

组分结构理论视角下植物来源纳米囊泡在脑部疾病中的应用

孙 露^{1,3}, 王智超², 杨艳君^{1,2}, 贾晓斌^{1,2*}, 封 亮^{1,2,3*}

1. 中国药科大学附属江宁中医院&中药学院, 江苏 南京 211198

2. 中国药科大学, 江苏省儿科中药与特色制剂重点实验室, 江苏 南京 211198

3. 南京市江宁中医院, 江苏 南京 211100

摘 要: 脑部疾病治疗长期受血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 限制, 导致药物入脑不足、非特异分布增加并易被免疫清除。尽管合成纳米载体在一定程度上改善了药物的药动学行为, 但其长期稳定性和生物安全性仍有待进一步验证。植物来源纳米囊泡 (plant-derived nanovesicles, PDNVs) 作为一种新兴的治疗与递送平台, 具有天然脂质双层结构、生物相容性好、免疫原性低及易于规模化制备等优势, 并展现出跨越 BBB 的潜力。PDNVs 不仅携带脂质、蛋白质、核酸及活性小分子, 还兼具递送载体和内源性治疗活性双重功能。组分结构理论强调从要素结构、量比结构和物相结构 3 方面解析多组分体系的整体功能。基于该理论, 将 PDNVs 视为由多类内源组分在膜性空间中有序整合的天然复合纳米体系, 重点阐明其组分组成、膜结构与跨 BBB 递送及脑部疾病干预效应之间的关联, 并归纳其工程化优化策略。为 PDNVs 的理性设计、质量控制与功能优化提供分析框架, 并为其开发为具有跨 BBB 递送潜力的中枢神经系统新型递药平台提供理论依据与参考。

关键词: 植物来源纳米囊泡; 组分结构理论; 脑部疾病; 血脑屏障; 工程化策略

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)16-6616-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.16.032

Application of plant-derived nanovesicles in brain diseases: A component-structure theory perspective

SUN Lu^{1,3}, WANG Zhichao², YANG Yanjun^{1,2}, JIA Xiaobin^{1,2}, FENG Liang^{1,2,3}

1. School of Traditional Chinese Medicine, Jiangning Hospital of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Pediatric Traditional Chinese Medicine and Specialized Formulations, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

3. Nanjing Jiangning Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 211100, China

Abstract: The treatment of brain diseases is largely hindered by the blood-brain barrier (BBB), which limits drug delivery to the brain and contributes to nonspecific distribution and immune clearance. Although synthetic nanocarriers can improve drug pharmacokinetics, their long-term stability and biosafety remain uncertain. Plant-derived nanovesicles (PDNVs) have emerged as promising therapeutic and delivery platforms owing to their natural lipid bilayers, good biocompatibility, low immunogenicity, scalability, and BBB-crossing potential. Carrying lipids, proteins, nucleic acids, and bioactive small molecules, PDNVs integrate delivery capability with intrinsic therapeutic activity. Component-structure theory interprets the functions of multicomponent systems through elemental structure, quantitative-ratio structure, and phase structure. From this perspective, PDNVs can be regarded as natural composite nanovesicles formed by the ordered integration of endogenous components within membrane-confined spaces. This review discusses the relationships among PDNVs composition, membrane architecture, BBB-crossing delivery, and therapeutic effects in brain diseases, and summarizes engineering strategies for functional optimization. It provides an analytical framework for the rational design, quality

收稿日期: 2026-05-13

基金项目: 中国药科大学附属江宁中医院重点专科建设领军人物培育项目; 江苏省教育厅“青蓝工程”人才项目; 江苏省自然科学基金项目 (BK20252067)

作者简介: 孙 露, 本科生, 研究方向为中医儿科与特色方药。E-mail: 398538171@qq.com

*通信作者: 封 亮, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药制药与创新中药研究。E-mail: wenmoxiushi@163.com

贾晓斌, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制与特色制药技术的传承与创新。E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

control, and optimization of PDNVs as potential central nervous system drug delivery platforms.

Key words: plant-derived nanovesicles; component-structural theory; brain diseases; blood-brain barrier; engineering strategies

脑卒中、神经退行性疾病及脑肿瘤等脑部疾病治疗长期受限於血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 及病灶微环境的多重约束, 呈现药物难以进入的特点。即便少量药物进入脑组织, 也常因非特异分布、免疫识别与清除而难以实现有效治疗^[1-2]。相较于传统常规小分子药物多依赖相对分子质量、脂溶性、极性等因素被动或主动跨越 BBB, 传统合成纳米载体虽可通过调控粒径、电荷与配体修饰改善药动学与靶向性, 但其体内稳定性与长期安全性仍存在不确定性^[3]。因此, 脑递送领域亟需一种兼具高生物相容性、安全性与可规模化制备的新型递送平台, 补充现有脑部疾病药物治疗体系。植物来源纳米囊泡 (plant-derived nanovesicles, PDNVs) 因来源广泛、易于规模化获取、潜在低免疫原性、良好生物相容性及跨生物屏障能力而受到关注^[4]。现有研究表明, PDNVs 不仅可作为载体装载小分子, 还可能因天然携带脂质、蛋白质与微小 RNA (microRNA, miRNA) 等生物活性组分而呈现递送载体与药理活性兼具的双重属性^[5-6]。

组分结构理论是通过系统解析物质多组分的要素结构、量比关系及物相特征, 揭示其整体调控作用的科学内涵, 为新药研发提供创新性理论指导^[7]。基于组分结构理论, PDNVs 可被视为由多类内源组分按照一定空间组织方式形成的天然复合纳米体系。其要素结构包括脂质、蛋白质、核酸及植物活性小分子等基本功能单元; 量比结构体现为不同脂质类别、蛋白质类型、miRNA 丰度及活性小分子含量之间的比例关系; 物相结构则表现为脂质双层膜、囊泡粒径、表面电荷、膜流动性、膜完整性及内外载荷分布等空间组织特征。三者共同决定 PDNVs 的稳定性、细胞识别、跨 BBB 转运、脑内分布及疾病微环境调控能力。

本文从组分结构理论视角出发, 围绕 PDNVs “组分组成-结构特征-跨 BBB 递送-脑部疾病干预效应” 之间的内在关联进行系统综述。将 PDNVs 视为由脂质、蛋白质、核酸及植物活性小分子等多组分有序整合形成的天然纳米体系, 重点分析其要素结构、量比结构和物相结构如何影响膜稳定性、细胞摄取、跨 BBB 转运、脑内分布及病灶微环境调控。在此基础上, 进一步总结 PDNVs 在脑卒中、神经退

行性疾病和脑肿瘤等脑部疾病中的临床前应用进展, 并讨论表面功能化、载荷装载和膜融合等工程化策略对其脑递送性能的优化作用, 为阐明其跨 BBB 递送机制、优化质量控制指标及推动其作为中枢神经系统新型递药平台的理性设计提供参考。

1 PDNVs 的类型与研究基础

1.1 PDNVs 的来源与类型

根据获取方式和生物发生属性, PDNVs 可分为 2 类: 一类为天然分泌的植物细胞外囊泡 (plant extracellular vesicles, PEVs), 即植物活细胞经细胞膜和胞外释放过程主动分泌至胞外空间的囊泡; 另一类为经植物组织加工获得的纳米囊泡 (plant-derived nanoparticles, PDNPs), 主要通过新鲜水果、蔬菜汁液或药用植物组织进行挤压、均质、离心、滤过、密度梯度分离或尺寸排阻色谱等方法获得^[8]。二者均具有纳米尺度膜性结构, 但其形成过程、组分来源和结构稳定性存在差异, 因此在机制阐释和应用开发中应予以区分。

组分结构理论强调, 体系观测除组分种类及数量比例外, 还取决于排列次序与结合方式等特征^[9]。2 类 PDNVs 差异不应仅归因于获取工艺, 而应明确其要素结构-量比结构-物相结构的具体差别。PEVs 的膜脂、膜蛋白、核酸及内源载荷组分受植物细胞分选过程调控, 组分来源相对明确, 有助于建立“生物发生-组分分选-功能效应”之间的对应关系; PDNPs 则更多受植物组织部位、破碎方式、剪切强度和分离纯化条件影响, 因此更需要通过规范提取和多维表征明确其真实结构属性。总之, PEVs 组分规律性强、便于阐释功能效应, 而 PDNPs 在原料可得性、产量和工程化方面更具应用潜力。

1.2 PDEVs 的形成与获取

1.2.1 生物发生 现有研究普遍认为, PEVs 是由植物活细胞主动分泌的胞外囊泡, 其生物发生主要依赖多囊泡体 (multivesicular body, MVB)、胞外阳性细胞器 (exocyst-positive organelle, EXPO) 及液泡相关途径形成并分泌, 见图 1^[10]。其中研究最充分的是 MVB 途径, 即内体系统成熟形成 MVB, MVB 膜向内出芽产生内腔小泡 (intraluminal vesicles, ILVs), 随后 MVB 与质膜融合将 ILVs 释放形成典型的植物胞外囊泡^[11]。该通路在植物免疫和逆境响应

