

## 植物源纳米囊泡载药技术研究进展与应用前景分析

曹颖<sup>1,2</sup>, 王豆<sup>2,4</sup>, 李金玲<sup>1,2</sup>, 杨桂玲<sup>1,2,3,4</sup>, 张鑫<sup>1\*</sup>, 罗婷<sup>2\*</sup>

1. 宁波大学食品科学与工程学院, 农产品质量安全全国重点实验室, 浙江 宁波 315832
2. 浙江省农业科学院农产品质量安全与营养研究所, 农产品质量安全全国重点实验室, 浙江 杭州 310021
3. 湘湖实验室, 浙江 杭州 311231
4. 农业农村部农业转基因生物溯源重点实验室, 浙江 杭州 310021

**摘要:** 植物源纳米囊泡 (plant-derived nanovesicles, PDNVs) 是一类天然来源的纳米递送系统, 具备良好的生物相容性、低免疫原性、靶向性等特征, 在药物和生物活性成分递送方面具有显著优势和广阔应用前景。总结了 PDNVs 制备技术和表征方法, 梳理了 PDNVs 功能化策略、载药技术、载药效能评价体系与安全性评估等方面的关键研究进展, 重点分析了 PDNVs 载药技术在疾病治疗以及生物医学化妆品等领域的创新应用, 探讨了 PDNVs 在标准化生产和应用推广等方面所面临的挑战和机遇。旨在为 PDNVs 的载药系统工程化和应用提供新的思路和方法学参考, 推动该领域发展与技术革新。

**关键词:** 植物源纳米囊泡; 制备技术; 表征方法; 载药技术; 创新应用

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)19-6913-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.19.004

## Research progress and application prospects analysis of plant-derived nanovesicles drug delivery technology

CAO Ying<sup>1,2</sup>, WANG Dou<sup>2,4</sup>, LI Jinling<sup>1,2</sup>, YANG Guiling<sup>1,2,3,4</sup>, ZHANG Xin<sup>1</sup>, LUO Ting<sup>2</sup>

1. State Key Laboratory for Quality and Safety of Agro-Products, College of Food Science and Engineering, Ningbo University, Ningbo 315832, China
2. State Key Laboratory for Quality and Safety of Agro-Products, Institute of Agro-product Safety and Nutrition, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, China
3. Xianghu Laboratory, Hangzhou 311231, China
4. Key Laboratory of Traceability for Agricultural Genetically Modified Organisms, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Hangzhou 310021, China

**Abstract:** Plant-derived nanovesicles (PDNVs) are a class of naturally-sourced nano-delivery systems known for their excellent biocompatibility, low immunogenicity, and targeting property. These characteristics endow them with significant advantages and broad application prospects in the delivery of drugs and bioactive ingredients. This review summarizes the methods of preparing and characterizing PDNVs and summarizes key advancements in surface functionalization strategies, drug-loading techniques, evaluation systems for drug-loading efficacy, and safety assessments. Additionally, this review analyze the innovative applications of PDNVs-based drug-loading technology in disease treatment and biomedical cosmetics. Finally, this review address the challenges and opportunities associated with the standardized production and application promotion of PDNVs. This review aims to provide new insights and methodological references for the engineering and application of PDNVs as drug delivery systems, promoting the development and technological innovation in this field.

**Key words:** plant-derived nanovesicles; preparation technology; characterization method; drug delivery technology; innovative application

收稿日期: 2025-05-12

基金项目: 湘湖实验室重点科研项目 (2023C4S02002); 现代农业产业技术体系建设专项资金 (CARS-29)

作者简介: 曹颖, 女, 硕士研究生, 研究方向为植物活性物质的开发利用。E-mail: 1374946545@qq.com

\*通信作者: 张鑫, 男, 博士, 副教授, 从事植物资源的高价值开发利用。E-mail: zhangxin@nbu.edu

罗婷, 女, 博士, 助理研究员, 从事活性物质功能评价与开发。E-mail: luoting9309@163.com

植物源纳米囊泡 (plant-derived nanovesicles, PDNVs), 又可称为植物源性囊泡样纳米颗粒 (plant derived vesicle like nanoparticles, PDVLNs) 或植物来源外泌体样囊泡 (plant-derived exosomes-like nanovesicles, PDENs), 主要指源自植物细胞的天然纳米级膜结构囊泡, 可通过自然分泌或特定制备技术获取, 其粒径通常分布在 30~300 nm<sup>[1]</sup>。PDNVs 具有典型的磷脂双分子层骨架, 内部包裹核酸、蛋白质、脂质分子及次级代谢活性物质 (如人参皂苷、多酚、黄酮、多糖等)。

传统药物递送体系如脂质体、聚合物胶束以及其他纳米颗粒等往往存在药物降解快、释放不均以及靶向性不足等问题, 进而导致生物利用度低和副作用显著等局限性<sup>[2]</sup>。PDNVs 凭借纳米级尺寸与独特脂质膜结构, 可作为天然来源药物递送系统, 高效地跨越血脑屏障、肿瘤基质等复杂生物屏障。此外, PDNVs 还具备优良的药物负载能力, 可通过物理、化学及生物 3 类载药技术, 实现小分子药物、核酸 (siRNA/mRNA) 及生物活性成分的高效负载。更重要的是, 它还能保护装载的物质不被酶解, 减少药物到达病灶前的损耗, 提高递送效率<sup>[3]</sup>。另外, PDNVs 的一些表面蛋白还能赋予它们特异性靶向能力, 如生姜来源的 PDNVs 可对炎症性肠病病灶部位进行靶向性识别<sup>[4]</sup>。同时, PDNVs 还具备血液循环时间长、生物相容性佳、低免疫原性及生物分布广泛等<sup>[5]</sup>独特的优势。由此可见, PDNVs 可能在药物递送方面展现出超越合成脂质体的应用潜力, 有望发展成为下一代精准药物递送系统的核心技术载体。

本文概述了 PDNVs 的分离制备技术和表征方法, 梳理了现有 PDNVs 的功能化策略、载药技术、载药效能评价以及安全性评估方面的进展, 重点分析了 PDNVs 载药技术在疾病治疗以及生物医学化妆品方面的应用现状, 并且探讨了未来的应用挑战和发展趋势, 以期开发下一代绿色纳米载体提供理论支撑与战略前瞻。

## 1 PDNVs 的分离制备技术和表征方法

### 1.1 PDNVs 的分离制备技术

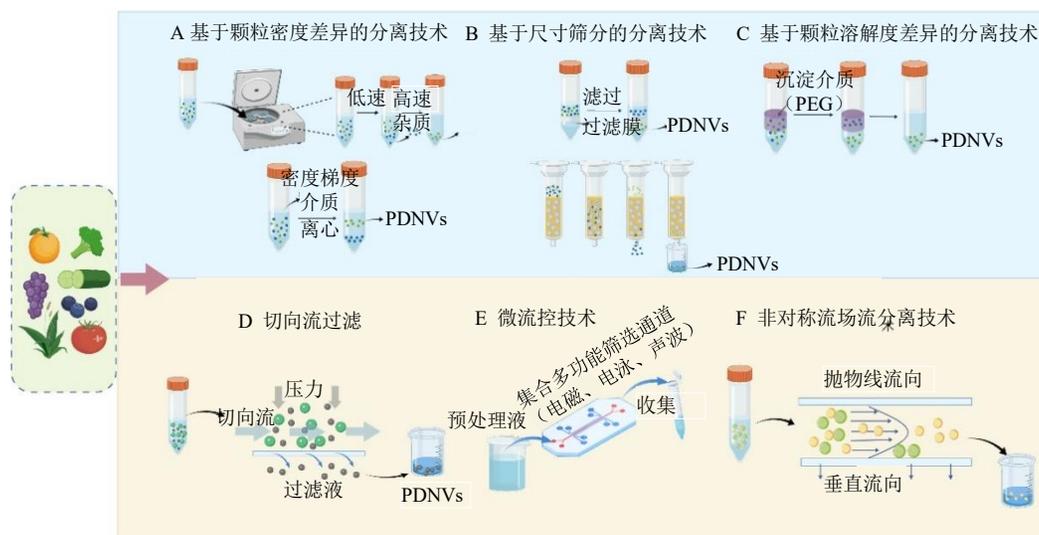
当前, PDNVs 的分离制备技术已形成多元化的技术体系, 常用方法主要包括超速离心法、密度梯度离心法、超滤法、尺寸排阻色谱法、聚合物沉淀法、免疫磁珠法等。超速离心法与密度梯度离心法<sup>[6]</sup>操作简便, 是分离制备 PDNVs 的主流方法。然而, 不同技术因原理不同而存在局限性, 如部分技

