

植物类中药来源囊泡的研究进展

李俊言^{1,2,4}, 王文萍^{1,3,4}, 张 祎^{1,4}, 杨枝中^{1,2,3,4}

1. 云南中医药大学中药学院 云南省南药可持续利用重点实验室, 云南 昆明 650500
2. 云南省教育厅民族药物物质基准研究重点实验室, 云南 昆明 650500
3. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南 昆明 650500
4. 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650500

[摘 要] 植物类中药来源囊泡是由植物类中药细胞分泌的纳米囊泡体,其组
分物质和功能活性与来源植物密切相关,具有多重生物效应和优良靶向性能。与
动物来源囊泡比较,植物类中药来源囊泡兼具稳定性、特异性和安全性三大特点。
植物类中药来源囊泡的提取分离方法多样、各有优缺点,暂无统一标准,联用两种
或更多方法时能更快速有效地获取高浓度、完整的囊泡。系统分析和评价结果显
示,植物类中药来源囊泡一般呈茶托状、球状或杯状,粒径为10~300 nm;含脂质、
蛋白质、核酸等多种活性物质,是进行细胞间信息转移传递的重要部分;多有良好的
生物相容性且毒性较低,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化等作用。植物类
中药来源囊泡作为新型药物载体有优良的主动靶向性能,其囊腔结构可有效保护
药物,从而显著提高药物的递送效率和体内外稳定性;选择适宜物理或化学手段
修饰其囊腔结构后,可创建更为稳定、精准的药物载体。本文系统综述了植物类
中药来源囊泡提取纯化和表征技术、活性评价和应用概况,为促进相关新活性物
质和靶向药物载体的研究和应用提供参考。



[关键词] 囊泡,植物类中药来源;纳米给药系统;药物载体;主动靶向;分子生物相容
性;生物活性;表征技术;综述

[中图分类号] R932 **[文献标志码]** A

Research progress on vesicles from Chinese medicinal herbs

LI Junyan^{1,2,4}, WANG Wenping^{1,3,4}, ZHANG Yi^{1,4}, YANG Zhizhong^{1,2,3,4} (1. College of
Chinese Materia Medica, Yunnan University of Chinese Medicine, Yunnan Key Laboratory of

收稿日期(Received):2022-12-20 接受日期(Accepted):2023-06-06 网络预发表日期(Online):2023-06-15

基金项目(Funding):云南省科学技术院重大科技专项(生物医药)生物资源数字化研发应用(202002AA100007);云南省
基础研究计划中医联合专项重点项目(202001AZ070001-011);云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202205
AC160038);云南省科技人才和平台计划(202105AG070012)

第一作者(First author):李俊言,大学生,主要从事纳米技术在中医药中的应用研究;E-mail:480620442@qq.com;https://
orcid.org/0000-0003-2326-9398

通信作者(Corresponding author):杨枝中,工程师,主要从事中药物质基础、质量标准及提取纯化研究;E-mail:
18213858595@126.com;https://orcid.org/0000-0003-2813-5815

Southern Medicinal Utilization, Kunming 650500, China; 2. Key Laboratory of Yunnan Provincial Department of Education on Substance Benchmark Research of Ethnic Medicines, Kunming 650500, China; 3. The Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology in University of Yunnan Province, Kunming 650500, China; 4. Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi Medicines, Kunming 650500, China)

Corresponding author: YANG Zhizhong, E-mail: 18213858595@126.com, <https://orcid.org/0000-0003-2813-5815>

[**Abstract**] Vesicles derived from Chinese medicinal herbs (VCMH) are nano-vesicular entities released by the cells of Chinese medicinal herbs. VCMHs have various biological effects and targeting characteristics, and their component chemicals and functional activities are closely related to the parent plant. VCMH differs from animal-derived vesicles in three ways: stability, specificity, and safety. There are a number of extraction and isolation techniques for VCMH, each with their own benefits and drawbacks, and there is no unified standard. When two or more approaches are used, high quantities of intact vesicles can be obtained more quickly and efficiently. The obtained VCMHs were systematically examined and evaluated. Firstly, they are generally saucer-shaped, cup-shaped or sphere, with particle size of 10–300 nm. Secondly, they contain lipids, proteins, nucleic acids and other active substances, and these components are an important part for intercellular information transfer. Finally, they mostly have good biocompatibility and low toxicity, with anti-inflammatory, antioxidant, anti-tumor and anti-fibrotic effects. As a new drug carrier, VCMHs have outstanding active targeting capabilities, and the capsule form can effectively preserve the drugs, considerably enhancing drug delivery efficiency and stability *in vitro* and *in vivo*. The modification of its vesicular structure by suitable physical or chemical means can further create more stable and precise drug carriers. This article reviews the extraction and purification techniques, activity evaluation and application of VCMH to provide information for further research and application of new active substances and targeted drug carriers.

[**Key words**] Vesicles, Chinese medicinal herbs; Nanodrug delivery system; Drug carrier; Active targeting; Molecular biocompatibility; Biological activity; Characterization technology; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(3): 349-360.]

[**缩略语**] 植物类中药来源囊泡(vesicles from Chinese medicinal herbs, VCMH); 微RNA (microRNA, miRNA, miR); 蔗糖密度梯度超速离心法(sucrose density gradient ultracentrifugation, SDGUC); 小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA); 小核糖核酸(small RNA, sRNA); B淋巴细胞瘤基因蛋白(B-cell lymphoma protein, Bcl); Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)

VCMH是植物类中药中普遍存在的、具有特定磷脂双分子层结构的囊泡型微结构。其不仅生物相容性优良、在体内不易被分解,且自身携带

原植物相关成分、兼具优越的载药性能,现已成为中医药领域新兴的研究热点^[1-2]。VCMH按粒径大小和生物学途径可大致分为三类^[3-4]:外泌体

(10~150 nm)、微囊泡(中型囊泡 50~3000 nm)和凋亡小体(大囊泡 800~5000 nm)。本综述不做区分,以VCMH统称。VCMH的形成和释放过程见图1。目前,动物来源囊泡在疾病治疗等方面研究更为成熟,作为靶向递药载体已应用于临床研究,可直接作为药物靶标和生物标志物进行药物递送、实现诊断治疗^[5]。但VCMH在各方面优势较为明显,主要体现在以下三个方面:一是从生物合成阶段来看,VCMH的miRNA末端存在甲基化^[6-7],故而更稳定、更适合酸性环境、更易被小肠上皮细胞吸收进入血液^[8];二是在囊泡跨物种调控阶段,VCMH的组织特异性更高^[9];三是从安全性方面,动物来源囊泡培养过程中需使用大量动物成分(如胎牛血清蛋白)^[10],其毒性较VCMH大。植物来源细胞外囊泡领域的研究以植物类中药源和果蔬类可食性植物源为主。相比果蔬类可食性植物来源细胞外囊泡,VCMH含有大量来源于药用植物本身的活性小分子物质,装载药物后可表现为双重活性,其药用价值更高、开发利用前景更广^[11]。

目前,关于VCMH的研究主要聚焦于以下问题:如何获得高浓度的完整VCMH?如何在生物医药领域利用其活性功能?如何借助其特殊囊

腔结构构建新型递药载体?本文归纳了VCMH的常用提取纯化方法,分别从物理、化学和生物等层面概括其性质表征和活性评价技术,梳理其作为新型药物载体的最新研究进展,探讨其作为新型活性物质的优势特色和应用前景,旨在为高效解决上述问题提供参考,也为开展系统深入的VCMH相关研究启发思路。

