组。病理分析结果显示,FV@CX5461 可减少表皮厚度和炎症细胞浸润,抑制角质形成细胞过度增殖。机制方面,FV@CX5461 能抑制血清和皮肤中炎症因子的表达,调节 CD3<sup>+</sup>T 细胞数和 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例,恢复脾脏 Th17 细胞和 CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup>/Treg 细胞的平衡<sup>[20]</sup>。且 FV@CX5461 不仅能保持 CHMDVNLs、CX5461 和 CCR6-NV 的生物活性,还可被外周血单核细胞和角质形成细胞吸收,能被靶向递送至效应细胞<sup>[20]</sup>。该研究为基于植物和动物细胞衍生的融合纳米囊泡的开发提供了一种具有高临床潜力的纳米治疗药物递送策略。

结合上述研究,未来在皮肤疾病的个性化、精准化治疗方面,可通过多组学技术明确皮肤疾病的治疗靶点,再结合工程化改造技术将治疗性靶点或药物融合入 CHMDVNLs,提高 CHMDVNLs 的载药性能,增加药物靶向治疗能力,减轻免疫反应<sup>[63]</sup>。

## 2.2 微针透皮技术是 CHMDVLNs 靶向递送的重要方式

皮肤角质细胞的屏障功能是导致普通化妆品和皮肤制剂经皮吸收欠佳的重要原因,增加化妆品或皮肤制剂在角质层的渗透性对皮肤疾病的治疗至关重要<sup>[64]</sup>。被动扩散是细胞外囊泡外用到达受损区域的主要途径,极大限制了其治疗效果和临床应用,尤其是在需要深入皮肤表皮和真皮治疗时,局部涂抹外用疗效欠佳。

微针或无针注射已被证明是一种将有效的药物输送到表皮或真皮层以治疗皮肤疾病的重要手段,其可有效地穿透致密的角质层,将药物导入角质层或真皮层,从而改善皮肤炎症和衰老<sup>[65]</sup>。细胞外囊泡与微针联合不仅可发挥微针微创、透皮效率高优势,还能充分利用细胞外囊泡高靶向性、高生物相容性、低免疫原性及高效等特点,克服了细胞外囊泡外用效率低的问题<sup>[66]</sup>。且微针技术的应用解决了许多限制药物临床应用的问题,可实现增效减毒的功效<sup>[67]</sup>,因此,装载细胞外囊泡微针的开发为治疗多种皮肤疾病提供了有效的方案。

**2.2.1 靶向递送干细胞来源囊泡** 研究发现基于压力喷射的无针注射可促进 3D 培养的皮肤成纤维细胞衍生的外泌体输送到致密的真皮层,从而改善紫外线 B 照射引起的皮肤炎症和衰老<sup>[65]</sup>。另外,一项为期 12 周的前瞻性随机对照研究发现,人脂肪组织干细胞来源的外泌体溶液与微针联用可有效改善面部皮肤衰老,与对照侧相比,治疗侧的皮肤皱纹、弹性、水合作用和色素沉着均明显改善。组织病理学评估结果与临床结果一致,且该疗法未观察到严重不良事件<sup>[68]</sup>。另一种装载脂肪来源干细胞外泌体的微针贴片对脱发的治疗显示出巨大的潜力。该研究制备了一种装载有外泌体和壳聚糖乳酸盐的可拆卸微针贴片,将微针插入皮肤后,透明质酸基质快速溶解,保留了可膨胀的聚乙烯醇针。从针中持续释放的外泌体可以被毛乳头细胞内吞,并通过激活 Wnt 信号通路促进细胞增殖,而壳聚糖乳酸盐释放的 L-乳酸可以通过激活乳酸脱氢酶促进细胞生长,实现协同增效作用<sup>[69]</sup>。动物实验结果表明,与米诺地尔局部给药相比,微针贴片可在 7 d 内以更低的给药频率显著地促进毛发再生,能有效降低用药频率和细菌感染的风险<sup>[69]</sup>。近期研究也表明,可溶性微针阵列递送的 miRNA 修饰的功能性脂肪间充质干细胞有望为增生性疤痕治疗的有效