术可能导致囊泡结构变形受损, 影响其生物功能等; 另一些则面临纯度较低、耗时长等问题。为此, 近年研究者逐渐采用多种技术联用策略, 通过整合不同制备技术优势, 提高产率与纯度。此外, 切向流过滤、微流控技术、非对称场流分离技术等新兴手段凭借其高分辨以及低剪切损伤等优势, 成为 PDNVs 高效分离的新策略 (图 1)。

**1.1.1 常用制备技术** 基于颗粒密度差异的 PDNVs 分离技术主要包括超速离心法和密度梯度离心法。其中, 超速离心技术通常被视为 PDNVs 制备“金标准”<sup>[7]</sup>, 其原理是利用 PDNVs 和其他细胞内容物质成分之间的大小和密度差异, 通过离心力实现组分的分离, 已被广泛应用于多种植物 PDNVs 的分离提取。尽管操作简便, 但该方法分离效率低, 耗时长。密度梯度离心法在传统超速离心的基础上进行了改进, 通过向待分离样品添加到蔗糖、碘克沙醇和氯化铯等存在密度梯度惰性质介<sup>[8]</sup>, 通过密度平衡原理实现颗粒的分离, 一般密度大于溶剂的颗粒会沉降, 而密度低的颗粒则会漂浮。相较于超速离心法, 该方法可有效减少 PDNVs 的破损, 但引入的外源介质也可能导致 PDNVs 产物的污染风险<sup>[9]</sup>。

基于尺寸筛分的 PDNVs 分离制备技术, 包括超滤法和尺寸排阻色谱法。超滤法利用超滤膜的微孔结构截留目标 PDNVs, 去除粒径较小的蛋白质等杂质, 该方法虽能保持囊泡的生物活性, 但可能会破坏囊泡膜结构, 且存在堵塞和污染等问题<sup>[10]</sup>。尺寸排阻色谱法则是通过凝胶或者树脂过滤以区分大小不同的囊泡和其他生物小分子<sup>[11]</sup>。当待分离样品进入凝胶或树脂时, 小分子物质可以钻进其孔隙, 而尺寸相对较大的 PDNVs 则会沿着间隙洗脱, 通过洗脱时间可区分大小不同的物质。此方法基本不损害囊泡的结构及功能, 但可能由于色谱柱的负载能力有限、耗时较长及成本较高等因素, 限制了其在大规模样本处理中的应用。

基于样品溶解度差异, 通常可利用聚合物沉淀法实现 PDNVs 的分离, 通常通过添加聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 作为沉淀介质, 与疏水性脂质和蛋白质分子相互作用而实现选择性沉淀, 随后通过离心收集目标 PDNVs。此方法操作简单, 但提取的 PDNVs 可能存在杂蛋白污染, 回收率低等问题, 需要结合超滤技术进一步纯化。此外, 利用 PDNVs 表面蛋白质标记特性, 还可通过免疫磁珠法利用抗体捕获特定 PDNVs, 通过低速离心或磁



A-基于颗粒密度差异的分离技术：超速离心法和密度梯度离心法；B-基于尺寸筛分的分离技术：超滤法和尺寸排阻色谱法；C-基于颗粒溶解度差异的分离技术：聚合物沉淀法；D~F-新型分离技术：切向流过滤、微流控技术、非对称流场流分离技术。本图利用 BioGDP 绘制。

A-separation techniques based on particle density differences: ultracentrifugation and density gradient centrifugation; B-separation techniques based on size exclusion: ultrafiltration and size exclusion chromatography; C-separation techniques based on differences in particle solubility: polymer precipitation method; D—F-novel separation techniques: tangential flow filtration, microfluidics, and asymmetric flow field-flow fractionation. Created with BioGDP.com.

图 1 PDNVs 常用及新型制备技术

Fig. 1 Common and novel separation techniques of PDNVs

性技术实现 PDNVs 的高纯度分离<sup>[12]</sup>。

**1.1.2 联合制备技术** 为克服单一技术的局限，越来越多的研究开始聚焦多技术联合策略，实现优势互补，提高 PDNVs 制备效率和质量。Ramírez 等<sup>[13]</sup>采用单一的超速离心法从芦荟皮中分离出总颗粒浓度为  $(6.5 \pm 5.7) \times 10^8$  粒/mL 的芦荟 PDNVs；而 Kim 等<sup>[14]</sup>通过机械粉碎-连续离心-切向流滤过的集成技术，从芦荟皮分离出总颗粒浓度为  $(5.35 \pm 2.92) \times 10^9$  粒/mL 的芦荟 PDNVs，发现后者获得的 PDNVs 回收颗粒浓度比前者高近 1 个数量级。此外，离心与超滤结合可去除较小的杂质并起到浓缩的效果，而差速离心与琼脂糖凝胶电泳结合可更有效地去除可溶性蛋白杂质。

**1.1.3 新型制备技术** 切向流过滤 (tangential flow filtration, TFF) 是一种基于压力驱动的动态过滤技术，在跨膜压力作用下，样液以切向流动方式通过滤膜，小分子物质可透过膜孔分离，而纳米颗粒则因为尺寸排阻效应被截留。TFF 被广泛应用于生物制品浓缩、提纯等，使用该方法分离 PDNVs 等柔性囊泡时，囊泡不会直接受到流体的挤压，而是通过轻柔的切向作用流过分离界面，可有效保持其结构完整性及生物活性。Han 等<sup>[15]</sup>通过 TFF 从人血液中分离和纯化外泌体，发现由于纳米多孔 PCTE 膜孔径均匀 (直径约 100 nm)，可以高效 (>97%) 清

除蛋白质等杂质，还能通过反向洗脱捕获在微流控芯片中的外泌体，可使回收率达于 >80%。

微流控技术主要基于微通道内流体的独特物理行为，结合目标 PDNVs 的物理特性或生化特性，设计特定结构的芯片或集成功能模块，并集成声波、电泳和电磁技术，实现高效精准分离<sup>[16]</sup>。该技术具备样品消耗量低、分离周期短、单位成本低等优点，但相关技术设备前期成本高，且单次处理样本量有限，难以满足大规模生产需求。

非对称流场流分离技术 (asymmetric flow field-flow fractionation, AF4) 是一种基于颗粒大小和扩散系数差异的分离方法。该技术通过施加外部水平抛物线以及垂直流场改变溶质分子的流动模式，较大的颗粒利用受到更大的垂直力的特性，促使其向边缘流速低处聚集，具有更强扩散性的较小颗粒聚集在中间高速流动层，优先被洗出<sup>[17]</sup>。这种无标记、温和的方式兼具快速和重复性好的特点，但存在样品通量较低，且无法区分尺寸相同的异形颗粒的局限性。AF4 在制备哺乳动物细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 已有近 10 年的应用累积，未来针对 PDNVs 特性优化相关参数后，应用到 PDNVs 的制备上可进一步提高其分离效率、产品纯度及回收率。

PDNVs 不同提取方法总结见表 1。

表 1 PDNVs 不同提取方法优缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of different extraction methods for PDNVs

提取方法	优点	缺点	文献
超速离心法	操作简单, “金标准”	分离效率低, 耗时, 反复离心易破坏结构	7
密度梯度离心法	操作简单, 有效减少 PDNVs 的破损	外源介质也可能导致 PDNVs 产物的污染风险	9
超滤离心法	低压条件下纯化效果好	易改变囊泡结构, 超滤膜易堵塞	10
尺寸排阻色谱技术	快速、简单、成本低, PDNVs 结构完整且大小均匀	纯度低, 负载有限, 限制大规模应用	11
聚合物沉淀法	操作简便, 省时	回收率低, 存在杂蛋白污染	12
切向流过滤	有效保持其结构完整性及生物活性	成本高, 不适合大批量样本	15
微流控技术	样品消耗量低, 分离周期短	前期设备成本高, 单次处理样本量有限, 难以满足大规模生产需求	16
非对称流场流分离技术	快速和重复性好	样品通量较低, 无法区分尺寸相同的异形颗粒	17

## 1.2 PDNVs 的表征方法

PDNVs 的核心组分不仅直接决定了其生物学功能, 还会影响其作为载药系统的装载输送效率以及临床应用的安全性和稳定性。因此, 精准解析 PDNVs 的形态结构和分子组成对于揭示其物质基础结构和生物学功能至关重要。本节重点介绍了现有 PDNVs 的表征方法体系, 主要包括形态观察、物理参数检测以及主要生化成分(脂质、蛋白质、核酸)等多维度参数检测的常用分析技术。

