

生物膜仿生纳米制剂研究进展

张强¹, 罗曦¹, 包永睿^{1,2,3}, 王帅^{1,2,3}, 李天娇^{1,2,3}, 孟宪生^{1,2,3*}¹辽宁中医药大学药学院, 大连 116600; ²辽宁省中药多维分析专业创新技术中心, 大连 116600;³辽宁省现代中药研究工程实验室, 大连 116600)

摘要 生物膜仿生纳米制剂有低免疫原性、高靶向性以及良好的生物相容性,且可避免被内皮网状系统清除,使其在体内血液循环时间更长。本文主要综述了生物膜仿生纳米制剂的主要类型及各自的优缺点,包括肿瘤细胞膜、红细胞膜、血小板膜、白细胞膜、干细胞膜、细胞外囊泡(外泌体、微囊泡及凋亡小体)、内质网膜以及复合生物膜等。同时针对生物膜仿生纳米制剂的研究现状,对其面临的挑战以及未来发展前景进行了展望,以期生物膜仿生纳米制剂的进一步研究提供思路。

关键词 仿生纳米药物; 仿生递药系统; 生物膜; 靶向治疗

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)05-0544-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023020603

引用本文 张强, 罗曦, 包永睿, 等. 生物膜仿生纳米制剂研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(5): 544 - 552.

Cite this article as: ZHANG Qiang, LUO Xi, BAO Yongrui, et al. Research progress in biomimetic nano formulations of biofilms [J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(5): 544 - 552.

Research progress in biomimetic nano formulations of biofilms

ZHANG Qiang¹, LUO Xi¹, BAO Yongrui^{1,2,3}, WANG Shuai^{1,2,3}, LI Tianjiao^{1,2,3}, MENG Xiansheng^{1,2,3*}

¹School of Pharmacy, Liaoning University of TCM, Dalian 116600; ²Professional Innovation Technology Center for Multidimensional Analysis of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600; ³Liaoning Province Modern Chinese Medicine Research Engineering Laboratory, Dalian 116600, China

Abstract Biomimetic nano formulations of biofilms have low immunogenicity, high targeting, and good biocompatibility, and can avoid being cleared by the endothelial reticular system, thus with in longer blood circulation time in the body. This article mainly reviews the main types as well as advantages and disadvantages of biomimetic nano formulations of biofilms, including tumor cell membranes, red blood cell membranes, platelet membranes, white blood cell membranes, stem cell membranes, extracellular vesicles (exosomes, microvesicles, and apoptotic bodies), endoplasmic reticulum membranes, and composite biofilms, with also a prospect of the challenges facing biomimetic nano formulations of biofilms and their future development based on their current research status, aiming to provide some insight for further research on biomimetic nano formulations of biofilms.

Key words biomimetic nano-drugs; bionic drug delivery system; biomembrane; targeted therapy

This study was supported by the Project of Traditional Chinese Medicine Modernization Research and Innovation Team of Liaoning Province (No. LT2017015)

随着现代医疗技术的发展,许多长期困扰人类生命健康的疾病已经逐渐被控制,如水痘^[1]、鼠疫^[2]等。但由于现代人类生存环境以及生活方式

的改变,许多疾病的患者数大幅增长,并趋于年轻化,如糖尿病、高血压、心脑血管疾病以及癌症等。传统治疗药物多为片剂、胶囊剂、合剂等经口服吸

收稿日期 2023-02-06 *通信作者 Tel: 0411-87406496 E-mail: mxsvvv@126.com

基金项目 辽宁省中医药现代化研究创新团队项目(No. LT2017015)

入进入人体,再经一系列的吸收、分布、代谢达到治疗作用。传统药物具有见效慢、靶向性低、患者接受度低等缺点。同时,如癌症治疗的化疗药物还存在低选择性,对正常细胞进行攻击导致患者化疗反应大等缺点。因此新型药物以及新型给药系统的开发成为近年来药学领域的研究热点^[3]。2011年,张良方团队以红细胞膜包裹纳米颗粒开发了一种新的仿生传递平台,开创了生物膜仿生纳米制剂的先河^[4]。此后,张良方教授开始专注于生物膜包覆仿生纳米制剂的研发。基于生物膜包裹纳米级天然微粒的仿生给药系统可模拟人体内源性物质功能以及生物过程,将药物准确且靶向地递送至目标位置,达到精准治疗的目的,具有不良反应小、治疗效果佳以及低免疫原性的特点。但仿生纳米药物无论是开发时间还是生产成本,都是传统研究团队无法躲避的现实问题。因此,基于生物膜的仿生纳米药物的研究以及应用尚处于起步

阶段^[5]。本文就生物膜仿生纳米药物的研究现状进行归纳总结,以期后续研究提供参考及借鉴。

1 肿瘤细胞膜仿生递药系统

生物细胞膜仿生纳米递药系统具有生物相容性和低免疫原性等优势,目前已成为相关领域的研究热点。肿瘤细胞具有极强的增殖能力,体外培养即可大量获得,为相关研究奠定了物质基础。肿瘤细胞膜因其自身免疫逃逸的性质,能够延长纳米粒在血液中的循环时间,从而提高药物治疗肿瘤的选择性积累^[6]。同时,肿瘤细胞膜上存在N-钙黏素、TF-抗原等自身靶向识别分子,可使肿瘤细胞膜仿生递药系统获得良好的同源靶向性,实现对肿瘤的精准确治疗^[7]。目前,各种肿瘤细胞膜纳米载体的研发和应用已成为当前诊断和治疗肿瘤的研究热点,对肿瘤细胞膜及其他各种生物膜纳米载体总结见表1。

