南京农业大学学报 2026,49(5):1148-1162
Journal of Nanjing Agricultural University
http://nauxb.njau.edu.cn
DOI:10.7685/jnau.202607025

王丽平,史梦艳,李金燕. 植物来源胞外囊泡在生物医学领域中的应用进展[J]. 南京农业大学学报,2026,49(5):1148-1162.
Wang L P,Shi M Y,Li J Y. Progressof plant extracellular vesicles in the biomedical applications[J]. Journal of Nanjing Agricultural University,2026,49(5):1148-1162.

特约综述

植物来源胞外囊泡在生物医学领域中的应用进展

王丽平*,史梦艳,李金燕

(南京农业大学动物医学院,江苏 南京 210014)

摘要:植物来源胞外囊泡(plant extracellular vesicles,PEV)是植物细胞经多囊泡体途径、质膜出芽及其他分泌相关途径形成,并释放至胞外微环境中的纳米级脂质双层膜结构。作为一种天然纳米载体,PEV 具有独特的形态学特征和复杂的生物活性组分,富含脂质、蛋白质、RNA 及多种植物来源药理活性分子。凭借其良好的生物相容性、天然活性成分负载能力及潜在的跨界调控作用,PEV 在新一代生物治疗和药物递送纳米平台开发中展现出广阔的应用前景。本文围绕 PEV 的研究进展,系统综述其来源和形成机制、分离纯化与表征方法、组分特征,并进一步总结其在生物医学领域中的应用,尤其是在精准药物递送系统中的设计与应用策略。同时,对当前 PEV 研究中存在的分离标准不统一、特异性标志物缺乏及质量控制困难等关键问题进行了讨论,并展望了其未来发展方向和应用前景。

关键词:植物来源胞外囊泡;生物发生机制;分离纯化;药物递送;生物医学领域应用;质量控制
中图分类号:Q244 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-2030(2026)05-1148-15

Progress of plant extracellular vesicles in the biomedical applications

WANG Liping*,SHI Mengyan,LI Jinyan

(College of Veterinary Medicine,Nanjing Agricultural University,Nanjing 210014,China)

Abstract:Plant extracellular vesicles (PEV) were nanoscale lipid bilayer vesicles formed by plant cells into the extracellular microenvironment via multivesicular body pathways, plasma membrane budding, and other secretion-related routes. As natural nanocarriers,PEV exhibited distinctive morphological features and contained complex bioactive components,including lipids,proteins, RNAs,and various plant-derived pharmacologically active molecules. Owing to their favorable biocompatibility, capacity to carry natural bioactive compounds,and potential for cross-kingdom regulation,PEV showed broad application prospects in the development of next-generation biotherapeutics and drug delivery nanoplatforms. This review systematically summarized advances in PEV research,including their sources and biogenesis,methods for isolation,purification and characterization,and compositional features. It further highlights their biomedical applications,particularly design strategies and applications in precision drug delivery systems. Key challenges in current PEV research, including the lack of standardized isolation protocols, limited specific markers, and difficulties in quality control,were discussed,and perspectives on future research and translational applications were provided.

Keywords:plant extracellular vesicles;biogenesis;isolation and purification;drug delivery;biomedical applications;quality control

胞外囊泡(extracellular vesicles,EV)是细胞主动分泌释放至胞外环境的膜性纳米颗粒,广泛存在于各类细胞的分泌物中,通过携带蛋白质、脂质、核酸等多种成分参与细胞间及跨物种的信息传递[1]。早期研究中,EV 曾被视为细胞代谢废物,未受到科研领域的充分重视。随着研究的不断深入,现有证据已明确 EV 在免疫调控、代谢稳态维持、组织修复及疾病发生发展等系列生理病理过程中发挥重要作用,是调控多细胞生物复杂生理功能的重要介质[2]。随着跨学科交叉研究的持续推进,植物来源胞外囊泡(plant extracellular vesicles,PEV)逐渐受到关注,现已成为天然纳米生物材料、生物医学及动物健康交叉领域的前沿研究热点。目前,研究人员已从生姜、葡萄、柠檬、大蒜、西蓝花、茶叶等多种食源性植物中成功分离出具有典型囊泡结构特征的纳米颗粒,其内部富含植物来源蛋白质、脂质、小 RNA 等多种天然活性成分[3-7]。相较于动物细胞和微生物来源的 EV,PEV 具有来源广泛、制备成本低、生物相容性好、免疫原性

收稿日期:2026-07-17
基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFD1800400)
作者简介:王丽平,教授,博导,研究方向为细菌耐药机制和抗生素替代品研发,E-mail:wlp71@163.com。*通信作者。

较低且不易携带人兽共患病原等诸多优势。更重要的是,PEV 多来源于食品和饲用植物,经口摄入后可直接作用于动物胃肠道系统[1,8]。已有研究表明,葡萄、生姜、柑橘等植物来源的 PEV 能够耐受胃酸、胆盐和消化酶的作用,在消化道中具有良好的稳定性,可被肠上皮细胞、免疫细胞及肠道微生物摄取,从而参与宿主-微生物互作,实现跨界生理调控[1,4,5,8-9]。这些发现提示,PEV 可作为连接植物天然活性成分与宿主生理功能调控的重要载体,为解析食物、肠道微生物和宿主三者之间的互作机制提供了全新的研究视角与理论思路。

肠道既是动物机体营养物质消化吸收的重要场所,同时也是抵御外源刺激、维持机体免疫稳态和肠道微生态平衡的关键生理屏障。动物腹泻、肠炎、营养吸收障碍、生长性能下降及多种应激相关疾病的发生,均与肠道屏障结构受损、功能紊乱密切相关。在畜禽集约化养殖背景下,禁抗、限抗政策全面落地,抗生素替代品需求快速增长,动物肠道健康问题日益突出,行业亟须开发安全、高效且具有多靶点调控能力的新型营养与药物干预策略。近年的研究表明,PEV 可通过抑制肠道炎症反应、缓解氧化应激损伤、促进肠上皮细胞修复以及重塑肠道菌群结构等途径,协同调控并维持肠道稳态[3-5]。葡萄来源的囊泡样纳米颗粒可有效促进肠上皮再生,减轻实验性结肠炎损伤[3];姜来源的纳米颗粒则能够调节肠道巨噬细胞功能,显著抑制肠道炎症的发生发展[5]。这些研究提示,PEV 有望发展为针对肠道健康的纳米干预因子,在动物营养调控及肠道疾病防治中具有良好的应用前景。除自身天然生物活性外,PEV 独特的天然结构和来源优势,使其成为极具开发潜力的生物纳米递送平台。传统植物活性成分普遍存在稳定性差、易被胃肠道酸碱环境及消化酶降解、体内生物利用度低等问题,而 PEV 特有的脂质双层膜结构可有效包裹并在一定程度上保护其内部活性成分,避免其被胃肠环境降解,并促进其在肠道黏膜表面及靶组织的黏附,显著提升生物活性成分的体内递送效率与作用效果[1,7,10]。现有研究表明,经过工程化改造的植物囊泡载体,可高效负载小分子药物、核酸以及蛋白质等多类治疗因子,并在动物模型中表现出良好的靶向递送性能与生物安全性[11]。与人工合成纳米颗粒相比,PEV 兼具来源天然、制备成本相对较低、低免疫原性等突出优势,不易诱发机体免疫排斥反应[10]。因此,PEV 在新型饲料添加剂、安全高效兽药制剂、生物大分子递送系统等领域,展现出较好的研发价值与应用潜力。

然而,PEV 研究尚未形成统一的概念和技术规范。“植物外泌体样纳米颗粒”“植物来源纳米囊泡”“食源性植物纳米颗粒”等术语尚未达成共识,分离纯化技术、特异性标志物体系及质量评价标准仍有待完善[1,8,11]。此外,植物组织成分复杂,多糖、色素、蛋白聚集体及细胞碎片等杂质易在样品制备中被共提取,影响囊泡纯度检测和生物学功能评价结果的准确性。不同植物种类、栽培条件、成熟度、加工方式及提取工艺均会显著影响 PEV 的组成和生物学活性,造成试验结果重复性差,为机制研究带来挑战[11]。同时,PEV 的生物发生机制、体内分布规律、剂量-效应关系及质量控制标准尚未系统阐明,一定程度上制约了其在动物营养调控、兽药递送及疾病干预领域的规范化应用。

本文将围绕 PEV 的来源与形成机制、生物学功能及其在动物肠道健康和药物递送领域的应用进展,重点阐述其天然组分如何发挥多靶点干预与治疗作用,并评估其作为安全、可持续药物递送平台的潜力。同时,本文将结合现阶段国内外研究成果,总结当前 PEV 基础研究与产业化应用中存在的技术瓶颈与局限性,提出未来研究方向,以期为提升 PEV 递送效率和推动其向动物健康与临床转化应用提供参考。

1　植物来源胞外囊泡(PEV)的命名

PEV 是由植物细胞产生并释放的纳米级膜性结构,其粒径大小为 30~5 000 nm,具有明显异质性[1,12]。尽管 PEV 研究近年来发展迅速,但该领域尚未形成统一、规范的概念界定与命名体系。目前国内外文献仍并存多种表述方式,包括“植物外泌体样纳米颗粒”“植物来源纳米囊泡”“食源性植物纳米颗粒”及“植物来源胞外囊泡”等[13-16]。不同术语的侧重点存在明显差异,其中,“植物外泌体样纳米颗粒”主要突出其形态、粒径特征与动物外泌体高度相似;“植物来源纳米囊泡”更侧重其天然植物来源和纳米尺度特征;而“食源性植物纳米颗粒”则多用于食品营养和口服递送相关研究场景。需要指出的是,各类术语对应的颗粒来源和组分特征并不完全等同。通过植物组织匀浆提取的纳米颗粒体系,除包含植物细胞主动分泌的 EV 外,还可能混杂细胞碎片、蛋白聚集体、多糖复合物及其他非囊泡性颗粒,体系成分复杂。

鉴于植物 EV 具体形成机制和特异性标志物尚未完全阐明,采用“植物来源胞外囊泡(PEV)”这一中性且包容性更强的术语,更符合当前领域的研究现状。国际胞外囊泡学会(International Society for

Extracellular Vesicles,ISEV)发布的 MISEV2023 指南也明确指出,EV 研究应结合颗粒来源、分离方法、理化性质及分子标志物进行规范化描述,在缺乏充分证据的前提下,不宜将所有纳米囊泡笼统归类为“外泌体”[2]。此外,植物组织富含多糖、细胞壁结构成分及多种天然活性物质,使得 PEV 的分离纯化体系较动物来源 EV 更为复杂。不同研究采用的提取方法、纯化参数存在差异,导致所得 PEV 样品的纯度与组分构成参差不齐,也进一步增加了概念统一、结果横向比较与机制解析的难度。因此,推进 PEV 术语命名规范化、统一分离鉴定与质量评价标准,是现阶段该领域亟待解决的基础性科学问题。

