

# 植物来源细胞外囊泡及其在化妆品中的研究进展

罗爽, 胡韞伟, 盛璐, 吴建新\*, 黄庆\*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年4月20日; 录用日期: 2026年5月20日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘要

植物细胞外囊泡(Plant-Derived Extracellular Vesicles, PDEVs)是植物细胞自然分泌的、具有脂质双分子层结构的纳米级膜囊泡, 可包裹递送植物特异性小RNA、功能蛋白、次生代谢产物等活性成分, 具备来源广泛、生物相容性优异、免疫原性低等优势, 在皮肤护理领域展现出巨大的应用潜力。本文综述了超速离心、密度梯度离心等PDEVs分离纯化技术; 重点总结了PDEVs在促进伤口愈合、抗衰老、美白、促毛发生长方面的功效与相关分子机制; 同时分析了其在安全性评价、储存稳定性、透皮递送等方面面临的挑战, 以期PDEVs在化妆品功效原料领域的开发与后续研究提供理论参考。

## 关键词

植物来源细胞外囊泡, 分离纯化, 护肤功效, 应用挑战

# Research Progress on Plant-Derived Extracellular Vesicles and Their Applications in Cosmetics

Shuang Luo, Yunwei Hu, Lu Sheng, Jianxin Wu\*, Qing Huang\*

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: April 20, 2026; accepted: May 20, 2026; published: May 29, 2026

## Abstract

Plant-Derived Extracellular Vesicles (PDEVs) are nano-scale membrane vesicles with a canonical lipid

\*通讯作者。

文章引用: 罗爽, 胡韞伟, 盛璐, 吴建新, 黄庆. 植物来源细胞外囊泡及其在化妆品中的研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(3): 514-527. DOI: 10.12677/hjbm.2026.163054

bilayer structure, naturally secreted by plant cells. They can encapsulate and efficiently deliver a wide spectrum of bioactive components, including plant-specific small RNAs, functional proteins, and secondary metabolites. Endowed with inherent advantages such as wide availability, superior biocompatibility, and low immunogenicity, PDEVs have exhibited immense application potential in the field of skin care. Herein, we systematically review the mainstream isolation and purification technologies for PDEVs, such as differential ultracentrifugation and density gradient centrifugation. We predominantly summarize the skincare efficacy of PDEVs and their underlying molecular mechanisms in the aspects of wound healing promotion, anti-aging, skin whitening, and hair growth stimulation. Meanwhile, we analyze the pivotal challenges faced by PDEVs in terms of safety evaluation, storage stability, and transdermal delivery. This review aims to provide a theoretical reference for the development of PDEVs as functional cosmetic raw materials and for advancing subsequent relevant research.

## Keywords

Plant-Derived Extracellular Vesicles, Isolation and Purification, Skin Care Efficacy, Application Challenges

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

植物细胞外囊泡(Plant-Derived Extracellular Vesicles, PDEVs)泛指由各类植物细胞自然分泌的、具有典型脂质双分子层结构的纳米级膜囊泡(见图 1), 直径通常在 30~500 nm 之间[1], 根据其来源的不同, 可将其分为两大类: 一类是由活体植物细胞通过受调控的细胞内运输途径主动分泌至胞外空间(如质外体)的囊泡, 被称为“真正”细胞外囊泡(bona fide PDEVs), 需通过收集质外体洗涤液或细胞培养上清等非破坏性手段获取[2]; 另一类则是通过榨汁、匀浆等机械方式破碎植物组织后, 由膜成分自发组装形成的涵盖有膜碎片、脂质-蛋白复合物、代谢物聚集体的纳米颗粒, 这些颗粒与“真正”细胞外囊泡混杂在一起, 共同构成了更为宽泛的细胞外囊泡群体[3]。这两类囊泡在理化性质及生物相容性等方面具有高度相似[2], 在现代研究中通常未作严格区分。

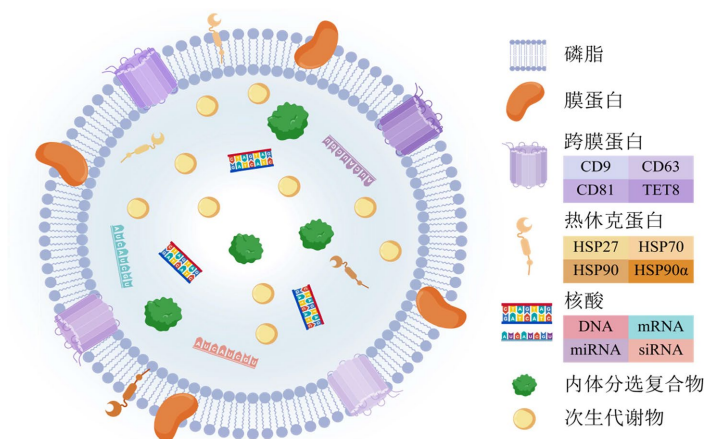
PDEVs 能够包裹并高效递送多种生物活性成分, 包括但不限于植物特异性小分子 RNA、功能蛋白质、脂质以及次生代谢产物, 具有抗炎、抗氧化、促进修复等多种生物效应[4]。PDEVs 来源广泛且成本相对低廉, 可从多种瓜果蔬菜和药用植物中获取[5]。相较于动物源外泌体, PDEVs 通常表现出更优异的生物相容性及更低的免疫原性[6]。

相较于哺乳动物细胞外囊泡研究, PDEVs 研究起步较晚, 但近年来随着人们对于皮肤健康追求的日益增加, PDEVs 凭借其天然来源、纳米级粒径等优势, 为化妆品功效原料的开发提供了新思路。然而, 目前 PDEVs 的研究仍存在诸多亟待解决的科学瓶颈, 多数功效验证仅停留在细胞表型层面; 同时对囊泡的靶向运输、分选和相互作用机制等仍不清楚; 不同类型囊泡的功能特异性也有待进一步阐明。因此, 本文系统综述了 PDEVs 的提取分离技术和护肤功效, 并分析了其在应用中面临的挑战, 以期为后续研究提供参考。

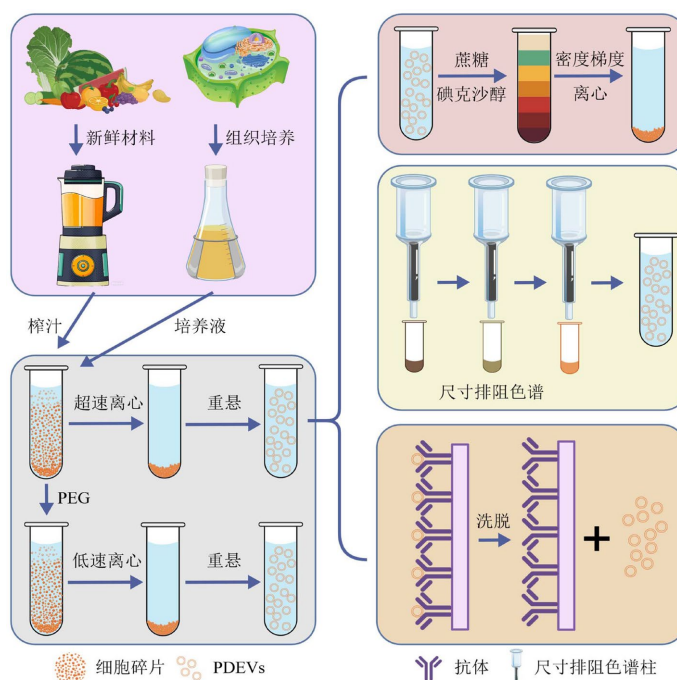
## 2. PDEVs 的分离纯化方法

根据材料来源的不同, PDEVs 可分为“真正”细胞外囊泡和植物组织人为破碎后自组装纳米颗粒两

类, 但两者在后续分离纯化策略上并无明显区分。目前 PDEVs 的分离手段主要包括超速离心法(Ultracentrifugation, UC)、密度梯度离心法(Density gradient centrifugation, DGC)、尺寸排阻色谱法(Size exclusion chromatography, SEC)、聚合物沉淀法(Polymer precipitation, PP)及亲和捕获法(Affinity capture, AC)等(见图 2)。



