

鲜药来源纳米囊泡在病毒感染性疾病治疗中的应用

刘祺祎¹, 庄舒雅¹, 付冀川¹, 曹鹏^{1,2}, 王浩然^{1,2}

(1. 南京中医药大学 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学 江苏省中药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023)



王浩然

南京中医药大学特聘教授C类, 硕士生导师, 江苏省双创博士, 江苏省中医药学会青托。现任江苏省合成生物学标准化技术委员会委员, 江苏省药理学学会中药药理专委会委员, 中国研究型医院学会细胞外囊泡研究与应用专业委员会青年委员, *Acupuncture and Herbal Medicine* 及 *Interdisciplinary Medicine* 等期刊青年编委。主要从事中药精准给药制剂的设计应用研究。先后主持国家自然科学基金青年基金等省部级项目4项; 承担包括江苏省高等学校基础科学重大项目等其他项目10项。以第一作者或通讯作者等身份在 *Advanced Science*, *Chemical Engineering Journal*, *Bioactive Materials*, *Biomaterials*, *MedComm* 等期刊上发表科研论文30余篇, 总被引用次数1 000余次。已获授权发明专利5项。

摘要: 病毒作为影响人类健康与社会发展的重要生物因子, 自古以来便在流行病传播与疾病演化中扮演关键角色, 其感染常导致显著的个体病理变化及群体性健康威胁。病毒在感染宿主后引发固有免疫、适应性免疫、炎症反应及病理损伤等一系列复杂反应。现代抗病毒药物虽然取得进展, 但化学药物往往依赖于病毒生命周期中的单一靶点, 易产生耐药性和系统性毒副作用。相较之下, 中药凭借多组分、多靶点、多通路的独特优势, 在病毒防治中发挥了重要作用。近年来, 鲜药因其活性成分保留完整而受到重视。鲜药来源纳米囊泡作为其独特的功能因子, 兼具良好的生物相容性、靶向性及跨物种调控能力, 能有效封装和递送多种抗病毒成分, 其在抗病毒免疫调节、炎症控制及病毒因诱发的病理状态中显示出显著潜力。本文系统梳理了病毒感染机制, 总结了鲜药的应用优势及鲜药来源纳米囊泡在抗病毒治疗方面的研究进展和应用前景, 以为鲜药囊泡抗病毒提供参考与借鉴, 为病毒的临床治疗提供新方法与新思路。

关键词: 中药; 鲜药; 鲜药来源纳米囊泡; 抗病毒

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2025)11-1452-12

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2025.1452

引文格式: 刘祺祎, 庄舒雅, 付冀川, 等. 鲜药来源纳米囊泡在病毒感染性疾病治疗中的应用[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(11):1452-1463.

Application of Fresh Herb-Derived Nanovesicles in the Treatment of Virus-Induced Infectious Diseases

LIU Qiyi¹, ZHUANG Shuya¹, FU Jichuan¹, CAO Peng^{1,2}, WANG Haoran^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Efficacy and Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT: Viruses, as important biological agents influencing human health and social development, have played a key role in the spread of epidemics and the evolution of diseases since ancient times. Upon infecting hosts, viruses often trigger a series of complex responses, including innate and adaptive immunity, inflammatory responses and pathological damage. Despite advances in modern antiviral drugs development, chemical drugs typically rely on a single molecular target within the viral life cycle, making them

收稿日期: 2025-06-23

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC2308200); 国家杰出青年科学基金项目(82125037)

第一作者: 刘祺祎, 女, 硕士研究生, E-mail: lqy671@njucm.edu.cn

通信作者: 王浩然, 男, 副教授, 主要从事中药功效物质发现及应用研究, E-mail: wanhan@njucm.edu.cn

highly susceptible to the emergence of drug resistance and the induction of systemic toxic side effects. In contrast, traditional Chinese medicines (TCMs), posing the distinctive advantage of multi-component, multi-target, and multi-pathway, have exerted a pivotal role in viral prevention and viral treatment. In recent years, fresh herbs have gained increasing attention for their ability to preserve intact bioactive components. Fresh herb-derived nanovesicles possess excellent biocompatibility, targeting and cross-species regulatory capabilities. These fresh herb-derived nanovesicles can effectively encapsulate and deliver a variety of antiviral components, demonstrating significant potential in antiviral immunomodulation, inflammation control and viral-induced pathologies. This review systematically sorts out the mechanisms of viral infection, and summarizes the advantages of fresh herbs, and the application prospects of fresh herb-derived nanovesicles in antiviral therapy. Furthermore, it focuses on summarizing the research progress of fresh herb-derived nanovesicles in the field of antiviral therapy, with the aim of providing insights and references for the development of fresh herb-derived nanovesicles-based antiviral strategies, as well as offering novel approaches and perspectives for the clinical treatment of viral diseases.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; fresh herb; fresh herb-derived nanovesicles; antiviral infectious disease

病毒作为一类非细胞型微生物,仅含一种核酸,必须依赖宿主细胞进行寄生增殖^[1]。从病毒颗粒的首次发现,到早期的天花、流感,再到21世纪的非典型性肺炎冠状病毒(SARS-CoV)、埃博拉病毒、甲型流感病毒(IAV)、新型冠状病毒(SARS-CoV-2)流行^[2],病毒感染始终对人类生命安全构成重大威胁,也对全球公共卫生系统带来巨大挑战。现有的抗病毒治疗药物主要依赖于靶向病毒复制环节的单一靶点,普遍存在耐药性高、副作用明显、靶点狭窄等局限性^[3]。因此,开发多靶点、高安全性的抗病毒策略是当代医学研究的重要方向。

纵观西方对病毒学认知发展史,我们可以看出,西方国家在公元前460—370年,产生了对病毒的认知,在黑死病爆发期间,因无有效治疗方法,导致了欧洲约三分之一人口的死亡,后来随着对病毒认知的深入^[4-5],在20世纪,逐渐开发出针对病毒的有效治疗药物——针对病毒的单一靶点药物和疫苗^[6-7]。而在中国,面对未知的病邪侵害,中医们先通过多方尝试,找出能对抗“疫病”的药物,后续逐渐形成系统化的组方。早在公元前11世纪《黄帝内经》中,中医即提出“正气存内,邪不可干”的防病理念,反映了中医通过调节宿主状态,进而防治病毒的核心思想,并提出了多种具有防疫功效的中药^[8],东晋时期,葛洪在《肘后备急方》中指出“凡犬咬人,七日一发。过三七日不发,则脱也。要过百日,乃为大免”^[9],还记载了一种将咬人疯狗的脑浆涂于伤口的办法,这与现代疫苗理念相似,是中国古代主动免疫的启蒙之作。在992—1107年,已有对防疫药方的系统记录^[10-11],在1741年,《种痘新书》中,已提出早期疫苗理论^[12]。随着科技的发展、中西医文化结合和历代医家的经验总结,中医药抗病毒逐渐系统化,并且在2003年的SARS和2019年新型冠状病毒感染(COVID-19)爆发时,发挥了重要作用。

中药作为传统医学的核心组成部分,在抗病毒治疗中展现出多成分、多靶点、多途径的显著优势^[13]。屠呦呦女士从鲜药中提取出青蒿素,获得诺贝尔奖后,将鲜药推向研究热潮。鲜药是指采收后,未经烘干及其他干燥处理,也未经其他加工处理的新鲜动物体、植物体、菌类等原生药材,可对疾病有一定的治疗作用^[14]。鲜药在保留传统中药优势的同时,还具有成分保留完整、活性好、使用简便等优势,但其不易保存、运输。