策略。研究从转染了 Lv-miR-141-3p 的脂肪间充质干细胞中分离出包封 miR-141-3p 的工程外泌体(miR-141-3pOE-Exos),并制备用于 miR-141-3pOE-Exos 持续释放的可溶性微针阵列(miR-141OE-Exos@DMNAs)。动物实验发现,miR-141OE-Exos@DMNAs 可有效降低增生性疤痕厚度,改善成纤维细胞分布和胶原纤维排列,下调增生的疤痕组织中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、I 型胶原蛋白、纤连蛋白、转化生长因子- $\beta$ 2 和磷酸化信号转导分子 2/3 的表达<sup>[70]</sup>。

**2.2.2 靶向递送中药有效成分和 CHMDVLNs** 有研究运用白芍多糖和羧甲基壳聚糖制备具有抗菌、促凝和黏附性能的微针,并在此基础上负载了黄芩素、小檗碱和黄芪多糖纳米颗粒等中药有效成分,协同增强微针阵列的抗炎、抗菌功效,形成了一种多功能中药复合微针。多功能中药复合微针能够稳定地粘附在伤口上,并穿透生物膜,诱导有效成分释放。细胞实验结果证明,该复合微针对细胞增殖和血管生成具有显著促进作用,还可通过抑制活性氧/NF- $\kappa$ B 通路调节巨噬细胞极化从而加速伤口愈合,有效治疗皮肤炎症<sup>[71]</sup>。因此,基于微针疗法的中药有效成分的递送在皮肤疾病治疗方面显示出较好的安全性和显著的疗效,也为 CHMDVLNs 的应用提供可行的方案,使其成为临床转化中有前景的选择。一项临床案例报道了玫瑰干细胞衍生的细胞外囊泡通过微针透皮治疗局部色素沉着和光老化的疗效和安全性。3D 面部分析结果表明,治疗第 12 周,浅表色素沉着和斑点减少 12.95%,深部色素沉着改善 15.9%,皮肤发红减少 7.34%,皱纹减少率为 6.34%<sup>[72]</sup>。尽管目前少有 CHMDVLNs 微针透皮给药的研究,但基于微针在干细胞外泌体或工程化外泌体中广泛的研究基础,可为 CHMDVLNs 的微针透皮给药提供依据,且随着基础研究的不断深入,工程化修饰的 CHMDVLNs 联合微针透皮给药将成为皮肤疾病治疗和美容的重要研究方向(图 1)。

**2.2.3 个性化微针阵列与 CHMDVLNs 的结合潜力** 最新研究表明 3D 打印技术定制的微针阵列,具有精细的结构和个性化的形状,使其能根据不同患者的情况制定个性化的治疗方案<sup>[73]</sup>。Lim 等<sup>[74]</sup>使用 3D 扫描面部模型、计算机辅助设计和数字光处理技术设计负载抗皱小肽-3(acetyl-hexapeptide-3, AHP-3)的聚乙二醇二丙烯酸酯/乙烯基吡咯烷酮个性化微针贴片。3D 微针贴片的体外特征表明,压缩后微针