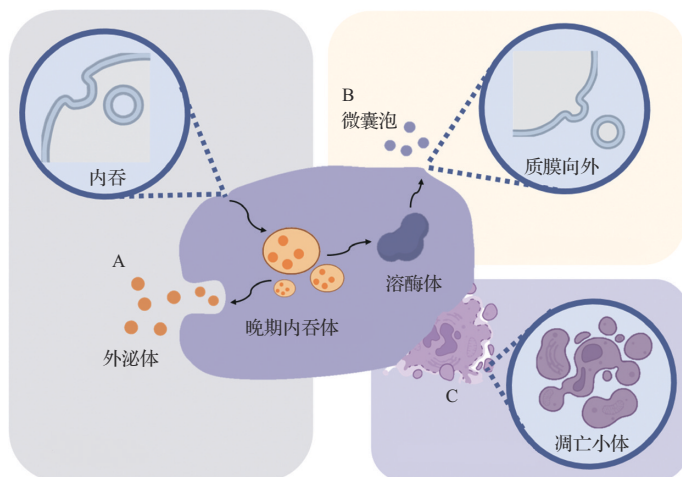
1 提取分离方法

从新鲜植物类中药及其干燥品中均可提取VCMH,前者经简单处理后可直接榨汁或浸泡(如巴戟天^[12]),后者则须煎煮^[13](如黄芪^[14]、金银花^[15]、甘草^[16-17]和红景天^[18]等),所得提取液选用适宜方法可进一步分离和富集VCMH^[19]。VCMH的分离纯化方法及应用见表1。多数研究联用两种或以上方法以改善提取效率和纯度。一般而言,提取液先通过低速离心去除杂质,然后通过超速离心法获得囊泡,再以密度梯度法富集^[29]。目前,多利用蔗糖浓溶液构建密度梯度,可获得高浓度囊泡,VCMH大多分布在30%~45%蔗糖中,但该方法无法避免蛋白质污染(如人参VCMH^[23]),也可利用碘克沙醇构建梯度(如生姜VCMH^[30])。不同方法的提取分离效果存在差异,

如使用超速离心法比尺寸排阻色谱法获得的黄芪VCMH形态更完整、产率更高^[31];而使用聚乙二醇沉淀法制备的天门冬VCMH产率比超速离心法高一倍^[26,32];由于聚乙二醇自身水溶性高,易保留大量蛋白质,因此You等^[27]联用尺寸排阻色谱法和超滤法可在获得高浓度囊泡的同时减少蛋白质干扰,优于超速离心法和聚乙二醇沉淀法。另外,超纯固膜技术是超速离心法与多次超滤相结合,将新鲜植物药经榨汁获得的粗提液通过超速离心和多次超滤,再添加固膜成分而获得VCMH,可最大程度地维持结构完整及活性稳定,比SDGUC获得的产物粒径更均匀、纯度更高^[28]。

2 表征及评价手段

VCMH特性的表征可从以下三个层面进行,首先从物理层面观测其形



A:内体途径(内吞→晚期内吞体→外泌体),早期内体内吞后,不断与植物特异性胞外阳性细胞器融合包裹后逐渐形成晚期内吞体,经过复杂的生物学过程最终外排产生外泌体,植物生长遭受胁迫时会通过该途径产生囊泡;B:细胞出芽(内吞→晚期内吞体→溶酶体→质膜向外→微囊泡),晚期内吞体聚集在分散的溶酶体中,与细胞内的可溶性成分进行分选,促进质膜向外出芽而产生微囊泡;C:细胞程序性死亡,植物类中药细胞主动有序地凋亡、外排即得凋亡小体,由细胞正常生理过程产生。

图1 植物类中药来源囊泡的形成和释放过程

Figure 1 The formation and release process of vesicles from Chinese medicinal herbs

表1 植物类中药来源囊泡的分离纯化方法及应用概况
Table 1 Extraction and purification technologies of VCMH and their application summary

方 法	原 理	工艺参数	优 点	缺 点	来源植物及文献
超速离心	不同物质在均匀悬液中的沉降速度不同	300×g 离心 10 min; 2000×g 离心 20 min; 10 000×g 离心 30 min; 135 000×g 离心 70 min	适用于绝大多数样品	损失较多、耗时长、潜在污染	巴戟天 ^[12] 、生姜 ^[20-21] 、鱼腥草 ^[22]
SDGUC	组分密度差	10 000×g 离心 30 min; 100 000×g 离心 1h; 转至蔗糖浓度为 8%、30%、45%、60% 溶液中; 150 000×g 离心 2 h	所得 VCMH 纯度较高, 适用于实验室研究	操作复杂、单次处理量少、难以实现工业化, 可能损失部分生物功能	人参 ^[23] 、铁皮石斛 ^[24] 、茶树花 ^[25]
聚乙二醇沉淀	改变溶解度而使其沉淀	磷脂-甲氧基聚乙二醇试剂冰浴旋涡超声 20 min	适用于蛋白质组学和测序分析	潜在蛋白质污染	天门冬 ^[26]
试剂盒	取决于试剂盒类别	水溶液煎煮, 精滤浓缩后采用 miRNeasy Mini 试剂盒提取	简便高效、产量更高	杂质多、成本高	红景天 ^[18]
尺寸排阻色谱	囊泡粒径与凝胶孔径的差异	粗提液置细胞外囊泡分离柱(qEV10, Izon science)中以磷酸盐缓冲液洗脱	可获得结构完整、功能保留、粒径相对较大的 VCMH	样品处理量小, 易堵塞膜孔, 设备要求高	黄芪 ^[14]
超滤	粒径和形态差异	根据不同大小选择不同尺寸滤膜			甘蓝 ^[27] 、马齿笕 ^[28] 、积雪草 ^[28]

SDGUC: 蔗糖密度梯度超速离心法.

态及粒径;其次从化学层面分析其内容物组成, 这些组分是进行细胞间信息转移传递的重要部分;最后根据组分分析结果从生物层面评价其安全性和活性。

2.1 VCMH 的物理表征

借助透射电子显微镜、原子力显微镜或扫描电子显微镜等可直接观察 VCMH 的微观形态和结构, VCMH 多呈茶托状、球状或杯状, 而动物来源囊泡多呈球形。通过动态光散射或纳米粒径跟踪分析仪可测定其粒径分布, VCMH 的粒径大多分布在 10~300 nm, 同种来源的植物类中药采用不同提取方法其粒径会有所不同。其中纳米粒径跟踪分析仪是通过收集散射光信号以追踪 VCMH 的布朗运动轨迹, 样品测试前一般以磷酸盐缓冲液稀释至(1×10⁸~1×10⁹)个/mL^[20], 可同时表征结构、计算流力学半径和浓度。

2.2 VCMH 的化学表征

2.2.1 脂质 脂质是构成 VCMH 的主成分, 与其体内活性密切相关, 如红景天 VCMH 中磷脂酰胆碱形成的脂质体复合物对维持微结构并发挥功能至关重要^[18]。VCMH 成分因来源不同有较大差异, 其脂质组分多通过液质联用检测, 如铁皮石斛 VCMH 中三酰甘油(16.49%)含量最多;其次为甘油糖酯类和鞘脂类物质, 如单半乳糖甘油二酯(13.24%)、双半乳糖甘油二酯(10.40%)、硫代异鼠李糖甘油二酯(7.45%)、神经酰胺(7.07%)

