

细胞膜修饰纳米粒药物递送系统的研究进展

陈星妍, 崔韶晖*, 杜桑, 张树彪* (大连民族大学生物技术与资源利用教育部重点实验室, 辽宁 大连 116601)

摘要: 纳米粒是药物递送系统研究的热点之一, 但仍存在体内循环时间短, 易被网状内皮系统识别和清除等缺点, 限制了其临床应用。近年来, 天然细胞膜成分和纳米技术的结合为解决这些问题提供了新的方案。一种由纳米粒核和细胞膜壳组成的新型仿生系统极大地改善了纳米粒的性能。用细胞膜修饰的纳米粒具有独特的功能, 如延长血液循环时间, 提高主动靶向和增强细胞内化等功能。本文综述了细胞膜修饰纳米粒药物递送系统的最新进展及其在癌症治疗方面的应用前景。

关键词: 细胞膜; 纳米粒; 仿生纳米粒; 药物递送系统; 癌症治疗

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)22-3024-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.019

引用本文: 陈星妍, 崔韶晖, 杜桑, 等. 细胞膜修饰纳米粒药物递送系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 3024-3029.

Research Progress of Cell Membrane Modified Nanoparticle Drug Delivery System

CHEN Xingyan, CUI Shaohui*, DU Sang, ZHANG Shubiao* (Key Laboratory of Biotechnology and Bioresources Utilization, Ministry of Education, Dalian Minzu University, Dalian 116600, China)

ABSTRACT: Nanoparticles that are research hotspots in drug delivery systems, still have some disadvantages such as short circulation time *in vivo*, ease of recognition and clearance by reticuloendothelial system, which limit clinical applications. In recent years, the combinations of natural cell membrane components and nanotechnology have provided new solutions to these problems. A novel bionic system composed of nanoparticle core and cell membrane shell greatly can improve the performance of nanoparticles. Nanoparticles coated by cell membranes are endowed with unique functions such as prolonged blood circulation, active targeting capability and enhanced internalization. This review focus on the newest development of cell membrane-modified nanoparticles drug delivery systems and introduce their application prospects in cancer therapy.

KEYWORDS: cell membrane; nanoparticles; biomimetic nanoparticles; drug delivery system; tumor therapy

传统的纳米药物载体主要由天然高分子或合成类高分子化合物制成, 能将药物包封在其中, 形成纳米粒(nanoparticles, NPs)载药递送系统。尤其是合成 NPs, 因其载药量高, 具有量身定制的释药性能而受到广泛研究^[1]。通过优化 NPs 的大小、形状、表面电荷及亲疏水平衡等, 能够提高传统药物在体内的治疗效率^[2-3]。但是由于网状内皮系统的巨噬细胞会吞噬表面无修饰的外源性纳米药物, 这使得大部分纳米制剂都富集在肝和脾, 在体内没有长循环作用, 不能较好地到达靶向部位^[4]。

近年来, 细胞类载体逐步进入人们的视线。这类载体源于自身细胞^[4-5], 与生物体融合性强, 将其作为药物载体制成仿生药物递送系统^[6], 其能

到达指定位置, 再特异性地释放药物, 从而减少药物给人体带来的不良反应, 但也有较明显的缺点, 如载药量不高, 且很难从工艺上提高药物载量。

为解决上述问题, 研究人员开发了一种巧妙的方法来制备基于细胞膜的药物递送系统, 类似于“特洛伊木马”, 即使用细胞膜伪装纳米药物。该设计概念最初来源于红细胞膜修饰的聚合物 NPs 的核壳结构, 该 NPs 由聚乳酸/聚乙醇酸共聚物(poly lactic/poly glycolic acid, PLGA)“核”和红细胞膜形成的“壳”所构成^[7]。研究人员通过将不同的细胞膜和不同的纳米材料结合在一起, 使这个仿生系统变得多功能化^[8], 制备的仿生 NPs 将

基金项目: 国家自然科学基金项目(21776044)