**Figure 1.** Structural diagram of PDEVs  
**图 1.** PDEVs 的结构示意图



**Figure 2.** Isolation and purification strategies of PDEVs  
**图 2.** PDEVs 的分离纯化方法

### 2.1. 超速离心法

超速离心法(UC)是当前分离 PDEVs 最经典、应用最广泛的技术。其原理是利用囊泡与样本中其他成分的尺寸及密度差异, 通过一系列递增离心力步骤逐级分离, 最终在超高离心力下实现目标囊泡的沉淀

富集。100,000 g 条件下获得的囊泡具有典型双层膜结构,且富含蛋白质与 miRNA [7];利用该方法从盐适应烟草 BY-2 细胞培养上清中分离囊泡,分析显示其与特定半乳糖蛋白相关联,提示囊泡在介导特定分子分泌中的潜在作用[8]。

超速离心法简单直接、无需引入任何外源性物质,有效避免化学污染。但其操作耗时较长、依赖昂贵大型设备,高剪切力还可能损伤囊泡膜结构;但单独使用时产物纯度有限,易与蛋白质聚集体等杂质共存,因此常作为粗提取方法[9]。

## 2.2. 密度梯度离心法

密度梯度离心(DGC)主要依托不同囊泡的密度差异实现分离。通过在超速离心管中构建密度连续变化的介质体系,样品中各类颗粒可迁移至与其自身密度相匹配的梯度层进行分离。该方法可有效清除混杂的可溶性蛋白及核酸污染物,是获取高纯度囊泡亚群重要手段。采用碘克沙醇密度梯度超速离心可以有效纯化拟南芥来源 EVs,还能分离出三类特征各异的 EVs 亚群[10]。在 30%~45%蔗糖溶液之间的区间,对应外泌体密度 1.12~1.20 g/cm<sup>3</sup> 的范围内,也能采集到高纯度的人参来源 EVs [11]。

密度梯度离心法所得囊泡纯度较高且生物活性得以良好保留。但操作流程耗时更长、技术门槛较高且样本处理通量偏低,不适用于大量样本快速处理的应用场景。尽管如此,该技术仍是 PDEVs 研究中获取高纯度囊泡方法之一。

## 2.3. 尺寸排阻色谱法

尺寸排阻色谱法(SEC)能够根据颗粒体积差异实现分离。当包含不同粒径颗粒的样品流经多孔凝胶柱时,体积较小的可溶性蛋白、核酸等杂质性组分可进入凝胶孔道延迟洗出[12],能够有效避免剪切力对 PDEVs 的损伤。通过 SEC 技术纯化柠檬汁来源的 EVs,结合透射电镜与蛋白质组学分析证实其包含外泌体样囊泡及微囊泡等多种亚型,并且固有生理活性得到保留[13]。Garzo 等的研究首次利用 SEC 技术从水稻和甜瓜的韧皮部汁液中分离获得典型 PDEVs,为解析植物体内长距离细胞间信号传递的分子机制提供了理论支撑[14]。

SEC 能够高效维持 PDEVs 的天然构象、膜结构完整性及生物学活性,具有较高的重复性。然而,SEC 无法对不同 PEVs 亚群的精准区分;且单次上样量有限;洗脱过程还会造成样品稀释。因此,SEC 技术常与超滤、差速离心等分离技术联用,作为复杂植物样本中 PDEVs 的纯化环节。

## 2.4. 聚合物沉淀法

聚合物沉淀法(PP)通过在离心步骤时添加亲水性聚合物,降低囊泡及周边溶质溶解度,可在相对低速离心条件下沉淀 PDEVs。聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)是目前应用最广泛的沉淀剂,常见分子量范围为 6000 Da 至 10,000 Da,其中 PEG-6000 是最常用的类型。利用 PEG 沉淀法从拟南芥叶片分离的 EVs 粒径集中于 266 nm 左右,具备茶杯状形态,并表达 CD9、CD63、TSG101 等细胞外囊泡标志性蛋白,但当 PEG 浓度从 5%升高至 12%时,共沉淀的非 EVs 组分增加,颗粒粒径也随之递增[15]。采用 PEG 沉淀法还能从姜根茎中分离可食用纳米颗粒,无需超速离心即可获得 60%~90%的回收率,所得的 PDEVs 在粒径、zeta 电位及蛋白、脂质、小 RNA 组成上与超速离心产物相差无二[16]。此外,葡聚糖和  $\epsilon$ -聚-L-赖氨酸等也被报道用于植物细胞外囊泡的分离[17] [18]。

聚合物沉淀法操作便捷、设备需求低、易于规模化放大,且通常可获得较高颗粒得率。但高浓度 PEG 可改变颗粒尺寸分布、残留杂质可能会影响囊泡蛋白和 RNA 功能,需针对特定材料优化 PEG 浓度。因此,通常将其作为初步富集提高得率,在后续增设纯化环节[19]。

## 2.5. 亲和捕获法

亲和捕获法(AC)是一种基于特异性结合机制的 PDEVs 分离技术, 利用 EVs 表面特异性标志物与配体的高亲和性, 将配体固定于固相载体表面, 使样品中 EVs 通过特异性结合被捕获, 再经洗脱获得纯化 EVs, 减少杂质干扰, 可有效去除杂蛋白、多糖等杂质, 富集目标 EVs [20]。例如, 伴刀豆球蛋白 A 能够与糖蛋白和糖脂上的  $\alpha$ -D-甘露糖和  $\alpha$ -D-葡萄糖残基特异性结合, 将其包被在磁珠表面能够借助凝集素-糖链的亲相互作用捕获并富集 PDEVs [21]。

亲和捕获法的高分离特异性能够精准靶向并富集目标 EVs 亚群, 最大程度上排除杂质干扰。然而该技术适用范围有限, 且单次分离成本偏高, 洗脱步骤的环境变化还可能对 EVs 产生不利影响[22]。

## 3. PDEVs 的护肤功效

皮肤作为人体最大的器官, 直接与外界环境接触, 是机体内环境与外环境之间的分界结构, 对维持内环境稳态具有重要作用。能够有效防止体内水分及其他重要物质的流失, 并抵御外界物理、化学及生物性有害因素的侵袭[23]。皮肤健康还与个体的心理健康、生活质量密不可分[24], 这也使得科学护肤与安全有效的化妆品研发受到的关注日益增加。而 PDEVs 凭借优异的生物相容性, 逐渐成为化妆品领域备受关注的新型生物活性材料。目前有关 PDEVs 的护肤功效研究多集中在伤口愈合、抗衰老、美白、促进毛发生长等方面, 如表 1 所示。