1967年Halperin等^[15]发现胡萝卜细胞可以分泌细胞外囊泡;2009年,Regente等^[16]在葵花籽的细胞外液中检测到了具有明显磷脂膜的外泌体样囊泡,并强调了其在细胞间信号传递中的核心作用,奠定了植物来源纳米囊泡研究的基础,也为鲜药研究人员提供了一种新思路;2019年,曹萌等^[17]在人参汁液中提取出了人参来源纳米囊泡,并且首次发现鲜药来源纳米囊泡具有良好的跨物种调节作用,掀起了鲜药来源纳米囊泡的研究热潮。鲜药来源纳米囊泡的发现与研究为鲜药抗病毒提供了新的思路。鲜药来源纳米囊泡改善了鲜药不易储存运输、干品药材部分成分被破坏的问题,同时具备生物相容性强、靶向性好、能穿越生理屏障多成分、多靶点协同抗病毒等优势,在病毒感染特别是高变异性病毒防控中展现出独特潜力,为传统医学赋予现代价值,为中药现代化和精准递送提供有力支撑。

1 病毒感染诱发的常见机体反应

病毒感染成功突破宿主屏障后,所致病理损伤主要源于直接损伤与间接损伤双重机制:直接损伤源于病毒利用宿主细胞复制机制大量增殖,导致感染细胞裂解或功能丧失;间接损伤则由宿主免疫应答所介导,呈现典型的“双刃剑”效应。后者呈渐进发展:病毒首先激活固有免疫,启动初步防御;若未

被清除,则进一步诱导特异性强、具记忆性的适应性免疫。当两类免疫反应过度激活或失控时,可引发显著炎症级联反应。此类失控炎症若持续存在,将超越抗病毒生理防御范畴,转而攻击正常组织,导致免疫病理损伤。因此,病毒感染所致机体损伤,本质上是病毒直接破坏与免疫介导间接损伤共同作用的结果。

1.1 固有免疫应答

固有免疫作为机体的第一道防线,在病毒入侵的第一时间快速响应。宿主细胞通过模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)识别病毒的核酸组分^[18-19],激活下游信号通路,诱导干扰素释放,启动抗病毒基因的表达,从而在感染早期限制病毒扩散^[20-21];自然杀伤细胞(NK细胞)识别缺乏主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)-I分子的病毒感染细胞并予以清除^[22];吞噬细胞可以吞噬病毒颗粒和死亡细胞^[23-24],同时释放促炎因子和趋化因子,进一步增强局部免疫活性。

1.2 适应性免疫应答

适应性免疫通常在感染数日后启动,具有高度特异性及免疫记忆特性。抗原提呈细胞摄取病毒抗原并迁移至淋巴器官激活T淋巴细胞^[25];CD8⁺细胞毒性T细胞识别并杀死表达特定病毒抗原的宿主细胞^[26];CD4⁺辅助性T细胞则增强B细胞应答并调节其他免疫细胞功能^[27]。B细胞在抗原刺激下分化为浆细胞,产生特异性抗体,通过激活补体等机制清除病毒。此外,适应性免疫在感染后形成记忆性B细胞和记忆性T细胞,可以为再次感染提供长期保护。

1.3 炎症反应

炎症反应是病毒感染后免疫应答的重要组成部分,旨在清除病原体并修复组织。病毒感染可诱导多种炎症因子的释放。这些炎症因子通过作用于中枢神经系统引起发热、寒战、乏力等全身症状,同时促进白细胞浸润和炎性细胞活化,加强病灶处的清除反应。炎症反应是一把“双刃剑”。当炎症反应失控时,可能出现“细胞因子风暴”,引发严重组织损伤,甚至导致急性呼吸窘迫综合征或多器官功能衰竭^[28-29]。

1.4 病理性反应

除上述典型免疫过程外,病毒感染还可能诱发

多种病理性反应。部分病毒具备免疫逃逸能力,能够通过抗原漂移、抑制抗原呈递或干扰干扰素信号通路等方式避免免疫系统识别与清除^[30]。某些病毒具有潜伏感染特性,可长期存于宿主体内并周期性激活,形成慢性感染状态^[31]。此外,病毒感染还可能通过分子模拟或免疫交叉反应诱导自身免疫性疾病^[32]。某些病毒(如人乳头瘤病毒、EB病毒等)具有致癌潜能,能整合入宿主基因组,驱动细胞恶性转化并最终导致肿瘤发生^[33]。

2 鲜药来源纳米囊泡的特点及其优势

2.1 鲜药及其特点

中药在病毒性疾病预防方面具有悠久的历史,积累了丰富的临床用药经验。中药在抗病毒治疗中具有多靶点干预、免疫调节能力强及毒副作用小等显著优势^[34]。鲜药未经热加工处理,成分保留完整,所保留的挥发油、生物碱类等物质,使鲜药具有显著的疗效。

2.1.1 鲜药研究的历史沿革 早在战国时期《五十二病方》^[35]中,首次记载了鲜药用于治疗疾病;东汉时期《神农本草经》^[36]中,就已经有“生者优良”这类的记载;到后来唐宋时期,《千金翼方》中的使用“鲜竹沥、鲜葛汁、鲜生姜汁”等多种鲜药来治疗各类疾病^[37];清朝时,随着温病学说的发展,鲜药的临床应用达到鼎盛^[38];再到现代生活中的饮食细节,都足以证明,从古至今鲜药一直发挥着重要的作用,而人们对鲜药用法及功效的探索也在不断进行。在2020年版《中国药典》一部中,收录了7味鲜药(鲜石斛、生姜、鲜益母草、鲜芦根、鲜地黄、鲜鱼腥草、牡荆叶)和8种鲜药加工品,还收录了4种鲜药加工的植物油和提取物,同时还有31种含鲜药的成方制剂^[39-40]。

2.1.2 鲜药的作用优势

2.1.2.1 鲜药来源广泛 鲜药的原植物生长范围分布广泛,为全国各地地道药材的使用提供了便利。鲜药品类繁多,且为一药多用提供了现实基础,如姜科植物姜可以洗净直接作为生姜来使用,也可以取汁作为姜汁来使用^[41]。

2.1.2.2 鲜药用法简便 鲜药经常通过榨取或捣取汁液后,供患者内服或外用;有时也可以直接捣碎后,外敷于患处,适用于紧急、无法煎煮中药的情况。在《中华本草》中,鲜药应用以捣碎鲜药、捣碎后只取汁液和绞碎后只取汁液的方法为主,如鲜马齿苋捣

碎外敷可治疗带状疱疹^[42]。

2.1.2.3 鲜药成分保留完整、活性更强 鲜药来源于新鲜的中草药,其中含有大量的水分和植物自身产生的汁液。为方便运输与储存,采收的鲜药多在产地经过烘干等热处理,但这也会导致鲜药中的易挥发、不耐热成分遭到破坏。有研究表明,寒凉性药鲜品较干品偏凉偏润,辛香气药鲜品较干品味厚力峻,该差异与鲜药中有效成分保留更为完整相关^[43]。

鲜药可以更为完整地保留天然活性成分,尤其是易挥发、不耐热的成分,如挥发油类、糖类等^[41]。新鲜铁皮石斛的多糖含量高于干品铁皮石斛,并且多糖结构更完整,具有更好的体内外抗氧化^[44-45]和抗酒精性肝损伤的活性,药效差异可能与含有鼠李糖与鼠李糖半乳糖醛酸聚糖-I (RG-I) 结构域有关^[46]。鲜品姜黄所提精油中倍半萜酮姜黄酮和姜黄烯酮(分别为60.8%和15.6%)的含量高于干品姜黄(分别为6.07%和5.72%),并且鲜品姜黄的精油具有更好的抗氧化活性^[47-48]。鲜品马齿苋中总黄酮、生物碱、槲皮素的含量(分别为15.552、0.948、0.018 mg·g⁻¹)高于干品马齿苋的含量(分别为10.752、0.657、0.010 mg·g⁻¹),同时鲜品马齿苋具有更好的抗菌活性,且与其总黄酮和生物碱类成分显著相关^[49]。已有研究表明,马齿苋中的黄酮类成分^[50-52]和生物碱类成分^[53]具有良好的抗菌活性,热处理会降低其抑菌活性^[52]。植物中的生物碱、多糖、类黄酮等成分,可多成分、多靶点协同发挥抗病毒活性,不易产生耐药性^[54],这表明鲜药在抗病毒方面具有良好的应用前景。