作者简介: 陈星妍, 女, 硕士生 E-mail: 2524475075@qq.com

张树彪, 男, 博士, 教授 E-mail: zsb@dlmu.edu.cn

*通信作者: 崔韶晖, 女, 博士, 副教授 E-mail: csh@dlmu.edu.cn

多糖的空间稳定性、蛋白质的免疫活性、脂质双层的锚定功能与 NPs 核的载药能力整合为统一的系统^[9]。一方面,该系统将天然细胞膜包裹在 NPs 的表面,实现了免疫逃逸和延长体内循环时间,从而提供了良好的仿生伪装效果^[10]。另一方面,NPs 可以作为核支撑细胞膜,提高其稳定性^[11]。

通过选择不同种类细胞膜来修饰载体的外层,进而达到不同药物递送系统的设计目的。例如,利用红细胞膜修饰纳米载药系统,可以延长药物在体内的循环时间;利用血小板膜或间充质干细胞膜修饰纳米载药系统,能够提高主动靶向肿瘤细胞的性能;利用肿瘤细胞膜修饰纳米载药系统,能增强同型肿瘤细胞结合能力,起到更显著的疗效。本文主要对血细胞膜、干细胞膜、肿瘤细胞膜修饰的仿生 NPs(图 1)的优势展开综述。

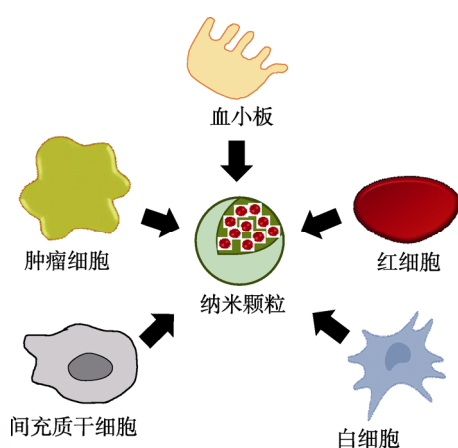


图 1 用于制备仿生 NPs 的各种天然细胞

Fig. 1 Various natural cells used to prepare biomimetic nanoparticles

1 血细胞膜修饰 NPs 的种类和优势

近年来研究发现,使用人体血液细胞如红细胞、白细胞及血小板等修饰 NPs,可在体内长循环并具有一定的靶向性。研究表明,红细胞膜修饰的 NPs“复制”了红细胞的形态和机械特性,延长了体内的循环时间;在 NPs 表面包裹白细胞膜,可使 NPs 靶向聚集到肿瘤部位;血小板膜修饰的 NPs 具有免疫逃逸功能等优势^[12]。

1.1 红细胞膜修饰 NPs

由于人体内约有 3×10^{13} 个红细胞,因此获取红细胞很容易。红细胞呈双凹形,直径为 6~8 μm ,厚 2 μm ,具有很大的灵活性,可在最狭窄的毛细血管中顺畅地流动。同时,红细胞还拥有较大的表面积,可以携带较多的药物或 NPs^[13]。同源红

细胞的自我识别是由细胞膜上的各种蛋白质主导的。例如,红细胞膜上的 CD47 蛋白是一种表面黏附分子,已被证实是一种自我标记物,可以通过与信号调节蛋白 α 受体相互作用来避免被巨噬细胞清除^[14]。研究人员利用红细胞膜包裹 NPs,将天然红细胞膜的独特性能与人工 NPs 结合,从而延长 NPs 在体内的循环时间,为不同药物的包埋提供了平台。

PLGA-NPs 是一种弹性共聚物,它具有优异的性能:生物降解性、生物相容性、合成方法简单^[15],已获 FDA 批准^[16],在抗肿瘤药物递送方面得到应用。用红细胞膜对 PLGA-NPs 进行伪装可以逃避巨噬细胞的吞噬,同时用靶向配体进行功能化修饰,能够增强红细胞膜包裹的 PLGA-NPs 的特异靶向性^[17]。Cui 等^[18]开发出一种基于 PLGA-NPs 的仿生靶向递送系统 $^{\text{D}}\text{WSW}/\text{NGR}\text{-RBCNPs}$,表面修饰有红细胞膜与 $^{\text{D}}\text{WSW}$ 和 NGR 双肽配体,见图 2,其能够穿透血脑屏障和脑肿瘤血脑屏障并靶向脑胶质瘤。其中,红细胞膜的修饰起到了降低 PLGA-NPs 的免疫原性,延长体内循环时间的作用。