**1.2.1 物理表征** PDNVs 多呈现近球形或茶杯状结构, 主要借助电子显微镜技术进行观察。透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)具有高分辨率, 可达亚纳米级, 可提供 PDNVs 的详细形态学图像信息, 但需要在真空环境下通过负染或冷冻对样品进行预处理和固定, 可能会破坏 PDNVs 结构。扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)虽然可用于观察 PDNVs 表面样貌和三维结构, 但其分辨率与 TEM 相比存在一定的差距<sup>[18]</sup>。原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)能在接近生理条件实现对 PDNVs 形态和结构的无损表征, 但该方法对样品表面平整度等要求严格, 操作也相对复杂。

PDNVs 的粒径大小、颗粒浓度及 Zeta 电位等核心物理参数对其生物学功能具有决定性影响。动态光散射(dynamic light scattering, DLS), 主要通过激光束散射解析纳米颗粒的尺寸分布和 Zeta 电位<sup>[19]</sup>; 纳米颗粒跟踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)是一种高通量可视化技术, 可通过激光束监测液体悬浮液中的布朗运动来确定粒径的大小和浓度, NTA 目前已成为 PDNVs 检测的金

标准<sup>[8]</sup>, 但由于样品纯度的高要求, 限制了其在复杂体系中的应用<sup>[20]</sup>。而纳米流式检测技术<sup>[21]</sup>则主要通过荧光标记实现颗粒浓度的快速定量检测, 与 NTA 形成了技术互补, 可满足复杂体系中 PDNVs 的检测定量需求。

**1.2.2 组分表征** PDNVs 包含多种蛋白质, 对其生物发生、稳定性和功能调控具有重要意义。聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl dsulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)可实现蛋白质相对分子质量区分, 但不能鉴别蛋白质种类; Western Blot 则可通过对靶向识别跨膜蛋白如 CD9、CD81 等进行囊泡类型鉴定<sup>[22]</sup>。此外, 基于液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)的蛋白质组学和生物信息学方法可对 PDNVs 的蛋白进行深层次解析, 挖掘分析关键蛋白功能及其作用网络。Sriwastva 等<sup>[23]</sup>利用 LC-MS/MS 发现桑树皮 PDNVs 表面有热休克蛋白家族 a (Hsp70) 成员 8 (HSPA8), 它们能激活 AhR 信号通路改善结肠炎。此外, PDNVs 的表面标志物质的检测还可以通过流式细胞术以及酶联免疫吸附方法测定, 实现量化分析。

PDNVs 磷脂双分子层由多种脂质分子组成, 其核心成分主要包括磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)、磷脂酸(phosphatidic acid, PA)、磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG)、三酰甘油、二酰甘油(diacylglycerol, DAG)、单半乳糖基 DAG 和半乳糖基 DAG<sup>[24]</sup>。目前, 主要通过高效液相色谱法(high performance liquid

chromatography, HPLC)、薄层色谱法(thin layer chromatography, TLC)进行分析和含量鉴定。不同 PDNVs 脂质组成存在差异,也影响了其稳定性与功能活性。Kilasoniya 等<sup>[6]</sup>使用 TLC 技术证明了番茄 PDNVs 中含有 PA、PC、PE 和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS);然而,人参源 PDNVs 则富含二乳糖基单酰基甘油(59.4%)、PE(6.8%)和神经酰胺(Cer, 13.8%)<sup>[25]</sup>;生姜源 PDNVs 富含 PA,可与牙龈卟啉单胞菌中的 HBP35 蛋白结合,来抑制牙龈卟啉单胞菌的生长并有效治疗牙周炎<sup>[26]</sup>。人参源 PDNVs 中 Cer 通过激活 TLR4 影响巨噬细胞极化,最终逆转免疫抑制性肿瘤微环境<sup>[25]</sup>。

PDNVs 所携带的核酸小分子(包括 DNA、mRNA、miRNA、siRNA 和 lncRNA 等),是实现其跨物种基因调控网络的核心介质。检测技术包括琼脂糖凝胶电泳、Northern 印迹法、实时荧光聚合酶链反应及 NGS 深度测序等。目前,研究者通过测序发现 PDNVs 中含有 miRNA 和 siRNA 等非编码 RNA,这些功能性 RNA 可以靶向宿主 mRNA 调节蛋白表达<sup>[27]</sup>,在抗炎、抗癌、抗氧化以及神经系统调节方面具有关键作用<sup>[22]</sup>。

代谢组学研究发现,PDNVs 中含有碳水化合物(包括葡萄糖、果糖和蔗糖)和氨基酸(如丙氨酸、天冬酰胺、异亮氨酸、亮氨酸等)等基础能量代谢产物,还富含植物特征性的次级代谢活性物质。如生姜 PDNVs 中被证实含有 6-姜烯酚等,可介导其抗炎特性;茶树花 PDNVs 中含有丰富的黄酮类化合物和儿茶素等,具有显著的抗氧化活性。

## 2 PDNVs 载药技术研究进展

相较于哺乳动物外泌体及人工纳米颗粒等载体,PDNVs 在药物载体性能方面展现出多维优势:其天然生物膜结构不仅赋予了高生物相容性和低免疫原性,还可有效保护所载药物(如核酸、小分子化合物)抵御体液酶的降解及免受外界环境干扰,显著提高生物利用度。反观哺乳动物外泌体,虽同属天然递送系统,但存在大规模生产瓶颈及潜在致病因子传递的风险;而人工纳米颗粒则受限于复杂化学修饰带来的制备难题,且易被肝脏和脾脏捕获清除,导致系统性毒性风险增加<sup>[28]</sup>。此外,PDNVs 来源广泛,原料成本低廉,且能通过膜融合机制高效进入细胞,甚至能跨越皮肤、血脑、胃肠道及胎盘等生理屏障<sup>[8]</sup>。并且 PDNVs 所富含的天然活性成分还可与负载的药物产生协同增效作用。这

些特性使 PDNVs 在药物递送领域具有独特优势和潜在应用价值。

### 2.1 基于靶向性提升功能化修饰策略

近年来,研究的热点已经从天然提取 PDNVs 的使用转向基于目标导向的工程化修饰,通过点击化学、受体-配体结合、静电接触和疏水相互作用等一些工程化修饰手段将 PDNVs 进行改造升级,使其具有更高的靶向性及载药效率<sup>[29]</sup>。

为提高 PDNVs 靶向性,研究者主要开发了基于共价(点击化学或叠氮化物-炔烃环加成反应)以非共价方法的两类工程化修饰策略<sup>[30]</sup>。Moon 等<sup>[31]</sup>利用点击化学将适配体与马来酰亚胺基团反应连接到了葡萄柚 PDNVs 上,显著增强了其靶向性,细胞摄取率提高约 2 倍。Yang 等<sup>[32]</sup>基于人参和菠菜来源的 PDNVs,通过 OVA-Mal(马来酰亚胺修饰的 OVA257-264 抗原肽)抗原偶联构建 PDEN@OVA 复合体,促使其具有抗氧化及免疫激活的双重活性,催化宿主产氧、同时促进了 DCs 成熟和 T 细胞激活。另一方面,还可利用非共价技术(包括受体-配体结合、静电接触和疏水相互作用)对 PDNVs 进行修饰改造。Tang 等<sup>[33]</sup>构建了 1 种葡萄柚 PDNVs 连接适配体 HA1 的靶向递送系统,发现其对 HER2 阳性乳腺癌细胞的靶向性增强,可将纳米载体及药物摄取率提高 3 倍以上,有效抑制了肿瘤生长,将模型小鼠生存期延长了 35%以上。Pomatto 等<sup>[34]</sup>利用聚阳离子物质通过静电相互作用添加到 PDNVs 表面,改变了脂膜表面电荷,工程改造后 PDNVs 中封装 mRNA 效率平均提升 60%。Vandergriff 等<sup>[35]</sup>通过使用二油酰基磷脂酰乙醇胺-N-羟基琥珀酰亚胺酯接头,实现了外泌体的心脏靶向性。

### 2.2 基于疗效升级的载药策略

PDNVs 作为小分子的纳米载体,其内源性生物活性成分本身具有生物学功能,还可以通过工程化手段负载外源治疗分子(化学药物、核酸药物等)形成协同增效效应<sup>[36]</sup>。根据作用机制不同,当前载药技术主要分为物理法、化学法、生物法<sup>[30]</sup>(图 2)。

物理封装方法通常需要施加外部能量改变膜通透性实现药物加载,主要包括超声、挤出、循环冻融、电穿孔<sup>[37]</sup>等。超声法是利用探针超声仪对 PDNVs 进行超声处理,使 PDNVs 膜变形,产生小孔增加膜的通透性,促进小分子物质扩散实现装载,超声法的载药效率高,但可能导致 PDNVs 聚

