·综述·

外泌体载药系统的研究进展Δ

文武龙[1*]，张炜烨[1]，张筠昊[1]，梁　霄[1]，肖　展[1]，孙　鑫[1]，杨　婧[2]，王　锐[1#]（1.黑龙江中医药大学药学院，哈尔滨 150040；2.黑龙江中医药大学基础医学院，哈尔滨　150040）

中图分类号　R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）10-1271-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.23

摘　要　外泌体是一种由多种细胞分泌且具有脂质双层膜结构的囊性小泡，其具有良好的生物相容性、高靶向性和高稳定性，是药物递送系统中具有极大发展潜力的天然纳米级药物载体。本文对外泌体及其特性、外泌体载药途径及方法、工程化外泌体载药系统靶向治疗疾病的设计策略及外泌体载药系统在多种疾病治疗中的应用现状进行综述。外泌体载药途径可分为外源性和内源性两大类，常用的外泌体载药方法包括电穿孔法、共孵育法、超声法等；工程化外泌体载药系统可以进一步提高载药量，增强药物的靶向性，主要通过基因工程技术、物理修饰法、化学修饰法等途径对外泌体进行表面修饰。外泌体载药系统为关节炎类、肿瘤类、脑部等疾病的靶向治疗提供了新思路。

关键词　外泌体；载药系统；表面修饰；靶向治疗

Research progress of exosome drug loading system

WEN Wulong[1], ZHANG Weiye[1], ZHANG Junhao[1], LIANG Xiao[1], XIAO Zhan[1], SUN Xin[1], YANG Jing[2], WANG Rui[1] (1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Basic Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT　Exosome is a kind of vesicle secreted by a variety of cells with lipid bilayer membrane structure, which has good biocompatibility, high targeting and high stability, and is a natural nanoscale drug carrier with great development potential in drug delivery system. In this paper, exosomes and their properties, exosome drug delivery pathways and methods, the design strategy of engineered exosome drug delivery systems for targeted disease therapy, and the application of exosome drug delivery systems in the treatment of a variety of diseases were reviewed. Exosome drug delivery pathways could be divided into two categories: exogenous and endogenous. Common exosome drug delivery methods included electroporation, co-incubation, and ultrasound. Engineered exosome drug delivery system can further improve drug loading and enhance drug targeting. The main way of engineering is to modify exosome surface through genetic engineering technology, physical modification, chemical modification, etc. Exosome drug delivery system provides a new idea for targeted therapy of arthritis, tumor, brain and other diseases.

KEYWORDS　exosome; drug loading system; surface modification; targeted therapy

细胞外囊泡是细胞间通信的重要介质，在生理和病理过程中发挥着重要作用，其可分为外泌体、微囊泡和凋亡小体3种类型[1]。其中，外泌体是一种可由多种细胞分泌且具有脂质双层膜结构的囊性小泡[2]，最初人们认为外泌体只是细胞排泄的一种途径，后续研究发现其具有良好的生物相容性、高靶向性、高稳定性和低免疫原性等优点，可跨越多种屏障快速高效地递送药物进入细胞或组织[3-4]。外泌体作为药物递送的载体，可以减少药物在到达病灶部位前的代谢消耗，避免因药物递送到病灶部位效率低导致的全身毒性等不良事件的发生，与直接使用传统药物相比，外泌体载药治疗疾病具有更好的靶向性和疗效[5]。近年来，外泌体作为潜在有效的药物载体已在各类疾病的治疗中引起了越来越多的关注，本文总结了外泌体载药系统的设计策略及其在各类疾病治疗中的应用，从外泌体及其特性、外泌体载药途径及方法、工程化外泌体载药系统靶向治疗疾病的设计策略、外泌体载药系统在多种疾病治疗中的应用现状等方面进行综述，以期为外泌体的研究与开发提供参考。

Δ **基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.82074271，No.81603418）；黑龙江省省属本科高校中央支持地方高校改革发展项目（优秀青年人才项目）（No.2020YQ05）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：新药及新剂型。电话：0451-87266893。E-mail：3141283158@qq.com