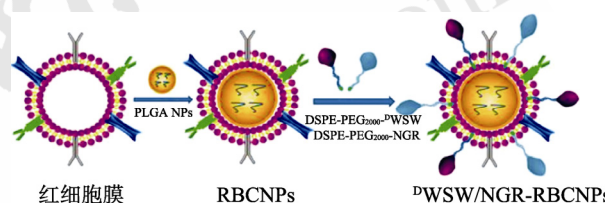


图 2 $^{\text{D}}\text{WSW}/\text{NGR}\text{-RBCNPs}$ 的制备示意图^[18]

Fig. 2 Schematic diagram of preparation of $^{\text{D}}\text{WSW}/\text{NGR}\text{-RBCNPs}$ ^[18]

Long 等^[19]用红细胞膜和叶酸(folate, FA)分子对纳米片表面进行修饰,制备了一个新型仿生系统。该仿生系统通过延长纳米片的血液循环时间,提高靶向能力,能够在肿瘤部位特异性累积,起到有效的治疗作用。

红细胞膜修饰 NPs 在体内表现出较高的生物相容性和较长的循环时间,但是其缺乏靶向性,在其表面修饰 FA 等分子后,能够增强红细胞膜修饰 NPs 的功能。

1.2 白细胞膜修饰 NPs

白细胞由多种细胞组成,包括巨噬细胞、B 细胞、T 细胞、中性粒细胞、树突状细胞等^[20]。大多数白细胞都有变形运动,这使得它们很容易从血管移动到血管外组织。肿瘤微环境通常伴随炎症反应的发生^[21],肿瘤细胞会产生各种细胞因

子和趋化因子,吸引白细胞^[22]。因此,利用白细胞膜包裹 NPs,不仅能够避开免疫系统识别,跨过机体生理屏障,还可通过细胞膜之间的相互作用发挥靶向功能。

巨噬细胞作为白细胞的重要亚群之一,可通过巨噬细胞膜上的 $\alpha 4$ 整合素与肿瘤细胞膜上的血管细胞黏附分子-1 的相互作用聚积于肿瘤部位^[20]。Cao 等^[23]开发了巨噬细胞膜包裹的 emtansine 脂质体,见图 3,利用该原理靶向治疗 4T1 乳腺癌。该仿生脂质体药物有明显优势,能够抑制 4T1 细胞的肺转移。

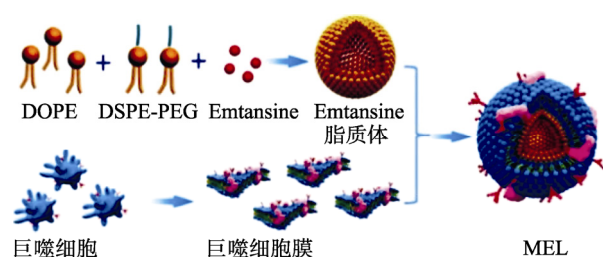


图 3 巨噬细胞膜修饰 emtansine 脂质体的示意图^[23]

Fig. 3 Schematic of macrophage membrane-modified emtansine liposomes^[23]

肿瘤微环境中常常存在慢性炎症,有证据表明,炎症性中性粒细胞既具有循环肿瘤细胞特性,又具有中性粒细胞固有的细胞黏附分子的黏位靶向功能^[24]。根据此特性,用中性粒细胞膜修饰的 NPs 易于黏附肿瘤细胞,进而增强肿瘤细胞内化作用。Kang 等^[25]用中性粒细胞膜修饰载有第 2 代蛋白酶抑制剂卡非佐米的 PLGA-NPs 与未修饰的相比能够更好地黏附 4T1 细胞,并通过不同的内吞途径被内化。