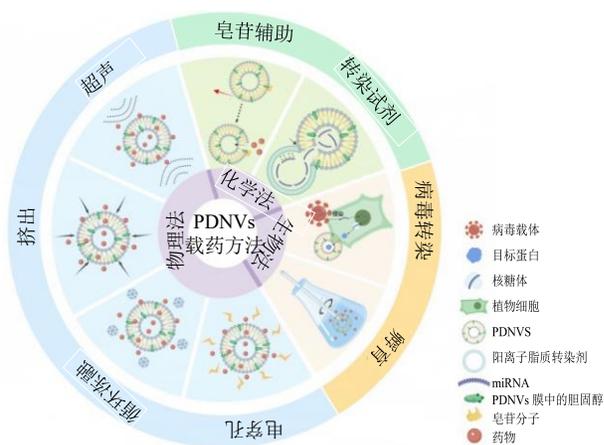


图 2 PDNVs 的载药技术

Fig. 2 Drug delivery technology of PDNVs

集以及表面蛋白构象改变。挤出法通过将 PDNVs 通过微孔膜或微通道进行挤压，使囊泡膜变形以及通透性增加，也会对表面蛋白造成破坏。循环冻融法指将 PDNVs 经快速冷冻和解冻循环，利用冰晶核融化的体积变化，使 PDNVs 脂膜破裂或重构，达到载药目的<sup>[19]</sup>，其优势是操作简单且能保持生物活性，但易造成囊泡聚集风险。电穿孔法指对治疗剂和 PDNVs 的混合物施加电场，在 PDNVs 的膜上形成瞬态孔<sup>[38]</sup>，根据处理的对象和浓度，电压可能在 0.1~1 000 kV，该方法操作简便，已广泛用于 miRNA、siRNA 等核酸分子的装载<sup>[30]</sup>。

化学封装方法包括皂苷辅助渗透或基于转染试剂的封装。皂苷辅助渗透法主要用皂苷等通透剂，通过形成复合物和消除膜胆固醇，在 PDNVs 膜表面形成孔洞来增加膜通透性<sup>[39]</sup>。有研究将 PDNVs 和吡啶与 0.1 mg/mL 皂苷溶液在室温下孵育 10 min，发现该方法可有效提高吡啶的加载效率，载药量比室温下与磷酸盐缓冲液孵育时提高 11 倍以上<sup>[40]</sup>。此外，转染试剂法主要介导 DNA、RNA、非编码 RNA 和 miRNA 等核酸大分子的负载。目前，常用的化学转染试剂有磷酸钙、聚乙烯亚胺、二乙基氨基乙基、葡聚糖和脂质体等<sup>[41]</sup>，其中脂质体应用最为广泛。López de Las Hazas 等<sup>[42]</sup>利用脂质转染法，将人工合成的 miRNA (ath-miR159a、ath-miR162a-3p、ath-miR166b-3p 和 ath-miR396b-5p) 成功装载了从西兰花、石榴、苹果和橙子来源的 PDNVs 中。

生物封装方法主要包括孵育和病毒转染。孵育一般是将治疗剂与 PDNVs 在室温或 37 °C 下恒温搅拌 4~6 h 实现被动扩散载药，操作简单但装载效率

通常较低<sup>[43]</sup>。病毒转染法主要是将病毒载体（如慢病毒、腺病毒和腺相关病毒）转染供体细胞，实现目标基因或表达产物的负载<sup>[44]</sup>，赋予 PDNVs 新的生物学功能或治疗特性。病毒转染法具有高效的基因递送能力，能够实现靶向递送和长期表达，但病毒载体存在免疫原性和潜在的基因突变风险，可能会增加在人体中应用的安全隐患。

综合而言，不同载药方法技术具有各自的优势以及局限性，需根据具体 PDNVs 种类来源、负载对象的特性以及应用场景来选择合适的技术。

### 2.3 载药效果评价

将药物等活性分子加载到 PDNVs 中后，需要从药物释放效率、细胞摄取效率、药物封装率、药物稳定性等多个维度进行载药效果进行综合评估。

药物释放效率是指从 PDNVs 中释放的药物的百分比，反映了药物加载和控制释放能力。主要评估方法有紫外-可见分光光度法 (UV-vis)、HPLC、荧光染色、Tinopal 染色、磁共振成像 (MRI) 和过滤法等。Chen 等<sup>[45]</sup>开发了 1 种基于石墨烯氧化物的纳米复合物，表面涂覆了壳聚糖寡糖和聚谷氨酸，作为外泌体基础的药物递送系统，通过 UV-vis 确认了其药物加载效率可达 73%。

细胞摄取效率主要用于评估靶标细胞在摄取后药物吸收和利用的效果，可通过荧光/放射性同位素进行标记、共聚焦显微镜和细胞学染色进行表征。Moon 等<sup>[31]</sup>用 DiO 标记修饰有 R11-3 适配体的葡萄柚 PDNVs，分析了其在 hCMC/D3 脑内皮细胞的摄取情况，结果显示，其在细胞中内化量提升了近 2 倍。

药物封装率是指在将药物包裹于 PDNVs 内部或表面的过程中，实际被成功封装进入 PDNVs 的药物量与投入的药物总量的百分比，反映了 PDNVs 有效携带药物的能力。药物封装率的评估方法主要是通过 UV-vis、MRI、HPLC 等技术。Jiang 等<sup>[46]</sup>使用紫外-可见分光光度计测量了芝麻叶 PDNVs 离心后上清中未被包裹的木犀草素浓度，根据换算公式得出木犀草素的封装率达到了 91.9%。

药物稳定性指负载药物在一定条件下保持分子结构、活性、理化性质和生物功能的能力，评估方法包括 HPLC-MS/MS、流式细胞术、电子显微镜等。Mao 等<sup>[47]</sup>探究 LMSN@GE (1 种生姜外泌体包裹硅孔框架的复合结构) 对 INF (Infliximab, 1 种抗 TNF-α 抗体) 的保护时，用 TEM 观察其在模拟

胃液中形态,结合完整蛋白百分比检测 INF 的稳定性。结果显示,INF/LMSN@GE 经模拟胃肠液处理后 INF 完整蛋白高达 80%以上,有效提升了 INF 在胃肠道的稳定性。

## 2.4 安全性评价

PDNVs 在进入临床应用前进行全面的的安全性评价是至关重要的<sup>[8]</sup>。PDNVs 安全性评价体系主要涉及几个层面,包括体外细胞水平安全性、动物水平安全性、人体应用安全性以及环境安全性等。天然 PDNVs 普遍具有良好生物相容性,但载药修饰或人工改造后的 PDNVs 可能引入新的风险因素,需作为评价重点。

体外细胞毒性是评估修饰后的 PDNVs 安全性的重要环节。Kilasoniya 等<sup>[6]</sup>通过细胞活性实验发现,重组人 HSP70 蛋白的柚子或番茄来源 PDNVs 对胶质瘤细胞对 GI-Tr 细胞的细胞活力没有显著影响,细胞活力保持 >95%,表明对正常细胞无毒。Yang 等<sup>[32]</sup>通过 MTT 试验发现,经 O-GS@OVA (一种表面修饰改造后的生姜与菠菜 PDNVs 的混合试剂)处理后,约 80%的人脐静脉内皮细胞仍保持活性,说明其细胞毒性较低。

载药修饰或人工改造后的 PDNVs 的体内毒性、免疫原性等安全风险也通过动物模型实验得到了初步评估。Toffoli 等<sup>[48]</sup>对小鼠心脏组织进行 H&E 染色,发现 DOX-PDNVs 药物递送体系未引发心肌细胞结构异常,游离 DOX 组则出现明显心肌细胞排列异常、空泡化和细胞坏死等现象,证实 PDNVs 用于药物负载可降低其不良反应。此外, Yang 等<sup>[32]</sup>在 4T1-OVA 荷瘤小鼠模型中观察到, O-GS@OVA 水凝胶处理组的主要脏器形态及血清生化指标均无显著异常,进一步表明其低不良反应特性。

尽管细胞与动物水平实验初步证实修饰 PDNVs 具有良好的生物相容性,低免疫原性,不良反映小等特性,其人体安全性数据仍十分匮乏,临床转化仍面临挑战。PDNVs 的功能开发和应用尚处于起步阶段,缺乏长期且详细的药理学和毒理学测试数据支撑。此外, PDNVs 的来源安全性(如培育过程中有外源有毒化合物残留)、制备方法和其他人工修饰等因素都应当被综合评估。截至目前,全球范围内尚未有 PDNVs 产品获批上市,可见在 PDNVs 以作为治疗剂或药物递送载体之前,需开展更系统的临床前毒理学研究<sup>[49]</sup>。