＃**通信作者**　教授，硕士生导师，博士。研究方向：新药开发。电话：0451-87266893。E-mail：wrdx@sina.com

1 外泌体及其特性

1.1 外泌体的形成与内容物

外泌体来源于全身各处细胞，其形成途径有两条，分别是内体途径和质膜途径[6]。大多数人认可的是内体途径，该途径为先由质膜出芽形成早期内体，再逐渐成熟形成腔内含有小囊泡的晚期核内体，最终形成胞内多泡体，胞内多泡体与质膜融合释放其所含的直径30～150 nm的腔内小泡即为外泌体[7]。而关于质膜途径的研究较少，仅有少量研究表明，部分外泌体也可以由质膜直接出芽形成[6]。

外泌体主要含有脂质、蛋白质及核酸等成分[2]。其中脂质小分子物质主要包括胆固醇、鞘磷脂、二磷酸甘油酸及前列腺素等，具有构建脂质双分子层和决定外泌体刚度等作用[8]。外泌体中的蛋白质主要取决于其细胞来源，主要包含以下几类蛋白：热休克蛋白（发挥细胞内组装和运输作用）、转运蛋白和受体蛋白（发挥细胞间通讯和运输作用）、四分子交联体家族（主要介导信号传导、细胞融合和迁移）、靶向蛋白（介导外泌体与受体细胞之间的特异性识别）和融合蛋白（在外泌体与受体细胞的膜交换与膜融合过程中起重要作用）[9－10]。外泌体中的核酸包括各种微RNA（miRNA）、小干扰RNA（siRNA）、信使RNA（mRNA）、转运RNA（tRNA）以及少量DNA等，其在遗传信息传递、细胞靶向及部分疾病[如类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）]的发生和发展过程中起重要作用[11－12]。

1.2 外泌体的主要类型、生理功能及其作用机制

不同细胞来源的外泌体携带的内容物不同，且具备不同的生理功能。常用的外泌体主要有以下几类：间充质干细胞源性外泌体（如骨髓间充质干细胞源性外泌体和脐带间充质干细胞源性外泌体等）、巨噬细胞源性外泌体、树突状细胞源性外泌体、血清源性外泌体以及骨髓造血干细胞源性外泌体，其生理功能和作用见表1[13－14]。除此之外，细菌源性、病灶细胞源性、生物体液源性（如乳汁、血浆、唾液等）、食品源性（各类蔬菜、水果等）、中药源性等外泌体近年来也得到了越来越多的关注，且有着不同的生理功能[15]。

表1 常用外泌体的类型、生理功能及作用机制

外泌体类型	生理功能	作用机制
间充质干细胞源性外泌体	调节炎症反应，参与组织修复再生，可治疗炎症性疾病	通过旁分泌和自分泌作用释放多种生物活性因子来进行免疫调节
巨噬细胞源性外泌体	在炎症的发生、发展中起着重要的作用	通过与多种细胞相互作用产生大量的炎性细胞因子，而发挥促炎/抑炎作用
树突状细胞源性外泌体	调节炎症反应、促进软骨修复	通过抑制T细胞增殖来调节炎症反应，通过促进软骨修复再生所需活性因子的分泌来帮助软骨修复
血清源性外泌体	对评估和诊断各种疾病具有一定的价值	在疾病的病程中，血清源性外泌体的特定miRNA表达水平异常
骨髓造血干细胞源性外泌体	参与免疫调节	通过分泌多种细胞因子来参与机体的免疫调节

2 外泌体载药途径及方法

外泌体载药途径可分为两大类，一类为外源性载药途径：先将外泌体提取、纯化，再将治疗药物包载于外泌体中；另一类为内源性载药途径：通过各种方式使药物进入供体细胞，再进入外泌体中，随后外泌体从供体细胞分泌，通过分离、提纯得到已载药的外泌体[16]。内源性载药途径操作复杂且最终药物负载率难以控制，因此在实际应用中外源性载药途径更为广泛。目前，常用的外泌体载药方法包括电穿孔法、共孵育法、超声法、化学转染法及反复冻融法[15,17－18]，其各自的优缺点见表2。

表2 常用外泌体载药方法的优缺点

方法	优点	缺点
电穿孔法	操作简单，适合装载大分子量药物	装载效率低，易破坏外泌体脂质膜的完整性
共孵育法	操作简单，无需添加额外的活性物质	装载效率较低
超声法	装载效率高，可实现药物持续释放，适合装载siRNA	易导致外泌体脂质膜变形
化学转染法	通过转染可使目标药物基因在细胞内表达，适合装载基因类药物	实验难度大、周期长、转染效率低、基因表达效果差
反复冻融法	装载效率较高，无需添加额外的活性物质	可能会破坏外泌体的完整性且需较复杂的后续处理