**Table 1.** Skin care effects and mechanisms of PDEVs

**表 1.** PDEVs 的护肤功效与作用机制

功效	来源	分类	提取方法	作用机制	参考文献
促进伤口愈合	紫草	“真正”细胞外囊泡	切向流超滤	调控巨噬细胞功能, 抑制 TNF- $\alpha$ 等促炎因子分泌, 减轻创面炎症, 加速伤口愈合。	[26]
	香菜	植物来源纳米颗粒	蔗糖密度梯度离心	激活 Nrf2 信号通路, 促进抗氧化酶合成, 减少 ROS 损伤, 抑制促炎因子释放, 促进创面修复。	[27]
	巴戟天		超速离心	调控炎症相关信号通路, 减少炎症细胞浸润。	[28]
	刺五加		聚合物沉淀法	促进血管内皮细胞增殖、迁移和管状结构形成; 协同抗炎、抗氧化, 清除 ROS 和游离 DNA, 减轻组织损伤。	[30]
抗衰老	甜菜根	超速离心	利用酚类成分直接清除自由基, 调节成纤维细胞抗氧化基因表达, 增强抗氧化能力。	[33]	
	何首乌	超速离心	清除 UVB 诱导的细胞内 ROS, 减少过氧化物生成, 改善线粒体膜电位, 降低 SA- $\beta$ -Gal 阳性率。	[34]	
	人参	超速离心	抑制 AP-1 信号通路, 减少 UV 介导的 ROS 生成; 下调 MMPs 表达, 降低 COX-2、IL-6 等促炎因子水平。	[35]	

续表

	枸杞		离心 + 膜过滤	上调 AQP3 和 NMF 合成, 激活 Nrf2 通路, 降低 UVB 诱导的脂质过氧化。	[36]
	苹果		/	下调 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进 I 型胶原蛋白合成, 抑制 MMPs 表达, 改善皱纹和皮肤粗糙度。	[37]
	白术		离心 + 膜过滤	递送功能性 miRNA, 下调 MITF、TYR、TRP-1 等转录水平, 抑制黑色素生成。	[39]
	茶叶		酶解、超速离心	抑制酪氨酸酶活性, 清除自由基, 减少 UVB 诱导的表皮黑色素沉积。	[40]
美白	大麻		切向流超滤	激活 ERK 与 Akt 信号通路抑制 TYR 活性, 降低 $\alpha$ -MSH 诱导的活性氧水平。	[41]
	刺松藻、羊栖菜		超速离心	下调 MITF、TYR 及 TRP1 表达, 提升皮肤亮度。	[42]
	昆布		超速离心	与褐藻多酚联用, 抑制 NLRP3/IL-18 通路, 降低黑素生成相关通路活性, 恢复基底膜完整性。	[43]
	德国鸢尾		超速离心	上调 GSK-3 $\beta$ 、AKT 及 ERK 磷酸化, 促进 $\beta$ -catenin 核转位, 恢复 DHT 对毛囊的损伤。	[47]
	何首乌		超速离心	递送 miRNA 靶向雄激素受体 AR, 下调毛囊生长抑制因子 DKK1, 促进毛发生长。	[48]
促进毛发生长	玫瑰	“真正”细胞外囊泡		抑制巨噬细胞介导的炎症反应, 促进成纤维细胞增殖和胶原合成, 改善毛发密度与直径。	[49]
	褐藻、侧柏		/	通过抗氧化与抗炎效应协同作用, 显著提升脱发患者的毛发计数。	[50]
	南非醉茄	植物来源纳米颗粒		促进毛囊真皮乳头细胞增殖, 提升内皮细胞迁移与成管能力, 刺激分泌多种生长因子, 强化血管形成。	[51]
	生姜		超速离心	抑制毛囊局部炎症, 促进毛囊干细胞增殖, 加速毛发再生。	[52]

不同植物来源的 PDEVs 在护肤功效上呈现出显著的多样性, 这种差异可能与 PDEVs 的来源植物有关。不同的植物富含各自特有的次生代谢产物谱。茶叶囊泡富含黄酮类成分, 人参囊泡富含人参皂苷, 大麻茎囊泡含有特异性大麻素, 这些天然携带的活性分子直接决定了其功效偏向。此外, 根茎类与叶果类来源的囊泡在脂质组成上具有本质区别, 直接影响其与皮肤细胞的膜融合效率及透皮行为。即使同一

物种,取材状态不同即可导致 miRNA 谱和代谢物组分的显著差异。此外,新鲜植物的植物栽培条件也会改变囊泡的蛋白与核酸货物组成,进而影响其生物活性[25]。

### 3.1. 促进伤口愈合

皮肤伤口愈合主要经历止血、炎症、增殖和重塑四个阶段[26]。止血阶段机体通过血小板快速黏附、聚集,并启动凝血瀑布反应,促进纤维蛋白凝块形成封闭创面;炎症反应阶段由中性粒细胞和巨噬细胞清除异物;在炎症因子的调控下,创面周边成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,合成、分泌胶原蛋白,构建创面修复的细胞外基质支架,还能加速新生血管形成及肉芽组织增生,推动创面再上皮化;最后新生胶原蛋白逐步交联成熟完成创面愈合。

过度的炎症和氧化应激都会影响愈合的进展与质量,一些 PDEVs 可以通过调控创面炎症反应及氧化应激水平,为创面愈合营造适宜的微环境。通过切向流超滤,从紫草愈伤组织分离得到的 EVs 可被归类为“真正”细胞外囊泡,可通过特异性调控巨噬细胞功能,显著抑制脂多糖诱导的巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  等促炎因子的转录与分泌,有效减轻创面局部炎症浸润,抑制过度炎症反应加速伤口愈合[27]。从新鲜香菜来源的 EVs 经蔗糖密度梯度离心纯化后,可通过激活 Nrf2 信号通路,促进抗氧化酶合成与分泌,减少 ROS 介导的细胞损伤,同时抑制促炎因子释放,发挥创面修复作用[28]。

新生血管可为成纤维细胞和上皮细胞等提供充足的氧气及营养物质,同时带走局部代谢废物,PDEVs 能持续促进血管内皮细胞增殖,增加胶原蛋白沉积,促进伤口愈合[29]。采用聚合物沉淀法从刺五加新鲜根部提取得到的 EVs 不仅能直接促进血管内皮细胞增殖、迁移及管状结构形成,还能协同发挥抗炎、抗氧化作用,有效清除创面局部 ROS 及游离细胞 DNA,减轻组织损伤[30]。

### 3.2. 抗衰老

皮肤衰老是由内源性与外源性因素共同介导的复杂生物学过程。内源性衰老主要表现为端粒缩短、线粒体功能障碍、自噬水平降低及性激素分泌减少,可引发表皮变薄、细胞更新速率减慢及细纹产生[31]。外源性衰老则主要受环境因素诱导,通过刺激表皮细胞产生大量活性氧(ROS),促进基质金属蛋白酶高表达,造成真皮胶原降解。ROS 还可抑制 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路、下调 T $\beta$ RII 受体表达,抑制前胶原合成[32],引起皮肤老化。