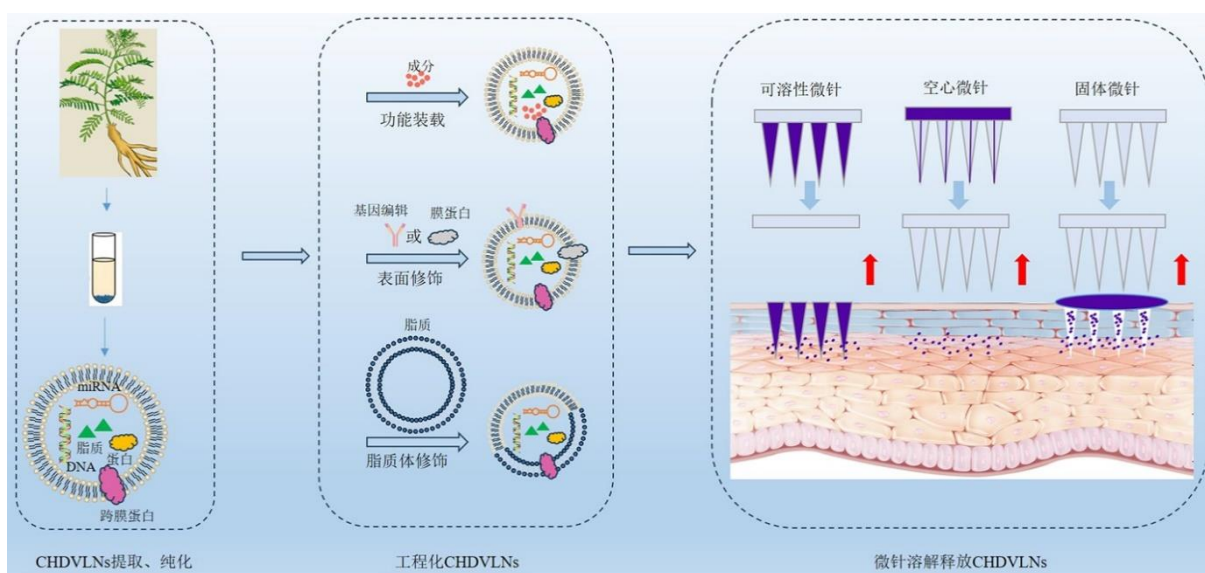


图 1 工程化修饰的 CHMDVLNs 联合微针治疗受损皮肤

Fig. 1 Engineered modified CHMDVLNs combined with microneedling for treatment of damaged skin

贴片可保持完整，且可有效穿透人体皮肤，并增加 AHP-3 的透皮递送，从而有效管理皮肤皱纹。基于该思路，可实现将具有治疗作用的成分载入相应 CHMDVLNs，并根据其使用部位定制微针阵列，实现个性化的皮肤疾病的治疗或护理。另外，有一项研究使用数字光处理打印开发了一种可延伸的，并负载罗丹明 B 的微针阵列技术贴片。值得注意的是，该微针基底的可拉伸和耐用设计使其能够适应与人类活动相关的动态运动，且微针的金字塔针 2 侧的双孔优化了其载药能力。进一步实验结果表明，在 70h 的观察周期中，微针贴片可以承受高达 50% 的压力而不会失效，并能成功穿透人造皮肤和大鼠皮肤<sup>[75]</sup>。基于 3D 打印技术的可拉伸基质的孔设计微针阵列，展示了其在透皮给药应用中的可行性，为 CHMDVLNs 的透皮应用提供个性化的研究思路。结合以上研究，采用 3D 打印微针阵列技术透皮递送 CHMDVLNs 在皮肤疾病治疗或皮肤健康管理中具有以下潜在优势：(1) 提供个体化、精准化治疗/护理方案；(2) 其优越的透皮能力可增强靶向性，增加疗效；(3) 可更好发挥微针阵列与 CHMDVLNs 协同增效的作用；(4) 安全、低毒，生物安全性佳。尽管目前尚无基于 3D 打印微针阵列技术递送 CHMDVLNs 的相关研究，但结合既往可溶性微针技术透皮递送玫瑰干细胞来源囊泡、干细胞外泌体或工程化的外泌体的成功案例及独特疗效<sup>[23,65]</sup>，可为后续将个性化微针阵列与 CHMDVLNs 的结合提供技术支撑。

