

· 综 述 ·

外泌体与中药单体——高效的药物装载系统

周海伦^{1△} 夏瑜彬¹ 千 丹¹ 陈 晖²

外泌体 (exosome) 是指直径 30~150 nm 的一种胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs), 不同于微囊泡 (microvesicle) 和凋亡小体 (apoptotic bodies), 外泌体具有特殊的形成和释放方式: 细胞壁内吞形成内小体 (endosomes), 核酸、蛋白质等细胞产物通过管腔内囊泡 (intraluminal vesicles, ILVs) 装载入内小体从而形成多囊泡体 (multivesicular bodies, MVBs), 后者与质膜融合后将内容物释放到细胞外, 与胞吞的过程恰好相反。这样的特性是其发挥作用的物质基础: 外泌体的尺寸及内容物反映了其来源细胞的类型或状态, 可以用作疾病诊断的工具^[1, 2]; 同时, 其装载及释放的能力使其可以作为药物转运的载体^[3, 4]。近年来, 越来越多的研究者把目光投向了外泌体的药物转运能力, 尽管有研究认为其内容物的释放具有随机性, 甚至有研究发现了不同物种外泌体之间的沟通, 但无疑大家更关注的是其释放的靶向性, 因为这种具有选择性的转运机制使得外泌体的临床应用变得更有可行性^[5, 6]。

近年来, 针对中药单体的研究越来越多, 如青蒿素^[7]、黄连素^[8]、槲皮素^[9]等, 均有较好应用前景。此外, 一部分中药单体在具备治疗作用的同时也有不容忽视的不良反应, 如雷公藤甲素^[10]、紫草素^[11]等。因此, 在发掘中药单体的同时, 如何更好地改良或修饰已知的中药单体也是极具意义的研究课题。有报道显示, 药物装载进外泌体后, 可改变化合物的一些理化性质, 提高靶向性^[12], 图 1 所示即为外泌体的提取、载药及释放。所以, 外泌体与中药单体的结合具有极

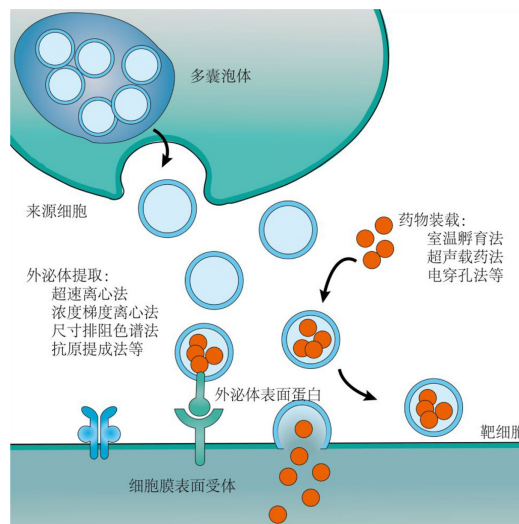


图 1 外泌体的提取、载药及释放

大的应用潜力。

1 外泌体的生物学特性及功能

外泌体的结构分为外膜与内容物两部分, 外膜主要由脂质构成, 通常来源于外泌体母细胞。同时, 外膜上的膜蛋白对外泌体的形态和功能具有重要影响, 外泌体的膜蛋白可与靶细胞表面受体结合, 从而进行靶向性投送, 这是外泌体发挥生物学效应的生物学基础^[13]。外泌体内部密度较低, 电镜下显示为圆盘状、中空形态 (图 2), 因此可装载小分子物质, 如蛋白质、核酸、脂类等各类细胞活性成分及代谢产物^[14]。外泌体广泛存在于各类体液及组织中, 包括唾液、尿液、母乳、羊水、滑液、血清、腹水、脂肪及肿瘤等^[15]。起初, 研究认为外泌体不具备生物学效应, 仅起到清除代谢产物的作用。随着研究的深入, 通过对外泌体内容物的分析, 发现其与多种生理过程相关, 包括免疫应答、神经传导、生殖发育等, 还可以起到细胞间的通信作用^[16, 17]。有趣的是, 外泌体就像是其母细胞的缩小版, 带有一部分的母细胞功能及特征, 如干细胞来源的外泌体具有干细胞特征, 可促进伤口的恢复^[18]。而外泌体所携带的 RNA、DNA、脂类物质、蛋白等, 能反应其母细胞的特征, 可作为疾病诊断的工具: 如肺癌细胞来源的外泌体高度表达 CD317 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor

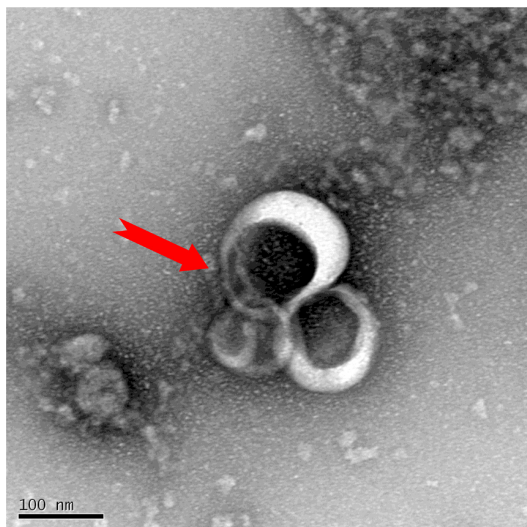
基金项目: 上海市卫生健康委员会中医药科研项目 (No. 2020JQ006); 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院青年孵育项目 (No. 2019YYQ26)

作者单位: 1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肛肠科 (上海 200437); 2. 上海市中医文献馆 (上海 200020)

通讯作者: 陈 晖, Tel: 021-64371481, E-mail: 834113286@qq.com

[△]现在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤一科 (上海 200437)

DOI: 10.7661/j.cjim.20230627.109



注：红色箭头所指为外泌体

图 2 电镜下外泌体形态 (× 150 000)

receptor, EGFR), 可以作为非小细胞肺癌的早期诊断标记物^[19]; miRNA-934 在结直肠癌肝转移中高度表达, 并与不良预后显著相关^[20]; 在黑色素瘤的诊断中, 转移患者的血清外泌体黑色素瘤分化相关基因 9 (melanoma differentiation associated gene-9, MDA-9) 和葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 的表达明显高于无转移患者^[21]; 通过对羊水外泌体中编码 Y-连锁锌指蛋白 (zinc finger protein Y-linked gene, ZFY) 的 mRNA 进行检测, 可确定胎儿的性别^[22]。外泌体在疾病病理过程中也扮演着重要的角色, 如炎症、心血管疾病、肿瘤等。研究发现, 肿瘤细胞外泌体可以促进血管生成、调节免疫系统和重塑周围的实质组织, 发挥着促进肿瘤生长的作用^[23, 24]; 间质细胞来源的外泌体在乳腺肿瘤细胞的干预下, 提高了肿瘤细胞的耐药性^[25]。由于在肿瘤生长调节中的作用, 特定的外泌体可被肿瘤细胞识别并吞噬, 并且, 外泌体的体积在组织屏障中具有良好的通透性, 因此是传递药物的良好载体^[26]。

2 外泌体的提取与装载

外泌体有多种提取方式, 常用的传统提取方法包括超速离心法、浓度梯度离心法、尺寸排阻色谱法、超滤法、聚合物沉淀法、抗原提成法等 (表 1)。其中, 超速离心法是当前外泌体提取的金标准方法, 但提取效率低、纯度低且可能损伤胞膜。浓度梯度离心法可得到高纯度的外泌体, 其原理是利用蔗糖或其他物质制造浓度差, 再根据外泌体易在 1.13~1.19 g/mL 浓度范围富集的特点, 通过离心得到纯度更高的外泌体, 但缺点是配制不同浓度梯度的溶液较为繁琐, 耗时较长^[27]。尺寸排阻色谱法虽然大大节省了提取时间, 但由于需要不同孔径的色谱柱, 其在实验条件上具有一定门槛^[28]。基于聚合物沉淀法和免疫提成法的外泌体提取试剂盒为一些缺乏大型实验设备如超高速离心机的研究者提供了获取外泌体的可能, 且试剂盒可以应用于多种生物样本, 因而受到不少研究者的欢迎, 但由于外泌体母细胞及各类型外泌体的特性不同, 因此试剂盒的使用具有局限性, 加之价格昂贵, 故不适合大规模样品处理^[29, 30]。越来越多的研究者通过不断地努力和改进, 提出了许多新的提取方法, 如 Alameldin S 等^[31]在超速离心后联合了体积排阻色谱法对外泌体进行分离, 实现了产量和纯度的提高。此外, 随着微流控技术的发展, 人们可对微通道内的微量液体进行处理, 从而发展出了基于微流控技术的分离法, 并与纳米阵列、免疫磁珠捕获等新兴方法为提高外泌体提取的效率和纯度开拓了新方向^[32]。外泌体提取后, 需要对外泌体进行鉴定, 常用的方法包括电镜观察和粒径检测。此外, 检测外泌体中普遍含有的结构蛋白也是一种鉴定方式: 如膜转运蛋白: 包括肾素-血管紧张素系统 (renal-angiotensin system, Ras) 相关 (Ras-related protein, RAB) 蛋白家族、鸟苷三磷酸酶 (guanosine triphosphatases, GTPases)、筏蛋白等; 囊泡合成蛋白: 如胞质支架蛋白、肿瘤易感基因 101 (tumor