T 细胞也是白细胞亚群的重要组成部分。T 细胞膜含有免疫识别受体,可以特异性结合肿瘤细胞。Han 等^[26]开发了一种 N₃ 标记的 T 细胞膜包载的吲哚菁绿 NPs[indocyanine green nanoparticles (INPs) coated with N₃-labeled T cell membrane, N₃-TINPs]。N₃-TINPs 通过 T 细胞膜受体的免疫识别和 N₃ 基团与肿瘤细胞表面聚糖的生物正交靶向,能更高效地进入并聚集在肿瘤部位。Zhai 等^[27]用 T 细胞膜来修饰表观遗传纳米诱导剂,不仅使该药物具有肿瘤特异性免疫的功能,还降低了由药物靶点在机体普遍表达产生的严重不良反应。

总之,采用白细胞膜修饰 NPs 能降低其免疫原性,同时使其具有肿瘤靶向性,然而由于肿瘤的异质性,可能会使靶向能力受到影响,在今后

的研究中还需对其探索与优化。

1.3 血小板膜修饰 NPs

血小板是人体血液中重要的固有成分,在机体各类生理反应中发挥重要作用,与红细胞和白细胞相比,血小板表现出更多的复杂性和多因子功能。血小板表面有较多的受体,包括 GPIb/IX/V 复合物、GPVI 和 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 整合素等,它们负责与细胞微环境和生物配体的相互作用^[28]。例如,通过 GPIb/IX/V 复合物与血管性血友病因子的相互作用,血小板可以在血管损伤部位与暴露的内皮下胶原结合。血小板 $\alpha IIb\beta 3$ 、 p -选择素和 $\alpha 6\beta 1$ 可介导血小板与肿瘤细胞的结合。同时,血小板的体积和表面积较大,有利于载药和偶联,负载的药物可在血小板激活时自然释放。

Liu 等^[29]选择血小板膜作为仿生膜的主体,将载阿霉素(doxorubicin, DOX)的 DSPE-PEOz 嵌入血小板膜磷脂双分子层中,制备了 PEOz-plateosome-DOX 载药系统,见图 4。在血小板膜介导的主动靶向作用下,其能够特异性地富集在肿瘤附近,进而杀死肿瘤细胞。Zhuang 等^[30]报道了一种血小板细胞膜修饰金属有机框架 MOF 的纳米递送系统,用于体内靶向递送小干扰 RNA。血小板膜提供了一种 NPs 与肿瘤细胞接触作用的天然方式。在小鼠异种移植模型中具有显著的抗肿瘤靶向性和治疗效果。

基于血小板膜的仿生纳米载体具有良好的生物相容性、降低免疫原性和增强靶向性等优点。目前,将红细胞膜与血小板膜^[31]融合制备复合膜纳米载体已显示出更大的优势,为膜修饰 NPs 的开发提供了新思路。

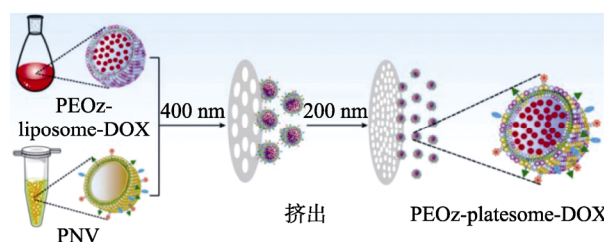


图 4 PEOz-plateosome-DOX 的制备示意图^[29]

Fig. 4 Schematic of the preparation of PEOz-plateosome-DOX^[29]

2 间充质干细胞膜修饰 NPs 的优势

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有自我复制和多向分化能力的多能干细胞^[32]。MSCs 经过连续传代和冷冻保存后仍然具有

干细胞的生物学特性^[33],是干细胞家族的重要成员,因其良好的免疫相容性、易于体外扩增及肿瘤亲和性而受到广泛关注^[34]。研究表明, MSCs 可以与不同类型和不同发展阶段的肿瘤结合^[35],几乎不表达主要组织相容性复合体,使 MSCs 的肿瘤靶向没有物种特异性,可将其他物种衍生出来的替代 MSCs 应用于临床治疗^[34]。