### 3 CHMDVLNs 的临床应用的思考、挑战及前景

CHMDVLNs 携带了中药有效信息（脂质、蛋白及中药相关成分），是中药发挥作用的重要物质基础。CHMDVLNs 介导的细胞间信息传递有助于解释中药归经理论，阐释其药用特点<sup>[76]</sup>。新近研究表明，桔梗来源的囊泡样纳米颗粒（*Platycodon grandiflorum*-derived vesicle-like nanoparticles, PaDVLNs）通过调节脂质代谢和糖酵解等代谢途径抑制巨噬细胞促炎极化，改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤，尽管该研究并未比较 PaDVLNs 在其他器官的富集程度，但仍可部分解释桔梗归肺经的作用特点<sup>[77]</sup>。巴戟天归肾经，具有补肾、强筋骨的作用，研究表明巴戟天来源的囊泡样纳米颗粒具有特异性股骨靶向性，可通过调节 MAPK 信号通路发挥抗骨质疏松作用，其增强骨形成的能力优于阿仑膦酸钠<sup>[78]</sup>，该研究可部分反映巴戟天的中医功效特点，但其潜在生物学机制仍需进一步探明。本文分析 CHMDVLNs 可通过不同方式阐释中药归经：(1) 直接作用：CHMDVLNs 因其所携带的信息（成分、蛋白、RNA 及脂质）不同，尤其是膜表面蛋白的差异，可能特异性与病变组织细胞中的某些蛋白特异性结合，直接到达病变的组织发挥作用，展现组织趋向性，或可部分体现中药归经特性；(2) 间接作用：由于器官间均存在不同程度的交互作用，CHMDVLNs 可优先到达第一器官，介导其释放细胞因子或囊泡，进而影响与其产生交互作用的器官的功能。虽然 CHMDVLNs 的作用特点与中草药的

归经有一定的联系,但亟需建立直接证据。另外,中医古籍中对脏腑的理解与现代器官存在一定的差异,仍需后续进一步明确。

根据上述研究结果,本文认为在中医理论指导下运用 CHMDVLNs 的配伍组合是放大其在皮肤健康管理中的功效的有效措施,如可提取皮肤疾病治疗的经典外用方中的主要药物的囊泡样纳米颗粒,进行配伍,因人制宜,有助于发挥最佳功效。此外,皮肤疾病病因复杂,对相关皮肤疾病的治疗应在 CHMDVLNs 透皮外用基础上遵循中医辨证论治原则,联合具有相关功效方剂口服,达到内外并治的效果。如肝郁气滞型黄褐斑,可采用逍遥散口服配合 CHMDVLNs 的透皮给药。一项临床研究显示,对于肝郁气滞的黄褐斑患者采用逍遥散口服联合七白散外用可有效改善皮损情况,提升临床疗效,有利于预防病情复发<sup>[79]</sup>。该研究给顽固性皮肤病的治疗提供了内外并治的方案,CHMDVLNs 透皮外用联合辨证论治内调是发挥中医药防治皮肤病有效性和优势的重要措施。

尽管 CHMDVLNs 在皮肤健康领域研究已取得相关成果,但仍存在以下挑战:(1) CHMDVLNs 缺乏标准的提取、纯化流程及鉴定标准,因此,存在治疗样品参差不齐,难以准确评价临床效果;(2) 目前 CHMDVLNs 的提取技术所获的囊泡纯度和得率均较低,储存困难,生产成本较高,难以实现工业化生产;(3) CHMDVLNs 研究多在基础实验方面,缺乏客观的临床研究数据。

因此,在建立 CHMDVLNs 提取及质控标准的前提下,未来可进行以下探索:(1) 采用相关工程化修饰的方法(如基因工程、物理修饰、化学修饰、点击化学等)对 CHMDVLNs 进行特定功能的修饰,提高其稳定性和靶向性,增加治疗作用,是未来 CHMDVLNs 作为药物递送载体的重要研究方向<sup>[10]</sup>;(2) 运用先进的 3D 打印技术制备个性化微针,局部透皮递送 CHMDVLNs 或其配方混合物,对比其疗效差异;(3) 摸索制备功能化的 CHMDVLNs 复合物的条件,尤其可关注干细胞外泌体和 CHMDVLNs 的融合作用;(4) 将具有特定治疗作用的药物转载入 CHMDVLNs,充分发挥 CHMDVLNs 的递送作用,提高药物疗效,减轻药物不良反应,拓宽其应用范围。

