

• 综述 •

植物外泌体样纳米颗粒应用于帕金森病的前景与挑战

黄海华(综述),许夏雨,柴 智,杨丽霞*(审校)

(山西中医药大学多发性硬化益气活血重点研究室,神经生物学研究中心,山西 晋中 030619)

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)以多巴胺能神经元丧失、 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)异常聚集及神经炎症为特征,现有疗法难以阻止病程。植物外泌体样纳米颗粒(plant-derived exosome-like nanoparticles, PELNs)作为天然纳米颗粒,兼具治疗与递送双重潜力。PELNs富含多酚、黄酮及miRNA等活性成分,通过抗氧化、抗炎及调节信号通路干预PD病理。此外,PELNs可穿越血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),负载药物或基因实现精准递送,其低免疫原性与规模化生产优势为临床转化提供可能。然而,PELNs面临多重挑战:传统分离方法效率低、成本高,标准化体系缺失阻碍不同研究之间的可比性;长期毒性、免疫原性及生产质控等需进一步验证。未来可通过技术创新、多组学机制解析及标准制定推动临床应用,联合疗法与个体化策略亦为重要方向。PELNs在PD治疗中展现双重价值,其天然优势与技术突破潜力有望成为神经退行性疾病治疗的新策略。

【关键词】 帕金森病;植物外泌体样纳米颗粒;药物递送 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.03.018

【中图分类号】 R742.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2026)03-0362-07

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界范围内第二常见的神经退行性疾病,全球发病率呈逐年上升趋势,尤其是在老龄化社会中,其患病率和患者数量明显增加^[1]。PD的核心病理特征主要包括多巴胺能神经元的进行性丧失和路易小体的形成。多巴胺能神经元主要分布于中脑黑质致密部,其功能衰竭会引发PD典型的运动症状,如震颤、肌僵直等^[2]。此外,其病理生理机制还涉及 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)在神经元中的异常聚集及其包涵体路易小体的形成^[3-4]、线粒体功能障碍、氧化应激增加、神经炎症反应增强等病理改变,共同作用进一步加重神经元损伤和死亡^[5]。目前,PD的治疗主要集中在药物缓解症状和延缓病情,尚无根治方法,常用药包括左旋多巴、苯二酰胺类药物和多巴胺受体激动剂等,通过补充多巴胺或模拟多巴胺的作用来改善患者的运动症状^[6]。然而,现有药物治疗存在诸多局

限性,疗效往往随着疾病进展而降低,患者需要不断增加药物剂量,这增加了药物不良反应的风险,常见的不良反应包括恶心、低血压、幻觉、运动并发症等,严重影响患者的生活质量^[7]。此外,虽然物理治疗、言语治疗、康复训练等非药物治疗方法在一定程度上有助于改善患者的运动功能和生活能力,但其效果也有限,难以从根本上改变疾病进程^[8]。因此,迫切需要探索新的治疗手段,并尝试从病理机制上干预疾病进程,以提高对PD的治疗效果,改善患者的生活质量。近年来,纳米技术和生物工程的发展为新型治疗方法的探索提供了新的契机,不同来源的外泌体得到了广泛研究,特别是植物外泌体样纳米颗粒(plant-derived exosome-like nanoparticles, PELNs)因其独特的生物学特性和潜在的治疗优势,逐渐成为PD治疗手段和药物开发研究中的重要方向。

1 外泌体概述

外泌体是一类由细胞通过内吞途径产生的小型膜性囊泡,直径通常为30~150 nm,具有复杂的生物成分,包括脂质、蛋白质、核酸等^[9]。外泌体的产生最初被认为是细胞排出废物的途径,但随着研究的深入,其在细胞间通讯中的重要作用逐渐被揭示。外泌体的磷脂双层结构成分主要

[收稿日期] 2025-11-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82574609);山西省卫生健康委中医药科研课题(2025ZYCY043);山西中医药大学产学研合作引导专项(2025PY-CXY-006)

[作者简介] 黄海华(2000-),男,广西梧州人,山西中医药大学理学硕士研究生,从事中医药防治神经系统疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail: ylx917@sxtcm.edu.cn