有研究发现一些 PDEVs 可通过直接递送抗氧化活性成分,清除皮肤细胞内过量 ROS,抑制氧化应激与炎症反应延缓皮肤衰老。经由超速离心获取的甜菜根来源的 EVs 含有的酚类成分可直接发挥自由基清除作用,同时调节成纤维细胞的抗氧化相关基因表达,增强皮肤抗氧化损伤能力[33]。同样地,何首乌全草经破碎超速离心后得到的 EVs 富含黄酮类化合物,能有效清除 UVB 诱导的人真皮成纤维细胞内 ROS,减少过氧化物的生成,同时改善线粒体膜电位,降低 SA- $\beta$ -Gal 的阳性率[34]。

另有研究证据表明,特定来源的 PDEVs 也能够直接激活内源性抗氧化信号通路发挥作用。采用膜过滤法与离心法联用技术,从干燥枸杞中得到的 EVs 可通过上调 AQP3 和 NMF 合成,同时激活 Nrf2 通路相关蛋白,在 3D 表皮模型中显著降低 UVB 诱导的脂质过氧化产物水平,代谢组学分析还显示其中富含苹果酸、柠檬酸等抗氧化代谢物[35]。苹果衍生 EVs 可通过下调 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进 I 型胶原蛋白合成并抑制 MMPs 表达,在为期 60 天的人体临床试验中可显著改善皱纹长度、体积及皮肤粗糙度[36]。

### 3.3. 美白

黑色素由表皮基底层的黑素细胞生成。 $\alpha$ -黑色素细胞刺激激素( $\alpha$ -MSH)与黑素细胞表面的黑皮质素受体(MC1R)结合,激活 cAMP 信号通路,进而诱导小眼畸形相关转录因子(MITF)表达。MITF 可以上调 TYR、

TRP-1、TRP-2 等关键酶的表达,促进 L-酪氨酸转化为黑色素,再由黑素小体转运至角质形成细胞[37]。当黑色素合成过量或代谢减慢,就会导致色素在皮肤局部积聚,甚至会出现色斑、黄褐斑等病理现象。

从白术根茎提取物中离心并过滤得到的 EVs 富含功能性 miRNA,被细胞摄取后能够显著下调 MITF、TYR、TRP-1 及 DCT 的转录水平,使  $\alpha$ -MSH 诱导的黑色素生成呈浓度依赖性降低[38]。新鲜采摘茶叶经酶解后,超速离心提取得到的 EVs 富含黄酮类活性成分,其酪氨酸酶抑制能力与自由基清除效能均显著优于传统茶叶提取物,在 UVB 诱导的小鼠模型中可显著减少表皮黑色素沉积[39]。一项研究采用切向流超滤从大麻茎提取得到了 EVs,并证明其可通过激活 ERK 与 Akt 信号通路抑制 TYR 活性,还能降低  $\alpha$ -MSH 诱导的活性氧水平[40]。采用超速离心得到的半干燥刺松藻与羊栖菜来源的 EVs 可在人黑色素瘤细胞中下调 MITF、TYR 及 TRP1 表达,在临床研究中可使皮肤亮度提升 1.31% [41]。

### 3.4. 促进毛发生长

脱发是毛囊生长周期紊乱与毛囊微型化的结果,其发生发展同样受遗传、外界刺激及分子信号通路失衡的共同调控。雄激素性脱发是最常见类型,主要由二氢睾酮(DHT)与毛囊真皮乳头细胞(HFDPCs)表面雄激素受体结合引发,通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 等促生长信号通路,激活 BMP4 等抑制通路,导致毛囊生长期缩短、休止期延长,最终毛囊逐渐微型化并丧失毛发再生能力[42];在遗传与诱因作用下还可能引发毛囊免疫豁免崩溃,T 细胞释放炎症因子攻击生长期毛囊,导致斑秃[43];紫外线诱导产生 ROS 破坏微环境及毛囊结构与受损也广泛参与脱发进程[44]。

德国鸢尾根茎经由超速离心获取的 EVs 可通过上调 GSK-3 $\beta$ 、AKT 及 ERK 的磷酸化水平,上调  $\beta$ -catenin 蛋白并促进其核转位,同时提升细胞 3D 球形形成能力,有效恢复 DHT 的损伤[45]。超速离心来源的新鲜何首乌 EVs 可通过递送 miRNA,直接靶向人雄激素受体 AR,下调 AR 及下游毛囊生长抑制因子 DKK1 的表达,在睾酮诱导的脱发小鼠模型中效果显著优于米诺地尔[46],表明 PDEVs 可通过激活促生长通路阻止毛囊微型化进程,发挥促毛发生长效应。

通过减轻氧化应激与炎症反应水平也能够保护毛囊正常生理功能、延缓脱发进程。玫瑰干细胞来源的 EVs 富含 miRNA,可显著抑制巨噬细胞介导的炎症反应,同时促进真皮成纤维细胞增殖及胶原蛋白合成,经无创电穿孔递送后,可显著改善雄激素性脱发患者的毛发密度与直径[47]。此外,一些 PDEVs 还被报道可通过促进毛囊干细胞增殖分化、调节毛囊免疫微环境,进一步强化促毛发生长效应。南非醉茄种子来源的 EVs 可浓度依赖性促进应激状态下 HFDPCs 的增殖,提升人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的迁移能力及成管效率,同时刺激 HFDPCs 分泌 LIF、FGF-2 和 VEGF-A 等生长因子,强化毛囊周围新生血管形成,增加毛囊营养供应[48]。

## 4. PDEVs 面临的挑战

### 4.1. 概念混淆

根据植物材料的人为破碎与否,PDEVs 可被分为“真正”细胞外囊泡与植物来源纳米颗粒,尽管二者在现代研究中通常不作严格区分,但这种术语上的不一致性仍阻碍了该领域的研究与临床转化。

一方面,二者的混淆导致了分离和鉴定标准的缺失。针对 bona fide PDEVs 的蛋白标志物(如水通道蛋白、特定 FLA 蛋白等)的鉴定必须以排除细胞内含物污染的高纯度样本为基础[49],破碎自组装的过程混入的杂蛋白会严重影响组学分析结果。另一方面,概念误用会曲解对功能的解读。PDEVs 表现出的生物活性,如抗炎或药物递送能力,可能源于其复杂的脂质和代谢物成分,而非源自囊泡的主动分选和信号传导功能。将二者的功能和作用机制混为一谈会误导对其生物学意义和应用潜力的理解[2]。严格区分“真正”细胞外囊泡与纳米颗粒是建立标准化方法、确保研究可重复性的基础。

## 4.2. 分离方法的局限性

植物样本成分丰富, 包含次生代谢产物与细胞壁结构组分等, 这些物质与囊泡共存, 导致常规方法难以获得高纯度、高活性的 PDEVs, 特别是高纤维植物组织中往往伴随大量蛋白聚集体共沉淀[50]。尽管密度梯度离心和尺寸排阻色谱能够去除部分可溶性蛋白和杂质, 但会增加操作耗时与样品损失。