表1 常见生物膜仿生纳米制剂类型及其优缺点

生物膜类型	优点	缺点	代表性研究成果
肿瘤细胞膜	肿瘤同源靶向性、肿瘤细胞易培养、免疫逃逸	生物安全性尚不十分明确	H460肺癌细胞膜纳米粒系统 ^[11] 、MCF-7乳腺癌细胞膜包裹吡啶菁绿系统 ^[14]
红细胞膜	体内半衰期长、膜易分离获取、低免疫原性	应用需考虑血型匹配等问题	红细胞膜包裹天然纳米粒 ^[4] 、红细胞膜模拟靶向尾素负载纳米颗粒给药体系 ^[15]
血小板膜	靶向缺血损伤区域、低免疫原性	应用范围窄,多应用于创伤、炎症等方面	血小板膜涂层的聚酰胺-胺树枝状大分子纳米递送平台 ^[16] 、血小板膜聚乳酸-乙醇酸共聚物纳米粒子 ^[17]
白细胞膜	低免疫原性、体内迁移能力强、对肿瘤细胞免疫应答	应用范围窄,多应用于肿瘤靶向制剂	巨噬细胞膜包裹紫杉醇硫化铜纳米颗粒 ^[18] 、中性粒细胞包裹紫杉醇脂质体 ^[19] 、T淋巴细胞膜包裹聚乳酸乙醇酸纳米颗粒 ^[20]
干细胞膜	低免疫原性、肿瘤靶向性、具有免疫调节功能和跨血脑屏障的能力	干细胞体外培养较其他细胞困难	人脐带间充质干细胞膜包裹二氧化锰纳米粒子系统 ^[21] 、干细胞膜异维A酸纳米颗粒 ^[22]
细胞外囊泡	低免疫原性、任何细胞均可生成、体积小、生物相容性好	外泌体、微囊泡及凋亡小体三者之间以及其他细胞碎片不易完全分离	小鼠胚胎瘤成软骨细胞外泌体5Z-7 ^[23] 、凋亡小体负载雷西莫特 ^[24]
内质网	体内特殊途径转运,避免降解破坏、可有效促进细胞摄取	相关研究尚处于起步阶段	内质网膜修饰阳离子脂质纳米siRNA递送载体 ^[25]

Leng^[8]以聚多巴胺纳米颗粒为核心,葫芦素B为模型药物,肿瘤细胞膜为外涂层,成功构建了一种基于化学-光热疗法的精确靶向治疗肿瘤的多功能仿生纳米药物递送系统PDA@MB。CCK-8实验表明该系统与293T细胞共孵育24h后,细胞存活率在90%以上,溶血实验表明溶血率小于5%,证明PDA@MB具有高的生物安全性及相容性。Yang等^[9]制备了肺癌细胞膜包裹的槲皮素仿生纳米靶向载体。提高了药物对肿瘤的靶向性与治疗效

果,同时降低了槲皮素的不良反应。Wang^[10]将提取纯化的4T1细胞膜涂覆在以金纳米棒为内核,以介孔二氧化硅掺杂介孔羟基磷灰石为外壳,物理吸附盐酸阿霉素的纳米粒外表面制备成仿生纳米给药系统,该系统显示出良好的诱导4T1细胞凋亡的能力,诱导细胞凋亡率达到100%。体外实验也较好抑制了同源肿瘤细胞的生长。Meng等^[11]将H460肺癌细胞膜包裹纳米颗粒,并将PD-L1抑制肽和MMP2底物肽偶联到H460肺癌细胞膜上。该

系统可延长肽的半衰期60倍,在体内外均能增强T细胞抑制肿瘤生长的能力。Tang等^[12]开发了一种肿瘤细胞膜仿生介孔纳米系统,该系统可逃避免疫识别,主动靶向肿瘤部位,通过过氧化氢自供、线粒体损伤和ATP下调等方式诱导多种抗肿瘤作用。Wang等^[13]设计了一种B16-OVA肿瘤细胞膜包被的纳米系统,经流式细胞术分析显示,嗜同型癌细胞对该系统的摄取是无膜涂层组的2倍,显示出对肿瘤的同源性靶向。小鼠尾静脉注射纳米药物后,再经激光照射协同治疗,结果显示未经肿瘤细胞膜伪装组在肿瘤生长初期也有较强的抑瘤作用,但随后肿瘤的生长趋于稳定,该组6只小鼠中有4只于第25~33天死亡,其余小鼠在60d内存活。相比之下,肿瘤细胞膜伪装组在前17天内有效抑制了肿瘤生长,随后在23d内肿瘤完全消除,并且6只小鼠在60d内全部存活。同时在治疗过程中,肿瘤细胞膜伪装组小鼠体重未显著波动,说明药物具有一定的生物安全性。Chen等^[14]将MCF-7乳腺癌细胞膜包裹吡啶菁绿,并以肿瘤膜囊泡携带具有成像和治疗功能的纳米颗粒,得到兼具近红外成像功能又有光热/光动力治疗效果的纳米颗粒仿生给药系统,体内外实验均表现出良好的治疗效果。

2 红细胞膜仿生递药系统

红细胞是机体血液中含有最多、寿命最长的成分,其在血液中的体循环时间达100~120 d^[26]。

原因是红细胞膜表面可表达特殊蛋白分子CD47、C8bp、HRP等,其与SIRP α 形成信号复合物,从而抑制免疫细胞对红细胞的吞噬清除作用^[27]。由于红细胞在体内半衰期较长,使得装载的纳米药物在机体内停留时间也更长。同时红细胞内容物少,对膜的分离提取干扰低,较易于材料的获取。基于红细胞较好的生物相容性、低免疫原性、较长的体循环时间以及易于膜分离的优势,红细胞膜仿生纳米递药系统在仿生药物以及精准治疗领域极具开发前景^[28]。