2 PEV 的生物发生机制和生物学特征

2.1 PEV 的生物发生机制

与哺乳动物来源 EV 相比,PEV 的生物发生机制研究起步较晚,目前尚未形成系统、统一的理论体系。结合现有显微成像、遗传学和多组学研究证据,学界普遍认为 PEV 具有多源发生特征,主要通过多囊泡体(multivesicular bodies,MVB)途径、质膜出芽途径以及植物特有的非常规分泌途径共同贡献(图 1-A)[8,17]。不同生成途径衍生的 PEV 在粒径分布、膜脂组成、特征蛋白标志物、携带核酸和代谢货物以及生物学功能方面均存在显著异质性,这也是 PEV 能够参与植物抗逆防御、应激响应与跨界信号传递等多种生物学过程的主要原因。

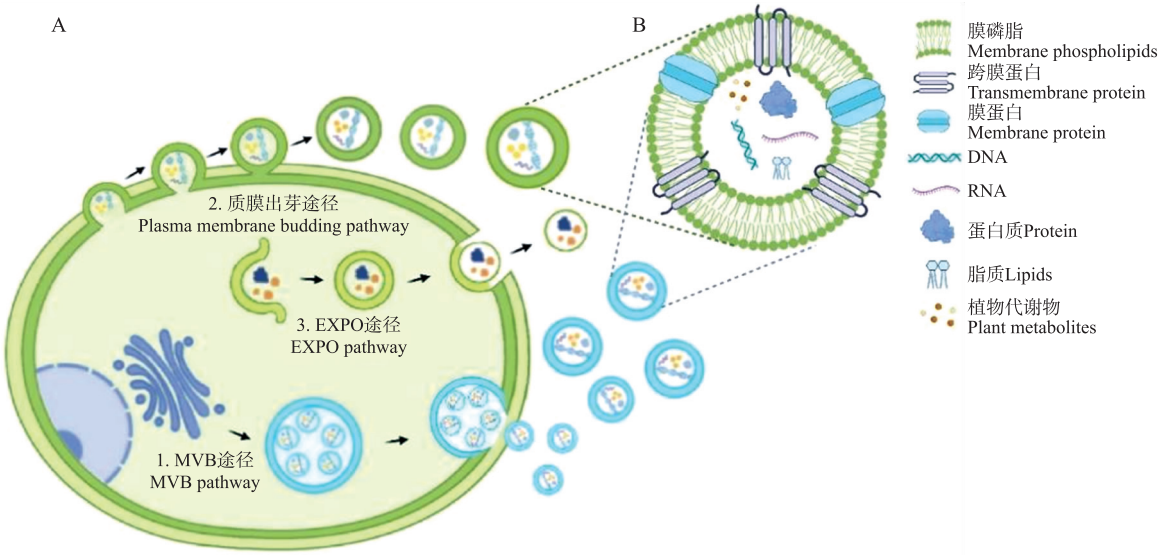

图 1 植物来源胞外囊泡(PEV)的生物发生机制和形态示意图

Fig. 1 Schematic illustration of the biogenesis and morphology of plant extracellular vesicles(PEV)

A.PEV 的生成途径 Biogenesis pathways of PEV;B. PEV 的结构形态 Structural morphology of PEV.

MVB 介导的分泌途径是目前研究证据最充分的 PEV 生成方式。在该过程中,植物细胞内体膜向内出芽形成多个内腔囊泡,并逐步聚集形成多囊泡体,后者与细胞质膜融合将内腔囊泡释放至细胞壁间隙或叶片胞外空间,最终形成植物外泌体样囊泡。研究发现,植物四跨膜蛋白 TET8 和 TET9 可特异性定位于 MVB 结构,功能类似于哺乳动物外泌体标志蛋白 CD63,可作为部分亚型 PEV 的潜在特异性标志物[18]。在理化特征方面,TET8 标记的 PEV 粒径分布在 60~150 nm,其膜脂中富含磷脂酸(PA)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰胆碱(PC)以及植物特有的糖基化肌醇磷酸酰胺(GIPC)等脂质成分。这些特征性脂质有助于膜曲率形成、囊泡成熟生成,同时可介导靶细胞对 PEV 的识别与摄取,在 PEV 的生成与功能发挥中具有重要作用[18-19]。

除经典的 MVB 途径外,质膜直接向外出芽是植物细胞产生 PEV 的另一种方式。该途径产生的囊泡粒径相对较大,主要分布于 50~1 000 nm,特征与动物细胞微囊泡更为接近。研究表明,机械损伤、病原侵染、盐胁迫、氧化应激等外界逆境刺激,可诱导植物细胞发生局部膜脂重塑与细胞骨架动态重构,进而驱动质膜出芽与囊泡的形成和释放。特别是在植物激活免疫防御响应的过程中,细胞壁重塑进程加快,膜转运活性显著增强,亦有助于囊泡向胞外定向分泌[20]。受限于植物细胞壁的物理屏障作用与现有观测技术的时空分辨率,该途径的动态发生过程、核心分子调控机制及特异标志物尚未明确,仍需依托超高分辨率成

像与精准遗传学手段开展深入验证与解析[21]。此外,植物还存在多条非常规分泌相关的 PEV 生成途径。外囊体阳性细胞器(exocyst-positive organelle, EXPO)是一类特殊的双层膜细胞器,富含外泌复合体 Exo70E2 等功能组分,可通过与细胞质膜融合,向细胞壁间隙释放粒径为 200~500 nm 的单层膜囊泡样结构,主要参与植物非常规蛋白分泌、细胞壁形态建构与防御分子胞内再定位等生物学过程[22]。在动物体系中,自噬体介导的囊泡分泌机制已得到广泛验证,但植物自噬过程与 PEV 生物发生的直接关联及调控机制仍缺乏明确证据,相关分子机制尚待阐明。PEV 多途径、异质性的生物发生特征是其功能多样性的结构基础,未来可结合冷冻电镜、超分辨率成像技术与遗传学工具,重点解析质膜出芽途径、EXPO 介导途径以及液泡相关分泌通路的关键调控因子与特异性分子标志物,建立不同来源 PEV 的精准分类体系,为解析其结构特征与生物学功能的对应关系提供理论支撑。

2.2　PEV 的生物学特征和组成成分

PEV 是一类具有完整脂质双层膜结构的天然纳米颗粒,整体呈现出显著的结构复杂性与组分异质性。透射电子显微镜(TEM)观察结果显示,PEV 形态多样,主要呈圆形、杯状或不规则囊泡状,粒径分布跨度大,介于几十纳米至数百纳米之间[19]。植物种属、组织来源及分离纯化工艺的差异,可进一步造成 PEV 形貌、粒径特征的显著分化[1]。该特征不仅反映了 PEV 多途径的生物发生机制,也为其在植物生理适应和外界环境应答过程中发挥多样化生物学功能提供了结构支撑。

PEV 的结构稳定性、生物活性及功能发挥高度依赖其复杂且精细的分子组分体系,主要包含脂质、蛋白质、核酸及多种植物来源的天然代谢产物(图 1-B)。其中,脂质是构成 PEV 膜结构的主要成分,不仅维持囊泡膜的流动性和结构完整性,还可通过调节膜曲率形成、膜融合特性及靶细胞识别互作,广泛参与 PEV 的胞内生成、胞外释放及靶向递送全过程[18-19]。脂质组学研究表明,不同植物来源 PEV 的膜脂质组成存在一定差异,提示膜脂组成与生物学功能密切相关。例如:葡萄来源 PEV 可促进肠上皮再生、缓解实验性结肠损伤[3];生姜来源 PEV 可靶向调控肠道巨噬细胞活性,抑制肠道炎症反应,充分体现了不同来源 PEV 的功能特异性[5]。

蛋白质组学分析表明,PEV 可大量富集参与膜运输、囊泡分泌、胁迫应答、免疫防御及细胞壁重塑的多种功能蛋白。这些蛋白既是维持 PEV 膜结构、保障囊泡转运活性的物质基础,也揭示了 PEV 在植物抗逆应答与病原防御过程中的关键作用。已有研究在向日葵 PEV 中检测到 Rab 家族小 GTP 酶,为 PEV 介导胞内囊泡转运与胞外信号传导提供了直接证据[23]。此外,向日葵与番茄根系分泌的 PEV 大量富集多种防御相关蛋白、细胞壁重塑酶和植物-微生物互作蛋白,体外试验证实其可显著抑制多种病原真菌增殖,进一步佐证了 PEV 在植物天然免疫防御中的重要作用[24-25]。

核酸是 PEV 介导胞间及跨物种信息交流的关键信息分子,其中以 miRNA、siRNA 等小 RNA 组分最为关键。PEV 携带的小 RNA 可通过序列特异性互补作用,调控植物自身基因表达,参与逆境胁迫响应与病原入侵防御过程,并可通过跨界转运途径,介导植物与微生物间的基因调控和信息传递[26]。尤其发现部分植物 miRNA 可突破物种界限,进入动物体内并调控脂质代谢、细胞信号通路等生理过程,显示 PEV 在跨界生态互作中的多样性与独特性[27-28]。

此外,PEV 还携带黄酮、多酚、有机酸及脂质活性分子等多种植物活性代谢产物,共同赋予 PEV 抗氧化、抗炎及调节肠道微生态等潜在生物功能,形成多组分协同调控的功能优势。例如,生姜来源的 PEV 富含 6-姜醇和 6-姜烯等抗炎成分,可有效调节肠道炎症进程,为炎症性肠病及相关肠道损伤的防控提供潜在作用机制;柠檬源 PEV 富含抗坏血酸、柠檬酸等抗氧化组分,表现出显著的抗氧化活性[5,29]。PEV 的膜结构、功能蛋白、调控核酸及天然代谢物相互协同,共同决定 PEV 的生物学功能和应用开发潜力。

植物种属差异、生长发育阶段、栽培环境、胁迫条件及提取纯化工艺等内外因素,均会显著影响 PEV 的理化性质及组分特征,进一步增加了 PEV 研究的复杂性和挑战性[30],因此,依托多组学与高分辨率成像技术,建立标准化的分离纯化体系,构建涵盖结构形貌、分子组分与生物学功能的全方位评价标准,是未来系统解析 PEV 生物学特征,推动其机制研究与转化应用的必要前提。

3　PEV 的分离、纯化方法与表征技术

PEV 的功能机制研究与应用开发,高度依赖高纯度、结构完整、批次稳定性良好的囊泡样品。新鲜植物组织成分复杂,富含大量细胞壁碎片、多酚类物质、蛋白聚集体等多种杂质,这些成分易在样品制备中与