3 工程化外泌体载药系统靶向治疗疾病的设计策略

外泌体载药系统将药物递送到靶部位的效率易受亲代细胞和受体细胞的影响，因此部分天然外泌体具有靶向性不强等缺点[19]。临床实际更需要的是可以实现精准靶向给药，以减少非靶组织和器官伤害的主动靶向给药系统——工程化外泌体载药系统[20]。外泌体表面修饰是工程化的主要途径，可以通过将特定的蛋白质或肽成分修饰到膜表面来达到增强靶向性的目的[21]。外泌体的表面修饰方法主要包括基因工程技术、物理修饰法、化学修饰法及膜融合技术。

3.1 基因工程技术

基因工程技术可以将蛋白或多肽的基因序列与选定的外泌体脂质膜蛋白的基因序列融合，通过质粒转染等方式，使其表达于外泌体脂质膜表面，进而操纵外泌体脂质膜表面的蛋白组成及表达[22]。目前，常用于表面修饰的膜蛋白主要有溶酶体相关膜蛋白2b（Lamp2b）、四跨膜蛋白超家族（CD63、CD9、CD81）及血小板生长因子受体等[23]。Liang等[24]应用基因工程技术将软骨细胞亲和肽与外泌体表面蛋白Lamp2b的*N*-末端融合制得软骨细胞靶向外泌体，将核酸药物miRNA-140装载于其中，并与未修饰的外泌体载药组进行比较，结果显示，关节内注射软骨细胞靶向外泌体后，可使药物保留时间更长，体内扩散更小，证明修饰后的外泌体能增强靶向性，延长药物作用时间。

3.2 物理修饰法

外泌体膜是由脂质双分子层组成的，因此可将脂溶性分子锚定插入膜中，从而介导外泌体的表面修饰，其过程类似于脂质体等载体的膜修饰方法[25]。现今最常用的脂溶性交联剂主要是胆固醇和合成磷脂等[21]。He等[26]使用免疫磁珠特异性获取外泌体，然后利用物理修饰法，将具有高亲和力的二价胆固醇标记的DNA锚自发插入外泌体膜上完成表面修饰，再通过锚的特性进行信号放大进而实现外泌体的准确定量，其修饰后的外泌体虽尚未用于载药，但也为用于载药治疗疾病的外泌体表面修饰提供了新的途径。

3.3 化学修饰法

化学修饰法主要通过化学反应来实现外泌体的表面修饰。点击化学（click chemistry）是一种效率高、操作相对简便且抗干扰能力强的化学反应，其以小单元的合成为基础，借助反应来获得多样性的分子。其代表反应为Husigen环加成反应，具体是指叠氮-炔基在一价铜离子的催化下区域选择性地生成三唑环的过程[27]，已广泛应用于病毒、DNA、肽、抗体、纳米粒、脂质体及胶束的修饰[21]。此外，利用点击化学还可以直接对外泌体膜进行修饰，如Smyth等[28]利用点击化学法成功将叠氮-氟545偶联到外泌体上，各项表征测试表明该修饰对外泌体的大小及其与受体细胞的黏附/内化程度没有影响，证明该方法在成功修饰外泌体膜，提高靶向性的同时不影响其自身功能与特征。这为增强工程化外泌体载药系统治疗疾病的靶向性提供了一种新方法。

3.4 膜融合技术

膜融合技术是指将外泌体膜与其他不同来源的脂质膜混合，从而得到杂化膜，杂化膜具有与原脂质膜相同的特性。该法不仅适用于两种天然生物膜之间的融合，也可用于生物膜与脂质体的结合，其在实现功能性目标配体嵌入的同时，能在一定程度上增加载药量，解决外泌体装载效率低的问题[29]。Liang等[30]通过膜融合技术将软骨细胞靶向外泌体与脂质体2000进行融合得到载药量更高、稳定性更好的杂交软骨细胞靶向外泌体，用杂交软骨细胞靶向外泌体包载经*CRISPR/Cas9*基因编辑技术处理的质粒后，对关节炎模型大鼠进行关节内给药。结果显示，与未进行表面修饰的外泌体载药组相比，修饰后的外泌体载药系统的器官扩散更少、载药量更大和软骨定位更精确，可有效消融软骨细胞中基质金属蛋白酶13的表达，缓解关节炎。