Huang等^[29]将红细胞膜与纳米粒共挤压构建了红细胞膜仿生纳米粒递药系统。纳米粒粒径均一,优化处方红细胞膜能够完全包裹住纳米粒,重现性良好。Wang等^[30]以红细胞膜包裹磁核-壳介孔纳米复合材料(Fe/MS/HPA/ASC)。保护ASC不失活,以还原-吸附-分离的去除策略,实现血液中Cr(VI)的去除(图1)。最后,构建了血液Cr(VI)中毒动物模型,用于检测Cr(VI)在猪体内的去除能力,验证了该血液Cr(VI)去除策略的有效性,为设计高效安全的血液净化治疗药物提供了一种新方法。Ji等^[15]构建了肿瘤穿透肽功能化的红细胞膜模拟靶向鸢尾素负载纳米颗粒给药体系(iRINPs)。iRINPs具有较好的生物相容性和稳定性,可极大减少巨噬细胞的吞噬摄取。体内外治疗效果和安全性试验表明,iRINPs显著抑制A549细胞的迁移、增殖和侵袭,治疗效果优于鸢尾素。Miao等^[31]开发出一种红细胞膜伪装纳米载体,模

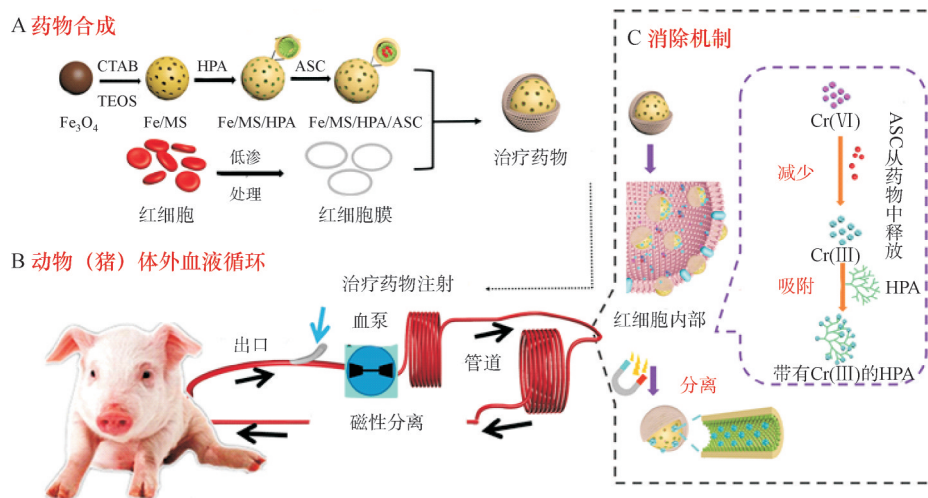


图1 红细胞膜包裹磁核-壳介孔纳米复合材料(Fe/MS/HPA/ASC)制备思路及其清除红细胞中Cr(VI)的机制图

A: 红细胞膜包裹磁核-壳介孔纳米复合材料的制备过程; B: 机体外血液循环过程; C: 体外血液循环实验中治疗药物清除红细胞中Cr(VI)的机制; MS: 介孔二氧化硅; HPA: 超支链聚酰胺; ASC: 抗坏血酸

拟了红细胞的不同生命阶段,并研究了纳米载体的变形能力将如何影响它们的生物行为。此外,该纳米载体保留了可红细胞的变形能力,可在肿瘤细胞外基质中实现良好的扩散,从而改善肿瘤组织的积累。在小鼠肿瘤模型中,负载阿霉素的红细胞膜伪装纳米载体显示出优于一线化疗药物聚乙二醇化阿霉素脂质体的抗肿瘤疗效。

3 血小板膜仿生递药系统

血小板是机体血液中天然存在的一种无核盘状细胞,直径为 $2 \sim 3 \mu\text{m}$,主要起止血调节作用,在血管生成和先天免疫中也发挥一定作用。血小板来源于一种主要存在于骨髓中较大的有核细胞,称为巨核细胞。在生成过程中,巨核细胞将血小板延伸到窦状血管,并最终从血管内释放^[32]。体循环中的血小板具有天然的靶向缺血损伤区域的能力,因此血小板膜仿生纳米药物递送系统也逐渐成为了仿生药物的研究热点。

Yue^[33]构建了一种血小板膜修饰的 PLGA-MSCs 纳米粒系统。该系统具有靶向损伤血管内皮的黏附性,可以通过缓慢释放生长因子促进损伤内皮的修复。Ren^[34]开发了一个血小板膜仿生伪装的纳米缓释平台。其先制备介孔聚多巴胺(MPDA)纳米颗粒,利用希夫碱反应负载抗肿瘤药物阿霉素(DOX)。再以裸鼠血液来源的血小板膜包被,制备了 PLTM-DOX@MPDA 纳米载药体系。体内实验表明该纳米载药体系具有较好的抗肿瘤性能,对照组小鼠肿瘤平均体积为 895.51 mm^3 ,而治疗组仅为 49.49 mm^3 。Liu^[6]构建了一种基于血小板膜涂层的聚酰胺-胺树枝状大分子(PAMAM)的纳米递送平台(P-PAM/MLN),使一种靶向小分子抑制剂 MLN4924 能够在体外主动靶向肿瘤细胞和 pH 响应性地释放,该系统与 MCF-7 人乳腺癌细胞孵育 72 h 后细胞存活率在 31% 左右,表明具有良好的体外抗肿瘤活性。Hu 等^[17]将人血小板膜与 100 nm 的聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)纳米粒子融合,制备了 PNP,然后分别将多西他赛和万古霉素负载于 PNP,制备了 PNP-DtX1 和 PNP-Vanc 递药系统。在冠状动脉受损的大鼠模型中,将 PNP-DtX1 用于治疗损伤血管,结果显示治疗 14 d 后,PNP-DtX1 有效地抑制球囊剥脱大鼠的新生内膜生长。在全身细菌感染