现有分离技术针对不同植物物种和组织类型缺乏标准化流程。不同植物的生理结构和成分不同, PDEVs 受供试植物品种与株龄影响较大。即使是相同植物材料, 不同方法获得的囊泡在理化性质和细胞摄取效率上均存在差异[51]。建立合适和高效的分离程序任重道远。

同时, PDEVs 的回收率普遍偏低, 低丰度样本的囊泡分离尤为困难, 影响后续的功能研究和应用开发。超滤或切向流过滤虽可实现体积浓缩和规模化, 但膜污染和剪切力可能导致囊泡破裂或聚集[52]。聚合物沉淀法可显著提升 PDEVs 得率, 同样以产物纯度下降为代价[53]。目前尚无单一技术能同时满足高产量、高纯度、高活性和高通量的需求。发展多方法联用并建立针对不同植物组织的标准化操作规程是推动 PDEVs 研究走向深入的重要前提。

## 4.3. 特异性标志物缺失

与哺乳动物细胞外囊泡(EVs)拥有成熟的特征蛋白(如 CD9、CD63、CD81)不同, 植物 EVs 的通用标志物还处于早期探索阶段[54]。不同植物种类、组织来源及分离方法获得的囊泡, 其蛋白组成存在显著差异。通过非破坏性方法获得的真正植物 EVs 富集 Patellins、糖转运蛋白等功能性蛋白, 而破坏性组织提取获得的囊泡则含有大量蛋白酶体和热休克蛋白等可能源于细胞损伤的组分[55]。普遍保守的蛋白标志物的缺失不仅导致无法通过简单的抗体识别或免疫亲和方法快速鉴定、分离特定亚型的囊泡, 也限制了对 PDEVs 生物起源、靶向递送及功能机制的深入研究[56]。因此, 发现并验证跨物种、跨组织的通用植物 EV 标志物是拓展 PDEVs 开发与应用的迫切需求。

## 4.4. 安全性评价与长期使用风险

PDEVs 在皮肤领域应用前景广阔, 但其安全性与长期毒性风险仍然不可忽视。成分复杂性及制备过程都有可能带来安全风险: 植物囊泡可能携带有害组分, 种植环境中的农药、重金属等污染物可通过生物富集进入囊泡[57]; 且现有纯化技术缺乏统一标准, 残留杂质长期接触可能损伤皮肤屏障、诱发慢性炎症[58]。植物活性成分还可能借助囊泡增强的皮肤穿透性提升致敏风险[59]。

目前有关 PDEVs 的研究多为短期实验, 其携带的活性成分长期累积可能干扰皮肤稳态[57]; 基因修饰来源的囊泡存在外源基因残留风险, 蛋白质冠形成及跨物种核酸调控的长期影响仍然缺乏相关研究[60]。虽免疫原性较低, 但皮肤屏障破损时同样可能诱发炎症, 且不同人群耐受性研究不足, 在产品中的允许添加范围仍有待商榷[57]。

## 4.5. 稳定性与存储挑战

温度是影响 PDEVs 稳定性的关键因素, 不同植物来源囊泡的稳定性存在显著差异: 橄榄来源 EVs 在 4℃ 纯水体系中可稳定储存 1 个月, 而 PBS 体系的高离子强度会导致其回收率锐减[61]; 地黄来源 EVs 在 4℃ 储存 2 周出现明显聚集, 2 个月内在 4℃、-20℃ 和 -80℃ 储存条件下均发生不可逆融合[62]; 反复冻融同样会导致冻融后粒径增大、载药效率降低, 添加冷冻保护剂可通过抑制冰晶形成维持囊泡完整性[63]。

冻干是当前实现 PDEVs 室温储运的主要方法, 姜源 EVs 在海藻糖/甘露醇冻干保护剂作用下可稳定储存 6 个月以上[63]; 橙汁 EVs 冻干后, 其负载的 mRNA 疫苗活性在室温下可维持 1 年[59]。但需进一步优化冻干方法减少对膜结构的破坏。高浓度 EVs ( $1 \times 10^{12}$  颗粒/mL) 在 4℃ 储存 1 个月后回收率 > 97%,

低浓度组则降解迅速，提示浓缩工艺是制剂稳定的重要手段[61]。

#### 4.6. 法规与商业化考量

哺乳动物来源的细胞外囊泡受到严格监管。在美国，含有动物 EVs 的化妆品上市前无需 FDA 批准，但需在国际化妆品成分命名(INCI)手册中备案；欧盟化妆品相关法规明确禁止使用人源及动物源性成分；而在亚洲，日本认可细胞衍生物用于化妆品，但可能接受类似药品的额外审查，韩国允许符合安全标准的人体细胞和组织培养物作为化妆品成分，[64]。但关于 PDEVs 作为化妆品原料的全球监管框架仍不明确，法规碎片化给 PDEVs 的全球市场准入带来了挑战。

规模化与生产成本是制约 PDEVs 发展的重要因素。常用的实验室分离技术因耗时、产量低且批次间一致性差，不适合工业规模的生产[57]。而切向流过滤等膜分离手段由于其灵活性、可放大性和对连续操作的适应性，成为实现 PDEVs 大规模生产的最佳方式[65]。利用组织培养技术可以克服新鲜植物获取困难等问题，还能够获取到“真正”细胞外囊泡。

现有的含 PDEVs 的配方多围绕维持 PDEVs 的稳定性进行开发。研究表明，加入特定的防腐剂(如 TMO)可以在 4 周内有效维持囊泡的粒径、pH 值和蛋白质含量，并提高其在冻融条件下的稳定性[66]。此外，当 PDEVs 被配制成凝胶或乳霜等局部给药剂型时，配方中的辅料和工艺条件均可能破坏囊泡膜的完整性或导致其内容物降解，这是剂型开发中必须克服的技术障碍[67]。

### 5. 总结与展望

PDEVs 是一种天然来源纳米颗粒，不同来源的 PDEVs 显示了较为多样的生理活性，例如抗炎、抗氧化、抗衰老及色素、毛囊周期调控等多种护肤功效。因其来源广泛、生物相容性高及免疫原性低等优势，正逐渐成为皮肤护理领域的研究热点。PDEVs 还可通过递送 miRNA、蛋白质及次生代谢产物等多类活性分子，多靶点调控炎症反应、氧化应激、细胞外基质代谢及黑素合成等关键过程，展现出区别于传统单一成分护肤原料的独特优势。不同植物来源的囊泡功效多样，为精准护肤提供了丰富的物质基础。PDEVs 既能够依靠本身活性成分发挥功效，还能作为递送载体，使其在皮肤健康领域具备独特转化潜力。

然而，PDEVs 的发展仍面临众多挑战。植物囊泡缺乏跨物种保守标志物，难以实现亚群分选与批次一致性评价；其对温度、离子强度及冻融敏感，现有储存方案成本过高；长期经皮暴露的慢性、安全性等尚未形成系统规范。因此，解决当前的挑战对于推动其在化妆品的广泛应用至关重要。本文综述了 PDEVs 的分离纯化方法，总结了不同植物的 EVs 在伤口愈合、抗氧化、抗衰老、美白及防脱发等多重护肤功效中的作用机制与物质基础，并探讨了当前面临的安全性、稳定性与递送挑战，为精准护肤活性原料的开发与跨界调控机制的应用转化提供可能的方向。