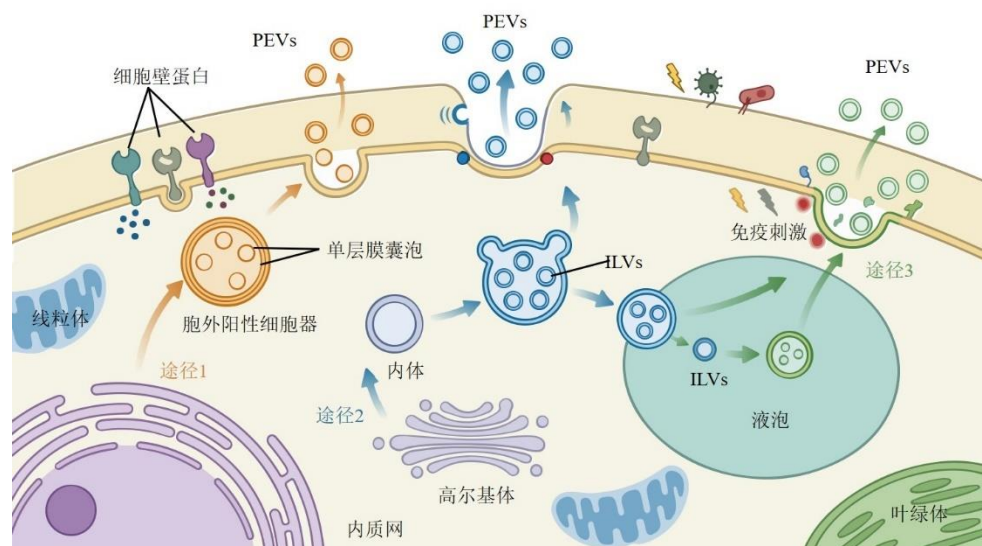


图 1 PEVs 生物发生和分泌过程

Fig. 1 Biogenesis and secretion process of PEVs

中尤为活跃,如在大麦白粉菌侵染过程中,MVB在侵染位点显著聚集并释放携带防御分子的囊泡^[12]。除MVB途径外,植物还存在被认为具有特异性的EXPO途径。Wang等^[13]在拟南芥与烟草细胞中提出,EXPO可与质膜发生融合,并将其腔内包裹的单层膜囊泡释放至细胞质外区域,从而形成胞外囊泡群体。此外,液泡相关途径也被视为PEVs生物发生的重要补充机制。该途径通常表现为MVB先与液泡融合,使ILVs进入液泡腔内,并在特定刺激下通过液泡与质膜融合将囊泡样结构释放至胞外空间。如Hatsugai等^[14]研究表明,拟南芥在不相容丁香假单胞菌*Pseudomonas syringae*侵染触发的免疫性细胞凋亡过程中,中央液泡与质膜融合,将液泡内容物外排至质外体并产生抗菌活性,提示液泡相关外排是植物细胞自主免疫的重要方式。

综上,PEVs的生物发生涉及多路径,但其共同特征是膜性结构及其内容物在细胞内经过分选、包装并释放至胞外空间。该过程为理解PEVs中膜脂、膜蛋白和核酸等组分的来源及其选择性富集提供了生物学基础。

1.2.2 PDNPs 提取方式 与PEVs由植物活细胞主动分泌不同,PDNPs主要通过植物组织加工、破碎和分离纯化获得,因此其组分保留、膜结构完整性和功能评价更容易受到制备工艺影响^[15-16]。从组分结构角度看,PDNPs的提取过程不仅关系到产量,也可能影响其内源组分保留和膜结构完整性。不同分离方法对蛋白质、RNA、脂质及游离小分子的去

除或保留程度存在差异,因而可能进一步影响PDNPs的纯度、稳定性和后续功能评价。传统提取PDNPs方法主要依赖低速离心去除大颗粒和细胞碎片,随后进行高速离心沉淀囊泡^[17]。随着提取技术的迅速发展,尺寸排除法和沉淀法已被广泛应用,这些方法能提高纯度和产量,同时减少杂质污染^[18]。从不同植物组织中高效回收囊泡一直是当前研究的重点。You等^[19]利用尺寸排阻法、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)沉淀法和离心法从卷心菜中分离PDNPs,尺寸排阻法获得的纳米囊泡尺寸分布均匀且能更好地去除蛋白质。PDNPs提取方法和表征技术总结见表1,主要提取方法流程见图2。

(1) 离心法:离心法基于PDNPs与杂质颗粒沉降系数差异,通过多步差速离心在不同离心力下实现分离,已广泛用于桑树皮、丹参、苦瓜等PDNPs提取^[18,23]。如Chen等^[17]采用机械破碎结合蔗糖密度梯度离心法从栀子果实中提取PDNPs,产量为 $(3.62 \pm 0.22) \times 10^{11}$ 个/mL,提取条件为栀子果实与磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)混合研磨,将果泥初步离心 $20\,000 \times g$ 、20 min、4℃、重复2次,去除较大杂质颗粒,上清液负载至梯度浓度依次为8%、30%、60%蔗糖溶液中,转速离心 $100\,000 \times g$ 、2 h并重悬于PBS,获得纯化PDNPs。此外,Yang等^[20]通过类似的条件借助超速离心和蔗糖密度梯度离心法相结合从桔梗中分离和纯化PDNPs。Li等^[21]也通过2次蔗糖密度梯度离心法从三七中提取纯度较高的PDNPs。Yang等^[22]也借助

表 1 PDNPs 来源与表征

Table 1 Sources and physicochemical characterization of PDNPs

提取方法	植物	部位	粒径/浓度	Zeta 电位/mV	表征方法	文献
离心法	栀子	果实	3.62×10^{11} 个·mL ⁻¹	-5.23	TEM、NTA、RNA 含量、Zeta 电位	17
	桔梗	根部	73.00 nm	-19.23	TEM、NTA、NanoFCM、RNA 含量、Zeta 电位、蛋白含量	20
	三七	根部	151.30 nm	-8.00	TEM、DLS、RNA 含量、脂质分析、Zeta 电位、蛋白含量	21
	人参	根部	69.00 nm	-19.00	TEM、Zeta 电位、蛋白含量	22
	苦瓜	果实	132.03 nm	-11.19	TEM、NTA、RNA 含量、脂质分析、Zeta 电位	23
	卷心菜	叶片	134.20 nm	/	TEM、NTA、RNA 含量、Zeta 电位	19
沉淀法	柑橘	果实	190.00 nm	-5.00	TEM、NTA、DLS、脂质含量、总糖含量、Zeta 电位、蛋白含量、总酚和总黄酮	24
	卷心菜	叶片	148.20 nm	/	TEM、NTA、RNA 含量	19
	龙葵	果实	107.00 nm	-0.60	TEM、NTA、RNA 含量、Zeta 电位、蛋白含量	25
尺寸排阻法	胡萝卜	根部	143.90 nm	-10.20	TEM、NTA、RNA 含量、Zeta 电位	26
	卷心菜	叶片	98.80 nm	-14.80	TEM、NTA、RNA 含量、Zeta 电位	19
	石榴	种皮	122.60 nm	/	TEM、NTA、蛋白含量	27

TEM-透射电子显微镜；NTA-纳米颗粒追踪分析；DLS-动态光散射。

TEM-transmission electron microscope；NTA-nanoparticle tracking analysis；DLS-dynamic light scattering.



图 2 PDNPs 提取流程示意图

Fig. 2 Extraction procedures for PDNPs

这种提取方法在浓度为 30%和 45%蔗糖密度梯度带收取了人参 PDNPs。

(2) 沉淀法：沉淀法是利用超亲水聚合物与囊泡周围水分子竞争性结合，形成疏水微环境使 PDNPs 沉淀，从而促进其分离和纯化，常用的聚合物为 PEG^[28]。如 Li 等^[24]从柑橘果实中提取 PDNPs，通过榨汁并均质充分释放囊泡，离心去除大颗粒杂

质后，将滤液与 40% PEG6000 溶液混合至最终 10%浓度，搅拌均匀后 4 ℃过夜沉淀囊泡；随后，4 ℃、10 000×g 离心 30 min，弃上清将沉淀用适量 PBS 重悬，0.22 μm 微孔滤膜滤过。也有学者利用这种方法成功从龙葵果实中分离出具有抗炎作用的 PDNPs^[25]。此外，Sharma 等^[29]利用沉淀法从新鲜鳄梨、猕猴桃、橙子和李子的果肉中提取

PDNPs。首先研磨果肉过 70 μm 滤网去除纤维, 16 000 $\times g$ 离心 20 min 去除碎片, 将 90 mL 上清液浓缩至 60 mL, 添加 ExoQuick-TC 试剂以 1:10 比例混合, 并在冰箱中过夜沉淀。研究结果表明 PDNPs 均显示典型杯状形态, 鳄梨 PDNPs 的粒径分布在 50~120 nm, 橙子 30~50 nm, 猕猴桃 50~70 nm, 李子 60~80 nm。李子和橙子 PDNPs 数量最少; 鳄梨数量最多。

(3) 尺寸排阻法: 尺寸排阻法是基于分子大小和维度差异, 利用色谱柱中固定相的孔径大小, 使目标产物与其他杂质根据分子大小不同而分离^[30]。Kim 等^[26]将胡萝卜榨汁 8 000 $\times g$ 离心 1 h 和 20 000 $\times g$ 离心 1 h 去除杂质, 使用 Amicon Ultra-15 过滤器浓缩汁液, 然后使用 Izon Science 的尺寸排除色谱柱, 用 PBS 作为缓冲液进行分离; 洗脱各馏份, 最终高浓度 PDNPs 在 7~9 馏份出现, 而大多数蛋白质杂质分离在 13~30 馏份。此外, 有研究利用尺寸排阻色谱法从石榴中分离出具有抗炎、抗氧化和伤口愈合作用的 PDNPs^[27]。