的小鼠模型中,以 PNP-Vanc 干预小鼠各脏器受细菌感染,结果显示与单独万古霉素相比,PNP-Vanc 治疗后,小鼠心、肺、肝、脾、肾和血液中平均细菌计数显著降低。

4 白细胞膜仿生递药系统

机体发生炎症反应,或者是肿瘤生成都会产生大量的免疫细胞,包括白细胞。白细胞在血液中天然存在,其数量可因每日不同时间、机体的功能状态而在一定范围内变化。白细胞具有较强的移动能力,可从血管内迁移到血管外,也可从血管外组织迁移到血管内。因此,白细胞也广泛存在于血管、淋巴管以外的机体组织中。白细胞主要功能是为机体起到防御的作用,可识别体外来源的细菌、病毒等,主要分为巨噬细胞、粒细胞和淋巴细胞。各种白细胞对异常细胞和组织均有免疫应答响应,因此白细胞膜仿生递药系统用于靶向递送药物的研究也逐渐成为热点。

4.1 巨噬细胞膜

Zhang 等^[35]构建了一种包载 WEE1 激酶抑制剂 adavosertib 的巨噬细胞膜仿生白蛋白纳米粒,该仿生药物有较好的胶质瘤靶向递药性能,有望为胶质瘤提供新的放射增敏策略。Lu 等^[36]采用天然巨噬细胞膜(MMs)包裹纳米结构脂质载体(NLCs),开发了一种用于治疗急性肺损伤的仿生抗炎纳米系统(MM-CEP/NLCs)。实验结果显示,MM-CEP/NLCs 显著减轻了肺部的损伤程度,与其他组比较,肺部含水量、组织病理学、支气管泡灌洗细胞数量、蛋白浓度和炎症细胞因子表达水平得到了显著改善。Poudel 等^[18]将一种高度肿瘤消融性和激光响应性的可崩解硫化铜纳米颗粒装载紫杉醇药物,然后以巨噬细胞膜包裹伪装,成功制造 PTX@CuS@MMNP 系统。动物实验证明 PTX@CuS@MMNPs 显示出良好的肿瘤根除效果,PTX@CuS@MMNPs 组 6 只实验鼠,其中 2 只肿瘤完全消除,另外 4 只较其他组也明显变小。

4.2 粒细胞膜

Zhang 等^[37]受中性粒细胞抗肿瘤和感染的独特功能的启发,成功构建“超级中性粒细胞”仿生递药系统。体外和体内结果表明,该系统可以产生比天然中性粒细胞高 7 倍的 HClO,在消除肿瘤和感染中具有巨大潜力。Xue 等^[19]发现携带含有紫

杉醇(PTX)脂质体的中性粒细胞(NE)可以穿透大脑,抑制小鼠手术切除脑胶质瘤的复发。这种NE介导的药物递送有效减缓了肿瘤的复发生长,在4个月的检测期间,有25%的小鼠治疗后存活下来,显著提高了存活率,但并不能完全抑制肿瘤的再生。

4.3 淋巴细胞膜

淋巴细胞是体积最小的白细胞,由淋巴器官产生,主要存在于淋巴管中的淋巴液中,是机体免疫应答功能的重要细胞成分,可分为T淋巴细胞(T细胞)、B淋巴细胞(B细胞)和自然杀伤细胞(NK细胞)。Zhang等^[20]报告了一种基于人T淋巴细胞膜的仿生递送系统。在该系统中,使用T淋巴细胞膜包裹聚乳酸-乙醇酸纳米颗粒,可将巨噬细胞对纳米粒子的吞噬作用降低至23.99%。实验证明该纳米粒在BALB/c裸鼠体内肿瘤抑制率达56.68%。Kallert等^[38]报道了一种复制能力强、稳定低毒的T淋巴细胞免疫治疗载体(artLCMV)。artLCMV将肿瘤相关抗原递送至树突状细胞,靶向表达白细胞介素33至淋巴组织间质细胞。通过触发白细胞介素33信号达到提高抗肿瘤的效果。Liu等^[39]将CaCO₃包覆的纳米粒子(GNS)与氯蛋白e6分子(Ce6)加载到人外周血单核细胞(PBMC)衍生的NK细胞中,构建了一种新型纳米平台GNS@CaCO₃,其对肺癌A549荷瘤小鼠具有有效的肿瘤靶向性和显著的治疗效果。Deng等^[40]报道了一种细胞膜免疫疗法,使用NK细胞膜包裹光敏剂TCPP负载纳米颗粒(NKNP)。实验结果证实,NKNP选择性地肿瘤中积累,能够消除原发性肿瘤生长,并抑制异位肿瘤。Wu等^[41]建立了一种基于磁性纳米粒子(NP)标记NK细胞的免疫细胞递药系统,具有良好的生理稳定性和生物相容性。体外和体内研究表明该系统显著抑制肿瘤生长,降低Ki-67的表达,并增加A549肿瘤细胞的凋亡。

5 干细胞膜仿生递药系统

干细胞是一类具有无限的或者永生的自我更新能力的细胞,能够产生至少一种类型的、高度分化的子代细胞^[42]。主要有胚胎干细胞、间充质干细胞、造血干细胞等,其中间充质干细胞易于在体外获取,可大量培养,组学研究证明其表面存在与肿

瘤细胞相互识别的靶点^[43]。因此,干细胞能够靶向肿瘤细胞并追踪浸润的肿瘤细胞。干细胞膜仿生递药系统不仅保留了干细胞的复杂生物功能,同时保证了纳米粒子在机体内的循环时间。因此,基于干细胞膜的仿生递药系统也成为了靶向递药的研究热点。