等^[24]。蒲公英与黄芪 VCMH 的脂质成分在其组成和含量占比方面类似, 均含三酰甘油、神经酰胺等^[14]。

2.2.2 蛋白质 VCMH 蛋白质种类繁多, 包括膜蛋白、编码蛋白、胞质蛋白以及酶类等, 可选用气质联用、液质联用、蛋白质印迹法、考马斯亮蓝法、BCA 法、无标签鸟枪法^[33]等检测蛋白质组分。或利用囊泡计数与蛋白质浓度的比值估算囊泡纯度^[34], 但该方法不适用于自身蛋白质含量低的样品^[20]。某些特异性蛋白可作为鉴别 VCMH 的标志物, 并为靶向定位提供依据, 多见于动物来源囊泡, 在 VCMH 则研究较少, 如拟南芥囊泡的特异性标志蛋白为热休克蛋白 70^[35]。

2.2.3 核酸 VCMH 内含多种核酸类成分, 如 DNA、miRNA 和 siRNA 等。可选用 RNA 印迹法、TRIzol LS 试剂盒、实时荧光聚合酶链反应、同位素标记、基因测序等技术测定总 RNA^[16,18]; miRNA 分析可采用生物信息学通道^[31]等方法; sRNA 测序可采用 AASRA 和 Cmsearch 软件对比分析^[23]。核酸物质在植物体的生长发育及多种免疫应答和胁迫反应过程中起调节作用, 与抗炎和抗肿瘤效应密切相关, VCMH 中的 miRNA 可实现跨种族调控^[36]并调节人体信使 RNA^[16], 如生姜 VCMH 中的 *ath-miR167a*^[37]。Zhang 等^[38]认为 VCMH 中的核酸物质是中药汤剂发挥作用的关键, 因此将 sRNA 视为新的活性物质, 如蒲公英、红景天 VCMH 中的

PGY-sRNA-6、HJT-sRNA-m7^[39]。

2.2.4 其他小分子物质 影响囊泡异质性的主要因素之一是VCMH中的多种小分子活性物质,可作为特异性标志物。尽管VCMH具有母体植物细胞相关的次生代谢产物及其活性,但目前认为这些次生代谢产物可能是VCMH伴随自身形成过程而产生,而并非来源于胞外渗入,其保守性高于源植物,是发挥活性作用的主要物质^[40],如巴戟天VCMH中的β-谷甾醇^[12]、生姜VCMH中的6-姜烯酚等^[20-21]小分子物质是发挥抗炎作用的主要活性物质;茶树花VCMH含大量黄酮类和儿茶素等抗癌活性成分,相比源植物抗肿瘤活性更优^[25]。

2.3 VCMH的生物表征

2.3.1 生物相容性 一般采用体外细胞毒性试验进行初步考察,多使用MTT法检测。铁皮石斛VCMH通过多种生物安全性评价均未发现毒副作用,与Raw 264.7巨噬细胞系共孵育也表现出良好的生物相容性^[24]。高浓度生姜VCMH(200 μmol/L)^[21]和甘蓝VCMH(1×10¹¹个/mL)^[27]均未检测到毒性。现有研究均表明,VCMH毒性较低,但不同来源的VCMH毒性表现存在差异,

且与给药途径直接相关,如茶树花来源VCMH口服未显示毒性,大剂量(16 μg/mL)静脉注射时则可致全身毒副反应^[25],故针对VCMH的免疫原性及其毒性研究还需大量实验证实。

2.3.2 生物活性 VCMH经口服摄入后,其结构不易被破坏,因而能较好地表达生物活性。对于植物类中药而言,其VCMH制备过程均使用未炮制的中药材或新鲜植物,能最大限度地保留中药多成分复杂体系的特点,相比单一有效成分的优势更为显著。同时由于自身为纳米级粒子,进入体内后吸收更佳,因而被视为中药新活性物质。目前关于VCMH活性的研究主要集中于抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化等方面,见表2。

在抗炎活性方面,VCMH作用于炎症性肠病的机制研究已深入分子层面^[43-45]。生姜VCMH^[21]、铁皮石斛VCMH^[24]对炎症性肠病均具有优良的抗炎效果,其中生姜VCMH还可经小肠及结肠绒毛吸收后进入血液循环,诱导抗氧化剂血红素加氧酶和抗炎细胞因子IL-10和IL-22的表达,对酒精性肝病及慢性结肠炎等炎症性疾病表现出良好的预防作用。鱼腥草VCMH可改善脂多糖刺激引起的急性肺损伤炎症反应,还可诱导巨噬细胞

表2 植物类中药来源囊泡生物活性的研究概况
Table 2 Report summary on biological activities of VCMH

类 别	来 源	提取部位	提取方式	物理表征方式	生物活性	文 献
抗炎	生姜	根茎	超速离心	TEM	抑制炎症因子表达,对抗炎因子进行调控	[20]
	铁皮石斛	茎	SDGUC	DLS、AFM、TEM、Zeta 电位	抑制脂多糖刺激下巨噬细胞 TNF-α 的分泌来缓解炎症反应	[24]
	鱼腥草	根茎	超速离心	NTA	对巨噬细胞线粒体代谢具有调控功能	[22]
	甘蓝	叶	超滤	NTA、TEM、Zeta 电位	影响脂多糖刺激下 COX-2 蛋白转录过程从而抑制促炎性细胞因子的产生	[27]
	人参	根	SDGUC	TEM、NTA	通过调节皮肤细胞周期,激活 TGF-β 通路,抑制促炎性细胞因子 NF-κB、INOS、COX-2 等的表达	[41]
抗氧化	百合	根茎	超速离心	TEM、粒度仪、NTA	抑制超氧阴离子能力和抑制羟自由基活力	[42]
	黄精	根茎				
	天麻	块茎				
	姜黄	根茎				
抗肿瘤	人参	根	SDGUC	DLS、TEM	通过改变巨噬细胞极化抑制黑色素瘤生长	[43]
	茶树花	花	SDGUC	DLS、TEM	抑制乳腺癌细胞的增殖	[25]
	天门冬	根	PEG-SDGUC	DLS、NTA、TEM	改善血液循环周期,抑制肝癌细胞的增殖	[26]
抗纤维化	红景天	根和根茎	试剂盒法	TEM	降低纤维化特征羟脯氨酸基因和相关蛋白的表达	[18]
其他	黄芪	根	超速离心、超滤	TEM、NTA	通过改善肠道菌群改善气虚证,并降低血糖	[14]
	巴戟天	根	超速离心	TEM	通过调控肿瘤抑制蛋白 p53 的信号通路,影响小胶质细胞 BV2 的凋亡	[12]

TEM:透射电子显微镜;SDGUC:蔗糖密度梯度超速离心法;DLS:动态光散射;AFM:原子力显微镜;TNF:肿瘤坏死因子;NTA:纳米粒径跟踪分析仪;COX:环氧化酶;TGF:转化生长因子;NF-κB:核因子 κB;INOS:诱导型一氧化氮合成酶;PEG:聚乙二醇。