PEV 共分离,严重干扰 PEV 的分离提纯与定性定量鉴定,大幅降低后续功能验证与机制研究结果的可靠性、重复性。因此,针对植物基质的特殊性,建立适配的标准化流程与鉴定体系,是最大限度保留 PEV 结构完整性与生物活性、保障试验准确性的核心前提。目前,PEV 领域尚未形成统一规范的分离纯化技术体系,且缺乏成熟的特异性标志物与量化评价标准。基于高通量组学和高分辨影像技术,系统解析不同 PEV 亚群的分子特征和功能差异,是突破技术瓶颈、推动 PEV 标准化鉴定和产业化应用的关键所在[2,17]。

3.1 PEV 的分离和纯化方法

图 2 示意了 PEV 主要分离纯化的技术流程。目前,差速离心联合超速离心技术仍是 PEV 研究中应用最广泛、技术最成熟的分离纯化方法[17]。标准化流程如下:植物样品经过彻底清洗、机械匀浆或破壁榨汁处理后,首先通过低速离心(约 3 000 g)去除大体积组织碎片和细胞残骸,再进一步提高离心转速至 10 000~20 000 g,去除中等粒径细胞器和蛋白聚集体等杂质,最终通过 100 000 g 及以上超高速离心富集纳米级 PEV 颗粒。该技术基于颗粒尺寸与密度差异实现逐层梯度分离,可高效富集天然纳米囊泡,且同时具备操作简便、设备普及度高、适用性广的优势,可适配各类植物原料的 PEV 初步纯化,是现阶段实验室研究的主流基础方案。

单纯超速离心获得的囊泡沉淀常混杂蛋白复合物、膜片段及其他非囊泡类纳米杂质,样品纯度有限,难以满足高精度基质研究与功能验证需求。为进一步剔除杂质,提高样品纯度,超速离心联合密度梯度离心已成为 PEV 纯化的主流技术方案[2,31]。该方法利用蔗糖或碘克沙醇密度梯度溶液,基于颗粒浮力密度的差异性,有效分离不同密度区间的 PEV 和杂质组分,实现囊泡的高效分离纯化[17,31]。其中,蔗糖密度梯度法制备流程简单,成本较低,应用最为普遍,但蔗糖溶液渗透压偏高,易造成囊泡膜结构损伤,影响 PEV 形态与活性稳定性。相较于蔗糖体系,碘克沙醇梯度溶液理化性质更温和,可最大程度维持 PEV 的完整结构与生物学功能,但存在操作流程复杂、试验成本较高,且后续去除碘克沙醇介质难度大等缺点[17]。实际研究中需根据试验精度需求、样品用途及应用场景,灵活选择梯度介质。

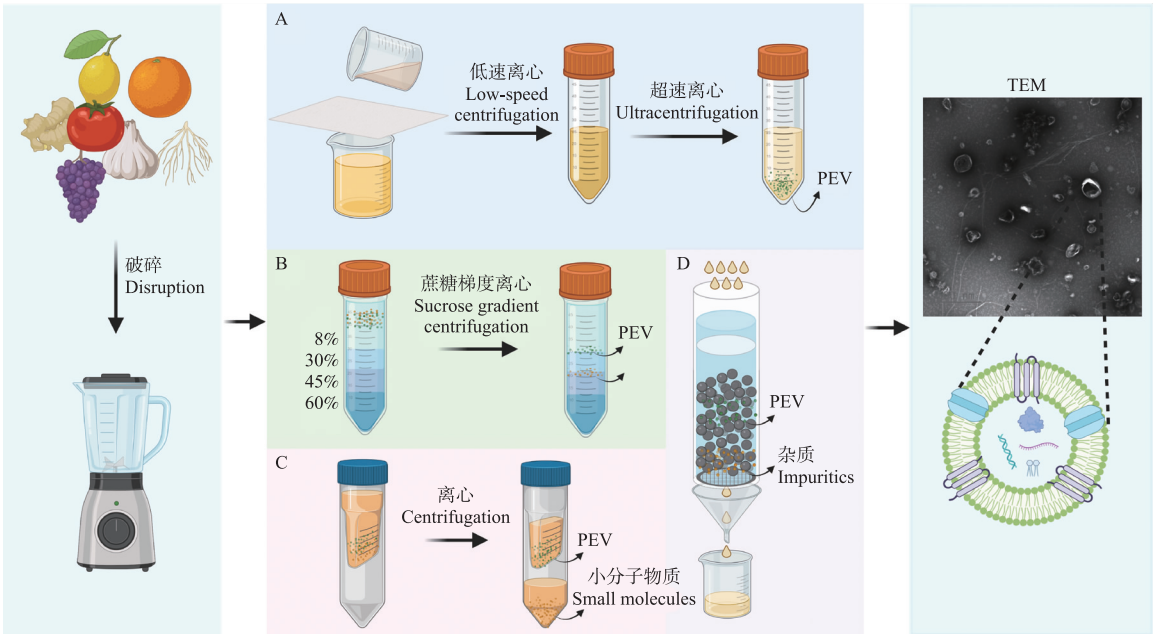

图 2 PEV 的提取和纯化技术

Fig. 2 Methods for the isolation of PEV

A.差速离心法 Differential centrifugation;B. 蔗糖密度梯度离心法 Sucrose density-gradient centrifugation;C. 超滤法 Ultrafiltration;D. 尺寸排阻色谱法 Size-exclusion chromatography

近年来,尺寸排阻色谱法(size exclusion chromatography,SEC)逐步应用于 PEV 的精细化纯化。该技术依据颗粒水动力半径差异实现筛分,可精确富集粒径均一的囊泡亚群。与离心技术相比,SEC 分离条件温和,可有效降低机械剪切力对囊泡结构的破坏,最大程度保留 PEV 生物活性,常作为超速离心、密度梯度离心的后续纯化手段,显著提高样品纯度与批次一致性[32-33]。此外,免疫亲和捕获、超滤膜分离、聚合物沉淀、微流控芯片等新型技术也逐步尝试用于 PEV 的富集和纯化。免疫亲和捕获技术依赖 PEV 特异

性表面标志物实现靶向分离,特异性与灵活性较强,但受限于目前 PEV 特异性标志物匮乏、杂质共分离严重、难以规模化制备等问题,仅适用于小样本精准富集,无法大规模推广应用[17]。超滤膜分离和聚合物沉淀法操作简便、试验门槛低,但样品纯度与囊泡回收率整体偏低,仅适用于 PEV 初提与初步浓缩。微流控芯片技术具备高通量、自动化、精准分离的潜力,是未来 PEV 高效精准纯化的重要发展方向,但目前在 PEV 分离领域的应用仍处于探索起步阶段,技术体系尚未成熟[34]。总体而言,单一纯化技术均存在一定局限性,通过多种技术联用、优化分离纯化工艺流程,可有效平衡 PEV 样品的纯度、完整性与回收率,是现阶段提升 PEV 分离质量、保障功能表征精准度的关键策略。

3.2　PEV 的表征技术

PEV 的精准鉴定与质量评价需要依托多维度、多技术交叉联用的综合分析策略,表征内容涵盖微观形态结构、粒径分布、颗粒浓度、表面电荷及分子组分特征,以此保障囊泡样品的真实性、结构完整性与功能有效性,为后续机制研究与应用研究提供可靠样品保障。当前,PEV 的主要表征技术包括显微成像技术、纳米颗粒跟踪分析技术及多组学分析技术,可从宏观物理特征与微观分子角度系统解析 PEV 的生物学特性[1,20]。透射电镜(TEM)是 PEV 形态学鉴定的金标准,能够直观清晰地呈现 PEV 特征性脂质双层膜结构,以及圆形、杯状或者不规则囊泡的典型微观形态[20,35]。常规 TEM 观测结果显示,高质量 PEV 样品膜结构完整、膜层边界清晰,囊泡内腔电子透射度较低,但样品制备工艺易造成囊泡变形,导致观测形态存在一定差异。与透射电镜相比,冷冻电镜能够超越传统制样相关变形,呈现囊泡更接近自然状态的三维结构,但设备昂贵与操作复杂限制了其广泛应用,目前在 PEV 研究中尚未得到广泛应用[20]。纳米颗粒跟踪分析(nanoparticle tracking analysis,NTA)主要用于精准量化 PEV 的粒径分布、颗粒浓度,是 PEV 质量评价的重要技术。该技术主要基于单个颗粒布朗运动轨迹实时监测,可精准测定 PEV 的粒径分布范围与颗粒浓度,能够有效评估囊泡样品的均一性和纯度[36]。动态光散射(dynamic light scattering,DLS)技术操作简便、检测迅速,适合 PEV 粒径的初步检测,但该技术易受大颗粒杂质干扰,对多分散样品的检测精准度有限,仅适用于粒径分布相对均一的 PEV 样本检测[37]。Zeta 电位测定可精准表征 PEV 表面电荷特性,通过测定颗粒间静电排斥作用力强弱,评估囊泡表面电荷和胶体体系稳定性[38]。在 PEV 研究中,Zeta 电位数据不仅可为囊泡的储存、运输及体外稳定性评价提供重要参考,也为后续 PEV 功能修饰、药物负载、表面修饰与递送系统的优化设计提供理论依据。除物理特征表征外,结合高通量多组学技术,可系统解析 PEV 的全维度分子组分特征,精准鉴定其携带的功能蛋白、特征脂质、活性代谢物等生物活性分子,全面阐明 PEV 的功能基础与作用机制。

由此可见,PEV 的分离、纯化和标准化表征高度依赖多种技术手段的协同互补。现阶段 PEV 研究仍缺乏针对植物 EV 独特特征的专属技术体系,现有纯化与表征方法多沿用动物源 EV 研究标准。未来需发展更高效、纯度更高且适合规模化的新型纯化技术,建立统一、灵敏、专属的 PEV 定性定量表征标准体系,为 PEV 的机制深化研究、产业化开发及畜牧养殖、临床领域的转化应用奠定坚实基础。

4　PEV 在生物医学领域的应用进展

4.1　PEV 在临床医学领域的应用前景

PEV 作为一种天然纳米级生物载体,凭借其独特的分子组成和丰富的活性物质,近年来在生物医学领域引起了广泛关注。PEV 不仅能够介导细胞间多层次的信号传递,还参与复杂的免疫调节、炎症缓解、组织修复及肠道微生态平衡的维护等关键生理过程(图 3)。随着组学技术和高精度分析工具的不断发展,研究者对不同来源 PEV 的分子组成、生物学功能和作用机制有了更为深入的理解,为其临床转化与应用奠定了坚实基础。