包括胆固醇、鞘脂等, 不仅赋予外泌体稳定的膜结构, 还参与其与受体细胞的融合和信号传导^[10]。外泌体富含膜蛋白、信号分子和特异性标志蛋白, 如CD9、CD63、CD81等, 这些蛋白在外泌体的生物学功能和识别机制中发挥着重要作用。此外, 外泌体还含有miRNA、mRNA、长链非编码RNA等, 这些核酸分子可以调节受体细胞的基因表达, 影响细胞功能^[11-12]。外泌体可以在细胞间传递多种生物分子, 调节受体细胞的功能和行为, 是细胞间通讯的重要媒介, 它通过膜融合或受体介导的内吞作用将蛋白质、核酸等生物活性分子释放到受体细胞中, 从而实现信息传递和功能调节^[13-14]。

外泌体参与多种生理病理过程, 如免疫调节、血管生成、肿瘤发生、转移和化疗耐药等^[15]。在病理状态下, 外泌体的作用更加复杂多样。癌细胞通过分泌外泌体影响周围微环境, 促进肿瘤的生长和转移; 神经细胞分泌的外泌体在神经退行性疾病中发挥重要作用, 可促进异常蛋白的扩散和神经炎症反应的增强^[11, 16]。部分外泌体自身携带的成分对疾病具有一定治疗作用, 即使是没有直接治疗作用的外泌体, 由于其携带的内容物(包括蛋白质、核酸等)能够反映来源细胞的

生理和病理状态的特性, 也可以作为诊断疾病的生物标志物, 具有潜在的诊断价值^[17]。

2 PELNs在PD中的应用潜力

2.1 PELNs的特点 与其他来源的外泌体相比, PELNs具有独特的优势, 使其在生物医学研究和临床应用中展现出广阔的前景。PELNs与动物来源的外泌体相比, 在结构、组成和功能上存在部分差异, 但PELNs也能够被人体细胞摄取, 它由植物细胞分泌, 含有许多源于植物的成分, 被吸收后可能会影响人体的生物学功能^[18]。从原料来源方面来说, PELNs更易于大规模生产, 许多植物都能分泌大量PELNs, 例如葡萄、葡萄柚、生姜、柠檬和西兰花等, 提取过程相对简单, 成本较低, 而且PELNs具有良好的生物相容性和低免疫原性, 减少了引发免疫排斥反应的风险, 可以安全地应用于人体^[19]。此外, PELNs在其内含物质方面也表现得十分多样, 包括多酚、黄酮、维生素、miRNA等, 这些活性成分具有抗氧化、抗炎、抗菌等多种药理功能, 例如PELNs携带的miRNA可以通过调控炎症因子的表达, 发挥抗炎作用, 从而平衡炎症反应, 这能够在治疗PD等神经退行性疾病中发挥积极作用(图1)^[20-21]。

