

# 生姜外泌体提取、表征、成分分析及应用的研究进展



明庭文<sup>1,2</sup>, 余官斌<sup>1</sup>, 刘经健<sup>1,2</sup>, 刘慧敏<sup>1,3</sup>, 陈琴华<sup>4</sup>, 朱 军<sup>1,2,3</sup>

1. 湖北医药学院附属国药东风总医院药学部 (湖北十堰 442008)
2. 武当特色中药研究湖北省重点实验室 (湖北医药学院) (湖北十堰 442008)
3. 湖北医药学院药物分析与筛选研究所 (湖北十堰 442008)
4. 深圳市宝安纯中医治疗医院药学部 (广东深圳 518101)

**【摘要】**外泌体是由细胞分泌到细胞外的直径为 30~150 nm 的脂质双分子层囊泡, 在细胞间通讯中发挥重要作用, 其膜内含有蛋白质、脂质、核酸和代谢物等, 参与生物体内多种生理、病理进程。植物来源的外泌体兼具纳米级结构和天然药理活性, 已被证实具有抗炎、抗病毒、抗纤维化、调节肠道菌群及抗肿瘤等功效。其中, 生姜外泌体样纳米颗粒 (GELNs) 因来源丰富、生物相容性高及独特药理活性成为研究热点。本文系统综述 GELNs 的提取技术、表征方法、成分分析及潜在应用, 并探讨当前研究的局限性与未来方向, 为 GELNs 的深入研究和临床转化提供参考。

**【关键词】**外泌体; 生姜外泌体样纳米颗粒; 提取; 表征; 药理作用

**【中图分类号】** R966

**【文献标识码】** A

## Research progress on extraction, characterization, component analysis and application of ginger-derived exosome-like nanoparticles

MING Tingwen<sup>1,2</sup>, YU Guanbin<sup>1</sup>, LIU Jingjian<sup>1,2</sup>, LIU Huimin<sup>1,3</sup>, CHEN Qinhu<sup>4</sup>, ZHU Jun<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Pharmacy, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, Hubei Province, China
  2. Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, Hubei Province, China
  3. Institute of Pharmaceutical Analysis and Screening, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, Hubei Province, China
  4. Department of Pharmacy, Shenzhen Bao'an Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen 518101, Guangdong Province, China
- Corresponding author: ZHU Jun, Email: zjzj5996518@163.com

**【Abstract】**Exosomes are lipid bilamellar vesicles with a diameter of 30-150 nm, secreted from cells to the outside of cells. They play an important role in intercellular communication, contains proteins, lipids, nucleic acids and metabolites, and participates in various physiological and pathological processes in organisms. Plant-derived exosomes possess both nanoscale structure and natural pharmacological activity, and have been proven to exhibit anti-inflammatory, antiviral, anti-fibrotic,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507037

基金项目: 武当特色中药研究湖北省重点实验室 (湖北医药学院) 开放课题 (WDCM2024008); 十堰市科技局引导性项目 (24Y152); 深圳医疗卫生三名工程项目 (SZYSM202106004); 国药东风总医院创新团队项目 (20022C03、2024C07); 国药东风总医院新技术新业务项目 (SX20250203)

通信作者: 朱军, 硕士, 主任药师, 副教授, 硕士研究生导师, Email: zjzj5996518@163.com

intestinal flora-regulating and anti-tumor effects. Ginger-derived exosome-like nanoparticles (GELNs) have become a research hotspot due to their abundant sources, high biocompatibility and unique pharmacological activities. This paper systematically reviews the extraction technology, characterization methods, component analysis and potential applications of GELNs, and explores the limitations and future directions of current research, to provide a reference for in-depth research and clinical translation of GELNs.

**【Keywords】** Exosomes; Ginger-derived exosome-like nanoparticles; Extraction; Characterization; Pharmacological effects

外泌体是由细胞内的多泡体与细胞膜融合后释放到细胞外的、直径约为 30~150 nm 的一种脂质双分子层囊泡,其膜内含有蛋白质、脂质、核酸[信使 RNA (mRNA)、微小 RNA (miRNA)、小干扰 (siRNA)] 和代谢物等<sup>[1-2]</sup>。外泌体在细胞的通讯过程中扮演着重要角色,参与各种细胞信号传导<sup>[3]</sup>。研究发现,外泌体参与免疫反应<sup>[4]</sup>、病毒感染<sup>[5]</sup>、心脑血管疾病<sup>[6]</sup>和癌症<sup>[7]</sup>等生理病理过程。近年来,外泌体的研究得到了广泛关注,最初关于外泌体的是作为临床各种疾病的早期诊断标志物<sup>[8]</sup>。后续研究发现由于外泌体特殊的脂质结构具有较好的亲和力,且易于被细胞摄取,因此其进一步被探索作为靶向药物载体<sup>[9]</sup>。随着对外泌体的进一步研究发现,其除了含有脂质、核酸和蛋白质外,还含有多种代谢产物,所以外泌体又被研究作为药物用于一些特殊疾病的治疗<sup>[10]</sup>。特别是植物外泌体,由于其具有天然的纳米级结构以及含有独特的 RNA、脂质成分、蛋白质及药理活性分子,因此受到了广泛关注。

关于植物能否分泌外泌体,最早由 An 等<sup>[11]</sup>于 2007 年提出。后经过探索,在向日葵<sup>[12]</sup>、葡萄<sup>[13]</sup>、西兰花<sup>[14]</sup>、生姜<sup>[15]</sup>、人参<sup>[16]</sup>等植物中发现外泌体样囊泡存在。并且经研究发现植物外泌体在抗炎<sup>[17]</sup>、抗病毒<sup>[18]</sup>、抗纤维化<sup>[19]</sup>、美白<sup>[20]</sup>、塑造肠道菌群<sup>[21]</sup>及抗肿瘤<sup>[22]</sup>等方面具有独特疗效。特别是关于生姜外泌体的报道最多,研究发现生姜外泌体在抗炎、抗病毒、抗癌等方面展现出稳定的药理活性。