本文阐述 CHMDVLNs 在皮肤疾病和美容中的作用、药效物质基础及潜在机制,并论述工程化修

饰和微针技术在 CHMDVLNs 治疗中的巨大潜力,为 CHMDVLNs 在皮肤健康管理中的进一步研究和临床转化提供理论依据,也为 CHMDVLNs 未来的开发提供思考方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lian M Q, Chng W H, Liang J, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles: Recent advancements and current challenges on their use for biomedical applications [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(12): e12283.
- [2] 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.
- [3] Hwang J H, Park Y S, Kim H S, *et al.* Yam-derived exosome-like nanovesicles stimulate osteoblast formation and prevent osteoporosis in mice [J]. *J Control Release*, 2023, 355: 184-198.
- [4] 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.
- [5] 韩菲, 马小梅, 石旭柳, 等. 柑橘属植物来源的外泌体样纳米颗粒及其疾病治疗研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(19): 6768-6778.
- [6] 吴楠, 郭强强, 郭华. 植物外泌体样纳米囊泡在骨骼疾病治疗中的研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2025, 29(9): 130-135.
- [7] 黄志远, 胡静雯, 卢倩, 等. 从“肠-肝对话”角度探究植物来源细胞外囊泡样颗粒防治肠肝疾病的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(2): 709-720.
- [8] 孙博, 张金英, 左圆, 等. 药用植物细胞外囊泡的制备及在癌症治疗中应用特点分析 [J]. *中草药*, 2025, 56(8): 3014-3024.
- [9] 王智槟, 杨仁义, 张婧婷, 等. 石见穿外泌体通过诱导肝癌细胞铁死亡及凋亡抑制肿瘤生长 [J]. *中草药*, 2024, 55(19): 6622-6635.
- [10] Tang X J, He M, Ren Y, *et al.* Traditional Chinese Medicine formulas-based interventions on colorectal carcinoma prevention: The efficacies, mechanisms and advantages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 3): 119008.
- [11] 任媛, 贺敏, 曾千, 等. 植物来源囊泡防治炎症性肠病的疗效、机制评价及药用开发前景 [J]. *中草药*, 2024, 55(23): 8208-8221.
- [12] Choi W, Cho J H, Park S H, *et al.* Ginseng root-derived

