

## 植物源细胞外囊泡在炎症性肠病治疗中的应用

蔡鹏<sup>1</sup>, 张明真<sup>2</sup>, 高博雯<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆莎车县 69218 部队医院 新疆喀什

<sup>2</sup>西安交通大学基础医学院医学工程研究所 陕西西安

**【摘要】**炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性的肠道炎症性疾病。目前临床常用的化学治疗药物和免疫抑制剂会对患者产生较大的副作用, 新型的免疫疗法也存在治疗效果个体差异大等问题, 因此开发 IBD 治疗新方式具有重要意义。细胞外囊泡 (EVs) 是一种异构的磷脂双层封闭的生物颗粒, 几乎所有的活细胞都能分泌 EVs, 包括植物细胞。植物源性细胞外囊泡 (PDEVs) 是从植物中分离出来的囊泡状纳米结构颗粒的总称。研究发现, 多种 PDEVs 具有良好的稳定性, 口服后能够穿过胃肠道的生理环境到达结肠, 并且在炎症性肠病模型中显示出优良的结肠靶向性和滞留性。此外, PDEVs 可作为一种脂质体实现药物递送, 有望实现 IBD 多种药物的联合治疗。与动物源细胞外囊泡相比, 低免疫原性和广泛的可获得性使得 PDEVs 作为治疗药物和药物载体更安全、更经济。因此, PDEVs 作为一种新的治疗方法, 在炎症性肠病的治疗领域展现出巨大的应用潜力。在本文中, 我们回顾了目前关于 PDEVs 的知识, 总结了 PDEVs 作为一种 IBD 治疗新方法的潜在应用。

**【关键词】**植物; 细胞外囊泡; 炎症性肠病; 治疗

**【收稿日期】**2023 年 5 月 1 日 **【出刊日期】**2023 年 6 月 9 日 **【DOI】**10.12208/j.jmbr.20230002

### Application of plant-derived extracellular vesicles in the treatment of inflammatory bowel disease

Peng Cai<sup>1</sup>, Mingzhen Zhang<sup>2</sup>, Bowen Gao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>69218 Troop Hospital, Shache County, Xinjiang, Kashgar

<sup>2</sup>Institute of Medical Engineering, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi

**【Abstract】**Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, non-specific inflammatory bowel disease. Currently, chemotherapy drugs and immunosuppressants commonly used in clinical practice may cause great side effects to patients, and new immunotherapies also have problems such as large individual differences in therapeutic effect. Therefore, it is of great significance to develop new therapeutic methods for IBD. Extracellular vesicles (EVs) are heterogeneous, bilayer sealed biological granules of phospholipids that are secreted by almost all living cells, including plant cells. Plant-derived Extracellular vesicles (PDEVs) are a general term for vesicle-like nanostructured particles isolated from plants. Multiple PDEVs have been found to be stable, able to cross the physiological environment of the gastrointestinal tract and reach the colon after oral administration, and show excellent colonic targeting and retention in inflammatory bowel disease models. In addition, PDEVs can be used as a liposome to achieve drug delivery, which is expected to realize the combination therapy of multiple drugs for IBD. Their low immunogenicity and widespread availability make PDEVs safer and more economical as therapeutic agents and drug carriers than animal-derived extracellular vesicles. Therefore, PDEVs, as a new therapeutic method, has shown great application potential in the treatment of inflammatory bowel disease. In this article, we review current knowledge about PDEVs and summarize the potential application of PDEVs as a new therapeutic approach for patients with IBD.

\*通讯作者: 高博雯

【Keywords】 Plant; Extracellular Vesicles; Inflammatory Bowel Disease; Treatment

炎症性肠病 (IBD) 是一种与免疫反应异常相关的慢性肠道炎症。溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD) 是 IBD 的两种主要亚型, 其特征是结肠和胃肠道炎症的慢性复发和缓解<sup>[1]</sup>。目前, 全世界有超过 1000 万人患有 IBD, 特别是在亚洲, 发病率逐年增高<sup>[2]</sup>。尽管 IBD 的发病机制仍未解析清楚, 但目前这种炎症被认为是基因、环境和胃肠道微生物生态系统相互作用的结果<sup>[3]</sup>。目前可用的 IBD 治疗包括非靶向治疗 (如氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫调节剂) 和靶向治疗 (如抗 TNF、抗 IL-12/IL-23 和抗  $\alpha 4\beta 7$  整合素)<sup>[4]</sup>。非靶向治疗的药物有较大的副作用, 生物靶向疗法虽然对部分患者有效, 但依然有高达 30% 的患者对初始治疗没有反应, 高达 50% 的患者随着时间的推移反应消失。因此, 发展 IBD 治疗新药物, 具有重大社会需求。