表 1 传统外泌体提取方式比较

方法	提取原理	提取效率	提取纯度	损伤可能	所需时间	经济性
超速离心法	利用颗粒大小及密度的不同 (金标准方法)	低	低	高	> 4 h	高
浓度梯度离心法	使用不同密度的溶剂, 通过超速离心将不同颗粒分离到与其密度相近的溶剂中	中	中	低	> 16 h	高
超滤法	使用孔径大小不同的超滤膜来过滤不同的物质	高	中	中	< 4 h	中
尺寸排阻色谱法	使用不同大小的柱填料形成不同尺寸的孔径, 从而区分不同大小的物质, 与超滤法类似	高	中	中	0.3 h	中
聚合物沉淀法	使用聚合物试剂 (常用如聚乙二醇等) 降低外泌体溶解度从而沉淀, 再通过离心将其分离	高	低	中	0.3~12 h	中
抗原提成法	利用特定抗体与外泌体质膜抗原结合	高	高	低	4~20 h	低

susceptibility 101, TSG101) 等; 四次穿膜蛋白: CD9、CD63、CD81、CD82 等; 细胞骨架蛋白: 热休克蛋白、肌动蛋白等^[33, 34]。

外泌体载药的方式分为提取前装载和提取后装载两种形式, 提取前装载是指在外泌体提取前, 将化合物与外泌体母细胞共孵育, 使化合物进入细胞及外泌体内, 然后在进行外泌体的提取^[3]。而提取后装载指的是外泌体提取后再进行装载处理, 装载方法有室温孵育、超声载药、电穿孔载药等, 可根据不同的实验条件选择不同的载药方式。值得一提的是, 简单的室温孵育也可达到 18%~24% 的装载效率^[35]。超声载药是一种高效的装载方式, 来自超声的震动可暂时提高外泌体膜的通透性, 让药物可以进入外泌体中, 但这种膜变形过程并不影响膜结合蛋白或外泌体的脂质含量, 并且在 37 ℃ 的孵育后可恢复, 因此超声载药是一种常用的载药方式^[36, 37]。电穿孔技术可在外泌体膜上形成临时性的孔道, 从而使药物进入膜内, 同样的, 电穿孔后需要在 37 ℃ 下孵育使膜恢复完整。转载完成后需要对载药率及装载效率进行计算。

3 外泌体作为载药系统的应用

外泌体独特的结构和生物学活性使其具有强大的药物递送能力, 其中, 同源外泌体一般指载药外泌体来源细胞与靶细胞相同或属同一类型细胞; 而非同源外泌体指的是载药外泌体的来源细胞与靶细胞不相同。值得注意的是, 为了提高外泌体的靶向性和稳定性, 有研究者对外泌体进行改造, 如对母细胞进行基因编辑使外泌体外膜表达特定蛋白, 或直接对外泌体进行化学修饰以增强其稳定性等。这种工程化外泌体具有特定的功能, 但其制备成本和实验要求更高, 一定程度上制约了其发展^[38]。此外, 在纳米医学领域, 纳米颗粒、聚合物囊泡和脂质体等, 也具有相当的应用潜力, 尽管仍有各自困境: 纳米颗粒可以有效降低药物的不良反应, 但其生物稳定性和生物相容性一般^[39]; 聚合物囊泡和脂质体具有较高的生物稳定性和生物相容性, 但其药物装载效率及释放能力不令人满意^[40]。因此, 在众多载药系统中, 外泌体这一天然的载药系统, 仍在纳米医学领域占有重要位置。