PDNVs 作为新型纳米递送系统,如果进行规模

化量产,其生态安全性评价对于保障农业可持续发展和环境安全性具有重要意义。PDNVs 为天然来源,与合成脂质体、其他纳米颗粒以及动物外泌体相比具有显著优势,但其修饰衍生物的长期环境影响仍需关注。尤其还需要综合考虑人工修饰材料的安全性及环境降解等问题,因此,未来需要加强此方面的环境风险评估和优化生产工艺研究<sup>[50]</sup>。

## 3 PDNVs 载药技术应用前景分析

### 3.1 疾病治疗

PDNVs 在疾病治疗方面具有双重角色:一方面,其天然携带的生物活性成分可直接发挥抗炎、抗氧化、抗癌等生物功能;另一方面,还能作为药物载体,通过高效负载抗癌药物、核酸分子等治疗性物质,与所载药物发挥协同增效作用,显著增强治疗效果。经过查阅相关文献,葛根<sup>[51]</sup>、鸭胆子<sup>[52]</sup>、芹菜<sup>[53]</sup>、生姜<sup>[4]</sup>、柠檬<sup>[54]</sup>等 PDNVs 均被证实可作为高效递送载体,负载 DOX、RNAs 等活性分子,在癌症、炎症性肠病、神经系统疾病等治疗中表现出巨大应用潜力(图 3)。PDNVs 的靶向递送能力源于其表面功能分子的协同作用,如一些表面特殊的功能膜蛋白可与病变细胞表面受体精准识别,同时脂质成分介导膜融合过程,协同实现对病灶部位的精准定位和药物释放<sup>[55]</sup>。

**3.1.1 肿瘤** 目前肿瘤治疗面临多重挑战,核心问题主要体现在肿瘤异质性导致的治疗靶点多样性、肿瘤微环境复杂性以及脱靶效应等方面。近年来,一些研究发现,特定 PDNVs 因其表面修饰的天然配体可通过配体-受体相互作用实现精准靶向,而其磷脂双分子层结构则可为治疗分子提供了高效包载平台。研究显示,鸭胆子 PDNVs<sup>[52]</sup>可高效递送 10 种功能性 miRNA,并通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进 ROS/半胱天冬酶介导的凋亡,同时抑制血管内皮生长因子的分泌,有效地抑制肿瘤微环境中的血管生成,减少肿瘤的生长、转移。此外,装载 DOX 的柠檬 PDNVs<sup>[54]</sup>利用天然膜成分与靶向配体协作,通过小窝蛋白主导的内吞途径在肿瘤部位聚集,使得病灶部分药物累积量提高了 2 倍。此外,它们还能通过 ATP 抑制机制增强 DOX 的抗肿瘤疗效,使肿瘤体积抑制率超过 90%,同时避免 P-糖蛋白介导的药物外排。

**3.1.2 炎症性疾病** PDNVs 中富含多种抗炎成分,可有效缓解肠道炎症。同时,其富含的抗氧化物质能减轻氧化应激对肠道组织的损伤,协同促进肠道

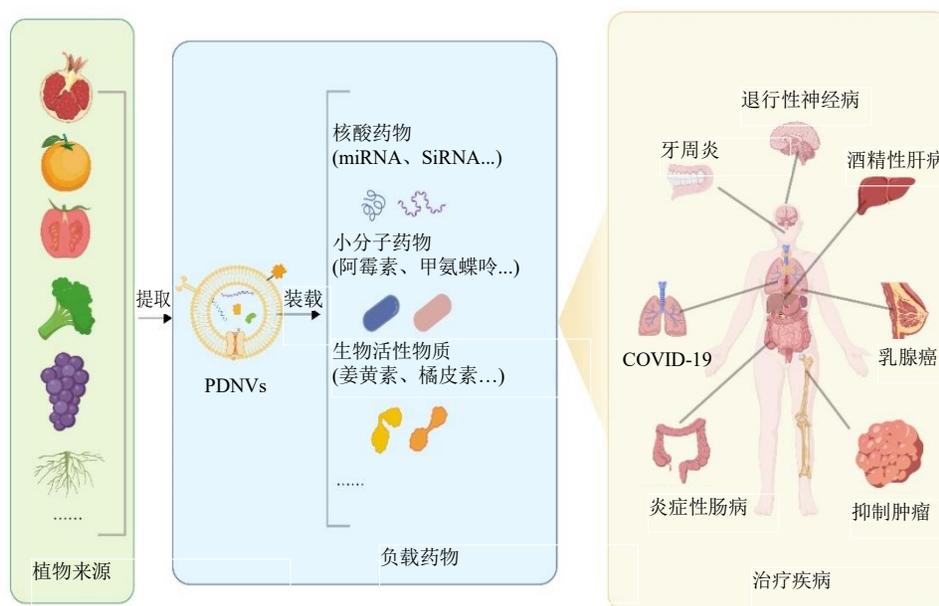


图 3 PDNVs 的疾病治疗应用  
Fig. 3 Applications of PDNVs in disease treatment

上皮细胞的修复再生，加速受损肠黏膜愈合等，有望发展成为炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）治疗的新型策略<sup>[56]</sup>。在炎症性肠病中，PDNVs 也能实现药物的肠道靶向递送。Zhang 等<sup>[4]</sup>利用生姜 PDNVs 靶向递送 siRNA-CD98 至结肠溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）的损伤部位，通过受体介导的跨膜转运实现结肠组织滞留时间延长至 12 h，同时还高效沉默 CD98 基因表达（mRNA 表达下降 70%），提升了治疗效果。

慢性牙周炎是一种与生物宿主反应失调相关的炎症性疾病<sup>[57]</sup>，牙龈卟啉单胞菌是慢性牙周炎的主要病原体。研究表明，生姜 PDNVs<sup>[26]</sup>具有独特的抗菌机制，可通过携带的 PA 特异性识别并结合牙周致病菌牙龈卟啉单胞菌表面的血红素结合蛋白 HBP35，导致细菌膜去极化、通透性增加，从而抑制病菌生长。更为重要的是，生姜 PDNVs 携带的 miRNAs 靶向抑制细菌毒力因子（如牙龈蛋白酶 Rgp/Kgp）和 IX 型分泌系统（T9SS）基因表达，有效减少细菌对上皮细胞的黏附与侵袭。这些多重作用机制协同改善牙周炎症状，促进口腔微生态的平衡与组织修复。上述研究表明，PDNVs 在炎症性疾病的靶向治疗和微环境调控中具有重要价值，为相关疾病的临床干预提供了新思路。

**3.1.3 神经退行性疾病** 神经退行性疾病，包括阿尔茨海默病、帕金森病及亨廷顿病等，其病理特征

主要表现为由神经元及其髓鞘丧失所引起，继而导致严重的神经功能障碍。在帕金森病治疗研究中，葛根来源的 PDNVs 表现出了良好的神经保护作用，负载了活性 miRNA 的葛根 PDNVs<sup>[51]</sup>通过 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬通路，有效清除细胞内受损的线粒体，同时维持线粒体呼吸链复合物 I 和 V 的活性，以保障 ATP 的稳定供应。细胞实验表明，葛根 PDNVs 显著提高 1.58 倍的 SH-SY5Y 细胞存活率，增强线粒体膜电位和 ATP 含量；并在帕金森病小鼠模型中，该囊泡系统也可有效减轻神经元退行性病变，改善模型动物的运动及非运动症状，为缓解 PD 的线粒体功能障碍提供了新的干预策略。

与传统疗法相比，PDNVs 通过载药技术进行功能升级后可降低传统药物治疗的毒副作用和脱靶风险。随着纳米生物技术的不断创新与突破，PDNVs 凭借其独特的生物学特性和靶向递送优势，有望在各种复杂病症的精准治疗中发挥关键作用（表 2）。

### 3.2 美容护肤领域

PDNVs 作为一种新兴天然纳米载体，富含丰富植物源生物活性成分，在抗衰老、皮肤组织修复、抗氧化以及美白等多个方面发挥着重要作用在美容护肤领域具有广阔应用前景。此外，本文在 PDNVs 本身功能基础上还提出了 2 种增效策略，为在美容护理领域的开发和应用提供了新思路。