生姜是姜科多年生草本植物姜的新鲜根茎,性温、味辛,无毒,常作为烹饪调味品,在日常生活中应用广泛<sup>[23]</sup>。同时生姜也是一种传统中药,自古以来,关于生姜的药用价值多有记载。《名医别录》记载:“味辛,微温。主治伤寒头痛、鼻塞、咳逆上气,止呕吐。又,生姜,微温,辛,归五藏。去痰,下气,止呕吐,除风邪寒热。久

服小志少智,伤心气”<sup>[24]</sup>。《本草拾遗》记载:“本功外,汁解毒药,自余破血,调中,去冷,除痰,开胃”<sup>[25]</sup>。目前生姜已被发现多种药用价值,如开胃健脾、杀菌解毒、消肿止痛、抗氧化、抑制肿瘤等<sup>[26]</sup>。

生姜外泌体样纳米颗粒 (Ginger-derived exosome-like nanoparticles, GELNs) 兼具生姜的低毒性与独特的药理价值,并拥有良好的生物相容性和纳米级结构,从而受到广泛关注。目前,关于 GELNs 的研究已揭示其双重作用,包括作为新型的载药工具和广泛的药理功效。本文将从提取、表征、成分等关键技术及应用前景方面对 GELNs 进行综述,并结合课题组研究,指出当前研究的不足,展望未来方向,旨在为 GELNs 的研究开拓新思路。

## 1 GELNs的提取及纯化方法

外泌体通常采用的提取方法有超速离心法、超滤法、排阻色谱法、免疫亲和法、聚合物沉淀法以及微流控技术等<sup>[27]</sup>,然而植物外泌体的相关提取方法尚待完善。由于生姜质地较硬,所以一般要经过前置处理:先将生姜破碎后过滤,滤液低速离心去除沉淀和细胞碎片等,收集的上清液用于后续的提取纯化。

### 1.1 超速离心法

超速离心法基于囊泡密度与尺寸差异,将提取液依次通过低、高速离心及 100 000~120 000 × g 的超速离心获取离心管底部沉淀的外泌体,该方法成熟度高、应用最广,所得外泌体得率与纯度均为中高水平,被视作外泌体提取的“金标准”,也是当前获取 GELNs 的主要手段。Anusha 等<sup>[28]</sup>即采用此法,将前置处理好的生姜汁液用 220 nm 微孔滤膜过滤并进行离心,将上清液 4℃、150 000 × g 超速离心 90 min,沉淀用 PBS 重悬,再经 4℃、180 000 × g 离心 45 min,再

用 PBS 重悬沉淀后获得 GELNs。然而, 尽管该方法应用范围广, 可以处理较大容量的样本, 但存在流程繁琐、耗时、纯度欠佳及设备依赖等问题, 因此通常建议后续增加纯化步骤。

## 1.2 蔗糖密度梯度法

蔗糖密度梯度离心法是一种基于囊泡密度、大小和比重的分离技术, 通过让样品穿过不同密度的蔗糖介质层实现精准分离。该方法常与超速离心法联用, 用于对超速离心后的外泌体进行纯化, 所获外泌体通常具有中等得率与较高纯度。例如, Kumar 等<sup>[29]</sup>在提取 GELNs 时, 将前置处理后的生姜汁液加入由 8%、30%、45%、60% 4 个浓度梯度组成的蔗糖溶液中, 再进行超高速离心, 最终 GELNs 主要富集于 30% 蔗糖层; 收集该层条带并经 PBS 清洗后, 即可获得高纯度 GELNs。尽管该方法提取的外泌体纯度很高, 但其操作流程复杂、耗时较长, 对设备及操作人员技术要求较高, 且每次所能富集的外泌体数量有限。

## 1.3 聚乙二醇共沉淀法

聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 共沉淀法属于聚合物沉淀法的一种, 其原理是 PEG 通过竞争性结合水分子, 破坏外泌体的溶解稳定性, 使其从溶液中析出, 进而通过低速离心实现富集。Suresh 等<sup>[30]</sup>采用该方法成功提取出 GELNs, 并发现其产率受 pH 影响显著: 在弱酸性条件 (pH 4~5) 下, GELNs 的提取量较中性和碱性环境提高约 4~5 倍。罗浚嘉<sup>[31]</sup>的研究也验证了该方法的可行性, 其将生姜前置处理后的上清液与等体积 PEG 6000 混合过夜, 随后 4℃、10 000 × g 离心 30 min, 成功富集到 GELNs。尽管 PEG 共沉淀法具有操作简便、快速、设备要求低等优势, 但所提取的外泌体纯度普遍不高, 且 PEG 处理过程可能影响外泌体的结构完整性, 导致其生物活性降低。

## 1.4 试剂盒提取法

试剂盒法提取外泌体具有操作简便、耗时少等优点, 但其成本较高, 且不同品牌试剂盒在外泌体产率上存在较大差异, 因此目前采用商业试剂盒提取 GELNs 的研究相对有限。Yin 等<sup>[32]</sup>使用 Umibio 公司提供的试剂盒成功分离出 GELNs, 其粒径为 (156 ± 36) nm, 表面电荷为 (-26.6 ± 5) mV。

## 1.5 超滤法

超滤法是一种基于尺寸分离原理的传统外泌

体提取方法, 通过采用特定孔径的超滤膜, 在压力或离心驱动下使外泌体被截留于膜表面, 而小分子物质 (如蛋白质、水等) 则透过滤膜, 从而实现分离。该方法已被成功应用于植物源外泌体的提取, 例如在胡萝卜外泌体样纳米颗粒的分离中即得到验证<sup>[33]</sup>。超滤法操作相对简便、成本较低、效率较高, 且适用于大体积样本的处理; 然而, 该方法常因膜堵塞与污染问题导致外泌体得率下降, 限制了其应用。

## 1.6 尺寸排阻色谱法

尺寸排阻色谱法是一种基于多孔凝胶柱分子筛效应的分离技术, 其依据样品中分子的流体动力学半径实现分级分离。在该方法中, 外泌体因体积较大无法进入凝胶孔隙, 率先被洗脱; 而小分子蛋白等物质则因进入孔隙内部, 迁移路径延长, 洗脱时间较晚。Steć 等<sup>[34]</sup>采用自主开发的尺寸排阻液相色谱法, 成功实现了柠檬中外泌体的提取分离。该方法能够较好地保持外泌体的结构完整性与生物活性, 且所得产物纯度和得率较高; 然而, 其样本处理体积有限, 洗脱过程中外泌体易被稀释, 后续应用需经反复浓缩, 同时该方法对专业设备与试剂的要求也较高。