3.1 外泌体载药系统的优势 (1) 良好的屏障通过性, 外泌体的直径较普通细胞来说更小, 因此可以通过单核吞噬细胞逃离快速的吞噬作用, 可以通过单核吞噬细胞逃离快速的吞噬作用, 并通过血管内皮细胞进入受体细胞。此外, 足够小的囊泡大小有利于这些天然的纳米载体穿越严格的生物屏障, 如血脑屏障和胎盘屏障。因此, 外泌体可以根据其独特和内在

的生物特性和径向尺寸参与许多纳米医学应用^[41-43]。

(2) 靶向性, Wiklander OPB 等^[12] 研究发现, 不同细胞来源的外泌体在体内的分布情况并不相同, 如树突状细胞在脾脏中的累积量更高, 并且, 在小鼠体内植入异种细胞后 (HEK293T 细胞和人类间充质干细胞), 外泌体在体内表现出了明显的同源靶向性, 这可能是由于其与其亲本有着共同的表面受体及结合蛋白。外泌体的这一特性使其具有极大的研究价值, 特别是作为一种药物传递系统。(3) 逃避细胞耐药机制, 由于外泌体所携带的细胞膜蛋白与靶细胞相同, 因此其能与靶细胞更好地结合, 增加药物在肿瘤细胞内释放的效率, 避免耐药产生。在 Kim MS 等^[44] 的实验中, 紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 被装载到巨噬细胞来源的外泌体中, 用于抑制肺癌细胞的增殖。药物流出转运蛋白是介导 PTX 流出肿瘤细胞从而形成耐药的蛋白, 实验发现, 外泌体装载的 PTX 在野生及耐药细胞中均有较高的释放, 很好地避免了耐药的发生。

3.2 外泌体装载中药单体的探索 作为药物装载系统, 外泌体既然能装载 miRNA 和化合物, 是否能尝试与中药单体结合呢? 在现有的研究中, 外泌体不仅改变了中药单体的溶解度、生物半衰期等理化性质, 同时提高了其靶向性, 能更高效地被目标细胞所吸收^[45, 46]。

姜黄素是一种天然多酚, 来源于中药姜黄的根茎, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等活性。然而, 这种有前景的分子因其水溶性差、生物半衰期短和口服后生物利用度低而阻碍了其临床进展^[47]。Sun D 等^[48] 使用浓度梯度离心法提取了小鼠淋巴瘤细胞系的外泌体, 并将姜黄素与外泌体共孵育, 制备外泌体姜黄素, 后发现姜黄素的溶解度增加, 并在脂多糖介导的小鼠肺炎模型中展现出了良好的抗炎活性。He R 等^[49] 将姜黄素与巨噬细胞共孵育 24 h, 再使用超速离心法提取外泌体, 得到了装载姜黄素的巨噬细胞来源外泌体复合物, 用以治疗小鼠脑缺血再灌注损伤, 取得了一定的效果。

去甲斑蝥素 (norcantharidin, NCTD) 是斑蝥素的修饰产物, 来源于中药斑蝥。去甲斑蝥素具有抗肿瘤、抗肾间质纤维化、抗氧化等作用^[50-52]。NCTD 可通多种途径抑制肿瘤细胞, 且比斑蝥素具有更强的生物学活性, 但并不产生更多的不良反应^[53]。Liang L 等^[54] 使用骨间充质干细胞来源外泌体作为药物载体, 用来治疗肝细胞癌。通过电穿孔技术将 NCTD 加载到外泌体中, 其复合物表现出抑制 HepG2 细胞的活性的效应, 与游离 NCTD 相比, 显示出更显著的抗

肿瘤作用,并且,探针 Cy5.5 对归巢效应的体内检测结果表明,骨间充质干细胞外泌体对荷瘤小鼠的肿瘤部位具有良好的靶向性。与此同时,外泌体 -NCTD 还表现出了修复受损的肝组织的特性^[54]。

雷公藤甲素 (triptolide, TP) 是中药雷公藤的主要活性成分。据报道,TP 不仅具有免疫抑制和抗炎活性,而且具有抗肿瘤作用,可以抑制体外各种类型肿瘤细胞的增殖,并减少体内一些实体肿瘤的生长和转移^[55-57]。Liu H 等^[58]通过超高速离心法提取人卵巢癌 SKOV3 细胞的外泌体,再使用超声法将雷公藤甲素装载进外泌体,制备 TP-Exos 复合物进行实验,结果发现其对母细胞增殖有抑制作用,且能在肿瘤组织中聚集,在进一步的体内实验中,TP-Exos 对肿瘤的抑制作用也明显优于游离的 TP。另一种雷公藤提取物雷公藤红素,也被发现可以通过牛奶外泌体的装载,抑制人非小细胞肺癌 H1299 和 A549 细胞的增殖^[59]。