细胞外囊泡 (EVs) 是一种非均质磷脂双层封闭的生物颗粒, 其中富含核酸 (microRNA、mRNA 等)、蛋白、脂质等。目前, 人们普遍认为包括植物细胞在内的几乎所有活细胞都分泌 EVs。根据不同细胞起源和特征可将 PDEVs 分为微囊泡 (Microvesicles)、凋亡小体 (Apoptotic bodies)、和外泌体 (Exosomes)<sup>[5]</sup>。微囊泡的分子直径为 100-1000nm, 通过出芽的方式从母细胞膜表面脱落产生, 凋亡小体是由凋亡细胞释放的直径 500-4000nm 囊泡。区别于其他细胞外囊泡, 外泌体是由胞膜内卷-融合形成大囊泡 (MVBs 早期核内体), 核内体再次内卷形成若干小囊泡 (ILVs) 并包裹于大囊泡 (MVBs) 内, 通过大囊泡与胞膜融合, 将其内部的小囊泡释放到细胞外, 即外泌体。虽然多种细胞分泌的细胞外囊泡已在不同疾病模型中显示出良好的生物安全性和治疗效果, 但是很多细胞分泌的囊泡稳定性差, 口服状态下, 易受胃酸和消化酶的影响<sup>[6]</sup>。相比之下, 从蔬菜、水果和牛奶等食物中提取的囊泡在口服后能够到达肠道, 并对肠道炎症具有良好的治疗作用<sup>[7]</sup>。同时, 多项研究证明 PDEVs 具备优良的理化性质, 且在炎症性肠病病理模型中显示出良好的结肠靶向性和滞留性, 对炎症性肠病有显著的预防和治疗效果<sup>[8]</sup>。且 PDEVs 可作为脂质体递送多种药物实现 IBD 的联合治疗<sup>[9]</sup>, 因此, PDEVs 在 IBD 的预防和治疗中具有重要的应用潜力。

在本篇综述中将探讨植物源细胞外囊泡的制备、表征和稳定性, 总结植物源细胞外囊泡在炎症性肠病中治疗的优势和治疗现状, 并探讨植物源细胞外囊泡在炎症性肠病治疗领域应用前景和尚需解决的问题。

### 1 PDEVs 的制备

首先对植物组织进行预处理。目前, 主要有两种方法用于植物组织预处理, 第一种为组织破坏法, 是指植物组织被低速搅拌器破坏以获得植物汁液, 其中含有植物来源的囊泡和细胞碎片。第二种为组织浸润法, 是利用真空或压力将囊泡隔离缓冲液渗透到植物细胞的外质体空间, 离心后得到外质体洗涤液, 该方法可以在很大程度上保持细胞的完整性<sup>8</sup>。可根据实验目的选择合适的处理方法, 组织破坏法适用于治疗用途, 而组织浸润离心法可能获得高纯度的囊泡, 更适用于植物生物学机制研究。

通过组织破坏法或组织浸润离心法获得异质植物源细胞外囊泡混合物后, 可根据细胞外囊泡的密度、大小和免疫亲和力等方法进一步纯化以分离获得合适尺寸及具备生物活性的囊泡。目前, 常用的分离和纯化方法有超速离心、密度梯度离心、超滤、磁珠免疫分离法、聚乙二醇沉淀法等。其中最主要的为超速离心和密度梯度离心。其原理为不同的离心设置将沉淀不同沉降系数的颗粒。通常采用低离心力 ( $<10,000 \times g$ ) 去除细胞碎片, 在较高的离心力 ( $>40,000 \times g$ ) 下沉淀浓缩细胞外囊泡<sup>[10]</sup>。高速离心可能会破坏 PDEVs 的原有结构, 因此, 可以与传统的超速离心相结合, 在试管底部加入 60% 的碘二醇, 作为等渗缓冲层, 防止囊泡因离心力而变形或破坏。为了进一步分离不同大小和密度的 PDEVs, 可以在超速离心后加入密度梯度离心, 该方法原理为根据颗粒的浮力密度分离颗粒<sup>[10]</sup>, 蔗糖和碘二醇是目前广泛应用于 PDEVs 纯化的两种梯度基质。常用两种密度梯度方案: 一种由 8、30、45、60% (w/v) 蔗糖组成, 另一种由 5、10、20 和 40% (w/v) 碘二醇组成。在大多数研究中, 这两种密度梯度都使用 Tris-HCl (pH 7.2) 作为分离缓冲液。该方法中, 蔗糖不可避免地会与脂蛋白颗粒结合, 这一方面可能有利于它们的稳定, 但另一方面可能会影响某些分子与这些颗粒的相互作用。