### 参考文献

- [1] Dad, H.A., Gu, T.W., Zhu, A.Q., Huang, L.Q. and Peng, L.H. (2021) Plant Exosome-Like Nanovesicles: Emerging Therapeutics and Drug Delivery Nanoplatfoms. *Molecular Therapy*, **29**, 13-31. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.030>
- [2] Alsaid, F., Davila, B. and He, B. (2026) Plant-Derived Extracellular Vesicles and Nanoparticles: Origins, Functions, and Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **14**, Article 1758558. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2026.1758558>
- [3] Zhang, Z., Chen, G., Zheng, K., Lin, M., Zheng, D., Lu, Y., *et al.* (2026) Plant-Derived Nanovesicles: Resolving Conceptual Confusion, Overcoming Isolation Challenges, and Advancing Translational Potential. *International Journal of Nanomedicine*, **21**, Article ID: 592968. <https://doi.org/10.2147/ijn.s592968>
- [4] Woith, E., Fuhrmann, G. and Melzig, M.F. (2019) Extracellular Vesicles—Connecting Kingdoms. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5695. <https://doi.org/10.3390/ijms20225695>
- [5] Wang, S.M., Zhang, Y.L., Zeng, Y.T., Luo, X., Chen, J.P., Deng, Q.W., *et al.* (2026) Plant-Derived Vesicle-Like Nanoparticles

- for Immunomodulation: Mechanisms and Applications. *Bioactive Materials*, **55**, 171-204. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.09.024>
- [6] Chi, J., Wang, X., Song, Y., Wang, J., Guo, L., Wang, R., *et al.* (2025) Emerging Plant-Derived Exosome-Like Particles Reveal Key Therapeutic Benefits. A Comprehensive Review of Evidence. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 12393-12411. <https://doi.org/10.2147/ijn.s543947>
- [7] Huang, Z., Nielsen, S.D., Whitehead, B., Nejsum, P., Corredig, M. and Rasmussen, M.K. (2024) Importance of Isolation Method on Characteristics and Bioactivity of Extracellular Vesicles from Tomatoes. *Journal of Food Composition and Analysis*, **129**, Article ID: 106064. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.106064>
- [8] Nweke, A.B., Nagasato, D. and Matsuoka, K. (2023) Secreted Arabinogalactan Protein from Salt-Adapted Tobacco BY-2 Cells Appears to Be Glycosylphosphatidyl Inositol-Anchored and Associated with Lipophilic Moieties. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **87**, 1274-1284. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbad112>
- [9] An, M., Wu, J., Zhu, J. and Lubman, D.M. (2018) Comparison of an Optimized Ultracentrifugation Method versus Size-Exclusion Chromatography for Isolation of Exosomes from Human Serum. *Journal of Proteome Research*, **17**, 3599-3605. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00479>
- [10] Koch, B.L., Rutter, B.D., Borniego, M.L., Singla-Rastogi, M., Gardner, D.M. and Innes, R.W. (2025) Arabidopsis Produces Distinct Subpopulations of Extracellular Vesicles That Respond Differentially to Biotic Stress, Altering Growth and Infectivity of a Fungal Pathogen. *Journal of Extracellular Vesicles*, **14**, e70090. <https://doi.org/10.1002/jev2.70090>
- [11] Jang, J., Jeong, H., Jang, E., Kim, E., Yoon, Y., Jang, S., *et al.* (2023) Isolation of High-Purity and High-Stability Exosomes from Ginseng. *Frontiers in Plant Science*, **13**, Article 1064412. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1064412>
- [12] Guo, J.M., Huang, Z.J., Wang, Q.J., Wang, M., Ming, Y., Chen, W.X., *et al.* (2025) Opportunities and Challenges of Bacterial Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02935-1>
- [13] Steć, A., Chodkowska, M., Kasprzyk-Pochopień, J., Mielczarek, P., Piekoszewski, W., Lewczuk, B., *et al.* (2023) Isolation of Citrus Lemon Extracellular Vesicles: Development and Process Control Using Capillary Electrophoresis. *Food Chemistry*, **424**, Article ID: 136333. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136333>
- [14] Garzo, E., Sánchez-López, C.M., Fereres, A., Soler, C., Marcilla, A. and Pérez-Bermúdez, P. (2023) Isolation of Extracellular Vesicles from Phloem Sap by Size Exclusion Chromatography. *Current Protocols*, **3**, e903. <https://doi.org/10.1002/cpz1.903>
- [15] Jokhio, S., Peng, I. and Peng, C.A. (2024) Extracellular Vesicles Isolated from Arabidopsis Thaliana Leaves Reveal Characteristics of Mammalian Exosomes. *Protoplasma*, **261**, 1025-1033. <https://doi.org/10.1007/s00709-024-01954-x>
- [16] Kalarikkal, S.P., Prasad, D., Kasiappan, R., Chaudhari, S.R. and Sundaram, G.M. (2020) A Cost-Effective Polyethylene Glycol-Based Method for the Isolation of Functional Edible Nanoparticles from Ginger Rhizomes. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 4456. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61358-8>
- [17] Slyusarenko, M.A., Yevlampieva, N.P., Vezo, O.S. and Malek, A.V. (2023) On the Polymer System “PEG-Dextran” for Isolating Nanoscale Extracellular Vesicles. *Nanobiotechnology Reports*, **18**, 842-853. <https://doi.org/10.1134/s2635167623601043>
- [18] Wei, S., Jiao, D. and Xing, W. (2022) A Rapid Method for Isolation of Bacterial Extracellular Vesicles from Culture Media Using Epsilon-Poly-L-Lysine That Enables Immunological Function Research. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 930510. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930510>
- [19] Mun, J.G., Song, D.H., Kee, J.Y. and Han, Y. (2025) Recent Advances in the Isolation Strategies of Plant-Derived Exosomes and Their Therapeutic Applications. *Current Issues in Molecular Biology*, **47**, Article No. 144. <https://doi.org/10.3390/cimb47030144>
- [20] Hung, M.E., Lenzini, S.B., Stranford, D.M. and Leonard, J.N. (2018) Enrichment of Extracellular Vesicle Subpopulations via Affinity Chromatography. In: Patel, T., Ed., *Extracellular RNA*, Springer, 109-124. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7652-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7652-2_9)
- [21] Wen, Z., Yu, J., Jeong, H., Kim, D., Yang, J.Y., Hyun, K., *et al.* (2023) An All-in-One Platform to Deplete Pathogenic Bacteria for Rapid and Safe Enrichment of Plant-Derived Extracellular Vesicles. *Lab on a Chip*, **23**, 4483-4492. <https://doi.org/10.1039/d3lc00585b>
- [22] Xu, W.M., Li, A., Chen, J.J. and Sun, E.J. (2023) Research Development on Exosome Separation Technology. *The Journal of Membrane Biology*, **256**, 25-34. <https://doi.org/10.1007/s00232-022-00260-y>
- [23] Elias, P.M. (2007) The Skin Barrier as an Innate Immune Element. *Seminars in Immunopathology*, **29**, 3-14. <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0060-9>
- [24] Dalgard, F.J., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., Lien, L., Poot, F., Jemec, G.B.E., *et al.* (2015) The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *Journal of Investigative Dermatology*, **135**, 984-991. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.530>