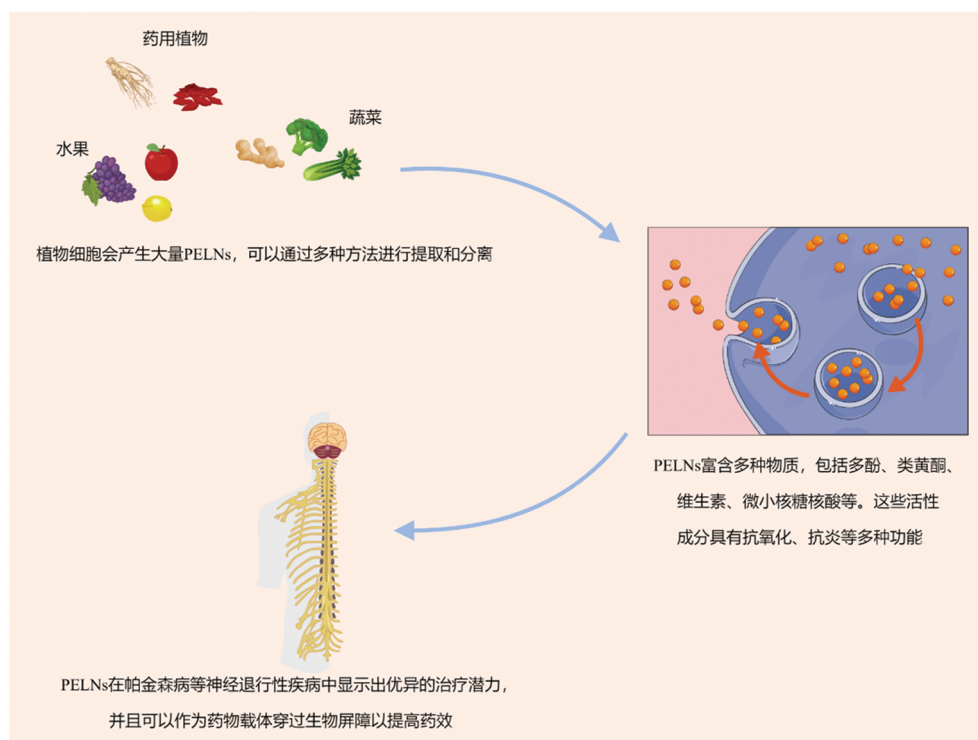


图1 PELNs的起源和作用

2.2 PELNs作为PD治疗药物的潜力 目前有大量关于PELNs的研究报道。葛根来源PELNs不仅

可以改善MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞线粒体功能障碍, 而且可以减轻MPTP诱导的PD小鼠DA神

神经元丢失并改善小鼠的运动和非运动障碍^[22]。尽管 PELNs 直接应用于治疗 PD 模型的相关研究尚十分有限,但基于 PD 发病的重要因素如神经元线粒体功能障碍、氧化应激增加和炎症等的分析^[5],结合 PELNs 在其他疾病中的研究证据,可推测其在 PD 治疗领域具有巨大潜力。例如苦瓜来源 PELNs 通过抑制基质金属蛋白酶 9 和激活 AKTGSK3 β 信号通路对缺血性脑损伤发挥神经保护作用,miR5266 可能是苦瓜来源 PELNs 发挥生物活性的一个活性成分^[23];枸杞来源 PELNs 抑制神经炎症,促进神经元分化,并且与源自外充质干细胞的外泌体相比,枸杞来源 PELNs 在神经分化方面表现出显著增强^[24];何首乌来源 PELNs 具有优异的抗氧化性能,减轻紫外线诱导的氧化应激,抑制基质金属蛋白酶的产生,减少细胞外基质降解,促进胶原蛋白合成,并最终发挥抗光老化作用^[25];黑枸杞来源 PELNs 通过促进核因子 E2 相关因子 2 的核转位和上调血红素加氧酶 1 和醌氧化还原酶 1 的表达来减轻 A β 诱导的 HT22 细胞氧化应激^[26]。此外还有柠檬来源 PELNs 抗内质网应激^[27]、苹果来源 PELNs 抗炎^[28]等。这些研究表明 PELNs 可能可以影响 PD 发病机制的某一个环节,提示 PELNs 具有治疗 PD 的潜力,不但能够通过多种机制保护神经元,还能够促进神经修复和再生。随着研究的深入,将来有机会开发出基于 PELNs 的新型治疗方法,为 PD 患者带来新的希望。

2.3 PELNs 作为 PD 治疗药物递送系统的潜力

BBB 是中枢神经系统的一个重要屏障,限制了大多数药物分子进入脑组织,这对 PD 等中枢神经系统疾病的治疗带来了巨大的挑战^[29]。外泌体能够穿越 BBB,将其内含的药物或基因治疗载体高效输送到中枢神经系统,展现出优越的药物递送系统潜力^[30],其天然生物相容性和较低的免疫原性使其成为理想的治疗药物载体,可以避免传统纳米载体可能引发的免疫排斥反应^[31]。研究^[32]表明,外泌体可以通过负载特定的药物分子,如多巴胺、抗氧化剂、siRNA 等,为直接针对 PD 的发病机制进行干预提供了新的治疗策略。

PELNs 具有与外泌体相同的结构和粒径特性,膜结构相对稳定,能够有效地保护膜内的活性物质免受外界环境的影响,保证 PELNs 被吸收后活性物质在人体内的有效性和稳定性^[33],使其能够有效地装载和递送各种治疗分子。PELNs 也具有