### 2 PDEVs 的表征

通常通过测量 PDEVs 的粒径分布、浓度、形态分析和表面电荷来确定其物理特性。

电子显微镜 (EM) 是对 PDEVs 进行高分辨率成像的常用技术之一, 主要有原子力显微镜 (AFM)、透射电子显微镜 (TEM) 和扫描电子显微镜 (SEM) [11]。透射电子显微镜 (TEM) 捕获的大部分 PDEVs 具有杯状形态, 例如, 苦瓜、草莓、人参和葡萄柚的 EVs 都呈杯状 [12,13]。由于不同类型的 EM 需要复杂的样品制备, 一些 EVs 的形貌可能会受到样品制备方法的影响。例如, 扫描电子显微镜 (SEM) 和透射电子显微镜 (TEM) 这两种最常用的电子显微镜技术需要大量的样品固定、脱水和染色, 这可能导致 PDEVs 脱水和变形, 并导致杯状形态。AFM 是一种具有非凡分辨率的扫描探针显微镜, 可以提供表面拓扑和局部材料性质的信息, 包括局部刚度和粘附性。

用于测量 PDEVs 颗粒数的常用方法包括动态光散射 (DLS)、纳米颗粒跟踪分析 (NTA)、和激光透射光谱。目前, 高分辨率单颗粒平台 NanoFCM 纳米分析仪 (nFCM) 和 Particle Metrix ZetaView 荧光纳米颗粒跟踪分析仪 (FNFA) 已用于 PDEVs 的多参数表征 [14]。

越来越多的研究已经证实了 PDEVs 由脂质、核酸、蛋白质和代谢物组成, 并且不同植物来源 PDEVs 的组成成分普遍具有显著性差异, 不同的内容物可能影响 PDEVs 在体内的分布情况和生物功能 [15]。例如, 牛奶来源的 PDEVs 中 miR-148 a 可能发挥修复上皮屏障损伤的作用 [16]。姜衍生的 EVs 富含磷脂酸 (PA), 葡萄柚中的大多数脂质是磷脂酰胆碱 (PC), PA 在维持 PDEVs 在肠道中的滞留时间和数量方面起着重要作用, PC 主要影响 PDEVs 从肠道向肝脏的迁移 [12,17]。因此, 对 PDEVs 生化特征的表征, 有助于我们针对性地开发治疗药物以及理解治疗机制。目前, 常用的生化表征方法有酶联免疫吸附测定 (ELISA)、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 和 Western blot (WB)、液相色谱-串联质谱等。

### 3 PDEVs 的稳定性和保存方式

PDEVs 的稳定性决定了相关研究的可靠性和可重复性。pH 值、超声、化学试剂、温度等因素都会影响 PDEVs 的稳定性。例如, 在体内不同的 pH 值

条件下, 通常酸性溶液中的 PDEVs 直径的均匀性增加, 而碱性和中性溶液中没有变化。中性或碱性环境下葡萄柚源性 PDEVs 的表面电荷为负, 而酸性环境下则为弱正 [18]。同时, PDEVs 的稳定性也是实现口服给药治疗疾病的前提条件。与动物源 EVs 相比, 从蔬菜、水果和牛奶等食物中提取的 EVs 具有较好的稳定性, 能够在胃肠道的恶性环境中保持结构的相对完整最后后到达结肠, 发挥治疗作用 [19-21]。目前对 PDEVs 保存方法的系统研究还很有限, 基本上是现配现或冷冻保存于 -80 °C 以保持生物分子的完整性 (例如: mRNA) [22]。