- [25] Wu, Q., Wu, C., Wu, Z., Chen, S., Wang, H., Jin, H., *et al.* (2025) Multi-Omics Analyses Reveal the Differentiation of Biochemical Constituents from Fresh and Dry *Andrographis paniculata*-Derived Vesicle-Like Nanoparticles. *Current Plant Biology*, **43**, Article ID: 100497. <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2025.100497>
- [26] Wu, M.K., Zhang, J.F., Xiong, N., Ma, Y.X., Yong, L.L., Liu, H.X., *et al.* (2026) Exosomes in Hypertrophic Scars and Keloids: Mechanisms and Therapeutic Potentials—A Narrative Review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **25**, e70705. <https://doi.org/10.1111/jocd.70705>
- [27] Kim, H., Shin, H., Park, M., Ahn, K., Kim, S. and An, S. (2024) Exosome-Like Vesicles from *Lithospermum erythrorhizon* Callus Enhanced Wound Healing by Reducing LPS-Induced Inflammation. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **35**, e2410022. <https://doi.org/10.4014/jmb.2410.10022>
- [28] Wang, T., Li, Y.L., Hao, L.L., Liu, Y.X., Liu, D.Q., Zhang, C.C., *et al.* (2025) Coriander-Derived Exosome-Like Nanovesicles Laden Hydrogel with Antioxidant Property Accelerates Wound Healing. *Macromolecular Bioscience*, **25**, e2400640. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400640>
- [29] Adel, N., Kolenda, J., Thulesen, J., Stankovic, N., Llano, F., Thulesen, I.V., *et al.* (2025) Regenerative Potential of Various Plant-Derived Exosome Injections in Laser-Induced Skin Wound Healing in a Rabbit Model. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **24**, e70561. <https://doi.org/10.1111/jocd.70561>
- [30] Ye, H.L., Tang, J.Z., Liang, W.T., Li, Y.S., Ye, Z.Y., Lin, J.S., *et al.* (2025) Dissolving Microneedles Loaded with *Acanthopanax senticosus*-Derived Vesicles and PEI for Antibacterial Activity, cfDNA Scavenging, Anti-Inflammation, and Angiogenesis in Diabetic Wounds. *Chemical Engineering Journal*, **526**, Article ID: 171412. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.171412>
- [31] Sriram, R. and Gopal, V. (2025) Mechanistic Insights on Skin Ageing and Dermatologic Interventions to Slow Ageing Process. *Indian Journal of Dermatology*, **70**, 135-145. [https://doi.org/10.4103/ijd.ijd\\_210\\_24](https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_210_24)
- [32] Naharro-Rodriguez, J., Bacci, S., Hernandez-Bule, M.L., Perez-Gonzalez, A. and Fernandez-Guarino, M. (2025) Decoding Skin Aging: A Review of Mechanisms, Markers, and Modern Therapies. *Cosmetics*, **12**, Article No. 144. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12040144>
- [33] Mahdipour, E. (2022) Beta Vulgaris Juice Contains Biologically Active Exosome-Like Nanoparticles. *Tissue and Cell*, **76**, Article ID: 101800. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101800>
- [34] He, J.J., Fu, L.Q., Shen, Y.Y., Teng, Y., Huang, Y.M., Ding, X.X., *et al.* (2024) *Polygonum multiflorum* Extracellular Vesicle-Like Nanovesicle for Skin Photoaging Therapy. *Biomaterials Research*, **28**, Article No. 0098. <https://doi.org/10.34133/bmr.0098>
- [35] Zhang, Y., Zhao, B., Wang, J., Zhang, Z., Shen, M., Ren, C., *et al.* (2025) Therapeutic Potential of *Lycium barbarum*-Derived Exosome-Like Nanovesicles in Combating Photodamage and Enhancing Skin Barrier Repair. *Extracellular Vesicle*, **5**, Article ID: 100072. <https://doi.org/10.1016/j.vesic.2025.100072>
- [36] Sileo, L., Cavaleri, M.P., Lovatti, L., Pezzotti, G., Ferroni, L. and Zavan, B. (2025) Dermatologically Tested Apple-Derived Extracellular Vesicles: Safety, Anti-Aging, and Soothing Benefits for Skin Health. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **24**, e70254. <https://doi.org/10.1111/jocd.70254>
- [37] Bao, M., Gempeler, M. and Campiche, R. (2025) Melanosome Transport and Processing in Skin Pigmentation: Mechanisms and Targets for Pigmentation Modulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 8630. <https://doi.org/10.3390/ijms26178630>
- [38] Ishida, T., Morisawa, S., Jobu, K., Kawada, K., Yoshioka, S. and Miyamura, M. (2023) *Atractylodes lancea* Rhizome Derived Exosome-Like Nanoparticles Prevent Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone-Induced Melanogenesis in B16-F10 Melanoma Cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **35**, Article ID: 101530. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101530>
- [39] Lin, F.Y., Wang, T., Ai, J.W., Wang, J.X., Huang, C.S., Tian, W.R., *et al.* (2025) 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. *Materials Today Bio*, **34**, Article ID: 102108. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102108>
- [40] Lee, H.J., Kim, Y.H., Lee, S.J., Park, S.H., Yuk, J.M., Jeong, J.C., *et al.* (2025) Multifunctional Cosmetic Potential of Extracellular Vesicle-Like Nanoparticles Derived from the Stem of *Cannabis sativa* in Treating Pigmentation Disorders. *Molecular Medicine Reports*, **31**, Article No. 147. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13512>
- [41] Jang, B., Chung, H., Jung, H., Song, H., Park, E., Choi, H.S., *et al.* (2021) Extracellular Vesicles from Korean Codium Fragile and Sargassum Fusiforme Negatively Regulate Melanin Synthesis. *Molecules and Cells*, **44**, 736-745. <https://doi.org/10.14348/molcells.2021.2167>
- [42] Chen, S.Q., Zheng, D.Y. and Wang, H. (2025) Research Progress on the Pathogenesis of Androgenetic Alopecia. *European Journal of Dermatology*, **35**, 3-8. <https://doi.org/10.1684/ejd.2025.4815>
- [43] Zhao, H.B., Zhang, Y.N., Qiang, Y., Wang, G.M., Wang, L.W., Jiang, W.C., *et al.* (2025) From Mechanisms to Therapies:

- Current Advances Breakthroughs in Alopecia Areata Immunopathology. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1621492. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1621492>
- [44] Park, H.R., Kim, J.K., Lee, J.K., Choi, B.R., Ku, S.K. and Jegal, K.H. (2023) The Protective Effects of Unripe Apple (*Malus pumila*) Extract on Ultraviolet B-Induced Skin Photoaging Mouse Model. *Applied Sciences*, **13**, Article No. 4788. <https://doi.org/10.3390/app13084788>
- [45] Kim, M., Woo, J., Kim, J., Choi, M., Shin, H.J., Kim, Y., et al. (2025) *Iris germanica* L. Rhizome-Derived Exosomes Ameliorated Dihydrotestosterone-Damaged Human Follicle Dermal Papilla Cells through the Activation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 4070. <https://doi.org/10.3390/ijms26094070>
- [46] Li, S.J., Zhang, Y.B., Liu, X.Y., Su, H., Cao, H.Y., Xuan, H., et al. (2025) Cross-Kingdom Delivery and Putative Gene Modulation of Androgen Pathways by Plant-Derived Exosome-Like Nanoparticles from Polygoni Multiflori Radix Promotes Hair Growth via miRNA Cargo. *Pharmacological Research*, **222**, Article ID: 108033. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.108033>
- [47] Lueangarun, S., Cho, B.S. and Tempark, T. (2024) Rose Stem Cell-Derived Exosomes for Hair Regeneration Enhancement via Noninvasive Electroporation in Androgenetic Alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **23**, 3791-3794. <https://doi.org/10.1111/jocd.16463>
- [48] Dellacqua, G. and Scotland, R. (2022) LB1024 Ashwagandha (*Withania somnifera*) Seed Plant Exosome-Like Nanovesicles Promote *in Vitro* Cellular Regeneration of Human Dermal Hair Follicle, Endothelial and Fibroblast Cells. *Journal of Investigative Dermatology*, **142**, B34. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.05.1053>
- [49] Rodríguez de Lope, M.M., Sánchez-Pajares, I.R., Herranz, E., López-Vázquez, C.M., González-Moro, A., Rivera-Tenorio, A., et al. (2025) A Compendium of Bona Fide Reference Markers for Genuine Plant Extracellular Vesicles and Their Degree of Phylogenetic Conservation. *Journal of Extracellular Vesicles*, **14**, e70147. <https://doi.org/10.1002/jev2.70147>
- [50] Xiao, Y., Feng, L., Zhao, X., Chen, S., Lv, F., Li, Z., et al. (2025) An Optimized Protocol for Plant Extracellular Vesicles Isolation from Ophiopogon Japonicus Root: A Comparative Evaluation Based on miRNA Cargo. *Plant Methods*, **22**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s13007-025-01481-7>
- [51] Kocholata, M., Prusova, M., Auer Malinska, H., Maly, J. and Janouskova, O. (2022) Comparison of Two Isolation Methods of Tobacco-Derived Extracellular Vesicles, Their Characterization and Uptake by Plant and Rat Cells. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 19896. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23961-9>
- [52] Liangsupree, T., Multia, E. and Riekkola, M. (2026) Recent Advances in Modern Extracellular Vesicle Isolation and Separation Techniques. *Journal of Chromatography A*, **1767**, Article ID: 466602. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2025.466602>
- [53] Li, C., Zeng, A., Li, L. and Zhao, W. (2025) Emerging Roles of Plant-Derived Extracellular Vesicles in Biotherapeutics: Advances, Applications, and Future Perspectives. *Advanced Biology*, **9**, Article ID: 2500008. <https://doi.org/10.1002/adbi.202500008>
- [54] Rajasekaran, B., Lo, K. and Pan, M. (2026) Recent Advances in PDEVs as Nanocarriers for Drug Delivery: Loading Techniques, Engineering Strategies and Future Directions. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **23**, 145-168. <https://doi.org/10.1080/17425247.2025.2593981>
- [55] Bifolco, M., Cappetta, E. and Ambrosone, A. (2026) Comparative Proteomics Reveals Protein Signatures Shared between and Unique to Bona Fide Plant EVs and Other Plant-Derived Vesicles. *Plant Physiology*, **200**, kiag141. <https://doi.org/10.1093/plphys/kiag141>
- [56] Mulyani, R., Adi, P., Yudhistira, B., Chang, C., Gavahian, M., Hsu, H., et al. (2025) Proposing Plant-Derived Extracellular Vesicles as Sustainable and Safe Bioactive Nanocarriers for Target-Specific Human Skin Transdermal Therapeutics Strategies. *Sustainable Materials and Technologies*, **45**, e01456. <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2025.e01456>
- [57] Song, Y., Feng, N., Yu, Q., Li, Y., Meng, M., Yang, X., et al. (2025) Exosomes in Disease Therapy: Plant-Derived Exosome-Like Nanoparticles Current Status, Challenges, and Future Prospects. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 10613-10644. <https://doi.org/10.2147/ijn.s540094>
- [58] Xu, Z., Xu, Y., Zhang, K., Liu, Y., Liang, Q., Thakur, A., et al. (2023) Plant-Derived Extracellular Vesicles (PDEVs) in Nanomedicine for Human Disease and Therapeutic Modalities. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01858-7>
- [59] Li, Y.H., Wang, Y.L., Zhao, H.R., Pan, Q. and Chen, G.H. (2024) Engineering Strategies of Plant-Derived Exosome-Like Nanovesicles: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Nanomedicine*, **19**, 12793-12815. <https://doi.org/10.2147/ijn.s496664>
- [60] Azizi, F., Kazemipour-Khabbazi, S., Raimondo, S. and Dalirfardouei, R. (2024) Molecular Mechanisms and Therapeutic Application of Extracellular Vesicles from Plants. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 425. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09379-8>

- 
- [61] Zhao, Z., Lacombe, J., Simon, L., Sanchez-Ballester, N.M., Khanishayan, A., Shaik, N., *et al.* (2024) Physical, Biochemical, and Biological Characterization of Olive-Derived Lipid Nanovesicles for Drug Delivery Applications. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 720. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02964-w>
- [62] Chen, X.H., He, L.H., Chen, Y., Zheng, G.G., Su, Y.T., Chen, Y.C., *et al.* (2024) Evaluating Stability and Bioactivity of Rehmannia-Derived Nanovesicles during Storage. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 19966. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70334-5>
- [63] Rawat, S., Arora, S., Dhondale, M.R., Khadilkar, M., Kumar, S. and Agrawal, A.K. (2025) Stability Dynamics of Plant-Based Extracellular Vesicles Drug Delivery. *Journal of Xenobiotics*, **15**, Article No. 55. <https://doi.org/10.3390/jox15020055>
- [64] Sun, Z., Li, J., Wu, Z., Zhang, J., Wang, T., Zheng, Y., *et al.* (2025) Extracellular Vesicles and Their Mimetics: Clinical Application Prospects in Medical Aesthetics. *Burns & Trauma*, **13**, tkaf033. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaf033>
- [65] Giancaterino, S. and Boi, C. (2023) Alternative Biological Sources for Extracellular Vesicles Production and Purification Strategies for Process Scale-Up. *Biotechnology Advances*, **63**, Article ID: 108092. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.108092>
- [66] Kim, K., Park, J., Sohn, Y., Oh, C.E., Park, J.H., Yuk, J.M., *et al.* (2022) Stability of Plant Leaf-Derived Extracellular Vesicles According to Preservative and Storage Temperature. *Pharmaceutics*, **14**, Article No. 457. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020457>
- [67] Coeurvolan, A., Koli, H., Lousa, C.D.M., Villeneuve, P., Dorandeu, C., Sanchez-Ballester, N.M., *et al.* (2026) Medicinal Plant-Derived Nanovesicles for Skin Delivery: A Natural Biovector for Therapeutics and Cosmetics. *Journal of Controlled Release*, **394**, Article ID: 114926. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114926>