- exosome-like nanoparticles protect skin from UV irradiation and oxidative stress by suppressing activator protein-1 signaling and limiting the generation of reactive oxygen species [J]. *J Ginseng Res*, 2024, 48(2): 211-219.
- [13] 施建羽, 李惠华, 吴美芳, 等. 白芨外泌体的分离及对体外人永生化角质形成细胞 (Hacat) 的凋亡保护研究 [J]. *中国农学通报*, 2024, 40(6): 122-127.
- [14] Byun K A, Park Y, Oh S, *et al.* Co-treatment with phlorotannin and extracellular vesicles from *Ecklonia cava* inhibits UV-induced melanogenesis [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(4): 408.
- [15] Ramírez O, Pomareda F, Olivares B, *et al.* Aloe vera peel-derived nanovesicles display anti-inflammatory properties and prevent myofibroblast differentiation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155108.
- [16] Hou J L, Wei W, Geng Z J, *et al.* Developing plant exosomes as an advanced delivery system for cosmetic peptide [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, 7(5): 3050-3060.
- [17] Yepes-Molina L, Martínez-Ballesta M C, Carvajal M. Plant plasma membrane vesicles interaction with keratinocytes reveals their potential as carriers [J]. *J Adv Res*, 2020, 23: 101-111.
- [18] Li Q Y, Fang H, Dang E L, *et al.* The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 97(1): 2-8.
- [19] Farhadi F, Khameneh B, Iranshahi M, *et al.* Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: An update review [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1): 13-40.
- [20] Huang R F, Jia B, Su D D, *et al.* Plant exosomes fused with engineered mesenchymal stem cell-derived nanovesicles for synergistic therapy of autoimmune skin disorders [J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(10): e12361.
- [21] 张书婵, 李文彬, 林雨青, 等. “以花治华” 性皮肤病中的临床应用 [J]. *天津中医药大学学报*, 2023, 42(6): 705-710.
- [22] 管咏梅, 张煜薇, 李丽琴, 等. 玫瑰花抗衰老机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(5): 1-6.
- [23] Proietti I, Battilotti C, Svava F, *et al.* Efficacy and tolerability of a microneedling device plus exosomes for treating melasma [J]. *Appl Sci-Basel*, 2024, 14(16): 7252.
- [24] Lee M H, Nam T G, Lee I, *et al.* Skin anti-inflammatory activity of rose petal extract (*Rosa gallica*) through reduction of MAPK signaling pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2018, 6(8): 2560-2567.
- [25] Seo J W, Jo S, Jung Y S, *et al.* *Rosa gallica* and its active compound, cyanidin-3,5-*O*-diglucoside, improve skin hydration via the GLK signaling pathway [J]. *Biofactors*, 2023, 49(2): 415-427.
- [26] Majewska L, Dorosz K, Kijowski J. Efficacy of rose stem cell-derived exosomes (RSCEs) in skin treatment: From healing to hyperpigmentation management: Case series and review [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2025, 24(1): e16776.
- [27] Castelli G, Logozzi M, Mizzoni D, *et al.* Ex vivo anti-leukemic effect of exosome-like grapefruit-derived nanovesicles from organic farming-the potential role of ascorbic acid [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15663.
- [28] Stanly C, Alfieri M, Ambrosone A, *et al.* Grapefruit-derived micro and nanovesicles show distinct metabolome profiles and anticancer activities in the A375 human melanoma cell line [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2722.
- [29] Hak A, Ali M S, Sankaranarayanan S A, *et al.* Chlorin E6: A promising photosensitizer in photo-based cancer nanomedicine [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2023, 6(2): 349-364.
- [30] Fiegler-Rudol J, Zięba N, Turski R, *et al.* Hypericin-mediated photodynamic therapy for head and neck cancers: A systematic review [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(1): 181.
- [31] Ma X Y, Chen N, Zeng P Y, *et al.* *Hypericum perforatum*-derived exosomes-like nanovesicles: A novel natural photosensitizer for effective tumor photodynamic therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 1529-1541.
- [32] Wu K R, Xing F, Wu S Y, *et al.* Extracellular vesicles as emerging targets in cancer: Recent development from bench to bedside [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(2): 538-563.
- [33] Krutmann J, Bouloc A, Sore G, *et al.* The skin aging exposome [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 85(3): 152-161.
- [34] Mora Huertas A C, Schmelzer C E H, Hoehenwarter W, *et al.* Molecular-level insights into aging processes of skin elastin [J]. *Biochimie*, 2016, 128/129: 163-173.
- [35] Cho E G, Choi S Y, Kim H, *et al.* *Panax ginseng*-derived extracellular vesicles facilitate anti-senescence effects in human skin cells: An eco-friendly and sustainable way to use ginseng substances [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 486.
- [36] Batsukh S, Oh S, Lee J M, *et al.* Extracellular vesicles from *Ecklonia cava* and phlorotannin promote rejuvenation in aged skin [J]. *Mar Drugs*, 2024, 22(5): 223.
- [37] Kim M J, Ko H, Kim J Y, *et al.* Improvement in yield of extracellular vesicles derived from edelweiss callus treated with LED light and enhancement of skin anti-aging indicators [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(12): 10159-10178.
- [38] 刘琦, 李岳秦, 韩蕊, 等. 两种紫外线诱导对皮肤颜色的影响研究 [J]. *中国化妆品*, 2022(11): 84-88.