4.1.1　抗炎和肠道屏障修复作用　肠道屏障作为人和动物机体抵御外界病原及有害物质的重要防线,其完整性对维持健康至关重要。生产性能动物在断奶、运输、热应激、饲料转换或病原感染等应激状态下,常出现肠上皮损伤、紧密连接蛋白表达下降及黏膜炎症,因此保护肠道屏障功能是防治肠道疾病的基础策略。

研究表明,PEV 显著促进肠道屏障修复和抗炎功能。以葡萄 EV 为例,Ju 等[4]发现其可被小鼠肠道干细胞样细胞摄取,激活 Wnt/β-catenin 信号通路,促进 Lgr5 阳性肠干细胞增殖,有效修复 DSS 诱导的结肠炎模型损伤,并降低促炎因子 TNF-α 和 IL-6 水平。姜 EV 同样被证实可通过上调抗炎因子和紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达,缓解肠道炎症及促进黏膜修复[5]。此外,大蒜 EV 调控 TLR4/Myd88/NF-κB

通路,降低炎症反应,强化肠屏障蛋白表达[6,39]。金银花、羊栖菜 EV 等通过调节免疫平衡和抑制炎症信号,有效改善结肠黏膜损伤[26,40]。

大量研究已表明,多种 PEV 在促进肠道屏障修复及缓解结肠炎症状方面展现出显著疗效。然而,目前多数研究多集中于小鼠模型和体外细胞体系,尚未充分考虑人和动物在肠道结构、微生物群落组成、饲养环境及应激响应等方面的显著差异。鉴于此,未来工作亟须基于上述目标动物的临床相关疾病模型(如人的溃疡性结肠炎、断奶仔猪腹泻、犊牛腹泻及家禽坏死性肠炎)开展系统评价,以期精准阐明 PEV 在动物肠道屏障保护及整体健康维护中的实际应用价值,并促进其在动物生产实践中的转化推广。

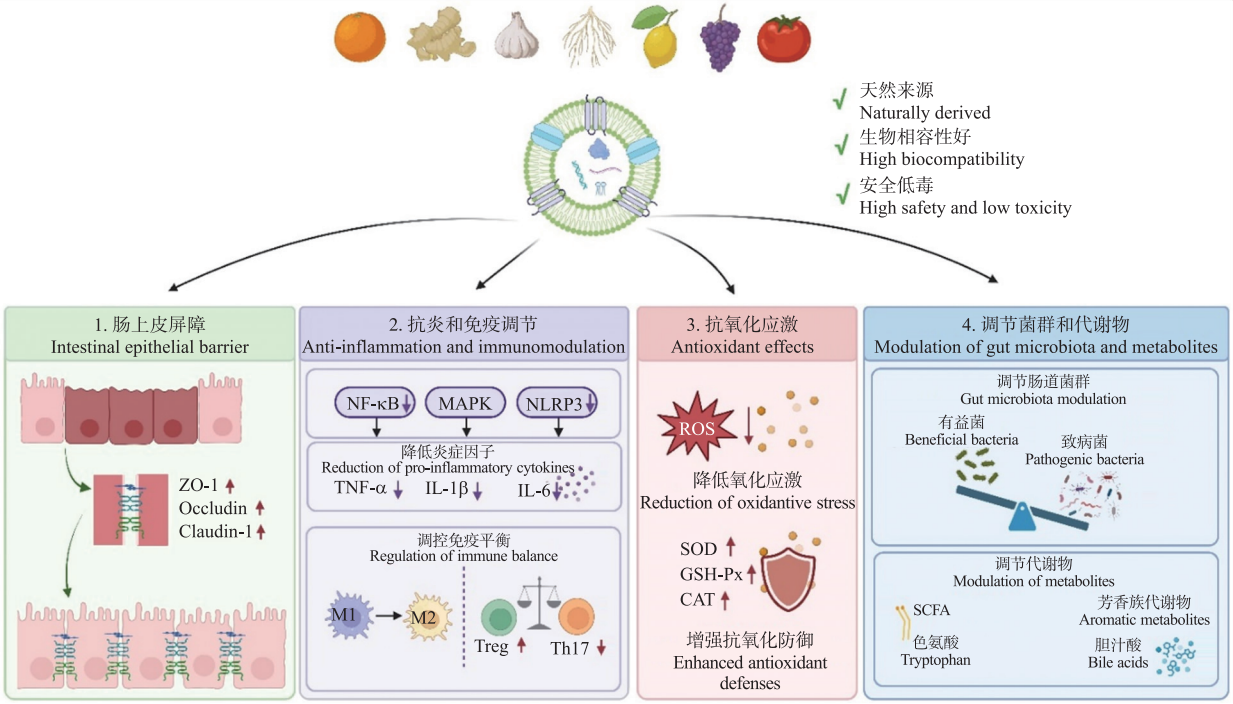

图 3 PEV 的生物学功能及作用机制

Fig. 3 Biological functions and underlying mechanisms of PEV

4.1.2 抗氧化应激作用 氧化应激是肠炎、感染、毒物暴露及药物性损伤等多种病理状态中的共同机制。过量的活性氧(ROS)不仅损伤脂质、蛋白质和核酸,还可诱导线粒体功能障碍,进而加剧炎症反应和组织损伤。PEV 富含植物多酚、黄酮、维生素 C 和含硫化合物等多种具有优异抗氧化活性的天然成分,能够有效发挥抗氧化应激的保护作用。

已有研究证实,许多水果来源的 PEV 表现出显著的抗氧化能力。例如,Perut 等[41]提取的草莓 EV 富含花青素、叶酸、类黄酮和维生素 C,能够有效保护人类间充质干细胞免受 H_2O_2 诱导的氧化损伤。柠檬 EV 则通过激活芳烃受体(AhR)和 Nrf2 信号通路,减少 ROS 生成,保护人类皮肤成纤维细胞免受紫外线 B 照射导致的氧化应激损伤,同时在斑马鱼胚胎模型中有效降低 ROS 积累及中性粒细胞迁移[16]。此外,蓝莓 EV 能显著降低 Rotenone 刺激下 HepG2 细胞的 ROS 水平,恢复线粒体膜电位,并通过促进 Nrf2 转位至细胞核,诱导抗凋亡基因 Bcl-2 和抗氧化酶 HO-1 的表达,从而减轻细胞凋亡[42]。

除水果来源的 PEV 外,其他食源性 EV 也展现了良好的抗氧化性能。Kim 等[43]报道,胡萝卜 EV 显著抑制了 H_2O_2 诱导的 H9C2 心肌细胞和 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞内 ROS 生成和细胞凋亡,同时促进 Nrf2、HO-1、NQO1 等关键抗氧化基因及蛋白的表达恢复。Hossain 等[44]研究发现,不同粒径的西蓝花 EV 均可显著降低多种细胞模型(包括 Caco-2、NCI-H441 及 SH-SY5Y)中 H_2O_2 或 6-OHDA 诱导的 ROS 水平,证明其具有直接清除或抑制 ROS 生成的能力。此外,从芦荟果皮提取的 EV 不仅增强了人永生化角质形成细胞(HaCaT)和人真皮成纤维细胞(HDF)的迁移能力,还显著上调了 H_2O_2 处理后 HaCaT 细胞中 Nrf2、HO-1、CAT 和 SOD 等抗氧化酶基因的转录水平[45]。

综上所述,PEV 在多种细胞和生物体系中均展示出强效的抗氧化活性,主要通过激活细胞内保护性抗氧化信号通路,减轻氧化损伤,为其在各类慢性炎症疾病中的应用奠定了理论基础。

4.1.3　免疫调节作用　在炎症调控过程中,巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞等免疫细胞状态的动态变化,直接影响炎症的发生、维持和消退。因此,PEV 的免疫调节作用成为其生物学功能中备受关注的重要方面。

巨噬细胞是 PEV 免疫调节研究中的关键靶细胞之一。研究表明,葡萄柚 EV 可被肠道 F4/80$^+$巨噬细胞特异性摄取,诱导其表达抗炎因子 HO-1 和 IL-10,抑制促炎因子 IL-1β 和 TNF-α 的分泌,从而有效降低局部炎症反应[46]。这表明 PEV 通过调控肠道固有免疫细胞,发挥显著的抗炎作用。值得注意的是,PEV 对巨噬细胞的调节并非单一表现为“抑炎”或“促炎”,而是与疾病状态和免疫微环境密切相关。例如,Cao 等[15]报道人参 EV 在肿瘤微环境中可提升巨噬细胞 M1 型表型标志 CD80、CD86 及 MHC-Ⅱ的表达,降低 M2 型标志 CD206,促进肿瘤相关巨噬细胞由 M2 向 M1 极化转变,并通过 TLR4/Myd88 信号通路介导抗肿瘤免疫应答。此外,人参 EV 对巨噬细胞 M1/M2 极化的调节作用已被多个独立研究验证[47]。姜黄 EV 也被证实能够调节巨噬细胞的极化状态,从而缓解炎症[48]。这些结果提示,PEV 能根据局部免疫环境动态重塑巨噬细胞功能,而非单纯抑制免疫反应。

除了巨噬细胞,树突状细胞同样也是 PEV 调控免疫稳态的重要靶细胞。Deng 等[7]报道,西蓝花 EV 可通过激活树突状细胞内的 AMPK 通路,抑制其过度活化,诱导耐受性树突状细胞的形成,从而减轻小鼠结肠炎。鉴于树突状细胞在抗原呈递及 T 细胞分化中的枢纽作用,西蓝花 EV 对其耐受化的影响表明 PEV 不仅可以调节先天炎症效应细胞,还可能通过调控抗原呈递过程,重塑适应性免疫反应。

PEV 在调节 T 细胞亚群平衡方面的作用也逐渐受到关注。研究显示金银花 EV 能够诱导调节性 T 细胞 Foxp3$^+$ Tregs 产生,抑制促炎性 IL-17$^+$CD4$^+$ T 细胞,从而有效抑制肠道炎症并促进黏膜修复[26]。同样,刺梨 EV 通过恢复 CD25$^+$Foxp3$^+$ Tregs 与 IL-17$^+$CD4$^+$ T 细胞间的动态平衡,促进肠黏膜愈合[49]。鉴于 Treg/Th17 失衡是炎症性肠病等慢性炎症疾病的重要免疫学特征,这些结果提示 PEV 可通过调节适应性免疫细胞的分化与功能,参与炎症消退和黏膜免疫稳态的重建。