1.3 PDNPs 表征与质量评价

PDNPs 的表征是确认其纳米级结构、评估理化特性与潜在生物功能的关键环节, 多维度检测可验证囊泡形态、粒径分布、浓度与表面电荷, 并解析内部脂质、蛋白质和 RNA 等组分的组成与含量, 这些组分常通过协同作用形成整体生物活性^[31]。Kim 等^[26]通过 TEM 和 NTA 对胡萝卜源性囊泡进行表征, 发现其平均粒径约为 143.9 nm, Zeta 电位为 -10.2 mV。常用的表征方法包括 TEM 观察典型杯状形态、NTA 或 DLS 测定粒径和浓度、Zeta 电位评估表面稳定性, 及蛋白质定量、RNA 含量分析和脂质组学等, 这些手段有助于全面评估 PDNPs 的纯度、稳定性和质量标准, 并为分析组分间相互作用及整体功能提供依据。如在苦瓜源性 PDNPs 中, Wang 等^[23]通过类似方法确认其粒径为 132.03 nm, Zeta 电位 -11.19 mV。类似地, Li 等^[24]对柑橘源性 PDNPs 的表征通过 NTA、Zeta 电位和总酚含量分析, 显示粒径 190.00 nm, Zeta 电位 -5.00 mV, 多组分协同展现抗氧化和抗炎活性, 并作为载药系统提升橘皮素的递送效率。因此, 仅从粒径、形态和电位等物理参数层面对 PDNPs 进行表征, 尚不足以满足质量评价需求。还应结合脂质、蛋白质、miRNA 及活性小分子等组分信息, 综合评估其结构稳定性、递送能力和生物活性。

1.4 PDNVs 的组分与结构特征

在明确 PEVs 与 PDNPs 的来源、形成方式及获取方法后, 仍需从共同的膜性结构和内源组分层面理解 PDNVs 的功能基础。PDNVs 通常属于由磷脂双分子层包裹的纳米尺度膜性颗粒, 具有典型的膜封装结构, 可为亲水或疏水组分提供隔离与保护, 并赋予其跨组织转运与递送的生物作用。PDNVs 的结构与粒径、膜组成并非恒定而是呈现显著差异性, 并受植物来源、组织部位等因素影响^[32]。PDNVs 的组分通常包括脂质、蛋白质、核酸及活性小分子。本文分别从脂质、蛋白质、核酸和活性小分子 4 类组分进行讨论。脂质主要与囊泡膜结构和界面转运相关, 蛋白质可能参与膜稳定和细胞识别, 核酸体现信息调控作用, 活性小分子则可能与抗炎、抗氧化和神经保护等药理效应有关。通过这些内容, 可进一步理解 PDNVs 并非单纯载体, 而是由多类组分共同参与功能形成的纳米体系。

1.4.1 脂质 脂质不仅是 PDNVs 双层膜的结构骨架, 更可以直接影响膜稳定性、细胞摄取等生物功能^[33]。Liu 等^[34]对拟南芥叶片 PDNVs 的脂质组学结果表明, PDNVs 与整叶组织的脂质谱显著不同。PDNVs 中鞘脂约占 46%而组织仅有 0.5%; 磷脂比例由组织的 49%降至 PDNVs 的 21%。此外, 在可食植物 PDNVs 中, 磷脂酸 (phosphatidic acid, PA) 与磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 常呈现来源特异的量比结构。Ju 等^[35]从葡萄中分离得到的 PDNVs 脂质组成以 PA 占比 53.17%, 而整葡萄提取物中 PA 仅有 18.2%, 因此 PA 可能被选择性分选进入 PDNVs。随后, Teng 等^[36]进一步比较多来源 PDNVs 的脂质组学结果, 生姜与姜黄 PDNVs 的 PA 质量分数为 35.2%~34.4%, 而葡萄柚与大蒜 PDNVs 的 PA 仅含有 3.5%~5.5%, PC 质量分数为 36.2%~52.6%。生姜与姜黄的 PDNVs 因含有较多的 PA, 更容易被乳杆菌科 (Lactobacillaceae) 摄取, 而葡萄柚和大蒜来源的 PDNVs 含有较多 PC 的则更容易被瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae) 摄取。该结果提示, PDNVs 的膜脂量比结构可能参与调控其与特定菌群之间的选择性互作。

进一步研究表明, 生姜来源 PDNVs 的细菌摄取具有 PA 依赖性, 且 PA 的不饱和度会影响 PDNVs 的受体识别与摄取特异性^[37]。因此, PDNVs 脂质的组成与比例不仅会显著影响药物装载与递送能力, 还可调控其体内生物分布与转运功能, 为后续以调

控脂质组成与配比优化 PDNVs 递送行为与治疗应用提供依据。

1.4.2 蛋白质 蛋白质也是 PDNVs 的关键要素组分之一，与动物外泌体囊泡相比总体呈现含量低及类型相对有限的量比特征^[38]。Ju 等^[35]发现葡萄来源的 PDNVs 蛋白组成与动物源具有一定的相似，包括热休克蛋白 70 和水通道蛋白。Rutter 等^[39]进行拟南芥叶片来源的 PDNVs 共鉴定出 598 种蛋白并显示其蛋白显著偏向胁迫与防御相关过程，且包含穿透抗性蛋白 1、patellin 样蛋白 1、三磷酸腺苷结合转运蛋白及防御相关蛋白，说明 PDNVs 蛋白的组分种类和比例上并非随机组成，而具有选择性富集特征。此外，Pocsfalvi 等^[40]对柑橘类水果囊泡的蛋白质组学分析表明，网格蛋白及可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体（soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors, SNAREs）等囊泡运输相关蛋白的富集。同样，Zhang 等^[41]确立了 SNAREs 蛋白拟南芥 PEN1 作为本氏烟草 *Nicotiana benthamiana* 的 PDNVs 特异性标记物。del Carmen Martínez-Ballesta 等^[42]研究发现西兰花来源的 PDNVs 通过上调水通道蛋白的表达并增加乙酰化水平，显著改变蛋白质的二级结构，从而增强了囊泡的热稳定性并调节了渗透水通透性。最近研究表明大蒜来源的 PDNVs 表面的蛋白 II 型凝集素能够特异性识别并结合肝细胞表面的分化簇 98（cluster of differentiation 98, CD98）受体，明确了特定表面蛋白在跨物种细胞间通讯中的核心介导作用^[43]。尽管 Liu 等^[44]指出脂质组分可能是主要的药效分子，但膜蛋白的存在仍是维持 PDNVs 结构完整性及体内生物分布的前提。因此，PDNVs 中的蛋白质不应被视为孤立的组分，而是组成 PDNVs 物相结构完整性与决定其生物学行为的关键要素结构。

1.4.3 核酸 PDNVs 所携带的核酸为信息型组分，在细胞间通讯与信号转导中居关键地位^[45]。Zhang 等^[46]研究结果表明生姜来源 PDNVs 含有高水平脂质、少量蛋白质及约 125 种 miRNAs 和生姜活性成分，这些核酸成分与囊泡的整体结构协同作用发挥肠道靶向和炎症缓解。随后 Yin 等^[47]也发现其含 27 种高表达 miRNAs 参与炎症相关通路调控。此外，金银花编码的 miRNA2911 作为稳定核酸成分，直接靶向甲型流感病毒，展现出广谱抗病毒潜力^[48]。Pomatto 等^[49]研究显示，橙汁 PDNVs 可高效装载不

同 miRNA，核酸受囊泡脂质包膜保护并递送至靶细胞翻译为相应蛋白。Xu 等^[50]从人参中分离出 PDNVs 成分包括脂质双层膜和 miRNA，这些 miRNA 作为核酸成分被转移到骨髓间充质干细胞中，促进神经分化。Yan 等^[51]证实 PDNVs 的脂质组成支持 osa-miRNA164d 转移到巨噬细胞，调控炎症通路。同时，PDNVs 在促进卒中和脑损伤后内源性神经血管重塑也发挥着重要作用^[52]。PDNVs 中的核酸作为信息传递的核心要素，与脂质和蛋白质等其他组分形成有序整合。在量比结构层面，核酸的丰度分布和比例关系可能共同影响 PDNVs 的功能强度，可通过网络药理学分析 miRNA 靶点网络，量化组分间的协同或拮抗效应，从而指导结构优化以提升疗效一致性。

1.4.4 活性分子 PDNVs 中除蛋白质、核酸和脂质外的活性分子在生物活性也发挥关键作用。这些活性分子往往嵌入囊泡的脂质双层或内部腔室中，通过囊泡的稳定结构实现热保护、跨物种递送和靶向释放等作用^[53]。如 Hwang 等^[54]研究表明，山药来源的 PDNVs 不含已知负责骨生成活性的皂苷类化合物，但仍通过激活骨形态发生蛋白-2/磷酸化 p38 依赖的 Runt 相关转录因子 2 通路实现骨生成活性。此外，Perut 等^[55]发现草莓来源的 PDNVs 含有维生素 C，维生素 C 作为关键活性分子被囊泡膜稳定保存，避免氧化降解，并促进间充质干细胞的抗氧化应激。同样，Baldini 等^[56]在柠檬 PDNVs 中不仅检测到了维生素 C，还检测到了柠檬酸和柠檬苦素。这些有机酸和维生素作为活性分子，促进间充质干细胞向成骨分化保护氧化应激。Zhuang 等^[57]确认生姜来源的 PDNVs 中的 shogaol 诱导核因子 E2 相关因子 2 激活，保护肝损伤。随后，Wang 等^[58]从葡萄柚 PDNVs 中检测到黄酮类活性分子柚皮素和柚皮苷。这些分子嵌入囊泡结构中，实现巨噬细胞靶向，诱导血红素氧合酶-1 表达抑制白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 。由此可见，PDNVs 中的活性小分子并非完全以游离状态发挥作用，而是可能与脂质膜、蛋白质和核酸等组分共同存在于囊泡体系中。囊泡膜结构可能在一定程度上提高部分活性分子的稳定性和递送效率，而不同活性分子的含量差异也可能影响 PDNVs 的药理效应强度。因此，后续研究有必要进一步明确活性小分子在 PDNVs 中的存在形式、含量变化及其与整体功能之间的关系。