Li等^[44]以薄膜水化法制备载阿霉素(DOX)的乳糖(lac)-阿霉素纳米胶束lac-DOX/DOX,并用间充质干细胞膜包被制得细胞膜仿生纳米药物lac-DOX/DOX@MSCm。该纳米药物具有增强4T1乳腺癌靶向能力及肿瘤抑制效果,分别给予小鼠PBS、lac-DOX/DOX和lac-DOX/DOX@MSCm 12 d后瘤质量为(1.244 ± 0.236)、(0.680 ± 0.174)和(0.434 ± 0.081)g。Mu等^[45]用间充质干细胞膜包被装载纳米粒子的siRNA,制备了Fe₃O₄@PDA-siRNA@MSCs仿生纳米递送系统。该系统可将siRNA递送到DU145细胞中,并导致22.9%的DU145细胞凋亡。研究表明其在DU145异种移植小鼠模型中显示出明显的抗肿瘤效果,治疗15 d后肿瘤抑制率可达60%。Xie等^[21]设计了一种可生物降解的二氧化锰(HMnO₂)纳米粒子,并以人脐带间充质干细胞(hUC-MSC)膜包裹。药效实验表明静脉注射该仿生药物可显著抑制肿瘤生长、复发和转移,并有效促进了树突状细胞的成熟,将效应T细胞招募到肿瘤中。Wu^[46]将间充质干细胞膜与磷脂材料进行融合制备仿生靶向载体。该仿生靶向载体对脂溶性抗炎药物姜黄素和水溶性抗炎药物二甲双胍均具有较好装载能力,且生物安全性显著提高。以姜黄素装载的间充质干细胞膜仿生靶向载体对MCAO小鼠进行治疗,较单纯载药脂质体治疗,单次注射即可将脑卒中MCAO小鼠的生存率从30%提升至90%以上。Wang^[22]以人脐带间充质干细胞膜作为纳米粒药物载体包裹异维A酸,制备了干细胞膜异维A酸纳米颗粒。体外透皮实验的结果表明异维A酸的透皮能力显著提高。体内实验结果显示干细胞膜异维A酸纳米颗粒能有效减轻异维A酸对皮肤的刺激性,对兔耳痤疮模型的毛囊角栓及粉刺有明显的改善。

6 细胞外囊泡仿生递药系统

细胞外囊泡根据大小和来源可分为外泌体、微囊泡和凋亡小体。外泌体是一种在生理或者病

理情况下由细胞以胞吐的形式分泌到细胞外的胞外囊泡,直径为 40 ~ 100 nm,由脂质双分子层包裹而成^[47]。1983 年,外泌体首次于绵羊网织红细胞中被发现,1987 年 Johnstone 将其命名为“exosome”^[48]。多种细胞在正常及病理状态下均可分泌外泌体。其主要来源于细胞内溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体,其选择性地接收装载细胞胞浆内的核酸、蛋白及脂质等物质,再经多囊泡体外膜与细胞膜融合后释放到胞外基质中。所有体外培养的细胞类型均可分泌外泌体,且外泌体天然存在于体液中,包括血液、唾液、尿液、脑脊液和乳汁中^[49]。约有 19 000 种 mRNA, 2 838 种 miRNA, 27 000 种蛋白质和 1 100 种脂质分子存在于各种类型的外泌体中^[50]。外泌体同样具有较好的生物相容性以及包裹性能,外泌体除了包裹药物达到递送作用的同时,其自身也在肿瘤诊断和治疗中有着很大的潜能^[51]。Fan 等^[23]选取小鼠胚胎瘤成软骨细胞系(ATDC5),用于提取外泌体并包载药物 5Z-7。在炎性细胞因子诱导大鼠软骨细胞模型中,载药外泌体促进了合成代谢相关基因 *Col2a1*、*Sox9* 的表达,并抑制分解代谢相关基因 *Adamts5*、*Mmp13* 的表达。研究证实,ATDC5-外泌体包载药物 5Z-7 在体内和体外实验中均可缓解骨关节炎表型,减少药物的用量和给药频率。微囊泡是细胞质膜向细胞外突出形成的大囊泡,机体细胞在生理及病理状态下皆可生成。Yu 等^[52]以超速离心法收集了充质干细胞来源小胞外囊泡,探究其对小鼠视网膜光损伤的作用及其可能的机制。实验证明质干细胞来源小胞外囊泡可以减轻蓝光造成的视网膜结构和功能损害,这种保护作用可能是通过抑制炎症反应来实现的。凋亡小体是胞膜皱缩内陷,分割包裹胞质,内含 DNA 物质及细胞器,形成泡状小体。凋亡小体的形成可以通过发芽脱落,也可通过自噬体形成。Sheng^[24]认为凋亡小体在体内能被单核/巨噬细胞摄取,并随着循环单核细胞的归巢行为靶向聚集到肿瘤,并浸润肿瘤的中心部位。因此其以凋亡小体负载雷西莫特(R848)纳米粒再经 IR-820 修饰,制成功能化载药凋亡小体(R848 NP/AB-IR),实验表明 R848NP/AB 在体外可以激活树突状细胞(DCs),极化 M2 型巨噬细胞为 M1,并且可以协同 aCD47 抗体增强巨噬细胞对肿瘤细胞