综上,PEV 通过多靶点、多机制调节免疫细胞的状态和功能,展现出在调控炎症反应和维持免疫稳态方面的重要潜力,为其临床转化应用提供了理论依据。

4.1.4　对肠道菌群的调节作用　近年来的研究逐渐表明,PEV 不仅被宿主细胞摄取,也可被肠道细菌选择性摄取,作为跨界信息载体介导宿主与微生物间的动态交流。Teng 等[50]率先证明,PEV 可被肠道细菌摄取,且显示出明显的菌群选择性。研究发现,大蒜、葡萄柚和姜黄来源的 3 种 EV 均能被拟杆菌属细菌摄取,姜黄 EV 优先被乳杆菌科吸收,而大蒜 EV 和葡萄柚 EV 则更易被瘤胃球菌科摄取。进一步机制研究显示,姜黄 EV 中的 mdo-miR7267-3p 靶向鼠李糖乳杆菌 LGG 的单加氧酶基因 *ycnE*,促使吲哚-3-甲醛(I3A)生成增强,调节 LGG 的代谢活性,同时抑制李斯特菌、大肠杆菌和脆弱拟杆菌等致病菌的生长。I3A 是 AhR 配体,能够促进 IL-22 表达,从而有效改善肠屏障功能并缓解小鼠结肠炎。这为 PEV 通过调节肠道菌群及其代谢物发挥免疫和屏障保护作用提供了直接且有力的证据。

PEV 对色氨酸代谢的调控同样备受关注。槐米 EV 可富集乳酸杆菌属,促进色氨酸代谢,并增加吲哚-3-醋酸(IAA)水平,激活 AhR 通路,抑制 NLRP3 炎症小体和 ROS 产生,显著缓解结肠炎症状[51]。马齿苋 EV 有助于维持肠道菌群多样性并促进 *Lactobacillus reuteri* 生长,提高吲哚类代谢物水平,经 AhR 相关免疫途径诱导双阳性 CD4$^+$CD8$^+$T 细胞扩增,减轻 DSS 诱导的结肠炎[14]。这与姜来源 EV 调控肠道细菌色氨酸代谢的机制相一致,提示部分 PEV 通过调节菌群代谢活性,参与黏膜免疫稳态和肠屏障修复。

短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFA)作为肠道微生物代谢的关键产物,亦是 PEV 调节肠道菌群功能的重要指示剂。Zou 等[9]在研究橘皮 EV 对小鼠 2 型糖尿病干预时发现,橘皮 EV 显著降低了小鼠肠道 *Lachnospiraceae* 和 *Desulfovibrionaceae* 的丰度,同时增加 *Lactobacillaceae* 和 *Muribaculaceae* 的比例,改善了 db/db 糖尿病小鼠的菌群多样性和丰富度。与此同时,橘皮 EV 处理还促进了多种 SCFA 的生成,包括乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸及戊酸等。研究已证实 SCFA 不仅作为肠上皮细胞能量的主要来源,还参与免疫调节、脂质代谢和能量稳态维持[52]。

在结肠炎及相关疾病的研究中,PEV 对 SCFA 产生菌群的恢复表现尤为突出。鱼腥草 EV 可显著增加 *Lactobacillus*、*Odoribacter*、*Enterorhabdus*、*Solibacillus* 等益生菌丰度,同时抑制 *Escherichia-Shigella*、*Helicobacter* 等潜在致病菌群的丰度[53]。杨梅 EV 亦表现类似效果,通过增加产生 SCFA 的菌群数量,减少炎症相关菌群的富集,促进肠道菌群的有益调节[54]。上述现象显示,PEV 调控菌群主要表现为促进代谢功能菌群恢复及抑制病原菌群扩张,有助于恢复肠道微生态平衡(表 1)。

表 1 不同 PEV 的来源、组成与功能比较

Table 1 Comparison of sources, composition and functions of extracellular vesicles from different plants

植物来源 Plant source	粒径/nm Particle size	主要成分 Main components	主要功能 Main functions	参考文献 References
姜 Ginger	100~300	脂质、蛋白、miRNA、6-gingerol、6-shogaol 等 Lipids, proteins, miRNA, 6-gingerol, 6-shogaol, etc.	抗炎;调节乳酸杆菌代谢,促进 I3A-AhR-IL-22 轴 Antiinflammatory activity; regulates *Lactobacillus* metabolism and promotes the I3A-AhR-IL-22 axis	[5,50]
葡萄 Grape	50~300	脂质、蛋白、RNA/miRNA 等 Lipids, proteins, RNA/miRNA, etc.	被 $Lgr5^+$肠干细胞摄取,激活 Wnt/β-catenin 相关通路,促进肠上皮再生 Taken up by $Lgr5^+$ intestinal stem cells; activates Wnt/β-catenin-related signaling and promotes intestinal epithelial regeneration	[4]
葡萄柚 Grapefruit	100~200	脂质、蛋白、RNA;可工程化装载药物、siRNA、DNA 或蛋白 Lipids, proteins, RNA; can be engineered to load drugs, siRNA, DNA or proteins	抗炎、抗氧化;可作为 MTX、DOX、miRNA 等递送载体 Antiinflammatory and antioxidant activities; carriers for MTX, DOX, miRNAs, etc.	[46,55-56]
柠檬 Lemon	40~200	脂质、维生素 C、柠檬酸、果胶样多糖、小 RNA 等;可装载 DOX Lipids, vitamin C, citric acid, pectin-like polysaccharides, small RNAs, etc.; can load DOX	抗氧化;工程化后可递送 DOX,增强肿瘤靶向并改善耐药 Antioxidant; engineered vesicles deliver DOX, enhance tumor targeting and overcome drug resistance	[29,57]
西蓝花 Broccoli	100~300	脂质、蛋白、miRNA、萝卜硫素等 Lipids, proteins, miRNA, sulforaphane, etc.	抗炎;保护上皮屏障 Antiinflammatory activity; protects the epithelial barrier	[7,44]
大蒜 Garlic	平均 79.6 Mean 79.6	脂质、蛋白、miRNA;富含 peu-MIR2916-p3 等 Lipids, proteins, miRNA; enriched in peu-MIR2916-p3, etc.	抗炎;修复肠屏障;重塑菌群,促进拟杆菌属生长 Antiinflammatory activity; repairs intestinal barrier; remodels microbiota and promotes *Bacteroides* growth	[6,39]
茶叶/绿茶 Tea/green tea	100~200	脂质、蛋白、小 RNA、咖啡因、儿茶素类成分 Lipids, proteins, small RNA, caffeine and catechins	抗氧化 Antioxidant activity	[58]
蓝莓 Blueberry	100~200	脂质、蛋白、RNA 及多酚类相关成分 Lipids, proteins, RNA and polyphenol-related components	抗氧化 Antioxidant activity	[42]
姜黄 Turmeric	100~200	脂质、蛋白、姜黄素及相关多酚类成分 Lipids, proteins, curcumin and related polyphenols	抗炎;工程化后可作为药物递送系统 Antiinflammatory activity; engineered vesicles can serve as drug delivery systems	[59]
卷心菜 Cabbage	100~300	脂质、蛋白、RNA 和植物内源活性成分 Lipids, proteins, RNA and endogenous plant bioactive components	抗炎;Eudragit S100 包衣胶囊可增强抗结肠炎作用 Antiinflammatory activity; Eudragit S100-coated capsules enhance anti-colitis efficacy	[60]
红甘蓝 Red cabbage	100~200	脂质、蛋白、RNA 及花青素/多酚相关成分 Lipids, proteins, RNA and anthocyanin/polyphenol-related components	抗炎;抗氧化;透明质酸修饰增强肠道靶向 Antiinflammatory, antioxidant; enhances intestinal targeting by hyaluronic acid modification	[61]
金银花 Honeysuckle	100~200	脂质、蛋白、RNA 及绿原酸等植物活性成分 Lipids, proteins, RNA and bioactive components, including chlorogenic acid	抗炎;调节肠道菌群和代谢 Antiinflammatory activity; regulates gut microbiota and metabolism	[26]
鱼腥草 *Houttuynia cordata* Thumb.	100~200	脂质、蛋白、RNA 及黄酮/多酚类成分 Lipids, proteins, RNA and flavonoid/polyphenol components	抗炎;调节肠道菌群和代谢 Antiinflammatory activity; regulates gut microbiota and metabolism	[53]
马齿苋 *Portulaca oleracea* L.	100~200	脂质、蛋白、RNA 和多酚/黄酮类成分 Lipids, proteins, RNA and polyphenol/flavonoid components	维持菌群多样性,调节菌群代谢 Maintains microbial diversity and regulates microbial metabolism	[14]
羊栖菜 *Hizikia fusiforme*	100~200	脂质、蛋白、RNA 及海藻来源活性成分 Lipids, proteins, RNA and seaweed-derived bioactive components	抗炎;修复肠屏障;调节菌群和代谢 Antiinflammatory activity; repairs intestinal barrier; regulates microbiota and metabolism	[40]
柑橘/橘皮 Citrus/ tangerinepeel	100~300	脂质、蛋白、RNA、柑橘黄酮、多酚和有机酸等 Lipids, proteins, RNA, citrus flavonoids, polyphenols, organic acids, etc.	改善菌群多样性;调节 SCFA、胆汁酸和吲哚衍生物;修复肠屏障 Improves microbial diversity; regulates SCFA, bile acids, indole derivatives; repairs barrier	[9,62]
杨梅 Bayberry	100~200	脂质、蛋白、RNA、多酚/花青素类成分 Lipids, proteins, RNA and polyphenol/anthocyanin components	抗炎;减少 *Escherichia-Shigella* 并富集 SCFA 产生相关菌群 Antiinflammatory activity; reduces *Escherichia-Shigella*, enriches SCFA-producing bacteria	[54]
芦荟 Aloe	100~200	脂质、蛋白、RNA、多糖和植物活性小分子 Lipids, proteins, RNA, polysaccharides, plant bioactive small molecules	抗氧化;促进皮肤细胞修复和创面愈合 Antioxidant activity; promotes skin cell repair and wound healing	[45]
人参 Ginseng	100~300	脂质、蛋白、RNA、人参皂苷等 Lipids, proteins, RNA, ginsenosides, etc.	抗炎;抗肿瘤;调节巨噬细胞 M1/M2 极化 Antiinflammatory and antitumor activities; regulates macrophage M1/M2 polarization	[15]

总之,PEV 不仅作为肠道细菌摄取的纳米运输载体,通过携带的 miRNA 等活性成分调控菌群基因表达和代谢活动,重塑疾病状态下的菌群结构。它们还可增加 *Lactobacillus*、*Bacteroides* 及 SCFA 产生相关菌群,降低潜在致病菌丰度,并伴随 SCFA、IAA、I3A、胆汁酸及其他吲哚衍生物等代谢物谱的重塑。上述变化进一步调控 AhR、NLRP3、TLR4/Myd88/NF-κB、IL-22 和 Treg/Th17 等关键炎症及黏膜免疫通路。因此,PEV 通过多层面调节肠道菌群及其代谢环境,影响宿主免疫功能和肠道屏障完整性,在维持肠道稳态和促进机体健康中发挥关键作用。