2 跨 BBB 机制与脑递送路径

BBB 由脑毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞及基底膜共同构成，具有高度选择性，既可维持中枢稳态、限制潜在有害物质入脑，也构成脑部疾病药物治疗的主要递送障碍。常规小分子药物跨 BBB 主要受相对分子质量、脂溶性、极性及内源转运系统制约，虽可通过被动扩散或受体介导转运入脑，但常因外排转运、代谢清除及脑内滞留不足而限制疗效^[59]。传统纳米载体可通过药物包载、粒径/电

荷调控及配体修饰改善跨内皮递送，但仍面临材料安全性、免疫清除和批次稳定性等问题。与上述 2 类体系不同，PDNVs 是由天然脂质双层膜、表面蛋白、核酸及植物活性小分子等共同构成的复合囊泡体系，其跨 BBB 行为受膜脂比例、表面蛋白、内源组分、粒径电荷及膜稳定性共同影响，可通过内皮摄取、跨胞转运、膜融合或鼻脑递送等方式提高中枢递送潜力（表 2）。基于组分结构主要解析 PDNVs 跨 BBB 机制，并进一步归纳其主要脑递送路径。

表 2 常规小分子药物、传统纳米载体与 PDNVs 在跨 BBB 及脑部疾病治疗中的主要差异
Table 2 Comparison of conventional small-molecule drugs, traditional nanocarriers, and PDNVs in BBB-crossing delivery and brain disease therapy

比较维度	常规小分子药物	传统纳米载体	PDNVs
基本特征	结构明确的游离药物分子	人工构建	天然来源
跨 BBB 基础	相对分子质量、脂溶性、极性及转运体识别	粒径、电荷、表面修饰及配体介导转运	膜脂组成、表面蛋白、粒径电荷及囊泡结构共同影响
入脑方式	被动扩散、载体介导转运或受体相关转运	内吞、跨胞转运或受体介导递送	内皮细胞摄取、跨胞转运、膜融合或鼻脑递送
脑内暴露	易受外排转运、代谢清除和脑内滞留不足限制	可改善循环时间和药物释放，但受材料性质影响	囊泡膜可保护活性组分，并可能提高稳定性和细胞摄取
治疗特点	多作用于单一靶点或单一病理环节	提高载药和靶向递送增强疗效	兼具递送载体和内源活性，可多组分协同干预病理过程
主要局限	入脑效率有限，部分药物外周毒性较高	材料安全性、免疫清除和转化复杂性仍需验证	来源异质性、质控标准及跨 BBB 机制不清晰

2.1 界面适配与稳态渗透结构

PDNVs 的脂质、蛋白组成及结构构型也可能影响其 BBB 转运行为。不同来源 PDNVs 中 PA、PC、磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine, PE）等脂质组分比例的差异，可显著影响膜曲率、膜流动性及跨膜识别能力。因此，BBB 转运行为可能受到组分比例、结构构型和生物学功能之间相互关系的影响^[60]。生姜来源 PDNVs 富含 6-姜酚和 6-姜烯酚，其完整囊泡结构较分离单体可产生约 15 倍的抗肿瘤效应，提示膜结构整合可能增强多组分的递送效率和药效表现，而非仅由游离成分单独作用解释。机制上，生姜来源 PDNVs 主要通过网格蛋白介导、小窝蛋白依赖及胞饮相关途径进入内皮细胞，并进一步经跨胞转运与外排实现 BBB 穿越。其中，由 bEnd.3 向小鼠胶质瘤 GL261 细胞的转运效率达 46.1%，提示其跨屏障能力可能与囊泡界面结构对内皮转运过程的适配有关^[61]。同时，柠檬来源 PDNVs 递送替莫唑胺的研究进一步表明，PDNVs 在跨越内皮屏障的同时，仍可维持屏障完整性并减轻活性氧损伤。该结果提示，其递送过程可能并不

完全依赖屏障破坏，而可能与特定组分组织形成的相对稳定囊泡结构有关，并在一定程度上兼顾内皮屏障完整性与跨屏障转运^[62]。此外，对芦荟、生姜和黑孜然种子来源 PDNVs 的比较研究显示，三者虽均处于相近的纳米粒径范围且带负电，仅生姜和芦荟来源 PDNVs 表现出明显的 BBB 通透性，黑孜然囊泡则几乎不能透过 BBB。该结果表明，粒径和电位并不足以解释跨屏障能力的差异，其更深层原因可能在于膜脂和膜蛋白组分差异所塑造的结构柔性、稳定性及界面相容性不同^[63]。

2.2 特异性识别与转运结构

PDNVs 跨越 BBB 的机制体现为囊泡表面活性组分与脑微血管内皮转运系统之间的特异性识别。与主要由粒径和电荷决定的非特异性渗透不同，PDNVs 在进入脑组织前需要先与内皮细胞表面发生吸附和识别，随后进入内吞、胞内运输及基底侧外排等转运过程。人参来源 PDNVs 粒径约 151.6 nm，带负电，膜脂以 PC 为主，并含 98 种 miRNA、86 种蛋白及多种人参皂苷；其不仅可穿过体外 BBB 模型并被大鼠胶质瘤 C6 细胞摄取，而且在体内脑

部富集水平较常规脂质体提高约 2.26 倍。抑制实验表明, 4 ℃和秋水仙碱可显著削弱其跨内皮摄取, 而紧密连接阻断影响有限, 提示其入脑过程主要依赖能量与微管相关的跨胞转运, 而非简单旁细胞渗漏^[64]。这一结果说明, PDNVs 的脑内富集可能与其表面组分、膜结构和内皮细胞转运过程之间的适配有关。基于组分结构理论, 这类跨 BBB 行为可被理解为由表面识别要素和胞内转运过程共同构成的特异性识别与转运结构。

2.3 PDNVs 脑递送路径

从给药方式和体内转运过程看, PDNVs 的脑递送路径可概括为 BBB 依赖性递送路径和 BBB 规避性鼻脑递送路径。BBB 依赖性递送主要发生于静脉给药或外周循环暴露后, PDNVs 随血流到达脑微血管内皮界面, 并通过内皮细胞摄取、跨胞转运和基底侧外排等过程进入脑实质或脑肿瘤组织。如生姜和人参来源 PDNVs 的研究已经证明, 可通过跨内皮转运实现 BBB 穿越并在胶质瘤相关脑组织中富集^[61,64]。从递送路径角度看, 这类研究提示系统给药后的 PDNVs 可依赖脑微血管内皮界面完成入脑过程, 其脑递送效率与囊泡膜脂组成、表面蛋白、粒径电荷及膜结构稳定性密切相关。进一步地, 葡萄柚来源 PDNVs 与阿霉素负载肝素基纳米颗粒构建的仿生递送系统, 可通过受体介导的转胞吞和膜融合机制跨越 BBB, 并在胶质瘤组织中高效蓄积, 说明 PDNVs 不仅可作为天然跨 BBB 递送载体, 也可通过工程化重构进一步增强脑肿瘤递送能力^[65]。

除 BBB 依赖性递送外, 鼻脑递送是 PDNVs 进入中枢神经系统的另一重要路径。与静脉给药需要首先面对 BBB 限制不同, 鼻内给药后的纳米囊泡可与鼻黏膜接触, 并可能经嗅上皮-嗅神经、三叉神经及相关脑脊液/脑膜通路进入中枢, 从而在一定程度上实现 BBB 规避性递送。侧柏叶来源 PDNVs 粒径约 100 nm, 具有典型双层膜结构, 并富含 α -蒎烯等挥发性组分; 其鼻内给药后可显著改善焦虑、抑郁和失眠相关行为, 提示鼻内给药可能是该类 PDNVs 发挥中枢干预作用的重要路径^[66]。类似地, 基于葛根来源 PDNVs 构建的仿生纳米递送系统经鼻内给药后, 可用于帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 模型的脑靶向治疗, 说明鼻脑递送不仅适用于天然 PDNVs, 也可与工程化修饰、外源载药及靶向设计相结合, 以提高中枢递送效率和病灶干预能力^[67]。因此, PDNVs 的脑递送并非单一路径, 而是由给药方

式、囊泡来源、膜脂组成、表面蛋白、粒径电荷及内源活性分子共同决定的多路径过程。

3 PDNVs 脑部疾病应用现状

目前 PDNVs 在脑部疾病中的研究主要集中于脑卒中、神经退行性疾病和脑肿瘤等疾病模型。其应用价值主要体现在跨 BBB 递送和病理过程干预 2 个层面, 首先是脂质双层膜、粒径、表面电荷及膜组分可能影响囊泡稳定性、脑内分布和细胞摄取, 其次携带或装载的 miRNA、脂质、蛋白质及植物活性小分子则可能参与抗炎、抗氧化、抗铁死亡、线粒体保护、神经修复和肿瘤微环境调控等过程。基于组分结构理论, PDNVs 可被视为“纳米结构+活性组分”共同构成的复合体系, 其功能与组分种类、比例、空间分布及膜结构稳定性密切相关。基于此, 本节将围绕脑卒中、神经退行性疾病和脑肿瘤 3 类疾病模型, 分别概述 PDNVs 的主要研究证据、作用环节及仍需解决的问题。