的吞噬作用。

7 内质网膜仿生递药系统

内质网是真核细胞内调节钙稳态、蛋白质合成、加工及运输十分重要的细胞器^[53]。由于细胞内囊泡转运从高尔基体回溯内质网的工作原理,载药颗粒可经过非降解性“内吞体—高尔基体—内质网”途径转运,有效躲避“内吞体—溶酶体”途径降解破坏,提高细胞摄取率。2019 年,王坚成团队首次采用从肿瘤细胞中提取的内质网膜来修饰阳离子脂质纳米载体,制备得到仿生型 siRNA 递送载体^[25]。该仿生载体有效促进了细胞摄取,并在细胞质中显著提高了 siRNA 有效释放量,明显改善了 siRNA 基因沉默效应和抗肿瘤效应,其对原位 MCF-7 乳腺肿瘤裸鼠的肿瘤抑制率达到 80% 左右。内质网膜仿生递药系统的研究尚处于起步阶段,相关研究还不够全面,其治疗效果、机制以及生物安全性还需进一步探讨。

8 复合生物膜仿生递药系统

不同类型细胞膜具有各自特定的特性,因此除了单一生物膜仿生递药系统外,越来越多的研究也趋向于将两种生物膜联合来构建复合生物膜仿生递药系统。复合生物膜可同时放大两种细胞原本的优势。Zhao 等^[54]设计了一种肿瘤细胞膜与红细胞膜复合仿生纳米递药系统,既保留了肿瘤细胞靶向的能力,又携带了红细胞产生并携带 CO 的功能。可使 CO 在肿瘤中选择性积累,并在红光照射下原位生成 CO,用于肿瘤的化疗和气体治疗(图 2)。该系统将 DOX 的治疗效果从 29.0% 提高到 82.4%。Hao^[55]以脑部疾病靶向治疗为出发点,在不使用外源性免疫佐剂和修饰配体的情况下,将胶质瘤细胞膜与树突细胞膜融合,构建出一种双膜融合仿生纳米递送系统,该系统载药量高,易于制备,显著提高了胶质瘤的治疗效果。Wang 等^[56]将红细胞膜与黑色素肿瘤细胞膜进行融合,并将复合膜修饰载有多柔比星的 CuS 纳米粒(DCuS@[RBC-B16]NPs)用于黑色素瘤的化疗/光热联合治疗。该仿生系统继承了红细胞膜的长时间血液循环和肿瘤细胞膜的靶向性,对黑色素瘤肿瘤生长抑制率近 100%。

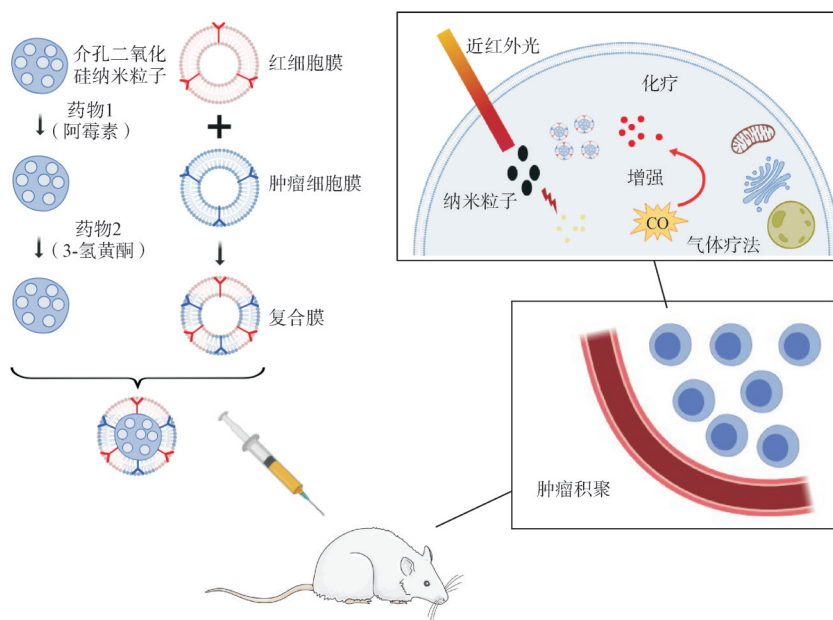


图2 肿瘤细胞膜与红细胞膜复合仿生纳米递药系统制备思路及其在体内抗肿瘤机制

9 展望与结语

生物膜仿生纳米药物的出现和发展为许多疾病的治疗带来了新方向,尤其是在肿瘤的靶向治疗领域有着传统药物无法比拟的优势。与传统药物相比,仿生纳米药物具有低免疫原性、高靶向性以及良好的生物相容性,且可避免被内皮网状系统清除,使其在体内血液循环时间更长。近年来,生物膜仿生纳米药物的研究得到了极大的发展。但同时也存在一些需要面临的挑战和问题:一是生物膜的提取分离工艺不够成熟,多是以反复冻融结合差速离心法来制备细胞膜,这种方法的优点是简便快捷,可短时间内大量制备。但此法专属性不强,制得的成品率保证不了,其他细胞碎片难以祛除,也降低了后续实验的重复性。如何开发出一种既省时省力,产品纯度又高的细胞膜制备方法仍是一个亟待解决的问题。二是生物膜安全性的问题,虽然大量研究证明生物膜仿生纳米药物具有低免疫原性,但验证实验依旧处于动物体的短时间内进行,对于人类机体来说,生物膜仿生纳米药物仍是异物物质,长期是否会出现不良反应还是未知的。同时,生物膜在包裹纳米粒子时是否会引入热源、病毒等也需考虑。另一方面,肿瘤细胞膜是否还保留致癌因素也是一个需要研究的问题。三是一些名称叫法混乱的问题,例如许多研究对象为外泌体,但实际上其提取的可能

是微囊泡、凋亡小体或者三者的混合物。实际上还是提取工艺的问题,没有较好的方法使这三者完全分离。

纵观国内外,由于肿瘤细胞自身独特的生物功能,生物膜仿生纳米药物的研究多集中在肿瘤靶向治疗方面,其他方向研究相对较少。纳米仿生药物的出现成为了研究者的突破点,也为肿瘤治疗提供了新的方向。相信随着研究的深入,更多疾病会随着新型药物的开发被逐渐攻克。