Toledano 等^[36]通过分离完整的 MSCs 膜并将其均质化为纳米级的小泡(nano-ghosts, NGs),制备了具有肿瘤靶向性的 MSCs 膜包裹的 MSC-NGs。在前列腺癌模型中,经 MSCs 膜修饰的载可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡配体 NPs 的抗肿瘤活性约达 80%。研究表明,大鼠和人 MSCs 来源的 NGs 均对人类肿瘤具有特异性靶向,证明这种靶向没有物种特异性。

Gao 等^[37]用 MSCs 膜包裹载 DOX 的明胶纳米凝胶(bone marrow derived mesenchymal stem cell membrane-coated gelatin nanogels, SCMGs-DOX)构建了肿瘤靶向纳米系统,凝胶电泳检测表明,在整个颗粒合成过程中, MSCs 相关的膜蛋白保留了很大比例。荧光成像和流式细胞术分别从定性和定量的角度显示,共孵育 1 h 后, HeLa 细胞对 SCMGs-DOX 的摄取效率高于未包膜明胶-DOX 和游离 DOX。荷瘤小鼠的体内荧光成像也证实了 SCMGs 在肿瘤组织中的高积累,并与肿瘤细胞体外摄取的结果一致。

Yang 等^[38]开发了一种脐带血 MSCs 膜包裹的 PLGA-NPs,用于肿瘤靶向化疗。MSCs 膜功能化显著增强了 PLGA-NPs 的细胞摄取效率和 PLGA 包载的 DOX 杀伤肿瘤细胞的作用,最重要的是提高了 PLGA-NPs 的肿瘤靶向性和聚集,并能在肿瘤病灶内诱导细胞凋亡。李威等^[39]制备了载 DOX 的 MSCs 膜仿生纳米药物。在肿瘤细胞抑制试验中,仿生纳米药物比相同浓度的纳米药物具有更强的细胞杀伤能力;在动物抑瘤试验中,仿生纳米药物组的肿瘤生长受到更明显的抑制。

用 MSCs 膜修饰 NPs,不仅极大地保留了 MSCs 的特性,使其具有肿瘤靶向特异性而没有物种特异性,而且能增强载药 NPs 对肿瘤的靶向性与杀伤性,减少不良的脱靶效应,为肿瘤治疗提供了一种新思路。

3 肿瘤细胞膜修饰 NPs 的优势

肿瘤细胞与正常细胞相比易于体外培养,具有无限增殖、同型黏附及免疫逃逸等多种特征^[40]。肿

瘤细胞的聚集基于黏附分子,如 *N*-钙黏蛋白、半乳糖凝集素-3 及上皮细胞黏附分子等^[41]。当发生转移时,同型肿瘤细胞聚集对于组织和器官中建立继发性病变非常重要^[42],利用肿瘤细胞膜包裹 NPs (cancer cell membrane-coated NPs, CCNPs)的“外壳”,能够靶向同型细胞。

Fang 等^[43]通过在生物可降解聚合物 NPs 上修饰肿瘤细胞膜,制备了载不同药物的 CCNPs,开发了预防和抗肿瘤 2 种不同的载药系统。其一,负载的免疫佐剂能够有效地传递给抗原呈递细胞,以促进抗肿瘤免疫反应,应用于预防癌症;其二,应用于抗肿瘤化疗药物的递送。体外实验结果显示,该载药系统更倾向于和同型细胞特异性黏附,其细胞摄取量分别比裸 PLGA 和红细胞膜修饰的 NPs 高 20 倍和 40 倍。CCNPs 与其他 2 组相比,能够使更多的树突细胞成熟,激活人体免疫系统对抗肿瘤细胞。

Sun 等^[44]设计了由聚己内酯和多元共聚物 F68 制备的负载紫杉醇聚合物 NPs(paclitaxel-loaded polymeric nanoparticles, PPNs),在其外层修饰 4T1 细胞膜形成肿瘤细胞膜修饰的 PPNs(cancer-cell-membrane-coated PPNs, CPPNs),见图 5。其在 4T1 细胞中的摄取量大于在 WML2 小鼠肺成纤维细胞和 RAW264 巨噬细胞中的摄取量, CPPNs 组的荧光强度在 4T1 细胞中增强了约 5.1 倍。研究结果表明, CPPNs 对其同型肿瘤细胞具有更高的亲和力和更强的杀伤效果。Cao 等^[45]利用宫颈癌 Hela 细胞膜修饰聚多巴胺纳米颗粒,结合光热治疗,达到更好的靶向宫颈癌的治疗作用。