目前, GELNs 的提取方法主要包括超速离心法、PEG 共沉淀法、试剂盒法与蔗糖密度梯度法。此外, 超滤法与尺寸排阻色谱法在理论上同样适用于 GELNs 的富集。其中, 超滤法因样本处理量大、操作相对简便, 在生姜来源广泛、样本体积充足的背景下, 展现出良好的工业化批量提取潜力; 而尺寸排阻色谱法虽因处理样本量有限而不适于大规模制备, 但其能够保持外泌体的高纯度与完整生物活性, 因此在 GELNs 的前期药理活性研究中具有重要价值。总体而言, 在实验研究阶段, 超速离心法、蔗糖密度梯度法与尺寸排阻色谱法应用较为广泛; 而在工业化研究中, 超滤法具有更大的应用潜力。

## 2 GELNs 的表征及鉴定

当前外泌体表征技术已趋多样化, 其中形态、粒径与电位分析为最常用的三大手段, 其他还包括标志蛋白检测、蛋白浓度与数量分析等。形态观察作为最直观的方法, 被视为外泌体鉴定的“金标准”, 常用设备包括扫描电子显微镜、透射电子显微镜和原子力显微镜。透射电镜结果显示,

GELNs 与动物外泌体形态相似, 均呈现典型的杯状、盘状或椭圆形双层脂质结构, 切面可见明暗双层, 外层较亮而内层较暗。粒径分析则主要依赖动态光散射与纳米颗粒跟踪分析技术。

在 Zeta 电位方面, 不同提取方法所得 GELNs 的电位存在一定差异。Yin 等<sup>[32]</sup>通过试剂盒提取的 GELNs 电位为  $(-26.6 \pm 5)$  mV; Zhuang 等<sup>[35]</sup>经蔗糖密度梯度离心纯化的 GELNs 电位介于  $-29.7 \sim -24.6$  mV; 而 Anusha 等<sup>[28]</sup>采用超速离心法所得样品的平均电位为  $-12.7$  mV。尽管所测电位结果不同, 但普遍认为 GELNs 带负电荷, 其 Zeta 电位通常落在  $-30 \sim 0$  mV 范围内。

此外, Western blotting 可用于检测外泌体标志蛋白, 流式细胞术则可分析外泌体数量。然而, 目前针对植物外泌体的研究尚不充分, GELNs 的特异性标志蛋白尚未明确, 其鉴定仍主要依赖形态与粒径测定。另外流式分析对设备要求高、操作复杂, 且其功能在一定程度上可被纳米颗粒跟踪分析覆盖, 因此该方法在植物外泌体研究中的应用相对有限。

### 3 GELNs的成分分析

GELNs 中含有丰富的蛋白质、脂质、核酸及代谢物等多种生物活性成分(表 1), 这些成分是其发挥药理功能的主要物质基础(图 1)。目前, 针对 GELNs 成分的分析主要采用微阵列技术和基于质谱的组学方法, 然而相关研究仍处于初步阶段, 其成分组成与功能机制尚待进一步系统解析。

#### 3.1 核酸

外泌体作为细胞间的通讯载体, 含有 mRNA、miRNA 等大量遗传物质, 不仅在植物生长发育、免疫应答及环境胁迫响应中扮演重要角色, 部分特殊遗传物质还可以在疾病治疗中发挥关键作用。殷李芬<sup>[36]</sup>通过转录组测序, 在 GELNs 中发现了 134 种 miRNAs, 多数与生姜共表达的 miRNA 一同参与了植物生长分化与多种胁迫响应的调控。通过人类的靶基因预测和基因本体论分析发现, 这些 miRNAs 同样可参与调控人体内多个信号通路, 如炎症及癌症等相关的信号通路。Teng 等<sup>[18]</sup>在 GELNs 中发现了 532 种 miRNAs, 并证实了 GELNs 中的 miRNA 可用于治疗 SARS-CoV-2 Nsp12 介导的肺部炎症。GELNs 内所含的

miRNA 被视为其能够作为某些特殊疾病靶向药物的重要根源。

#### 3.2 脂质

脂质是外泌体膜的核心成分, 外泌体中含有多种脂质分子, 其中部分脂质用于维持囊泡结构的稳定性, 部分参与细胞信号转导, 还有一些在调控疾病进程中发挥重要作用。因此, 明确 GELNs 中的脂质组成, 将极大推动其药理机制的研究, 并有望在该领域实现重要突破。

Zhuang 等<sup>[35]</sup>在 GELNs 中发现 PA、PS、PI、PE、PC、PG、LPG、LPC、LPE、DGDG、单半乳糖单酰甘油(monogalactosyl monoacylglycerol, MGMT)等脂质分子, 其中 PA、DGDG、MGMT 为主要成分, 占比分别为 40.41%、32.88%、19.65%。Yan 等<sup>[37]</sup>在 GELNs 中也发现了 PE、PC、PA、PI、PG、DGDG、MGDG、PS 等多种脂质分子, 其中 PA、MGDG、PE、DGDG 占比在 10% 以上。Sundaram 等<sup>[38]</sup>研究发现 GELNs 中还含有 DAG、TG 等脂质分子。

#### 3.3 蛋白质

外泌体富含多种蛋白质, 囊泡膜上镶嵌的蛋白主要参与调节外泌体与受体细胞的融合以及外泌体的转运, 内部还有多种代谢酶、核糖体蛋白、信号转导因子、黏附因子等。目前 GELNs 的给药浓度常依据蛋白浓度确定, 但其具体的蛋白成分构成尚不明确。

#### 3.4 代谢物

GELNs 中的代谢物主要指具有独特药理活性的小分子化合物, 这类化合物在疾病治疗中发挥着重要作用。研究表明 GELNs 中含有丰富的酚类化合物, 包括姜辣素和姜烯酚等。Zhuang 等<sup>[35]</sup>通过薄层色谱发现生姜提取物中的姜烯酚来源与 GELNs 有关。Zhang 等<sup>[39]</sup>通过高效液相色谱质谱联用技术在 GELNs 中发现了生姜抗炎的活性成分 6-姜酚和 6-姜烯酚。GELNs 中的活性代谢产物是其药理活性来源之一, 然而目前关于 GELNs 更详细的活性代谢产物研究并不多。