### 4 PDEVs 作为治疗剂的优势

由于其天然来源, 使用 PDEVs 作为治疗剂有几个明显的优势。首先, 来自大多数可食用植物细胞的 PDEVs 已被证明在大多数植物中没有可检测到的毒性或免疫原性。其次, PDEVs 是环境友好型的, 因为它们是天然和可持续的植物来源。第三, 植物可以很容易和经济地种植和获得, 不像更昂贵的人类细胞培养。第四, 植物没有人类致病的病原体, 如狂犬病、禽流感、炭疽等。并且近年来, 一些研究证明 PDEVs 在植物细胞壁的形成中发挥作用, 并传递了一定的对病原微生物的抗性 [15,23]。

### 5 PDEVs 治疗 IBD 的优势

不同给药方式会影响 PDEVs 在体内的生物分布情况。口服后, PDEVs 广泛分布于小肠中、远端、盲肠和结肠, 易被肠道巨噬细胞和肠道干细胞摄取, 能穿过肠道屏障 [21]。苦瓜衍生囊泡, 腹腔和静脉注射后主要分布于小鼠肝脏 [24], 人参衍生的细胞外囊泡腹腔和静脉注射后主要分布于小鼠肝脏和脾脏, 灌胃组主要集中于胃肠道 [25]。

在炎症性肠病模型中, 口服 PDEVs 显示出良好的结肠靶向性和滞留性。口服茶叶衍生的细胞外囊泡在 DSS 诱导的结肠炎中滞留时间超过 48 小时 [26], 这可能因为炎症部位有丰富的带正电蛋白质, 带负电荷的 PDEVs 通过与这些蛋白质的静电相互作用优先粘附于炎症区域。综上所述, PDEVs 这种特异性的结肠靶向和结肠滞留特性为 IBD 的治疗提供了天然的优势。

### 6 PDEVs 在 IBD 治疗中的应用

#### 6.1 PDEVs 作为 IBD 治疗剂

PDEVs 能够进入人体系统, 口服后可被肠道巨

噬细胞和肠道干细胞吸收, 并将效应分子传递给细胞, 从而调节细胞信号通路, 进而发挥治疗的作用<sup>[21]</sup>。PDEVs 已被证明在多种疾病模型中发挥治疗作用。同时, 由于 PDEVs 优良的理化性质, 可作为口服治疗剂, 且口服后独特的结肠靶向和滞留能力, 为炎症性肠病的治疗提供了天然的优势。目前, 多项研究表明, PDEVs 具有预防和治疗炎症引起的胃肠道疾病的能力。

2013 年发现葡萄来源的囊泡被 Lgr5+肠道干细胞摄取, 触发下游 Wnt 信号的激活, 从而促进肠道干细胞的增殖<sup>[27]</sup>。2014 年发现葡萄柚来源的 ELN 被肠巨噬细胞选择性摄取并改善 DSS 诱导的小鼠结肠炎。这些作用是通过抑制巨噬细胞介导的促炎细胞因子 (如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ ) 的产生和上调血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达来介导的<sup>[21]</sup>。2016 年发现一种来源于生姜的纳米粒口服后可有效靶向结肠, 其无毒, 并可减少急性结肠炎、促进肠道修复、预防慢性结肠炎和结肠炎相关癌症。同时, 可提高大鼠结肠炎模型肠上皮细胞的存活率和增殖率, 降低炎症性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ 、增加抗炎细胞因子 (IL-10 和 L-22)<sup>10</sup>。2017 年发现西兰花来源的囊泡可以通过激活树突状细胞中的腺苷磷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 来抑制小鼠结肠炎, 其中囊泡中的萝卜硫素发挥了关键作用<sup>[28]</sup>。2018 年发现姜源性囊泡可以被肠道微生物群吸收并传递 RNA (ath-miR167a), 通过 IL-22 依赖机制改变肠道微生物组成和宿主生理, 进一步改善小鼠结肠炎<sup>[29]</sup>。2019 年另一项研究声称, 姜源性囊泡中的脂质而不是 RNA 或蛋白质负责抑制 NLRP3 的激活<sup>[30]</sup>。所有这些研究表明, PDEVs 可用于预防和治疗炎症性肠病。

### 6.2 PDEVs 作为药物递送载体

PDEVs 因其优良的理化性质可以作为一种脂质载体, 可用于药物的负载和释放。目前, 常用的药物负载方法有共孵育、电穿孔、超声、冻融、渗透压休克和皂苷处理等。比如, 甲氨蝶呤 (MTX) 装载到葡萄柚衍生的 ELN 中, 以减少 MTX 的副作用并增强抗结肠炎作用<sup>[21]</sup>。将衍生的细胞外囊泡作为药物递送载体负载阿霉素实现了结肠癌的联合治疗<sup>[31]</sup>。