4 外泌体载药系统在多种疾病治疗中的应用现状

4.1 关节炎类疾病

RA的发病机制复杂，病因尚未明确，现有治疗药物或多或少有着不足之处[31]，如雷公藤内酯醇（triptolide，TP）可在自身免疫性疾病和移植排斥反应中表现出良好的抗炎作用和免疫抑制作用，然而该药具有的多器官毒性极大地限制了其在临床的应用[32]。Rao等[33]将TP装载于树突状细胞来源的外泌体中，得到搭载TP的树突细胞源性外泌体载药系统；对结肠炎和RA模型小鼠给药后发现，搭载TP的树突细胞源性外泌体载药系统可以有效地将TP递送到靶细胞中，减轻模型小鼠的局部炎症及损伤，且无明显毒性，成功避免了TP的多器官毒性。

4.2 肿瘤类疾病

癌症的治疗药物需要低免疫原性、低毒性的靶向药物递送载体，而外泌体作为天然内源性转运载体，在经过工程化处理后可成为绝佳的抗肿瘤药物载体。Tian等[34]将化疗药物阿霉素装载于小鼠未成熟的树突状细胞来源的外泌体中，通过基因工程技术将外泌体与特定的iRGD肽结合使其获得肿瘤靶向能力；对乳腺癌模型小鼠静脉注射给药后发现，经修饰后的外泌体成功将阿霉素特异性地递送到肿瘤组织，有效抑制了肿瘤细胞的生长，且对小鼠没有明显毒性，在肿瘤的治疗中展示出巨大的潜在价值。

4.3 脑部疾病

安全有效地递送药物一直是治疗缺血性脑卒中的主要障碍。外泌体凭借其低免疫原性、高递送效率和穿越血脑屏障的特性，作为治疗脑缺血的内源性药物递送载体具有很大的应用前景。Tian等[35]将c（RGDy K）肽通过点击化学法与外泌体表面进行偶联，并将姜黄素装载于修饰后的外泌体中，成功制得具备靶向能力的载药系统；对短暂性大脑中动脉栓塞小鼠模型给药后发现，经修饰后的外泌体成功将姜黄素靶向到脑缺血的病变区域，并有效抑制了病变区域的炎症反应和细胞凋亡。该研究为脑部疾病的治疗提供了一种新策略。

4.4 眼部疾病

外泌体作为天然内源性转运载体，具有低毒性、低免疫原性、渗透性好等优势。Wassmer等[36]将编码绿色荧光蛋白（green fluorescent protein，GFP）的腺相关病毒（adeno-associated virus，AAV）装载到常规AAV2载体和AAV2外泌体载体，并将二者注射到成年小鼠的眼睛中，注射后4周通过眼底成像无创监测GFP的表达，并用实时荧光定量聚合酶链式反应和组织学方法分析视网膜的表达。结果显示，AAV2外泌体载体在基于眼底图像

分析和实时荧光定量聚合酶链式反应的GFP表达方面优于常规AAV2载体。AAV2外泌体载体在视网膜中表现出更强的穿透力，有效地到达内核层和外丛状层，为进一步实现眼科疾病的靶向治疗提供了新思路。

4.5 心脏类疾病

心肌梗死是心力衰竭的主要原因之一，可导致不可逆转的心肌细胞凋亡和心功能损害。目前心肌梗死的临床治疗大多旨在缓解症状，而不是修复受损的心肌，所以效果欠佳。Song等[37]从转基因亲本细胞中设计并制备了富含特异性抗凋亡作用的miRNA-21的外泌体，并在小鼠心肌梗死模型中综合评价了其治疗效果。结果显示，外泌体有效保护了miRNA-21不被降解代谢，成功将miRNA-21递送到受体细胞，显著降低了程序性细胞死亡因子4蛋白表达，抑制了心肌细胞凋亡，促进了心脏功能恢复。这提示基于外泌体的外源性miRNA递送可能是心肌梗死有效治疗的替代方案。