优秀的跨 BBB 能力,使其成为中枢神经系统疾病治疗的理想载体,并将其内含的药物分子或基因输送到脑内目标部位,确保治疗药物的高效递送和精确定位^[34-35]。

PELNs 具有良好的生物降解特性,能够在体内被有效分解,降低了潜在的长期毒性风险,其表面天然存在的糖蛋白和脂质组分不仅有助于稳定 PELNs 的结构,还赋予其特异性的细胞靶向能力,从而提高药物在目标细胞中的积累和治疗效果^[36-38],此外,PELNs 源于植物,天然来源的特点进一步增强了其在临床应用中的安全性,为新型治疗手段的开发提供了重要基础。PELNs 具有易于修饰的表面,能通过修饰表面分子进一步增强其靶向性,使其能够更有效地穿越 BBB,直接将药物输送到中枢神经系统,可显著提高 PD 治疗药物的利用率和治疗效果^[39-40]。与动物来源外泌体相比,PELNs 在生产过程中更为经济,且易于大规模获取,特别是减少了伦理的顾虑,而且部分 PELNs 自身就具有药效作用,再综合前面所述优点,使得 PELNs 具有显著优势,能够实现更高效、更安全地递送药物,成为众多药物递送系统中的有力候选者。

PELNs 已被用于递送多种治疗分子,包括小分子药物、核酸药物和蛋白质药物,对于小分子药物,通常采用物理包封的方法,即将药物与 PELNs 混合,通过超声、挤压、震荡等方式将药物包裹在 PELNs 内部;对于核酸药物,如 siRNA 或 miRNA,可以通过电转染或化学转染等方法将其导入 PELNs 中^[41-43]。目前已经有使用 PELNs 作为 PD 等神经退行性疾病治疗药物载体的实例。例如,四面体框架核酸可调节微生物组和免疫系统,但是这种核酸的纳米结构对酸非常敏感,从生姜中提取的 PELNs 具有抗酸性能,将经抗菌肽修饰的四面体框架核酸载入生姜来源 PELNs 后,经口服给药显著改善小鼠 PD 症状^[44]。将骨髓来源的间充质干细胞分化为功能性神经细胞用于治疗神经疾病已被广泛研究,Xu 等^[45]把 miRNA 装入人参来源 PELNs,显示 miRNA 被有效地转移到间充质干细胞,并刺激间充质干细胞神经分化。靶向修饰方面,Xu 等^[22]成功提取到葛根来源 PELNs,并验证了其具有调控线粒体自噬的能力,在此基础上,他们使用一种从狂犬病毒糖蛋白中衍生出来的短肽修饰了葛根来源 PELNs 的表面,赋予了其靶向脑内神经元的能力,实现对脑内神

经元的精准治疗。在未来,可以综合利用多种手段改造 PELNs,实现准确、高效地把药物递送到脑内神经元治疗 PD,例如把无法有效穿越 BBB 的药物载入具有神经保护作用的 PELNs,再使用可以赋予 PELNs 靶向能力的多肽或者多糖修饰 PELNs 的表面,制备出具有多重效果的工程化 PELNs,既增强了药物的治疗效果,又实现了定点靶向治疗。