4 外泌体载药系统的发展前景

毫无疑问,外泌体具有强大临床应用潜力。外泌体是细胞间传递各类物质及信息的载体,因此在体内各组织中具有良好的通过性,是修饰化合物或装载药物的理想工具,并具有一些令人兴奋的特性:如与靶细胞同源的外泌体,不仅表现出向同源细胞聚集的归巢效应,同时也能减少被免疫系统清除的风险^[41-43];而非同源外泌体由于表面蛋白的不同,可以逃避耐药细胞的监控:如巨噬细胞来源外泌体可使紫杉醇在耐药细胞中的细胞毒性提高 50 倍^[44]。虽然不同来源的外泌体其功能和特性不尽相同,但通过人为筛选,外泌体完全可能在多种应用场景中满足不同的需求。因此,有理由相信外泌体是一种前景光明的药物装载系统,而其应用领域将包括但不限于肿瘤、免疫反应、炎症反应等各种疾病。

然而,在外泌体的临床转化中,仍有一些尚未解决的问题,其中最棘手的问题之一便是其在生物体中的巨大异质性。不同来源的外泌体通常具有不同的膜表面蛋白从而产生不同的生物学活性,这种异质性对外泌体的筛选和利用造成了极大的困难。并且,与体外相对单一的环境不同,体内的环境极其复杂,外泌体与不同物质之间的相互作用尚未完全阐明,限制了其进一步临床转化^[8]。这也解释了为何有关外泌体的基础研究数量巨大而临床应用则鲜有耳闻。此外,外泌体应用的挑战和问题还包括:如何高效、高纯度地提取外泌体并加载药物;如何避免非自体外泌体可能引发的 T 细胞活化;如何更好地修饰外泌体以增强其

靶向性等。因此,虽然外泌体载药系统具有美好的前景,但当前不得不面对严峻挑战:无论作为载药系统还是药物靶标,外泌体的临床应用仍有许多困难与挑战。

5 小结

作为中医学的瑰宝,中药及其所含的单体成分蕴含着极大的潜力,但天然来源的化合物往往存在着不确定性,其在体内的效应不可控,并不一定能满足临床需求,因此其直接应用风险极大。外泌体的出现,为中药单体的应用提供了一种新的解决方案:即以“特洛伊木马”的形式,将具有治疗功效的中药单体装载进外泌体中,进入靶细胞后再行释放,从而减少其对其他组织和器官的影响,达到更好的治疗效果。外泌体与中药单体的结合无疑具有极大的研究价值。尽管这一方案的具体疗效与安全性仍需进一步的探索与评估,但这样的尝试无疑给了人们新的希望。相信在不久的将来,外泌体与中药单体的结合能作为一种有效的治疗方案发挥更大的作用。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Tian C, Yang Y, Bai B, et al. Potential of exosomes as diagnostic biomarkers and therapeutic carriers for doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17 (5): 1328-1338.
- [2] Xiao Y, Zhong J, Zhong B, et al. Exosomes as potential sources of biomarkers in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 476: 13-22.
- [3] Zeng W, Wen Z, Chen H, et al. Exosomes as carriers for drug delivery in cancer therapy[J/OL]. *Pharm Res*, 2022, doi: 10.1007/s11095-022-03224-y.
- [4] Kim H, Kim EH, Kwak G, et al. Exosomes: cell-derived nanoplateforms for the delivery of cancer therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (1): 14.
- [5] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9 (6): 654-659.
- [6] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 (1): 9-17.