M1型向M2型的转化,并抑制核因子 κ B和有丝分裂原激活的蛋白激酶通道激活^[22]。葛根VCMH通过调控巨噬细胞miRNA发挥抗炎作用^[46]。甘蓝VCMH通过下调环氧合酶-2蛋白水平抑制凋亡细胞和炎症因子的产生^[27]。金银花VCMH中的*microRNA2911*具有显著的抗炎活性^[15],其与红景天VCMH均可通过抑制IL-6、肿瘤坏死因子等而发挥抗炎效应^[18]。在抗氧化活性方面,百合、黄精、天麻、姜黄的VCMH^[42]均表现出不同程度的抗氧化活性,其中百合尤为突出,且不受超声处理的影响。铁皮石斛VCMH通过抑制巨噬细胞的应激反应而表现出良好的抗氧化能力^[24]。在抗肿瘤活性方面,人参VCMH可影响肿瘤细胞凋亡过程,重编程巨噬细胞使M2型分化向M1型转变,产生大量活性氧从而增加细胞凋亡,显著抑制荷瘤小鼠黑色素瘤生长^[43]。茶树花VCMH^[25]能有效抑制人乳腺癌细胞系MCF-7细胞的增殖,在皮下乳腺癌模型和乳腺癌肺转移模型均能诱导癌细胞凋亡。天门冬VCMH及其聚乙二醇化修饰产物均可抑制肝癌细胞增殖,后者通过阻断清道夫受体进一步增强其肿瘤靶向性^[26]。在抗纤维化活性方面,红景天VCMH中的*HJT-sRNA-m7*可降低体外肺泡和小鼠肺组织中纤维化标志基因和蛋白质的表达,有望用于治疗肺纤维化^[18]。金银花、穿心莲和蒲公英的VCMH均可进入肺泡细胞,延缓肺部纤维化进程^[47]。在其他活性方面,黄芪、铁皮石斛VCMH可调节人体肠道菌群与宿主细胞之间的交流,介导肠道菌群与宿主免疫系统之间的交互作用,形成免疫系统与肠道菌群间的稳态平衡,研究显示黄芪VCMH能改善气虚证小鼠的精神乏力、脉搏偏弱等症状,在调节肠道微循环方面的应用前景广阔^[14,24,31]。生姜VCMH对牙龈卟啉单胞菌引起的骨质流失兼具预防和治疗效果^[20-21]。人参VCMH可通过减少细胞色素C的释放、上调抗细胞凋亡因子Bcl-2和下调促凋亡调节因子Bax的表达,降低以多柔比星诱导的心肌损伤、保护心肌细胞^[23],也可激活转化生长因子 β 信号通路以促进细胞增殖和伤口愈合^[41]。除此之外,VCMH特殊的脂质结构能增强透皮性能,可作为经皮给药的潜在纳米载体^[48-49]。

3 作为新型药物载体

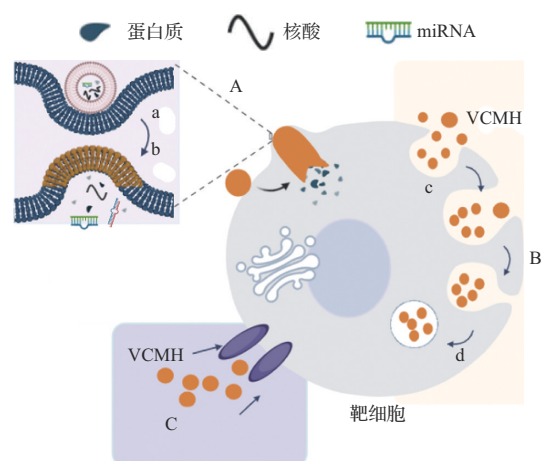
作为新型药物载体的后起之秀,VCMH的相

关应用研究仍处于起步阶段。VCMH作为天然载体,其在靶向性能、应用范畴、修饰方式等方面独具特色。

3.1 VCMH作为药物载体的靶向性研究

VCMH自身兼具生物活性和靶向能力,对所载药物可形成保护屏障,进而实现精准靶向运输。现有研究表明,其靶向方式主要有膜融合、内吞、特异性识别三种(图2),靶向效果和机制因品种和来源而异,某些VCMH可能与RNA特定序列有关^[43]。研究显示,铁皮石斛VCMH具有一定的半乳糖靶向性,可通过介导内吞作用主动靶向巨噬细胞从而发挥抗癌作用^[24];黄芪VCMH可能通过作用于靶蛋白(PIK3CA、PIK3R1、SRC和STAT3)和靶通道(AGE-RAGE)调节相关因子治疗气虚证^[14];巴戟天VCMH则主要靶向并调控凋亡相关因子^[12];红景天VCMH可以靶向肺纤维化有关蛋白^[18]。另一些VCMH可被肠道巨噬细胞和干细胞靶向摄取,如生姜VCMH靶向递送药物至小肠上皮组织,诱导肠道抗氧化基因、血红素加氧酶-1和抗炎细胞因子IL-10、IL-6表达从而发挥作用^[30,50]。

VCMH的靶向效果还与给药途径等多重因素相关,如茶树花来源VCMH静脉注射和口服肿瘤抑制率分别达75.8%和65.1%,其中静脉注射在肺部富集效果优于口服^[25]。不同VCMH进入生物体后也有其特定的转运和分布规律,如人参



A:膜融合,VCMH与膜融合(a→b)并释放核酸到细胞质中;B:内吞,VCMH直接被内吞摄取(c→d);C:特异性识别,VCMH进入体内特异性识别靶细胞表面受体.VCMH:植物类中药来源囊泡;miRNA:微RNA。

图2 VCMH的三种靶向方式

Figure 2 Three targeting modes of VCMH

VCMH经静脉和腹腔注射后主要富集在肝脾两脏,而口服后主要分布于胃肠道^[41];口服黄芪VCMH更多停留在肠道内,而鼻腔注射主要集中在脑部^[31];巴戟天VCMH灌胃后集中分布于小鼠头部的神经组织和细胞中^[12]。

3.2 VCMH作为药物载体的应用研究

VCMH是一种蛋白脂膜包裹的囊腔体,其充裕的空间便于装载各类活性物质,有利于增强药物吸收和靶向传递。其药物装载方式主要有两种:一是将VCMH组分进行重组、制成脂质载体,或进一步提取功能基因后形成复合药物载体,如红景天VCMH^[18]、生姜VCMH^[20];二是直接作为纳米载体携带目标药物用于靶向治疗,既可利用其自身活性物质(如天门冬VCMH^[26]、黄芪VCMH^[31]),又可基于VCMH亲脂性被动装载目标药物^[51]或利用修饰VCMH以扩散方式主动装载目标药物。如以叶酸修饰生姜VCMH后用于装载抗癌药阿霉素,所得载体具有酸碱度响应性、在酸性条件下释药加快,不仅能降低游离阿霉素对机体的毒性,且免疫原性低、细胞摄取率高、胃肠道稳定性好,表现出对结肠癌CT-26细胞的主动靶向效应^[20,38]。生姜VCMH装载药物后再与岩藻依聚糖、阳离子聚合物 ϵ -多聚赖氨酸共同形成复合体,可与肿瘤细胞P-选择素结合而发挥主动靶向作用、抑制肿瘤生长^[30]。