3.1 脑卒中

脑卒中作为中枢神经系统最严重的血管性疾病, 已成为全球公共卫生领域最为棘手的医学挑战。缺血性卒中通过谷氨酸兴奋毒性、氧化应激及炎症反应破坏 BBB; 出血性卒中则源于血肿压迫及 Fe^{3+} 诱导的二次损伤^[68]。PDNVs 凭借天然纳米尺度与优异生物相容性, 能高效跨越 BBB, 通过受体介导递送抗氧化物、miRNA 等活性成分, 参与调节病灶相关微环境, 为克服传统治疗瓶颈展现了独特优势。

来自苦瓜和鱼腥草的 PDNVs 提示其可能具有跨物种 miRNA 调控作用。Huang 等^[69]从苦瓜提取 PDNVs 富含植物特异性的 miRNA-5813b。miR-5813b 能够直接靶向抑制三结构域蛋白 62 (tripartite motif-containing protein 62, TRIM62) 的表达, 通过上调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、超氧化物歧化酶等抗氧化指标, 同时下调丙二醛、长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 和 Fe^{2+} 水平, 达到减轻缺血性脑卒中损伤的治疗目的。同样针对铁死亡, 鱼腥草来源的 PDNVs 则通过携带的 miRNA-159a 直接靶向抑制脂质过氧化的驱动基因 ACSL4, 发挥抗铁死亡作用^[70]。最新研究表明川芎来源 PDNVs, 凭借良好生物相容性、低免疫原性及穿越 BBB 能力实现递药。其内含藁本内酯、丁苯酞等活性成分具神经保护与促血管生成效应; 与丁苯酞衍生物复合后显著提升生物利用度用于缺

血性卒中治疗^[71]。

在神经免疫调节与亚细胞应激修复方面,人来源的 PDNVs 展示了脂质与核酸双重组分的协同修复能力。首先, Li 等^[21]研究指出人参 PDNVs 的脂质组分是其发挥抗炎作用的关键物质基础。这些脂质能够被小胶质细胞摄取并激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,促使小胶质细胞从破坏性的 M1 表型向修复性的 M2 表型转化,从而改善脑内免疫微环境。而最新研究进一步揭示,人来源的 PDNVs 可以通过激活 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/线粒体外膜转位酶 20 (translocase of outer mitochondrial membrane 20, TOM20) 线粒体保护轴抑制细胞凋亡^[72]。针对缺血性脑卒中救治中出现的延迟溶栓引发的出血转化临床难题,苦瓜 PDNVs 同样显示出了独特的血管保护效应^[73]。

综上,PDNVs 在脑卒中模型中的研究主要集中于缺血损伤后的抗铁死亡、抗氧化、神经免疫调节、线粒体保护及溶栓后血管保护等环节。苦瓜、鱼腥草、人参及川芎等来源的 PDNVs 提示,植物 miRNA、脂质和内源性小分子可能分别通过 TRIM62/GPX4、ACSL4、PI3K/Akt、小胶质细胞极化、Bcl-2/TOM20 等通路参与卒中损伤修复。相较于抗氧化剂或神经保护类常规小分子药物,PDNVs 的优势在于其同时具备一定跨 BBB 递送能力和内源性病理调控潜力,但目前证据仍主要来自动物或细胞模型。后续研究仍需验证植物源 miRNA 跨物种靶向的准确性、脑内有效暴露量、最佳给药时间窗及安全性。

3.2 神经退行性疾病

神经退行性疾病如 PD 和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是全球主要的致残和致死性神经系统疾病。PD 病理特征主要表现为纹状体黑质多巴胺水平显著下降、 α -突触核蛋白异常累积,其机制还涉及线粒体功能障碍、氧化应激、细胞凋亡及生长因子信号紊乱等多方面的交互作用^[74]。AD 核心病理特征是淀粉样蛋白 β 沉积和 tau 蛋白异常磷酸化,分别形成老年斑及神经原纤维缠结,从而引发突触功能障碍和神经元传递障碍,导致记忆形成受阻及认知能力逐渐衰退,最终失去独立生活能力^[75]。基于上述 PD 与 AD 共同的病理特征,当前亟需能够跨越多靶点并兼具递送优势的新型干预策略。PDNVs 凭借其天然纳米载体属性与内源

性活性成分的协同作用,针对上述关键环节实现从神经保护到外周调控的综合干预,因此成为 PD 与 AD 等神经退行性疾病治疗研究中的重要新方向。

在 PD 的治疗研究中,从丹参属植物毛状根的培养基中分离得到 PDNVs,携带着多组分协同的蛋白质及以三萜类化合物为主的代谢物,这些组分共同构筑了囊泡的生物活性结构,在 6-羟基多巴胺诱导的人神经母细胞瘤细胞 PD 模型中,抑制 6-羟基多巴胺的自氧化过程减少氧化产物的积累,实现了多靶点协同的氧化应激缓解和神经元保护^[76]。此外, Xu 等^[67]利用葛根源 PDNVs 构建了一种仿生纳米递送系统。该系统携带着多组分协同的内源性 miRNAs 如人源 miRNA (homo sapiens miRNA, hsa-miRNA) -30e-5p 和 hsa-miRNA-15a-5p 及负载的姜黄素,这些组分共同构筑了囊泡的神经保护和抗炎结构。Chen 等^[17]则聚焦于栀子来源的 PDNVs,在大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞和线虫模型中,栀子来源的 PDNVs 通过上调线粒体膜电位、Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白的值和多巴胺水平,同时下降活性氧、p38 丝裂原活化蛋白激酶和 p53 磷酸化及半胱天冬酶-3 表达,最终减少线粒体依赖性凋亡过程。针对肠脑轴, Cui 等^[77]开发了装载抗菌核酸的生姜来源 PDNVs。这种 PDNVs 利用其耐酸的脂质结构保护内部核酸药物通过胃肠道,特异性清除肠道内的致病性大肠杆菌。在小鼠 PD 模型中,下调肠道和脑内的炎症水平,同时上调脑内酪氨酸羟化酶和 5-羟色胺的表达,证明了通过口服 PDNVs 调节肠道菌群治疗脑部疾病的可行性。

在 AD 及神经再生领域, Zhang 等^[78]发现黑枸杞来源的 PDNVs 能通过激活 dauer 形成相关蛋白 16/叉头框蛋白 O 信号通路,显著延长 AD 转基因秀丽隐杆线虫的寿命并改善瘫痪症状。柠檬来源的 PDNVs 凭借其脂质双层膜架构和内载的多样生物活性成分,包括维生素 C、蛋白质和 RNA,能有效穿越 BBB,并表现出与抗坏血酸相当的抗氧化活性,有效清除活性氧^[79]。Calzoni 等^[80]则发现大黄来源的 PDNVs 能恢复 AD 细胞的生物能量稳态。此外, Xu 等^[50]研究表明,人来源的 PDNVs 能作为天然纳米载体将植物 miRNA 转移至骨髓间充质干细胞,通过激活 PI3K 信号通路,显著促进神经分化。

上述研究表明,PDNVs 在神经退行性疾病中的潜在优势主要体现在对慢性、多因素病理网络的综合调节,而非仅替代某一神经递质药物或单一抗氧

化小分子。丹参毛状根、栀子、葛根、生姜、黑枸杞、柠檬、大黄及人参等来源的 PDNVs 分别显示出神经保护、抗氧化、抗炎、调节肠道菌群、改善能量代谢或促进神经分化等作用。由于 PD 和 AD 病程较长、病理异质性强，后续研究应进一步区分 PDNVs 天然内源活性与外源载药效应的相对贡献，并评价长期给药安全性、重复给药后的免疫反应、脑区分布特征及认知或运动行为改善的持续性。

3.3 脑肿瘤

脑肿瘤作为中枢神经系统中最常见且致死率极高的原发性恶性肿瘤，其中多形性胶质母细胞瘤因其呈弥漫性浸润生长和极高的复发率，长期以来被视为神经肿瘤学领域的重大挑战^[1]。PDNVs 凭借其既可工程化改造为高效药物载体，其内源性生物活性成分又具有直接调控肿瘤微环境的潜力，正逐步成为突破胶质瘤治疗瓶颈的新兴策略。

作为药物载体，PDNVs 展现出优异的脑靶向及负载能力。Niu 等^[65]构建基于葡萄柚源 PDNVs 的仿生递送系统，与阿霉素负载的肝素基纳米颗粒偶联形成复合物，既保留 PDNVs 天然生物学特性，又使药物负载量较传统包载法提高 4 倍；该复合物经受体介导的转胞吞作用与膜融合机制高效跨越 BBB，延长体内循环时间，并在胶质瘤组织高丰度积累，增强抗增殖效应并降低系统毒性。除载体功能外，特定 PDNVs 自身亦具抗肿瘤活性。Luo 等^[5]从山竹果皮中提取 PDNVs，其富含 β -山竹素及黄酮类化合物，抑制 PI3K/Akt 信号通路，从而诱导胶