## 4 GELNs的应用

#### 4.1 抗炎

生姜作为一种药食同源的传统中药材, 含有多种姜酚和姜烯酚等抗炎活性成分, GELNs 的抗炎功效也是目前其研究最广的药理活性。牙龈卅

淋单胞菌 (*P. gingivalis*) 是导致慢性牙周炎的一种主要病原菌。Sundaram 等<sup>[38]</sup>发现 GELNs 可以通过其携带的 PA 和 miRNA 增加 *P. gingivalis* 细胞膜的通透性和下调其毒力蛋白因子表达, 进而减少其对牙龈上皮细胞的黏附及侵袭, 抑制其增殖并削弱致病性, 从而缓解局部炎症。Yin 等<sup>[32]</sup>通过细胞实验证实了 GELNs 可显著抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、白细胞介素

(interleukin, IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等基因的表达来抵消脂多糖诱导的炎症。Zhang 等<sup>[39]</sup>研究发现 GELNs 经口服后可被肠上皮细胞和巨噬细胞吸收, 通过减轻黏膜炎症和免疫细胞浸润, 促进肠道修复, 从而缓解急性结肠炎和预防慢性结肠炎的发生。

表1 GELNs的成分  
Table 1. The composition of GELNs

| 成分         | 代表性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 参考文献            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 核酸 (miRNA) | aly-miR116a-3p、aly-miR-159a-3p、aly-miR162a-3p、aly-miR168a-5p、aly-miR319a-3p、aly-miR396、aly-miR519a-3p、aly-miR858-5p、aqc-miR159、ata-miR395b-3p、ath-miR156a-5p、ath-miR159a、ath-miR164、ath-miR168b、ath-miR319、ath-miR395a、ath-miR396、ath-miR858b、bdi-miR162、bdi-miR166、bdi-miR5179、cca-miR156b、cca-miR396、gma-miR162a、gma-miR164b、gma-miR166、gma-miR168b、gma-miR319a、gma-miR396、gma-miR4995、gma-miR6300、hci-miR164a、mtr-miR166c、mtr-miR319、mtr-miR395、osa-miR159f、osa-miR164、osa-miR395b、osa-miR396、osa-miR398b、peu-miR2916、ppt-miR319、pte-miR396、sbi-miR166k、stu-miR156f-5p、tac-miR395b、vvi-miR396、zma-miR164h-5p、zma-miR396                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | [18, 32, 36-38] |
| 脂质         | ①PA (32:0)、PA (34:1)、PA (34:2)、PA (34:3)、PA (36:2)、PA (36:3)、PA (36:4)、PA (36:5)<br>②PC (34:1)、PC (34:2)、PC (34:3)、PC (36:2)、PC (36:3)、PC (36:4)、PC (36:5)<br>③PE (34:1)、PE (34:2)、PE (36:3)、PE (36:4)、PE (42:2)<br>④PG (32:0)、PG (34:0)、PG (34:1)、PG (34:2)、PG (36:4)<br>⑤PI (32:0)、PI (32:2)、PI (32:3)、PI (34:1)、PI (34:2)、PI (34:3)、PI (36:2)、PI (36:3)、PI (36:5)<br>⑥PS (34:2)、PS (36:3)、PS (36:4)、PS (40:2)、PS (42:1)、PS (42:2)、PS (42:3)、PS (44:2)<br>⑦DAG (16:0/16:0)、DAG (16:0/16:1)、DAG (18:0/16:1)、DAG (18:/16:2)、DAG (18:0/16:3)、DAG (18:1/16:0)、DAG (18:1/16:1)、DAG (18:1/16:2)、DAG (18:1/16:3)、DAG (18:1/18:0)、DAG (18:1/18:1)、DAG (18:2/16:0)、DAG (18:2/16:1)、DAG (18:2/16:2)、DAG (18:2/16:3)、DAG (18:2/18:0)、DAG (18:2/18:1)、DAG (18:2/18:2)、DAG (18:3/16:0)、DAG (18:3/16:1)、DAG (18:3/16:2)、DAG (18:3/16:3)、DAG (18:3/18:0)、DAG (18:3/18:1)、DAG (18:3/18:2)、DAG (18:3/18:3)、DAG (18:3/dnOPDA)、DAG (OPDA/16:3)、DAG (OPDA/18:3)、DAG (OPDA/dnOPDA)<br>⑧DGDG (34:1)、DGDG (34:2)、DGDG (34:3)、DGDG (36:1)、DGDG (36:2)、DGDG (36:3)、DGDG (36:4)、DGDG (36:5)、DGDG (36:6)、DGDG (38:5) ⑨MGDG (34:1)、MGDG (34:2)、MGDG (36:2)、MGDG (36:3)、MGDG (36:4)、MGDG (36:5)、MGDG (36:6)、MGDG (38:3)<br>⑩TG (50:1)、TG (50:2)、TG (52:2)、TG (52:3)、TG (52:4)、TG (52:5)、TG (54:3)、TG (54:4)、TG (54:5)、TG (54:6)、TG (54:7)、TG (54:8)<br>⑪LPC (18:1)、LPC (18:2) LPG (16:0)、LPG (16:1)、LPG (18:1)、LPG (18:2)、LPG (18:3)<br>⑫LPE (16:0)、LPE (16:1)、LPE (18:2) | [35, 37-38]     |
| 代谢物        | 6-姜酚、姜辣素、姜醇、姜烯酚                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [35, 39]        |

注: 磷脂酸 (phosphatidic acid, PA); 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC); 磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE); 磷脂酰甘油 (phosphatidylglycerol, PG); 磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI); 磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS); 甘油二酯 (diacylglycerol, DAG); 双半乳糖甘油二酯 (digalactosyldiacylglycerol, DGDG); 单半乳糖甘油二酯 (monogalactosyldiacylglycerol, MGDG); 甘油三酯 (triglyceride, TG); 溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC); 溶血磷脂酰甘油 (lysophosphatidylglycerol, LPG); 溶血磷脂酰乙醇胺 (lysophosphatidylethanolamine, LPE); 12-氧代植物二烯酸 (12-oxophytodienoic acid, OPDA); 二去甲-12-氧代植物二烯酸 (dinor-12-oxophytodienoic acid, dnOPDA)。