此外, PDEVs 还可以通过改造和修饰优化作为药物递送载体的性能。常用的修饰方法是从 PDEVs

中提取脂质并将其重新组装为载体, 或者改造 PDEVs 并赋予其特殊功能。比如, 从姜源囊泡中提取脂质, 重组并负载 siRNA-CD98, 得到含药纳米粒。口服这些纳米颗粒, 可以特异性下调结肠组织中 CD98 的表达, 从而抑制结肠炎和结肠炎相关癌症的发生<sup>[32]</sup>。此外也可以通过将其表面修饰配体以提高其靶向能力或监测递送、与脂质体融合, 以引起较低的免疫应答并增加其胶体稳定性、外泌体包裹的金属有机骨架纳米颗粒, 有助于靶向递送, 不会过早泄漏。

### 8 结论与展望

尽管来自不同植物的 PDEVs 的治疗和调节作用已被广泛报道, 但对 PDEVs 的生物发生、释放和功能机制的了解仍处于起步阶段, 对于 PDEVs 在炎症性肠病中应用也存在以下几个问题亟需解决: 第一: 细胞外囊泡是多种发生途径产生的纳米颗粒混合物, 因此需要优化提取工艺和鉴定方法, 明确不同亚型的结构和功能, 这样对于细胞外囊泡的研究和应用更真实可靠。第二: 需要拓展新的方式对提取的 PDEVs 进行系统完整的表征和鉴定, 保证不同批次提取的 PDEVs 稳定一致。产品安全、有效、稳定和可控是 PDEVs 作为治疗剂或药物载体应用于疾病治疗领域所必需的。第三: 不同植物来源的细胞外囊泡往往具有不同的结构和内容物, 确定 PDEVs 不同结构与其对应的功能是未来该领域需要深入开展的工作, 该方面的突破帮助我们更好地预测 PDEVs 潜在的应用价值和治疗机制。第四: 当 PDEVs 确定为有效的 IBD 治疗剂或递送载体, 如何保存是制约其大规模临床应用的关键因素, 所以亟需探索出有效的储存方式。第五: 明确的药理机制是 PDEVs 作为 IBD 治疗剂安全有效的保证。但在研究治疗机制时, 尽管我们可以证明一种特定成分可以发挥治疗作用, 但我们不能排除其他成分可能产生的作用。因为从 PDEVs 中去除某种成分是非常困难的。

总之, PDEVs 具备良好的生物安全性和作为口服治疗剂与药物递送载体治疗 IBD 的天然优势, 这激励我们不断探索高效, 安全和经济的治疗策略, 为 IBD 患者的治疗带来福音。