质瘤细胞凋亡并抑制增殖，为胶质瘤免疫治疗提供天然候选物。后续从人参中分离出 PDNVs 更是展示其可主动穿透 BBB 的能力^[64]。

在脑肿瘤方向，PDNVs 研究主要集中于胶质瘤跨 BBB 药物递送、肿瘤组织富集和肿瘤微环境调控。葡萄柚来源 PDNVs 复合阿霉素纳米颗粒可提高胶质瘤组织蓄积并降低系统毒性，山竹果皮来源 PDNVs 则提示其内源性黄酮类及相关活性成分可能通过 PI3K/Akt 等通路影响胶质瘤细胞增殖和凋亡，人参来源 PDNVs 进一步显示出主动穿越 BBB 及调节肿瘤微环境的潜力。未来研究应更多采用原位胶质瘤模型，系统比较不同植物来源、给药途径和工程化策略对脑内分布的影响，并明确肿瘤组织与正常脑组织之间的选择性。

4 修饰与工程化策略

PDNVs 虽具良好生物相容性、低免疫原性及天然活性优势，但在体内应用中仍存在不足，其缺乏对病变部位的主动靶向能力，难以实现有效富集，且易受免疫清除和生物屏障影响，导致循环时间短、治疗效果受限。为克服这些局限，工程化修饰成为提升 PDNVs 治疗潜力的重要手段。通过对表面结构、内部载荷及膜组成进行适当改造，PDNVs 有望在一定程度上改善靶向性、体内稳定性、递送效率及微环境调控能力，但其效果仍受植物来源、修饰方式、体内环境和安全性等因素影响^[81]。目前，其工程化修饰主要包括表面功能化、载荷装载和膜融合 3 类策略（图 3）。

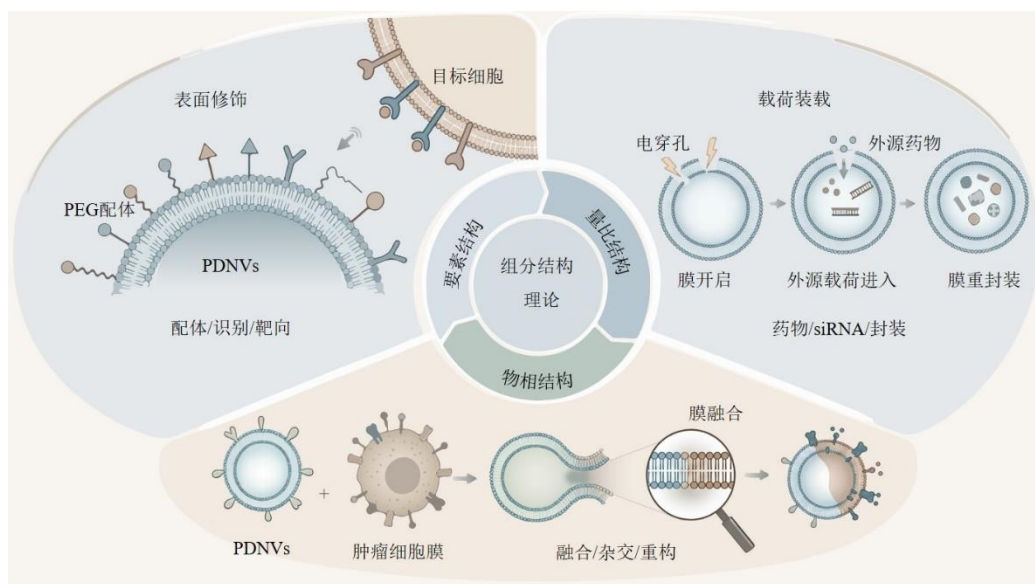


图 3 PDNVs 修饰与工程化策略

Fig. 3 Modification and engineering strategies for PDNVs

4.1 表面功能化

在构建靶向性 PDNVs 的过程中, 利用脂质靶向技术引入外源性功能组分是最为主流且有效的策略。如在针对结肠炎治疗的研究中, 将透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 与两亲性分子二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-polyethylene glycol, DSPE-PEG) 偶联, 构建了 DSPE-PEG-HA 组分, 并将其插入红甘蓝来源的 PDNVs 表面。这种组分的引入改变了囊泡的表面结构, 使其能够特异性识别肠道炎症部位高表达 CD44 受体的上皮细胞和巨噬细胞, 从而显著提升了其在炎症肠组织的富集效率和治疗效果^[82]。类似的策略也被用于肿瘤治疗, 通过将叶酸修饰的 DSPE-PEG 插入生姜来源的 PDNVs 膜中, 构建具有主动靶向能力的囊泡。这种表面结构的重塑使得囊泡能够精准靶向高表达叶酸受体的肾细胞癌细胞, 并通过重塑肿瘤微环境中的巨噬细胞极化状态, 实现了对肿瘤生长的有效抑制^[9]。

表面功能化为提高 PDNVs 的细胞识别和组织富集提供了可行思路, 但现有证据多来自炎症肠组织或外周肿瘤模型, 在脑部疾病场景中的适用性仍有待进一步验证。HA、叶酸等配体的引入可能增强受体介导的细胞摄取, 但其实际效果还可能受到配体密度、膜插入稳定性、血液蛋白吸附及不同植物来源 PDNVs 膜脂组成的影响。对于脑递送研究而言, 单纯观察到细胞摄取增加, 尚不足以充分说明其具有稳定的脑靶向递送优势, 还需要结合跨 BBB 效率、细胞选择性及安全性评价等进行综合判断。因此, 后续研究可进一步建立配体修饰参数、PDNVs 膜稳定性与体内递送效果之间的关联, 以提高该策略在脑部疾病应用中的可解释性和可重复性。

4.2 载荷装载

载荷装载工程化策略是将外源性治疗组分高效地整合进其天然的膜结构中, 通过改变 PDNVs 膜的物理状态, 使得治疗组分跨越生物膜屏障形成稳定的载体-药物复合物。电穿孔技术是克服生物膜屏障、实现亲水性大分子高效装载的常用策略之一。在针对结直肠癌的研究中, Rabienezhad Ganji 等^[83]借助电穿孔施加短暂的高压电场, 在橘子来源的 PDNVs 膜表面诱导膜产生瞬时孔隙, 为新组分小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 的进入提供了物理通道实现装载, 而且在装载后 PDNVs 能够通过膜的自我修复机制恢复其结构的完整性, 从

而保护内部的 siRNA 免受降解, 最终在人结直肠癌 SW480 细胞中实现了基因沉默的功能表达。与电穿孔类似, 超声处理则是利用机械能来驱动亲水性小分子药物的装载。Feng 等^[84]利用超声波产生的空化效应瞬时破坏 PDNVs 膜的连续性, 促使硫代硫酸钠在重组过程中被包裹进囊泡核心。这种破裂-重组的过程实际上是对囊泡组分与结构的深度重构, 使得原本不具备生物膜穿透能力的硫代硫酸钠组分, 借助于葡萄柚 PDNVs 这一具有优良生物相容性的结构载体, 实现对钙化病灶的精准递送。

载荷装载拓展了 PDNVs 作为递送平台的应用范围, 但目前部分研究仍较多关注装载可行性和药效结果, 对装载过程可能引起的 PDNVs 结构变化及其生物学影响讨论不足。电穿孔和超声处理有助于 siRNA 或小分子药物进入 PDNVs 内部, 但这些操作也可能改变粒径分布、膜完整性、表面电荷及内源活性组分保留情况, 从而影响其体内稳定性和递送行为。对于脑部疾病递送而言, 仅评价装载效率和细胞水平药效仍不够充分, 还应进一步关注载荷泄漏、脑内有效暴露量及内源活性是否受到影响。

4.3 膜融合

PDNVs 的膜组分相对有限, 在复杂体内环境中可能存在主动靶向和免疫调节能力不足的问题。膜融合技术可通过挤压、冻融、PEG 介导或 pH 调节等方式, 促进不同来源膜组分重构, 将外源脂质、膜蛋白及活性分子整合至 PDNVs 中, 从而改善其靶向识别、免疫调节和递送性能^[85]。Wang 等^[86]将具免疫激活作用的人参源性 PDNVs 与自体肿瘤细胞膜进行融合, 构建了兼具 PDNVs 佐剂样活性和肿瘤抗原信息的杂化纳米结构。该融合体系可提高抗原呈递效率, 促进树突状细胞成熟及肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞激活, 并在黑色素瘤、乳腺癌和膀胱癌术后复发与转移模型中表现出一定抑制作用。除了免疫激活, 通过引入特定的膜表面蛋白组分来实现精准靶向递送, 膜融合策略在药物递送系统中的另一重要应用。Yang 等^[87]开发了一种以柠檬来源的 PDNVs 作为结构支撑组分和药物载体, 提供高产率、低毒性的脂质环境用于负载化疗药物阿霉素; 通过融合乳腺癌细胞膜碎片引入了关键的导向组分, 成功构建融合 PDNVs。这种融合 PDNVs 能够利用癌细胞膜的同源靶向机制, 特异性地靶向至原发灶及转移灶, 实现了化疗药物的高效递送与减毒增效。

膜融合策略为 PDNVs 引入靶向识别或免疫调节功能提供了新的设计路径,但其制备复杂性和转化不确定性也相对更高。不同来源膜组分融合后,可能同时保留 PDNVs 的生物相容性和外源细胞膜的部分功能特征,但融合比例、膜蛋白保留程度、抗原展示方向及批次稳定性均可能影响最终效果。现有研究多强调融合后靶向性或免疫调节能力的提升,而对融合产物的结构均一性、体内代谢归趋和潜在免疫反应的系统评价仍需加强。未来研究可进一步比较膜融合、表面功能化和单纯载药策略在不同疾病模型中的适用边界,以明确膜融合策略在脑部疾病递送中的实际优势和应用条件。