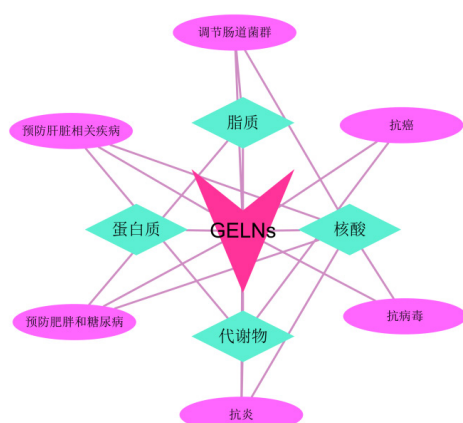


图1 GELNs成分与药理作用互作关系网络图

Figure 1. Network diagram of the interaction between GELNs components and pharmacological effects

## 4.2 抗病毒

冠状病毒是成人普通感冒的主要病原体之一，其中新型冠状病毒感染严重时可引发细胞因子风暴；细胞因子过度产生会导致肺上皮细胞、血管内皮细胞损伤及免疫细胞持续浸润，最终导致患者死亡率升高。Teng 等<sup>[18]</sup>将接种严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 的小鼠给予 GELNs 治疗，发现 GELNs 中的大量的 miRNA 可以与 SARS-CoV-2 病毒基因组中多个位点结合，抑制病毒基因的表达和病毒复制。其中 aly-miR-396a-5p 可特异性结合 SARS-CoV-2 的非结构蛋白 12 (nonstructural protein 12, Nsp12) 基因，rlcv-miR-rL1-28-3p 能靶向病毒刺突糖蛋白 (S 蛋白) 基因，分别抑制 Nsp12 和 S 蛋白的表达，进而阻断病毒复制及病毒诱导的细胞病变效应。同时，GELNs 中的 aly-miR-396a-5p 可抑制 exosomes<sup>nsp12/13</sup> 激活的 NF- $\kappa$ B 通路，减少炎症因子释放，缓解肺部炎症，并降低肺上皮细胞凋亡率。

## 4.3 预防肥胖和糖尿病

高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 会改变细胞生理并导致肥胖或 2 型糖尿病等发生。研究表明细胞内 miR-375 受到抑制会导致高血糖症，反映为胰岛素抵抗症<sup>[40-41]</sup>。Kumar 等<sup>[29]</sup>将 HFD 小鼠口服给予 GELNs 治疗，发现 miR-375 表达受到抑制的情况发生了逆转。同时，GELNs 可以介导 miR-375 分选进入肠上皮细胞外泌体中，靶向大肠杆菌色氨酸酶，抑制其基因表达，并调节胰岛素信号相关基因的表达，从而改善 HFD 小鼠类

便外泌体诱导的葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗，促进葡萄糖的摄取。GELNs 还可以通过保护叉头框转录因子 A2 (forkhead box a2, Foxa2) 免受蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, Akt-1) 介导的磷酸化，维持肠道—肝脏 Foxa2 信号稳态来预防 HFD 引起的肥胖和胰岛素抵抗<sup>[42]</sup>。GELNs 经口服被 HFD 小鼠肠道上皮细胞摄取后，其富含的活性成分 (如 PA) 会激活 Foxa2 转录，使小鼠肠道、肝脏中 Foxa2 表达量恢复至接近正常小鼠饮食水平，重建胰岛素信号通路的“上游调控基础”。且 PA 可特异性结合 Foxa2 的 Thr156 位点，形成空间屏障，阻止 Akt-1 与该位点结合，从而抑制其磷酸化。

## 4.4 预防肝脏相关疾病

肝脏作为人体最大的消化腺，承担着物质代谢、解毒、凝血因子合成及免疫防御等重要功能，是人体最重要的器官之一，然而因为全球环境的改变、生活节奏加快以及不合理的生活方式导致肝脏每天都在遭受各种各样的损伤。Zhuang 等<sup>[35]</sup>将小鼠喂养酒精和 GELNs，发现 GELNs 可以保护小鼠免受酒精引起的肝损伤。GELNs 通过其富含的姜烯酚调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) / 含有 TIR 结构域的接头诱导干扰素- $\beta$  (TIR-domain containing adaptor inducing interferon- $\beta$ , TRIF) 通路，诱导肝细胞中的核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 核转位，进而上调血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1) 等肝脏解毒、抗氧化基因表达，减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成，从而调节肝细胞稳态、抗氧化防御和肝脏细胞周期进程，显著缓解酒精诱导的肝损伤。这一作用机制为预防酒精性肝损伤等肝脏疾病提供了新的干预策略。

## 4.5 调节肠道菌群

肠道菌群在维持宿主生理机能方面发挥着重要作用，肠道菌群的改变会引发多种生理紊乱<sup>[43]</sup>，导致营养吸收和身体免疫功能下降。Teng 等<sup>[21]</sup>通过小鼠实验和健康志愿者证实了 GELNs 可使肠道乳杆菌科、拟杆菌科丰度升高，梭菌科降低。GELNs 被吸收后其 miRNA 可调控肠道菌群的组成、代谢及基因表达，其 mdo-miR-7267-

3p 可以激活肠道淋巴细胞中的芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 通路, 降低肠道通透性, 减少促炎因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的释放, 保护肠道屏障; gma-miR-396e 靶向抑制 LexA 阻遏蛋白 (LexA repressor, LexA), 解除对七号缺失蛋白同源物 (Son of sevenless, SOS) 通路的抑制, 促进鼠李糖乳杆菌 (lactobacillus rhamnosus, LGG) 增殖; ath-miR-167a 靶向下调菌毛表面蛋白 C (surface protein C, SpaC), 减少 LGG 在肠道黏膜的定植, 降低其入血及肝转移风险。最终介导肠道菌群与宿主免疫系统之间的串扰, 维持免疫系统与肠道菌群间的稳态平衡, 达到调节肠道菌群组成、代谢、生长和定位的作用。