2.1.3 鲜药来源纳米囊泡 鲜药来源纳米囊泡的实质是细胞外囊泡(Extracellular vesicle, EVs), EVs是纳米级的双层膜囊泡,其内含物包括多种蛋白质、脂质、核酸和多糖^[14]。鲜药来源纳米囊泡不仅继承了鲜药成分保留完整的特征,还具有多成分协同起效、良好的生物相容性和天然的靶向性等多种优势。

2.1.4 鲜药来源纳米囊泡的优势

2.1.4.1 保留易降解成分 鲜药来源纳米囊泡保存了鲜药汁中大部分的药效活性成分。已有研究表明,黑果枸杞来源纳米囊泡中磷脂酰胆碱的含量(5.13%)高于鲜品黑果枸杞(0.46%)^[55],该成分可以有效修复肠道屏障,调节全身炎症,并改善认知障碍^[56-57]。另有研究表明,相比于干品蒲公英提取物、

蒲公英鲜汁组和蒲公英鲜汁上清液组,蒲公英来源纳米囊泡具有更好的治疗结肠炎的药效^[58]。说明鲜药囊泡不仅能有效保留不稳定成分,还能对有效成分进行富集。

2.1.4.2 多成分协同 鲜药中的化学成分通过纳米囊泡的天然封装,形成多成分共递送系统,纳米囊泡同时含有多种脂质成分、核酸、蛋白质^[59]等,通过多靶点作用协同增效,减少单一成分的耐药性问题^[60-61]。茶叶来源纳米囊泡含有黄酮类、酚酸类成分,具有抗氧化、抗炎和抑制酪氨酸酶活性的作用,并且其中富含的miR-828b能够通过PI3K/AKT信号通路直接靶向抑制转录因子MYB4,下调MITF、TYR等黑色素合成关键蛋白的表达,协同发挥抑制黑色素生成的功效^[62]。

2.1.4.3 生物相容性 鲜药来源纳米囊泡的囊泡膜由磷脂双分子层构成,与人体细胞膜结构相似,具有天然生物相容性,尽管存在一定免疫原性,但相比人工合成纳米载体,其安全性更高^[63-64]。由于二者的膜相似性,植物来源纳米囊泡可被细胞有效吞噬,并且对细胞活性无显著影响。桔梗来源纳米囊泡可以有效被4T1细胞和A549细胞有效摄取,摄取率分别为72.2%和81.3%^[65]。马齿苋来源纳米囊泡可以被HSF、HaCaT细胞有效内化,并且细胞形态完整,不会对细胞造成损伤^[66]。生姜来源纳米囊泡对3T3细胞活性基本无影响,但可以有效被4T1摄取,并且发挥抑制其活性的作用^[67]。

2.1.4.4 主动靶向与跨屏障能力 纳米囊泡表面可能携带特定膜蛋白或糖链,赋予其靶向特定组织或细胞的能力。纳米囊泡的尺寸较小,并通过调节屏障通透性,使其能够穿透传统药物难以通过的生理屏障(如血脑屏障),提高脑部等特殊部位的药物递送效率^[68],例如葡萄来源纳米囊泡中所含的烯醇化酶,可以有效增强囊泡穿越血脑屏障的能力^[69]。已有研究表明,大黄来源纳米囊泡具有良好的结肠炎病灶靶向性^[70],桑叶来源纳米囊泡可以通过其囊泡表面的单半乳糖二甘油酯,与肝脏肿瘤细胞表面过表达的去唾液酸糖蛋白受体具有特异性亲和力,进而具有良好的肝癌靶向性^[71]。

2.1.4.5 有效保护包载货物 囊泡的脂质双层结构可保护所载成分免受体内酶解、酸碱环境破坏。例如核酸药物被封装后,稳定性显著提升^[72]。生姜

来源纳米囊泡被证实可在胃肠道环境中保护 siRNA 免于降解,实现口服途径的稳定递送^[73];生姜来源纳米囊泡可稳定包载抗炎成分,在肠道环境中保持结构完整性,有效缓解结肠炎^[74]。葡萄柚来源纳米囊泡能有效封装多种小分子药物,避免其在血浆中快速代谢或失活^[75]。

2.1.4.6 方便运输与保存 鲜药来源纳米囊泡可以将大体积的鲜药植物浓缩为小体积的纳米囊泡药液,这种药液易于保存,方便运输,在-20℃下,可以长期保存,稳定性良好,甚至在反复冻融后药效增强^[76]。

2.1.4.7 具有跨物种调节作用 鲜药来源纳米囊泡来源于植物,但对哺乳动物具有跨物种的调节作用。有研究表明,鲜药来源纳米囊泡继承了来源细胞的表面受体和配体,并凭借此结构,可以充当细胞间通信员,介导细胞间的信号通讯^[77],因此,鲜药来源纳米囊泡可以发挥跨物种调节的作用。例如人参来源纳米囊泡具有抗肿瘤的活性^[78],可以通过抑制胸苷磷酸化酶的表达,来抑制肺癌转移,并且通过抑制磷酸戊糖途径的活性,发挥抑制肿瘤细胞增殖和转移的作用^[79]。大蒜来源纳米囊泡能

被肠道免疫细胞有效摄取,可通过直接(如C型凝集素受体信号通路)或间接(细胞因子)途径,显著促进肠道内源性 $\gamma\delta$ T细胞的增殖与活化,产生大量IFN- γ ,同时通过 $\gamma\delta$ T细胞高表达的CXCR3和肿瘤细胞高表达的CXCL10,形成的CXCR3 - CXCL10轴促使 $\gamma\delta$ T细胞迁移肿瘤病灶,激活免疫,改善T细胞耗竭,进而发挥抗肿瘤的功效益^[80]。灵芝来源纳米囊泡可以通过降低p-JAK2-Tyr1007和p-STAT3-Tyr705的表达,抑制JAK2/STAT3信号通路,减轻神经炎症,改善认知,同时减少大脑皮质和海马体A β 斑块数量,减小A β 斑块面积,进而发挥治疗阿尔茨海默病的作用^[81]。这种跨物种调节的特性,为鲜药来源纳米囊泡抗病毒奠定了基础。

2.1.5 鲜药来源纳米囊泡提取方法 近年来,鲜药来源纳米囊泡的提取方法被不断开发,例如差速超离心法、超滤法、尺寸排阻色谱法、密度梯度离心法等。这些方法各有优劣,不同的提取方法所得到的鲜药来源纳米囊泡具有许多共同特征,例如鲜药囊泡粒径通常在30~400 nm,在电子显微镜下,可以观测到杯托状或球状形态^[82-83]。各提取方法的特点见表1。