核酸类药物受体内降解、跨膜转运及免疫反应等因素影响,存在应用局限,VCMH可望突破现有局限、加快临床转化。2013年,Wang等^[52]首次利用VCMH装载不同抗体、核酸等治疗分子,用于治疗肿瘤等疾病,结果表明给药后人体血液中也会出现VCMH中的RNA,这些核酸通过“穿梭RNA”机制跨界转运并参与细胞间通信^[9,53],或通过形成脂质复合物发挥治疗作用^[54];这些核酸物质还能在受体细胞中起诱导作用,保护囊泡完整性^[55],并在血液中稳定存在^[56]。如金银花VCMH的miRNA-MIR2911可抑制甲型流感病毒编码蛋白PB2、NS1的表达,其鸟嘌呤和胞嘧啶含量高、可在汤剂中维持高度稳定,从而靶向治疗流感^[15];而甘草VCMH中的miRNA即便在各种恶劣环境影响下仍可保持完整性^[17]。siRNA在细胞内传递极具挑战性,裸siRNA进入人体内会被迅速降解,其尺寸大、带负电,故而在跨膜转运和细胞摄取受限,VCMH则有望作为siRNA的新型载

体发挥治疗优势,如装载siRNA-CD98的生姜VCMH可显著降低结肠癌基因CD98的表达,其抗结肠炎活性不仅源于该基因的高递送和高表达,还与生姜VCMH自身能够抑制促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 和IL-6的表达并诱导IL-10、IL-22等抗炎细胞因子释放有关^[30]。

目前,将中药单体或多组分载入动物来源囊泡的临床研究较为成熟,如中药单体姜黄素^[57]、紫杉醇^[58]、雷公藤红素^[59]、虾青素^[60]及穿心莲内酯^[61]、复方制剂补阳还五汤^[62]、通心络胶囊^[63]等,其载药体系以及模式可为VCMH相关研究提供借鉴。

3.3 VCMH载药体系的构建及修饰研究

通过表面修饰、微囊包埋、化学改性或共孵育等手段可进一步提高VCMH载体的递药性能:①经表面修饰增强对特定组织的靶向性,减少全身性毒副作用,如以胍环包裹可在不影响VCMH活性的前提下改善其水溶性^[64];借鉴超分子化学中纳米材料的表面工程化修饰方法^[65]优化VCMH可望提高其稳定性并精确调控其靶向性。②利用微囊包裹VCMH载体,如先将其用海藻酸钠、壳聚寡糖包被,再与抗性糊精混合冻干,这种处理方式能最大限度地保存活性的,适用于不同来源的VCMH^[66]。③借助化学键合或化学转染,利用超分子双向主客体的相互作用提高VCMH的体内稳定性、实现高效递药,或以化学荧光染料标记载药后的VCMH,如贺福元等^[67]将乙二醇- β 环糊精与紫杉醇通过化学键合,并进一步组装形成双亲超分子囊泡,为构建新型VCMH载药体系提供了思路。甘蓝VCMH标记后装载核酸药物miR-184可进一步追踪载药递药情况^[27]。④共孵育是目前最常用的载药方式^[68],可作为VCMH载药体系构建的首选方式,其利用膜两侧浓度差促使药物渗透进入VCMH而实现装载,载药量主要取决于药物的疏水性,如甘蓝VCMH无论载药量高低其粒径大小均不变,用于装载阿霉素和核酸类在实现高效载药的同时降低了阿霉素对机体的毒性,有效抑制肠癌细胞增殖^[27]。⑤将聚乙二醇和叶酸掺入VCMH衍生脂质体表面能够提高体系稳定性,也可采用膜融合技术^[69]修饰VCMH脂质体以提高其载药能力。如生姜VCMH通过胆固醇将含有叶酸的proHead RNA分子插入其脂质层表面,形成与脂质体转染相当的复合

体,不仅显著提高口腔肿瘤细胞KB的结合率,而且有效抑制人源口腔表皮癌细胞增殖^[30]。

4 结 语

VCMH衍生的脂质体与人工合成脂质体在结构和递送机制上相类似,常见的合成脂质体为仿生物膜结构的磷脂双分子层囊泡,存在粒径较大、易沉降、载药效率低、稳定性差、多为被动靶向等问题。相比VCMH衍生的脂质体,VCMH的优势主要表现如下:①毒性小、稳定性更佳。VCMH源于天然植物,其脂质成分是构成VCMH分子层的主要物质,体内外毒性低于合成脂质体。②粒径和体积更小,可延长药物在体内的半衰期^[70]。VCMH表面分布有复杂而特殊的蛋白质,可透过人体生理屏障而不引起炎症反应或被巨噬细胞吞噬,因而递药效率显著提高。③主动靶向性能优越。④能穿透血脑屏障,也可迁移至无血液供应的区域或者组织中,如致密软骨质^[71]。

VCMH虽然具有多种优势,但作为药物载体时缺乏标准化制备工艺,且特异性问题较为复杂,现有结果仍需大量实验证实。今后可以中药整体药效物质的形式开展VCMH研究,或从疾病治疗、预后分析、监测追踪等多个方面进行探索,分析VCMH印迹规律,并借助中医药理论为相关研究开拓新的思路策略,不断优化其活性和靶向性。VCMH进入人体后的分布和循行有一定的潜在规律^[72],通过宏观形态组织联合微观分子追踪有望建立VCMH与中医经络之间的联系。

综上,VCMH的发展为阐明中药药效物质基础、创建新型中药药物载体、研究中医药传统理论的现代科学内涵等多方面提供了启发和参考;相信随着对VCMH生物机制、活性评价和药物靶向技术的不断深入探索,未来将逐渐挖掘出各类VCMH的更多新活性,其作为药物载体的局限性将被逐步突破,能实现更广泛的临床研究和转化应用。

志谢 研究得到云南省科学技术院重大科技专项(生物医药)生物资源数字化研发应用(202002AA100007)、云南省基础研究计划中医联合专项重点项目(202001AZ070001-011)、云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202205AC160038)、云南省科技人才和平台计划

(202105AG070012)支持

Acknowledgements This study is supported by the Major Science and Technology Special Program of Science and Technology Department of Yunnan Province (202002AA100007), Key Project of TCM Joint Special Project of Yunnan Province (202001AZ070001-011), The Reserve Talents Project for Young and Middle-aged Academic and Technical Leaders of Yunnan Province (202205AC160038), Yunnan Science and Technology Talent and Platform Program (202105AG070012)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2023. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] 袁 鹏,郭晓辰,张军平,等.外泌体作为中药载体的研究进展[J].*药学报*,2017,52(11):1667-1672. YUAN Peng, GUO Xiaochen, ZHANG Junping, et al. Research progress of the exosomes as drug delivery vehicles of Chinese herbal drugs[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2017, 52(11): 1667-1672. (in Chinese)
- [2] GOULD S J, RAPOSO G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles[J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2: 10.3402/jev.v2i0.20389.
- [3] HUOTARI J, HELENIUS A. Endosome maturation[J]. *EMBO J*, 2011, 30(17): 3481-3500.
- [4] 郝丽芬,燕孟娇,房永雨,等.跨界小RNA参与植物病原菌互作的研究进展[J].*北方农业学报*,2020,47(6):62-67. HAO Lifen, YAN Mengjiao, FANG Yongyu, et al. Advances in the study of cross-kingdom sRNAs involved in the plant-pathogen interaction[J]. *Northern Journal of Agricultural Sciences*, 2020, 47(6): 62-67. (in Chinese)
- [5] 张 宁,谢姝钰,常国欣,等.细胞外囊泡在肿瘤靶向治疗中的作用及应用[J].*药学进展*,2022,46(2):93-115. ZHANG Ning, XIE Shuyi, CHANG Guoxin, et al. Effect and application of extracellular vesicles in targeted cancer therapy[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2022, 46(2): 93-115. (in Chinese)
- [6] WOLF T, BAIER S R, ZEMPLIEN J. The intestinal transport of bovine milk exosomes is mediated by endocytosis in human colon carcinoma Caco-2 cells and rat small intestinal IEC-6 cells[J]. *J Nutr*, 2015, 145(10): 2201-2206.
- [7] 牛 捷,杨 婧,赵耀伟,等.口服中药miRNA的跨界调控作用机制的思考与探讨[J].*中国药理学通*