5 结语与展望

本文基于组分结构理论,回顾了 PDNVs 在跨 BBB 递送及脑部疾病干预中的研究进展。与常规小分子药物相比,PDNVs 的优势并非依赖某一游离分子单独跨越 BBB,而在于其可将脂质、蛋白质、核酸及植物活性小分子等多类组分整合于同一囊泡体系中,从而在一定程度上提高活性组分的稳定性、细胞摄取效率和中枢递送潜力。与传统合成纳米载体相比,PDNVs 不仅具有天然纳米膜结构和较好生物相容性,还同时携带多类内源活性组分。上述组分的种类、比例及存在形式共同影响 PDNVs 的膜稳定性、细胞摄取、脑内递送及疾病微环境调控能力。因此,PDNVs 更适合被理解为兼具递送属性与内源活性的复合纳米体系。其中,特异性的脂质、功能蛋白及活性核酸构成了 PDNVs 发挥疗效的要素结构;而组分间特定的比例关系与空间排列形成的量比与物相结构,决定了其界面适配性与体内行为。正是这些独特的结构特征,赋予 PDNVs 通过受体介导转胞吞、脂质膜融合或旁路传输等机制跨越 BBB 的能力,实现了抗炎、抗氧化、神经保护及肿瘤微环境重塑等多重治疗效应。

尽管 PDNVs 在脑部疾病治疗中展现出一定应用前景,但仍面临一些问题亟待解决。(1) 异质性显著且缺乏统一质控标准:来源与提取工艺差异导致组分异质性显著,缺乏基于“组分-结构”的统一指纹图谱与质控标准。(2) 天然靶向性与体内滞留不足:PDNVs 往往缺乏针对脑部特定病灶的主动靶向能力,限制了药物在脑内病灶的有效富集与疗效。(3) 组分-功能因果关系不明确:目前对 PDNVs 的评估多停留在可用性层面,尚未完全明确其特定组分、结构特征与体内生物界面行为之间的深层因

果关系。(4) 跨界递送的微观机制不明确:PDNVs 可跨越 BBB,但植物特异性脂质与人脑内皮细胞的分子对接细节及植物源 miRNA 的具体靶向调控网络仍需深入阐释。

针对上述局限,PDNVs 在脑递送领域的发展应从经验筛选逐步转向基于组分结构理论的理性设计。首先是建立基于“组分-结构”指纹图谱的标准化质控体系,利用高分辨质谱与多组学技术精确界定决定生物活性的关键质量属性,消除因植物来源与提取工艺差异导致的批次间异质性。同时,系统解析植物特异性脂质与 BBB 内皮细胞的界面分子对接过程,及植物源 miRNA 在人脑细胞内的具体靶向调控网络,从而确立“组分-结构-功能”机制。基于明确的构效关系,应进一步深化功能导向的工程化重构,利用合成生物学、表面修饰或膜融合技术,实现对 PDNVs 的精准修饰与目标导向的按需定制。此外,脑部示踪、成像标记及诊疗一体化也是 PDNVs 的发展方向,后续研究需进一步明确成像标记对 PDNVs 组分结构和跨 BBB 行为的影响,并建立诊断信号、脑内递送效率与治疗获益之间的对应关系。推动 PDNVs 高效开发,使其成为有望突破 BBB 限制的中枢神经系统新型递药形式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 康筱曼,李俊霖,陈雯琳,等. 2024 年度我国脑胶质瘤领域研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16(6): 1437-1448.
- [2] Ye X S, Tian W J, Wang G H, *et al.* The food and medicine homologous Chinese medicine from Leguminosae species: A comprehensive review on bioactive constituents with neuroprotective effects on nervous system [J]. *Food Med Homol*, 2025, 2(2): 9420033.
- [3] 施雯,黄宇坤,高小玲. 核酸药物的脑部递送研究进展 [J]. 药学报, 2025, 60(8): 2486-2509.
- [4] 汤如莹,刘宇灵,林龙飞,等. 基于文献计量学的植物外泌体研究动态及热点可视化分析 [J]. 中草药, 2026, 57(11): 4302-4318.
- [5] Luo X L, Zhang X T, Xu A B, *et al.* Mechanistic insights into the anti-glioma effects of exosome-like nanoparticles derived from *Garcinia mangostana* L.: A metabolomics, network pharmacology, and experimental study [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 5407-5427.
- [6] Xu H Y, Hu D X, Liu S X, *et al.* Folic acid-modified ginger-derived exosome-like nanoparticles co-delivering sunitinib suppress renal cell carcinoma via PI3K-Akt

- pathway inhibition, P-gp downregulation, and macrophage reprogramming [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(6): e12563.
- [7] 郭楠楠, 李梦园, 孙露, 等. 构建组分构成的“要素结构-量比结构-物相结构”三位一体的理论体系 [J]. 药学学报, 2026, 61(5): 1550-1559.
- [8] 苏翥索, 刘定斌. 细胞外囊泡分离研究进展 [J]. 新兴科学和技术趋势, 2025, 4(2): 208-225.
- [9] 王智超, 史亚军, 栾飞, 等. 基于多尺度调控的石菖蒲挥发油组分热稳定性提升研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(23): 6515-6527.
- [10] Feng J J, Xiu Q, Huang Y Y, *et al.* Plant-derived vesicle-like nanoparticles as promising biotherapeutic tools: Present and future [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(24): e2207826.
- [11] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, *et al.* Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9-17.
- [12] An Q L, Hückelhoven R, Kogel K H, *et al.* Multivesicular bodies participate in a cell wall-associated defence response in barley leaves attacked by the pathogenic powdery mildew fungus [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(6): 1009-1019.
- [13] Wang J, Ding Y, Wang J Q, *et al.* EXPO, an exocyst-positive organelle distinct from multivesicular endosomes and autophagosomes, mediates cytosol to cell wall exocytosis in *Arabidopsis* and tobacco cells [J]. *Plant Cell*, 2011, 22(12): 4009-4030.
- [14] Hatsugai N, Iwasaki S, Tamura K, *et al.* A novel membrane fusion-mediated plant immunity against bacterial pathogens [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(21): 2496-2506.
- [15] 冉克梅, 曾祥华, 栗丽君, 等. 鲜甘草细胞外囊泡提取工艺优化、表征及其抗乳腺癌活性研究 [J]. 中草药, 2025, 56(19): 6947-6957.
- [16] Shu F X, Yang N X, Yu F L, *et al.* Temporary immersion bioreactor system: An excellent strategy for preparing high-quality controlled extracellular vesicles from food and medicine homology plants [J]. *Food Med Homol*, 2025, 2(4): 9420123.
- [17] Chen W, Wang H B, Ye X, *et al.* *Gardenia*-derived extracellular vesicles exert therapeutic effects on dopaminergic neuron apoptosis-mediated Parkinson's disease [J]. *NPJ Park Dis*, 2025, 11: 200.
- [18] Sriwastva M K, Deng Z B, Wang B M, *et al.* Exosome-like nanoparticles from Mulberry bark prevent DSS-induced colitis via the AhR/COP38 pathway [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(3): e53365.
- [19] 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.
- [20] Yang M, Guo J, Li J X, *et al.* *Platycodon grandiflorum*-derived extracellular vesicles suppress triple-negative breast cancer growth by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment and modulating the gut microbiota [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 92.
- [21] 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.
- [22] Yang S Y, Guo J, Chen D Y, *et al.* The cardioprotective effect of ginseng derived exosomes via inhibition of oxidative stress and apoptosis [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(1): 814-824.
- [23] Wang F, Yuan M, Shao C Q, *et al.* *Momordica charantia*-derived extracellular vesicles provide antioxidant protection in ulcerative colitis [J]. *Molecules*, 2023, 28(17): 6182.
- [24] Li S J, Ye Z M, Zhao L T, *et al.* Evaluation of antioxidant activity and drug delivery potential of cell-derived extracellular vesicles from *Citrus reticulata* Blanco cv. 'Dahongpao' [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(9): 1706.
- [25] Emmanuela N, Muhammad D R, Iriawati, *et al.* Isolation of plant-derived exosome-like nanoparticles (PDENs) from *Solanum nigrum* L. berries and their effect on interleukin-6 expression as a potential anti-inflammatory agent [J]. *PLoS One*, 2024, 19(1): e0296259.
- [26] Kim D K, Rhee W J. Antioxidative effects of carrot-derived nanovesicles in cardiomyoblast and neuroblastoma cells [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(8): 1203.
- [27] Sánchez-López C M, Manzanque-López M C, Pérez-Bermúdez P, *et al.* Characterization and bioactivity of extracellular vesicles isolated from pomegranate [J]. *Food Funct*, 2022, 13(24): 12870-12882.
- [28] 侯国嫻, 袁辉明, 梁振, 等. 外泌体分离富集技术及其在疾病诊疗中的应用 [J]. 色谱, 2025, 43(5): 434-445.
- [29] Sharma S, Mahanty M, Rahaman S G, *et al.* Avocado-derived extracellular vesicles loaded with ginkgetin and berberine prevent inflammation and macrophage foam cell formation [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18177.
- [30] 康琳, 黄岳, 刘福泽, 等. 超速离心法和尺寸排阻色谱法对干细胞外泌体促血管生成及骨再生的影响 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2024, 17(8): 734-743.
- [31] 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.
- [32] Liu H, Dong T R, Dong C, *et al.* Plant-derived exosome-like nanovesicles: A novel therapeutic perspective for skin diseases [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 640.
- [33] Fang Z, Liu K H. Plant-derived extracellular vesicles as oral drug delivery carriers [J]. *J Control Release*, 2022, 350: 389-400.
- [34] Liu N J, Wang N, Bao J J, *et al.* Lipidomic analysis reveals the importance of GIPCs in *Arabidopsis* leaf extracellular vesicles [J]. *Mol Plant*, 2020, 13(10): 1523-1532.
- [35] Ju S W, Mu J Y, Dokland T, *et al.* Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1345-1357.
- [36] 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.
- [37] Sundaram K, Miller D P, Kumar A, *et al.* Plant-derived exosomal nanoparticles inhibit pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* [J]. *iScience*, 2019, 21: 308-327.
- [38] Jeppesen D K, Fenix A M, Franklin J L, *et al.* Reassessment of exosome composition [J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.
- [39] Rutter B D, Innes R W. Extracellular vesicles isolated from the leaf apoplast carry stress-response proteins [J]. *Plant Physiol*, 2017, 173(1): 728-741.
- [40] Pocsfalvi G, Turiák L, Ambrosone A, *et al.* Protein biocargo of *Citrus* fruit-derived vesicles reveals heterogeneous transport and extracellular vesicle populations [J]. *J Plant Physiol*, 2018, 229: 111-121.
- [41] Zhang J J, Qiu Y L, Xu K. Characterization of GFP-AtPEN1 as a marker protein for extracellular vesicles isolated from *Nicotiana benthamiana* leaves [J]. *Plant Signal Behav*, 2020, 15(9): 1791519.
- [42] del Carmen Martínez-Ballesta M, García-Gómez P, Yepes-Molina L, *et al.* Plasma membrane aquaporins mediates vesicle stability in broccoli [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192422.
- [43] Song H L, Canup B S B, Ngo V L, *et al.* Internalization of garlic-derived nanovesicles on liver cells is triggered by interaction with CD98 [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(36): 23118-23128.
- [44] Liu B L, Li X Z, Yu H, *et al.* Therapeutic potential of garlic chive-derived vesicle-like nanoparticles in NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory diseases [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9311-9330.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Zhou Z, Li X H, Liu J X, *et al.* Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses [J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- [49] 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.
- [50] Xu X H, Yuan T J, Dad H A, *et al.* Plant exosomes as novel nanoplatforams for microRNA transfer stimulate neural differentiation of stem cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(19): 8151-8159.
- [51] 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.
- [52] Zhang Z G, Buller B, Chopp M. Exosomes: Beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(4): 193-203.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Perut F, Roncuzzi L, Avnet S, *et al.* Strawberry-derived exosome-like nanoparticles prevent oxidative stress in human mesenchymal stromal cells [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 87.
- [56] Baldini N, Torreggiani E, Roncuzzi L, *et al.* Exosome-like nanovesicles isolated from *Citrus limon* L. exert antioxidative effect [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(11): 877-885.
- [57] 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.