4.2　PEV 在药物递送系统领域的研究及应用进展

肿瘤、神经系统疾病、感染性疾病及新型核酸、蛋白药物等领域均亟需高效且靶向的递送系统以提升治疗效果并降低药物副作用,但传统纳米递送平台因免疫原性、毒性及载药稳定性等瓶颈限制了临床推广。PEV 作为一种天然纳米载体,因其优异的生物相容性和低免疫原性,近年来在药物递送领域展现出广阔前景。与传统的人工合成纳米载体及动物来源囊泡相比,PEV 来源天然,不携带人兽共患病原体,安全性更高,且不易被机体免疫系统清除,从而具备更长的半衰期和更高的生物利用度。此外,PEV 在靶向组织摄取和药物负载能力方面表现优异,相较于动物源胞外囊泡具有更低的生产成本。基于 PEV 的天然优势,本节将系统总结其在药物负载、靶向递送方面的最新研究进展,探讨其临床转化的机遇与挑战。

4.2.1　PEV 的药物负载方式　PEV 的载药方式主要分为三类。第一类是被动孵育法,通常将药物与 PEV 在一定条件下共同孵育,使药物通过浓度梯度或疏水相互作用进入囊泡内部。该方法操作简便,对囊泡结构破坏较小,适合脂溶性或弱极性的小分子药物。但该法装载效率较低,且受药物分子大小、极性和溶解度等理化性质的影响[63]。

第二类是物理辅助装载法,包括超声、电穿孔、冻融循环、挤出等技术[63]。这类方法通过暂时性破坏囊泡膜结构或增加膜通透性,提高药物进入囊泡的效率。例如:电穿孔通过短暂施加高电压形成膜孔道,适用于 siRNA、miRNA 等核酸类药物的装载[64];超声处理则利用机械振动促进药物进入囊泡[65];冻融循环通过反复形成冰晶改变膜结构,提高包封效率[66]。虽然这些技术显著提高了亲水性或大分子药物的装载效率,但同时存在一定程度的囊泡结构破坏风险。因此,实际应用中需要优化处理参数,在装载效率与囊泡完整性之间实现平衡。

第三类是膜脂重组策略,即先从 PEV 中提取脂质成分,随后通过薄膜水化、微流控或自组装等方法重新构建纳米颗粒,并在重组过程中载入目标药物[55]。该方法与传统脂质体或脂质纳米颗粒的制备技术相似,其优势在于脂质来源于天然植物,兼具良好的生物相容性和潜在的生物活性。通过调控脂质组成、胆固醇含量或添加功能性脂质,可以进一步优化纳米颗粒稳定性和载药能力。然而,该方法在提取和重组过程中可能丢失 PEV 中天然的蛋白质和 RNA 等功能成分,导致其固有的天然生物活性下降[67]。因此,选择该策略时需权衡保留天然功能与实现工程化控制之间的关系,以满足具体应用需求。

4.2.2　PEV 的工程化修饰　为了提升天然 PEV 在体内稳定性、血液循环时间及靶向性,工程化修饰成为提升药物递送性能的关键手段。通过对 PEV 表面进行功能化改造,可以增强其对特定细胞或组织的识别能力,提高组织分布的精准性,从而提升治疗效果并降低系统性副作用。常见的修饰策略包括在 PEV 表面连接叶酸、透明质酸、抗体、多肽或聚乙二醇化脂质等配体,以增强其靶向能力。此外,还可通过膜融合或脂质重组技术,将功能性脂质或靶向配体整合入 PEV 膜结构中,改变其生物分布特性,提高载体的稳定性和靶向性。针对 PEV 的工程化修饰是推动 PEV 临床转化的重要技术手段。常见工程化修饰策略如图 4 所示。

早期研究较多集中于葡萄柚 EV 的工程化应用。Wang 等[55]利用叶酸作为靶向配体修饰葡萄柚 EV,借助肿瘤细胞高表达的叶酸受体,实现对肿瘤组织的有效富集,结果证明负载紫杉醇并连接叶酸的葡萄柚 EV 在 CT26 和 SW620 结肠癌移植瘤模型中表现出显著优于游离药物和无修饰囊泡的抗肿瘤效果,为 PEV 作为多种化合物递送载体提供了早期有力证据。随后,葡萄柚 EV 被用于甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)的口服递送,装载药物的葡萄柚 EV 被肠道 F4/80$^+$巨噬细胞高效摄取,展现了更佳的抗炎效果及更低毒性,表明 PEV 可作为肠道局部抗炎药物的优良载体。

为了进一步提高靶向性,研究者对 PEV 开展了多样的表面功能化修饰。例如,Tang 等[13]筛选获得可特异识别 HER2 过表达乳腺癌细胞的核酸适配体 HA1,将 HA1 连接到葡萄柚 EV(GNV)表面并负载多柔比星(doxorubicin,DOX),形成 HA1-GNV-DOX 靶向纳米药物,显著增强了肿瘤组织中药物的富集及抗肿

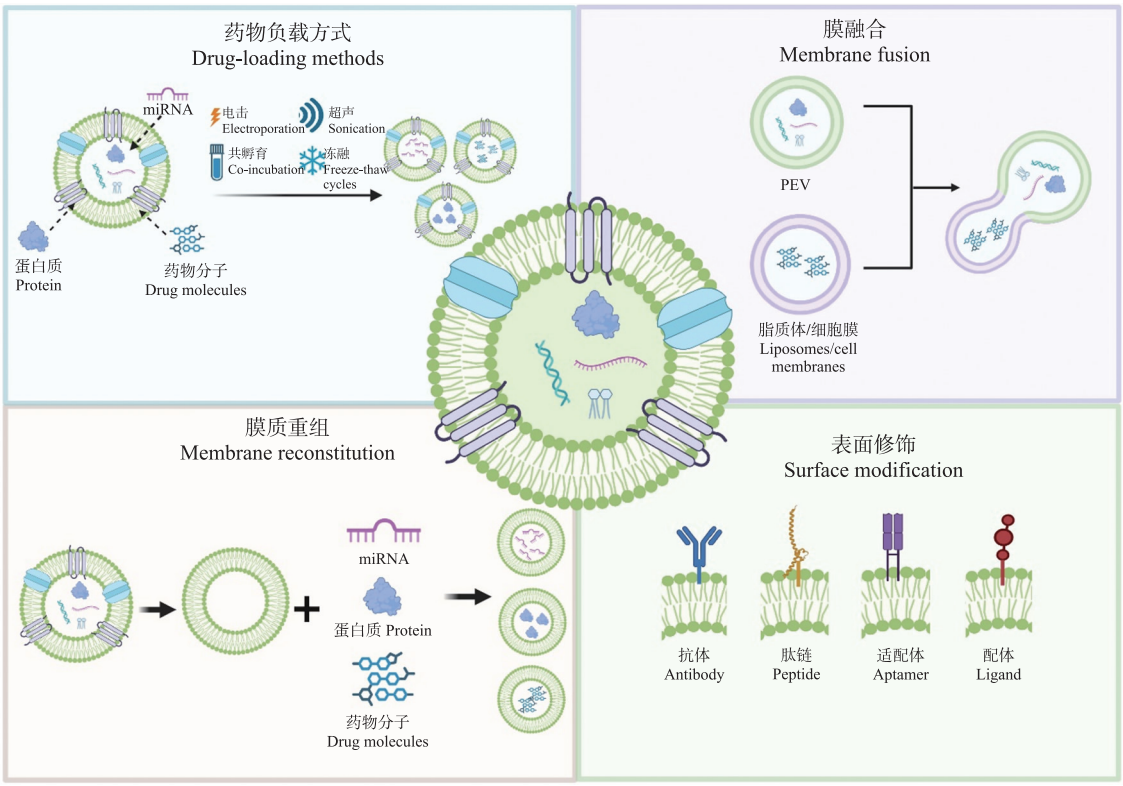

图 4 PEV 的药物装载和工程化修饰

Fig. 4 Drug loading and engineering modification strategies for PEV

瘤活性。Kang 等[61]等基于红甘蓝 EV，通过 DSPE-PEG-NH_2 连接透明质酸(HA)，制备的修饰囊泡在细胞摄取和体内治疗效果上均优于未修饰组，进一步证明了表面修饰对递送效率和治疗效果的促进作用。

除配体修饰外，膜融合和膜包被也是常用的工程化策略。研究者曾将葡萄柚 EV 与活化白细胞膜融合，利用白细胞对炎症组织和肿瘤微环境的趋向性，提高药物在病灶部位的富集水平[68]。例如，研究者将柠檬 EV 与 4T1 肿瘤细胞膜融合并装载 DOX，构建了具有同源肿瘤靶向性的杂化纳米载体，静脉注射后在同源肿瘤组织的集中度显著提升，抗肿瘤疗效明显增强[69]。这些研究表明，PEV 不仅可作为天然药物载体，还能与细胞膜、靶向肽等功能成分组合，构建更具组织选择性的递送平台。

此外，PEV 脂质重组载体构成了另一类重要的工程化策略。以姜 EV 为例，其脂质被提取并重新组装为姜来源脂质载体(ginger-derived lipid vectors，GDLV)，用于核酸药物递送。Zhan 等[62]构建的 GDLV 可经口服递送 CD98 siRNA 至肠道，显著降低 CD98 表达，缓解溃疡性结肠炎相关炎症。进一步研究中，将叶酸修饰的姜脂质载体用于递送 Dmt1 siRNA，靶向十二指肠上皮细胞，降低 Dmt1 表达及肠道铁吸收，从而改善遗传性铁过载模型中的组织铁沉积。此类脂质重组策略兼顾了工程化的可控性与天然脂质的生物相容性，是提升 PEV 递送性能的有效路径。

4.2.3 PEV 药物递送系统的局限性 尽管 PEV 在药物递送领域展现出巨大潜力，但其临床应用仍面临多方面的挑战。首先，来源和制备的标准化尚未建立，难以实现放大生产及保证产品一致性。不同植物品种、产地、成熟度和储存条件，以及提取方法的差异，均会显著影响 PEV 的产量、物理化学性质及分子组成，造成明显来源和批次异质性，进而影响其药物载运能力[2,17,70]。因此，明确和统一 PEV 的形态特征及可放大生产的制备工艺是实现批量生产和质量控制的基础。