- 报, 2022, 38(5): 659-664.
- NIU Jie, YANG Jing, ZHAO Yaowei, et al. Mechanism and research progress of cross-border regulatory role of exogenous miRNA by oral absorption[J]. **Chinese Pharmacological Bulletin**, 2022, 38(5): 659-664. (in Chinese)
- [8] 任文静, 李朝霞, 仇峰. 中药基于外泌体影响肿瘤治疗的研究进展[J]. **中草药**, 2022, 53(22): 7234-7241.
- REN Wenjing, LI Zhaoxia, QIU Feng. Research progress on the effect of traditional Chinese medicine on tumor treatment based on exosomes[J]. **Chinese Materia Medica**, 2021, 53(22): 7234-7241. (in Chinese)
- [9] 孟桂智, 刘宝宝, 李雅辉, 等. 动植物 miRNA 实现跨物种基因调控的研究进展[J]. **畜牧与饲料科学**, 2022, 43(2): 7-13.
- MENG Guizhi, LIU Baobao, LI Yahui, et al. Research progress of miRNA in cross-species gene regulation of animals and plants[J]. **Animal Husbandry and Feed Science**, 2021, 43(2): 7-13. (in Chinese)
- [10] VALADI H, EKSTRÖM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. **Nat Cell Biol**, 2007, 9(6): 654-659.
- [11] CHEN X, ZHOU Y, YU J. Exosome-like nanoparticles from Ginger Rhizomes inhibited NLRP3 inflammasome activation[J]. **Mol Pharm**, 2019, 16(6): 2690-2699.
- [12] 蔡秀萍. 巴戟天纳米颗粒提取方法比较和对 BV2 细胞凋亡的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- CAI Xiuping. Comparison of nanoparticle extraction methods and effects on apoptosis of BV2 cells[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020. (in Chinese)
- [13] LI X, LIANG Z, DU J, et al. Herbal decoctosome is a novel form of medicine[J]. **Sci China Life Sci**, 2019, 62(3): 333-348.
- [14] 高文静. 黄芪囊泡样纳米颗粒的药效学初步研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- GAO Wenjing. Preliminary study on pharmacodynamics of astragalus vesicle-like nanoparticles[D]. Beijing: Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, 2021. (in Chinese)
- [15] ZHOU L K, ZHOU Z, JIANG X M, et al. Absorbed plant MIR2911 in honeysuckle decoction inhibits SARS-CoV-2 replication and accelerates the negative conversion of infected patients[J]. **Cell Discov**, 2020, 6(1): 54.
- [16] XIAO J, FENG S, WANG X, et al. Identification of exosome-like nanoparticle-derived microRNAs from 11 edible fruits and vegetables[J/OL]. **PeerJ**, 2018, 6: e5186.
- [17] 邵红伟, 何免, 陈嘉斯, 等. 甘草水煎剂中 miRNA 的提取及其对人外周血单个核细胞的影响研究[J]. **中药材**, 2015, 38(7): 1449-1453.
- SHAO Hongwei, HE Mian, CHEN Jiasi, et al. Extraction of miRNA from *Glycyrrhiza uralensis* decoction and its effect on immune cells[J]. **Journal of Chinese Medicinal Materials**, 2015, 38(7): 1449-1453. (in Chinese)
- [18] DU J, LIANG Z, XU J, et al. Plant-derived phosphocholine facilitates cellular uptake of anti-pulmonary fibrotic HJT-sRNA-m7[J]. **Sci China Life Sci**, 2019, 62(3): 309-320.
- [19] 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): 2036, 2039-2047.
- ZHAO Meng, LI Simin, ZHANG Lei, et al. Advances in plant-derived vesicles and their biomedical applications[J]. **Acta Pharmacologica Sinica**, 2021, 56(8): 2036, 2039-2047. (in Chinese)
- [20] ZHANG M, XIAO B, WANG H, et al. Edible ginger-derived nano-lipids loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy[J]. **Mol Ther**, 2016, 24(10): 1783-1796.
- [21] ZHUANG X, DENG Z B, MU J, et al. Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage[J]. **J Extracell Vesicles**, 2015, 4: 28713.
- [22] 刘彦君. 鱼腥草来源的胞外囊泡对巨噬细胞线粒体代谢和炎症反应的调控作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- LIU Yanjun. Regulation of *Houttuynia*-derived extracellular vesicles on mitochondrial metabolism and inflammatory response of macrophages[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020. (in Chinese)
- [23] 刘恬佳, 邱智东, 邱野, 等. 人参根外泌体的提取、表征及其对多柔比星诱导的心肌损伤保护作用机制[J]. **中草药**, 2021, 52(12): 3514-3521.
- LIU Tianjia, QIU Zhidong, QIU Ye, et al. Extraction, characterization and mechanism of protective effect of ginseng root exosomes on doxorubicin-induced myocardial injury[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, 2021, 52(12): 3514-3521. (in Chinese)
- [24] 谢登超. 铁皮石斛来源天然脂质纳米囊泡在溃疡性结肠炎口服治疗中的应用[D]. 重庆: 西南大学, 2021.
- XIE Dengchao. Oral treatment of *Dendrobium officinale*-derived nanovesicles in the application of ulcerative colitis[D]. Chongqing: Southwest University, 2021. (in Chinese)
- [25] 陈秋冰. 茶树花衍生纳米囊泡在乳腺癌治疗中的研究[D]. 重庆: 西南大学, 2019.
- CHEN Qiubing. The study of tea flower-derived nanovesicles in the treatment of breast cancer[D]. Chongqing: Southwest University, 2019. (in Chinese)
- [26] ZHANG L, HE F, GAO L, et al. Engineering exosome-like nanovesicles derived from asparagus cochinchinensis can inhibit the proliferation of hepatocellular carcinoma cells with better safety profile[J]. **Int J Nanomedicine**, 2021, 16: 1575-1586.
- [27] 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.
- [28] 西安博鸿生物技术有限公司. 一种基于超纯固膜技术的植物外泌体复合物的制备方法[P]. CN202210006572.5. 2022-05-27.
Xi'an Bohong Biotechnology Co., LTD. Preparation of plant exosome complex based on ultra-pure solid film technology[P]. CN202210006572.5. 2022-05-27. (in Chinese)
- [29] 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.
- [30] LI Z, WANG H, YIN H, et al. Arrowtail RNA for ligand display on ginger exosome-like nanovesicles for systemic deliver siRNA for cancer suppression[J]. **Sci Rep**, 2018, 8(1): 14644.
- [31] 高文静, 侯敏, 陈潇潇, 等. 黄芩囊泡样纳米颗粒通过调节肠道菌群降低 db/db 糖尿病小鼠血糖的作用机制分析[J]. **中国实验方剂学杂志**, 2021, 27(14): 111-118.
GAO Wenjing, HOU Min, CHEN Xiaoxiao, et al. Mechanism of *Astragali radix* vesicle-like nanoparticles for reducing blood glucose in db/db diabetic mice by regulating gut microbiota[J]. **Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae**, 2021, 27(14): 111-118. (in Chinese)
- [32] LI K, WONG D K, HONG K Y, et al. Cushioned-density gradient ultracentrifugation (C-DGUC): a refined and high performance method for the isolation, characterization, and use of exosomes[J]. **Methods Mol Biol**, 2018, 1740: 69-83.
- [33] 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.
- [34] 帖慧琳, 李春磊, 王浩然, 等. 植物外泌体提取及应用研究进展[J]. **食品与药品**, 2020, 22(6): 503-508.
TIE Huilin, LI Chunlei, WANG Haoran, et al. Research progress on extraction and application of plant exosomes [J]. **Food and Drug**, 2020, 22(6): 503-508. (in Chinese)
- [35] PINEDO M, DE LA CANAL L, DE MARCOS LOUSA C. A call for Rigor and standardization in plant extracellular vesicle research[J/OL]. **J Extracell Vesicles**, 2021, 10(6): e12048.
- [36] ZHU K, LIU M, FU Z, et al. Plant microRNAs in larval food regulate honeybee caste development[J/OL]. **PLoS Genet**, 2017, 13(8): e1006946.
- [37] 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.e8.
- [38] ZHANG M, COLLINS J F, MERLIN D. Do ginger-derived nanoparticles represent an attractive treatment strategy for inflammatory bowel diseases? [J]. **Nano-medicine (Lond)**, 2016, 11(23): 3035-3037.
- [39] 王莉, 李静钰, 徐锐, 等. 植物来源囊泡的研究进展[J]. **国际药学研究杂志**, 2020, 47(8): 614-618.
WANG Li, LI Jingyu, XU Rui, et al. Plant-derived exosomes: research progress[J]. **Journal of International Pharmaceutical Research**, 2020, 47(8): 614-618. (in Chinese)
- [40] WOITH E, GUERRIERO G, HAUSMAN J F, et al. Plant extracellular vesicles and nanovesicles: focus on secondary metabolites, proteins and lipids with perspectives on their potential and sources[J]. **Int J Mol Sci**, 2021, 22(7): 3719.
- [41] 卢姝言, 杨松, 任李梅, 等. 人参外泌体促进 HaCat 细胞增殖和伤口愈合[J]. **中国生物化学与分子生物学报**, 2021, 37(11): 1510-1519.
LU Shuyan, YANG Song, REN Limei, et al. *Panax ginseng* exosomes promote HaCat cell proliferation and wound healing[J]. **Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, 2021, 37(11): 1510-1519. (in Chinese)
- [42] 李思敏, 何凤军, 秦琳茜, 等. 药食两用植物细胞外囊泡样纳米粒的制备和性能研究[J]. **药学报**, 2021, 56(8): 2086-2092.
LI Simin, HE Fengjun, QIN Linxi, et al. Preparation and properties of extracellular vesicle-like nanoparticles from medicinal and edible plants[J]. **Acta Pharmaceutica Sinica**, 2021, 56(8): 2086-2092. (in Chinese)
- [43] CAO M, YAN H, HAN X, et al. Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth[J]. **J Immunother Cancer**, 2019, 7(1): 326.
- [44] 朱珍珠, 江睿, 廖柳月, 等. 植物胞外囊泡的结构、生物活性及其在食药递送方面的应用[J]. **食品工业科技**, 2022, 43(21): 422-432.
ZHU Zhenzhu, JIANG Rui, LIAO Liuyue, et al. Advance in structure and bioactivities of plant extracellular vesicles and its application in food and drug industry[J]. **Science and Technology of Food Industry**, 2012, 43(21): 422-432. (in Chinese)
- [45] DAD H A, GU T W, ZHU A Q, et al. Plant exosome-like nanovesicles: emerging therapeutics and drug delivery nanoplatfroms[J]. **Mol Ther**, 2021, 29(1): 13-31.
- [46] WU J, MA X, LU Y, et al. Edible pueraria lobata-derived exosomes promote M2 macrophage polarization [J]. **Molecules**, 2022, 27(23): 8184.
- [47] ZHOU Z, LI X, LIU J, et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses[J]. **Cell Res**, 2015, 25(1): 39-49.
- [48] LI N, PENG L H, CHEN X, et al. Transcutaneous vaccines: novel advances in technology and delivery for overcoming the barriers[J]. **Vaccine**, 2011, 29(37): 6179-6190.
- [49] 郝慧强, 李姝赟, 郭松佳, 等. 外泌体生物学发生机制的研究进展[J]. **山东医药**, 2021, 61(19): 109-112.
HAO Huiqiang, LI Shuyun, GUO Songjia, et al. Research progress on the mechanism of exosome biology