4.6 抗癌

乳腺癌是目前发病率最高的癌症<sup>[44]</sup>, 也是目前影响女性健康的最危险因素, 其中三阴性乳腺癌因向重要器官转移率高、复发窗口期长, 是最具挑战型的亚型<sup>[45]</sup>。Anusha 等<sup>[28]</sup>通过细胞实验发现, GELNs 可抑制 MDA-MB-231 细胞的迁移和克隆形成, 促进细胞内 ROS 的积累, 同时降低线粒体膜电位, 激活内源性凋亡途径和外源性凋亡途径, 进而诱导细胞发生 G2/M 期停滞和凋亡。表现为细胞的形态发生显著变化 (如细胞核碎裂、细胞膜损伤)、ROS 生成增加、线粒体膜电位显著下降, 细胞周期蛋白 B (cyclin B) 和细胞分裂周期蛋白 2 (cell division cycle 2, Cdc2) 表达呈浓度依赖性下降, B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关死亡促进因子 (Bcl-2-associated death promoter, Bad)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、Bcl-2 相互作用介导死亡蛋白 (Bcl-2-interacting mediator of cell death, Bim) 等促凋亡蛋白表达增加, Bcl-2 等抗凋亡蛋白表达减少。

4.7 靶向递送药物

传统药物在疾病治疗中常因靶向性不足而引发较多副作用, 尤其在癌症治疗领域, 化疗药物导致的脱发、呕吐及白细胞减少等问题尤为突出。因此, 开发特异性强的靶向药物已成为现代精准医疗的核心任务, 而其中药物递送系统的构建更是关键挑战。外泌体凭借其天然的纳米尺度及细胞间通讯能力, 被视为极具潜力的靶向载体。然而, 动物细胞来源的外泌体存在产量低、制备周期长、工艺复杂等问题, 难以满足临床应用的效益需求。相比之下, 植物外泌体因其来源广泛、产量高、生物相容性良好等突出优势, 正受到日益广泛的关注。

Li 等<sup>[46]</sup>考虑到 GELNs 未携带被人体细胞识别的配体, 所以通过 RNA 纳米技术修饰 GELNs 结构, 将配体装载到 GELNs 表面, 以增强靶向特异性; 然后将装载 siRNA 的 GELNs 作为靶向药物用于研究其对肿瘤的抑制效果, 在体外实验中无配体治疗组与靶向治疗组均显示出显著的肿瘤抑制效果; 而在体内复杂的生理环境中, 靶向治疗组仍然表现出优异的肿瘤抑制效果, 这表明 GELNs 极易被细胞摄取, 并且具有强大的药物递送潜力, 但是需要进一步解决在体内的生物相容性。

GELNs 已通过体内外实验证实, 在抗炎、抗病毒、肝脏保护、肠道菌群调节及抗糖尿病等方面展现出良好的药理活性和生物安全性, 且无显著毒性。细胞实验进一步表明, GELNs 能够抑制癌细胞迁移、阻滞细胞周期并诱导其凋亡 (表 2)。与来源受限的人源或细胞来源外泌体相比, GELNs 具有原料易得、制备成本低的显著优势, 显示出更广阔的临床转化前景。此外, 其天然的纳米级结构也为新型药物递送系统的设计提供了重要的研究参考与应用价值。

表2 GELNs的药理作用及机制

Table 2. The pharmacological action and mechanism of GELNs

| 治疗疾病     | 作用机制                                                                                                  | 药理成分                                        | 参考文献    |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------|
| 牙周炎      | 抑制牙周致病菌, 调节免疫炎症反应, 促进牙周组织修复                                                                           | PA (34:2) aly-miR-159a-3p<br>gma-miR-166u/p | [38]    |
| 脂多糖诱导的炎症 | 抑制NF- $\kappa$ B、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 等基因的表达                                                       | —                                           | [32]    |
| 肠道炎症     | 减轻肠道炎症, 促进肠粘膜修复                                                                                       | osa-miR-164d                                | [39]    |
| 病毒       | 抑制Nsp12和S蛋白的表达, 进而阻断病毒复制及其诱导的细胞病变效应                                                                   | aly-miR-396a-5p、<br>rlcv-miR-rl1-28-3p      | [18]    |
| 肥胖及糖尿病   | 诱导miR-375表达, 调节胰岛素信号, 促进葡萄糖摄取; 诱导肠道、肝脏中 Foxa2 的表达, 阻止Akt-1介导的磷酸化, 维持Foxa2的核定位与活性; 同时, 通过肠-肝轴恢复肝脏胰岛素信号 | —                                           | [29-42] |

续表2

| 治疗疾病    | 作用机制                                                                | 药理成分                                      | 参考文献 |
|---------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------|
| 酒精性肝损伤  | 通过 TLR4/TRIF 通路激活肝细胞内的 Nrf2, 促使 Nrf2 核转位, 进而诱导肝脏解毒和抗氧化基因表达, 减少活性氧生成 | 姜烯酚                                       | [35] |
| 肠道菌群    | 调控肠道菌群的组成、代谢及基因表达                                                   | mdo-miR-7267-3p、gma-miR-396e、ath-miR-167a | [21] |
| 癌症: 乳腺癌 | 抑制细胞迁移与克隆形成, 诱导细胞周期阻滞和凋亡                                            | —                                         | [28] |

注: “—”表示未报道。

## 5 结语

GELNs 作为药食同源的天然纳米制剂, 凭借其良好的生物相容性和独特的药理活性, 在疾病治疗与药物递送中展现出巨大潜力, 相关研究已取得阶段性进展。在 GELNs 的提取中, 超速离心法、蔗糖密度梯度法及 PEG 共沉淀法均已成功实现其富集, 超滤法与尺寸排阻色谱法在理论上亦具备可行性。然而, PEG 共沉淀法可能影响 GELNs 的生物活性; 相比之下, 超速离心法、蔗糖密度梯度法与尺寸排阻色谱法因能较好地维持其生物活性并保证较高纯度, 更适用于实验研究阶段。而在工业化应用中, 超滤法因其处理样本量大的特点展现出显著优势。值得注意的是, 将多种方法结合使用(如先提取后纯化)可进一步提高 GELNs 的提取效率与产物纯度。