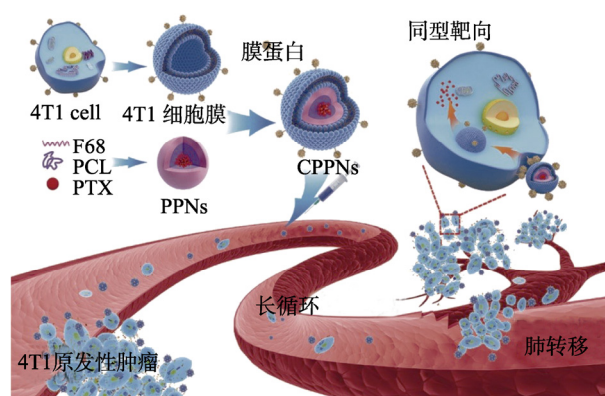


图 5 肿瘤细胞仿生 NPs 通过靶向原发肿瘤和转移病灶中的同型肿瘤细胞治疗转移癌的示意图^[44]

Fig. 5 Schematic of cancer cell biomimetic NPs for the treatment of metastatic cancer by targeting the same type of cancer cells in the primary tumor and metastatic lesions^[44]

CCNPs 在细胞水平和动物水平上分别具有同型细胞靶向和特异性靶向的能力,同时,其修饰的癌症疫苗能够通过激活免疫系统对抗肿瘤细胞,发挥其肿瘤预防和治疗方面的作用,为研发新型癌症疫苗和肿瘤治疗药物提供了一种新策略。

4 展望

基于细胞膜修饰的 NPs 载药递送系统能将各种细胞膜独特的生化功能与 NPs 的优势结合起来,更好地实现药物的靶向递送,且不易引起机体的免疫反应^[46],现已成为备受瞩目的新型载药递送系统。这种载药递送系统的优势可根据不同的疾病特征选择不同的细胞膜或纳米材料,具有很强的针对性。随着该领域研究的不断深入,进一步对不同类型细胞膜修饰 NPs 功能展开广泛研究^[47],从而获得更加理想的仿生载体系统。

目前该类给药系统仍处于发展初期,还存在一些问题有待解决。尽管细胞膜包覆的主动靶向给药系统具有良好的生物相容性,但其在靶向部位的释放机制尚未明确^[48]。大部分研究只能证明包裹在 NPs 上的细胞膜具有原细胞膜上的功能性蛋白,但在制备过程中,其功能性膜蛋白受到各种体外因素的影响趋于失活,目前还难以实现大规模产业化制备。随着纳米技术的进一步发展,利用细胞膜修饰 NPs 的载药系统技术在未来或将实现对多种类型疾病的精准靶向治疗,同时也将更广泛地应用于其他生物医学领域。