- [J]. **Shandong Medical Journal**, 2021, 61(19): 109-112. (in Chinese)
- [50] MU J, ZHUANG X, WANG Q, et al. Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome-like nanoparticles [J]. **Mol Nutr Food Res**, 2014, 58(7): 1561-1573.
- [51] LUAN X, SANSANAPHONGPRICHA K, MYERS I, et al. Engineering exosomes as refined biological nanoplateforms for drug delivery[J]. **Acta Pharmacol Sin**, 2017, 38(6): 754-763.
- [52] WANG Q, ZHUANG X, MU J, et al. Delivery of therapeutic agents by nanoparticles made of grapefruit-derived lipids[J]. **Nat Commun**, 2013, 4: 1867.
- [53] KOOIJMANS S A, VADER P, VAN DOMMELEN S M, et al. Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems[J]. **Int J Nanomedicine**, 2012, 7: 1525-1541.
- [54] PEGTEL D M, COSMOPOULOS K, THORLEY-LAWSON D A, et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2010, 107(14): 6328-6333.
- [55] XIE W, MELZIG M F. The stability of medicinal plant microRNAs in the herb preparation process[J]. **Molecules**, 2018, 23(4): 919.
- [56] ZHANG L, HOU D, CHEN X, et al. Exogenous plant miR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA [J]. **Cell Res**, 2012, 22(1): 107-126.
- [57] 金 莉. 一种新型纳米颗粒给药体系:将姜黄素装入外泌体中从而加强其抗炎作用[J]. **国际中医中药杂志**, 2011, 2011(10): 883.
- JIN Li. A novel nanoparticle delivery system: loading curcumin into exosomes to enhance its anti-inflammatory effect[J]. **Journal of Traditional Chinese Materia Medica**, 2011, 2011(10): 883. (in Chinese)
- [58] 张琳华, 何颖娜, 马桂蕾, 等. 叶酸靶向紫杉醇聚合物纳米囊泡的制备及其抗肿瘤活性研究[J]. **中国药理学杂志**, 2010, 45(22): 1742-1748.
- ZHANG Linhua, HE Yingna, MA Guilei, et al. Preparation, characterization, *in vitro* and *in vivo* studies on folate-targeted biodegradable polymersomes loaded with paclitaxel[J]. **Chinese Pharmaceutical Journal**, 2010, 45(22): 1742-1748. (in Chinese)
- [59] AQIL F, KAUSAR H, AGRAWAL A K, et al. Exosomal formulation enhances therapeutic response of celastrol against lung cancer[J]. **Exp Mol Pathol**, 2016, 101(1): 12-21.
- [60] 鲍少杰. 虾青素对肠道炎症的影响及西兰花胞外囊泡载虾青素体系构建[D]. 扬州: 扬州大学, 2021.
- BAO Shaojie. Effect of astaxanthin on intestinal inflammation and construction of astaxanthin system in extracellular vesicles of broccoli[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2021. (in Chinese)
- [61] 江志强. 穿心莲内酯类脂质囊泡的研制及其抗肝癌靶向性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- JIANG Zhiqiang. The development of andrographolide niosome and the study of hepatic targeting effect on andrographolide niosome[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2012. (in Chinese)
- [62] YANG J, GAO F, ZHANG Y, et al. Buyang Huanwu Decoction (BYHWD) enhances angiogenic effect of mesenchymal stem cell by upregulating VEGF expression after focal cerebral ischemia[J]. **J Mol Neurosci**, 2015, 56(4): 898-906.
- [63] 陈桂浩, 杨跃进, 蒋雷培, 等. 通心络预处理过的心肌细胞通过外泌体增加 p70s6k1 的磷酸化而减少与其共培养的内皮细胞的缺氧复氧损伤[J]. **中国循环杂志**, 2016, 31(z1): 29-30.
- CHEN Guihao, YANG Yuejing, JIANG Leipei, et al. Cardiomyocytes pretreated with Tongxinluo can increase the phosphorylation of p70S6K1 through the exosomes and reduce the hypoxia/reoxygenation injury of its co-cultured endothelial cells[J]. **Chinese Circulation Journal**, 2016, 31(z1): 29-30.
- [64] MA D, HETTIARACHCHI G, NGUYEN D, et al. Acyclic cucurbit[n]uril molecular containers enhance the solubility and bioactivity of poorly soluble pharmaceuticals[J]. **Nat Chem**, 2012, 4(6): 503-510.
- [65] 赵 梦. 基于超分子化学的纳米材料表面工程化修饰及医学靶向成像的应用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- ZHAO Meng. Supramolecular chemistry-based surface engineering of nanoparticles for targeted biomedical imaging[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2020. (in Chinese)
- [66] 陕西佰瑞衡健康科技有限公司. 一种植物外泌体微囊包埋冻干粉[P]. CN202110958439.5. 2022-02-08.
- Shaanxi Bairui Heng Health Technology Co., LTD. Freeze-dried powder of exosome microcapsules embedded in an implant[P]. CN202110958439.5. 2022-02-08. (in Chinese)
- [67] 贺福元, 邓凯文, 樊启猛, 等. 基于中医药超分子“气析”理论破解中医药重大科学问题和工程技术难题[J]. **中草药**, 2020, 51(20): 5381-5388.
- HE Fuyuan, DENG Kaiwen, FAN Qimeng, et al. Solving major scientific and engineering problems of TCM based on supramolecular “Qi chromatography” theory of TCM[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, 2020, 51(20): 5381-5388. (in Chinese)
- [68] SUN D, ZHUANG X, XIANG X, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes[J]. **Mol Ther**, 2010, 18(9): 1606-1614.
- [69] SERCOMBE L, VEERATI T, MOHEIMANI F, et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery[J]. **Front Pharmacol**, 2015, 6: 286.
- [70] SHAHABIPOUR F, BARATI N, JOHNSTON T P, et al. Exosomes: nanoparticulate tools for RNA interference and drug delivery[J]. **J Cell Physiol**, 2017, 232(7): 1660-1668.