5 总结与展望

外泌体是一种由多种细胞分泌且具有脂质双层膜结构的囊性小泡，通过电穿孔法、共孵育法等将药物包载于其中，可得到的一种安全稳定、拥有高生物相容性的外泌体载药系统。通过基因工程技术、物理修饰法、化学修饰法等表面修饰方法可以进一步提高外泌体载药系统的靶向性和载药量。目前，外泌体载药系统为关节炎类、肿瘤类、脑部等疾病的靶向治疗提供了新思路。然而要充分发挥外泌体载药系统的潜力，笔者认为后续可关注以下几个方向：(1)乳源性外泌体可通过口服给药进入循环系统且拥有较高的生物利用度[38]，后续或可关注如何实现口服外泌体的靶向性，进而将外泌体制备成口服剂型以节约成本。(2)刺激响应型外泌体可对外源性的刺激作出响应，从而实现靶向及控释给药，如光热响应、磁响应和超声响应等[15]，将外泌体与刺激响应结合构建载药系统[39]亦是一种可关注的方向。(3)植物源性外泌体被证实具有负载药物靶向肠道的能力[40]，现阶段的外泌体实验多为动物细胞源性，成本较高，植物源性外泌体载药治疗疾病亦值得探索。(4)有研究表明，穴位贴敷及穴位注射可以有效延长药物半衰期[41－42]，外泌体载药系统通过穴位贴敷或穴位注射方式进行给药，对于某些疾病可能会进一步增强靶向性、延长药物半衰期，从而提高疗效，故将外泌体载药系统与穴位给药途径结合亦值得关注。

参考文献

[1] HE C J, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. Theranostics, 2018, 8(1): 237-255.

[2] KORITZINSKY E H, STREET J M, STAR R A, et al. Quantification of exosomes[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(7): 1587-1590.

[3] YANG Z G, SHI J F, XIE J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(1): 69-83.

[4] XU M Q, YANG Q H, SUN X D, et al. Recent advancements in the loading and modification of therapeutic exosomes[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 586130.

[5] YAN F L, ZHONG Z R, WANG Y, et al. Exosome-based biomimetic nanoparticles targeted to inflamed joints for enhanced treatment of rheumatoid arthritis[J]. J Nanobiotechnology, 2020, 18(1): 115.

[6] 郝慧强，李姝赟，郭松佳，等. 外泌体生物学发生机制的研究进展[J]. 山东医药，2021，61(19)：109-112.

[7] JOHNSTONE R M, ADAM M, HAMMOND J R, 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.

[8] PATHAN M, FONSEKA P, CHITTI S V, et al. Vesiclepedia 2019: a compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D516-D519.

[9] CONDE-VANCELLS J, RODRIGUEZ-SUAREZ E, EMBADE N, et al. Characterization and comprehensive proteome profiling of exosomes secreted by hepatocytes [J]. J Proteome Res, 2008, 7(12): 5157-5166.

[10] ZHANG Z X, MI T, JIN L M, et al. Comprehensive proteomic analysis of exosome mimetic vesicles and exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 312.

[11] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.

[12] PÉREZ-BOZA J, LION M, STRUMAN I. Exploring the RNA landscape of endothelial exosomes[J]. RNA, 2018, 24(3): 423-435.

[13] 袁雪梅，罗丰，李春香，等. 不同来源外泌体在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 风湿病与关节炎，2022，11(11)：63-67.

[14] 蔡雨孜，崔换天，王丽，等. 间充质干细胞外泌体作用机制的研究进展[J]. 天津中医药大学学报，2019，38(5)：512-517.

[15] 陈晓峰，王开元，梁芳铭，等. 外泌体递药系统及其在肿瘤治疗中的应用[J]. 化学进展，2022，34(4)：773-786.

[16] 洪婷，薛晓梅，何斌. 内源性外泌体作为纳米载药系统在心肌缺血治疗中的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2018，38(8)：985-989，984.