REFERENCES

- [1] DAI Y L, XU C, SUN X L, et al. Nanoparticle design strategies for enhanced anticancer therapy by exploiting the tumour microenvironment[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(12): 3830-3852.
- [2] BALMERT S C, LITTLE S R. Biomimetic delivery with micro-and nanoparticles[J]. *Adv Mater*, 2012, 24(28): 3757-3778.
- [3] BLANCO E, SHEN H F, FERRARI M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(9): 941-951.
- [4] MERKEL T J, JONES S W, HERLIHY K P, et al. Using mechanobiological mimicry of red blood cells to extend circulation times of hydrogel microparticles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(2): 586-591.
- [5] PARODI A, QUATTROCCHI N, VAN DE VEN A L, et al. Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions[J]. *Nat Nanotechnol*, 2013, 8(1): 61-68.
- [6] HU C M J, FANG R H, WANG K C, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking[J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 118-121.
- [7] HU C M J, ZHANG L, ARYAL S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(27): 10980-10985.
- [8] VIJAYAN V, UTHAMAN S, PARK I K. Cell membrane-camouflaged nanoparticles: A promising biomimetic strategy for cancer theragnostics[J]. *Polymers*, 2018, 10(9): 983.
- [9] LUK B T, ZHANG L F. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt B): 600-607.
- [10] KROLL A V, FANG R H, ZHANG L F. Biointerfacing and applications of cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(1): 23-32.
- [11] SU J H, SUN H P, MENG Q S, et al. Enhanced blood suspensibility and laser-activated tumor-specific drug release of theranostic mesoporous silica nanoparticles by functionalizing with erythrocyte membranes[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 523-537.
- [12] RAO L, BU L L, XU J H, et al. Red blood cell membrane as a biomimetic nanocoating for prolonged circulation time and reduced accelerated blood clearance[J]. *Small*, 2015, 11(46): 6225-6236.
- [13] SINGH B, MITRAGOTRI S. Harnessing cells to deliver nanoparticle drugs to treat cancer[J]. *Biotechnol Adv*, 2020 (42): 107339.
- [14] MALHOTRA S, DUMOGA S, SIROHI P, et al. Red blood cells-derived vesicles for delivery of lipophilic drug camptothecin[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(25): 22141-22151.
- [15] LIU J B, YU M X, NING X H, et al. PEGylation and zwitterionization: Pros and cons in the renal clearance and tumor targeting of near-IR-emitting gold nanoparticles[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(48): 12572-12576.
- [16] KHANG G, RHEE J M, JEONG J K, et al. Local drug delivery system using biodegradable polymers[J]. *Macromol Res*, 2003, 11(4): 207-223.
- [17] DANHIER F, ANSORENA E, SILVA J M, et al. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 505-522.
- [18] CUI Y X, SUN J J, HAO W Y, et al. Dual-target peptide-modified erythrocyte membrane-enveloped PLGA nanoparticles for the treatment of glioma[J]. *Front Oncol*, 2020(10): 563938.
- [19] LONG Y, WU X J, LI Z, et al. PEGylated WS 2 nanodrug system with erythrocyte membrane coating for chemo/ photothermal therapy of cervical cancer[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(18): 5088-5105.
- [20] CHEN Y L, CHENG K. Advances of biological-camouflaged nanoparticles delivery system[J]. *Nano Res*, 2020, 13(10): 2617-2624.
- [21] PANG L, QIN J, HAN L M, et al. Exploiting macrophages as targeted carrier to guide nanoparticles into glioma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 37081-37091.
- [22] HE W Y, ZOU Y, ZHENG M, et al. Cell-derived biomimetic drug delivery systems for cancer therapy[J]. *Sci Sin Chimica (中国科学: 化学)*, 2019, 49(9): 1203-1212.