表1 鲜药来源纳米囊泡提取方法

Table 1 The extraction method of fresh herb-derived nanovesicles

提取方法	鲜药	方法简介	优点	局限性	参考文献
超速差速离心法	长春花, 茶叶	由于植物榨汁后,所得液体中各种物质的粒径和质量不同,可以通过不同离心力、不同时间的离心,去除不同种的杂质,最终得到鲜药来源纳米囊泡。	操作简单,成本较低,生产效率较高,具有普适性。	对仪器设备要求较高;所得产物特异性差,可能存在密度相似的杂质残留;可能破坏囊泡结构。	[84-87]
密度梯度离心法	苦瓜	为避免鲜药来源纳米囊泡的囊泡结构受损,可在离心管内加入密度梯度离心介质,构成从管底到管口密度递减的密度梯度,离心后获取所需密度层的产物。	所得产物囊泡结构相对完整,提取分离纯度较高,优于差速超速离心法,可以与差速超速离心法联合使用,提取囊泡。	生产效率较低,操作复杂,密度梯度离心介质可能会干扰后续实验。	[88-89]
超滤法	卷心菜	根据植物汁液中不同物质粒径不同,选择不同截留分子量的滤膜,过滤杂质,获取所需产物。	操作简单,对仪器设备要求较低,生产效率高。	单独使用,提取纯度较低;囊泡和囊泡团块可能被滤膜吸附,无法滤出,损耗较大。	[90-92]
尺寸排阻色谱法	芝麻叶	使用多孔凝胶为固定相,通过梯度洗脱,得到所需粒径的产物。	成本较低,产率较高,可以有效去除蛋白质,此方法较好地保留了鲜药来源纳米囊泡的结构完整性,产物纯度较高。	囊泡内的核酸、蛋白等成分损耗较大,产率较低,且生产所需时间较长。	[93-94]
聚合物沉淀法	姜黄,桑叶	使用聚乙二醇等聚合物,利用其吸水性,使鲜药来源纳米囊泡自然析出,收集沉淀,即可得到产物。	成本较低,产率较高,所得产物的核酸含量较高。	所得产物纯度较低,所含杂质较多。	[95-97]

(续表)

提取方法	鲜药	方法简介	优点	局限性	参考文献
免疫磁珠捕获法	甘草	利用包被有刀豆凝集素 A 的磁珠,与含有甘露糖基和葡萄糖基残基的颗粒(例如分枝杆菌、放线菌等)结合,并通过磁铁吸附磁珠,除去杂质。	设备要求较低,操作简单,可有效除菌。	特异性过高,缺乏普适性;研究和使用较少。	[98-100]

3 鲜药来源纳米囊泡在病毒感染性疾病中的应用

鲜药来源纳米囊泡可以通过多种途径,作用于病毒感染机体的各个环节,通过多种途径发挥抗病毒的作用,见表2。

3.1 直接抗病毒活性

已有研究表明,鲜药来源纳米囊泡可以通过抑制病毒蛋白表达,降低病毒滴度,发挥直接抗病毒活性。例如,青蒿来源纳米囊泡可以抑制病毒血凝素(HA)、核衣壳蛋白(NP)表达^[101]。胡椒衍生纳米囊泡可特异性结合中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)的受体结合域(RBD),抑制病毒吸附、融合及进入宿主细胞^[102]。鱼腥草来源纳米囊泡所含的miRNA,可通过碱基互补结合病毒基因组关键基因,抑制病毒蛋白合成或基因组复制,miR858a、miR858b可以靶向IAV的NP基因,抑制病毒NP合成,暴露病毒RNA,阻止病毒基因组组装;miR159a可以靶向IAV的聚合酶酸性蛋白(PA)基因,抑制病毒聚合酶PA亚基,阻断病毒RNA聚合酶复合物形成,抑制病毒复制;miR168a-5p、miR398b-3p可以靶向IAV的PB1、PB2基因以及病毒聚合酶PB1、PB2亚基,破坏病毒复制必需的聚合酶活性;miR166a-3p可以靶向SARS-CoV-2的ORF1ab基因,抑制病毒非结构蛋白Nsp3、Nsp4合成,阻断病毒复制周期;miR159a可以靶向SARS-CoV-2的包膜蛋白(E)基因,抑制病毒E蛋白合成,阻止病毒颗粒组装与释放^[101]。生姜来源纳米囊泡所含的miRNA可以直接靶向SARS-CoV-2关键基因抑制病毒复制,aly-miR396a-5p可以靶向Nsp12,抑制其表达,阻断病毒RNA合成与复制,rlcv-miR-rL1-28-3p可以靶向刺突蛋白(S蛋白),抑制S蛋白表达,阻断病毒吸附与入侵^[103]。

3.2 间接抗病毒活性

3.2.1 调节固有免疫 鲜药来源纳米囊泡可以通过调节固有免疫,发挥间接抗病毒的作用。例如,青蒿来源纳米囊泡可以调控肺泡巨噬细胞的表型,逆转其极化,同时改善其数量与功能,改善病毒导致的

肺损伤^[104]。地黄来源纳米囊泡可以调控肺组织中巨噬细胞的表型,并且增强巨噬细胞的吞噬能力^[105]。生姜来源纳米囊泡可以抑制病毒诱导的肺巨噬细胞活化^[103]。

3.2.2 调节适应性免疫 鲜药来源纳米囊泡可以通过调节适应性免疫,发挥间接抗病毒的作用。青蒿来源纳米囊泡可以促进树突状细胞(DC)成熟,并通过囊泡内封装的STING激动剂,诱导CD8⁺细胞毒性T细胞应答^[104]。

3.2.3 缓解炎症反应 鲜药来源纳米囊泡可以通过缓解炎症反应,发挥间接抗病毒的作用。鲜药来源纳米囊泡可通过下调促炎因子、上调抗炎因子表达等多种途径,发挥抗炎作用,例如,青蒿来源纳米囊泡可以通过抑制NF- κ B通路、MAPK通路,调控GSK-3 β 通路,缓解肺部炎症浸润^[104]。地黄来源纳米囊泡中所含的miR-7972可以与GPR161直接相互作用,激活Hedgehog通路,抑制炎症级联^[105]。胡椒衍生纳米囊泡可以调节炎症因子平衡,减轻肺部炎症浸润^[106]。番茄衍生纳米囊泡可以减轻肺部炎症浸润^[107]。鱼腥草来源纳米囊泡可以缓解肺组织炎症细胞浸润^[101]。生姜来源纳米囊泡可以抑制炎症通路的激活,下调促炎因子的表达^[103]。

3.2.4 改善病理性反应 鲜药来源纳米囊泡可以通过改善病理性反应,发挥间接抗病毒的作用。青蒿来源纳米囊泡可以修复肺泡巨噬细胞(AMs)线粒体功能,改善能量代谢与氧化应激,进而改善病毒感染导致的肺损伤^[104]。地黄来源纳米囊泡可以改善肠道菌群失调,靶向抑制大肠杆菌毒力,减少肠源性炎症^[105]。胡椒衍生纳米囊泡可减轻病毒感染导致的氧化应激^[106]。番茄衍生纳米囊泡可以改善肺部充血,恢复肺组织生理结构和功能,抑制肺纤维化^[107]。鱼腥草来源纳米囊泡可以减少肺血管充血与肺泡水肿,恢复正常支气管和肺泡结构,避免肺组织瘢痕化,抑制肺纤维化^[101]。生姜来源纳米囊泡可以抑制肺上皮细胞凋亡,改善肺组织病理损伤^[103]。