其次，载药效率与药物释放控制仍是瓶颈。PEV 天然结构并非专为外源药物设计，其有限的内部空间、膜流动性和表面电荷等因素可能限制部分药物的装载。虽然物理辅助方法能够提高药物装载效率，但同时可能破坏囊泡的完整性和功能活性。此外，不同药物与 PEV 之间的相互作用机制尚未完全阐明，药物在消化道环境中的释放受 pH、胆盐、消化酶和肠道菌群酶等复杂因素的影响，增加了药效可控性的难度[63,65,71-72]。另外，PEV 载药后的药代动力学证据仍较薄弱。现有研究多集中于包封率和短期疗效，对载药 PEV 的吸收、组织分布、代谢、清除及剂量-暴露关系缺少系统评价。胃肠道环境会影响口服制剂的

稳定性和药物释放;给药途径、剂量、PEV 来源及表面修饰也会改变体内分布。因此,载药 PEV 的药代动力学研究应同时追踪囊泡和所载药物,并比较游离药物、空载囊泡与载药囊泡的体内过程。

安全性问题和临床审批需重视。虽然 PEV 来源于可食植物,口服给药安全性较高,但静脉注射、肌内注射或局部高剂量使用的安全性尚待系统评估。近年来相关研究提示,PEV 口服途径相较静脉途径具有更宽广的安全边界[73]。在兽药递送应用中,还需考虑动物源食品安全、药物残留风险、长期摄入的免疫影响以及与已用药物的潜在相互作用。载药 PEV 兼具生物源囊泡,纳米载体和外源药物,其产品归类、质量控制、GMP 生产、药效评价均较为复杂,缺乏专门的统一监管框架,临床批准存在一定的挑战。

5　PEV 在兽医临床中的应用潜力与未来展望

PEV 作为兼具天然活性组分和纳米递送特征的植物膜性颗粒,已在肠道屏障保护、炎症调控和菌群代谢调节等方面表现出显著作用。尤其是在结肠炎模型中,PEV 能直接作用于肠上皮细胞和免疫细胞,同时通过调节肠道菌群及其代谢产物,参与宿主免疫稳态的维持与修复。

在畜牧兽医领域,PEV 的应用前景主要体现在以下几个方面:一、肠炎与腹泻性疾病防治是养殖生产中的常见且重要问题。PEV 在 DSS 诱导的结肠炎模型中展现的屏障修复、抗炎及菌群调节功能,为目标动物肠道疾病控制提供理论依据。未来研究可聚焦于断奶仔猪肠屏障损伤、产肠毒素大肠杆菌感染、家禽坏死性肠炎及犊牛腹泻等临床相关模型[74-75]。二、PEV 对代谢性疾病及应激损伤如脂肪肝、氧化应激等方面的调控作用已在蓝莓[42]、人参[76]和胡萝卜[43]等来源的 EV 中证实,尽管目前大多研究集中在细胞和小鼠模型,但这为其用于生产动物相关疾病的治疗提供了一定的试验依据,未来 PEV 对于奶牛酮病及畜禽热应激等疾病的治疗是值得验证的研究方向。三、作为兽药递送系统,PEV 具备口服、肠道靶向及黏膜递送优势,能有效传递抗炎药、核酸药物及疫苗佐剂,契合养殖及宠物管理实际需求,但需严格评估安全性、免疫原性及药物残留风险[77]。四、在替代抗生素策略中,PEV 不同于传统益生菌,其效应不依赖活菌增殖或长期定殖,且兼具修复肠道屏障、调节菌群的能力,有望作为饲料添加剂,减少抗生素用量,缓解耐药压力[78]。需明确的是,PEV 不宜完全替代抗生素,而是作为辅助调控宿主免疫、菌群环境的有效工具。

目前,PEV 在兽医临床领域的研究多基于小鼠模型与体外试验,针对生产动物的系统性研究缺乏,限制了其临床应用的推进。因此,未来应重点开展目标动物试验,验证 PEV 的疗效与安全性,建立标准化提取工艺、质量控制体系及科学剂量方案。同时,需完善安全性评价,特别是在食品动物中的药物残留与长期摄入风险监测方面。

综上,PEV 作为天然兼具活性成分和递送能力的纳米载体,拥有广阔的兽医临床应用前景。通过系统深入研究与规范开发,PEV 有望成为动物疾病防控、兽药递送及绿色替抗的重要创新材料,推动兽医领域的技术进步和可持续发展。

参考文献 References:

[1] Nemati M,Singh B,Ahmad M R,et al. Plant-derived extracellular vesicles:a novel nanomedicine approach with advantages and challenges[J]. Cell Communication and Signaling,2022,20(1):69.

[2] Welsh J A,Goberdhan D C I,O'Driscoll L,et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles(MISEV2023):from basic to advanced approaches[J]. Journal of Extracellular Vesicles,2024,13(2):e12404.

[3] Mu J Y,Zhuang X Y,Wang Q L,et al. Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome-like nanoparticles[J]. Molecular Nutrition & Food Research,2014,58(7):1561-1573.

[4] 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]. Molecular Therapy,2013,21(7):1345-1357.

[5] 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.

[6] Zhu Z Z,Liao L Y,Gao M W,et al. Garlic-derived exosome-like nanovesicles alleviate dextran sulphate sodium-induced mouse colitis via the TLR4/Myd88/NF-κB pathway and gut microbiota modulation[J]. Food & Function,2023,14(16):7520-7534.

[7] Deng Z B,Rong Y,Teng Y,et al. Broccoli-derived nanoparticle inhibits mouse colitis by activating dendritic cell AMP-activated protein kinase [J]. Molecular Therapy,2017,25(7):1641-1654.

[8] Zhou Q F,Ma K,Hu H H,et al. Extracellular vesicles:their functions in plant-pathogen interactions[J]. Molecular Plant Pathology,2022,23(6):760-771.

[9] Zou J J, Song Q B, Shaw P C, et al. Tangerine peel-derived exosome-like nanovesicles alleviate hepatic steatosis induced by type 2 diabetes: evidenced by regulating lipid metabolism and intestinal microflora[J]. International Journal of Nanomedicine, 2024, 19: 10023-10043.

[10] Raimondo S, Urzì O, Meraviglia S, et al. Anti-inflammatory properties of lemon-derived extracellular vesicles are achieved through the inhibition of ERK/NF-κB signalling pathways[J]. Journal of Cellularand Molecular Medicine, 2022, 26(15): 4195-4209.

[11] Zhang M Z, 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]. Molecular Therapy, 2016, 24(10): 1783-1796.

[12] Zhao Q, Liu G L, Liu F B, et al. An enzyme-based system for extraction of small extracellular vesicles from plants[J]. Scientific Reports, 2023, 13: 13931.

[13] Tang Z, Jun Y L, Lv Y G, et al. Aptamer-conjugated and doxorubicin-loaded grapefruit-derived nanovectors for targeted therapy against HER2+ breast cancer[J]. Journal of Drug Targeting, 2020, 28(2): 186-194.

[14] Zhu M Z, Xu H M, Liang Y J, et al. Edible exosome-like nanoparticles from *Portulacaoleracea* L. mitigate DSS-induced colitis *via* facilitating double-positive $CD4^+CD8^+$T cells expansion[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 309.

[15] Cao M, Yan H J, Han X, et al. Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2019, 7(1): 326.

[16] Urzì O, Cafora M, Ganji N R, et al. Lemon-derived nanovesicles achieve antioxidant and anti-inflammatory effects activating the AhR/Nrf2 signaling pathway[J]. iScience, 2023, 26(7): 107041.

[17] Huang Y F, Wang S M, Cai Q, et al. Effective methods for isolation and purification of extracellular vesicles from plants[J]. Journal of Integrative Plant Biology, 2021, 63(12): 2020-2030.

[18] He B Y, Cai Q, Qiao L L, et al. RNA-binding proteins contribute to small RNA loading in plant extracellular vesicles[J]. Nature Plants, 2021, 7(3): 342-352.

[19] Cai Q, Qiao L L, Wang M, et al. Plants send small RNAs in extracellular vesicles to fungal pathogen to silence virulence genes[J]. Science, 2018, 360(6393): 1126-1129.

[20] Rutter B D, Innes R W. Extracellular vesicles isolated from the leaf apoplast carry stress-response proteins[J]. Plant Physiology, 2017, 173(1): 728-741.

[21] Gao J Y, Li Y B, Zhang S Q, et al. Structural and functional characterization of EXPO-derived extracellular vesicles in plants[J]. Advanced Science, 2026, 13(14): e06163.

[22] Ding Y, Wang J, Chun Lai J H, et al. Exo70E2 is essential for exocyst subunit recruitment and EXPO formation in both plants and animals[J]. Molecular Biology of the Cell, 2014, 25(3): 412-426.

[23] Regente M, Corti-Monzón G, Maldonado A M, et al. Vesicular fractions of sunflower apoplastic fluids are associated with potential exosome marker proteins[J]. FEBS Letters, 2009, 583(20): 3363-3366.

[24] Regente M, Pinedo M, San Clemente H, et al. Plant extracellular vesicles are incorporated by a fungal pathogen and inhibit its growth[J]. Journal of Experimental Botany, 2017, 68(20): 5485-5495.

[25] de Palma M, Ambrosone A, Leone A, et al. Plant roots release small extracellular vesicles with antifungal activity[J]. Plants, 2020, 9(12): 1777.

[26] Wang Y Y, Zhou Y H, Wu Q Y, et al. Honeysuckle-derived nanovesicles regulate gut microbiota for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. Advanced Science, 2025, 12(45): e05208.

[27] Zhang L, Hou D X, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-Kingdom regulation by microRNA[J]. Cell Research, 2012, 22(1): 107-126.

[28] Li M, Chen T, Wang R, et al. Plant MIR156 regulates intestinal growth in mammals by targeting the Wnt/β-catenin pathway[J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2019, 317(3): C434-C448.

[29] Baldini N, Torreggiani E, Roncuzzi L, et al. Exosome-like nanovesicles isolated from *Citruslimon* L. exert antioxidative effect[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2018, 19(11): 877-885.

[30] Viršilė A, Samuolienė G, Laužikė K, et al. Species-specific plant-derived nanoparticle characteristics[J]. Plants, 2022, 11(22): 3139.

[31] Greening D W, Xu R, Ji H, et al. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods[M]//Proteomic profiling: methods and protocols. New York: Springer New York, 2015: 179-209.

[32] Böing A N, van der Pol E, Grootemaat A E, et al. Single-step isolation of extracellular vesicles by size-exclusion chromatography[J]. Journal of Extracellular Vesicles, 2014, 3(1): 23430.

[33] Nordin J Z, Lee Y, Vader P, et al. Ultrafiltration with size-exclusion liquid chromatography for high yield isolation of extracellular vesicles preserving intact biophysical and functional properties[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2015, 11(4): 879-883.

[34] Zhang S H, Deng J Q, Li J B, et al. Advanced microfluidic technologies for isolating extracellular vesicles[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2022, 157: 116817.