当前对 GELNs 的表征仍主要依赖于形态、粒径和电位等基础指标, 随着研究的不断深入, 其特异性分子标志物的发掘将成为未来的重点方向。在功能研究方面, GELNs 已展现出抗炎、抗病毒、肝脏保护、肠道菌群调节、糖尿病防治及抗肿瘤等多种药理活性。动物实验及健康受试者试验均证实其具有优良的生物安全性与生物相容性, 显示出广阔的临床转化前景, 尤其在调节肠道菌群、抗炎、糖尿病干预及肝脏疾病预防等领域具备较高的临床转化价值。

作为一类天然纳米制剂, GELNs 在药物递送系统的构建中展现出显著优势。目前, 尽管其在药效研究方面已取得显著进展, 但整体研究仍处于初步阶段, 亟需进一步推动其向临床应用的转化。未来研究可朝多元化方向发展: 一方面, 可基于其药食同源特性与天然纳米结构, 将其与水凝胶等材料结合, 开发外用医疗制剂或功能性护肤品(如面膜)<sup>[47]</sup>; 另一方面, 可借助合成生物学与纳米工程技术对 GELNs 进行功能化改造, 以拓展其生物医学应用场景。这些跨学科融合策略

不仅为 GELNs 的深入研究提供了新思路, 也将有力加速其临床转化进程。

## 参考文献

- 1 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412–9420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3597417/>.
- 2 Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428–445.e18. DOI: [10.1016/j.cell.2019.02.029](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.029).
- 3 Sharma P, Mesci P, Carroumeu C, et al. Exosomes regulate neurogenesis and circuit assembly[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(32): 16086–16094. DOI: [10.1073/pnas.1902513116](https://doi.org/10.1073/pnas.1902513116).
- 4 Wang X, Shi T, Jiao Y, et al. Human umbilical mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate bone destruction and regulate bone immunity via the aryl hydrocarbon receptor to treat rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt2): 113340. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.113340](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113340).
- 5 Chen X, Wang L, Cheng Q, et al. Multiple myeloma exosomal miRNAs suppress cGAS–STING antiviral immunity[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(8): 167457. DOI: [10.1016/j.bbadis.2024.167457](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167457).
- 6 Zhang Z, Zou Y, Song C, et al. Advances in the study of exosomes in cardiovascular diseases[J]. *J Adv Res*, 2024, 66: 133–153. DOI: [10.1016/j.jare.2023.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.12.014).
- 7 Dai Y, Yao Y, He Y, et al. Role of vascular endothelium and exosomes in cancer progression and therapy (review)[J]. *Int J Oncol*, 2025, 66(1): 6. DOI: [10.3892/ijo.2024.5712](https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5712).
- 8 Wu S, Shang X, Guo M, et al. Exosomes in the diagnosis of neuropsychiatric diseases: a review[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(6): 387. DOI: [10.3390/biology13060387](https://doi.org/10.3390/biology13060387).
- 9 Steć A, Targońska M, Jaikishan S, et al. Incorporation of doxorubicin into plant-derived nanovesicles: process monitoring and activity assessment[J]. *Drug Deliv*, 2025, 32(1): 2439272. DOI: [10.1080/10717544.2024.2439272](https://doi.org/10.1080/10717544.2024.2439272).
- 10 Yin W, Ma H, Qu Y, et al. Exosomes: the next-generation therapeutic platform for ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(5): 1221–1235. DOI: [10.4103/NRR.NRR-D-23-02051](https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-02051).
- 11 An Q, van Bel AJ, Hückelhoven R. Do plant cells secrete exosomes derived from multivesicular bodies[J]. *Plant Signal Behav*, 2007, 2(1): 4–7. DOI: [10.4161/psb.2.1.3596](https://doi.org/10.4161/psb.2.1.3596).