- [39] Unver N, Freyschmidt-Paul P, Hörster S, *et al.* Alterations in the epidermal-dermal melanin axis and factor XIIIa melanophages in senile *Lentigo* and ageing skin [J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(1): 119-128.
- [40] Lee J H, Lee E S, Bae I H, *et al.* Antimelanogenic efficacy of melasolv (3,4,5-trimethoxycinnamate thymol ester) in melanocytes and three-dimensional human skin equivalent [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017, 30(4): 190-196.
- [41] Han J X, Wu T, Jin J, *et al.* Exosome-like nanovesicles derived from *Phellinus linteus* inhibit Mical2 expression through cross-Kingdom regulation and inhibit ultraviolet-induced skin aging [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 455.
- [42] 王秀梅, 杨丽, 何军伟, 等. 树参属化学成分与生物活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 229-234.
- [43] Lee R R, Ko H J, Kim K, *et al.* Anti-melanogenic effects of extracellular vesicles derived from plant leaves and stems in mouse melanoma cells and human healthy skin [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1703480.
- [44] 李惠华, 吴美芳, 王伟, 等. 枇杷外泌体及细胞液基于体外水平的护肤功效研究 [J]. 热带作物学报, 2023, 44(7): 1488-1496.
- [45] 雷继刚. 葡萄柚外泌体样囊泡抗黑色素功效研究 [J]. 中国医药生物技术, 2024, 19(2): 108-115.
- [46] Blair M J, Jones J D, Woessner A E, *et al.* Skin structure-function relationships and the wound healing response to intrinsic aging [J]. *Adv Wound Care*, 2020, 9(3): 127-143.
- [47] Ashcroft G S, Mills S J, Ashworth J J. Ageing and wound healing [J]. *Biogerontology*, 2002, 3(6): 337-345.
- [48] 黄俏影, 卢淑娟, 郭清丽, 等. 新鲜芦荟在基层医院治疗2期压疮的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(7): 76-78.
- [49] Kim M K, Choi Y C, Cho S H, *et al.* The antioxidant effect of small extracellular vesicles derived from *Aloe vera* peels for wound healing [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2021, 18(4): 561-571.
- [50] 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.
- [51] 闫昱辛, 何美军, 李宇, 等. 铁皮石斛叶多糖美白和抗氧化活性 [J]. 植物研究, 2025, 45(1): 111-118.
- [52] Tu J, Jiang F, Fang J N, *et al.* Anticipation and verification of *Dendrobium*-derived nanovesicles for skin wound healing targets, predicated upon immune infiltration and senescence [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1629-1644.
- [53] Martins M, Ribeiro M H, Almeida C M M. Physicochemical, nutritional, and medicinal properties of *Opuntia Ficus-indica* (L.) mill. and its main agro-industrial use: A review [J]. *Plants*, 2023, 12(7): 1512.
- [54] Valentino A, Conte R, Bousta D, *et al.* Extracellular vesicles derived from *Opuntia Ficus-indica* fruit (OFI-EVs) speed up the normal wound healing processes by modulating cellular responses [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7103.
- [55] 刘议聪, 高琪钊, 赵玉箫, 等. 苦瓜外泌体联合莫匹罗星软膏治疗大鼠皮肤深II度烫伤的研究 [J]. 徐州医科大学学报, 2023, 43(8): 584-589.
- [56] Fan M, Zhang X, Song H P, *et al.* Dandelion (*Taraxacum* genus): A review of chemical constituents and pharmacological effects [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5022.
- [57] 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.
- [58] Kouassi M C, Grisel M, Gore E. Multifunctional active ingredient-based delivery systems for skincare formulations: A review [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 217: 112676.
- [59] Dad H A, Gu T W, Zhu A Q, *et al.* Plant exosome-like nanovesicles: Emerging therapeutics and drug delivery nanoplatfoms [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 13-31.
- [60] 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.
- [61] Wang Q L, Ren Y, Mu J Y, *et al.* Grapefruit-derived nanovectors use an activated leukocyte trafficking pathway to deliver therapeutic agents to inflammatory tumor sites [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(12): 2520-2529.
- [62] Zhang M Z, Yang C H, Yan X J, *et al.* Highly biocompatible functionalized layer-by-layer ginger lipid nano vectors targeting P-selectin for delivery of doxorubicin to treat colon cancer [J]. *Adv Ther*, 2019, 2(12): 1900129.
- [63] Wang Y, Wu Y F, Shen S, *et al.* Engineered plant extracellular vesicles for natural delivery across physiological barriers [J]. *Food Funct*, 2024, 15(4): 1737-1757.
- [64] Kanikkannan N, Singh M. Skin permeation enhancement effect and skin irritation of saturated fatty alcohols [J]. *Int J Pharm*, 2002, 248(1/2): 219-228.
- [65] Hu S Q, Li Z H, Cores J, *et al.* Needle-free injection of