References

- [1] Sui HT, Jia T, Guo Y, *et al.* Application progress of live attenuated varicella vaccine[J]. *Chin J Viral Dis* (中国病毒病杂志), 2022, **12**(4): 316-320.
- [2] Yi XC, Zhang LX, Zhang YN. Progress in plague treatment strategies[J]. *Chin J Zoonoses* (中国人兽共患病学报), 2022, **38**(9): 830-838.
- [3] Sun CK, Chen X, Cheng H, *et al.* Advances of research on oxygen-enhancing nano-delivery system for photodynamic therapy[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2021, **52**(4): 387-397.
- [4] Hu CM, Zhang L, Aryal S, *et al.* Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**(27): 10980-10985.
- [5] Xu JP, Xu QW, Wang XQ, *et al.* Advances in biomimetic drug delivery systems based on platelet and platelet membrane[J]. *J*

- China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, **49**(6): 653-659.
- [6] Wang JT, Mai ZS, Ding XW, *et al.* Research progress of nanometer drug delivery system based on tumor cell membrane[J]. *Med J Wuhan Univ* (武汉大学学报 医学版), 2020, **41**(6): 944-948.
- [7] Tian R, Wang ZY, Niu RF. Research progress in cell biomimetic drug delivery systems for tumor therapy[J]. *Chin J Clin Oncol* (中国肿瘤临床), 2021, **48**(13): 690-694.
- [8] Leng JK. The study on construction and anti-tumor effect of tumor cell membrane modified polydopamine nanoparticle drug-delivery system(肿瘤细胞膜修饰聚多巴胺纳米粒药物递送系统的构建及抗肿瘤研究)[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2022.
- [9] Yang HB, Yu ZY, Yan J, *et al.* Construction and evaluation of a nano-drug delivery system camouflaged by cancer cell membrane[J]. *J Shanxi Med Univ* (山西医科大学学报), 2022, **53**(2): 127-133.
- [10] Wang T. Nanoparticles wrapped in cancer cell membranes for targeted chemotherapy combined with photothermal therapy(癌细胞膜包裹的仿生纳米粒用于靶向化疗联合光热治疗)[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [11] Meng XZ, Wang JJ, Zhou JD, *et al.* Tumor cell membrane-based peptide delivery system targeting the tumor microenvironment for cancer immunotherapy and diagnosis[J]. *Acta Biomater*, 2021, **127**: 266-275.
- [12] Tang WX, Li X, Lyu M, *et al.* Cancer cell membrane biomimetic mesoporous nanozyme system with efficient ROS generation for antitumor chemoresistance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 5089857.
- [13] Wang HJ, Wang K, He LH, *et al.* Engineering antigen as photosensitizer nanocarrier to facilitate ROS triggered immune cascade for photodynamic immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2020, **244**: 119964.
- [14] Chen Z, Zhao PF, Luo ZY, *et al.* Cancer cell membrane-biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, **10**(11): 10049-10057.
- [15] Ji Y, Zhang ZT, Hou WJ, *et al.* Enhanced antitumor effect of icariin nanoparticles coated with iRGD functionalized erythrocyte membrane[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, **931**: 175225.
- [16] Liu X. Investigation on the anti-tumor activity of MLN4924 nano drug delivery system based on platelet membrane bionics (基于血小板膜仿生的MLN4924纳米药物递送系统的体外抗肿瘤活性研究)[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [17] Hu CM, Fang RH, Wang KC, *et al.* Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking[J]. *Nature*, 2015, **526**(7571): 118-121.
- [18] Poudel K, Banstola A, Gautam M, *et al.* Macrophage-membrane-camouflaged disintegrable and excretable nanoconstruct for deep tumor penetration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(51): 56767-56781.
- [19] Xue JW, Zhao ZK, Zhang L, *et al.* Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence[J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, **12**(7): 692-700.
- [20] Zhang LR, Li RT, Chen H, *et al.* Human cytotoxic T-lymphocyte membrane-camouflaged nanoparticles combined with low-dose irradiation: a new approach to enhance drug targeting in gastric cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 2129-2142.
- [21] Xie LX, Zhang CW, Liu M, *et al.* Nucleus-targeting manganese dioxide nanoparticles coated with the human umbilical cord mesenchymal stem cell membrane for cancer cell therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(8): 10541-10553.
- [22] Wang SY. Stem cell membrane coated isotretinoin for acne treatment(干细胞膜包裹异维A酸治疗痤疮的研究)[D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [23] Fan YF, Cheng J, Xu Y, *et al.* 5Z-7-oxozeaenol Delivered by Atp5c5-derived Exosomes for the Treatment of Osteoarthritis[J]. *Chin J BiochemMol Biol* (中国生物化学与分子生物学报), 2023, **39**(5): 706-714.
- [24] Sheng SP. Study on the application of functionalized apoptosome drug delivery system for precise delivery of tumors and photothermal immunotherapy(功能化凋亡小体载药系统用于肿瘤精准递送及光热—免疫联合治疗的研究)[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2022.
- [25] Qiu C, Han HH, Sun J, *et al.* Regulating intracellular fate of siRNA by endoplasmic reticulum membrane-decorated hybrid nanoplexes[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2702.
- [26] Kuhn V, Diederich L, 4th Keller TCS, *et al.* Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, *Anemia*[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, **26**(13): 718-742.
- [27] Zheng BD, Xiao MT. Red blood cell membrane nanoparticles for tumor phototherapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, **220**: 112895.
- [28] Gong JQ, Zhao JN, Wang YH, *et al.* Research progress on cell membrane-derived biomimetic drug delivery systems for cancer therapy[J]. *Her Med* (医药导报), 2022, **41**(12): 1810-1815.
- [29] Huang JW, Jiang CY, Luo YY, *et al.* A novel drug delivery system—red blood cell membranes biomimetic nanoparticles[J]. *J Zhongshan Univ Nat Sci Ed* (中山大学学报 自然科学版), 2019, **58**(5): 114-118.
- [30] Wang M, Yan WQ, Chu ML, *et al.* Erythrocyte membrane-wrapped magnetic nanotherapeutic agents for reduction and removal of blood Cr(VI)[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(25): 28014-28023.
- [31] Miao YQ, Yang YT, Guo LM, *et al.* Cell membrane-camouflaged nanocarriers with biomimetic deformability of erythrocytes for ultralong circulation and enhanced cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2022, **16**(4): 6527-6540.
- [32] Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and