- [71] 陆麒元, 孙雯, 齐素华, 等. 植物外泌体在医学应用中的研究进展[J]. 养生保健指南, 2021, 2021(17): 293-294.
LU Qiyuan, SUN Wen, QI Suhua, et al. Research progress of plant exosomes in medical applications[J]. **Health Guide**, 2021, 2021(17): 293-294. (in Chinese)
- [72] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
HE Fuyuan, ZHOU Yiqun, DENG Kaiwen, et al. Special impact of supramolecular chemistry on Chinese medicine theories[J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**, 2014, 39(8): 1534-1543. (in Chinese)

[本文编辑 沈敏 刘丽娜]

· 学术动态 ·

王朗/谷岩团队揭示调控成体海马新生神经元发育与整合的新机制

2023年4月19日,浙江大学医学院王朗副研究员团队与谷岩教授团队合作在《神经科学杂志》(*Journal of Neuroscience*)发表了题为“GRM2 regulates functional integration of adult-born DGCs by paradoxically modulating MEK/ERK1/2 pathway”的研究论文(DOI:10.1523/JNEUROSCI.1886-22.2023),阐述了2型代谢型谷氨酸受体(GRM2)参与调控新生神经元的发育整合并进而调控依赖于海马的认知功能的机制。

研究人员利用逆转录病毒标记追踪、RNAscope、膜片钳、分子生物学等方法,阐明了GRM2在成体新生神经元中的表达发育谱线,并发现敲降*Grm2*抑制了新生神经元的形态发育和树突与轴突的功能性整合。利用分子生物学、药理学等方法,研究人员发现敲降*Grm2*激活了丝裂原激活蛋白激酶激酶(MEK)/胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)信号通路并导致新生神经元的发育障碍。在成体海马新生神经元中利用dnMapk1抑制MEK/ERK1/2信号通路的过度激活,则能够挽救因缺乏GRM2导致的神经元发育障碍以及小鼠的认知功能缺陷。该研究揭示了调控神经元发育的一种新的内在机制,同时也为相关神经系统疾病的治疗提供了潜在的药物靶点。

马骄博士研究生和胡哲纯博士为论文第一作者。研究获得了国家重点研发计划、国家自然科学基金、浙江省自然科学基金等支持。

高志华/段树民教授团队揭示小胶质细胞在调控全身麻醉中的作用及其分子机制

2023年5月10日,浙江大学医学院脑科学与脑医学学院高志华/段树民教授团队在《现代生物学》(*Current Biology*)在线发表题为“Microglia modulate general anesthesia through P2Y12 receptor”的研究论文(DOI:10.1016/j.cub.2023.04.047)。该研究首次揭示了小胶质细胞通过P2Y12受体介导的信号通路在调控全身麻醉中的作用,进一步拓展了小胶质细胞的新功能。

研究人员利用集落刺激因子1受体(CSF1R)的抑制剂清除脑中小胶质细胞后,发现缺失了小胶质细胞的小鼠会提前从麻醉中苏醒。进一步结合脑电记录和翻正反射等分析方法发现,小鼠缺失小胶质细胞后,对全身麻醉剂的敏感性降低,表现为麻醉深度的降低和提前苏醒。研究人员进一步通过药理阻断和基因敲除手段发现小胶质细胞特异性表达的P2Y12受体是小胶质细胞调控麻醉的关键靶点,阻断或敲除P2Y12受体也会显著减轻小鼠对麻醉的敏感性,加速麻醉苏醒。该研究发现小胶质细胞是全身麻醉的重要参与者,丰富了小胶质细胞在非病理条件下的新功能,从不同角度揭示了全身麻醉新的神经调控机制,并鉴定了参与全身麻醉的重要新分子靶点。

浙江大学双脑中心曹克磊博士、邱礼耀博士为论文第一作者。研究得到科技创新2030——“脑科学与类脑研究”重大项目、国家自然科学基金、浙江省高层次人才特殊支持计划等资助。