3 PELNs未来应用面临的挑战

3.1 PELNs生产过程中的技术壁垒 PELNs的提取分离方法与动物来源外泌体的方法大抵相同。目前 PELNs 从实验室研究向大规模生产转化还面临诸多技术障碍。现有的生产技术尚未完全适应 PELNs 的大规模提取要求,导致生产效率低下、成本高昂^[46]。外泌体的分离方法多种多样,包括超速离心法、密度梯度离心法和试剂盒沉淀法。超速离心法是分离外泌体的常用方法,但其缺点是耗时长、设备成本高,并可能对外泌体的结构和功能造成一定程度的损伤;密度梯度离心法可提高外泌体纯度,但操作步骤相对复杂,难以实现大规模应用;试剂盒沉淀法操作简便,但分离得到的外泌体纯度较低,可能会混杂提取试剂中的组分^[47]。这些传统方法普遍存在产量低、成本高、操作复杂等问题,对提取的外泌体质量有一定影响。为了提高外泌体的提取效率和纯度,研究人员不断优化现有技术,积极开发新的分离方法。例如,微流控芯片技术和磁珠分离法等新兴技术在外泌体分离领域展现出巨大潜力,微流控芯片能够实现高通量、自动化的外泌体分离,但目前仍处于研发阶段,其分离效率和稳定性还有待进一步验证;磁珠分离法利用磁性纳米颗粒与外泌体表面抗体结合,从而实现外泌体的快速分离,但是该方法的成本较高,且可能影响外泌体的生物活性^[47-48]。总的来说,现有外泌体分离技术在提取效率、纯度、成本和操作简便性等方面仍存在一定的局限性,需要进一步改进和创新。

与动物来源外泌体相比,PELNs可能更麻烦,例如,提取前需要获取植物的汁液并去除植物汁液中的杂质。如果不能解决生产技术上的缺陷,PELNs难以量产,这是 PELNs 走向实际应用的主要障碍。此外,PELNs 的研究起步较晚,因此在定义和检测方法方面均无统一标准。为 PELNs 生产的每一道工序制定统一的标准需要综合考量,

植物来源广泛,不同植物物种、不同组织器官甚至不同的生长阶段,其 PELNs 特征可能存在差异,这给 PELNs 的标准化研究带来了挑战(图 2)。由于缺乏明确的定义和统一的检测方法,如果将不同研究团队获得的结果直接进行比较,最终得到的结果可能并不可靠,阻碍了 PELNs 研究的深入发展。标准化对于 PELNs 研究非常重要,可以提高研究结果的可比性和可重复性,促进不同研究团队之间的交流与合作。国际细胞外囊泡学会发布的外泌体命名和鉴定指南为动物来源外泌体的研究提供了重要的参考标准,然而,这些指南并不完全适用于 PELNs,因此有必要制定一套专门针对 PELNs 的研究标准^[49]。PELNs 研究标准的建立应从几个方面入手:首先,明确 PELNs 的定义,如粒径范围和形态特征等;其次,确定 PELNs 特有的标志蛋白,以便准确鉴定;此外,PELNs 的提取、纯化、表征和功能验证等实验流程应标准化,以确保研究结果的可靠性和可重复性。

3.2 PELNs 的生物安全性与标准制定 虽然 PELNs 来源于天然,具有良好的生物相容性,不易引起显著的免疫排斥反应和毒性反应,但其安全性评估对于临床应用至关重要。安全性评价主要包括急性和长期毒性试验、过敏反应评价和免疫原性试验^[50]。目前,PELNs 的生物安全标准尚不完善,缺乏统一规范的指导,阻碍了其临床应用和市场推广。为保证 PELNs 的安全性,有必要制定科学全面的生物安全标准。这些标准应涵盖 PELNs 的纯度、活性、毒性和免疫反应等各个方面,并结合现有的药物生物安全性标准进行细化和优化^[51]。持续的安全性研究对于确保 PELNs 在临床应用中的安全性和有效性至关重要。如制定明确的 PELNs 纯度评价指标和活性维持标准,可有效提高 PELNs 规模化产品的一致性和可控性。同时,标准化毒性和免疫反应检测方法的建立将有助于统一不同研究和生产批次之间的评价标准,确保临床应用的安全性和可靠性。此外,国际合作对于制定和推广统一的生物安全标准也至关重要,这需要不同国家和地区的监管机构共同努力,推动 PELNs 相关标准的统一和标准化。通过制定和实施严格的生物安全性标准,可有效提高 PELNs 的临床应用信任度和市场接受度,促进其在 PD 等神经退行性疾病治疗中的广泛应用。