- ultrastructure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012(210): 3-22.
- [33] Yue XT. Construction of platelet membrane modified PLGA-MSCs biomimetic nanoparticles and its repair effect on damaged endothelium(血小板膜修饰的间充质细胞-PLGA仿生纳米颗粒的构建及对损伤内皮的修复作用分析)[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [34] Ren DD. Construction of drug loading platform of platelet membrane bionic photothermal/chemotherapy synergistic therapy and its anti-tumor effect(血小板膜仿生的光热/化疗协同治疗载药平台的构建及抗肿瘤效果研究)[D]. Shanghai: Donghua University, 2021.
- [35] Zhang SY, He M, Sun C, *et al.* Construction of macrophage membrane-coated albumin nanoparticles and its drug delivery evaluation for glioma *in vitro*[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2022, **57**(8): 636-644.
- [36] Lu CH, Zheng JP, Ding YN, *et al.* Cepharanthine loaded nanoparticles coated with macrophage membranes for lung inflammation therapy[J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 2582-2593.
- [37] Zhang C, Zhang L, Wu W, *et al.* Artificial super neutrophils for inflammation targeting and HClO generation against tumors and infections[J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(19): e1901179.
- [38] Kallert SM, Darbre S, Bonilla WV, *et al.* Replicating viral vector platform exploits alarmin signals for potent CD8⁺ T cell-mediated tumour immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15327.
- [39] Liu B, Cao W, Cheng J, *et al.* Human natural killer cells for targeting delivery of gold nanostars and bimodal imaging directed photothermal/photodynamic therapy and immunotherapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, **16**(4): 756-770.
- [40] Deng GJ, Sun ZH, Li SP, *et al.* Cell-membrane immunotherapy based on natural killer cell membrane coated nanoparticles for the effective inhibition of primary and abscopal tumor growth [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(12): 12096-12108.
- [41] Wu LY, Zhang FQ, Wei ZH, *et al.* Magnetic delivery of Fe₃O₄@polydopamine nanoparticle-loaded natural killer cells suggest a promising anticancer treatment[J]. *Biomater Sci*, 2018, **6**(10): 2714-2725.
- [42] Pei XT. *Stem cell biology* (干细胞生物学) [M]. Beijing: Science Press, 2003: 4-15.
- [43] Muslimov AR, Timin AS, Bichaykina VR, *et al.* Biomimetic drug delivery platforms based on mesenchymal stem cells impregnated with light-responsive submicron sized carriers[J]. *Biomater Sci*, 2020, **8**(4): 1137-1147.
- [44] Li W, Tong JL, Xia GM, *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.
- [45] Mu XP, Li J, Yan SH, *et al.* siRNA delivery with stem cell membrane-coated magnetic nanoparticles for imaging-guided photothermal therapy and gene therapy[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, **4**(11): 3895-3905.
- [46] Wu HH. Construction of stem cell membrane derived biomimetic targeting carrier and its application in ischemic stroke therapy(基于干细胞膜的仿生靶向载体的构建及其对缺血性脑卒中治疗的研究)[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2022.
- [47] Hu MR, Chen T, Yang CQ, *et al.* Exosomes in the precision diagnosis and treatment of cancer[J]. *J Shanghai Univ Nat Sci Ed* (上海大学学报 自然科学版), 2017, **23**(2): 161-168.
- [48] 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.
- [49] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, **200**(4): 373-383.
- [50] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, **30**: 255-289.
- [51] Ren WJ, Li ZX, Qiu F. Research progress on traditional Chinese medicine affecting tumor therapy based on exosomes [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2022, **53**(22): 7234-7241.
- [52] Yu B, Wang K, Zhang ML, *et al.* Therapeutic effect of small extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells on retinal light injury and its mechanism[J]. *Chin J Exp Ophthalmol* (中华实验眼科杂志), 2023, **41**(1): 8-15.
- [53] Liao ZQ, Zhang R, Tang JF. Research progress of endoplasmic reticulum integrated membrane protein SEC62[J]. *Chem Life* (生命的化学), 2023, **43**(2): 247-256.
- [54] Zhao WN, Wang M, Zhang C, *et al.* Cancer cell membrane targeting and red light-triggered carbon monoxide (CO) release for enhanced chemotherapy[J]. *Chem Commun*, 2022, **58**(61): 8512-8515.
- [55] Hao WY. Hybrid cell membrane-based brain-targeted biomimetic nano-drug delivery system(双膜融合脑靶向仿生纳米递送系统的研究)[D]. Beijing: Academy of Military Sciences, 2022.
- [56] Wang DD, Dong HF, Li M, *et al.* Erythrocyte-cancer hybrid membrane camouflaged hollow copper sulfide nanoparticles for prolonged circulation life and homotypic-targeting photothermal/chemotherapy of melanoma[J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(6): 5241-5252.