- [58] Wang B M, Zhuang X Y, Deng Z B, *et al.* Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(3): 522-534.
- [59] 叶镇宁, 吴正红, 张华清. 纳米递送系统介导的血脑屏障跨越策略和靶向药物递送研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 590-602.
- [60] Wang R N, Zhang Y J, Guo Y M, *et al.* Plant-derived nanovesicles: Promising therapeutics and drug delivery nanoplateforms for brain disorders [J]. *Fundam Res*, 2025, 5(2): 830-850.
- [61] Wang S Y, Zhang D Y, Zheng M, *et al.* Natural ginger-derived exosomes as effective therapeutics for glioblastoma [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(49): 17194-17203.
- [62] Cui L S, Perini G, Minopoli A, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles as a natural drug delivery platform for glioblastoma therapy: A dual role in preserving endothelial integrity while modulating the tumor microenvironment [J]. *Int J Pharm X*, 2025, 10: 100349.
- [63] Bhom N, Ramburrun P, Somandi K, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles for itraconazole delivery across the blood-brain barrier for potential glioblastoma treatment [J]. *Sci Rep*, 2026, 16: 3169.
- [64] Kim J, Zhu Y, Chen S H, *et al.* Anti-glioma effect of ginseng-derived exosomes-like nanoparticles by active blood-brain-barrier penetration and tumor microenvironment modulation [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 253.
- [65] Niu W B, Xiao Q, Wang X J, *et al.* A biomimetic drug delivery system by integrating grapefruit extracellular vesicles and doxorubicin-loaded heparin-based nanoparticles for glioma therapy [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(3): 1484-1492.
- [66] Liu P Y, He G Y, Lu Y X, *et al.* Therapeutic potential of extracellular vesicles derived from *Platycladus orientalis* leaf in treating anxiety, depression, and insomnia [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1693106.
- [67] Xu Y, Zhao J Y, Xu X Y, *et al.* Engineered biomimetic nanorobots orchestrate targeted nose-to-brain delivery to resolve neuron-glia entanglement against Parkinson's disease [J]. *Small*, 2026, 22(18): e13394.
- [68] 欧昌泽, 陈彬彬, 刘新利, 等. 缺血性脑卒中中线粒体损伤的关键靶点及中医药干预机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(18): 5098-5110.
- [69] Huang L Y, Liu Y N, Li L L, *et al.* *Momordica charantia* small extracellular vesicles mitigate neuronal ferroptosis by inhibition of GPX4 ubiquitination in ischemic stroke [J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157298.
- [70] Zhang S Y, Liang Z Y, Wu C Y, *et al.* *Houttuynia cordata* Thunb-derived extracellular vesicle-like particles alleviate ischemic brain injury by miR159a targeting ACSL4 to suppress ferroptosis [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 141.
- [71] Wang C, Che K, Zheng Q, *et al.* Plant-derived extracellular vesicles as a dual-function nanoplateform for synergistic neurovascular repair in ischemic stroke [J]. *Biomater Adv*, 2026, 182: 214734.
- [72] Yu Y Y, TAN N, Xu Z F, *et al.* Cross-kingdom miRNA delivery by *Panax notoginseng*-derived EVs restores neuronal function after ischemic injury [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 12: 1-34.
- [73] Wang W, Wang P P, Liang Z Y, *et al.* Exosome-like nanovesicles derived from *Momordica charantia* ameliorate delayed t-PA thrombolysis-induced hemorrhagic transformation by inhibiting the ONOO⁻/HMGB1/MMP-9 pathway [J]. *J Funct Foods*, 2024, 114: 106086.
- [74] 陈薇州, 殷平, 李霞, 等. 中药治疗帕金森病研究现状的可视化分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2025, 27(11): 3276-3294.
- [75] 索宗武, 魏凯欣, 徐依, 等. 天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2284-2300.
- [76] Vestuto V, Conte M, Vietri M, *et al.* Multiomic profiling and neuroprotective bioactivity of *Salvia* hairy root-derived extracellular vesicles in a cellular model of Parkinson's disease [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 9373-9393.
- [77] Cui W T, Guo Z Y, Chen X Y, *et al.* Targeting modulation of intestinal flora through oral route by an antimicrobial nucleic acid-loaded exosome-like nanovesicles to improve Parkinson's disease [J]. *Sci Bull*, 2024, 69(24): 3925-3935.
- [78] Zhang Y D, Zhang X Y, Zhou J, *et al.* *Lycium ruthenicum* Murray exosome-like nanovesicles alleviated Alzheimer's disease-like symptoms induced by A β protein in transgenic *Caenorhabditis elegans* through the DAF-16 pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 304: 140758.
- [79] Dolma L, Damodaran A, Panonnummal R, *et al.* Exosomes isolated from *Citrus* lemon: A promising candidate for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Ther Deliv*, 2024, 15(7): 507-519.
- [80] Calzoni E, Cusumano G, Bertoldi A, *et al.* Rhubarb-derived extracellular vesicles mitigate oxidative stress and metabolic dysfunction in an Alzheimer's cellular model [J]. *Nutrients*, 2025, 17(23): 3771.
- [81] Li Y H, Wang Y L, Zhao H R, *et al.* Engineering strategies

- of plant-derived exosome-like nanovesicles: Current knowledge and future perspectives [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 12793-12815.
- [82] Kang S J, Lee J H, Rhee W J. Engineered plant-derived extracellular vesicles for targeted regulation and treatment of colitis-associated inflammation [J]. *Theranostics*, 2024, 14(14): 5643-5661.
- [83] Rabienezhad Ganji N, Urzi O, Tinnirello V, *et al.* Proof-of-concept study on the use of tangerine-derived nanovesicles as siRNA delivery vehicles toward colorectal cancer cell line SW480 [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 546.
- [84] Feng W J, Teng Y T, Zhong Q P, *et al.* Biomimetic grapefruit-derived extracellular vesicles for safe and targeted delivery of sodium thiosulfate against vascular calcification [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(24): 24773-24789.
- [85] Karmacharya M, Kumar S, Cho Y K. Tuning the extracellular vesicles membrane through fusion for biomedical applications [J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(2): 117.
- [86] Wang H R, Mu J K, Chen Y X, *et al.* Hybrid ginseng-derived extracellular vesicles-like particles with autologous tumor cell membrane for personalized vaccination to inhibit tumor recurrence and metastasis [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(17): 2308235.
- [87] Yang L Y, Liang G W, Cai B J, *et al.* Enhanced tumor self-targeting of lemon-derived extracellular vesicles by embedding homotypic cancer cell membranes for efficient drug delivery [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 74.

[责任编辑 赵慧亮]