- [7] Wang J, Xu C, Wong YK, et al. Artemisinin, the magic drug discovered from traditional Chinese medicine[J]. Engineering, 2019, 5 (1): 32–39.
- [8] Wang K, Feng X, Chai L, et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects[J]. Drug Metab Rev, 2017, 49 (2): 139–157.
- [9] Xu D, Hu MJ, Wang YQ, et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application[J]. Molecules, 2019, 24 (6): 1123.
- [10] 崔进, 陈晓, 苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42 (14): 2655–2658.
- [11] 徐佳, 伍春莲. 紫草素药理作用研究进展 [J]. 药物生物技术, 2015, 22 (1): 87–90.
- [12] Wiklander OPB, Nordin JZ, O'Loughlin A, et al. Extracellular vesicle *in vivo* biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4 (1): 26316.
- [13] Krylova SV, Feng D. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (2): 1337.
- [14] Luo H, Zhou Y, Zhang J, et al. NK cell-derived exosomes enhance the anti-tumor effects against ovarian cancer by delivering cisplatin and reactivating NK cell functions[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1087689.
- [15] Gangadaran P, Madhyastha H, Madhyastha R, et al. The emerging role of exosomes in innate immunity, diagnosis and therapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1085057.
- [16] Johnstone RM. Revisiting the road to the discovery of exosomes[J]. Blood Cells Mol Dis, 2005, 34 (3): 214–219.
- [17] Yang B, Chen Y, Shi J. Exosome biochemistry and advanced nanotechnology for next-generation theranostic platforms[J]. Adv Mater, 2019, 31 (2): e1802896.
- [18] Mi P, Liu JL, Qi BP, et al. Stem cell-derived exosomes for chronic wound repair[J]. Cell Tissue Res, 2023, 391 (3): 419–423.
- [19] Jakobsen KR, Paulsen BS, Bæk R, et al. Exosomal proteins as potential diagnostic markers in advanced non-small cell lung carcinoma[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 26659.
- [20] Zhao S, Mi Y, Guan B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13 (1): 156.
- [21] Guan M, Chen X, Ma Y, et al. MDA-9 and GRP78 as potential diagnostic biomarkers for early detection of melanoma metastasis[J]. Tumour Biol, 2015, 36 (4): 2973–2982.
- [22] Keller S, Ridinger J, Rupp AK, et al. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics[J]. J Transl Med, 2011, 9: 86.
- [23] Becker A, Thakur BK, Weiss JM, et al. Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis[J]. Cancer cell, 2016, 30 (6): 836–848.
- [24] Li W, Li C, Zhou T, et al. Role of exosomal proteins in cancer diagnosis[J]. Mol Cancer, 2017, 16 (1): 145.
- [25] Boelens MC, Wu TJ, Nabat BY, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J]. Cell, 2014, 159 (3): 499–513.
- [26] Song H, Liu B, Dong B, et al. Exosome-based delivery of natural products in cancer therapy[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 650426.
- [27] Langevin SM, Kuhnell D, Orr-Asman MA, et al. Balancing yield, purity and practicality: a modified differential ultracentrifugation protocol for efficient isolation of small extracellular vesicles from human serum[J]. RNA Biol, 2019, 16 (1): 5–12.
- [28] Stranska R, Gysbrechts L, Wouters J, et al. Comparison of membrane affinity-based method with size-exclusion chromatography for isolation of exosome-like vesicles from human plasma[J]. J Transl Med, 2018, 16 (1): 1.
- [29] Soares Martins T, Catita J, Martins Rosa I, et al. Exosome isolation from distinct biofluids using precipitation and column-based approaches[J]. PLoS One, 2018, 13 (6): e198820.
- [30] Chen J, Li P, Zhang T, et al. Review on strategies and technologies for exosome isolation and purification[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 9:

- 811971.
- [31] Alameldin S, Costina V, Abdel-Baset HA, et al. Coupling size exclusion chromatography to ultracentrifugation improves detection of exosomal proteins from human plasma by LC-MS[J]. *Pract Lab Med*, 2021, 26: e00241.
- [32] Gao J, Li A, Hu J, et al. Recent developments in isolating methods for exosomes[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1100892.
- [33] Urbanelli L, Magini A, Buratta S, et al. Signaling pathways in exosomes biogenesis, secretion and fate[J]. *Genes (Basel)*, 2013, 4 (2): 152–170.
- [34] Lin S, Yu Z, Chen D, et al. Progress in microfluidics-based exosome separation and detection technologies for diagnostic applications[J]. *Small*, 2020, 16 (9): e1903916.
- [35] Aqil F, Munagala R, Jeyabalan J, et al. Exosomes for the enhanced tissue bioavailability and efficacy of curcumin[J]. *AAPS J*, 2017, 19 (6): 1691–1702.
- [36] Luan X, Sansanaphongpricha K, Myers I, et al. Engineering exosomes as refined biological nanoplateforms for drug delivery[J]. *Acta pharmacol Sin*, 2017, 38 (6): 754–763.
- [37] Wang P, Wang H, Huang Q, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages enhance paclitaxel antitumor activity by activating macrophages-mediated inflammation[J]. *Theranostics*, 2019, 9 (6): 1714–1727.
- [38] Akbari A, Nazari-Khanamiri F, Ahmadi M, et al. Engineered exosomes for tumor-targeted drug delivery: a focus on genetic and chemical functionalization[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15 (1): 66.
- [39] Jeppesen DK, Zhang Q, Franklin JL, et al. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities[J/OL]. *Trends Cell Biol*, 2023, doi: 10.1016/j.tcb.2023.01.002.
- [40] Hirschi S, Ward TR, Meier WP, et al. Synthetic biology: bottom-up assembly of molecular systems[J]. *Chem Rev*, 2022, 122 (21): 16294–16328.
- [41] Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871 (2): 455–468.
- [42] Familtseva A, Jeremic N, Tyagi SC. Exosomes: cell-created drug delivery systems[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459 (1-2): 1–6.
- [43] Hon KW, Ab-Mutalib NS, Abdullah NMA, et al. Extracellular vesicle-derived circular RNAs confers chemoresistance in Colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 16497.
- [44] Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12 (3): 655–664.
- [45] Liu T, Zhang X, Du L, et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1).
- [46] Gao Z, Zhang C, Xia N, et al. Berberine-loaded M2 macrophage-derived exosomes for spinal cord injury therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 126: 211–223.
- [47] Bisht S, Maitra A. Systemic delivery of curcumin: 21st century solutions for an ancient conundrum[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2009, 6 (3): 192–199.
- [48] Sun D, Zhuang X, Xiang X, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes[J]. *Mol Ther*, 2010, 18 (9): 1606–1614.
- [49] He R, Jiang Y, Shi Y, et al. Curcumin-laden exosomes target ischemic brain tissue and alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ROS-mediated mitochondrial apoptosis[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 117: 111314.
- [50] Shen HB, Huo ZJ, Bai YJ, et al. Protective Effect of norcantharidin on collagen-induced arthritis rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24 (4): 278–283.
- [51] Zeng D, Xiao Z, Xu Q, et al. Norcantharidin protects against renal interstitial fibrosis by suppressing TWEAK-mediated Smad3 phosphorylation[J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118488.
- [52] Hong KO, Ahn CH, Yang IH, et al. Norcantharidin suppresses YD-15 cell invasion through inhibition of FAK/Paxillin and F-actin reorganization[J].

- Molecules, 2019, 24 (10): 1928.
- [53] Zhou J, Ren Y, Tan L, et al. Norcantharidin: research advances in pharmaceutical activities and derivatives in recent years[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110755.
- [54] Liang L, Zhao L, Wang Y, et al. Treatment for hepatocellular carcinoma is enhanced when norcantharidin is encapsulated in exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Mol Pharm, 2021, 18 (3): 1003-1013.
- [55] Wang BY, Cao J, Chen JW, et al. Triptolide induces apoptosis of gastric cancer cells via inhibiting the overexpression of MDM2[J]. Med Oncol, 2014, 31 (11): 270.
- [56] Gao H, Zhang Y, Dong L, et al. Triptolide induces autophagy and apoptosis through ERK activation in human breast cancer MCF-7 cells[J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (4): 3413-3419.
- [57] Sun YY, Xiao L, Wang D, et al. Triptolide inhibits viability and induces apoptosis in liver cancer cells through activation of the tumor suppressor gene p53[J]. Int J Oncol, 2017, 50 (3): 847-852.
- [58] Liu H, Shen M, Zhao D, et al. The effect of triptolide-loaded exosomes on the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer SKOV3 cells[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 2595801.
- [59] Aqil F, Kausar H, Agrawal AK, et al. Exosomal formulation enhances therapeutic response of celastrol against lung cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2016, 101 (1): 12-21.
- (收稿: 2022-09-27 在线: 2023-08-21)
- 责任编辑: 邱 禹

欢迎订阅 2024 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床经验、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2002—2020 年 18 次被评为“百种中国杰出学术期刊”; 2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目; 2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 30.00 元/期。全年定价: 360.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发售, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62876547-815; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。