表 2 鲜药来源纳米囊泡抗病毒示例

Table 2 Examples of antiviral effects from fresh herb-derived nanovesicles

鲜药来源 纳米囊泡	基源	治疗疾病	治疗特征	引用
青蒿	菊科植物黄花蒿 <i>Artemisia annua</i> L. 的新鲜地上部分	病毒诱导的 肺损伤	青蒿来源纳米囊泡可以抑制病毒 HA、NP 蛋白表达,降低流感病毒滴度,减少 SARS-CoV-2 病毒在肺组织的定植。囊泡包裹的天然活性成分 GABA,能显著抑制 IL-6,修复线粒体形态,改善其功能,改善肺泡巨噬细胞的功能与丰度,缓解小鼠的肺部炎症、急性肺损伤和两种病毒诱导的肺损伤,具有一定的抗病毒潜力。	[104]
鲜地黄	玄参科植物地黄 <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch. 的新鲜块根	肺损伤	鲜地黄来源纳米囊泡特异性富集 miR-7972 可以靶向 GPR161,抑制其表达;还可以激活 Hedgehog 通路,抑制 SMO/Gli1,阻断 NF- κ B 通路,改善肺部炎症;并且还能促进巨噬细胞极化为 M2 型,同时调节肠道菌群,进而发挥抗急性肺损伤的作用,具有一定的抗病毒潜力。	[105]
胡椒	胡椒科植物胡椒 <i>Piper nigrum</i> L. 的近成熟或 成熟果实	中东呼吸综 合征冠状病 毒感染	将胡椒碱包裹在胆碱盐基的纳米囊泡中,合成胡椒衍生纳米颗粒,可显著降低 MERS-CoV 感染小鼠的氧化标记物和炎症细胞因子,具有潜在的抗病毒和抗炎活性。	[106]
番茄	茄科植物番茄 <i>Lycoper- sicon esculentum</i> Mill. 的成熟果实	肺炎	番茄来源纳米囊泡可以有效缓解肺部感染小鼠的肺组织炎症和充血的症状,促进支气管和肺泡恢复正常状态,并且显著降低肺纤维化出现的概率。	[107]
鱼腥草	三白草科植物蕺菜 <i>Houttuynia cordata</i> Thunb. 的新鲜全草	呼吸道病毒 感染	鱼腥草来源纳米囊泡中所富含的 miRNA 可以直接靶向病毒,例如 miR858a/b 可以靶向 IAV 的 NP 基因,抑制 NP 蛋白的表达,显著降低病毒滴度,miR166a-3p 还可以靶向 SARS-CoV-2 ORF1ab,抑制 Nsp4 表达,同时减少宿主炎症因子的表达和 M1 型巨噬细胞的占比,进而发挥广谱抗呼吸道病毒的作用。	[101]
生姜	姜科植物姜 <i>Zingiber officinale</i> Rosc. 的新鲜 根茎	COVID-19 感染	生姜来源纳米囊泡所携带的 miR396a-5p 可靶向抑制 Nsp12 基因,miR-rL1-28-3p 靶向 Spike 基因,显著降低病毒蛋白表达,并且通过抑制 NF- κ B 和 JNK 信号通路,减少 TNF- α 、IL-6 等炎症因子,逆转肺上皮细胞凋亡,进而改善 COVID-19 诱发的肺部炎症。	[103]

3.3 鲜药来源纳米囊泡抗病毒感染性疾病的优势和潜力

3.3.1 多成分、多靶点协同抗病毒 鲜药来源纳米囊泡含有多种成分,可通过直接或间接途径发挥抗病毒作用,例如青蒿来源纳米囊泡可以直接作用于病毒,还可以调节固有免疫、适应性免疫,缓解肺部炎症,改善病毒引起的线粒体损伤^[104]。地黄来源纳米囊泡中含有多种 miRNA,通过靶向病毒的不同基因和对机体的调节,发挥多效协同抗病毒的作用,同时避免耐药性的发生^[105]。

3.3.2 可主动靶向病毒易感器官 青蒿来源纳米囊泡可以通过肺毛细血管截留效应和肺泡巨噬细胞的主动摄取,实现肺内靶向富集^[104]。鱼腥草来源纳米囊泡和地黄来源纳米囊泡可通过肠-肺轴,实现肺靶向^[101]。此外,鲜药来源纳米囊泡可以通过化学修饰其囊泡膜,增强其靶向性,例如,可以通过不同的化学修饰,增加脂质纳米囊泡的肝靶向性和肺靶向性^[108-109]。基于上述研究,说明未来研究可以对鲜

药来源纳米囊泡进行表面修饰,使其具有病毒易感器官的靶向性,进而提升其抗病毒功效。

3.3.3 具有成为抗病毒药物及疫苗递送载体的前景 已有研究表明,卷心菜来源纳米囊泡具有较好的抗炎活性和抑制细胞凋亡的作用,并且它可以递送核酸药物、化疗药物,具有成为安全、低价、易得的药物递送载体的潜力^[92]。经过表面修饰的芦荟来源纳米囊泡,包裹吡喹酮、阿霉素,对乳腺癌具有良好的疗效^[110];鲜药来源纳米囊泡还可以通过修饰重组和药物包载,成为基因组编辑平台,使用桑叶脂质纳米颗粒,包载 lsd1 靶向核糖核蛋白,具有成为结肠疾病精准治疗药物的前景^[111]。鲜药来源纳米囊泡可以成为递送疫苗的载体,例如人参来源纳米囊泡,可以递送癌症疫苗,并兼具载体和佐剂的双重作用^[78]。

4 总结与展望

病毒感染性疾病对人类健康造成较大威胁,现有治疗手段存在一定不足。中药因多组分、多靶点、

多通路在抗病毒中优势突出,鲜药能完整保留活性成分,疗效更具潜力,但存在不易储存运输的问题。而鲜药来源纳米囊泡有效解决了这些问题,它继承鲜药的特性,还具有生物相容性高、保护所载成分、跨物种调节、主动靶向与跨屏障能力强等优势。在抗病毒应用中,鲜药来源纳米囊泡疗效明确,可直接靶向病毒基因抑制病毒,也能间接调节免疫、改善炎症和病理反应,还可作为药物载体增强疗效。

目前,鲜药来源纳米囊泡在发展过程中还存在一些困难与局限性。例如鲜药来源纳米囊泡命名方式多样、不统一;提取方法多样,通过不同方式提取的鲜药来源纳米囊泡成分存在差异;同时纯度问题难以解决,常有蛋白质、小分子肽的残留,在后续非口服方式给药中,可能存在安全风险^[82]。另外,至今尚无一套完整质量监控体系,对鲜药来源纳米囊泡进行质量监控,目前实验结果可靠性降低,难以实现临床转化。鲜药的药效受多种因素的影响,例如品种^[112-113]、产地^[114-116]、采收时间^[117-119],因此不同提取批次间的鲜药来源纳米囊泡可能存在一定的药效差异。关于鲜药来源纳米囊泡的研究还需要继续深入,以解决上述问题。

本文总结了鲜药来源纳米囊泡在抗病毒应用方面的潜力与局限性,以期为后续研究者提供参考与借鉴,推动鲜药来源纳米囊泡在抗病毒方面的临床应用,为人类大健康事业尽绵薄之力。

参考文献:

- [1] GROVE J, MARSH M. The cell biology of receptor-mediated virus entry[J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(7): 1071-1082.
- [2] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [3] ZARAKET H, KONDO H, HIBINO A, et al. Full genome characterization of human influenza A/H3N2 isolates from Asian countries reveals a rare amantadine resistance-conferring mutation and novel PB1-F2 polymorphisms[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 262.
- [4] HAENSCH S, BIANUCCI R, SIGNOLI M, et al. Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the black death[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(10): e1001134.
- [5] ZUO K L, GAO W Y, WU Z Z, et al. Evolution of virology: Science history through milestones and technological advancements[J]. *Viruses*, 2024, 16(3): 374.
- [6] DE C E. A 40-year journey in search of selective antiviral chemotherapy[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 1-24.
- [7] KAJAL, PANDEY A, MISHRA S. From ancient remedies to modern miracles: Tracing the evolution of vaccines and their impact on public health[J]. *Biotech*, 2024, 14(10): 242.
- [8] 李爱勇. 黄帝内经[M]. 北京: 民主与建设出版社, 2021.
LI A Y. The Yellow Emperor's inner classic [M]. Beijing: Democratic and Construction Press, 2021.
- [9] 葛洪. 肘后备急方[M]. 何清湖, 文体端, 蔡铁如, 整理. 北京: 开明出版社, 2016.
GE H. A handbook of prescriptions for emergencies [M]. HE Q H, WEN T D, CAI T R, edited. Beijing: Kai Ming Publishing House, 2016.
- [10] 宋太医局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
Song Dynasty Imperial Medical Bureau. Prescription of the Bureau of Taiping people's welfare pharmacy [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [11] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958.
WANG H Y. Taiping holy prescriptions for universal relief [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1958.
- [12] 张琰. 种痘新书: 十二卷[M]. 上海: 锦章书局, 1795.
ZHANG Y. New book on smallpox vaccination: Volume 12 [M]. Shanghai: Jinzhang Publishing House, 1795.
- [13] CAO P, WU S L, WU T T, et al. The important role of polysaccharides from a traditional Chinese medicine—Lung Cleansing and Detoxifying Decoction against the COVID-19 pandemic[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 240: 116346.
- [14] 苏勇汇, 徐珊珊, 王欢, 等. 药用植物细胞外囊泡作为新型药效物质的研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(12): 4044-4052.
SU Y H, XU S S, WANG H, et al. Research progress on medicinal plant-derived extracellular vesicles as novel pharmacodynamic substances[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(12): 4044-4052.
- [15] HALPERIN W, JENSEN W A. Ultrastructural changes during growth and embryogenesis in carrot cell cultures[J]. *J Ultrastruct Res*, 1967, 18(3): 428-443.
- [16] REGENTE M, CORTI-MONZON G, MALDONADO A M, et al. Vesicular fractions of sunflower apoplast fluids are associated with potential exosome marker proteins[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(20): 3363-3366.
- [17] CAO M, YAN H J, HAN X, et al. Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 326.
- [18] KUMAR H, KAWAI T, AKIRA S. Pathogen recognition by the innate immune system[J]. *Int Rev Immunol*, 2011, 30(1): 16-34.
- [19] MIFSUD E J, KUBA M K, BARR I G. Innate immune responses to influenza virus infections in the upper respiratory tract[J]. *Viruses*, 2021, 13(10): 2090.
- [20] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820.
- [21] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [22] DE PELSMAEKER S, DEVRIENDT B, LECLERCQ G, et al. Porcine NK cells display features associated with antigen-presenting cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(1): 129-140.
- [23] EPELMAN S, LAVINE K J, RANDOLPH G J. Origin and functions of tissue macrophages[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 21-35.
- [24] PUTTUR F, GREGORY L G, LLOYD C M. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(3): 246-257.
- [25] CEN X H, LIU S W, CHENG K. The role of toll-like receptor in inflammation and tumor immunity[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 878.
- [26] BELKAID Y, TARBELL K. Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009,