- 12 Regente M, Corti-Monzon G, Maldonado AM, et al. Vesicular fractions of sunflower apoplasmic fluids are associated with potential exosome marker proteins[J]. *Febs Lett*, 2009, 583(20): 3363–3366. DOI: [10.1016/j.febslet.2009.09.041](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.09.041).
- 13 Ju S, Mu J, 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. DOI: [10.1038/mt.2013.64](https://doi.org/10.1038/mt.2013.64).
- 14 Deng Z, Rong Y, Teng Y, et al. Broccoli-derived nanoparticle inhibits mouse colitis by activating dendritic cell AMP-activated protein kinase[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(7): 1641–1654. DOI: [10.1016/j.ymthe.2017.01.025](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.01.025).
- 15 Mu J, Zhuang X, Wang Q, et al. Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome-like nanoparticles[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(7): 1561–1573. DOI: [10.1002/mnfr.201300729](https://doi.org/10.1002/mnfr.201300729).
- 16 Seo K, Yoo JH, Kim J, et al. Ginseng-derived exosome-like nanovesicles extracted by sucrose gradient ultracentrifugation to inhibit osteoclast differentiation[J]. *Nanoscale*, 2023, 15(12): 5798–5808. DOI: [10.1039/d2nr07018a](https://doi.org/10.1039/d2nr07018a).
- 17 Xia X, Zhu J, Xu X, et al. Current progress of plant-derived exosome-like nanovesicles on the regulation of osteoporosis and osteoarthritis[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2549524. DOI: [10.1080/07853890.2025.2549524](https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2549524).
- 18 Teng Y, Xu F, Zhang X, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8): 2424–2440. DOI: [10.1016/j.ymthe.2021.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.05.005).
- 19 Du J, Liang Z, Xu J, et al. Plant-derived phosphocholine facilitates cellular uptake of anti-pulmonary fibrotic HJT-sRNA-m7[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 48: 469–481. DOI: [10.1007/s11427-017-9026-7](https://doi.org/10.1007/s11427-017-9026-7).
- 20 Lee R, Ko HJ, Kim K, et al. Anti-melanogenic effects of extracellular vesicles derived from plant leaves and stems in mouse melanoma cells and human healthy skin[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1703480. DOI: [10.1080/20013078.2019.1703480](https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1703480).
- 21 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. DOI: [10.1016/j.chom.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.001).
- 22 Raimondo S, Naselli F, Fontana S, et al. Citrus limon-derived nanovesicles inhibit cancer cell proliferation and suppress CML xenograft growth by inducing TRAIL-mediated cell death[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19514–19527. DOI: [10.18632/oncotarget.4004](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4004).
- 23 Zhang M, Zhao R, Wang D, et al. Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and its bioactive components are potential resources for health beneficial agents[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2): 711–742. DOI: [10.1002/ptr.6858](https://doi.org/10.1002/ptr.6858).
- 24 生姜的传说[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(6): 98. [The Legend of Ginger[J]. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*, 2016, 14(6): 98.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZZYY201606049.htm>.
- 25 郭杰, 蒋姗, 王悦, 等. 经典名方中生姜的本草考证及其质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 27–37. [Guo J, Jiang S, Wang Y, et al. Herbal textual research on *Zingiberis rhizoma recens* in famous classical formulas and its quality evaluation[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2022, 28(2): 27–37.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfx.20211755](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20211755).
- 26 项佳媚, 许利嘉, 肖伟, 等. 姜的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(5): 353–357. [Research progress in *Zingiber officinale*[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2017, 52(5): 353–357.] DOI: [10.11669/cpj.2017.05.004](https://doi.org/10.11669/cpj.2017.05.004).
- 27 张雪萍, 鲁雨晴, 张月倩, 等. 植物细胞外囊泡及其分析技术的进展[J]. 生物技术通报, 2023, 39(5): 32–43. [Zhang XP, Lu YQ, Zhang YQ, et al. Advances in plant extracellular vesicles and analysis techniques[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2023, 39(5): 32–43.] DOI: [10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022-1106](https://doi.org/10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022-1106).
- 28 Anusha R, Ashin M, Sulochana P. Ginger exosome-like nanoparticles (GELNs) induced apoptosis, cell cycle arrest, and anti-metastatic effects in triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 182: 114102. DOI: [10.1016/j.fct.2023.114102](https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114102).
- 29 Kumar A, Ren Y, Sundaram K, et al. miR-375 prevents high-fat diet-induced insulin resistance and obesity by targeting the aryl hydrocarbon receptor and bacterial tryptophanase (tnaA) gene[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4061–4077. DOI: [10.7150/thno.52558](https://doi.org/10.7150/thno.52558).
- 30 Suresh AP, Kalarikkal SP, Pullareddy B, et al. Low pH-based method to increase the yield of plant-derived nanoparticles from fresh Ginger Rhizomes[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(27): 17635–17641. DOI: [10.1021/acsomega.1c02162](https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02162).
- 31 罗浚嘉. 生姜外泌体抗结直肠癌作用及机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022. DOI: [10.27661/d.cnki.gzhnu.2022.003638](https://doi.org/10.27661/d.cnki.gzhnu.2022.003638).
- 32 Yin L, Yan L, Yu Q, et al. Characterization of the microRNA profile of ginger exosome-like nanoparticles and their anti-inflammatory effects in intestinal Caco-2 cells[J]. *J Agr Food Chem*, 2022, 70(15): 4725–4734. DOI: [10.1021/acs.jafc.1c07306](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07306).
- 33 Sall IM, Flaviu TA. Plant and mammalian-derived extracellular vesicles: a new therapeutic approach for the future[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1215650. DOI: [10.3389/fbioe.2023.1215650](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1215650).
- 34 Steć A, Chodkowska M, Kasprzyk-Pochopień J, et al. Isolation of Citrus lemon extracellular vesicles: development and process control using capillary electrophoresis[J]. *Food Chem*, 2023, 424: 136333. DOI: [10.1016/j.foodchem.2023.136333](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136333).
- 35 Zhuang X, Deng ZB, Mu J, et al. Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 28713. DOI: [10.3402/jev.v4.28713](https://doi.org/10.3402/jev.v4.28713).
- 36 殷李芬. 生姜外泌体样纳米颗粒 miRNAs 谱分析及对肠细胞抗炎性作用机制研究[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2022. DOI: [10.27101/d.cnki.ghgu.2022.000891](https://doi.org/10.27101/d.cnki.ghgu.2022.000891).
- 37 Yan L, Cao Y, Hou L, et al. Ginger exosome-like nanoparticle-derived miRNA therapeutics: a strategic inhibitor of intestinal inflammation[J]. *J Adv Res*, 2025, 69: 1–15. DOI: [10.1016/j.jare.2024.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.04.001).

- 38 Sundaram K, Miller DP, Kumar A, et al. Plant-derived exosomal nanoparticles inhibit pathogenicity of porphyromonas gingivalis[J]. *iScience*, 2019, 21: 308–327. DOI: [10.1016/j.isci.2019.10.032](https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.032).
- 39 Zhang M, 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. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2016.06.018](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.018).
- 40 Poy MN, Haussler J, Trajkovski M, et al. MiR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009, 106(14): 5813–8. DOI: [10.1073/pnas.0810550106](https://doi.org/10.1073/pnas.0810550106).
- 41 El Ouaamari A, Baroukh N, Martens GA, et al. miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic beta-cells[J]. *Diabetes*, 2008, 57: 2708–2717. DOI: [10.2337/db07-1614](https://doi.org/10.2337/db07-1614).
- 42 Kumar A, Sundaram K, Teng Y, et al. Ginger nanoparticles mediated induction of Foxa2 prevents high-fat diet-induced insulin resistance[J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1388–1403. DOI: [10.7150/thno.62514](https://doi.org/10.7150/thno.62514).
- 43 Chassaing B, Gewirtz AT. Gut microbiota, low-grade inflammation, and metabolic syndrome[J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(1): 49–53. DOI: [10.1177/0192623313508481](https://doi.org/10.1177/0192623313508481).
- 44 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 45 Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer[J]. *Brit J Cancer*, 2021, 124(1): 13–26. DOI: [10.1038/s41416-020-01161-4](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01161-4).
- 46 Li Z, Wang H, Yin H, et al. Arrowtail RNA for ligand display on ginger exosome-like nanovesicles to systemic deliver siRNA for cancer suppression[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14644. DOI: [10.1038/s41598-018-32953-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32953-7).
- 47 Chai L, Tian Z, Tang H, et al. Organic-inorganic nanocomposite hydrogels remarkably enhance skin regeneration in burn wound healing by targeting neurovascular network reconstruction[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(34): 48044–48061. DOI: [10.1021/acsami.5c11513](https://doi.org/10.1021/acsami.5c11513).

收稿日期: 2025 年 07 月 09 日 修回日期: 2025 年 09 月 01 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