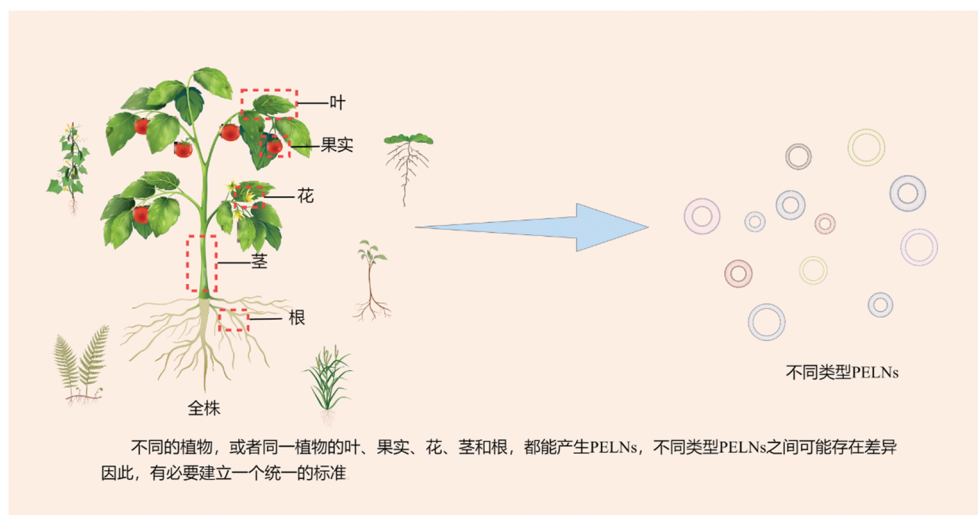


图2 PELNs的来源多样性示意图

4 小结与展望

PELNs凭借其独特的生物学特性,在PD治疗领域展现出双重应用价值。PELNs自身携带的多酚、黄酮类化合物、miRNA等活性成分,可以通过抗氧化、抗炎、调控信号通路促进神经分化等多种方式干预PD的病理进程。例如,苦瓜来源PELNs通过抑制MMP-9激活神经保护通路;枸杞来源PELNs显著促进神经元分化;黑枸杞来源PELNs减轻A β 诱导的氧化应激,均为PD治疗提供了新的策略。PELNs作为天然纳米载体,具有穿越BBB的能力,可通过物理包封药物、递送siRNA、miRNA及通过对表面蛋白进行修饰实现靶向作用,实现药物的疗效增强和精准递送。相较于动物来源外泌体,PELNs有原料来源广泛、生产成本低、免疫原性低等优势,为临床转化提供了可行性基础。

然而,PELNs仍面临多重挑战,距离大规模生产和临床应用还有很长的路要走。在生产技术方面,超速离心、试剂沉淀、微流控芯片等外泌体分离纯化方法的效率和成本亟待解决。表征的标准化体系尚不完善,且缺乏统一的PELNs标志蛋白和检测标准,极大地限制了不同实验之间的可比性。在安全性方面,长期毒性评估、免疫原性反应、大规模生产的质量控制是临床应用的关键障碍。未来可考虑跨学科的技术创新,如利用人工智能辅助外泌体工程的发展,优化生产工艺,实现规模化生产。联合多组学技术揭示PELNs与宿主细胞互相作用的机制,并努力建立监管标准,促进PELNs从基础研究向临床应用转化。此外,

可以把联合疗法如PELNs与干细胞移植、免疫调节剂联用和个体化治疗策略等列为重要发展方向,为PD等神经退行性疾病的治疗开辟新纪元。

综上所述,虽然目前仍无法实现PELNs的规模化生产以及在PD等神经退行性疾病治疗领域的临床应用,但是PELNs未来的无限潜力显而易见,相信随着研究的深入,PELNs有望在PD治疗领域取得重大突破,为患者带来新的希望。

[参考文献]

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner C, et al. Parkinson disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17013.
- [2] Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease-clinical and pathologic features [J]. Mov Disord, 2011, 26(6): 1015-1021.
- [3] Vidovic M, Rikalovic M. Alpha-synuclein aggregation pathway in Parkinson's disease: Current status and novel therapeutic approaches [J]. Cells, 2022, 11(11): 1732.
- [4] Lee SJ, Lim HS, Masliah E, et al. Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: Problems and perspectives [J]. Neurosci Res, 2011, 70(4): 339-348.
- [5] Skou L, Johansen S, Okarmus J, et al. Pathogenesis of DJ-1/PARK7-mediated Parkinson's Disease [J]. Cells, 2024, 13(4): 296.
- [6] Church FC, Church Frank. Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 612.
- [7] Stocchi F, Bravi D, Emmi A, et al. Parkinson disease therapy: Current strategies and future research priorities [J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20(12): 695-707.
- [8] Pokhobov DV, Abramov VG, Pokhobov DD. Possibilities of non-drug treatment for Parkinson's disease [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2016, 116(8): 22-29.
- [9] Kalluri R, Lebleu V. The biology, function, and biomedical

- applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367 (6478) : eaa6977.
- [10] Kumari M, Anji A. Small but mighty-exosomes, novel intercellular messengers in neurodegeneration [J]. *Biology*, 2022, 11(3):413.
- [11] Beatriz M, Vilaça R, Lopes C, et al. Exosomes: Innocent bystanders or critical culprits in neurodegenerative diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:635104.
- [12] Sarko D, McKinney C. Exosomes: Origins and therapeutic potential for neurodegenerative disease [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:82.
- [13] Quek C, Hill A. The role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 483(4):1178-1186.
- [14] Yuyama K, Igarashi Y. Physiological and pathological roles of exosomes in the nervous system[J]. *Biomol Concepts*, 2016, 7(1):53-68.
- [15] Wang Y, Xiao T, Zhao CR, et al. The regulation of exosome generation and function in physiological and pathological processes[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):255.
- [16] Porro C, Panaro M, Lofrumento D, et al. The multiple roles of exosomes in Parkinson's disease: An overview [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(4):469-476.
- [17] Zhang Y, Liu YF, Liu HY, et al. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9:19.
- [18] Zhao B, Lin HJ, Jiang XC, et al. Exosome-like nanoparticles derived from fruits, vegetables, and herbs: Innovative strategies of therapeutic and drug delivery [J]. *Theranostics*, 2024, 14(12):4598-4621.
- [19] Kim JS, Li SY, Zhang SY, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 17(1):53-69.
- [20] Jin Z, Na JT, Lin X, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: A novel nanotool for disease therapy [J]. *Heliyon*, 2024, 10(9):e30630.
- [21] Sengupta T, Vinayagam J, Singh R, et al. Plant-derived natural products for Parkinson's disease therapy [J]. *Adv Neurobiol*, 2016, 12:415-496.
- [22] Xu Y, Yan G, Zhao JY, et al. Plant-derived exosomes as cell homogeneous nanoplateforms for brain biomacromolecules delivery ameliorate mitochondrial dysfunction against Parkinson's disease[J]. *Nano Today*, 2024, 58:102438.
- [23] Cai H, Huang LY, Hong R, et al. Momordica charantia exosome-like nanoparticles exert neuroprotective effects against ischemic brain injury via inhibiting matrix metalloproteinase 9 and activating the AKT/GSK3 β signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:908830.
- [24] Wang QL, Liu K, Cao X, et al. Plant-derived exosomes extracted from *Lycium barbarum* L. Loaded with isoliquiritigenin to promote spinal cord injury repair based on 3D printed bionic scaffold [J]. *Bioeng Transl Med*, 2024, 9(4):e10646.
- [25] He JJ, Fu LQ, Shen YY, et al. Polygonum multiflorum extracellular vesicle-like nanovesicle for skin photoaging therapy[J]. *Biomater Res*, 2024, 28:0098.
- [26] Zhang YD, Lu L, Li YT, et al. Response surface methodology optimization of exosome-like nanovesicles extraction from *lycium ruthenicum murray* and their inhibitory effects on A β -induced apoptosis and oxidative stress in HT22 cells[J]. *Foods*, 2024, 13(20):3328.
- [27] Zhang L, Li SM, Cong MH, et al. Lemon-derived extracellular vesicle-like nanoparticles block the progression of kidney stones by antagonizing endoplasmic reticulum stress in renal tubular cells[J]. *Nano Lett*, 2023, 23(4):1555-1563.
- [28] Trentini M, Zanotti F, Tiengo E, et al. An apple a day keeps the doctor away: Potential role of miRNA 146 on macrophages treated with exosomes derived from apples [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2):415.
- [29] Wu D, Chen Q, Chen XJ, et al. The blood-brain barrier: Structure, regulation, and drug delivery [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):217.
- [30] Rana R, Devi S, Bhardwaj A, et al. Exosomes as nature's nano carriers: Promising drug delivery tools and targeted therapy for glioma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 182: 117754.
- [31] Xi XM, Xia SJ, Lu R. Drug loading techniques for exosome-based drug delivery systems [J]. *Pharmazie*, 2021, 76 (2) : 61-67.
- [32] Haney M, Klyachko N, Zhao YL, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. *J Control Release*, 2015, 207: 18-30.
- [33] Liu XL, Lou KC, Zhang YM, et al. Unlocking the medicinal potential of plant-derived extracellular vesicles: Current progress and future perspectives [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 4877-4892.
- [34] Yuan L, Li JY. Exosomes in Parkinson's disease: Current perspectives and future challenges [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2):964-972.
- [35] Jin Q, Wu PP, Zhou XR, et al. Extracellular vesicles: Novel roles in neurological disorders[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 6640836.
- [36] Kumar B, Pandey M, Fayaz F, et al. Applications of exosomes in targeted drug delivery for the treatment of Parkinson's disease: A review of recent advances and clinical challenges [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(30):2777-2788.
- [37] Cai Y, Zhang LX, Zhang YJ, et al. Plant-derived exosomes as a drug-delivery approach for the treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4):822.
- [38] Man FL, Wang JF, Lu R, et al. Techniques and applications of animal-and plant-derived exosome-based drug delivery system [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2020, 16(11):1543-1569.
- [39] Fernandes M, Lopes I, Teixeira J, et al. Exosome-like nanoparticles: A new type of nanocarrier[J]. *Curr Med Chem*,