- 27: 551-589.
- [27] THORNTON A M, SHEVACH E M. Suppressor effector function of CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific [J]. *J Immunol*, 2000, 164(1): 183-190.
- [28] KLUMP M, GHOSH S, MOHAMMED S, et al. From virus to inflammation, how influenza promotes lung damage [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(1): 115-122.
- [29] HEROLD S, BECKER C, RIDGE K M, et al. Influenza virus-induced lung injury: Pathogenesis and implications for treatment [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1463-1478.
- [30] MAURER D P, VU M, SCHMIDT A G. Antigenic drift expands influenza viral escape pathways from recalled humoral immunity [J]. *Immunity*, 2025, 58(3): 716-727.
- [31] CORNBERG M, SANDMANN L, JAROSZEWICZ J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2025, 83(2): 502-583.
- [32] MAGUIRE C, WANG C M, RAMASAMY A, et al. Molecular mimicry as a mechanism of viral immune evasion and autoimmunity [J]. *BioRxiv*, 2024; 2024. 03. 08. 583134.
- [33] FRAZIA S L, PAUCIULLO S, ZULIAN V, et al. Viral oncogenesis: Synergistic role of genome integration and persistence [J]. *Viruses*, 2024, 16(12): 1965.
- [34] LI B H, LI Z Y, LIU M M, et al. Progress in traditional Chinese medicine against respiratory viruses: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 743623.
- [35] 马王堆汉墓帛书整理小组. 五十二病方 [M]. 北京: 文物出版社, 1979.
- The Texts Unearthed from the Mawangdui Han Tombs Research Group. Fifty-two prescriptions for diseases [M]. Beijing: Cultural Relics Publishing House, 1979.
- [36] 神农本草经 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018.
- Shen Nong's materia medica [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2018.
- [37] 孙思邈. 千金翼方 [M]. 天津: 天津古籍出版社, 2009.
- SUN S M. Supplement to invaluable prescriptions for ready reference [M]. Tianjin: Tianjin Ancient Books Publishing House, 2009.
- [38] 李冲. 明清温病医家治疗温疫鲜药应用规律研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- LI C. Study on the rules of application of fresh medicine in the treatment of warm epidemic by warm epidemiologists in the Ming and Qing Dynasties [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [39] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- National Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Volume I [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020.
- [40] 彭孟凡, 苗晋鑫, 田硕, 等. 基于 2020 年版《中国药典》分析中药鲜用现状及特点 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(2): 206-210.
- PENG M F, MIAO J X, TIAN S, et al. Analysis on current situation and characteristics of fresh herbs based on the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition) [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(2): 206-210.
- [41] 张小磊, 李秀敏, 苗明三. 中药临床鲜药应用特点及鲜药理论分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(11): 6402-6405.
- ZHANG X L, LI X M, MIAO M S. Analysis of the application characteristics of Chinese medicine clinical fresh herbs and the theory of fresh herbs [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(11): 6402-6405.
- [42] 李娜, 王熙. 鲜药马齿苋外敷配合针灸围刺治疗带状疱疹急性期 [J]. *湖北中医杂志*, 2015, 37(5): 58.
- LI N, WANG X. Treatment of acute herpes zoster by external application of fresh medicine purslane combined with acupuncture and moxibustion [J]. *Hubei J Tradit Chin Med*, 2015, 37(5): 58.
- [43] 陶嘉磊, 张宏如. 鲜药在温病中应用浅析 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(3): 689-690.
- TAO J L, ZHANG H R. Analysis on the application of fresh medicine in febrile diseases [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2014, 25(3): 689-690.
- [44] 阮沛桦. 叠鞘石斛叶抗氧化部位筛选及铁皮、叠鞘鲜干品多糖研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- RUAN P H. Screening of antioxidant fractions from *Dendrobium officinale* leaves and study on polysaccharides of fresh and dry products of *Dendrobium officinale* and *Dendrobium chrysanthum* [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2020.
- [45] ZHANG W, LIU X J, SUN X, et al. Comparison of the antioxidant activities and polysaccharide characterization of fresh and dry *Dendrobium officinale kimura et migo* [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6654.
- [46] HUI A L, XU W Q, WANG J H, et al. A comparative study of pectic polysaccharides from fresh and dried *Dendrobium officinale* based on their structural properties and hepatoprotection in alcoholic liver damaged mice [J]. *Food Funct*, 2023, 14(9): 4267-4279.
- [47] FAHMY N M, FAYEZ S, UBA A I, et al. Comparative GC-MS analysis of fresh and dried *Curcuma* essential oils with insights into their antioxidant and enzyme inhibitory activities [J]. *Plants*, 2023, 12(9): 1785.
- [48] SINGH G, KAPOOR I S, SINGH P, et al. Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn.) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(4): 1026-1031.
- [49] 陈莉萍. 鲜、干马齿苋药材化学成分及抗菌作用对比研究 [D]. 成都: 西华大学, 2016.
- CHEN L P. A comparative study on the chemical components and antibacterial effects of fresh and dried *Portulaca oleracea* [D]. Chengdu: Xihua University, 2016.
- [50] 李博, 张东东, 李玉泽, 等. 马齿苋化学成分和药理作用研究进展 [JOL]. *陕西中医药大学学报*, 2025: 1-10. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=SXXY20250411001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- LI B, ZHANG D D, LI Y Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Portulaca oleracea* [J/OL]. *J Shaanxi Univ Chin Med*, 2025: 1-10. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=SXXY20250411001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [51] 王娇, 袁明金, 张华. 马齿苋化学成分与药理作用最新研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2023, 42(5): 74-82.
- WANG J, YUAN M J, ZHANG H. Advances in chemical constituents and pharmacological effects of *Portulaca oleracea* L [J]. *Chin Wild Plant Resour*, 2023, 42(5): 74-82.
- [52] 吴晓红, 高生平. 马齿苋中活性成分及其药理作用的研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2023, 51(10): 21-24.
- WU X H, GAO S P. Research progress on active components and pharmacological effects of purslane [J]. *J Anhui Agric Sci*, 2023, 51(10): 21-24.
- [53] TIM CUSHNIE T P, CUSHNIE B, LAMB A J. Alkaloids: An

- overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antiviral activities [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(5): 377-386.
- [54] MOHANTY S S, SAHOO C R, PAIDSETTY S K, et al. Role of phytochemicals as the potential anti-viral agent: An overview [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(10): 2311-2329.
- [55] 张雅丹. 黑果枸杞外泌体样纳米囊泡抑制神经炎症及 β -淀粉样蛋白毒性的作用及机制研究[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2025.
- ZHANG Y D. The study on the effects and mechanisms of *Lycium ruthenicum* Murray-derived exosome-like nanovesicles in inhibiting neuroinflammation and β -amyloid toxicity [D]. Changsha: Central South University of Forestry & Technology, 2025.
- [56] CHEN M J, HUANG H J, ZHOU P C, et al. Oral phosphatidylcholine improves intestinal barrier function in drug-induced liver injury in rats [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 8723460.
- [57] TAN W, ZHANG Q J, DONG Z J, et al. Phosphatidylcholine ameliorates LPS-induced systemic inflammation and cognitive impairments via mediating the gut-brain axis balance [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(50): 14884-14895.
- [58] 郑尧. 中药鲜用优效性评价研究: 以蒲公英为例[D]. 武汉: 中南民族大学, 2020.
- ZHENG Y. Research on the superiority evaluation of freshly used traditional Chinese medicine: Taking dandelion as an example [D]. Wuhan: South Central University for Nationalities, 2020.
- [59] LI S Y, MA S, WANG P P, et al. Flos Puerariae-derived exosomes-like nanoparticles ameliorate alcoholic liver disease by targeting IL-11-related signaling pathways and reactive oxygen species [J]. *Chem Eng J*, 2025, 512: 161896.
- [60] ZHAO B, LIN H J, JIANG X C, 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.
- [61] TAN S Y, LIU Z Y, CONG M H, et al. Dandelion-derived vesicles-laden hydrogel dressings capable of neutralizing *Staphylococcus aureus* exotoxins for the care of invasive wounds [J]. *J Control Release*, 2024, 368: 355-371.
- [62] LIN F Y, WANG T, AI J W, et al. Topical application of Tea leaf-derived nanovesicles reduce melanogenesis by modulating the miR-828b/MYB4 axis: Better permeability and therapeutic efficacy than conventional tea extracts [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 34: 102108.
- [63] JIN Z, NA J T, LIN X, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: A novel nanotool for disease therapy [J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30630.
- [64] CHEN X H, XING X J, LIN S Q, et al. Plant-derived nanovesicles: Harnessing nature's power for tissue protection and repair [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 445.
- [65] YANG M, GUO J, LI J X, et al. *Platycodon grandiflorum*-derived extracellular vesicles suppress triple-negative breast cancer growth by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment and modulating the gut microbiota [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 92.
- [66] SONG Y, WANG F Y, XIA J H, et al. Bioactivity and multi-omics profiling of purslane-derived nanovesicles with therapeutic implications in diabetic wounds [J/OL]. *J Adv Res*, 2025. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123225008379>.
- [67] LIU Z K, HUANG J, LIU M Q, et al. Ginger vesicle as a nano-carrier to deliver 10-hydroxycamptothecin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 245: 114357.
- [68] KIM J, ZHU Y, CHEN S H, et al. Anti-glioma effect of ginseng-derived exosomes-like nanoparticles by active blood-brain-barrier penetration and tumor microenvironment modulation [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 253.
- [69] JU S W, MU J Y, DOKLAND T, et al. Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1345-1357.
- [70] TANG X, WANG K, LIU Z H, et al. Functional chitosan/HP- β -CD hydrogel for targeted co-delivery of Rhubarb-derived nanovesicles and kaempferol for alleviating ulcerative colitis [J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 352: 123206.
- [71] GAO Q, CHEN N X, LI B Y, et al. Natural lipid nanoparticles extracted from *Morus nigra* L. leaves for targeted treatment of hepatocellular carcinoma via the oral route [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 4.
- [72] ZHUO Y, LUO Z, ZHU Z, et al. Direct cytosolic delivery of siRNA via cell membrane fusion using cholesterol-enriched exosomes [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(12): 1858-1868.
- [73] ZHUANG X Y, DENG Z B, MU J Y, et al. Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 28713.
- [74] 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.
- [75] 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 Res*, 2015, 75(12): 2520-2529.
- [76] CHENG X D, ZHENG X, TAO K, et al. Freezing induced incorporation of betaine in lipid nanoparticles enhances mRNA delivery [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4700.
- [77] WU Z Y, WANG L L, LI J Y, et al. Extracellular vesicle-mediated communication within host-parasite interactions [J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3066.
- [78] WANG H R, MU J K, CHEN Y X, et al. Hybrid ginseng-derived extracellular vesicles-like particles with autologous tumor cell membrane for personalized vaccination to inhibit tumor recurrence and metastasis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(17): e2308235.
- [79] YANG L, JIN W Q, TANG X L, et al. Ginseng-derived nanoparticles inhibit lung cancer cell epithelial mesenchymal transition by repressing pentose phosphate pathway activity [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 942020.
- [80] XU J L, YU Y, ZHANG Y, et al. Oral administration of garlic-derived nanoparticles improves cancer immunotherapy by inducing intestinal IFN γ -producing $\gamma\delta$ T cells [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(10): 1569-1578.
- [81] MI X, RUAN X L, LIN R Y, et al. Intranasal administration of *Ganoderma lucidum*-derived exosome-like nanovesicles ameliorates cognitive impairment by reducing inflammation in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1572771.
- [82] 中国研究型医院学会细胞外囊泡研究与应用专业委员会, 中草药囊泡研究与应用专家委员会, 中草药囊泡广东省工程研究中心, 广东省中医药学会中草药囊泡研究与应用专业委员会, 广州中医药大学第三附属医院. 中草药囊泡研究与应用专家共识(2023年版) [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 12-22.