表 2 PDNVs 载药在疾病治疗方面的应用实例

Table 2 Application examples of PDNVs drug loading in disease therapy

植物来源	疾病	携带对象	载药量/%	载药方法	疗效	文献
葛根	神经系统疾病	活性 miRNAs	-	孵育	增强 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬清除功能, 增强线粒体呼吸链复合物 I 和 V 的活性与 ATP 合成	51
鸦胆子	三阴性乳腺癌	功能性 miRNAs	-	-	延缓 4T1 细胞生长和转移抑制肿瘤血管生成	52
芹菜	抗肿瘤	DOX	87	37 °C 孵育	显著抑制肿瘤生长	53
生姜	UC	siRNA-CD98	61±8	超声波和挤压	干扰 CD98 基因, 重塑免疫微环境	4
柠檬	卵巢癌	DOX	18.84±0.56	孵育	干扰 DNA 合成, 诱导细胞凋亡, 有效抑制卵巢癌发展	54
橙	2019 新型冠状病毒	基于 mRNA 的疫苗	72±11	阳离子相互作用与渗透透克	精准递送至免疫细胞, 激发免疫反应对抗新冠病毒	34
绿茶	心血管疾病	心脏凋亡相关 piRNA 拮抗素	-	-	通过 Mef2D 和 MMP9 通路有效调节血管重塑, 减轻主动脉夹层的发生	58
生姜	UC	6-姜烯酚 + M2, M13	89.1±2.6	超声和挤压	调节免疫细胞活性, 抑制炎症因子释放, 同时修复受损黏膜屏障	59
西兰花	结肠癌	胞外 miRNAs (ath-miR159a、ath-miR166b-3p、ath-miR319a 等)	-	转染	有效抑制 Caco-2 细胞增殖	60

**3.2.1 抗衰老** 光老化主要由紫外线 (ultraviolet, UV) 引起, 是外源性皮肤老化的主要因素。PDNVs 富含抗氧化酶和多酚等生物活性成分, 能够有效清除自由基, 刺激成纤维细胞的活性, 促进胶原蛋白和弹性蛋白的合成, 增加皮肤的弹性和紧致度, 减少皱纹生成、延缓衰老进程<sup>[55]</sup>。Cho 等<sup>[61]</sup>研究发现, 在衰老的成纤维细胞中, 人参 PDNVs 使 SA $\beta$ -半乳糖苷酶活性降低 40%, 并剂量依赖性地抑制衰老相关分子 p53、p21 和 p16 的 mRNA 表达。人参 PDNVs 使 UV 诱导的衰老黑色素细胞中黑色素含量降低 35%, 同时酪氨酸酶 (tyrosinase, TYR) 蛋白表达减少 50%。上述结果表明, PDNVs 通过靶向衰老相关的分子网络, 显著改善皮肤细胞内在与外界应激诱导的衰老进程。

**3.2.2 皮肤组织修复** PDNVs 凭借其微小尺寸和脂膜结构优势可穿透皮肤屏障, 其携带蛋白质、核酸等生物活性物质还可促进细胞增殖与迁移, 加速伤口愈合, 修复受损肌肤。此外, PDNVs 及携带的活性物质还可发挥抗炎症反应, 减少瘢痕形成, 或

刺激胶原蛋白合成, 恢复皮肤弹性。Tan 等<sup>[62]</sup>发现蒲公英 PDNVs 干预处理可通过加速再上皮化、促进胶原成熟与调控炎症微环境促进伤口愈合, 治疗组第 6 天的闭合率达 36.12% (对照组 15.68%), 并在第 15 天提升至 96.94%。组织学显示, PDNVs 干预治疗后的胶原沉积密度较对照组提高 2.5 倍, 纤维排列有序, 同时显著下调促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的表达, 上调抗炎因子 IL-10 及血管生成因子 VEGF 的表达水平。

**3.2.3 抗氧化** 氧化应激通常表现为组织细胞中活性氧 (ROS) 与抗氧化系统失衡, 可导致脂质、蛋白质等物质的过氧化, 最终导致细胞毒性和细胞死亡<sup>[63]</sup>。PDNVs 富含抗氧化成分, 如多酚、黄酮类化合物和维生素等活性成分, 能够有效清除自由基, 减轻氧化应激损伤。研究发现<sup>[64]</sup>, 经芦荟 PDNVs 处理后, 糖尿病损伤小鼠皮肤组织超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性提升 42%, 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 活性增加 35%, 同时丙二醛 (malondialdehyde, MDA)

水平降低 28%。此外, Western blot 分析显示, 芦荟 PDNVs 通过激活 Nrf2/HO-1 通路, 使核内 Nrf2 蛋白表达量提高 2.3 倍, HO-1 蛋白表达上调 1.8 倍, 显著增强抗氧化防御系统, 表现出抗氧化活性。

**3.2.4 美白** PDNVs 可以通过多靶点协同作用, 抑制酪氨酸酶的活性, 有效减少黑色素的生成, 淡化色斑和色素沉着, 同时还能促进黑色素的代谢, 加速黑色素排出, 从而实现淡化色斑、改善色素沉着, 达到提升皮肤透亮度的效果。Chang 等<sup>[65]</sup>研究揭示了积雪草 PDNVs 的美白机制, 发现积雪草 PDNVs 可剂量相关性地降低 B16F10 黑色素瘤细胞中  $\alpha$ -MSH 诱导的黑色素含量, 在最高处理组中, 黑色素生成量显著降至对照组的  $(83.69 \pm 4.31)\%$ 。此外, 积雪草 PDNVs 中的活性成分积雪草酸可抑制 MAPK 信号通路中 ERK1/2 的磷酸化, 阻断信号传导, 减少黑色素合成相关基因表达。该研究证实, 积雪草 PDNVs 可通过直接阻断黑色素合成通路的核心环节, 实现对色素沉着的高效抑制, 为开发新型天然美白制剂提供了理论依据与物质基础。

**3.2.5 美容护肤领域中 PDNVs 的增效策略** PDNVs 未来可作为生物活性分子的高效递送载体。因此, 为了更好地推动 PDNVs 在美容护肤领域的应用前景, 本研究提出 2 种增效策略: 一是智能响应表面修饰: 基于特定护肤需求和人工智能, 采用靶向配体<sup>[66]</sup>或 pH 响应性材料<sup>[67]</sup>等对 PDNVs 进行表面功能化修饰, 增强皮肤屏障靶向性和稳定性; 二是活性物质靶向负载体系构建: 将原始的 PDNVs 通过负载和富集活性物质如透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、烟酰胺、胶原蛋白、小分子肽等<sup>[68]</sup>来提高活性成分的皮肤透皮吸收率, 提升护肤功效等。

PDNVs 具有天然屏障穿透性和良好的生物相容性, 同时也拥有与脂质体相似的结构, 其在美容护肤领域开发可参考脂质体表面修饰的案例, 可通过使用壳聚糖、多糖、PEG、聚-L-赖氨酸、HA 和聚电解质包裹表面来增强透皮渗透率和稳定性等<sup>[69]</sup>。如 HA 适配体修饰的 PDNVs 能结合真皮层 CD44 受体, 并利用其脂质双层的亲水/疏水特性负载多种活性成分, 增强其生物利用度<sup>[70]</sup>。HA 适配体本身具有保湿、抗炎等作用, 与 PDNVs 形成的复合体系具有保湿、修复和抗炎症的多重功效。

相较于常用于皮肤修复的纳米颗粒和脂质体 (可负载维生素、抗氧化剂、保湿剂等成分, 增强化妆品抗氧化与抗衰老性能)<sup>[71]</sup>, PDNVs 在美容护肤领

域相关研究报道相对匮乏。值得关注的是, PDNVs 具备绿色可持续、低毒、生物相容性良好及来源广泛等独特优势, 或具有更大的开发应用潜力<sup>[72]</sup>。且近年来有研究报道 PDNVs 也被用来作为活性物质的递送体系用于美容护肤领域, Wei 等<sup>[73]</sup>通过高山火绒草 PDNVs (LeoPDNVs) 负载乙酰六肽-8 (AH-8) 构建 LeoPDNVs@AH-8 递送体系, 在斑马鱼模型中, LeoPDNVs@AH-8 处理组的抗皱率高达 89.5%, 远超游离 AH-8 的效能。同时, 其促进弹性蛋白基因表达的能力也更强。此外, LeoPDNVs@AH-8 的皮肤渗透效率是游离 AH-8 的 2.63 倍, 能更有效抵达真皮层发挥作用。这些数据充分证明, LeoPDNVs 负载技术可显著提高 AH-8 的皮肤透皮吸收率和功效。如表 3 所示, PDNVs 有望应用于新一代“天然、高效、安全”护肤品开发, 为美容护肤领域带来新的技术突破与应用前景。