- exosomes derived from human dermal fibroblast spheroids ameliorates skin photoaging [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(10): 11273-11282.
- [66] Zhang S F, Yang L, Liu J F, *et al.* Microneedle systems: Cell, exosome, and nucleic acid based strategies [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(21): 7018-7033.
- [67] Fathi-Karkan S, Heidarzadeh M, Narmi M T, *et al.* Exosome-loaded microneedle patches: Promising factor delivery route [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 243: 125232.
- [68] Park G H, Kwon H H, Seok J, *et al.* Efficacy of combined treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosome-containing solution and microneedling for facial skin aging: A 12-week prospective, randomized, split-face study [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(12): 3418-3426.
- [69] Shi Y, Zhao J X, Li H, *et al.* A drug-free, hair follicle cycling regulatable, separable, antibacterial microneedle patch for hair regeneration therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(19): e2200908.
- [70] Meng S, Wei Q, Chen S Q, *et al.* miR-141-3p-functionalized exosomes loaded in dissolvable microneedle arrays for hypertrophic scar treatment [J]. *Small*, 2024, 20(8): e2305374.
- [71] Liu X W, Guo C J, Yang W L, *et al.* Composite microneedles loaded with *Astragalus membranaceus* polysaccharide nanoparticles promote wound healing by curbing the ROS/NF- $\kappa$ B pathway to regulate macrophage polarization [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 345: 122574.
- [72] Theodorakopoulou E, Aguilera S B, Duncan D I. A new therapeutic approach with rose stem-cell-derived exosomes and non-thermal microneedling for the treatment of facial pigmentation [J]. *Aesthet Surg J Open Forum*, 2024, 6: ojae060.
- [73] Biswas A A, Dhondale M R, Agrawal A K, *et al.* Advancements in microneedle fabrication techniques: Artificial intelligence assisted 3D-printing technology [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(6): 1458-1479.
- [74] Lim S H, Kathuria H, Amir M H B, *et al.* High resolution photopolymer for 3D printing of personalised microneedle for transdermal delivery of anti-wrinkle small peptide [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 907-918.
- [75] Che Ab Rahman A, Matteini P, Kim S H, *et al.* Development of stretchable microneedle arrays via single-step digital light-processing printing for delivery of rhodamine B into skin tissue [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 2): 129987.
- [76] 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.
- [77] Fu J M, Liu Z L, Feng Z Y, *et al.* *Platycodon grandiflorum* exosome-like nanoparticles: The material basis of fresh *Platycodon grandiflorum* optimality and its mechanism in regulating acute lung injury [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 270.
- [78] 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.
- [79] 张文峰. 逍遥散加减联合七白散治疗女性肝郁气滞型黄褐斑的疗效及对复发率、安全性的影响分析 [J]. *中国实用医药*, 2023, 18(9): 136-139.

[责任编辑 赵慧亮]