[17] 李思迪，侯信，亓洪昭，等. 外泌体：为高效药物投递策略提供天然的内源性纳米载体[J]. 化学进展，2016，28（增刊2）：353-362.
[18] 杨宇亮，黄钟明，李喜亮，等. 外泌体递送载体在肿瘤光学治疗研究进展[J]. 药学学报，2023，58（3）：506-515.
[19] CHEN H Z，WANG L Y，ZENG X L，et al. Exosomes，a new star for targeted delivery[J]. Front Cell Dev Biol，2021，9：751079.
[20] XU M，FENG T，LIU B W，et al. Engineered exosomes：desirable target-tracking characteristics for cerebrovascular and neurodegenerative disease therapies[J]. Theranostics，2021，11（18）：8926-8944.
[21] 邵钰柔，王宇彤，陈志鹏. 细胞外囊泡的表面修饰及其在中药活性成分递送中的应用[J]. 南京中医药大学学报，2020，36（4）：561-566.
[22] CHOI H，CHOI Y，YIM H Y，et al. Biodistribution of exosomes and engineering strategies for targeted delivery of therapeutic exosomes[J]. Tissue Eng Regen Med，2021，18（4）：499-511.
[23] ARMSTRONG J P K，HOLME M N，STEVENS M M. Re-engineering extracellular vesicles as smart nanoscale therapeutics[J]. ACS Nano，2017，11（1）：69-83.
[24] LIANG Y J，XU X，LI X F，et al. Chondrocyte-targeted microRNA delivery by engineered exosomes toward a cell-free osteoarthritis therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces，2020，12（33）：36938-36947.
[25] BATINIĆ P M，ĐORĐEVIĆ V B，STEVANOVIĆ S I，et al. Formulation and characterization of novel liposomes containing histidine for encapsulation of a poorly soluble vitamin[J]. J Drug Deliv Sci Technol，2020，59：101920.
[26] HE F，LIU H，GUO X G，et al. Direct exosome quantification via bivalent-cholesterol-labeled DNA anchor for signal amplification[J]. Anal Chem，2017，89（23）：12968-12975.
[27] LI X，XIONG Y Z. Application of “click” chemistry in biomedical hydrogels[J]. ACS Omega，2022，7（42）：36918-36928.
[28] SMYTH T，PETROVA K，PAYTON N M，et al. Surface functionalization of exosomes using click chemistry[J]. Bioconjug Chem，2014，25（10）：1777-1784.
[29] SATO Y T，UMEZAKI K，SAWADA S，et al. Engineering hybrid exosomes by membrane fusion with liposomes[J]. Sci Rep，2016，6：21933.
[30] LIANG Y J，XU X，XU L M，et al. Chondrocyte-specific genomic editing enabled by hybrid exosomes for osteoarthritis treatment[J]. Theranostics，2022，12（11）：4866-4878.
[31] 杨丽，刘荣华，黄四碧，等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房，2021，32（17）：2154-2159.
[32] SONG C Y，XU Y G，LU Y Q. Use of *Tripterygium wilfordii* Hook F for immune-mediated inflammatory diseases：progress and future prospects[J]. J Zhejiang Univ Sci B，2020，21（4）：280-290.
[33] RAO Q，MA G C，LI M，et al. Targeted delivery of triptolide by dendritic cell-derived exosomes for colitis and rheumatoid arthritis therapy in murine models[J]. Br J Pharmacol，2023，180（3）：330-346.
[34] TIAN Y H，LI S P，SONG J，et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy[J]. Biomaterials，2014，35（7）：2383-2390.
[35] TIAN T，ZHANG H X，HE C P，et al. Surface functionalized exosomes as targeted drug delivery vehicles for cerebral ischemia therapy[J]. Biomaterials，2018，150：137-149.
[36] WASSMER S J，CARVALHO L S，GYÖRGY B，et al. Exosome-associated AAV2 vector mediates robust gene delivery into the murine retina upon intravitreal injection[J]. Sci Rep，2017，7：45329.
[37] SONG Y，ZHANG C，ZHANG J X，et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction[J]. Theranostics，2019，9（8）：2346-2360.
[38] ZHONG J，XIA B Z，SHAN S B，et al. High-quality milk exosomes as oral drug delivery system[J]. Biomaterials，2021，277：121126.
[39] ZHAO C W，SONG W X，MA J，et al. Macrophage-derived hybrid exosome-mimic nanovesicles loaded with black phosphorus for multimodal rheumatoid arthritis therapy[J]. Biomater Sci，2022，10（23）：6731-6739.
[40] CAI Y，ZHANG L X，ZHANG Y J，et al. Plant-derived exosomes as a drug-delivery approach for the treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer[J]. Pharmaceutics，2022，14（4）：822.
[41] 朱卫丰，王雅琦，吴文婷，等. 中药穴位贴敷的现代研究进展[J]. 中国中药杂志，2023，48（3）：579-587.
[42] 邓凯烽，尚鑫阳，朱圣旺，等. 穴位注射改善膝骨关节炎患者疼痛及关节功能的Meta分析[J]. 中国组织工程研究，2020，24（18）：2879-2887.

（收稿日期：2022-11-16　修回日期：2023-04-23）
（编辑：邹丽娟）