- Expert Committee on Research and Application of Chinese Herbal Vesicles, Professional Committee on Extracellular Vesicle Research and Application, Chinese Society of Research Hospitals, Guangdong Engineering Research Center of Chinese Herbal Vesicles, Professional Committee on Research and Application of Chinese Herbal Vesicles, Guangdong Provincial Association of Chinese Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine. Consensus statement on research and application of Chinese herbal medicinederived extracellular vesicles (2023 edition) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55 (1): 12–22.
- [83] HUANG H Y, YI X H, WEI Q Y, et al. Edible and cation-free kiwi fruit derived vesicles mediated EGFR-targeted siRNA delivery to inhibit multidrug resistant lung cancer [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 41.
- [84] SIDHOM K, OBI P O, SALEEM A. A review of exosomal isolation methods: Is size exclusion chromatography the best option [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6466.
- [85] LI P, KASLAN M, LEE S H, et al. Progress in exosome isolation techniques [J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 789–804.
- [86] OU X Z, WANG H R, TIE H L, et al. Novel plant-derived exosome-like nanovesicles from *Catharanthus roseus*: Preparation, characterization, and immunostimulatory effect via TNF- α /NF- κ B/PU. 1 axis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 160.
- [87] CHEN Q B, ZU M H, GONG H L, et al. Tea leaf-derived exosome-like nanotherapeutics retard breast tumor growth by proapoptosis and microbiota modulation [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 6.
- [88] GAO B W, HUANG X L, FU J L, et al. Oral administration of *Momordica charantia*-derived extracellular vesicles alleviates ulcerative colitis through comprehensive renovation of the intestinal microenvironment [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 261.
- [89] WANG R N, ZHANG Y J, GUO Y M, et al. Plant-derived nanovesicles: Promising therapeutics and drug delivery nanoplat-forms for brain disorders [J]. *Fundam Res*, 2023, 5 (2) : 830–850.
- [90] JEPPESEN D K, FENIX A M, FRANKLIN J L, et al. Reassessment of exosome composition [J]. *Cell*, 2019, 177 (2) : 428–445. e18.
- [91] YE Q S, WANG R, CHEN C, et al. High-flux pH-responsive ultrafiltration membrane for efficient nanoparticle fractionation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(47): 56575–56583.
- [92] 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.
- [93] YANG D B, ZHANG W H, ZHANG H Y, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation – efforts for efficient exosome-based theranostics [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (8) : 3684–3707.
- [94] JIANG D, LI Z L, LIU H Y, et al. Plant exosome-like nanovesicles derived from sesame leaves as carriers for luteolin delivery: Molecular docking, stability and bioactivity [J]. *Food Chem*, 2024, 438: 137963.
- [95] GARCIA-ROMERO N, MADURGA R, RACKOV G, et al. Polyethylene glycol improves current methods for circulating extracellular vesicle-derived DNA isolation [J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1): 75.
- [96] WANG J L, ZHANG T Y, GU R L, et al. Development and evaluation of reconstructed nanovesicles from turmeric for multifaceted obesity intervention [J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (34) : 23117–23135.
- [97] CHEN L, ZU M H, CAO Y G, et al. Oral plant-derived nanomedicines mitigate acetaminophen-induced liver injury by modulating the gut-liver axis and intestinal microbiota metabolism [J]. *Small*, 2025, 21(31): e2502001.
- [98] WEN Z H, YU J N, JEONG H, et al. An all-in-one platform to deplete pathogenic bacteria for rapid and safe enrichment of plant-derived extracellular vesicles [J]. *Lab Chip*, 2023, 23 (20) : 4483–4492.
- [99] XIAO J, FENG S Y, WANG X, et al. Identification of exosome-like nanoparticle-derived microRNAs from 11 edible fruits and vegetables [J]. *PeerJ*, 2018, 6: e5186.
- [100] 李文婧, 谢睿石, 杨松, 等. 植物外泌体样纳米囊泡的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(24): 3459–3466.
LI W J, XIE R S, YANG S, et al. Research progress of plant exosome-like nanovesicles [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(24): 3459–3466.
- [101] ZHU H, CHANG M J, WANG Q L, et al. Identifying the potential of miRNAs in *Houttuynia cordata*-derived exosome-like nanoparticles against respiratory RNA viruses [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 5983–6000.
- [102] LANGELLOTTO M D, RASSU G, SERRI C, et al. Plant-derived extracellular vesicles: A synergetic combination of a drug delivery system and a source of natural bioactive compounds [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(3): 831–845.
- [103] TENG Y, XU F Y, ZHANG X C, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12 [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8): 2424–2440.
- [104] YE L S, GAO Y N, MOK S W F, et al. Modulation of alveolar macrophage and mitochondrial fitness by medicinal plant-derived nanovesicles to mitigate acute lung injury and viral pneumonia [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 190.
- [105] QIU F S, WANG J F, GUO M Y, et al. Rgl-exomiR-7972, a novel plant exosomal microRNA derived from fresh *Rehmanniae Radix*, ameliorated lipopolysaccharide-induced acute lung injury and gut dysbiosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115007.
- [106] ZAKARIA M Y, FAYAD E, ALTHOBAITI F, et al. Statistical optimization of bile salt deployed nanovesicles as a potential platform for oral delivery of piperine: Accentuated antiviral and anti-inflammatory activity in MERS-CoV challenged mice [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1150–1165.
- [107] BINSUWAIDAN R, SULTAN A A, NEGM W A, et al. Biliosomes as nanopatform for oral delivery and modulated *in vivo* antimicrobial activity of lycopene [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(9): 1043.
- [108] SU K X, SHI L, SHENG T, et al. Reformulating lipid nanoparticles for organ-targeted mRNA accumulation and translation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5659.
- [109] SUN H, ZHANG Y, WANG J H, et al. Application of lung-targeted lipid nanoparticle-delivered mRNA of soluble PD-L1 via SORT technology in acute respiratory distress syndrome [J]. *Theranostics*, 2023, 13(14): 4974–4992.
- [110] ZENG L P, SHI W H, WANG H Y, et al. Codelivery of π - π stacked dual anticancer drugs based on Aloe-derived nanovesicles for breast cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(24): 27686–27702.
- [111] GAO Q, GAO Y X, CAO Y G, et al. Reinforced plant-derived lipid nanoparticles for oral precise epigenome editing in colonic diseases [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(39): eadw9275.

- [112] 宋梦娇. 不同品种怀地黄综合质量差异性研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
SONG M J. Research on the comprehensive quality differences of different varieties of *Rehmannia glutinosa* [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2023.
- [113] 安鑫. 不同品种来源广藿香的多维度品质评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
AN X. Multidimensional quality evaluation of *Pogostemon cablin* from different varieties and sources [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [114] 周珂, 蔡文韬, 朱慧敏, 等. 基于不同提取方式及指标成分测定的甘肃黄芪饮片质量评价研究[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(8): 1066-1074.
ZHOU K, CAI W T, ZHU H M, et al. Study on quality evaluation of Gansu *Astragalus* pieces based on different extraction methods and determination of index components [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2025, 41(8): 1066-1074.
- [115] 何亚芬, 张继红, 金贤武, 等. 基于HPLC指纹图谱和含量测定结合化学模式识别法评价不同产地的石上柏药材质量[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(17): 1994-1999.
HE Y F, ZHANG J H, JIN X W, et al. Quality evaluation of *Se-laginella doederleinii* Hieron. from different origins based on HPLC fingerprinting and content determination combined with chemical pattern recognition [J]. Chin J Hosp Pharm, 2025, 45(17): 1994-1999.
- [116] 张欣, 廖玉瑶, 韦怀福, 等. 基于UPLC指纹图谱及含量测定结合化学模式识别法评价不同产地北沙参药材质量[J/OL]. 亚太传统医药, 2025: 1-8. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=YTCT20250814003&dbname=CJFD&db-code=CJFQ>.
- ZHANG X, LIAO Y Y, WEI H F, et al. Quality evaluation of *glehniae Radix* based on UPLC fingerprint and content determination combined with chemical pattern recognition [J/OL]. Asia Pac Tradit Med, 2025: 1-8. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=YTCT20250814003&dbname=CJFD&db-code=CJFQ>.
- [117] 陈桂生, 汪静, 肖国梁, 等. 不同采收时间山西临汾青翘标准汤剂质量差异分析[J/OL]. 中国现代中药, 2024: 1-19. <https://link.cnki.net/doi/10.13313/j.issn.1673-4890.20240823004>.
- CHEN G S, WANG J, XIAO G L, et al. Analysis of quality differences in standard decoction of premature *Forsythia fructus* harvested at different time in Linfen of Shanxi province [J/OL]. Mod Chin Med, 2024: 1-19. <https://link.cnki.net/doi/10.13313/j.issn.1673-4890.20240823004>.
- [118] 丁方, 刘振鹏, 窦纪梁, 等. 不同家系和采收时间对铁皮石斛叶片产量和质量的影响[J]. 分子植物育种, 2025, 23(16): 5444-5450.
DING F, LIU Z P, DOU J L, et al. Effects of different families and harvesting periods on yield and quality of *Dendrobium catenatum* leaves [J]. Mol Plant Breed, 2025, 23(16): 5444-5450.
- [119] 陈桂生, 汪静, 肖国梁, 等. 山西临汾不同采收时间的青翘标准汤剂质量评价[J]. 中国现代中药, 2025, 27(5): 932-941.
CHEN G S, WANG J, XIAO G L, et al. Quality evaluation of standard decoction of premature *Forsythia fructus* in Linfen of Shanxi at different harvest time [J]. Mod Chin Med, 2025, 27(5): 932-941.

(编辑: 杨巍敏)