- [23] CAO H Q, DAN Z L, HE X Y, et al. Liposomes coated with isolated macrophage membrane can target lung metastasis of breast cancer[J]. ACS Nano, 2016, 10(8): 7738-7748.
- [24] SZCZERBA B M, CASTRO-GINER F, VETTER M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. Nature, 2019, 566(7745): 553-557.
- [25] KANG T, ZHU Q Q, WEI D, et al. Nanoparticles coated with neutrophil membranes can effectively treat cancer metastasis[J]. ACS Nano, 2017, 11(2): 1397-1411.
- [26] HAN Y T, PAN H, LI W J, et al. T cell membrane mimicking nanoparticles with bioorthogonal targeting and immune recognition for enhanced photothermal therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(15): 1900251.
- [27] ZHAI Y H, WANG J M, LANG T Q, et al. T lymphocyte membrane-decorated epigenetic nanoinducer of interferons for cancer immunotherapy[J]. Nat Nanotechnol, 2021, 16(11): 1271-1280.
- [28] LI Z H, HU S Q, CHENG K. Platelets and their biomimetics for regenerative medicine and cancer therapies[J]. J Mater Chem B, 2018, 6(45): 7354-7365.
- [29] LIU G N, ZHAO X, ZHANG Y L, et al. Engineering biomimetic platesomes for pH-responsive drug delivery and enhanced antitumor activity[J]. Adv Mater, 2019, 31(32): e1900795.
- [30] ZHUANG J, GONG H, ZHOU J R, et al. Targeted gene silencing *in vivo* by platelet membrane-coated metal-organic framework nanoparticles[J]. Sci Adv, 2020, 6(13): eaaz6108.
- [31] LIU Y, WANG X J, OUYANG B S, et al. Erythrocyte-platelet hybrid membranes coating polypyrrol nanoparticles for enhanced delivery and photothermal therapy[J]. J Mater Chem B, 2018, 6(43): 7033-7041.
- [32] XU C H, YE P J, ZHOU Y C, et al. Cell membrane-camouflaged nanoparticles as drug carriers for cancer therapy[J]. Acta Biomater, 2020(105): 1-14.
- [33] TIMANER M, LETKO-KHAIT N, KOTSOFUK R, et al. Therapy-educated mesenchymal stem cells enrich for tumor-initiating cells[J]. Cancer Res, 2018, 78(5): 1253-1265.
- [34] ZHEN X, CHENG P H, PU K Y. Recent advances in cell membrane-camouflaged nanoparticles for cancer phototherapy [J]. Small, 2019, 15(1): e1804105.
- [35] SHI Y F, DU L M, LIN L Y, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: Emerging therapeutic targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(1): 35-52.
- [36] TOLEDANO FURMAN N E, LUPU-HABER Y, BRONSHTEIN T, et al. Reconstructed stem cell nanoghosts: A natural tumor targeting platform[J]. Nano Lett, 2013, 13(7): 3248-3255.
- [37] GAO C Y, LIN Z H, JURADO-SÁNCHEZ B, et al. Stem cell membrane-coated nanogels for highly efficient *in vivo* tumor targeted drug delivery[J]. Small, 2016, 12(30): 4056-4062.
- [38] YANG N, DING Y P, ZHANG Y L, et al. Surface functionalization of polymeric nanoparticles with umbilical cord-derived mesenchymal stem cell membrane for tumor-targeted therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(27): 22963-22973.
- [39] LI W, TONG J L, XIA G M, et al. Preparation of mesenchymal stem cell membrane-biomimetic nano drug and its anti-tumor activity[J]. Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志), 2021, 28(10): 719-726.
- [40] RAO L, BU L L, CAI B, et al. Cancer cell membrane-coated upconversion nanoprobe for highly specific tumor imaging[J]. Adv Mater, 2016, 28(18): 3460-3466.
- [41] CHEN Z, ZHAO P F, LUO Z Y, et al. Cancer cell membrane-biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy[J]. ACS Nano, 2016, 10(11): 10049-10057.
- [42] ZHU J Y, ZHENG D W, ZHANG M K, et al. Preferential cancer cell self-recognition and tumor self-targeting by coating nanoparticles with homotypic cancer cell membranes[J]. Nano Lett, 2016, 16(9): 5895-5901.
- [43] FANG R H, HU C M J, LUK B T, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery[J]. Nano Lett, 2014, 14(4): 2181-2188.
- [44] SUN H P, SU J H, MENG Q S, et al. Cancer-cell-biomimetic nanoparticles for targeted therapy of homotypic tumors[J]. Adv Mater, 2016, 28(43): 9581-9588.
- [45] CAO H Q, JIANG B, YANG Y, et al. Cell membrane covered polydopamine nanoparticles with two-photon absorption for precise photothermal therapy of cancer[J]. J Colloid Interface Sci, 2021(604): 596-603.
- [46] LIU J, HU D D, ZHOU Q, et al. Design and challenge of cancer nanomedicine[J]. Sci Sin Chimica(中国科学: 化学), 2019, 49(9): 1192-1202.
- [47] FANG R H, KROLL A V, GAO W W, et al. Cell membrane coating nanotechnology[J]. Adv Mater, 2018, 30(23): e1706759.
- [48] HE Z H, ZHANG Y T, FENG N P. Cell membrane-coated nanosized active targeted drug delivery systems homing to tumor cells: A review[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020(106): 110298.

收稿日期: 2021-11-29
(本文责编: 蔡珊珊)