#### 4 面临的挑战和未来发展方向

本文系统综述了 PDNVs 的分离制备技术、表征方法、载药技术、载药效能评价体系与安全性评估等方面的研究进展, 侧重分析了 PDNVs 载药技术在疾病治疗以及美容护肤领域中的开发策略和应用前景。通过物理、化学和生物 3 类载药技术, PDNVs 实现了对小分子药物、核酸及生物活性物质的高效负载, 并保护其免受酶解, 显著提升了递送效率。如电穿孔法和孵育法的载药效率可达 45% 以上<sup>[74]</sup>, 而皂苷辅助渗透法使载药量提升 11 倍。此外, 功能化修饰策略进一步增强了 PDNVs 的靶向性, 使其在疾病治疗和美容护肤领域展现出显著疗效。这些成果不仅为解决现有药物递送问题提供了绿色、高效的解决方案, 还为精准医疗和生物医学化妆品开发开辟了新途径, 充分体现了 PDNVs 在推动纳米载药技术革新和跨学科应用中的重要意义。

PDNVs 有望成为新一代绿色、高效、安全的新颖纳米递送系统, 但其临床转化还面临诸多挑战。首先, PDNVs 制备标准化不足, 规模化制备仍存在技术瓶颈: 现有分离制备技术存在效率较低、难以大规模生产等局限性<sup>[29]</sup>。此外, PDNVs 来源多样, 不同来源的 PDNVs 在结构和功能上存在异质性, 更增加了其标准化生产的难度<sup>[75]</sup>。其次, PDNVs 的载药量相对有限, 限制了其作为药物递送载体的潜力, 一些物理或化学方法虽然可以提高 PDNVs 的载药量, 但可能会影响 PDNVs 的结构稳定性和生物活性<sup>[76-77]</sup>。温度、pH 值、离子强度等环境因素,

表3 PDNVs在化妆品中的应用方向

Table 3 Application Directions of PDNVs in Cosmetics

植物来源	功能需求	活性成分	作用机制	效果	文献
人参	抗衰老	磷脂、鞘磷脂	下调衰老相关分子和黑色素形成相关蛋白	p53、p21 下降 50%和 60%；黑色素下降 35%；TYR 表达减少 50%	61
蒲公英	皮肤组织修复	金黄色葡萄球菌外毒素	加速再上皮化，促进胶原蛋白成熟	皮肤闭合率达 96.94%；胶原沉积密度提高 2.5 倍	62
芦荟	抗氧化	神经酰胺、黄酮	增强皮肤中的抗氧化酶防御系统	SOD、GPx 活性分别提升 42%、35%；MDA 水平降低 28%	64
积雪草	美白淡斑	多酚、丝聚蛋白	抑制酪氨酸酶，减少黑色素沉积	黑色素生成量降 (83.69±4.31)%；TYR 活性为对照组的 (56.00±3.83)%	65

都可能导致 PDNVs 结构破坏和负载物泄漏风险。另一方面，PDNVs 产品的安全性问题仍值得关注，PDNVs 长期使用可能会引发潜在的免疫反应，表面修饰后的 PDNVs 还可能导致剂量相关性溶血不良反应或其他毒性风险<sup>[76]</sup>。此外，植物生长过程中可能续集农药、重金属等，这些外源性有害物质残留对 PDNVs 的人体和环境安全性也尚未得到充分研究<sup>[78]</sup>。

针对上述挑战，未来可从以下几个方向寻求突破：人工智能 (artificial intelligence, AI) 与机器学习 (machine learning, ML) 技术的深度融合或可为突破 PDNVs 的研究瓶颈提供智能化解决方案，用于 PDNVs 的组分解析、制备工艺优化、功能和靶点预测、安全性预警等方面<sup>[79]</sup>。在 PDNVs 分离制备方面，可基于分离制备常数构建 ML 模型，优化获取最佳的分离制备条件。还能够利用 AI 分析大量数据，识别 PDNVs 的粒径分布、表面蛋白等关键变量，辅助建立标准化制备分离流程等。在精准靶向策略中，可通过 AI 辅助预测 PDNVs 表面蛋白或配体和疾病靶点的亲和力，并通过 CRISPR/Cas9 基因编辑技术将具有靶向功能的肽段或抗体片段编码序列导入植物细胞，使 PDNVs 表面的原位表达<sup>[80]</sup>，实现精准靶向递送。此外，还可结合多组学技术和生物传感器，揭示不同疾病微环境的动力学特征，阐明 PDNVs 对复杂疾病的治疗作用机制，为在精准医疗中的应用提供理论依据<sup>[77,81-82]</sup>。这些技术突破将推动 PDNVs 的“智能化、标准化、绿色化”，为精准医疗和美容护肤等领域提供创新策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 赵梦, 李思敏, 张蕾, 等. 植物来源囊泡及其生物医学

应用研究进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(8): 2039-2047.

[2] Ezike T C, Okpala U S, Onoja U L, *et al.* Advances in drug delivery systems, challenges and future directions [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17488.

[3] Soares A R, Martins-Marques T, Ribeiro-Rodrigues T M, *et al.* Gap junctional protein Cx43 is involved in the communication between extracellular vesicles and mammalian cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13243.

[4] Zhang M Z, Wang X Y, Han M K, *et al.* Oral administration of ginger-derived nanolipids loaded with siRNA as a novel approach for efficient siRNA drug delivery to treat ulcerative colitis [J]. *Nanomedicine*, 2017, 12(16): 1927-1943.

[5] 居怡, SERAG Amani Hamood Ali, 施戈韬, 等. 外泌体作为药物递送载体的研究进展 [J]. 药学进展, 2023, 47(11): 804-816.

[6] Kilasoniya A, Garaeva L, Shtam T, *et al.* Potential of plant exosome vesicles from grapefruit (*Citrus × paradisi*) and tomato (*Solanum lycopersicum*) juices as functional ingredients and targeted drug delivery vehicles [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 943.

[7] 张倩婧, 狄翠霞, 陈玉红, 等. 外泌体在肿瘤细胞及其临床应用中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(6): 945-950.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Northrop-Albrecht E J, Taylor W R, Huang B Q, *et al.* Assessment of extracellular vesicle isolation methods from human stool supernatant [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(4): e12208.

- [11] Monguío-Tortajada M, Morón-Font M, Gámez-Valero A, *et al.* Extracellular-vesicle isolation from different biological fluids by size-exclusion chromatography [J]. *Curr Protoc Stem Cell Biol*, 2019, 49(1): e82.
- [12] Sun J W, Chen Z, Tian K W, *et al.* Magnetic bead-based adsorption strategy for exosome isolation [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 942077.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Han Z Z, Peng C, Yi J, *et al.* Highly efficient exosome purification from human plasma by tangential flow filtration based microfluidic chip [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2021, 333: 129563.
- [16] Liga A, Vliegenthart A B, Oosthuyzen W, *et al.* Exosome isolation: A microfluidic road-map [J]. *Lab Chip*, 2015, 15(11): 2388-2394.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Wang J, Chen D, Ho E A. Challenges in the development and establishment of exosome-based drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 894-906.
- [20] Liu Y Z, Ren C Q, Zhan R L, *et al.* Exploring the potential of plant-derived exosome-like nanovesicle as functional food components for human health: A review [J]. *Foods*, 2024, 13(5): 712.
- [21] 蔡年桂, 陈欣, 张清源, 等. 窥探纳米世界: 纳米流式检测技术的研发及单颗粒水平表征应用 [J]. *中国生物工程杂志*, 2023, 43(12): 1-13.
- [22] 陈春苹, 徐红艳, 刘帅辰, 等. 植物类外泌体样纳米颗粒特性、成分与功能研究进展 [J]. *食品与机械*, 2024, 40(1): 226-233.
- [23] Sriwastva M K, Deng Z B, Wang B M, *et al.* Exosome-like nanoparticles from Mulberry bark prevent DSS-induced colitis via the AhR/COP8 pathway [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(3): e53365.
- [24] Fang Z, Liu K. Plant-derived extracellular vesicles as oral drug delivery carriers [J]. *J Control Release*, 2022, 350: 389-400.
- [25] 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.
- [26] Sundaram K, Miller D P, Kumar A, *et al.* Plant-derived exosomal nanoparticles inhibit pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* [J]. *iScience*, 2019, 21: 308-327.
- [27] Deng J, Kong W, Wang S Q, *et al.* Prior knowledge driven joint NMF algorithm for CeRNA co-module identification [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(13): 1822-1833.
- [28] Logozzi M, Di Raimo R, Mizzone D, *et al.* The potentiality of plant-derived nanovesicles in human health—a comparison with human exosomes and artificial nanoparticles [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4919.
- [29] Yang L Y, Li C Q, Zhang Y L, *et al.* Emerging drug delivery vectors: Engineering of plant-derived nanovesicles and their applications in biomedicine [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 2591-2610.
- [30] Baruah H, Sarma A, Basak D, *et al.* Exosome: From biology to drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(6): 1480-1516.
- [31] Moon K, Hur J, Kim K P, *et al.* Surface-functionalizable plant-derived extracellular vesicles for targeted drug delivery carrier using grapefruit [J]. *Adv Mater Interfaces*, 2023, 10(22): 2300220.
- [32] Yang L T, Zhang D, Lu D L, *et al.* Plant-derived exosome-like nanovesicles-created injectable hydrogel for augmented cancer immunotherapy [J]. *Chem Eng J*, 2024, 491: 152032.
- [33] Tang Z, Jun Y L, Lv Y G, *et al.* Aptamer-conjugated and doxorubicin-loaded grapefruit-derived nanovectors for targeted therapy against HER2<sup>+</sup> breast cancer [J]. *J Drug Target*, 2020, 28(2): 186-194.
- [34] Pomatto M A C, Gai C, Negro F, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles as a delivery platform for RNA-based vaccine: Feasibility study of an oral and intranasal SARS-CoV-2 vaccine [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 974.
- [35] Vandergriff A, Huang K, Shen D L, *et al.* Targeting regenerative exosomes to myocardial infarction using cardiac homing peptide [J]. *Theranostics*, 2018, 8(7): 1869-1878.
- [36] Langellotto M D, Rassa G, Serri C, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles: A synergetic combination of a drug delivery system and a source of natural bioactive compounds [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(3): 831-845.