[35] Linares R, Tan S, Gounou C, et al. Imaging and quantification of extracellular vesicles by transmission electron microscopy[M]//Exosomes and microvesicles: methods and protocols. New York: Springer New York, 2017: 43-54.

[36] Dragovic R A, Gardiner C, Brooks A S, et al. Sizing and phenotyping of cellular vesicles using nanoparticle tracking analysis[J]. Nanomedicine, 2011, 7(6): 780-788.

[37] Khan M A,Anand S,Deshmukh S K,et al. Determining the size distribution and integrity of extracellular vesicles by dynamic light scattering [M]//Cancer Biomarkers:Methods and Protocols. New York:Springer US,2022:165-175.

[38] Midekessa G,Godakumara K,Ord J,et al. *Zeta* potential of extracellular vesicles:toward understanding the attributes that determine colloidal stability[J]. ACS Omega,2020,5(27):16701-16710.

[39] Wang X Y,Liu Y Y,Dong X Y,et al. Peu-MIR2916-p3-enriched garlic exosomes ameliorate murine colitis by reshaping gut microbiota,especially by boosting the anti-colitic *Bacteroidest hetaiotaomicron*[J]. Pharmacological Research,2024,200:107071.

[40] Chang H,Wang X R,Sui D L,et al. *Sargassum fusiforme*-derived exosome-like nanoparticles suppress TLR4/Myd88/NF-κB pathway to alleviate colitis *via* modulating gut microbiota[J]. Plant Foods for Human Nutrition,2026,81(1):13.

[41] 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.

[42] Zhao W J,Bian Y P,Wang Q H,et al. Blueberry-derived exosomes-like nanoparticles ameliorate nonalcoholic fatty liver disease by attenuating mitochondrial oxidative stress[J]. Acta Pharmacologica Sinica,2022,43(3):645-658.

[43] Kim D K,Rhee W J. Antioxidative effects of carrot-derived nanovesicles in cardiomyoblast and neuroblastoma cells[J]. Pharmaceutics,2021,13(8):1203.

[44] Hossain M N,de Leo V,Tamborra R,et al. Characterization of anti-proliferative and anti-oxidant effects of nano-sized vesicles from *Brassicaoleracea* L. (Broccoli)[J]. Scientific Reports,2022,12:14362.

[45] Kim M K,Choi Y C,Cho S H,et al. The antioxidant effect of small extracellular vesicles derived from *Aloevera* peels for wound healing[J]. Tissue Engineeringand Regenerative Medicine,2021,18(4):561-571.

[46] Wang B M,Zhuang X Y,Deng Z B,et al. Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit[J]. Molecular Therapy,2014,22(3):522-534.

[47] Yang S,Fan L L,Yin L J,et al. Ginseng exosomes modulate M1/M2 polarisation by activating autophagy and target IKK/IκB/NF-κB to alleviate inflammatory bowel disease[J]. Journal of Nanobiotechnology,2025,23(1):198.

[48] Gao C F,Zhou Y Y,Chen Z J,et al. Turmeric-derived nanovesicles as novel nanobiologics for targeted therapy of ulcerative colitis[J]. Theranostics,2022,12(12):5596-5614.

[49] Wang Y Y,Zeng Y,Liu G Y,et al. *Rosa roxburghii*-derived exosome-like nanovesicles alleviate ulcerative colitis based on Th17/treg immune balance and gut microbiota modulation[J]. Food Frontiers,2026,7(3):e70284.

[50] 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.

[51] Wu H,Pang M M,Li Y L,et al. *Flos* sophorae immaturus exosome-like nanovesicles alleviate ulcerative colitis by attenuating intestinal oxidative stress and inflammation through activating Aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota and tryptophan metabolism regulation[J]. Journal of Nanobiotechnology,2026,24(1):132.

[52] Dad H A,Gu T W,Zhu A Q,et al. Plant exosome-like nanovesicles:emerging therapeutics and drug delivery nanoplatforms[J]. Molecular Therapy,2021,29(1):13-31.

[53] Li J H,Xu J,Huang C,et al. *Houttuynia cordata*-derived exosome-like nanoparticles mitigate colitis in mice via inhibition of the NLRP3 signaling pathway and modulation of the gut microbiota[J]. International Journal of Nanomedicine,2024,19:13991-14018.

[54] Wang M T,Shao Z X,Ke Z J,et al. Chinese bayberry exosome-like nanoparticles attenuate DSS-induced colitis *via* immunomodulation,barrier restoration,and microbiota remodeling[J]. NPJ Science of Food,2026,10:234.

[55] Wang Q L,Zhuang X Y,Mu JY,et al. Delivery of therapeutic agents by nanoparticles made of grapefruit-derived lipids[J]. Nature Communications,2013,4:1867.

[56] Zhuang X Y,Teng Y,Samykutty A,et al. Grapefruit-derived nanovectors delivering therapeutic miR17 through an intranasal route inhibit brain tumor progression[J]. Molecular Therapy,2016,24(1):96-105.

[57] 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]. Advanced Science,2022,9(20):e2105274.

[58] Choi W,Cho J H,Park S H,et al. Green tea-derived exosome-like nanoparticles attenuate oxidative stress-induced skin senescence *via* modulation of p38 MAPK signaling[J]. Frontiersin Pharmacology,2026,17:1806328.

[59] Liu C,Yan X J,Zhang Y J,et al. Oral administration of turmeric-derived exosome-like nanovesicles with anti-inflammatory and pro-resolving bioactions for murine colitis therapy[J]. Journal of Nanobiotechnology,2022,20(1):206.

[60] Liu Y,Ahumada A L,Bayraktar E,et al. Enhancing oral delivery of plant-derived vesicles for colitis[J]. Journal of Controlled Release,2023,357:472-483.

[61] 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.

[62] Zhan M M,Zhao C X,Han Y H,et al. *Citrus*-derived exosome-like nanoparticles attenuate high-fat diet-aggravated colitis by gut microbiota-metabolites modulation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry,2026,74(6):5391-5404.

[63] Haney M J,Klyachko N L,Zhao Y L,et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. Journal of Controlled Release,2015,207:18-30.

[64] Mehryab F,Ebrahimi M,Baharvand H,et al. Extracellular vesicle-based formulation of doxorubicin:drug loading optimization,characterization,

and cytotoxicity evaluation in tumor spheroids[J]. Pharmaceutical Development and Technology,2024,29(7):727-737.

[65] Kim M S,Haney M J,Zhao Y L,et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. Nanomedicine:Nanotechnology,Biology and Medicine,2016,12(3):655-664.

[66] Won Lee G,Thangavelu M,Joung Choi M,et al. Exosome mediated transfer of miRNA-140 promotes enhanced chondrogenic differentiation of bone marrow stem cells for enhanced cartilage repair and regeneration[J]. Journal of Cellular Biochemistry,2020,121(7):3642-3652.

[67] Sato Y T,Umezaki K,Sawada S,et al. Engineering hybrid exosomes by membrane fusion with liposomes[J]. Scientific Reports,2016,6:21933.

[68] Wang Q L,Ren Y,Mu J Y,et al. Grapefruit-derived nanovectors use an activated leukocyte trafficking pathway to deliver therapeutic agents to inflammatory tumor sites[J]. Cancer Research,2015,75(12):2520-2529.

[69] 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]. Journal of Nanobiotechnology,2025,23(1):74.

[70] Pinedo M,de la Canal L,de Marcos Lousa C. A call for Rigor and standardization in plant extracellular vesicle research[J]. Journal of Extracellular Vesicles,2021,10(6):e12048.

[71] Chen C X,Sun M D,Wang J L,et al. Active cargo loading into extracellular vesicles:highlights the heterogeneous encapsulation behaviour[J]. Journal of Extracellular Vesicles,2021,10(13):e12163.

[72] Fang Z,Liu K H. Plant-derived extracellular vesicles as oral drug delivery carriers[J]. Journal of Controlled Release,2022,350:389-400.

[73] Chen L,Xiao B. Rethinking delivery routes:oral administration of plant-derived exosome-like nanovesicles reduces the toxicity of intravenous injection[J]. Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids,2026,7(1):441-447.

[74] 薛悦,李照兴,王洪彦,等. 白藜芦醇及其衍生物对断奶仔猪生长性能、肝脏损伤及内质网应激的影响[J]. 南京农业大学学报,2026,49(3):625-633.
Xue Y,Li Z X,Wang H Y,et al. Effects of resveratrol and its derivative on growth performance andhepatic damage and endoplasmic reticulum stress of weaned piglets[J]. Journal of Nanjing Agricultural University,2026,49(3):625-633(in Chinese with English abstract).

[75] Sun Y W,Kim S W. Intestinal challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli* in pigs,and nutritional intervention to prevent postweaning diarrhea[J]. Animal Nutrition,2017,3(4):322-330.

[76] Li W J,Yang S,Zhao Y M,et al. Ginseng-derived nanoparticles alleviate alcohol-induced liver injury by activating the Nrf2/HO-1 signalling pathway and inhibiting the NF-κB signalling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Phytomedicine,2024,127:155428.

[77] Kürtösi B,Kazsoki A,Zelkó R. A systematic review on plant-derived extracellular vesicles as drug delivery systems[J]. International Journal of Molecular Sciences,2024,25(14):7559.

[78] Wang J,Deng L F,Chen M X,et al. Phytogenic feed additives as natural antibiotic alternatives in animal health and production:a review of the literature of the last decade[J]. Animal Nutrition,2024,17:244-264.

责任编辑:周广礼

王丽平,南京农业大学动物医学院二级教授,博导。动物药学专业负责人。中国兽药典专家委员会委员,农业农村部兽药评审中心兽药评审专家库专家,中国畜牧兽医学会兽医药理学与毒理学分会副理事长,中国毒理学会兽医毒理学专业委员会常务委员,江苏省毒理学会兽医毒理专业委员会委员。动物源细菌耐药风险防控与兽药创制江苏省产业技术工程化中心主任。入选江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人,2023 年获南京农业大学优秀教师称号。主要研究方向:1)细菌耐药性产生、传播机制及其防控;2)兽药口服吸收机制与药物间相互作用;3)新型抗菌药物与抗生素替代品研发、评价和应用。主持国家自然科学基金面上项目 6 项,江苏省自然科学基金面上项目 1 项,参加国家“十三五”重点研发计划专项 2 项,“十四五”重点专项 1 项,并主持多项企业横向课题。以第一或者通信作者发表研究论文 80 余篇,其中 SCI 论文 50 篇,获授权发明专利 11 项,软件著作权 2 件,主编和参编教材和著作 10 部。指导学生获得全国兽医专业学位研究生优秀硕士学位论文 1 篇,江苏省普通高校本科优秀毕业论文(设计)一等奖 1 篇,二等奖 1 篇;参与上海市科学技术奖 2 项,分别获二等奖和三等奖。