- 2020,27(23):3888-3905.
- [40] Orefice N, Raimo R, Mizzoni D, et al. Purposing plant-derived exosomes-like nanovesicles for drug delivery: Patents and literature review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2023, 33(2): 89-100.
- [41] Cao M, Diao NN, Cai XL, et al. Plant exosome nanovesicles (PENs): Green delivery platforms [J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(10):3879-3894.
- [42] Umezu T, Takanashi M, Murakami Y, et al. Acerola exosome-like nanovesicles to systemically deliver nucleic acid medicine via oral administration [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 21:199-208.
- [43] Liu Y, Qi HZ, Zong JB, et al. Oral Piwi-interacting RNA delivery mediated by green tea-derived exosome-like nanovesicles for the treatment of aortic dissection [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(30):e2401466.
- [44] Cui WT, Guo ZY, Chen XY, 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 (Beijing)*, 2024, 69(24):3925-3935.
- [45] Xu XH, Yuan TJ, Dad H, et al. Plant exosomes as novel nanoplatforms for microRNA transfer stimulate neural differentiation of stem cells in vitro and in vivo [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(19):8151-8159.
- [46] Wang YC, Wang JF, Ma JQ, et al. Focusing on future applications and current challenges of plant derived extracellular vesicles [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(6):708.
- [47] Li X, Corbett A, Taatizadeh E, et al. Challenges and opportunities in exosome research-Perspectives from biology, engineering, and cancer therapy [J]. *APL Bioeng*, 2019, 3(1): 011503.
- [48] Mosquera-heredia M, Morales L, Vidal O, et al. Exosomes: Potential disease biomarkers and new therapeutic targets [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):1061.
- [49] Chen YS, Lin EY, Chiou TW, et al. Exosomes in clinical trial and their production in compliance with good manufacturing practice [J]. *Tzu Chi Med J*, 2019, 32(2):113-120.
- [50] Mu N, Li J, Zeng L, et al. Plant-Derived exosome-like nanovesicles: Current progress and prospects [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:4987-5009.
- [51] Akbari-gharalari N, Ghahremani-nasab M, Naderi R, et al. The potential of exosomal biomarkers: Revolutionizing Parkinson's disease: How do they influence pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies [J]. *AIMS Neurosci*, 2024, 11(3): 374-397.

(本文编辑:何祯)