- [37] Han L, Zhao Z R, He C S, *et al.* Removing the stumbling block of exosome applications in clinical and translational medicine: Expand production and improve accuracy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 57.
- [38] Das C K, Jena B C, Banerjee I, *et al.* Exosome as a novel shuttle for delivery of therapeutics across biological barriers [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(1): 24-40.
- [39] Mura S, Manconi M, Fadda A M, *et al.* Penetration enhancer-containing vesicles (PEVs) as carriers for cutaneous delivery of minoxidil: *In vitro* evaluation of drug permeation by infrared spectroscopy [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(6): 1339-1345.
- [40] Mehryab F, Rabbani S, Shahhosseini S, *et al.* Exosomes as a next-generation drug delivery system: An update on drug loading approaches, characterization, and clinical application challenges [J]. *Acta Biomater*, 2020, 113: 42-62.
- [41] Chen H Z, Wang L Y, Zeng X L, *et al.* Exosomes, a new star for targeted delivery [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 751079.
- [42] López de Las Hazas M C, Tomé-Carneiro J, Del Pozo-Acebo L, *et al.* Therapeutic potential of plant-derived extracellular vesicles as nanocarriers for exogenous miRNAs [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 198: 106999.
- [43] Jiang X C, Gao J Q. Exosomes as novel bio-carriers for gene and drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2): 167-175
- [44] Shukla S, Hu H, Cai H, *et al.* Plant viruses and bacteriophage-based reagents for diagnosis and therapy [J]. *Annu Rev Virol*, 2020, 7(1): 559-587.
- [45] Chen Q, Che C C, Liu J F, *et al.* Construction of an exosome-functionalized graphene oxide based composite bionic smart drug delivery system and its anticancer activity [J]. *Nanotechnology*, 2022, 33(17): 175101.
- [46] 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.
- [47] Mao Y L, Han M Q, Chen C S, *et al.* A biomimetic nanocomposite made of a ginger-derived exosome and an inorganic framework for high-performance delivery of oral antibodies [J]. *Nanoscale*, 2021, 13(47): 20157-20169.
- [48] Toffoli G, Hadla M, Corona G, *et al.* Exosomal doxorubicin reduces the cardiac toxicity of doxorubicin [J]. *Nanomedicine*, 2015, 10(19): 2963-2971.
- [49] Chen X H, He L H, Zhang C C, *et al.* Exploring new avenues of health protection: Plant-derived nanovesicles reshape microbial communities [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 269.
- [50] 杜谦, 王昕雨, 陈龙, 等. 纳米农药的优势与环境风险研究进展 [J]. *现代农药*, 2023, 22(2): 28-35.
- [51] Xu Y, Yan G, Zhao J Y, *et al.* Plant-derived exosomes as cell homogeneous nanoplateforms for brain biomacromolecules delivery ameliorate mitochondrial dysfunction against Parkinson's disease [J]. *Nano Today*, 2024, 58: 102438.
- [52] 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.
- [53] Yang K, Ma B S, Yu T, *et al.* Exosomes and their application as drug delivery system in cancer therapy [J]. *Acta Poloniae Pharm Drug Res*, 2024, 81(1): 13-33.
- [54] 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.
- [55] Chen X H, Xing X J, Lin S Q, *et al.* Plant-derived nanovesicles: Harnessing nature's power for tissue protection and repair [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 445.
- [56] Li J, Luo T, Wang D, *et al.* Therapeutic application and potential mechanism of plant-derived extracellular vesicles in inflammatory bowel disease [J]. *J Adv Res*, 2025, 68: 63-74.
- [57] Olsen I, Lambris J D, Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function [J]. *J Oral Microbiol*, 2017, 9(1): 1340085.
- [58] Liu Y, Qi H Z, Zong J B, *et al.* Oral piwi-interacting RNA delivery mediated by green tea-derived exosome-like nanovesicles for the treatment of aortic dissection [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(30): e2401466.
- [59] Yang C H, Zhang M Z, Lama S, *et al.* Natural-lipid nanoparticle-based therapeutic approach to deliver 6-shogaol and its metabolites M<sub>2</sub> and M<sub>13</sub> to the colon to treat ulcerative colitis [J]. *J Control Release*, 2020, 323: 293-310.
- [60] Del Pozo-Acebo L, López de Las Hazas M C, Tomé-Carneiro J, *et al.* Therapeutic potential of broccoli-derived extracellular vesicles as nanocarriers of exogenous miRNAs [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 185: 106472.
- [61] 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.

- [62] 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.
- [63] Kim M, Jang H, Kim W, *et al.* Therapeutic applications of plant-derived extracellular vesicles as antioxidants for oxidative stress-related diseases [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(6): 1286.
- [64] Pan Q, Bao Z Y, Wang Y X, *et al.* RETRACTED: Nrf2 pathway activation with natural plant-derived exosome-like nanovesicle/hydrogel preparations for oxidative stress modulation in inflammation related diseases [J]. *Chem Eng J*, 2024, 480: 148282.
- [65] Chang T M, Wu C C, Huang H C, *et al.* Centella asiatica tissue culture-derived extracellular vesicles: A multifaceted approach to skincare applications [J]. *bioRxiv*, 2024: 2024.2012. 2003.624435.
- [66] Mann A P, Tanaka T, Somasunderam A, *et al.* E-selectin-targeted porous silicon particle for nanoparticle delivery to the bone marrow [J]. *Adv Mater*, 2011, 23(36): H278-H282.
- [67] Ding H T, Tan P, Fu S Q, *et al.* Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2022, 348: 206-238.
- [68] Juncan A M, Moisă D G, Santini A, *et al.* Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals [J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4429.
- [69] Dymek M, Sikora E. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems—the current state [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 309: 102757.
- [70] Chen X H, Ji S Q, Yan Y X, *et al.* Engineered plant-derived nanovesicles facilitate tumor therapy: Natural bioactivity plus drug controlled release platform [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 4779-4804.
- [71] Maione-Silva L, de Castro E G, Nascimento T L, *et al.* Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 522.
- [72] 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*, 2019, 9(1): 1703480.
- [73] Wei W, Ren X B, Yi F, *et al.* Innovative plant exosome delivery system for enhancing antiaging potency on skin [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(3): 2117-2127.
- [74] Chen C, Li Y R, Wang Q Q, *et al.* Single-particle assessment of six different drug-loading strategies for incorporating doxorubicin into small extracellular vesicles [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415(7): 1287-1298.
- [75] 李文婧, 谢睿石, 杨松, 等. 植物外泌体样纳米囊泡的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(24): 3459-3466.
- [76] Zhang Y, Bi J Y, Huang J Y, *et al.* Exosome: A review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6917-6934.
- [77] Li T W, Li X Q, Han G P, *et al.* The therapeutic potential and clinical significance of exosomes as carriers of drug delivery system [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 21.
- [78] Ren X X, Xu R X, Xu C J, *et al.* Harnessing exosomes for targeted therapy: Strategy and application [J]. *Biomater Transl*, 2024, 5(1): 46-58.
- [79] 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.
- [80] 侯丙凯, 夏光敏, 陈正华. 植物基因工程表达载体的改进和优化策略 [J]. *遗传*, 2001, 23(5): 492-497.
- [81] 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.
- [82] Wang L W, Wang D, Ye Z M, *et al.* Engineering extracellular vesicles as delivery systems in therapeutic applications [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(17): e2300552.

[责任编辑 王文倩]