### 参考文献

- [1] Axelrad, J. E., Lichtiger, S. & Yajnik, V. Inflammatory

- bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World Journal of Gastroenterology***22**, 4794-4801 (2016).
- [2] Bisgaard, T. H., Allin, K. H., Keefer, L., Ananthkrishnan, A. N. & Jess, T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology***19**, 717-726 (2022).
- [3] Goncalves, P., Araujo, J. R. & Di Santo, J. P. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases***24**, 558-572 (2018).
- [4] Yuan, D., Li, C., Huang, Q., Fu, X. & Dong, H. Current advances in the anti-inflammatory effects and mechanisms of natural polysaccharides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (2022).
- [5] Cui, Y., Gao, J., He, Y. & Jiang, L. Plant extracellular vesicles. *Protoplasma***257**, 3-12 (2020).
- [6] Cieslik, M., Nazimek, K. & Bryniarski, K. Extracellular Vesicles-Oral Therapeutics of the Future. *International Journal of Molecular Sciences***23** (2022).
- [7] Aarts, J. *et al.* Flood Control: How Milk-Derived Extracellular Vesicles Can Help to Improve the Intestinal Barrier Function and Break the Gut-Joint Axis in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology***12** (2021).
- [8] Feng, J. *et al.* Plant-Derived Vesicle-Like Nanoparticles as Promising Biotherapeutic Tools: Present and Future. *Advanced Materials* (2023).
- [9] Fan, S.-J. *et al.* Edible plant extracellular vesicles: An emerging tool for bioactives delivery. *Frontiers in Immunology***13** (2022).
- [10] Zhang, M. *et al.* Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials***101**, 321-340 (2016).
- [11] Zheng, L., Zheng, L., Li, B., Liu, C. C. & Pan, W. L. New technology for analysis of extracellular vesicles towards clinical diagnosis. *Cancer Science***112**, 985-985 (2021).
- [12] Savci, Y. *et al.* Grapefruit-derived extracellular vesicles as a promising cell-free therapeutic tool for wound healing. *Food & Function***12**, 5144-5156 (2021).
- [13] Stanly, C. *et al.* Grapefruit-Derived Micro and Nanovesicles Show Distinct Metabolome Profiles and Anticancer Activities in the A375 Human Melanoma Cell Line. *Cells***9** (2020).
- [14] Auger, C. *et al.* Extracellular Vesicle Measurements with Nanoparticle Tracking Analysis: A Different Appreciation of Up and Down Secretion. *International Journal of Molecular Sciences***23** (2022).
- [15] Kocholata, M., Maly, J., Martinec, J. & Malinska, H. A. U. E. R. Plant Extracellular Vesicles and Their Potential in Human Health Research, the Practical Approach. *Physiological Research***71**, 327-339 (2022).
- [16] Tong, L. *et al.* Milk-derived extracellular vesicles protect intestinal barrier integrity in the gut-liver axis. *Sci Adv***9**, eade5041 (2023).
- [17] Man, F. L. *et al.* The Study of Ginger-Derived Extracellular Vesicles as a Natural Nanoscale Drug Carrier and Their Intestinal Absorption in Rats. *Aaps Pharmscitech* **22** (2021).
- [18] Liu, Y. *et al.* Enhancing oral delivery of plant-derived vesicles for colitis. *J Control Release***357**, 472-483 (2023).
- [19] Zhang, M., Wang, X., Han, M. K., Collins, J. F. & Merlin, D. Oral administration of ginger-derived nanolipids loaded with siRNA as a novel approach for efficient siRNA drug delivery to treat ulcerative colitis. *Nanomedicine***12**, 1927-1943 (2017).
- [20] Tong, L. *et al.* Milk-derived extracellular vesicles alleviate ulcerative colitis by regulating the gut immunity and reshaping the gut microbiota. *Theranostics***11**, 8570-8586 (2021).
- [21] Wang, B. *et al.* Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit. *Mol Ther***22**, 522-534 (2014).
- [22] Kim, K. *et al.* Stability of Plant Leaf-Derived Extracellular

- Vesicles According to Preservative and Storage Temperature. *Pharmaceutics***14** (2022).
- [23] Farley, J. T., Eldahshoury, M. K. & de Marcos Lousa, C. Unconventional Secretion of Plant Extracellular Vesicles and Their Benefits to Human Health: A Mini Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology***10** (2022).
- [24] Feng, T., Wan, Y., Dai, B. & Liu, Y. Anticancer Activity of Bitter Melon-Derived Vesicles Extract against Breast Cancer. *Cells***12** (2023).
- [25] Cho, E. G. *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. *Cells***10** (2021).
- [26] Zu, M. *et al.* 'Green' nanotherapeutics from tea leaves for orally targeted prevention and alleviation of colon diseases. *Biomaterials***279**, 121178 (2021).
- [27] Ju, S. *et al.* Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis. *Mol Ther***21**, 1345-1357 (2013).
- [28] Deng, Z. B. *et al.* Broccoli-Derived Nanoparticle Inhibits Mouse Colitis by Activating Dendritic Cell AMP-Activated Protein Kinase. *Molecular Therapy***25**, 1641-1654 (2017).
- [29] Teng, Y. *et al.* Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe***24**, 637-652 e638 (2018).
- [30] Chen, X. Y., Zhou, Y. & Yu, J. J. Exosome-like Nanoparticles from Ginger Rhizomes Inhibited NLRP3 Inflammasome Activation. *Mol Pharmaceut***16**, 2690-2699 (2019).
- [31] Zhang, M. *et al.* Edible Ginger-derived Nano-lipids Loaded with Doxorubicin as a Novel Drug-delivery Approach for Colon Cancer Therapy. *Molecular Therapy***24**, 1783-1796 (2016).
- [32] Zhang, M. Z., Wang, X. Y., Han, M. K., Collins, J. F. & Merlin, D. Oral administration of ginger-derived nanolipids loaded with siRNA as a novel approach for efficient siRNA drug delivery to treat ulcerative colitis. *Nanomedicine***12**, 1927-1943 (2017).

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**